

# Thérapeutiques ciblées des cancers du sein : Situation actuelle

St Malo  
11/05/12

E. Vuillemin

## 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

## The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

MARCH 15, 2001

NUMBER 11

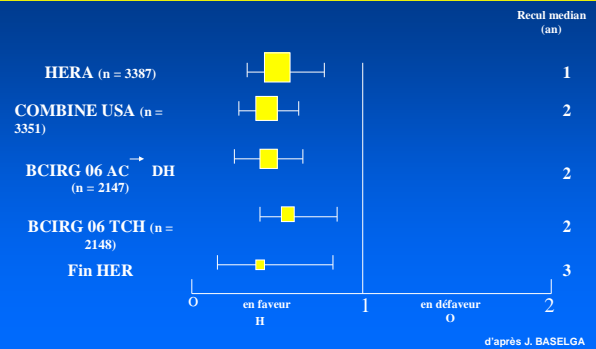


### USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEVLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D., VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D., JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.\*

## CANCER DU SEIN

### ESSAIS ADJUVANTS «HERCEPTIN®» (3)



## CT+H ADJUVANT : BENEFICE AU LONG COURS

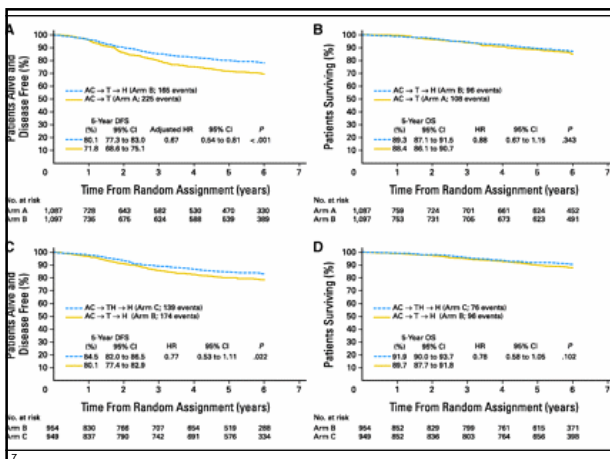
- Analyse conjointe des essais NCCTG N9831 et NSABP 31
  - n = 1944+ 2101
  - Schéma voisin AC → TxL + H
- Recul moyen 3,9 ans
- Bénéfice confirmé : réduction de risque
  - à deux ans RFS = 52%, décès = 35%
  - à 3,9 ans RFS = 48%, décès = 39%

E. A. PEREZ *et al*  
 J. Clin. Oncol. 2011; 29: 3366-3373

## 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
4. Chimiothérapie
  - quel protocole : Taxanes, Anthracyclines,
  - séquentiel ou concomitant (PACS 04)
5. Association
  - avec Lapatinib : ALTTO
  - séquentiel avec Bevacizumab : BETH



## CANCER DU SEIN HER 2 $\oplus$ : CT + H

- Essai BCIRG-006 : recul de 65 mois



- Survie sans rechute à 5 ans / survie globale

- AC → T = 75%	87%	] NS
- AC → TH = 84%	92%	
- TCH = 81%	91%	

- Conclusions 1/ efficacité de l'Herceptin

2/TCH : \ toxicity (cardiaque, leucemogène)

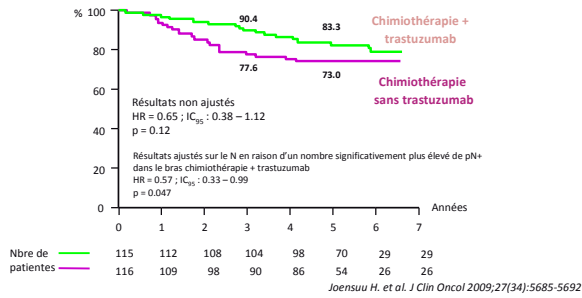
D. SLAMON *et al*

New Engl. J. Med. 2011;365

## Etude FinHER

### Survie sans rechute à distance

- Survie sans rechute à distance en fonction du trastuzumab chez les patientes HER2+

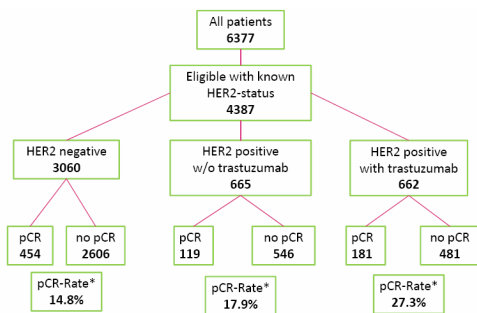


## Méta-analyse du GBG

- 6377 patientes incluses dans 7 études randomisées
  - Gepardo / Geparduo / Gepartrio pilot / Gepartrio / Geparquattro / AGO1 / PREPARE / TECHNO
- Répartition des patientes en 3 groupes
  - Patientes HER2+ avec trastuzumab
  - Patientes HER2+ sans trastuzumab
  - Patientes HER2-
- Evaluation de la survie sans rechute à distance (DDFS) et de la survie globale (OS) selon
  - La réponse complète histologique (pCR)
  - Le status RH

Lobi S et al. SABCS 2011

## Méta-analyse du GBG



## DDFS et OS selon la pCR

### Tumeurs HER2+ traitées par trastuzumab

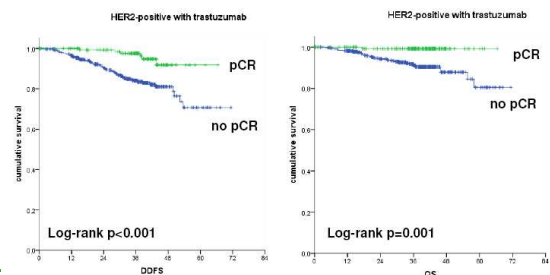
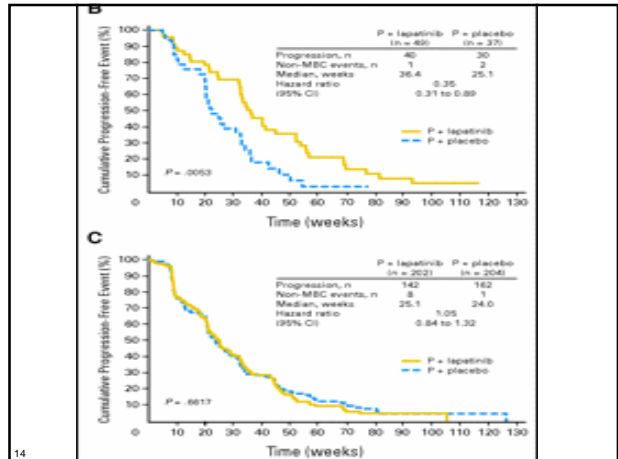


Table 2. Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population. <sup>§</sup>				
End Point	Lapatinib plus Capecitabine (N=163)	Capecitabine Alone (N=161)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Median time to progression — mo	8.4	4.4	0.49 (0.34–0.71)	<0.001†
Median progression-free survival — mo	8.4	4.1	0.47 (0.33–0.67)	<0.001†
Overall response — % (95% CI)	22 (16–29)	14 (9–21)		0.09‡
Complete response — no. (%)	1 (<1)	0 (0)		
Partial response — no. (%)	35 (21)	23 (14)		
Clinical benefit — no. (%)	44 (27)	29 (18)		
Death — no. (%)	36 (22)	35 (22)		

\* End points are based on evaluation by the independent review committee under blinded conditions.  
† The P value was calculated with the log-rank test.  
‡ The P value was calculated with Fisher's exact test.

Geyer NEJM 2007, 357 (2733-43)

13

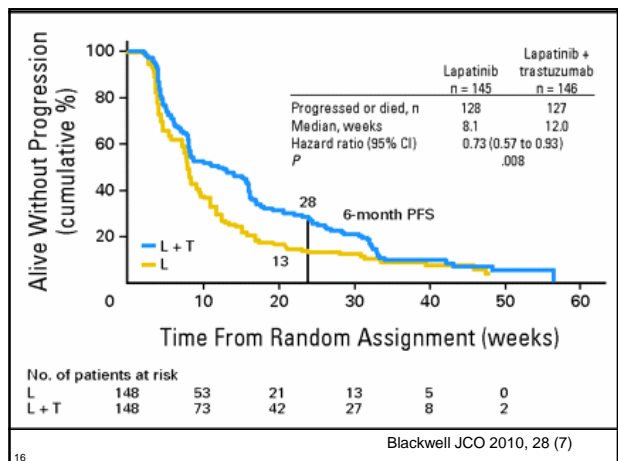


14

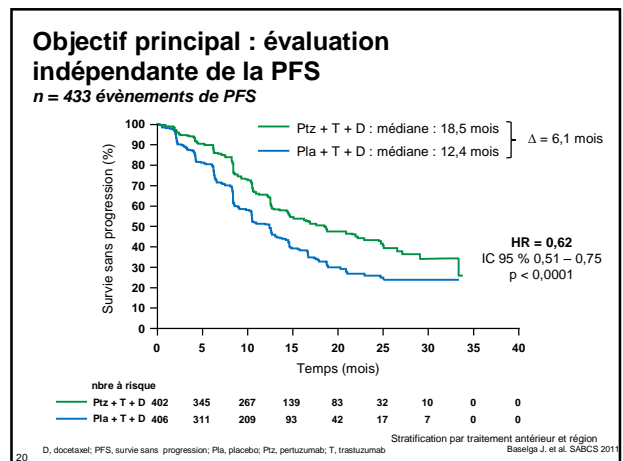
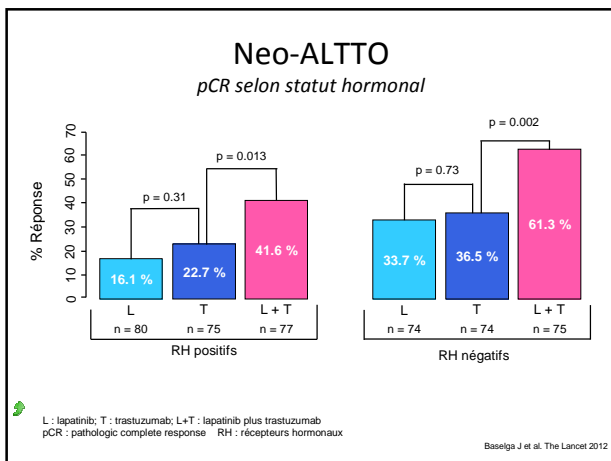
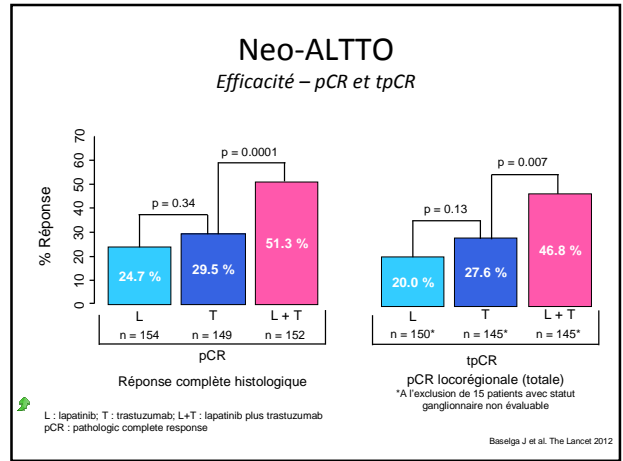
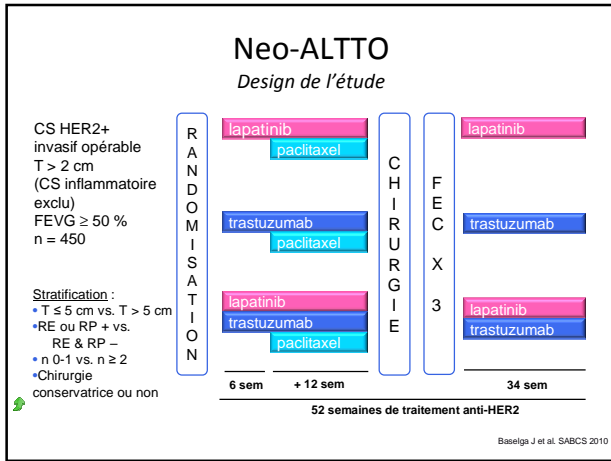
### TRASTUZUMAB / LAPATINIB

- 296 patientes en progression sous trastuzumab (en moyenne 3 régimes)
- R
  - lapatinib 1500mg/j
  - lapatinib 1000mg/j + trastuzumab 2mg/kg (après 4)
- 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



16



### PFS évaluée indépendamment, avec trastuzumab en traitement antérieur, chez des patientes traitées en (néo)adjuvant

	Placebo + trastuzumab + docétaxel PFS médiane, mois	Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel PFS médiane, mois	Hazard ratio (IC)
Traitement antérieur par trastuzumab en (néo)adjuvant (n = 88)	10,4	16,9	0,62 (0,35-1,07)
Pas de traitement antérieur par trastuzumab en (néo)adjuvant (n = 288)	12,6	21,6	0,60 (0,43-0,83)

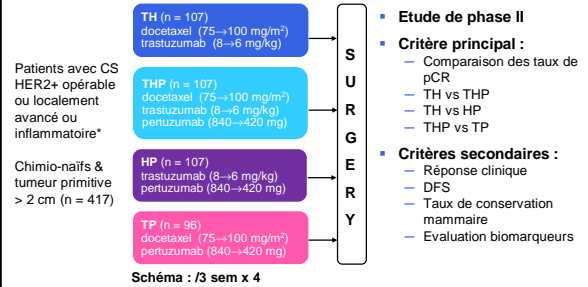
PFS: survie sans progression

Baselga J. et al. SABCS 2011

21

### NeoSphere

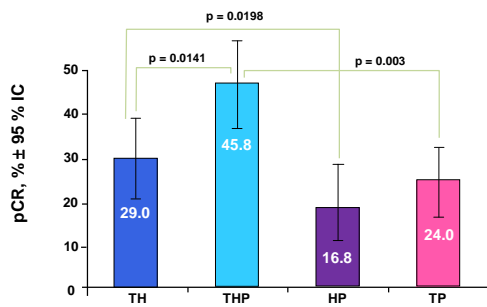
Posologies et objectifs



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, docétaxel  
Gianni L et al. SABCS 2010

### NeoSphere

taux de pCR (ITT)

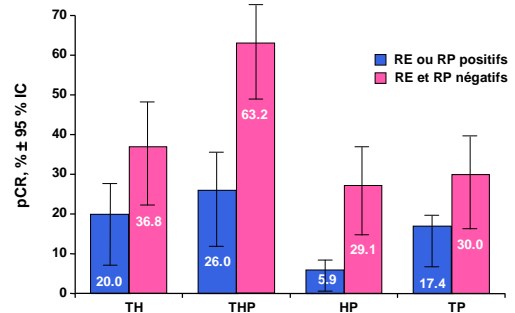


H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docétaxel

Gianni L et al. SABCS 2010

### NeoSphere

pCR et statut récepteurs hormonaux



H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docétaxel

Gianni L et al. SABCS 2010

## Phase I et II:

Patientes prétraitées

**TDM3569g<sup>1</sup>:**  
phase I de recherche de doses  
T-DM1 monothérapie  
(n=24)

- Thrombocytémie transitoire dose-limitante à 4,8 mg/kg (DLT);
- La Dose Maximale Tolérée (DMT) à 3,6 mg/kg;
- La demi-vie du T-DM1 à la DMT a été de 3,5 jours.

→ Dose recommandée pour les phase II: 3,6 mg/kg q3w

**TDM4258g<sup>2</sup>: étude exploratoire phase II**  
Patientes métastatiques HER2-positives, en progression  
après au moins  
une ligne chimiothérapie associée à un anti-HER2

112 patientes; objectif principal: ORR (revue externe)

**TDM4374g<sup>3</sup>: étude pivotale phase II**  
Patientes métastatiques HER2-positives en progression,  
ayant un traitement antérieur par anthracycline, taxane,  
capecitabine, lapatinib et trastuzumab

110 patientes; objectif principal: ORR (revue externe)

	TDM4258g (n=112)	TDM4374g (n=110)
ORR (RF)	25,9%	32,7%
Bénéfice clinique, %	39,3%	48,2%
Durée de réponse	9,4 m by Inv NR by IRF	9,7 m by Inv NR by IRF
Survie sans progression	4,6 m	6,9 m
ORR (HER2+ confirmé retrospectivement)	32,1%	40,3%

TDM4258g: médiane de 5 agents systémiques  
TDM4374g: médiane de 7 agents systémiques

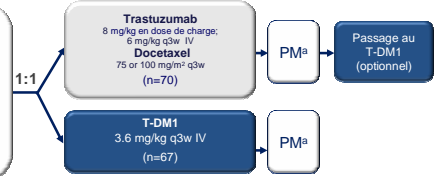
1. Krop et al. JCO 2010; 2. Burris et al. J Clin Oncol. 2010; 3. Krop et al. SABCS 2009

25

## TDM4450g:

Phase II randomisée en 1<sup>ère</sup> ligne

**Cancers du sein  
en rechute,  
localement  
avancés ou  
métastatiques,  
HER2-positifs**  
(N=137)



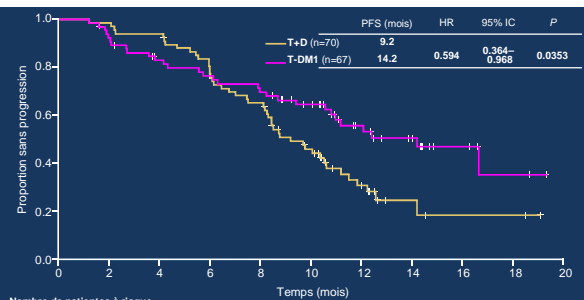
- Etude internationale de phase II, en ouvert, randomisée
- Critères d'évaluations principaux: Survie sans progression par les investigateurs, et tolérance.
- Critères d'évaluation secondaires: Survie globale, taux de réponse objective, durée de réponse, taux du bénéfice clinique et qualité-de-vie

26

Hurvitz SA, et al. Abstract 5.001. ESMO 2011

## Survie sans progression selon l'investigateur

Patientes Randomisées



Nombre de patientes à risque

Temps (mois)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
T+D	70	66	63	53	43	27	12	4	2	2	0
T-DM1	67	60	51	46	42	35	22	15	6	3	0

Hazard ratio et log-rank P value obtenus à partir de l'analyse stratifiée.

27

Hurvitz SA, et al. Abstract 5.001. ESMO 2011

## Réponse Objective selon l'investigateur

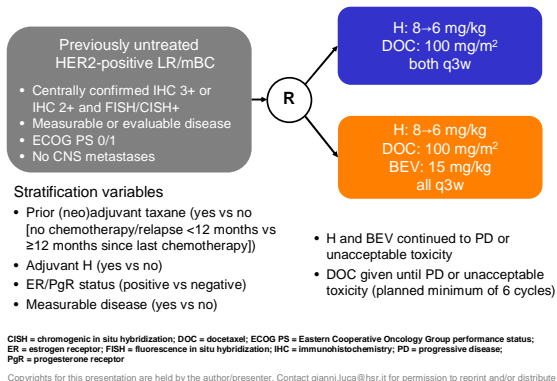
Patientes ayant une maladie mesurable à l'inclusion

	trastuzumab + docetaxel (n=69) <sup>a</sup>	T-DM1 (n=67)
Patients avec réponse objective, <sup>b</sup> n (%)	40 (58.0)	43 (64.2)
95% IC	45.5-69.2	51.8-74.8
Réponse objective, n (%)		
Réponse complète	3 (4.3)	7 (10.4)
Réponse partielle	37 (53.6)	36 (53.7)
Maladie Stable	23 (33.3)	13 (19.4)
Maladie progressive	4 (5.8)	8 (11.9)
Non évaluable ou manquant	2 (2.9)	3 (4.5)
Patients avec bénéfices cliniques, <sup>c</sup> n (%)	56 (81.2)	50 (74.6)
95% IC	70.7-89.1	63.2-84.2

28

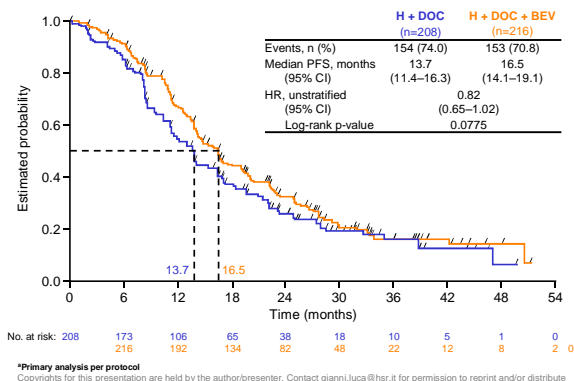
Hurvitz SA, et al. Abstract 5.001. ESMO 2011

### Study schema



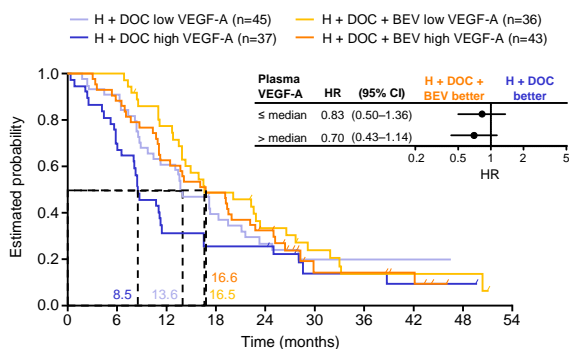
Copyrights for this presentation are held by the author/presenter. Contact njanni.luca@her.it for permission to reprint and/or distribute

### Investigator-assessed PFS (unstratified<sup>a</sup>)



Copyrights for this presentation are held by the author/presenter. Contact njanni.luca@her.it for permission to reprint and/or distribute

### PFS according to baseline plasma VEGF-A



Copyrights for this presentation are held by the author/presenter. Contact njanni.luca@her.it for permission to reprint and/or distribute

### ASSOCIATION HERCEPTIN + EVEROLIMUS

- Rationnel** : l'hyperactivation de la voie PI3K/AKT/mTOR favorise la résistance au Trastuzumab
- Analyse de 2 essais de phase II concomittants : 47 patientes HER2+ métastatiques en progression sous Trastuzumab
- Efficacité
  - taux de réponse 15%
  - maladie stable 6 mois 19%
- bénéfice clinique 34%

M.P. MORROW et al  
J. Clin. Oncol. 2011;29:3126-3132



## ANTI HER 2 + HORMONOTHERAPIE (1)

### 1. TRASTUZUMAB + ANASTROZOLE (TANDEM)

- 207 patientes ménopausées RH ⊕ HER2 ⊕, 1<sup>ère</sup> ligne
- R
  - (104) = ANA
  - (103) = ANA + TZ
- Résultats
  - Bénéfice en PFS : 4,8 vs 2,4 mois
  - 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<sup>ère</sup> 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 ST JOHNSTON  
J. Clin. Oncol. 2009 ; 27 : 5538-5546

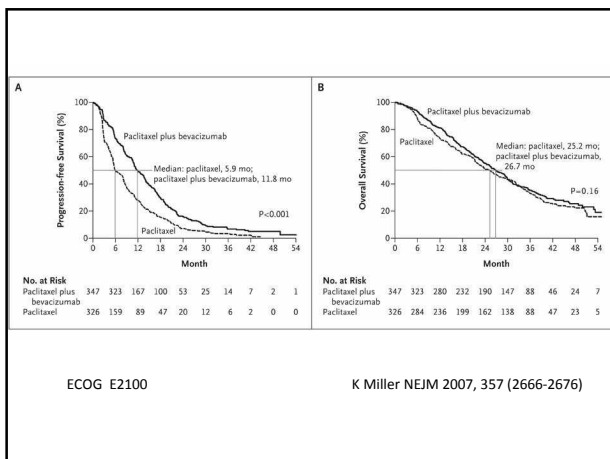


Table 2. Treatment-Related Toxic Effects.<sup>10</sup>

Effect	Paclitaxel plus Bevacizumab (N=965)		Paclitaxel (N=346)		P Value
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
Allergic reaction	3.0	0.3	2.6	0.3	
Neutropenia	0	0	0.3	0	
Anemia	0.3	0	0	0	
Thrombocytopenia	0	0	0	0.3	
Febrile neutropenia	0.5	0.3	0	0	
Infection	8.8	0.5	2.9	0	<0.001
Fatigue	8.8	0.3	4.6	0.3	0.04
Nausea	3.3	0	1.2	0	
Vomiting	2.7	0	2.0	0	
Stomatitis	1.1	0	0.3	0.3	
Anorexia	0.5	0.3	0.3	0	
Increased aspartate aminotransferase	1.4	0	0.6	0	
Sensory neuropathy	23.0	0.5	17.1	0.6	0.05
Arthralgia	2.7	0.5	1.4	0	
Myalgia	1.6	0.5	1.2	0	
Hypertension	14.5	0.3	0	0	<0.001
Thrombosis or embolism	1.6	0.5	0.6	0.9	
Cerebrovascular ischemia	0.8	1.1	0	0	0.02
Left ventricular dysfunction	0.8	0	0	0.3	
Hemorrhage	0.5	0	0	0	
Gastrointestinal perforation	0.5	0	0	0	
Headache	2.2	0	0	0	0.008
Proteinuria	2.7	0.8	0	0	<0.001

## META-ANALYSE DES ESSAIS AVASTIN\* (1<sup>ère</sup> 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

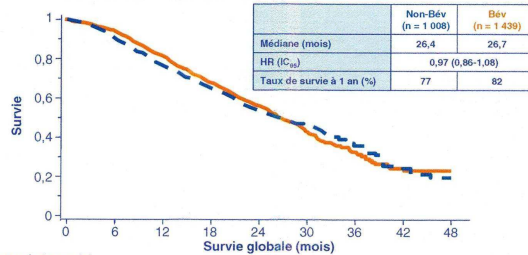
## Méta-analyse de trois essais randomisés de bévacizumab et de première ligne de chimiothérapie (3) : survie sans progression par sous-groupes

Facteur de risque à baseline	n	HR	(IC <sub>95</sub> )	Bév meilleur	Bév défavorable
Toutes patientes	2 447	0,64	(0,58-0,71)		
Âge					
< 65 ans	1 917	0,62	(0,56-0,70)		
≥ 65 ans	530	0,70	(0,58-0,88)		
Triple-négative (ER- and PgR- et HER2-)					
oui	621	0,63	(0,52-0,76)		
non	1 782	0,64	(0,57-0,73)		
Atteinte viscérale					
oui	1 707	0,66	(0,59-0,75)		
non	740	0,60	(0,49-0,74)		
Nombre de sites métastatiques					
< 3	1 463	0,62	(0,54-0,71)		
≥ 3	980	0,64	(0,55-0,75)		
Intervalle sans maladie					
≤ 24 mois	924	0,65	(0,55-0,77)		
> 24 mois	1 519	0,63	(0,56-0,72)		
Chimiothérapie adjuvante/néo-adjuvante antérieure					
oui	1 525	0,60	(0,53-0,68)		
non	922	0,71	(0,60-0,84)		

La Lettre du Cancérologue

ASCO 2010 - D'après O'Shaughnessy J et al., abstr. 1005 actualisé

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



Patientes à risque (n)	
Non-Bév	1 008
Bév	1 439

La Lettre du Cancérologue

ASCO 2010 - D'après O'Shaughnessy J et al., abstr. 1005 actualisé

## ETUDE RIBBON 2 (1)

- 2<sup>ème</sup> ligne CT choisie R 2:1
  - CT + B → progression
  - CT + P
- n = 684 patientes
- CT
  - taxane : TXL hebdomadaire, TXL /3w, TXT ou nab TXL
  - gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub> - 8
  - vinorelbine 30mg/m<sup>2</sup>/ w
  - capecitabine 2000mg / m<sup>2</sup>/ 14j

D'après A. BRUFKY  
SABCS 2009

## ETUDE RIBBON 2 (2)

	CT + B	CT + Pl.
- taux de réponse %	39,5	29,6 (S)
- survie sans progression (mois)	7,2	5,1 (S)
- survie (mois)	18	16,4 (NS)
- toxicité (grade ≥3)		
HTA	9	0,5
protéinurie	3,3	0,5
saignements	1,7	0

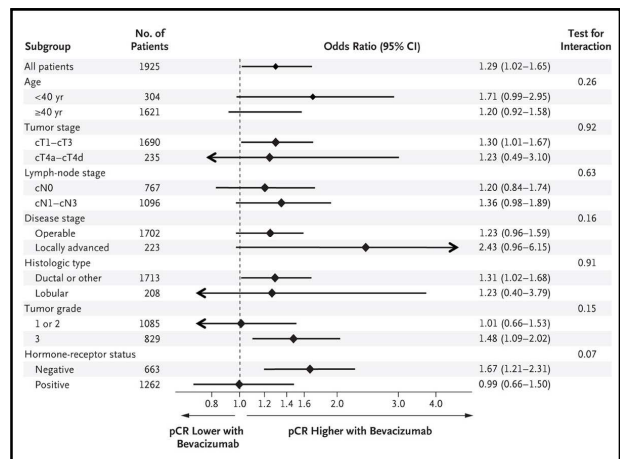
D'après A. BRUFISKY  
SABCS 2009

## CT + BEVACIZUMAB : ESSAI GEPARQUINTO

- 1948 patientes HER2 (-)
- inclusion
  - T3.T4a-d
  - ou triple (-) → taille mediane 40mm
  - ou N (+) → 23% multifocale
  - 10% lobulaire
  - 35% triple (-)
- 4 E.C → évaluation → Doc
  - 4 E.C + B → échec → Doc + B
- 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

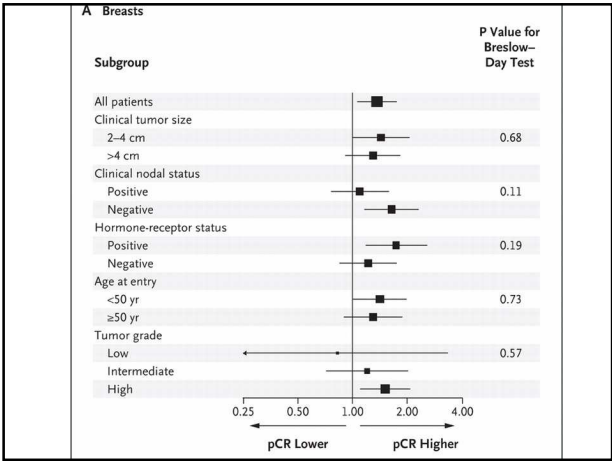
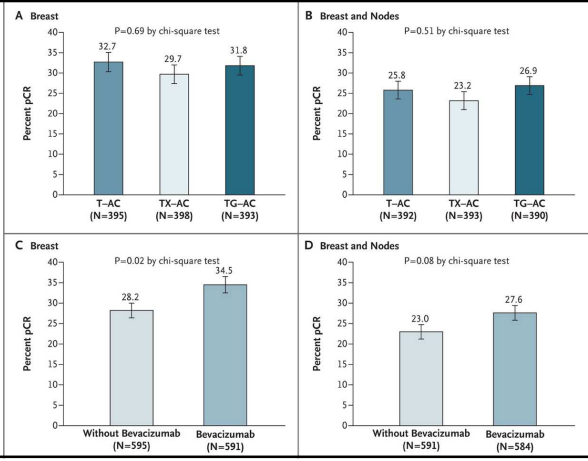
Outcome	Epirubicin-Cyclophosphamide		P Value <sup>a</sup>
	followed by Docetaxel (N = 969)	followed by Docetaxel plus Bevacizumab (N = 956)	
	no. (%) [95% CI]	no. (%) [95% CI]	
<b>Primary end point: absence of invasive and intraductal disease in breast and nodes</b>			
No	825 (85.1)	780 (81.6)	
Yes	144 (14.9) [12.7-17.3]	176 (18.4) [16.0-21.0]	0.04
<b>Absence of invasive and intraductal disease in breast, irrespective of nodes</b>			
No	809 (83.5)	760 (79.5)	
Yes	160 (16.5) [14.2-19.0]	196 (20.5) [18.0-23.2]	0.03
<b>Absence of invasive disease in breast and nodes</b>			
No	792 (81.7)	749 (78.3)	
Yes	177 (18.3) [15.9-20.8]	207 (21.7) [19.1-24.4]	0.07
<b>Absence of invasive disease in breast, irrespective of nodes</b>			
No	769 (79.4)	721 (75.4)	
Yes	200 (20.6) [18.1-23.3]	235 (24.6) [21.9-27.4]	0.04
<b>Clinical response</b>			
Complete or partial response	767 (79.2) [77.0-82.1]	830 (86.8) [85.1-89.4]	<0.001
Complete	194 (20.0)	210 (22.0)	
Partial	573 (59.1)	620 (64.9)	
No change	151 (15.6)	103 (10.8)	
Progressive disease	45 (4.6)	17 (1.8)	
Unknown	6 (0.6)	6 (0.6)	
<b>Breast-conserving surgery</b>			
No	301 (31.1)	299 (31.3)	
Yes	600 (61.9) [63.4-69.7]	597 (62.4) [63.4-69.7]	1.00
Unknown	61 (6.3)	58 (6.1)	
No surgery	7 (0.7)	2 (0.2)	



**Table 3. Adverse Events.<sup>a</sup>**

Event and Maximal Grade <sup>b</sup>	no. of patients/total no. (%)		P Value
	Epirubicin-Cyclophosphamide followed by Docetaxel (N=969)	Epirubicin-Cyclophosphamide followed by Docetaxel plus Bevacizumab (N=956)	
Anemia, 3-4	16/963 (1.7)	17/950 (1.8)	0.86
Neutropenia, 3-4	747/939 (79.6)	763/936 (81.5)	0.29
Febrile neutropenia, any	69/965 (7.2)	130/951 (13.7)	<0.001
Thrombocytopenia, 3-4	15/963 (1.6)	20/951 (2.1)	0.40
Mucositis, 3-4	26/965 (2.7)	157/951 (16.5)	<0.001
Edema, 3-4	8/965 (0.8)	7/951 (0.7)	1.0
Hand-foot syndrome, 3	33/965 (3.4)	52/951 (5.5)	0.04
Nail changes, 3	12/965 (1.2)	7/951 (0.7)	0.36
Infection, 3-4	66/964 (6.8)	97/951 (10.2)	0.01
Thromboembolic events, 3-4	18/965 (1.9)	26/951 (2.7)	0.22
Bleeding, 3-4	3/965 (0.3)	4/951 (0.4)	0.72
Surgical complications	38/349 (10.9)	58/194 (14.7)	0.13
Arterial hypertension, 3-4	4/965 (0.4)	25/951 (2.6)	<0.001
Cardiovascular disorders			
Any except congestive heart failure, 1-4	65/965 (6.7)	73/951 (7.7)	0.43
Any except congestive heart failure, 3-4	7/965 (0.7)	2/951 (0.2)	0.18
Congestive heart failure, 3-4	0/953 (0)	2/942 (0.2)	0.25
LVEF changes, any <sup>†</sup>	2/866 (0.2)	9/874 (1.0)	0
Proteinuria, any <sup>‡</sup>	NA	53/939 (5.6)	NA

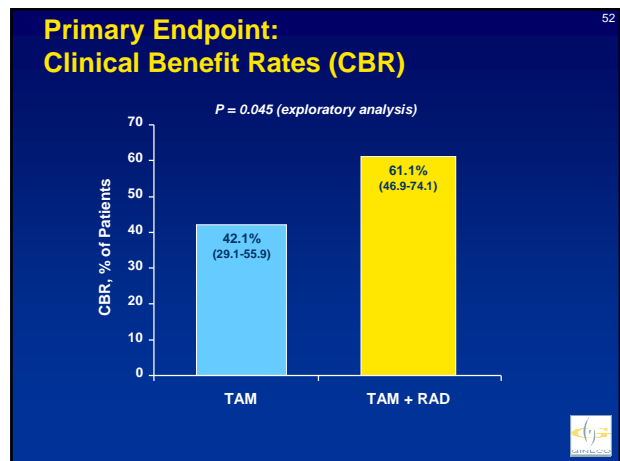
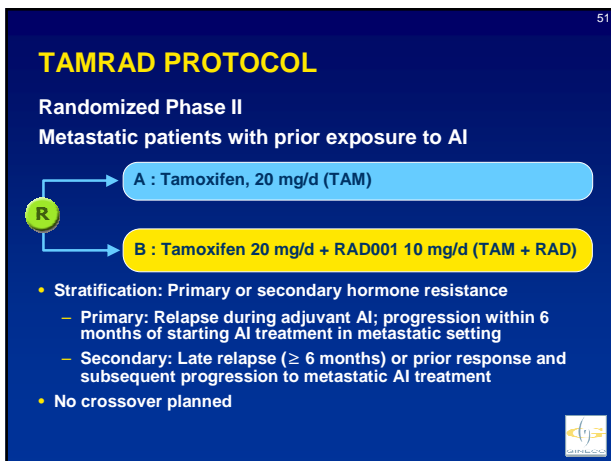
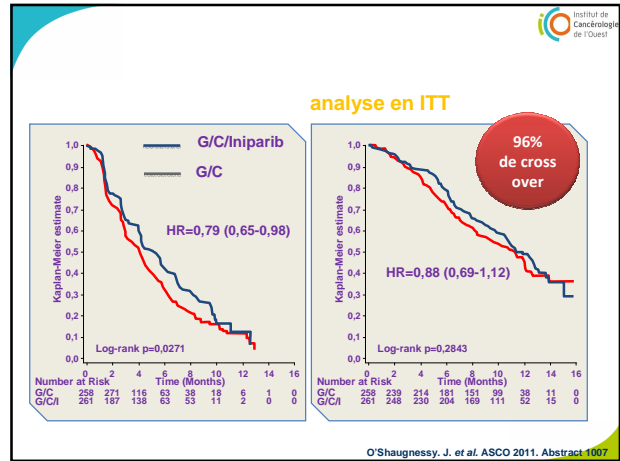
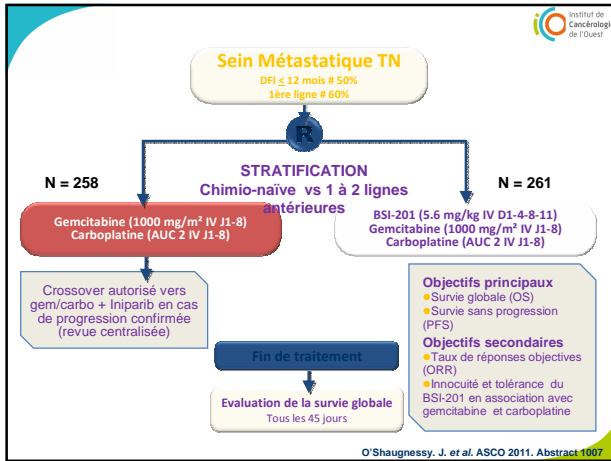
<sup>a</sup> The grades of maximal severity per patient were based on the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0, except those for congestive heart failure, which were based on New York Heart Association classification, and surgical complications, which were not graded. NA denotes not available.  
<sup>†</sup> Adverse changes with respect to left ventricular ejection fraction (LVEF) were an ejection fraction of <50% and at least a 10-percentage-point decrease from baseline.  
<sup>‡</sup> Proteinuria was defined as a urine-dipstick result of 2+ or 3+.

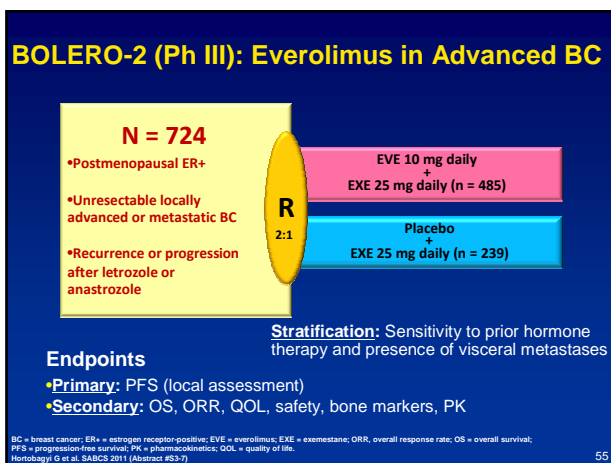
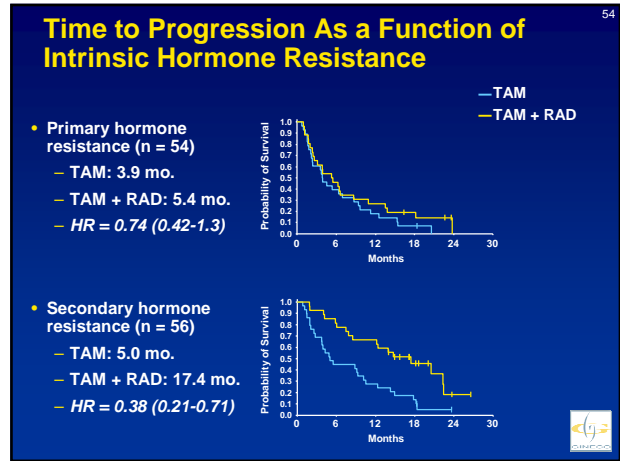
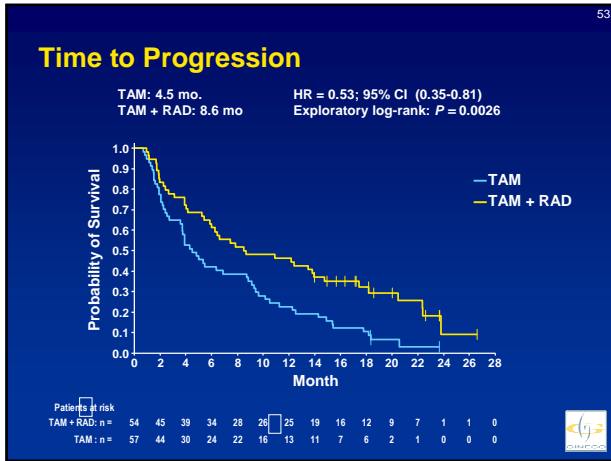


### INHIBITEURS DE PARP

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





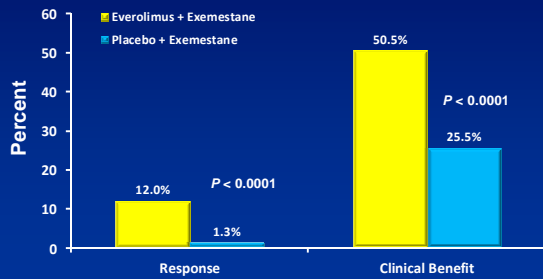
### BOLERO-2: Prior Therapy

Therapy	Everolimus + Exemestane (N=485), %	Placebo + Exemestane (N=239), %
Sensitivity to prior hormonal therapy	84	84
Last treatment: LET/ ANA	74	75
Last treatment		
Adjuvant	21	15
Metastatic	79	85
Prior tamoxifen	47	50
Prior fulvestrant	17	16
Prior chemotherapy for metastatic BC	26	26
Number of prior therapies: ≥3	54	53

LET: letrozole, ANA: anastrozole  
Hortobagyi G. et al. SABCS 2011 (Abstract #53-7)

56

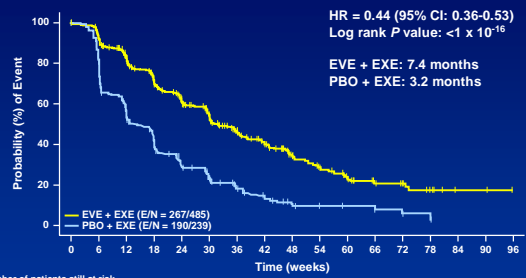
## BOLERO-2 (12 mo f/up): Response & Clinical Benefit



Hortobagyi G. et al, SABCS 2011 (Abstract #33-7)

57

## BOLERO-2 (12 mo f/up): PFS Local



Number of patients still at risk	
Everolimus	485 436 365 303 246 188 136 96 64 45 34 21 13 9 2 2 0
Placebo	239 190 131 95 63 45 29 19 12 8 6 6 4 2 0 0 0

Hortobagyi G. et al, SABCS 2011 (Abstract #33-7)

58

## SUNITINIB + CHIMIOThERAPIE

Traitement	SUN 1064		SUN 1099	
	TXT	TXT + Su	XLD	XLD + Su
n	297	296	221	221
SSP (mois)	8,3	8,6	5,9	5,5
Réponse %	48	58 (p=0,016)	18	19
SG (mois)	25,5	24,8 (NS)	16,5	16,4

Pourquoi ? Toxicité → ↓CT → ↓ dose intensité

D'après J. BERGH (LBA 1010)  
J. CROWN (LBA 1011)  
ASCO 2010

## SORAFENIB + CHIMIOThERAPIE

### – SORAFENIB + TAXOL

- phase IIb 220 patientes en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique HER 2 (-)
- Sorafenib + taxol hebdomadaire Vs taxol
- PFS (mois) 6,9 Vs 5,8 (p=0,058)
- Syndrome main-pied 30% sous Sorafenib

### – SORAFENIB + XELODA (SOLTI 0701)

- phase IIb 229 patientes en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne
- Sorafenib + XLD Vs XLD
- PFS (mois) 6,4 Vs 4,1 (p=0,0006)
- bénéfique en 1<sup>ère</sup> ligne (7,6 Vs 4,1) et 2<sup>ème</sup> ligne (5,7 Vs 4,1)
- Syndrome main-pied 45% sous Sorafenib

D'après W. J. GRADISHAR et J. BASELGA  
SABCS 2009 (A-44 et 45)