

**THERAPIES CIBLEES
DES CANCERS DU SEIN :
SITUATION ACTUELLE**

Pierre KERBRAT



TRAITEMENTS MEDICAUX DES CANCERS

<u>CIBLES</u>	<u>METHODES</u>
Récepteurs hormonaux	Hormonothérapie (1896)
A D N	Chimiothérapie (1946)
Molécules Voies d'activation	Thérapies ciblées (XXI ^{ème} siècle)

LE CONCEPT DE CIBLE : DEFINITION

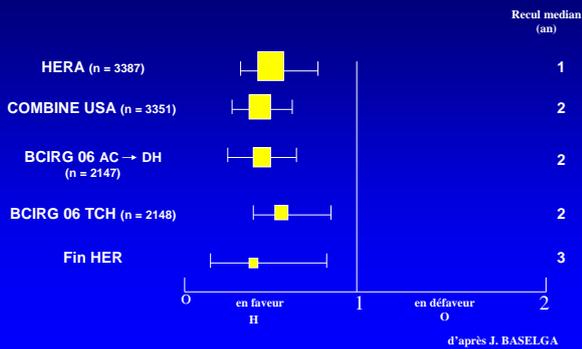
Une thérapie ciblée suppose une cible identifiée nécessaire à la croissance sélective de la tumeur, visée par le médicament sans mécanismes compensatoires tumoraux.

D'après St HAMILTON
M.D Anderson, Houston

CIBLES : CLASSIFICATION

- 1/ membranaires : GF-R
- 2/ cytoplasmiques : Transduction du signal
- 3/ nucléaires : PARP
- 4/ extracellulaires : Angiogénèse
: Stroma (os)

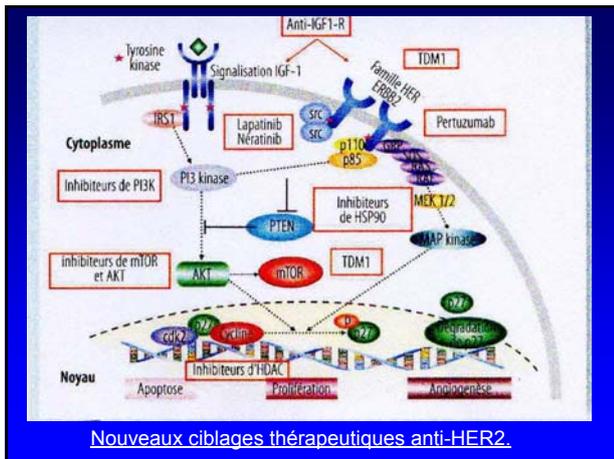
ESSAIS ADJUVANTS «HERCEPTIN®»



TRAITEMENT ADJUVANT PAR TRASTUZUMAB

QUESTIONS

1. Durée optimale : HERA, PHARE, PERSEPHONE, Short HER
2. Bénéfice pour les petites tumeurs (< 1cm, N(-))
3. Facteurs prédictifs, liens avec Topo 2 isomérase
4. Chimiothérapie
 - quel protocole : Taxanes, Anthracyclines, autres?
 - séquentiel ou concomitant (PACS 04)
5. Association
 - avec Lapatinib : ALTTO
 - séquentiel avec Bevacizumab : BETH



TRASTUZUMAB / LAPATINIB

- 296 patientes en progression sous trastuzumab (en moyenne 3 régimes)
 - ↳ lapatinib 1500mg/j
- R
 - ↳ lapatinib 1000mg/j + trastuzumab 2mg/kg/s
- Objectif PFS
- Résultats LT > L
 - PFS (HR = 0,73)
 - bénéfice clinique % : 24,7 Vs 12,4
 - survie globale : tendance (HR=0,75)
 - toxicité cardiaque faible (5,4% Vs 2,1%)

D'après K.L. BLACKWELL
J. Clin. Oncol. 2010; 28:1124-1130

CT + ANTI-HER2 : ESSAI NEO-ALTTO

- 455 patientes T>2 cm, M₀, HER2(+)
- R
 - ↳ Lapatinib (1500 mg/j)
 - ↳ Trastuzumab hebdo
 - ↳ Lapatinib (1000 mg) + T
- ↳ Taxol 80 mg/kg/s+
 - ↳ L
 - ↳ T 12s
 - ↳ L+T

Efficacité (ref T) %	L	I	L+T
pCR	24,7 (NS)	29,5	51,3 (S)
pCR locorégionale	20 (NS)	27,6	46,9 (S)
pCR RH (+)	16,2 (NS)	22,7	41,6 (S)
R.O (6 sem)	52,6	30,2	67,1

D'après J. BASELGA
San Antonio BCS, décembre 2010

ANTICORPS ANTI HER 2

1. PERTUZUMAB

- cible le domaine extracellulaire de HER 2 et empêche l'hétérodimérisation (epitope différent de Tz)
- synergie possible avec Tz
- pourrait reverser la résistance au Trastuzumab : réponses partielles 16/66, 17 longues stabilisations

2. ERTUMAXOMAB

- cible HER 2 et CD 3 → phagocytose des cellules tumorales
- réponses en phase I

ASSOCIATION ANTI-HER 2 : ESSAI NEOSPHERE

- 417 patientes avec cancer localisé, évolué ou inflammatoire, M₀

- Etude de l'association : Trastuzumab + Pertuzumab



- Résultats

	TH	THP	HP	TP
pCR sein %	29	45,8	16,8	24
pCR N(-) %	21,5	39,3	11,2	17,7
CR+PR+SD%	100	99,1	92,5	97,9

D'après L. GIANNI
San Antonio BCS, décembre 2010

TRASTUZUMAB - DM1

- Couplage T- Maytansine (DM1) antimicrotubule
- Activité
 - sur xénogreffe
 - phase I = DLT thrombopénie
- Rapport préliminaire de phase II : 3,6 mg/kg / 3 semaines chez 112 patientes résistantes à T, lapatinib ou aux deux
 - RR : 25%
 - bénéfice clinique : 38%
 - SSP mediane : 5 mois

D'après C. VOGEL
ASCO 2009 : A 1017

ANTI HER 2 + HORMONOTHERAPIE (1)

1. TRASTUZUMAB + ANASTROZOLE (TANDEM)
- 207 patientes ménopausées RH ⊕ HER2 ⊕, 1^{ère} ligne
 - R
 - (104) = ANA
 - (103) = ANA + TZ
 - Résultats
 - Bénéfice en PFS : 4,8 vs 2,4 mois
5,6 vs 3,8 mois si RH ⊕ confirmé
 - Bénéfice clinique : 42,7% vs 27,9%
 - Bénéfice en réponse : 20,3% vs 6,8%
 - Pas de bénéfice en survie à 2 ans : 57% vs 50%
 - Commentaire : Population peu hormonosensible

D'après B. KAUFMAN
J. Clin. Oncol. 2009 ; 27:5529-5537

ANTI HER 2 + HORMONOTHERAPIE (2)

2. LAPATINIB + LETROZOLE
- 219 patientes ménopausées RH ⊕ HER2 ⊕, 1^{ère} ligne (population 1286ptes)
 - R
 - (108) = LET
 - (111) = LET + LAP (1500mg)
 - Résultats
 - Bénéfice en progression HR : 0,71
 - Bénéfice en SSP : 8,2 vs 3 mois
 - Bénéfice clinique : 48% vs 29%
 - Pas de bénéfice en survie
 - Pas de bénéfice chez les patientes HER2 (-)

D'après S. JOHNSTON
J. Clin. Oncol. 2009 ; 27 : 5538-5546

INHIBITEURS EGF + AUTRES VOIES

- LAPATINIB (TYVERB*)
- CETUXIMAB (ERBITUX*) : activité faible
sauf triples négatifs avec carboplatine ?
- CANERTINIB : inhibiteur irréversible de la famille EGFR
étude en cours
- NERATINIB : inhibiteur irréversible EGFR - HER 2
 - SWABY : avec Tz RR = 29% Bénéfice clinique = 39%
 - CHOW : avec TXL RR = 63% SSP= 40 semaines (ASCO 2009)
 - pas de toxicité cardiaque

Thérapies ciblées des cancers du sein : situation actuelle -05-2011



The New York Times
December 16, 2010

F.D.A. Rejects Use of Drug in Cases of Breast Cancer

By ANDREW POLLACK

The Food and Drug Administration on Thursday moved to revoke the approval of the widely used drug Avastin as a treatment for breast cancer, saying that new studies did not confirm that the medicine was helping patients.



Avastin is still approved for colorectal and other cancers.

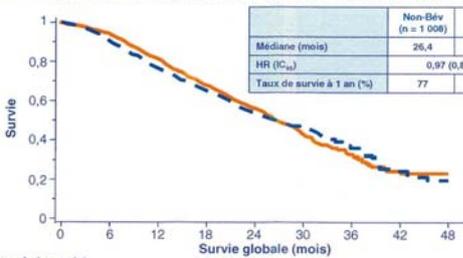
META-ANALYSE DES ESSAIS AVASTIN* (1^{ère} ligne)

	E2100 (n=722)		AVADO (n=488)		RIBBON 1 (CAP) (n=1237)		RIBBON 1 (TAX/A) (n=1237)	
	NON B	B	NON B	B	NON B	B	NON B	B
SSP (mois)	5,8	11,3	7,9	8,8	5,7	8,6	8	9,2
HR stratifié	0,48		0,62		0,69		0,64	
P	< 0,0001		0,0003		0,0003		< 0,0001	

Total SSP (mois) 6,7 v 9,2

D'après J. O'SHAUGHNESSY
ASCO 2010 A.1005

Méta-analyse de trois essais randomisés de bévacizumab et de première ligne de chimiothérapie (4) : survie globale, ensemble de la population poolée



	Non-Bév (n = 1 008)	Bév (n = 1 439)
Médiane (mois)	26,4	26,7
HR (IC _{95%})	0,97 (0,86-1,08)	
Taux de survie à 1 an (%)	77	82

Survie

Survie globale (mois)

— Non-Bév 1 008 892 746 621 426 178 51 19 8
— Bév 1 439 1 333 1 127 916 591 204 55 23 5

La Lettre de Cancérologie

ASCO 2010 - D'après O'Shaughnessy J et al. abstr: 1005 actualité

CRITIQUES DE L'ESSAI E 2100

- 1/ T. FOJO (Lancet Oncology 2010 ; 11 : 1117-19)
 - comment un bénéfice de 15,7% en taux de réponse, peut-il doubler la survie (11,3 mois Vs 5,9) ?
 - "l'explication la plus simple est que les données de PFS sont incorrectes"
- 2/ A. BUZDAR (Lancet Oncology 2011 ; 12 : 316-318)
 - défauts majeurs de l'essai E 2100 (FDA-ODAC)
- 10% des patientes sans imagerie de base
 - 34% des patientes non suivies jusqu'à progression
 - 50% des patientes : discordances lors de la relecture

CT + AVASTIN* : ETUDE ATHENA

- étude ouverte en 1^{ère} ligne métastatique
- bevacizumab (2 ou 3 w) + CT sans anthracycline
 - 35% Taxol, 33% Taxotère
 - 10% taxane en combinaison (gemcitabine, carboplatine)
 - capécitabine, vinorelbine...
- résultats : n = 2251
 - toxicités attendues (HTA, thromboses, protéinurie)
 - temps avant progression = 9,5 mois

d'après I. E. SMITH et al.
Ann. Oncol 2011 ; 22 : 595-602

CT + ANTI ANGIOGENES

- essai de phase II randomisé, double aveugle avec placebo, en 1^{ère} ligne métastatique HER2 (-)

schéma	Taux de réponse %	
Taxol 90 mg/m ² /sem (n=94)	41%	NS
T+ motesanib 125 mg/j per os (n=91)	49%	
T+ bevacizumab 10 mg / kg/15j (n=97)	52%	NS

D'après M. MARTIN
Lancet Oncol. 2011 ; 12 : 369-76

CT + BEVACIZUMAB : ESSAI GEPARQUINTO

- 1948 patientes HER2 (-)
- inclusion

T3.T4a-d	taille mediane 40mm	
ou triple (-)		23% multifocale
ou N (+)		10% lobulaire 35% triple (-)

R
→ 4 E.C
→ évaluation
→ Doc

→ 4 E.C + B
→ Doc + B
→ échec

- Résultats

pCR (invasif ou non sein + gg)	15%	Vs 17,5%	NS
pCR (invasif sein + gg)	18,5%	Vs 20,3%	NS
pCR (invasif sein)	21,3%	Vs 23,9%	NS

D'après G. VON MINCKWITZ
San Antonio BCS 2010

CT + AVASTIN*

Anti-angiogenic therapies in metastatic breast cancer :
an unfulfilled dream

A. BUZDAR Lancet Oncol.
vol 21, April 2011

....An expensive cul-de-sac for advanced breast cancer

H. J. BURSTEIN
J. Clin. Oncol. Ed.
Vol 29, April 2011

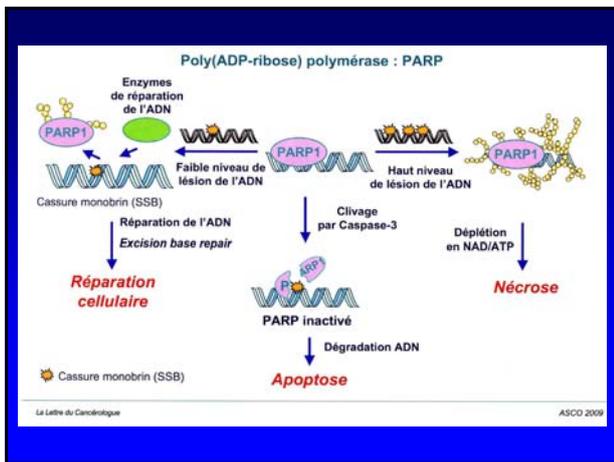
INHIBITION DE mTOR :

- EVEROLIMUS SEUL
- voie orale continue (10mg/j) : 1 réponse /15
- EVEROLIMUS + LETROZOLE (J. BASELGA JCO 2009)
- situation néo adjuvante : 270 patientes ménopausées RE⊕
- 4 mois LET + E ou placebo
- Réponse : 68,1% vs 59,1%
- Réduction significative du Ki 67
- TEMSIROLIMUS SEUL
- phase II : Bénéfice clinique 13,8%

EVEROLIMUS + TAMOXIFENE : ESSAI TAMRAD

- 111 patientes métastatiques RH(+), atteinte viscérale > 50%
- en deuxième ligne, après inhibiteur de l'Aromatase
- R
 - TAM (20mg/j)
 - TAM + EVEROLIMUS (10mg/j)
- Objectif principal : bénéfice clinique(absence de progression à 6 mois)
- Résultats
 - bénéfice clinique : 42,1% Vs 61,1%
 - plus important si résistance secondaire : 44,8% Vs 77,8%
 - temps avant progression : 4,5 mois Vs 8,6
 - survie : 25 décès (TAM) Vs 9 (TAM+E)

D'après Th. BACHELOT
San Antonio BCS, décembre 2010



INHIBITEURS DE PARP

Population	Molécule	Schéma	Réponse %	SSP mois
- Triple (-) 0-2 lignes	BSI	GC (44)	16	3,3
		GC + BSI (42)	48	6,9
- Triple (-) Mutation ≥ 1 ligne	Olaparib	100mg (27)	22	3,8
		400mg (27)	41	5,7

D'après O'SHAUGHNESSY (A3)
A. TUTT (CRA 501)
ASCO 2009

ANTI-PARP : INIPARIB + CT

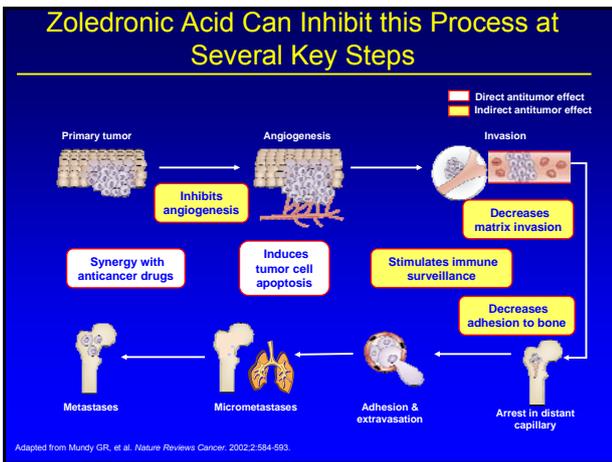
1/ Phase II : ouverte, randomisée

- 123 patientes métastatiques, en 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ligne
- triples négatives
- CT : gemcitabine (1000 mg/m²) + carboplatine (AUC=2) J1-8 ± iniparib (5,6mg/kg 1, 4, 8, 11) / 3 semaines
- résultats
 - ↗ bénéfice clinique 34 → 56%
 - ↗ SSP médiane 3,6 → 5,9 mois
 - survie globale 7,7 → 12,3 mois

D'après J.O. SHAUGHNESSY
New Engl. J. Med. 2011 ; 364:265-14

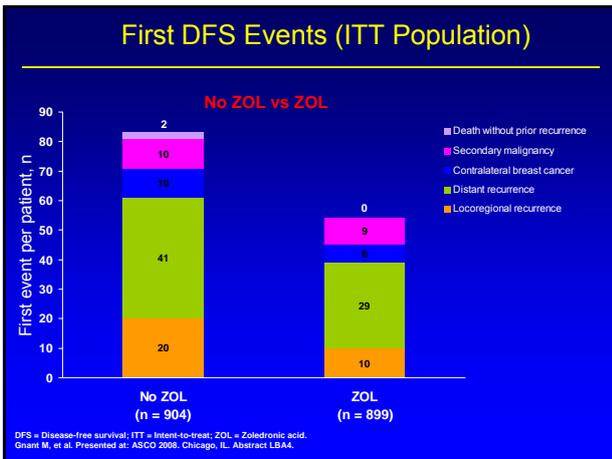
2/ Phase III

- 519 patientes → essai négatif (SSP, S.O)
- bénéfice en 2^{ème}, 3^{ème} ligne ?



ACIDE ZOLEDRONIQUE : ESSAI ABCSG 12

- Inclusion 1999 - 2006
- 1803 patientes non ménopausées, RE et/ou RP ⊕
- stade I et II, < 10 N ⊕
- Pas de chimiothérapie (Néo adjuvant autorisé)
- Traitement = 3 ans
- chirurgie + RT → Gosereline → R
 - TAM
 - TAM + ZOL
 - Anastrozole
 - Anastrozole + ZOL



BISPHOSPHONATES ADJUVANT : ESSAI AZURE

- 3360 patientes, stade II - III
- justifiant un traitement adjuvant : 74% CT+HT, 96% CT, 4% HT
- R
 - ZOL 4mg (3-4/sem x 6 puis /3mois puis 6 mois) Total 5 ans
 - placebo
- Résultats avec suivi median de 59 mois : pas de différence
 - survie sans maladie
 - survie sans maladie invasive
 - récidive à distance
 - survie globale
- Bénéfice pour le groupe ZOL chez les patientes avec un environnement faible en estrogène (SSM et SG) ?

D'après R.E. COLEMAN
San Antonio BCS decembre 2010

INTERET DU DENOSUMAB

- Denosumab : anticorps humain anti RANKL
- 2046 patientes avec cancer du sein métastatique
- R
 - ZOL 4 mg IV / 4 semaines
 - DEN 120 mg sc/4 semaines
- Denosumab > Zoledronate pour :
 - temps jusqu'au premier évènement squelettique en cours d'étude
 - temps jusqu'au premier évènement et les suivants
 - diminution des marqueurs osseux
- Intérêt - denosumab adjuvant et néoadjuvant (D-CARE)
 - dasatinib (anti SRC tyrosine kinase)

D'après A.T. STORECK
M.N. FORNIER
J. Clin. Oncol. 2010 ; 28 : 5132-5139

CANCER DU SEIN : THERAPIES CIBLEES

CONCLUSIONS

1. Preuve du concept = Trastuzumab en situation adjuvante
2. Faible efficacité seul
3. Importance des associations : CT, HT, thérapies ciblées
4. Quels facteurs prédictifs (sélection) ?
5. Toxicité spécifique → prise en charge particulière
6. Coût

QUEL AVENIR ?

**THERAPIES CIBLEES DES CANCERS DU SEIN :
CONCLUSIONS ACTUELLES**

- inhibition de HER 2 → oui
- inhibition de mTOR → probablement oui
- inhibition de l'angiogénèse → non
- anti PARP → peut-être non
- bisphosphonates → peut-être non

Cancer : the revolution has begun
..."Personalised medicine is a misnomer, and
Probably an approach that will never be
achieved in complex disease such as cancer"...

Lancet (ed) 2010 ; vol.376, october 2

Thérapies ciblées des cancers du sein : situation actuelle -05-2011

