



Les signatures génomiques : quel impact pour les patientes ?

Fabrice André

Institut Gustave Roussy

Villejuif

Non abordé

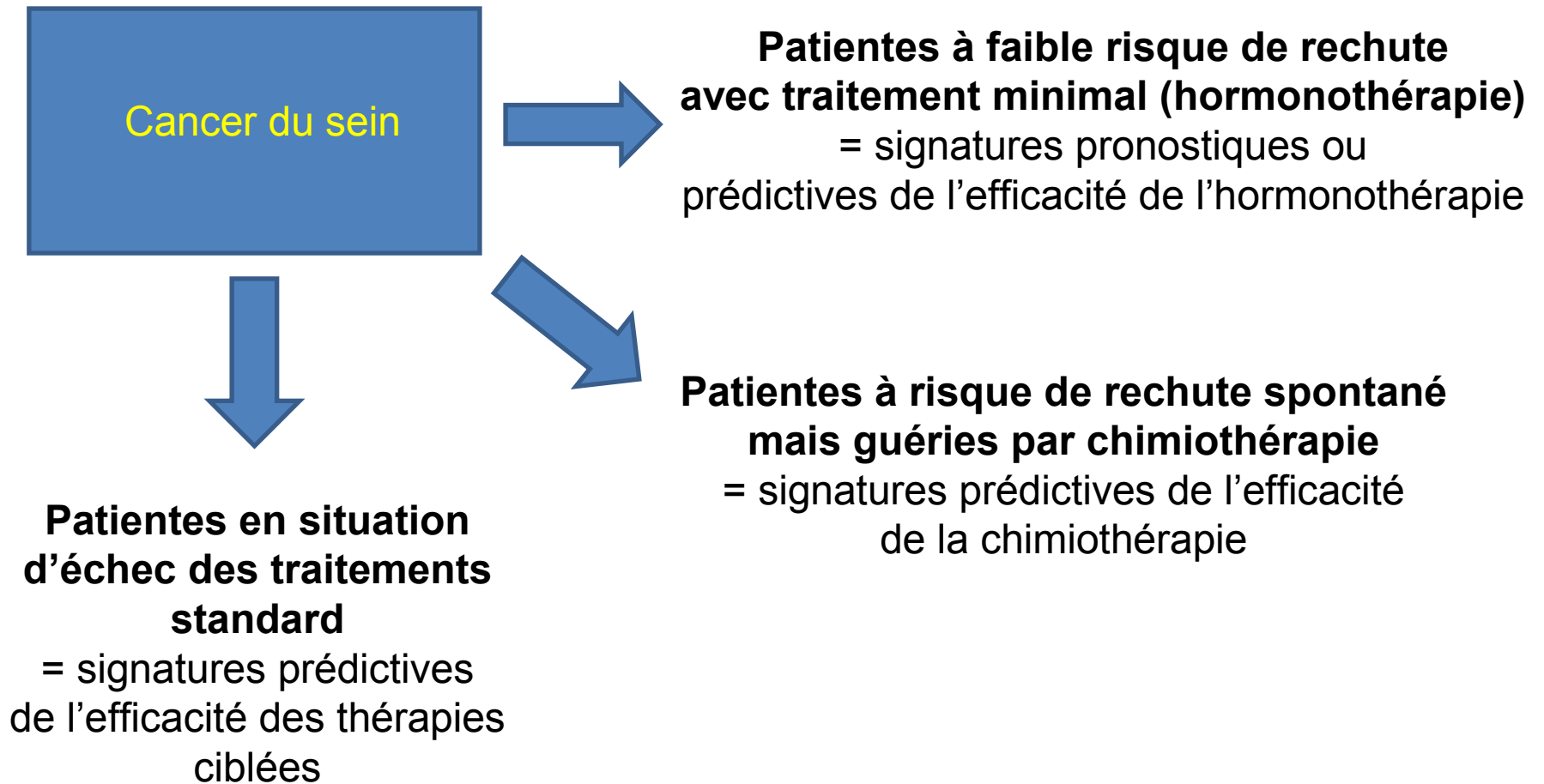
- Impact technologique : apport en terme de fiabilité des tests et d'évolutivité des technologies

Signatures génomiques

- Quels sont les performances ?
- Qu'est ce que ca apporte de plus par rapport au standard ?

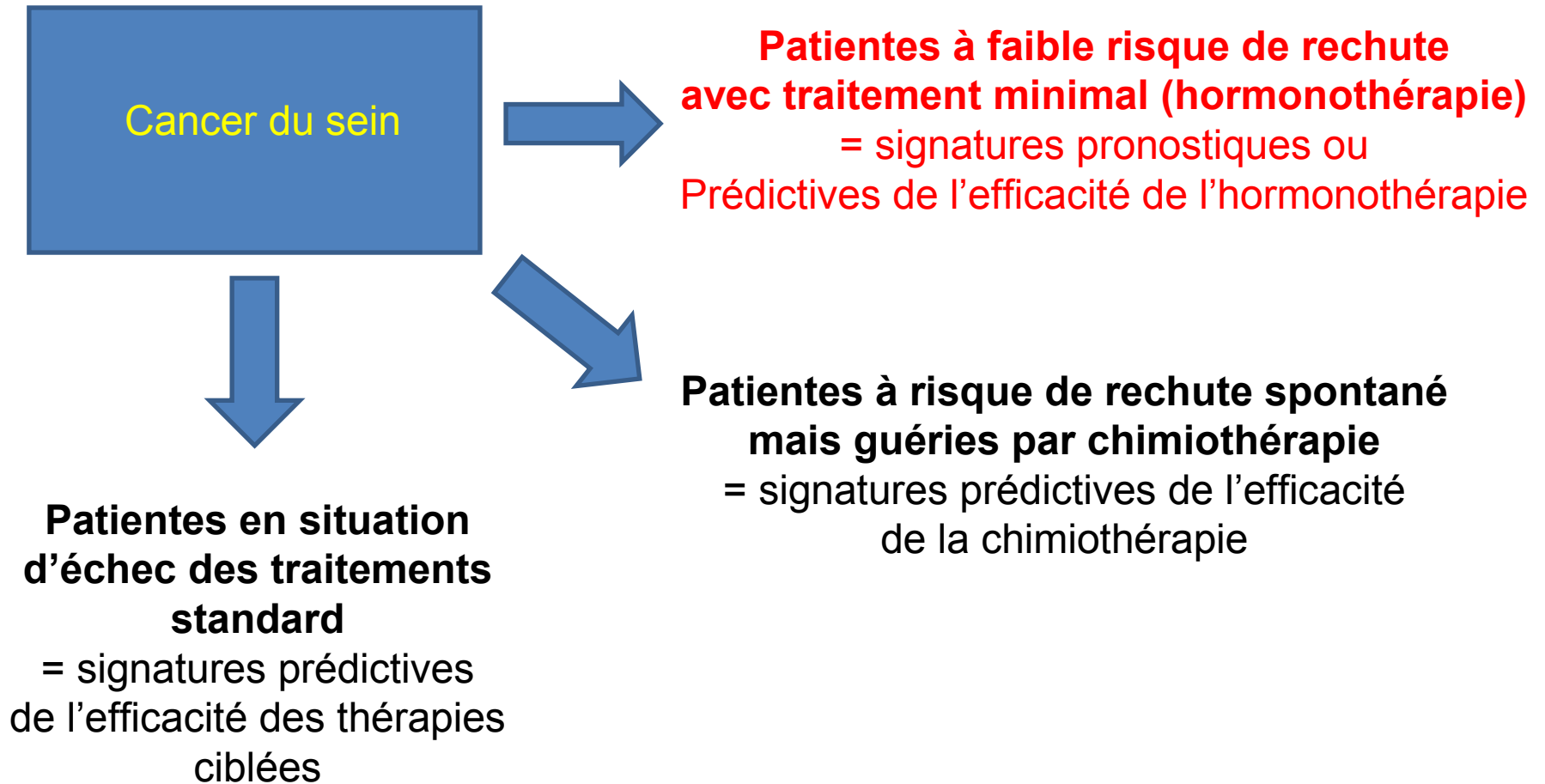
Cancer du sein / traitements médicaux :

3 populations à prédire



Cancer du sein / traitements médicaux :

3 populations à prédire



Signatures génomiques pronostiques:
chez qui éviter une chimiothérapie adjuvante ?

- M a m m a p r i n t® (7 0 g è n e s)
- O n c o t y p e D X® (r e c u r r e n c e s c o r e)
- M a p q u a n t® (g r a d e g é n o m i q u e)



Objectif: identifier une population
présentant un risque de rechute
suffisamment faible pour ne pas
nécessiter de chimiothérapie adjuvante

P e r f o r m a n c e s

M a m m a p r i n t®

Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer

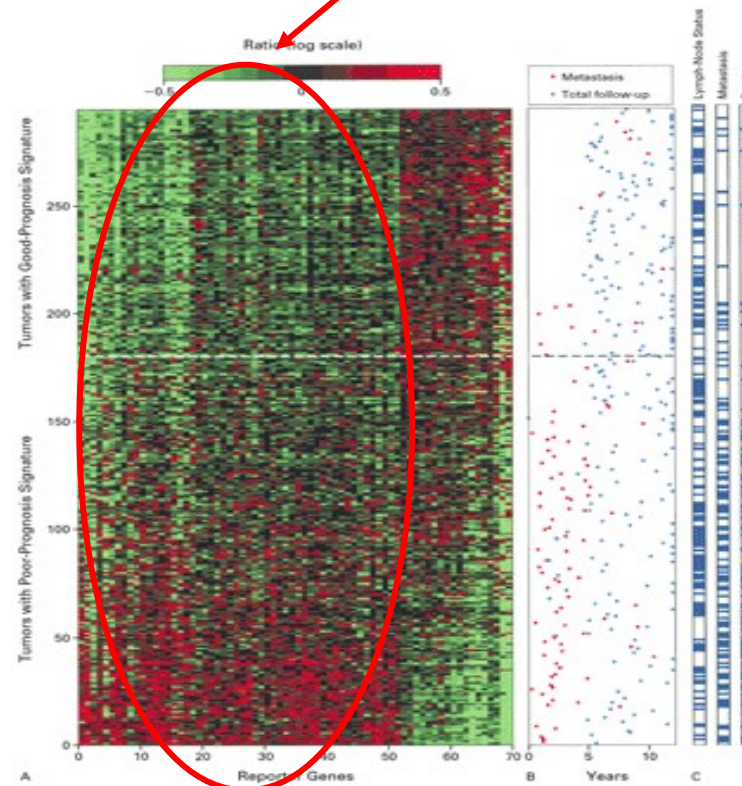
Laura J. van 't Veer^{*,†}, Hongyue Dai^{†,‡}, Marc J. van de Vijver^{*,†},
Yudong D. He[‡], Augustinus A. M. Hart^{*}, Mao Mao[‡], Hans L. Peterse^{*},
Karin van der Kooy^{*}, Matthew J. Marton[‡], Anke T. Witteveen^{*},
George J. Schreiber[‡], Ron M. Kerkhoven^{*}, Chris Roberts[‡],
Peter S. Linsley[‡], René Bernards^{*} & Stephen H. Friend[‡]

^{*} Divisions of Diagnostic Oncology, Radiotherapy and Molecular Carcinogenesis
and Center for Biomedical Genetics, The Netherlands Cancer Institute,
121 Plesmanlaan, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands

[‡] Rosetta Inpharmatics, 12040 115th Avenue NE, Kirkland, Washington 98034,
USA

[†] These authors contributed equally to this work

Découverte: mise en évidence d'une signature de 70
gènes dont la combinaison prédit de façon optimale
un risque métastatique de plus de 10% dans les 5
ans



Performances Mamm print: Validation I

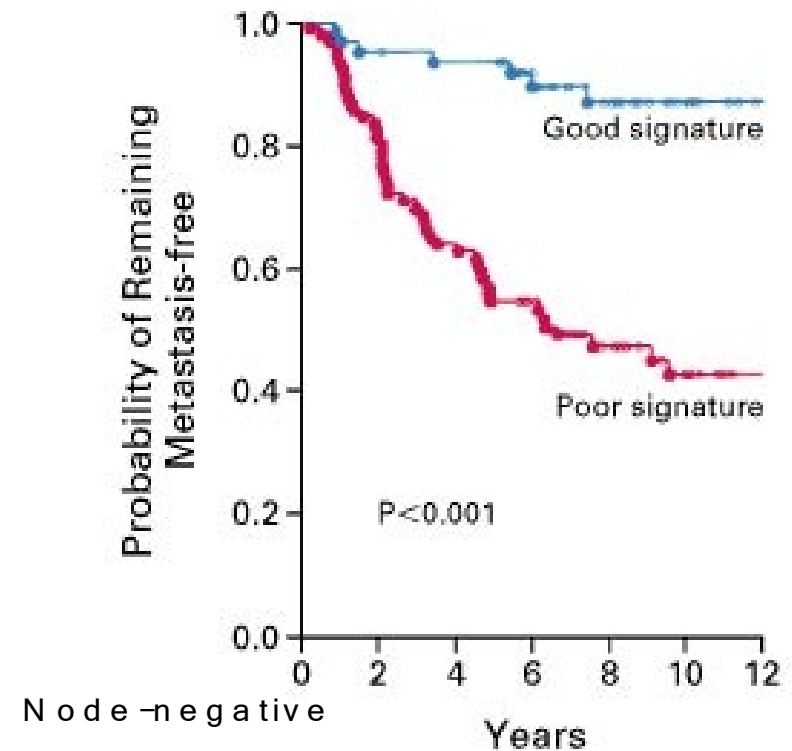
TABLE 4. MULTIVARIABLE PROPORTIONAL-HAZARDS ANALYSIS OF THE RISK OF DISTANT METASTASES AS A FIRST EVENT.

VARIABLE	HAZARD RATIO (95% CI)*	P VALUE
Poor-prognosis signature (vs. good-prognosis signature)	4.6 (2.3–9.2)	<0.001
Age (per 10-yr increment)	0.73 (0.50–1.06)	0.10
Lymph-node status (per positive node)	1.13 (1.03–1.24)	0.01
Diameter of tumor (per cm)	1.56 (1.22–2.0)	<0.001
Tumor grade		0.54
Grade 2 (vs. grade 1)	1.35 (0.61–3.0)	
Grade 3 (vs. grade 1)	1.03 (0.44–2.4)	
Vascular invasion		0.05
1–3 Vessels (vs. 0 vessels)	0.66 (0.30–1.44)	
>3 Vessels (vs. 0 vessels)	1.65 (0.98–2.8)	
Estrogen-receptor expression (per point)†	0.86 (0.56–1.31)	0.48
Mastectomy (vs. breast-conserving therapy)	1.27 (0.79–2.0)	0.32
Chemotherapy (vs. no chemotherapy)	0.37 (0.20–0.66)	<0.001
Hormonal treatment (vs. no hormonal treatment)	0.62 (0.29–1.34)	0.23

*CI denotes confidence interval.

†The log ratio of estrogen-receptor expression was used as a continuous variable.

A Gene-Expression Profiling

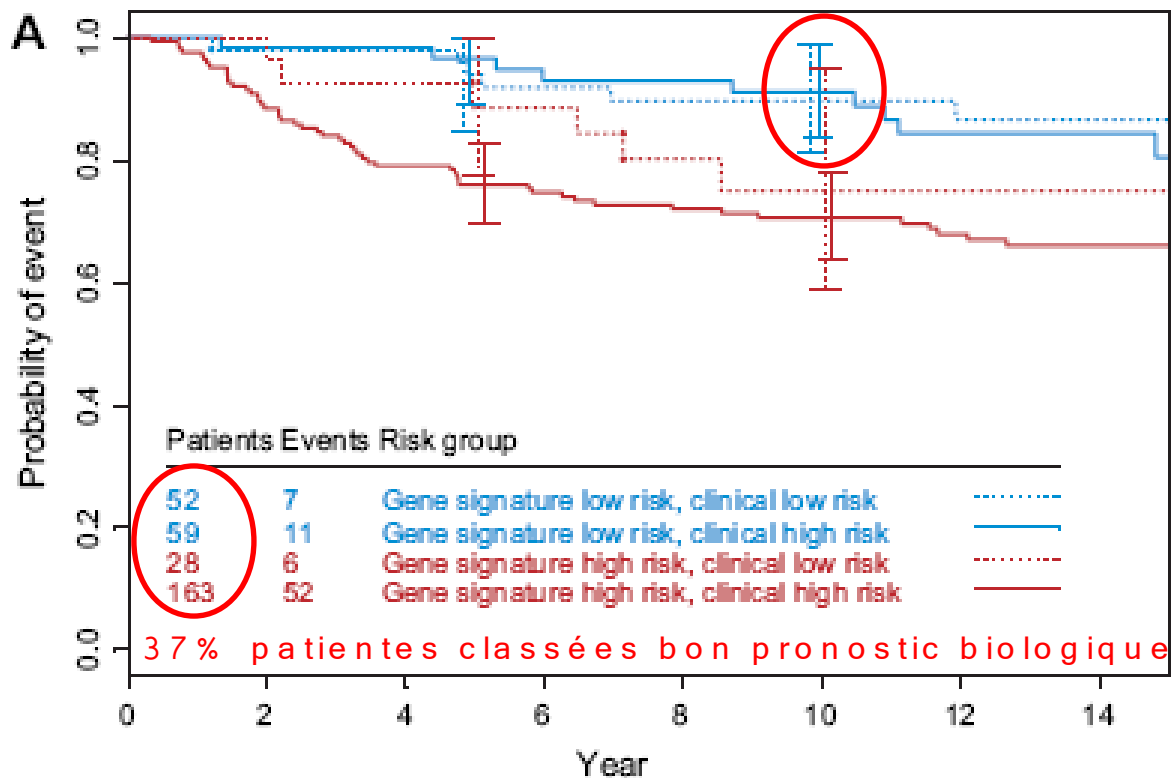


No. AT RISK

Good signature	60	57	54	45	31	22	12
Poor signature	91	72	55	41	28	17	9

Performances Mammairint: Validation II

Survie sans métastase



R é s u m é M a m m a p r i n t

- 6 études rétrospectives hors essais thérapeutiques
- Facteur pronostic significatif indépendant pour tous cancers du sein N – et 1 –3 N +
- Hazard ratio : 3 –5
- Prédit surtout les métastases survenant les 5 ères années
- Identifie environ 30 –40 % de patientes de bon pronostic
- Nécessite tissu congelé

Oncotype DX® : Caractéristiques

Oncotype DX™ 21-Gene Recurrence Score (RS) Assay

16 Cancer and 5 Reference Genes From 3 Studies

PROLIFERATION

Ki-67
STK15
Survivin
Cyclin B1
MYBL2

ESTROGEN

ER
PR
Bcl2
SCUBE2

$$\begin{aligned} \text{RS} = & + 0.47 \times \text{HER2 Group Score} \\ & - 0.34 \times \text{ER Group Score} \\ & + 1.04 \times \text{Proliferation Group Score} \\ & + 0.10 \times \text{Invasion Group Score} \\ & + 0.05 \times \text{CD68} \\ & - 0.08 \times \text{GSTM1} \\ & - 0.07 \times \text{BAG1} \end{aligned}$$

GSTM1

BAG1

INVASION

Stromelysin 3
Cathepsin L2

CD68

HER2

GRB7
HER2

REFERENCE

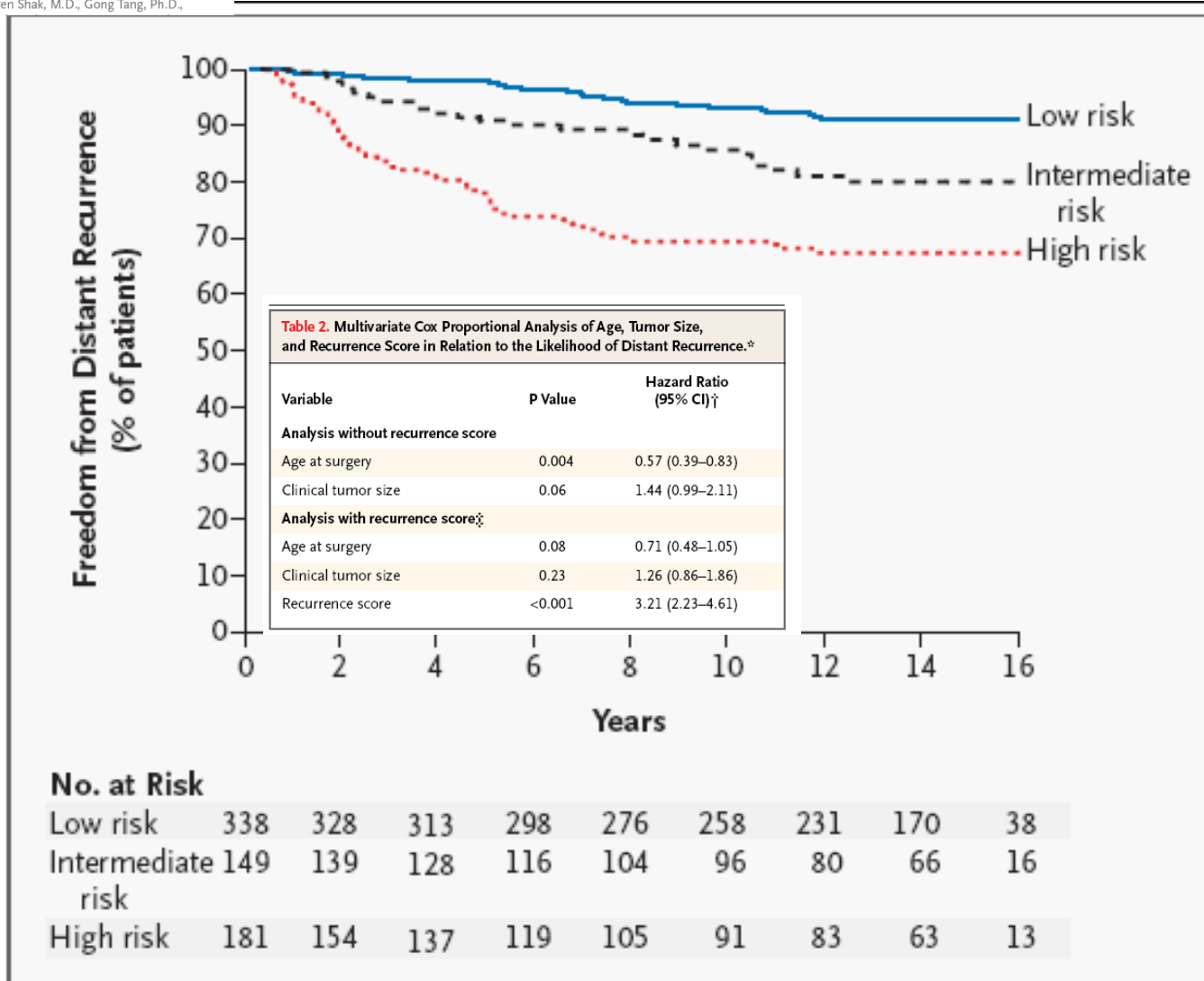
Beta-actin
GAPDH
RPLPO
GUS
TFRC

Category	RS (0-100)
Low risk	RS <18
Int risk	RS >18 and <31
High risk	RS >31

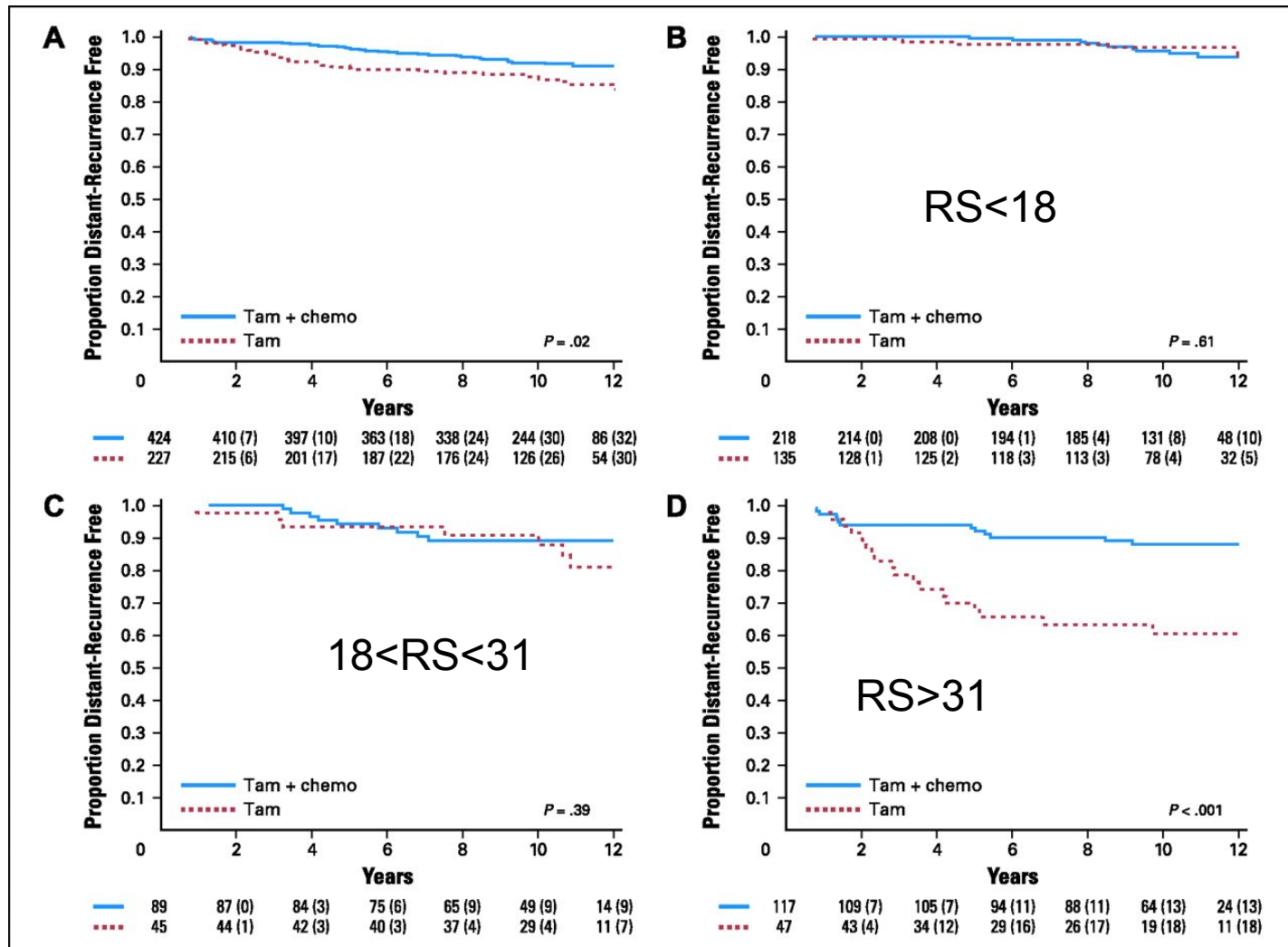
Oncotype DX: Validation I: patientes RE + (NSABP-B14)

A Multigene Assay to Predict Recurrence
of Tamoxifen-Treated, Node-Negative
Breast Cancer

Soonmyung Paik, M.D., Steven Shak, M.D., Gong Tang, Ph.D.,



Oncotype DX: Validation II (NSABP-B20)

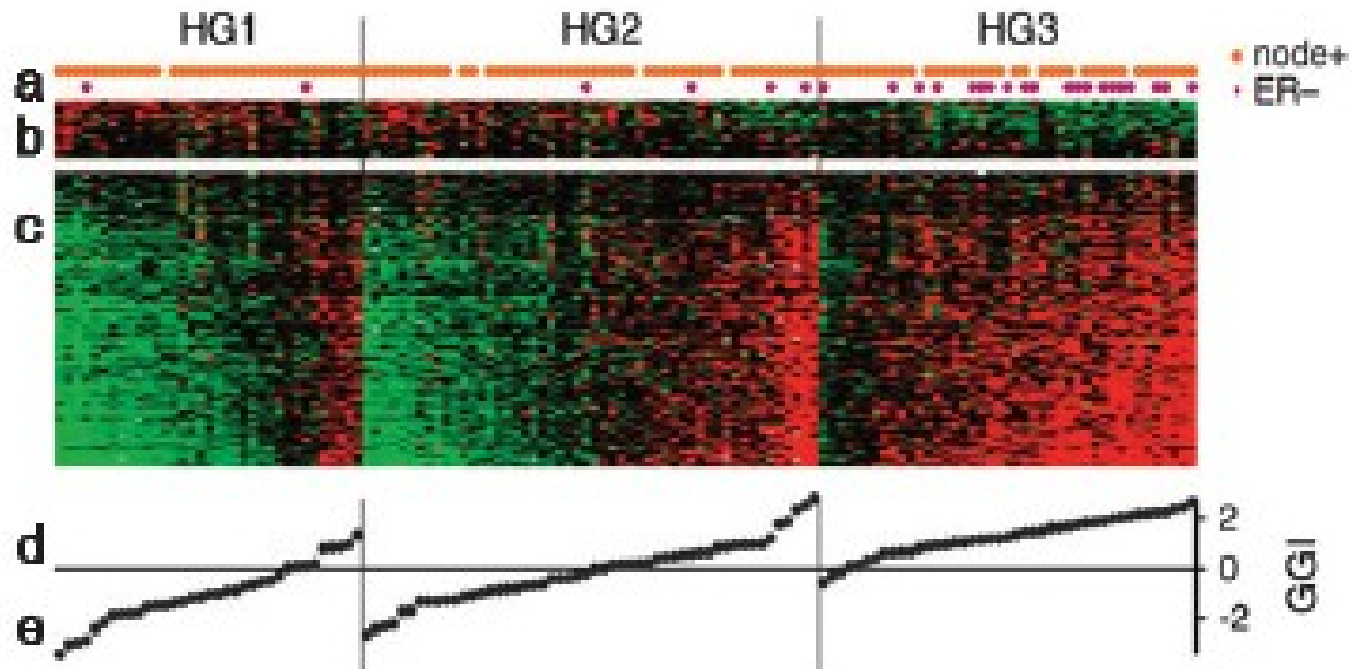


Oncotype : Résumé des données

- 6 études rétrospectives (4 études issues d'essais randomisés) totalisant plus de 2500 patientes :
 - *NSABP-B14 (NEJM, 04), NSABP-B20 (JCO, 06), Etude Kaiser (Breast Cancer Res), SWOG-8814 (SABCS, 07), Trans ATAC (SABCS, 08), Etude Japonaise (ASCO breast, 09)*
- Score pour patientes RH+ uniquement, sur paraffine
- Données concordantes :
 - Environ 30% des patientes sont classées low risk
 - Le risque de rechute à 10 ans est <10% en cas de score « low risk »
- Données sur la valeur prédictive de l'efficacité de la chimiothérapie nécessitent confirmation avec des chimiothérapies de 3^{ème} génération

Grade Génomique (Mapquant®)

97 gènes pour prédire le grade moléculaire (faible vs élevé)

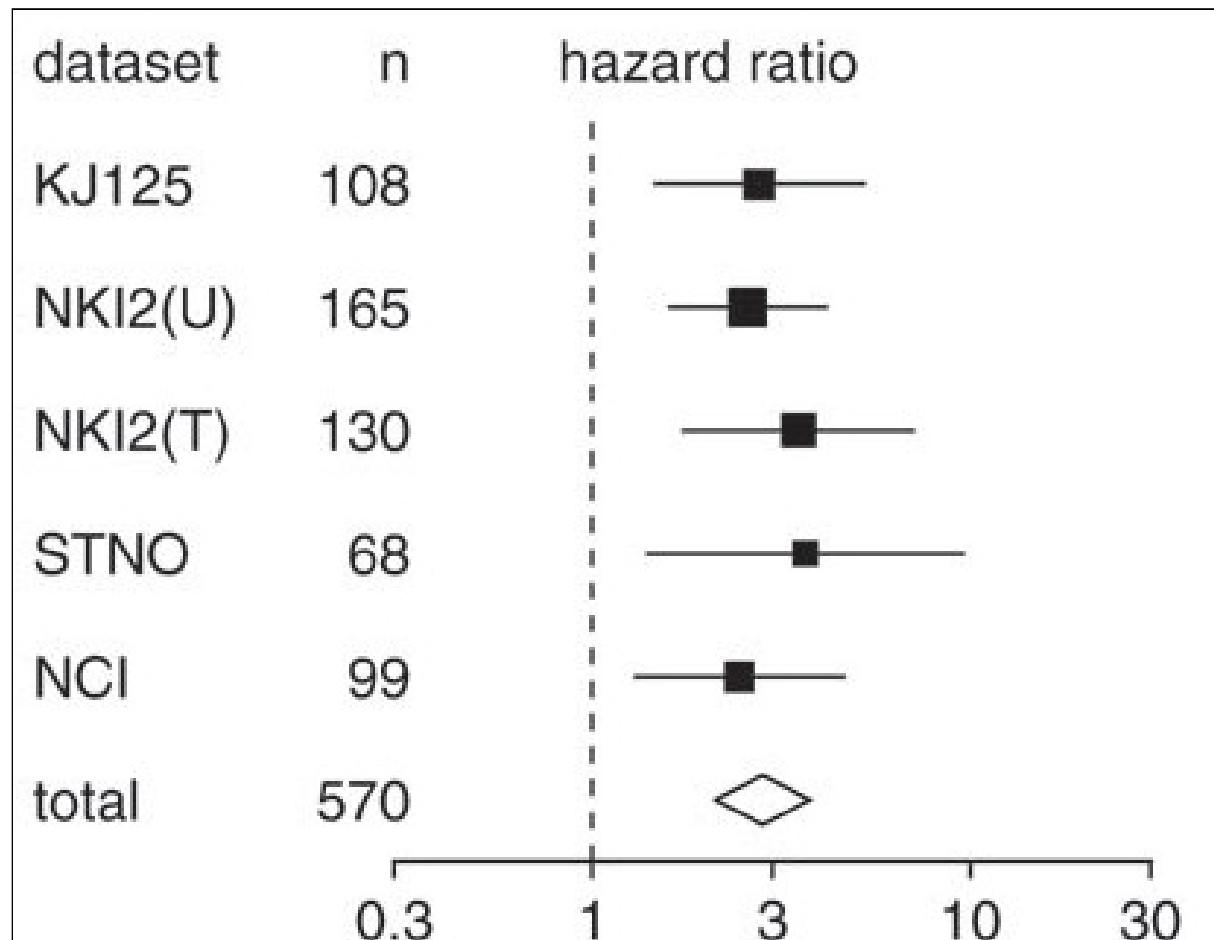


Gene Expression Profiling in Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade To Improve Prognosis

Christos Sotiriou, Pratyaksha Wipaputi, Shereen Loi, Adrian Harris, Steve Fox, Johanna Smeth, Hans Nordgren, Pierre Farmer, Yvonne Praz, Benjamin Halle-Klaus, Christine Desmedt, Denis Lathion, Fatima Cardoso, Hans Peterse, Dmitry Nayten, Marc Buyse, Marc J. Van de Vijver, Jonas Bergh, Martine Piccart, Mauro Delorenzi

[J Natl Cancer Inst 2006;98:262-72]

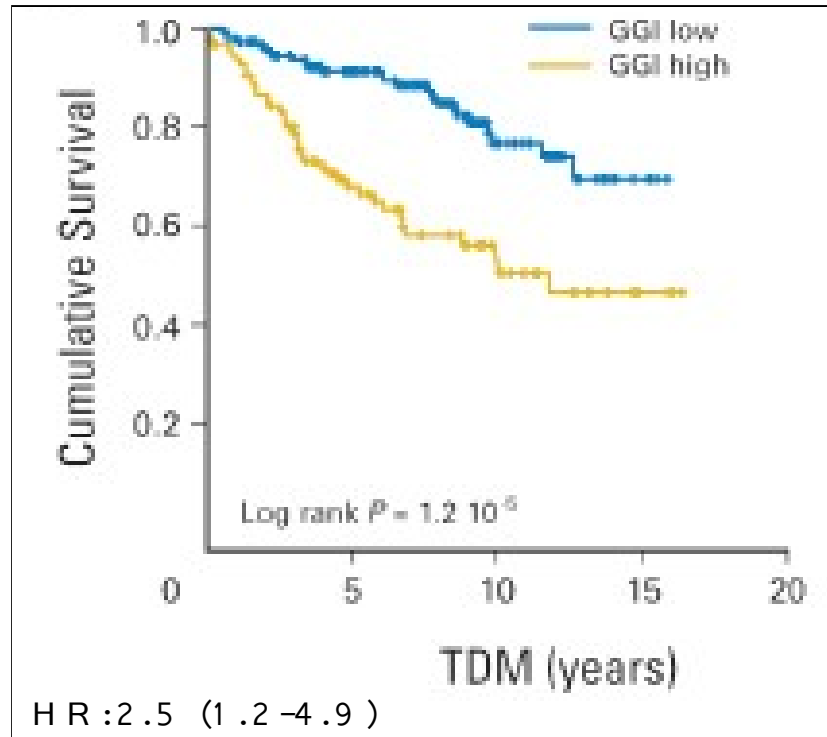
Grade génomique : Validation I



Gene Expression Profiling in Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade To Improve Prognosis

Christos Sotiriou, Pratyaksha Wirapati, Sherene Loi, Adrian Harris, Steve Fox, Johanna Smeds, Hans Nordgren, Pierre Farmer, Viviane Praz, Benjamin Haibe-Kains, Christine Desmedt, Denis Larsimont, Fatima Cardoso, Hans Peterse, Dimitry Nuyten, Marc Buyse, Marc J. Van de Vijver, Jonas Bergh, Martine Piccart, Mauro Delorenzi

Grade génomique : validation II



VOLUME 25 • NUMBER 10 • APRIL 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Definition of Clinically Distinct Molecular Subtypes in Estrogen Receptor–Positive Breast Carcinomas Through Genomic Grade

Sherene Loi, Benjamin Haibe-Kains, Christine Desmedt, Françoise Lallemand, Andrew M. Tutt, Cheryl Gillet, Paul Ellis, Adrian Harris, Jonas Bergh, John A. Foekens, Jan G.M. Klijn, Denis Larsimont, Marc Buyse, Gianluca Bontempi, Mauro Delorenzi, Martine J. Piccart, and Christos Sotiriou

Grade génomique : Résumé

- Capable de classer le grade en deux catégories pronostiques indépendantes
- Validation de la valeur pronostique dans au moins 6 datasets différents (rétrospectifs)
- Prédicteur de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante
- Tissu congelé

R é s u m é g l o b a l

- Signature génomiques:
 - Fiables / faciles à réaliser
 - Valeur pronostique indiscutable
 - Capturent les mêmes voies fonctionnelles: R E / prolifération



2 perspectives:
a. peut-on les utiliser ?
b. Peut-on les améliorer ? (non abordé)

Utilité clinique

2 questions:

- a. Est-ce que la valeur pronostique autorise à ne pas faire de chimiothérapie aux patientes prédites pour être de bon pronostic ?
- b. Est-ce que ça apporte de l'information supplémentaire en comparaison aux critères usuels (« standard of care ») ?

Est-ce que la valeur pronostique autorise à ne pas faire de chimiothérapie aux patientes prédites pour être de bon pronostic ? (suppose que le test a été réalisé)

Table 5. Levels of evidence for grading clinical utility of tumor markers

Level	Type of evidence
I	Evidence from a single, high-powered, prospective, controlled study that is specifically designed to test marker or evidence from meta-analysis and/or overview of level II or III studies. In the former case, the study must be designed so that therapy and follow-up are dictated by protocol. Ideally, the study is a prospective, controlled randomized trial in which diagnostic and/or therapeutic clinical decisions in one arm are determined at least in part on the basis of marker results, and diagnostic and/or therapeutic clinical decisions in the control arm are made independently of marker results. However, study design may also include prospective but not randomized trials with marker data and clinical outcome as primary objective.
II	Evidence from study in which marker data are determined in relationship to prospective therapeutic trial that is performed to test therapeutic hypothesis but not specifically designed to test marker utility (i.e., marker study is secondary objective of protocol). However, specimen collection for marker study and statistical analysis are prospectively determined in protocol as secondary objectives.
III	Evidence from large but retrospective studies from which variable numbers of samples are available or selected. Therapeutic aspects and follow-up of patient population may or may not have been prospectively dictated. Statistical analysis for tumor marker was not dictated prospectively at time of therapeutic trial design.
IV	Evidence from small retrospective studies that do not have prospectively dictated therapy, follow-up, specimen selection, or statistical analysis. Study design may use matched case-controls, etc.
V	Evidence from small pilot studies designed to determine or estimate distribution of marker levels in sample population. Study design may include "correlation" with other known or investigational markers of outcome but is not designed to determine clinical utility.

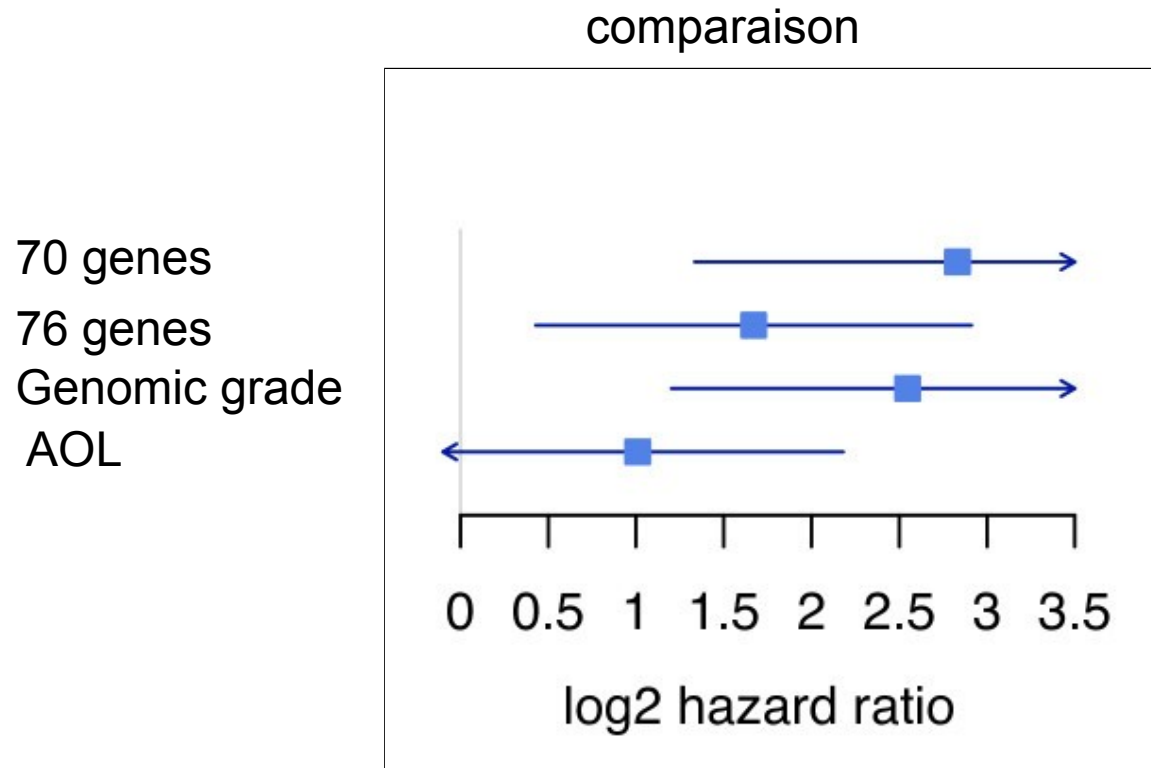
Pas de niveau I mais...

a. cette échelle est-elle adaptée ?

b. accumulation récente d'études concordantes sur Oncotype DX rapportant un Risque de rechute <10% dans les populations <18

Est-ce que ça apporte de l'information
supplémentaire en comparaison aux critères
usuels
(« standard of care ») ?

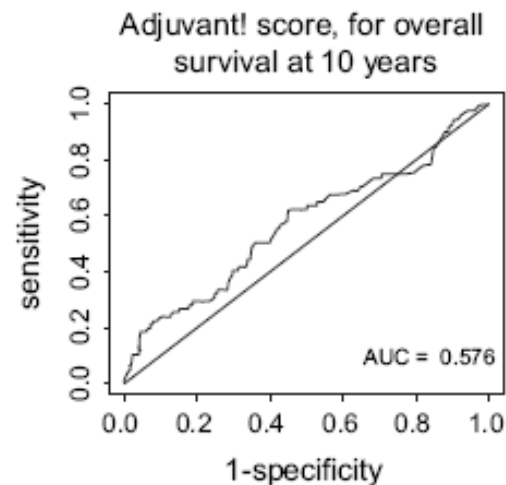
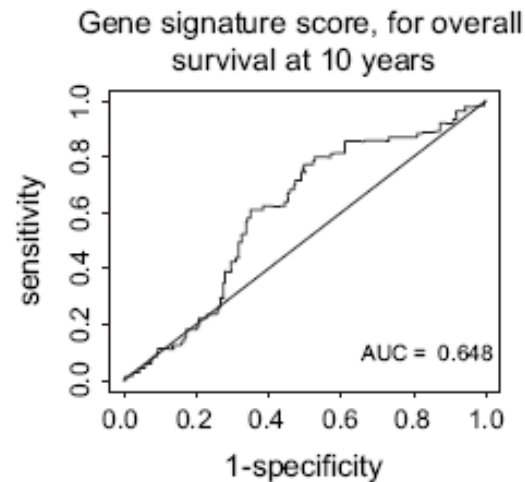
Comparison Mammairint, grade genomique et Adjuvant Online



Haibe-Kains, BMC genomic, 2008

Comparison mamm print et

Adjuvant Online: AUC



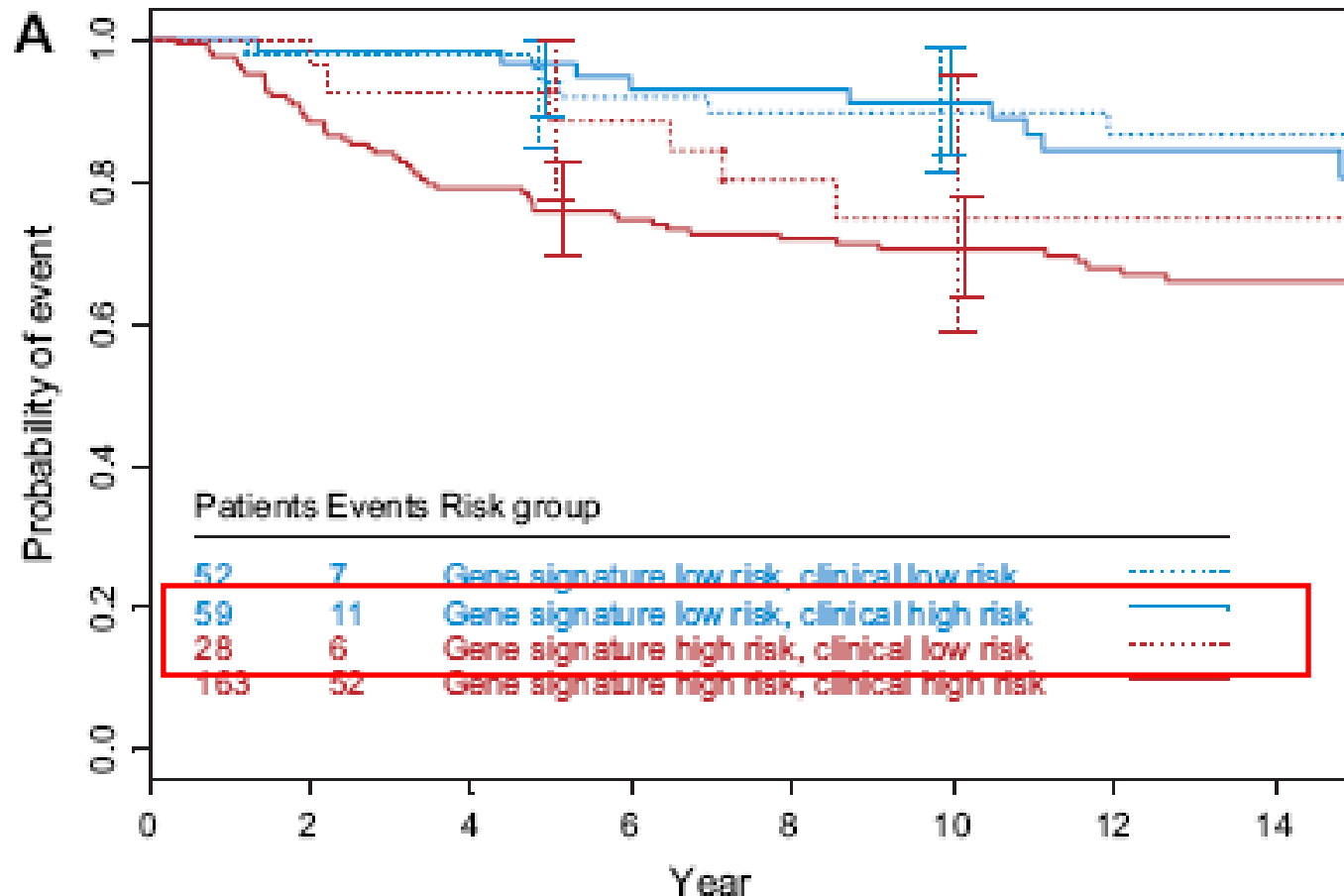
Comparison MammaPrint / Adjuvant Online

Suggèrent (ne démontrent pas !) que les signatures génomiques pourraient augmenter le nombre de patientes pour lesquelles une chimiothérapie pourrait être évitée, **sans risque de sous-traitement**

Comment démontrer que le test fait mieux ?

Mise en évidence que le test est efficace dans les cas discordants

Valeur pronostique Mamm a print dans les cas discordants



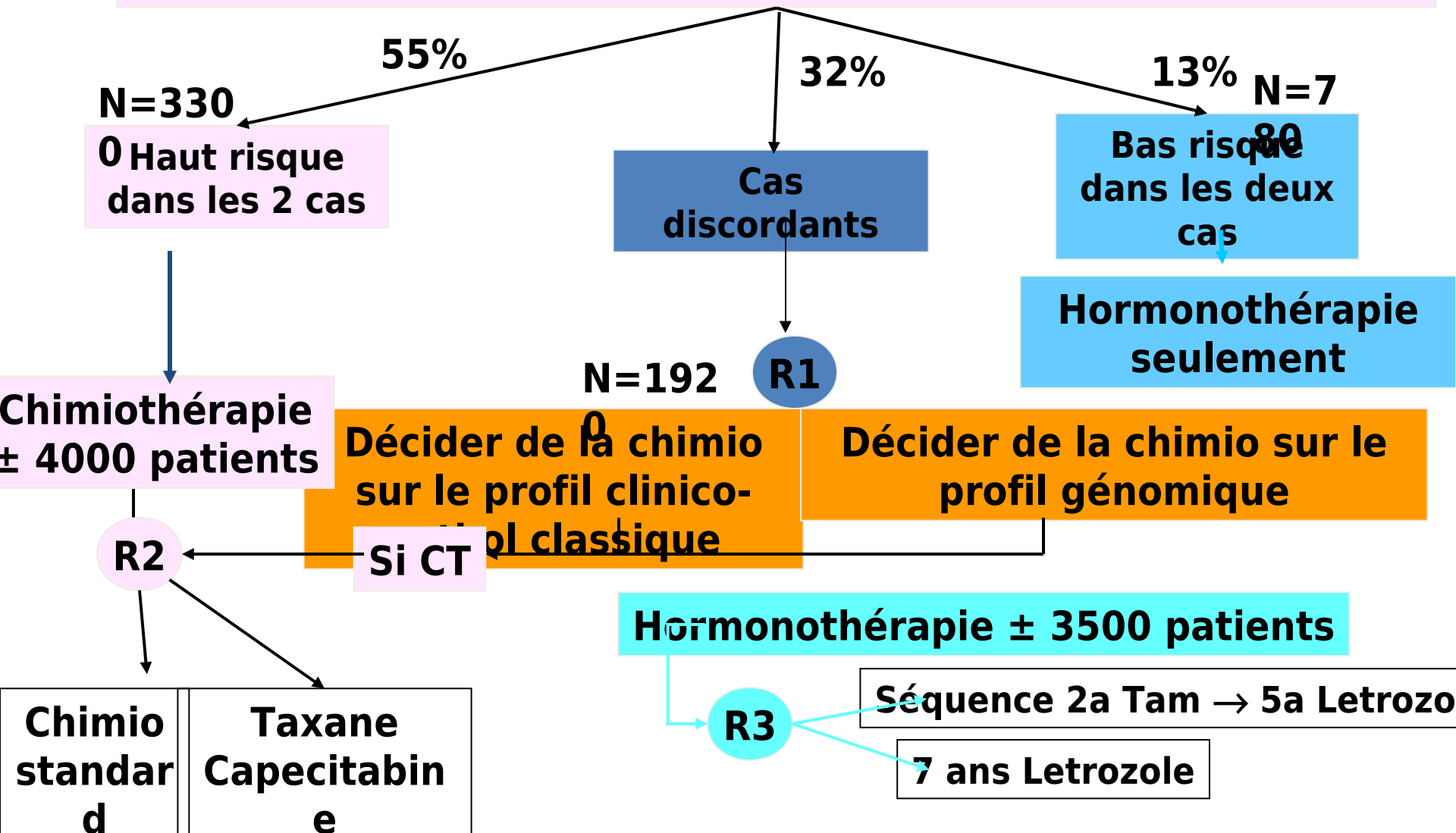
Suggère que les signatures génomiques pourraient
être efficaces dans les cas discordants

Nombre de patientes trop faibles pour conclure

EORTC-BIG MINDACT TRIAL DESIGN

6,000 femmes, cancer du sein 0-3N

Evaluer le risque clinico-pathologique et la signature 70 gènes



MINDACT

- L'essai Mindact va démontrer qu'une population de patientes peut ne pas être traitée par chimiothérapie adjuvante
- Pourrait démontrer qu'une signature génomique est efficace dans les cas discordants
- ***Va-t-on devoir mettre en place des études prospectives d'enregistrement pour chaque signature à l'avenir ?***
 - Position affaires réglementaires pas claire (K-Ras vs MammaPrint)
 - Position FA ; NON car:
 - Non faisable d'un point de vue financier
 - Metaanalyse d'études rétrospective faisables ($\neq$ médicaments)
 - Etudes prospectives phase IV-like préférables

Démonstration de la supériorité par rapport aux autres critères pathologiques

- En cours mais...

- Les études de corrélation signature vs scores standards ne sont pas suffisantes

- La suggestion d'une amélioration de 10% de la prédiction nécessite au minimum ... 800 patientes

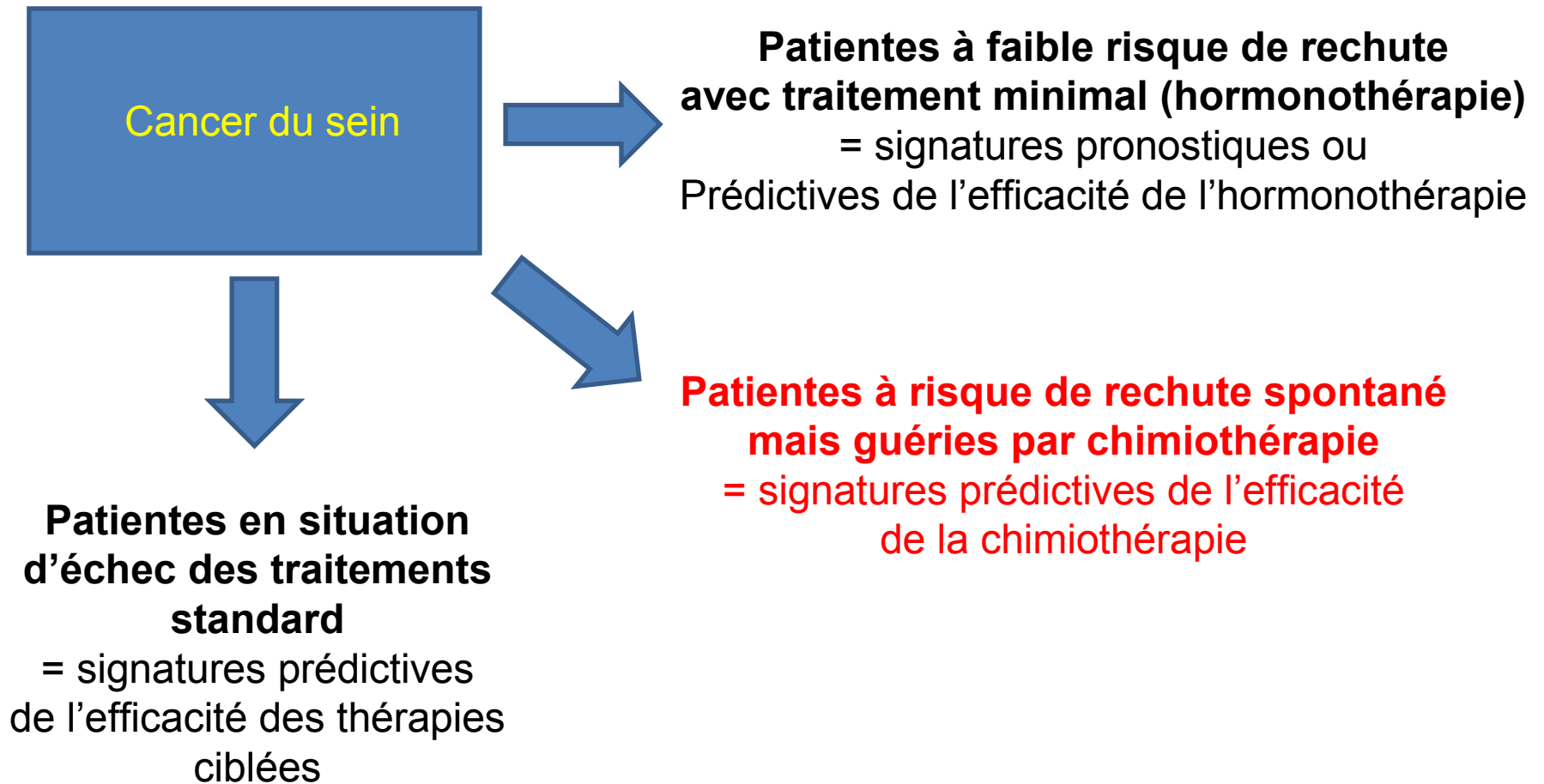
- (pour démontrer une augmentation de 25 à 35% du taux de patientes pour lesquelles on pourrait éviter la chimiothérapie adjuvante)

P e u t - o n l e s u t i l i s e r ?

- C f p r é s e n t a t i o n r a p p o r t I N C A

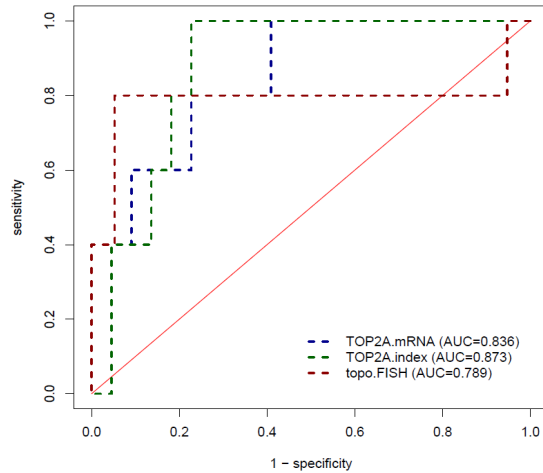
Cancer du sein / traitements médicaux :

3 populations à prédire

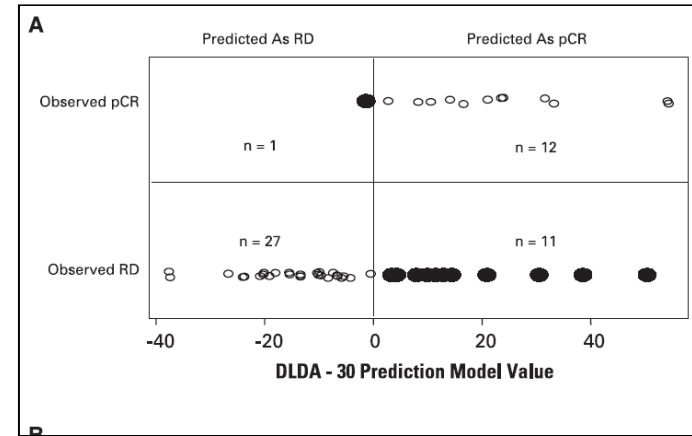


Signatures prédictives de haute sensibilité aux traitements systémiques

TOP2A index: anthracyclines

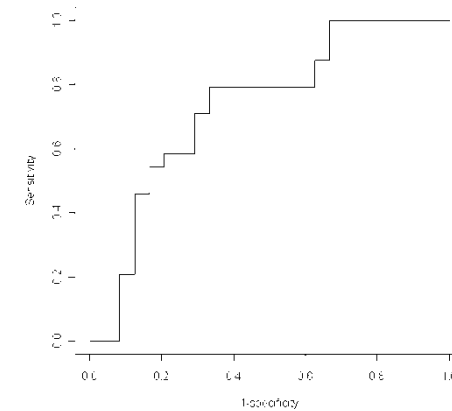
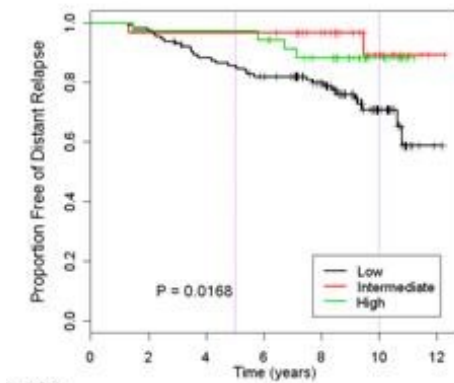


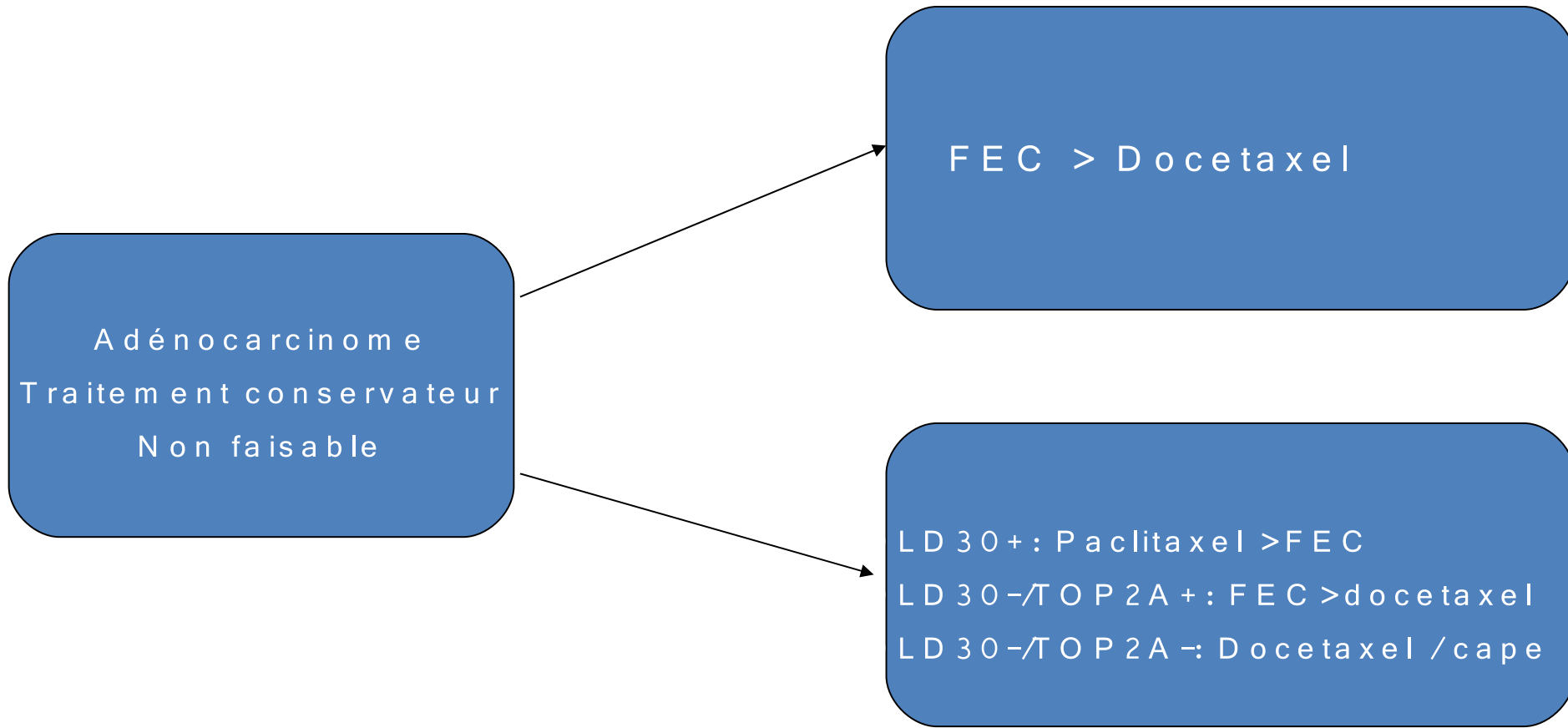
DLD 30: taxol



MX1: anthracyclines

SET index: tamoxifène





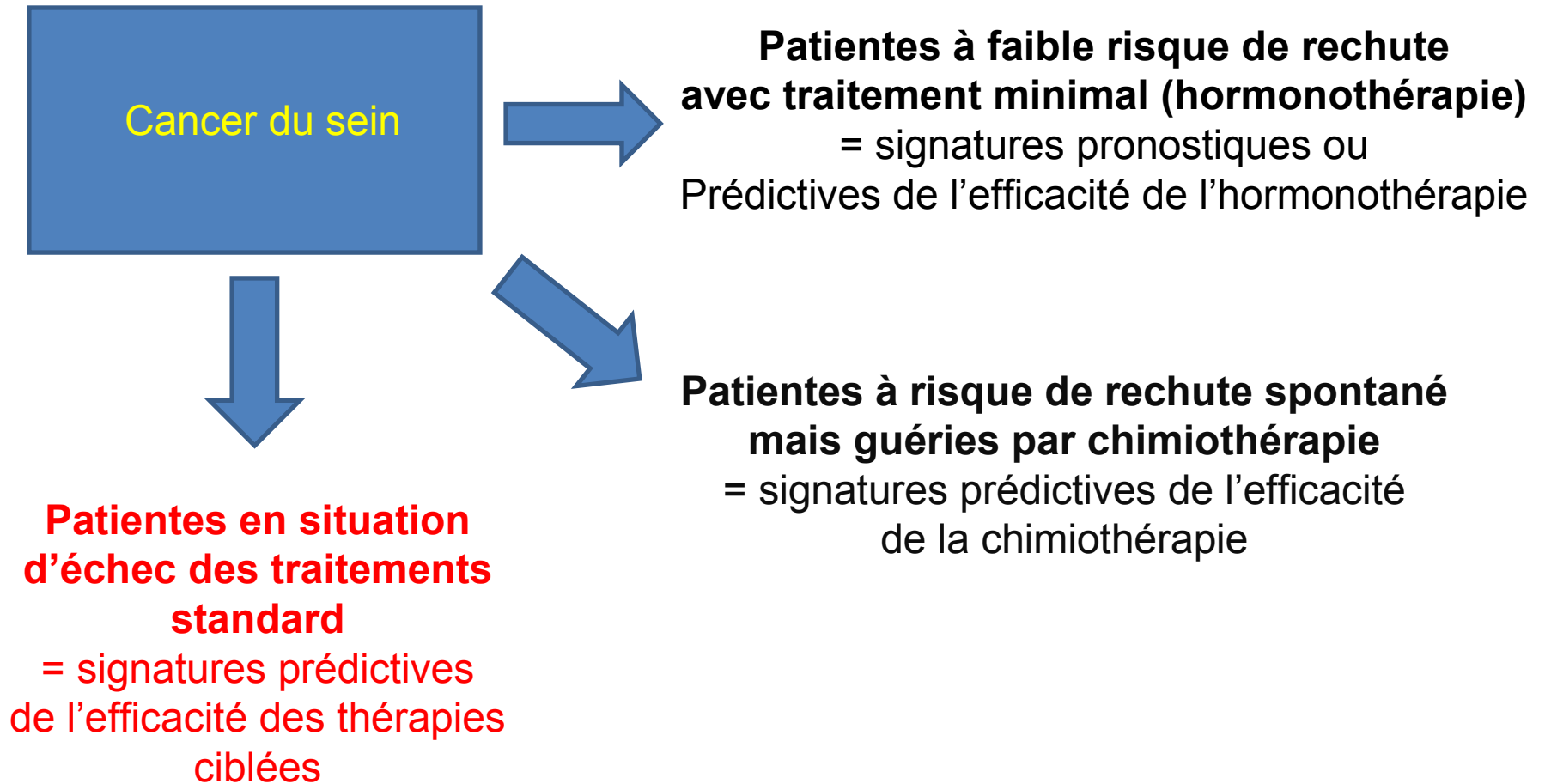
Objectif 1aire: améliorer les taux de pCR

Objectif 2aire: démontrer la faisabilité des analyses génomiques dans un contexte hospitalier

N=300, Institut Curie, Centre René Huguenin, Institut Gustave Roussy

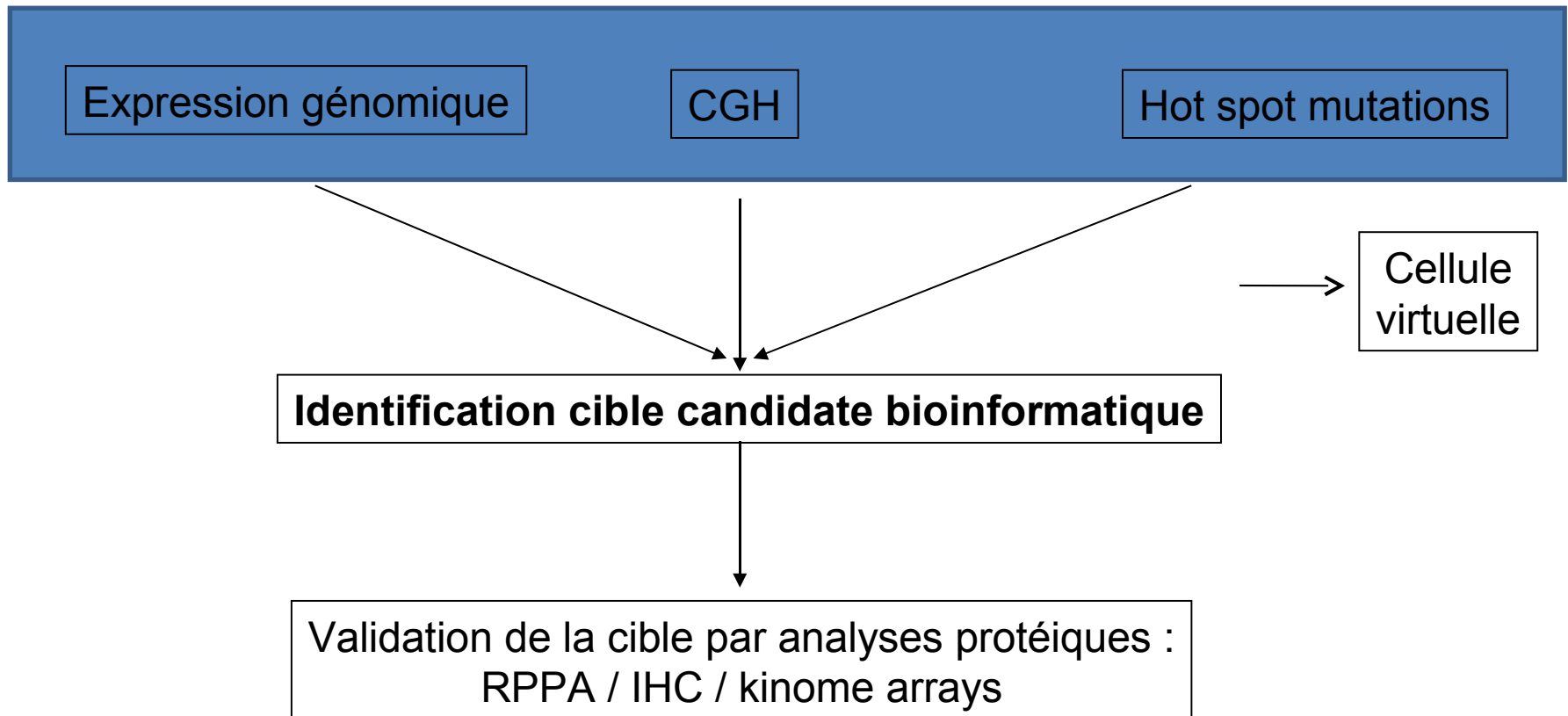
Cancer du sein / traitements médicaux :

3 populations à prédire



Principe :

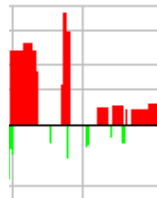
Identifier la voie moléculaire dérégulée



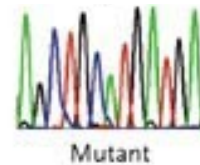
Illustration

39 ans, résistance FEC, taxanes, capecitabine

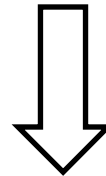
IGF1R Amplification
Pas d'autre anomalie



+



Exon 9 PI3KCA



Bioinformatics

Inhibiteur IGF1R + PI3K

Problèmes / perspectives posées par ce programme

1. Quel algorithme bioinformatique pour identifier la cible ?



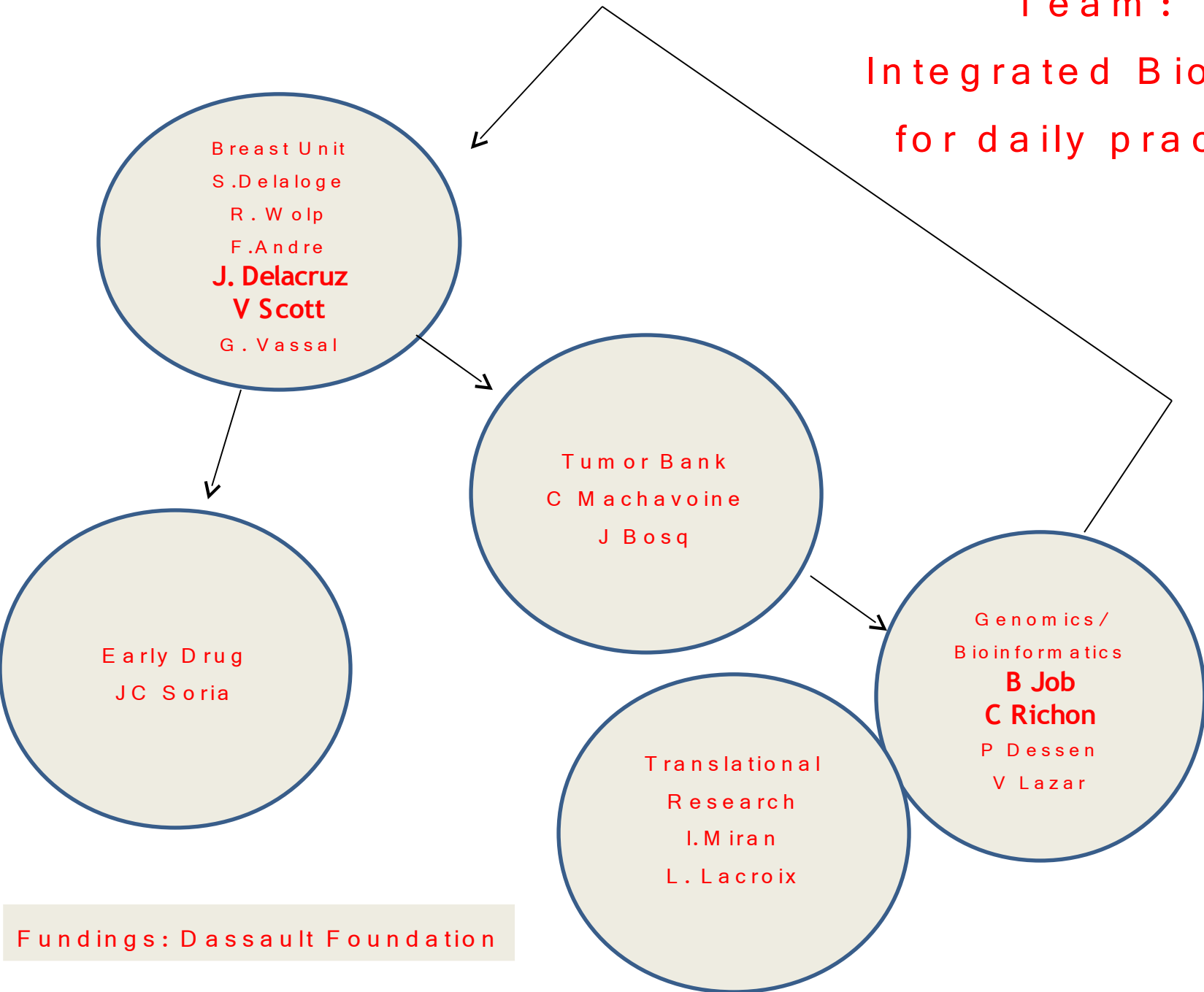
Apprentissage en cours d'étude

1. Traitements optimaux non approuvés : comment obtenir les médicaments ?



Essais comparant les algorithmes , package de regimes disponibles

Team :
Integrated Biology
for daily practice



Fundings : Dassault Foundation