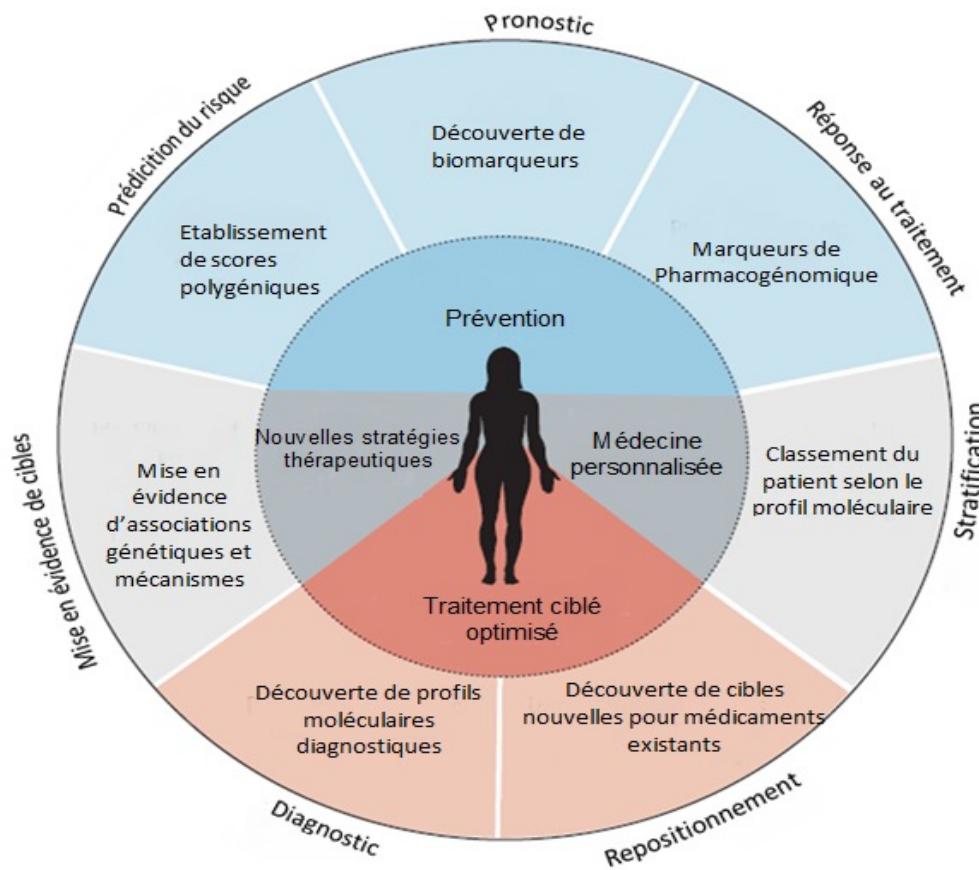


# APPORT DES SIGNATURES GENOMIQUES EN PRATIQUE CLINIQUE

Jean-Marc FERRERO

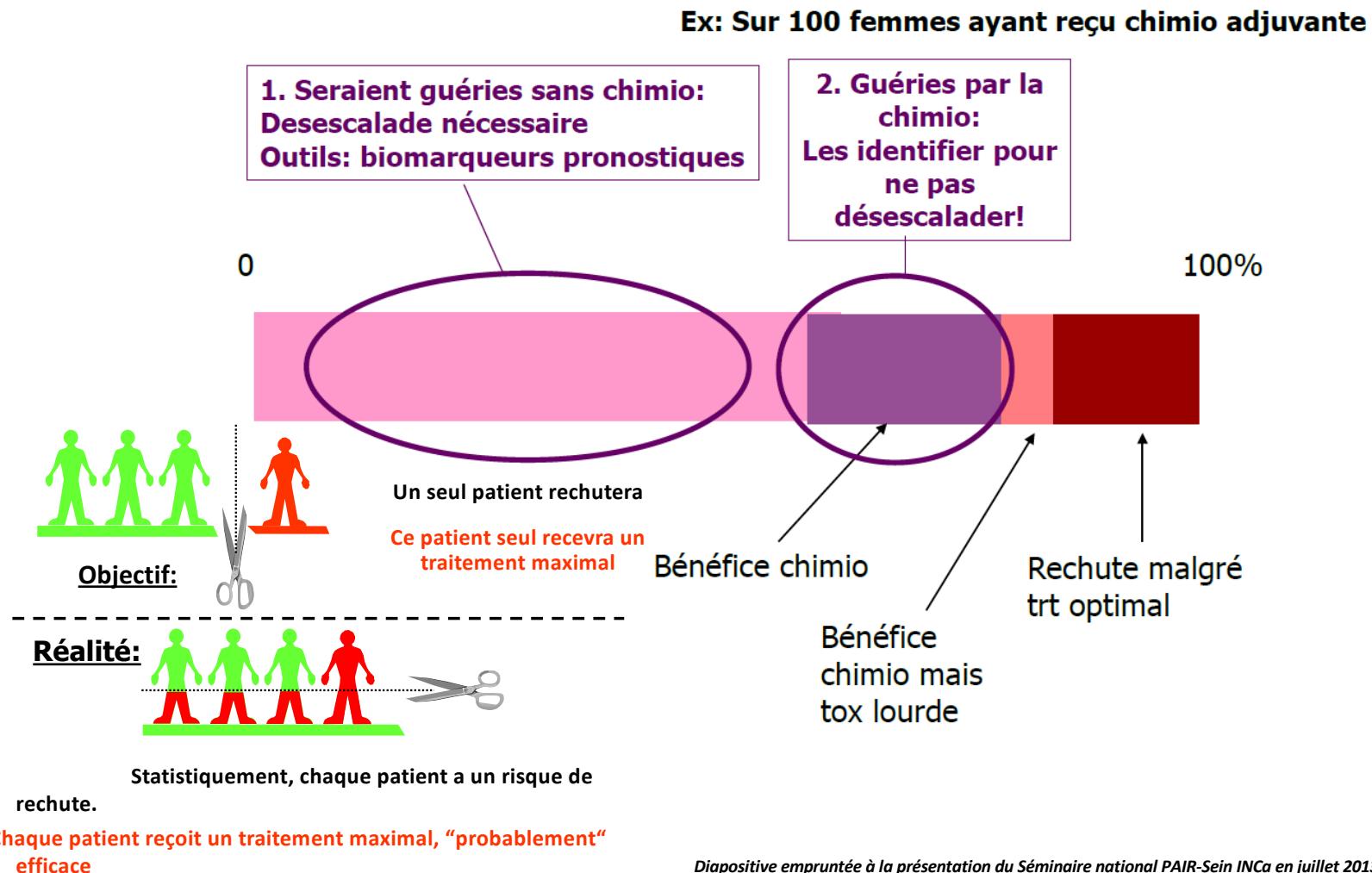
# L'étendue des impacts des explorations génomiques en santé humaine



## Utilité, applications (actuelles et potentielles) des SG

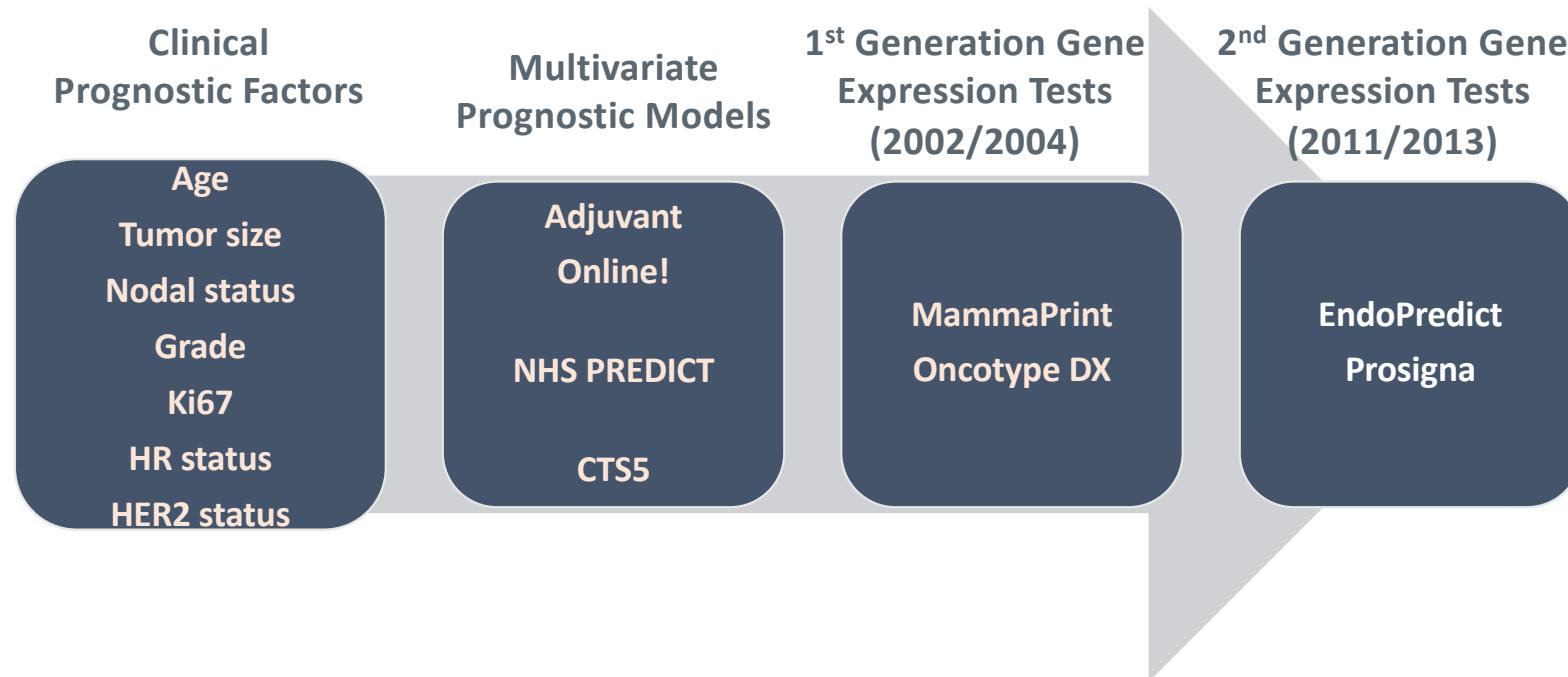
- Chimiothérapie: désescalade, harmonisation des pratiques
- Durée de l'hormonothérapie adjuvante
- Prédiction de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante
- Traitement loco-régional: réduction des indications de radiothérapie et les conséquences chirurgicales

## Bénéfice de la chimiothérapie à l'échelon individuel

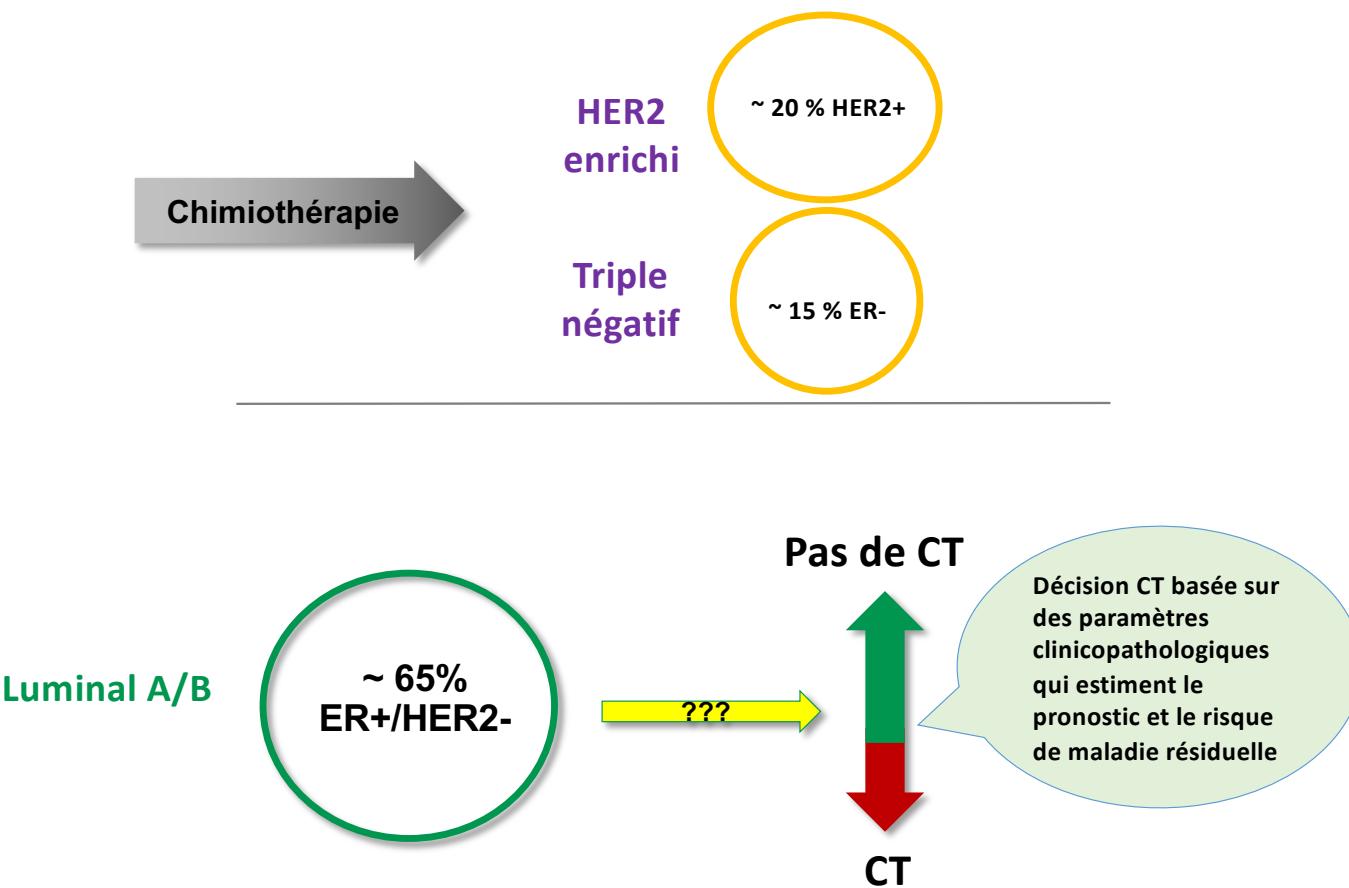


Diapositive empruntée à la présentation du Séminaire national PAIR-Sein INCa en juillet 2013

## Outils de décision thérapeutiques multiples et évolutifs



## Indications de chimiothérapie dépendent du profil moléculaire



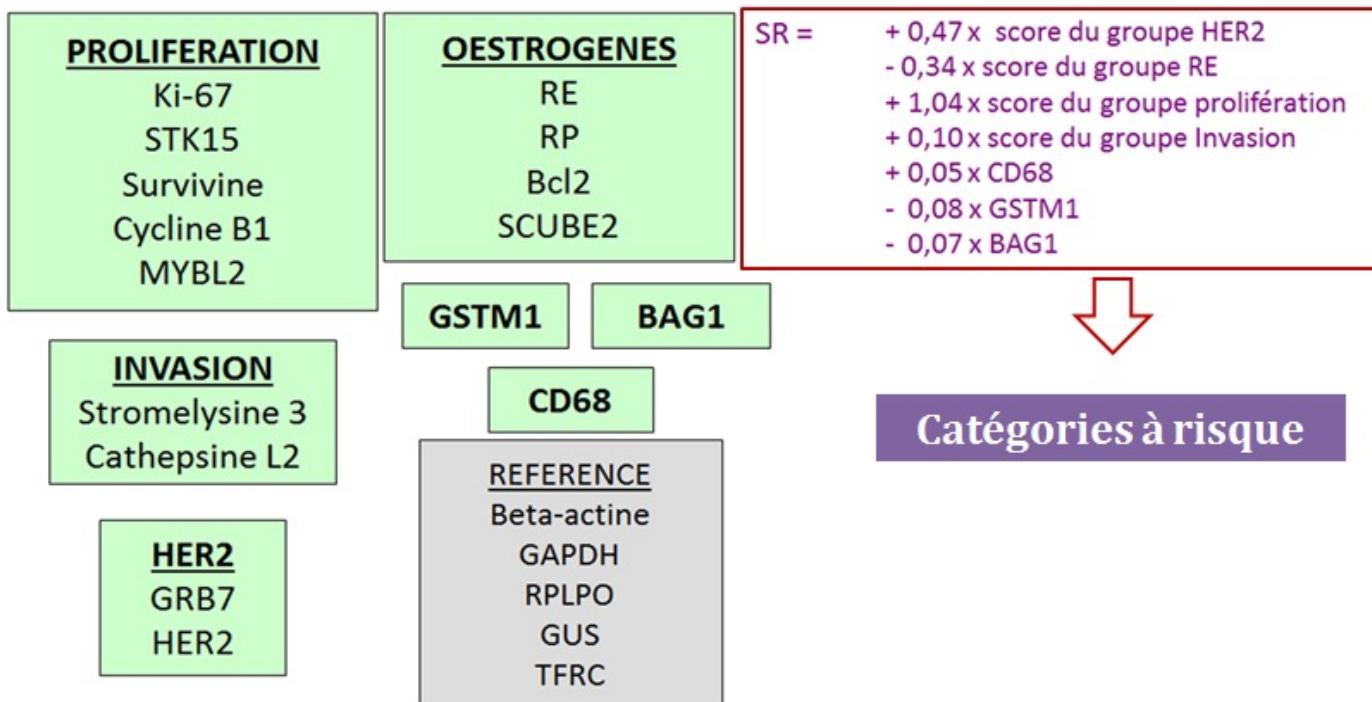
# Les signatures génomiques

## Plateformes multigéniques – traitement adjuvant

	21- gene Recurrence Score® / Oncotype DX®	70- gene assay / MammaPrint	Breast cancer index	PAM50 Risk of Recurrence	Endopredict
Fabricant	ExactSciences, Redwood City, CA	Agendia, Amsterdam, Netherlands	Biotheranostics, Inc., San Diego, CA	NanoString Technologies, Seattle, WA	Myriad Genetics, Salt Lake, UT
Méthode analytique	qRT-PCR	RNA Mini Array	qRT-PCR	RNA Mini Array	qRT-PCR
Nombre de genes pris en compte	21 gènes	70 gènes	11 gènes	58 gènes	12 gènes
Facteurs cliniques	Aucun	Aucun	Aucun	Taille	Taille et statut ganglionnaire

# Oncotype

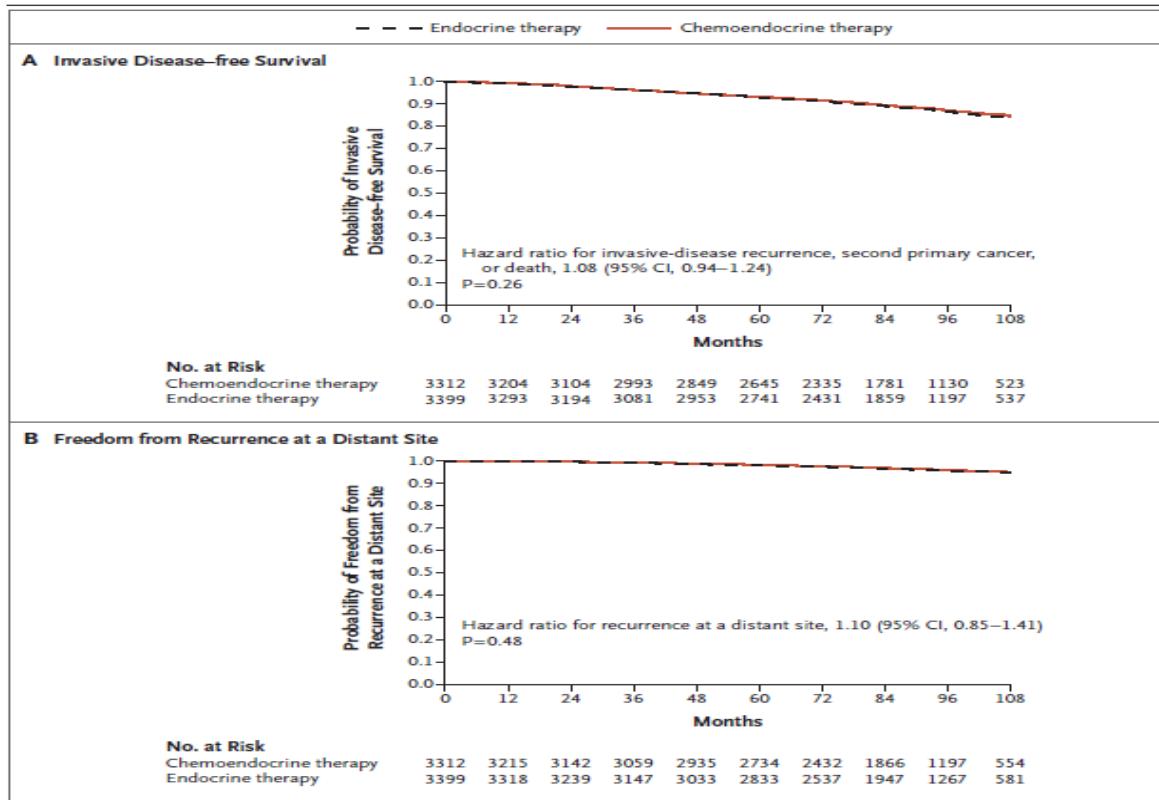
16 gènes candidats + 5 gènes de référence



# Les signatures génomiques en validation clinique

Essais	TAILORx	RxPONDER	MINDACT
Coordination	ECOG	SWOG	EORTC
Critères d'inclusion	N- RH+ Stades I-II	N + RH +	N- et N+
Signature utilisée	<b>Oncotype Dx</b>	<b>Oncotype Dx</b>	<b>MammaPrint</b>
Nb patientes screenées	10 500	9393	6693
Critère de sélection pour la randomisation	Patientes avec risque intermédiaire (RS entre 11 et 25)	(RS : 0-25)	Patientes avec risque discordant entre MammaPrint et Adjuvant On Line
Nb patientes randomisées	<b>6712</b>	<b>5083</b>	<b>1706</b>
Traitements par bras	<u>Hormono vs</u> <u>Chimio+hormono</u>	<u>Hormono vs</u> <u>Chimio+hormono</u>	Recommandation MammaPrint vs Recommandation Adjuvant On Line
Critère de jugement	IDFS	IDFS	Survie sans métastase
Etat d'avancement	Sparano, NEJM 2018	San Antonio BCS 2020	Cardoso, NEJM 2016

# Résultat principal de TAILORx



# Résultat principal de TAILORx

- En ce qui concerne l'objectif principal, pour les patientes sans atteinte ganglionnaire N-, HR+, HER2- et dont le résultat Recurrence Score est RS 11 à 25, l'hormonothérapie seule n'est pas inférieure à la chimio-hormonothérapie en terme de survie sans évènement.

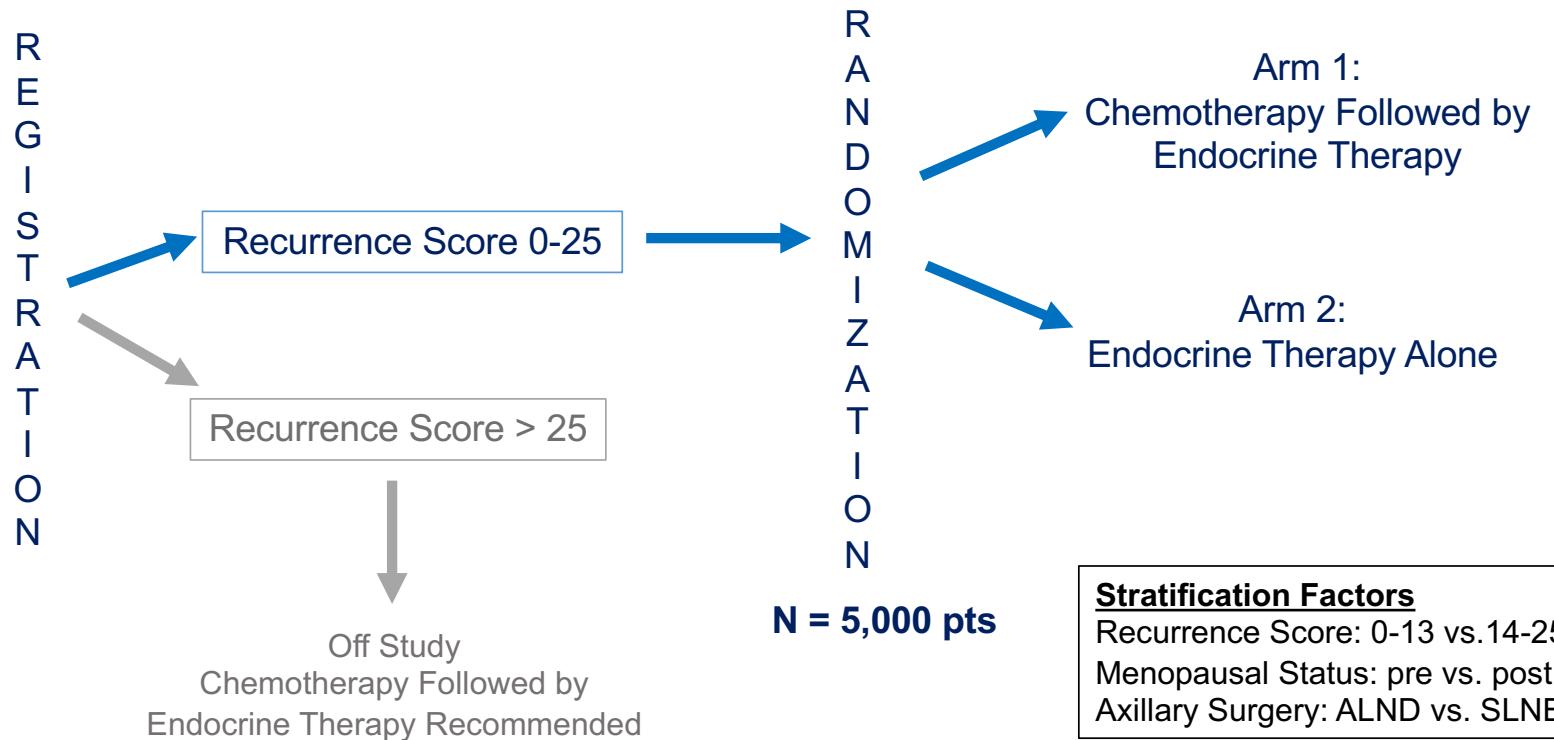
## **RxPONDER: A Clinical Trial Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer**

**First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative breast cancer with recurrence score of 25 or less: SWOG S1007**

Kevin Kalinsky, William E Barlow, Funda Meric-Bernstam, Julie R Gralow, Kathy S Albain,  
Daniel F Hayes, Nancy U Lin, Edith A Perez, Lori J Goldstein, Stephen K Chia,  
Sukhbinder Dhesy-Thind, Priya Rastogi, Emilio Alba, Suzette Delaloge, Miguel Martin,  
Miguel Gil Gil, Claudia Arce-Salinas, Etienne Brain, In Hae Park, Jean-Yves Pierga, Ana  
Lluch, Manuel Ramos Vazquez, Manuel Ruiz Borrego, Kyung Hae Jung, Jean-Marc Ferrero,  
Anne Schott, Steve Shak, Priyanka Sharma, Danika L Lew, Jieling Miao, Debu Tripathy,  
Gabriel N Hortobagyi, Lajos Pusztai

# RxPONDER Schema

<b>Key Entry Criteria</b>	
REGISTRATION	<ul style="list-style-type: none"><li>• Women age <math>\geq 18</math> yrs</li><li>• ER and/or PR <math>\geq 1\%</math>, HER2- breast cancer with 1*-3 LN+ without distant metastasis</li><li>• Able to receive adjuvant taxane and/or anthracycline-based chemotherapy**</li><li>• Axillary staging by SLNB or ALND</li></ul>



<b>Stratification Factors</b>	
Recurrence Score:	0-13 vs. 14-25
Menopausal Status:	pre vs. post
Axillary Surgery:	ALND vs. SLNB

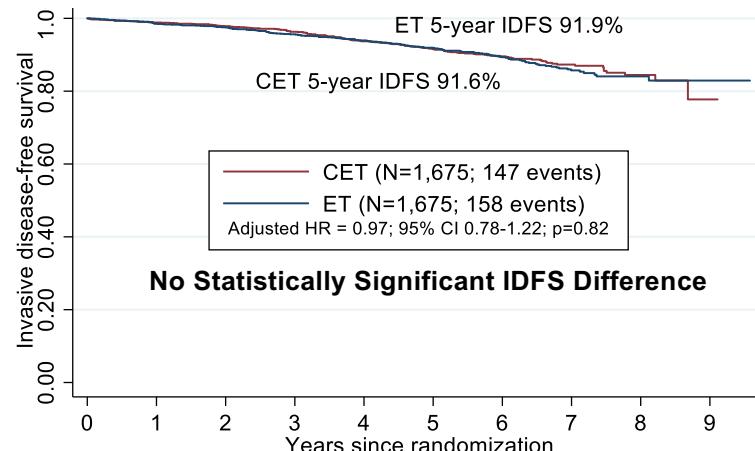
\* After randomization of 2,493 pts, the protocol was amended to exclude enrollment of pts with pN1mic as only nodal disease.

\*\* Approved chemotherapy regimens included TC, FAC (or FEC), AC/T (or EC/T), FAC/T (or FEC/T). AC alone or CMF not allowed.

ALND = Axillary Lymph Node Dissection, SLNB = Sentinel Lymph Node Biopsy

# IDFS Stratified by Menopausal Status

## Postmenopausal

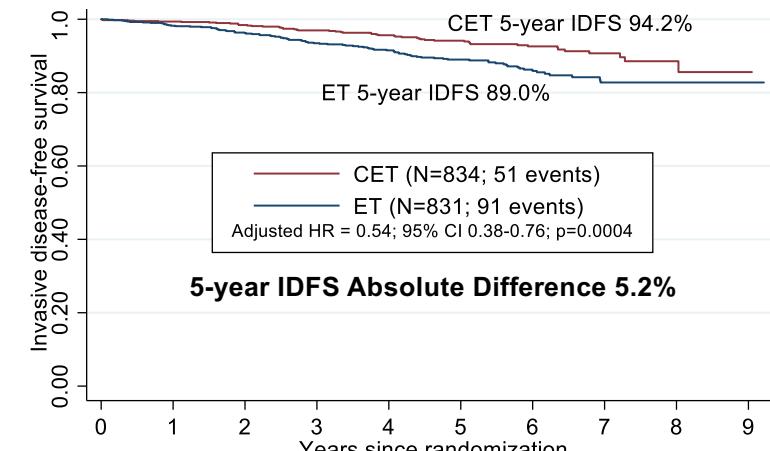


	Number at risk										
	CET	1675	1514	1400	1268	1113	943	585	287	88	3
	ET	1675	1567	1462	1308	1167	975	601	298	104	9

IDFS Event	CET	ET	Total (%)
Distant	39	44	83 (27%)
Local-Regional	10	14	24 (8%)
Contralateral	10	9	19 (6%)
Non-Breast Primary	44	47	91 (30%)
Recurrence Not Classified	9	7	16 (5%)
Death not due to Recurrence or Second Primary	35	37	72 (24%)

Absolute Difference in Distant Recurrence as 1<sup>st</sup> site: 0.3% (2.3% CET vs. 2.6% ET)

## Premenopausal

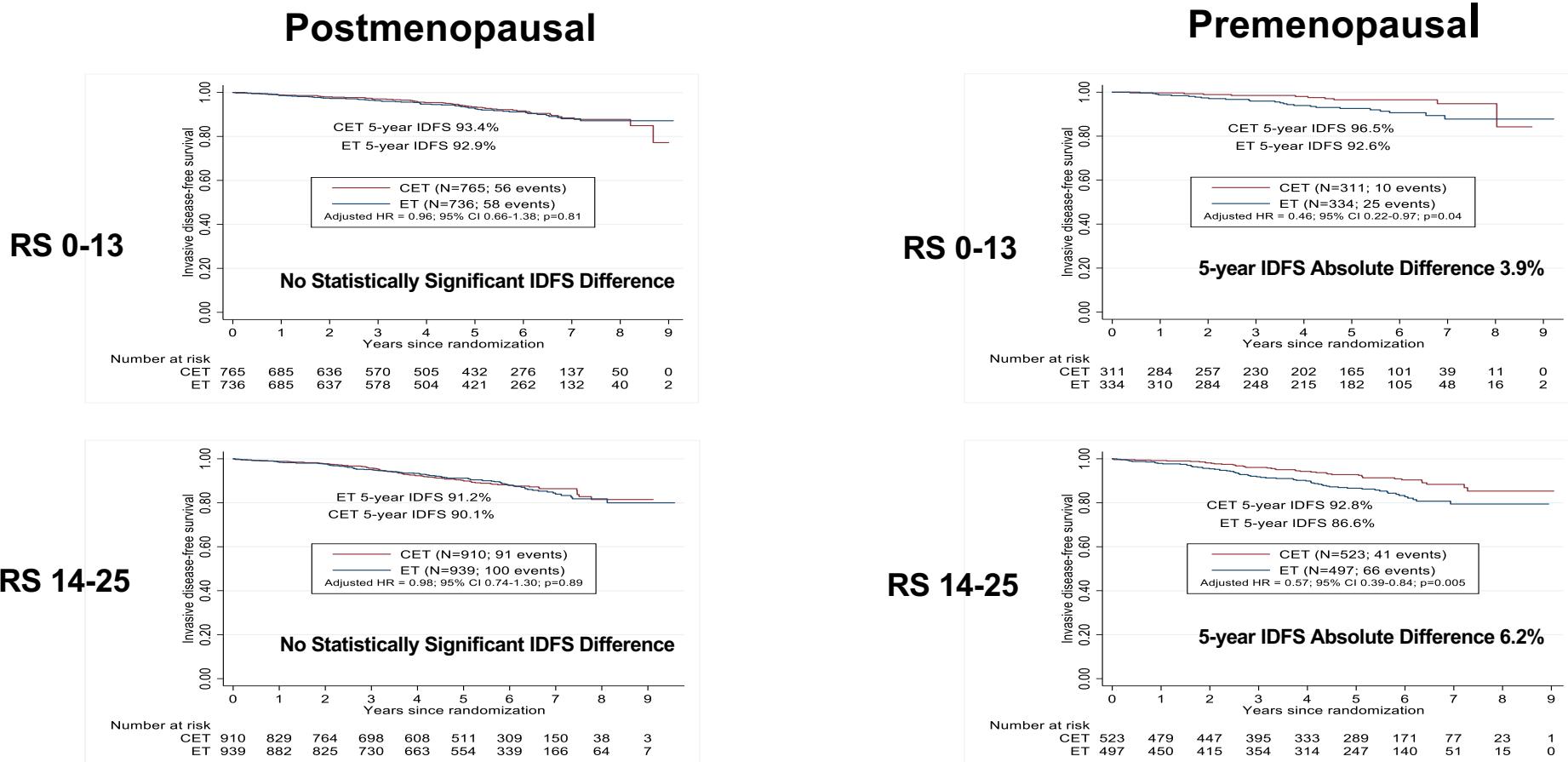


	Number at risk										
	CET	834	763	704	625	535	454	272	116	34	1
	ET	831	760	699	602	529	429	245	99	31	2

IDFS Event	CET	ET	Total (%)
Distant	26	50	76 (54%)
Local-Regional	8	17	25 (18%)
Contralateral	4	8	12 (8%)
Non-Breast Primary	10	10	20 (14%)
Recurrence Not Classified	1	1	2 (1%)
Death not due to Recurrence or Second Primary	2	5	7 (5%)

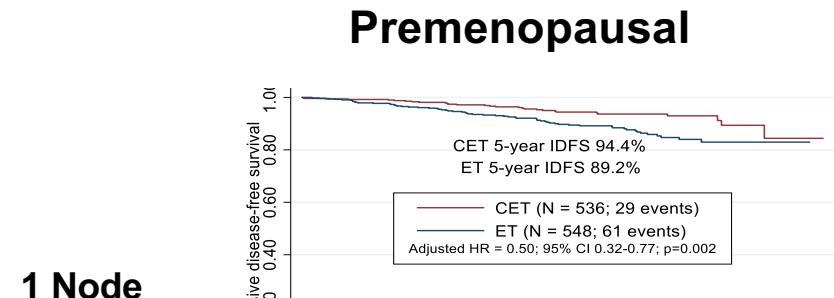
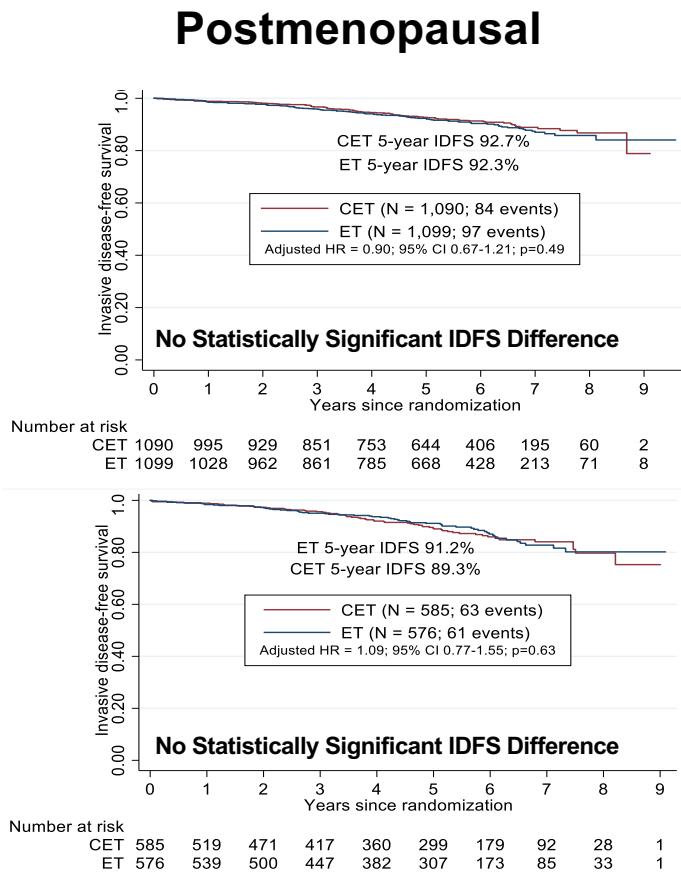
Absolute Difference in Distant Recurrence as 1<sup>st</sup> site: 2.9% (3.1% CET vs. 6.0% ET)

# IDFS Stratified by Recurrence Score and Menopausal Status

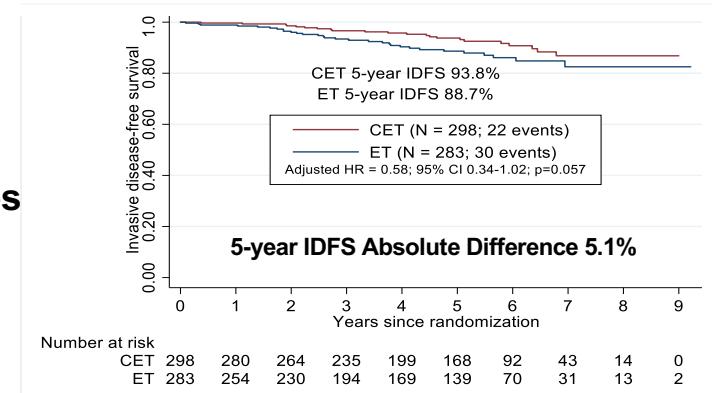


# IDFS Stratified by Number of Nodes and Menopausal Status

**1 Node**

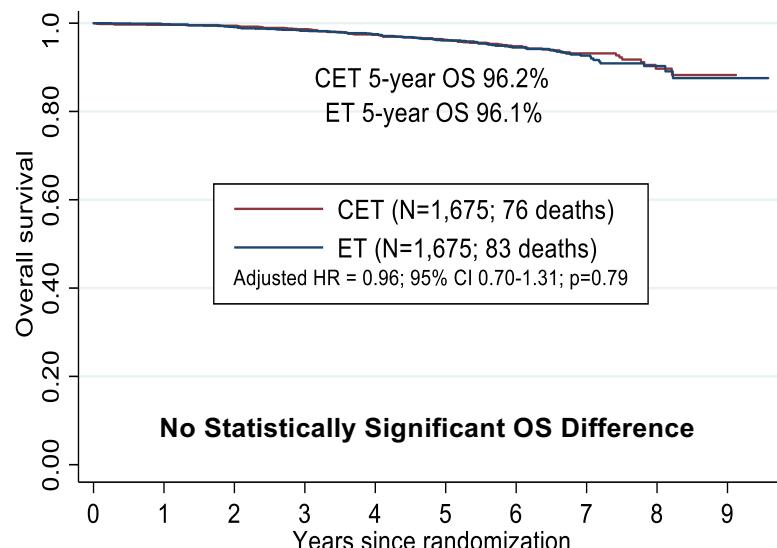


**2-3 Nodes**

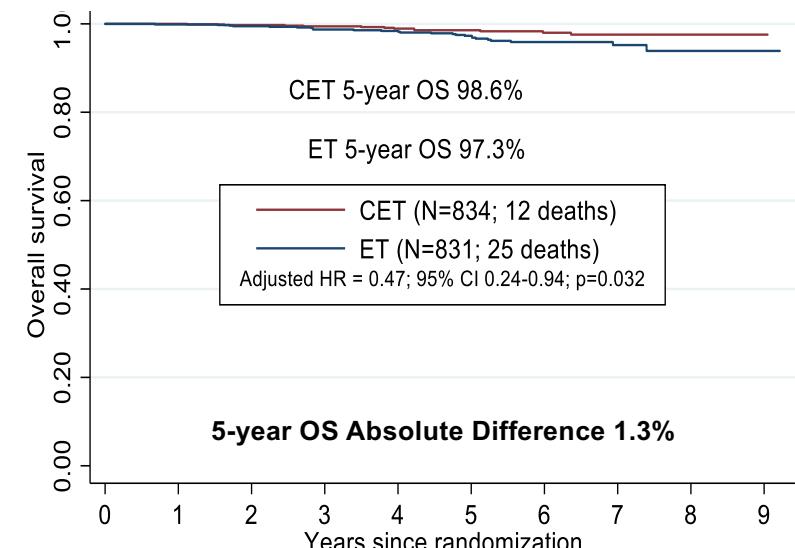


# Overall Survival by Menopausal Status

## Postmenopausal



## Premenopausal



Number at risk

CET	1675	1524	1418	1296	1156	988	618	313	98	4
ET	1675	1584	1484	1346	1213	1021	639	325	110	9

Number at risk

CET	834	768	714	642	552	473	290	126	39	1
ET	831	772	722	635	565	467	275	117	34	2

# Impact sur la décision thérapeutique

- Décision avant le test *vs* après le test
- Données disponibles chez 585 patientes (18.5% des cas)
- 2016 à 2018

Décision thérapeutique avant le test	n (%) n=585	Décision thérapeutique après le test	n (%)
Hormonothérapie (HT)	261 (45%)	HT CT+HT NR	140 (56%) <b>109 (44%)</b> 12
Chimiothérapie (CT) + hormonothérapie (HT)	324 (55%)	HT CT+HT NR	<b>136 (42%)</b> 187 (58%) 1

Changement thérapeutique dans 245/585 cas (42%)

## Les recommandations de prescription des SG

---



### RH+, HER2-

- grade 1 :
  - T1N1 ( $> 1 \text{ cm}$ ),
  - T2N0/N1 ;
- grade 2 :
  - T1N0 et Ki67  $> 20\%$  ou embolies lymphovasculaires,
  - T2N0 ;
- grade 3 :
  - T1N0.

# Oncotype DX® :

## Utilisation concrète en pratique clinique

	<b>RS® result 0–10</b>	<b>RS result 11–15</b>	<b>RS result 16–20</b>	<b>RS result 21–25</b>	<b>RS result 26–100</b>	
<b>&gt;50 years N0<sup>1-4</sup> Postmenopausal N1<sup>5,6</sup></b>	No CT benefit	No CT benefit	No CT benefit	No CT benefit	Substantial CT benefit	9/5-year outcomes
<b>≤50years N0<sup>1-4</sup></b>	No CT benefit	No CT benefit	RS 16-20 ~1.6% CT benefit	RS 21-25 ~6.5% CT benefit	Substantial CT benefit	9-year outcomes
<b>Premenopausal N1<sup>5</sup></b>	RS 0-25	2.9% CT benefit at 5 years			Substantial CT benefit*	5-year outcomes

CT benefit expressed in percentage points based on probability of distant recurrence with / without CT  
 No CT benefit is considered for an absolute benefit <1%

**Node-negative (N0) patients:** TAILORx analyses were performed by age and demonstrated patients ≤ 50 years derived some clinically meaningful benefit from CT at 9 years starting with an RS® result of 16;

**Node-positive (N1) patients:** RxPONDER data were analysed according to menopausal status and demonstrated that premenopausal patients with RS® results 0-25 overall derived benefit from chemotherapy at 5 years.

\* Benefit of chemotherapy for premenopausal N1 patients with RS® results 26-100 has not been formally assessed in a randomised study. The benefit derived from chemotherapy was significant for RS results 0-13 and 14-25 in the RxPONDER study and it is inferred to be substantial for patients with RS result 26-100

# Conclusions

- Les SG sont devenues incontournables dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein luminaux B
- Seules les SG de première génération ont fait l'objet d'études prospectives randomisées
- Quid de la transposition des résultats de ces études sur les SG de deuxième génération ?