

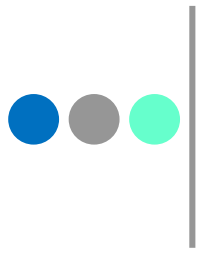
Personnalisation des prises en charge thérapeutiques en  
cancérologie un concept nouveau?

# Les thérapies ciblées peuvent elles avoir un impact sur le contrôle local?

Dr P de Cremoux

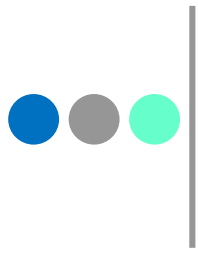
*Hôpital Saint Louis-Université Paris-Diderot /  
UMR CNRS 7212-Inserm U744*

**SFSPM, 13-15 Novembre 2013**




# Conflits d'intérêt

Aucun



# Définitions

- Traitements personnalisés, individualisés ou thérapeutique de précision : identification de la sous population qui va répondre à une thérapie spécifique, mais aussi de la sous population que ne va pas en bénéficier
- Concept ancien démontré depuis plus de 30 ans..... *RH puis HER2*



# Les thérapies ciblées peuvent elles avoir un impact sur le contrôle local?

- Comment l'évaluer? → Contexte néoadjuvant, pCR
- Quelles cibles et quelles thérapies? → HR,  
HER2  
Néovascularisation,  
autres...
- Niveau de complexité → Hétérogénéité tumorale



# Au plan biologique

- Hétérogénéité tumorale
- Altérations des gènes codant pour différentes protéines (*AKT1, AKT2, BRCA1, CDH1, GATA3, PI3KCA, PTEN, RB1 et P53.....*)
- Altérations récurrentes qui peuvent potentiellement contribuer à la réponse au traitement :
  - Activation constitutive
  - Addiction oncogénique

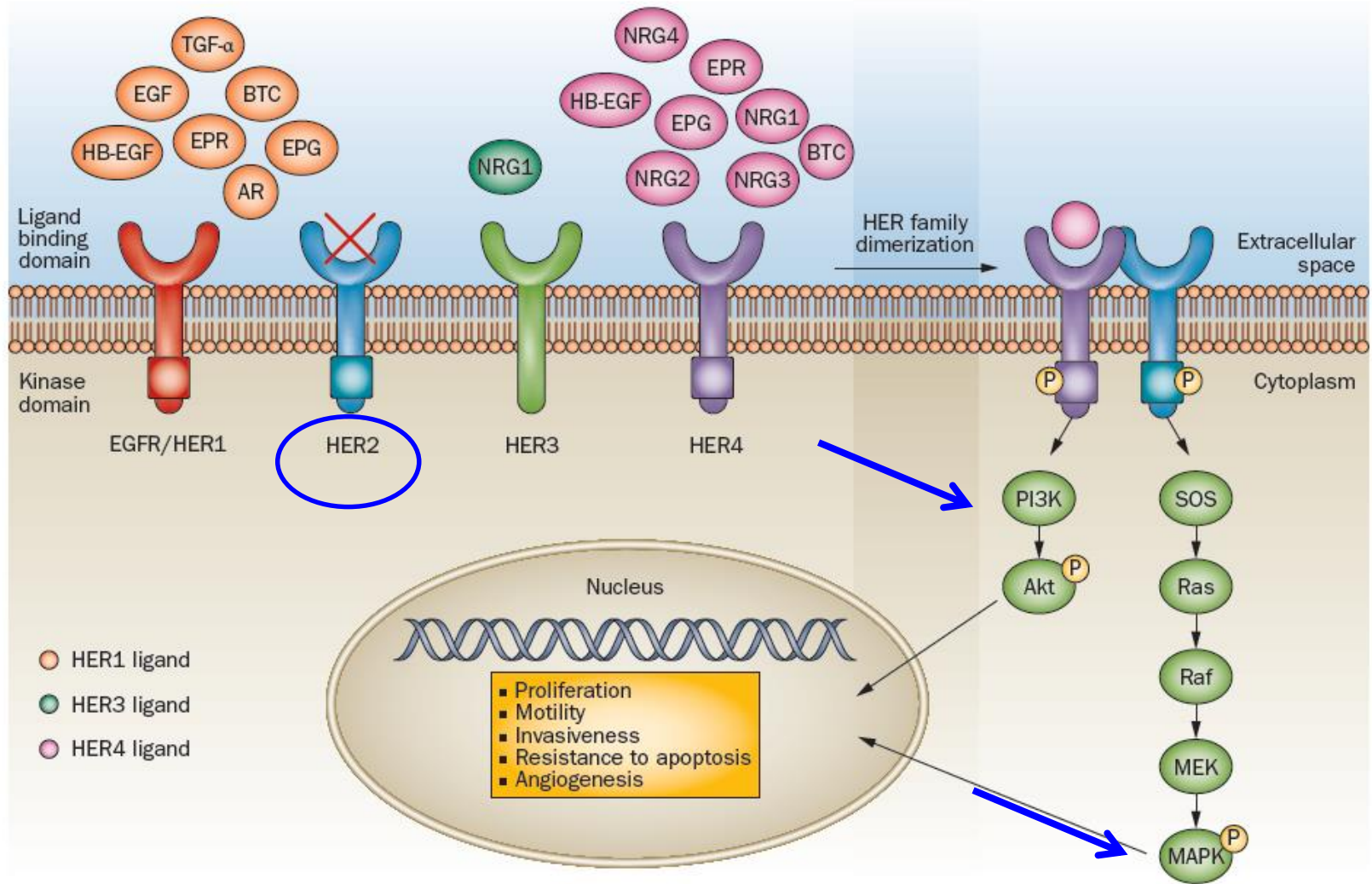


# 1er exemple historique hormonothérapie

- Traitement personnalisé : détermination du niveau d'expression des récepteurs d'estrogènes  $ER\alpha$  (75% au diagnostic)
- Néoadjuvant
  - $ER\alpha$  positifs 21-31% pCR
  - $ER\alpha$  négatifs 7-8% pCR
- Bénéfice d'un traitement par antiestrogènes pendant 5 ans réduit le risque annuel de décès de 31% quelque soit la chimiothérapie ou l'âge de la patiente

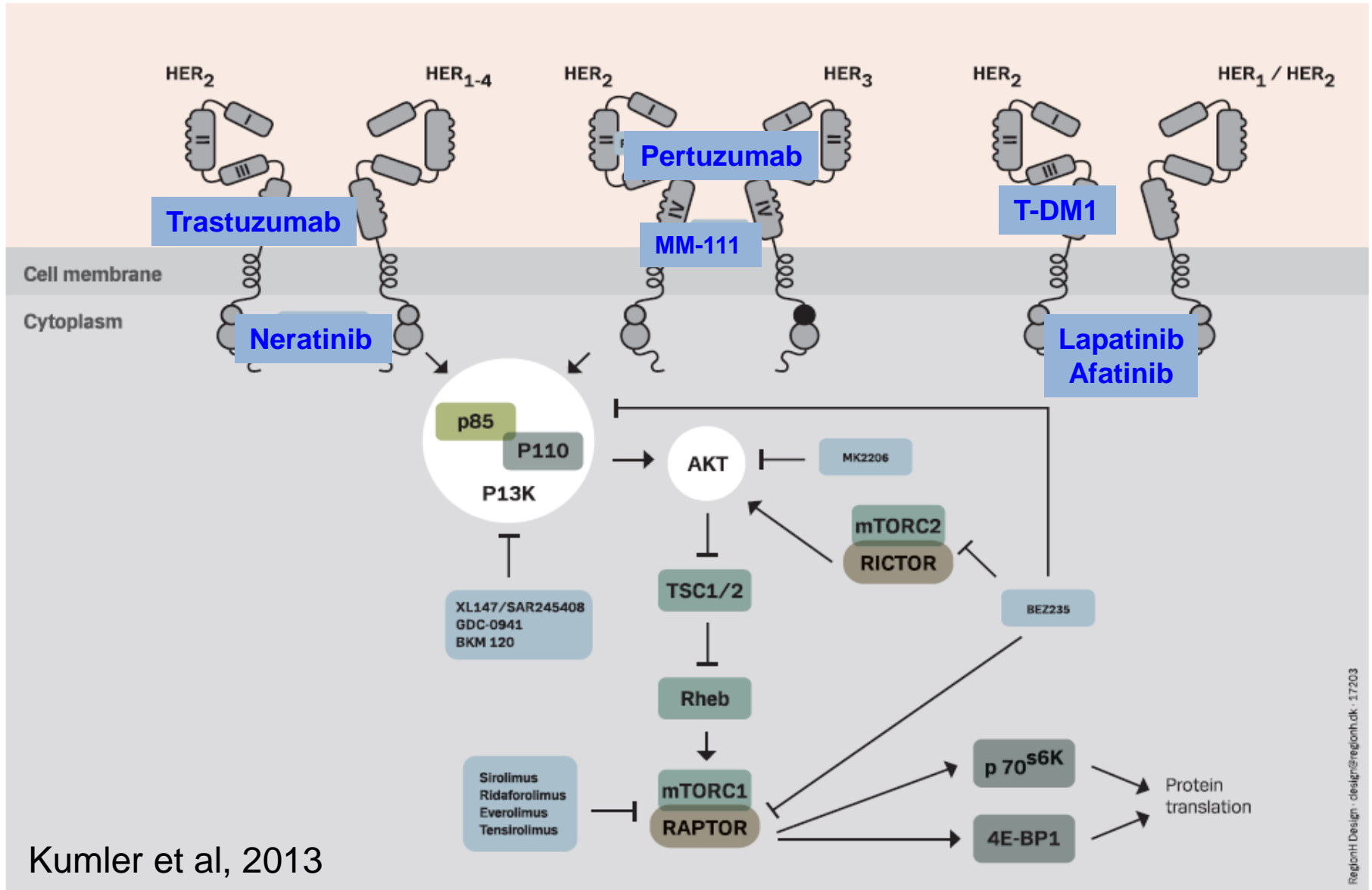


# HER2





# Cible HER2 et traitements



Kumler et al, 2013





# Néoadjuvant HER2

Etude	n	traitement	pCR (%)	Réérence	p
Geparquinto	620	EC-T+H EC-T+L	45 30	Untch et al, 2012	<0.05
NéoSphere	417	D+H D+P D+HP HP	22 18 39 11	Gianni et al, 2012	0.02
NéoALLTO	455	T+H T+L T+HL	28 20 47	Baselga et al, 2012	0.0001
CHER+LOB	121	T+FEC+H T+FEC+L T+FEC+HL	25 26 47	Guarneri et al, 2012	0.02
CALGB 40601	285	P+H P+H+L	40 51	Carey et al, 2013	ns
NSABP B- 41	519	AC+T+H AC+T+L	53 53	Robidoux et al, 2012	ns

H= trastuzumab;; P = pertuzumab; L = lapatinib *Carey et al, 2012; Kümler et al, 2013, Johnston, 2013*



# Questions et Limites

- Traitement semi-personnalisé : bonne réponse au traitement mais population ne répondant pas (*autres facteurs?*)
- Activation constitutionnelle des voies d'aval?
- Redondance des voies de signalisation?
  - Intérêt d'un double blocage?
  - Bénéfice clinique? Toxicité ?



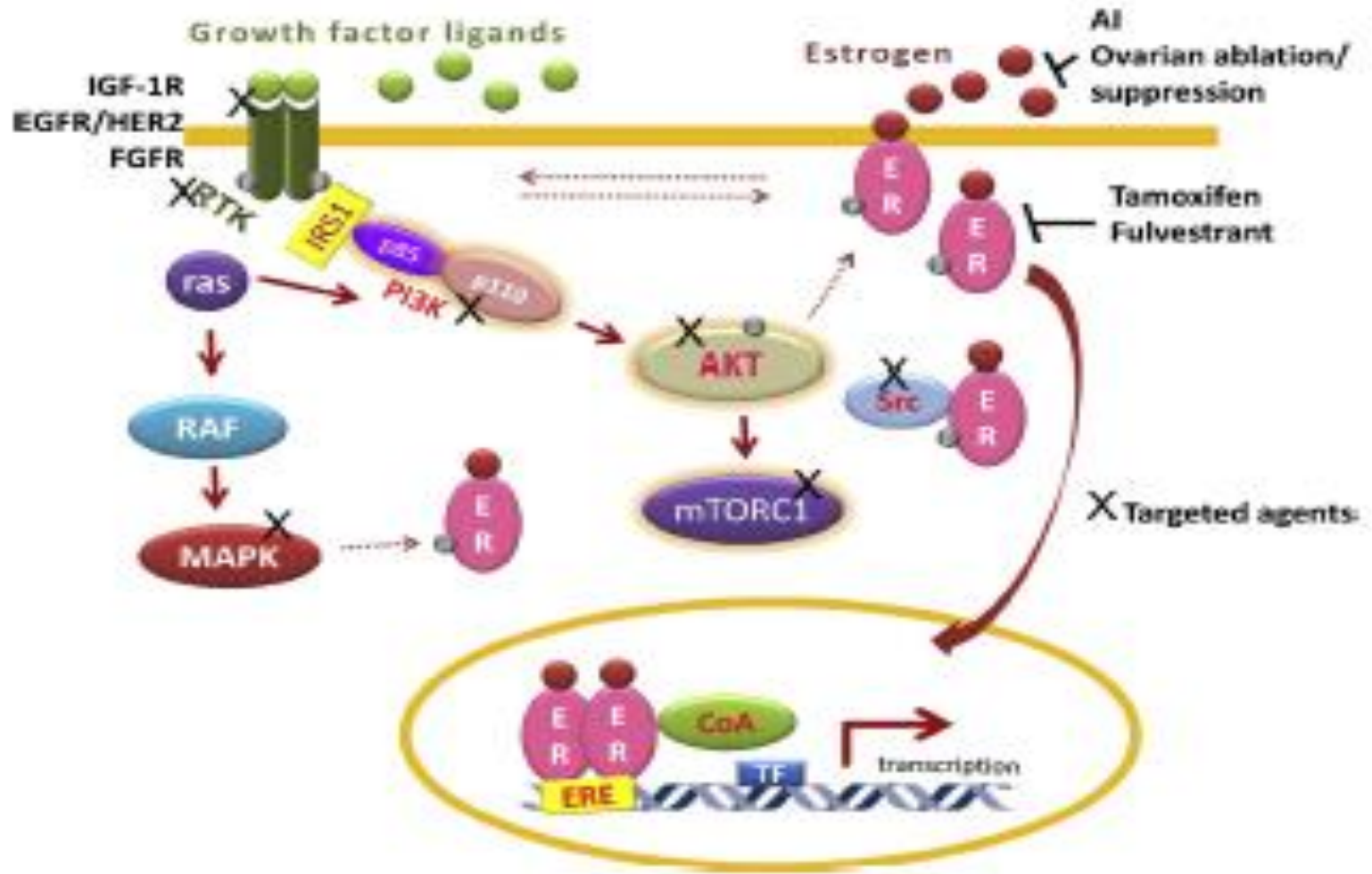
# Molécules / cibles

*Arteaga et al, 2012; Dent et al, 2013*

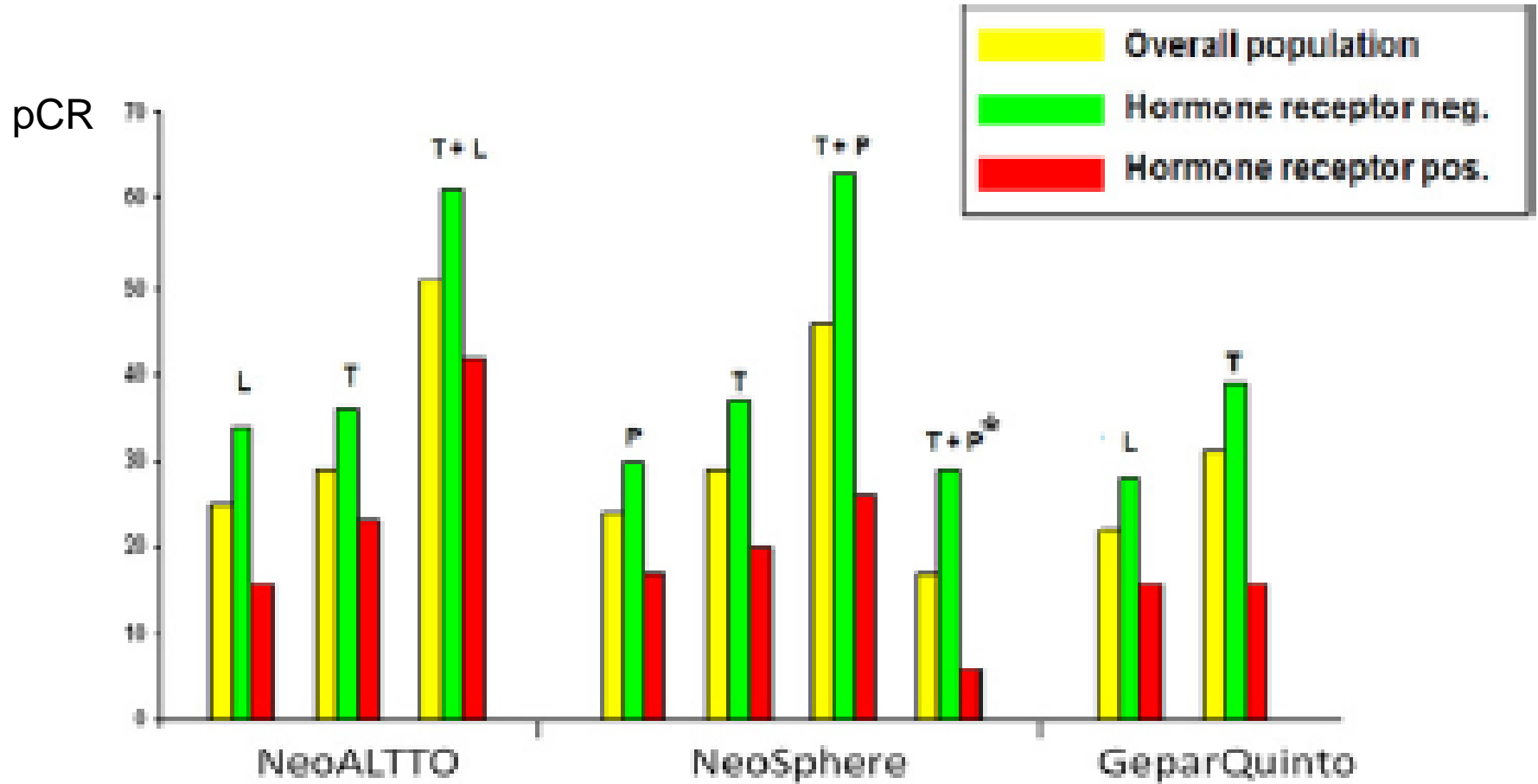
Stratégie	Molécules	
Cible HER2 ATB	Conjugués emtansine (T-DM1) Bispécific ATB (+antiCD3) Ertumaxomab)	Inhibition dimérisation (Pertuzumab)
Cible HER3 ATB	MM121 (HER3 ATB)	MM111 (HER2/HER3 ATB)
TKIs	Neratinib (HER1/HER2/HER4)	Afatinib (BIBW-2992; HER1/HER2)
Inhibition PI3K	XL147	BGT226
Inhibition mTOR	Everolimus	Temsirolimus
Inhibition IGFR1 (ATB)	Figitumumab Cixutumumab AVE1642	Dalotuzumab AMG479 OSI 906 (IGF1R inhibiteurs)
Inhibition HSP 90	Alvespimycin Retaspimycin	BIB021 AUY922



# Statut ER / réponse HER2



# Statut ER / réponse HER2





# Statut ER / réponse HER2

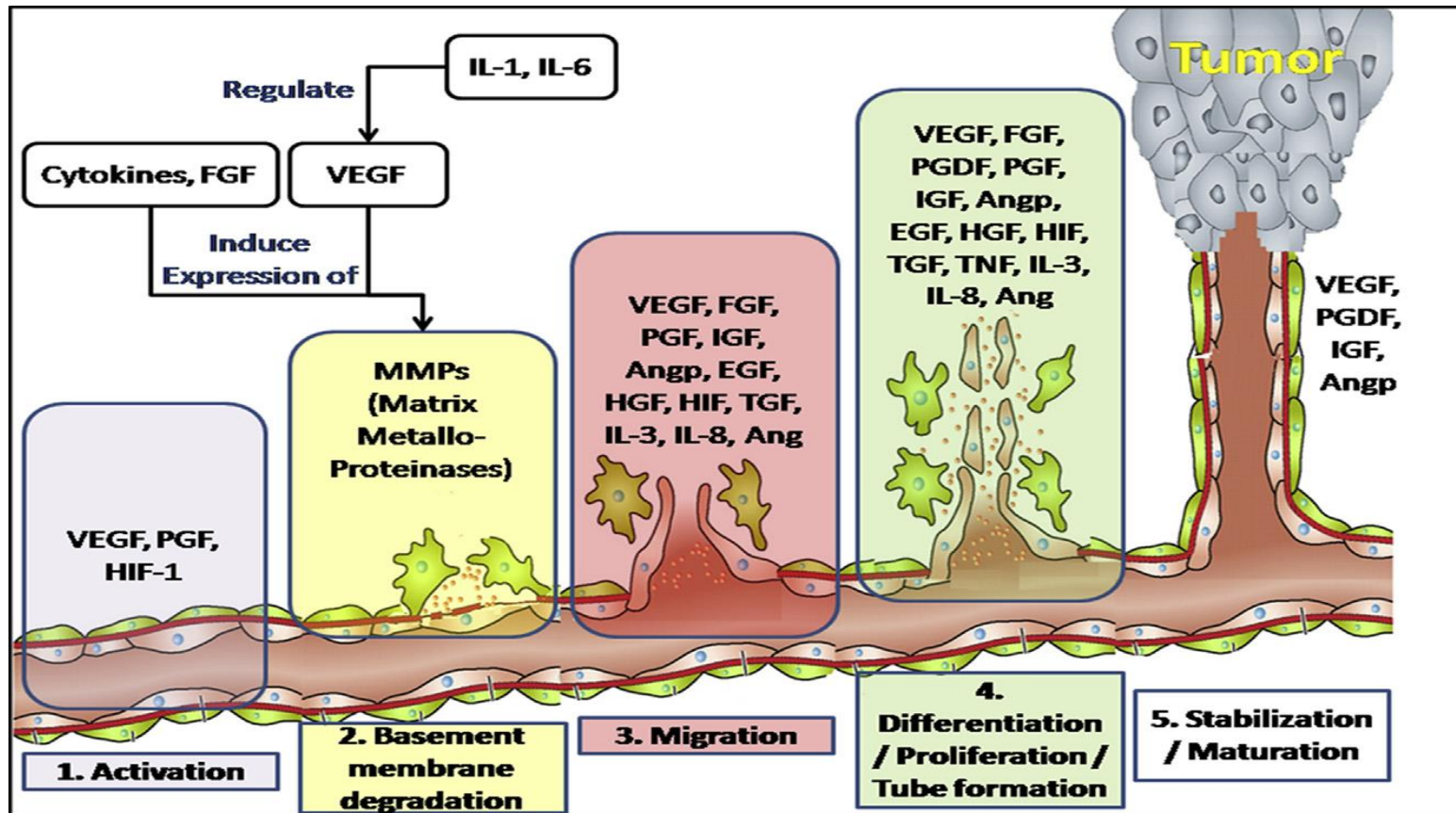
**Rechute locale (5y) en fonction des sous groupes de cancers du sein**  
*Contexte adjuvant (MDA)*

Constructed subtype	Kim et al, 2012*	5683 ptes 2000-2008	Dominini et al , 2012**	819 ptes 2000-2005
	HR	p	HR	p
HR+ / HER2-	1		1	
HR+ /HER2+	2.11 [1.25-3.58]	0.005	6.25 [1.49-26.2]	0.01
HR+ / HER2+ + T	1.24 [0.56-2.73]	0.591		
HR- / HER2+	2.32 [1.32-4.07]	0.004	2.24 [0.26-19.2]	0.46
HR- / HER2-+ +T	2.07 [1.07-3.87]	0.037		
HR- / HER2-	4.73[3.42-6.54]	<0.01	13.6 [4.63-39.7]	<0.01

\* Tum + RT / Mam+RT/Mam \*\* mastectomie

*Kim et al, 2012; Dominici et al, 2012*

# Néoangiogénèse



*HER2 induit la transcription du VEGF / le trastuzumab inhibe l'angiogénèse*



# Essais dans un contexte HER2

## *Molécules antiangiogènes ou multi-cibles*

Molécule	Phase	Référence
Bevacizumab (ATB anti VEGF-A)	III	Pegram et al, 2008
Pazopanib (inhibiteur VEGFR, PDGFR et cKit; inhibition cross talk voies HER2/VEGFR)	II	Slamon et a, 2008
Sunitinib (inhibiteur VEGFR, PDGFR, cKit, RET, FLT3 et CSF-1R)	II	Burstein et al, 2008





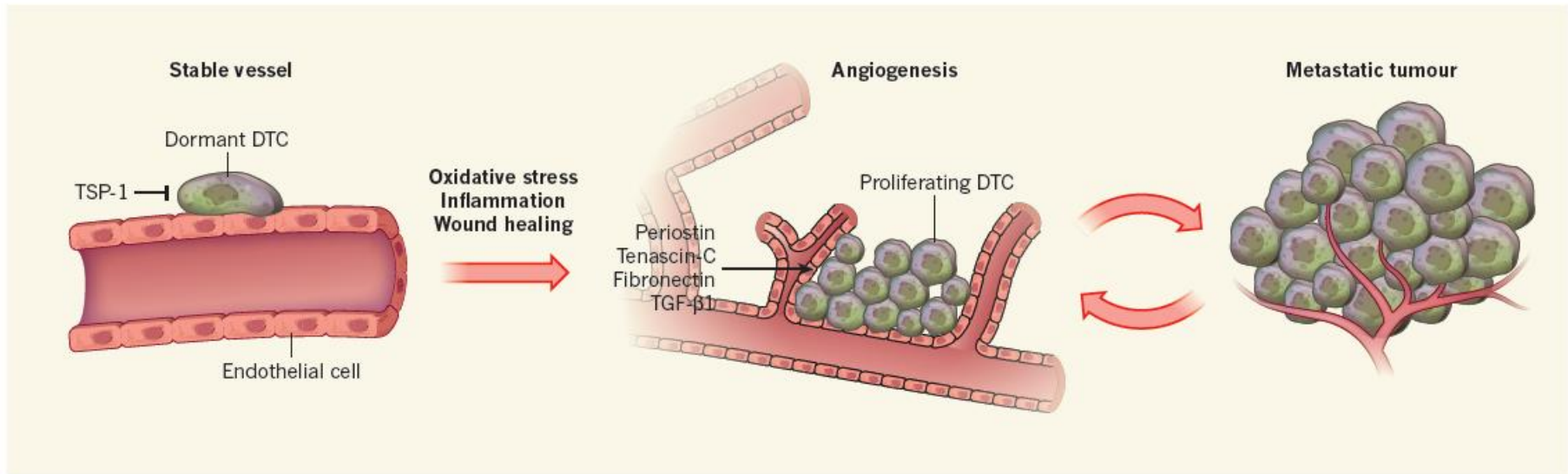
# Contexte néoadjuvant

- La plupart des études dans un contexte HER2-
- Etudes bevacizumab

Acronyme	Etude	Sous groupe	pCR	p
GeparQuinto	Phase III	TNBC (Bras HER2-)	18% (vs 15%)	0.04
NSABP B-40	Phase III	Sous groupe ER+	35% (vs 28%)	0.02



# Néangiogénèse / «dormancy »



Néangiogénèse → cellules exit dormance



# Conclusions

Les thérapeutiques ciblées peuvent elles avoir un impact sur le contrôle local?

1/ Bénéfice

2/ En 2013 « médecine semi personnalisée »?

3/ « Surrogate end point » : pCR, tumeurs proliférantes

3/ Hétérogénéité tumorale, mieux définir les cibles et les sous groupes



# Conclusions *(suite)*

## Médecine de précision

- Sous types histologiques, moléculaires ➡ NGS (The Cancer Genome Atlas; 1000 Genome project; catalogue SNP, mutation)
- « Driver genes » ➡ avantage sélectif aux cellules
- Méthylation gènes ➡ altérations épigénétiques
- miRNA ➡ régulation post transcriptionnelle de l'expression des gènes

