



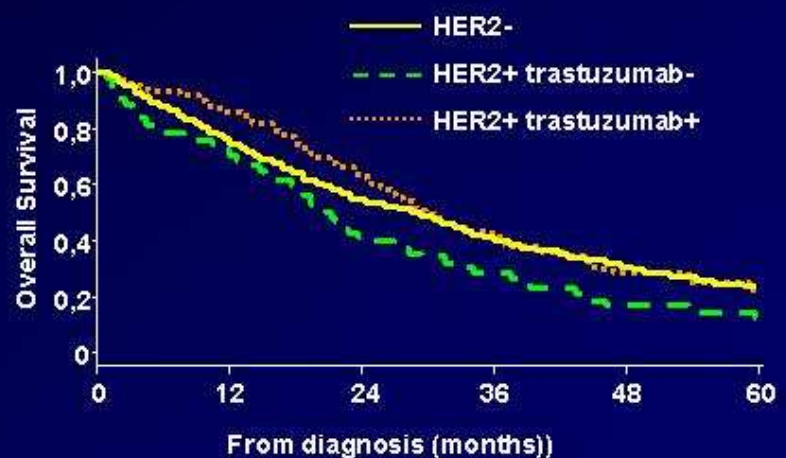
Evolution de la prise en charge des patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2+++

E. Curtit, Drs C. Villanueva, L. Chaigneau, F. Bazan,
Pr X. Pivot
Service d'oncologie médicale, CHU Besançon

Le 11 Mars 2010

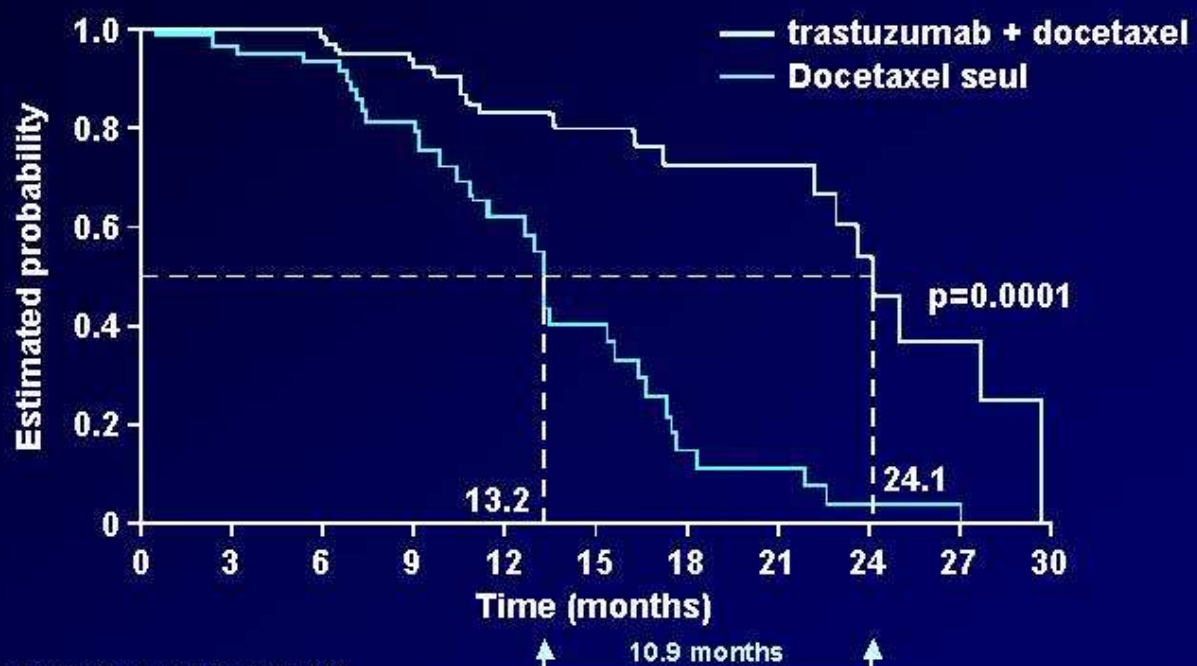
Impact du trastuzumab sur l'histoire naturelle du cancer du sein HER2+++

- 2 091 patients M+
 - HER2- : 1 782
 - HER2+ Trastu- : 118
 - HER2+ Trastu+ : 191
- Median follow-up 18 months
- 5 years Overall Survival
 - 24,5 %
 - 13,2 %
 - 23,4 %



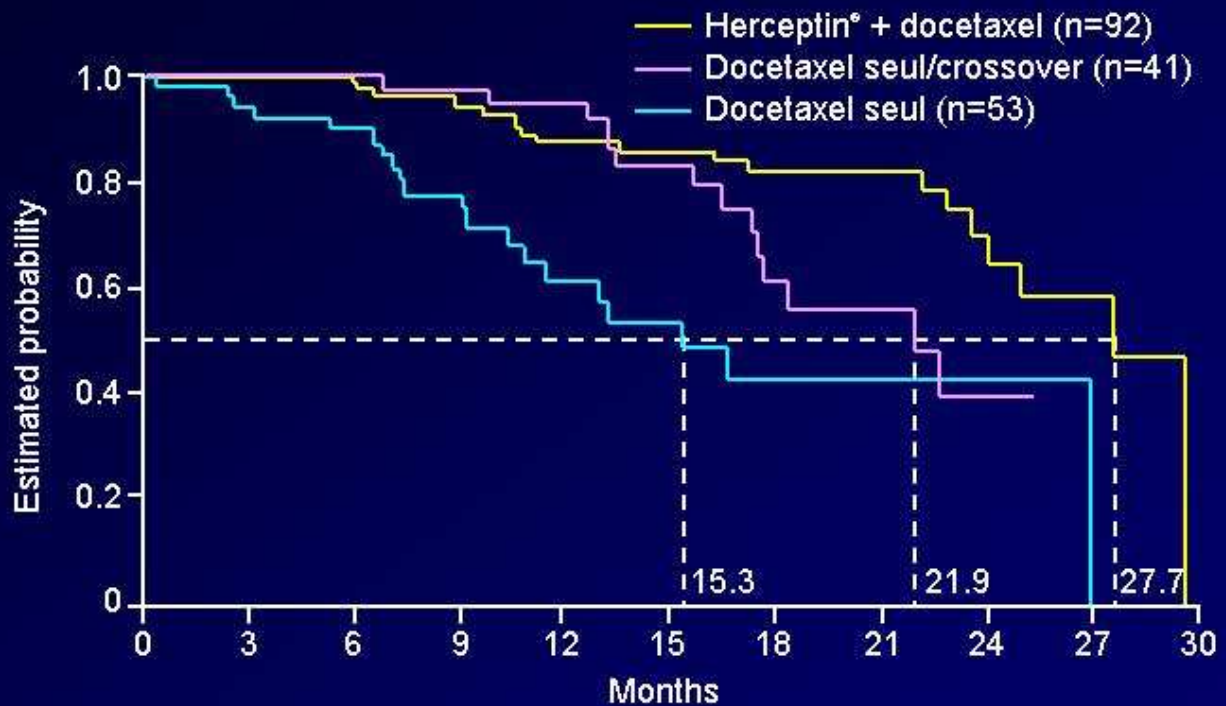
Traitement en 1^{ère} ligne : cancer du sein métastatique HER2+++

Docetaxel versus docetaxel + trastuzumab M77001: bénéfique en survie globale



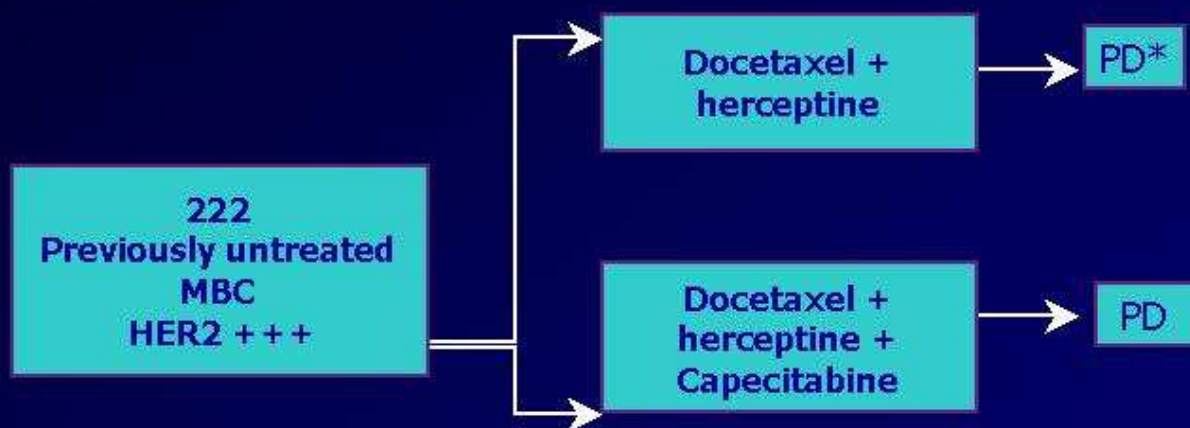
Documented crossover = 44%
Intent-to-treat population

Docetaxel versus docetaxel + trastuzumab M77001 : survie globale



M Marty, J Clin Oncol 2003

Etude CHAT Docetaxel +/- capecitabine +Trastuzumab Traitements combinés en 1ère ligne



Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, et al (2010). *J Clin Oncol* 28: 976-83

Temps jusqu'à progression



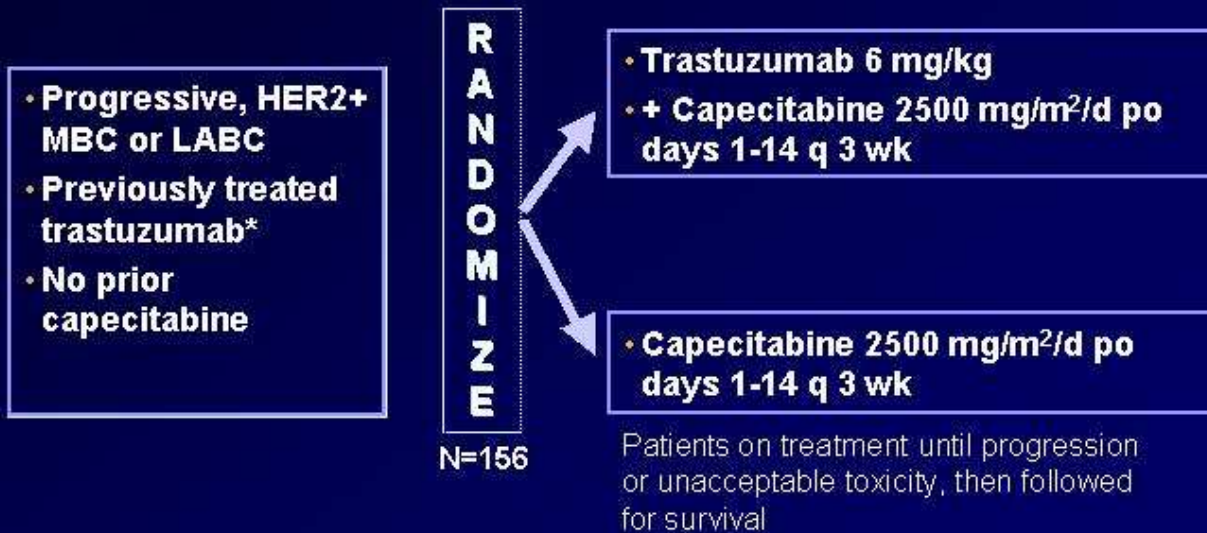
No. at risk

HTX	112	101	57	36	22	14	6	5	3	1	0
HT	110	88	57	32	17	9	7	6	4	1	0

Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, et al (2010). *J Clin Oncol* 28: 976-83

Traitement en 2ème ligne :
cancer du sein métastatique
HER2+++

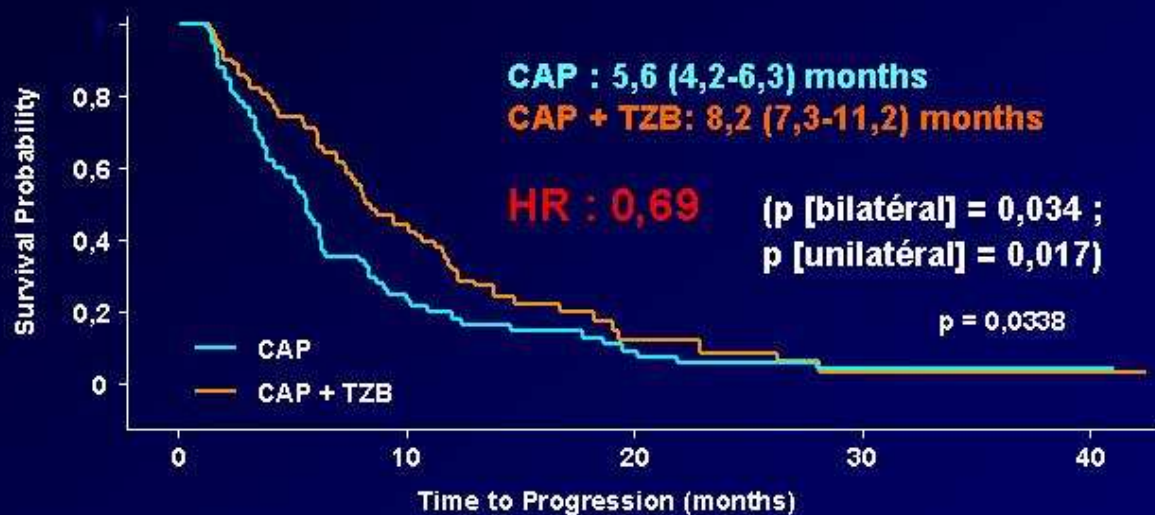
Trastuzumab après progression : GBG 26/BIG 03-05 Study



G. Von Minckwitz et al., J Clin Oncol 27:1999-2006. © 2009

Phase III GBG 26

temps jusqu'à progression



CAP	74	40	15	8	5	3	2	1	1
CAP + TZB	77	55	29	12	4	3	1	1	1

G. Von Minckwitz et al., J Clin Oncol 27:1999-2006. © 2009

Etude EGF100151 : capecitabine +/- lapatinib

- Progressive, HER2+ MBC or LABC
 - Previously treated with anthracycline, taxane and trastuzumab*
 - No prior capecitabine
- Stratification:
- Disease sites
 - Stage of disease

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

N=528

- Lapatinib 1250 mg po qd continuously + Capecitabine 2000 mg/m²/d po days 1-14 q 3 wk

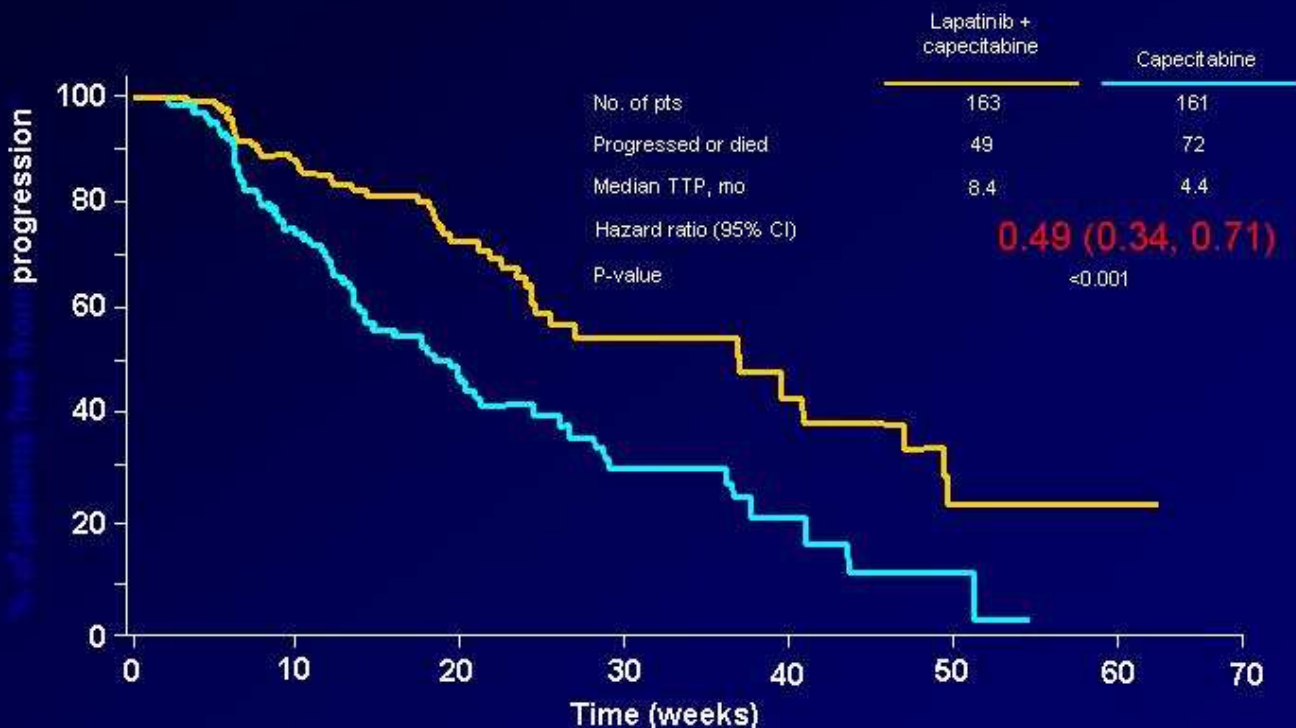
- Capecitabine 2500 mg/m²/d po days 1-14 q 3 wk

Patients on treatment until progression or unacceptable toxicity, then followed for survival

Trastuzumab must have been administered for metastatic disease.

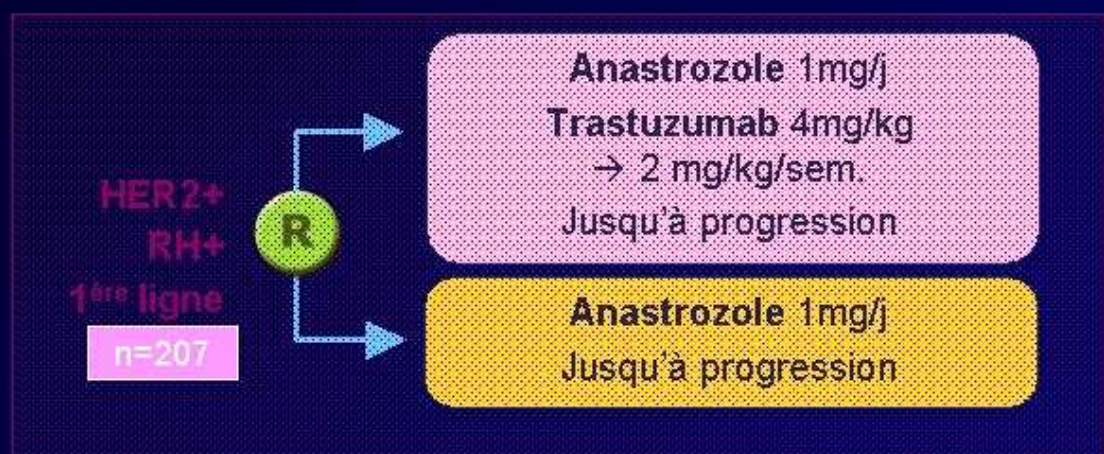
Geyer C, et al. *NEJM* 2006;355:2733-2743.

Temps jusqu'à progression – ITT population Independent assessment



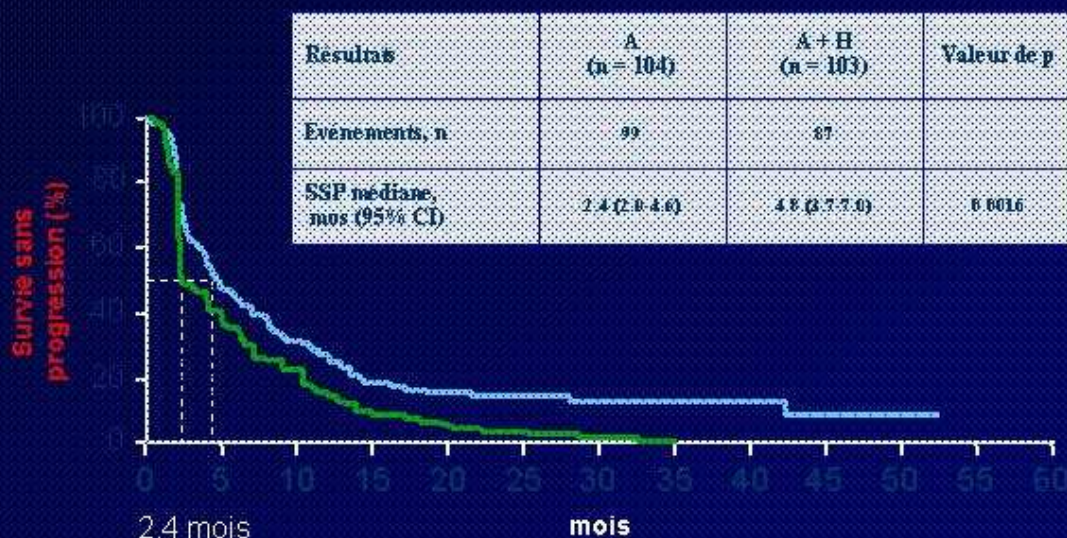
Hormonothérapie dans le cancer du sein métastatique HER2+++

TAndEM : présentation de l'étude



Cross over possible pour recevoir Herceptin
pour toutes les patientes progressant
sous Anastrozole seul

TAnDEM : Survie Sans Progression chez des patientes traitées pour Cancer du Sein Métastatique par l'association A + H



	A + H	n = 103	48	31	17	14	13	11	9	4	1	1	0	0
— A	n = 104	36	22	9	5	4	2	1	0	0	0	0	0	0

B. Kaufmann, Mackay IR, et al. JCO 2009

EGF 30008 : schéma de l'étude

Population

- ER+ et/ou PgR+
- Ménopausée
- HER2+ , HER2-ve / Inconnu
- Stade IIIb/IIIc/IV
- Pas de tt antérieur pour MBC

Stratification

- Sites métastatiques
 - Os seul / viscéral ou tissu mou
- Intervalle depuis TAM en Adj.
 - < 6 mo / ≥ 6 mo ou aucun

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

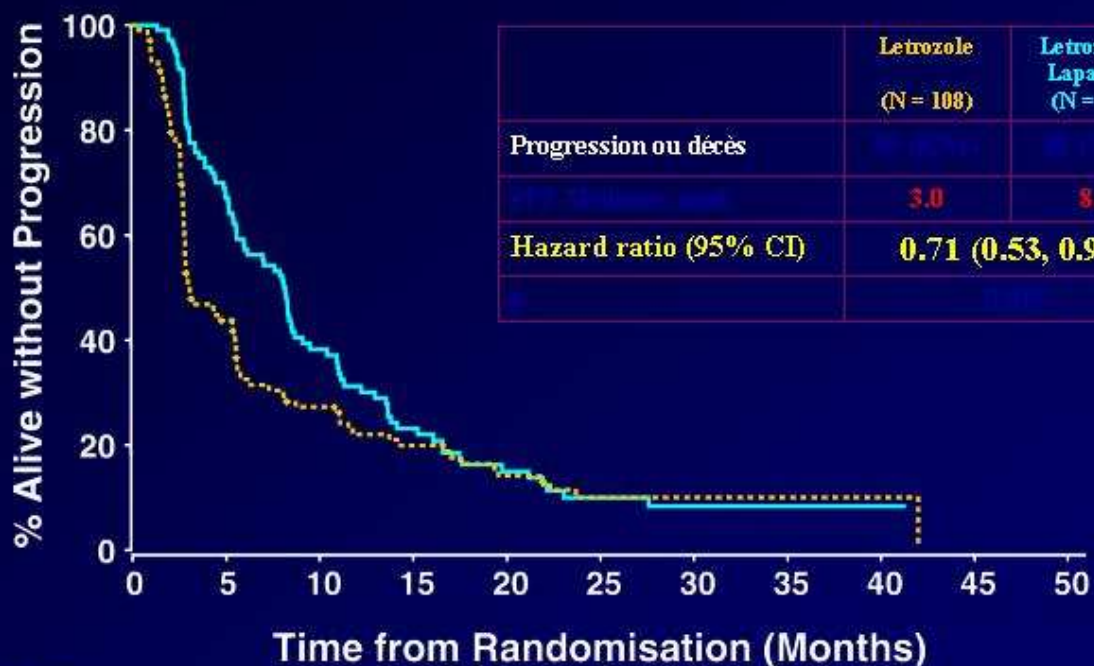
Létrozole 2.5 mg/j+
Placebo

Létrozole 2.5 mg /j +
Lapatinib 1500 mg /j

N=1286 (n=219 HER2+)

Johnston S, J Pippin Jr, Xavier Pivot et al. JCO 2009

SSP : Population HER2+



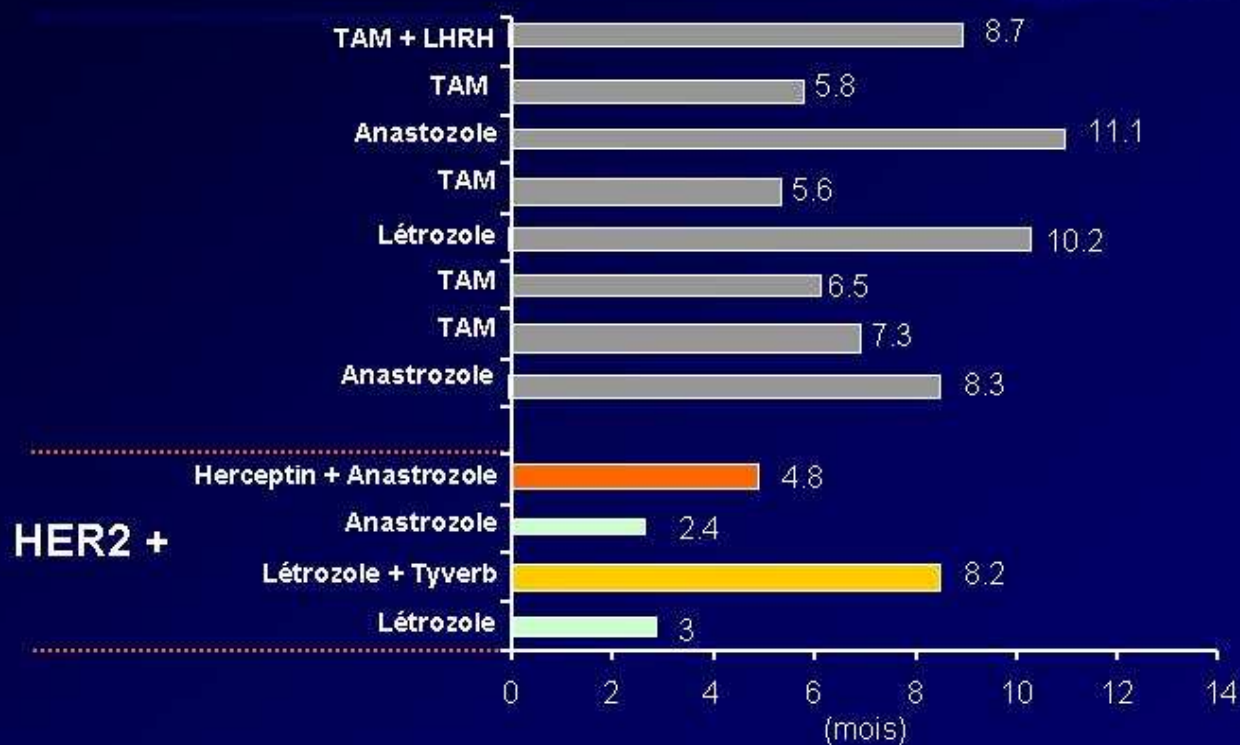
Pts at risk:

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Let + Lap	111	69	33	20	12	8	4	1	1		
Let	108	43	26	18	12	7	5	2	2		

Recommandations

- AGO**
 - HT est le traitement de choix
 - CT réservé si HT inefficace ou si nécessité d'une réponse rapide
- CECOG**
 - HT pour maladie lentement progressive
 - CT pour maladie rapidement progressive
- St Paul de Vence**
 - HT si absence de facteurs d'agressivité
 - CT si présence de facteurs d'agressivité

Comparaison des SSP Hormonothérapie de 1^{ère} ligne



Quel(s) traitement(s)
anti-HER2?

CEREBEL Study

CNS as First Site of Relapse on Lapatinib or Trastuzumab Evaluation Trial

EGF111438

- HER2+ MBC
 - Previously treated with trastuzumab*
 - No prior capecitabine
- Stratification:**
- First line MBC
 - Second line MBC

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

N=528

• Lapatinib 1250 mg po qd continuously + Capecitabine 2000 mg/m²/d po days 1-14 q 3 wk

• Trastuzumab 6 mg/kg + Capecitabine 2500 mg/m²/d po days 1-14 q 3

Patients on treatment until progression or unacceptable toxicity, then followed for survival

PI: X PIVOT

EFFICACY

EGF104900: Un double traitement anti-HER2 améliore-t-il le devenir des patientes?

Key inclusion criteria

- ErbB2+ (FISH+/ IHC3+) MBC
- Progression on
 - Anthracycline
 - Taxane
 - Trastuzumab
- Progression on most recent trastuzumab regimen

Stratification factors

- Visceral disease
- Hormone receptor

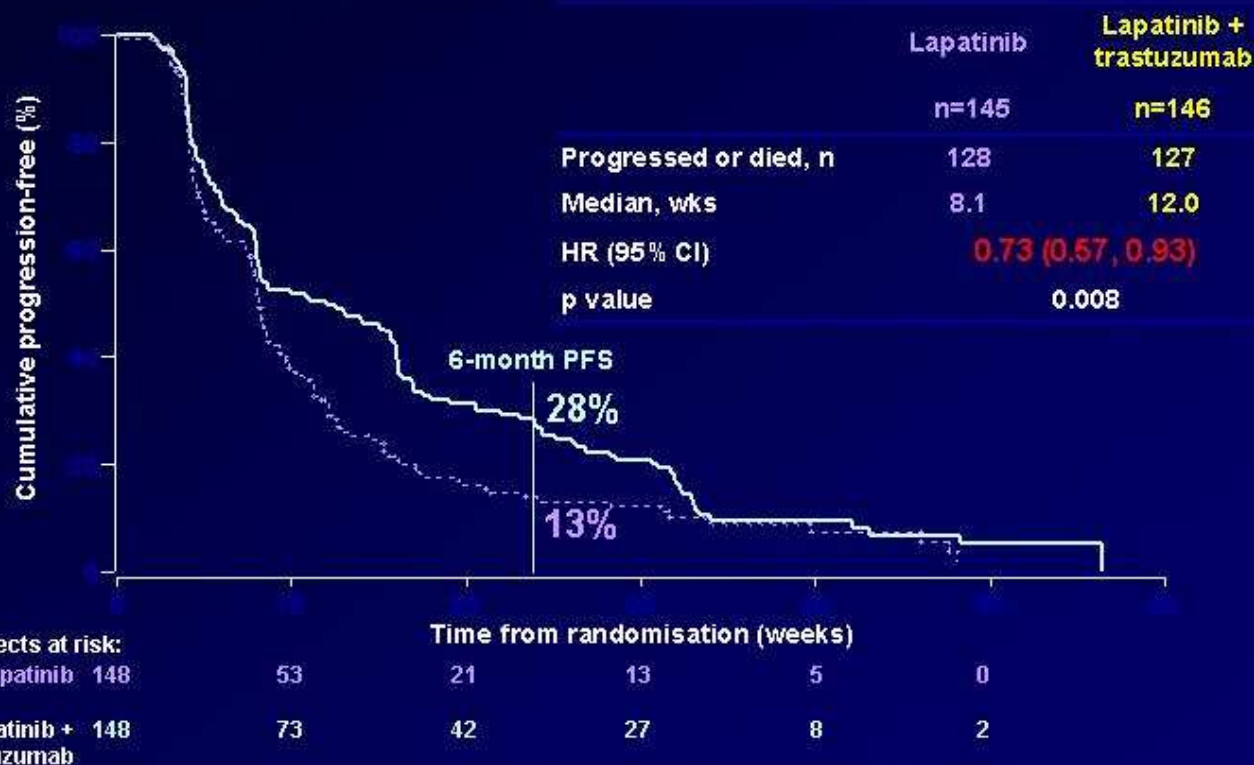
R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

Lapatinib 1500 mg po qd
n=148

Crossover if PD after
4 weeks of therapy
(n=73)

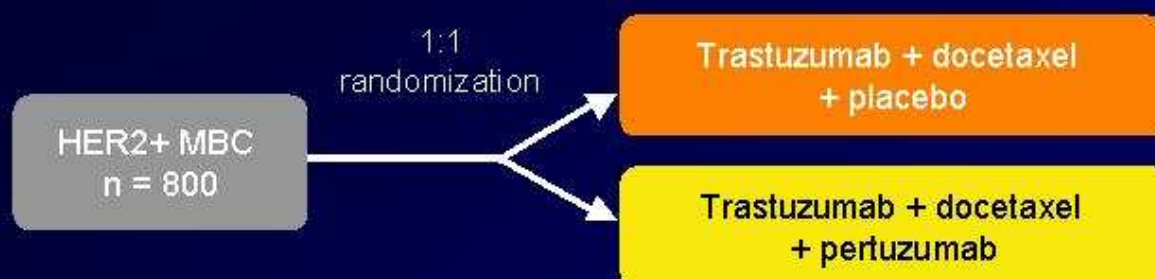
Lapatinib 1000 mg po qd
Trastuzumab 4 → 2 mg/kg iv
qw n=148

Amélioration de la survie sans progression par la bithérapie anti-HER2



O'Shaughnessy, L. et al. J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings 2008; 26(Suppl): Abstract 1015 and oral presentation.

CLEOPATRA : Essai de Phase III trastuzumab + pertuzumab

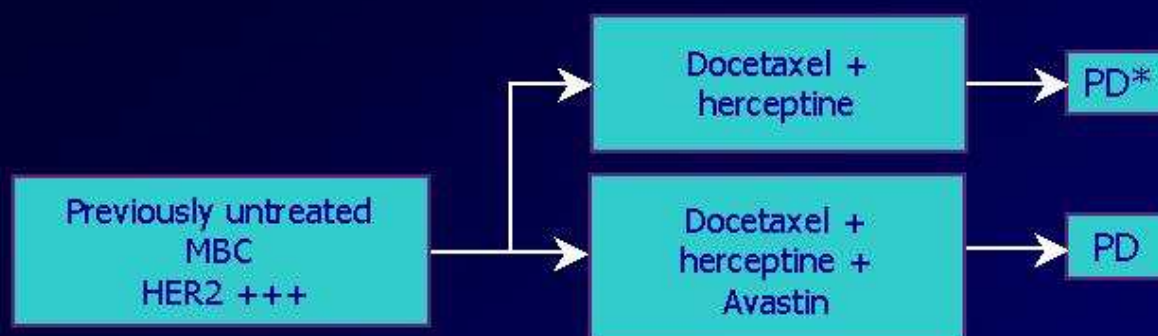


An international Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study (approximately 250 sites worldwide)

Endpoints:

- Progression-free survival
- Overall survival
- Quality of life
- Biomarker analysis

Association à l'Avastin □



Primary end point: PFS

* Cross-over not permitted

New England Journal of Medicine **Le 20 octobre 2005**

« Clearly, the results reported in this issue of the Journal are not evolutionary but revolutionary. »

Editorial de G.Hortobagyi, publication des résultats du trastuzumab en adjuvant