

Les outils modernes (génomique, criblage à haut débit) ont-ils leur place ?

Thomas Bachelot

Centre Léon Bérard, Lyon

Génomique, criblage à haut débit...

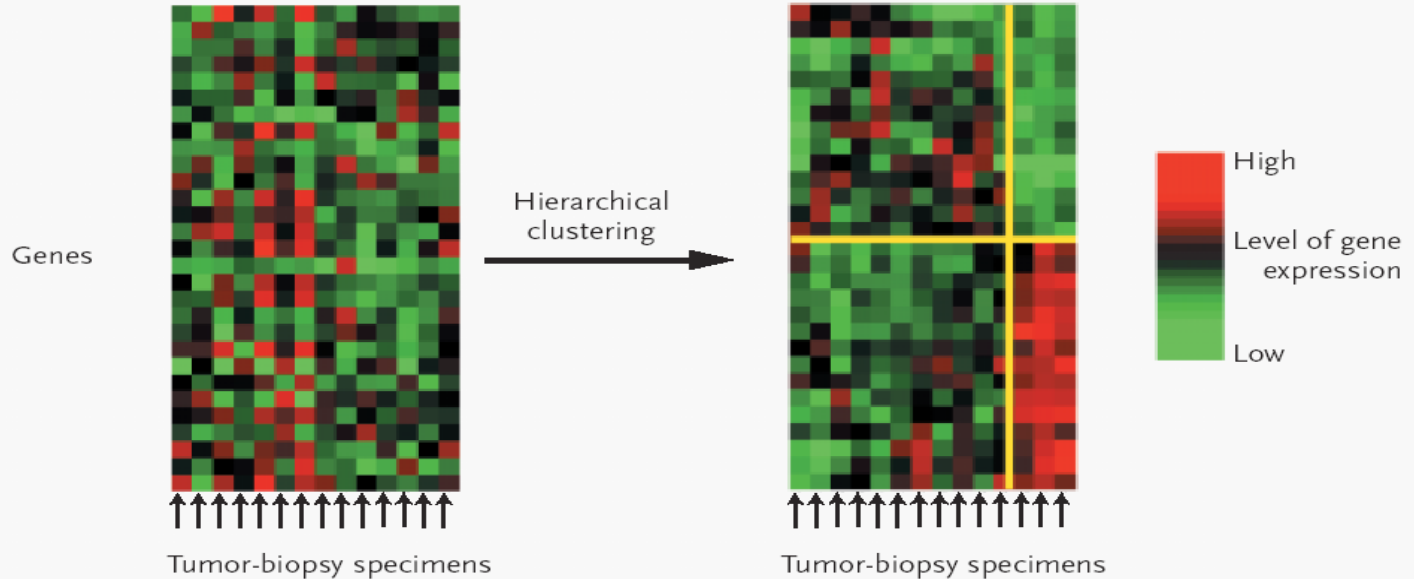
Définition dans le cadre de cette présentation

- => Génomique: Possibilité d'analyser rapidement l'expression de plusieurs gènes à l'échelle de l'ARNm, à partir de prélèvements congelés ou en paraffine = Signature moléculaire = 2003
- => Criblage: Evaluation simultanée de nombreuses anomalies moléculaires ou protéiques = 2013: je n'en parlerais pas

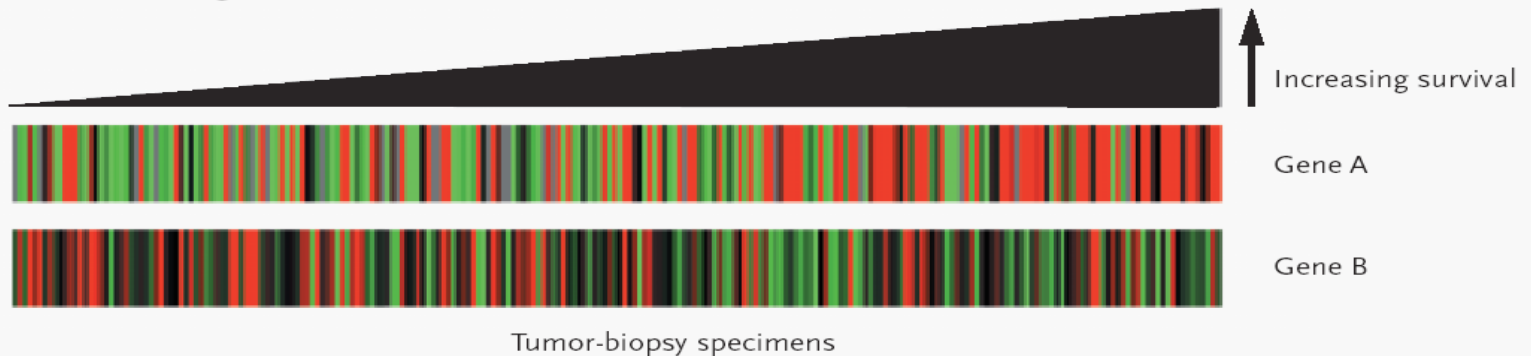
DNA Micro Array: Deux types d'analyses

- Non supervisée = Sous types moléculaires
- Supervisée = Signatures pronostiques

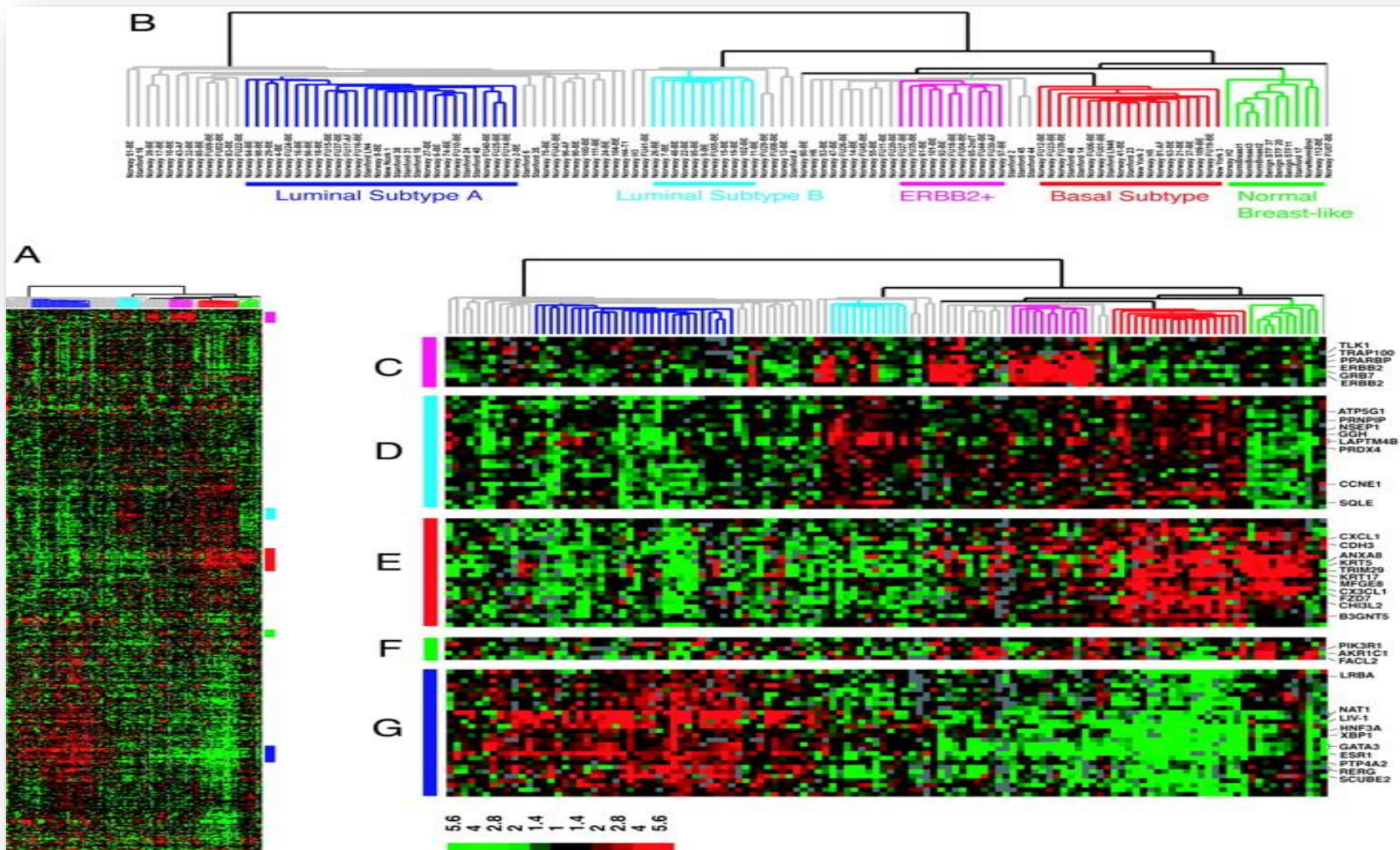
A Unsupervised Pattern Recognition



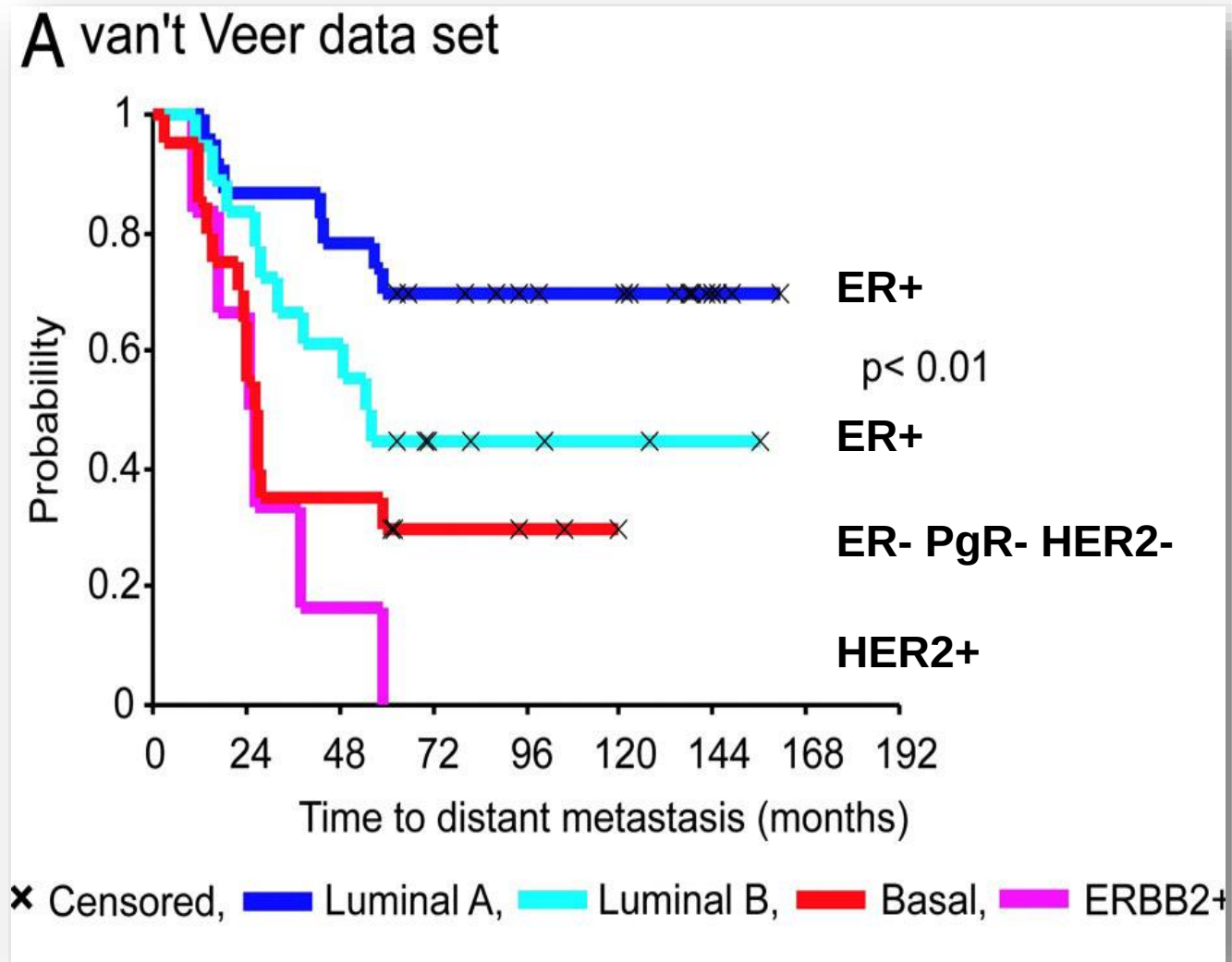
B Supervised Pattern Recognition



Non Supervisée: Travail de C Perou : les sous types moléculaires du cancer du sein: 2003



Non Supervisée: Travail de C Perou : les sous types moléculaires du cancer du sein: 2003



Supervisée : création de « signatures pronostiques » M. Van de Vivier : 2002 !

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

DECEMBER 19, 2002

NUMBER 25

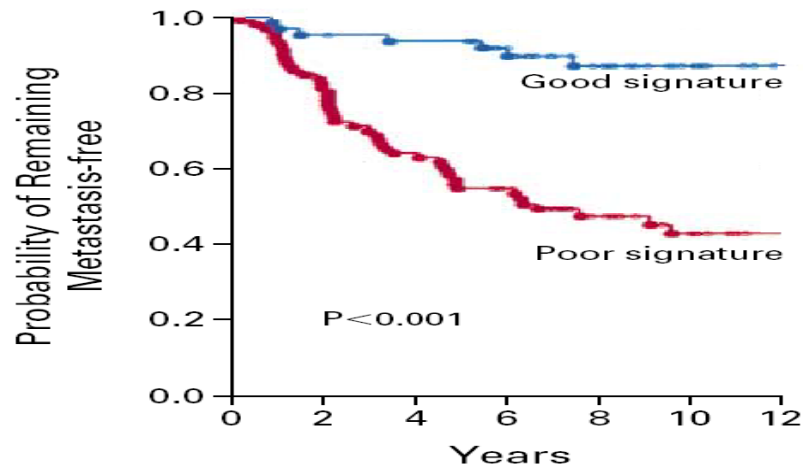


A GENE-EXPRESSION SIGNATURE AS A PREDICTOR OF SURVIVAL IN BREAST CANCER

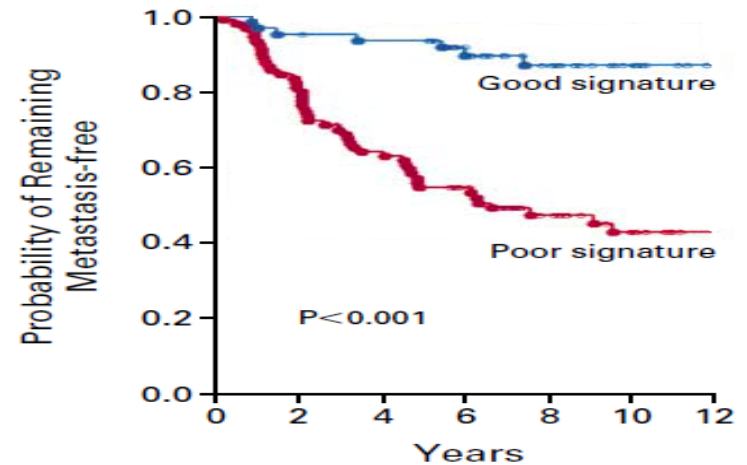
MARC J. VAN DE VIJVER, M.D., PH.D., YUDONG D. HE, PH.D., LAURA J. VAN 'T VEER, PH.D., HONGYUE DAI, PH.D.,
AUGUSTINUS A.M. HART, M.Sc., DORIEN W. VOSKUIL, PH.D., GEORGE J. SCHREIBER, M.Sc., JOHANNES L. PETERSE, M.D.,
CHRIS ROBERTS, PH.D., MATTHEW J. MARTON, PH.D., MARK PARRISH, DOUWE ATSMAN, ANKE WITTEVEEN,
ANNUSKA GLAS, PH.D., LEONIE DELAHAYE, TONY VAN DER VELDE, HARRY BARTELINK, M.D., PH.D.,
SJOERD RODENHUIS, M.D., PH.D., EMIEL T. RUTGERS, M.D., PH.D., STEPHEN H. FRIEND, M.D., PH.D.,
AND RENÉ BERNARDS, PH.D.

Création du score 70 gènes MammaPrint®

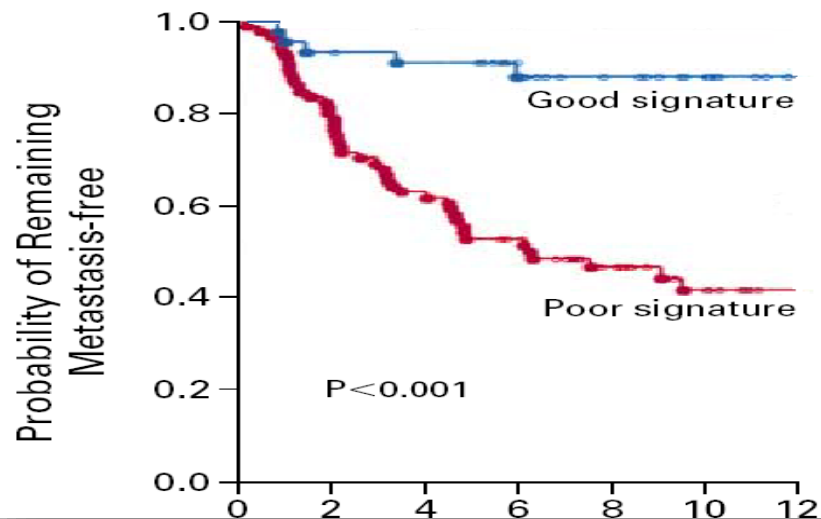
Gene-Expression Profiling



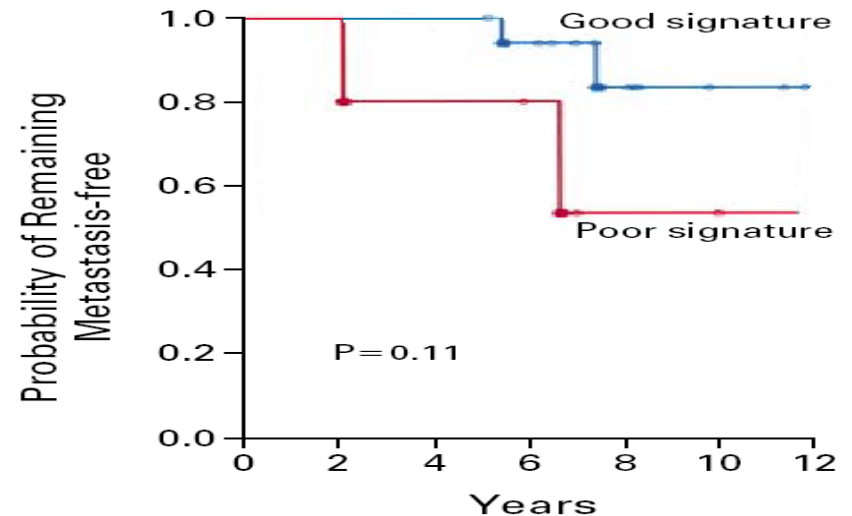
c Lymph-Node-Negative Patients



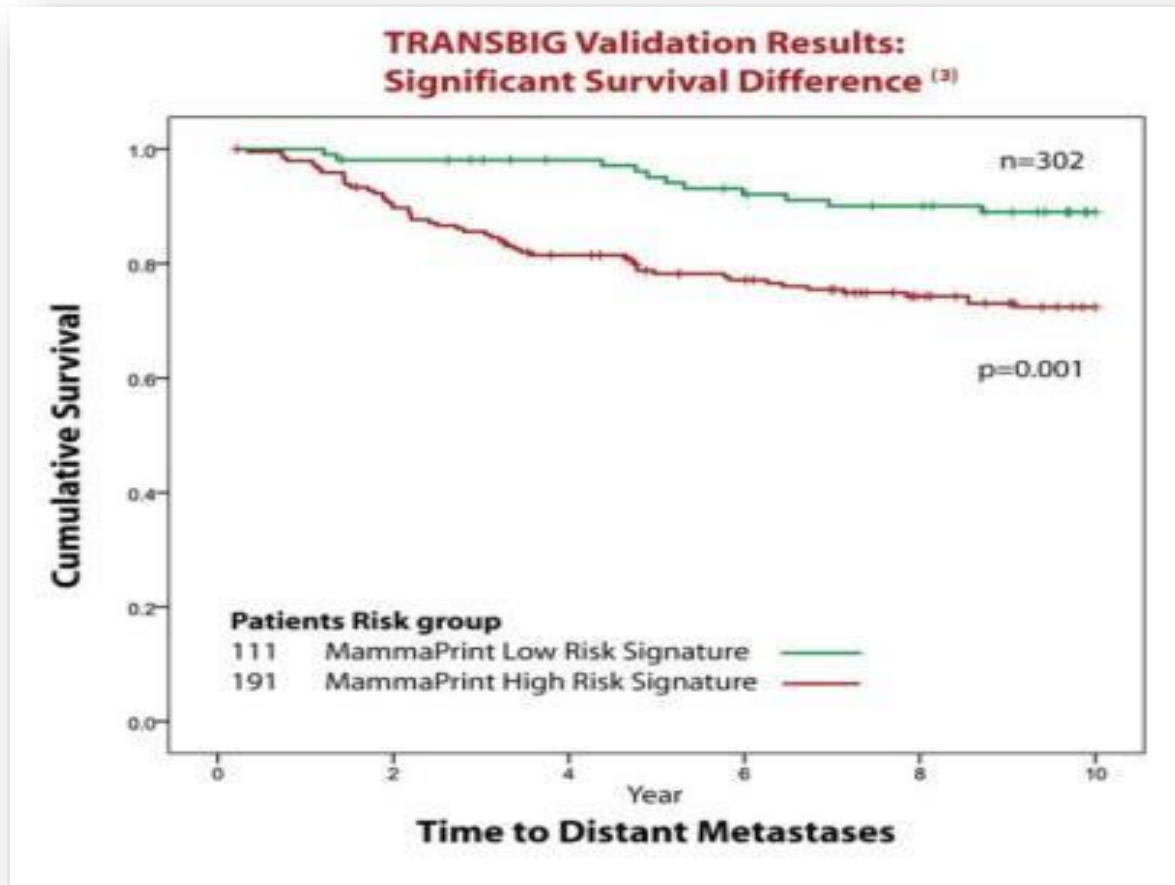
St. Gallen, High Risk



St. Gallen, Low Risk

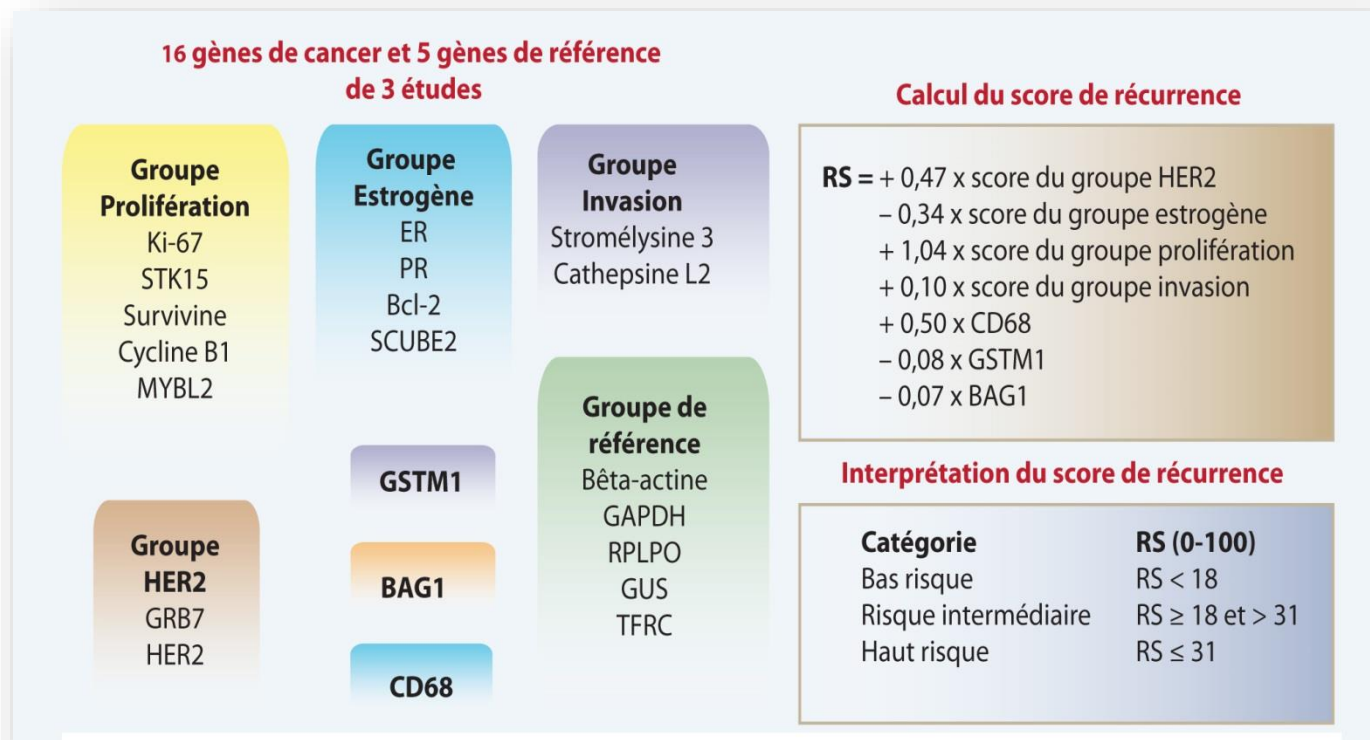


MammaPrint: Série de validation (TRANSBIG)



*Uniquement sur tissu congelé, commercialisé par Agendia
(Pays-Bas)*

Une approche alternative: OncotypeDX (Genomic Health, USA)



21 GENES SELECTIONNES

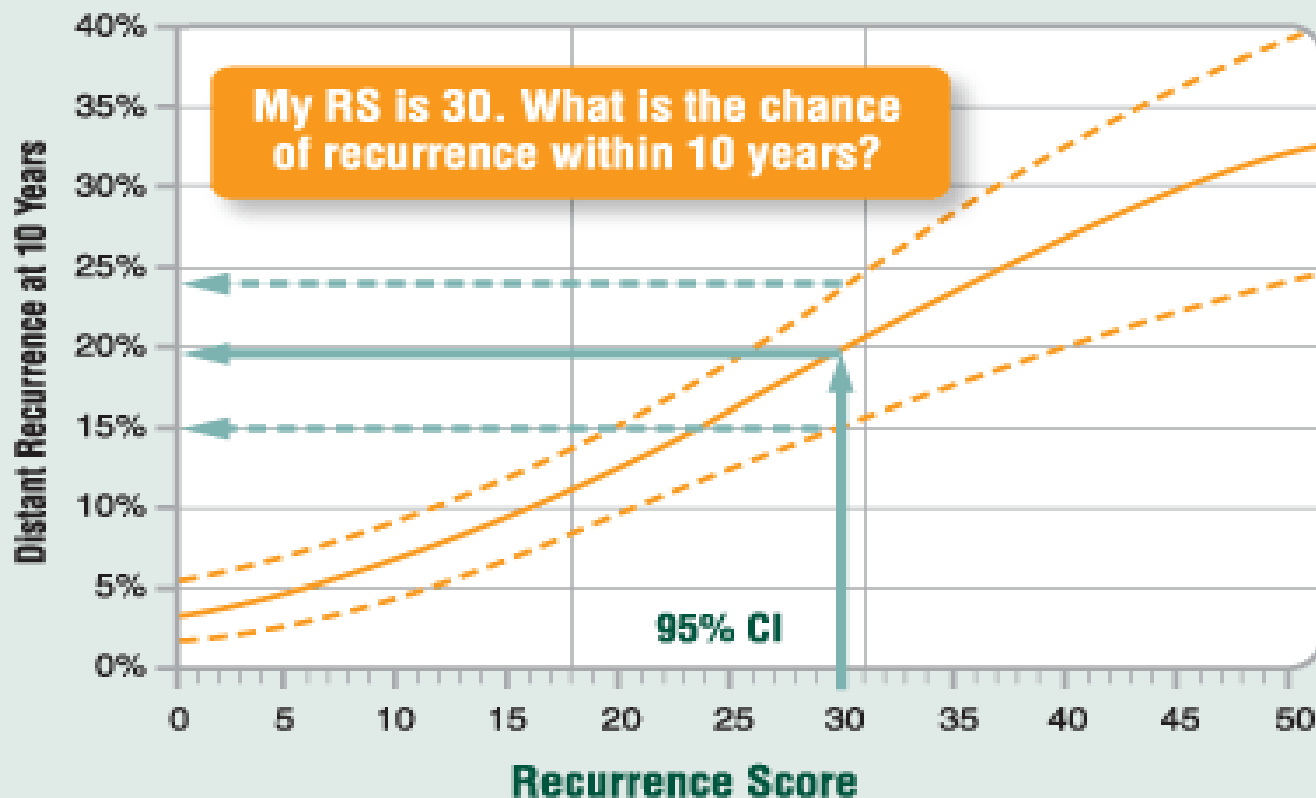
PROLIFERATION, OESTROGENE,
HER2, INVASION (16 GENES) + REFS (5 GENES)

Une approche alternative: OncotypeDX (Genomic Health, USA)

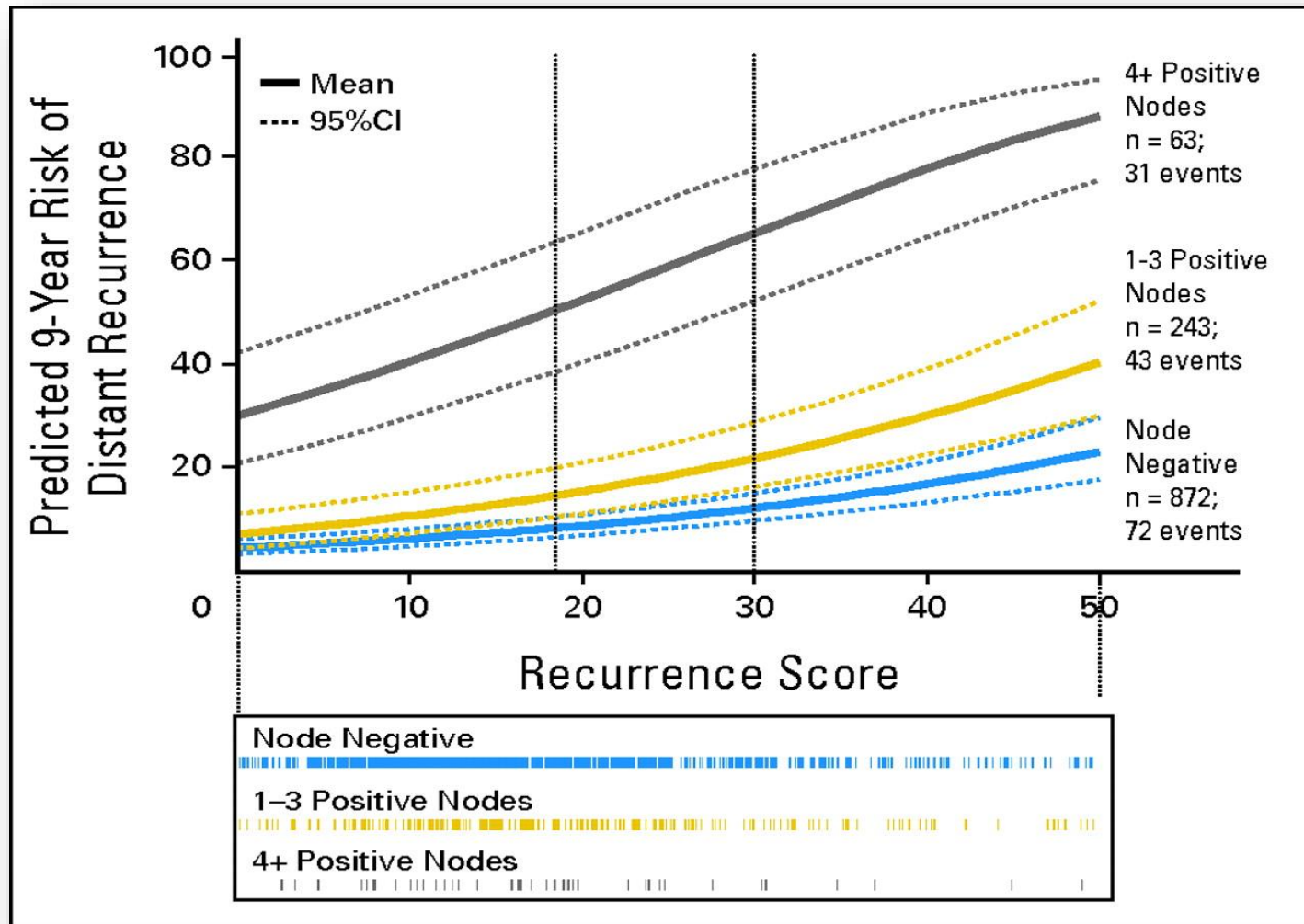
- **Tissu fixé, inclus en paraffine:**
 - Technique de qRT-PCR
 - Utilisation de prélèvements diagnostiques standardisés
- **Test centralisé au USA**
 - Pas de variation locale
- **Utilisation de prélèvements réalisés dans le cadre d'études cliniques**
 - Grandes séries de validation

Une approche alternative: OncotypeDX (Genomic Health, USA)

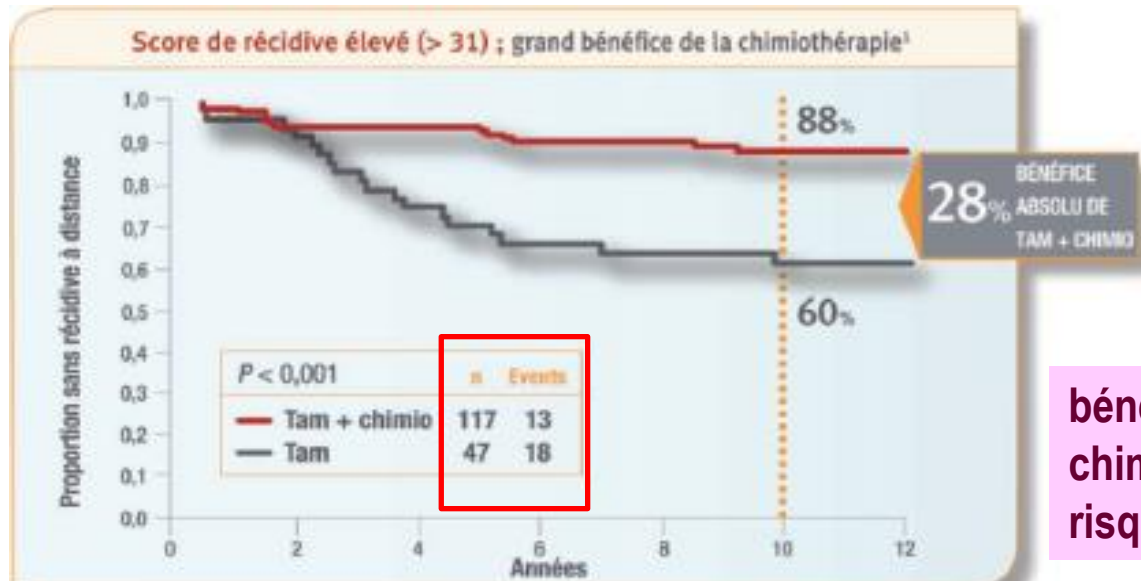
Oncotype DX Clinical Validation: Recurrence Score as Continuous Predictor



Application aux données de tansATAC: surtout intéressant pour les N0 et N1-3

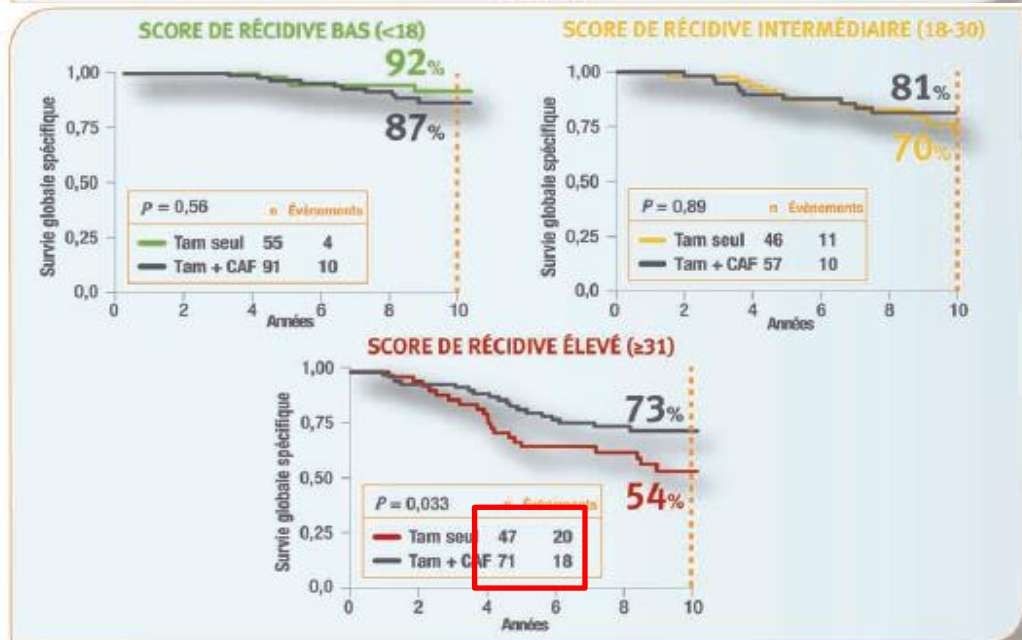


OncotypeDX – Facteur prédictif ?



N0: Sous groupe du SWOG 8814

bénéfice de la chimiothérapie pour les risques hauts (RS > 31) ?



N+ : Sous groupe du NSABP B-28

Bénéfice de la chimiothérapie pour les risques hauts (RS > 31) ?

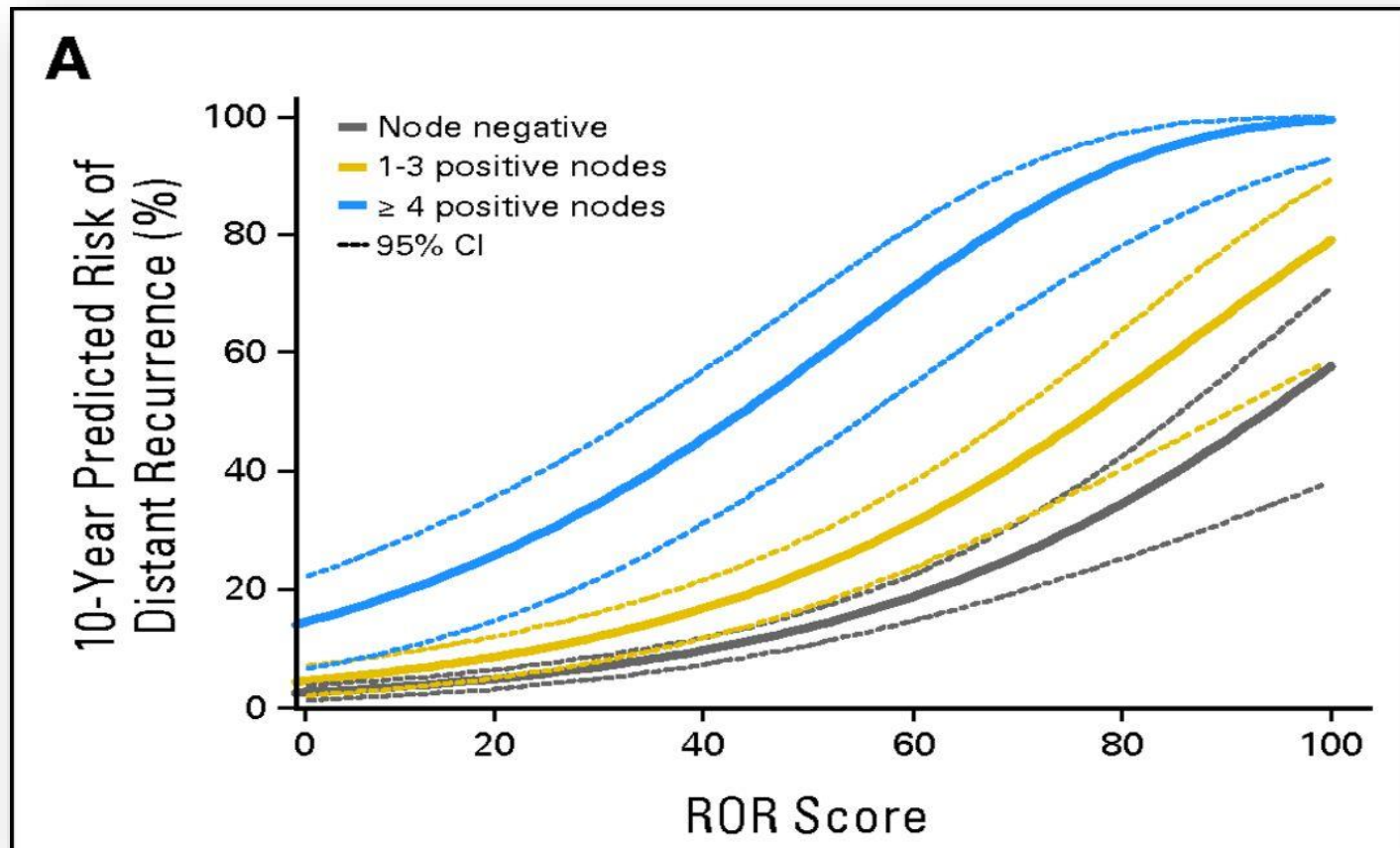
Quels sont les tests génomiques en développement ?

Test Génomique	Nb de Publi	Nb de Gene	Techniques	Réalisation
OncotypeDx	21	21	qRT-PCR / paraffine	Centralisée
MammaPrint	15	70	DNA array / congelé	Centralisée
Prosigna	2	50	DNA array / paraffine	Locale
Mapquant Dx	5	97	DNA array / paraffine	Centralisée
EndoPredict	2	11	qRT-PCR / paraffine	Locale

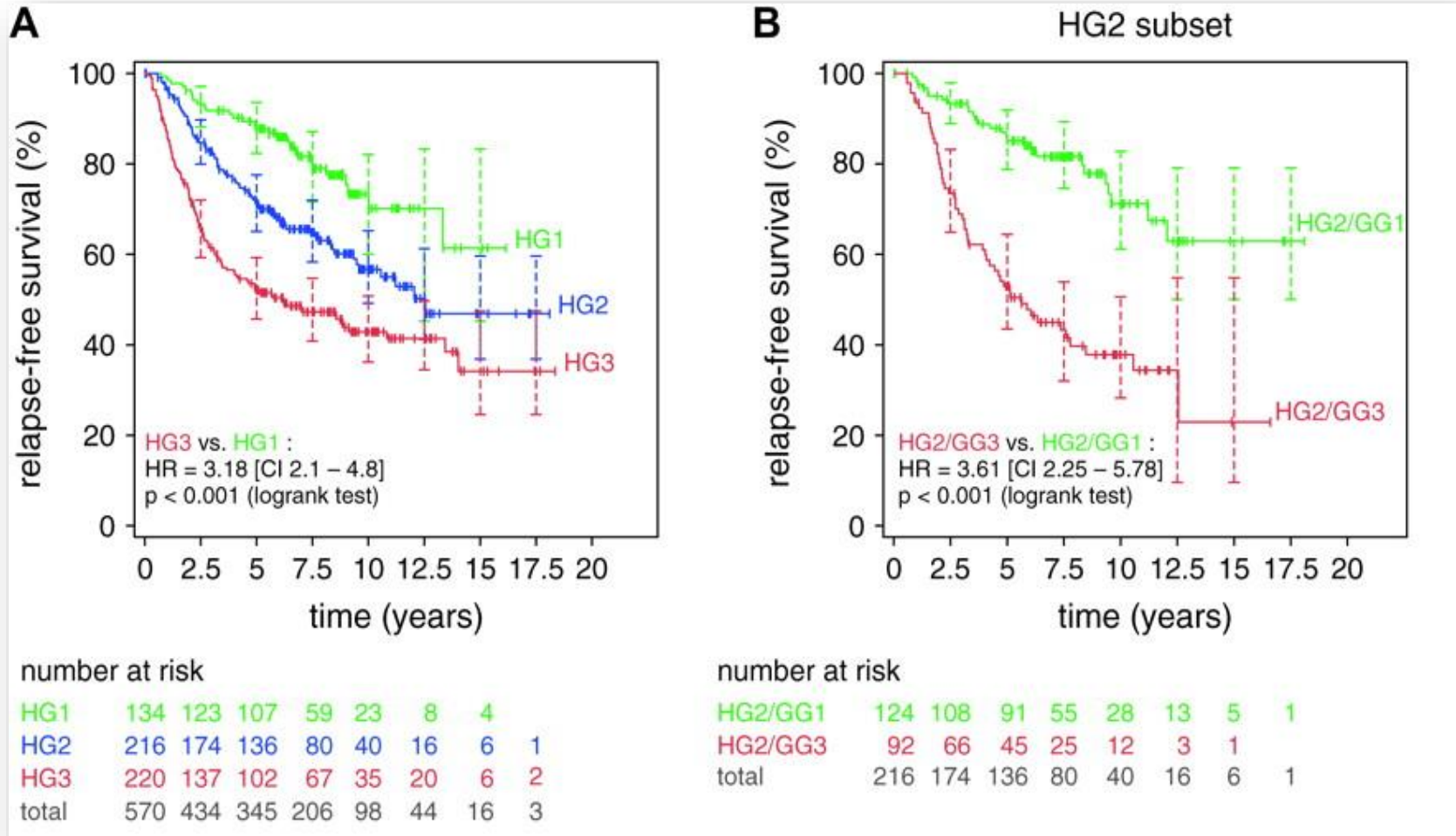
***Prosigna* (PAM 50) : Les sous types moléculaires à la portée de tous**

- **Test sur paraffine**
- **Décentralisé**
- **Classe les ER + en Luminal A/B**
- **Etablissement d'un « ROR score » tenant compte de la taille tumorale**
- **NanoString Technology, USA**

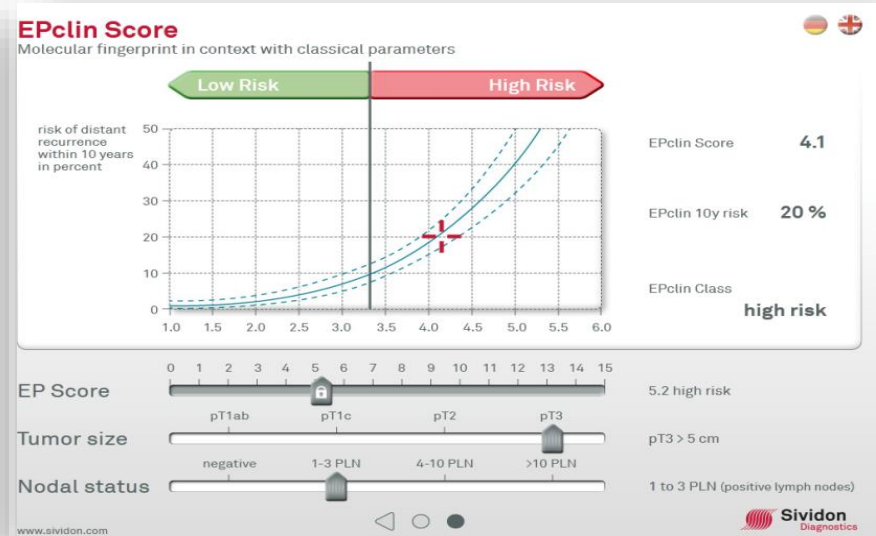
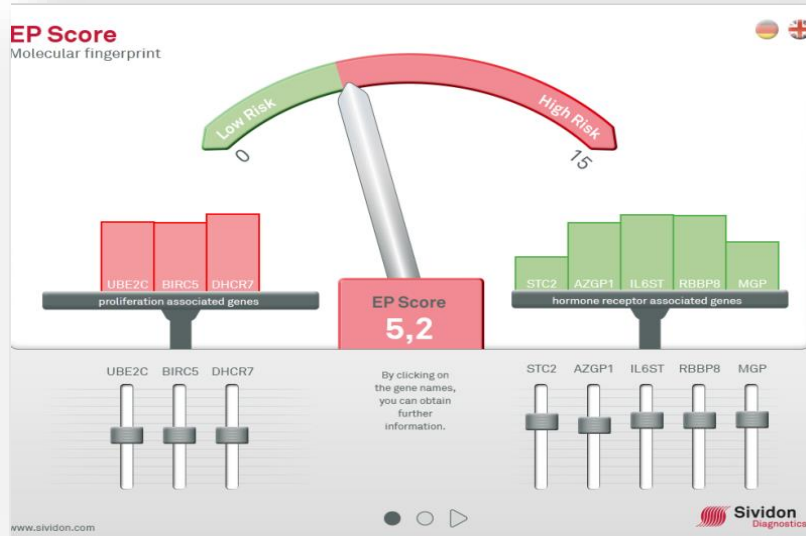
Continuous relationship between risk of recurrence (ROR) score and predicted risk of distant recurrence after 10 years in patients with node-negative disease, one to three nodes positive, or $\geq$ four nodes positive. (TransATAC samples)



MapQuant Dx: Commercialisation du Genomic Grade Index (GGI) par Ipsogen (France)



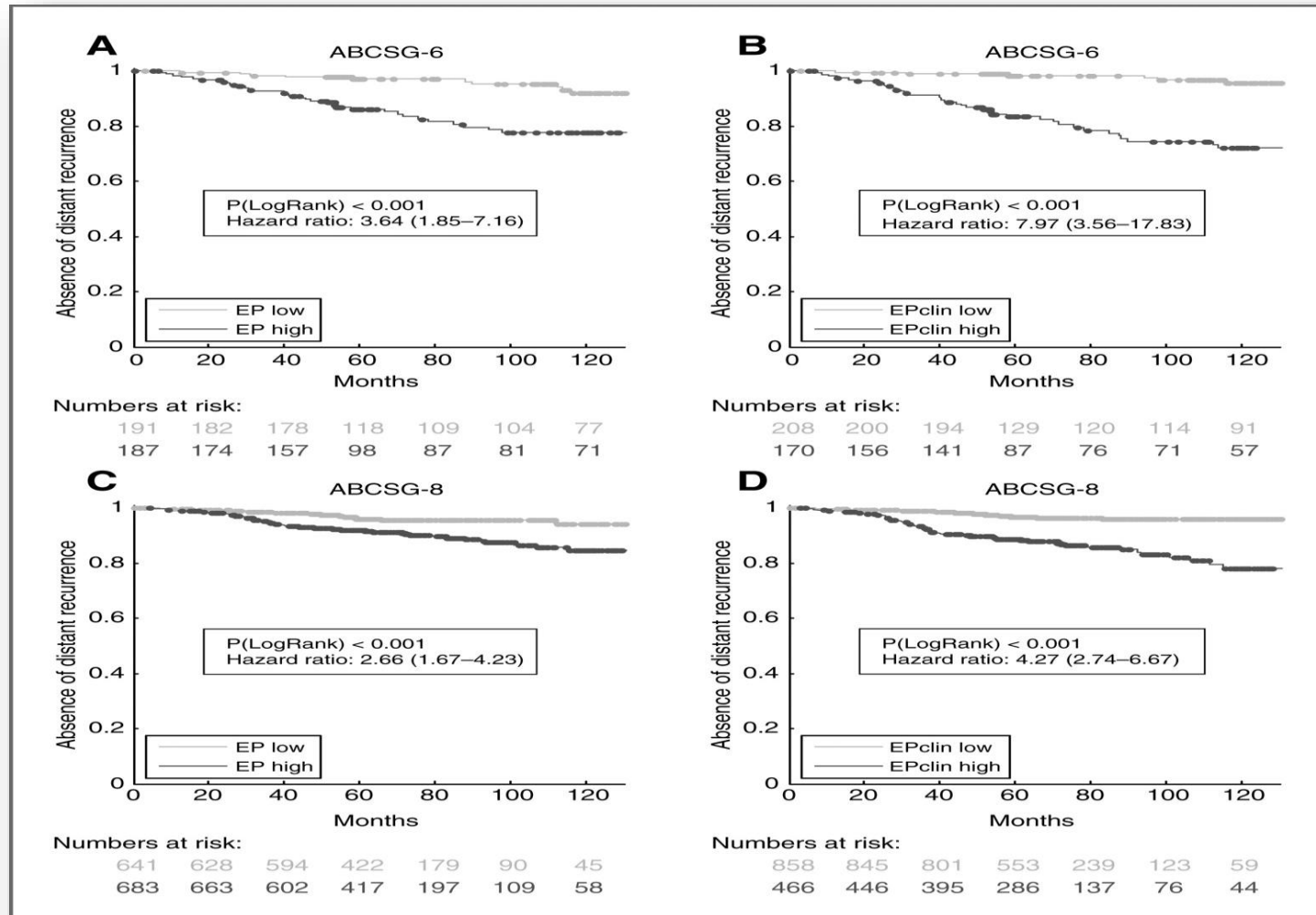
Endopredict : Une approche originale



- Pour patientes ayant une tumeur ER+/HER2- uniquement
- Test sur paraffine, 8 gènes, qRT-PCR , Laboratoire Local
- Associé à la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire pour établir un « EPclin clinical risk score »
- Développé au départ en Allemagne et Autriche (Sividon), récemment racheté par Myriad

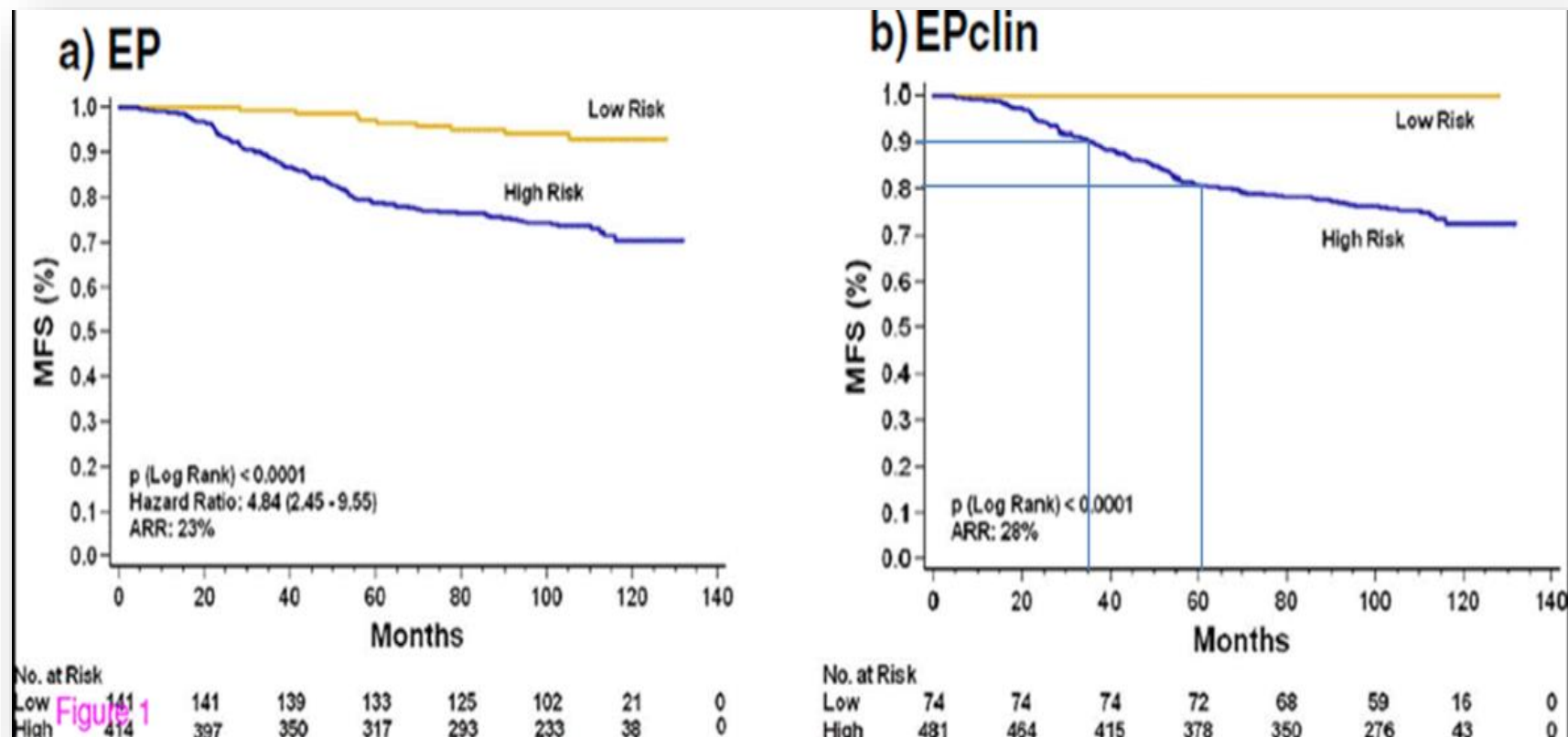
EndoPredict : HT seule, patientes ER+HER2-

ABCSG-6: $n = 378$, ABCSG-8: $n = 1,324$



EndoPredict : HT+CT, patientes N+ER+HER2-

Sous groupe de 555 patientes du GEICAM 9906



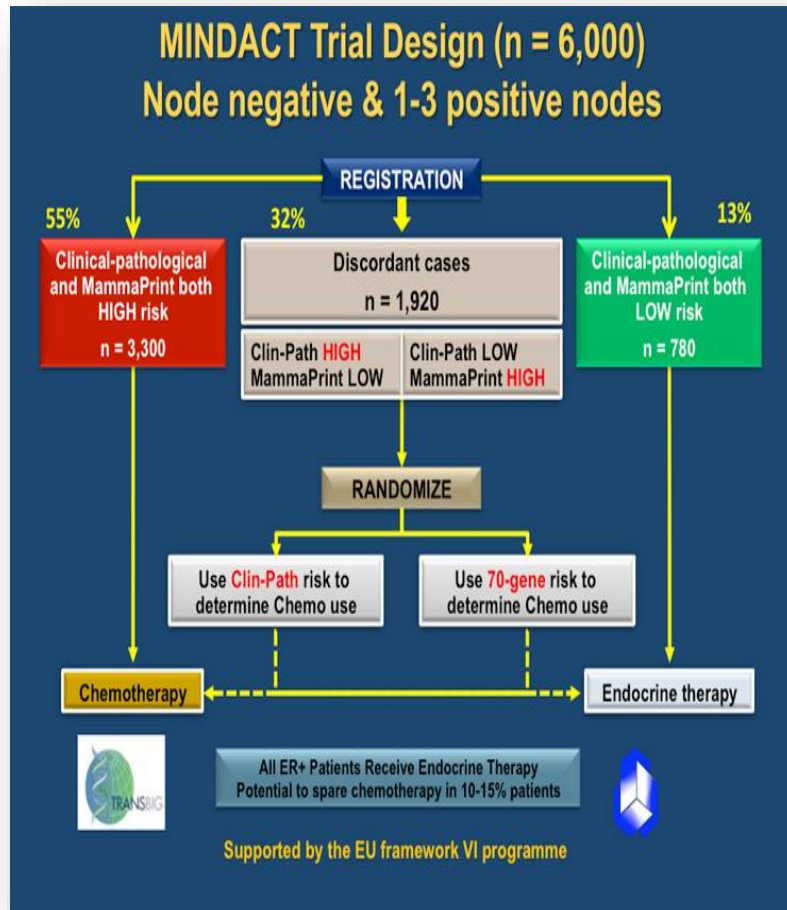
Principales critiques des études publiées

- Techniques hétérogène, information différente d'un test à l'autre
- Etudes rétrospectives
- Au mieux l'utilisation d'échantillons prélevés dans le cadre d'essais prospectifs.
 - Mais on se retrouve avec des sous-groupes de l'essai initial
- Beaucoup de ces analyses multivariées ne prennent pas en compte certains facteurs pronostiques biologiques simples
- Très peu de données sur leur valeur prédictive de l'efficacité d'une chimiothérapie : seul OncotypeDX à tester cette hypothèse, mais sur seulement deux études rétrospectives incluant moins de 300 patientes

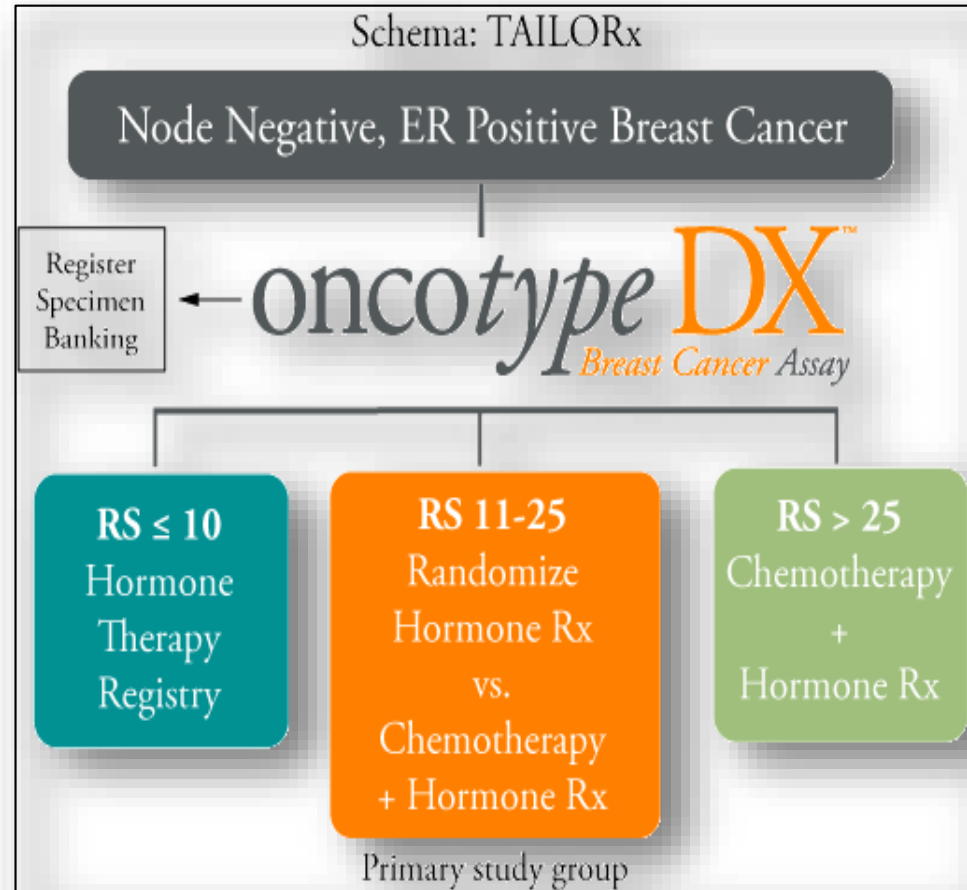
Principales critiques des études publiées

- => Attendre les résultats des études prospectives:**
- => Plus de 30000 patientes incluses dans les 3 principales !!**

Deux études cliniques pour l'intérêt pronostique de MammaPrint & OncotypeDx

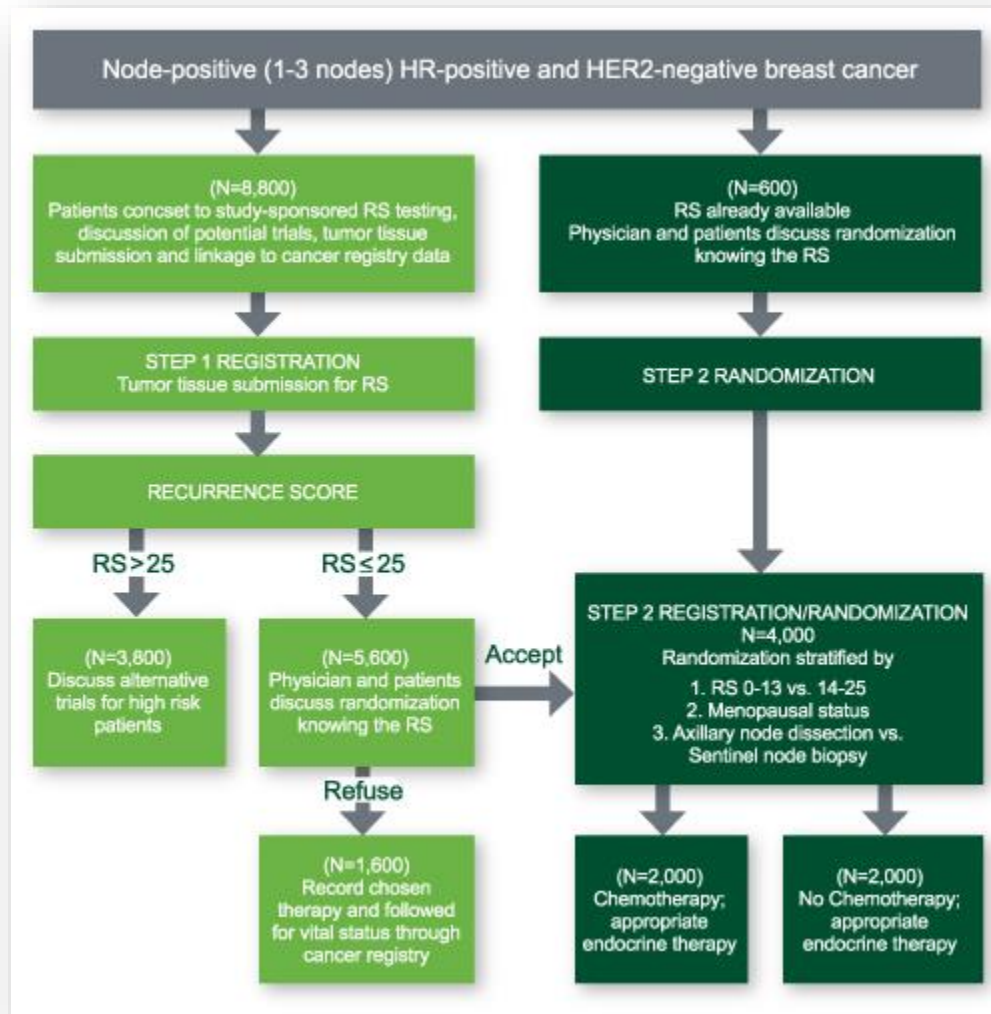


6000 pts incluses, résultats attendus en 2015



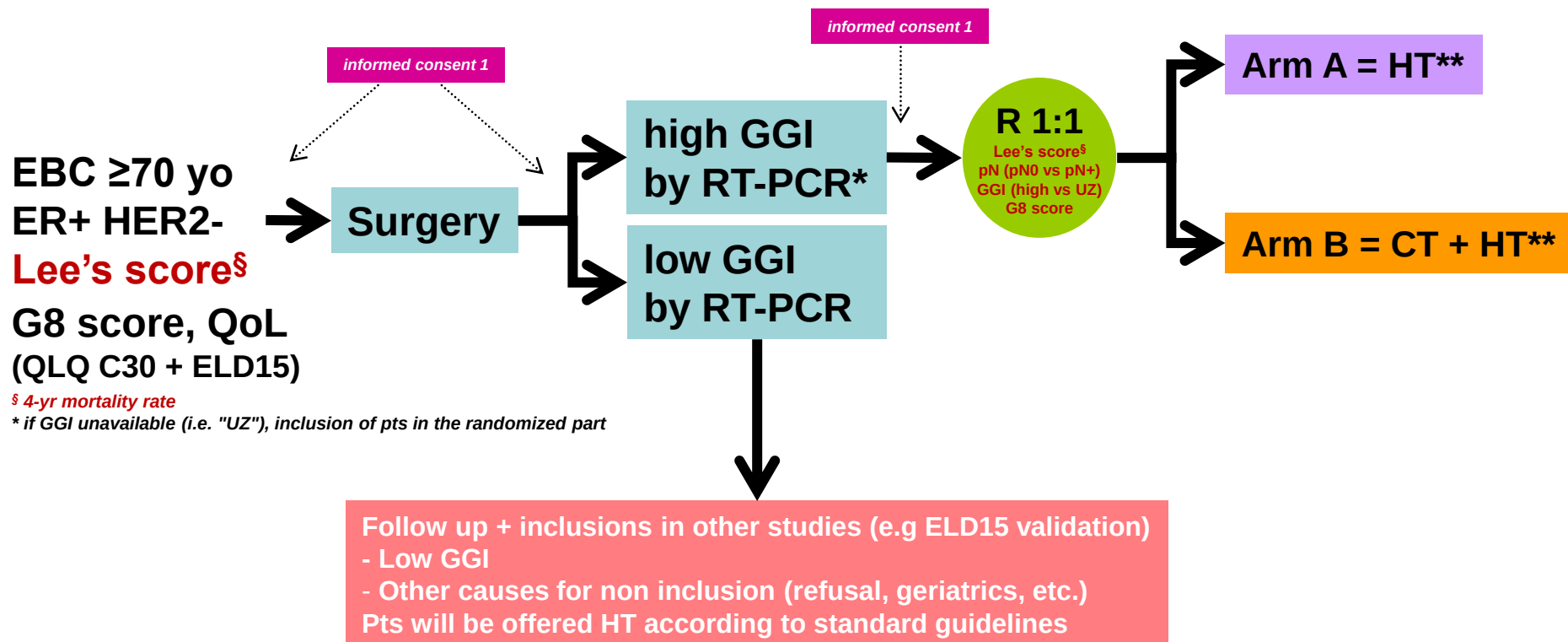
>10 000 pts incluses, résultats attendus en 2015

Une étude clinique pour l'intérêt prédictif D'oncotypeDx: RxPonder



En cours de recrutement, dont 1000 en France (UNICANCER, S Delaloge)

Une étude française : GGI et sujet âgé: GERICO 11



700 pts (+ 1100-1300 not included i.e. low GGI or other causes followed up)

1/ 4-yr OS 2/ Tolerance, DFS, QoL, Q-TWiST, screening G8, medico economic analysis, GGI/RT-PCR, TR

Recommandations internationales

USA : Assez motivées, surtout pour les N0

Printed by Thomas Bachelot on 9/24/2014 6:49:09 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

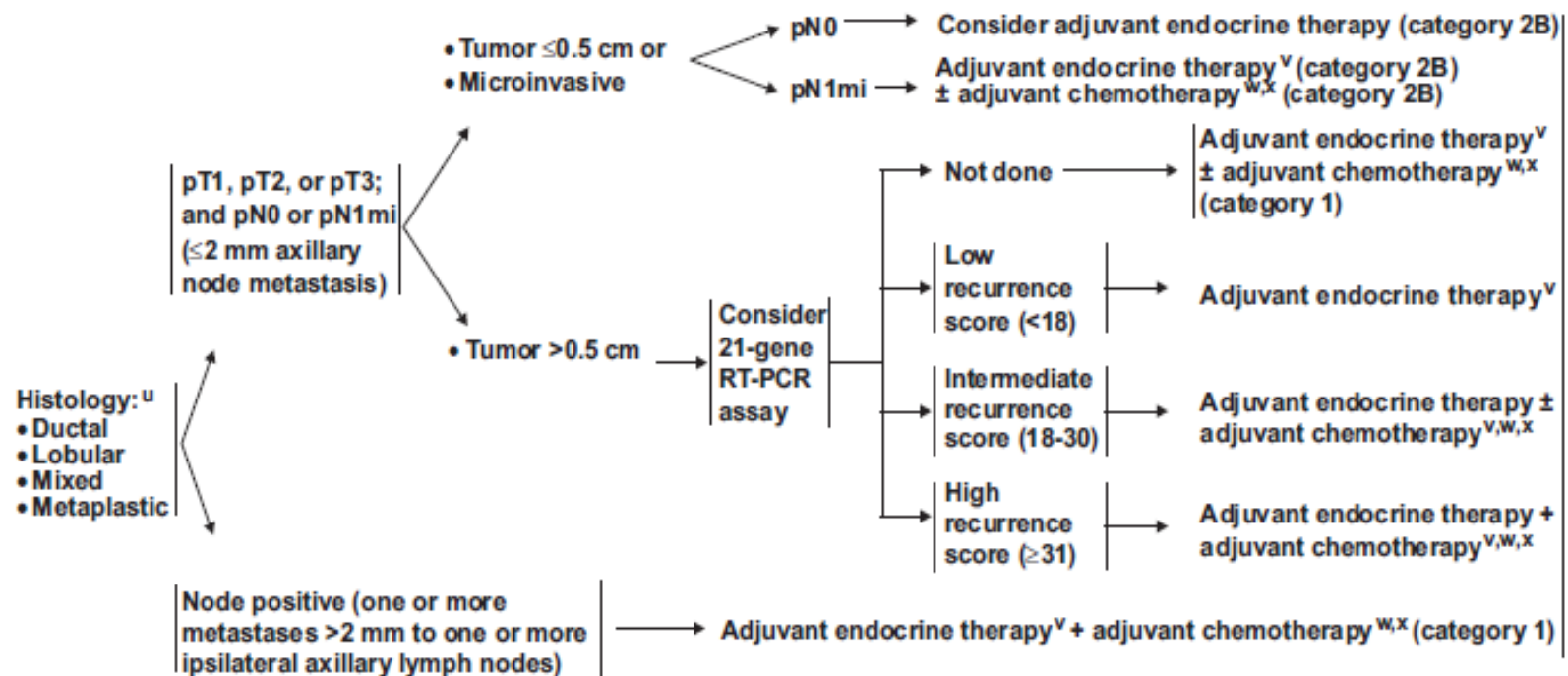


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2014 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Breast Cancer Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^b



[See
Follow-Up
\(BINV-16\)](#)

[See Adjuvant Endocrine Therapy \(BINV-J\)](#) and [Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy \(BINV-K\)](#)

Recommandations internationales

Europe: oui et non

Institut National du Cancer, France	2009	Oncotype Dx™ MammaPrint®	• Level II 'Oncotype Dx®': prognosis in ER+, pN0 • Level II 'Oncotype Dx®': prediction in ER+, CMF-treated
IMPAKT Working Group	2012	Oncotype Dx™ MammaPrint® Genomic Grade Index PAM50 (ROR-S) Breast Cancer Index EndoPredict	• Analytical validity: convincing 'Oncotype DX™, MammaPrint®' • Clinical validity: convincing 'Oncotype DX™, MammaPrint®' • Clinical utility: convincing 'none'

St Gallen 2013

'Subtype'	Type of therapy	Notes on therapy
'Luminal A-like'	Endocrine therapy is the most critical intervention and is often used alone.	Cytotoxics may be added in selected patients. Relative indications for the addition of cytotoxics accepted by a majority of the Panel included: (i) high 21-gene RS (i.e. >25), if available; (ii) 70-gene high risk status, if available; (iii) grade 3 disease; (iv) involvement of four or more lymph nodes (a minority required only one node).

Recommandations internationales

Europe: oui et non

Institut National du Cancer, France	2009	Oncotype Dx™ MammaPrint®	• Level II 'Oncotype Dx®': prognosis in ER+, pN0 • Level II 'Oncotype Dx®': prediction in ER+, CMF-treated
IMPAKT Working Group	2012	Oncotype Dx™ MammaPrint® Genomic Grade Index PAM50 (ROR-S) Breast Cancer Index EndoPredict	• Analytical validity: convincing 'Oncotype DX™, MammaPrint®' • Clinical validity: convincing 'Oncotype DX™, MammaPrint®' • Clinical utility: convincing 'none'

=> On fait plus confiance à une étude rétrospective en sous groupe sur 200 patientes qu'à la méta-analyse de Peto !!!

Conclusions

- Ces techniques sont certainement amenées à jouer un rôle
- Les avis actuels sont partagés, mais je suis d'accord avec l'INCA: il faut attendre les études prospectives avant de le recommander en routine
- Et c'est particulièrement vrais pour les décisions de ne pas faire de chimiothérapies aux patientes N+
- Il est fondamental de poursuivre les inclusions dans les essais prospectifs (particulièrement RxPonder)