



Société Française de Sénologie
et de Pathologie Mammaire



Statut génétique constitutionnel et traitements médicaux des cancers du sein

Actualités et perspectives

S Delaloge, Gustave Roussy, Villejuif



«Confits» d'intérêt

	Consulting / expert	Conferences/ formations	Research grants /clinical trials	Stock options	Patent
Amgen		x	x		
Astra Zeneca			x		
Eisei		x			
Genomic Health			x		
GSK	x	x	x		
Iris/Servier			x		
Novartis	x	x	x		
Pfizer	x	x	x		
Puma			x		
Roche	x	x	x		

Génétique constitutionnelle et **médecine de précision** dans les cancers du sein en 2014?!

- BRCA1/2 → **Enjeux en cours ++++++**
Sensibilité spécifique
- P53/Li Fraumeni → Enjeu radiothérapie
Trts médicaux: à venir!!!!
- PTEN/Cowden → Impact théorique+++
Trts médicaux: à venir!!!!
- CDH1 → Pas dans l'immédiat
- LKB1, ATM, Rad51,
Chek2, PalB2, XRCC2... → Impact théorique+
A suivre+++

Statut BRCA : 3 questions

Valeur pronostique indépendante?



Influence sur décision de traitements médicaux?

Valeur prédictive du bénéfice des trts conventionnels?



Influence sur type de traitement médical??

Cible thérapeutique spécifique?



Décisions de traitements spécifiques?

Phénotype des cancers du sein BRCA1/2

	BRCA1	BRCA2
Age	Médian 45 ans	Médian 45 ans
Pathologie	Basal Triple négatif > 80% RH- 80-85% Her2- 99% Grade III 80% Ki 67 élevé P53+mutée >80%	Luminal B N+ fréquent ++ RE+ > 80% Her2- 95%

Pronostic global

- Nombreuses études
- Pas de différence à biologie ajustée

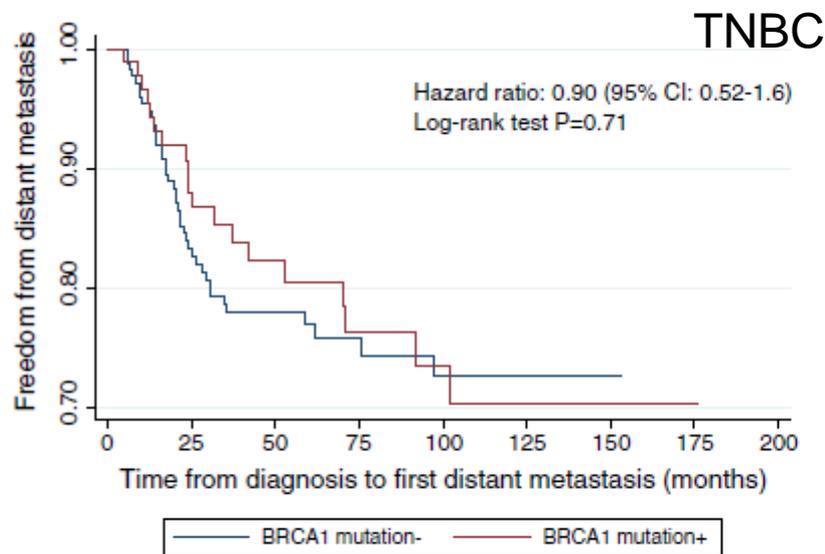


Fig. 1 Freedom from distant metastasis (FFDM) by *BRCA1* mutation status

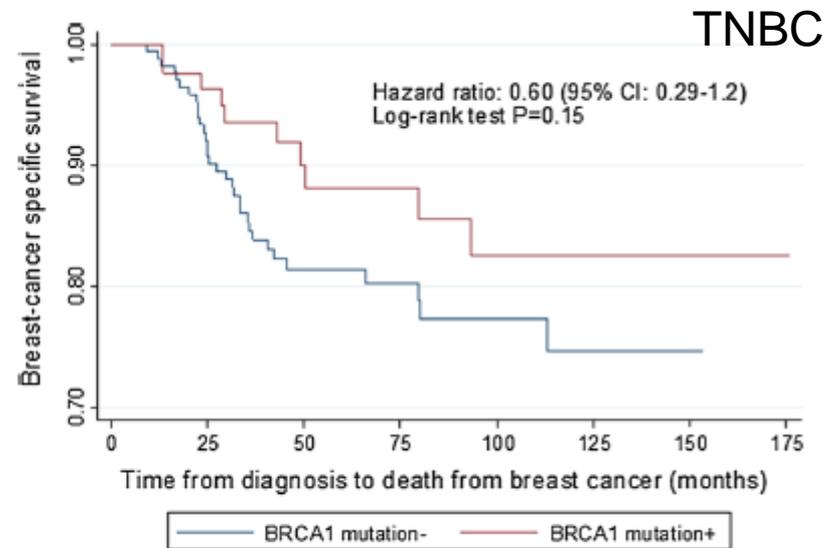


Fig. 2 Breast cancer-specific survival (BCSS) by *BRCA1* mutation status

Bénéfice de la chimio conventionnelle néo/adjuvante +++ si BRCA1

Group	No. of Subjects	Death from Any Cause		
		10-Year Survival %	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
Noncarriers		51	1.0	
No chemotherapy	757	56	1.0	
Chemotherapy	235	42	1.0	
BRCA1 carriers				
No chemotherapy	42	45	1.59 (1.01–2.50)	0.04
Chemotherapy	25	68	0.56 (0.24–1.29)	0.17
BRCA2 carriers				
No chemotherapy	29	59	1.14 (0.58–2.24)	0.69
Chemotherapy	17	41	1.04 (0.54–2.01)	0.90

Platine néoadjuvant et BRCA1

Table 2 The proportions of patients who experienced a pCR, by subgroup

Characteristic	No.	Number with PCR	% PCR
Age at diagnosis			
20–40	43	28	65
41–50	33	22	67
51–60	24	13	54
61–80	7	2	29
Size			
≤2 cm	55	40	73
>2 cm	52	25	48
ER			
Positive	16	9	56
Negative	86	52	61
Unknown	5	4	80
Lymph nodes			
Positive	38	15	39
Negative	69	50	71
Prior chemotherapy			
No	93	59	63
Yes	14	6	43

2006-2014

107 femmes dans 3 centres en Pologne
Mutations BRCA1 fondatrices

CDDP 75 mg/m² x 4 cycles
⇒ Mastectomie ⇒ 4 FEC

61% pCR

Phase II monobras

BRCA2: chimio néo-adjuvante conventionnelle peu efficace

	Luminal B BRCA2 carriers	Luminal B Non carriers
pCR	10%	19.7%
N+ at surgery	69%	51%

Conclusion: chimiothérapies conventionnelles

- **BRCA1**: forte sensibilité aux schémas classiques (alkylants++ Anthracyclines++, taxanes ??), sensibilité potentielle aux platines++ (schémas à préciser -nvx preuve III)
- **BRCA2**: sensibilité modérée aux chimiothérapies classiques, sensibilité potentielle aux platines
- Pas de preuve suffisante à ce jour pour individualiser la prise de décision sur le statut BRCA

Statut BRCA : 3 questions

Valeur pronostique
indépendante?



NON

Valeur prédictive du
bénéfice des trts
conventionnels?



Nv preuve faible

Cible thérapeutique
spécifique?



OUI (cft suite)

Médecine de précision et BRCA1/2

- La présence d'une mutation germinale des gènes BRCA1/2 représente une cible spécifique potentielle:

- Inhibiteurs de parp+++++

- Inhibiteurs p53, etc...

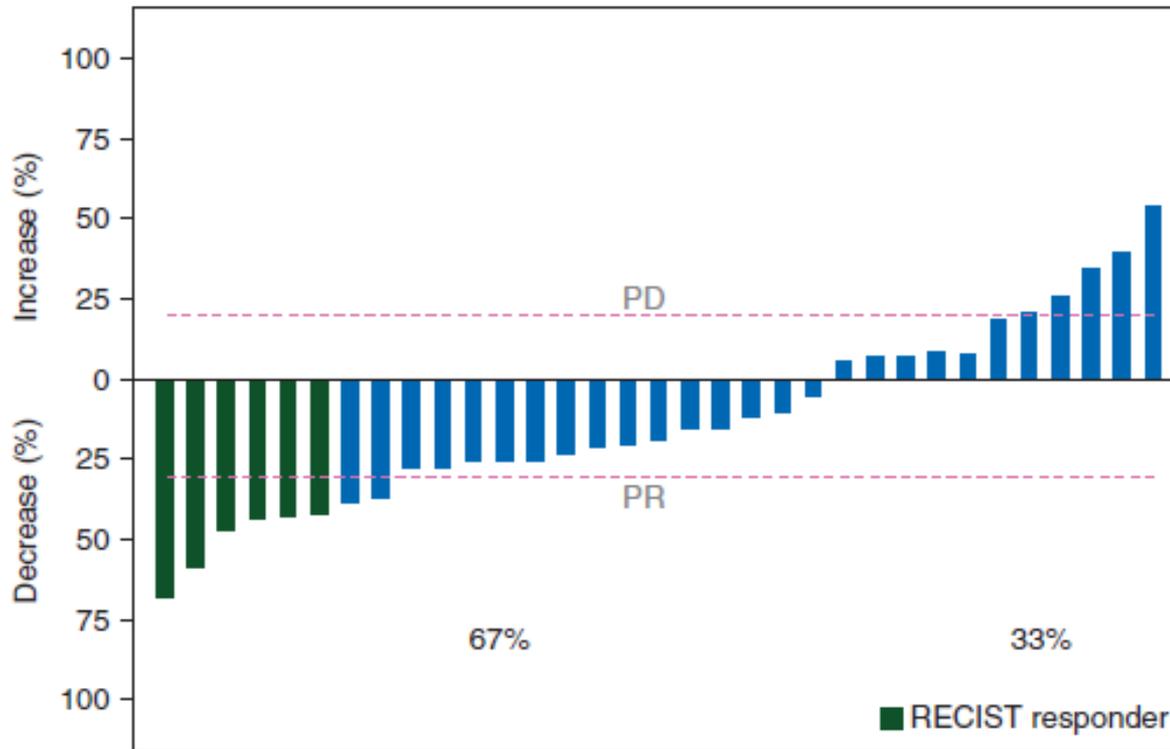
- Alkylants s

Oct 14: EU positive opinion for olaparib to be used as monotherapy for maintenance treatment of adults with **platinum-sensitive relapsed BRCA-mutated (germline and/or somatic) high grade serous epithelial ovarian**, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy [17].

24/10/2014 15:16:21

Alkylants spécifiques...

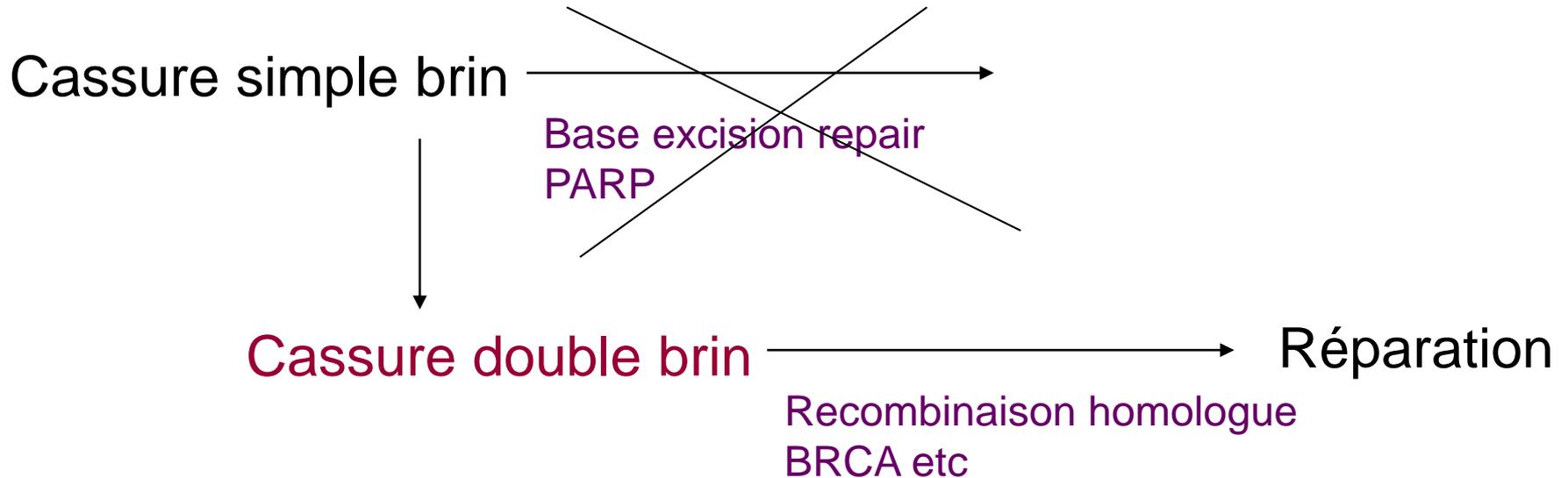
- Trabectedin phase II BRCA1/2



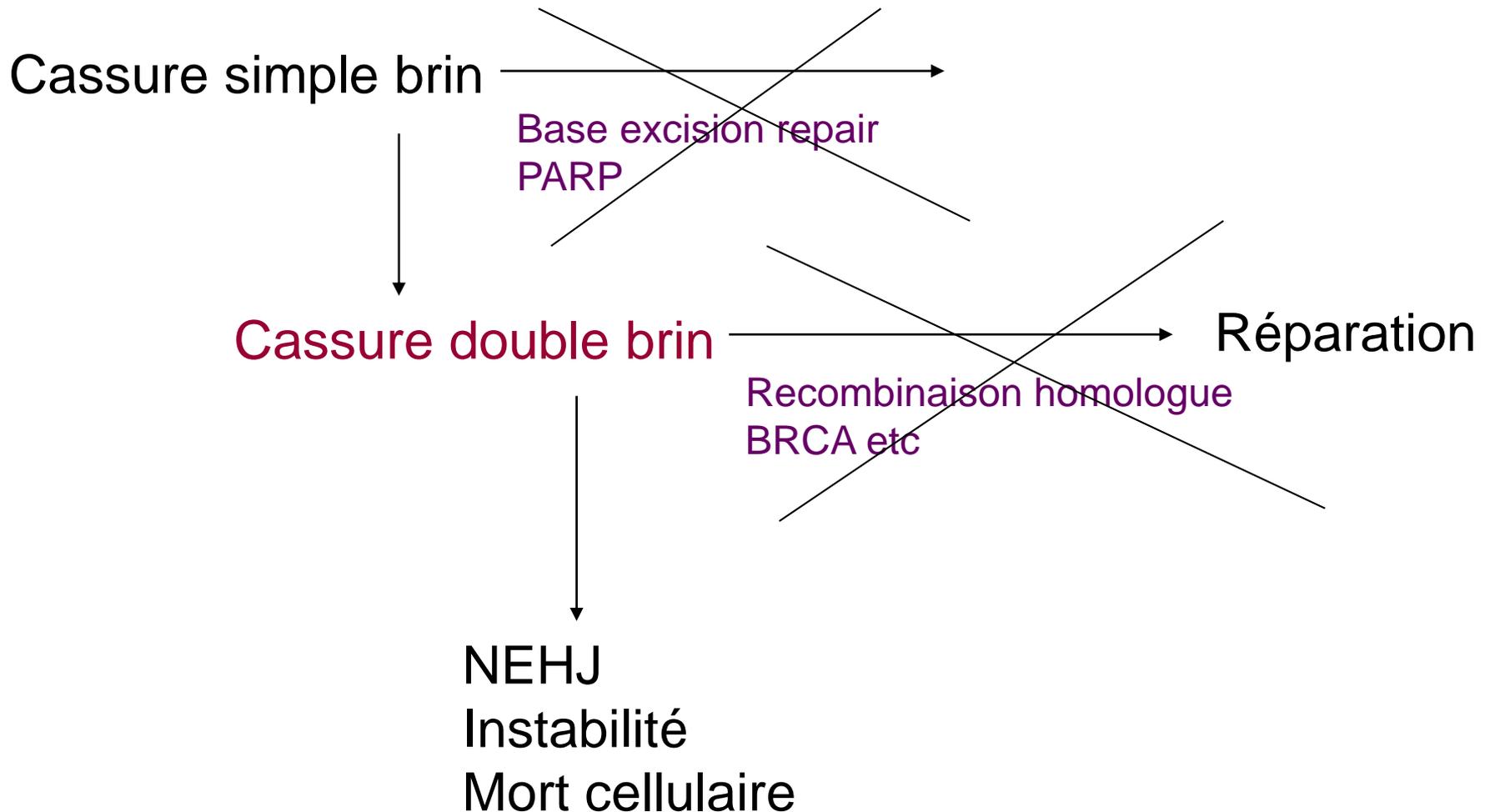
Réparation, parp et BRCA?

Cassure simple brin  Réparation
Base excision repair
PARP

Réparation, parp et BRCA?



Réparation, parp et BRCA?



HR-deficient cells are sensitive to PARP inhibition

SINGLE STRAND BREAK

PARP

SINGLE STRAND BREAK

~~PARP~~

DOUBLE STRAND BREAK

HR

SINGLE STRAND BREAK

~~PARP~~

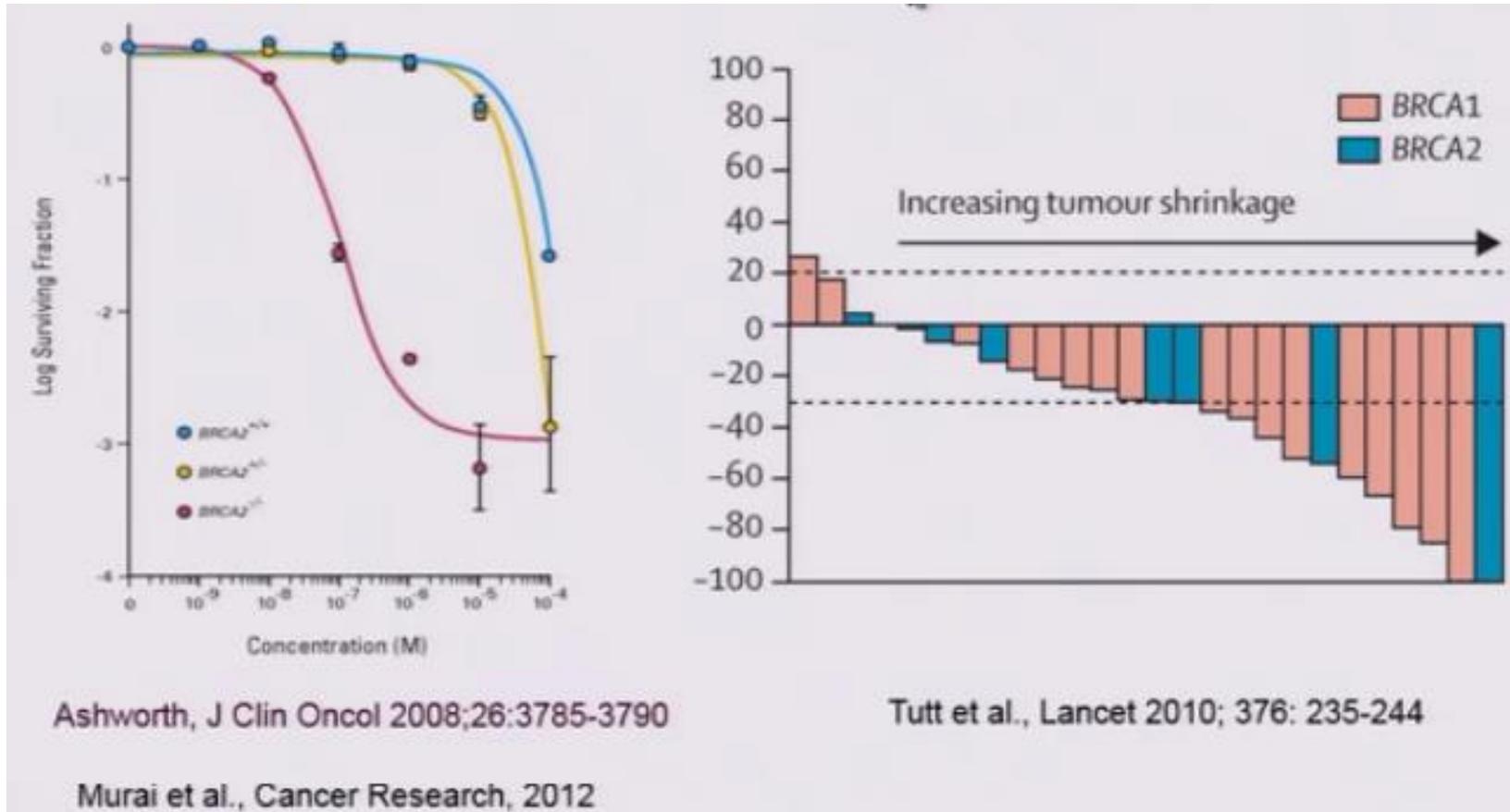
DOUBLE STRAND BREAK

~~HR~~

NHEJ,
genomic
instability,
DEATH

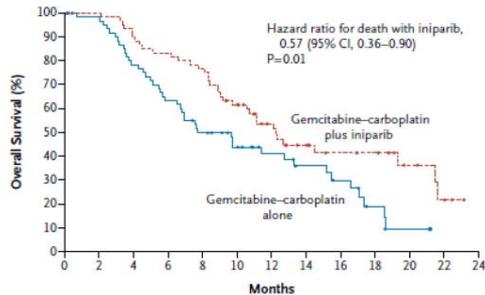
BRCA DEFICIENCY
ATM DEFICIENCY
PTEN DEFICIENCY
FANCONI DEFICIENCY

Les lignées BRCA- sont extrêmement sensibles aux parp Inh



Iniparib: pas un inhibiteur de parp

B Overall Survival

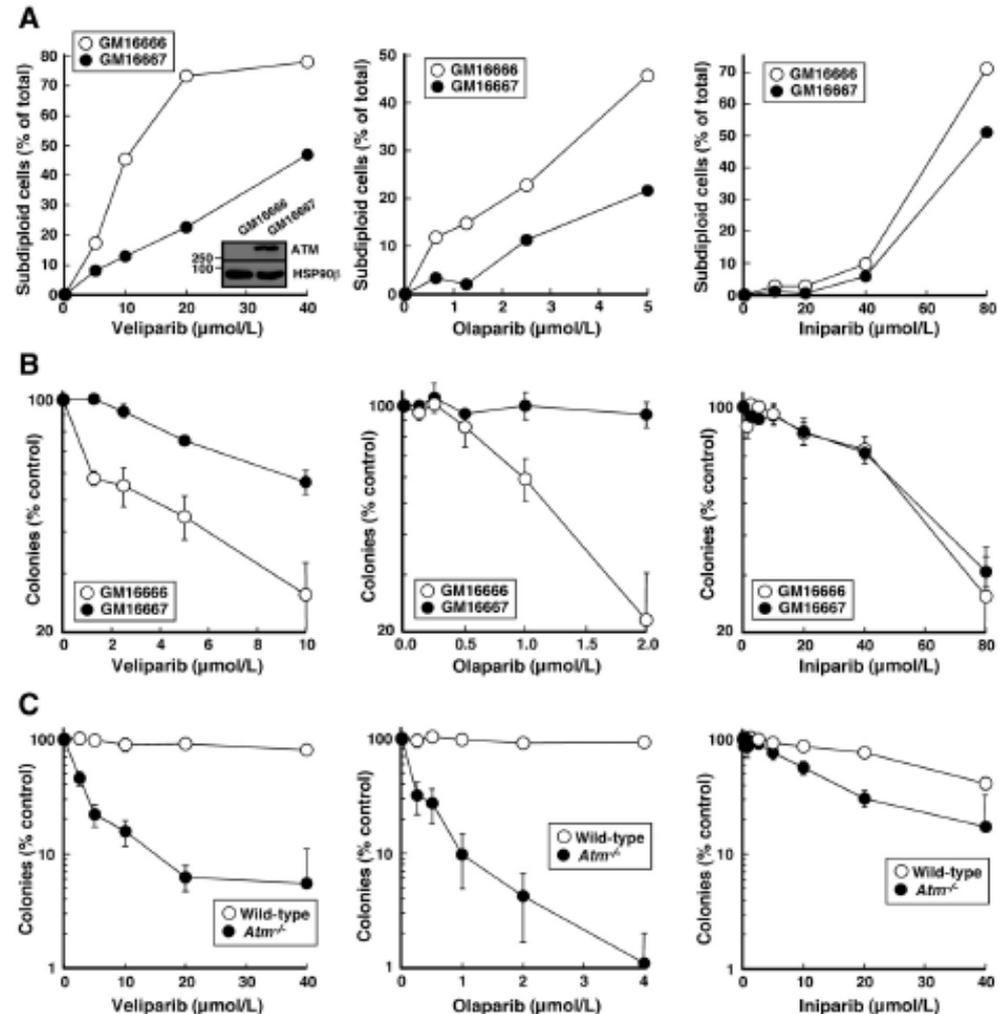


No. at Risk

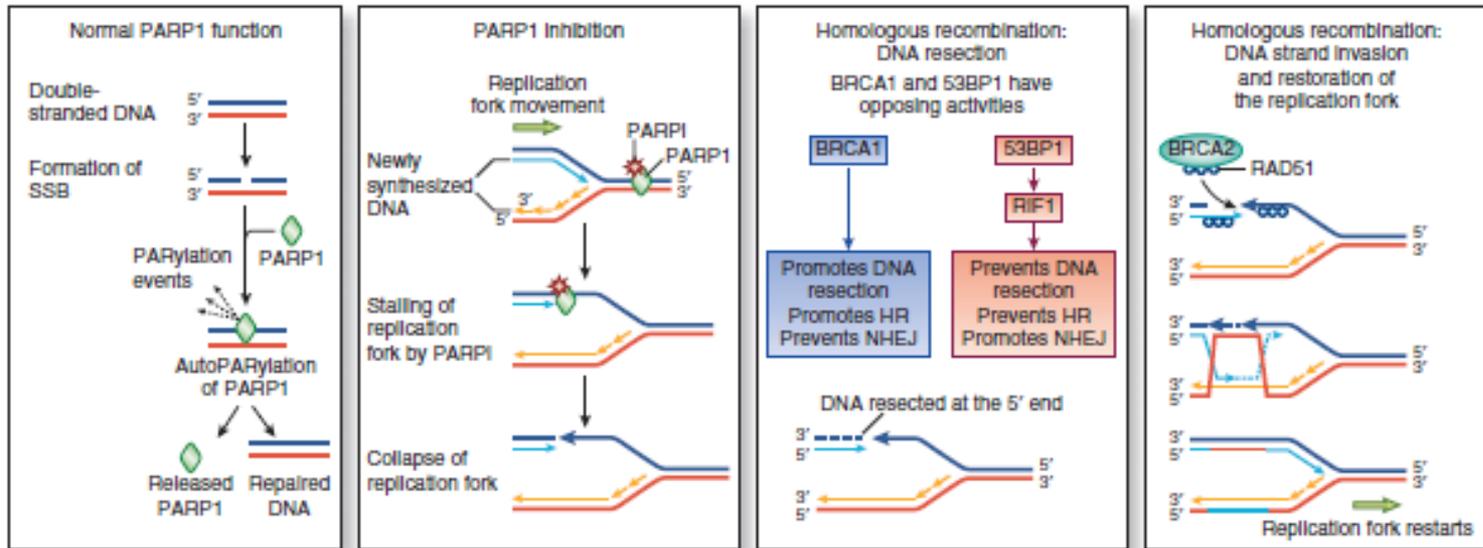
	61	60	54	50	46	35	24	17	12	11	6	3	0
Gemcitabine-carboplatin plus iniparib	61	60	54	50	46	35	24	17	12	11	6	3	0
Gemcitabine-carboplatin alone	62	59	47	38	29	22	16	12	9	4	1	0	0

O'Shaughnessy et al NEJM 2011

Phase II prometteuse
(cancers triple négatifs) ↓
Echec en phase III



Résistance aux anti-parp...



Perte
d'expression
de parp

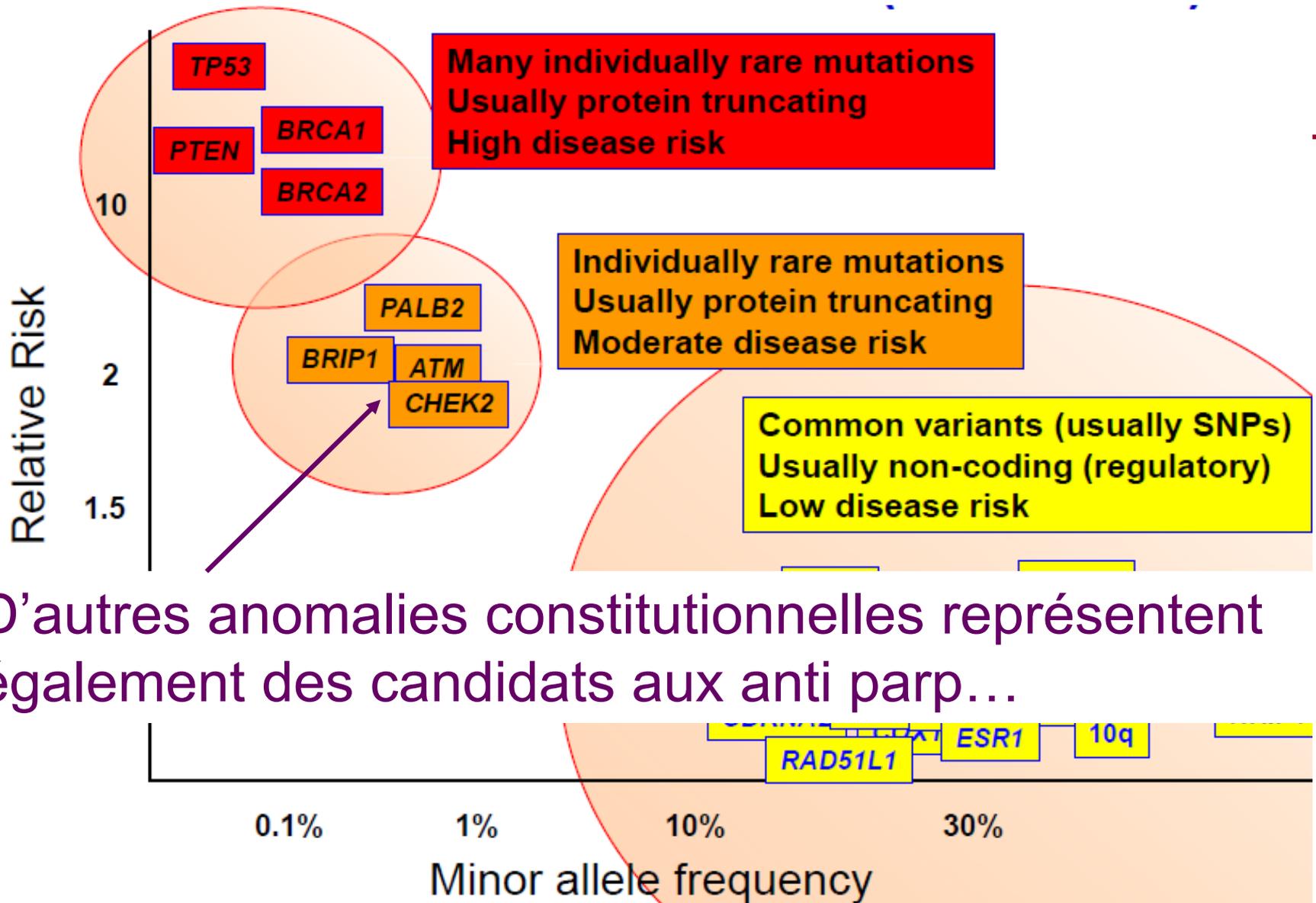
Uprégulation
PgP

Perte de
53BP1 (si
BRCA1
muté)

Restauration
de BRCA1/2

Comment augmenter l'efficacité des Inh Parp si BRCA-

- Association avec chimiothérapie ou autres molécules stoppant le cycle
 - Alkylants, Topo I inh, platines
 - CDK inh
- Association avec d'autres médicaments ciblant/modulant la recombinaison homologue:
 - Checkpoint kinases Chek1/2; Rad51
 - PI3K (expression de BRCA1)
 - Proteasome, HSP



D'autres anomalies constitutionnelles représentent également des candidats aux anti parp...

Perspectives...

Les parp-i en développement

PARPi	Treatment	Cancer types	Phase
Olaparib (AstraZeneca)	-Monotherapy -Combinations with cytotoxic chemotherapy -Combinations with targeted agents -Combinations with RT	BRCA1/2 ^{MUT+} associated BrCa/OvCa, BRCA-like tumors, Advanced hematologic malignancies and solid tumors, Maintenance study following remission in platinum sensitive OvCa (pending)	I/II/III
Veliparib (Abbott)	-Monotherapy -Combinations with cytotoxic chemotherapy -Combinations with targeted agents -Combinations with RT	BRCA1/2 ^{MUT+} associated BrCa/OvCa, BRCA-like tumors, Advanced hematologic malignancies and solid tumors	I/II
BMN 673 (BioMarin)	- Monotherapy	Advanced hematologic malignancies and solid tumors	I
Rucaparib (Clovis)	-Monotherapy -Combinations (carboplatin)	Advanced solid tumors, Recurrent OvCa, BRCA1/2 ^{MUT+} associated BrCa/OvCa	I/II
CEP-9722 (Cephalon)	-Monotherapy -Combinations with cytotoxic chemotherapy	Advanced solid tumors	I
Niraparib (MK-4827) (TesarBio)	-Monotherapy -Combinations (temazolomide)	Advanced hematologic malignancies and solid tumors, BRCA1/2 ^{MUT+} associated and HER2 negative BrCa, Maintenance study following remission in platinum sensitive OvCa (pending)	I/III

Olaparib monothérapie en phase avancée

Table 1. Baseline Patient Demographic and Clinical Characteristics by Tumor Type

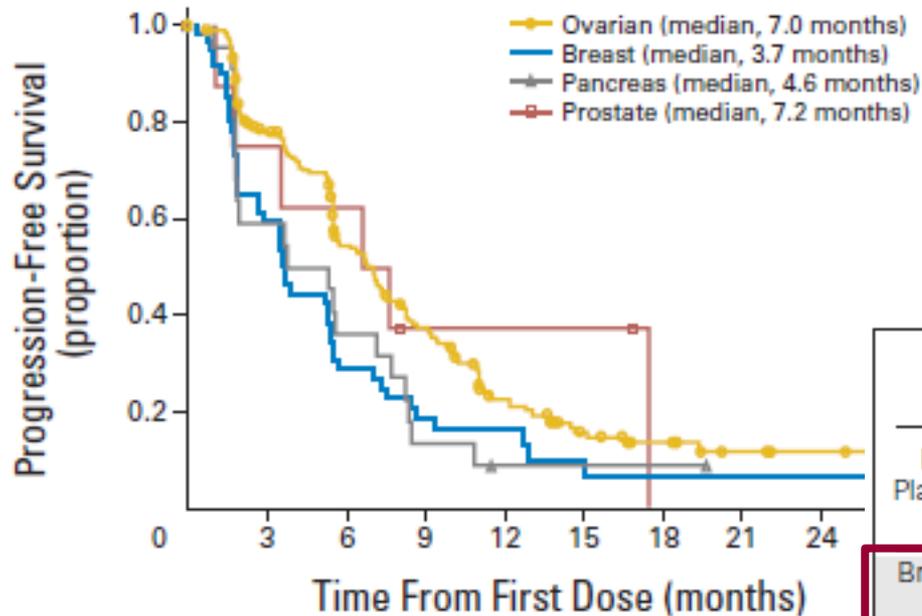
Characteristic	Ovarian (n = 193)*		Breast (n = 62)		Pancreas (n = 23)		Prostate (n = 8)		Other (n = 12)†		Total (N = 298)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Age, years												
Median	57		48		58		71		56		56	
Range	29-79		29-73		43-73		51-77		36-74		29-79	
Sex												
Female	193	100.0	61	98.4	10	43.5	0	0.0	8	66.7	272	91.3
ECOG PS												
0	113	58.5	32	51.6	11	47.8	1	12.5	6	50.0	163	54.7
1	69	35.8	27	43.5	9	39.1	4	50.0	6	50.0	115	38.6
2	10	5.2	3	4.8	3	13.0	3	37.5	0	0.0	19	6.4
BRCA status												
BRCA1 mutation	148	76.7	37	59.7	5	21.7	1	12.5	7	58.3	198	66.4
BRCA2 mutation	44	22.8	25	40.3	17	73.9	7	87.5	5	41.7	98	32.9
BRCA1 and BRCA2 mutation	1	0.5	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	2	0.7
No. of prior regimens for advanced disease												
Mean	4.3		4.6		2.0		2.0		2.2		4.0	
SD	2.2		2.0		1.6		1.0		1.3		2.2	
Measurable disease at baseline	167	86.5	58	93.5	23	100.0	7	87.5	11	91.7	266	89.3

Olaparib monothérapie en phase avancée

Table 2. Tumor Response Rates (full analysis set)

Response	Ovarian (n = 193)		Breast (n = 62)		Pancreas (n = 23)		Prostate (n = 8)		Other (n = 12)		Total (N = 298)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Tumor response rate	60	31.1	8	12.9	5	21.7	4	50.0	1	8.3	78	26.2
95% CI	24.6 to 38.1		5.7 to 23.9		7.5 to 43.7		15.7 to 84.3		0.02 to 38.5		21.3 to 31.6	
CR*	6	3	0	0	1	4	0	0	0	0	7	2
PR*	54	28	8	13	4	17	4	50	1	8	71	24
Stable disease ≥ 8 weeks	78	40	29	47	8	35	2	25	7	58	124	42
95% CI	33.4 to 47.7		34.0 to 59.9		16.4 to 57.3		3.2 to 65.1		27.7 to 84.8		36.0 to 47.4	
Stable disease	64	33	22	36	5	22	2	25	6	50	99	33
Unconfirmed PR	12	6	7	11	3	13	0	0	1	8	23	8
PD†	41	21	23	37	9	39	2	25	3	25	78	26
95% CI	15.7 to 27.7		25.2 to 50.3		19.7 to 61.5		3.2 to 65.1		5.5 to 57.2		21.3 to 31.6	
RECIST progression	33	17	16	26	6	26	1	13	3	25	59	20
Early death‡	8	4	7	11	3	13	1	13	0	0	19	6
Not evaluable	14	7	2	3	1	4	0	0	1	8	18	6
No follow-up assessments	12	6	2	3	1	4	0	0	0	0	15	5
Stable disease < 8 weeks	2	1	0	0	0	0	0	0	1	8	3	1

Olaparib monothérapie en phase avancée



PFS

No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Ovarian	193	131	85	56	29	16	10	4	2
Breast	62	32	15	9	5	3	2	2	1
Pancreas	23	13	8	3	1	1	1	0	0
Prostate	8	6	5	2	2	2	0	0	0

Table 3. Tumor Response Rates by Prior Platinum Chemotherapy and Tumor Type

Prior Platinum Use	No. of Patients	No. of Responses	Response Rate (%)	95% CI (%)
Breast				
Yes	42	4	9.5	2.7 to 22.6
No	20	4	20.0	5.7 to 43.7
Pancreas				
Yes	15	3	20.0	4.3 to 48.1
No	8	2	25.0	3.2 to 65.1
Prostate				
Yes	4	1	25.0	0.6 to 80.6
No	4	3	75.0	19.4 to 99.4
Other				
Yes	9	1	11.1	0.3 to 48.3
No	3	0	0.0	0.0 to 70.8

Olaparib monothérapie en phase avancée

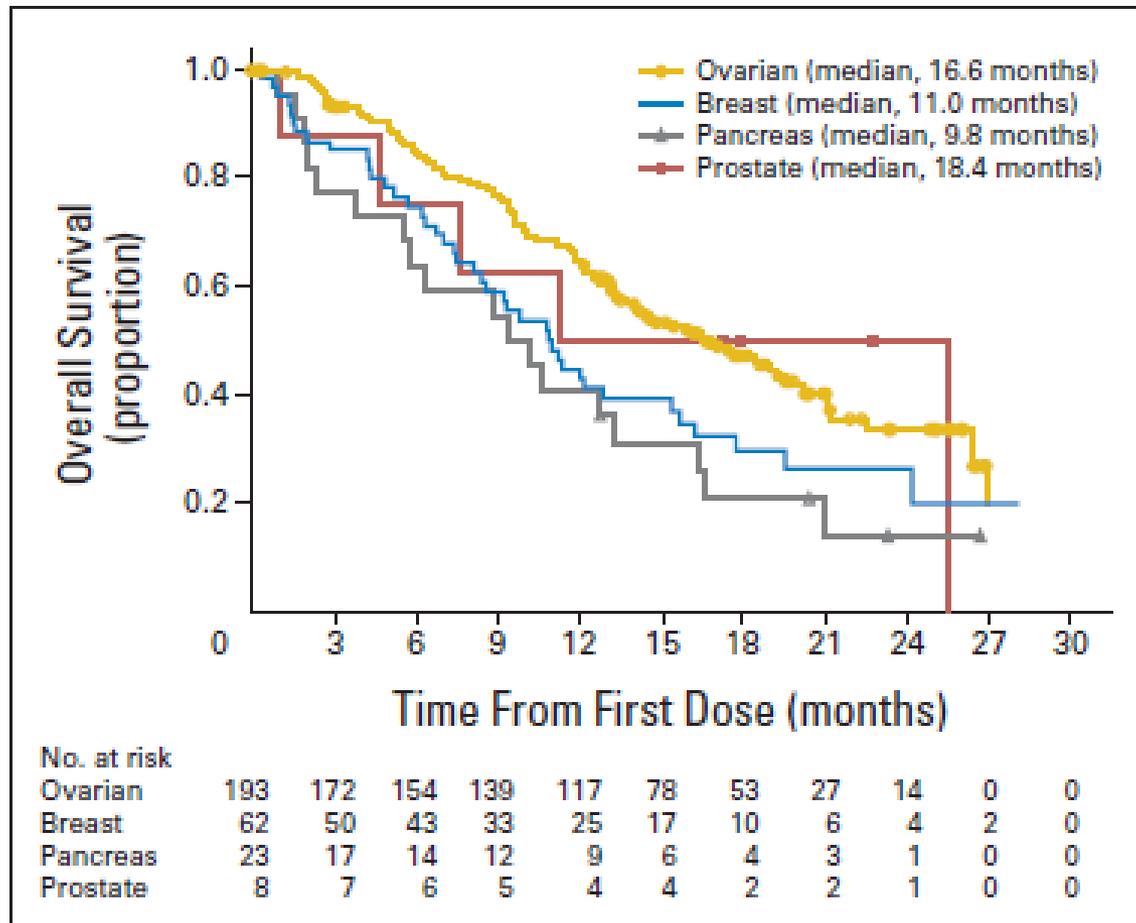


Fig 2. Overall survival.

Olaparib monothérapie en phase avancée

Tolérance

Table 4. Any-Grade AEs Reported in > 15% of Patients Overall or Grade \geq 3 AEs Reported in > 5% of Patients Overall

AE	Ovarian (n = 193)				Breast (n = 62)				Pancreas (n = 23)				Prostate (n = 8)				Other (n = 12)				Total (N = 298)			
	Any Grade		Grade \geq 3		Any Grade		Grade \geq 3		Any Grade		Grade \geq 3		Any Grade		Grade \geq 3		Any Grade		Grade \geq 3		Any Grade		Grade \geq 3	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Fatigue	116	60.1	12	6.2	30	48.4	3	4.8	17	73.9	3	13.0	1	12.5	0	0.0	12	100.0	1	8.3	176	59.1	19	6.4
Nausea	119	61.7	1	0.5	33	53.2	0	0.0	11	47.8	0	0.0	3	37.5	0	0.0	10	83.3	0	0.0	176	59.1	1	0.3
Vomiting	75	38.9	5	2.6	21	33.9	1	1.6	9	39.1	1	4.3	0	0.0	0	0.0	6	50.0	0	0.0	111	37.2	7	2.3
Anemia	62	32.1	36	18.7	16	25.8	9	14.5	9	39.1	4	17.4	5	62.5	1	12.5	6	50.0	2	16.7	98	32.9	52	17.4
Diarrhea	56	29.0	3	1.6	11	17.7	1	1.6	7	30.4	0	0.0	3	37.5	0	0.0	4	33.3	0	0.0	81	27.2	4	1.3
Abdominal pain	58	30.1	14	7.3	5	8.1	1	1.6	7	30.4	1	4.3	0	0.0	0	0.0	7	58.3	1	8.3	77	25.8	17	5.7
Decreased appetite	36	18.7	1	0.5	17	27.4	0	0.0	4	17.4	0	0.0	2	25.0	0	0.0	3	25.0	0	0.0	62	20.8	1	0.3
Dyspepsia	38	19.7	0	0.0	9	14.5	0	0.0	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	25.0	0	0.0	52	17.4	0	0.0
Headache	32	16.6	0	0.0	14	22.6	1	1.6	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	48	16.1	1	0.3
Dysgeusia	39	20.2	0	0.0	4	6.5	0	0.0	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	25.0	0	0.0	47	15.8	0	0.0

Abbreviation: AE, adverse event.

Etudes d'enregistrement en cours parp- inh, BRCA mutation carriers

Diagnosis

Neoadjuvant
olaparib,
veliparib

Surgery

Adjuvant
olaparib

Metastatic relapse

Advanced
olaparib,
veliparib,
BMN 673,
etc...

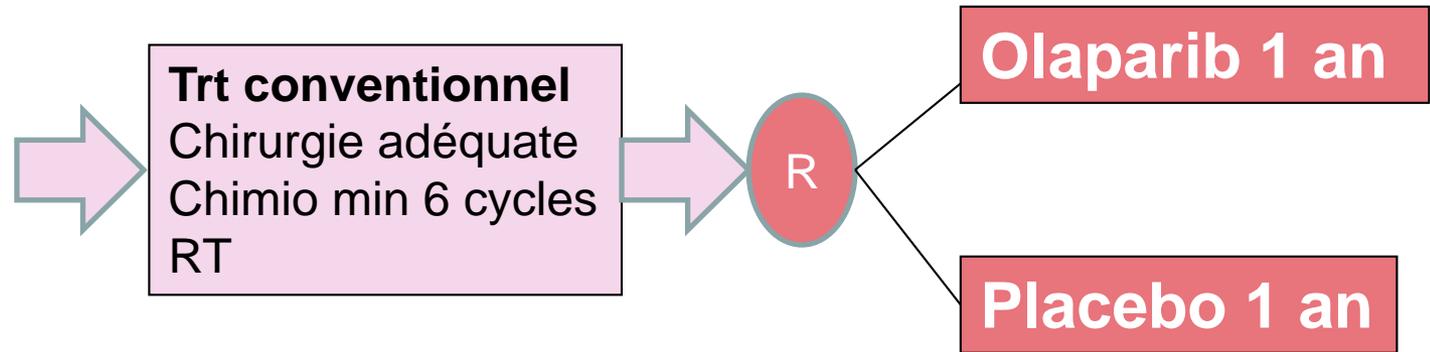
Etude adjuvante en cours en France: Olympia

Enjeu organisationnel!!!!

Identification d'une mutation BRCA1 ou 2

Cancer du sein triple négatif localisé

- Soit > 2 cm ou N+
- Soit non pCR post néoadj



Objectif principal: Invasive disease-free survival

Enjeux organisationnels...

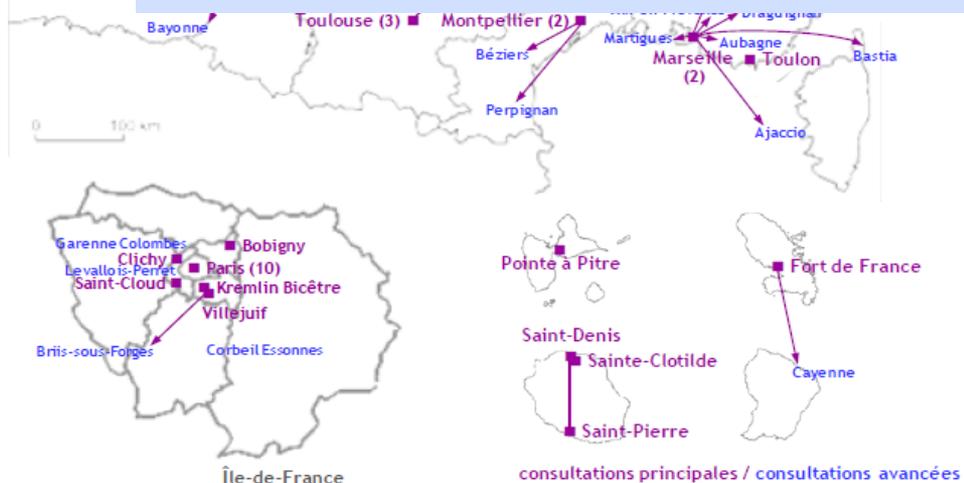
- Délais de consultation d'oncogénétique, de résultats des tests, de rendu des résultats
- Qui prescrit, qui rend les résultats si neg/pos (enjeux au-delà de l'individu+++)
- Difficulté particulière à la France liée à l'organisation décentralisée en plateformes
- Mais avancées technologiques attendues permettant des délais plus courts bientôt

Figure 1. 2012 - Dispositif national d'oncogénétique - Consultations
Répartition géographique des différents sites de consultation



En 10 ans (2003-2012), le dispositif national d'oncogénétique a permis d'identifier 37 601 personnes porteuses d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer, parmi lesquelles :

- 15 024 personnes porteuses d'une mutation *BRCA* les prédisposant héréditairement à un risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire (syndrome seins-ovaires) ;



Mais « explosion » attendue des demandes de tests

INCa en cours d'organisation pour répondre à la demande

Indications de consultation d'oncogénétique: connaitre+++

- 3 sujets atteints (ou plus...) de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentés du **premier ou deuxième degré** si transmission paternelle dans la **même branche** parentale
- au minimum **2** cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré (ou du **deuxième** degré si la transmission est **paternelle**), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 50 ans ou bilatéral
- cancer du sein + cancer de l'ovaire chez des apparentés du **premier degré** ou **deuxième** degré
- cancer de l'ovaire (hors tumeurs borderline et germinales) avant 50 ans ou séreux de haut grade diagnostiqué avant 70 ans
- cancer du sein avant 35 ans (discutable jusqu'à 40 ans)
- cancer du sein triple négatif avant 50 ans
- cancer du sein chez l'homme
- autres syndromes cliniques, type maladie de Cowden ou syndrome de Li-Fraumeni, association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein

NB: Indications de tests BRCA1/2: cancers du sein triple négatifs

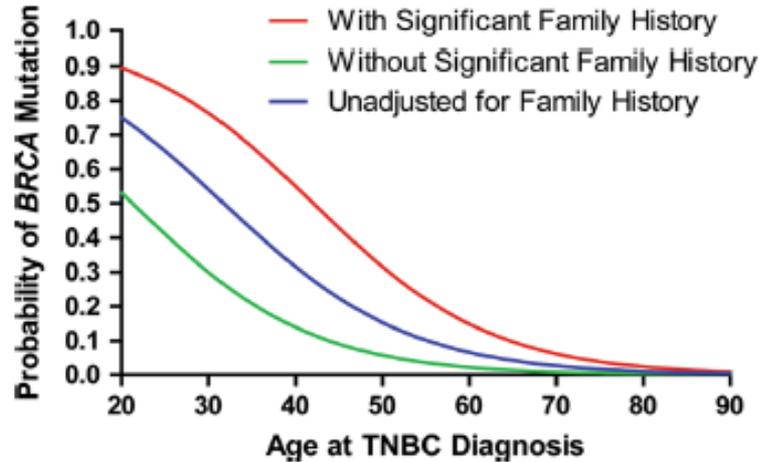


Fig. 1 Probability of carrying *BRCA* mutation by age at TNBC diagnosis and significant family history

Table 1 Guidelines addressing HBOC testing

Name of guideline	Incorporation of TNBC subtype	Comments
National Comprehensive Cancer Network [24]	Yes	HBOC testing recommended for women with TNBC diagnosed at ≤ 60 years
European Society for Medical Oncology [12]	No	Suggests that <i>BRCA</i> testing in women with TNBC diagnosed at ≤ 50 year may be a cost effectiveness strategy
National Institute for Health and Care Excellence [11]	No	Recommends testing if the combined <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carrier probability is $\geq 10\%$
American Society of Clinical Oncology [30]	No	HBOC testing recommended based on family history and age at diagnosis
American Society of Breast Surgeons [31]	Yes	HBOC testing recommended for women with TNBC diagnosed at ≤ 60 years
National Society of Genetic Counselors [32]	Suggested	<i>BRCA</i> testing should be discussed in patients with TNBC
U.S. Preventative Services Task Force [33]	No	Guidelines are not applicable to patients with cancer

Conclusion

- Les traitements conventionnels médicaux restent guidés par la biologie conventionnelle des cancers du sein
- Enjeux forts de médecine de précision en phase avancée et précoce à venir+++
- Organisation nationale en cours
- Importance de l' « awareness » des médecins+++ pour adresser les femmes en consultation de génétique++++