

DESESCALADE EN ONCOLOGIE MÉDICALE

Jean-Marc FERRERO

PLAN

- Désescalader la chimiothérapie
 - RH + : Signatures génomiques
- Alléger l'hormonothérapie
 - Essai LESS

Signatures Génomiques

Au delà de la désescalade de la chimiothérapie

Qui peut bénéficier de la chimiothérapie néoadjuvante ?

Qui peut éviter la chimiothérapie ?

Qui peut bénéficier d'une hormonothérapie standard ?

Qui a un cancer RH+ actant comme un CSTN ?

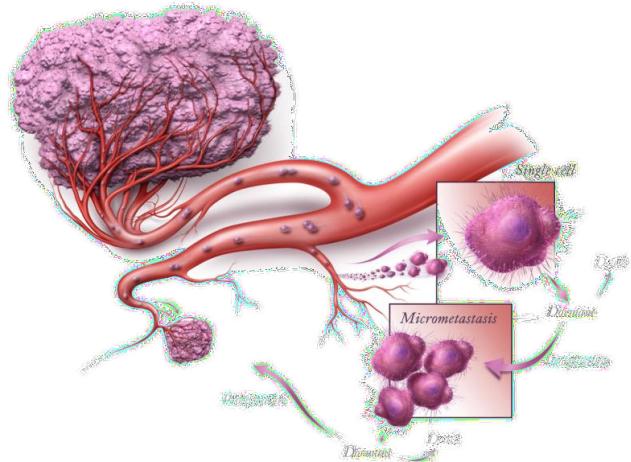
Qui peut réduire la durée de l'hormonothérapie ?

Comment optimiser le traitement neoadjuvant ?

Extension de nos connaissances sur le cancer du sein
Données du transcriptome total

Qui peut bénéficier d'une hormonothérapie plus longue ?

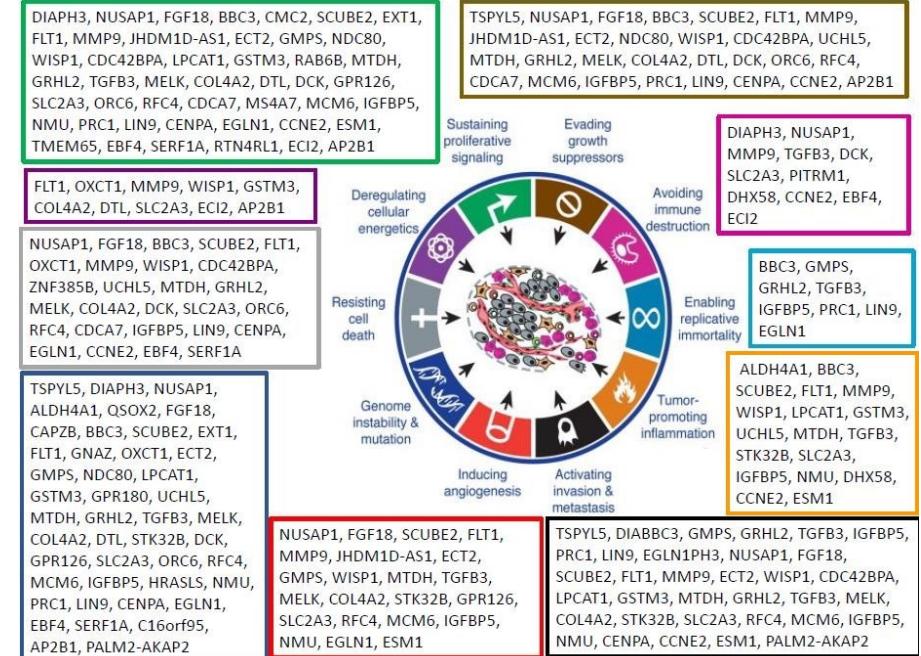
La signature génomique au sein de la cascade métastatique et des caractéristiques du cancer



- 1. Prolifération et croissance**
 - 2. Angiogenèse**
 - 3. Invasion locale**
 - 4. Intravasation**
 - 5. Survie dans la circulation**
 - 6. Extravasation**
 - 7. Adaptation au micro-environnement**
- MMP9, COL4A2

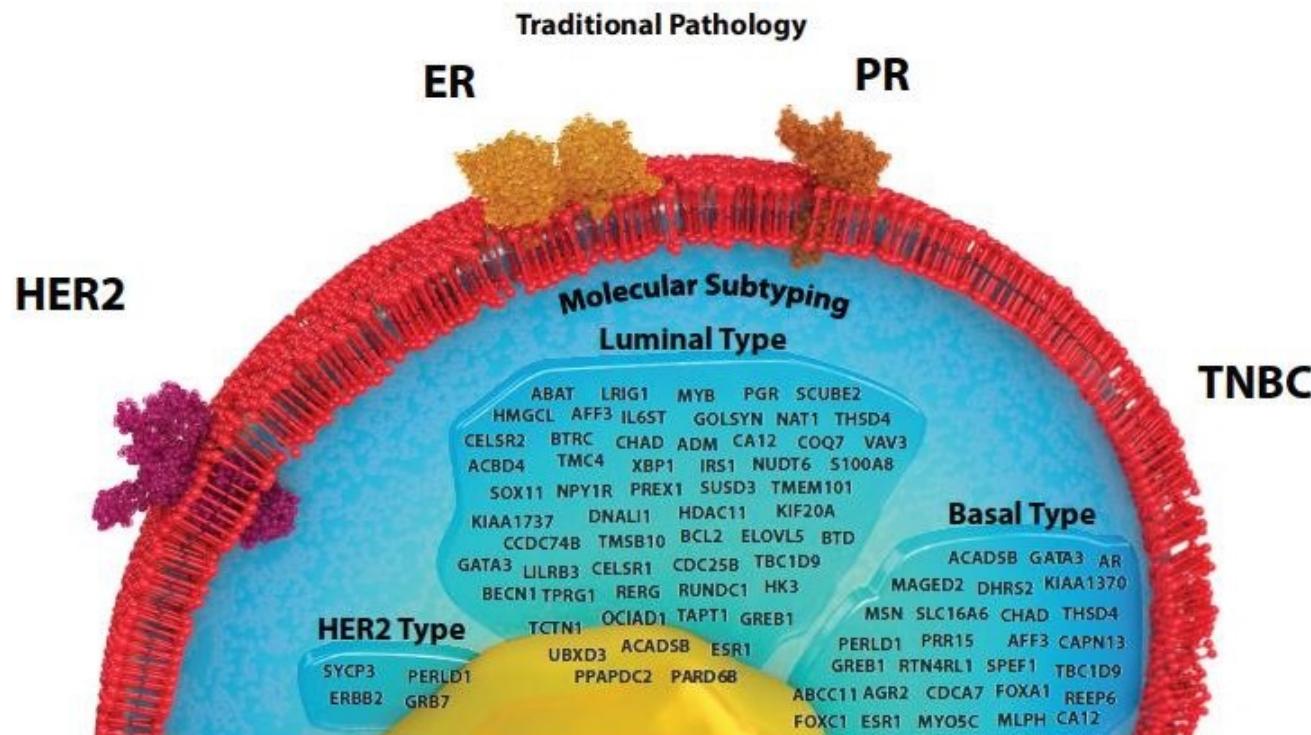
TSPYL5, IGFBP5, TGFB3, FGF18, ESM1, RARRES3, PITRM1, EXT1, EXT3, SCUBE2, EBF4, CDC42BPA, CDCA7, CDCA7L, GMPS, MELK, RFC4, WISP1, HRASLS, BBC3, DTL, FBXO31, EGLN1, GNAZ, MTDH, FLT1, ECT2, DIAPH3, NUSAP1, AKAP2, NDC80, PRC1, ORC6L, CENPA, DCK, CCNE2, MCM6, QSOX2, STK32B
COL4A2, FLT1, FGF18, MMP9
FLT1, TGFB3, IGFBP5, FGF18, RARRES3, CDCA7L, WISP1, DIAPH3, AKAP2, CDC42BPA, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR2
COL4A2, FLT1, MMP9, TGFB3, MTDH, DIAPH3, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR2
COL4A2, FLT1, MMP9, TGFB3, DIAPH3, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR2
COL4A2, FLT1, MMP9, TGFB3, MTDH, DIAPH3, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR2
COL4A2, FLT1, MMP9, TGFB3, MTDH, DIAPH3, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR2

MammaPrint et les 10 caractéristiques du cancer



Genes Chromosomes Cancer. 2021;1-13.

BluePrint – Profilage moléculaire



BluePrint, le test à 80 gènes, va plus loin
pour évaluer la biologie sous-jacente et le sous-type génomique de la tumeur

Les signatures génomiques

Plateformes multigéniques – traitement adjuvant

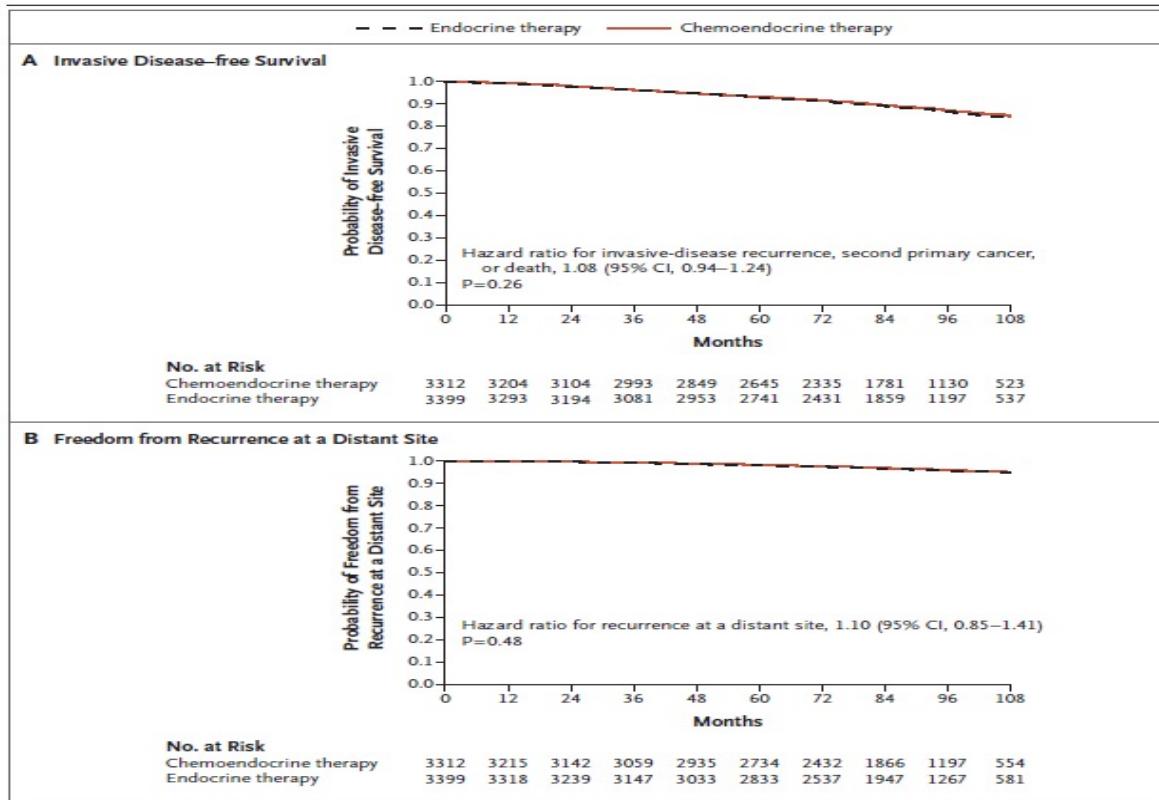
	21- gene Recurrence Score® / Oncotype DX®	70- gene assay / MammaPrint	Breast cancer index	PAM50 Risk of Recurrence	Endopredict
Fabricant	ExactSciences, Redwood City, CA	Agendia, Amsterdam, Netherlands	Biotheranostics, Inc., San Diego, CA	NanoString Technologies, Seattle, WA	Myriad Genetics, Salt Lake, 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

SIGNATURES GENOMIQUES ET CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE

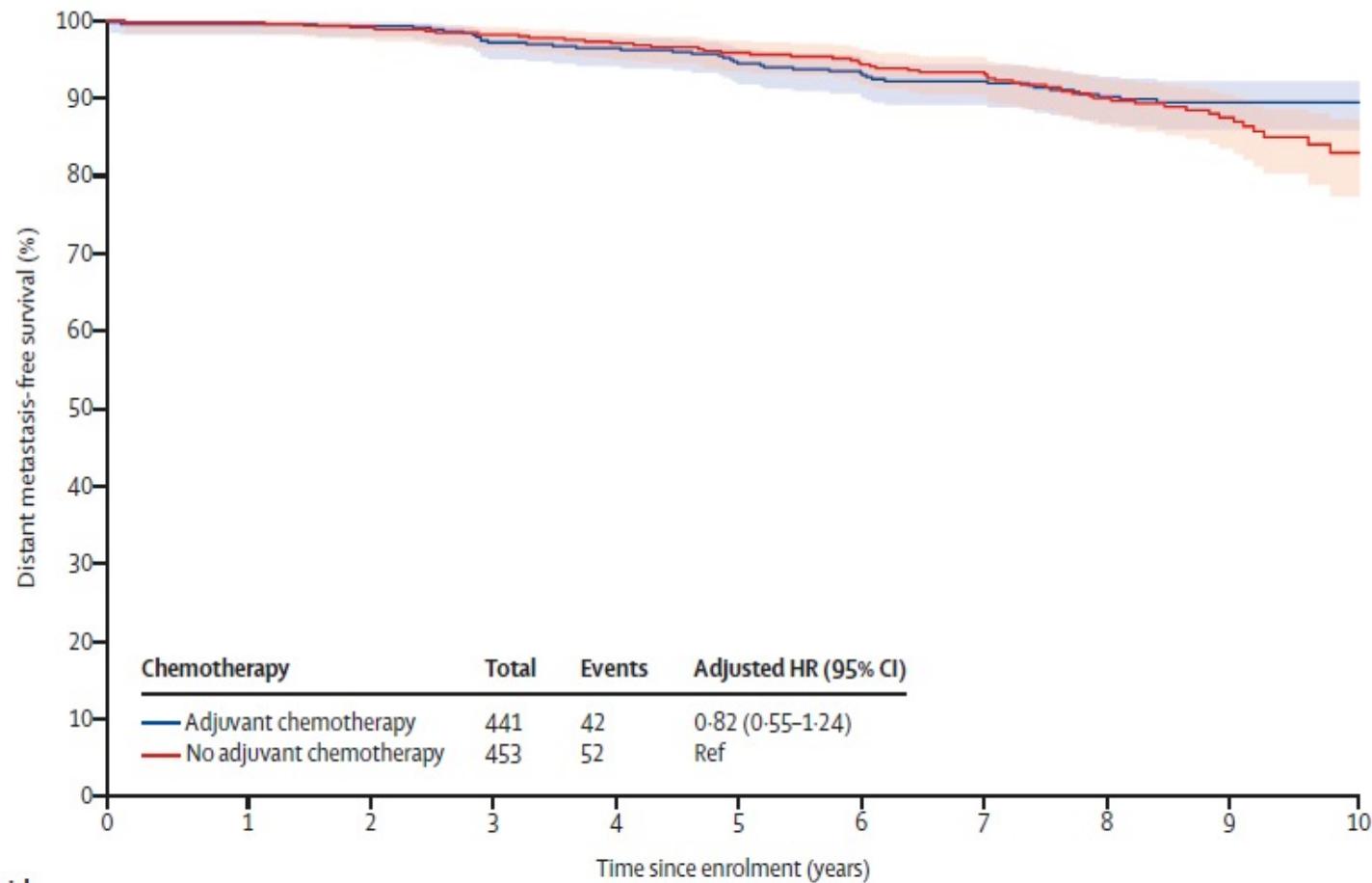
Les signatures génomiques en validation clinique

Essais	TAILORx	RxPONDER	MINDACT
Coordination	ECOG	SWOG	EORTC
Critères d'inclusion	N- RH+ Stades I-II	N + RH +	N- et N+
Signature utilisée	Oncotype Dx	Oncotype Dx	MammaPrint
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	6712	5083	1706
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



MINDACT : DMFS patientes ménopausées haut risque clinique et bas risque génomique

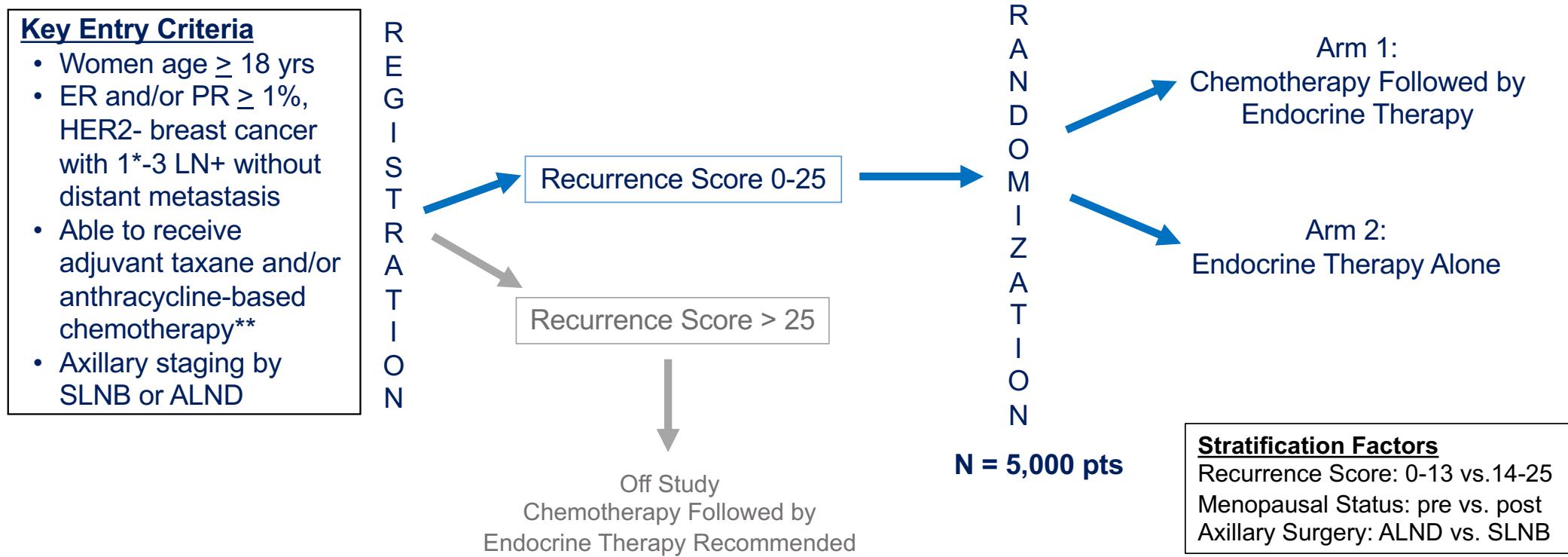


RxPONDER: A Clinical Trial Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer

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

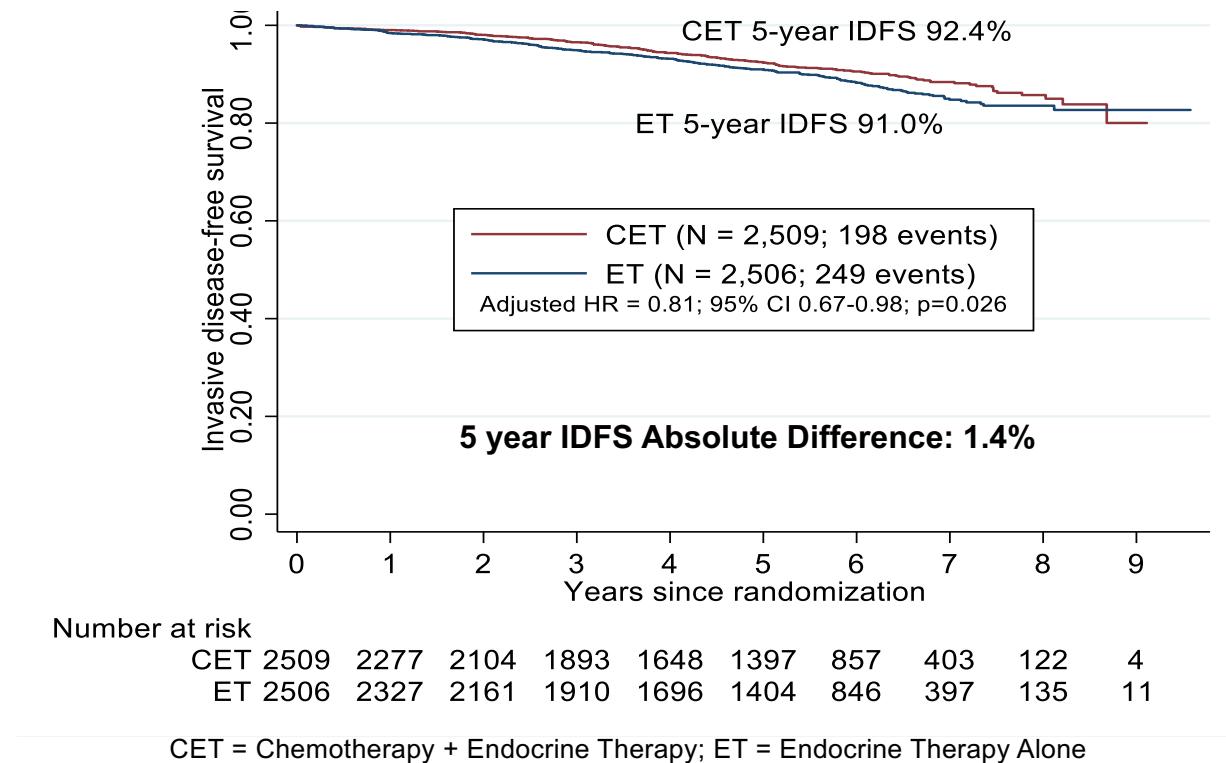


* After randomization of 2,493 pts, the protocol was amended to exclude enrollment of pts with pN1mic as only nodal disease.

** 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

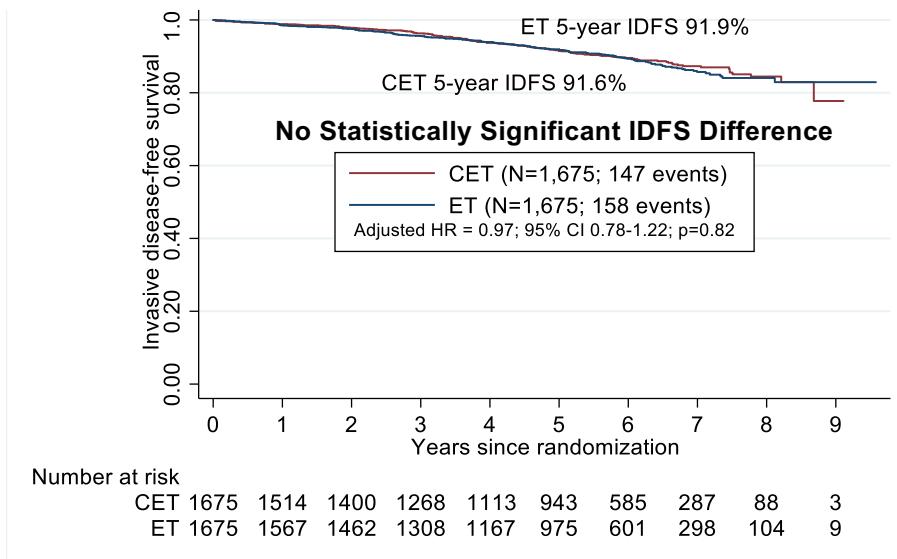
IDFS in Overall Population by Treatment Arm



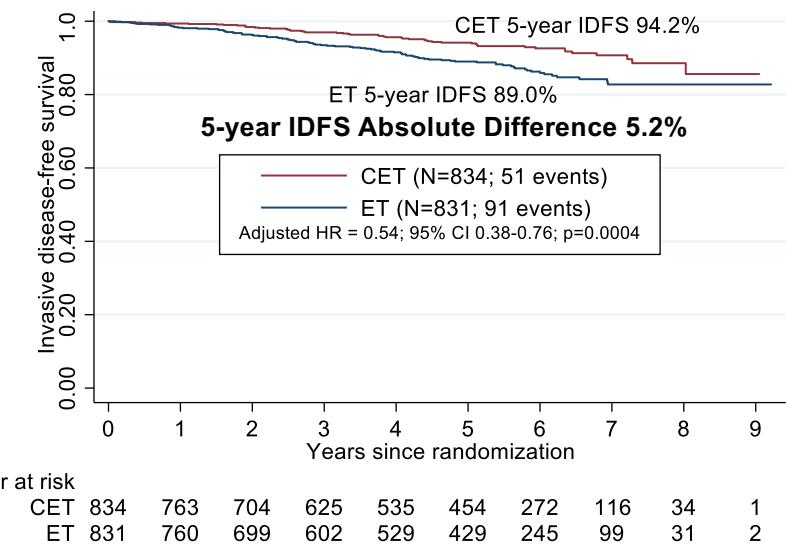
447 observed IDFS events (54% of expected at final analysis) at a median follow-up of 5.1 years

IDFS Stratified by Menopausal Status

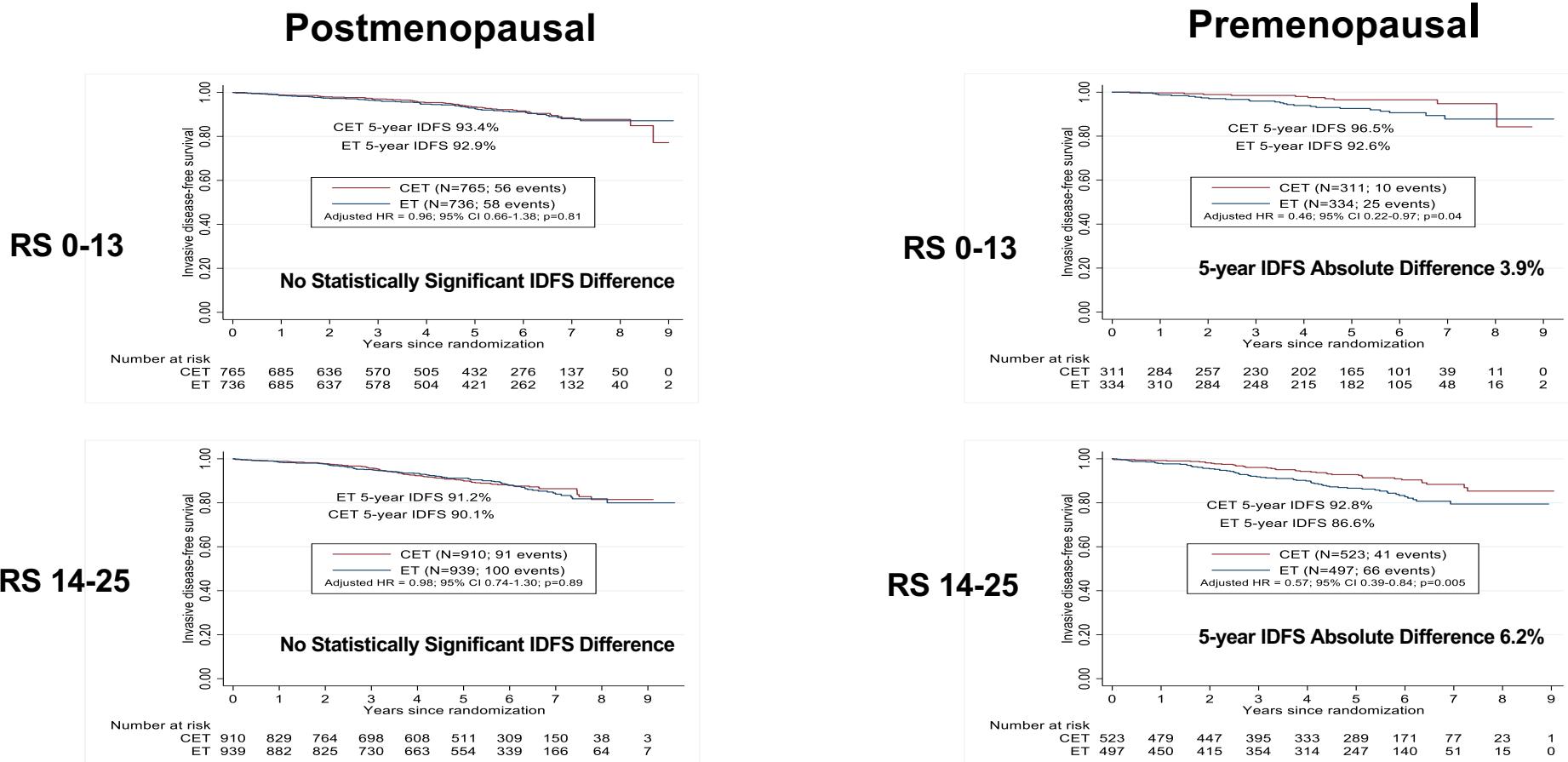
Postmenopausal



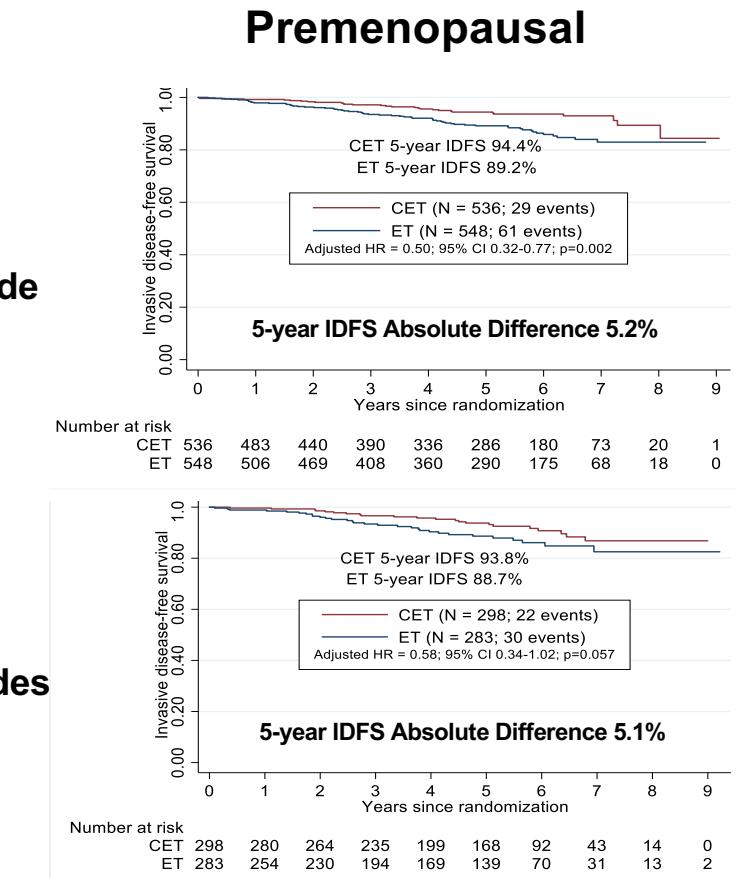
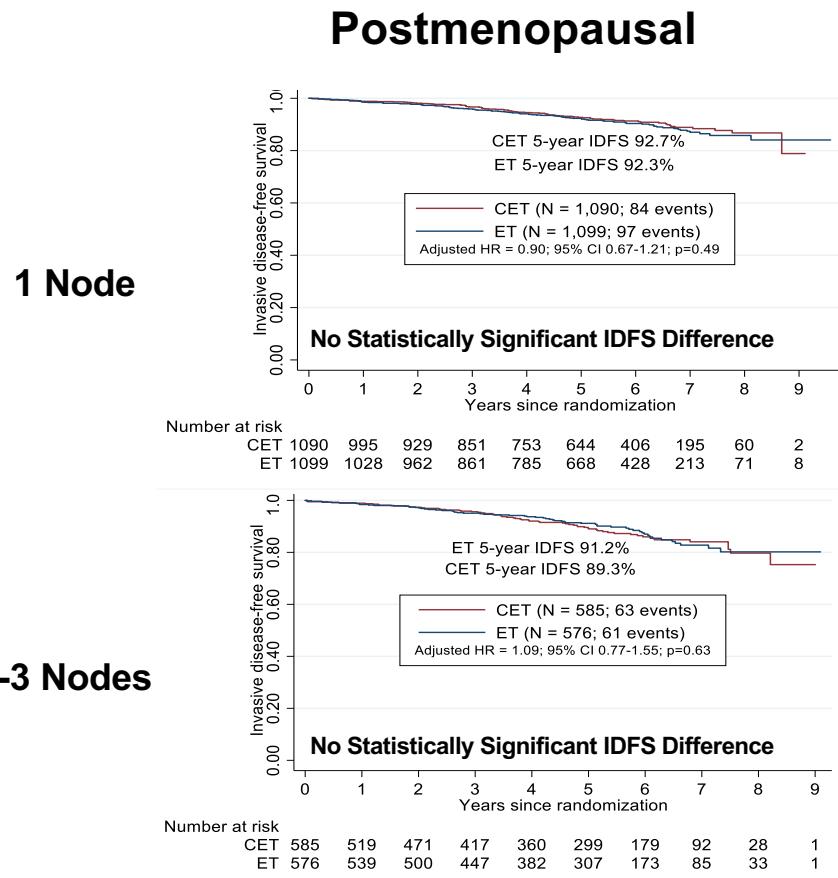
Premenopausal

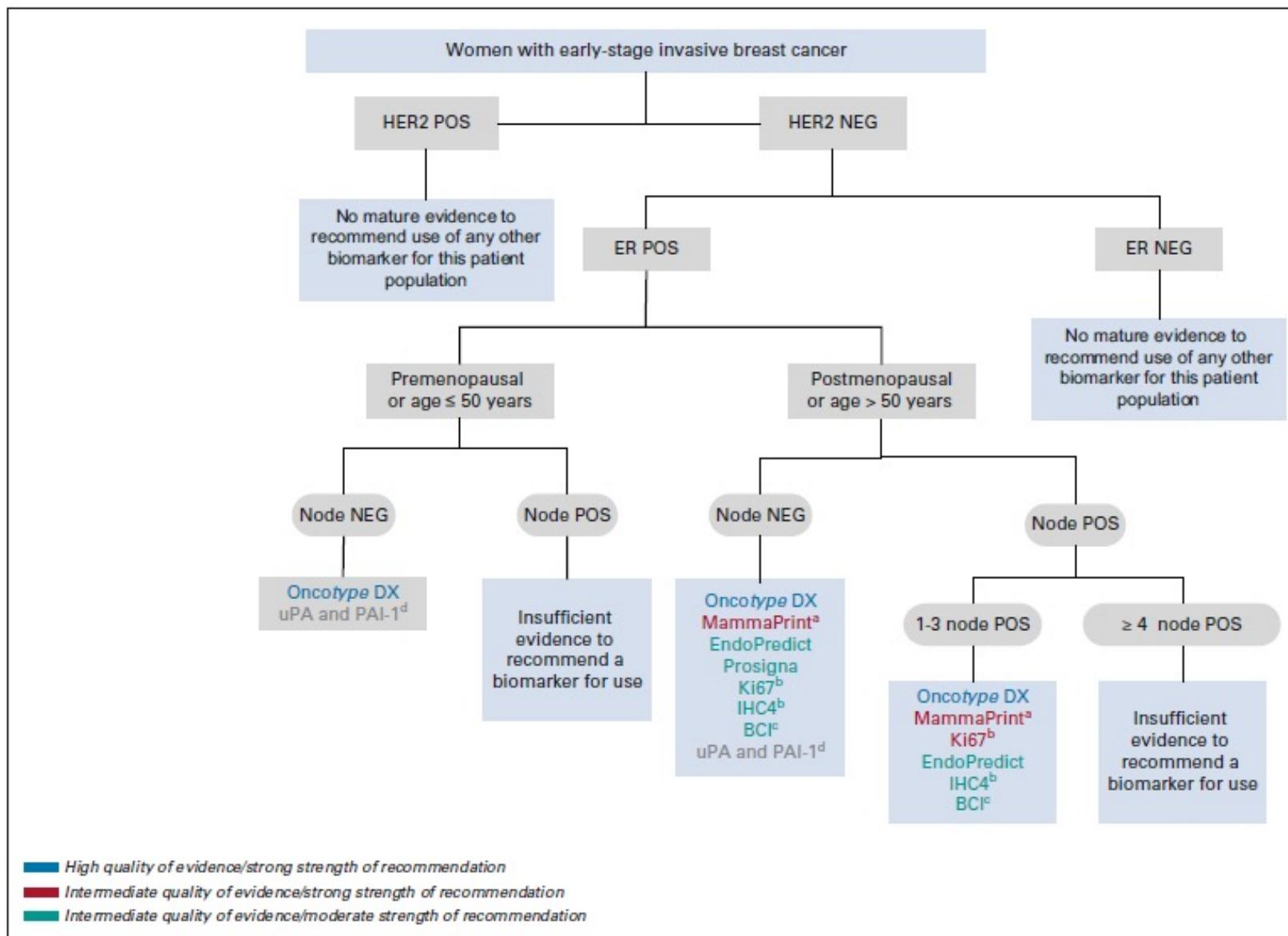


IDFS Stratified by Recurrence Score and Menopausal Status

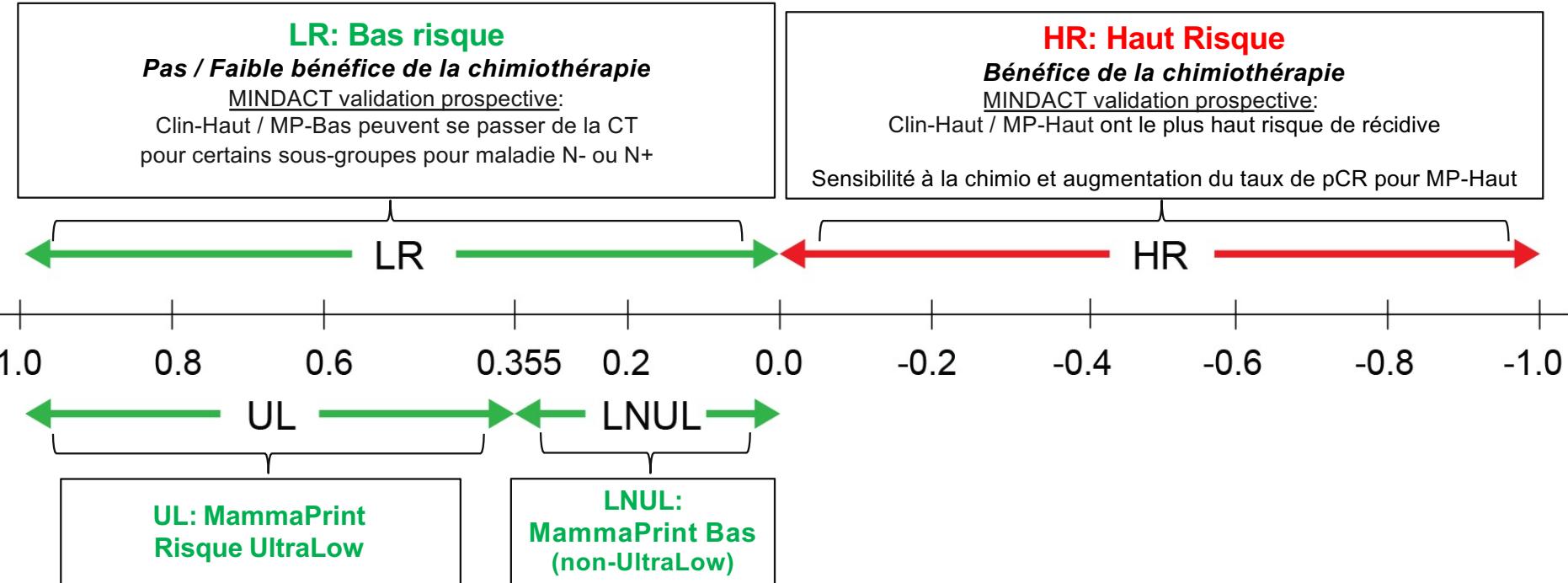


IDFS Stratified by Number of Nodes and Menopausal Status





SIGNATURES GENOMIQUES ET HORMONOTHERAPIE ADJUVANTE



MammaPrint – Prédiction du bénéfice de l'hormonothérapie: le seuil UltraLow et l'essai STO-3

- Stockholm Tamoxifen Study (STO):
652 femmes ménopausées
 - T ≤ 3 cm
 - Ganglions négatifs (risque clinique bas)
 - 339 randomisées : Sans hormonothérapie
 - 313 randomisées :
 - Tamoxifen 2 ans seulement (100%)
 - ou 5 ans* (35%)
 - 98 avec risque MammaPrint UltraLow (~15%)
 - 20 ans de suivi

JAMA Oncology | Original Investigation

Use of Molecular Tools to Identify Patients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades

Laura J. Esserman, MD, MBA; Christina Yau, PhD; Carlie K. Thompson, MD; Laura J. van 't Veer, PhD; Alexander D. Borowsky, MD; Katherine A. Hoadley, PhD; Nicholas P. Tobin, PhD; Bo Nordenskjöld, MD, PhD; Tommy Fornander, MD, PhD; Olle Stål, PhD; Christopher C. Benz, MD; Linda S. Lindström, PhD

 Supplemental content

IMPORTANCE The frequency of cancers with indolent behavior has increased with screening. Better tools to identify indolent tumors are needed to avoid overtreatment.

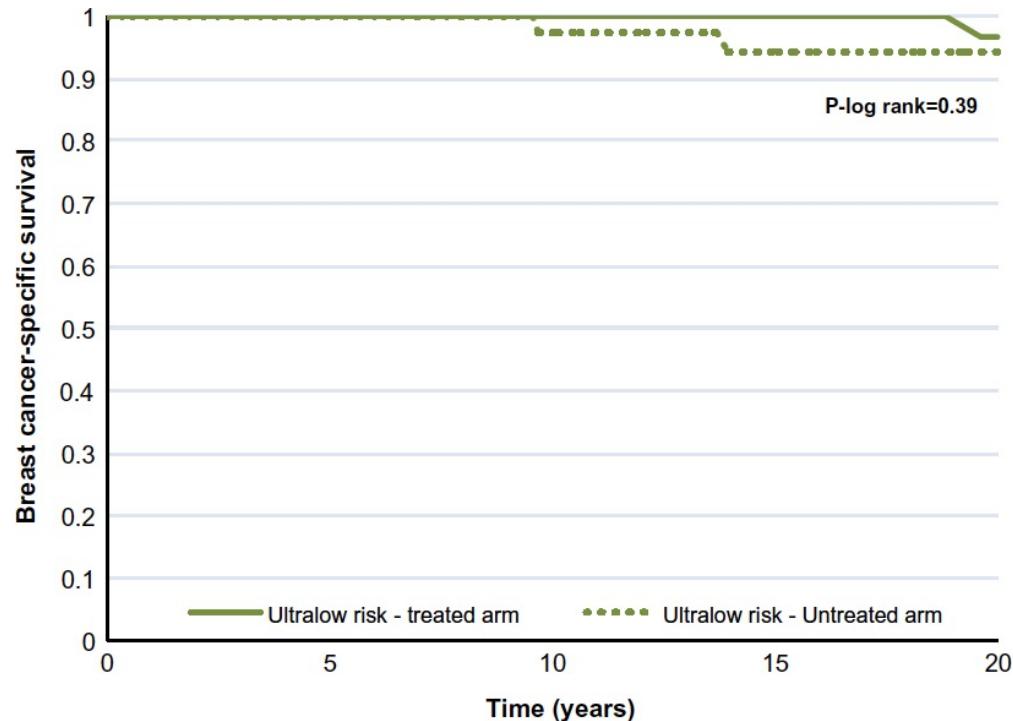
OBJECTIVE To determine if a multigene classifier is associated with indolent behavior of invasive breast cancers in women followed for 2 decades.

Bras "traité":

* Si absence de récidive, re-consentement possible pour 3 années supplémentaires, soit 5 ans de Tamoxifen

Esserman et al. JAMA Oncol. 2017.

MammaPrint Ultra Low – Excellent pronostic à long terme avec peu ou pas d'hormonothérapie



Bras "traité":

2 ans de Tamoxifen (100%)
5 ans de Tamoxifen (35%)

BCSS: Évènement inclus = Décès liés au cancer du sein

Risque MammaPrint Ultralow

BCSS à 20 ans:

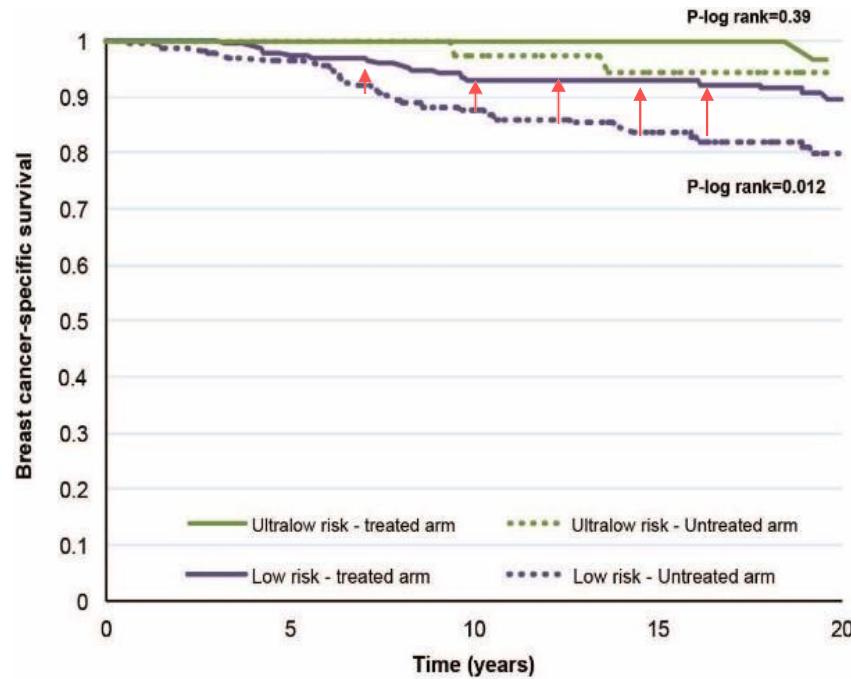
- 97% (hormonothérapie adj.)
- 94% (sans traitement adj.)

BCSS à 10 ans:

- 100% (hormonothérapie adj.)
- 98% (sans traitement adj.)

Esserman et al. JAMA Oncol. 2017.

MammaPrint Low (pas UltraLow) bénéficient significativement de l'hormonothérapie



MammaPrint UltraLow (> 0.355 – 1.000)

- 97% (hormonothérapie adj.)
- 94% (sans traitement adj.)

MammaPrint Low (pas UltraLow) (0 – 0.355)

- 90% (hormonothérapie adj.)
- 78% (sans traitement adj.)

Excellent pronostic à long terme pour les patients avec un index MammaPrint Ultralow avec peu ou pas d'HT.
Bénéfices importants de l'HT pour les patients avec un MammaPrint Low (but not UltraLow)



Analyse de la sous-population MammaPrint UltraLow dans l'essai MINDACT

Journal of Clinical Oncology®

An American Society of Clinical Oncology Journal

original reports

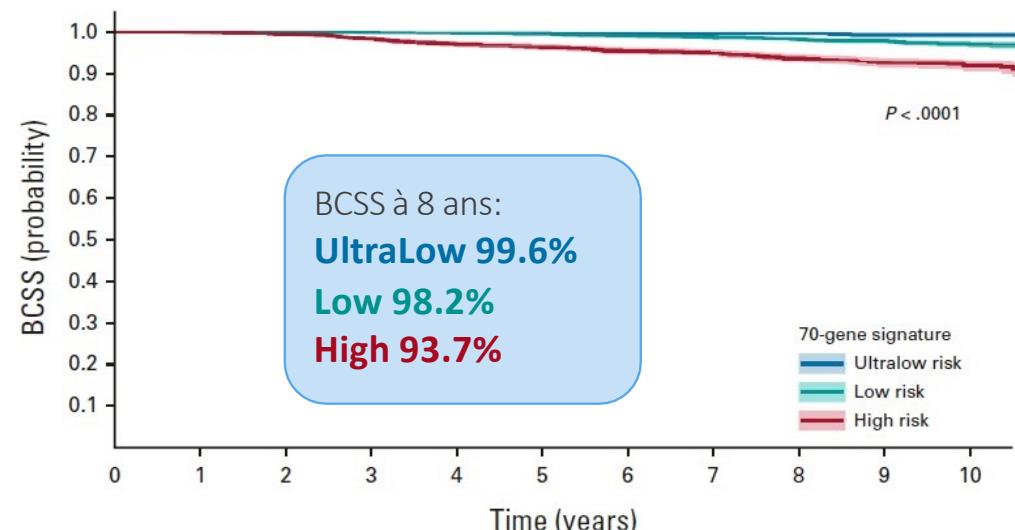
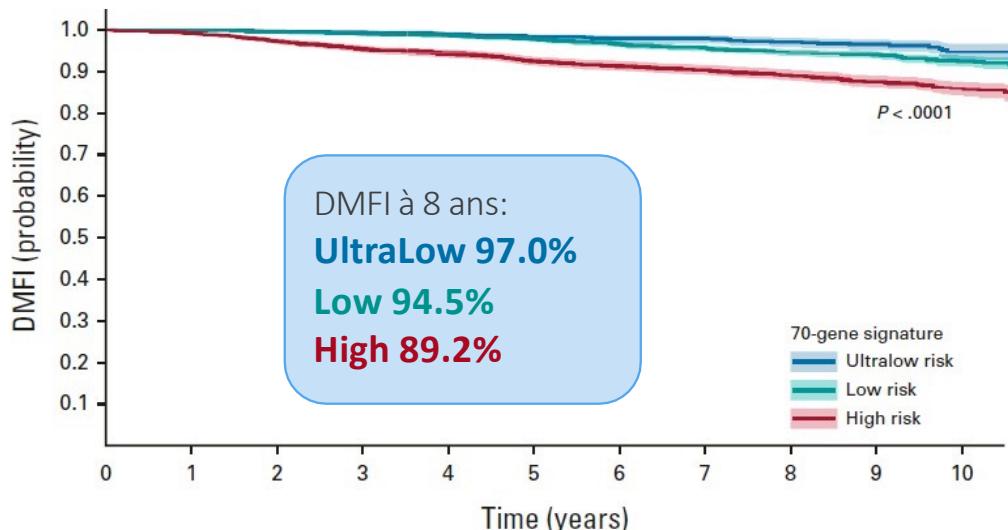
Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial

Josephine M. N. Lopes Cardozo, MD^{1,2}; Caroline A. Drukker, MD, PhD¹; Emiel J. T. Rutgers, MD, PhD¹; Marjanka K. Schmidt, PhD³; Annuska M. Glas, PhD⁴; Anke Witteveen, BSc⁴; Fatima Cardoso, MD⁵; Martine Piccart, MD, PhD⁶; Laura J. Esserman, MD, MBA⁷; Coralie Poncet, MSc²; and Laura J. van 't Veer, PhD⁸

1000 patientes MammaPrint UltraLow

Lopes Cardozo, et al., JCO. 2022.

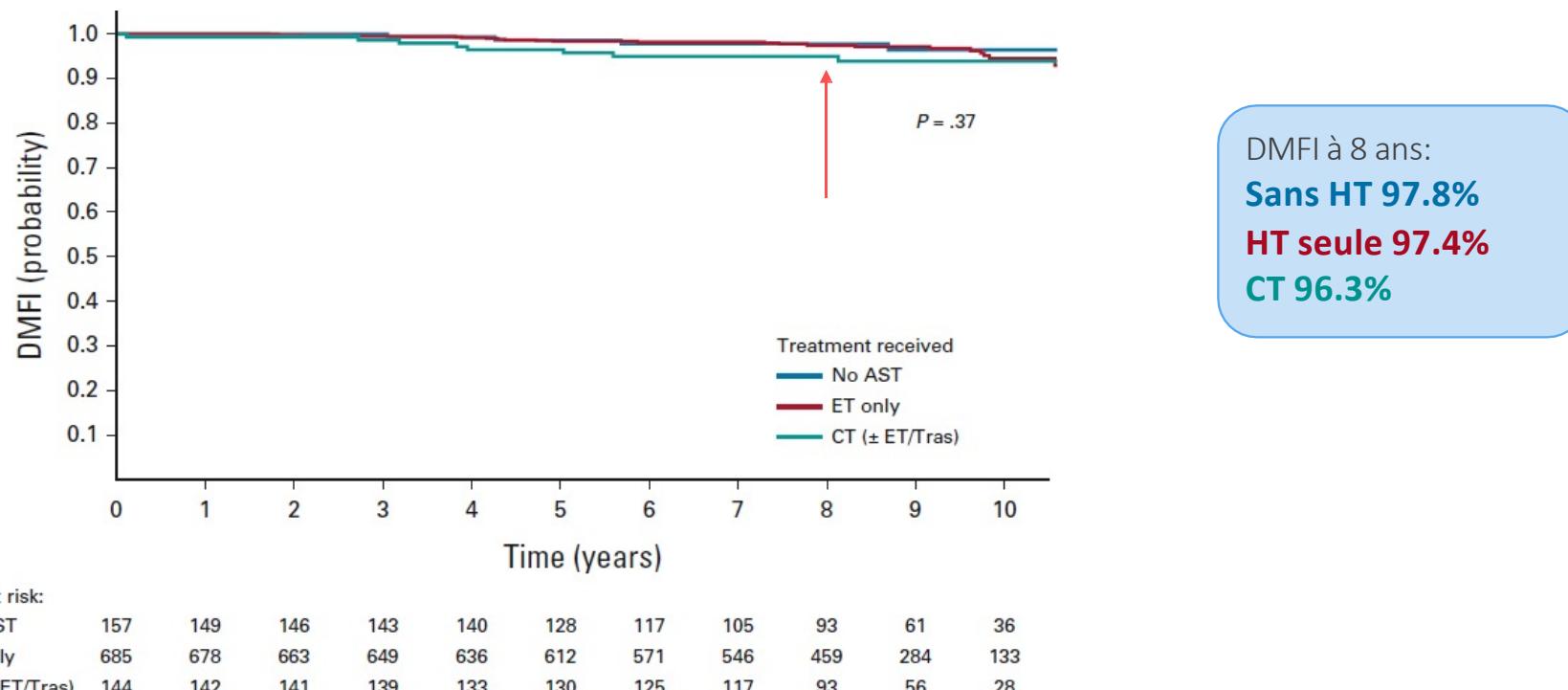
Excelents résultats pour les patientes avec MammaPrint UltraLow



DMFI: Intervalle sans métastases à distance (Évènements inclus: métastases, décès du au cancer du sein ou cause inconnue)
 BCSS: Survie spécifique du cancer du sein

Lopes Cardozo, et al., JCO. 2022.

Excellents résultats pour les patientes avec MammaPrint UltraLow avec hormonothérapie seule ou sans traitement adjuvant



DMFI à 8 ans:
Sans HT 97.8%
HT seule 97.4%
CT 96.3%

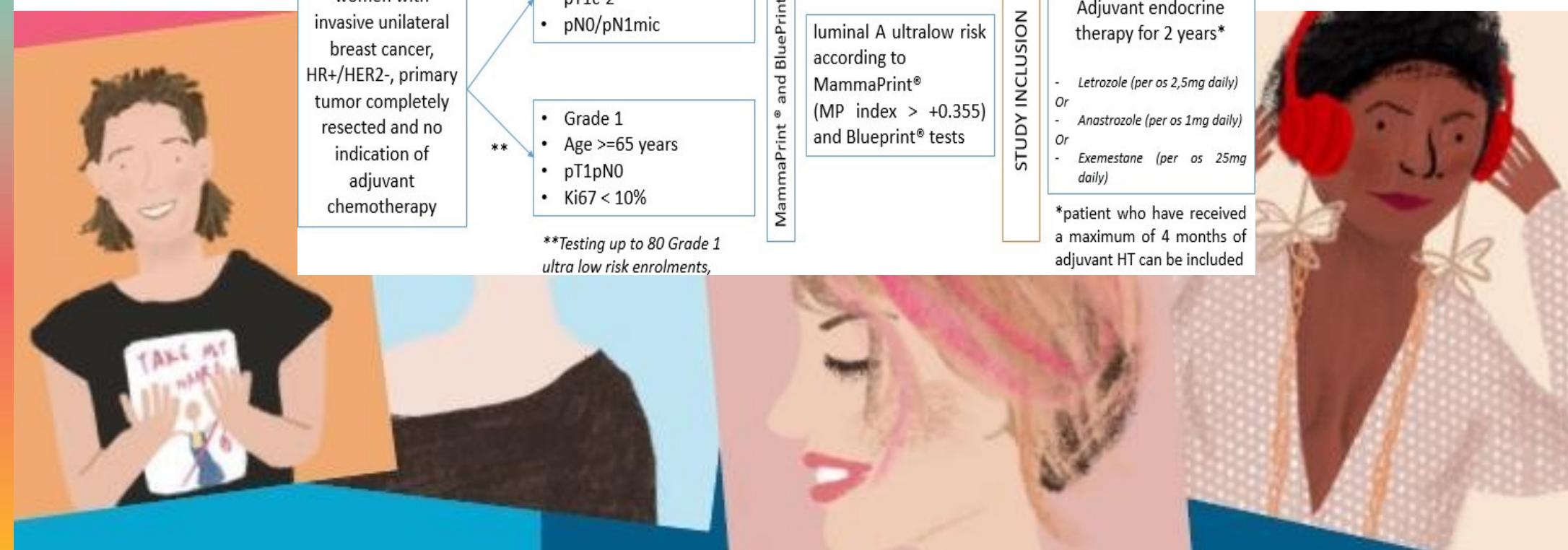
No. at risk:

No AST	157	149	146	143	140	128	117	105	93	61	36
ET only	685	678	663	649	636	612	571	546	459	284	133
CT (± ET/Tras)	144	142	141	139	133	130	125	117	93	56	28

DMFI: Intervalle sans métastases à distance (Évènements inclus: métastases, décès du au cancer du sein ou cause inconnue)

Lopes Cardozo, et al., JCO. 2022.

Le design de l'étude LESS (UNICANCER)



Conclusions

- Les SG sont devenues incontournables dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein luminaux
- Seules les SG de première génération ont fait l'objet d'études prospectives randomisées
- Plusieurs pistes de développement à venir : durée de l'HT, indications de CTNA, de RT