

# **CANCERS DU SEIN METASTASES**

## **Principaux médicaments utilisés en CHIMIOThERAPIE et MODIFICATEURS de la REPONSE BIOLOGIQUE**

**May MABRO, hôpital Foch, Suresnes**

D.U. des Maladies du Sein

13 Mai 2011

# **Cancers du sein métastasés : Principaux médicaments**

- **La chimiothérapie**
- **L'hormonothérapie**
- **Les thérapies dites « ciblées » ou modificateurs de la réponse biologique**
- **Les traitements dits de « support »**

# Chimiothérapie :

## Principaux médicaments

- **Les anthracyclines:**
  - doxorubicine
  - épirubicine
  - (*mitoxantrone*)
- **Les taxanes:**
  - paclitaxel
  - docetaxel
- **Les poisons du fuseau : Vinorelbine (vincristine)**
- **Les anti-métabolites : 5FU iv ou oral = capécitabine – gemcitabine – méthotrexate**
- **Les alkylants : endoxan, holoxan, mitomycine**
- **Les sels de platine: cisplatine, carboplatine, (*oxaliplatine*)**

# **Thérapies dites « ciblées » :**

## **Principaux médicaments**

- **Les anticorps anti-HER2 : trastuzumab = Herceptin**
- **Les anticorps anti-VEGF : bevacizumab = Avastin**
- **Les ITK antiREGF1 et 2 : lapatinib = Tyverb**

# Comment choisir?

- **Chimiothérapie ou hormonothérapie ?**
- **Chimiothérapie seule ou associée à une « bio » thérapie?**
- **Mono ou polychimiothérapie?**
- **Traitements combinés ou séquentiels?  
Pour quelle durée?**

# Comment choisir (2)?

- **Quels sont les objectifs du traitement ?**
- **Quel est le profil de la maladie à traiter?**
- **Quel est le profil de la patiente ?**

# Profil de la maladie ?

- **Le cancer du sein : une maladie hétérogène, un pronostic très variable**
- **Grande variabilité des sites métastatiques:**
  - Tissus mous : peau – ganglions - plèvre
  - Os : pronostic fonctionnel (douleurs, risque fracturaire)
  - Viscères : foie – poumons – péritoine...
  - Système nerveux central : encéphale – méninges
- **Le pronostic dépend :**
  - du nombre de sites et du volume tumoral
  - du type d'organes atteints
  - du profil histologique de la tumeur

# Quel profil évolutif?

- **Cancer du sein d'emblée métastasé (métastases synchrones) : 5%**
- **Récidive après le traitement d'une maladie localisée :**
  - Quel intervalle entre le diagnostic et la récurrence
  - Entre la fin des traitements adjuvants et la récurrence
  - Quel profil initial : RH, grade, HER
  - Quels traitements adjuvants : anthracyclines, taxanes, hormonothérapie, herceptin

# Facteurs pronostics

- **Indice de performance**
- **Intervalle libre > 2 ans**
- **Absence de chimiothérapie adjuvante**
- **Métastases osseuses ou tissus mous versus viscères**
- **Faible nombre de sites métastatiques**
- **Statut RH+**
- **Statut Her2 négatif (mais modifié par le traitement)**
- **Connaître ces facteurs pour analyser les essais++**

# Quels sont les objectifs du Traitement ?

- **Que faut-il attendre de la chimiothérapie en situation métastatique?**
- **Prolonger la durée de vie**
- **Améliorer la qualité de vie**
  - **En diminuant les symptômes de la maladie**
  - **En réduisant les toxicités et les inconvénients des traitements**



# Comment évaluer un traitement?

- **Comment évaluer un traitement dans le cadre de la recherche clinique?**
  - **Efficacité?**
  - **Tolérance – effets secondaires**
  - **Rapport bénéfice risque**
- **Sur quel critère évaluer l'efficacité?**
  - **Réponse objective?**
  - **Survie sans progression**
  - **Survie globale?**
- **Comment évaluer un traitement administré à une patiente?**

# Comment évaluer un traitement?

- **Efficacité:**

- **Amélioration clinique :**

- régression objective des métastases mesurables
- Amélioration des symptômes
- Absence d'aggravation ou de nouvelles métastases

- **Amélioration biologique**

- Transaminase hépatiques,
- Marqueurs : CA15-3, ACE

- **Amélioration radiologique**

- Régression objective des cibles mesurables

- **Tolérance:**

- Gestion des effets secondaires
- Adaptation individuelle des doses voire modification du traitement

# Comment choisir?

- **Chimiothérapie ou hormonothérapie ?**
- **Chimiothérapie seule ou associée à une « bio » thérapie?**
- **Mono ou polychimiothérapie?**
- **Traitements combinés ou séquentiels?  
Pour quelle durée?**

# COMMENT CHOISIR?

- **1er : Statut HER2+++**
- **2e : Statut RO RP**
- **3e : Traitements adjuvants antérieurs**
- **4e : intervalle libre**
- **5e : statut ménopausique**
- **6e : âge et co-morbidités – souhaits de la patiente**
- **7e : site de la rechute : locorégionale ou à distance – atteinte hépatique vs osseuse**
- **8e : nombre de sites et retentissement clinique**

# En pratique:

- **Chimiothérapie > hormonothérapie:**

- Femme jeune
- Profil évolutif
- Métastases viscérales
- RH négatif
- Intervalle court
- Hormonorésistance

- **Hormonothérapie > chimiothérapie**

- RH+
- Femme âgée
- Métastases osseuses ou tissus mous
- Pas de retentissement

# Quelle chimiothérapie en première ligne?

- **Pour les métastases sans surexpression HER2**
  - **1 Chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante**
  - **2 Chez les patientes ayant reçu des anthracyclines en adjuvant**

# Cancers HER2- n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante

- **Toutes les chimiothérapies sont potentiellement efficaces (RO 20 à 60%)**
- **Il n'y a pas de standard mais des recommandations**
- **Les « dogmes » avant 2000:**
  - Anthracyclines > aux autres chimiothérapies
  - Et supériorité des polychimiothérapies comportant des anthracyclines type : FAC, FEC, AC
  - Supériorité des taxanes > aux autres chimiothérapies après échec des anthracyclines

# Efficacités des principales chimiothérapies (% de RO)

drogue	1ère ligne	2ème ligne	Post anthra et taxanes
Doxorubicine ou épirubicine	40 à 60	30	
Taxol	30 à 45	30 à 40	
Taxotère	50 à 60	40 à 50	20
Capécitabine	25	25	20
Gemcitabine	30	30	20
vinorelbine	40	25	20

# Taxanes versus anthracyclines

## Quels résultats en phase III?

- **DOXORUBICINE VERSUS TAXOL (300 patientes) en première ligne métastatique**
  - DOXORUBICINE **41%** de RO
  - TAXOL : **28%** de RO
  - Survie : idem
- **DOXORUBICINE VERSUS TAXOTERE (400 patientes) en première ligne métastatique**
  - DOXORUBICINE **31%** de RO
  - TAXOTERE : **48%** de RO
  - Survie : idem
- **Pas de supériorité des taxanes sur la doxorubicine**

# Taxanes – anthracyclines

- Pas de supériorité des taxanes sur les anthracyclines
- Quid de l'adjonction d'un taxane à une anthracycline ?
  - Taxol ou taxotère + adria ou épi
  - versus FEC, FAC ou AC
- Résultats des principales phases III

## Anthracycline + docetaxel vs standard regimens as 1<sup>st</sup> line MBC treatment

Author	n	Schedule	RR (%)	TTP (mo)	Survival (mo)
Nabholtz et al (JCO 2003)	429	AT 50/75	<b>59</b>	<b>8.6</b>	22.5
		AC 60/600	<b>47</b>	<b>7.3</b>	21.7
Mackey et al (ASCO 2002)	484	TAC 75/50/500	<b>55</b>	7.1	21
		FAC 500/50/500	<b>44</b>	6.7	22
Tubiana et al (ASCO 2003)	142	ET 75/75	<b>63</b>	<b>7.8</b>	<b>34</b>
		FEC 500/75/500	<b>34</b>	<b>5.9</b>	<b>28</b>
Bontenbal et al (ECCO 2003)	216	AT 50/75	<b>64</b>	<b>8.1</b>	<b>22.6</b>
		FAC 500/50/500	<b>41</b>	<b>6.6</b>	<b>16.1</b>

**Significant**, Non significant; A, doxorubicin; C, cyclophosphamide; E, epirubicin; F, 5-fluorouracil; T, docetaxel

# **Taxanes + anthracyclines résultats de 4 études récentes**

- **TAC contre FAC**
- **TEG contre FEC**
- **AT concomitant contre A puis T**
- **Paclitaxel – doxo : concomitant versus séquentiel A puis T ou T puis A**

# 3-Drug Combination vs. 3-Drug Combination:



## TAC vs. FAC

(n=484)	RR	TTP	OS	FN
	55%	8.0 m	21 m	29%
	44%	7.5 m	21 m	5%
p =	0.02	0.51	0.93	

# Phase III du CECOG : Gemcitabine Epirubicine Paclitaxel (GET) contre FEC en première ligne métastatique



*GET: Gemcitabine 1000mg/m2 J1J4, Epirubicine 90mg/m2 J1, Paclitaxel 175 mg/m2 J1*

*N= 259 patientes de 10/99 au 11/02*

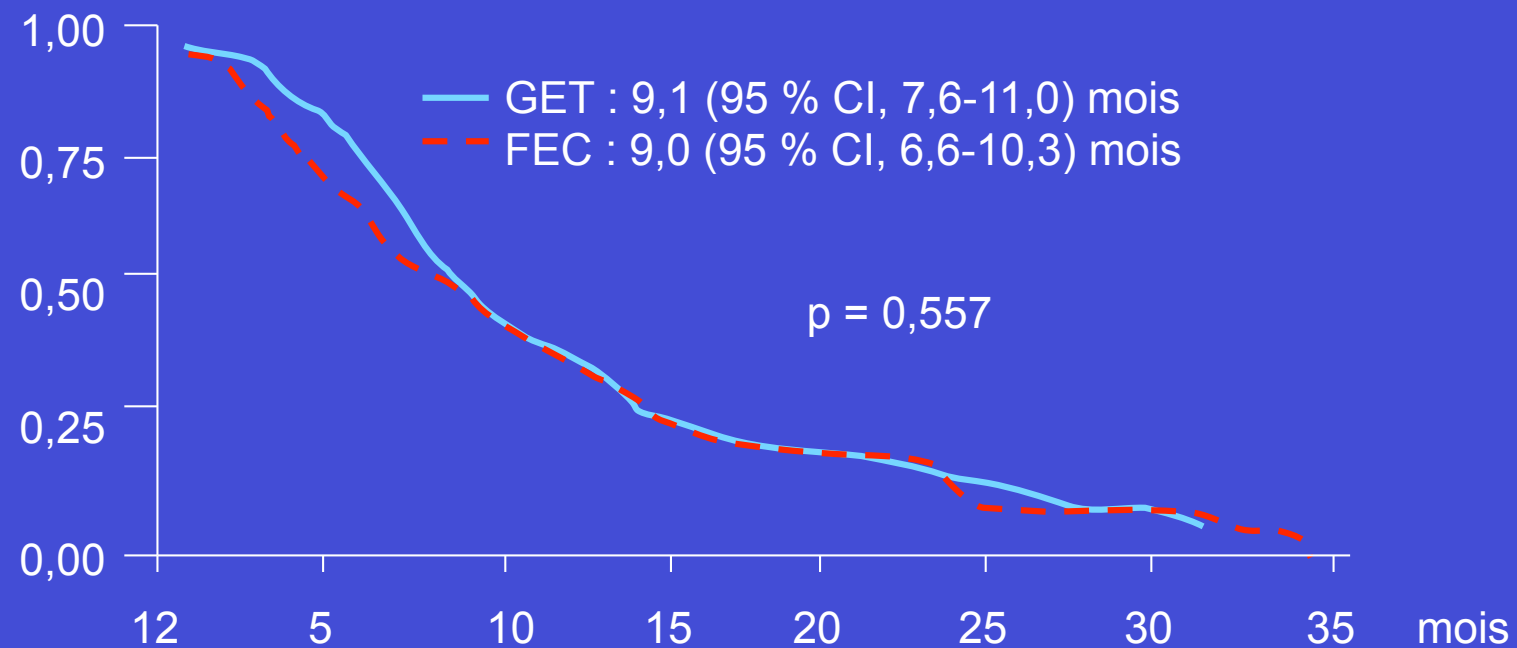
*FEC: 5-Fluorouracile 500mg/m2, Epirubicine 90mg/m2 J1, Cyclophosphamide 500mg/m2*

	GET N=114	FEC N=129	p
Réponse objective	62,3%	51,2%	0,093
Réponse complète	9,6%	5,4%	
	N=71	N=66	
Temps de réponse Mois (IC 95%)	1,6 (1,5-2,4)	1,9(1,4-2,8)	0,407
Durée de réponse	7,8 (6,1-9,6)	8,5 (7,4-12,3)	0,125
Survie globale	29,5 (23,7-NA)	24,9 (18,9-NA)	0,611

*ASCO 2003 - d'après Zielinski C, abstr. 24 act.*

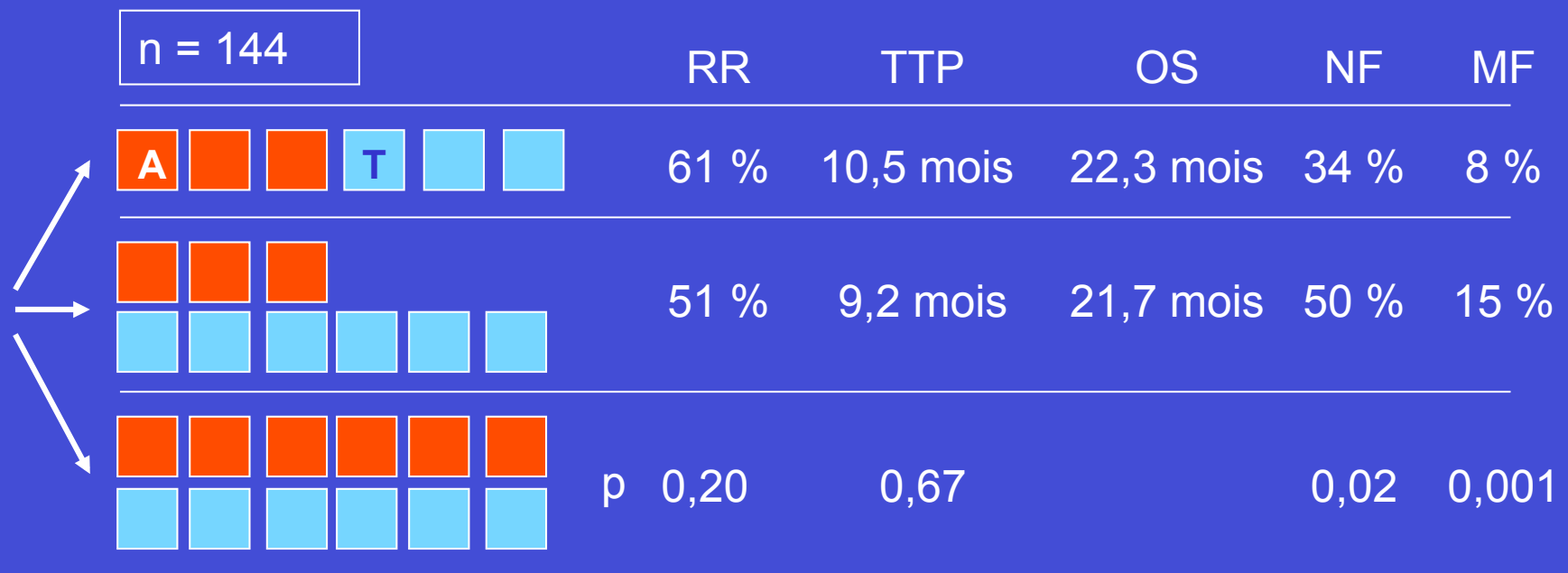
# Phase III du CECOG : Gemcitabine Epirubicine Paclitaxel (GET) contre FEC en première ligne

## Temps jusqu'à progression



ASCO 2003 - d'après Zielinski C, abstr. 24 act.

# Phase III multicentrique comparant l'association Adriamycine-Docétaxel (AT) en concomitant à l'association séquentielle (A → T) en première ligne métastatique GEICAM 9903



Augmentation significative de l'asthénie et des diarrhées dans le bras AT  $p = 0,05$

ASCO 2003 - d'après Alba E, abstr. 27 act.

# Paclitaxel – doxorubicine concomitant ou sequentiel

- 739 patientes en première ligne
- Doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> puis txl
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sur 24h puis doxo
- Doxo 50 + paclitaxel 150 sur 24h
  
- Bras : **A – T - AT**
- RO : 36 – 24 – 47      p < 0,05
- RO: 22 – 28 après cross-ove
- TTF : 6 – 6.3 – 8.2      p < 0.05
- **OS : 19 – 22.5 – 22.4**

● *Sledge JCO 2003, étude E1193*

# CONCLUSION sur les associations anthracyclines - taxanes

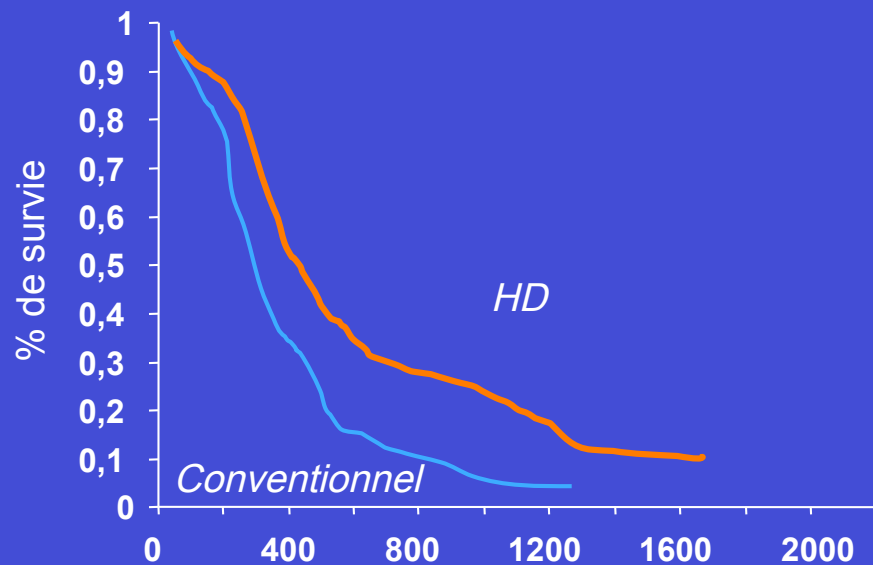
- Plus grande efficacité des associations sur le taux de réponses et sur la SSP
- Au prix de plus de toxicités
- Sans allongement de la survie globale
- **Pas d'indication systématique** (au cas par cas? patiente jeune – atteinte hépatique – maladie symptomatique, volume tumoral ..)

# Quelle dose? Quel schéma?

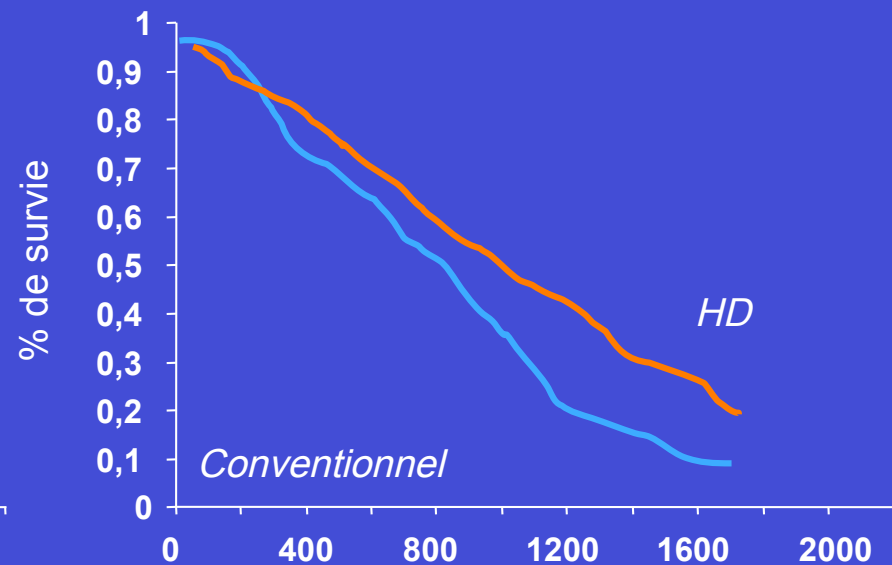
- Faut-il augmenter la dose des médicaments?
- Quelle est la dose optimale d'anthracycline : DOXO 50? 60? EPI 50? 60? 75?100?
- Faut-il raccourcir les intervalles entre chaque cure (ex du SIM et du dose - dense)?
- Y-a-t-il une place pour les intensifications thérapeutiques en situation métastatique?

# Étude internationale randomisée de dose intensité dans le cancer du sein métastatique comparant une double chimiothérapie à haute dose à une chimiothérapie conventionnelle optimisée (IBDIS 1)

Survie Sans Progression à 3 ans p = 0,007



Survie globale à 3 ans p = 0,15



ASCO 2003 - d'après Crown J, abstr.88 act.

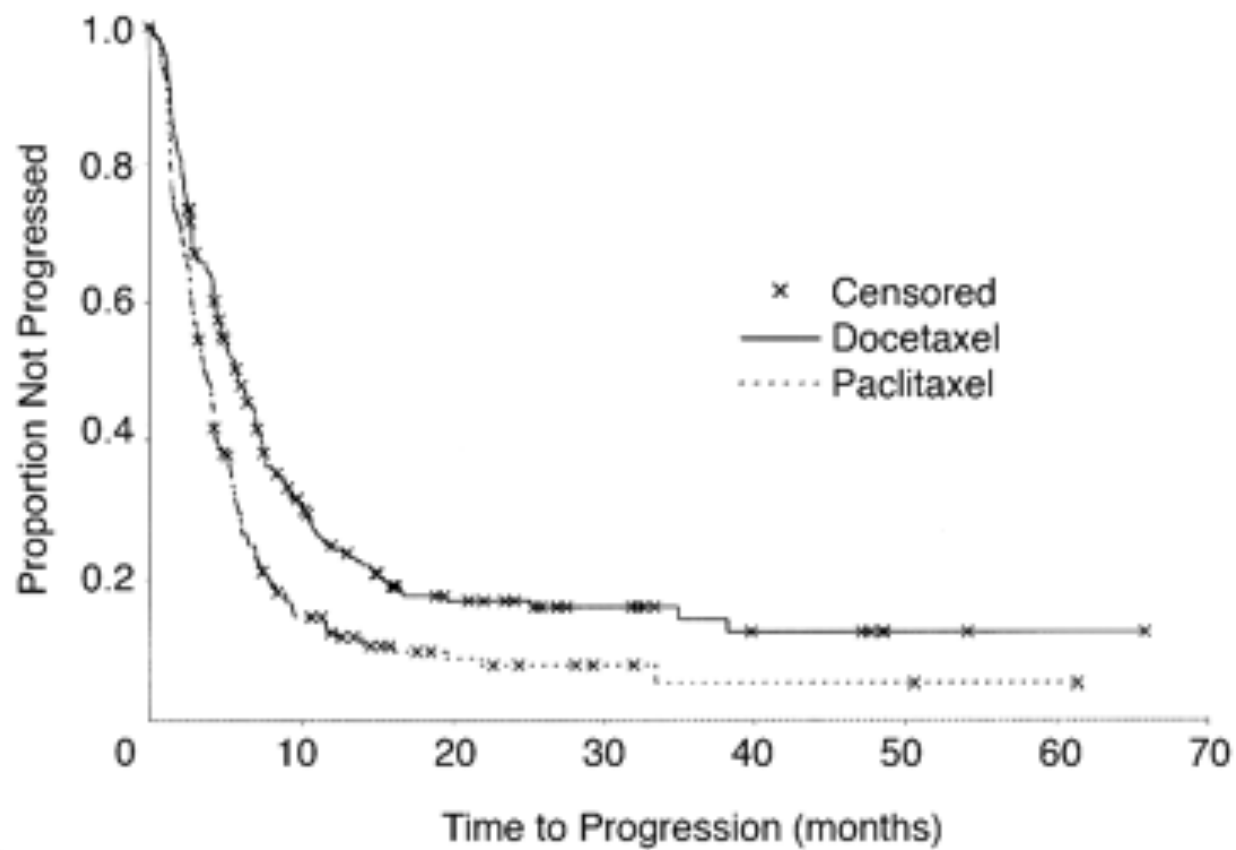
# Cancers HER2- ayant reçu des anthracyclines

- **Traitement de première intention : taxanes**
  - Taxol ou Taxotere ?
  - Taxol / 3 semaines ou hebdo – dose – temps de perfusion..?
  - Taxane seul ou en association ?
  - Quelles associations ?
- **Des alternatives aux taxanes ou après échec**
  - Vinorelbine seul ou avec 5FU
  - Ré-introduction des anthracyclines
  - Capécitabine
  - Gemcitabine
  - Croiser les taxanes

# Taxol ou Taxotère?

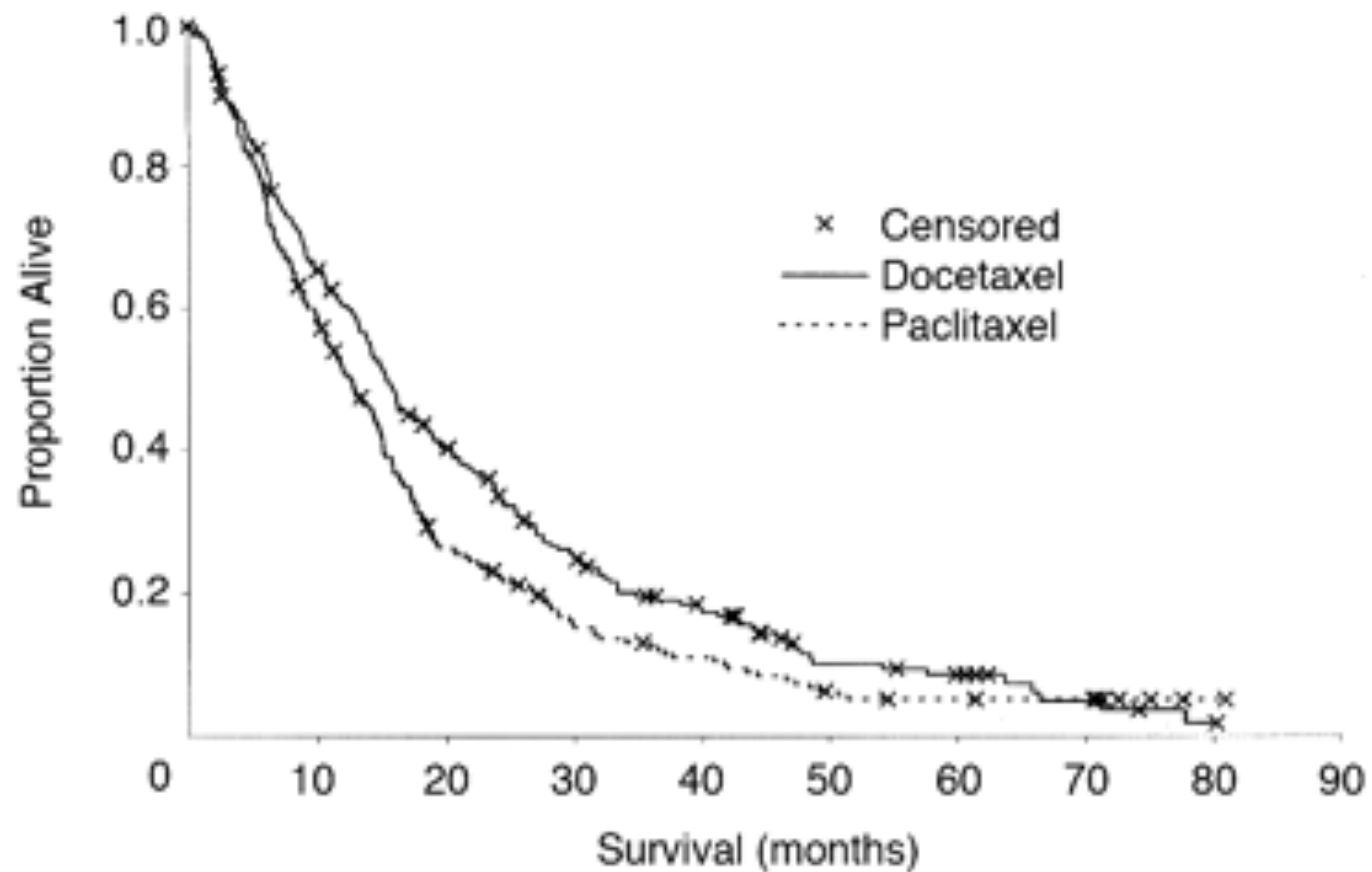
- **449 patientes** en 1ère ligne après anthracyclines
- Antracyclines reçues en adjuvant 48% ou en métastatique 46% (ou les 2 : 4%)
- Bras : **TXT - TXL**
- RO : **32 – 25%** ns
- Durée : 7.5 – 4.6 mois
- Prog : 18 – 30%
- **SSP : 5,7 – 3,6 mois** p < 0.001
- OS : 15.4 – 12.7 mois p = 0.03
- Les profils de toxicité différents

● *Jones, JCO*



No. at risk:

Docetaxel	225	58	23	13	6	2	1
Paclitaxel	224	29	9	4	2	2	1



No. at risk:

Docetaxel	225	142	86	51	31	14	10	4	1
Paclitaxel	224	129	56	30	21	11	8	7	1

# **Taxol toutes les 3 semaines ou taxol hebdomadaire**

- **Taxol 175 mg/m<sup>2</sup> / 3 semaines**
- **vs taxol 90 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15 – J28**
  
- **Tolérance similaire**
- **Efficacité supérieure du schéma hebdomadaire? Effet – dose?**

# Mono ou polychimiothérapie?

- Dans les années 80 plusieurs essais ont montré la supériorité (taux de réponse – SSP) d'une polychimiothérapie comportant une anthracycline sur une monochimiothérapie
- **Le bénéfice en termes de survie globale est moins certain**
- Il n'existe pas de données au delà de la première ligne

## Combination Monthways for MDC

# Taxanes mono ou association?

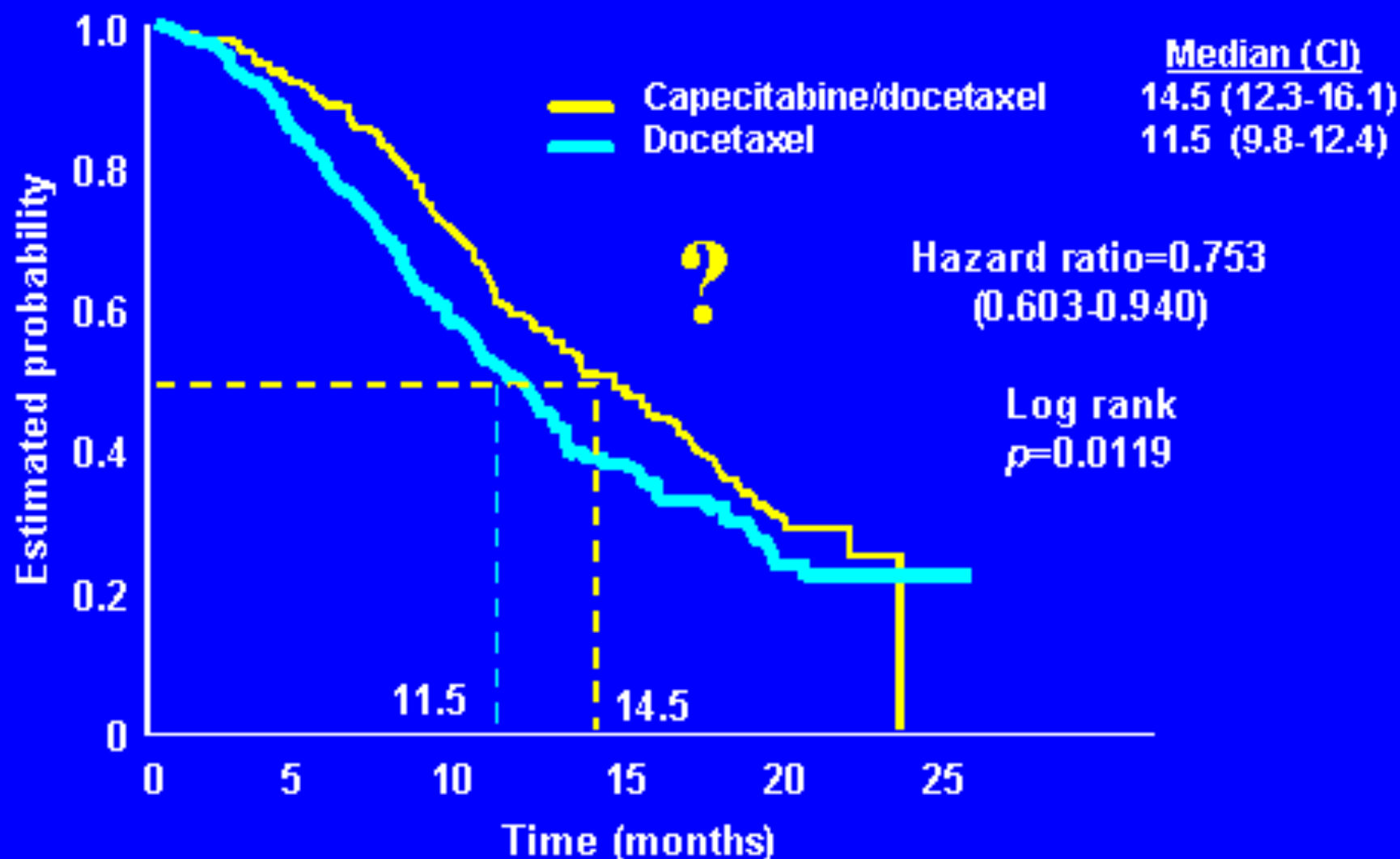
- Docetaxel versus docetaxel – capécitabine
- Paclitaxel versus paclitaxel - gemcitabine

# Docetaxel ± Capecitabine for MBC

(n=511)	RR	TTP	OS
2500 mg/m <sup>2</sup> /d <b>C</b>	42%	6.1 mos	14.5 mos
75 mg/m <sup>2</sup> <b>D</b>	30%	4.2 mos	11.5 mos
100 mg/m <sup>2</sup> <b>D</b>			
p =	0.006	0.0001	0.0119

More grade 3 adverse effects for D+C vs. D (PPE, Diarrhea)

# Docetaxel + Capecitabine: Survival Benefit, But No “Cross-Over”



## phase III : Gemcitabine- Paclitaxel (GT) vs Paclitaxel (T) seul en première ligne métastatique chez des patientes ayant reçu des anthracyclines

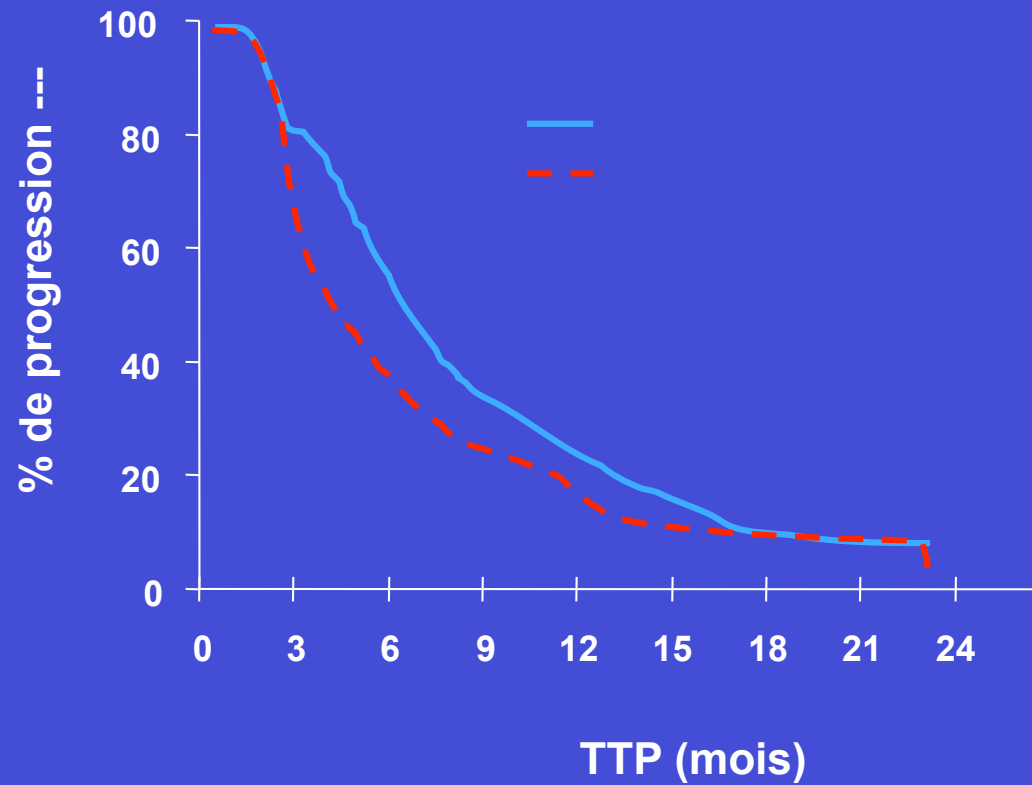
- 529 patientes (8/99-4/02)
- Randomisation entre:
  - Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 et Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> J1 (GT), J 1 - J21 jusqu 'à progression
  - Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> J1 (T), J 1 - J21 jusqu 'à progression

	GT	T	RR	p
Temps jusqu'à progression	5,4 (4,6–6,1 mois IC 95%)	3,5 (2,9-4 mois IC 95%)	0,734 (0,607-0,889 IC 95%)	0,0015
Réponse objective	39,3 % (33,5-45,2% IC 95%)	25,6% (20,3–30,9% IC 95%)		0,0007

ASCO 2003 - d'après O 'Saughnessy J, abstr. 25 act.

## Survie sans progression

gemcitabine- paclitaxel (GT) > paclitaxel (T)



ASCO 2003 - d'après O'Shaughnessy J,  
Dallas, États-Unis, abstr. 25 act.

# Mono ou polychimiothérapie

- **Quels sont les objectifs pertinents:**
  - Taux de réponses? Taux de RC?
  - SSP?
  - Survie globale?
- **Comment sélectionner les patientes candidates à une monochimio versus polychimiothérapie**
  - Âge?
  - Métastases viscérales (foie) et/ou évolutives
  - Métastases symptomatiques
  - Intervalle libre
  - Mise en balance objectif / qualité de vie
  - Choix des patientes ?
  - Génomique?

# Quelle doit être la durée de la chimiothérapie?

- Dans les rares études disponibles : la survie sans progression est prolongée par les traitements longs
- **Un éventuel bénéfice sur la survie n'a jamais été démontré (manque de puissance des études?)**
- Le traitement d'entretien doit préserver la qualité de vie (administration, effets secondaires) : hormonothérapie si RH+

# **Chimiothérapie en situation métastatique : questions non résolues**

- **Faut-il associer taxanes et anthracyclines ou préférer des schémas séquentiels?**
- **Quelle est la meilleure association?**
- **Quelle est la durée optimale?**
- **Avons-nous des critères prédictifs d'efficacité?**

# Chimiothérapie en situation métastatique HER2 négatif : que faire en pratique?

- **Si pas d'anthracyclines en adjuvant :**  
FEC, FAC, AC en première intention
- **Si anthracyclines en adjuvant :** taxotère ou taxol hebdomadaire en première intention
- **Si choix d'une association:**
  - taxol + gemcitabine, tolérance OK
  - Taxotère capécitabine, mais tox
  - Taxanes – anthracyclines, mais tox

# Cas clinique : Madame F

- **Madame F est traitée en 2003 pour un cancer du sein droit :**
  - CCI grade II, RO+, RP+, HER2-
  - 10N+ sur 15
  - Mastectomie – curage axillaire
  - Chimiothérapie : 6 FEC100
  - Radiothérapie paroi et aires ganglionnaires
  - Tamoxifène 3 ans puis armidix
  - Et surveillance

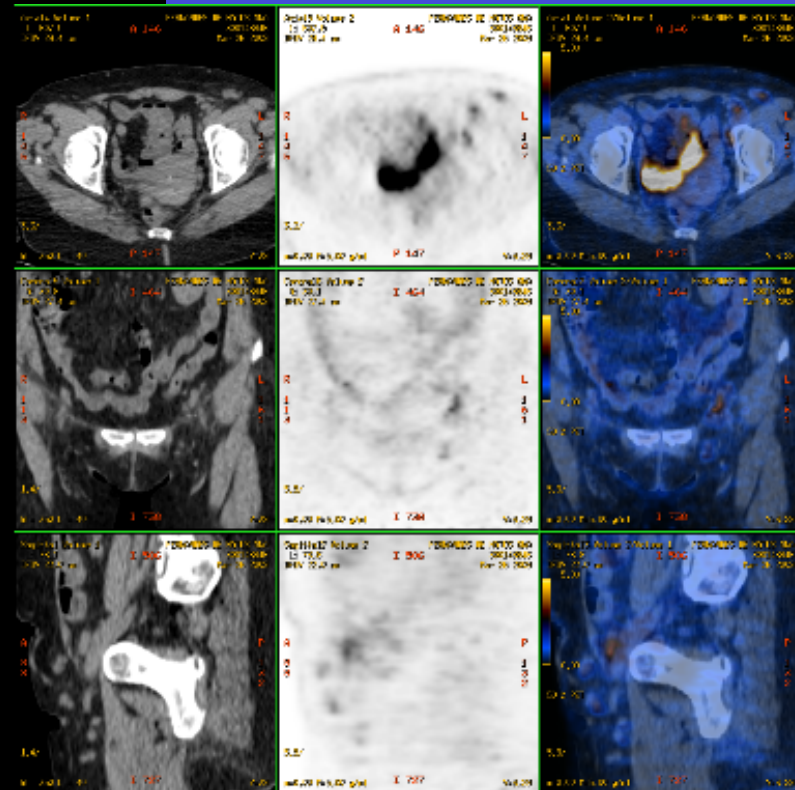
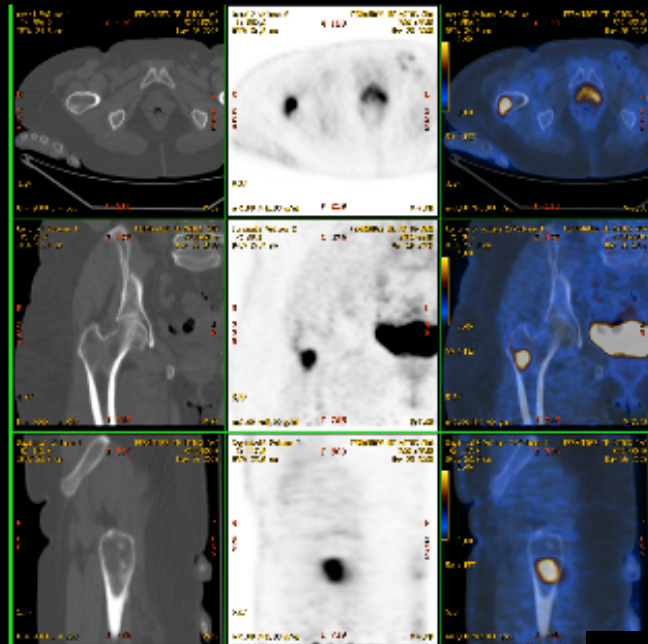
# Cas clinique : Madame F

- **En mars 2009, Madame F se présente à sa consultation de suivi :**
  - Elle entre en boitant
  - Elle ne se plaint de rien
  - À l'interrogatoire, elle dit souffrir de sa hanche droite depuis 2 à 3 semaines, elle en aurait parlé à son médecin traitant
  - L'examen est normal
  - La NFS est normale, le CA15-3 est à 65UI/ml
- **Quels examens complémentaires pratiquez-vous?**

# Cas clinique : Madame F (3)

- **Examens complémentaires :**

- Calcémie, BH, PAL : Nx
- Rx du thorax ; normale
- Rx du bassin et de la hanche : doute sur une image?
- TDM thoraco-abdopelvien : ganglions inguinaux suspects
- TEP-FDG : fixation hanche droite et ganglions inguinaux et iliaques internes
- TDM crâne : normal
  
- Faut-il une biopsie pour documenter la récurrence??



Compression Wavelet progressive : Maximum



**Quel(s) traitements proposez-vous?**

# Cas clinique : Madame F (3)

- **Traitements :**
  - Traitement de la douleur
  - Prise en charge psychologique
  - Traitement local antalgique sur la hanche? À discuter et à ré-évaluer
  - Quid de l'hormonothérapie?
  - Quid de la chimiothérapie?
  - Quelle chimiothérapie?
- **Quelle(s) chimiothérapie(s) proposez-vous?**

# Cas clinique : Madame F (4)

- **Chimiothérapies :**

- Reprise des anthracyclines possible mais limitée car a reçu 6 FEC100
- Les options :
- **Taxol ou taxotère** monothérapie
- Si taxol seul = **Taxol hebdomadaire?**
- Si association :
  - taxol + gemcitabine
  - taxotère + capécitabine
- Efficacité similaire
- Le choix dépend du profil de tolérance et des contraintes d'administration

- **Pour quelle durée ?**

# Quelle durée de chimiothérapie ?

- **Évaluation de la tolérance à chaque cure :**
  - Corriger les toxicités
  - En cas de toxicité inacceptable : modifier le schéma ou la chimiothérapie
- **Évaluation de l'efficacité**
  - Clinique : douleurs, ganglions..
  - Biologie : évolution du CA15-3
  - Radiologie : selon les cibles au minimum après 6 cures (4 – 5 mois)
- **Quelle durée ?**
  - 6 mois? À moduler selon la tolérance
  - Et si évolution favorable = réponse complète ou réponse majeure ou stabilité durable
  - Traitement d'entretien : hormonothérapie

# en cas d'échec de la première ligne : quelle chimiothérapie ?

- **En cas de progression sous taxanes :**

- Chimiothérapie de deuxième ligne :

- capécitabine,
- capé + navelbine,
- navelbine + gemitabine,
- voire reprise des anthracyclines

- Hormonothérapie : Si RH+ : on peut aussi proposer une hormonothérapie

- **Choix de la deuxième ligne**

- Selon efficacité de la première ligne

- Selon intervalle libre entre arrêt de la chimiothérapie et progression

- Selon tolérance des chimiothérapies précédentes

- Selon statut des RH et « agressivité » de la récurrence

**CANCERS DU SEIN METASTASES**

**MODIFICATEURS de la REPONSE  
BIOLOGIQUE**

# Quels médicaments ?

- **HERCEPTIN, trastuzumab antiHER2 (=REGF2)**
- **AVASTIN, bevacizumab : antiVEGF**
- **TYVERB, lapatinib : antiREGF1 et 2**

# Cancers du sein avec SUREXPRESSSION de HER2

- **LES GRANDES REGLES**

- Le traitement standard de première intention comporte l'HERCEPTIN et une chimiothérapie (taxol ou taxotère)
- Les anthracyclines ne peuvent en aucun cas être associées à l'herceptin

- **LES QUESTIONS:**

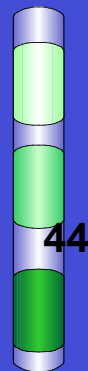
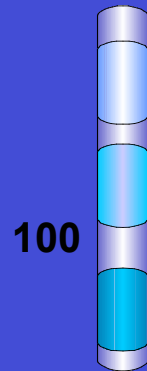
- **Quelle durée de l'herceptin?**
- **Quelle efficacité de l'herceptin après progression?  
Quelles chimiothérapies peut-on associer à l'herceptin?**

# Thérapies ciblées antiREGF

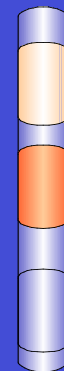
- **HERCEPTIN = trastuzumab**
- Anticorps monoclonal spécifique du REGF2 ou c-erbB2 produit de l'oncogène Her2neu
- C-erbB2 ou HER2 est surexprimé sur certaines cellules cancéreuses (20% des cancers du sein) et est associé à un mauvais pronostic
- Récepteur membranaire lié aux tyrosines kinases
- Son activation stimule la prolifération cellulaire
- **Les inhibiteurs des tyrosines kinases** : petites molécules qui se lient aux parties intracytoplasmiques des récepteurs REGF1 et/ou 2

# The EGFR (ErbB) family and ligands

EGF  
TGF $\alpha$   
Amphiregulin  
 $\beta$ -cellulin  
HB-EGF  
Epiregulin



Heregulins



NRG2  
NRG3  
Heregulins  
 $\beta$ -cellulin

48

Cysteine-rich domains



Tyrosine kinase domain

100

82

59

79

100

33

24

28

C-terminus

**ErbB-1**  
Her1  
EGFR

**ErbB-2**  
Her2  
*neu*

**ErbB-3**  
Her3

**ErbB-4**  
Her4

# Résultats de l'étude pivot chimiothérapie (AC ou txl) sans ou avec HERCEPTIN

Cancers HER2 ++ ou +++	Chimio (n = 234)	Chimio + HER (n = 235)
Réponses objectives (%)	32	50
Survie sans progression (mois)	4,6	7,4
Survie globale (mois)	20	25

Slamon et al, nejm 2001, 783-92

# Résultats de l'étude pivot AC sans ou avec HERCEPTIN

	AC (n = 138)	AC + HER (n = 143)
Plus de 20% de toxicités cardiaques : association non acceptable		
Réponses objectives (%)	42	56
Survie sans progression (mois)	6,1	7,8
Survie globale (mois)	21	27

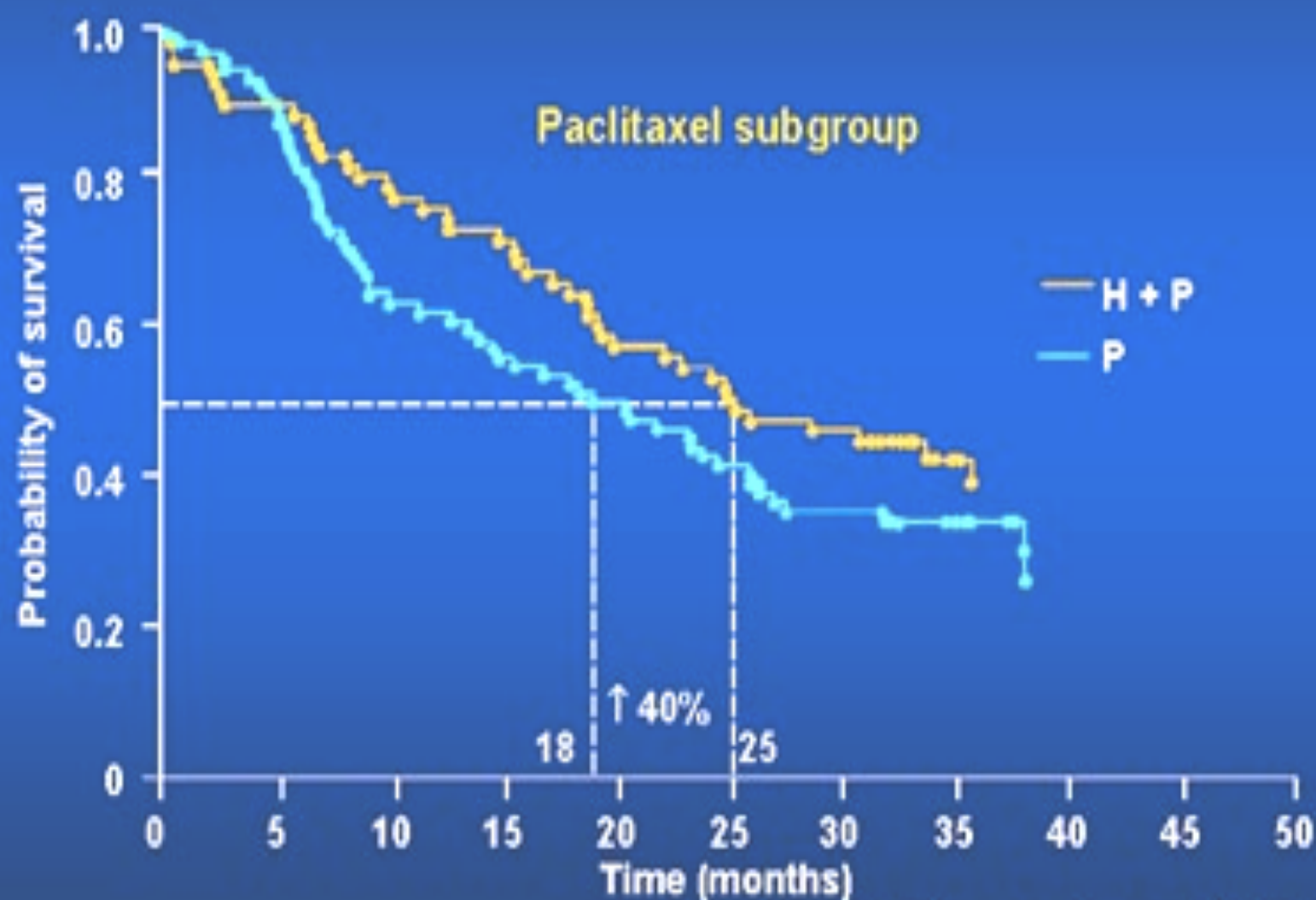
Slamon et al, nejm 2001, 783-92

# Résultats de l'étude pivot taxol sans ou avec HERCEPTIN

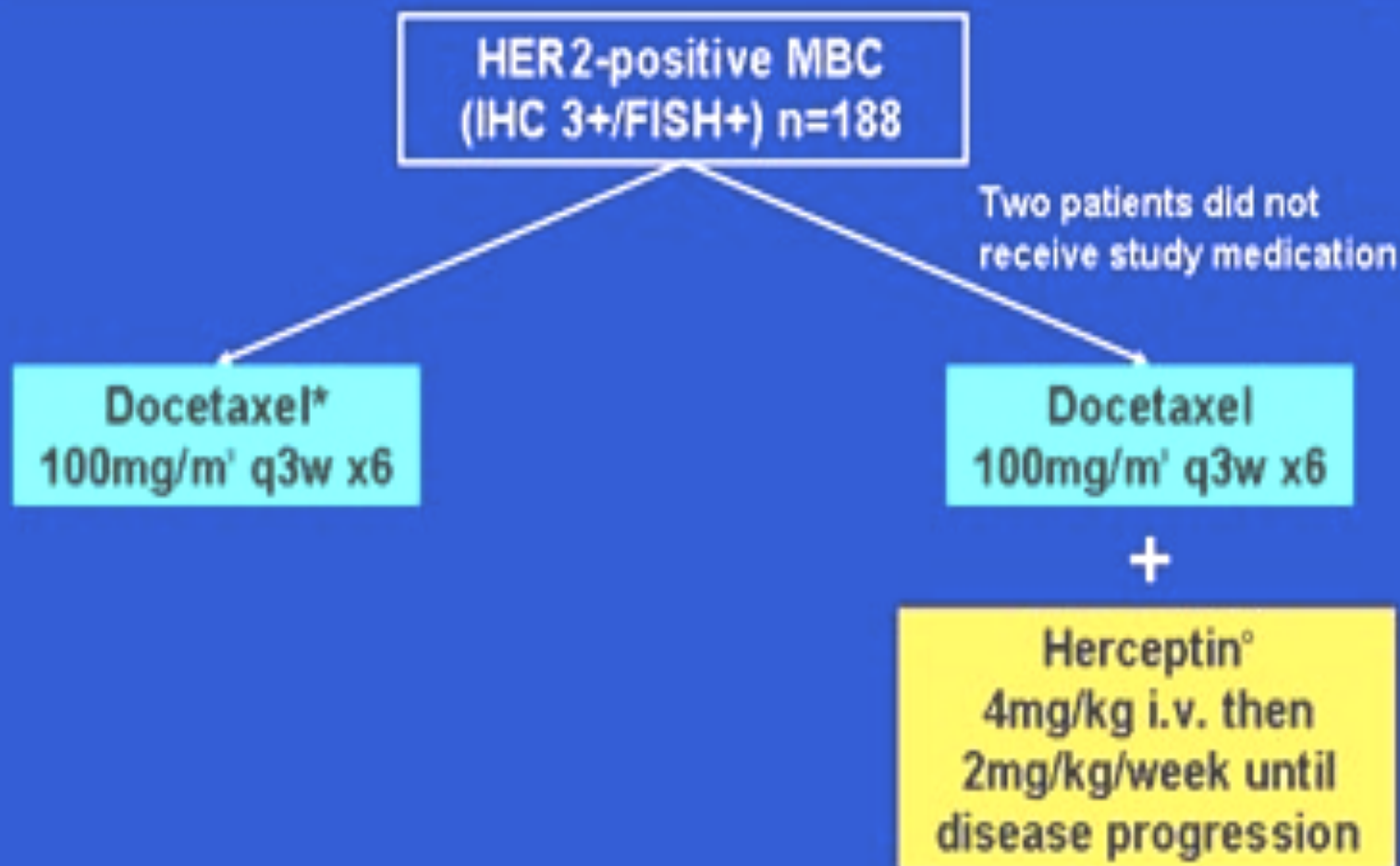
	taxol (n = 96)	tx1 + HER (n = 92)
Réponses objectives (%)	17	41
Survie sans progression (mois)	2,7	6,9
Survie globale (mois)	18	22

Slamon et al, nejm 2001, 783-92

# PIVOTAL PHASE III COMBINATION TRIAL (H0468G): OVERALL SURVIVAL IN HER2 3+ PATIENTS

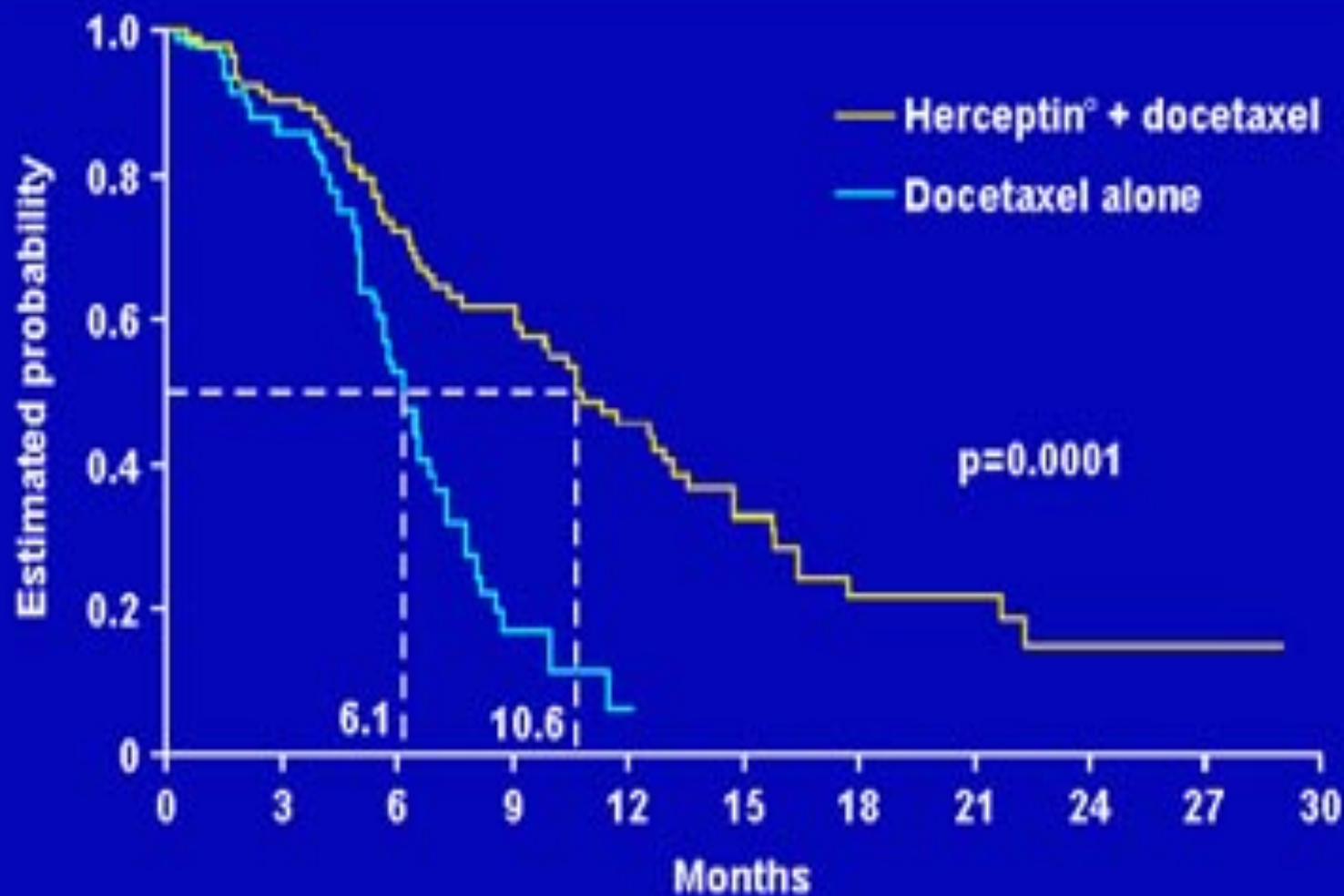


## M77001: trial design



\*Patients progressing on docetaxel alone could crossover to receive Herceptin°

## M77001: time to disease progression



Intent-to-treat population

## M77001: efficacy summary

---

Outcome	Herceptin® + docetaxel (n=92)	Docetaxel alone (n=94)	p-value
ORR (%)	61.0	36.0	0.001
DR (median, months)	8.3	4.2	
TTP (median, months)	10.6	6.1	0.0001
OS (median, months)	24.1	13.2	0.0001

Intent-to-treat population

# Résultats des 2 études en première ligne (HER2+)

- Chimiothérapie + herceptin > chimio seule:
  - pour le taux de réponses,
  - la survie sans progression
  - et la survie globale
- **HERCEPTIN + TAXOL et HERCEPTIN + TAXOTERE s'imposent comme ds standards**

# Quelle doit être la durée de l'herceptin?

- Pas d'étude en phase métastatique
- La pratique est d'interrompre la chimiothérapie après 6 à 8 cures et de poursuivre l'herceptin seul jusqu'à progression
- Le schéma usuel toutes les 3 semaines est compatible avec durée de traitement long
- Peu ou pas de toxicité limitante sous réserve d'une surveillance cardiaque

# Quel traitement en cas de progression sous herceptin?

- Reprise de la chimiothérapie : la même ou croiser les taxanes
- **Herceptin et autres chimiothérapies**
- Phase III avec la capécitabine
- Phase III : carboplatine + taxol + HER
- Phase II : avec navelbine,

# **Phase III GBG 26**

## **capécitabine sans ou avec**

### **herceptin (asco 2008)?**

- **Patientes pré-traitées par herceptin + chimiothérapie**
- **Amélioration de la survie sans progression**
- **Capécitabine (74 ptes) : 5,6 mois**
- **Capé + HER (77 ptes) : 8,2 mois**  
– P = 0,034

# capécitabine sans ou avec Tyverb (Cameron et al, 2008)?

- 399 patientes pré-traitées par anthracyclines, taxanes et herceptin, phase III
- Amélioration de la survie sans progression
- HR = 0,57 (0.43 – 0.77,  $p < 0.001$ )
- Surveillance cardiaque ++
- Toxicité digestive et cutanée

# **taxol sans ou avec Tyverb**

**(di Leo, JCI 2009)**

- **99999 patientes première ligne métastatique HER2 négatif ou inconnu, phase III**
- **Pas d'Amélioration de la survie sans progression**
- **Ni de la survie, ni du taux de RO (non significatif)**
- **Effet + dans le sous – groupe HER +++**

# Conclusion sur l'HERCEPTIN

- **L'Herceptin est incorporé aux chimiothérapies dès la première ligne métastatique dans les cancers du sein qui surexpriment HER2**
- **Attention aux critères qualité de la recherche de HER2**
- **De nouvelles thérapies ciblées sont en cours d'évaluation**

# **CANCER DU SEIN ET ANTIANGIOGENIQUES**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

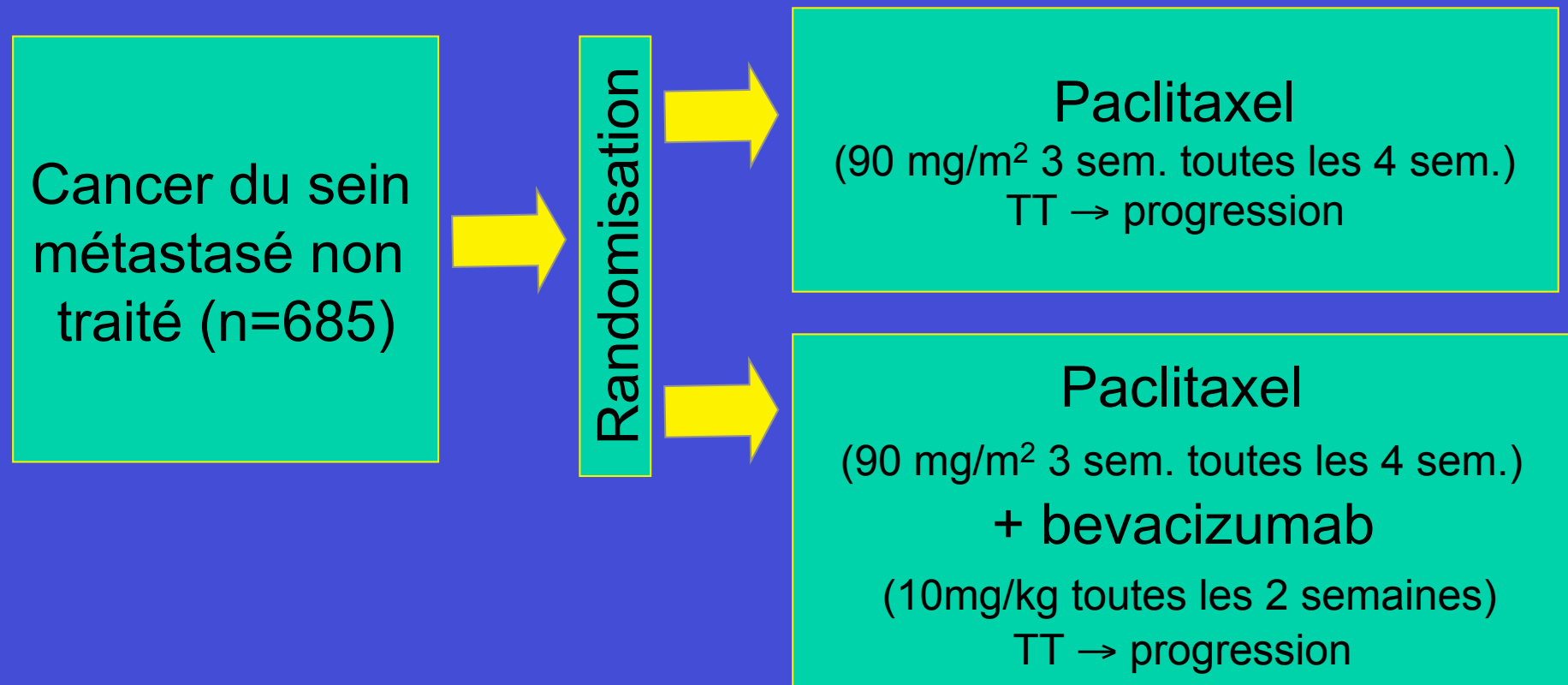
# Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D., Maura Dickler, M.D.,  
Melody Cobleigh, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tamara Shenkier, M.D.,  
David Cella, Ph.D., and Nancy E. Davidson, M.D.

N Engl J Med 2007;357:2666-76.

Essai E2100

# TAXOL sans ou avec AVASTIN phase III en 1ère ligne



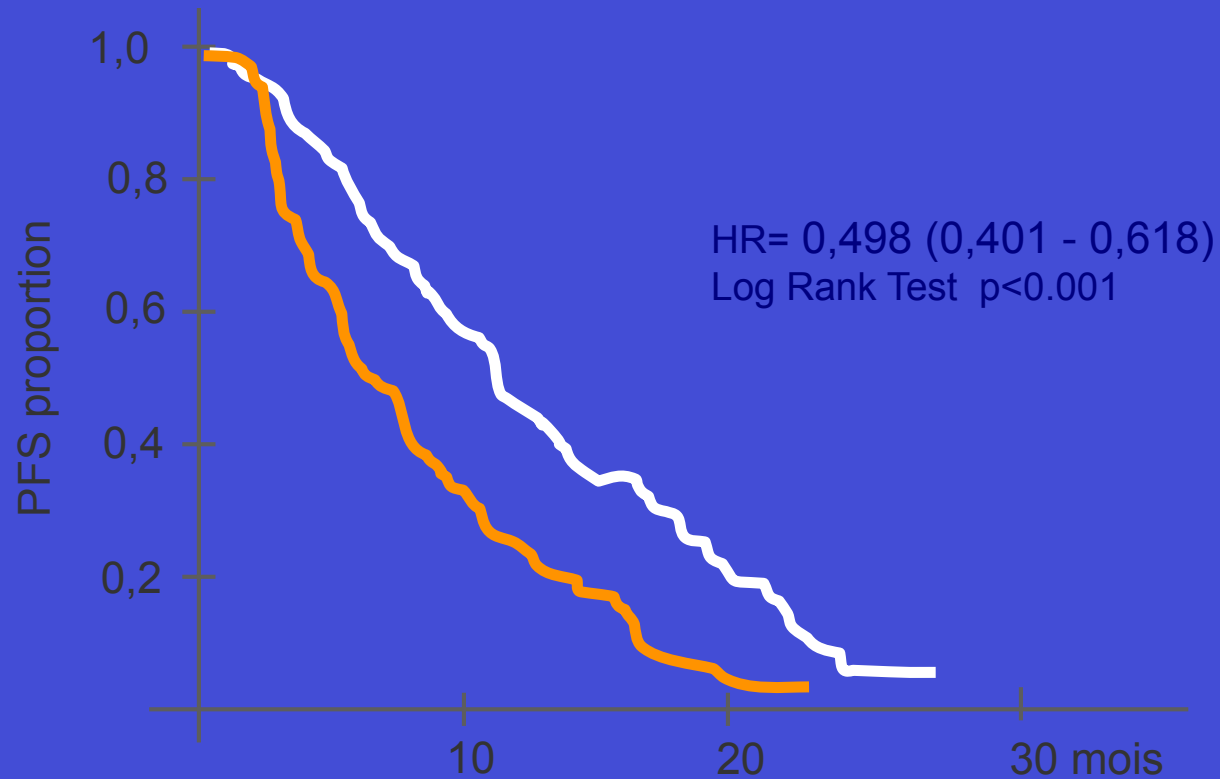
- Objectif principal : Temps jusqu'à progression
- Critères secondaires : Taux de réponse, survie
- Critère d'inclusion : HER2 négatif,

# TAXOL sans ou avec AVASTIN phase III en 1ère ligne : E2100

	Taxol (n = 350)	taxol + avastin (n = 365)
Cancers HER2 négatif		
Réponses objectives (%)	21	37
Survie sans progression (mois)	5,9	11,8
Survie globale (mois) : NS	25,2	26,7

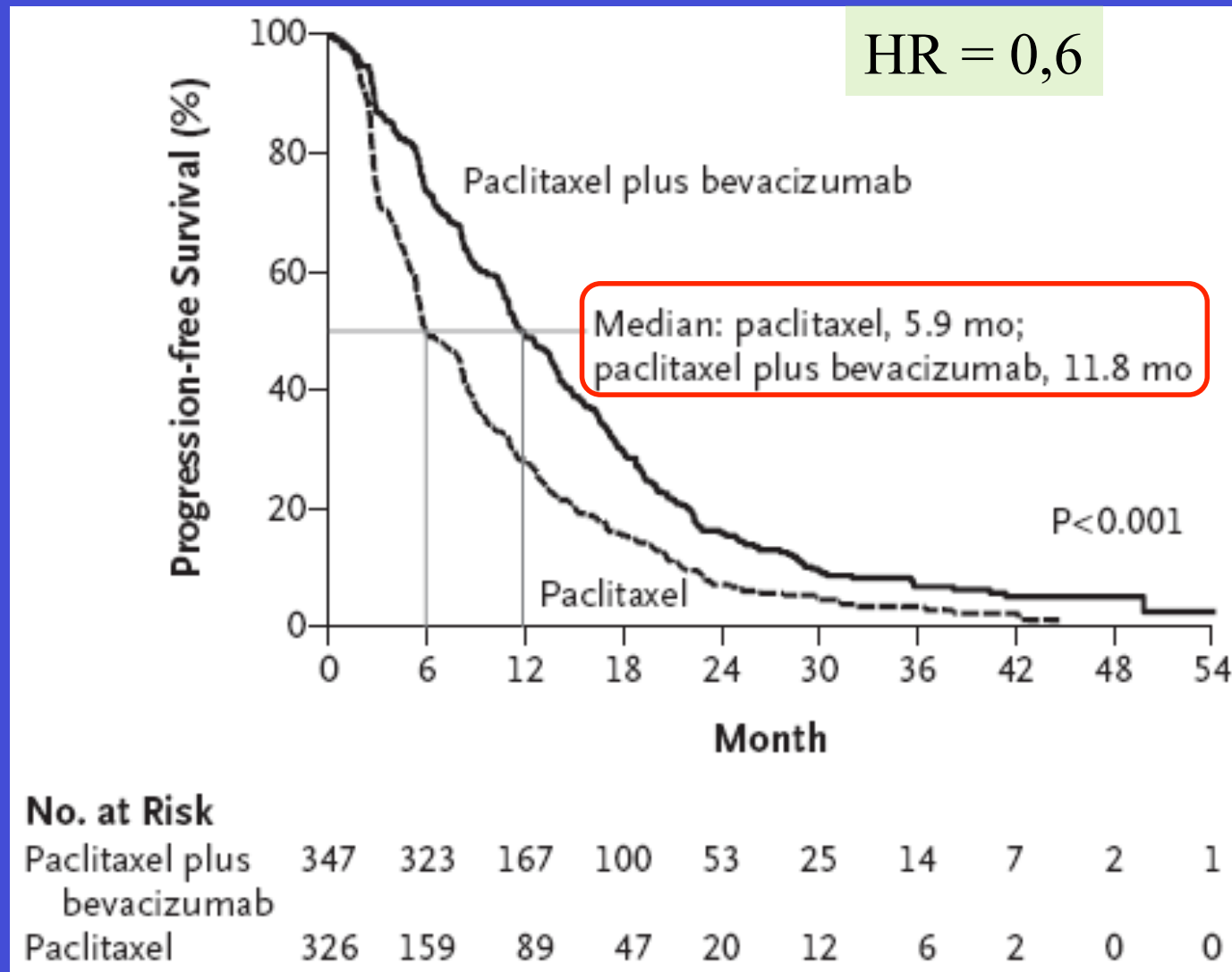
Miller et al, nejm 2007

# phase III bevacizumab 1ère ligne

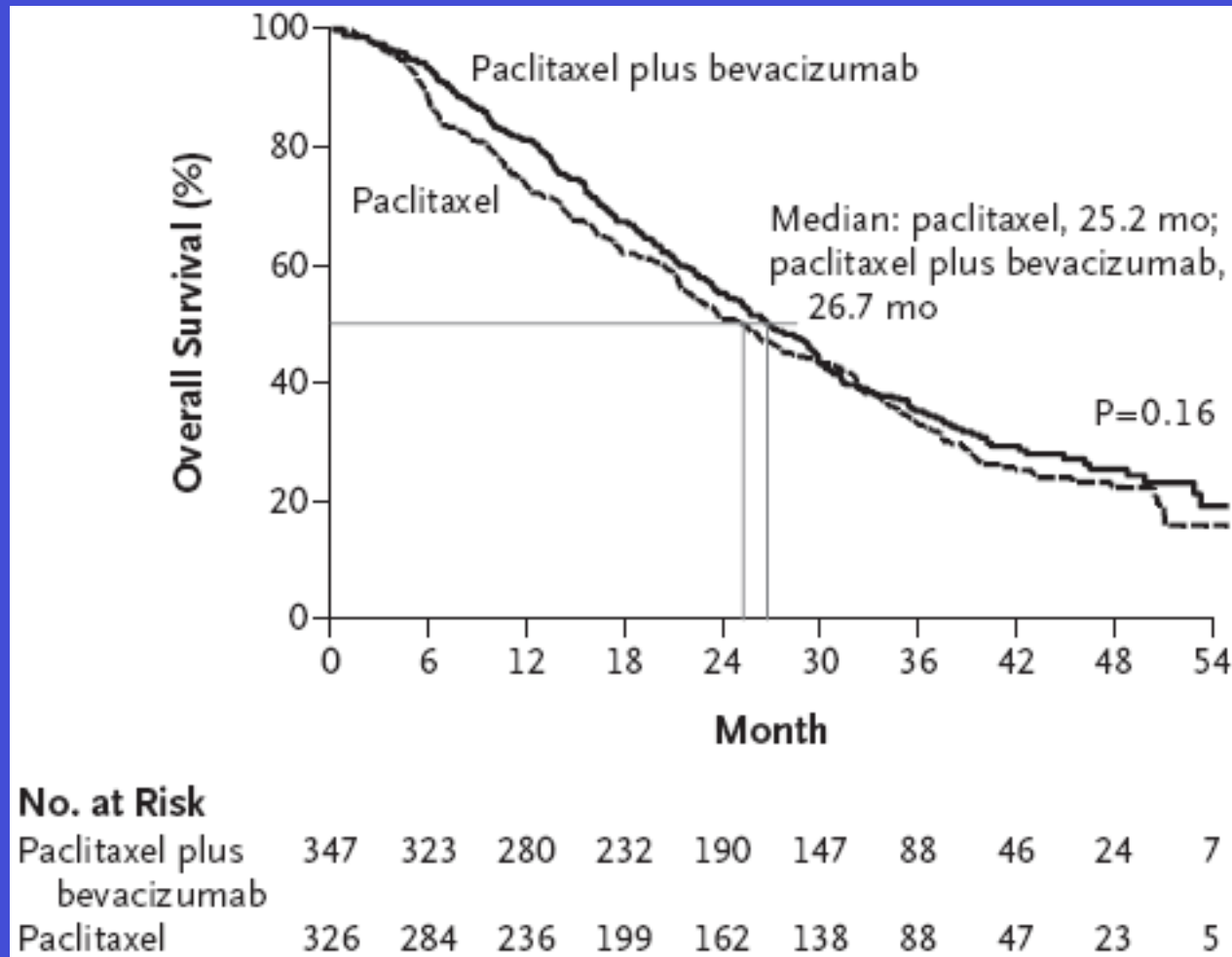


—	Paclitaxel + bevacizumab	10,97 mois
—	Paclitaxel	6,11 mois

# Objectif principal : PFS



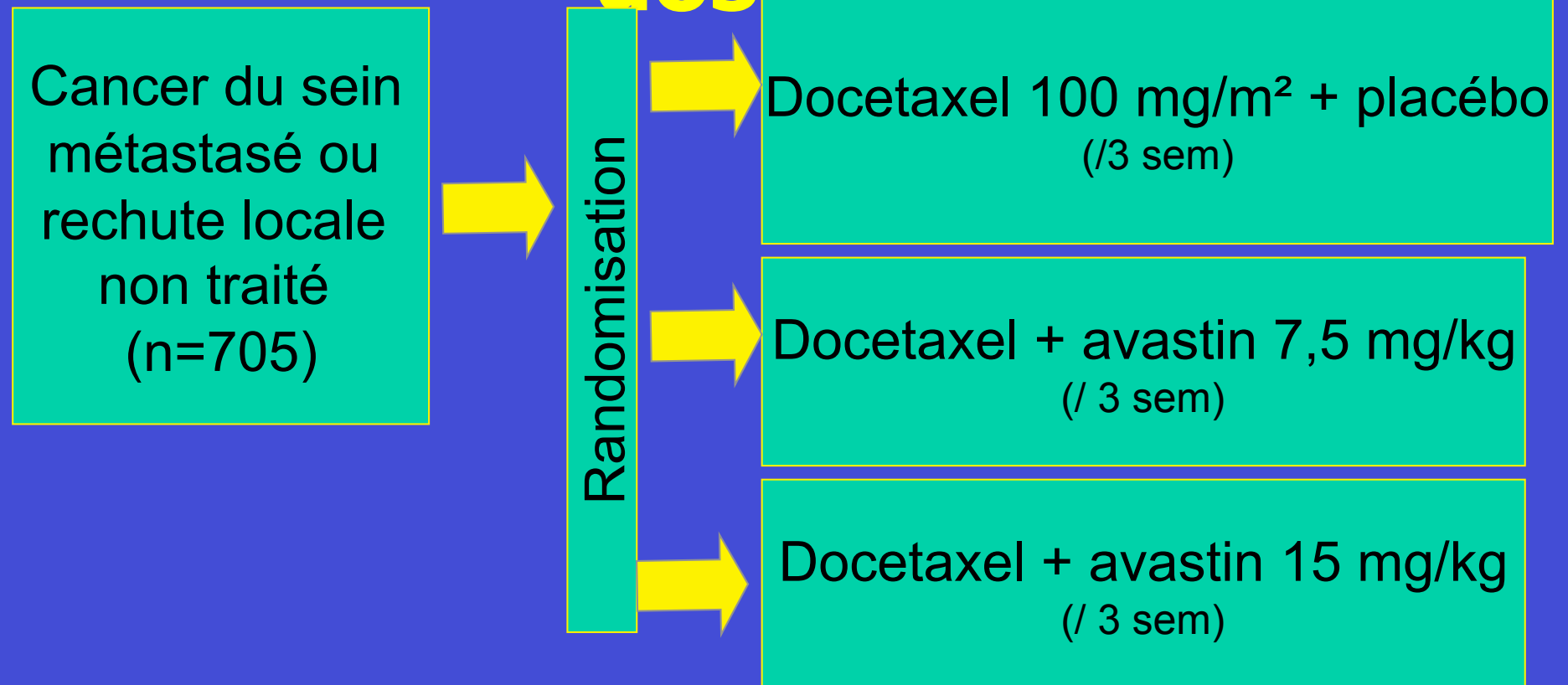
# Objectif secondaire : OS



## Objectifs secondaires :

- Réponses objectives : 36,9% versus 21,2%
- QOL identique dans les 2 bras

# AVADO : phase III taxotère sans ou avec avastin (2 doses)



- Objectif principal : Temps jusqu'à progression
- Critères secondaires : Taux de réponse, durée, TTF, survie..

# AVADO : Réponse (%)

	Placebo + docétaxel (n = 207)	Bev 7,5 + docétaxel (n = 201)	Bev 15 + docétaxel (n = 206)
Taux de réponse global	44	55	63
p (vs contrôle)	–	0,0295	0,0001
Meilleure réponse			
Réponse complète	1	3	1
Réponse partielle	44	52	62
Stabilisation	39	35	25
Progression	12	5	4

# Résultats de l'étude AVADO

## Taxotère sans ou avec AVASTIN

Cancers HER2 négatif	Docetaxel + placébo (n = 241)	Docetaxel + ava 7,5 (n = 248)	Docetaxel + ava 15 (n = 248)
Réponses objectives (%)	45	55	63
SSP (mois) : HR = 0,79, p = 0,032	8	8,7	8,8

# AVADO : PFS

Placebo  
+ docétaxel  
(n=241)

Bév 7.5<sup>†</sup>  
+ docétaxel  
(n=248)

HR + IC 95%  
(non stratifié)

0.79 (0.63-0.98)  
p=0.0318

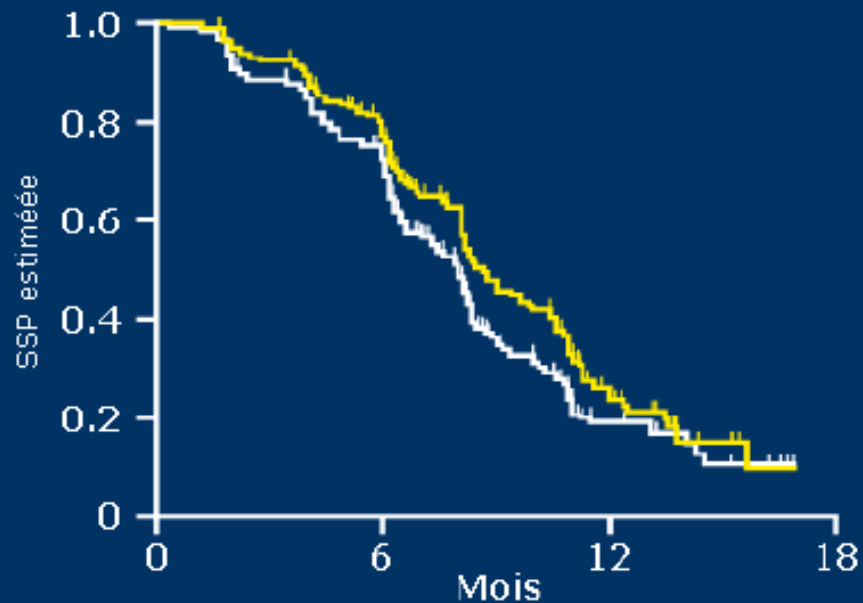
HR + IC 95%  
(stratifié\*)

0.69 (0.54-0.89)  
p=0.0035

Médiane

8.0

8.7



Placebo  
+ docétaxel  
(n=241)

Bév 15<sup>†</sup>  
+ docétaxel  
(n=247)

HR + IC 95%  
(non stratifié)

0.72 (0.57-0.90)  
p=0.0099

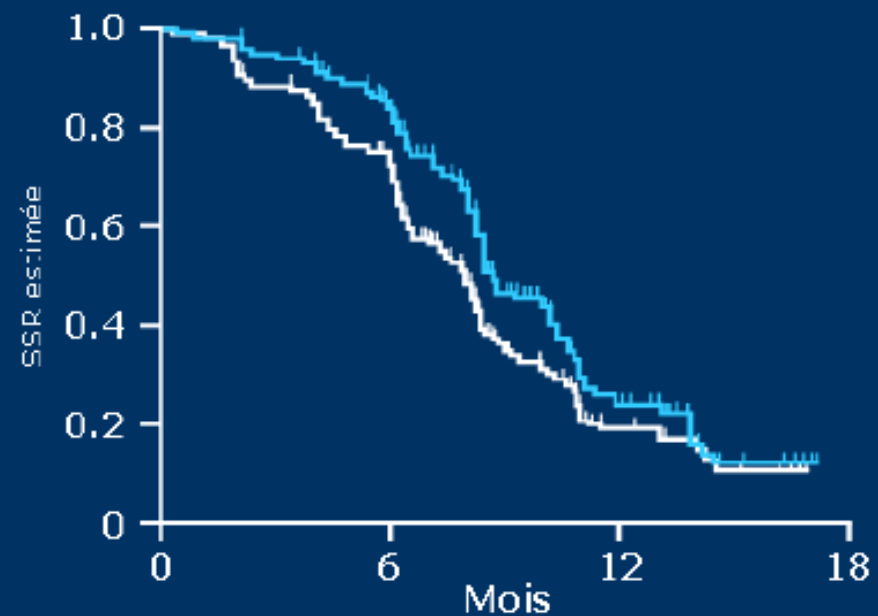
HR + IC 95%  
(stratifié\*)

0.61 (0.48-0.78)  
p<0.0001

Médiane

8.0

8.8



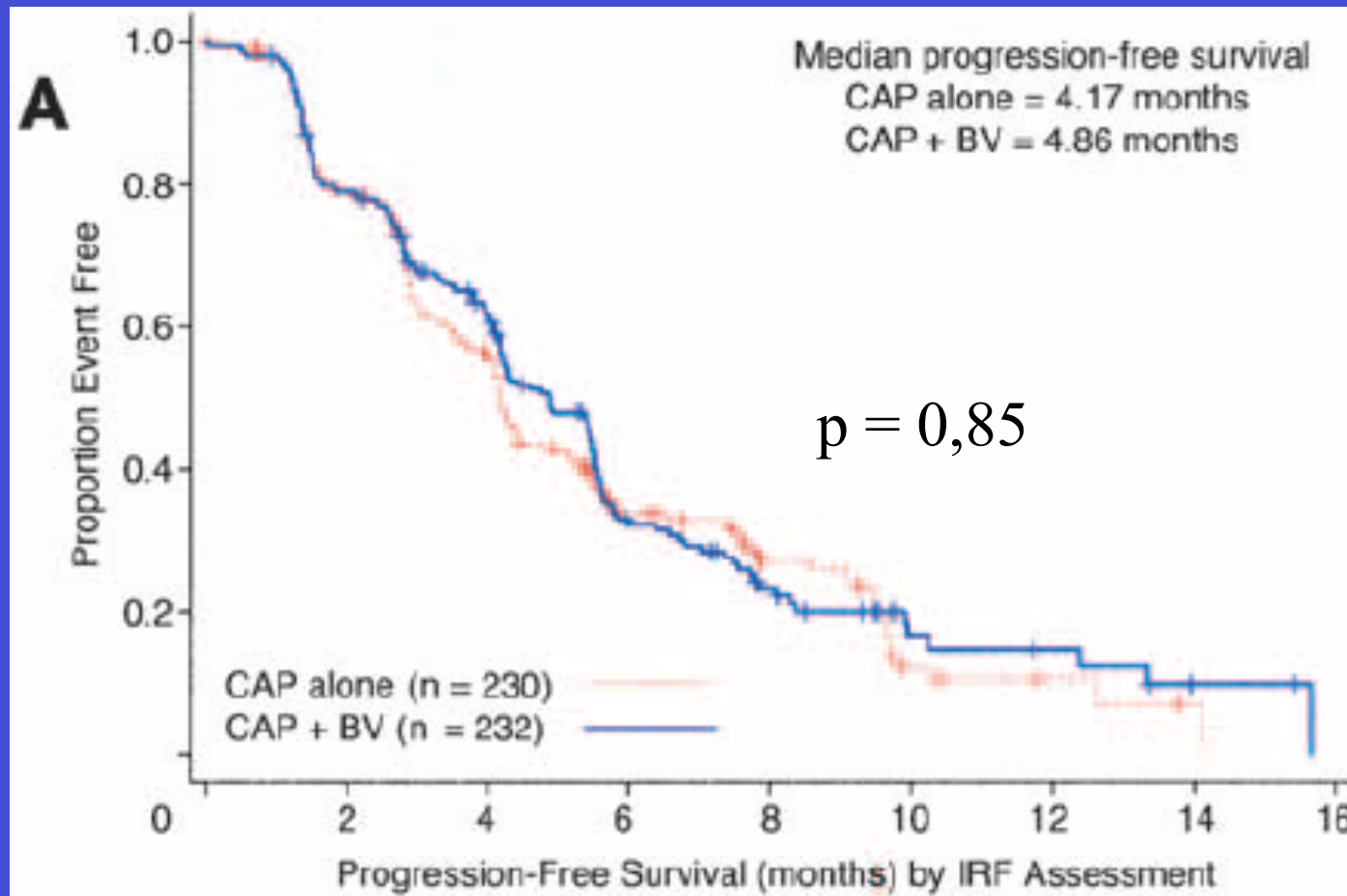
## Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer

*Kathy D. Miller, Linnea I. Chap, Frankie A. Holmes, Melody A. Cobleigh, P. Kelly Marcom, Louis Fehrenbacher, Maura Dickler, Beth A. Overmoyer, James D. Reimann, Amy P. Sing, Virginia Langmuir, and Hope S. Rugo*

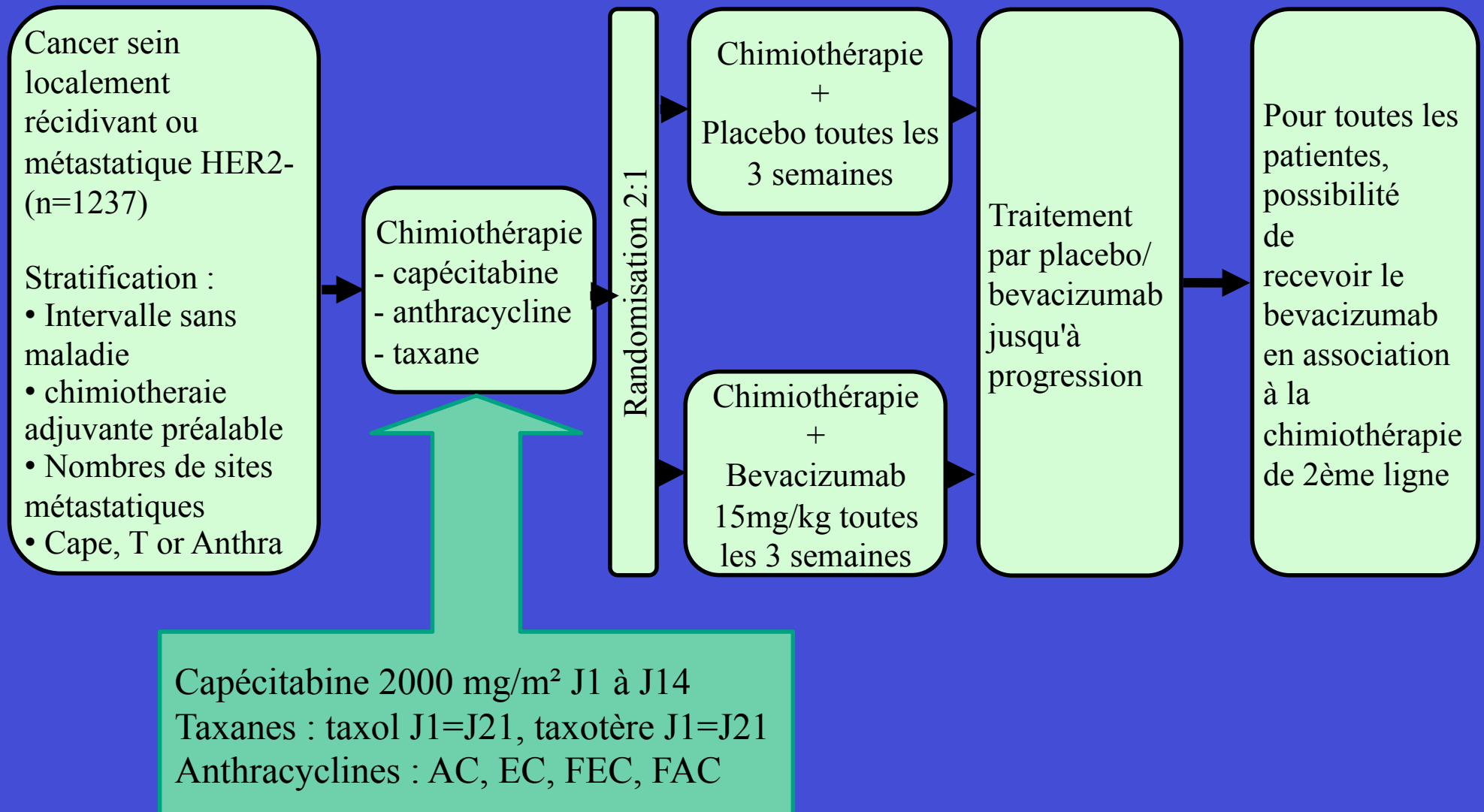
# **capécitabine sans ou avec avastin (Miller, JCO, 2005)**

- **Patientes en deuxième ligne de chimiothérapie**
- **Amélioration de la réponse sans  
amélioration de la survie sans progression**
- **Capécitabine : RO : 19% - SSP : 4,2 mois**
- **Capé + avastin : RO 30% - SSP 4,9 mois**
  - **SG : 14,5 et 15,1 mois**

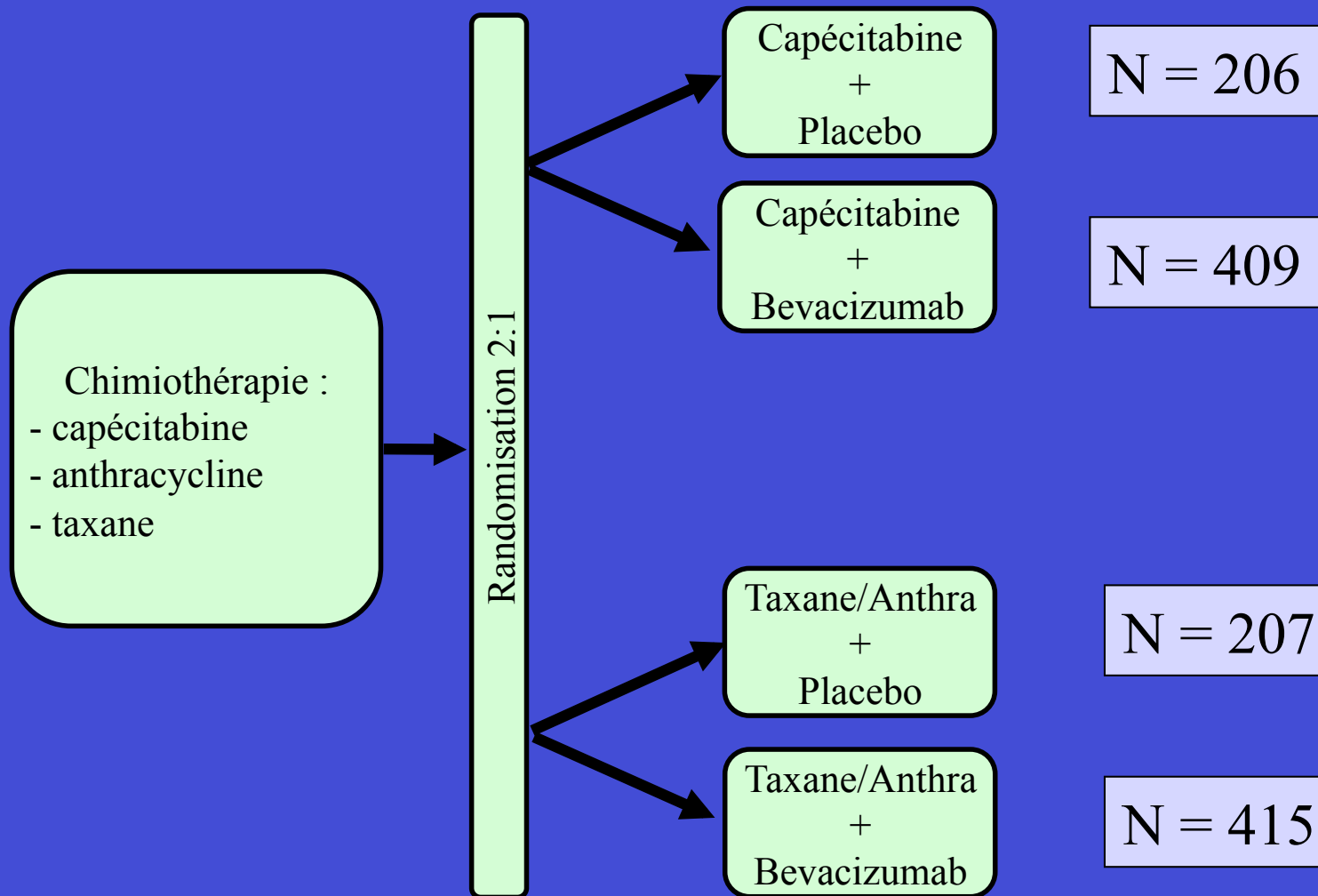
# Résultat : PFS



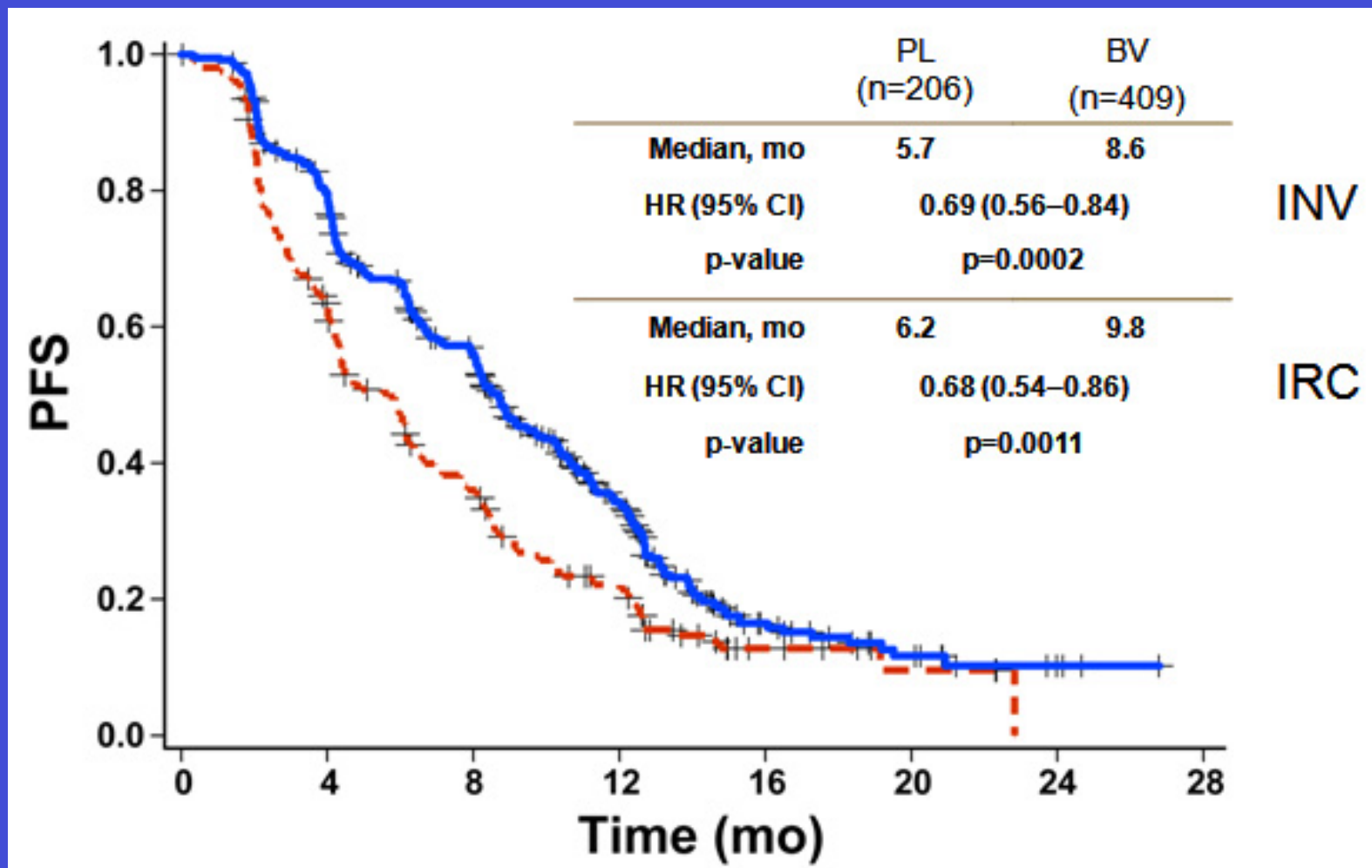
# RIBBON-1



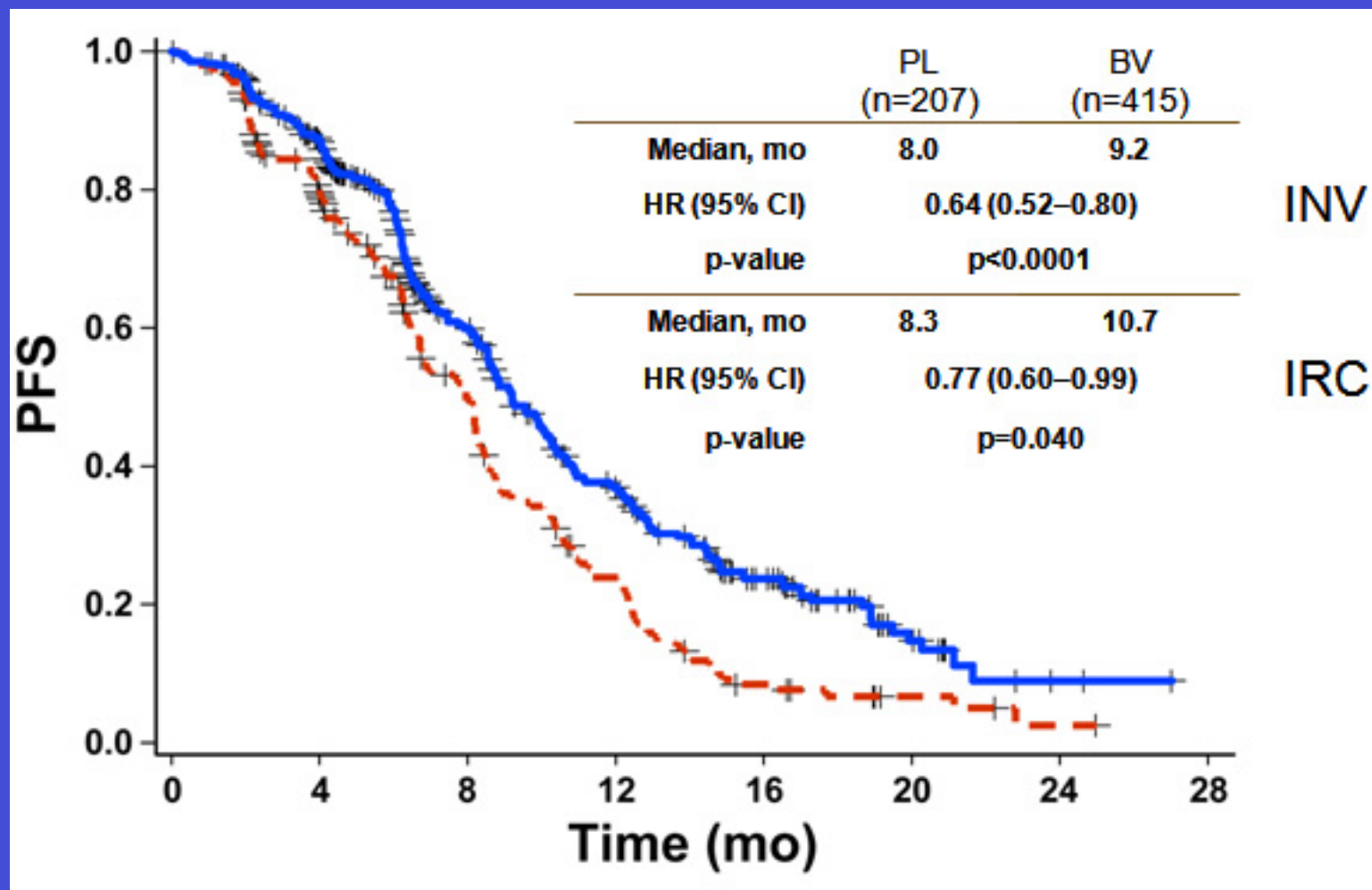
# RIBBON-1



# RIBBON-1 : résultats DFS pour Capécitabine



# RIBBON-1 : résultats DFS pour taxane ou anthracycline



# RIBBON-1 : analyse exploratoire pour taxane ou anthracycline

	Taxane		Anthra	
	PL (n=104)	BV (n=203)	PL (n=103)	BV (n=212)
<b>SSP médiane, mois</b>	<b>8,2</b>	<b>9,2</b>	<b>7,9</b>	<b>9,2</b>
<b>HR (95% CI)</b>	<b>0,75 (0,56–1,01)</b>		<b>0,55 (0,40–0,74)</b>	
<b>p-value</b>	<b>0,0547</b>		<b>&lt;0,0001</b>	

# RIBBON-1 : survie globale

	Cape		T/Anthra	
	PL (n=206)	BV (n=409)	PL (n=207)	BV (n=415)
<b>Décès (%)</b>	<b>35</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>34</b>
<b>SG médiane, mois</b>	<b>21,2</b>	<b>29,0</b>	<b>23,8</b>	<b>25,2</b>
<b>HR (95% CI)</b>	<b>0,85 (0,63–1,14)</b>		<b>1,03 (0,77–1,38)</b>	
<b>p-value</b>	<b>0,27</b>		<b>0,83</b>	
<b>Taux de survie à 1 an (%)</b>	<b>74</b>	<b>81</b>	<b>83</b>	<b>81</b>
<b>p-value</b>	<b>0,076</b>		<b>0,44</b>	

# RIBBON-2

- **Même concept que RIBBON-1 mais cette fois en seconde ligne avec plus de possibilité de molécules**
- **Molécules :**
  - Taxanes
  - Gemcitabine
  - Capécitabine
  - Vinorelbine

# Essais de phase III en cours avec bévacicizumab

- Chez les Her 2 +++ avec les taxanes et trastuzumab
- Chez les RH + avec l'hormonothérapie
- Entretien après chimio avec capécitabine

# *Autres antiangiogéniques*

# Sunitinib

- Phase II : n=64, 14% RP (2 autres phases II en cours)
- Phase III : sutent versus xeloda en rattrapage (essai négatif pour sutent semblerait-il)
- Phase III : sutent + taxol versus avastin + taxol en première ligne (essai négatif pour sutent semblerait-il)
- Phase III : sutent + taxotère versus taxotère en première ligne
- Phase III : sutent + xeloda versus xeloda en seconde ligne

# Sorafenib

- 2 phases II en rattrapage : 2% et 5% de RP
- Phase II randomisée en première ou seconde ligne: xeloda + placebo versus xeloda + nexavar (essai positif sur DFS présenté à l'ESMO 2009)
- Phase II : taxol + nexavar en première ou seconde ligne métastatique
- Phase II : arimidex + nexavar en postménopause métastatique

## Et encore d'autres

- Vandetanib (ZD 6474) : un phase II : 0% RP
- Pazopanib : un phase II : 5% RP
- Axitinib (AG 013736) : un phase II randomisé en double aveugle
  - N = 168
  - taxotère + placebo versus taxotère + axitinib
  - Réponse : 23% versus 40% (p = 0,038)
  - TTP : 7 mois versus 8,2 mois (p = 0,052)

# Conclusion

- **Nombreuses possibilités de chimiothérapie**
- **Révolution des traitements avec l'herceptin pour le tumeurs HER2+**
- **Résultats prometteurs avec l'avastin**
- **Trouver le meilleur compromis entre l'efficacité et la qualité de vie**



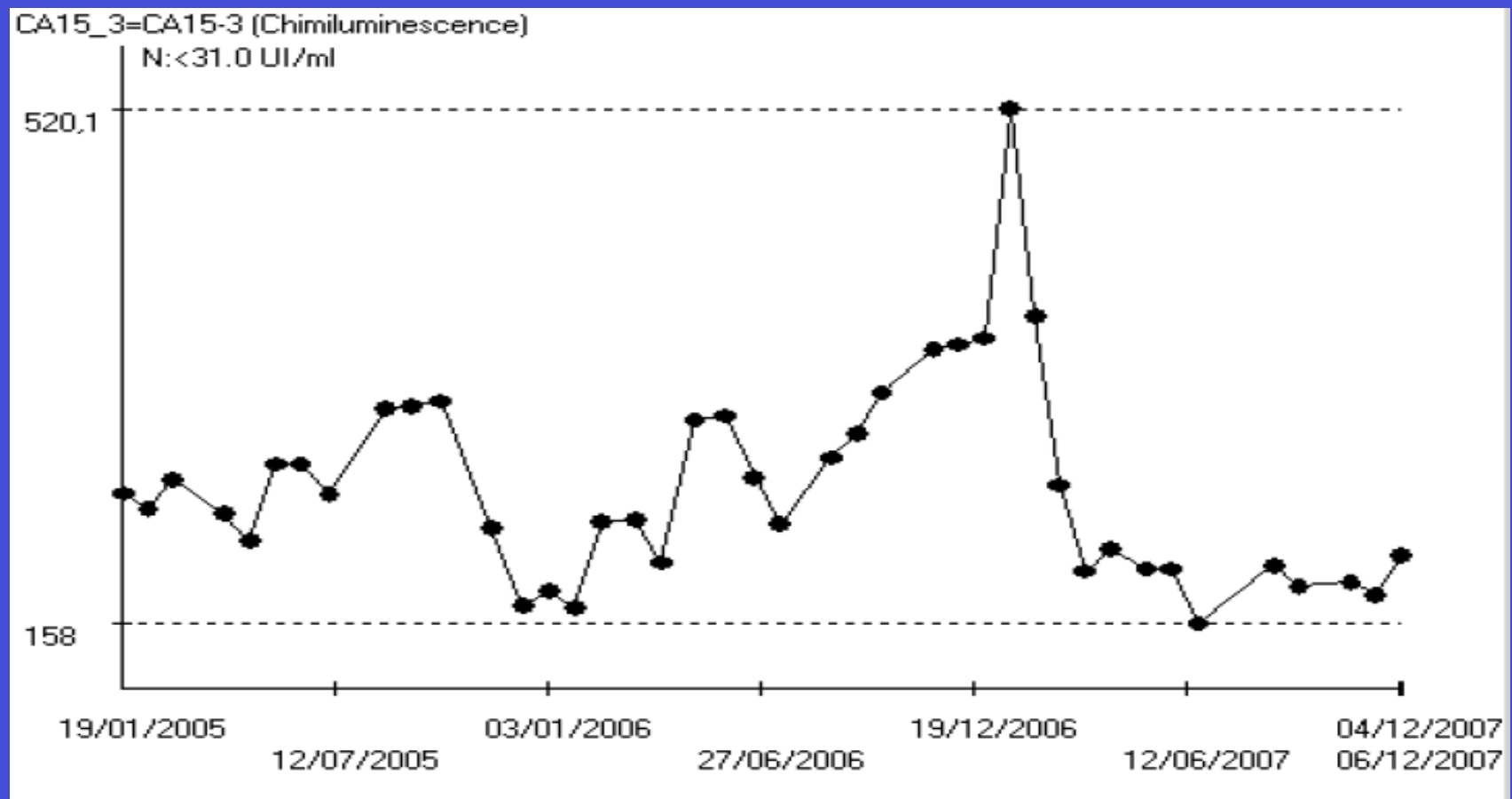
# Exemple d'une stratégie thérapeutique

- Métastases synchrones pleurales et ganglionnaires  
– cerB2 - RO+ RP-
- **FEC75** : 6 à 9 cures puis hormono
- puis **taxanes** (txt ou txl seuls ou avec capé ou gem)  
ou nvb seul ou avec FU ou capé
- puis **nvb** seul ou avec **FU ou capé**
- puis capé
- alterné avec **hormono**
- Éventuelle reprise anthra – cardioxane ou taxanes

# Exemple d'une stratégie thérapeutique (2)

- Patiente déjà traitée en adjuvant par atnthracyclines
- Métastases hépatiques à 3 ans – cerb2 +++ RH-
- **HERCEPTINE** + taxanes : 6 à 9 cures puis herceptine seul
- puis HER + nvb seul ou avec FU ou capé
- puis **HER + carboplatine**
- puis éventuelle reprise anthra – cardioxane ou taxanes

# Évolution du CA15-3



# Principales toxicités des médicaments

## - Anthracyclines -

- doxorubicine (Adriblastine) 50 à 60 mg/m<sup>2</sup>/J21, épiorubicine (Farmorubicine) 60 à 100 mg/m<sup>2</sup>/J21
  - Mode d'action : intercalants – inhibition de la réplication et de la transcription
  - Alopécie
  - Nausées- Vomissements
  - Mucite
  - Neutropénie
  - Toxicité cardiaque cumulative (300 à 450 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine et 600 à 900 mg/m<sup>2</sup> pour l'épiorubicine)
  - Nécrose cutanée en cas d'extravasation

# Principales toxicités des médicaments

## - taxanes -

- Paclitaxel (Taxol) – docétaxel (Taxotère):
  - Mode d'action : inhibent la dépolymérisation de la tubuline – blocage des cellules en mitose
  - Alopecie
  - Mucite
  - Neutropénie (TXT)
  - Majoration de la toxicité cardiaque des anthracyclines
  - Neuropathie aiguë et cumulative
  - Choc anaphylactique (TXL)
  - Toxicité cutanée et unguéale (TXT)
  - Syndrome œdémateux (fuite capillaire chronique)

# Principales toxicités des médicaments - vinorelbine -

- Vinorelbine (Navelbine) = vinca-alcaloïde
  - Mode d'action : inhibe la polymérisation de la tubuline – blocage des cellules en mitose
  - Neutropénie
  - constipation
  - Neuropathie cumulative
  - Nécrose cutanée en cas d'extravasation

# Principales toxicités des médicaments

## - Fluorouracile -

- 5-fluorouracile (IV) et capécitabine (Xéroda):
  - Mode d'action : antimétabolite – analogue des bases puriques – inhibition de la TS
  - Diarrhée
  - Érythrodermie palmoplantaire
  - Mucite
  - Toxicité majorée en cas de déficit en DPD
  - Neutropénie (> avec bolus)

# Principales toxicités des médicaments

- Herceptin:
  - Choc anaphylactique
  - Toxicité cardiaque cumulative
  - Majoration de la toxicité cardiaque des anthracyclines

## • Principaux Protocoles:

- **FAC, FEC (AC ou EC)** Fu 500 mg/m<sup>2</sup> J1  
A-E 50-100 mg/m<sup>2</sup> J1  
C 500-1000 mg/m<sup>2</sup> J1
- **CMF** C 100 mg/ m<sup>2</sup> per os J 1 à J 14
  - ou 500 mg/ m<sup>2</sup> I.V.J1
  - M 50 mg/ m<sup>2</sup> J1, J8
  - Fu 500 mg/ m<sup>2</sup> J1, J8
- **NVB-ADR (NVB-EPI)**
  - N 25 mg/m<sup>2</sup> J1 J8
  - A 50 mg/m<sup>2</sup> J1 ou 25 mg/ m<sup>2</sup> J1 et J8
- **TXL-ADR (TXL-EPI)** T 175-200 mg/ m<sup>2</sup> J1  
A 50-90 mg/m<sup>2</sup> J1
- **TXT-ADR (TXT-EPI)** T 75-100 mg/ m<sup>2</sup> J1  
A 50-90 mg/m<sup>2</sup> J1