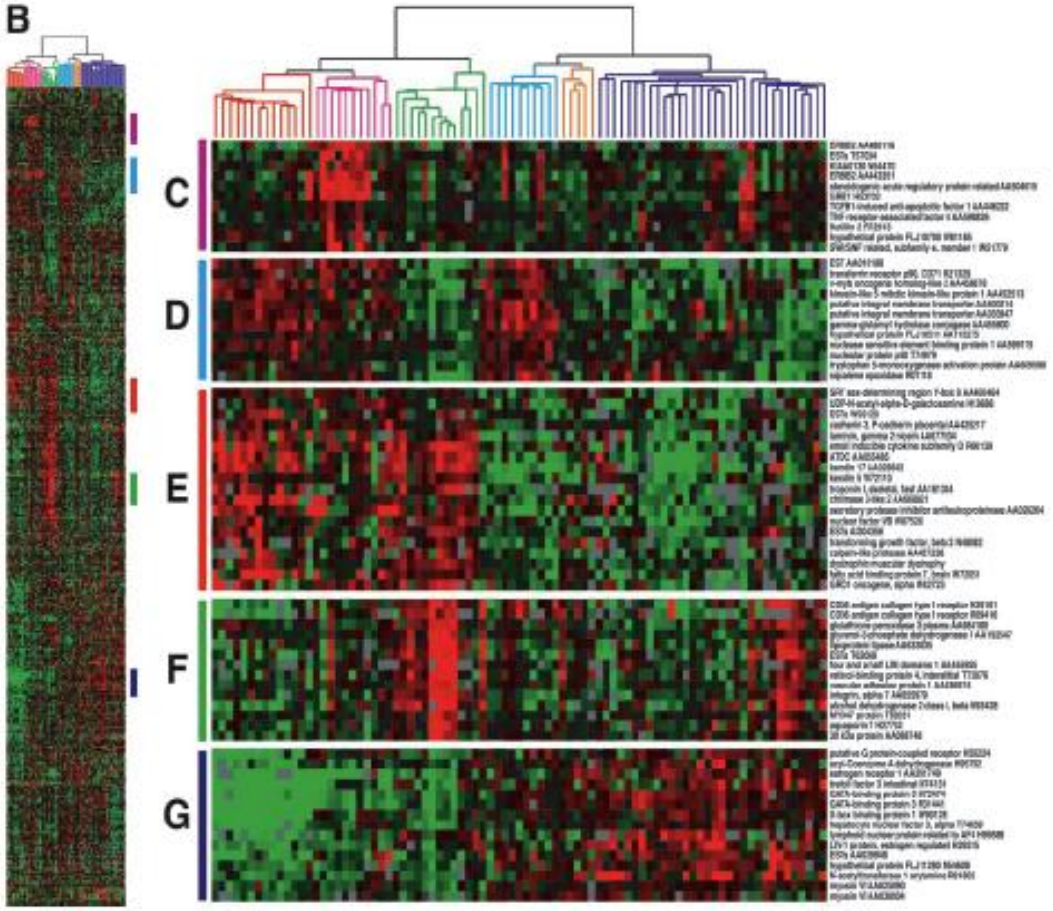
Pas de chimiothérapie
pour quels cancers infiltrants?

Descalade: cancers de risque faible, interméd. (élevé?)

Moins de « facteurs pronostiques » et plus de biologie

Pr Hervé Bonnefoi
Institut Bergonié et Université de Bordeaux

2000: la classification moléculaire de Perou



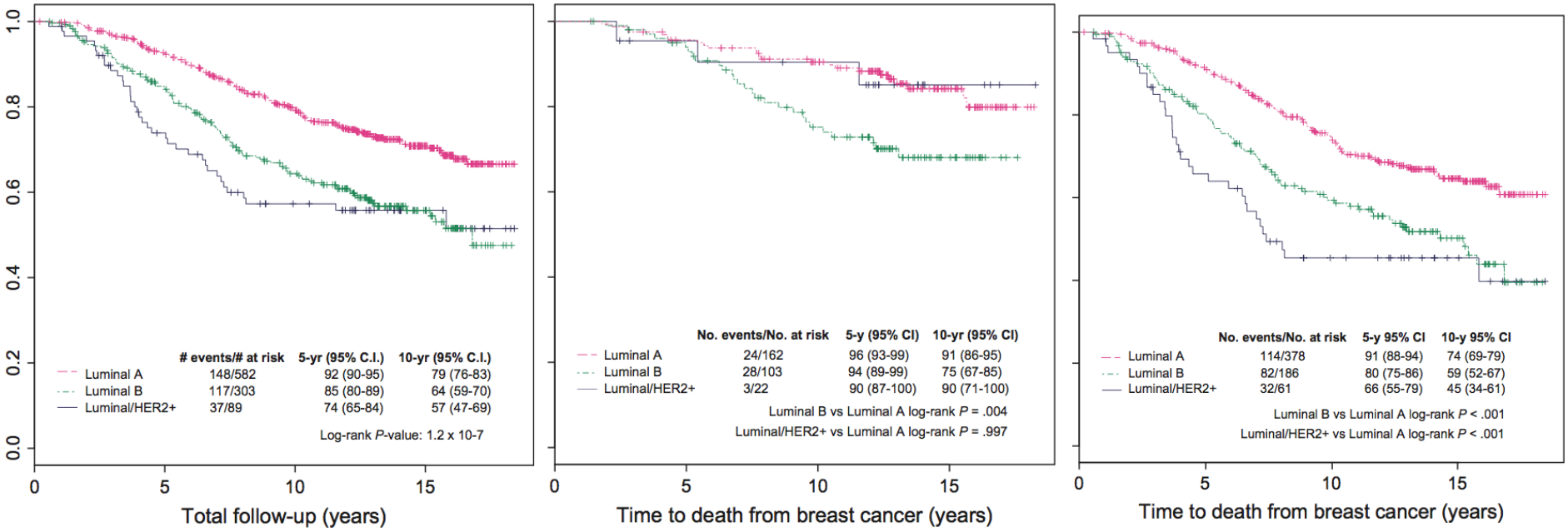
Perou et al Nature 2000; Sorlie et al PNAS 2001

Développement de classifications « pour la pratique »: Ki67 pour classer les tumeurs Lum A et B

Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer

Mortalité spécifique par cancer du sein (pts traitées par Tam sans chimio.)

Tous (n=974) N neg (n=287) N pos (n=625)



Cheang et al *JNCI* 2009

2011: la classification moléculaire simplifiée

- Morphologie
- RH
- HER2
- Ki67 : cut-off 14% (Cheang et al JNCI 2009,101,736-50)

Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations fro
the International Ki67 in Breast Cancer Working Group

Mitch Dowsett, Torsten O. Nielsen, Roger A'Hern, John Bartlett, R.Charles Coombes, Jack Cuzick, Matthew Ellis, N.Lynn Henry, Judith C. Hugh, Tracy Lively, Lisa McShane, Soon Paik, Frederique Penault-Llorca, Ljudmila Prudkin, Meredith Regan, Janine Salter, Christos Sotiriou, Ian E. Smith, Giuseppe Viale, Jo Anne Zujewski, Daniel F. Hayes

Manuscript received March 14, 2011; revised September 1, 2011; accepted September 2, 2011.

2011: la classification moléculaire simplifiée

- Morphologie
- RH
- HER2
- Ki67

special article

Annals of Oncology
doi:10.1093/annonc/mdr304

Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011

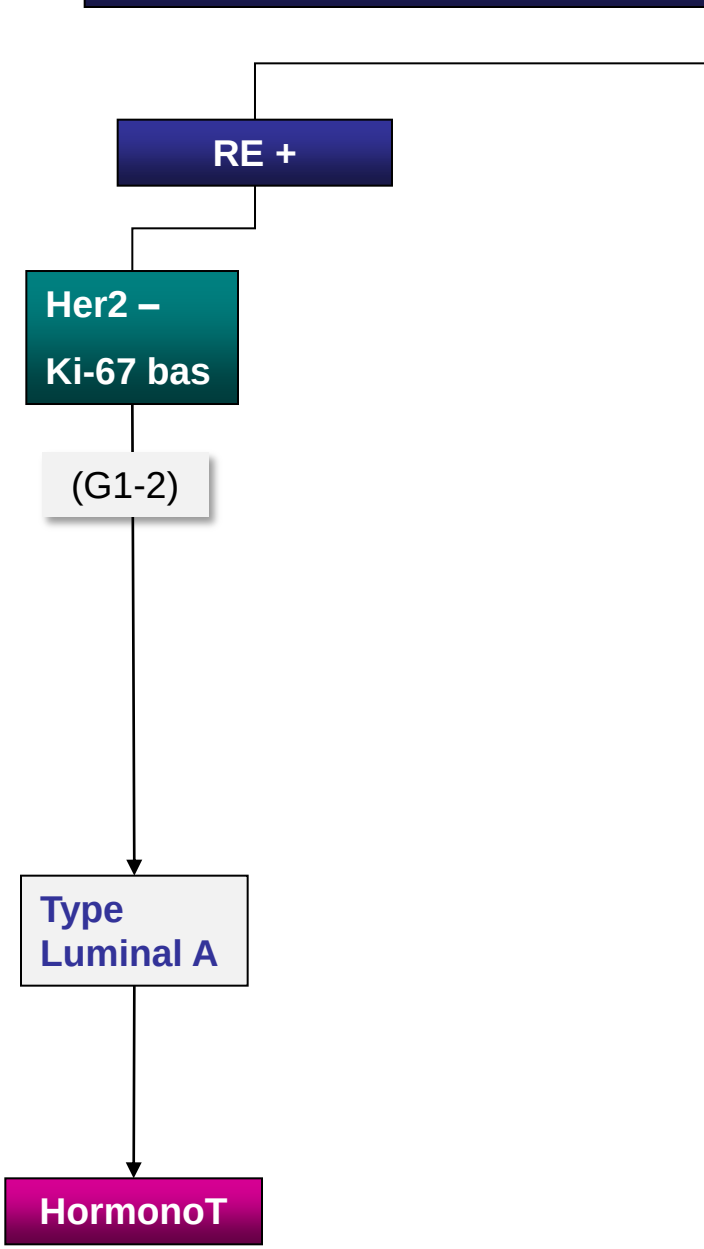
A. Goldhirsch[1,*], W. C. Wood[2], A. S. Coates[3], R. D. Gelber[4], B. Thürlimann[5], H.-J. Senn[6] & Panel members[†]

Goldhirsch et al *Ann Oncol* 2011

La classification moléculaire simplifiée

1. Luminal A
2. Luminal B
   - HER2-négatif
   - HER2-positif
3. HER2-positif (non luminal)
4. Triple négatif
5. Types rares

Classification moléculaire simplifiée et traitements systémiques



Mme A. 59 ans

- Octobre 2011 tumorectomie + GS puis curage
  - Cancer canalaire invasif G2
    Ki67 5%
    RO 100% RP 40%
    Her2 neg
  - pT1c
  - 1 macrométastase (1/10)
- Vous proposez une chimiothérapie?
  - Oui
  - Non

Pas de chimiothérapie pour quels cancers infiltrants?

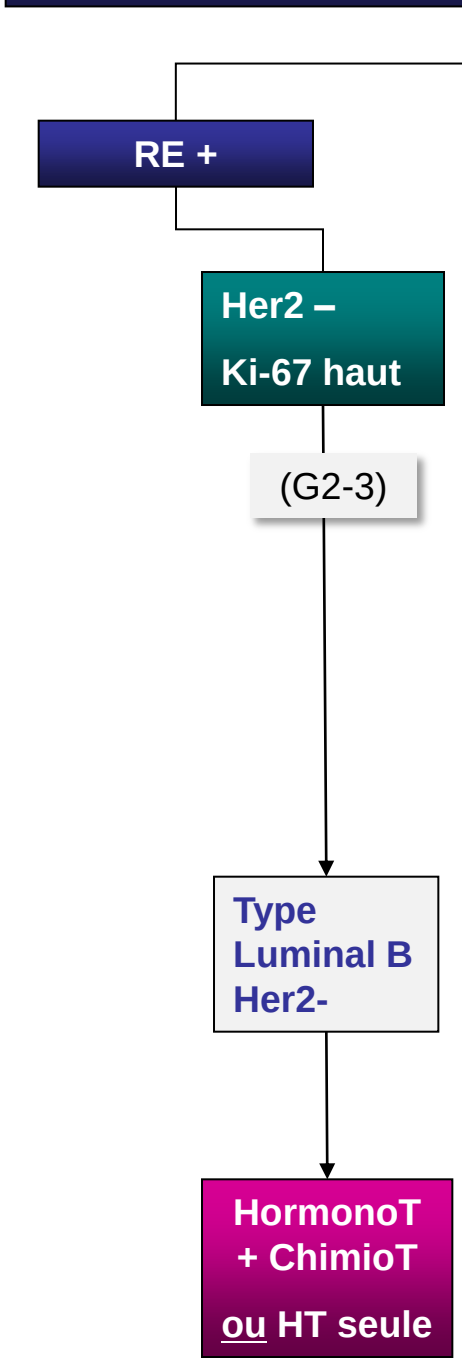
1. Type Luminal A

Risque faible (N-)	Pas de chimio	
Risque Moyen (N 1-3)	Pas de chimio	• **Inclusion dans RxPONDER (?)** • Emboles LV+ et/ou UPA/PAI1 haut ne justifient une chimio
Risque élevé (N >3)	Chimio	• Malgré l'absence d'argument en faveur d'une chimiosensibilité de ce groupe de tumeurs

La classification moléculaire simplifiée

1. Luminal A
2. Luminal B
   - HER2-négatif
   - HER2-positif
3. HER2-positif (non luminal)
4. Triple négatif
5. Types rares

Classification moléculaire simplifiée et traitements systémiques



Mme B. 61 ans

- Novembre 2011 tumorectomie + GS puis curage
  - Cancer canalaire invasif G2
    Ki67 18%
    RO 100% RP 40%
    Her2 neg
  - pT1c
  - 1 ganglion envahi (1/8)
- Vous proposez une chimiothérapie?
  - Oui
  - Non

Dans notre RCP (Bordeaux IB)
nous ne proposons pas de chimiothérapie adjuvante
dans les cancers luminaux A et B (HER2 nég.)
sur la base de 3 critères:

- RO et RP > 50%
- et G1-2
- et Ki67 bas (ex <14%)

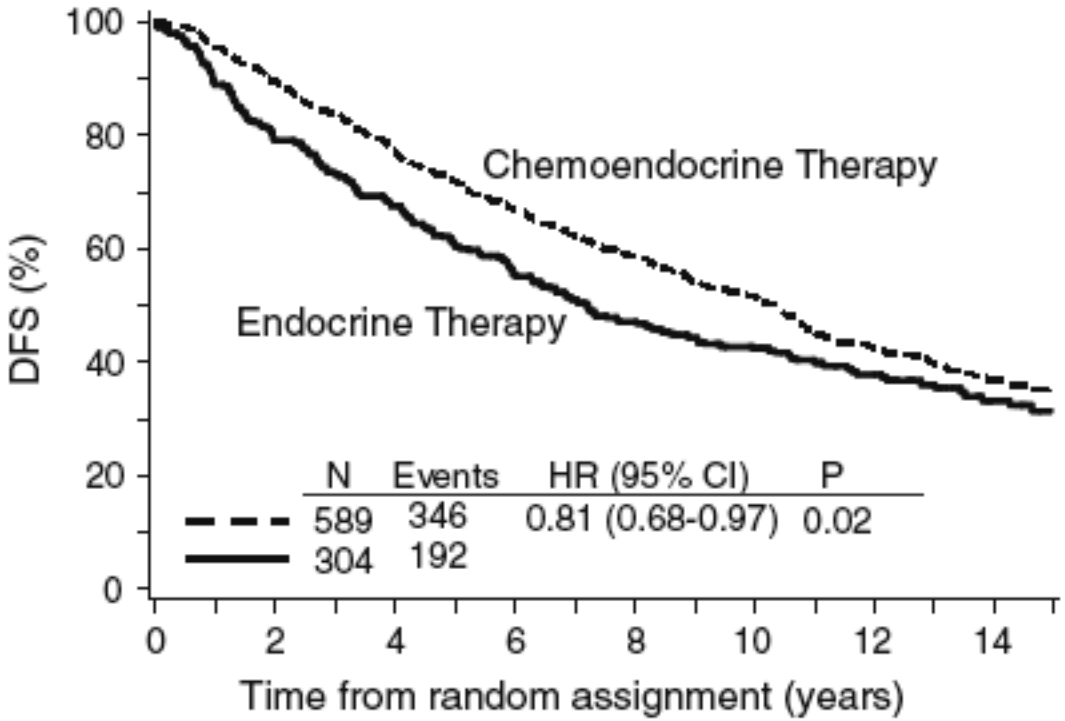
N+ n'est pas un critère nécessaire et encore moins suffisant

Patiente B: indication limite; décision partagée

Joint analysis IBCSG Trial VII and 12-93

Pagani et al *BCRT* 2008

- N = 893 menop patients (N+)
- Chemo (AC or CMF) versus chemo-endocrine
- Md FU 13 years

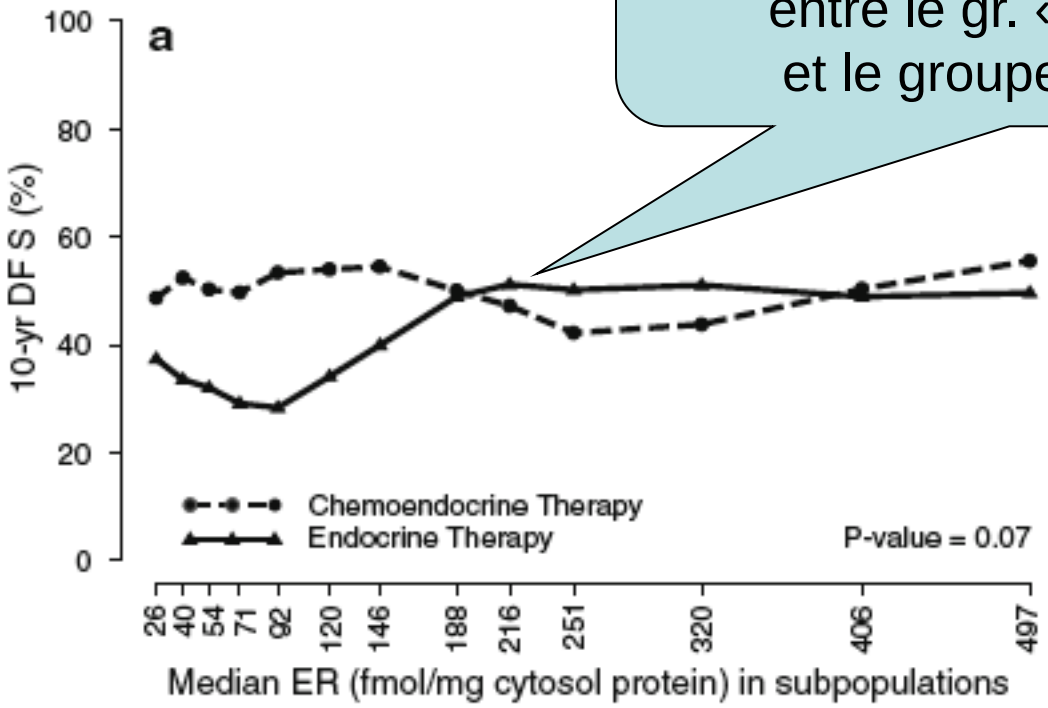


Joint analysis IBCSG Trial VII and 12-93

Pagani et al *BCRT* 2008

- STEPP analysis

Pts avec RE élevés:
pas de différence de SSR
entre le gr. « chimio + HT »
et le groupe « HT seule »

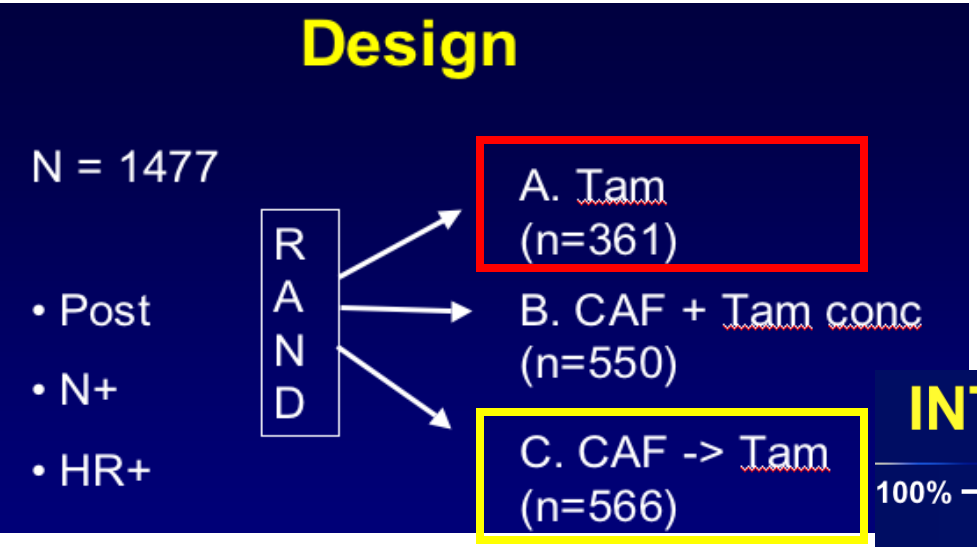


Comment mieux répondre à la question « chimio. oui ou non »dans le groupe luminal B (A)?

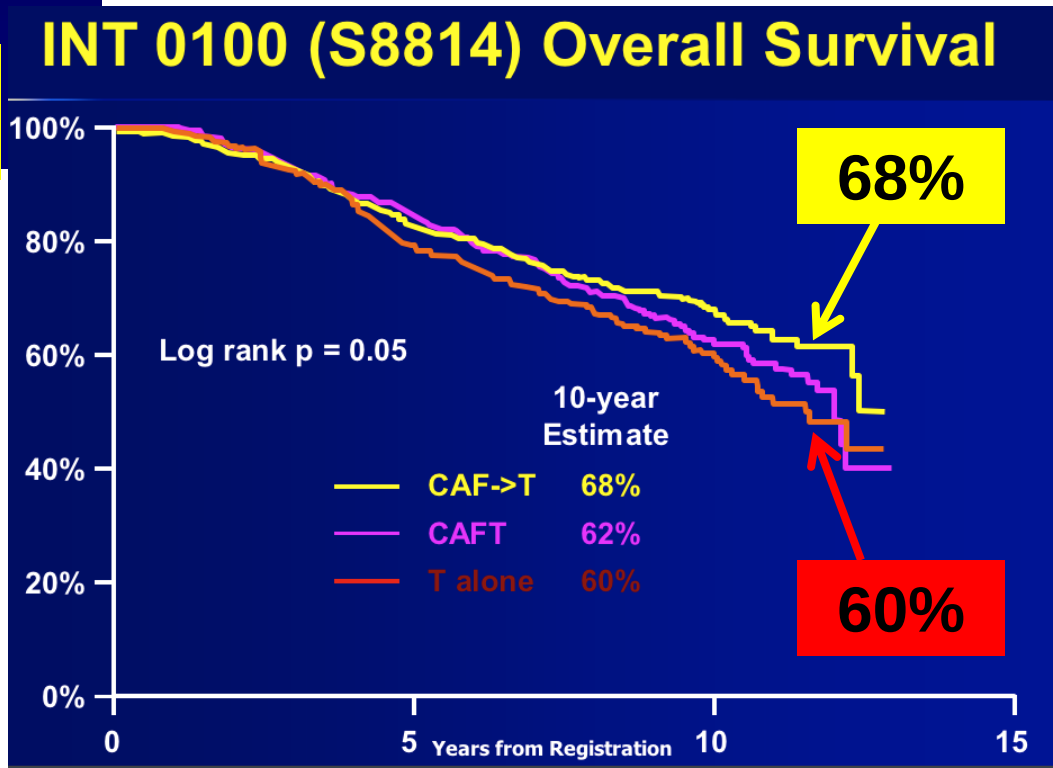
Deux exemples:

- Facteur prédictif de chimiosensibilité
- Facteur prédictif d'<u>excellente</u> hormonosensibilité

INT 0100 (N=1477)



Overall survival
absolute benefit = 8%

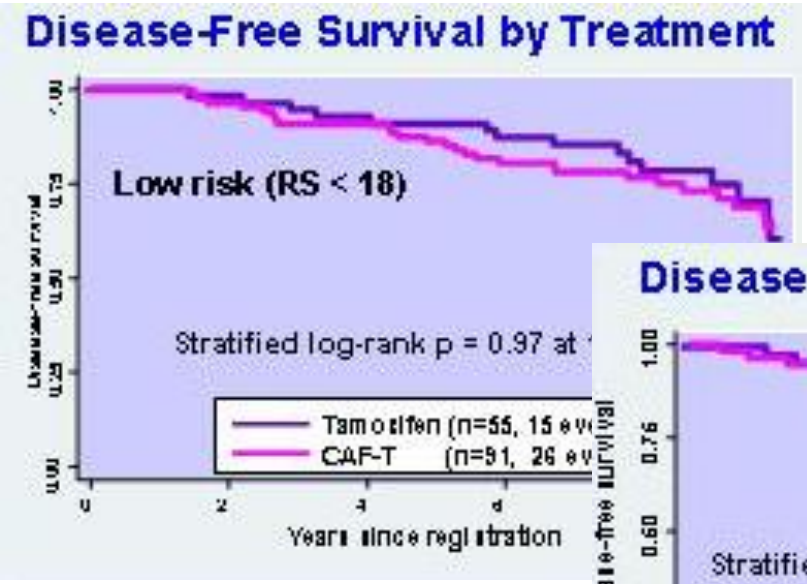


Albain et al. *Lancet* 2010

Oncotype-DX (N=327)

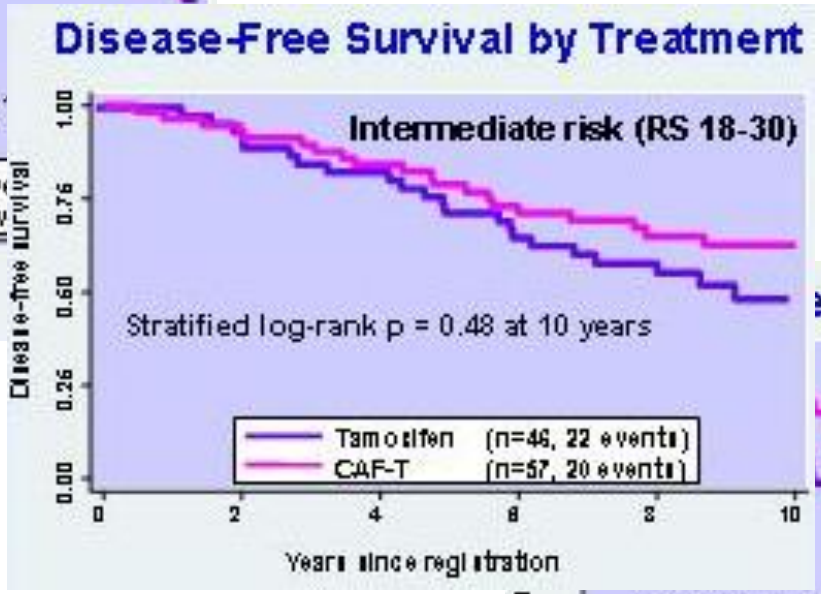
Facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie CAF ?

RS Low

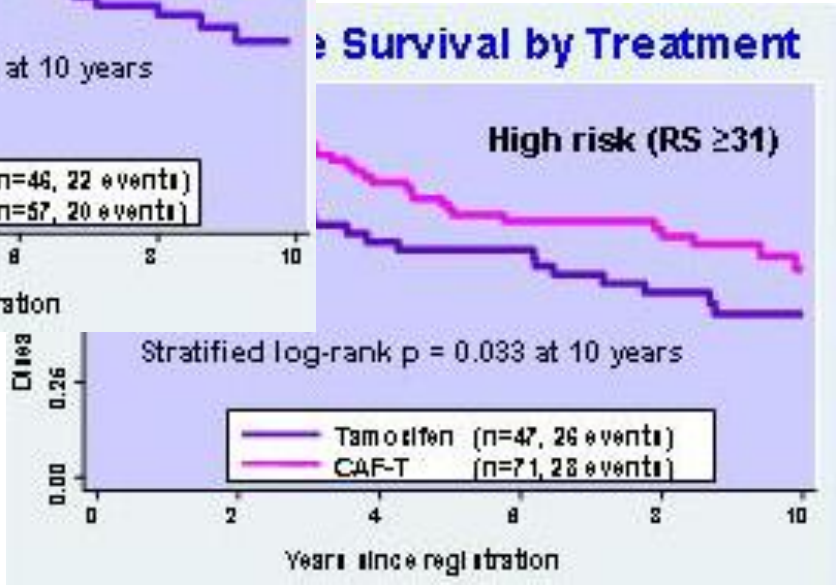


2/3

RS Intermed.



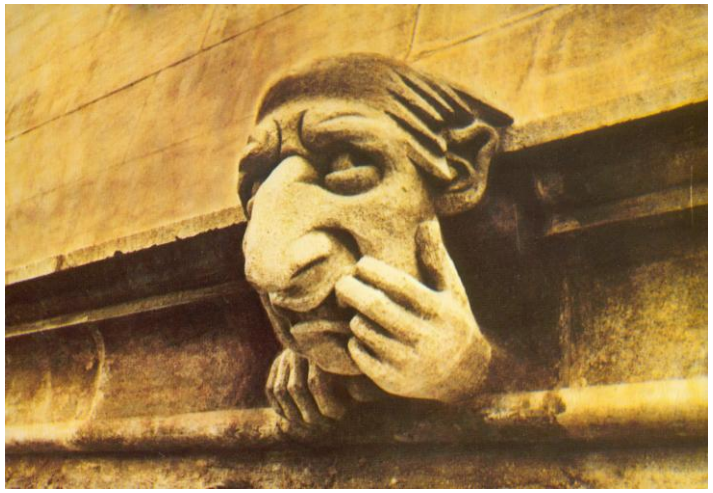
RS High



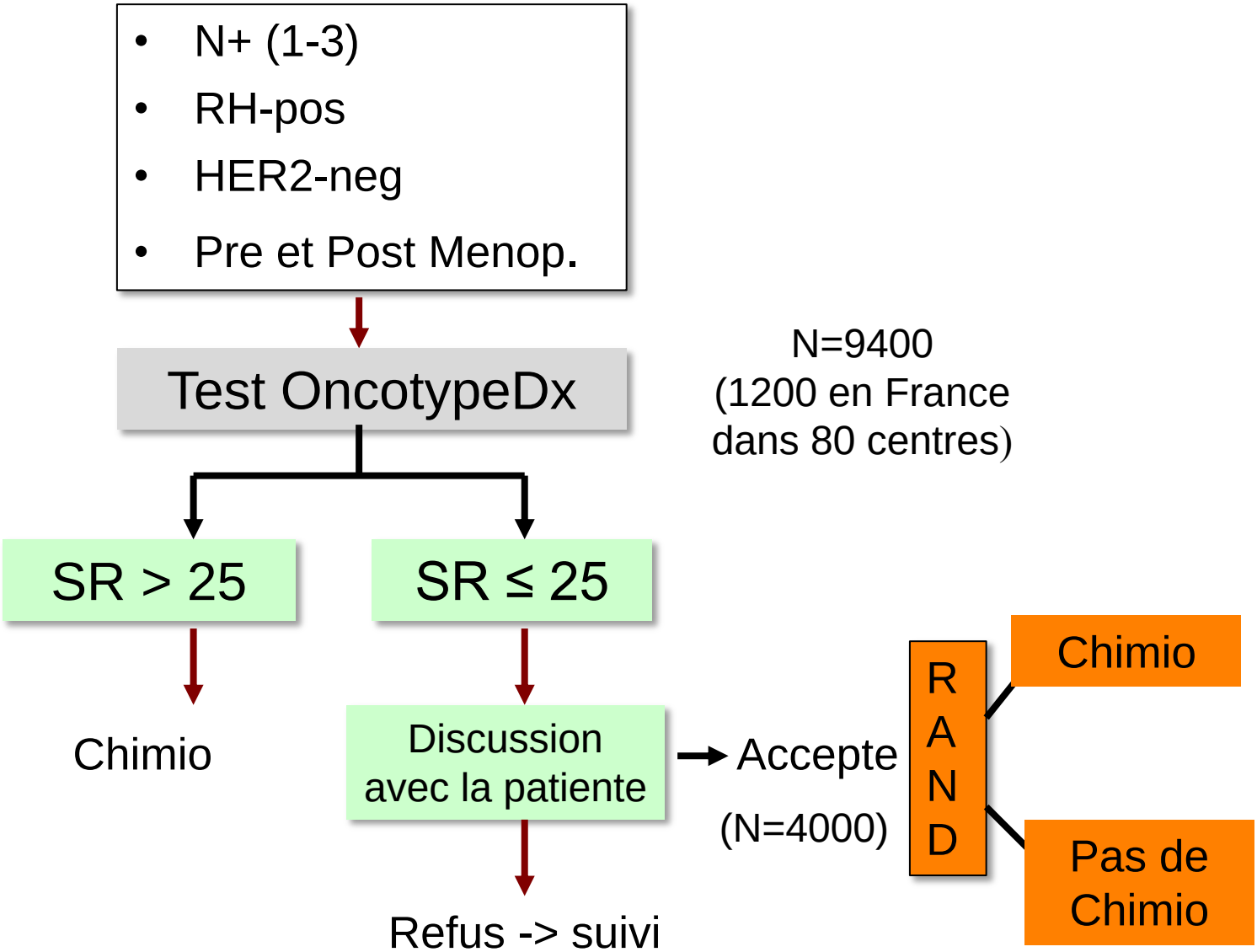
Albain et al *Lancet Oncology* 2010

Mme B. 61 ans

- Novembre 2011 tumorectomie + GS puis curage
  - Cancer canalaire invasif G2
    Ki67 18%
    RO 100% RP 40%
    Her2 neg
  - pT1c
  - 1 ganglion envahi (1/8)
- Vous proposez une chimio?
  - Oui
  - Non



RxPONDER

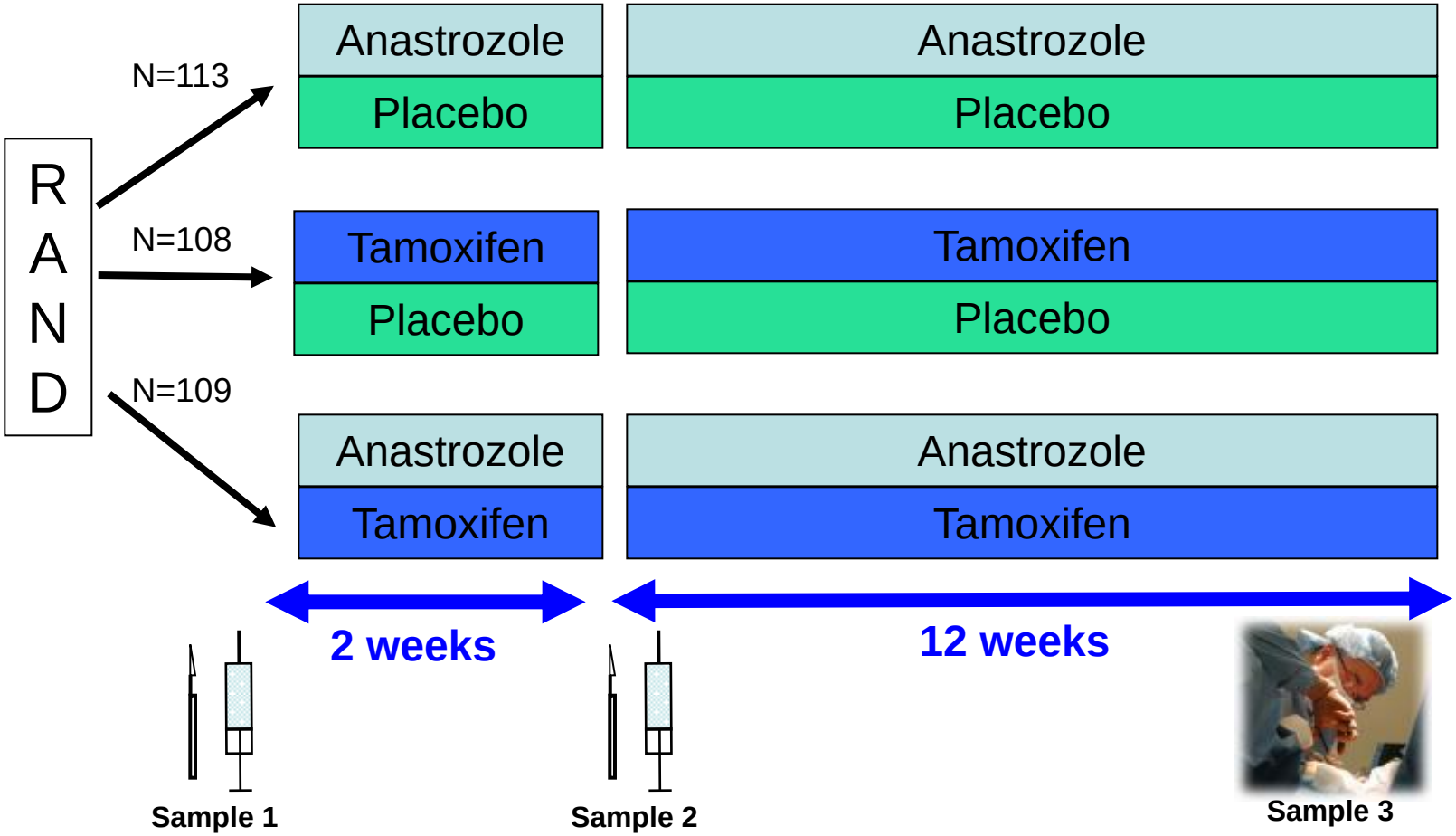

N+ (1-3)
RH-pos
HER2-neg
Pre et Post Menop.
Test OncotypeDx
N=9400
(1200 en France
dans 80 centres)
SR > 25
SR ≤ 25
Chimio
Discussion
avec la patiente
Accepte
(N=4000)
R
A
N
D
Chimio
Pas de
Chimio
Refus -> suivi

Phase 3 : IMPACT

333 pts

I->IIIB

HR (+)

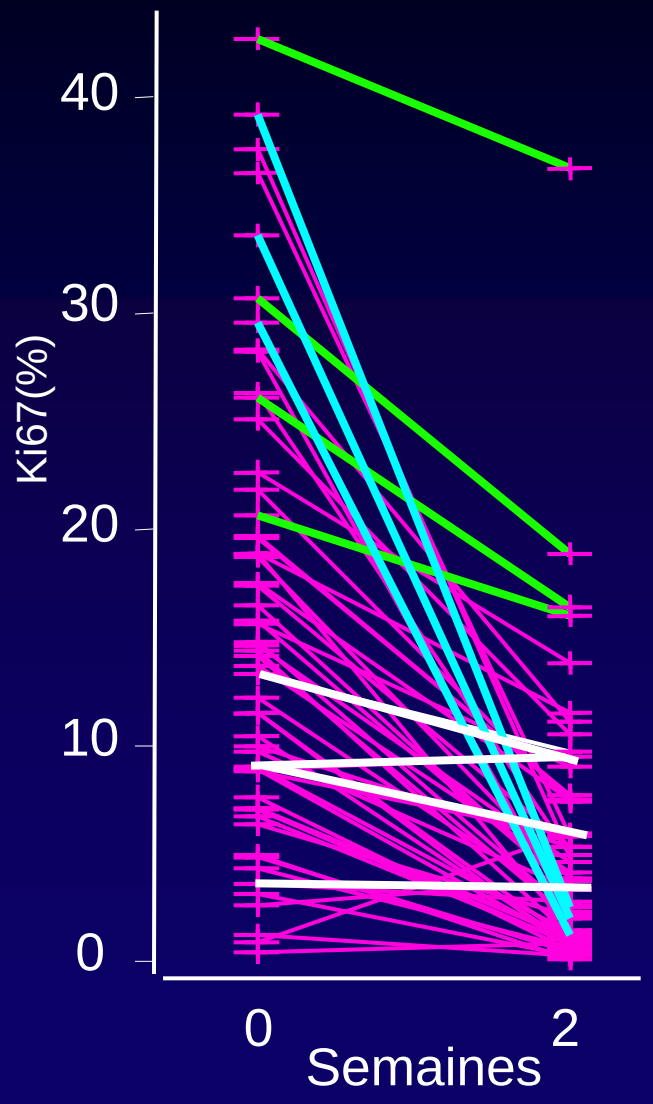


- Objectif principal : OR
- Objectifs secondaires: Ki67 2 w, BCS, OR in HER2+

Smith et al *JCO* 2005

IMPACT: % du Ki67
(J1 et après 2 semaines d' Anastrozole)

Information pronostique



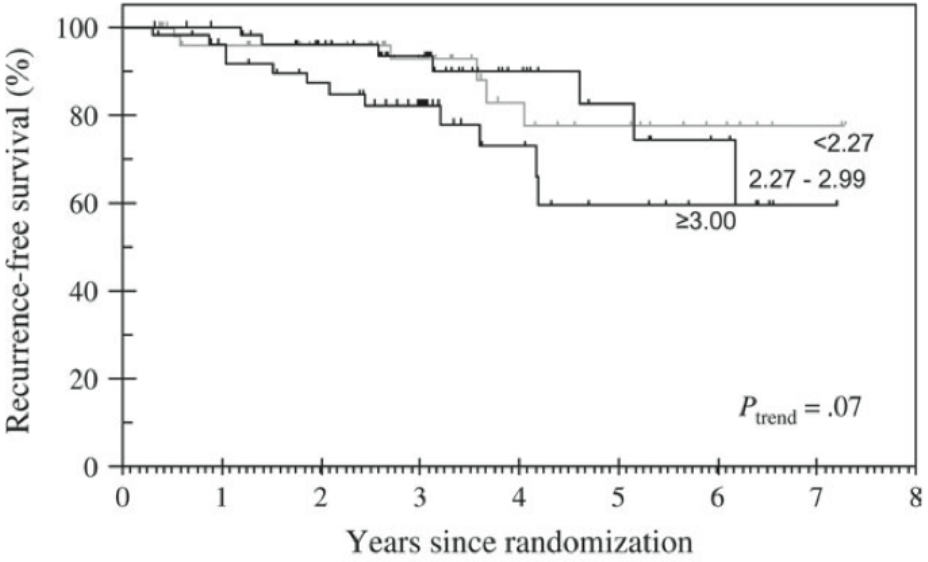
Intègre 2 informations:

- pronostique
- et predictive
  (la sensibilité a l'HT)

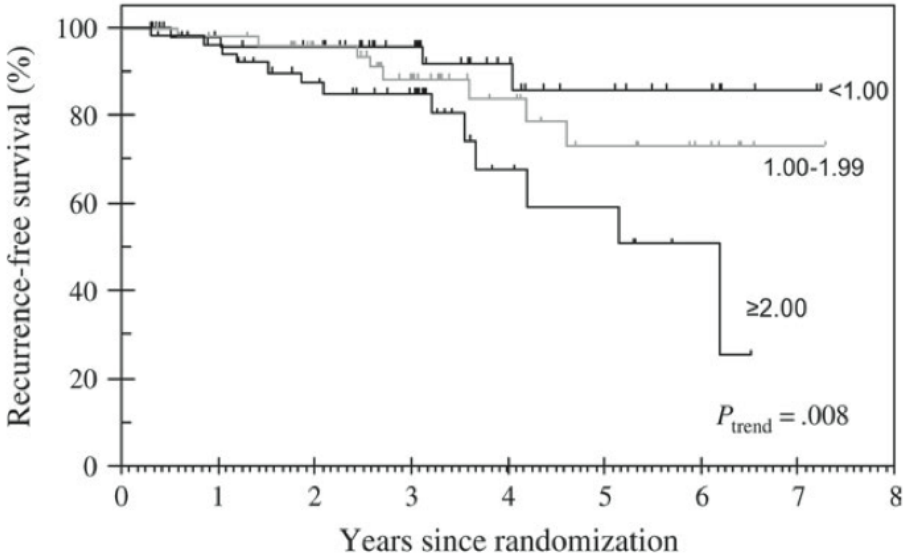
Ki67% après 2 semaines d'hormonothérapie

RFS according to tertiles of Ki67

Baseline



After 2 weeks



Multivariate* HR 1.09

Multivariate* **HR 1.95** (1.23-3.07) P=.004

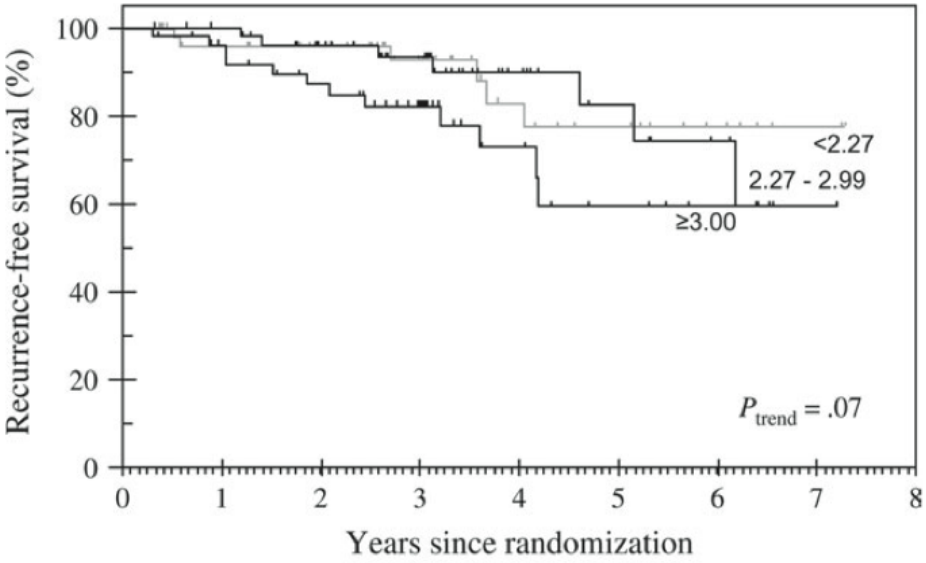
* Per 2.7 fold increase

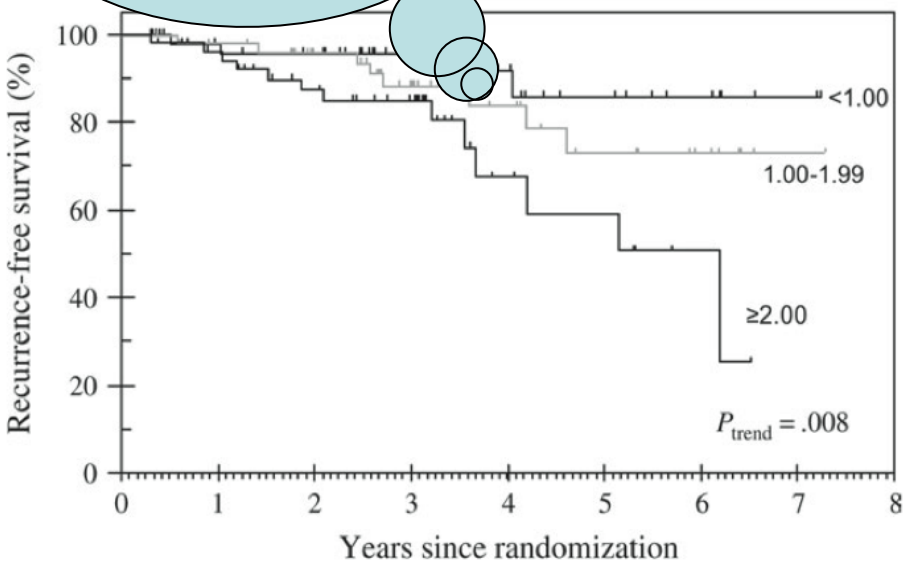
Dowsett et al *JNCI* 2007

Ki67% après

Peut-on identifier après 2 semaines d'HT, les pts qui vont en bénéficier le plus (SSR excellente) et n'ont pas besoin de chimiothérapie?

Baseline





Multivariate* HR 1.09

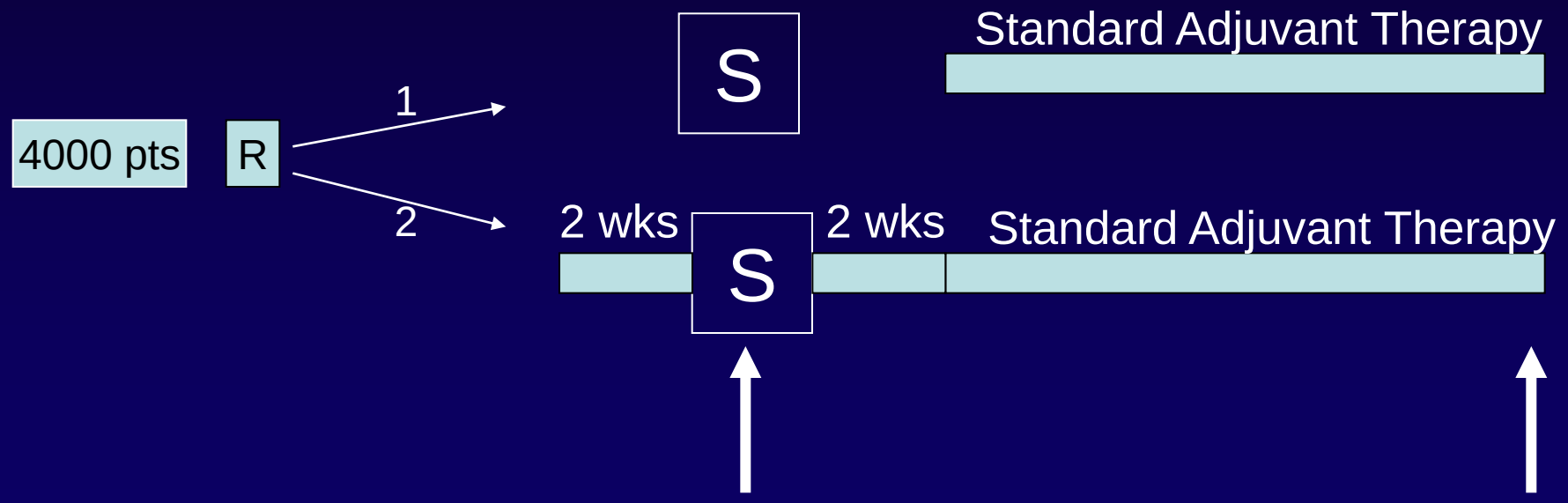
Multivariate* **HR 1.95** (1.23-3.07) P=.004

* Per 2.7 fold increase

Dowsett et al *JNCI* 2007

POETIC: Trial Design

Inclusion Criteria
- Postmenopausal.
- HR+ve (core biopsy)
- Adjuvant endocrine therapy indicated



Endpoints

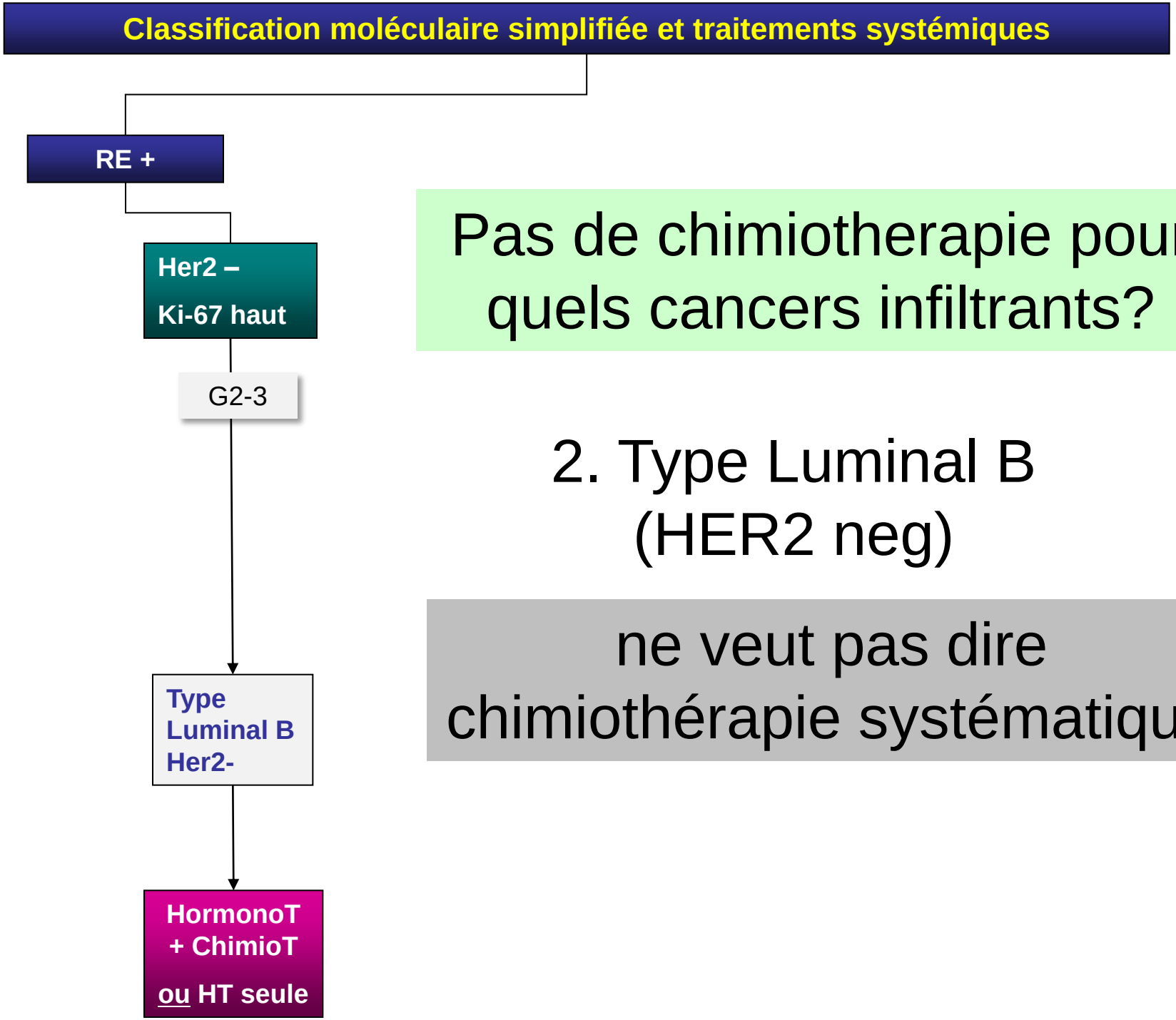
Ki67 molecular

RFS

Pas de chimiotherapie pour quels cancers infiltrants?

2. Type Luminal B (HER2-neg)

Risque faible (N-)	Selon les recommandations de St Gall 2011 la proposition de chimiothérapie dans les **Lum B** n'est pas systématique (ex:% de RH élevés et Grade 2)	N-neg: • OncotypeDx LOE I comme fact pronostique N- • A l'avenir - TailorX-> fact pred LOE1? - interet de Mammaprint (Mindact)?	• Emboles LV+ et/ou UPA/PAI1 haut n'est pas un fact. prédictif de réponse a la chimio et ne suffisent pas à justifier une chimio **(UPA LOE 1 pn mais pas pred)**
Risque moyen (N 1-3)		**N-pos: inclusion dans RxPONDER +++**	
Risque élevé (N >3)	Chimio		



Pas de chimiotherapie pour quels cancers infiltrants?

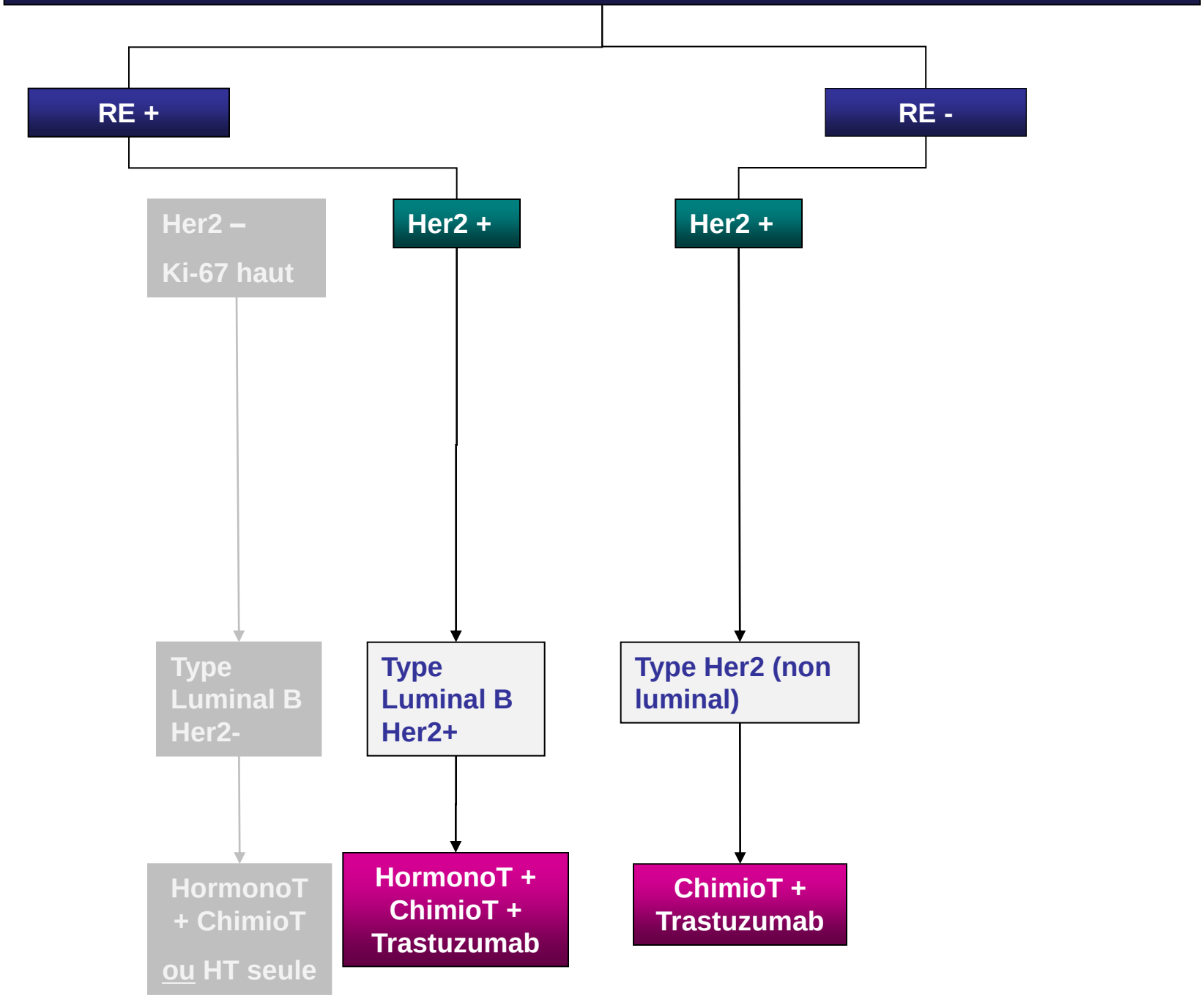
2. Type Luminal B (HER2 neg)

ne veut pas dire chimiothérapie systématique

La classification moléculaire simplifiée

1. Luminal A
2. Luminal B
   - HER2-négatif
   - HER2-positif
3. HER2-positif (non luminal)
4. Triple négatif
5. Types rares

Classification moléculaire simplifiée et traitements systémiques



Article de revue (The Lancet Oncology 2010)

Management of small HER2-positive breast cancers

Susana Banerjee, Ian E Smith

Editorial (J Clin Oncol 2009)

Refining Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: T Stands for Trastuzumab, Tumor Size, and Treatment Strategy

Harold J. Burstein and Eric P. Winer, *Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA*

Conférence (SFSPM 2011)

Surexpression de HER2 : un dictat?

P. Cottu

Pas de chimiothérapie pour quels cancers infiltrants?

2. Type Luminal B (HER2-pos) et 3. HER2-pos (non luminal)

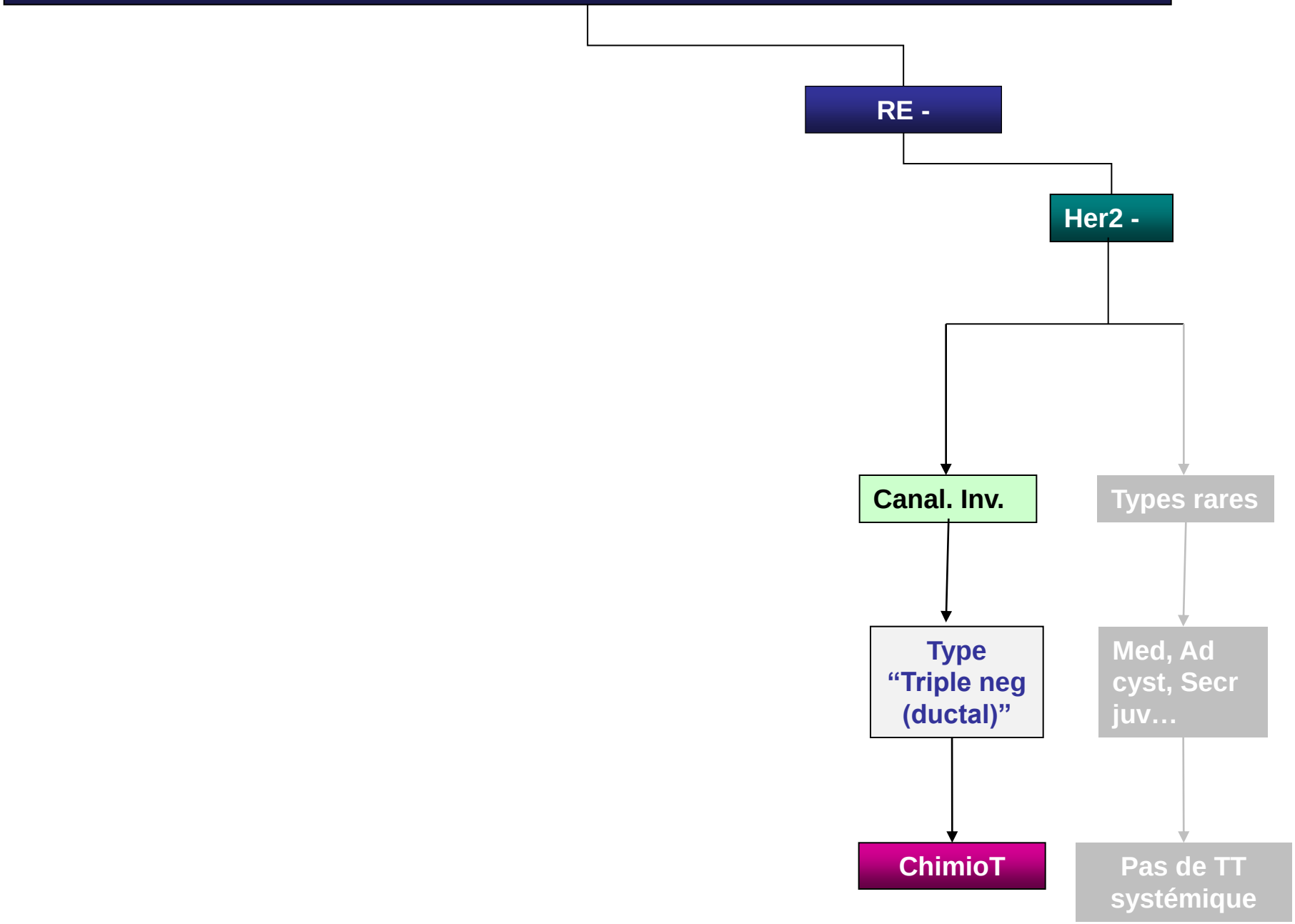
Risque faible (N-)	- pT1a: pas de chimio - pT1b,c: chimio « peu toxique » (+H concom.)*	• A l'avenir meilleure definition du groupe faible risque grace a Mammaprint? • Exemple: taxol hebdo x 12 + H -> H (total 1 an)**
Risque Moyen (N 1-3)	Chimio	
Risque élevé (N >3)	Chimio	

(*) Burstein H and Winner E, JCO 2009;27:5671-3
(**) ClinicalTrials.gov NCT00542451

La classification moléculaire simplifiée

1. Luminal A
2. Luminal B
   - HER2-négatif
   - HER2-positif
3. HER2-positif (non luminal)
4. Triple négatif
5. Types rares

Classification moléculaire simplifiée et traitements systémiques



Type triple négatif

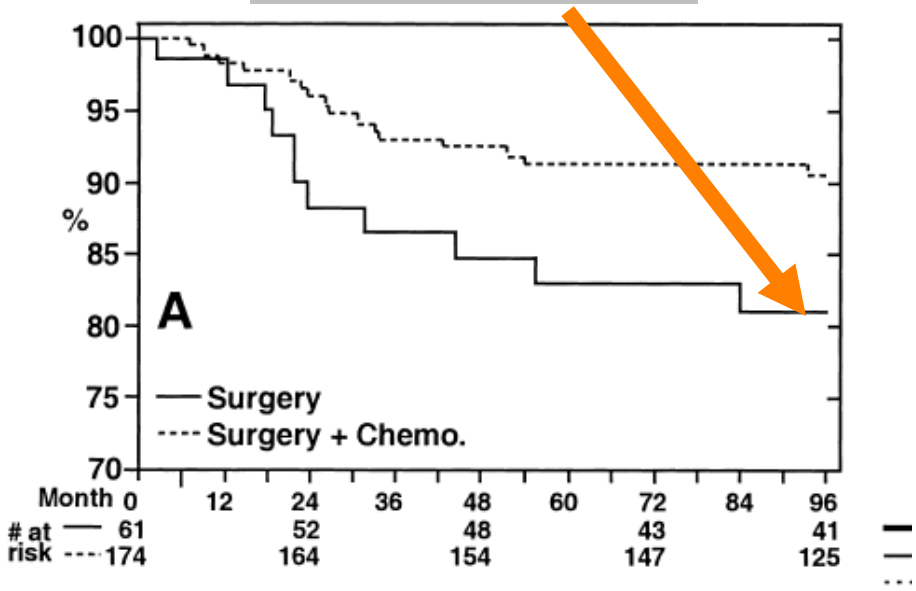
1. chimiosensibles

2. quel est le pronostic des pT1a-b et pN0?

ER neg

Incid. cumulée à 8 ans de rechutes à dist. ou loco-rég. sans ttt systémiq.

18%

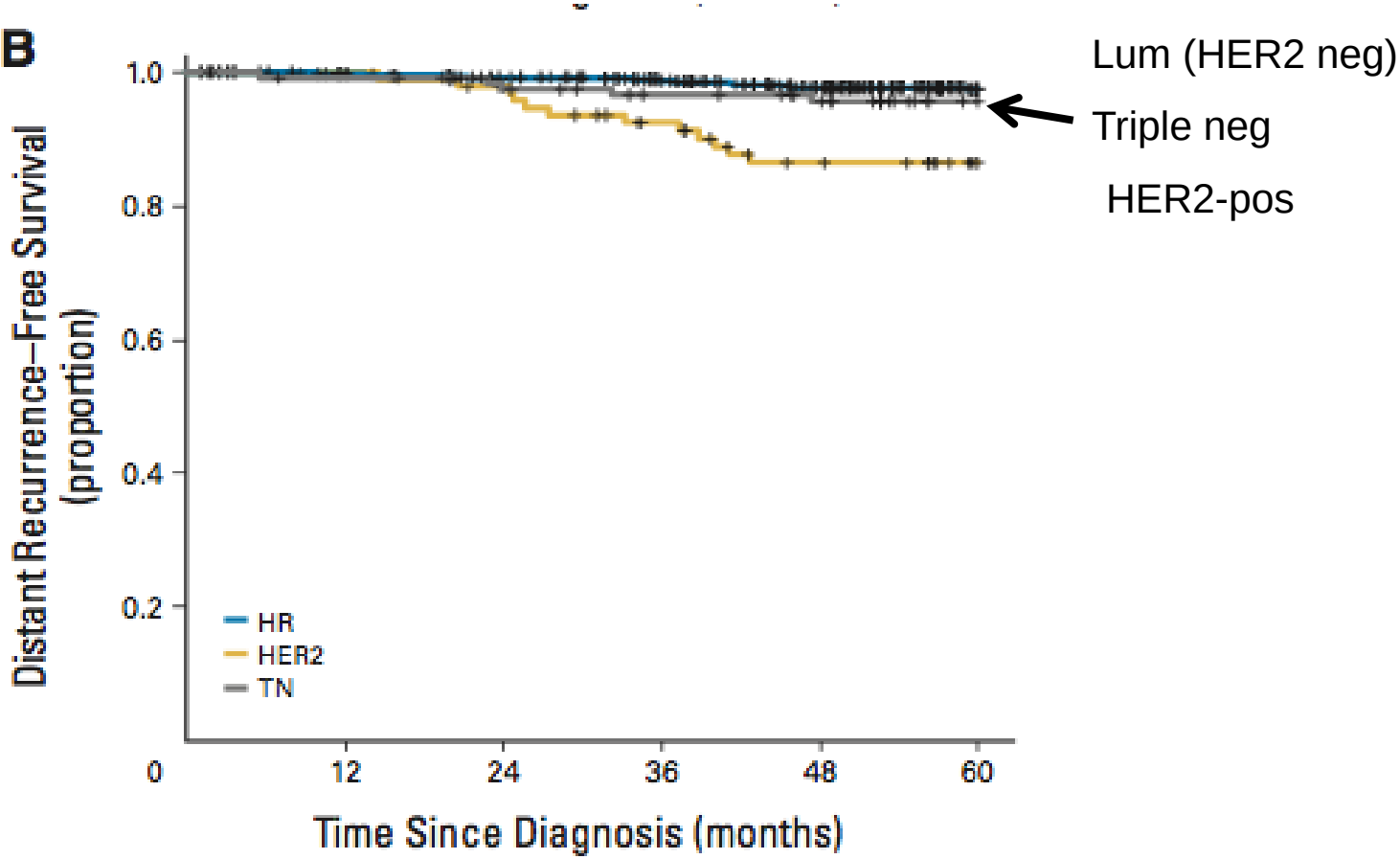


Fisher et al *J Natl Cancer Inst* 2001

Triple neg

- Petites séries retrospectives
- Rechutes à 5 ans : 10-15%
- Série Suédoise: 8% (avec chimio)
- pT1a < 5%

Evans J Med Screen 2007; Kaplan Breast J 2009; Park BCRT 2010; Lai EJSO 2011



« triple négatif » n'est pas synonyme de « mauvais pronostique »

Gonzales-Angulo et al *JCO* 2009

Pas de chimiothérapie pour quels cancers infiltrants?

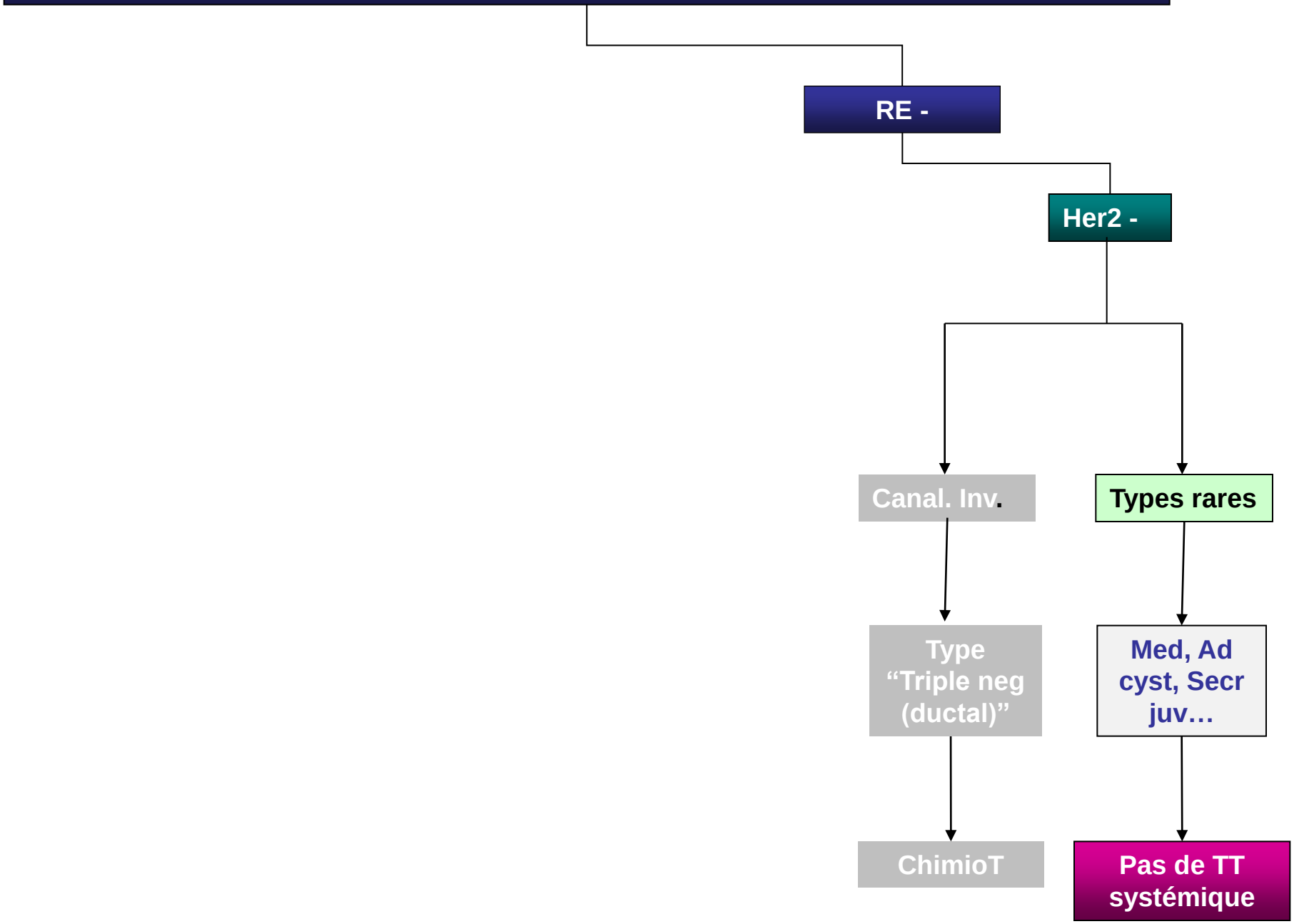
4. Type triple négatif (ductal)

Risque faible (N-)	• pT1a: pas de chimio • pT1b,c: chimio	Interet de Mammaprint? pT1b,c: zone de gris
Risque Moyen (N 1-3)	Chimio	
Risque élevé (N >3)	Chimio	

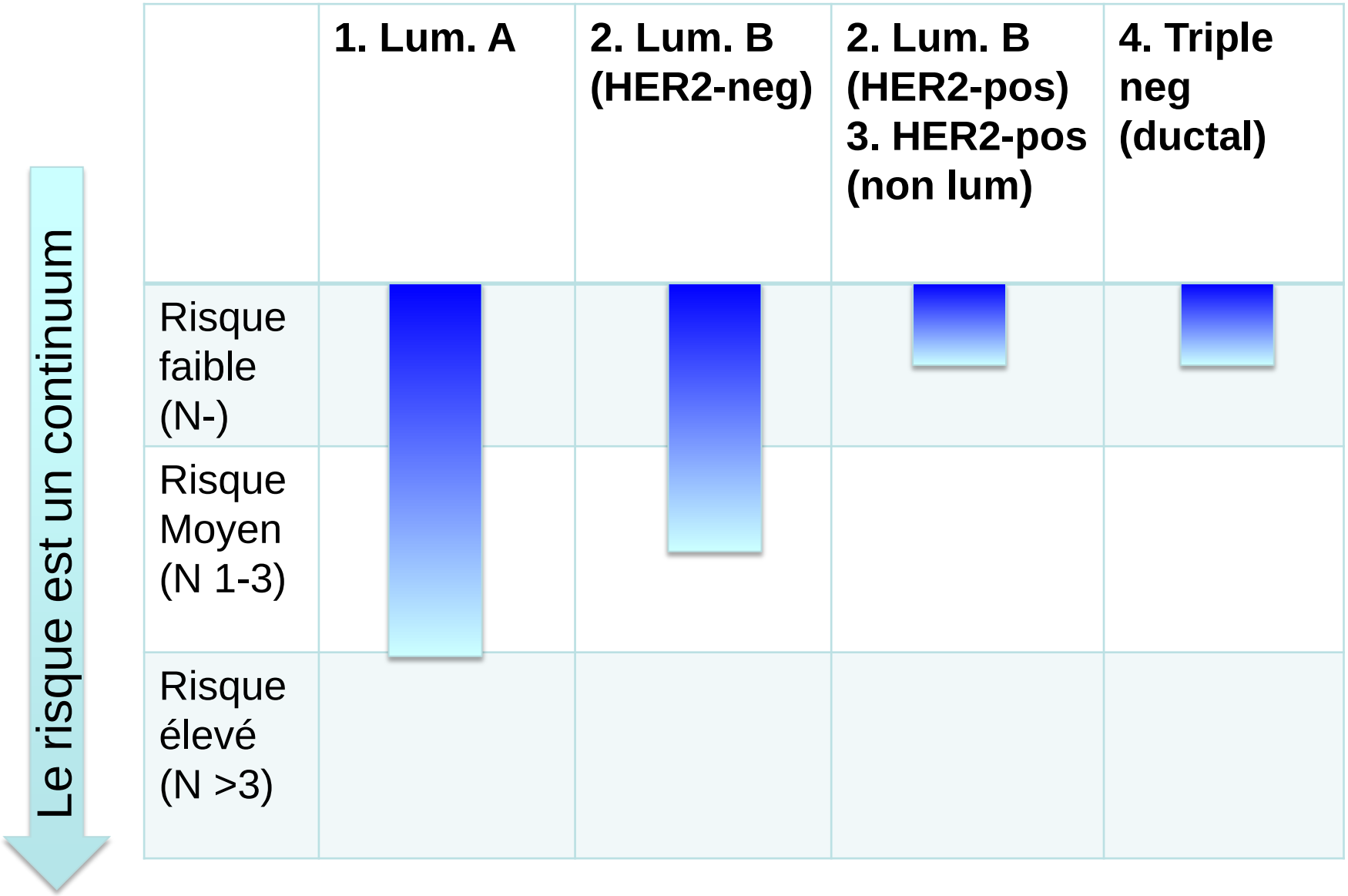
La classification moléculaire simplifiée

1. Luminal A
2. Luminal B
   - HER2-négatif
   - HER2-positif
3. HER2-positif (non luminal)
4. Triple négatif
5. Types rares

Classification moléculaire simplifiée et traitements systémiques



Pas de chimiothérapie pour quels cancers infiltrants?

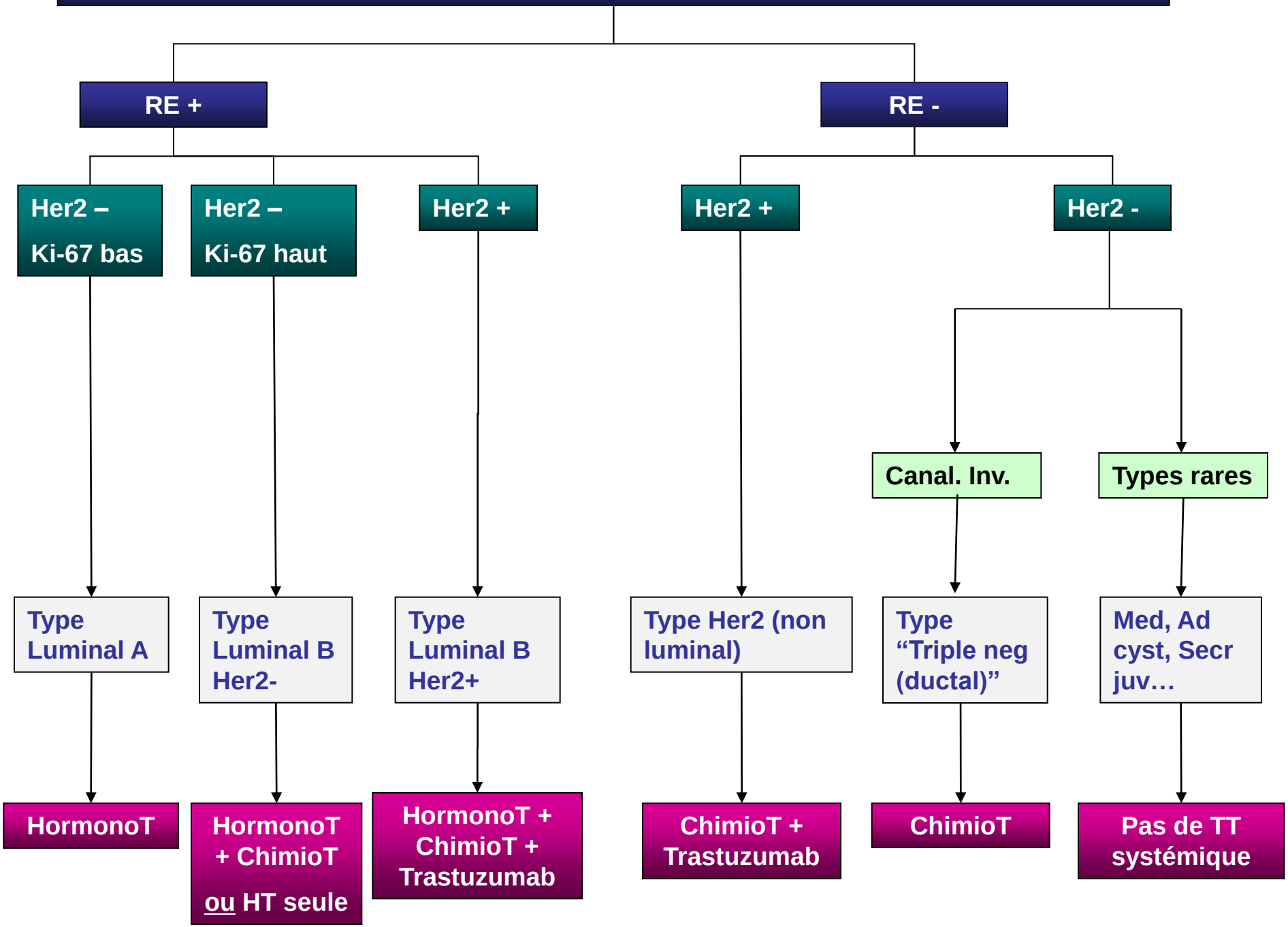


Ce que vous pourriez retenir…

- La classification moléculaire simplifiée (St Gall -> St Paul?)
- Luminal B ne veut pas dire chimio. systématique
- N+ ne veut pas dire chimio. systématique
- Moins de « facteurs pronostiques » et plus de biologie
- La desescalade raisonnée est en route

Backup

Classification phénotypique des cancers du sein et traitements systémiques



(2) Impact sur le choix des traitements adjuvants

Groupes	Traitement syst.	Commentaires
« Luminal A »	HT seule	• Chimio si >3N+ (majorité du panel) • « lack of complete consensus on the threshold indication for inclusion of chemo for pts with Lum A or B (Her2 neg) » • Interet de Oncotype fact PRED de réponse
« Luminal B (HER2 negatif)»	HT +/- Chimio	
« Luminal B (HER2 positif) »	Chimio + HT + T	Trastu. et pT1apN0: non Trastu. et pT1b: oui (79%)
« HER2 positif (non luminal) »	Chimio + T	Taxanes et anthra.
« Triple negatif (ductal) »	Chimio	Platine : non Taxanes, anthra, alkyl: oui
Types histologiques rares		
Endocrine responsive	HT seule	Lob. pleomorphe -> Chimio
Endoc nonresponsive	Chimio	Pas de Chimio: medull., adenoid cystiq., juv. Secret. (si N0)

(1) Classification moléculaire simplifiée

4 types moléculaires principaux et types histologiques rares

« Intrinsic subtype »	Définition pour la pratique	Commentaires
Luminal A	1. « Luminal A » - RE et/ou RPg positifs - HER2 négatif - Ki67 bas (<14%)	Cut-off Ki67 dérivé du PAM50 (1) RE positifs > 1% Importance du contrôle de qualité (2, 3)
Luminal B	2.1 « Luminal B (HER2 negatif) - RE et/ou RPg positifs - Ki67 élevé 2.2 « Luminal B (HER2 positif) - RE et/ou RPg positifs - Ki67 élevé	Importance du contrôle de qualité (4) Définition (5)
Erb-B2 overexpression	3. « HER2 positif (non luminal) » - RE et RPg négatifs	
Basal-like	4. « Triple négatif (ductal) » - RE et RPg négatifs - HER2 négatif	Cytokeratines non recommandées Triple nég - 80% basal-like - 20% types histo rares à reconnaitre: medull., adenoid cystiq.
	5. Types histologiques rares Groupe RH positifs Groupe RH negatifs	Bon pn: tubular, cribriform/mv: lobul pleo Bon pn: medull., adenoid cystiq., juv. Secret.

(1) Cheang et al JNCI 2009; (2) Hammond et al JCO 2010; (3) Dowsett et al JNCI 2011; (4) Wolff et al JCO 2007 (5) Hammond et al JCO 2011