

UNICANCER



Centre
Oscar Lambret

Centre Régional de Lutte
contre le Cancer



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Aspects cliniques et prise en charge des métastases cérébrales

E Le Rhun

22 septembre 2011

Particularités des localisations du SNC

- Contexte de maladie systémique le plus souvent évolutive et engageant parfois le pronostic.

(DiStefano 1979; Tsukada 1983; Engel 2003)

- Métastases cérébrales multiples dans 78% des cas.

(Evans 2004)

- Impact sur:

- le pronostic
- la qualité de vie

(Chang 2007, Meyers 1998, Shaw 2006)



Nécessité d'une intervention précoce

Incidence des métastases parenchymateuses

- Incidence sous estimée
- Probable \uparrow de l'incidence des localisations du SNC dans les années futures :
 - amélioration de la durée de survie des patients
 - utilisation de nouvelles molécules avec une mauvaise pénétration à travers la BHE

(Groves 2010)

Incidence des MC dans les cancers du sein

Population	Incidence	Délai	Références
Séries cliniques « tout type de cancer du sein »	10 – 15%	31 mois	Lin 2004, Arlsan 2011
Cohortes « HER2+ »	25 – 40%	14 à 16 mois	Stemmler 2004 Stemmler 2006; Lin 2007; Arlsan 2011
Cohortes « triple négatif »	14%	28,2 mois	Lin 2008; Arlsan 2011
Cohortes RH+, HER2-	?	23 à 40,5 mois	Arlsan 2011
Séries autopsiques « tout type de cancer du sein »	18 - 30%* *dont 25 à 30% asymptomatiques	X	Stemmler 2007; Heitz 2009

Pronostic

Population	Survie	Références
Séries cliniques « tout type de cancer du sein »	7,8	Arslan 2011
Cohortes « HER2+ »	5,5 – 17,5 mois	Brusky 2008
Cohortes « triple négatif »	3,7 - 6,6 mois	Niwinska 2009, Arslan 2011
Cohortes RH+, HER2-	7,5 à 11 mois	Niwinska 2009

- Facteurs de bon pronostic :
Age jeune (<60 ans), tumeur RH+, métastase unique, maladie systémique contrôlée, bon PS

(Diener West 1989, Altundag 2010)

Particularités des HER2+ (1)

- Incidence élevée métastases du SNC avec une maladie systémique stable au moment du diagnostic de MC dans 51% des cas. (Ono 2009)
- Hypothèses:
 - Amélioration de la survie des patientes HER2+ depuis l'introduction du trastuzumab
 - 97% de corrélation entre l'expression de HER2 dans la tumeur primitive et les MC. (Fuchs, 2002):
 - Difficultés du trastuzumab (148 kDa) à passer la BHE en l'absence de localisation du SNC (site sanctuaire)?
 - Affinité des cellules HER2+ pour le SNC?

Particularités des HER2+ (2)

- Incidence des MC identiques dans les cancers HER2+, traités ou non par trastuzumab

TABLE 2
Association between Trastuzumab Use and Central Nervous System Metastases

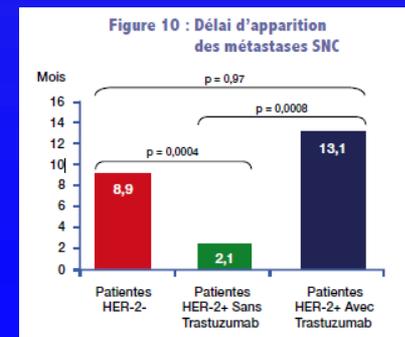
CNS mets	No. of patients (%)		% difference (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value
	Receiving trastuzumab (n = 79)	Not on trastuzumab (n = 264)					
All CNS mets	38/79 (48.1)	123/264 (46.6)	1.5 (-11-14.1)	1.06 (0.64-1.75)	0.90	0.91 (0.44-1.88)	0.79
Brain mets	34/79 (43.0)	104/264 (39.4)	3.6 (-8.7-11.1)	1.16 (0.70-1.93)	0.60	0.85 (0.40-1.81)	0.67
Leptomeningeal mets	19/79 (24.1)	44/264 (16.7)	7.4 (-3.1-17.8)	1.58 (0.86-2.91)	0.14	1.59 (0.85-2.96)	0.14

95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio; CNS: central nervous system; mets; metastases.

(Lai 2004)

- Délai d'apparition des MC (p=0,0008)
 - HER2+ traité par T: 13,1 mois
 - HER2-: 8,9 mois
 - HER2+ non traité par T: 2,1 mois

(Dawood 2010)



Particularités des HER2+ (3)

- Intérêt d'un dépistage systématique (Niwinska 2010)

80 patients HER2+ métastatiques;

- groupe 1: 29 patientes WBRT en cas de MC non symptomatiques découvertes sur des IRM de screening systématiques

- groupe 2: 52 patientes WBRT en cas de MC symptomatiques

	Groupe 1	Groupe 2	P
SSP	17 mois	19,9 mois	0,58
Tps entre évol syst et dg MC	9 mois	15 mois	0,11
Survie après dg MC	9 mois	8,78 mois	0,80
Cause neurologique de DC	16%	48%	0,009

- Intérêt d'une WBRT prophylactique?

Objectifs du traitement

Contrôle de la maladie pour :

- Améliorer/maintenir la qualité de vie
 - *Soulager les symptômes*
 - *Prévenir la progression symptomatique*
- Prolonger la survie

Stratégies thérapeutiques

- Chimiothérapie / thérapies ciblées
- Moment de l'instauration des traitements systémiques

Traitements systémiques

- Jusqu'à présent, le plus souvent après WBRT

- Agents pouvant traverser la BHE

- Agents spécifiques des cancers du sein :

Choix de l'agent selon les ttt antérieurs

Taux de réponse cérébrale/systémique similaires dans 50% des cas (Rosner 1986)

Possibilité d'utiliser des agents ayant déjà montré une efficacité lors du traitement de localisations systémiques (sanctuaire SNC)?

- Autres particularités: traitements associés

Chimiothérapies

CT systémique après WBRT

- 420 patients consécutifs présentant un cancer du sein avec MC recrutés entre 2003 et 2009.
- 4 groupes: luminal A, luminal B, HER2 et triple-négatif.

Niwinska 2010

	Survie groupe <u>AVEC</u> chimiothérapie après WBRT	Survie groupe <u>SANS</u> chimiothérapie après WBRT	p
Ensemble des patients	10 mois	3 mois	<0,0001
Triple négatif	4 mois	3 mois	0,16
Luminal A	12 mois	3 mois	0,003
Luminal B	15 mois	2 mois	<0,0001
HER2+	13 mois	4 mois	<0,0001

Efficacité des chimiothérapies dans les métastases cérébrales de cancer du sein

Taux de réponse entre 18 et 68%

Protocole	Nb patients	Taux de réponse (%)	Référence
CFP/CFP-MTX-Vincristine/MTX-vincristine-prednisolone/CA	100	50	Rosner, 1986
Cisplatine + VP16	22	55	Cocconi, 1990
CMF/CAF	22	59	Boogerd, 1992
Paclitaxel	152	35	Freilich, 1995
Cisplatine + etoposide	56	38	Franciosi, 1999
Epirubicine/Docetaxel	92	68	Crivellari, 2001
Topotecan	16	38	Oberhoff, 2001
TMZ + cisplatine	32	31	Christodoulou, 2005
MTX IVHD	32	28	Lassman, 2006
TMZ + capecitabine	24	18	Rivera, 2006
Capecitabine	7	43	Ekenel, 2007

(Tomasello 2009)

Principales chimiothérapies utilisées pour le traitements des MC des cancers du sein

- Peu d'agents ont été étudiés dans des études de phase I/II (temozolomide, liposomal doxorubicin, topotecan, capecitabine, cisplatine)

- **Capécitabine**

case reports ou petites séries: la capécitabine pourrait présenter une activité antitumorale sur les MC de cancer du sein, avec des réponses complètes et durables, y compris chez des patients lourdement prétraitées

(Ekenel 2007, Fabi 2006, Wang 2001, Siegelman-Danieli 2003)

Etude RADEX ML22203

Etude en ouvert, de phase II évaluant un traitement par Xeloda® en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec des métastases cérébrales en progression après radiothérapie (WBRT)



- Etude pilote de phase II
- Patients HER 2+: Herceptin
- Objectif principal : taux de PFS à 4 mois

- TMZ

Bon passage de la BHE, mais pas de réponse significative en monothérapie chez les patientes atteintes de métastases cérébrales de cancer du sein

(Abrey 2001, Friedman 2003)

- Topotecan

Bon passage de la BHE, concentration efficace de son métabolite actif dans le LCR.

(Blaney 1993)

Etude pilote sur 24 patientes avec nouveaux diagnostics de MC:

16 patientes évaluable

37% de réponse SNC et 31 % de stabilité;

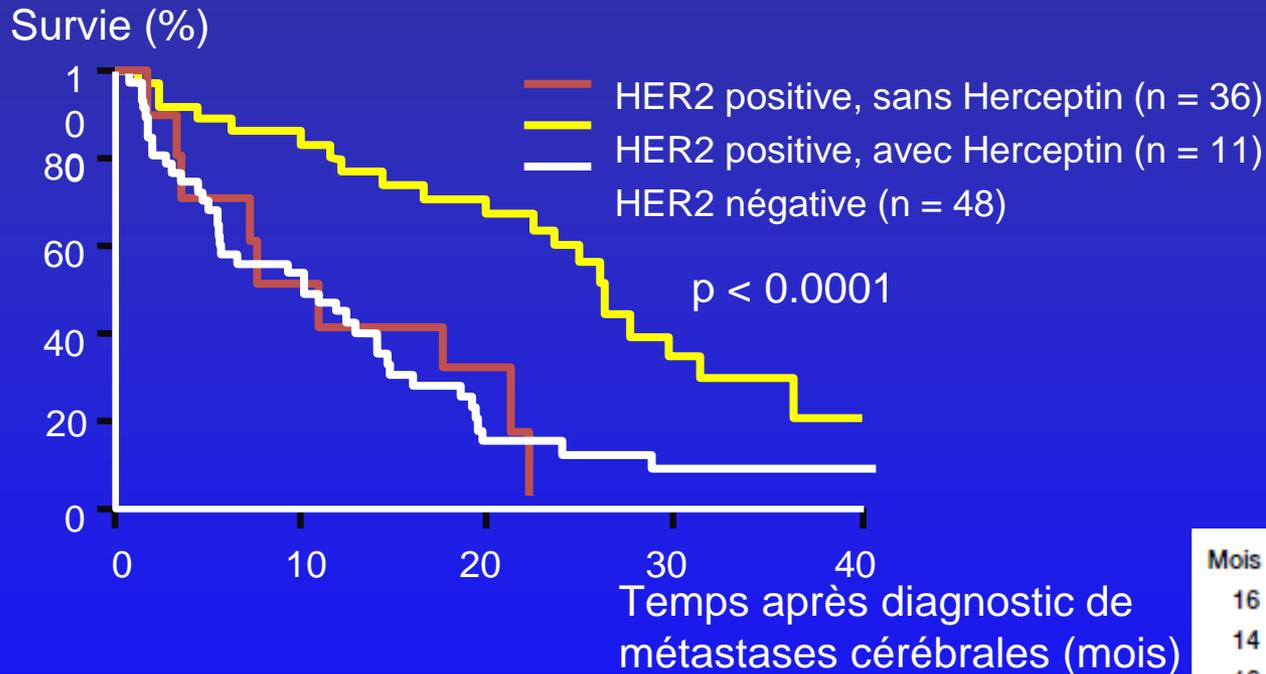
médiane de survie globale de 6,3 mois;

profil de tolérance acceptable avec toxicités surtout hématologiques .

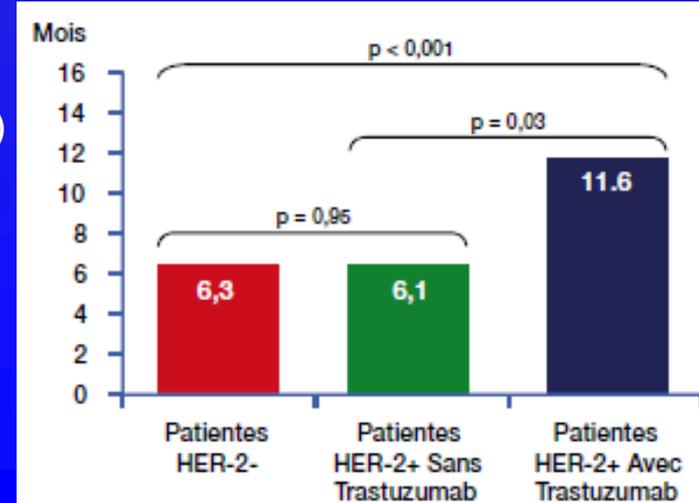
(Oberhoff 2001)

Thérapies ciblées

Influence du Trastuzumab sur la survie: *Analyse rétrospective US*



Kirsch et al. 2005



Délai de survie depuis le diagnostic de MC chez les patients traitées par Trastuzumab

(Leyland-Jones 2009, Pienkowski 2009)

Référence	Nb de patients	OS médiane avec T (mois)	OS médiane sans T (mois)	P
Bartsch 2007	53 MBC	21	9 si CT, 3 si pas de ttt syst	<0,001
Kirsch 35	47 MBC	26	9	<0,0001
Church 2008	26 MBC	11,9	3	0,05
Brufsky 2008	332 MBC	17,5	5,5	NR
Dawood 2008	280 invasive BC	11,6	6,1	0,03
Verma 2007	52 MBC	11,2	NR	NR
Nam 2008	56 MBC	12,8	4,0	0,0011
Lai 2004	343	24,9	26,3	0,70
Park 2008	78 MBC	13,6	5,5	<0,001
Sawrie 2007	50	Approx 16	Approx 8	0,25

Lapatinib?

NCI-6969

- Etude de phase II
- 39 patientes HER2+ avec MC évolutives ttt préalable par Trastuzumab (39/39) et par WBRT (37/39)
- Lapatinib 750mg X2/j - IRM tous les 8 semaines
- Objectif principal: réponse objective (RC + RP) (RECIST)

Taux de réponse	% (n)
Réponse complète	0 % (0/39)
Réponse partielle	2,6 % (1/39)
Maladie stable \geq 16 semaines	15,4% (6/39)

- Bonne tolérance
- Taux de réponse CNS similaire à celui observé dans les atteintes systémiques dans les phases II chez patientes réfractaires au trastuzumab
- Résultats décevants en terme de réponse objective, mais selon analyse volumétrique (n=34):
 - 3 réponses \geq 30% et 7 réponses de 10 à 30%

EGF105084

- Etude multicentrique de Phase II,
- Patientes ayant un cancer du sein HER2 positif avec MC
- En progression (MC) après Trastuzumab et radiothérapie cérébrale
- Objectif principal: réponse objective (réduction volumétrique $\geq 50\%$)

**Lapatinib en
monothérapie**
750 mg x 2/j
N=242

**Progression au niveau
du SNC**

**Bras
extension:
lapatinib
1250 mg/j +
capécitabine
2000 mg/m²/j
N=51**

Lapatinib seul (n= 242):

Lin 2009

Réduction du volume tumoral SNC sous lapatinib	% (n)
Réduction > 50 % du volume tumoral	6 % (15/237)
Réduction > 20 % du volume tumoral	21 % (50/236)

42% (102 patients) de stabilisation à 8 semaines
SSP neurologique médiane : 15,1 semaines

Extension Lapatinib + Capecitbaine seul (n= 50):

Meilleure réponse	Patients, n (%)
Réponse Complète	0 (0)
Réponse Partielle	10 (20)
Maladie Stable*	20 (39)
Réduction du volume des lésions du SNC	
≥ 50% réduction volume tumeur SNC	10 (20%)
≥ 20%* réduction volume tumeur SNC	18 (37%)

SSP médiane en cas de réduction du volume tumoral: 4,6 mois

* ≥ 8 semaines

Studies of L+C for HER2+ Breast Cancer Brain Metastases

Study	Regimen	N	Prior chemo	Prior RT	Response criteria	CNS ORR	TTP/PFS	OS
Lin et al CCR 2009*	L + cape	50	81% with ≥2 T+chemo; PD on lapatinib monotherapy	100%	50% vol NSS, steroids, lack of non- CNS PD	20%	3.6 mo	NR
Boccardo et al, ASCO 2008 (LEAP)	L + cape	138	Prior T required	NR	Investigator- assessed on survey	18%	Median time on study 2.8 mo	NR
Sutherland et al, Br J Ca 2010 (LEAP)	L + cape	34	82% with ≥2 chemo for MBC; prior T required	94%	RECIST	21%	5.1 mo	NR
Metro et al, Ann Oncol 2011	L + cape	22	Median of 2 prior T-based tx for MBC	86%	WHO	32%	5.1 mo	27.9 mo
Lin et al, 2011 <i>submitted*</i>	L+ cape	13	Prior T required	100%	50% vol, NSS, steroids, lack of non- CNS PD	38%	NR	NR

L: lapatinib C: capecitabine T: trastuzumab

*Prospective trial

Perspectives ttt systémiques

- Anti-HER2 +/- EGFR:

Combinaisons lapatinib + trastuzumab (Stomiolo 2008)

Trastuzumab emtansine (T-DM1) (Burris 2011)

Pertuzumab (Gelmon 2008, Baselga 2008)

Neratinib (Burstein 2008)

Afatinib (Giacone 2011)

- Anti angiogéniques:

Bevacizumab (Labidi 2009)

Pazopanib (Slamon 2008, Gril 2011)

- Autres:

Temsirolimus (Chan 2005)

Tanespimycine (Stopek 2007)

Intérêt des traitements systémiques
concomitants à la WBRT?

Combinaison RT-CT?

- La RT augmente la perméabilité de la BHE et améliore la diffusion dans le SNC des chimio et thérapies ciblées (réduction de l'expression de la P-gp)

(Reinhold 1990; Mima 1999, Van Vulpen 2002)

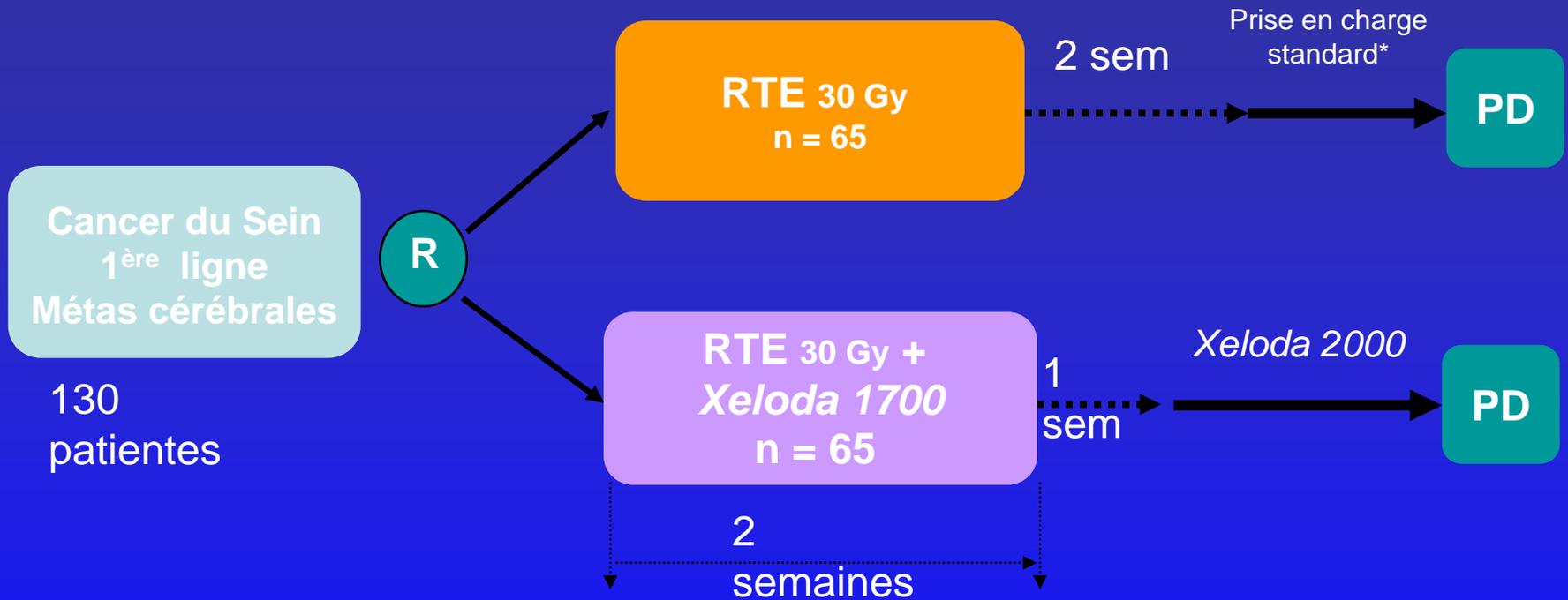
- Mais problèmes de toxicité liés à la WBRT

Capecitabine et RT conco

- Données précliniques en faveur d'une synergie entre capecitabine et RT.
- Série rétrospective de 5 patientes recrutées entre 2003 et 2005 et traitées de façon concomitante par capecitabine 1 000 mg/m² X2 par jour + WBRT (30Gy, 10f) puis capecitabine
- Résultats:
 - 1 réponse complète, 2 réponses partielles, 1 stabilité
 - (1 patient non évaluable en raison d'un DC précoce un mois après la RT: troubles respiratoires dans un contexte de sepsis)
 - médiane de survie globale: 6,5 mois
 - bonne tolérance (Sd mains pieds de grade 3 chez un patient)

Chargari, 2009

XERAD : Design



- * Capecitabine, 5FU et UFT non acceptés
- Patients HER 2+ : Herceptin dans les 2 bras (Lapatinib non accepté)
- **Objectif principal** : démontrer la supériorité de l'association RTE – capecitabine suivie par un traitement d'entretien par capecitabine, par rapport à la RTE en terme de meilleure réponse objective (RC+RP) au niveau cérébral
- Relecture centralisée par un expert indépendant.

Autres chimiothérapies et RT concomitante

- Temozolomide + WBRT:
Plusieurs phases II chez des patients avec MC de cancers primitifs divers:
 - Bonne tolérance
 - Résultats intéressants en termes de taux de réponse radiologique et fonctionnel, de qualité de vie et de survie sans progression
 - Pas de modification de la survie globale des patients

(Antonadou 2002, Kouvaris 2007, Addeo 2008)
- Topotecan + WBRT: phase I/II dans les MC de cancers divers, association bien tolérée. ((Mirmiran 2007)
- Gemcitabine + WBRT: phase I dans les MC de cancer du sein, tolérance acceptable (Maraveyas 2005). Phase II en cours dans une population de MC secondaires à des cancers primitifs divers.

Trastuzumab et RT concomitante

- Etude rétrospective sur 31 patientes, recrutées entre 2001 et 2007, avec cancer du sein HER2+ en évolution cérébrale traitée par WBRT (30 Gy, 10f) + trastuzumab (2 mg/kg/semaine ou 6 mg/kg/21j) concomitant puis trastuzumab en entretien
- Résultats:
 - âge médian: 55 ans (38 – 73), PS 0 à 2
 - réponses radiologiques pour 23 patients (74,2%) (complète pour 6 patients: 19,4%)
 - Réponses cliniques pour 27 patients (87,1%) (réponse complète pour 23 patients: 74,2%)
 - SSP neurologique: 10,5 mois (2 – 27)
 - Survie médiane 18 mois (2 – 65) après début de la WBRT
- Bonne tolérance, taux de réponse encourageant

Capécitabine lapatinib RT concomitant

- 1 cas clinique de MC de cancer du sein HER2+ traité par WBRT, lapatinib et capécitabine concomitant avec une réponse radiologique complète

Abboud 2010

Bevacizumab RT concomitant

Place des traitements systémiques
avant la WBRT?

- Toxicité à court, moyen et long terme de la WBRT, avec en particulier un risque de troubles cognitifs
- Un traitement systémique d'emblée chez des patientes avec MC devrait permettre :
 - *Un traitement concomitant des métastases extra-cérébrales*
 - *Un report de la radiothérapie encéphalique totale et des toxicités associées*

a FNCLCC phase II study with lapatinib and capecitabine in patients with brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer before whole brain radiotherapy

Thomas BACHELOT, Gilles ROMIEU, Mario CAMPONE, Véronique DIERAS, Claire CROPET, Florence DALENC, Marta JIMENEZ, Emilie LE RHUN, Jean-Yves PIERGA, Anthony GONCALVES, Marianne LEHEURTEUR, Julien DOMONT, Maya GUTIERREZ, Hervé CURE, Jean-Marc FERRERO, **Catherine LABBE- DEVILLIERS**



45 patients included from April 2009 to August 2010
44 patients evaluable for efficacy
43 patients evaluable for primary endpoint

Simon's optimal two-stage design

Time of analysis: April 2011
Median follow up: 14.1 months (range: 2.2-20)

LANDSCAPE : Phase II ; patientes avec cancer du sein HER2+ avec métastases cérébrales

Critères d'inclusion :

- Femme ou homme avec maladie stade IV et ≥ 1 lésion cérébrale mesurable (>1 cm)
- ECOG PS 0-2
- IHC3+ ou FISH
- Prétraités par trastuzumab
- Métastases cérébrales non prétraitées par radiothérapie ou radio chirurgie

Lapatinib
1250 mg /jour

Capecitabine
2000 mg/m²/J
J1-J14 cycle de 21J

PD

Radiothérapie

Evaluation clinique toutes les 3 semaines

Imagerie cérébrale et systémique toutes les 6 semaines

Critères Composites de Réponse cérébrale

	RC	RP	Stabilisation	Progression
Critères qualitatifs	tous	tous	tous	Au moins un
Lésions cérébrales (MRI volumétrique)				
Lésion cible	RC	↓ vol ≥ 50%	↓ vol < 50% ↑ vol < 40%	↑ vol ≥ 40%
Lésion non cible	aucune / RC	aucune / pas de progression		Progression
Nouvelle lésion	aucune			oui
Corticostéroïdes	Dose constante ou ↓			↑ Dose
Signes/symptômes neurologiques	Stables ou amélioration			Nouveaux ou aggravation
Maladie systémique (RECIST)	Pas de progression			Progression

Caracteristiques Patientes (n=45)

Age median age, ans (bornes)	56 (35-79)
< 60 ans, n (%)	26 (57.8)
ECOG PS, n (%)*	
0	17 (38.6)
1	25 (56.8)
2	2 (4.5)
Recepteurs hormonaux, n (%)*	
ER + et/ou PR+	22 (50)
ER- et PR-	22 (50)

*1 valeur manquante

Caracteristiques Patientes (n=45)

Intervalle libre sans maladie median, mo. (range)	34.2 (0-205)
Delai médian entre la première rechute métastatique et l'inclusion, mois. (range)	9.7 (0-114)
Extension de la maladie cérébrale	
Nbre median de lésions cérébrales (range)	3 (1- >25)
1 lesion cérébrale , n (%)	6 (13.3)
Patientes avec SSN à l'inclusion, n (%)	25 (55.6)
Extension de la maladie, extra-cérébrale, n (%)	
Pas de lésion extra-cérébrale	7 (15.6)
Hépatique	22 (48.9)
Pulmonaire	16 (35.6)
3 sites ou plus	14 (31.1)
Traitement antérieur par trastuzumab, n (%)	
Pas de trastuzumab	3 (6.7)
Adjuvant seulement	11 (25)
Métastatique +/- adjuvant	31 (68.9)

Résultats :

1- Réduction volumétrique des MC

29 des 43 patientes évaluables pour ce critère ont présenté une réduction volumétrique des lésions cérébrales $\geq 50\%$

→ **CNS-OR : 29/43 = 67.4% (95% CI: 52-81)**

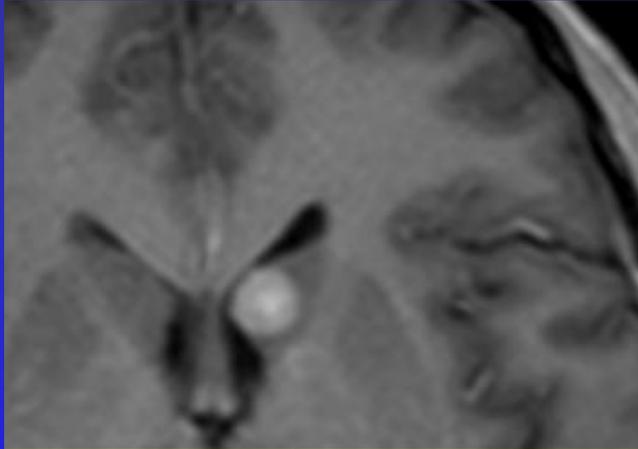
Modification du volume des lésions cérébrales	n = 43 (%)	
Réduction $\geq 80\%$	9	(20.9)
Réduction 50- <80%	20	(46.5)
Réduction 20- <50%	6	(14)
Réduction > 0- <20%	2	(4.7)
Progression*	6	(14)

Amélioration des SSN : 14/24[£] = 58.3% (95% CI: 36.6-77.9)

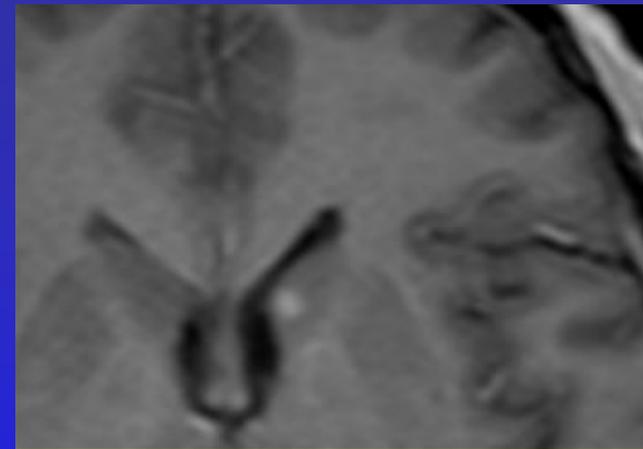
* 2 patientes ont présenté une progression extra-cérébrale

[£] 25 patientes avec SSN à l'inclusion - 1 pte non évaluable = 24 pts

49-year-old patient, left breast cancer w synchronous metastases: Oct. 2008
Bone and liver mets: trastuzumab + paclitaxel
Multiple brain mets: June 2009



June 24, 2009



September 14, 2009

Volumetric reduction: 87%

CNS progression : October 2009

WBR : November 2009

2- Taux de RO extra-cérébrale (critères RECIST)

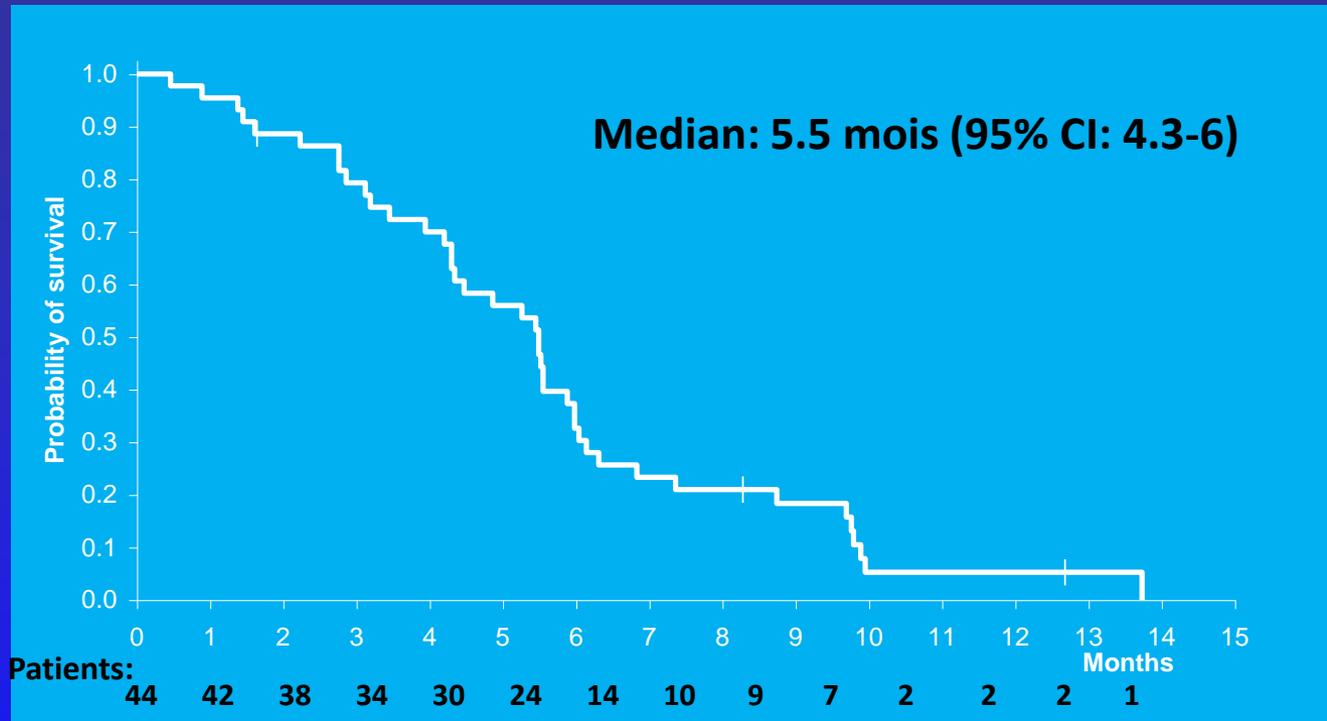
RO extra-cérébrale : 15/35 = 42.9% (95% CI: 26-61)

Evaluation Extra-cérébrale (RECIST)	n = 35 (%)	
Réponse complète	1	(2.9)
Réponse partielle	14	(40)
Maladie stable	16	(45.7)
Progression	4	(11.4)

Sur 44 patientes évaluables pour l'efficacité :

- **7 patientes n'avait pas de maladie extra-cérébrale**
- **2 patientes n'avait pas de lésion mesurable**

3- Survie sans progression



Site de première progression

n = 43 (%)

Cérébrale

32 (73.4)

Extra cérébrale

3 (7)

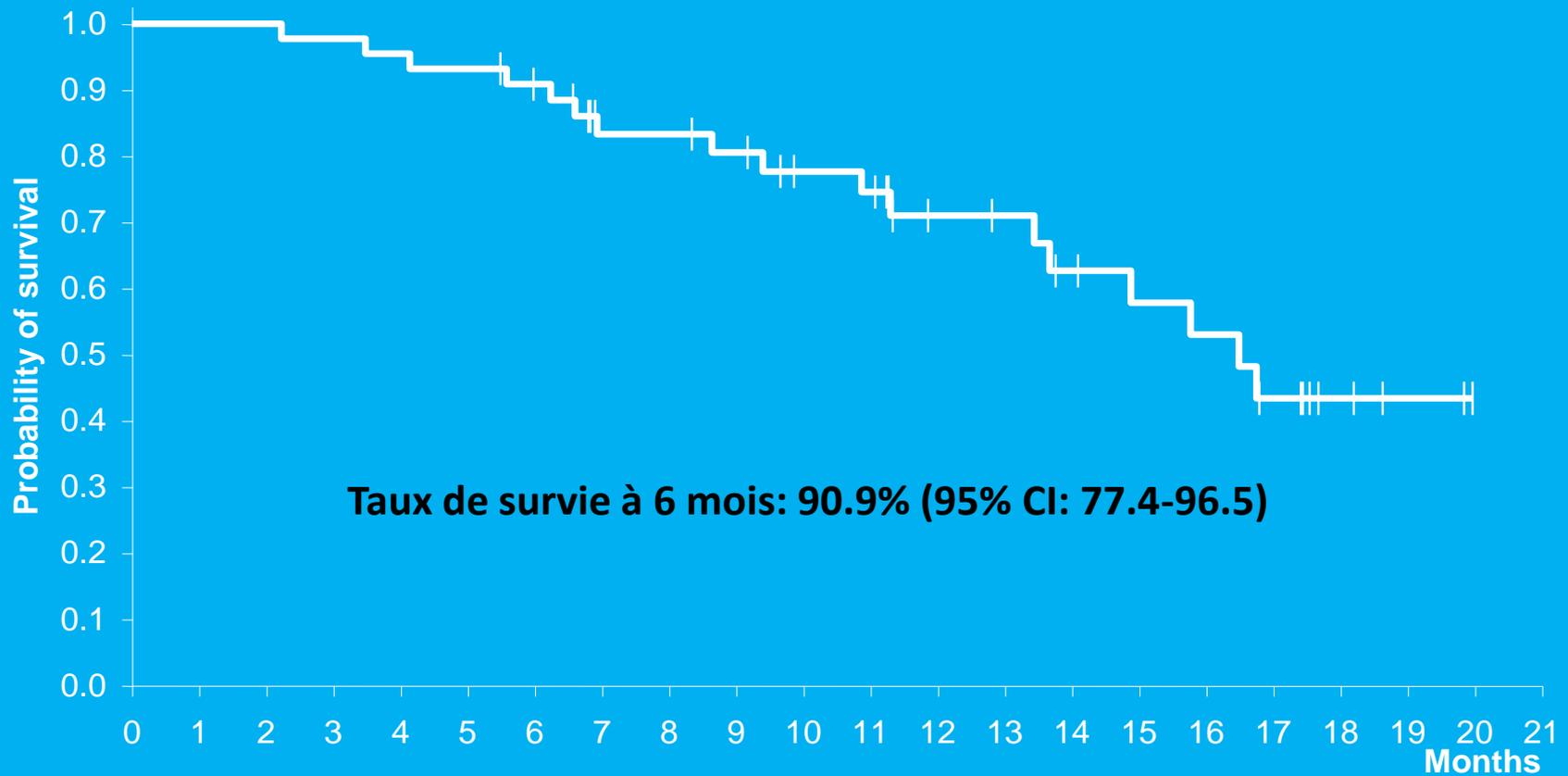
Concomitant cérébrale & extra cérébrale

5 (11.6)

4- Délai médian jusqu'à radiothérapie encéphalique (WBRT)

- Données disponibles pour 43 patientes
 - Au moment de l'analyse, 32 (74.4%) avaient reçu une WBR
- Délai médian jusqu'à WBRT : 7.8 mois (95% CI: 5.4-9.1)

5- Taux de survie à 6 mois



Patients:

44 44 44 43 42 41 38 31 31 29 25 24 18 17 14 12 11 8 4 2

6- Evénements indésirables

Incidence, n (%)	n = 45	
Grade	Any	3/4
Patientes ayant présenté ≥ 1 EI grave	14 (31.1)	
Evénements indésirables les plus fréquents		
Diarrhées	38 (84.4)	9 (20)
Syndrome main-pieds	34 (75.5)	9 (20)
Fatigue	22 (48.9)	6 (13.3)
Rash	11 (24.4)	2 (4.4)
Nausées	23 (51.1)	1 (2.2)
Augmentation de la Bilirubine	21 (46.6)	1 (2.2)
Vomissements	16 (35.5)	1 (2.2)
Stomatite	13 (28.9)	1 (2.2)
Réduction de dose liée à un/des EI	<i>Lapatinib</i>	17 (37.8)
	<i>Capecitabine</i>	26 (57.8)
Arrêt de traitement lié à un/des EI	3 (6.7)	

Pas de décès toxique

Conclusions de l'étude Landscape

Chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2+ venant d'être diagnostiquées comme présentant une progression métastatique cérébrale avec un PS conservé :

- **L+C présente une activité clinique importante**
 - Taux de réponse en terme de réduction volumétrique cérébrale de 67% (95% CI: 51-81)
 - TTP médian de 5.5 mois
- **Cette association nécessite de plus amples évaluations**
 - Etude de phase III

Conclusions

- Métastases SNC très fréquentes, incidence en augmentation
- Nouvelles perspectives:
 - Nouveaux agents
 - Intérêt des traitements systémiques avant la WBRT (tox, QOL) dans certaines populations
 - Intérêt d'un dépistage précoce (bilans systématiques) et d'une prévention?

Etude CEREBEL (EGF111438)

Schéma de l'étude

- Patientes HER2+, cancer du sein métastatique
- Après traitement par anthracycline ou taxane
- Absence de métastases cérébrales à l'inclusion confirmé par IRM

Stratification

- Nombre de ligne(s) antérieure(s) pour maladie métastatique (0 / ≥ 1)
- Traitement antérieur par trastuzumab (O/N)

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

n = 650



Lapatinib

1250 mg /jour

Capécitabine

2000 mg/m²/J
J1-J14 cycle de 21J

Trastuzumab / 3 semaines

Capécitabine

2500 mg/m²/J
J1-J14 cycle de 21J

Progression:
Suivi pour la
survie

Objectif principal : incidence de métastases cérébrales
comme 1er site de récive