Quels outils pour une désescalade concertée en oncologie médicale

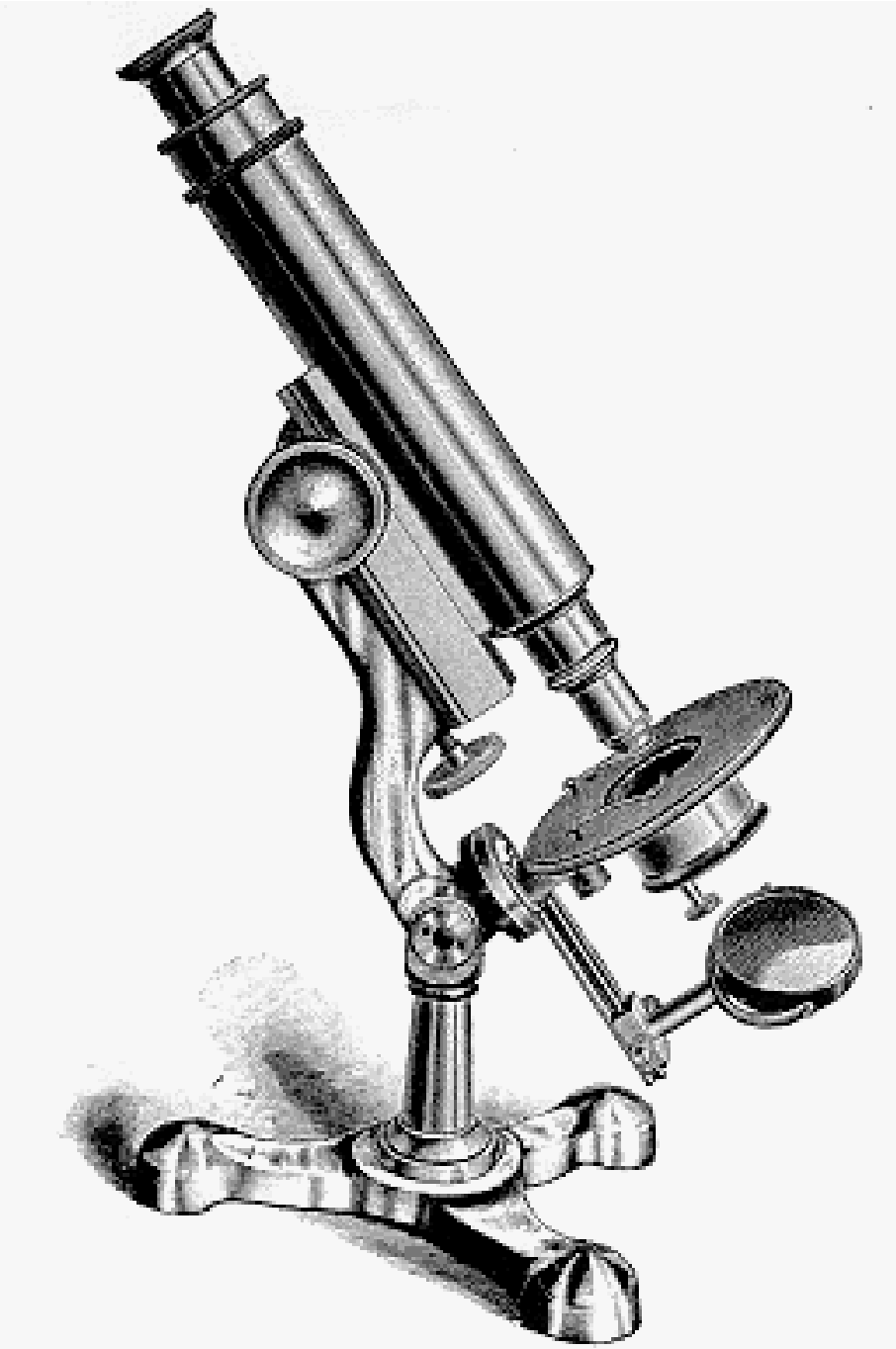
Pr Hervé Bonnefoi

Conflits d'intérêt

- Honorarium (advisory boards): Astra Zeneca, Pfizer
- Conférences: Astra Zeneca, Novartis

Outils, concertée, désescalade…

- Concertée en réunion multidisciplinaire
- Concertée avec la patiente en consultation



McINTOSH PROFESSIONAL MICROSCOPE.

Classification moléculaire “simplifiée”

Luminal A	*Luminal B (HER2-neg)*	*Luminal B (HER2-pos)*	*HER2-pos (non Lum.)*	*Triple neg. (ductal)*	*Special types*
• ER and PgR pos • Grade 1 • HER2 neg. • Ki67 low (<10%)	• ER and/or PgR pos • HER2 neg. • Ki67 high	• ER and/or PgR pos • HER2 pos. • Any Ki67	• ER and PgR absent • HER2 pos.	• ER and PgR absent • HER2 neg.	

Classification moléculaire simplifiée

6 sous-groupes principaux

« Intrinsic subtype »	Définition pour la pratique	Commentaires
Luminal A	1. « Luminal A » - RE et RPg positifs - HER2 négatif - Ki67 bas	- Cut-off Ki67 14% dérivé du PAM50 très discutable++++ - <10% bas
Luminal B	2. « Luminal B (HER2 negatif) - RE et/ou RPg positifs - Ki67 élevé 3. « Luminal B (HER2 positif) - RE et/ou RPg positifs	- > 20% élevé - Entre 10 et 20%?? - Reproducibilité inter-observer reste médiocre+++
Erb-B2 overexpression	4. « HER2 positif (non luminal) » - RE et RPg négatifs	
Basal-like	5. « Triple négatif (ductal) » - RE et RPg négatifs - HER2 négatif	- intérêt acad. des Cytokeratines et des RA - 20% types histo rares à reconnaitre: medull., adenoid cystique, secrétant juvénile
	6. Types histologiques rares Groupe RH positifs Groupe RH negatifs	Bon pn: tubular, cribriform/Mv pn: lobul pleo Bon pn: medull., adenoid cystiq., juv. Secret.

(1) Cheang et al JNCI 2009; (2) Hammond et al JCO 2010; (3) Dowsett et al JNCI 2011; (4) Wolff et al JCO 2007 (5) Hammond et al JCO 2011

Luminal A	*Luminal B (HER2-neg)*	*Luminal B (HER2-pos)*	*HER2-pos (non Lum.)*	*Triple neg. (ductal)*	*Special types*

- ER and/or PgR pos
- HER2 pos.
- Any Ki67

- ER and PgR absent
- HER2 pos.

↓

Chimio + Herceptin

Peut-on désescalader la chimio?

NONPARAMETRIC ESTIMATION FROM INCOMPLETE OBSERVATIONS*

E. L. Kaplan
University of California Radiation Laboratory
and
Paul Meier
University of Chicago

J Amer Statist Assn 1958

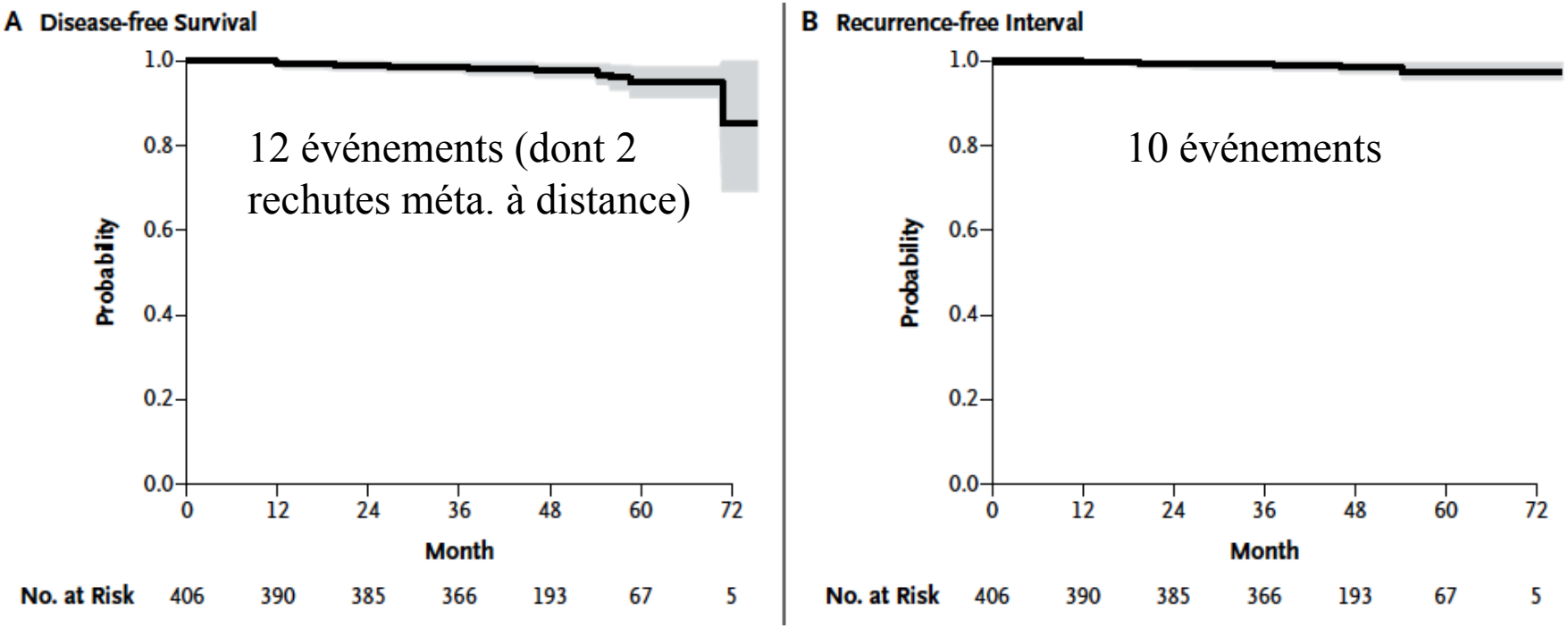
Taxol hebdo x 12 + H → H 9 mois

ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer

Sara M. Tolaney, M.D., M.P.H., William T. Barry, Ph.D., Chau T. Dang, M.D., Denise A. Yardley, M.D., Beverly Moy, M.D., M.P.H., P. Kelly Marcom, M.D., Kathy S. Albain, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Matthew Ellis, M.B., B.Chir., Ph.D., Iuliana Shapira, M.D., Antonio C. Wolff, M.D., Lisa A. Carey, M.D., Beth A. Overmoyer, M.D., Ann H. Partridge, M.D., M.P.H., Hao Guo, M.S., Clifford A. Hudis, M.D., Ian E. Krop, M.D., Ph.D., Harold J. Burstein, M.D., Ph.D., and Eric P. Winer, M.D.

N=406
T1 (8.9% >2cm - max 3cm)
N0
RH nég 33%



Tolaney et al NEJM 2015

Luminal A	*Luminal B (HER2-neg)*	*Luminal B (HER2-pos)*	*HER2-pos (non Lum.)*	*Triple neg. (ductal)*	*Special types*
• ER and PgR pos • Grade 1 • HER2 neg. • Ki67 low (<10%)	• ER and/or PgR pos • HER2 neg. • Ki67 high				
↓	↓				
HT seule ?	HT ± Chimio				

Controverse/ indication de chimio.

Peut-on se passer d'ajouter la chimiothérapie adjuvante au traitement hormonal ?

Risque de rechute à distance à 10 ans

(avec HT optimale)

Utiliser les marqueurs pronostiques

- Critères clinicopathologiques classiques
- Avec ou sans une signature (ou un test multiparamétrique)

< 10%

Pas d'indication de chimio.

RR 1/3

Décès toxiq. 1%
Tox. grave

TEXT and SOFT Designs

Enrolled: Nov03-Apr11

- Premenopausal
- ≤12 wks after surgery
- Planned OFS
- No planned chemo *OR* planned chemo

RANDOMIZE

TEXT — TAMOXIFEN AND EXEMESTANE TRIAL (N=2672)

→ Tamoxifen+OFS x 5y

→ Exemestane+OFS x 5y

- Premenopausal
- ≤12 wks after surgery
- No chemo

OR

- Remain premenopausal ≤ 8 mos after chemo

RANDOMIZE

SOFT — SUPPRESSION OF OVARIAN FUNCTION TRIAL (N=3066)

→ Tamoxifen x 5y

→ Tamoxifen+OFS x 5y

→ Exemestane+OFS x 5y

Joint Analysis (N=4690)

Tamoxifen+OFS x 5y

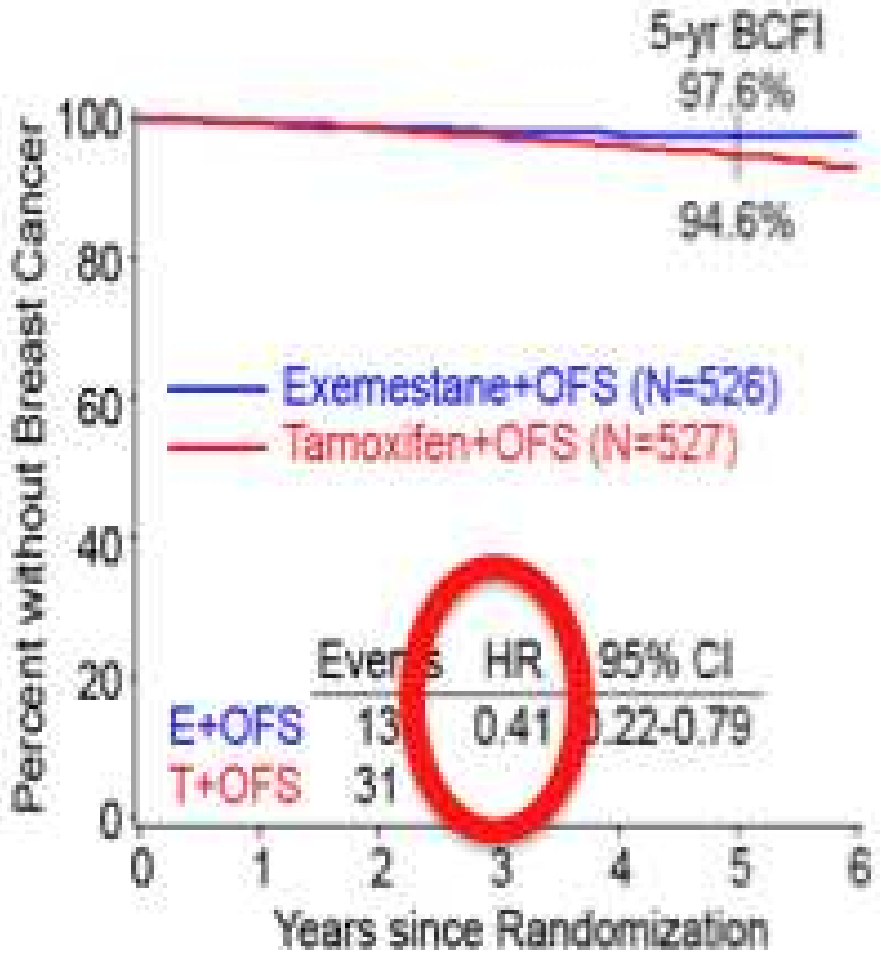
Exemestane+OFS x 5y

Median follow-up 5.7 years

OFS=ovarian function suppression

ASCO 50th ANNUAL MEETING SCIENCE & SOCIETY

Etude SOFT/TEXT: BCFI>97%
chez les pts pre-ménopausées sans chimio adjuvante



16% <40 years; 19% T-size >2cm; 21% N+

Sous-groupe TEXT (mêmes données dans sous-groupe SOFT)

Pagani et al NEJM 2014

SOFT: SUPPRESSION of OVARIAN FUNCTION TRIAL
Premenopausal ER+ve and/or PR+ve Breast Cancer

3047 Patients Randomized in ITT, Dec 2003 - Jan 2011

Primary Analysis

Two Patient Cohorts

No Chemotherapy (47%)
Premenopausal, within 12 weeks of surgery
(Median time from surgery to rand. = **2 months**)

Prior Chemotherapy (53%)
Premenopausal* after completing chemotherapy;
Randomization within 8 months of completion
(Median time from surgery to rand. = **8 months**)

RANDOMIZE

→ **Tamoxifen x 5y (n=1018)**

→ **Tamoxifen+OFS x 5y (n=1015)**

→ **Exemestane+OFS x 5y (n=1014)**

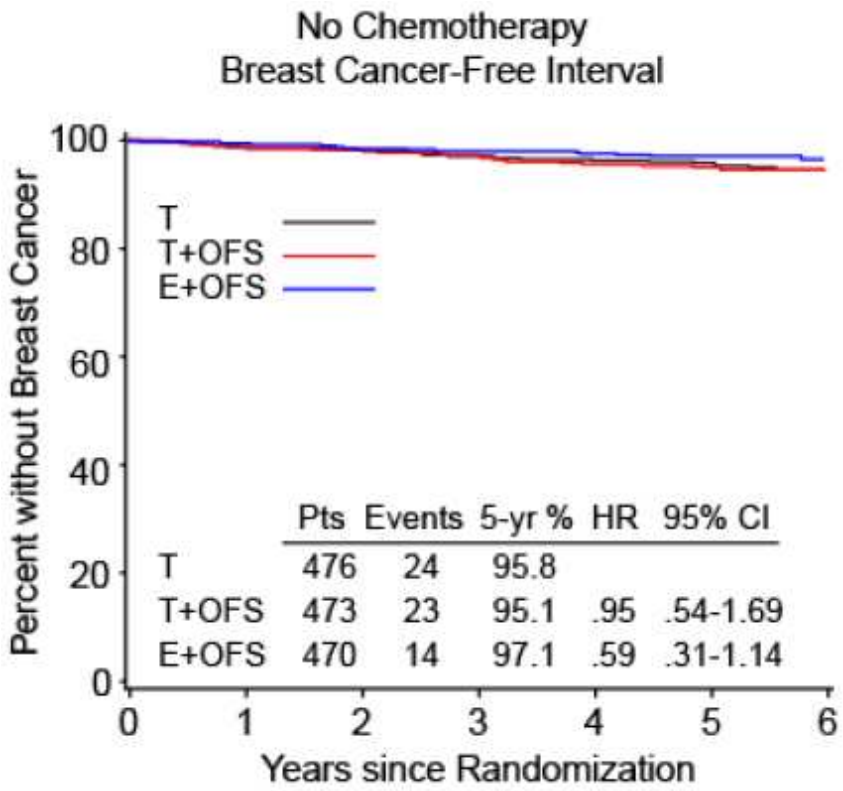
Median follow-up 5.6 years

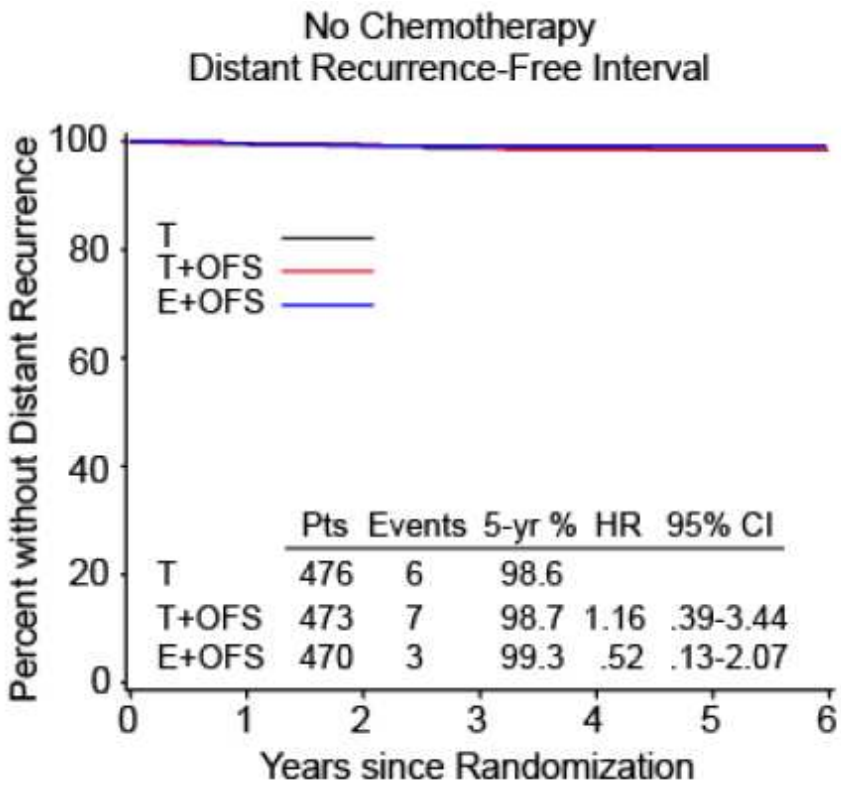
*Based on estradiol levels

OFS=ovarian function suppression

Francis et al NEJM 2014

Etude SOFT: BCFI et DRFI >95%
Patientes pre-menopausées sans chimio (N=949)





Age md 46; T>2cm 14.3%; N+ 9.3%;
G1 41%; G3 6.8%; Her2-pos 4.2%

Francis et al NEJM 2014

Etude	N	Caractéristiques	Objectif du test	Niveau d'évidence
Oncotype DX				
NSABP B-14	668	RE+, pN-	Pronostique	IB
NSABP B-20	651	RE+, pN-	Prédictif de chimiosensibilité	
SWOG 8814	367	RE+, pN+	Pronostique et préd. de chimios.	
TransATAC	1231	RE+, pN-	Pronostique	
Mammaprint				
NKI Amsterdam	295	pT1-2, pN- et pN+	Pronostique	IV-VD
TransBIG	307	pT1-2, pN-	Pronostique	IV-VD
EIO-NKI	241	pN+	Pronostique	IV-VD
RASTER	427	pT1-4pN0	Pronostique	IIC
MapQuant				
Sotiriou	634		Pronostique	IV-VD
RSPC				
NSABP B-14 et TransATAC	1735	RE+ pN- et pN+	Pronostique	IB
PAM50 ROR				
Cohorte British Columbia	786	RE+ pN- et pN+	Pronostique	IV-VD
TransATAC	1017	RE+ pN- et pN+	Pronostique	IB
ABCSG-8	1478	RE+ pN- et pN+	Pronostique	
Endopredict (score EPclin)				
ABCSG 6 et 8	1702	RE+ HER2- pN- et pN+	Pronostique	IB
GEICAM9906	555	RE+ HER2- pN+	Pronostique	

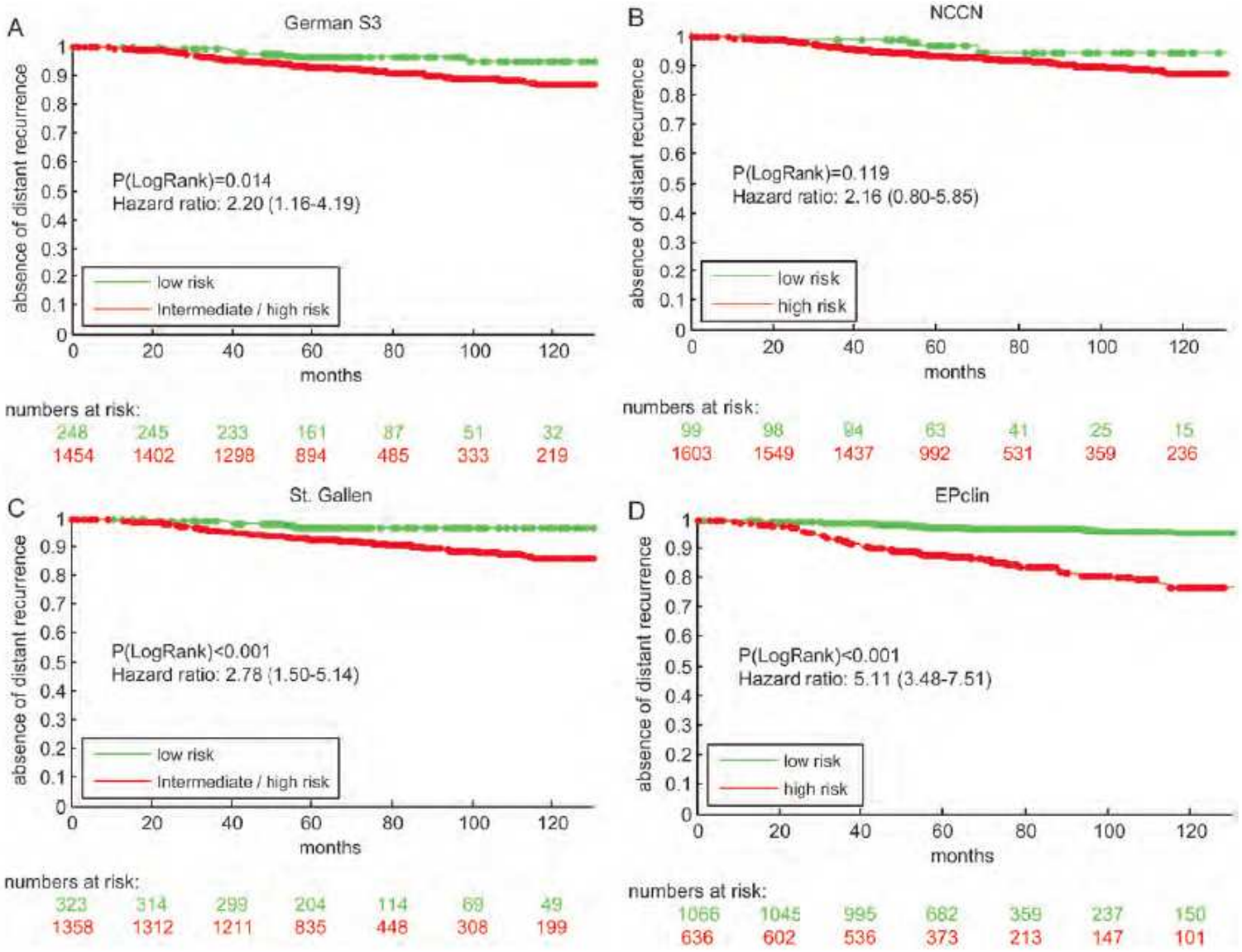
Bonnefoi in Actualités dans le cancer du sein (editeurs JM Classe, M. Campone, C. Lefebvre Lacoueille)

Exemple du test Test EndoPredict (EPclin)

- Etude « prospective-retrospective »
- N=1702 pts menopausées RH-pos et HER2-neg
- Patientes incluses dans 2 études cliniques prospectives (Md FU 63 mois)
  - ABCSG-6: bras tamoxifen
  - ABCSG-8: Tam versus Tam→IA
- EPclin
  - 8 gènes par RT-PCR quantitative (EndoPredict)
  - 2 paramètres anapath: T, N
- Objectif
  - utilité clinique de EPclin pour prédire le pronostique
  - Comparer avec d'autres « prédicteurs » utilisant des critères clinico-pathologiques
    - German S3
    - NCCN
    - St Gallen (Lum A versus Lum B avec Ki67)

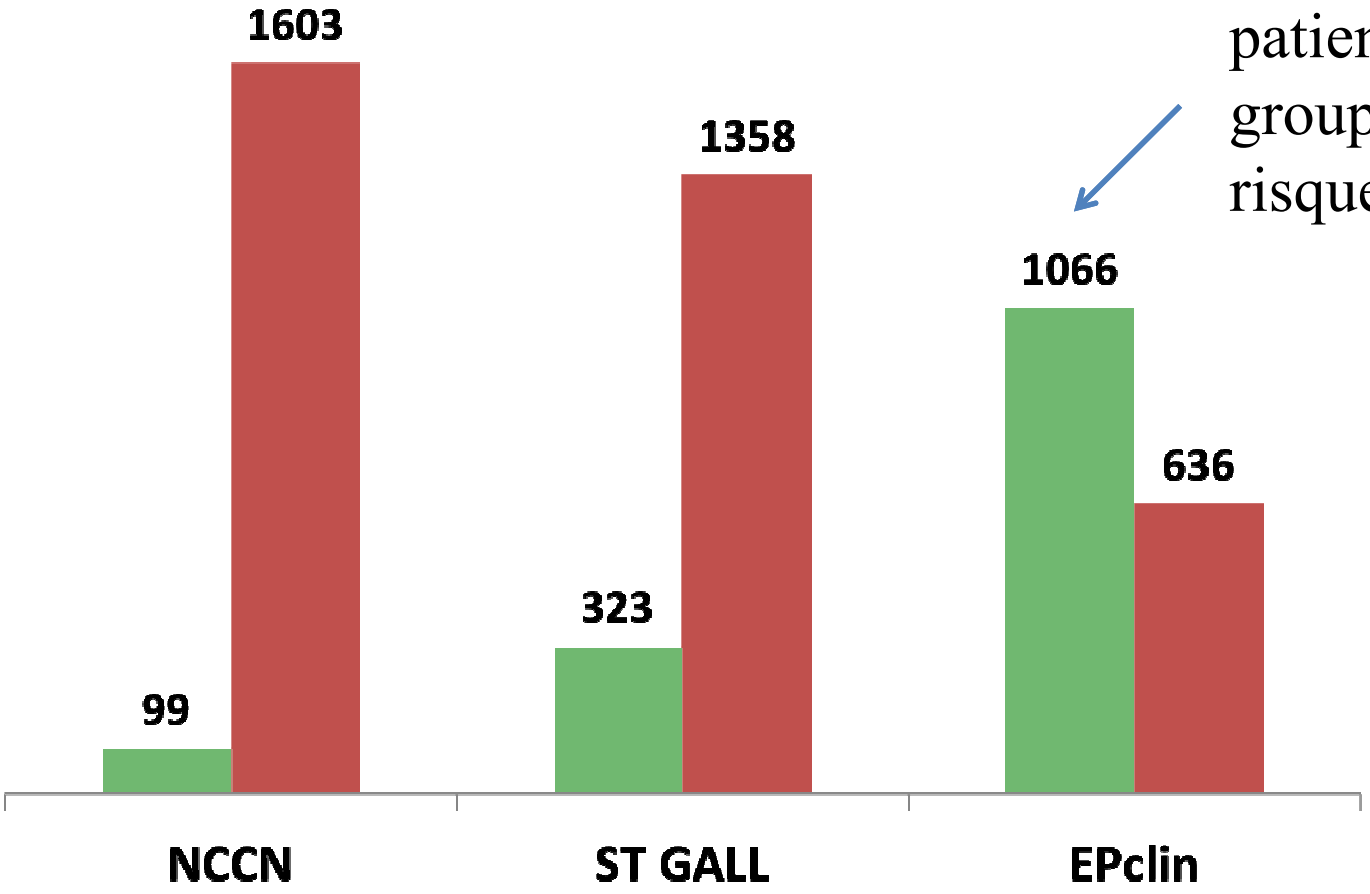
Dubsky et al Ann Oncol 2013

Message 1: EPclin identifie un groupe avec un risque de méta à distance < 5% à 10 ans



Dubsky et al Ann Oncol 2013

Message 2: Epclin identifie une proportion de pts beaucoup plus importante dans le groupe EPclin bas



X3 le nb de patientes dans le groupe « faible risque »

Dubsky et al Ann Oncol 2013

Peut-on se passer d'ajouter la chimiothérapie adjuvante au traitement hormonal ?

Risque de rechute à distance à 10 ans

(avec HT optimale)

Utiliser les marqueurs pronostiques

< 10%

Pas d'indication de chimio.

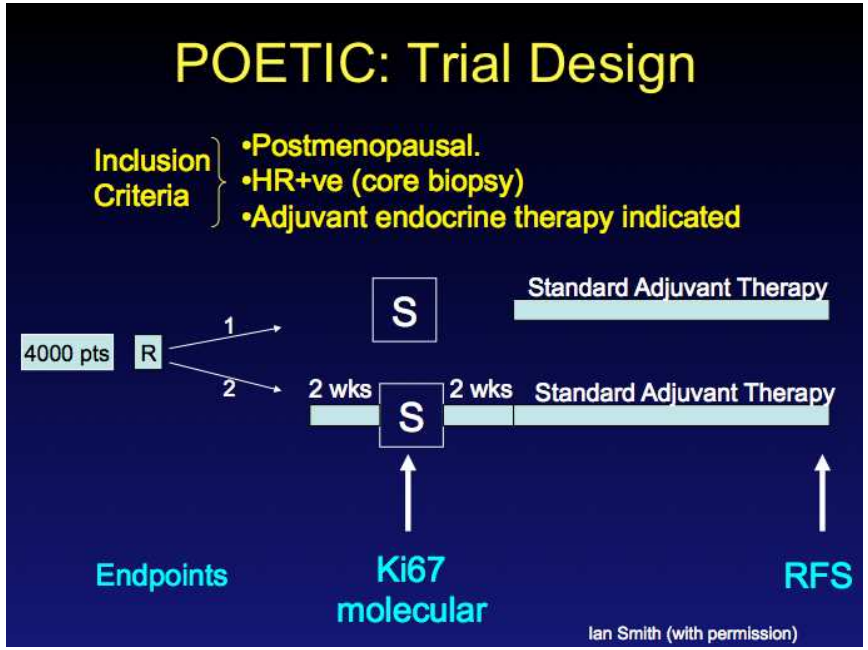
RR 1/3

Décès toxiq. 1%
Tox. grave

≥ 10%

Envisager une chimiothérapie

Utiliser des marqueurs prédictifs
(dans un monde idéal)

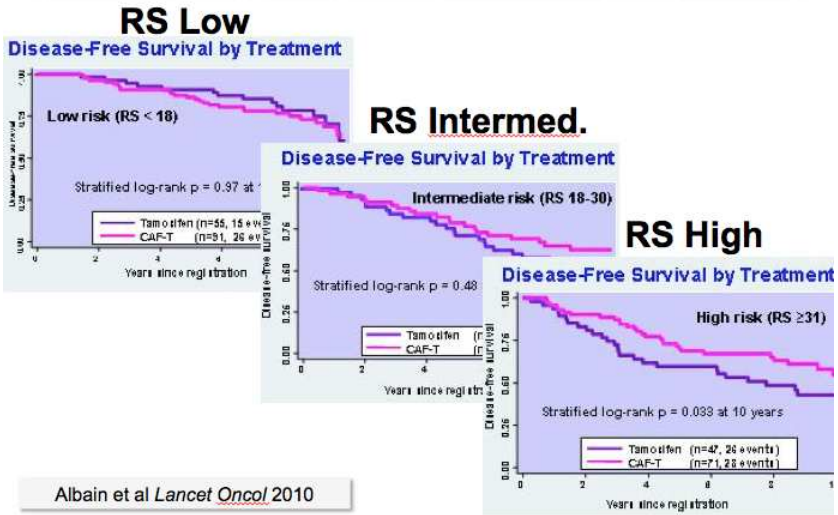


Etude	N	Caractéristiques	Objectif du test	Niveau d'évidence
Oncotype DX				
NSABP B-14	668	RE+, pN-	Pronostique	IB
NSABP B-20	651	RE+, pN-	Prédictif de chimiosensibilité	
SWOG 8814	367	RE+, pN+	Pronostique et préd. de chimios.	
TransATAC	1231	RE+, pN-	Pronostique	
Mammaprint				
NKI Amsterdam	295	pT1-2, pN- et pN+	Pronostique	IV-VD
TransBIG	307	pT1-2, pN-	Pronostique	IV-VD
EIO-NKI	241	pN+	Pronostique	IV-VD
RASTER	427	pT1-4pN0	Pronostique	IIC
MapQuant				
Sotiriou	634		Pronostique	IV-VD
RSPC				
NSABP B-14 et TransATAC	1735	RE+ pN- et pN+	Pronostique	IB
PAM50 ROR				
Cohorte British Columbia	786	RE+ pN- et pN+	Pronostique	IV-VD
TransATAC	1017	RE+ pN- et pN+	Pronostique	IB
ABCSG-8	1478	RE+ pN- et pN+	Pronostique	
Endopredict (score EPclin)				
ABCSG 6 et 8	1702	RE+ HER2- pN- et pN+	Pronostique	IB
GEICAM9906	555	RE+ HER2- pN+	Pronostique	

Bonnefoi in Actualités dans le cancer du sein (editeurs JM Classe, M. Campone, C. Lefebvre Lacoueille)

INT 0100 : Biomarker study (RS) **N=367**

Is Oncotype DX a predictive marker of CAF benefit ?



Albain et al *Lancet Oncol* 2010

Published Ahead of Print on February 21, 2012 as 10.1200/JCO.2011.38.4529
The latest version is at http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.38.4529

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | COMMENTS AND CONTROVERSI

Targeting Adjuvant Chemotherapy: A Good Idea That Needs to Be Proven!

Daniel F. Hayes, *Breast Oncology Program, University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, MI*

SWOG
Leading cancer research. Together.

RxPONDER

N=9400

- N+ (1-3)
- RH-pos and HER2-neg
- Pre and Post Menop.

Step 1:
registration and RS testing

RS > 25

Chemo

RS ≤ 25

Discussion
with the patient

Refuse -> follow-up

Accept
(N=4000)

Step 2: R.

RAND

Modern
chemo
(+ET)

No
Chemo
(ET only)

Outil → Histogramme

Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

Patient

Age: 40

Comorbidity: Perfect Health

ER Status: Negative

Tumor Grade: Grade 2

Tumor Size: 2.1 - 3.0 cm

Positive Nodes: 1 - 3

Calculate For: Mortality

10 Year Risk: 48 Prognostic

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Tamoxifen (Overview 2000)

Chemo: 2nd Generation Regimens

Hormonal Therapy: 0

Chemotherapy: 44

Combined Therapy: 44

No additional therapy:

40.4 alive and without cancer in 10 years.

58.8 relapse.

0.8 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 0.0 without relapse.

With chemotherapy: Benefit = 23.2 without relapse.

Print Results PDF | Access Help and Clinical Evidence

Images for Consultations

Mme B. 60 ans CCI pT 2.2, pN+ (1gg), RH 30%, Ki30%, HER2 nég.

« Lum B (HER2 neg) »

% de pts **sans métastase à distance** ou **avec métastase à distance** à 10 ans

Sans ttt syst.

70% 30%

Avec hormono.

RRR 30% -> bénéfice absolu 10%

Avec Herceptin

Avec chimio.

RRR 30% -> bénéfice absolu 10%

Avec les 2 ttt

Bénéfice absolu environ **15%**

Effet de la chimio sur la mortalité par cancer du sein (any ER): intérêt du HR → réduction du risque

Réduction du risque de ~30% avec une chimio « moderne »

Anthra versus no chemo

HR=0.81

Anthra + T versus Anthra*

HR=0.91

HR=0.737

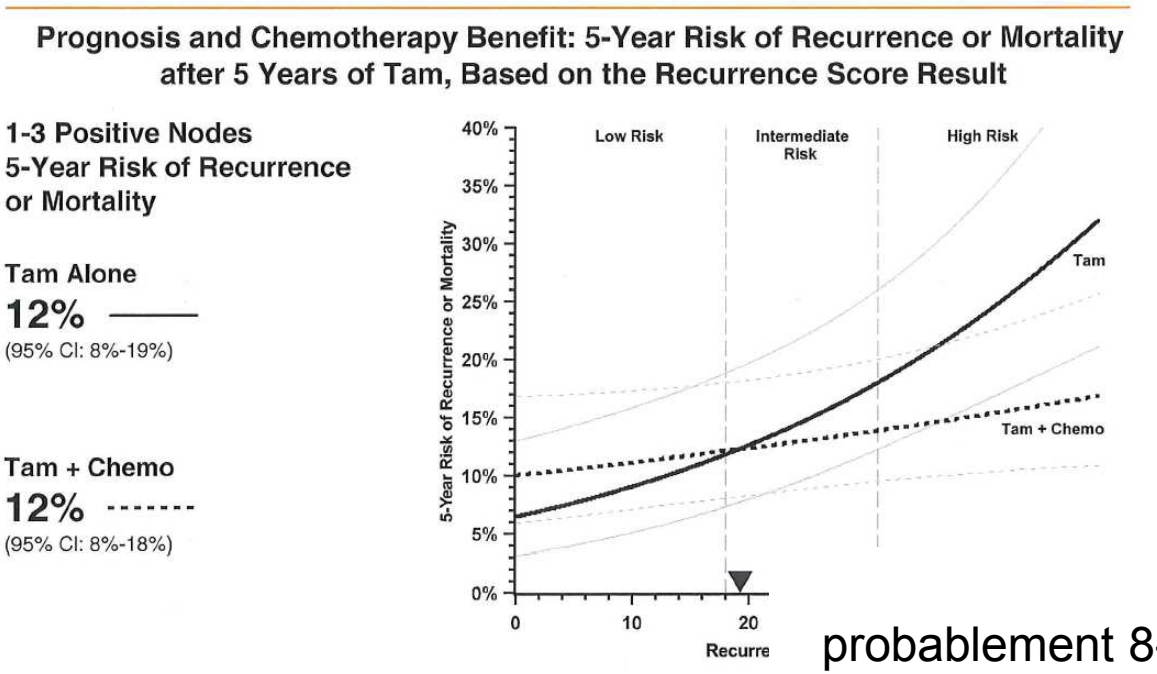
* Soit Anthra durée et dose identique (ex 4 xAC9 soit plus (Max x 2)

EBCTG Lancet 2012

Mme B. 49 ans CCI 30mm, pN+, G1,RH 100%, HER2 nég., Ki67 bas

« Luminal A » (RS 19)

% de pts sans ~~métastase à distance~~ (rechute) ou avec ~~métastase à distance~~ (rechute) à ~~10~~ 5 ans



12% avec Tam → probablement 8-9% avec SFO+ AI

Avec hormono. (Tam avec RS)

????

Avec HT + Chimio

Bénéfice absolu de la chimio **3-4%** **??**

Nécessité d' une analyse multidisciplinaire :

RCP

Proposition<u>S</u>

Peut-on se passer d'ajouter la chimiothérapie adjuvante au traitement hormonal ?

Risque de rechute à distance à 10 ans

(avec HT optimale)

Utiliser les marqueurs pronostiques

< 10%

Pas d'indication de chimio.

RR 1/3

Décès toxiq. 1%
Tox. grave

≥ 10%

Envisager une chimiothérapie

1. Utiliser des marqueurs prédictifs (dans un monde idéal)

2. Préférence de la patiente

Outils, concertée, désescalade…

- Concertée en réunion multidisciplinaire
- Concertée avec la patiente en consultation

Mme B. 49 ans pN+, RH 100%, HER2 nég., G1,Ki67 bas « Luminal A » (RS 19)

Episode 1

Le médecin: « Madame notre RCP propose que vous receviez une chimiothérapie. Une deuxième option serait de participer à l'étude RXPonder. Dans cette étude on calcule un score biologique qui permet d'évaluer plus précisément le risque de rechute (score de rechute). »

Le médecin présente la deuxième étape de l'étude.

Mme B. : « va pour le score ».

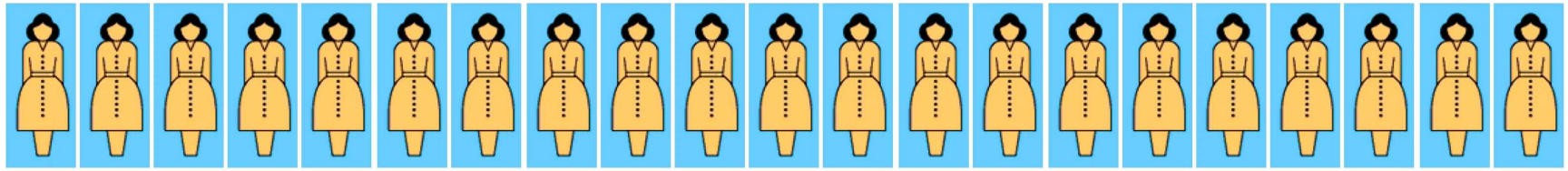
Episode 2

Le médecin: « bonne nouvelle, le score est plutôt bas. Nous vous proposons le tirage au sort dont nous avons parlé. »

La patiente: « minute…

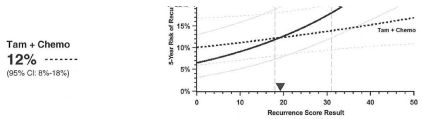
1. Qu'est-ce qu'on gagne avec la chimio?
2. Si je ne participe pas à l'étude, vous proposez quoi? »

Outil → histogramme simplifié



Obstacles to shared decision making in France

Marc Debled *medical oncologist*, Fanny Soum-Pouyalet *consulting anthropologist*

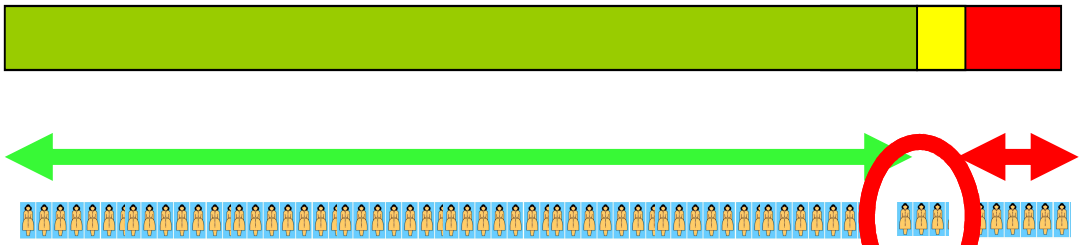


Avec hormono.

Avec HT + Chimio

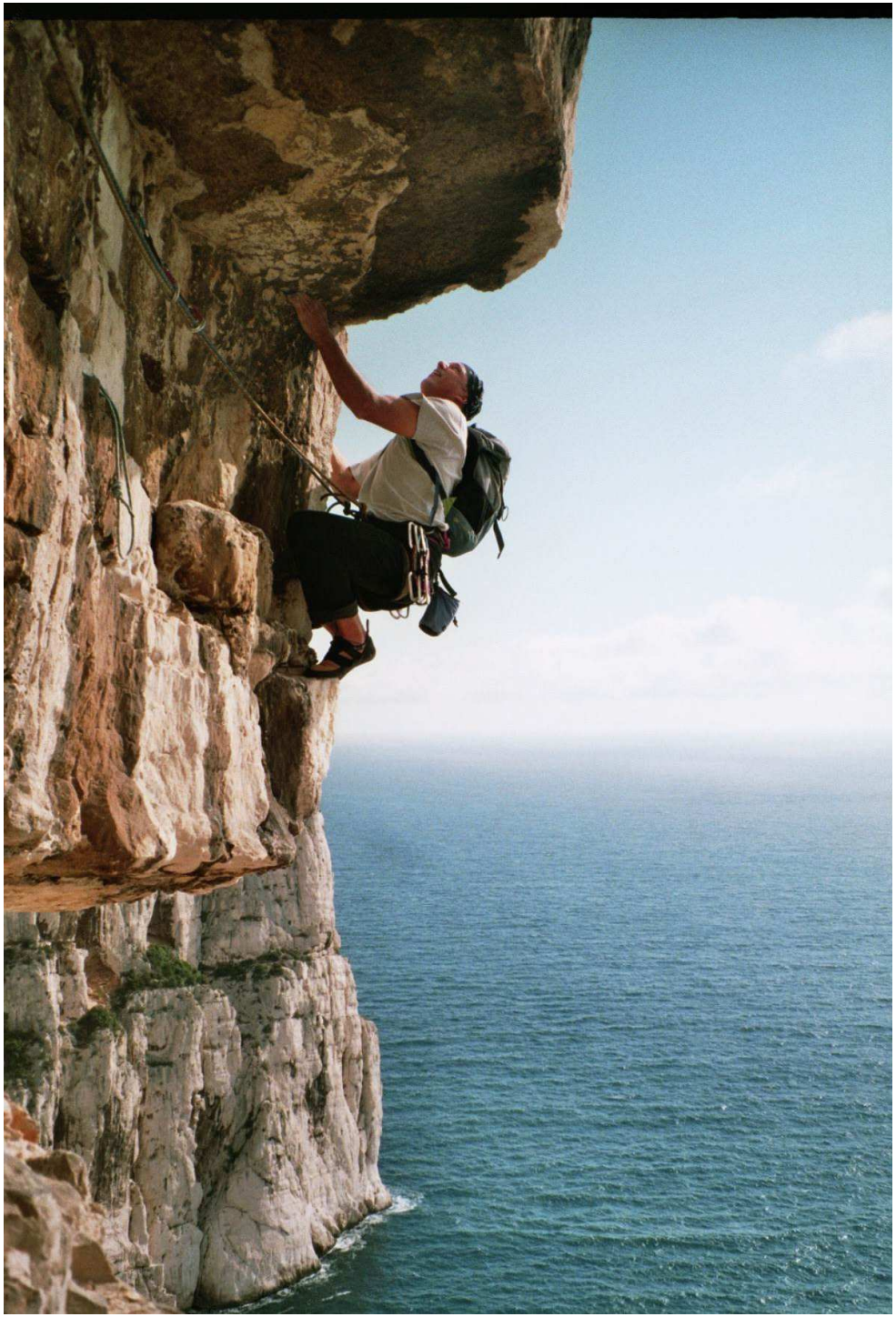
12% avec Tam →
probablement 8-9% avec SFO+ AI

Bénéfice absolu de la chimio **3-4%** **??**



91 pts n'ont pas besoin de chimio

6 pts rechutent
(malgré la chimio.)



Remerciements

Groupe sein Bergonié

•Tous les cliniciens (Département chir., radiologie, radiothérapie, oncoméd.)
•Gaetan MacGrogan (Département biopathologie)
•ARCs

INSERM U916

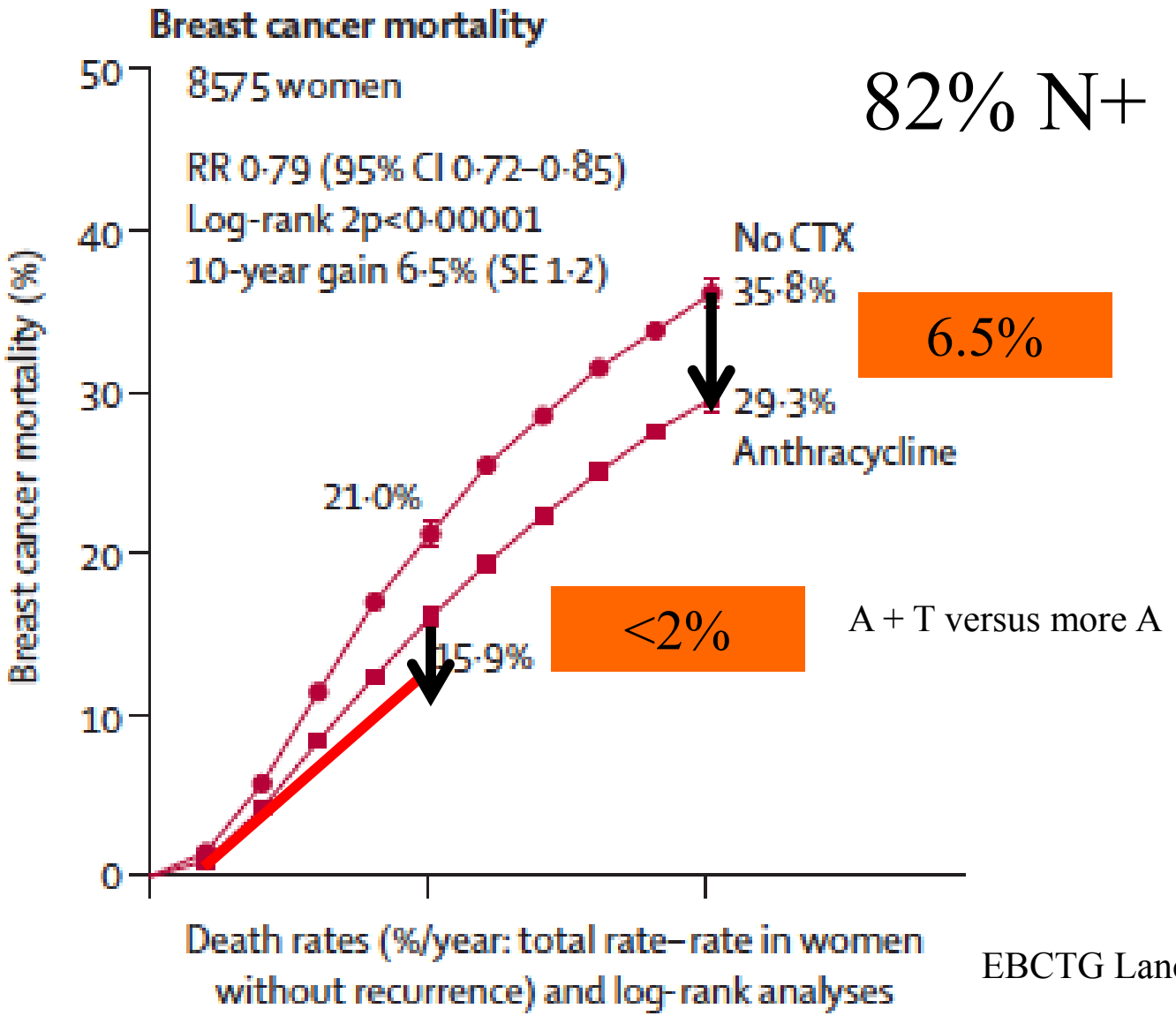
Equipe FX Mahon et R Iggo
•Elodie Richard
•Julie Sentis
•Thomas Grellety

Groupes de recherche clinique

- UCBG
- EORTC
- IBCSG

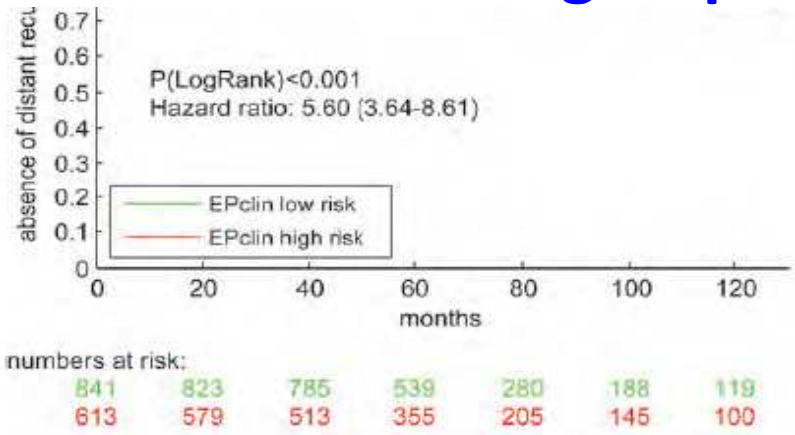
Back-up

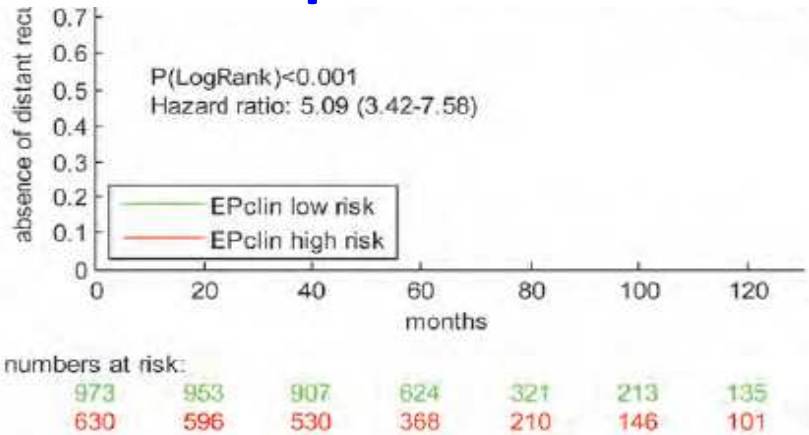
Effet de la chimio sur la mortalité par cancer du sein (any ER): ne pas utiliser le bénéfice absolu

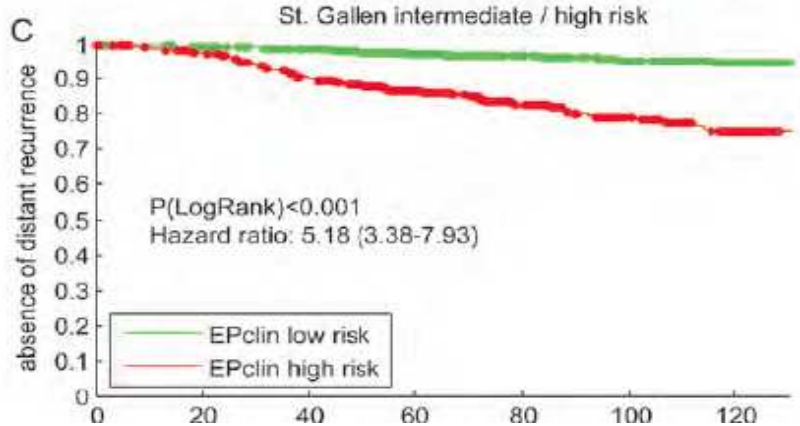


EBCTG Lancet 2012

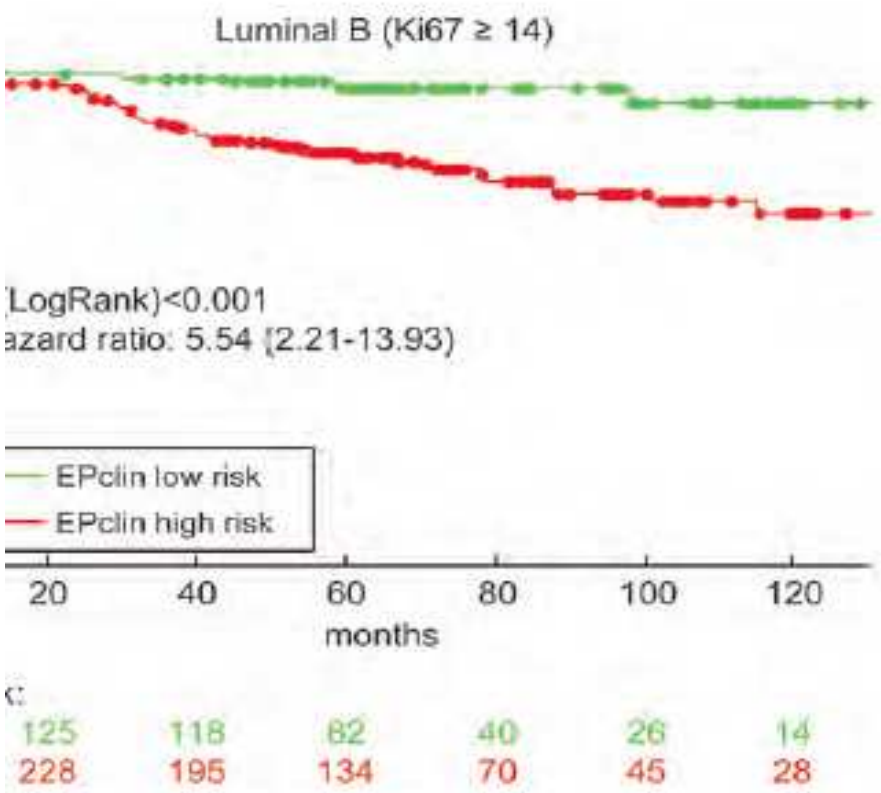
Message 3: dans les groupes « classiques » risq intermed-élevé Epclin reclasse plus de 50% des pts dans le groupe « faible risque »

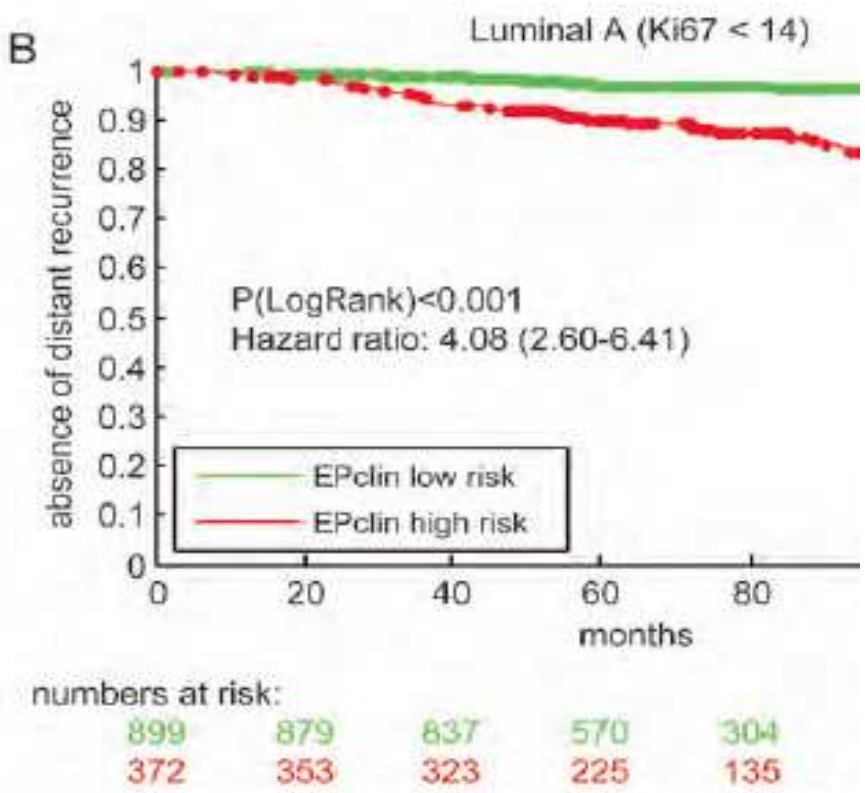
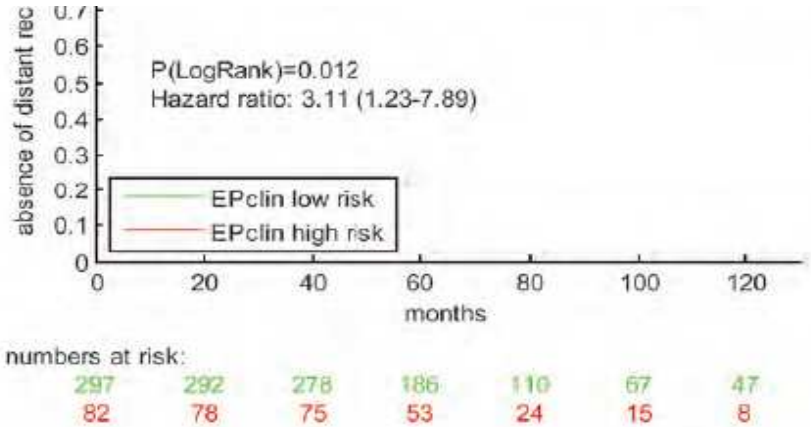
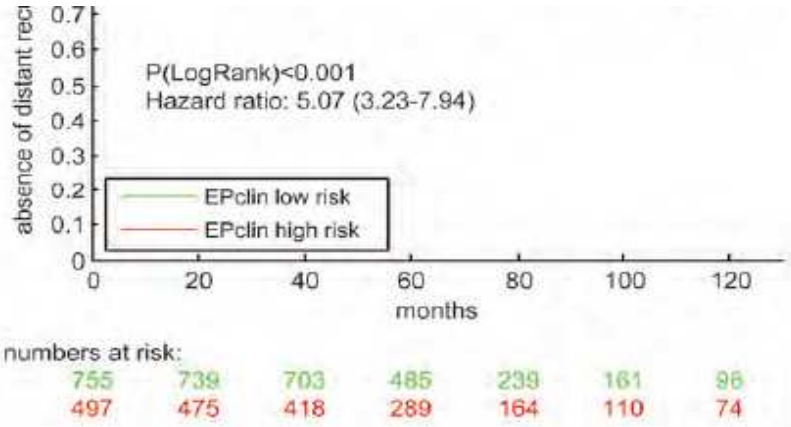
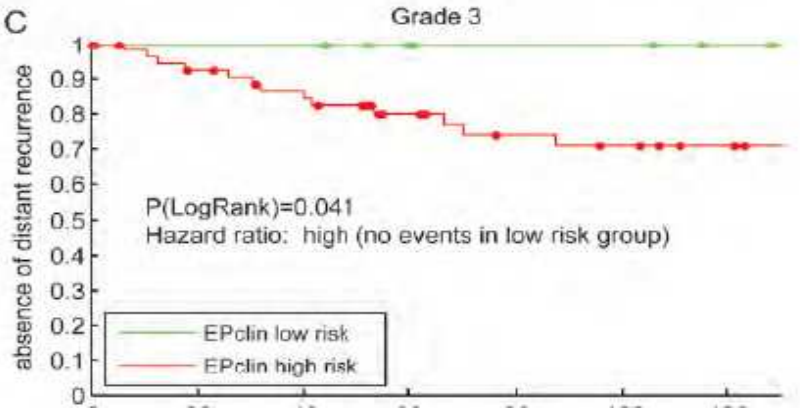






Message 4: Epclin apporte apporte une info complémentaire par rapport au Ki67





Message 5: Epclin apporte une info complémentaire par rapport au grade