

Biomarqueurs et analyses moléculaires dans le cancer du sein

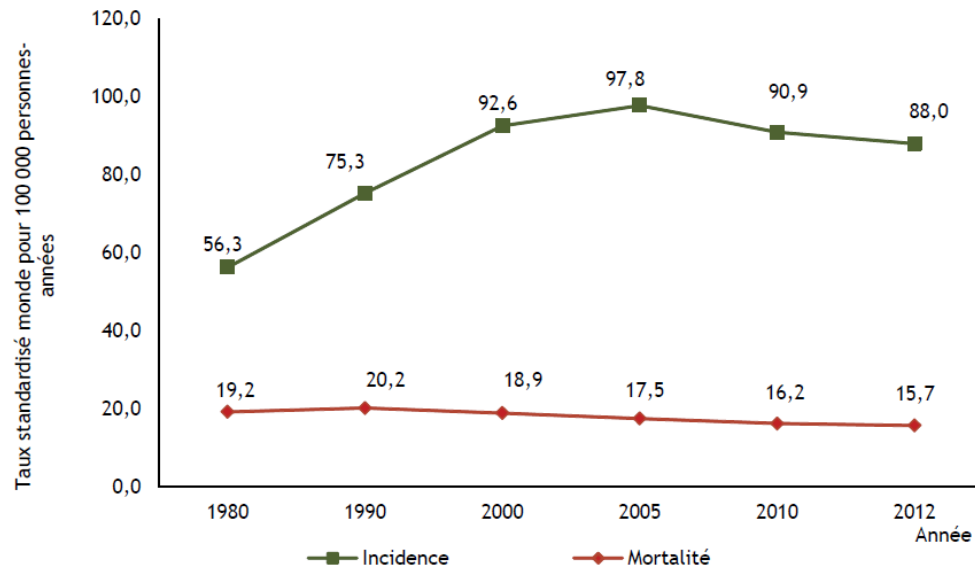
William Jacot, ICM Val d'Aurelle, Montpellier

Lien d'intérêt

William Jacot : Astra Zeneca, Roche, Eisai, Pfizer, Lilly

Le cancer du sein en France

- 54 062 nouveaux cas (31,2 % des cancers de la femme)
- Âge médian au diagnostic : 63 ans
- 11 913 décès (18,2 % des décès par cancer féminin)
- Survie nette standardisée
 - à 5 ans : 87 %
 - à 10 ans : 76 %.
- Moins de 10% de M1 synchrones



InVS - INCa 2015

Biomarqueurs dans le cancer du sein

Quelles questions ?

- Quelle population ?
- Quelle tumeur ?
- Quel stade ?
- Quel traitement ?



Le choix thérapeutique dans le cancer du sein

- Au stade métastatique (20%) : biomarqueurs **pronostiques** et **prédicatifs** de réponse thérapeutique devant une maladie en place
- Au stade adjuvant (80%), discussion basée sur
 - L'amplitude du **risque** de récives (facteurs **pronostiques**)
 - L'**efficacité** attendue (facteurs **prédicatifs**)

Stades localisés



Groupe Français de
Cytogénomique Oncologique

Le cheminement de la problématique : rôle, place et périmètre de la RCP



RCP : Définition

- En oncologie, la RCP **s'impose** pour la prise de décision de tous les malades... En cas de situation clinique faisant l'objet d'une prise en charge standard de validité **incontestable**, celle-ci peut être mise en route sans attendre une réunion de concertation, mais le dossier devra être ultérieurement présenté pour être entériné et cette prise en charge enregistrée et archivée.
- De plus, pour être jugée valable, une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins 3 médecins de spécialités différentes permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. Dans le cas contraire, le dossier doit être représenté avec le spécialiste manquant dans les plus brefs délais.
- Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient.

Le cheminement de la problématique : rôle, place et périmètre de la RCP

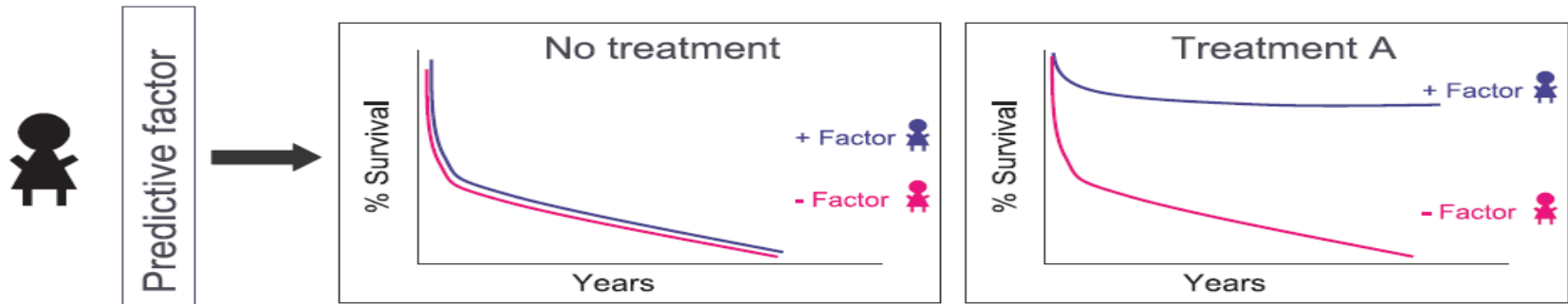
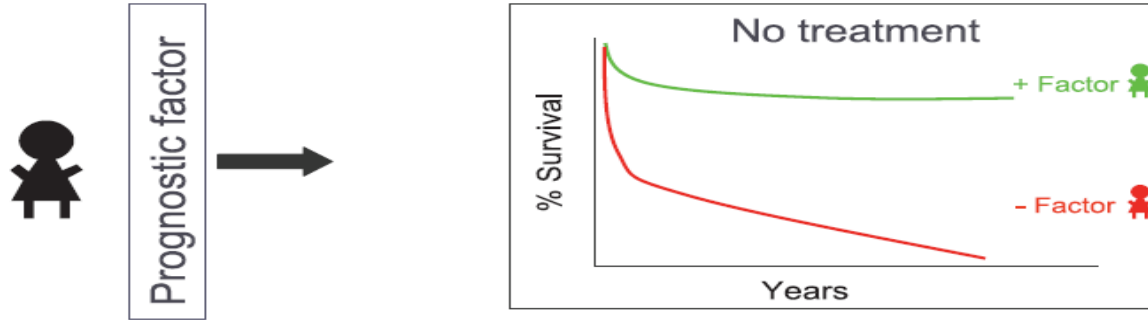


Biomarqueurs en oncologie :

Valeurs pronostique et prédictive

- La valeur **pronostique** d'un biomarqueur correspond à sa capacité à **prévoir l'évolution clinique de la maladie** en l'absence de traitement et donc à identifier les patients à fort ou faible risque de rechute ;
- La valeur **prédictive** d'un biomarqueur renvoie à sa capacité de **prédire la réponse à un traitement donné** et donc de distinguer les patients pouvant tirer bénéfice de ce traitement de ceux pour lesquels aucun bénéfice n'est a priori attendu. Démontrer le caractère prédictif d'un marqueur équivaut ainsi à démontrer l'utilité clinique du test l'identifiant, c'est-à-dire son aptitude à améliorer le devenir clinique des patients en aidant à la prise de décision dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique.
- Un marqueur peut être considéré comme prédictif si deux conditions sont remplies :
 - Être un « modificateur » de l'effet d'un traitement, c'est-à-dire prédire, en fonction de sa valeur, l'effet d'un traitement donné pour un critère de jugement donné ;
 - Montrer l'**utilité clinique** de la sélection des patients à traiter, par l'identification du marqueur : optimisation de l'efficacité du traitement pour les patients portant le marqueur et absence d'intérêt du traitement chez les autres patients, à qui il est donc inutile de l'administrer.

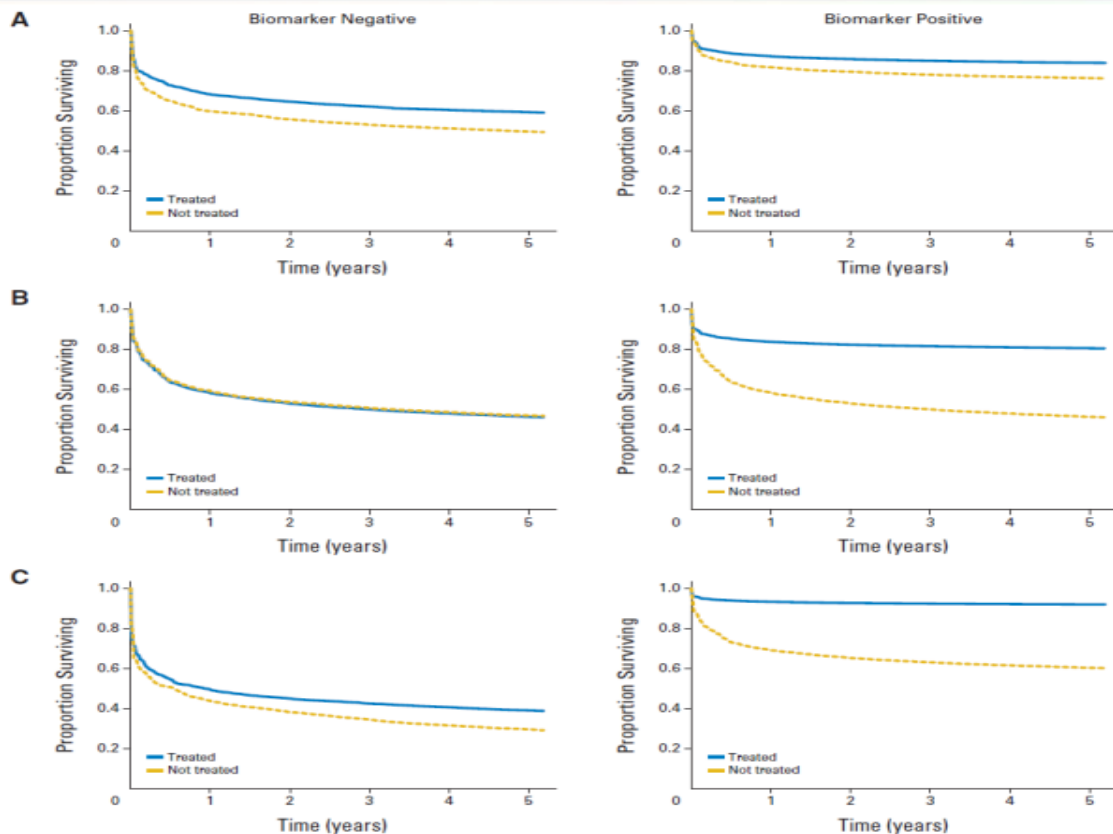
Facteur Pronostique, Facteur Prédicatif et Cible Thérapeutique



Linn S and Van't Veer, EJC Suppl 2009

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

Facteurs pronostiques et prédictifs



KV Ballman, JCO 2015.

Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Lyndsay N. Harris, Nofisat Ismaila, Lisa M. McShane, Fabrice Andre, Deborah E. Collyar, Ana M. Gonzalez-Angulo, Elizabeth H. Hammond, Nicole M. Kuderer, Minetta C. Liu, Robert G. Mennel, Catherine Van Poznak, Robert C. Bast, and Daniel F. Hayes

A B S T R A C T

Purpose

To provide recommendations on appropriate use of breast tumor biomarker assay results to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer.

Methods

A literature search and prospectively defined study selection sought systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, prospective-retrospective studies, and prospective comparative observational studies published from 2006 through 2014. Outcomes of interest included overall survival and disease-free or recurrence-free survival. Expert panel members used informal consensus to develop evidence-based guideline recommendations.

Results

The literature search identified 50 relevant studies. One randomized clinical trial and 18 prospective-retrospective studies were found to have evaluated the clinical utility, as defined by the guideline, of specific biomarkers for guiding decisions on the need for adjuvant systemic therapy. No studies that met guideline criteria for clinical utility were found to guide choice of specific treatments or regimens.

Recommendations

In addition to estrogen and progesterone receptors and human epidermal growth factor receptor 2, the panel found sufficient evidence of clinical utility for the biomarker assays Oncotype DX, EndoPredict, PAM50, Breast Cancer Index, and urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in specific subgroups of breast cancer. No biomarker except for estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 was found to guide choices of specific treatment regimens. Treatment decisions should also consider disease stage, comorbidities, and patient preferences.

Prise en charge de la maladie localisée

- La prise en charge adjuvante du cancer du sein est guidée par l'âge, le TNM et le phénotype tumoral

- Récepteurs Hormonaux

- HER-2

- Profil Triple Négatif

“Poor man’s” IHC definitions of microarray-based intrinsic subtypes of breast cancer [5,33,34]

Breast cancer subtype	ER	PgR	HER2
Luminal A	ER and/or PgR pos		neg
Luminal B*	ER and/or PgR pos		pos
HER2+/ER–	neg	neg	pos
Basal-like	neg	neg	neg

Linn S and Van't Veer, EJC Suppl 2009

Les situations relativement « consensuelles »

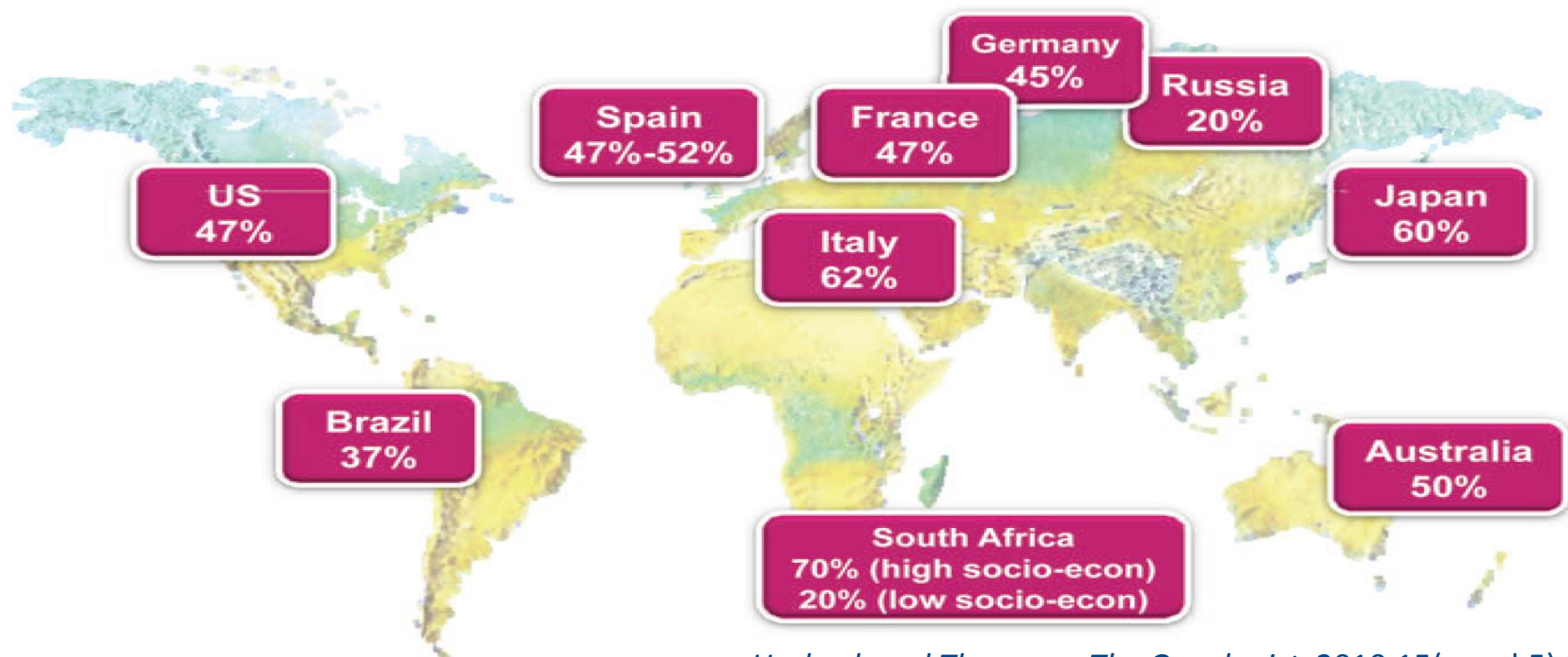
- Patientes jeunes (35 ans ?)
 - Forte atteinte ganglionnaire (>3)
 - Surexpression d'HER-2
 - Triple Négativité
-
- Nécessité de facteurs décisionnels supplémentaires ?
 - Biomarqueurs d'individualisation ?

Le cœur du soucis en RCP

- Cancers RE+/HER2-, ++++ N0
- Traitement adjuvant
 - ✓ Radiothérapie
 - ✓ Chimiothérapie
 - ✓ Hormonothérapie
 - ✓ Thérapeutiques ciblées
- Objectif : guérison / minimalisation des effets II^{es}

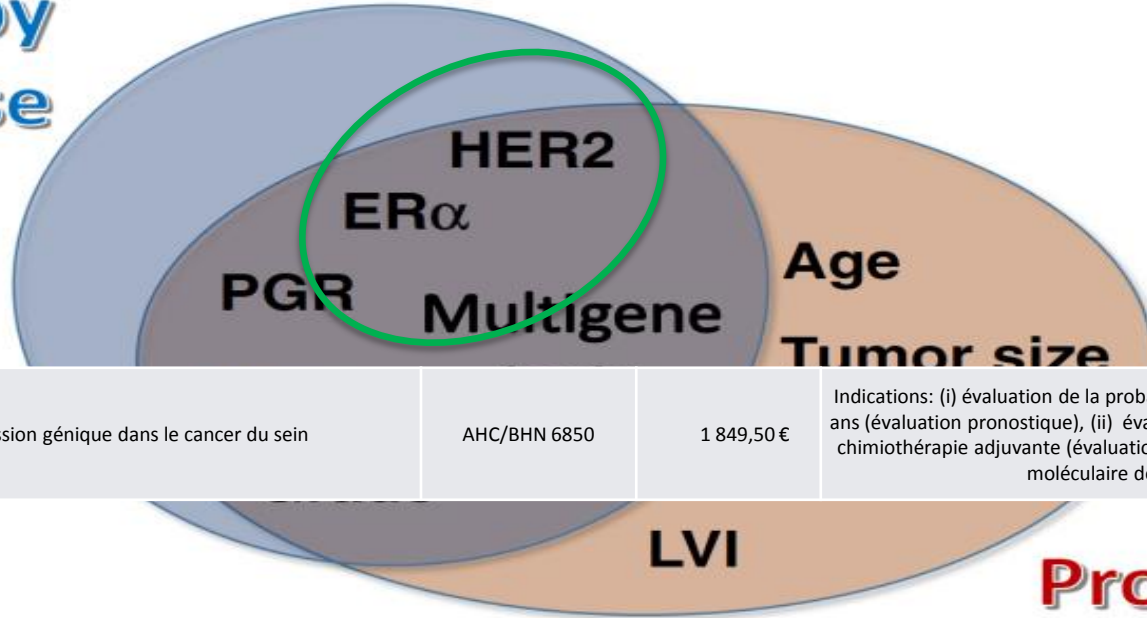
Rapport pronostic / prédiction

Le « Cas » N0 (50%) / RH+ (65%)



Facteurs pronostiques et prédictifs

Therapy
response



Prognosis

N537

Signature d'expression génique dans le cancer du sein

AHC/BHN 6850

1 849,50 €

Indications: (i) évaluation de la probabilité de récurrence à distance à dix ans (évaluation pronostique), (ii) évaluation du bénéfice anticipé de la chimiothérapie adjuvante (évaluation prédictive), (iii) la classification moléculaire de la tumeur

Quels paramètres pour faire mieux, au-delà de la clinique et de la pathologie, pour aider la RCP (zone grise)

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

Les 3 variables d'intérêt

1- VALIDITE ANALYTIQUE

Capacité d'un test à mesurer de façon exacte et sûre le paramètre d'intérêt, aussi bien que la reproductibilité d'analyse, la robustesse (par exemple, résistance à des changements mineurs dans des variables pré-analytiques ou analytiques), et le contrôle de qualité.

2- VALIDITE CLINIQUE

Capacité d'un test à identifier ou prédire de façon exacte et sûre un objectif de survie pertinent dans le cancer du sein 5-10 ans après la chirurgie.

Les 3 variables d'intérêt

3- UTILITE CLINIQUE

- La preuve qu'utiliser un test pour guider la prise en charge des patients avec un cancer du sein localisé va améliorer de façon significative la survie.
- Évaluée en étudiant la balance bénéfices (effets secondaires de la chimiothérapie évités chez les femmes à faible risque) / risques (récidive de cancer qui pourrait être évitée avec la chimiothérapie), ainsi que le % de patientes en tirant bénéfice.

Signature 21 genes (Oncotype DX, Genomic Health)

**Signature pronostique
NSABP
Tumeurs N0 / RE+
Fixées en paraffine
Centralisée
RIHN 1849,50 €**

$$\begin{aligned} \text{RS} = & + 0.47 \times \text{HER-2 group score} \\ & - 0.34 \times \text{ER group score} \\ & + 1.04 \times \text{proliferation group} \\ & + 0.10 \times \text{invasion group score} \\ & + 0.05 \times \text{CD68} \\ & - 0.08 \times \text{GSTM1} \\ & - 0.07 \times \text{BAG1} \end{aligned}$$

Category	RS (0 – 100)
Low risk	RS < 18
Intermediate risk	RS ≥ 18 and < 31
High risk	RS ≥ 31

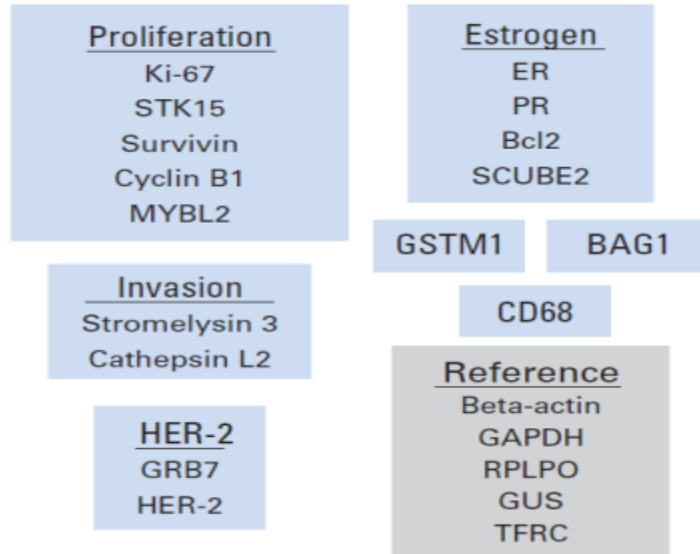
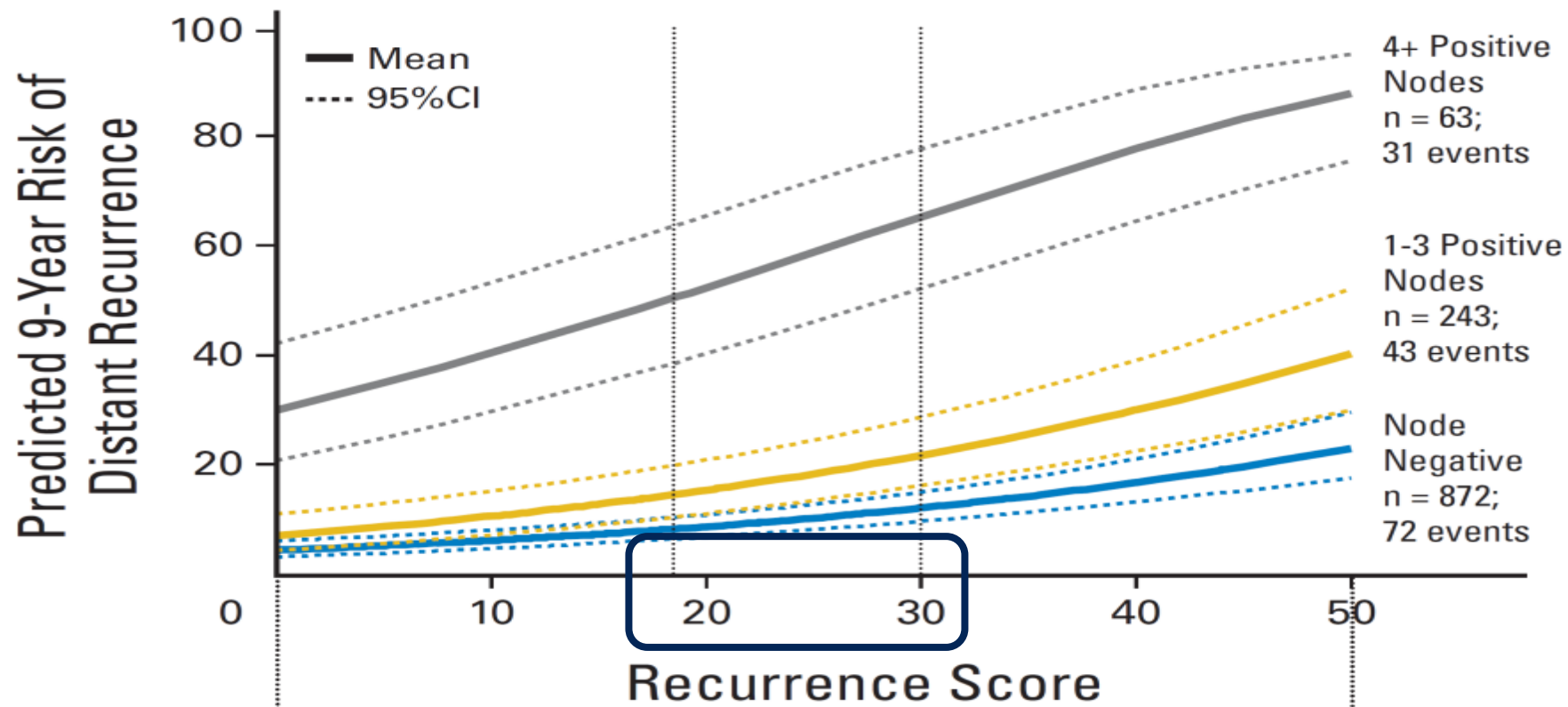


Table 1. Risk of Distant Recurrence at 5 and 10 Years by Recurrence Score in the B14 Validation Study

Sparano JCO 2008

Recurrence Score	Risk Group	No. of Patients	10-Year Distant Recurrence (%)			5-Year Distant Recurrence (%)	
			%	Rate	95% CI	Rate	95% CI
< 18	Low	338	51	6.8	4 to 9.6	2.1	0.6 to 3.7
18-30	Intermediate	149	22	14.3	8.3 to 20.3	9.2	4.4 to 14
≥ 31	High	181	27	30.5	23.6 to 37.4	22.1	15.9 to 28.2

Signature 21 gènes (Oncotype DX, Genomic Health)



Dowsett M, J Clin Oncol 2010, 28:1829-1834.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

Signature 21 genes (Oncotype DX, Genomic Health)

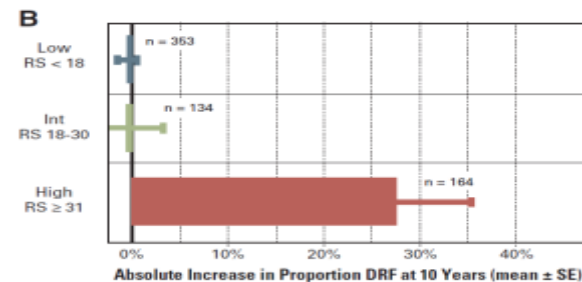
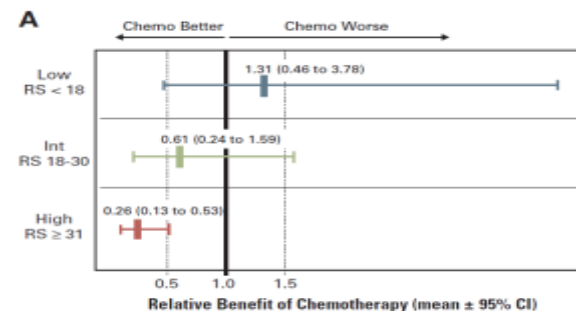
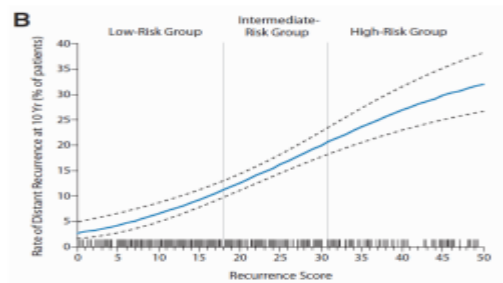
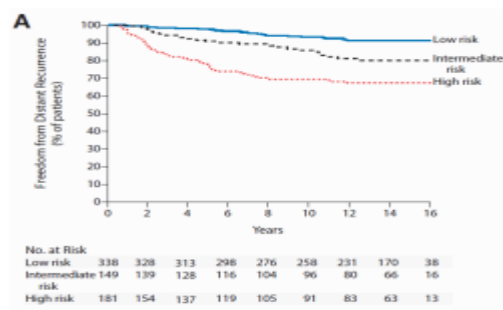
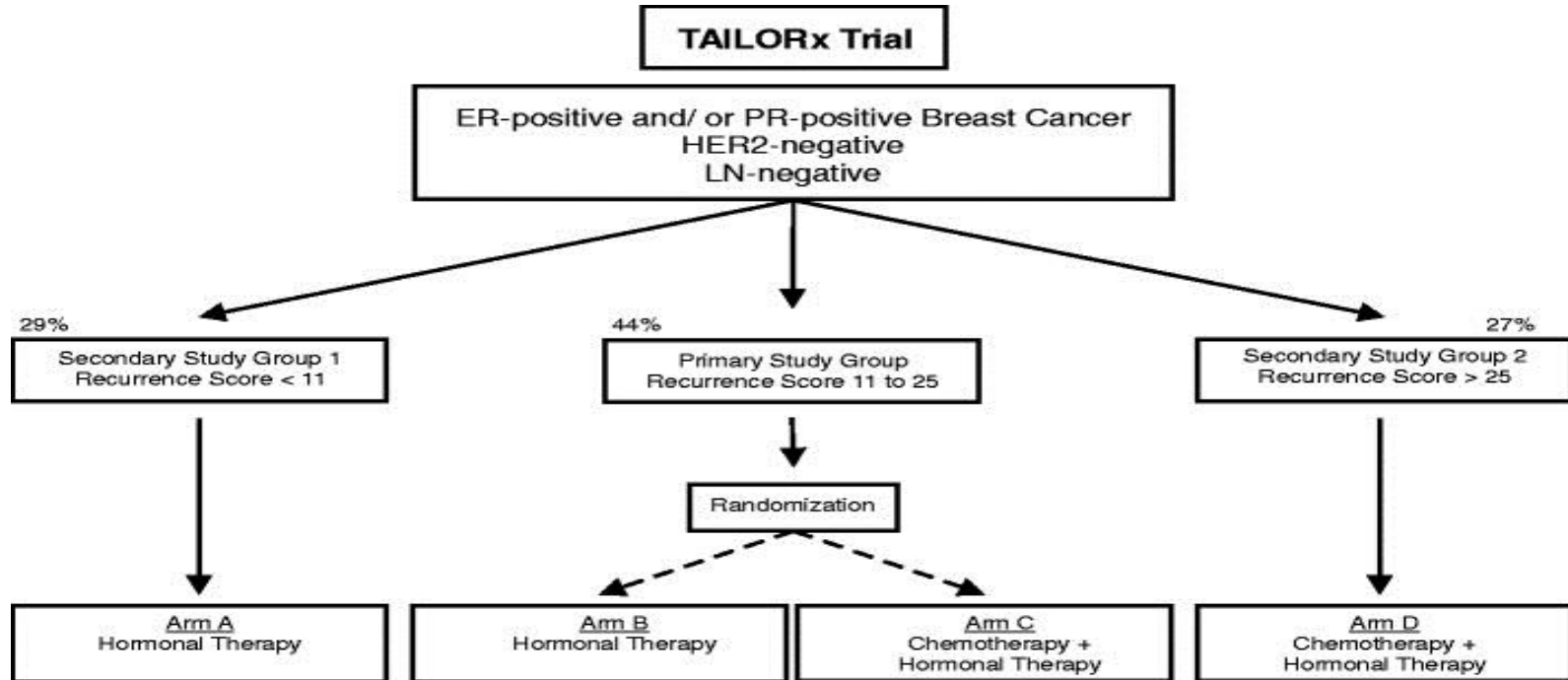


Table 2. Studies Evaluating Impact of 21-Gene Assay on Decision Making by Community and/or Academic Medical Oncologists

Author	No. of Patients	No. of Oncologists	Setting	Change in Treatment Recommendation (%)
Lo et al ⁴¹	89	15	Community and academic	26
Oratz et al ⁴²	68	4	Community	20
Kamal et al ⁴³	31	5	Academic	18

LOE I-A ? Etude Tailor-X

Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer

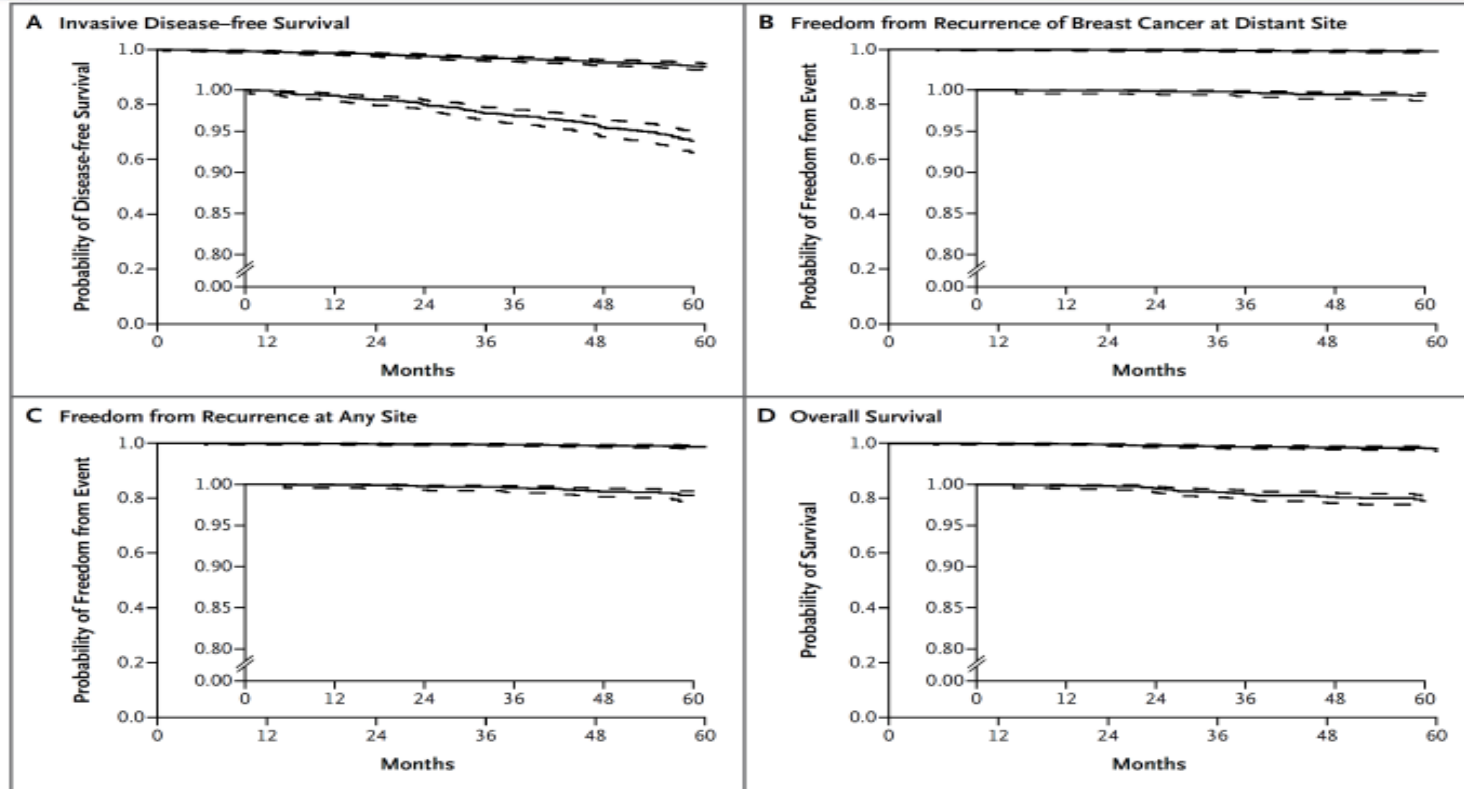


Sparano JA et al., *N Engl J Med* 2015;373:2005-14.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

LOE I-A ? Etude Tailor-X

Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer



Sparano JA et al., *N Engl J Med* 2015;373:2005-14.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

Innovation en terme d'utilité clinique ?

- **1626 patientes à RS bas**
 - ✓ 70% ménopausées
 - ✓ Taille < 30 mm : 92% (< 20 mm : 69%)
 - ✓ 34% de tumeurs de grade 1, 59% de tumeurs de grade 2 (7% de grade 3...)
 - ✓ 98% de tumeurs RP+
- **Valeur ajoutée de ce test moléculaire en plus des caractéristiques clinico-pathologiques « conventionnelles » ?**
 - ✓ intensité d'expression du RE et du RP
 - ✓ prolifération (Ki67, index mitotique)
 - ✓ emboles vasculaires
 - ✓ type histologique
 - ✓ ...

Innovation en terme d'utilité clinique ?

- **A suivre.....**
- **LOE II en attendant**
- **Résultats dans le groupe intermédiaire**
- **Notion de seuil à retenir ?**
- **Sous-groupes d 'utilité clinique ?**

Utilité clinique

Sous-groupes de non-intérêt ?

MODEL RULES:

Rule #1: High Grade *or* Low ER (ER<20%) = HIGH RISK

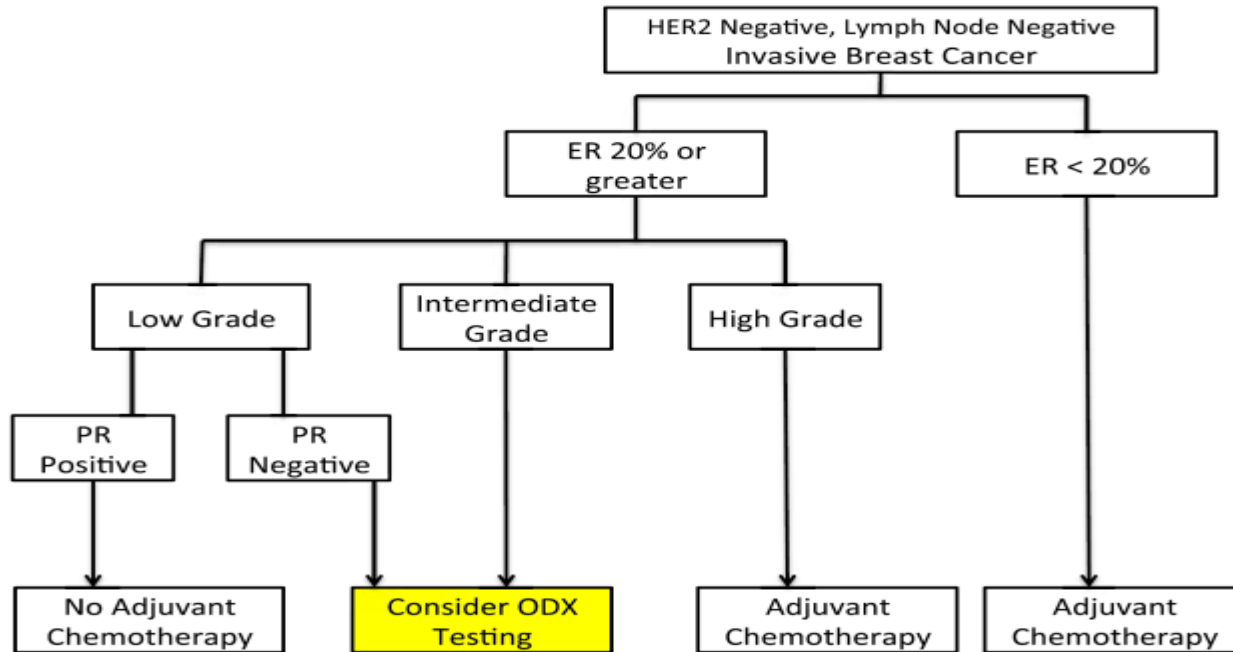
Rule #2: Low Grade *and* Positive PR (PR 1-100%) = LOW RISK

Table 2 The Model's 2-Step Discordances for the Different Patient Populations

Two-Step Discordance	Rule 1: HG/LER Group	Rule 2: LG + PR Group
AAMC Development Set	0%	0%
AAMC Superset Set	2.1%	0%
JHH MAIN Set	2.6%	0%
JHH Superset Set	2.0%	2.6%

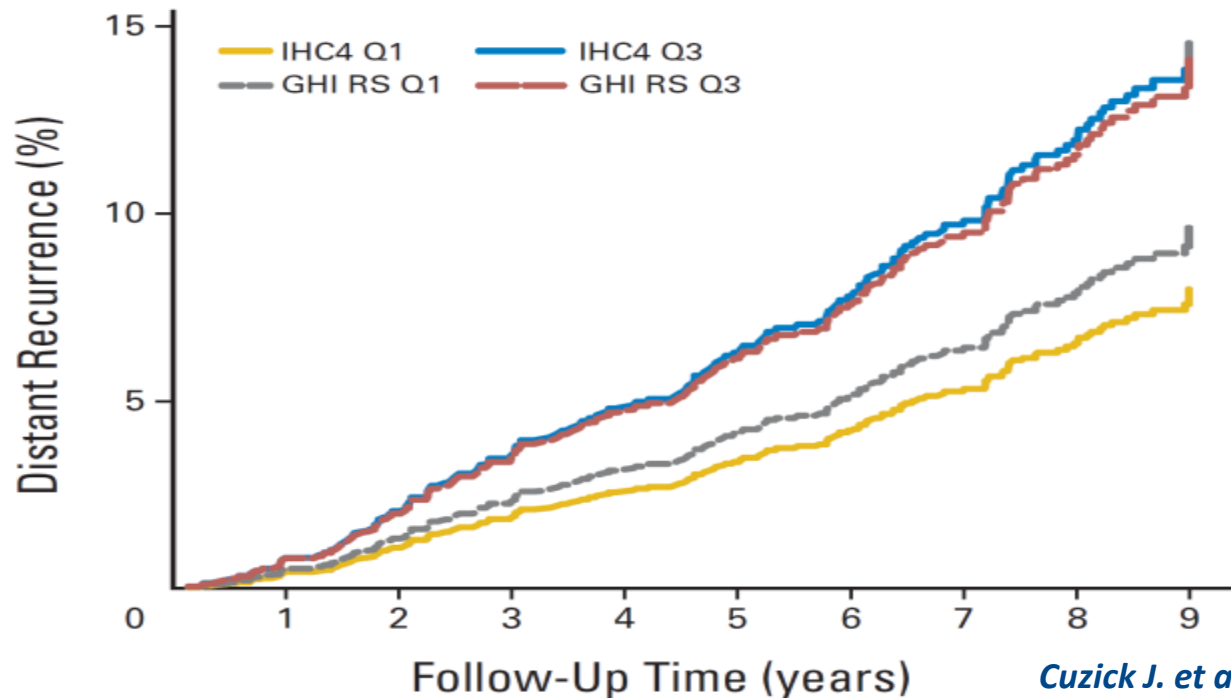
Sous-groupes de non-intérêt ?

Figure 2 The Model's Guidelines for Determining When *Oncotype* DX (ODX) Testing Might Provide Useful Information in Making the Decision for Adjuvant Chemotherapy



Et face à des paramètres « standards » ?

$$\text{IHC4} = 94.7 \times \{-0.100 \text{ ER}_{10} - 0.079 \text{ PgR}_{10} \\ + 0.586 \text{ HER2} + 0.240 \ln(1 + 10 \times \text{Ki67})\}.$$



Cuzick J. et al., J Clin Oncol 2011, 29:4273-4278.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

Signature 70 gènes (Mammaprint)

- Signature dite d'Amsterdam
- Test pronostique, tumeurs N0, RH + ou –
- Tissu frais congelés ou conservés dans une solution stabilisant les ARNm
- Puce Agilent, 70 gènes
- Test centralisé

Signature 70 genes (Mammaprint)

- Classification **haut risque / bas risque** de récidive à 5 ans
- Plus discriminant que la classification de Saint-Gallen
- Validée sur une autre série de patientes N0 comme un facteur pronostique indépendant
- Mook *et al.*: signature performante pour des patientes avec 1 à 3 N+

Buyse JNCI 2006

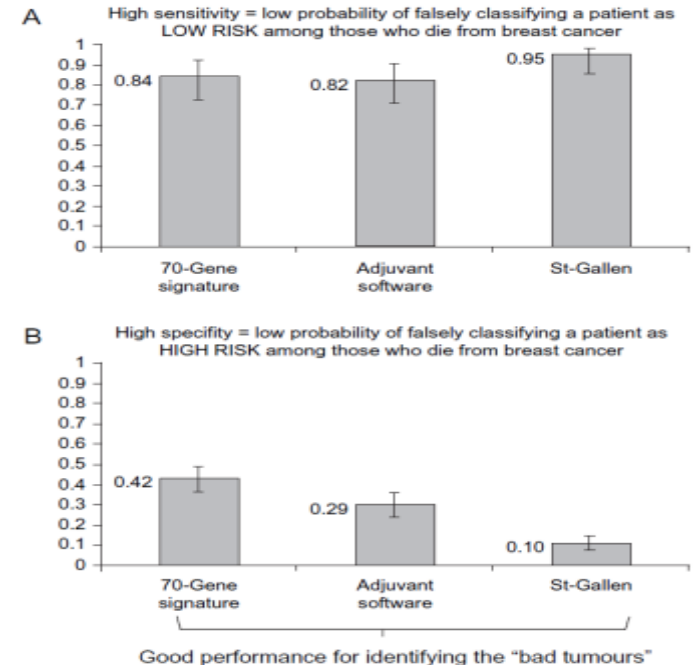
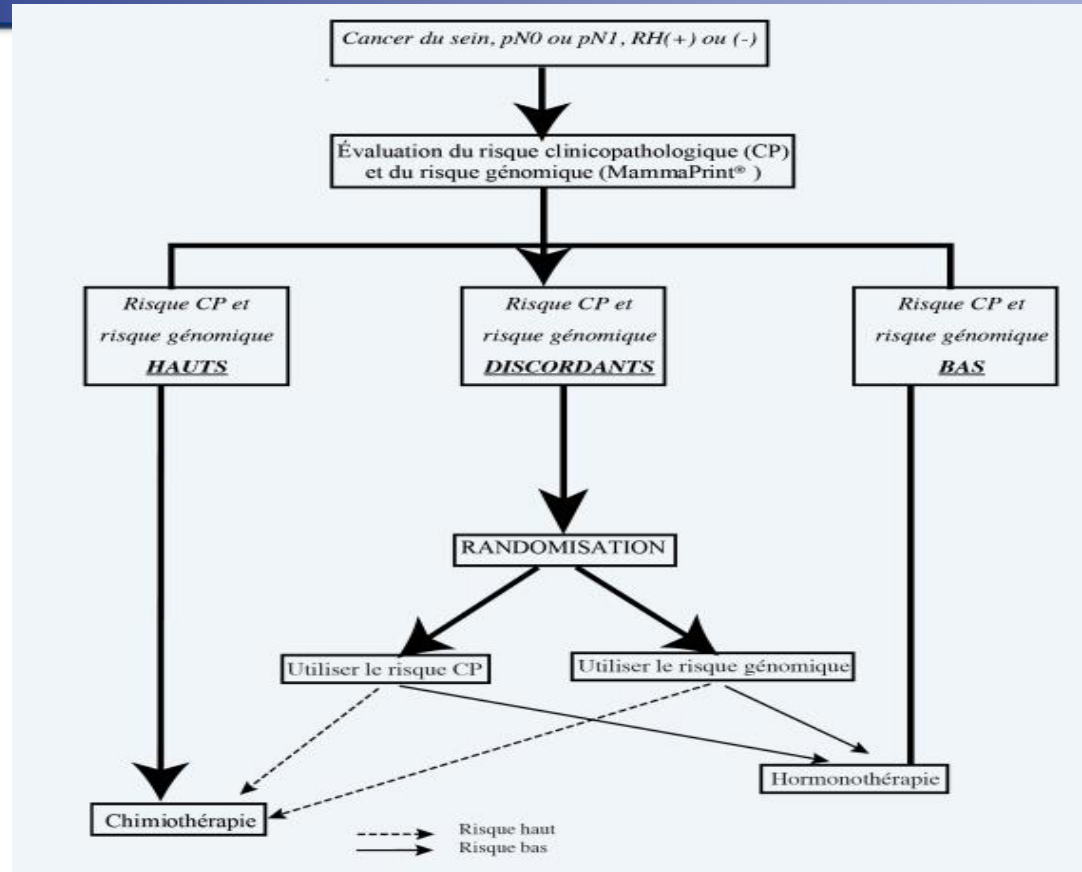


Figure 1. Sensitivity (a) and specificity (b) (with 95% confidence limits) of the 70-gene signature, the St Gallen criteria, and Adjuvant! software for death within 10 years in women with node-negative breast cancer [14].

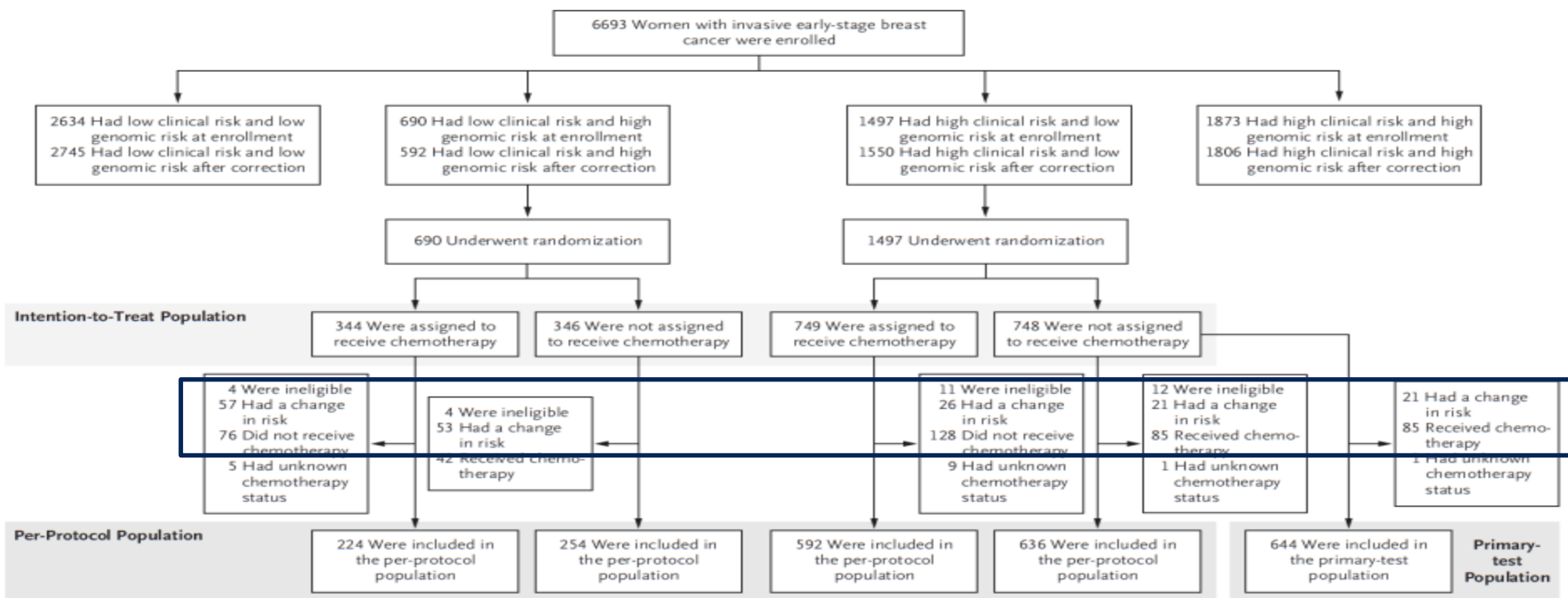
Signature 70 genes (Mammaprint) Etude MINDACT

- Microarray for Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy
- Ou Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy
- Consortium TRANSBIG
- Etude prospective, 6000 patientes
- Objectif : comparer la détermination du risque de récurrence obtenu à partir des éléments de la classification anatomoclinique (Adjuvant ! Online compris) au calcul de risque obtenu à partir du test moléculaire
- Risque calculé (selon la clinique ET Mammaprint) faible : pas de CT
- Discordances : randomisation
- Fort risque : CT

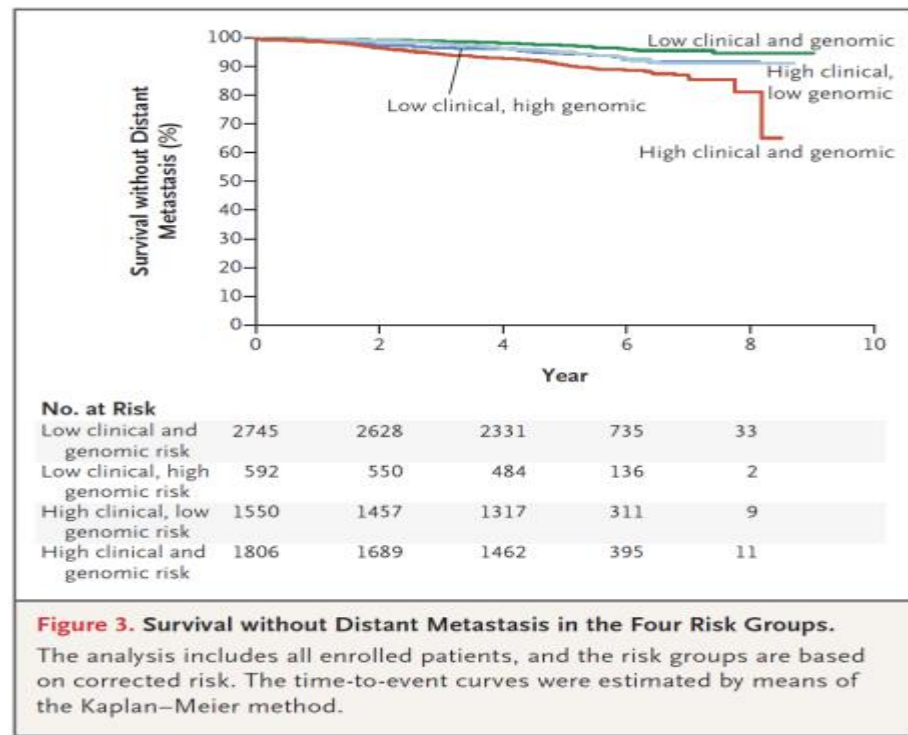
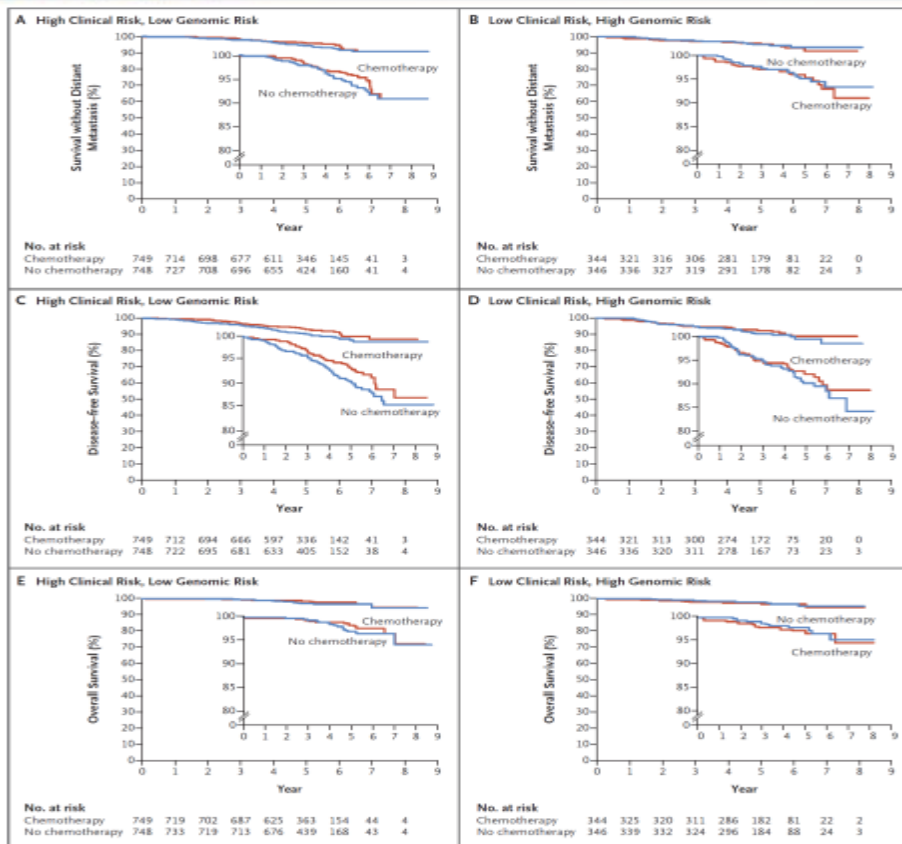
MINDACT



MINDACT



MINDACT



Signature 70 genes (Mammaprint)

- Quelle utilité clinique ?
- Quel niveau de preuve ?

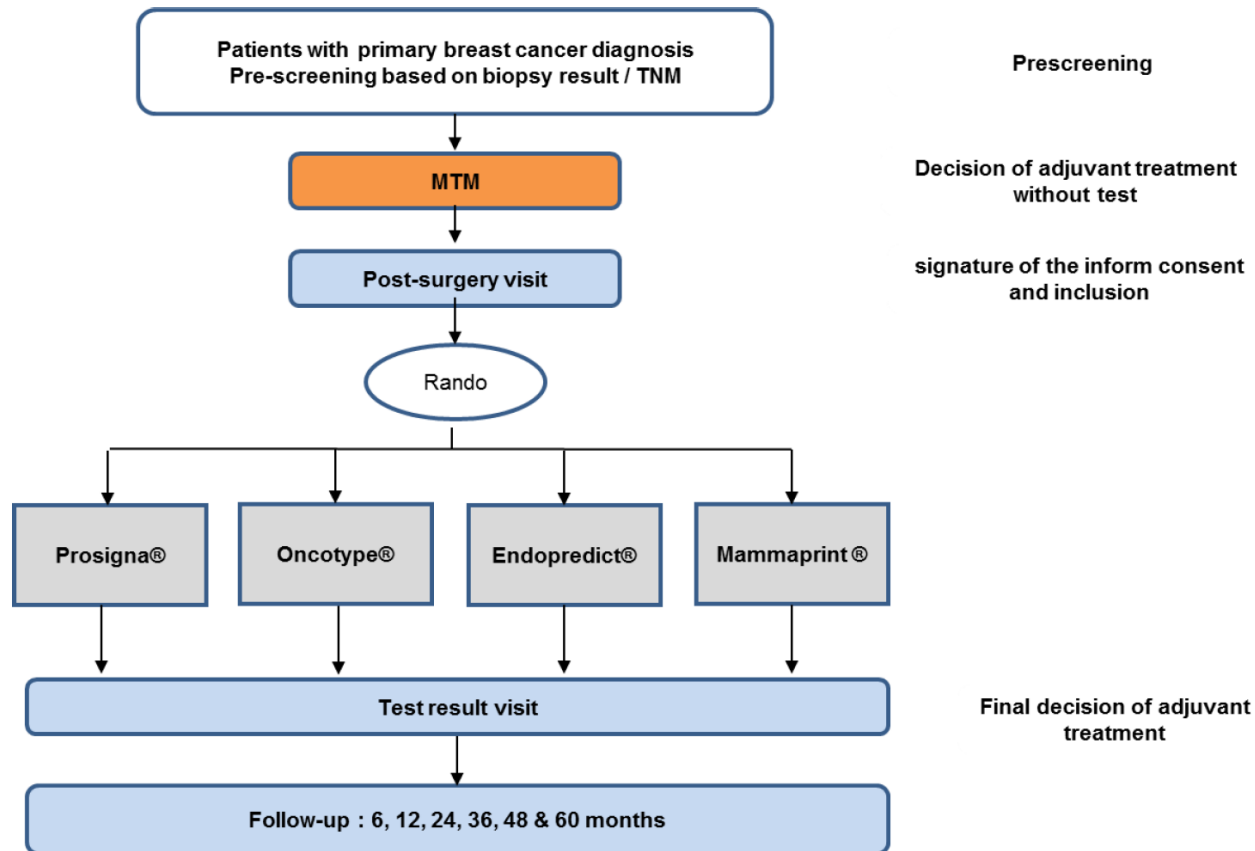
Autres signatures multigéniques

TABLE 1. Most Common Commercially Available Prognostic Gene Signatures for Breast Cancer

	MammaPrint	Oncotype DX	Breast Cancer Index	Mapquant DX	PAM 50 ROR	EndoPredict
Provider	Agendia	Genomic Health	Biotheranostics	Ipsogen	NanoString	Sividon
Type of Assay	70-gene assay	21-gene recurrence score	2-gene ratio (H/I) and molecular grade index	Genomic grade	50-gene assay	12-gene assay
Type of Sample	Fresh or frozen or FFPE	FFPE	FFPE	Fresh or frozen or FFPE	FFPE	FFPE
Technique	DNA microarray or qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	DNA microarray or qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Clinical Application	Prognosis of NO, < 5 cm, stage I/II, age < 61	Prediction of recurrence risk in ER+ and NO treated with TAM	Prognostic in ER+, prediction of response to TAM	Molecular grading for ER+, histologic grade II disease	Originally for intrinsic subtyping, recurrence prediction	Recurrence prediction for ER+ HER2–
Results Presentation	Dichotomous, good or poor prognosis	Continuous variable	Continuous variable	Dichotomous, GGI I or GGI III	Continuous variable	Dichotomous, low or high risk

- Niveaux de preuve plus bas (II et plus)
- Pas d'études prospectives dédiées
- Evaluation ++++++
- Contexte du RIHN

Etude OPTIGEN



Etude OPTIGEN

1/ Prosigna®

Centre Jean Perrin, 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont Ferrand, France

Centre Oscar Lambret, 3 Rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

Institut de Cancérologie de l'Ouest, Boulevard Professeur Jacques Monod, 44805 St Herblain, France

Institut Curie, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France

IUCT Oncopole, Claudius Regaud, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

2/ OncotypeDX®

Genomic Health Inc, 301 Penobscot Dr, Redwood city, CA, USA

3/ Endopredict®

Institut Bergonié, 229 Cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

Centre Jean Perrin, 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont Ferrand, France

CHU Montpellier sud, France

Hôpital Saint-Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France

Institut Curie, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France

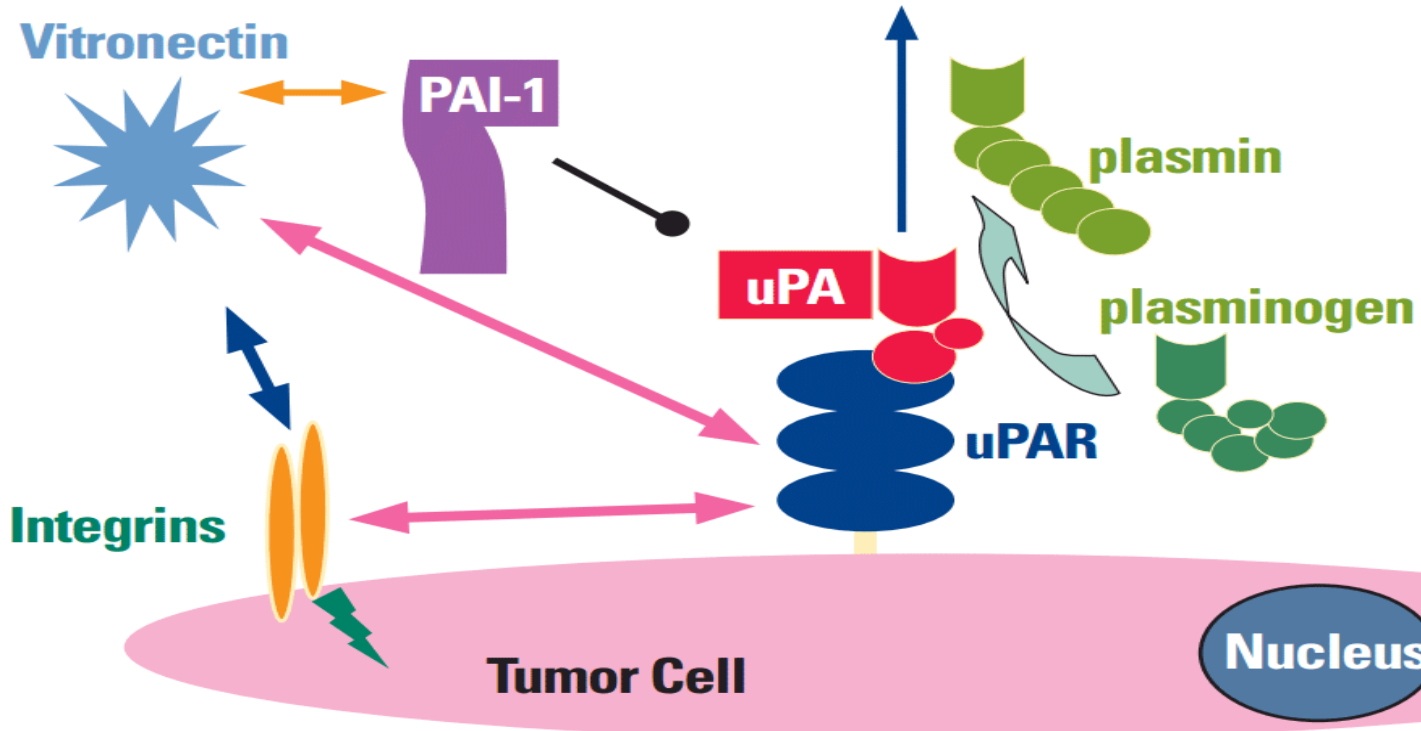
Centre Eugène Marquis, Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque, 35000 Rennes, France

Institut Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

4/ Mammaprint®

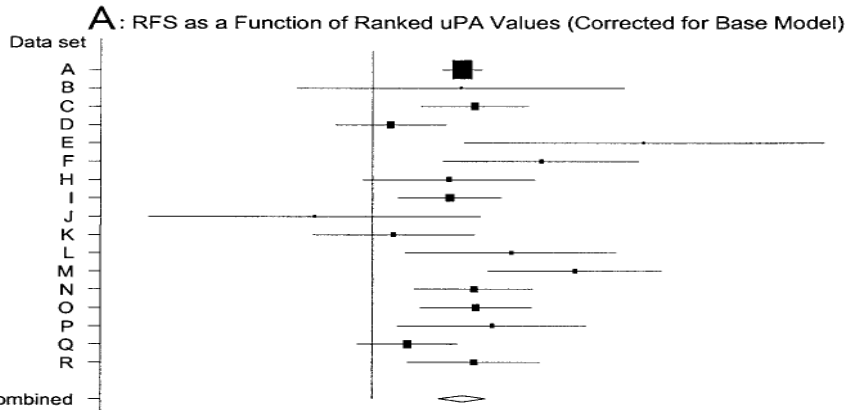
Agendia NV, Science Park 406, 1098XH Amsterdam, The Netherlands

- Degradation of ECM
- Activation of pro-uPA
- Tumor cell invasion
- Metastasis

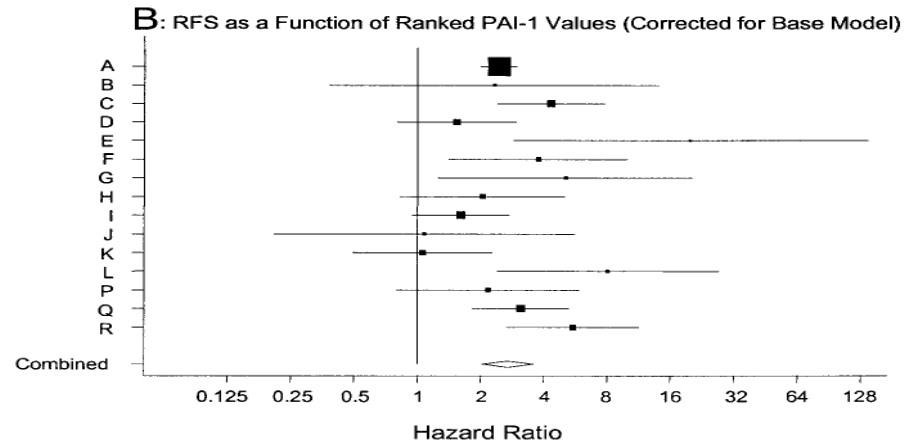


uPA / PAI-1

N	Events	Follow-up in months
2710	1284	98
69	26	55
499	168	115
653	161	46
149	21	53
184	59	87
226	75	58
582	183	65
88	30	61
318	87	61
199	50	83
268	66	62
554	150	71
688	152	120
226	57	48
440	211	81
322	123	66



N	Events	Follow-up in months
2721	1290	98
69	26	55
499	168	115
485	126	46
188	26	53
184	59	87
134	32	71
226	75	58
581	183	65
88	30	61
316	87	61
199	50	83
226	57	48
444	211	81
322	123	66



Chemo N0

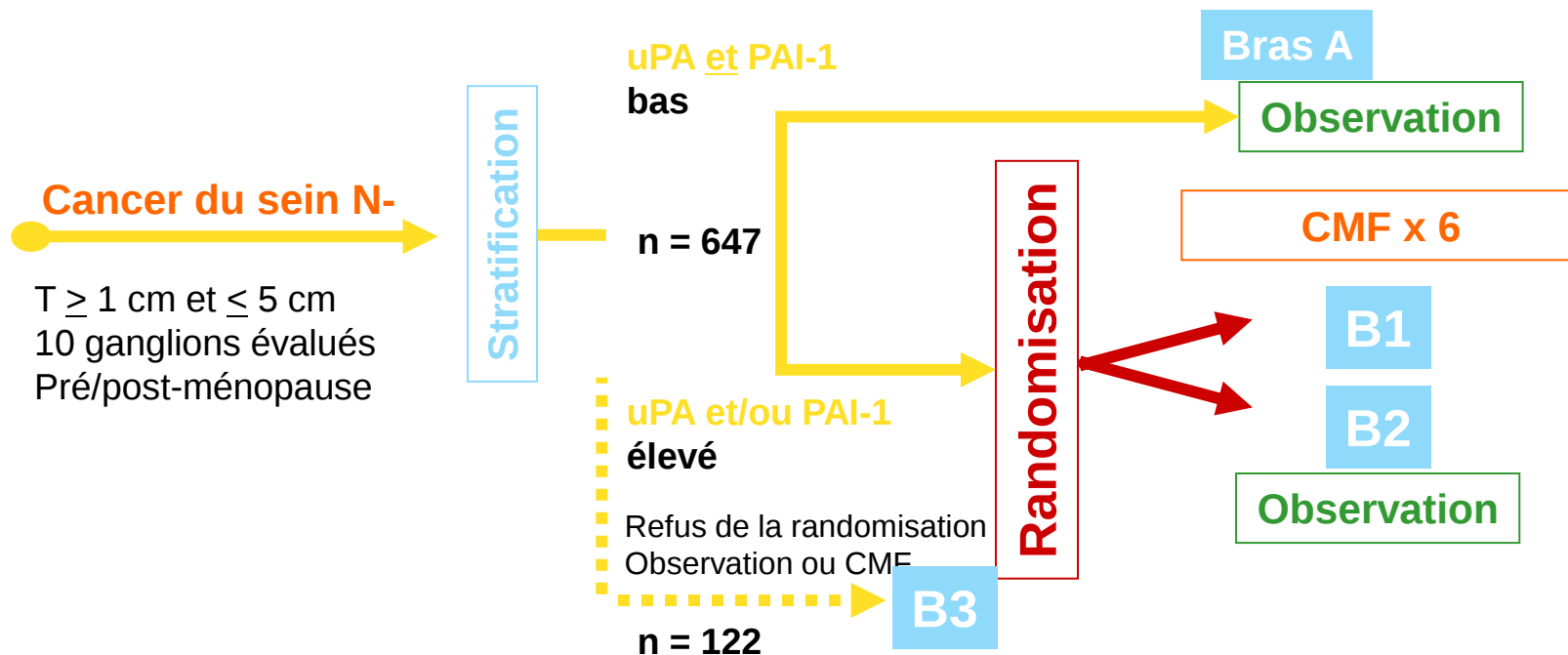
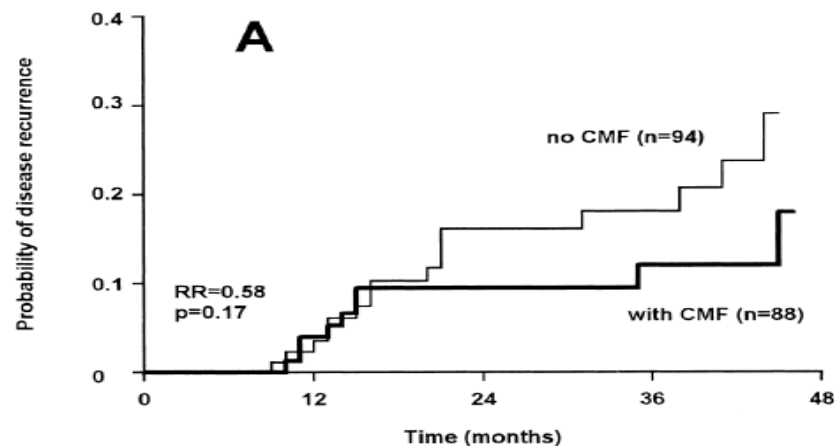


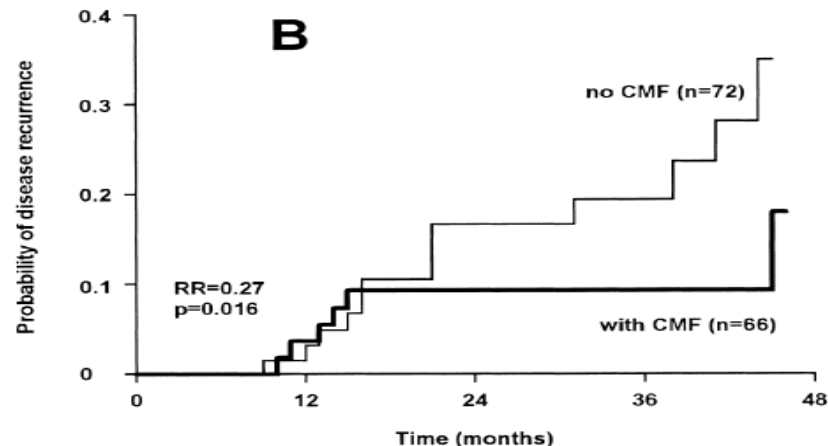
Table 4. Univariate and multivariate analyses of histomorphologic, clinical, and tumor biologic factors for disease-free survival in 374 patients with lymph node-negative breast cancer who did not receive systemic adjuvant therapy*

Factor	Univariate analysis		Final multivariate analysis	
	RR (95% CI)	<i>P</i>	RR (95% CI)	<i>P</i>
Histologic grade	4.44 (2.3 to 8.5)	<.001	3.38 (1.7 to 6.8)	.001
uPA/PAI-1	2.71 (1.3 to 5.7)	.009	2.83 (1.3 to 6.0)	.007
Type of locoregional treatment	2.54 (1.3 to 5.0)	.008	2.79 (1.4 to 5.8)	.006
Age	0.40 (0.2 to 0.8)	.009	0.40 (0.2 to 0.8)	.010
pT stage	2.61 (1.3 to 5.2)	.007	1.65 (0.8 to 3.4)	.177
Hormone receptor status	2.53 (1.2 to 5.3)	.014	1.32 (0.6 to 2.9)	.481



Patients at risk (intention-to-treat-population)

no CMF	75/3	54/12	33/13
with CMF	73/3	50/7	33/8



Patients at risk (per-protocol-population)

no CMF	59/2	38/9	19/10
with CMF	53/2	36/5	21/5

Fig. 3. Probability of distant disease recurrence in high-risk patients with and without adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF). **A)** Intention-to-treat population. The 95% confidence intervals (CIs) for probability of distant disease recurrence are as follows: without CMF (n = 94), 3.5% (95% CI = 0% to 7.5%) at 1 year, 16.2% (95% CI = 7.7% to 24.6%) at 2 years, and 18.1% (95% CI = 9% to 27.1%) at 3 years; and with CMF (n = 88), 3.9% (95% CI = 0% to 8.3%) at 1 year, 9.5% (95% CI = 2.8% to 16.1%) at 2 years,

and 12.0% (95% CI = 3.9% to 20.2%) at 3 years. **B)** Per-protocol population. The 95% CIs for probability of distant disease recurrence are as follows: without CMF (n = 72), 3.1% (95% CI = 0% to 7.4%) at 1 year, 16.6% (95% CI = 6.6% to 26.7%) at 2 years, and 19.4% (95% CI = 8.3% to 30.5%) at 3 years; and with CMF (n = 66), 3.6% (95% CI = 0% to 8.5%) at 1 year and 9.3% (95% CI = 1.5% to 17.0%) at 2 and at 3 years. All statistical tests were two-sided.

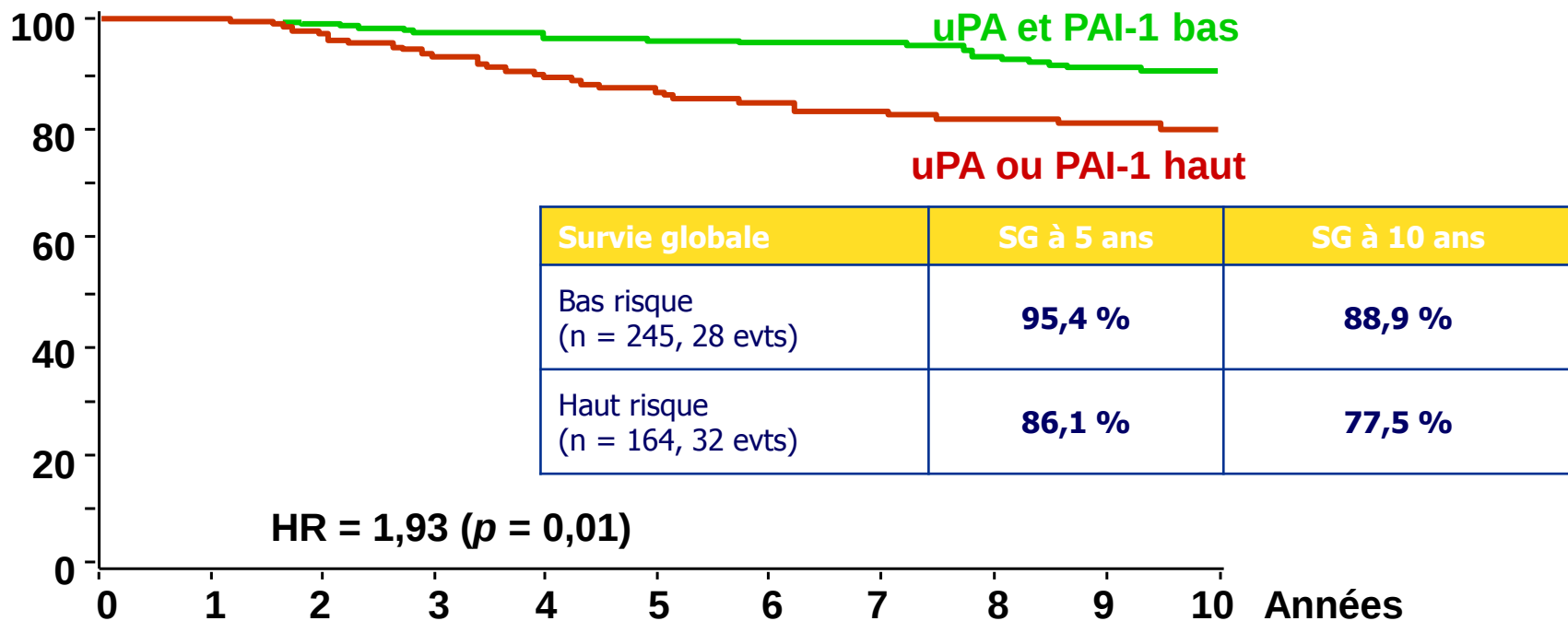
Conclusions: Using uPA and PAI-1, we have been able to classify about half of the patients with lymph node-negative breast cancer as low risk, for whom adjuvant chemotherapy may be avoided, and half as high risk, who appear to benefit from adjuvant chemotherapy. [J Natl Cancer Inst 2001;93: 913–20]

Niveau de preuve IA

Mais... Chimiothérapie ancienne

En attente (2017 ?) des résultats de l'étude NNBC3

Impact pronostique à long terme (SG) (n = 409, pas de chimiothérapie adjuvante)



ASCO 2009 - D'après Harbeck N et al., abstract 511 actualisé

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

uPA, PAI-1 et prédictivité

There was a statistically significant interaction between adjuvant chemotherapy and uPA:PAI-1 complex level ($P = 0.033$). This interaction implies that the higher HR of recurrence (1.57) for patients with high tumor levels of uPA:PAI-1 complex (Q_4) is significantly more reduced ($0.49 * 1.57 = 0.77$) in patients who were treated with adjuvant chemotherapy compared with the patients with lower tumor levels of uPA:PAI-1 (Q_1 , $0.85 * 1.02 = 0.87$). This benefit occurs in addition to the independent overall reduction in recurrence rate of $\sim 50\%$ due to treatment with adjuvant chemotherapy (HR = 0.47; 95% confidence interval, 0.32–0.70; $P < 0.001$).

Furthermore, there was a significant interaction between adjuvant endocrine therapy and uPA ($P = 0.031$). This interaction means a significant reduction in recurrence for patients with high uPA levels (Q_4 , HR = 1.49) who were treated with adjuvant endocrine therapy ($0.45 * 1.49 = 0.67$) compared with patients with lower uPA levels (Q_1 , $0.89 * 0.90 = 0.80$). This reduction in recurrences occurs in addition to the independent overall reduction of $\sim 75\%$ due to adjuvant endocrine therapy (HR = 0.77; 95% confidence interval, 0.56–0.89; $P < 0.001$). No other interactions were found to be significant.

Manders, CR 2004

Recommandations INCa 2009 - 2013

Trois biomarqueurs ont atteint un niveau de preuve LOE I[†] pour leur utilité clinique pronostique ou prédictive, à savoir :

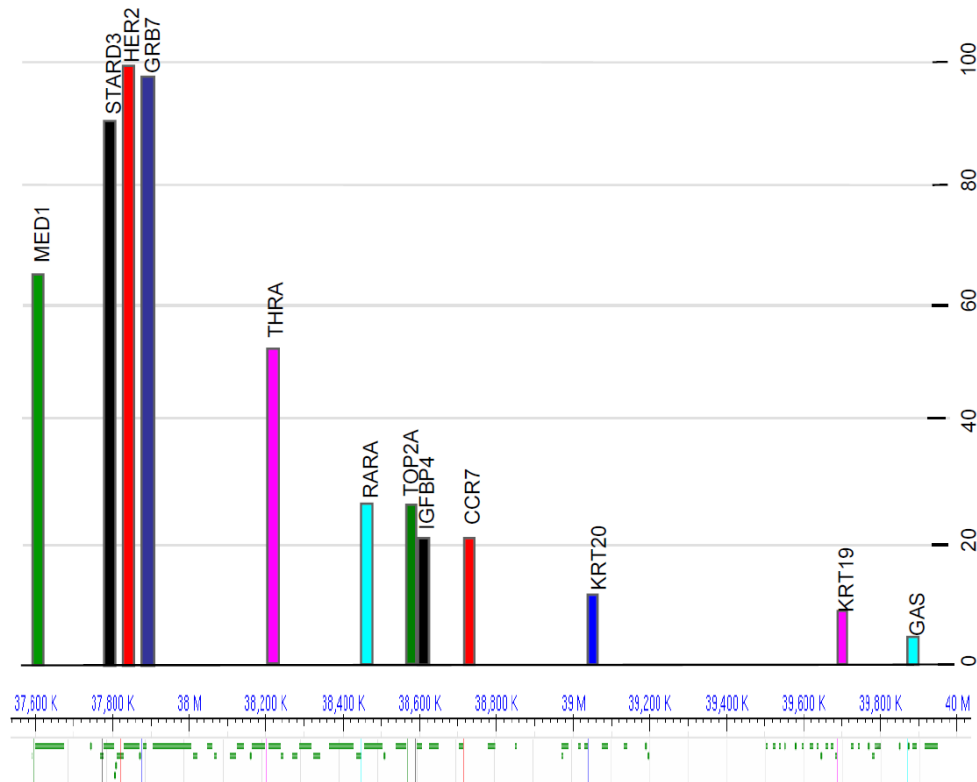
- les récepteurs hormonaux permettant de guider la réponse à l'hormonothérapie (valeur prédictive) ;
- l'oncogène HER-2/neu permettant de guider la réponse à un traitement ciblé anti-HER-2 (valeur prédictive) ;
- l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et son inhibiteur principal (PAI-1) permettant de classer les patientes sans atteinte ganglionnaire en groupes pronostiques distincts (valeur pronostique).

D'autres facteurs ont atteint un niveau de preuve inférieur, LOE II ou III, notamment la recherche systématique des cellules tumorales circulantes (CTC) ainsi que les signatures expertisées par technique de biologie moléculaire : la signature moléculaire « 21-gènes » (Oncotype DX™) et la signature moléculaire « 70-gènes » (MammaPrint®).

uPA/PAI-1 en désescalade thérapeutique

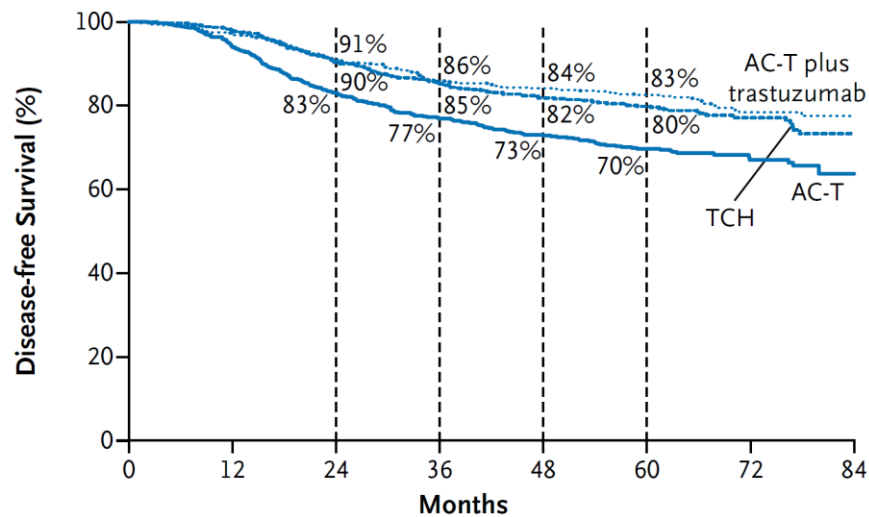
- **Raisonné**
 - ✓ Niveau de preuve IA (+ NNBC3 2017 ?)
 - ✓ Coût
 - ✓ Accessibilité
- **Pluridisciplinarité**
 - ✓ Chirurgiens
 - ✓ Pathologistes
 - ✓ Biologistes médicaux
 - ✓ RCP

Individualisation dans les HER2+ Amplification de la *TOP2A*

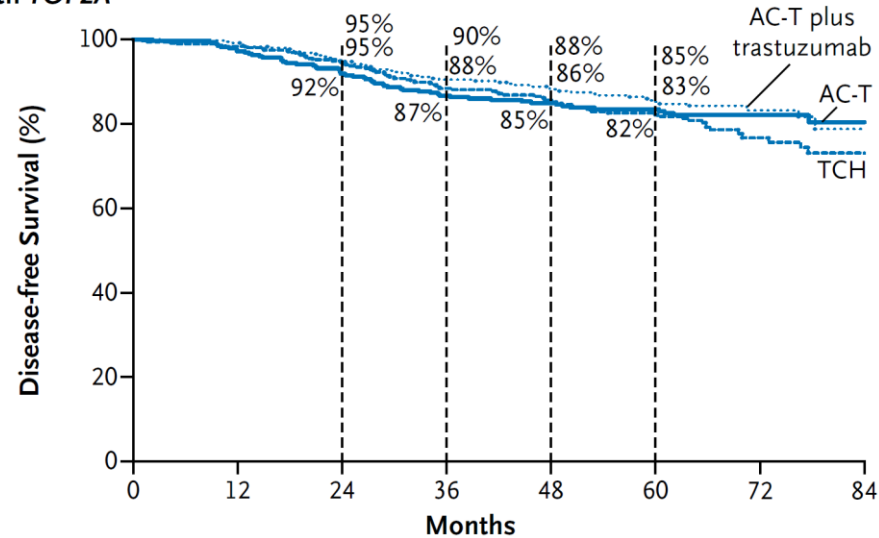


Amplification de la *TOP2A*

Without *TOP2A*



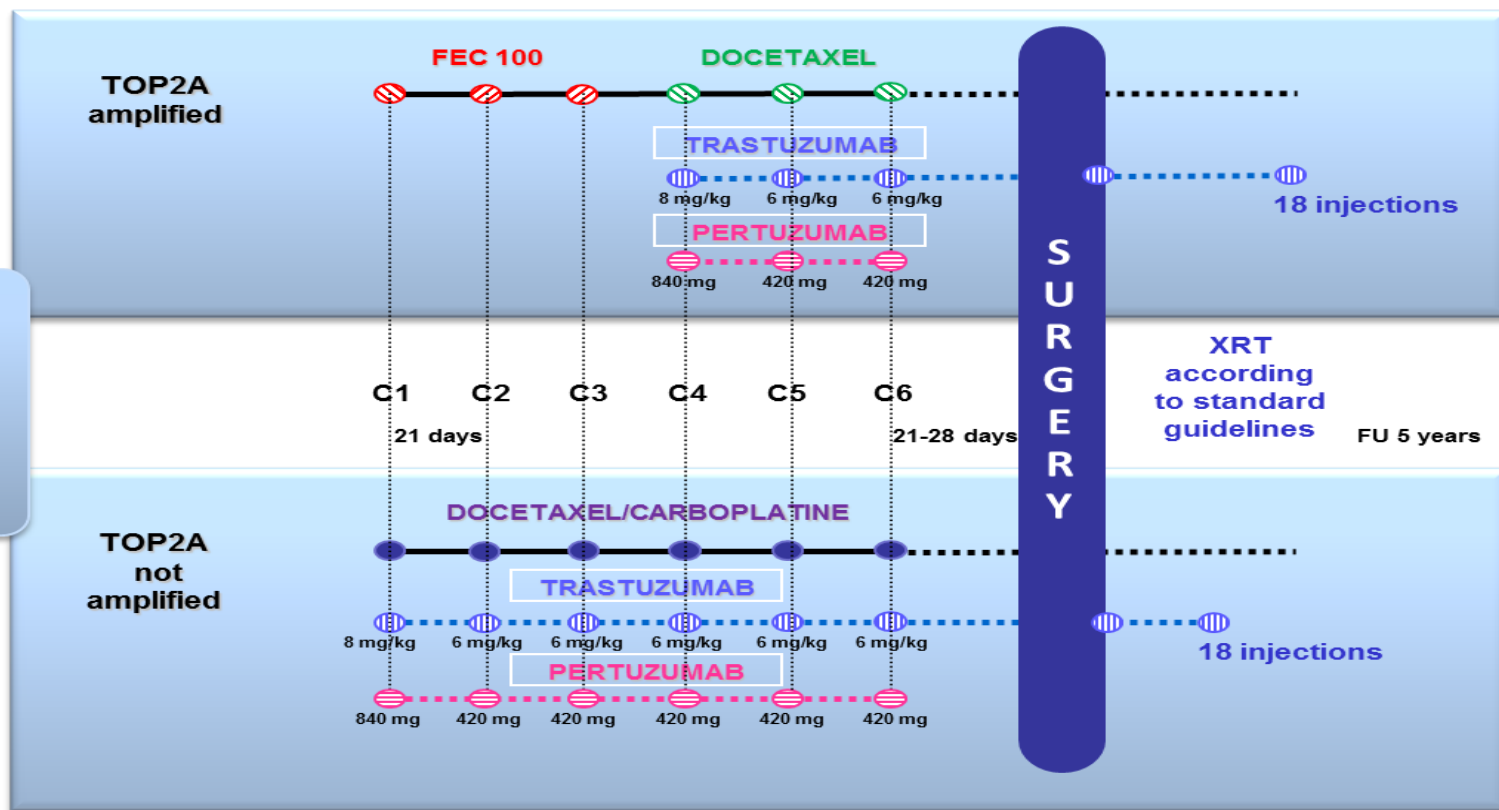
With *TOP2A*



Slamon D *et al.*, NEJM 2011

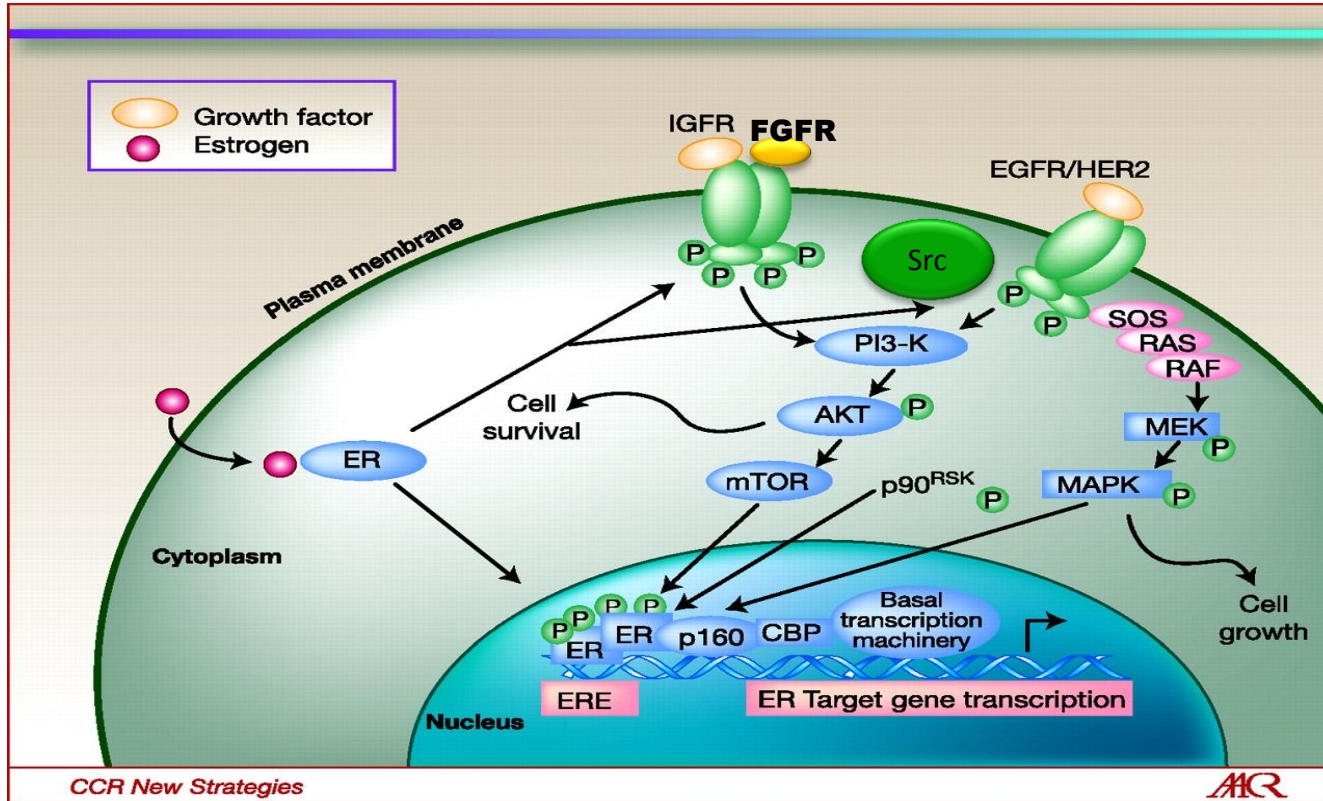
NéoTOP

Centralized
review of
tumour status
(HER2+ and
TOP2A)

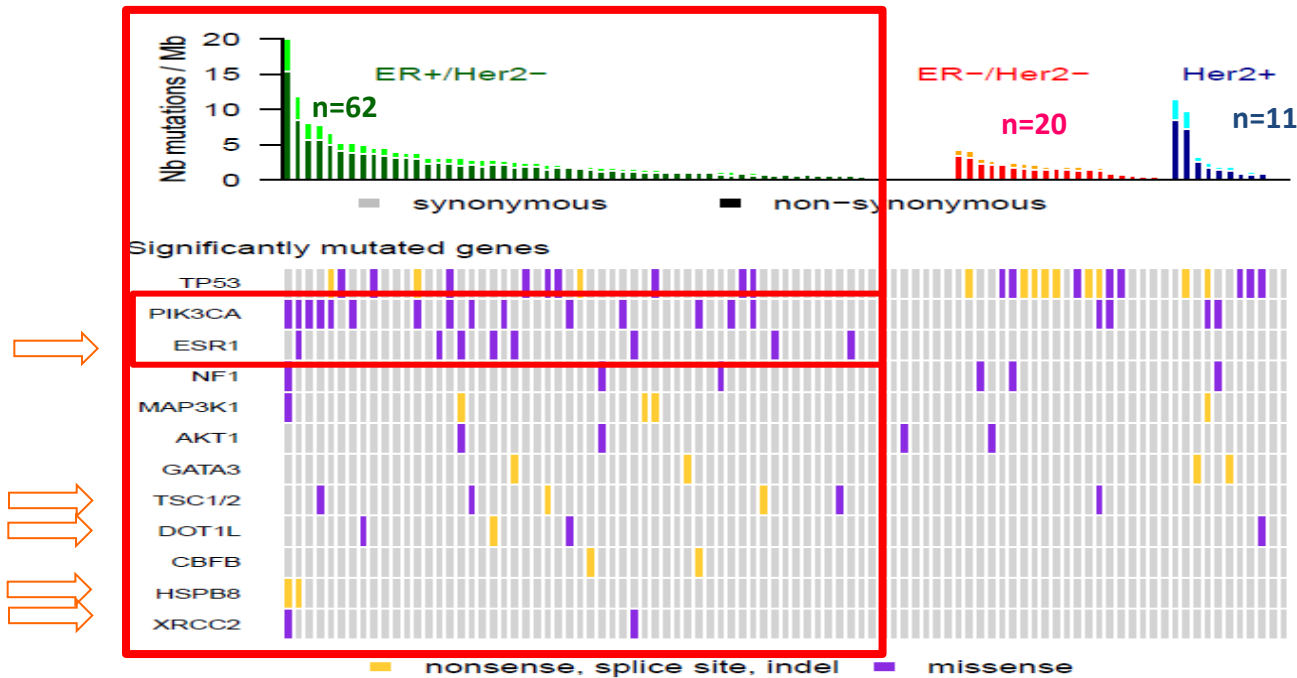


Stades avancés

Cancers RH+ : mécanismes moléculaires de résistance à l'hormonothérapie ?



Cancers RH+ : anomalies récurrentes

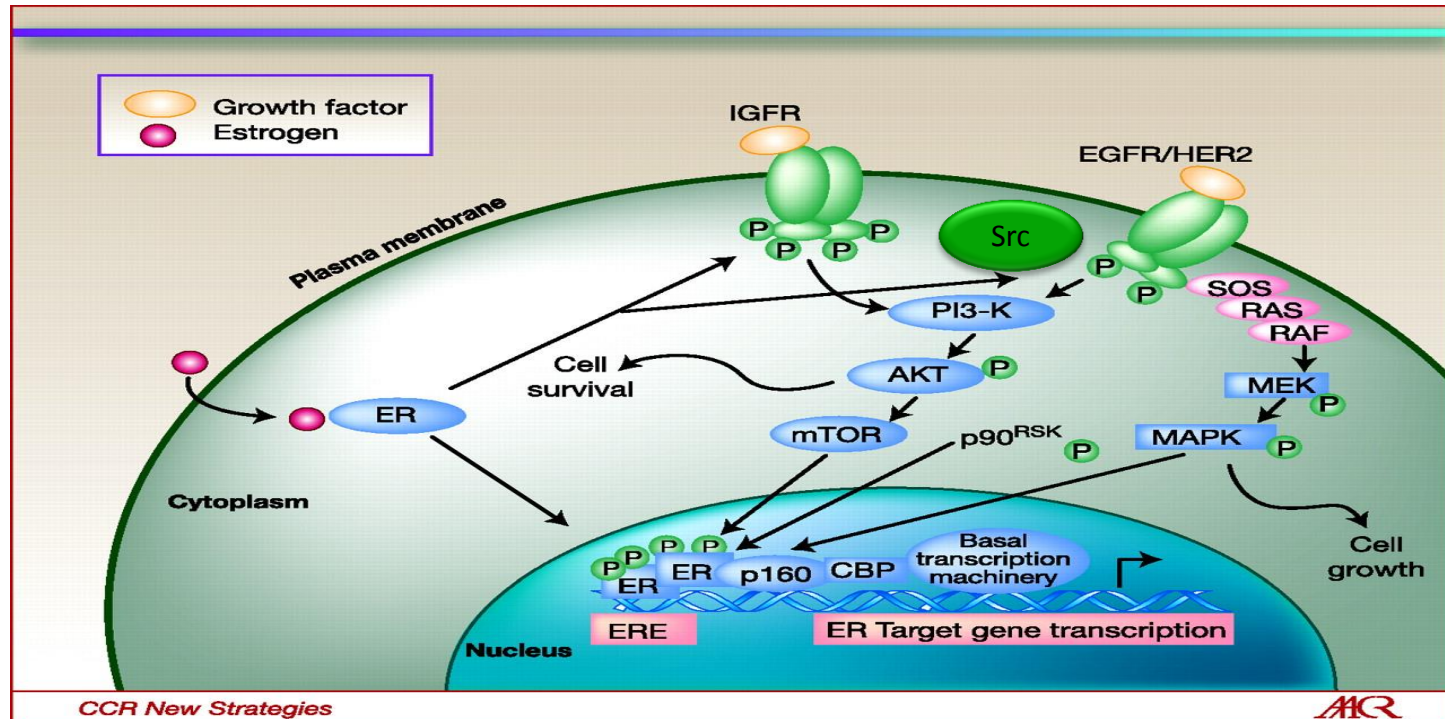


PIK3CA : Muté dans 15/62
luminaux (24%)

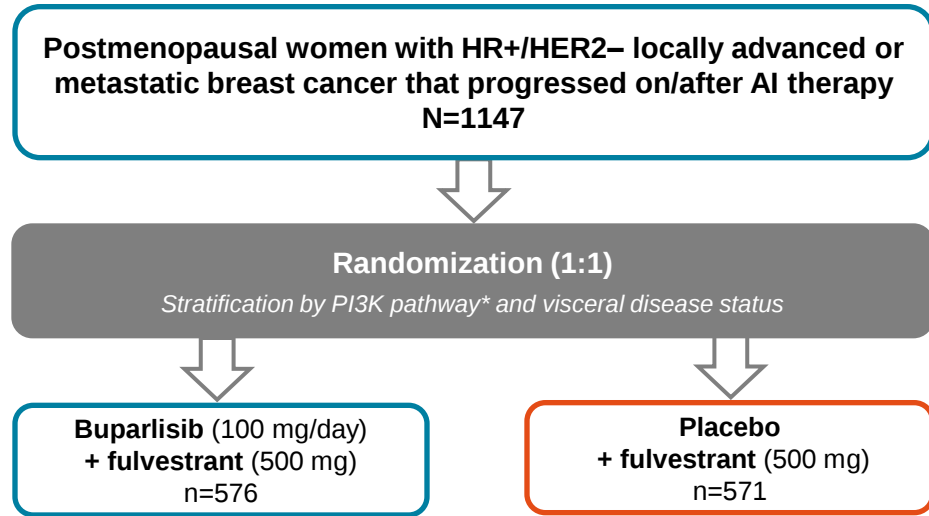
ESR1 : Muté dans 8/62
luminaux (12%)

Mutations found in <1%
of early breast cancer (TCGA)

Les antiPi3K : un traitement réellement « ciblé ? »



BELLE-2 Study Design and Endpoints



Primary Endpoints

- PFS in the main population (PI3K activated and non-activated, excluding status unknown*)
- PFS in the PI3K activated group* (PIK3CA mutation and/or PTEN loss in archival tissue)
- PFS in the full population (local assessment)

Key Secondary Endpoint

- Overall survival

Other Secondary Endpoints

- Overall response rate
- Clinical benefit rate
- Safety, pharmacokinetics, quality of life

Exploratory Endpoint

- PFS by ctDNA PIK3CA mutation status†

BELLE-2: ClinicalTrials.gov NCT01610284.

AI, aromatase inhibitor; BEAMing, beads, emulsification, amplification, and magnetics; ctDNA, circulating tumor DNA; HER2-, human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+, hormone receptor-positive; PFS, progression-free survival; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase.

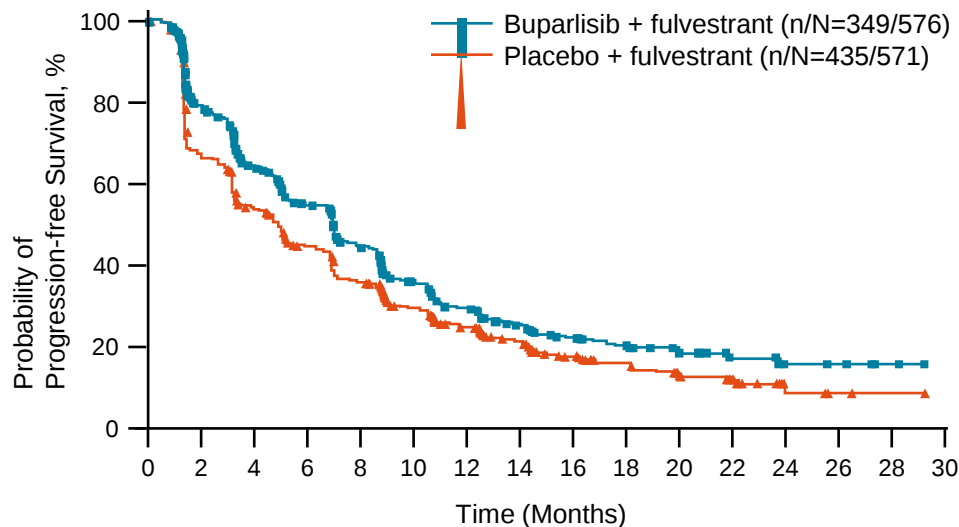
*PI3K pathway activation (activated, non-activated, unknown) was assessed in archival tumor tissue provided at screening, defined as PIK3CA mutation by Sanger sequencing (any mutations in exons 1, 7, 9, or 20) and/or loss of PTEN expression by immunohistochemistry (1+ expression in <10% of cells); †ctDNA PIK3CA status was assessed by BEAMing technology.

Baselga et al. SABCS 2015

Données non enregistrées pour Fulvestrant

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

BELLE-2 Met the Primary Endpoint for Statistically Significant PFS Improvement in the Full and Main Population



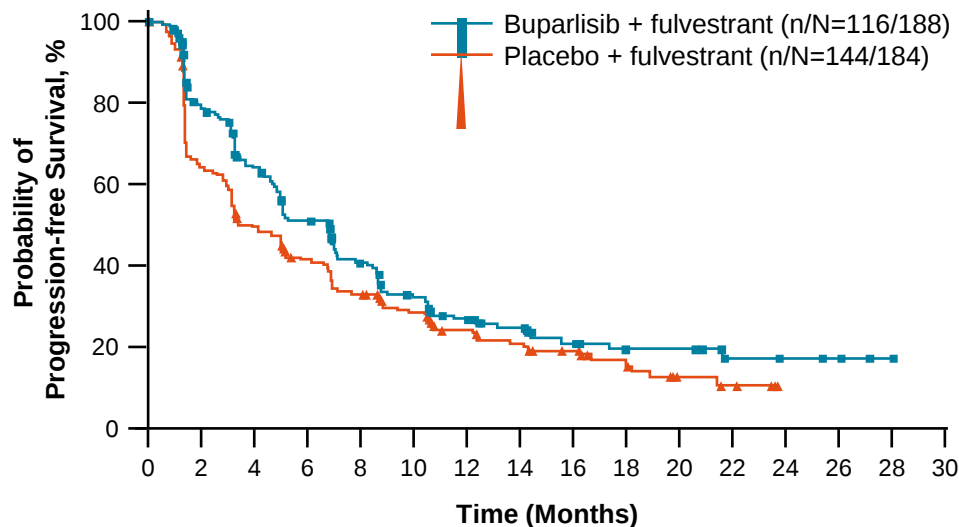
Full Population (N=1047)	Buparlisib + Fulvestrant n=576	Placebo + Fulvestrant n=571
Median PFS, months (95% CI)	6.9 (6.8–7.8)	5.0 (4.0–5.2)
HR (95% CI)	0.78 (0.67–0.89)	
One-sided P value	<0.001	

- A similar PFS improvement was observed in the main population (HR 0.80 [95% CI: 0.68–0.94]; one-sided *P* value 0.003)
- Follow-up for OS analysis is ongoing, with a pre-specified target of 588 deaths in the full population

– At the time of primary PFS analysis, OS data were immature (281 deaths in the full population), with a trend in favor of the buparlisib arm

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

PFS Increase in the PI3K Activated Group Was Not Statistically Significant

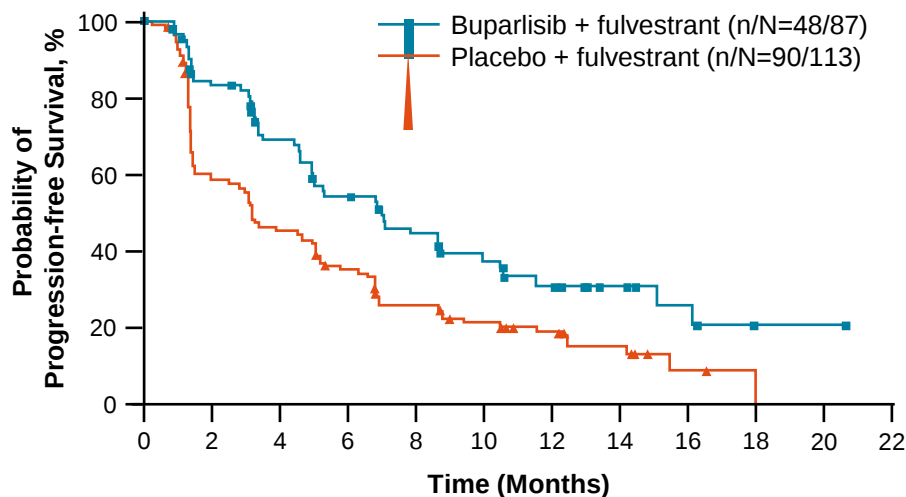


PI3K Activated Group (N=372)	Buparlisib + Fulvestrant n=188	Placebo + Fulvestrant n=184
Median PFS, months (95% CI)	6.8 (4.9–7.1)	4.0 (3.1–5.2)
HR (95% CI)	0.76 (0.60–0.97)	
One-sided P value*	0.014	

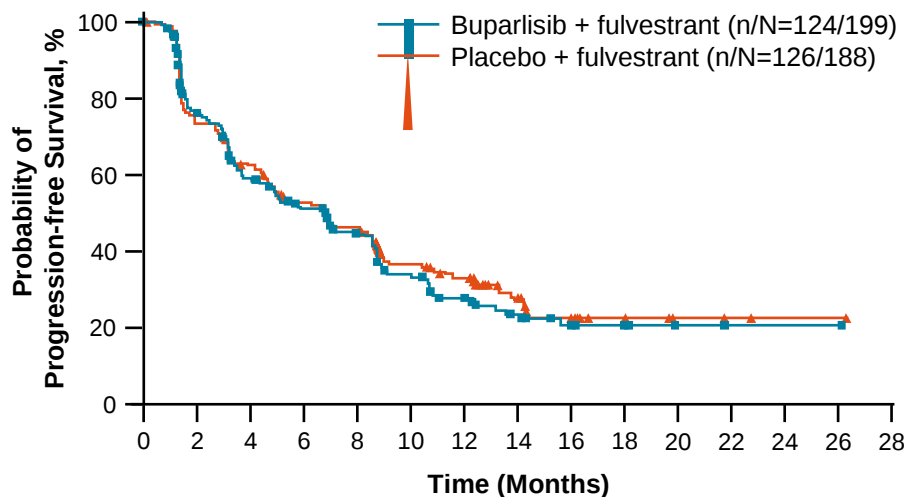
*PFS in the PI3K activated group was tested at a one-sided $\alpha=0.01$ level of significance.
 CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase.

Buparlisib and Fulvestrant Produced a Clinically Meaningful PFS Improvement in Patients With ctDNA *PIK3CA* Mutations

ctDNA <i>PIK3CA</i> Mutant n=200	Buparlisib + Fulvestrant n=87	Placebo + Fulvestrant n=113
Median PFS, months (95% CI)	7.0 (5.0–10.0)	3.2 (2.0–5.1)
HR (95% CI)	0.56 (0.39–0.80)	
One-sided nominal <i>P</i> value	<0.001	



ctDNA <i>PIK3CA</i> Non-mutant n=387	Buparlisib + Fulvestrant n=199	Placebo + Fulvestrant n=188
Median PFS, months (95% CI)	6.8 (4.7–8.5)	6.8 (4.7–8.6)
HR (95% CI)	1.05 (0.82–1.34)	
One-sided nominal <i>P</i> value	0.642	



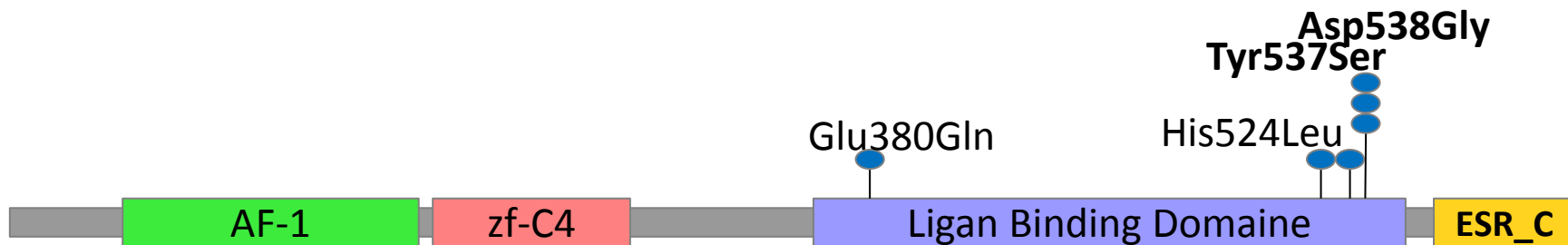
CI, confidence interval; ctDNA, circulating tumor DNA; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

Baselga et al. SABCS 2015

Données non enregistrées pour Fulvestrant

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

Mutations activatrices d' ESR1



- Missense mutation
- Nonsense mutation

Avant tout acquises

Tumeur initiale => 0-1%

- 6 de 183 (3%) dans BOLERO II
- 0 de 46 (0%) pour Ellis et al., 2012
- 3 de 774 (0,4%) dans TCGA

Métastases => 10 à 40%

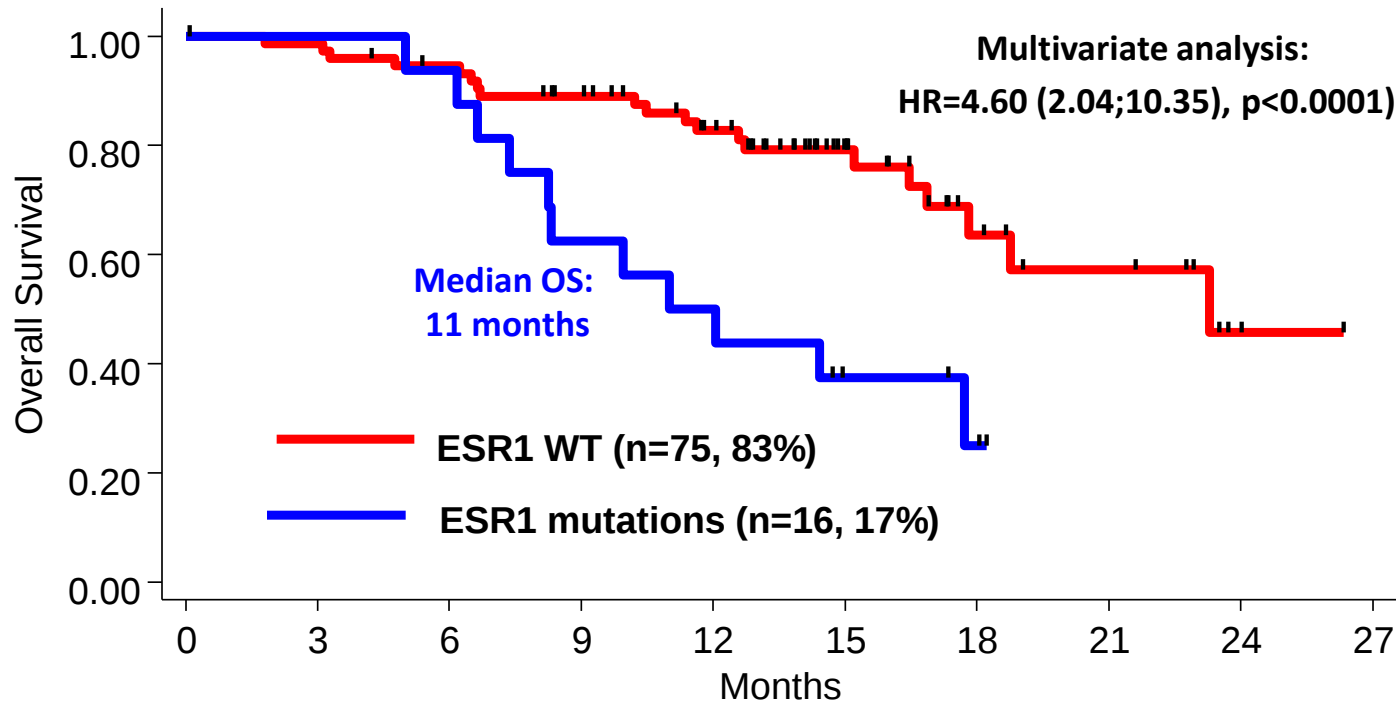
- 5 of 44 (11%) dans BOLERO II, 2013
- 9 of 36 (25%) pour Toy et al, 2013
- 6 de 62 (12%) pour SAFIR01, 2014
- 156 of 541 (29%) on CT DNA for BOLERO II, 2016
- 63 of 161 (39%) on CT DNA for SoFEA, 2016
- 91 of 360 (21,3%) on CT DNA for PALOMA3, 2016

Arnedos et al, ESMO 2014; Toy et al. Nature Gen, Nov 2013; TCGA Nature 2012, 490: 61–70

Robinson et al. Nature Gen, Nov 2013; Hortobagyi et al., ASCO 2013; Elis et al, Nature 2012, 486, 353-59

Chandarlapaty et al. JAMA Oncol. 2016;2(10):1310-1315; Fribbens et al. J Clin Oncol. 2016 Sep 1;34(25):2961-8.

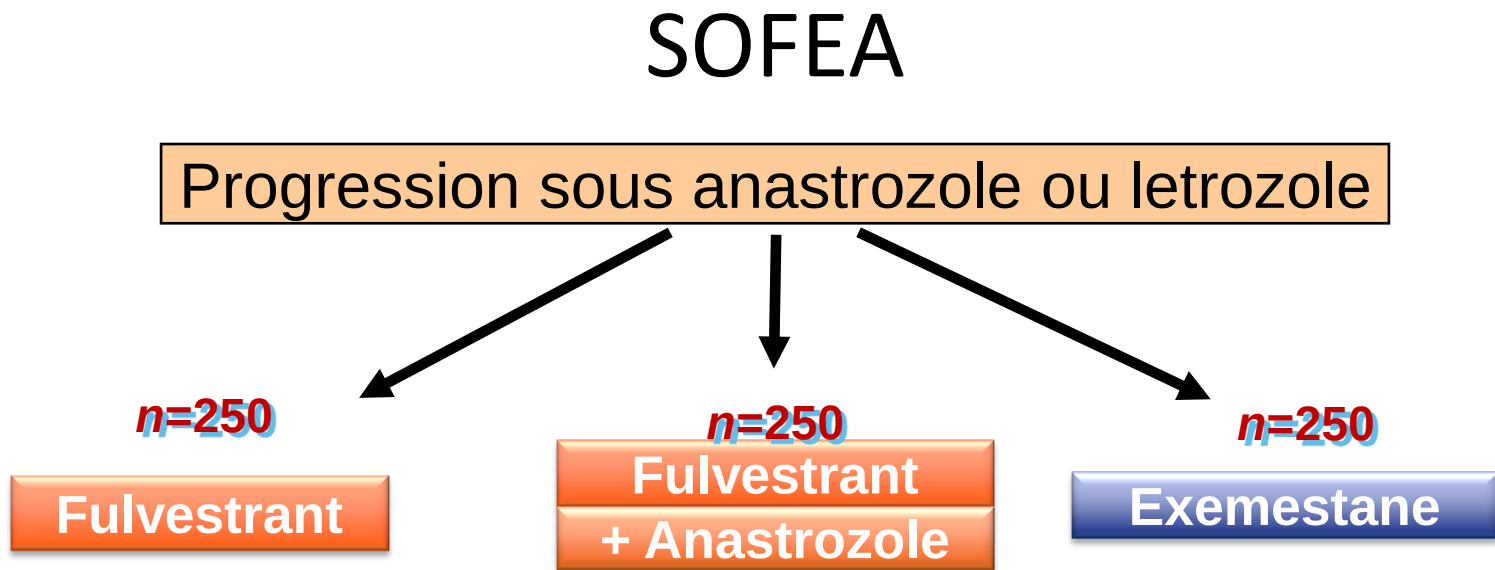
ESR1 mutations & patient outcomes



ESR1 mutations are associated with poor outcome

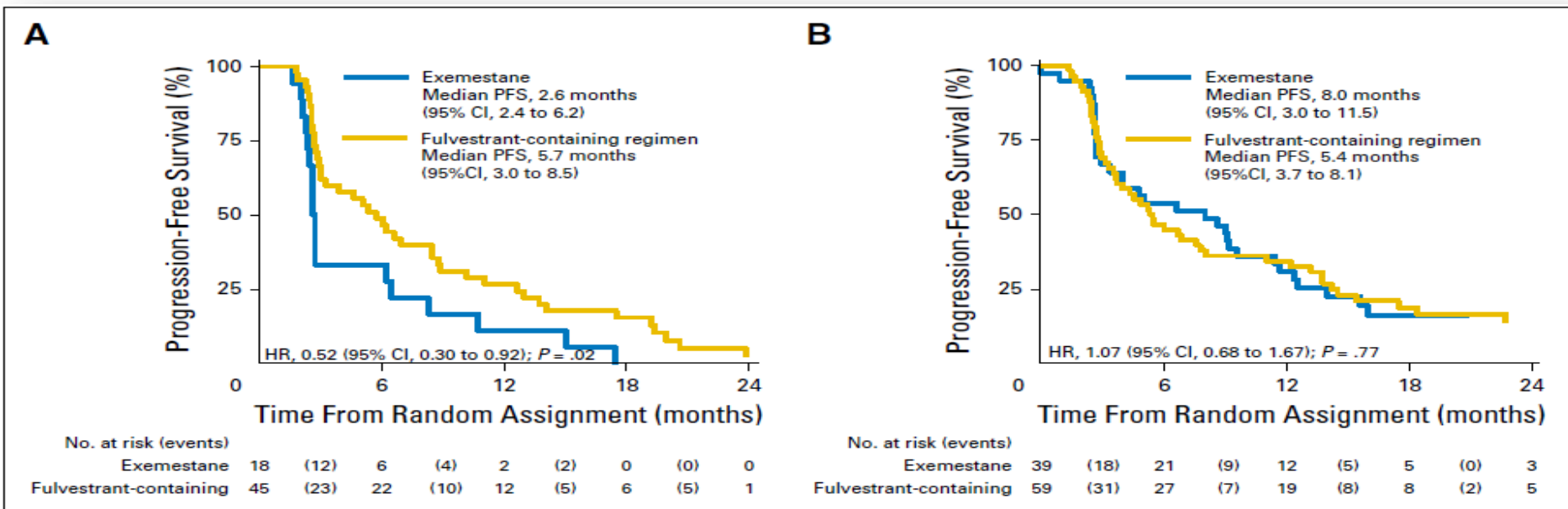
ESR1 et individualisation de la prise en charge?

- Réponses aux hormonothérapies « traditionnelles » en fonction des mutations d'ESR1
=> Analyse de l'étude SoFEA (digital PCR)



ESR1 et individualisation de la prise en charge?

- Réponses aux hormonothérapies « traditionnelles » en fonction des mutations d'ESR1
=> Analyse de l'étude SoFEA (digital PCR)



Patients with *ESR1* mutation (n=63)

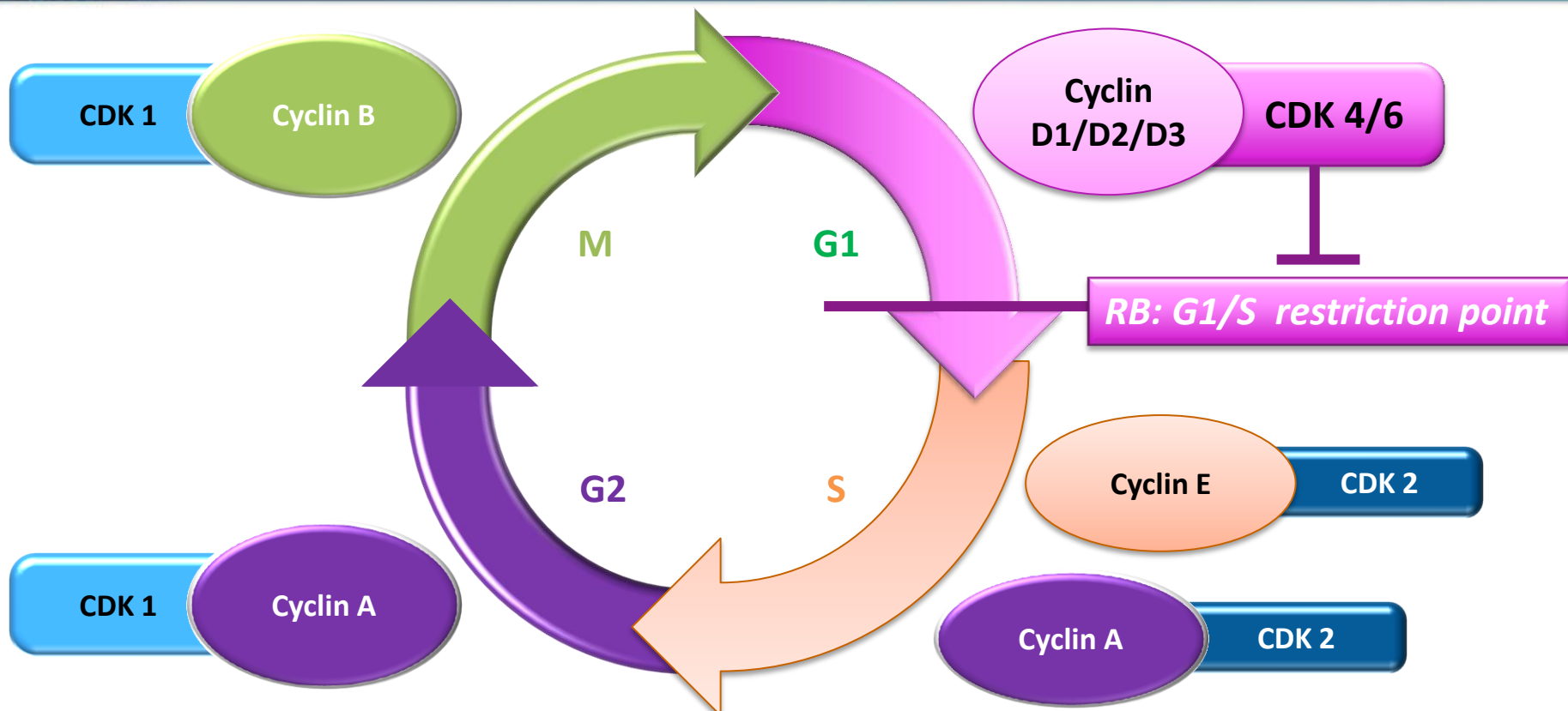
ESR1-wild-type patients (n=108)

Inhibiteurs deS CDK 4/6 : Existe-t-il des biomarqueurs d'efficacité ?



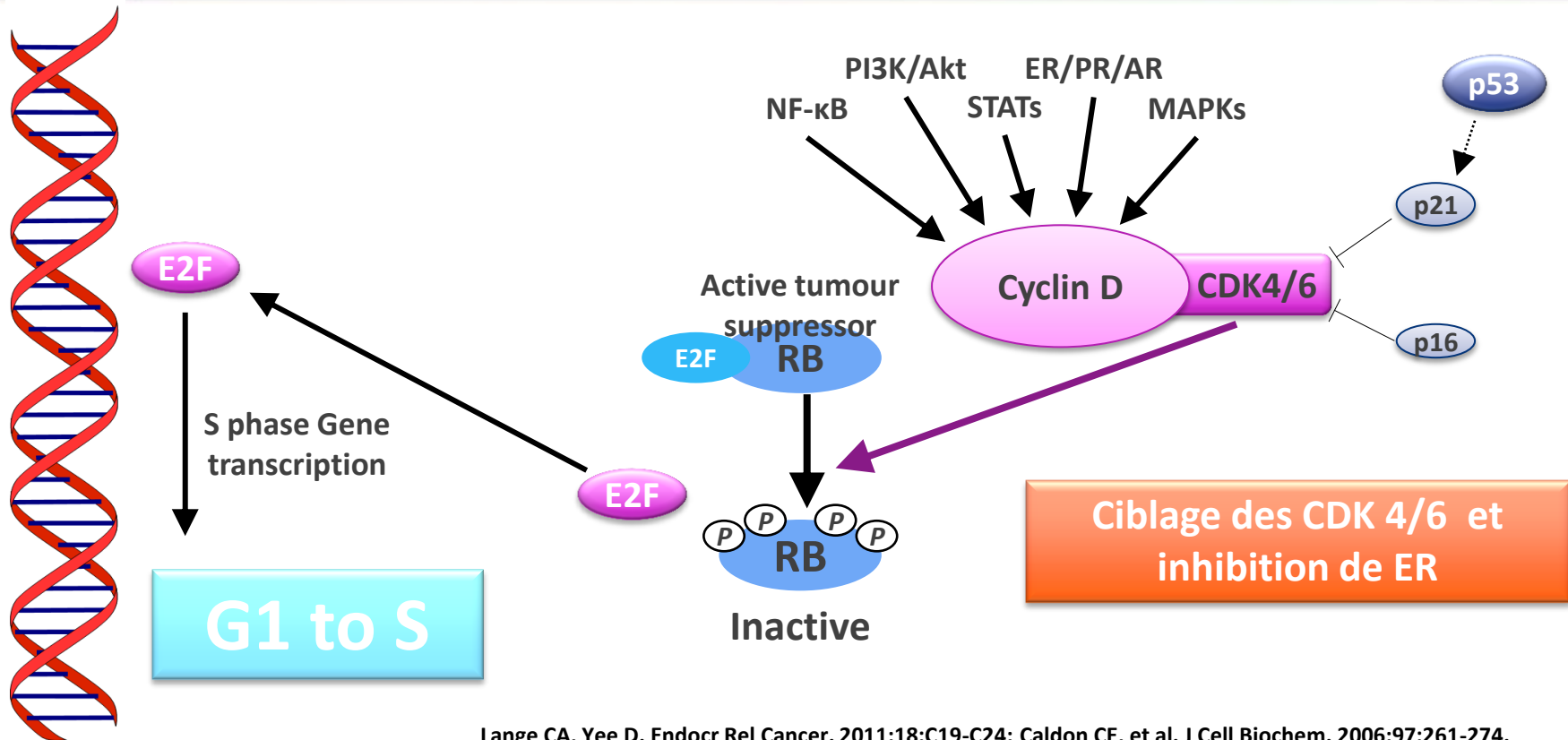
Groupe Français de
Cytogénomique Oncologique

Amplification de CCND1 : Importance de l'activation du cycle cellulaire



Data from Dickson MA, Schwartz GK. *Curr Oncol.* 2009;16(2):36-43; Shapiro GL. *JCO.* 2006;24(11):1770-1783.

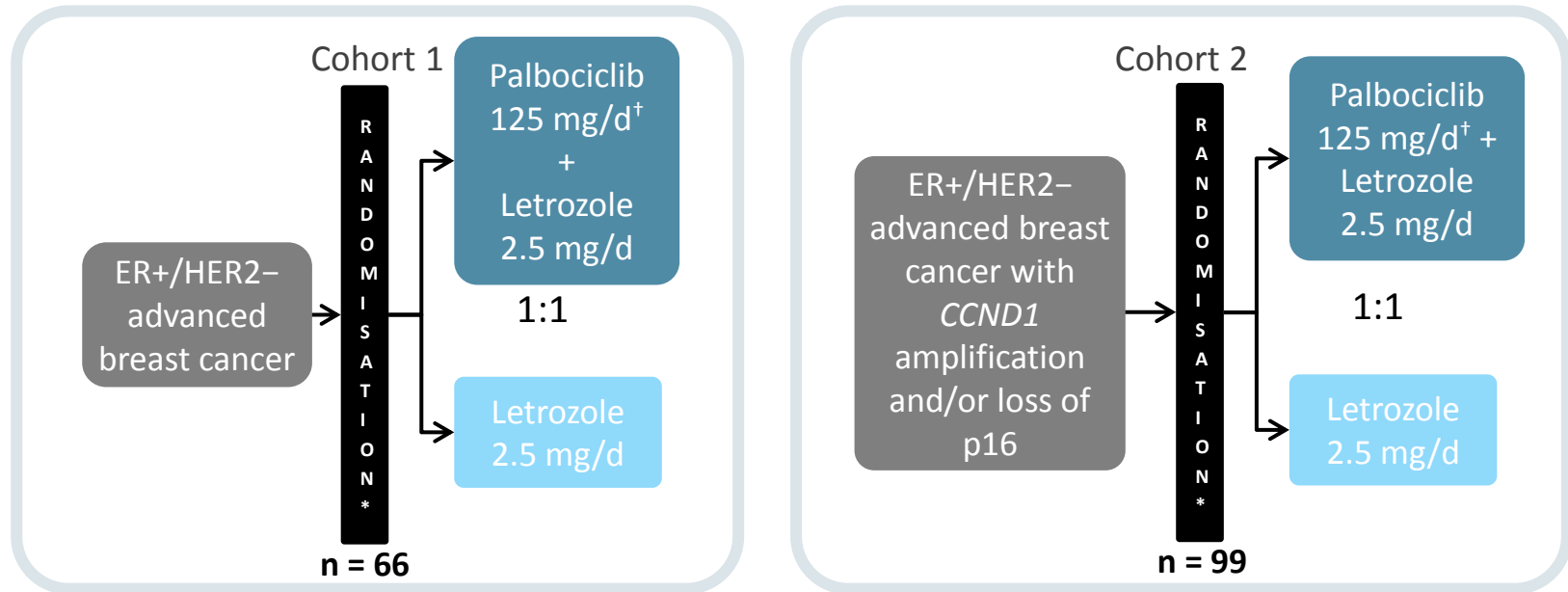
Amplification de CCND1 : Importance de l'activation du cycle cellulaire



Lange CA, Yee D. Endocr Rel Cancer. 2011;18:C19-C24; Caldon CE, et al. J Cell Biochem. 2006;97:261-274.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

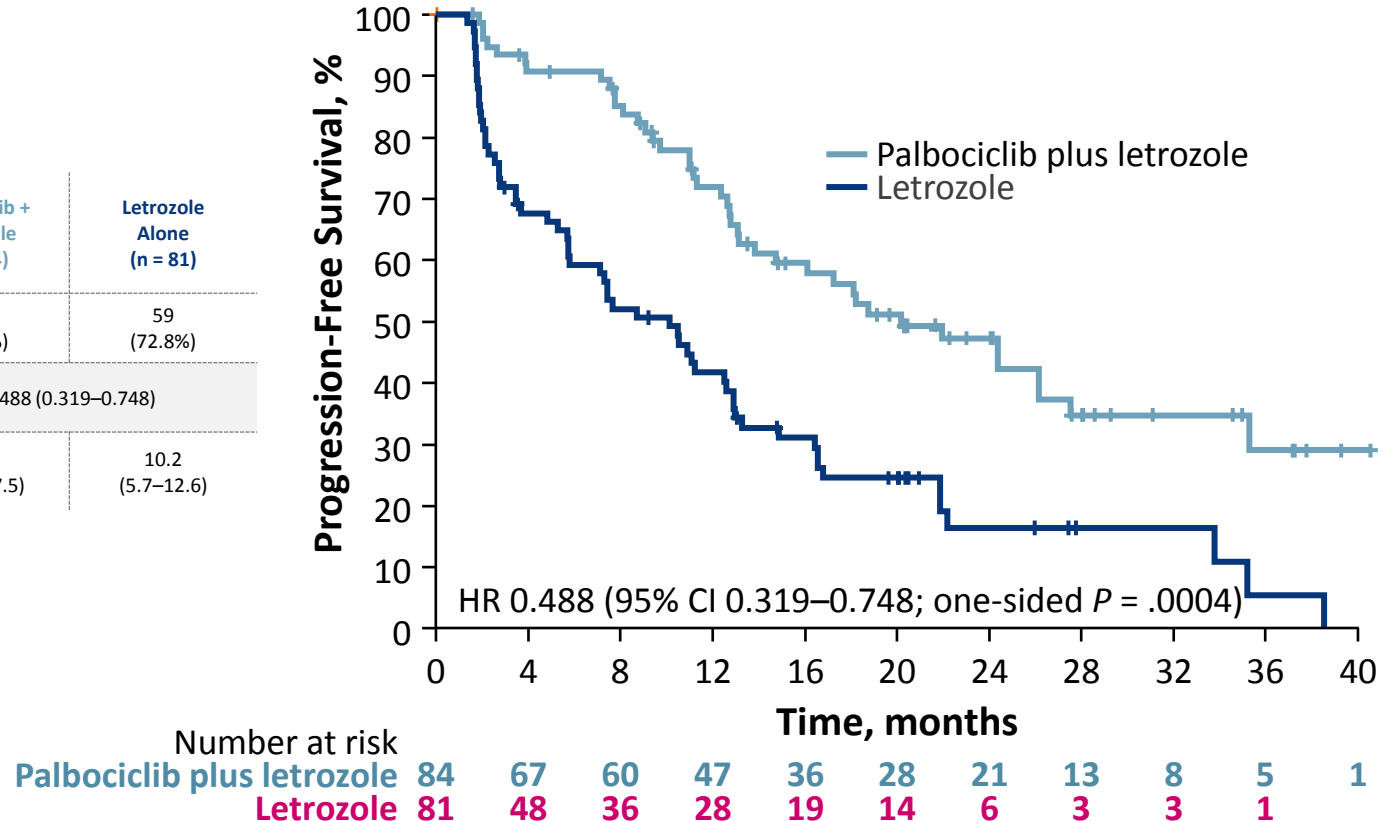
Etude PALOMA-1



- Randomised phase II open-label trial involving 50 centres in 12 countries
- Key eligibility criteria: inoperable ER+/HER2- locally recurrent disease, postmenopausal status, no prior therapy for advanced breast cancer, no letrozole within 12 months, ECOG performance status ≤1
 - Endpoints: Primary: PFS; Secondary: ORR, OS, clinical benefit response, duration of response (DOR), safety and tolerability, serum biomarker analyses

PALOMA-1 : Investigator-Assessed PFS (ITT Population)

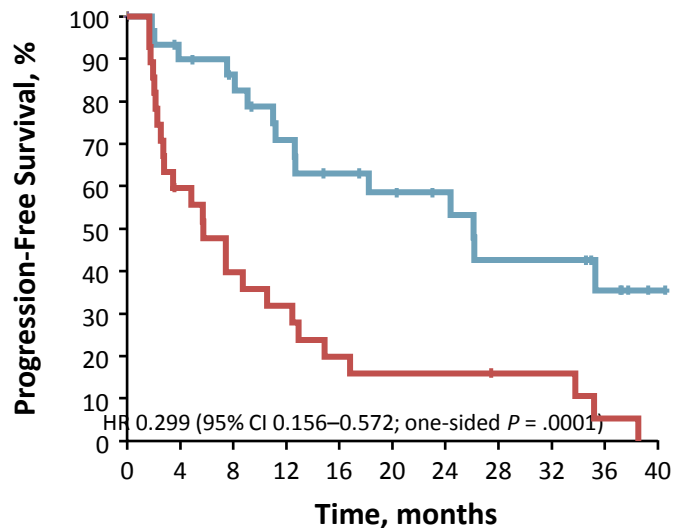
	Palbociclib + Letrozole (n = 84)	Letrozole Alone (n = 81)
Number of PFS events (%)	41 (48.8%)	59 (72.8%)
Hazard ratio (95% CI)	0.488 (0.319–0.748)	
mPFS [months] (95% CI)	20.2 (13.8–27.5)	10.2 (5.7–12.6)



PALOMA-1 : SSP selon CCND1 et p16

— Palbociclib plus letrozole
— Letrozole

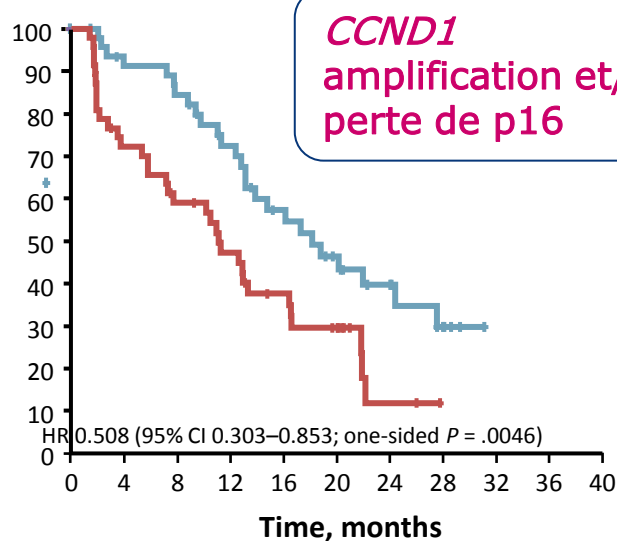
Cohort 1



Number at risk

Time (months)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Palbociclib + letrozole	34	26	23	18	15	13	11	8	8	5	1
Letrozole	32	15	10	8	5	4	4	3	3	1	

Cohort 2

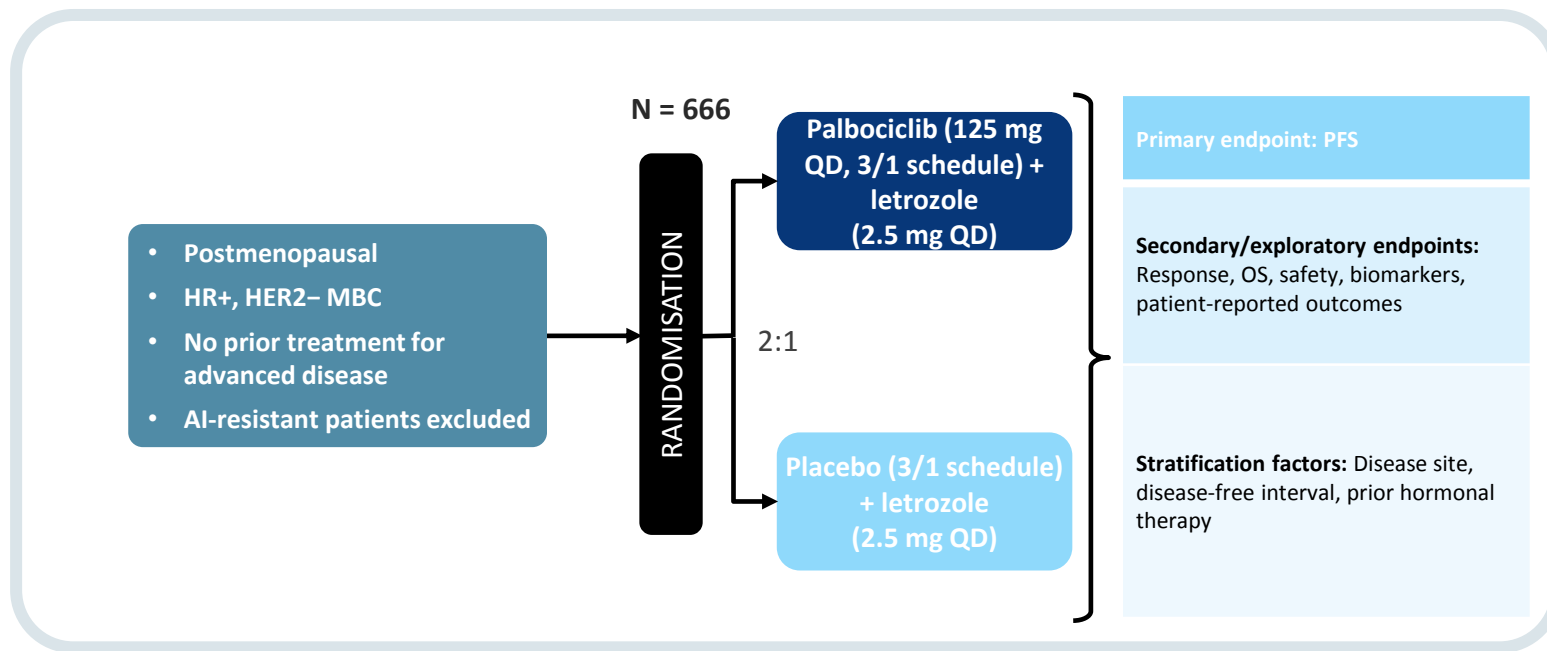


Time (months)	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Palbociclib + letrozole	50	41	37	29	21	15	10	5	
Letrozole	49	33	26	20	14	10	2		

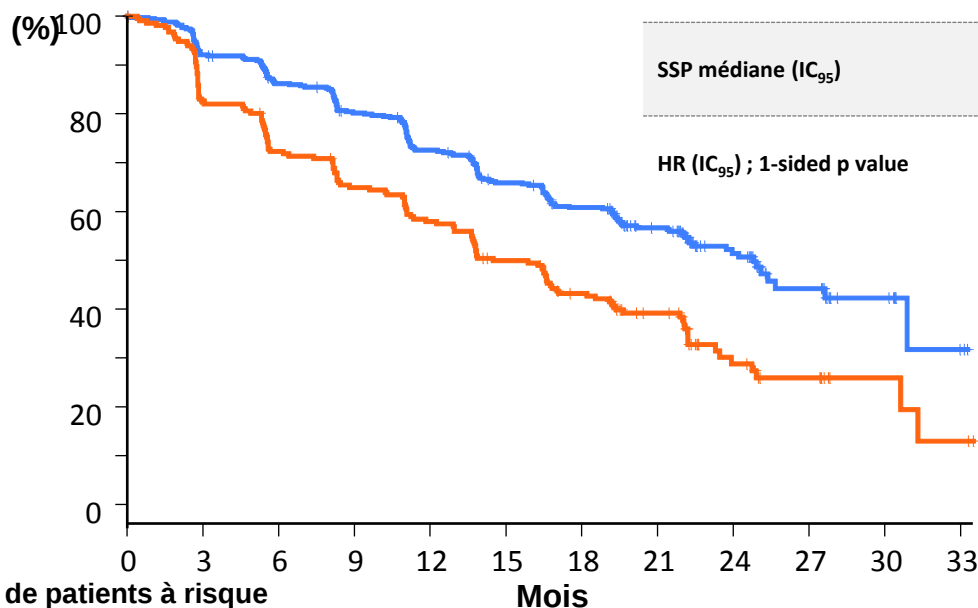
Finn RS, *et al.* Lancet Oncol. 2015;16(1):25-35.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

PALOMA-2 : 1^{ère} ligne hormonosensibles



PALOMA-2 : survie sans progression



	PAL + LET (n = 444)	PCB + LET (n = 222)
Nombre d'événements, n (%)	194 (44)	137 (62)
SSP médiane (IC ₉₅)	24,8 (22,1-NR)	14,5 (12,9-17,1)
HR (IC ₉₅) ; 1-sided p value	0,58 (0,46-0,72) ; $p < 0,000001$	

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Nombre de patients à risque												
PAL + LET	444	395	360	328	295	238	154	69	29	10	2	
PCB + LET	222	171	148	131	116	81	54	22	12	4	2	

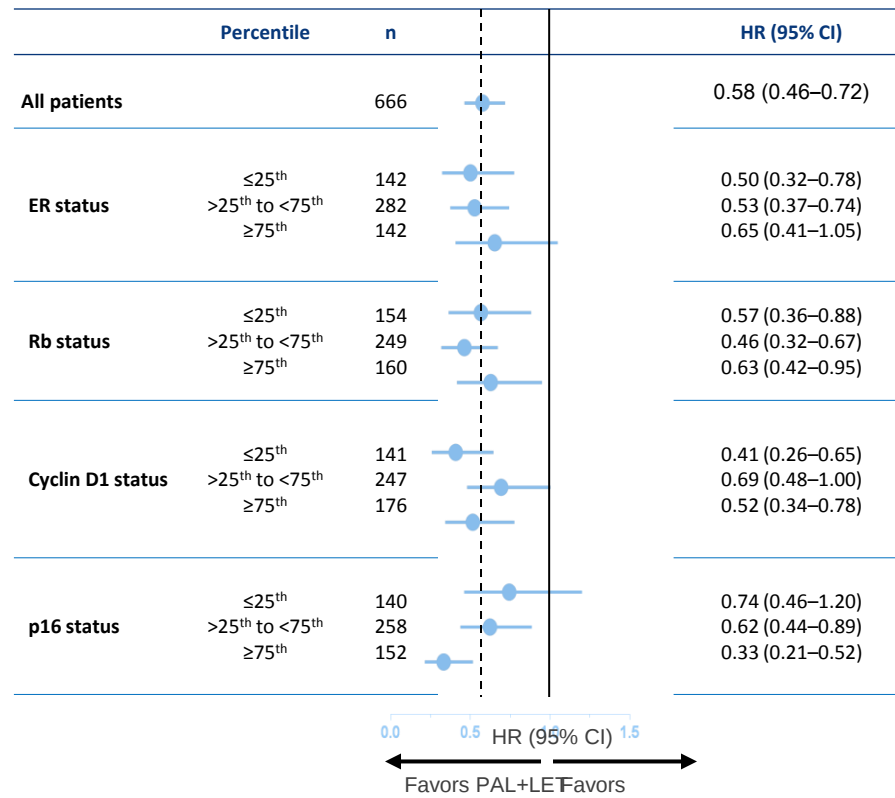
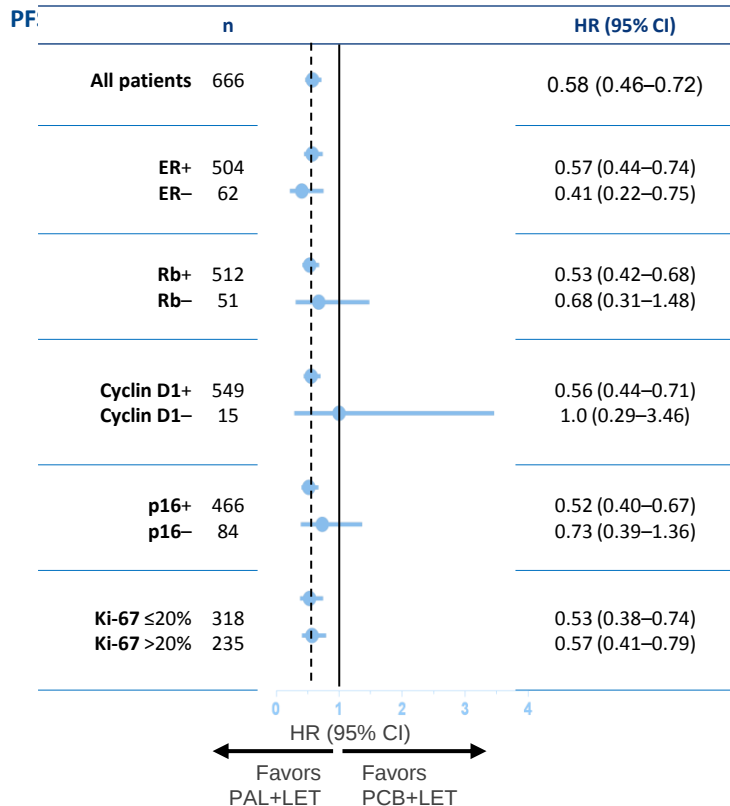
Finn RS et al. NEJM 2016

ITT : intent-to-treat ; LET : letrozole ; NR : not reached ; PAL : palbociclib ; PCB : placebo.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

PALOMA-2

HR=hazard ratio; LET=letrozole; PAL=palbociclib; PCB=placebo;



PALOMA-3 : schéma de l'étude

Phase 3, double-blind study involving 144 centers in 17 countries (NCT01942135)

- HR+, HER2– ABC
- Pre-/peri-^a or postmenopausal^b
- Progressed on prior endocrine therapy:
 - On or within 12 mo adjuvant
 - On therapy for ABC
- ≤1 prior chemotherapy regimen for advanced cancer

2:1 Randomization
n=521^c

Stratification:

- Visceral metastases
- Sensitivity to prior hormonal therapy
- Pre-/peri- vs postmenopausal

n=347

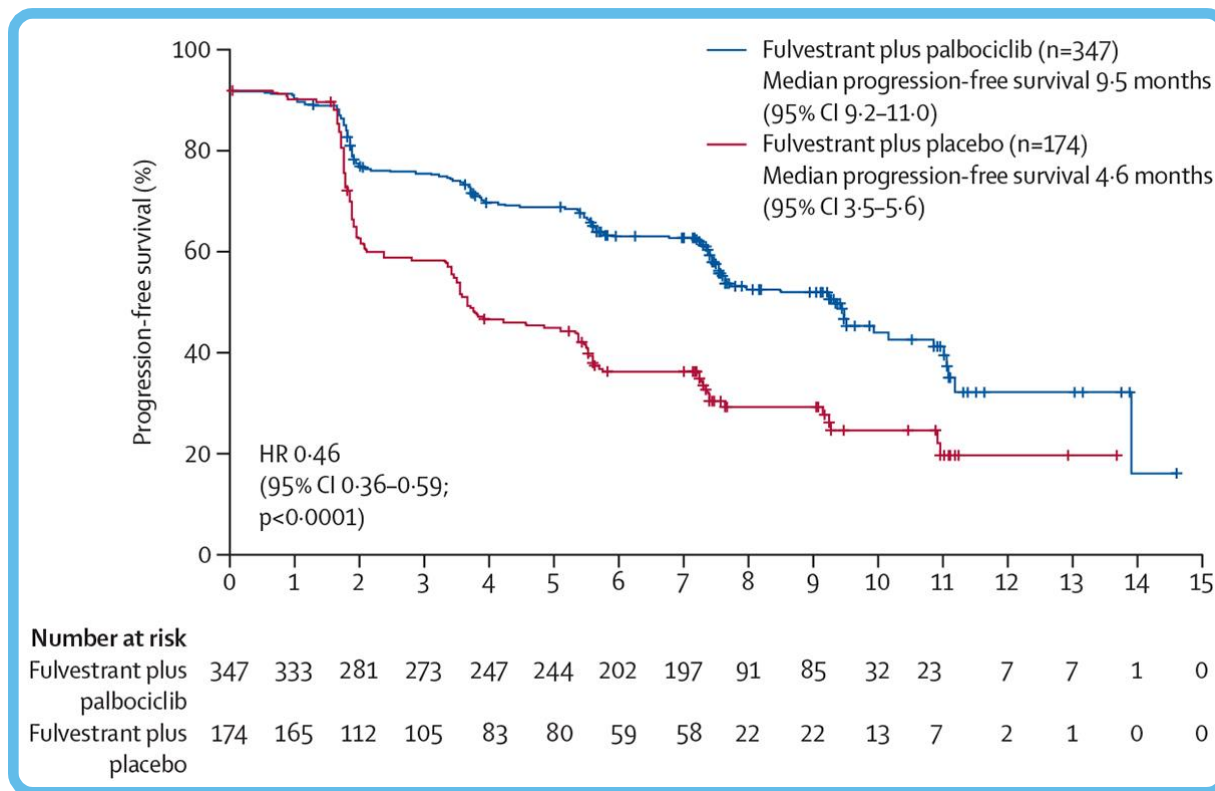
Palbociclib
(125 mg QD;
3 wks on/1 wk off)
+
Fulvestrant^d
(500 mg IM q4w)

n=174

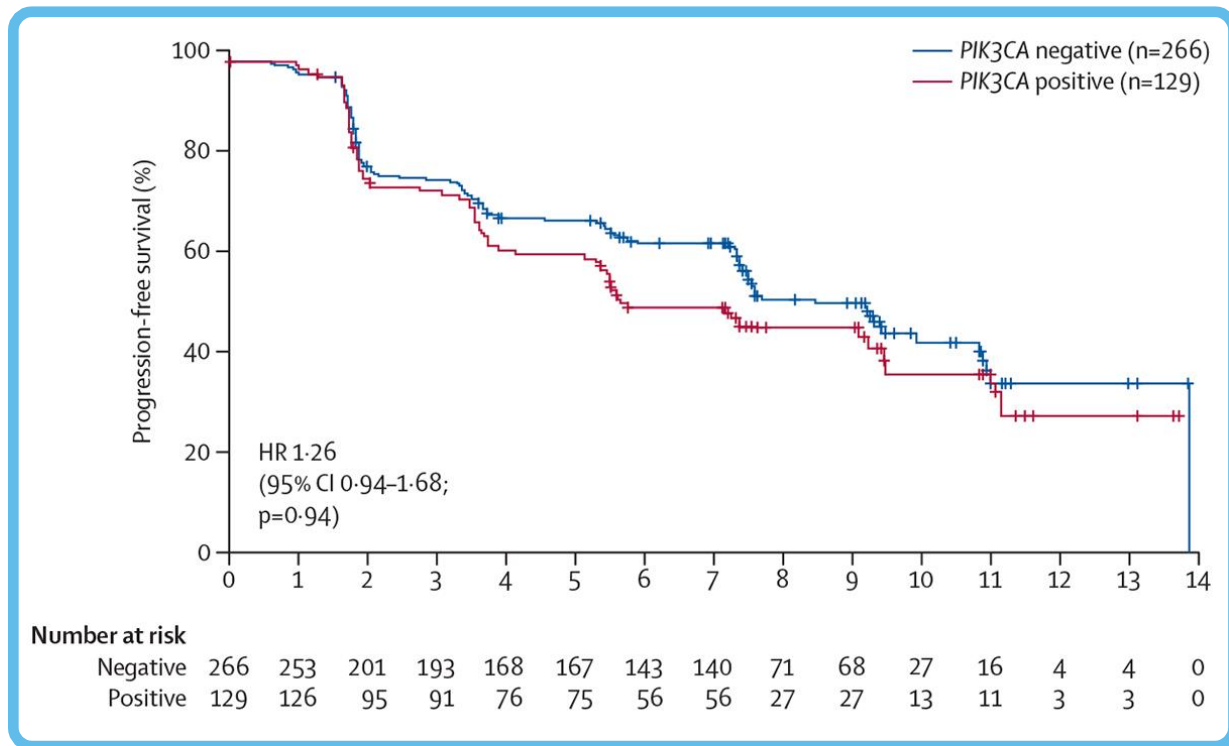
Placebo
(3 wks on/1 wk off)
+
Fulvestrant^d
(500 mg IM q4w)

Turner NC, et al. *N Engl J Med* 2015;373:209-219; Turner NC, et al. *ASCO* 2015 (Abstract LBA502.

PALOMA-3 : ITT



PALOMA-3 : Statut PI3K

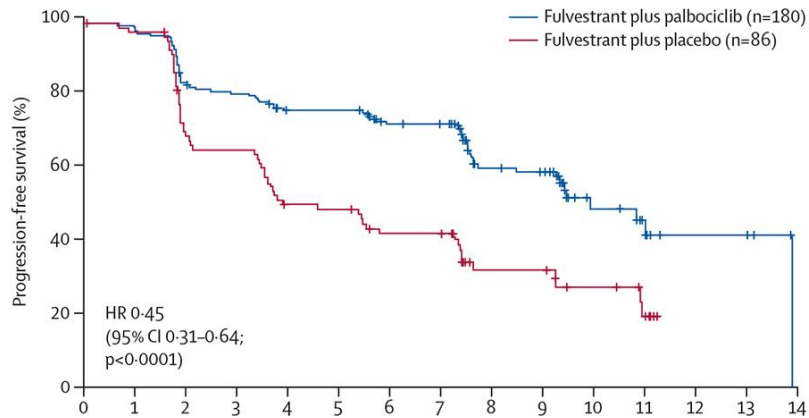


Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-39.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

PALOMA-3 : Statut PI3K

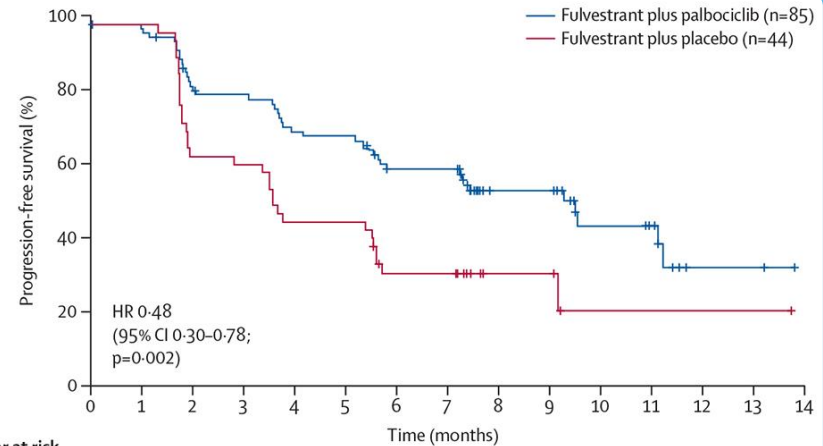
PIK3CA WT



Number at risk
Fulvestrant plus
palbociclib
Fulvestrant plus
placebo

180	173	146	141	129	129	112	110	56	53	17	11	4	4	0
86	80	55	52	39	38	31	30	15	15	10	5	0	0	0

PIK3CA muté



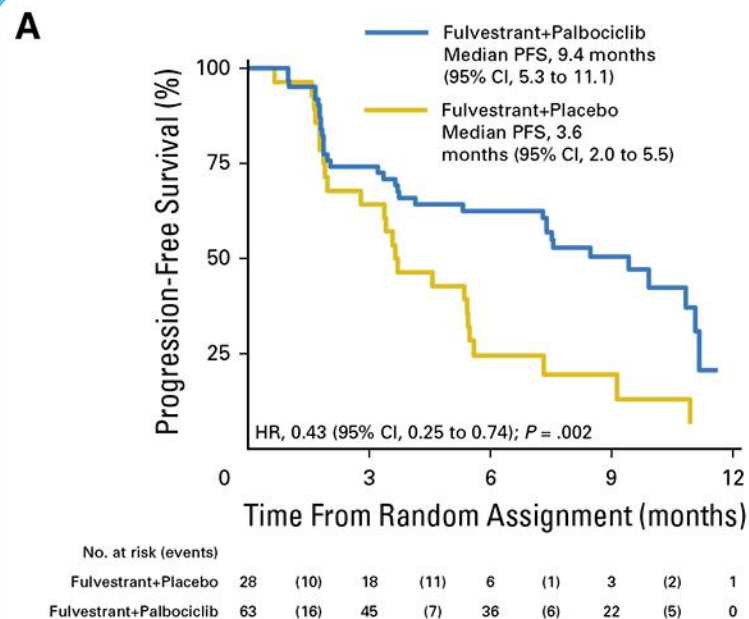
Number at risk
Fulvestrant plus
palbociclib
Fulvestrant plus
placebo

85	82	67	64	56	55	44	44	23	23	12	10	2	2	0
44	44	28	27	20	20	12	12	4	4	1	1	1	1	0

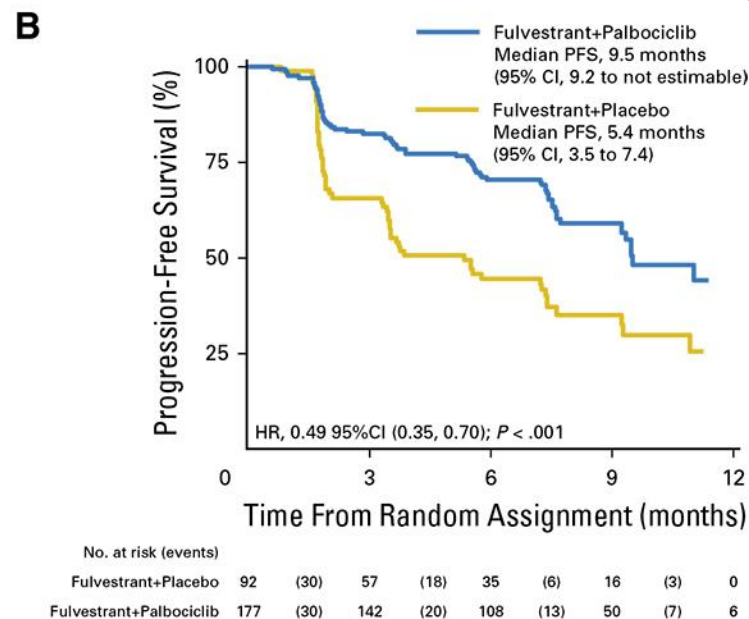
Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-39.

PALOMA-3 : mutation ESR1

Mutation *ESR1*



ESR1 non muté



Fribbens C, et al. J Clin Oncol. 2016;34(25):2961-8.

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

Outils d'analyse de l'HRD

Mutations *BRCA1/2*

ORIGINAL ARTICLE

Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elzbieta Senkus, M.D., Ph.D.,
Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D.,
Suzette Delaloge, M.D., Wei Li, M.D., Nadine Tung, M.D.,
Anne Armstrong, M.D., Ph.D., Wenting Wu, Ph.D., Carsten Goessl, M.D.,
Sarah Runswick, Ph.D., and Pierfranco Conte, M.D.



Outils d'analyse de l'HRD dans le cancer du sein



in partnership with



CANCER
RESEARCH
UK



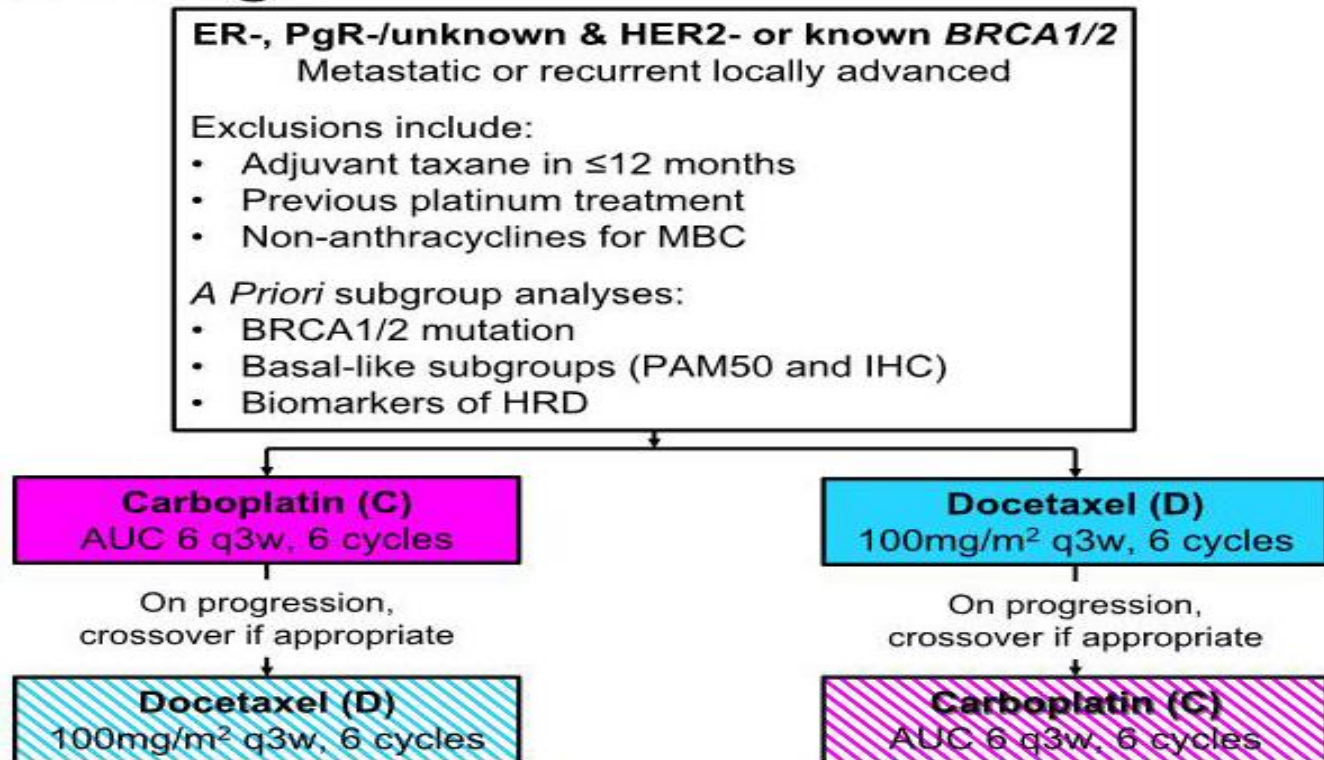
TNT: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer

Andrew Tutt, Paul Ellis, Lucy Kilburn, Cheryl Gillett, Sarah Pinder, Jacinta Abraham, Sophie Barrett, Peter Barrett-Lee, Stephen Chan, Maggie Cheang, Mitch Dowsett, Lisa Fox, Patrycja Gazinska, Anita Grigoriadis, Alexander Gutin, Catherine Harper-Wynne, Matthew Hatton, Sarah Kernaghan, Jerry Lanchbury, James Morden, Julie Owen, Jyoti Parikh, Peter Parker, Nazneen Rahman, Rebecca Roylance, Adam Shaw, Ian Smith, Rose Thompson, Kirsten Timms, Holly Tovey, Andrew Wardley, Gregory Wilson, Mark Harries, Judith Bliss
on behalf of the TNT trial management group and investigators

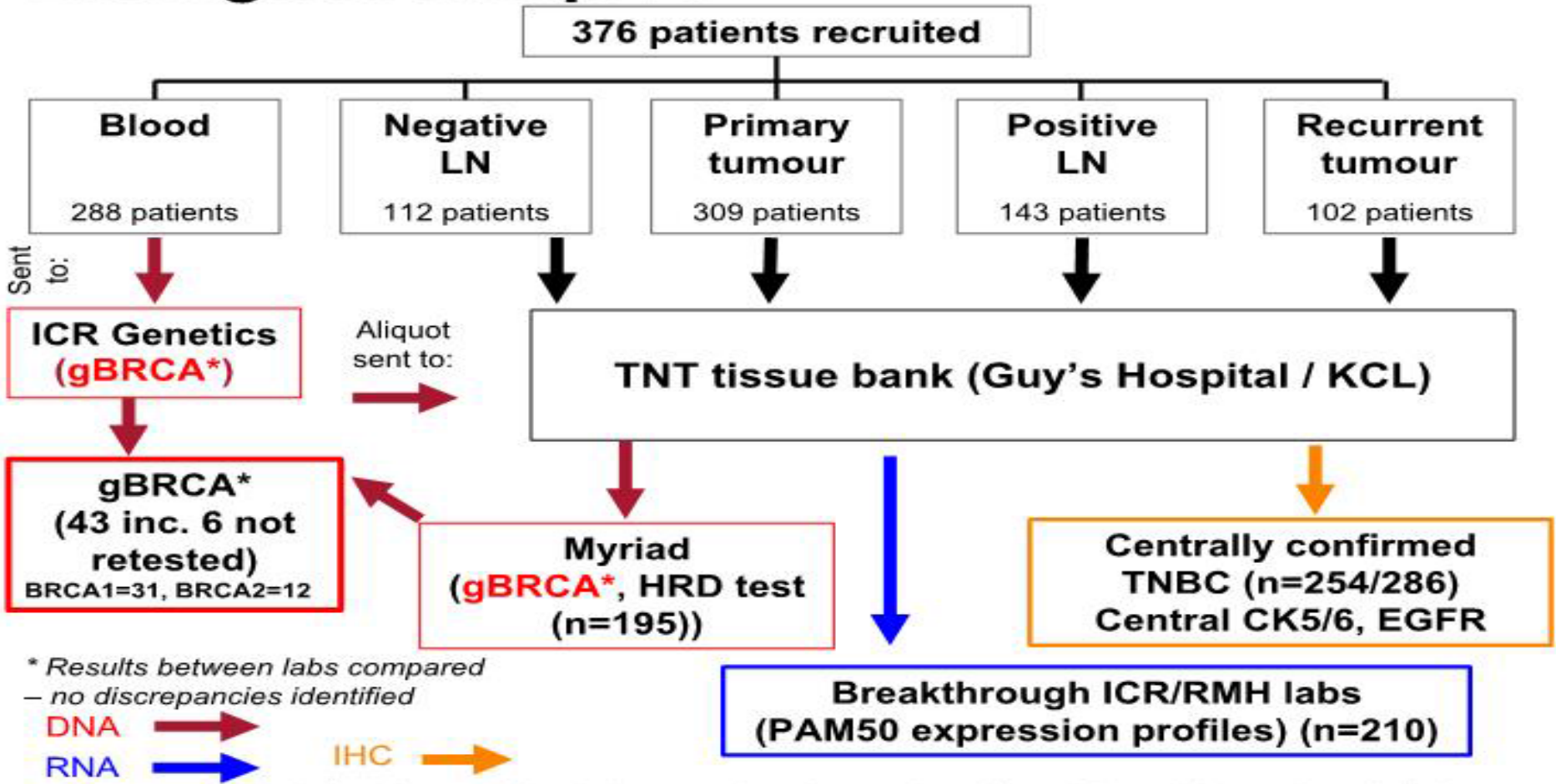
CRUK/07/012

Making the discoveries that defeat cancer

Trial design



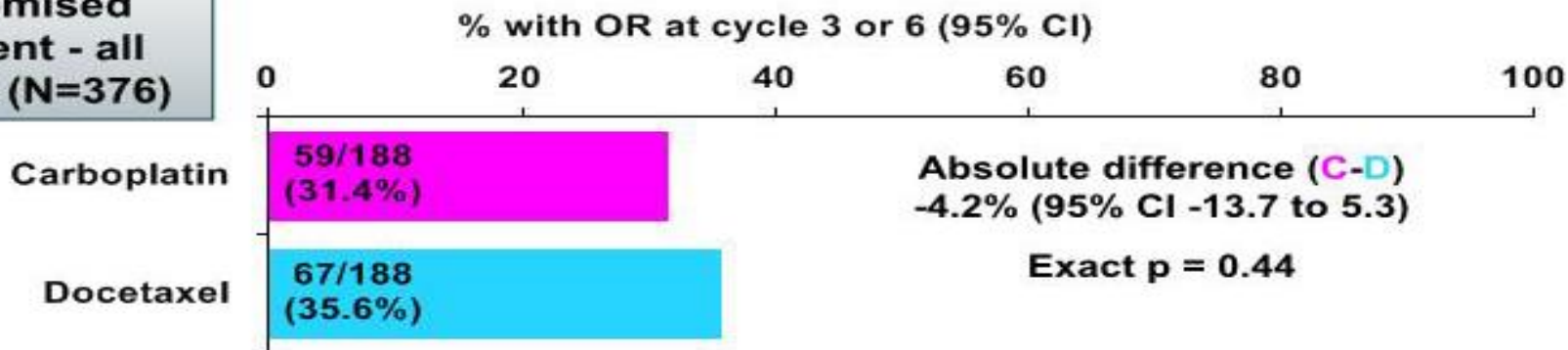
Biological samples



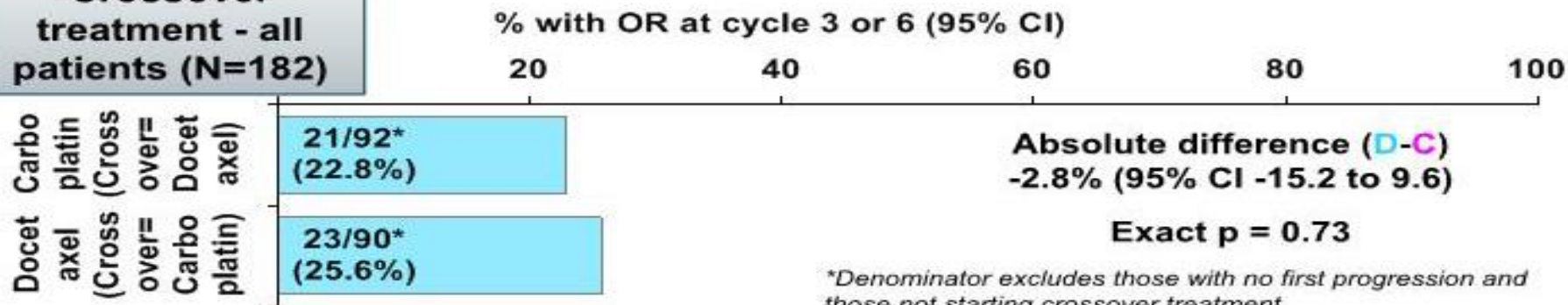
Objective response

14

**Randomised
treatment - all
patients (N=376)**

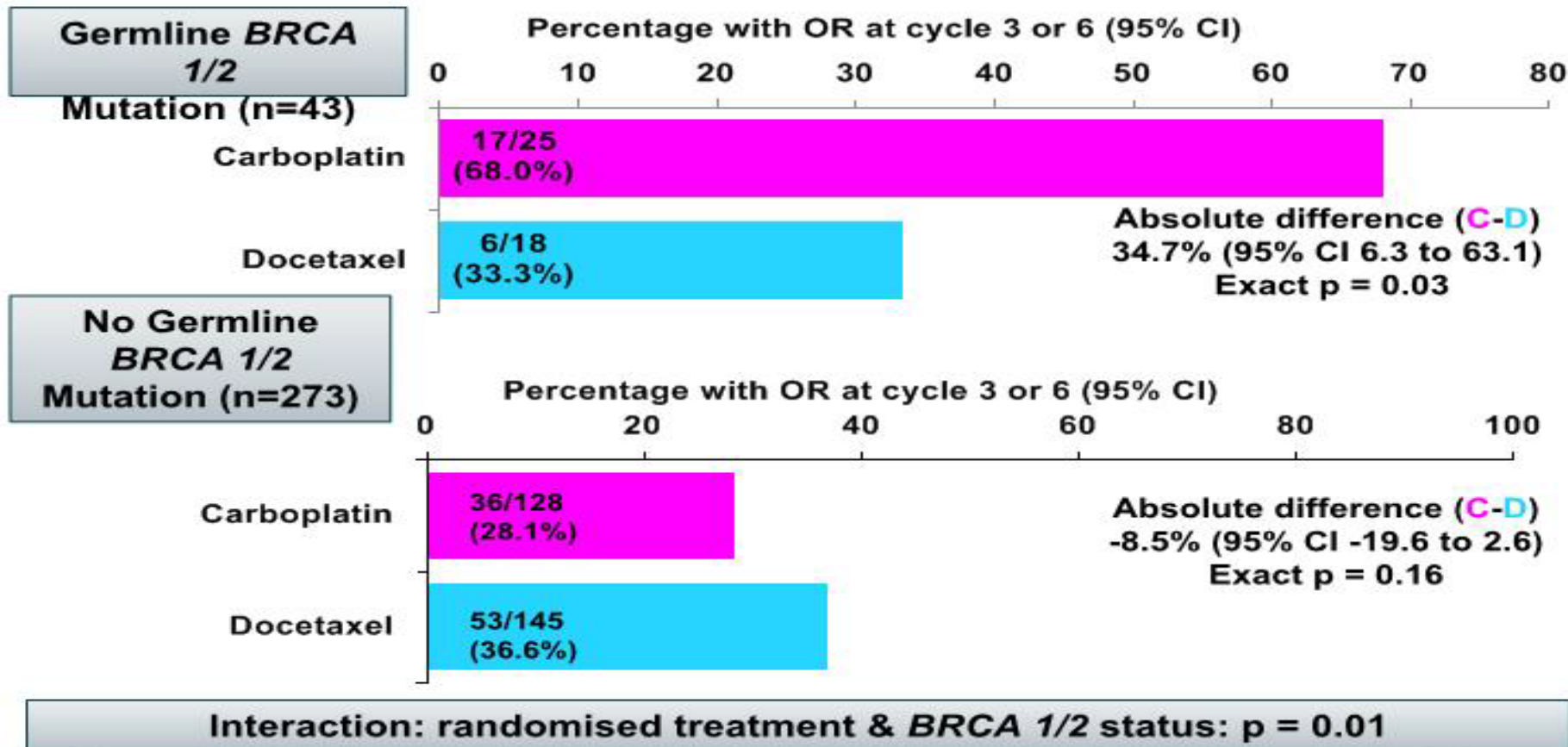


**Crossover
treatment - all
patients (N=182)**

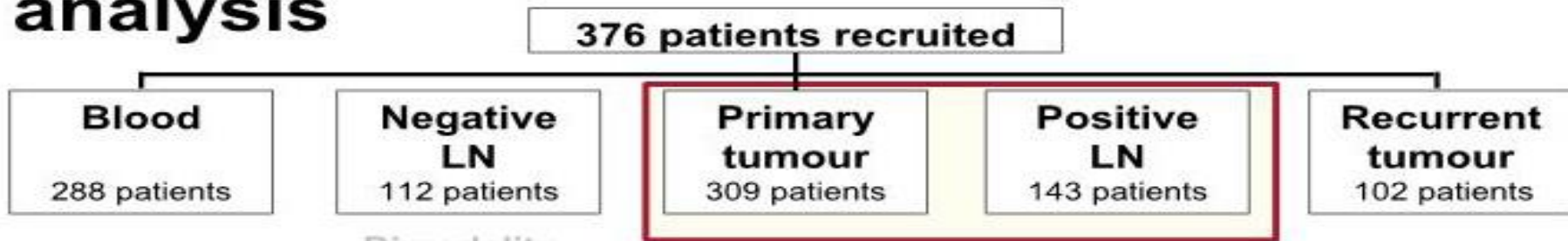


Objective response – *BRCA* 1/2 status

17



MYRIAD Composite HRD biomarker analysis

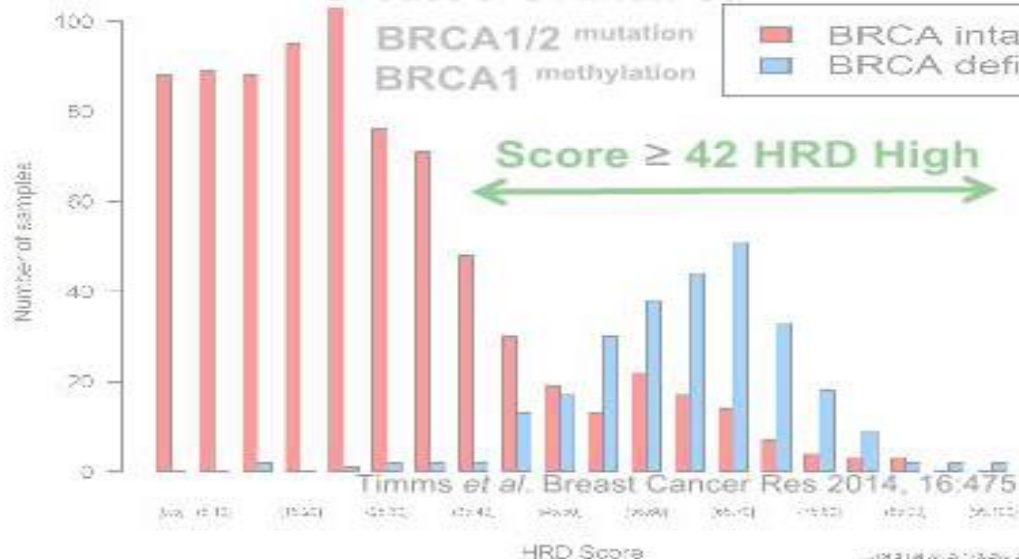


Bimodality

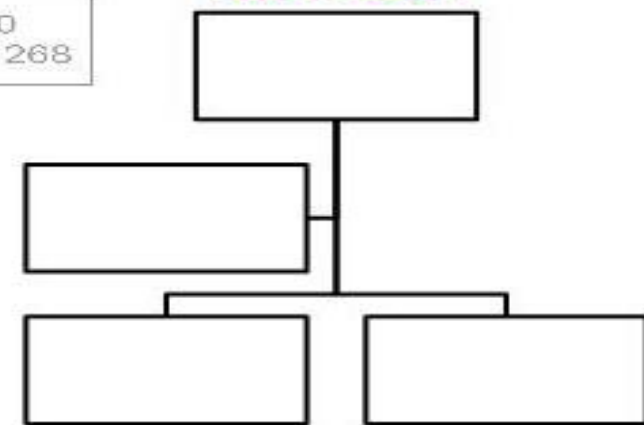
Breast & Ovarian Ca

BRCA1/2 mutation
BRCA1 methylation

BRCA intact n = 790
BRCA deficient n = 268

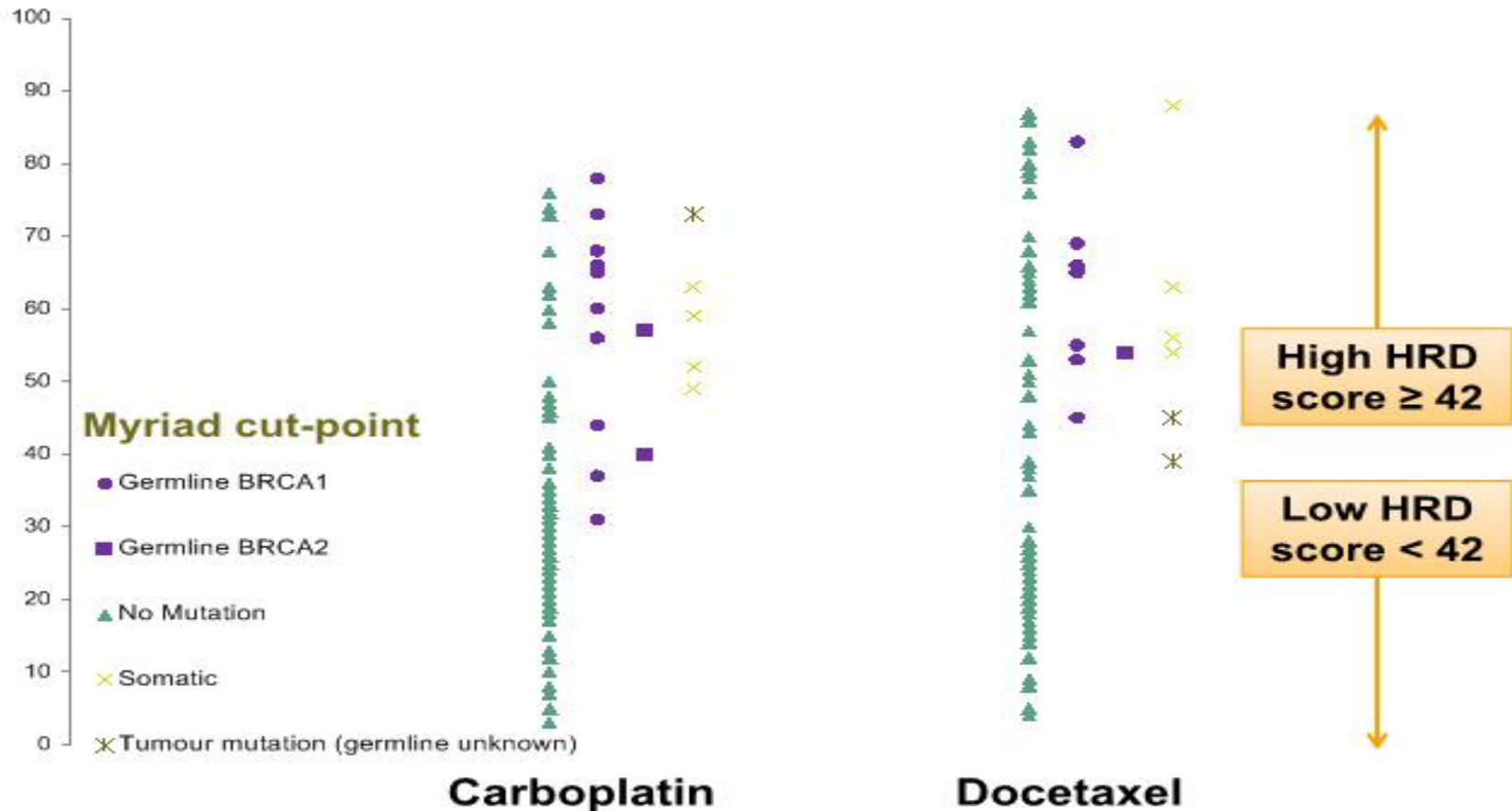


HRD score



*excluded from analyses

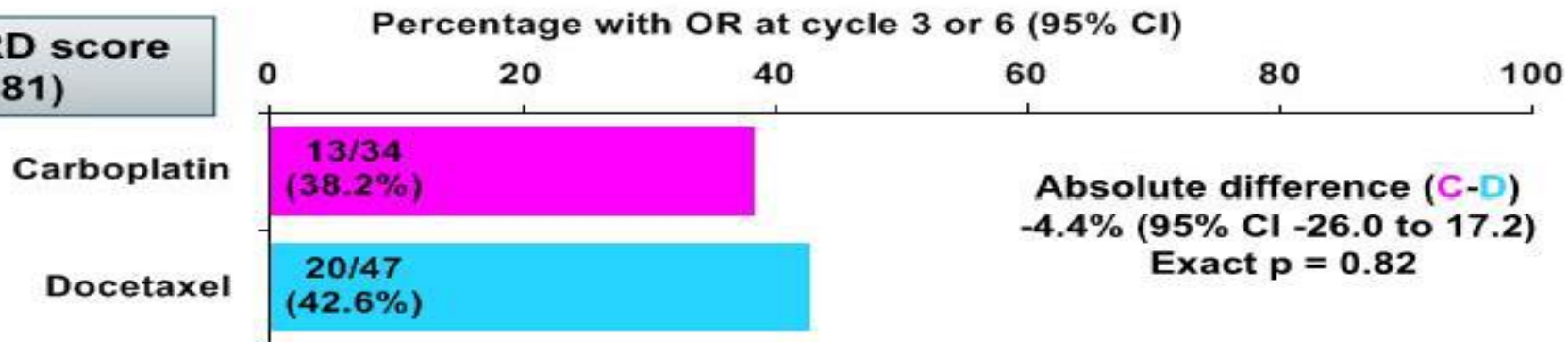
HRD score by *BRCA* 1/2 mutation



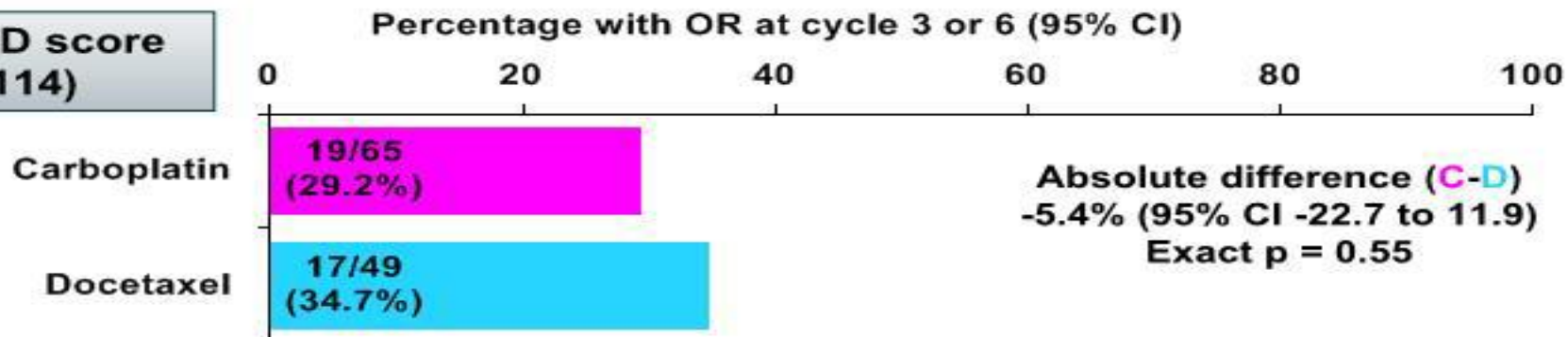
Objective response – HRD score

22

**High HRD score
(n=81)**



**Low HRD score
(n=114)**

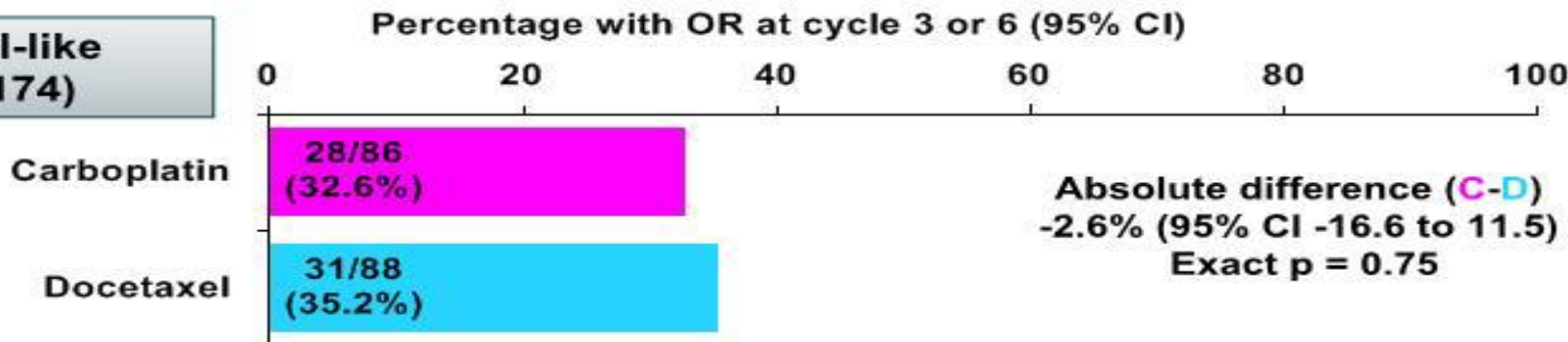


Interaction: randomised treatment & dichotomised HRD score: p = 0.91

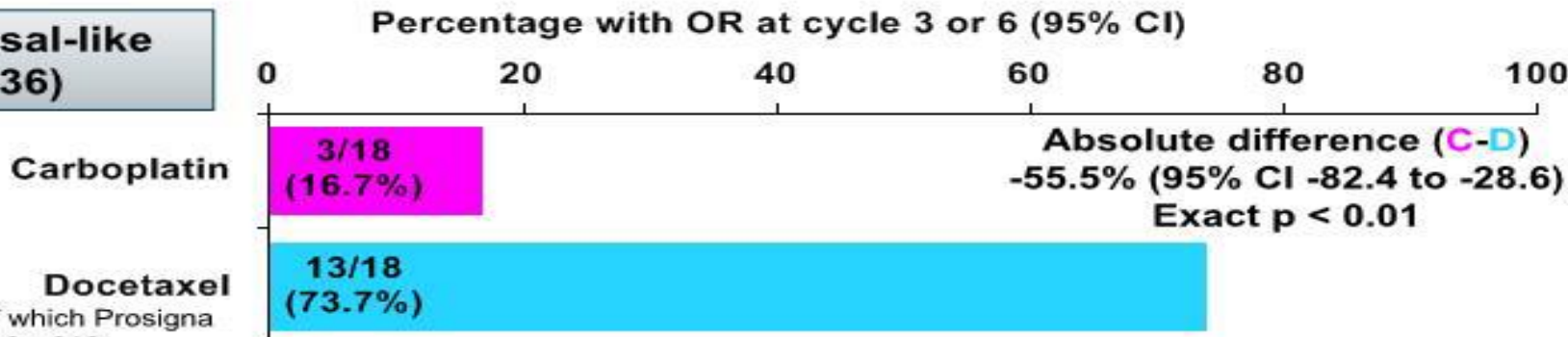
Objective response – Basal-like (Prosigna PAM50)²⁴

All patients entered by site as TNBC*

Basal-like (n=174)



Non Basal-like (n=36)



*353 patients, of which Prosigna results available for 210

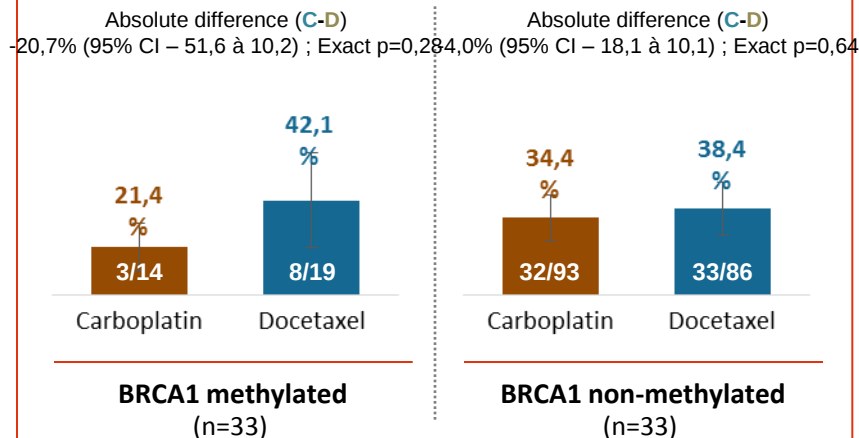
Interaction: randomised treatment & basal-like status (Prosigna PAM50): p = 0.01

Impact de l'hyperméthylation du promoteur de *BRCA1*

- Le statut de méthylation *BRCA1* (analysé sur la tumeur primitive...) ne prédit pas le bénéfice du carboplatine

Objective response –*BRCA1* methylation

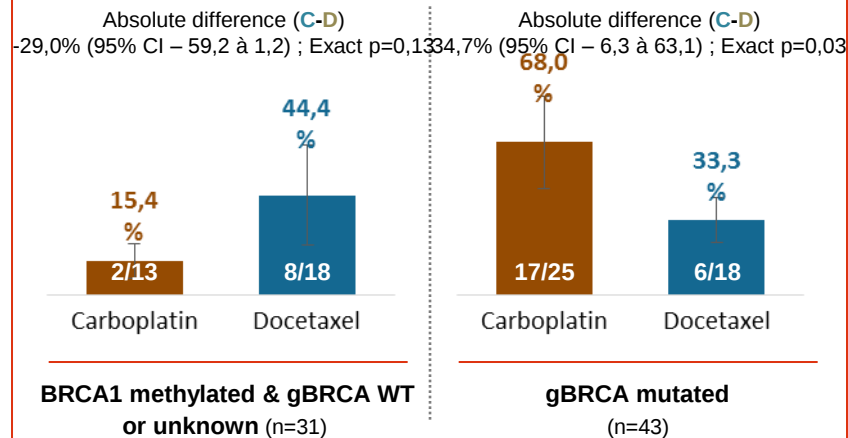
% with OR at cycles 3 or 6 (95% CI)



Interaction: randomized treatment & *BRCA1* methylation status: p=0,35

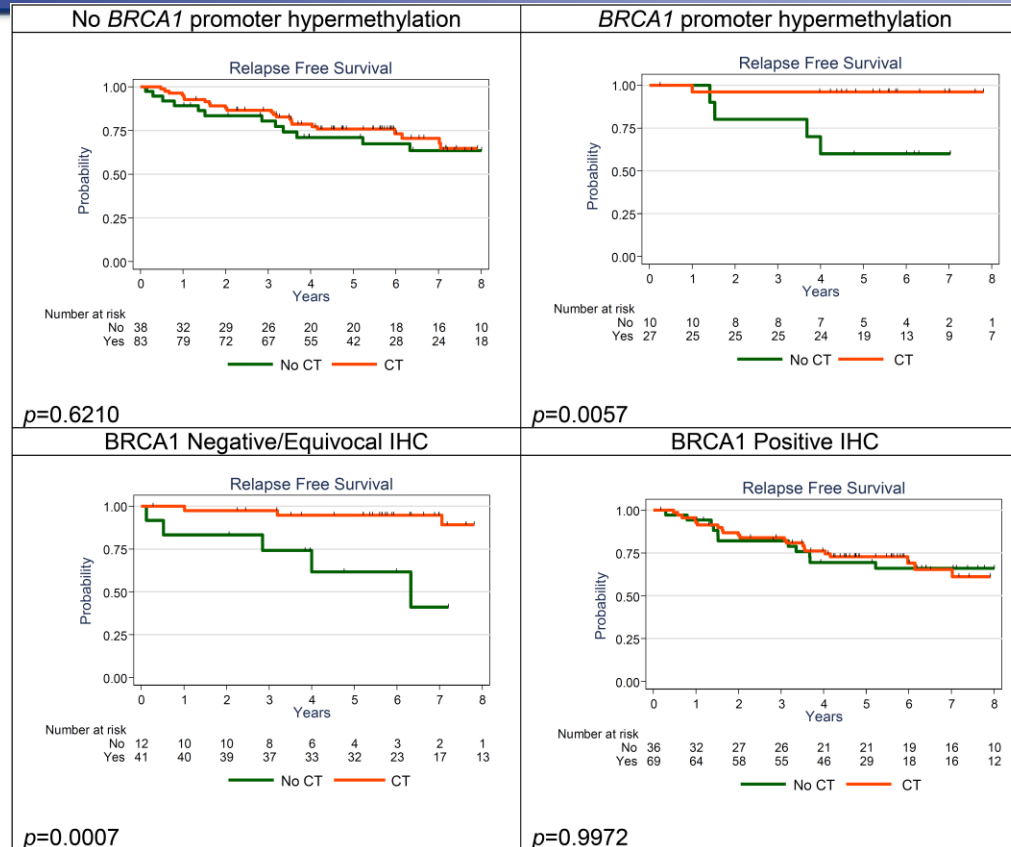
BRCA1 methylation has a different relationship with

treatment effect mutation –% with OR at cycles 3 or 6 (95% CI)



Impact de l'hyperméthylation du promoteur de *BRCA1*

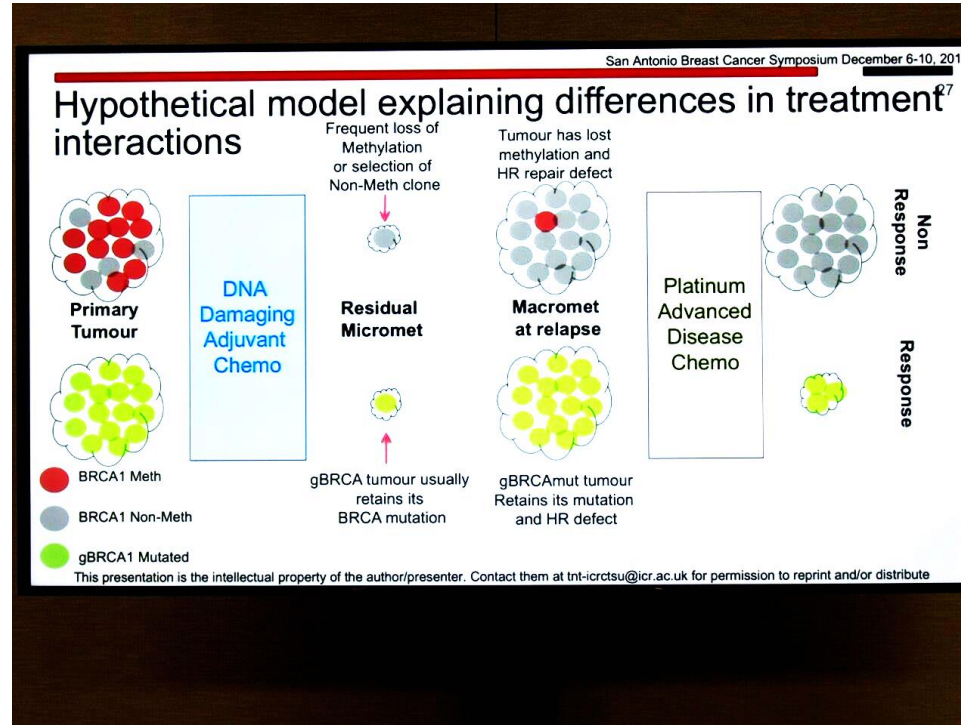
Stades localisés



Jacot W et al., SABCS 2016

Dr.W.Jacot 15 juin 2017 - Journée GFCO 2017

Modifications épigénétiques : Quel biomarqueur, quelle plasticité ?





SAFIR 02 BREAST

Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic breast cancer

- **Coordonneurs:** Pr Fabrice ANDRE – Gustave Roussy – Villejuif
Dr Thomas BACHELOT – CLB- Lyon
- **Statisticien :** Thomas Filleron– IUCT - Toulouse

programme de recherche mené avec le soutien d'AstraZeneca

DESIGN DE L'ETUDE

460 patients

240 patients

Biopsie de métastases :

- Next Generation Sequencing
- CGH Array

**Cancer du sein
métastatique**

HER2 négatif

**Résistant à
l'hormonothérapie si
RE+**

**2^{de} ligne de
chimiothérapie max.**

**Chimiothérapie: 6 à 8 cycles
ou arrêt après 4 cycles pour
toxicités**

Progression ou
toxicités

Anomalie
ciblable
identifiée

PR ou
SD

Pas d'anomalie
identifiée

R 2:1

AZD2014 AZD4547 AZD5363 AZD8931
Bras A: thérapie ciblée
Vandetanib Selumetinib Casodex olaparib

Bras A2: Durvalumab (anti-PD-L1)

**Bras B : chimiothérapie
standard**
(poursuivre la chimiothérapie en
maintenance ou pause si arrêt de la
chimiothérapie pour toxicités)

Non randomisés

Pas de cross over

En conclusion

Les fondamentaux

- RE
- HER2
- uPA/PAI-1
- Paramètres bio-pathologiques

Les options à affiner

- Signatures multigéniques RE+/HER2-

Et pour demain ?

- *PIK3CA*, *ESR1*, *BRCA1/2*, *TOP2A*, épigénome.....

Et toujours : quel échantillon tester ?



En conclusion

« Le traitement nouveau, dont on ne sait pas encore s'il est utile, est loué plus que le traitement habituel dont on est certain qu'il est utile. Les choses étranges le sont plus que les choses évidentes »

Hippocrate

“N’achetez jamais une chose dont vous n’avez pas envie uniquement parce qu’elle coûte cher”

Oscar Wilde