

CICLADES : Suivi des mutations des gènes *ESR1*, *PIK3CA* et *AKT1* sur ADN tumoral circulant en vie réelle chez des patientes présentant un cancer du sein avancé en cours d'hormonothérapie - Etude en cours

UNICANCER



www.icl-lorraine.fr

V Massard (1), A Harlé (2,5), J Salleron (3), L Uwer (1), A Lesur (4), J L Merlin (2,5)

(1) Département d'oncologie médicale, (2) Unité de Biologie des Tumeurs, (3) Biostatistiques, (4) Responsable du parcours sein Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 Avenue de Bourgogne, 54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY, France
(5) CNRS UMR7039 CRAN - Université de Lorraine

L'hormonorésistance acquise constitue l'un des défis majeurs dans le traitement du cancer du sein avancé exprimant le récepteur aux oestrogènes et sans surexpression de HER2. Les **mutations activatrices du gène *ESR1*** affectant le domaine de liaison du ligand ont récemment été identifiées comme l'un des mécanismes principaux de résistance aux anti-aromatases. (1) Ces mutations peuvent être recherchées sur des prélèvements biopsiques mais également sur ADN tumoral circulant.

Objectif principal : Etablir la prévalence des mutations activatrices du gène *ESR1* affectant le domaine de liaison du ligand, depuis l'instauration de l'hormonothérapie jusqu'à progression ou jusqu'à la fin du suivi

Objectifs secondaires :

- Etablir la prévalence des mutations des gènes *PIK3CA* et *AKT1* depuis l'instauration de l'hormonothérapie jusqu'à progression ou jusqu'à la fin du suivi.
- Etablir la prévalence des autres mutations des gènes *ESR1* depuis l'instauration de l'hormonothérapie jusqu'à progression ou jusqu'à la fin du suivi.
- Evaluer l'impact des mutations des gènes *ESR1*, *PIK3CA* et *AKT1* sur la survie sans progression durant les 24 premiers mois de l'hormonothérapie.
- Etudier le statut mutationnel avant et après hormonothérapie d'un panel de gènes d'intérêt dans le cancer du sein avancé depuis l'instauration de l'hormonothérapie jusqu'à progression ou jusqu'à la fin du suivi.

Population : Cette étude concerne les patientes présentant un cancer du sein confirmé histologiquement avec expression du récepteur aux oestrogènes, sans surexpression de HER2, métastatique ou localement avancé inaccessible à un traitement à visée curative et qui n'a pas encore été traité. Une hormonothérapie adjuvante préalable et / ou une chimiothérapie adjuvante est autorisée si suspendue plus de 12 mois avant l'évolution métastatique. Une indication d'hormonothérapie exclusive en première ligne thérapeutique doit avoir été retenue.

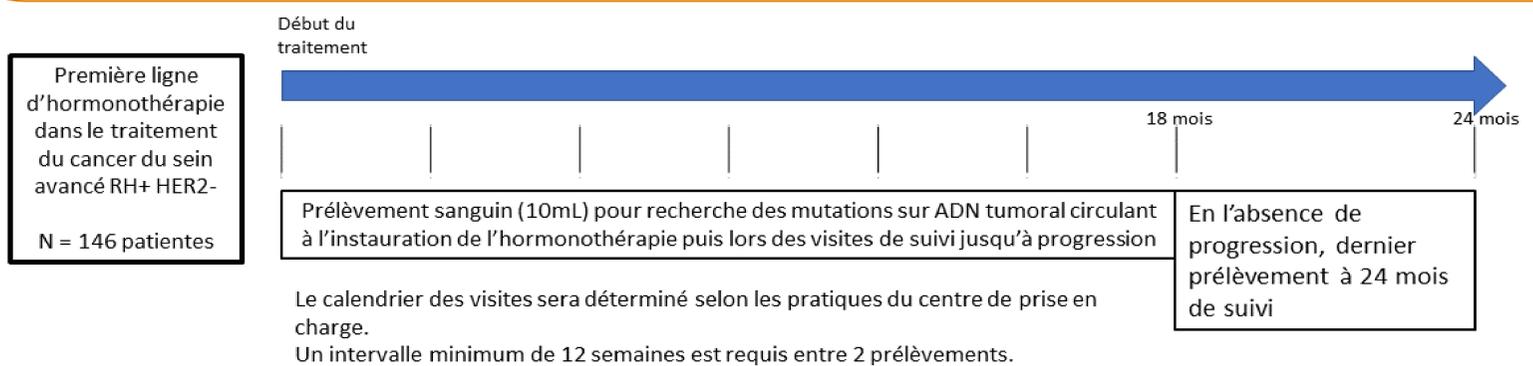
L'inclusion de 146 patientes prises en charge dans 6 à 10 centres de l'Est de la France est prévue.

Méthodes : Des prélèvements sanguins seront réalisés au cours du suivi des patientes selon les pratiques du centre de prise en charge avec un intervalle minimum de 12 semaines entre deux prélèvements.

L'analyse du profil mutationnel des gènes *ESR1*, *PIK3CA*, *AKT1* et des autres gènes d'un panel d'intérêt dans les tumeurs solides sera réalisée par séquençage de nouvelle génération (NGS) sur ADN tumoral circulant des prélèvements obtenus avant instauration de l'hormonothérapie, lors des visites de suivi et lors de la progression. Cette méthode permettra de mettre en évidence la présence de mutations situées hors des hotspots habituellement analysés en *digital droplet PCR*. L'utilisation d'une technologie NGS avec barcoding moléculaire et analyse bio-informatique adaptée, permettra d'atteindre une sensibilité comparable à celle de la *digital droplet PCR* ($<10^{-3}$).

La prescription de l'hormonothérapie ne sera en aucun cas affectée ou modifiée par les résultats obtenus.

Analyse statistique : La prévalence des mutations (*ESR1*, *PIK3CA*, *AKT1* et autres gènes du panel) sera décrite par fréquence et son intervalle de confiance à 95% avec la méthode de Clopper-Pearson. L'impact de la présence de chaque mutation sur la survie sans progression sera étudié par un modèle de Cox.



Plan de l'étude

Objectif principal:
Déterminer la prévalence des mutations du gène *ESR1*

CirCuLating Dna ESR1 mutation detection : CICLADES

Perspectives

La recherche des mutations du gène *ESR1* sur ADN tumoral circulant a jusqu'à présent principalement reposé sur des explorations ciblées par droplet digital PCR ou BEAMing. Dans cette étude, l'emploi du séquençage de nouvelle génération, s'appuyant sur les dernières mises au point concernant cette technique (2,3), permettra l'exploration de l'ensemble du gène *ESR1* et non pas seulement des hotspots mutationnels du domaine de liaison du ligand.

Références :

1. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. *ESR1* mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jun 30;12(10):573–83.
2. Pécuchet N, Rozenholc Y, Zonta E, Pietraz D, Didelot A, Combe P, et al. Analysis of Base-Position Error Rate of Next-Generation Sequencing to Detect Tumor Mutations in Circulating DNA. *Clin Chem*. 2016 Nov;62(11):1492–503.
3. Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, Kurtz DM, Chabon JJ, Scherer F, et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol*. 2016 Mar 28;34(5):547–55

Cette étude bénéficie du soutien financier d'AstraZeneca.