

Cancers du sein triple négatifs: Identification de biomarqueurs permettant d'utiliser des thérapies ciblées

Suzette Delaloge
Gustave Roussy

Liens d'intérêt

	Consulting/ expert	Conferences/ formations	Research grants /clinical trials	Stock options- patents
Amgen			X	
Astra Zeneca	X	X	X	
GE		X	X	
Lilly	X		X	
Novartis	X	X	X	
Pfizer	X	X	X	
Puma	X	X	X	
Roche	X	X	X	

Plan

- Contexte et situation
- Les grandes pistes actuelles

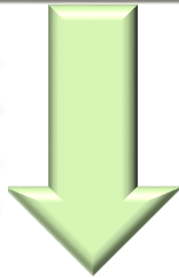
Plan

- Contexte et situation
- Les grandes pistes actuelles

Cancers du sein triple négatifs – besoins médicaux

15% des cancers du sein localisés

Chirurgie + chimio 3^{ème} génération + RT



75% rémission long terme



**Rechute métastatique
OS médiane 13 mois**



Besoin médical mineur
Questions de désescalade??

- Certains sous-types
- Certains profils moléculaires?

Besoin médical majeur

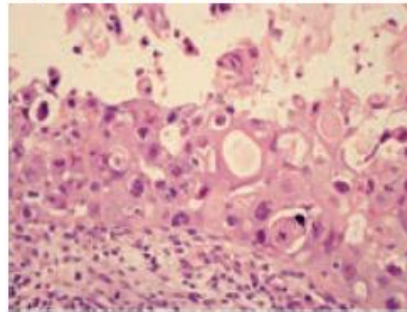
- Adjuvant
- Phase métastatique

Une maladie très hétérogène sans « driver » oncogénique majeur identifié

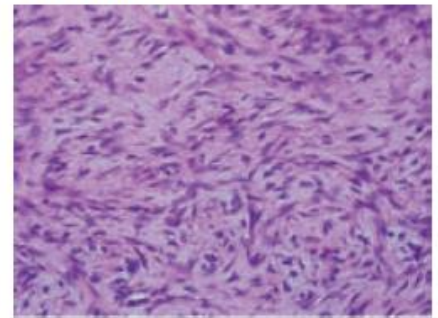
a Histological subtypes

- Invasive ductal carcinoma (95%)
- Invasive lobular carcinoma (1–2%)
- Metaplastic carcinoma with squamous differentiation (<1%)
- Spindle-cell metaplastic carcinoma (<1%)
- Adenoid cystic carcinoma (<1%)
- Secretory carcinoma (<1%)
- Typical medullary carcinoma (<1%)
- Atypical medullary carcinoma (<1%)
- Apocrine carcinoma (<1%)

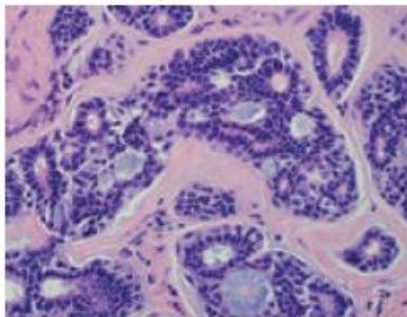
Metaplastic carcinoma with
squamous differentiation



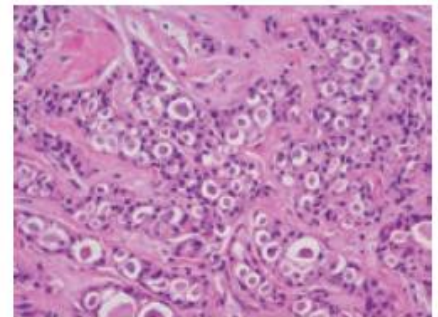
Spindle-cell metaplastic
carcinoma



Adenoid cystic carcinoma

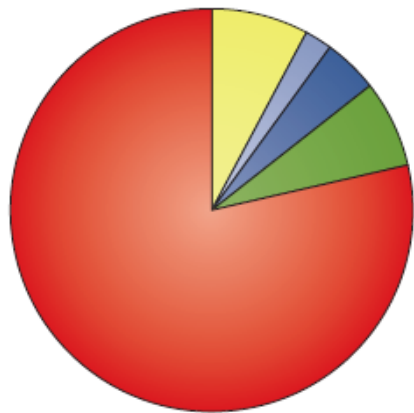


Secretory carcinoma



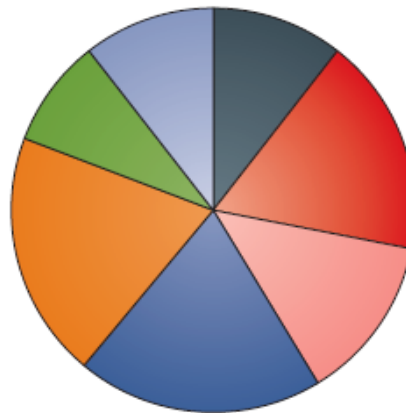
Une maladie très hétérogène sans « driver » oncogénique majeur identifié

b Intrinsic PAM50 subtypes



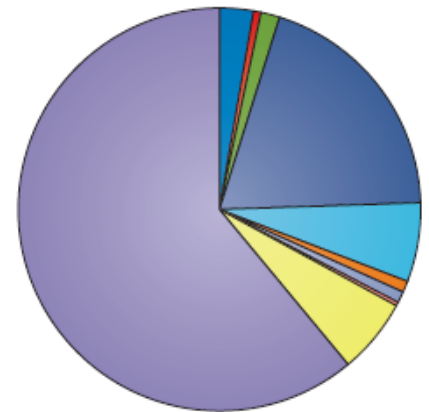
- HER2-enriched
- Luminal A
- Luminal B
- Normal-like
- Basal-like

c Molecular subtypes defined by Lehmann et al.



- UNS/UNC
- BL1
- BL2
- IM
- M
- MSL
- LAR

d Integrative clusters

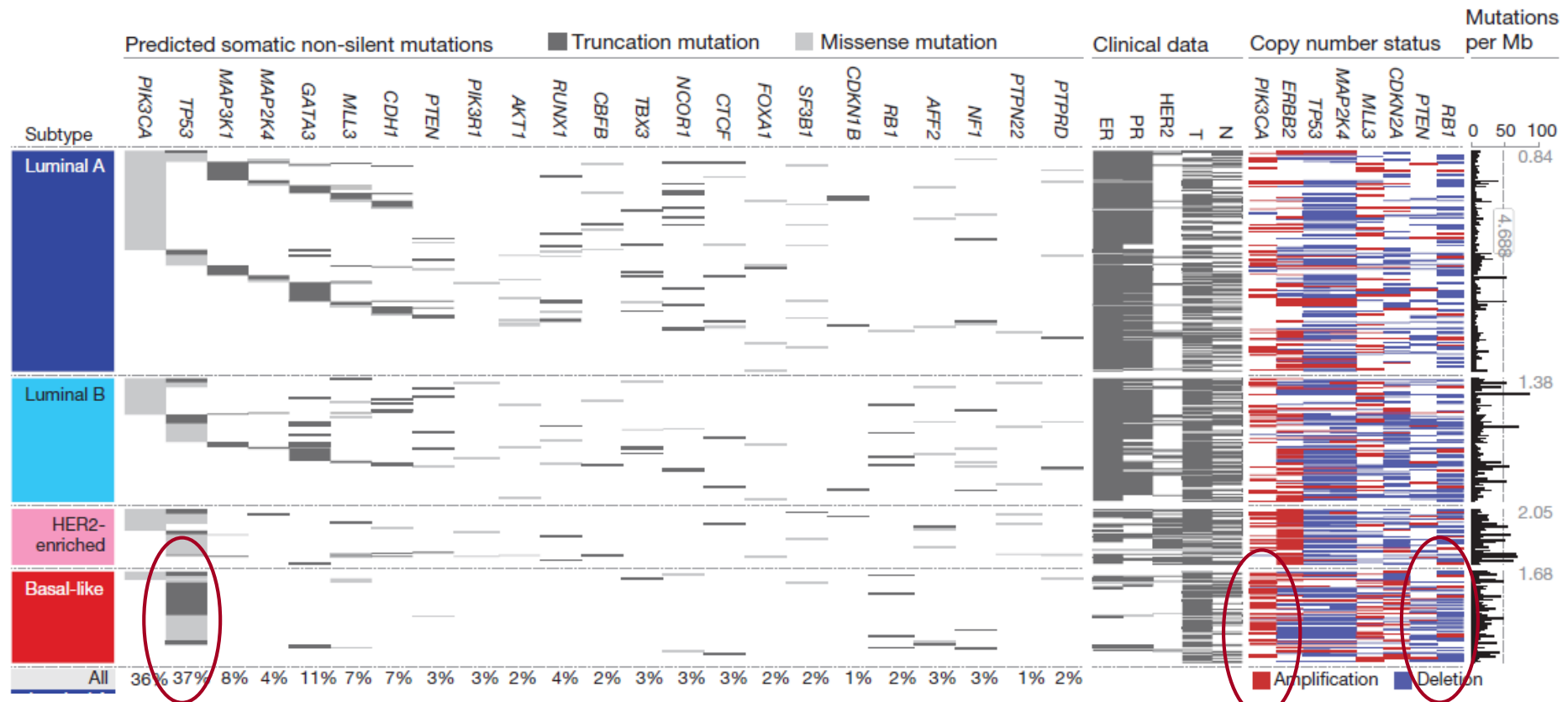


- IntClust 1
- IntClust 2
- IntClust 3
- IntClust 4
- IntClust 5
- IntClust 6
- IntClust 7
- IntClust 8
- IntClust 9
- IntClust 10

Beaucoup d'altérations génétiques, mais lesquelles sont pertinentes?

TCGA Nature 2012

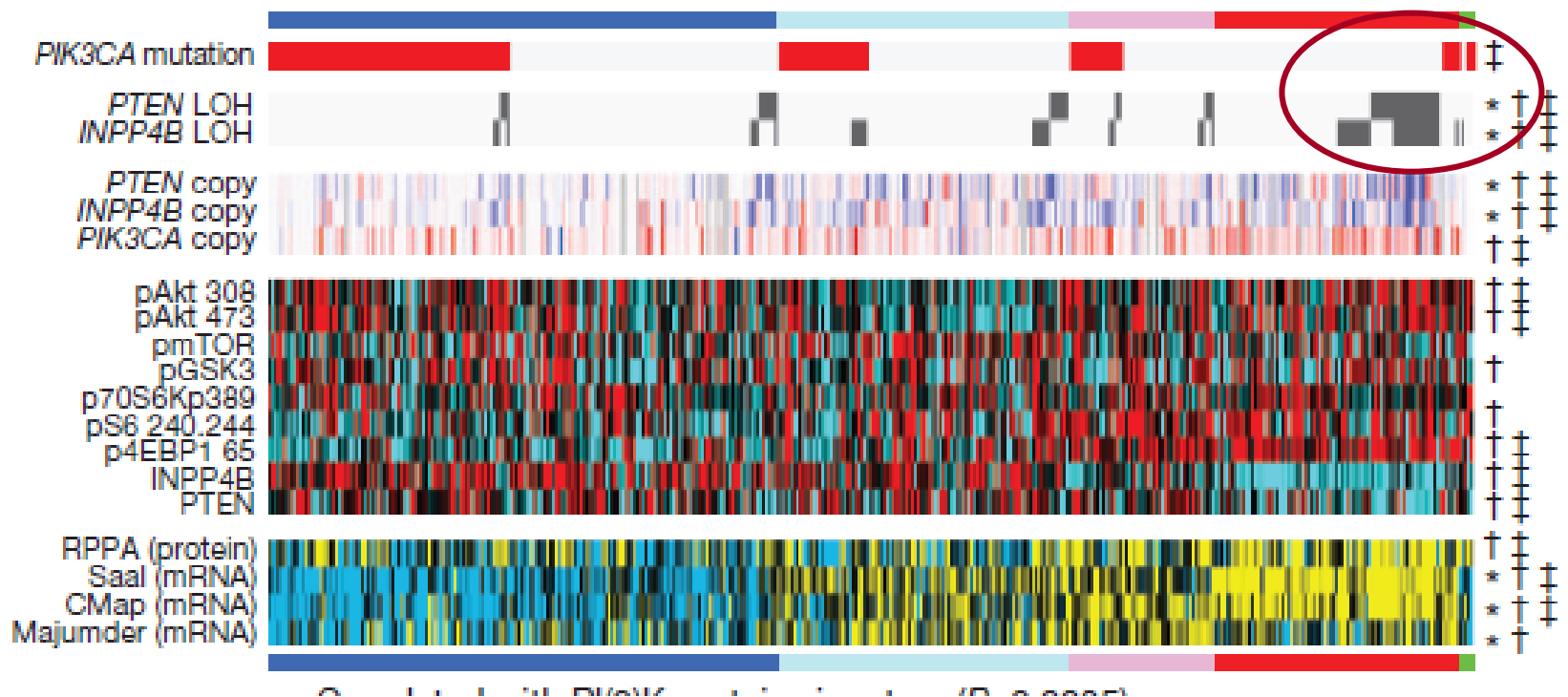
- 500 échantillons
- approches génomiques multiples



Beaucoup d'altérations génétiques, mais lesquelles sont pertinentes?

Altération des voies PI3K, quel qu'en soit le type, fréquente dans les TNBC

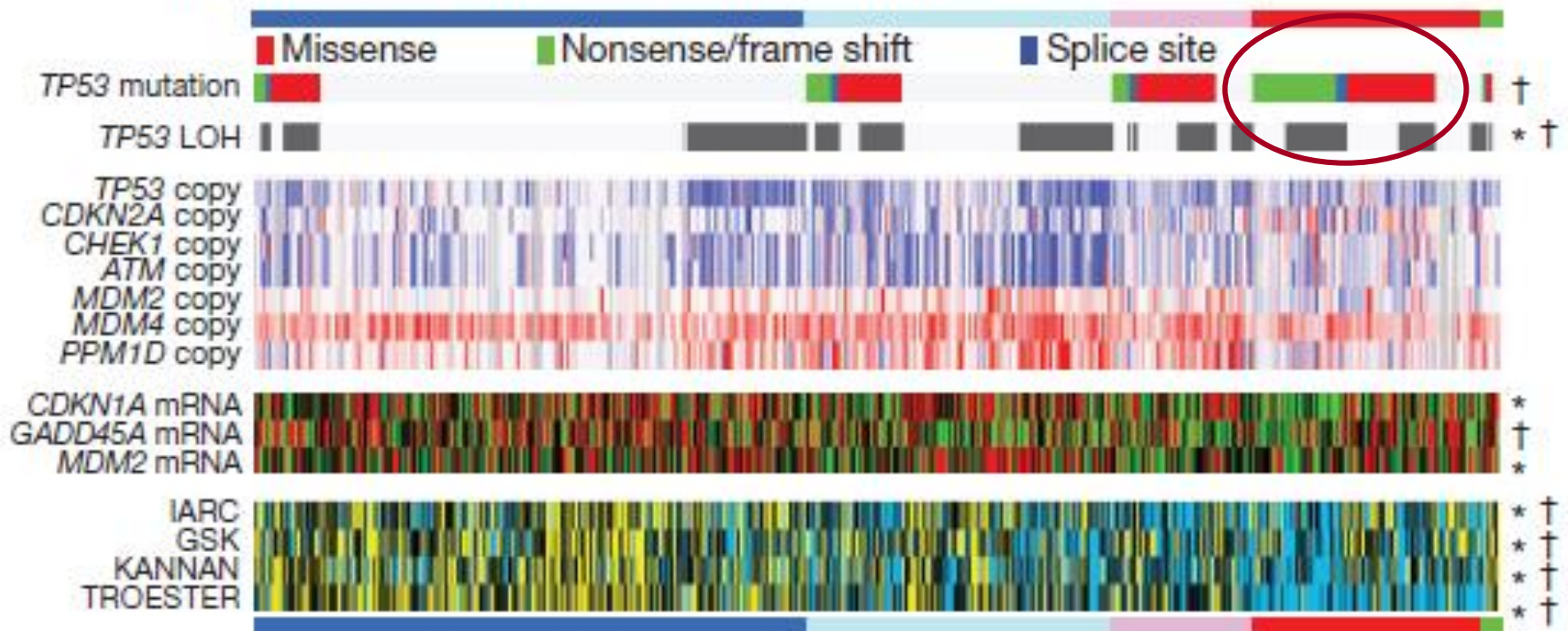
a PI(3)K pathway (390 tumours with mRNA/mutation/protein data)



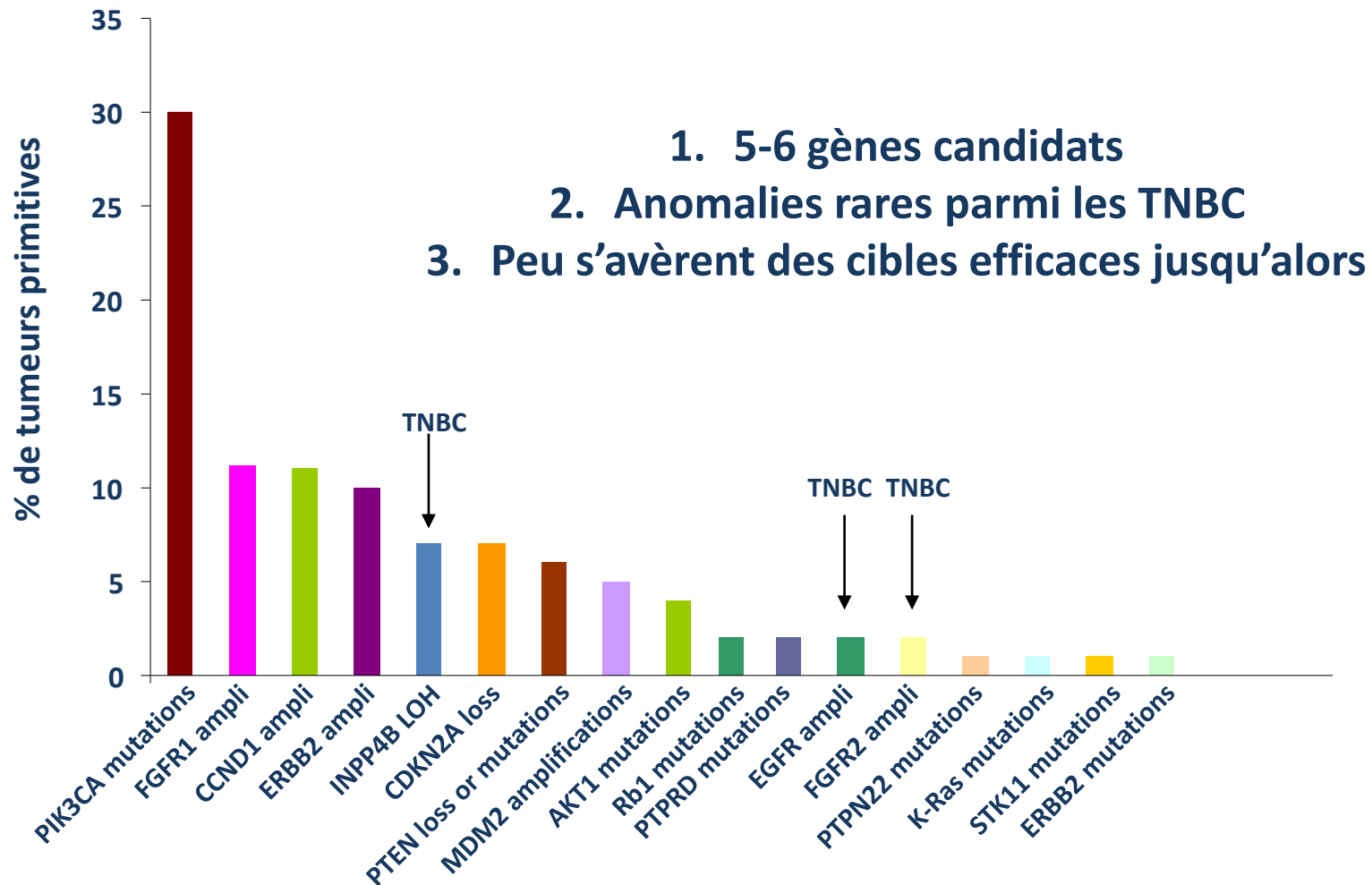
Beaucoup d'altérations génétiques, mais lesquelles sont pertinentes?

Perte de fonction de TP53 quasi constante

b TP53 pathway (506 tumours with mRNA/mutation data)



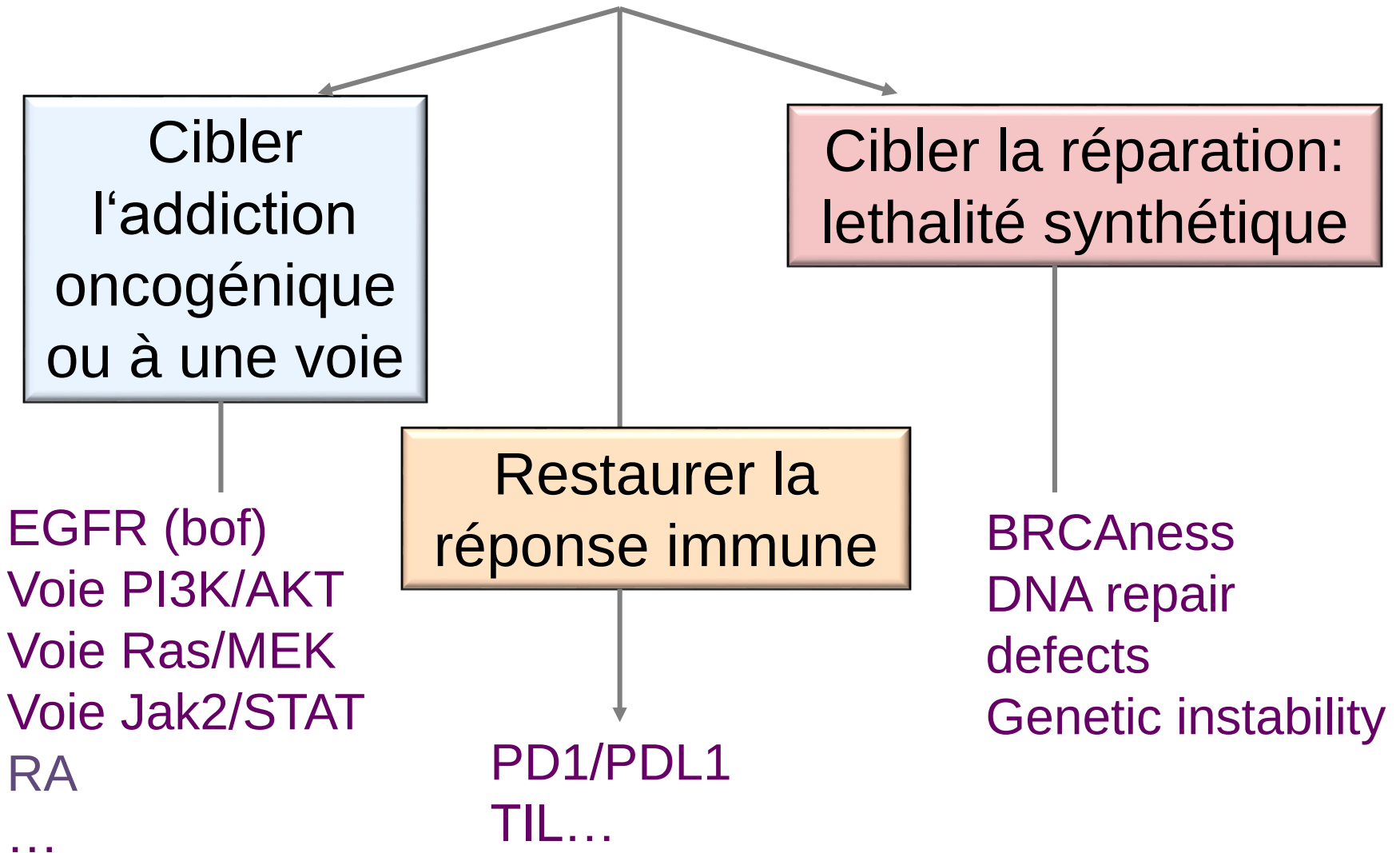
Altérations génomiques « exploitables » dans le cancer du sein TNBC



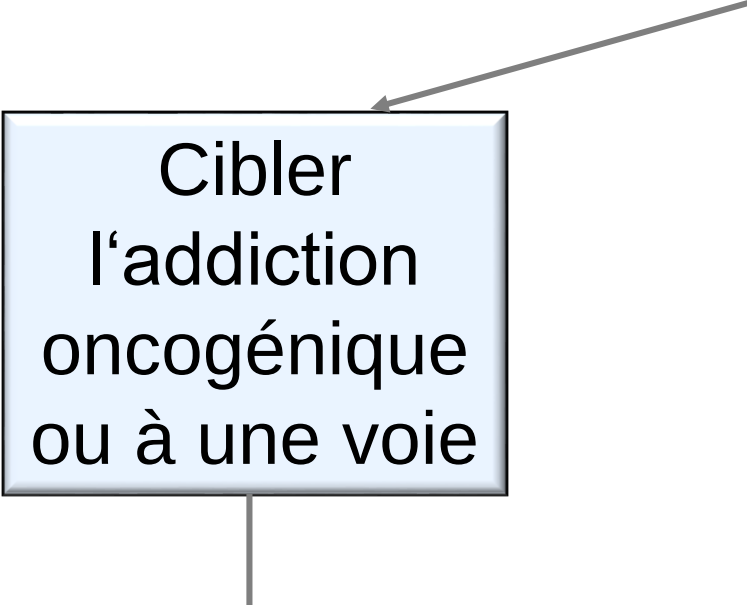
Plan

- Contexte et situation
- Les grandes pistes actuelles

Trois grandes pistes!!!!



Trois grandes pistes!!!!



Cibler
l'addiction
oncogénique
ou à une voie

EGFR (bof)

Voie PI3K/AKT

Voie Ras/MEK

Voie Jak2/STAT

RA

Box 1 | Potentially actionable pathways in TNBC

DNA repair pathway

- *BRCA1/2* mut/del

PI3K/mTOR pathway

- *PIK3CA* mut/amp, *AKT3* amp/mut, *PTEN* del/mut, *TSC1* del/mut, *INPP4B* del, *TSC1*

RAS/RAF/MEK pathway

- *FGFR1* amp, *EGFR* amp, *IGF1R* amp, *ERBB2* mut, *ERBB3* mut, *ERBB4* mut, *BRAF* amp/mut, *KRAS* amp/mut, *HRAS* mut, *DUSP4* del

Cell-cycle checkpoints

- *RB1* del, *CDK6* amp, *CCND1* amp, *CCND2* amp

JAK/STAT pathway,

- *JAK2* amp

Other pathways

- Androgen receptor pathway
- Notch pathway
- JNK/AP-1 pathway
- HIF1- α /ARNT network

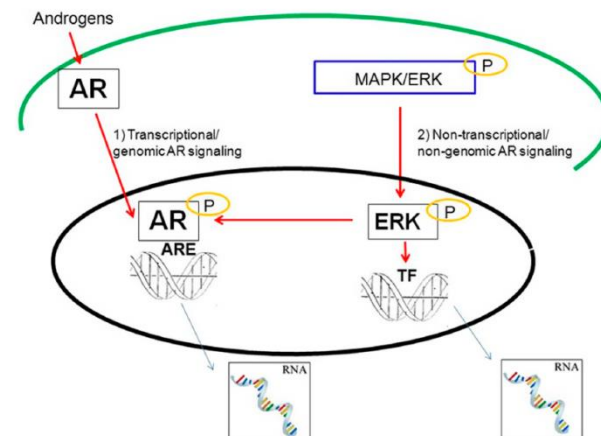
amp, gene amplification; del, gene deletion; mut, gene mutation; TNBC, triple-negative breast cancer.

Les TNBC moléculaires apocrines et anti-androgènes

Etude AMA: Abiraterone dans les moléculaires apocrines avancés (TNBC AR+)

Table 2. Clinical benefit at 6 months (efficacy population, $n = 30$)

	<i>n</i>	%
Complete response	1	3.3
Partial response	0	0
Stable disease	5 ^a	16.7
Progression	23	76.7
Treatment stopped for toxicity before evaluation at 6 months	1	3.3



Trois grandes pistes!!!!



Restaurer la
réponse immune

PD1/PDL1
TIL...

TILs infiltrate predict OS in TN and HER2+ BC.

Loi S, JCO 2013, Ann Oncol 2014; Dieci MV, Ann Oncol 2015, Ann Oncol 2014, Denkert C, JCO 2015....

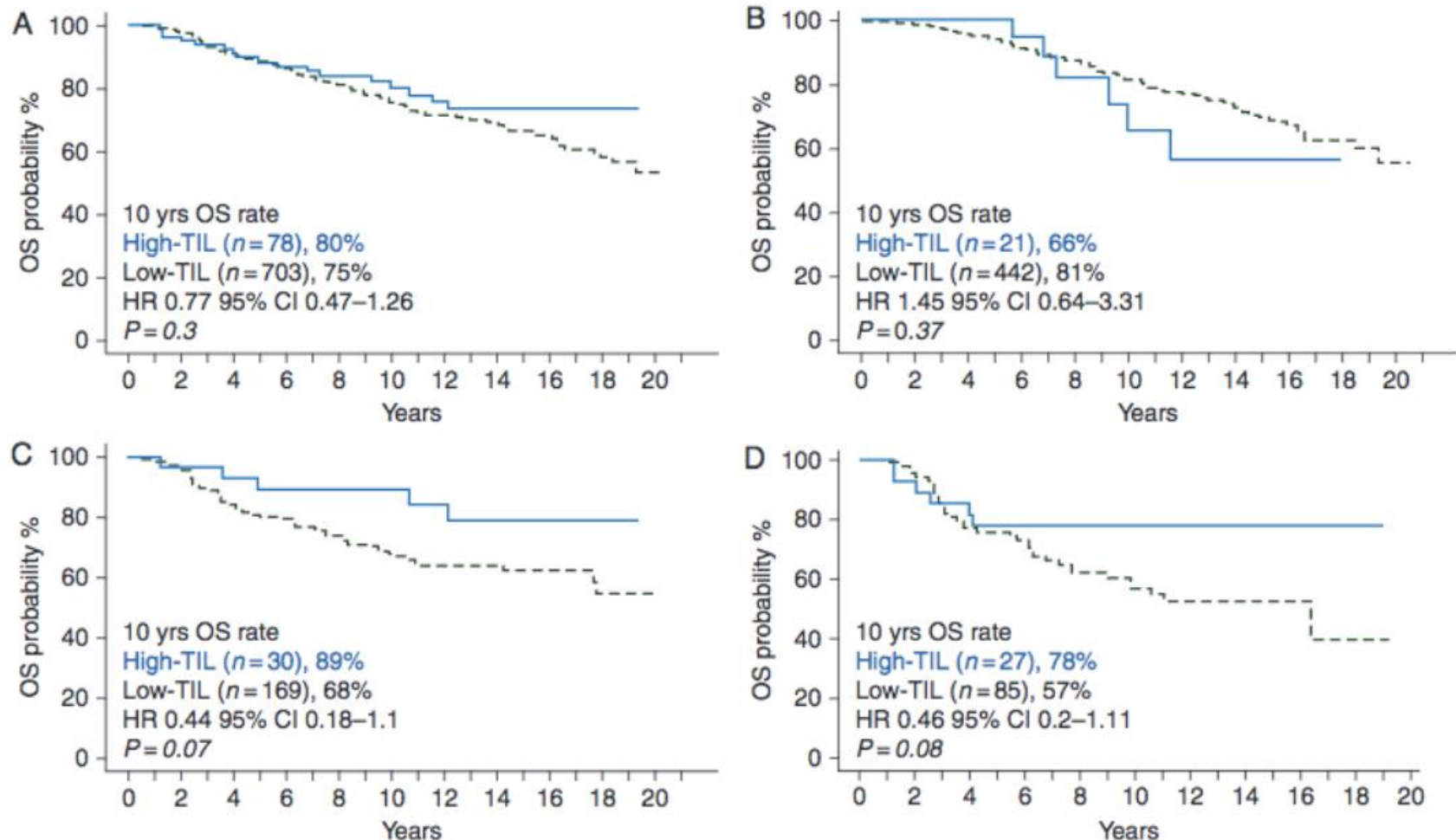
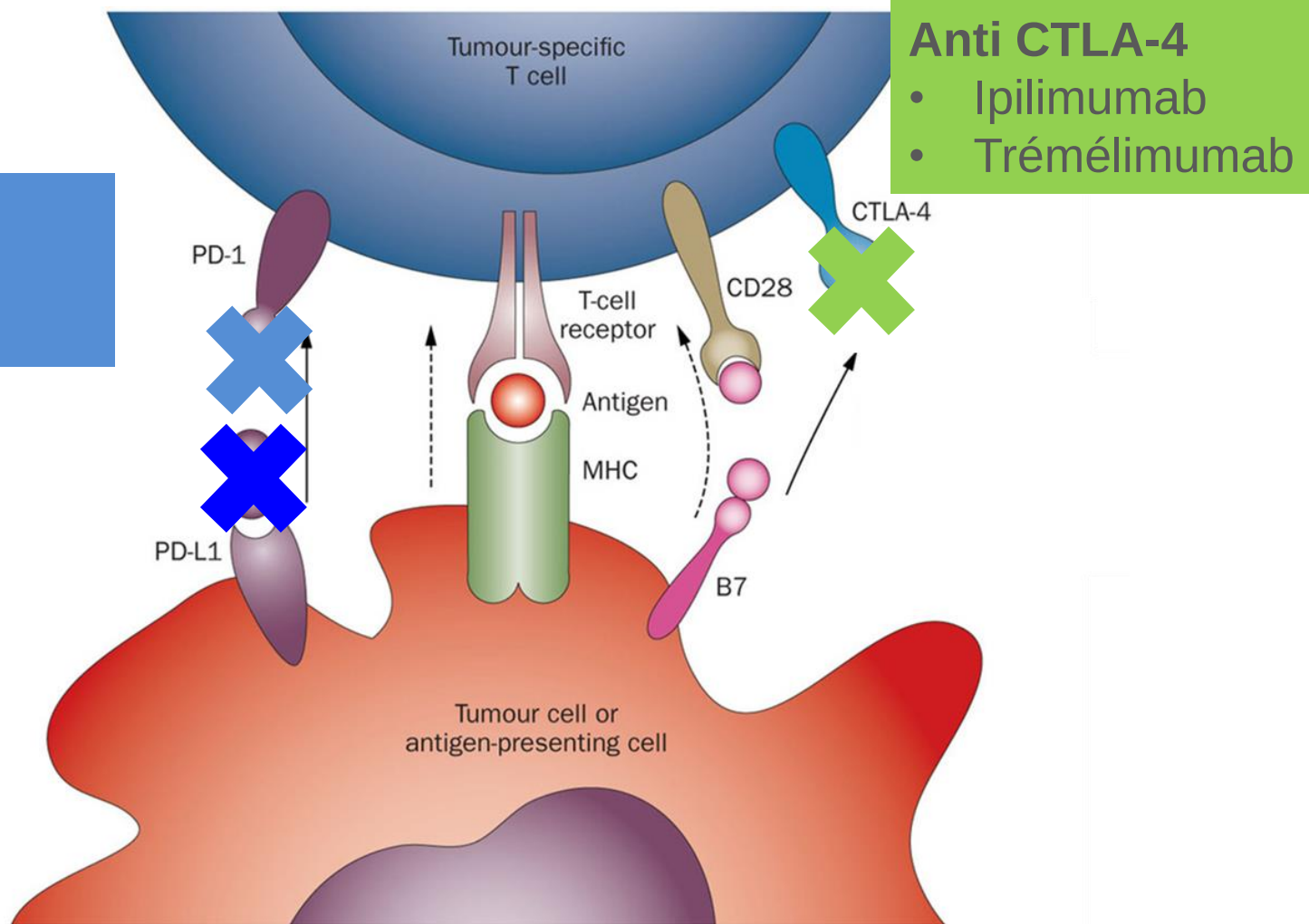


Figure 1. Prognostic value of TIL. Estimated Kaplan-Meier curves of disease-free survival for all patients (A) and in different subgroups: ER+/HER2- (B) ER-/HER2- (C) and HER2+ (d).

La synapse immunologique

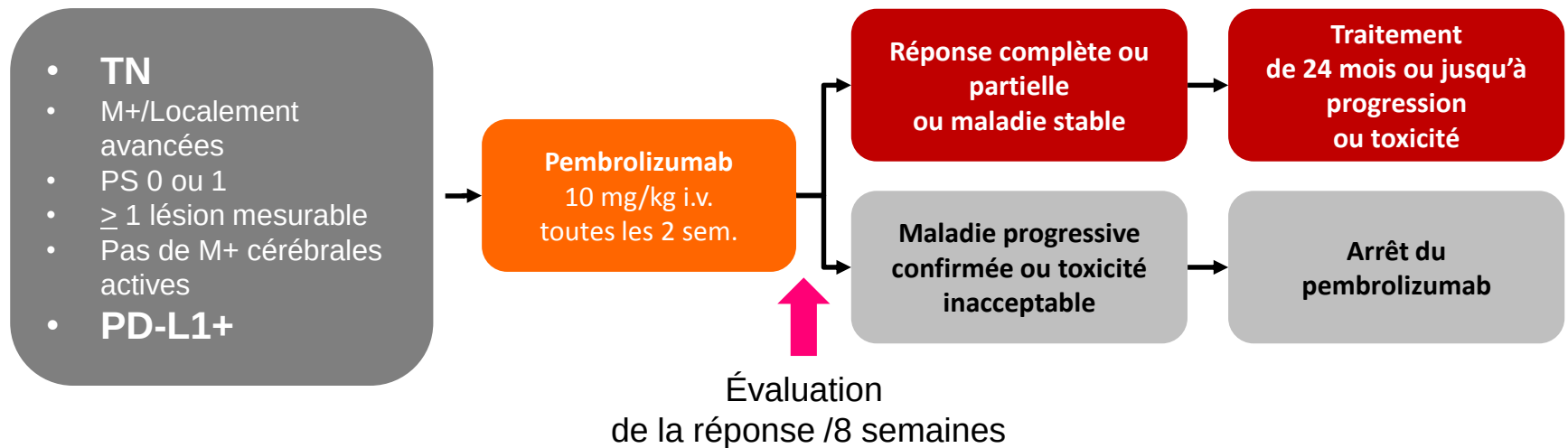


Inhibiteurs de checkpoints dans le cancer du sein

Cible	Molécule	Etude	Sous-type	Statut PD-L1	PD-L1+	Pts évaluables	Résultats	Ref
PD-1	Pembrolizumab	Keynote-012	TN	PD-L1+	59%	27	TRG : 18,5%	Nanda, JCO 2016
		Keynote-028	RH+/HER 2-	PD-L1+	19%	25	Stabilité : 26%	Rugo, SABCS 2015
							TRG : 12%	
PD-L1	Atezolizumab		TN	PD-L1+	69%	21	TRG : 24%	Emens, AACR 2015
	Atezolizumab+ Nabpaclitaxel		TN	Indif	NC	24	TRG : 42%	Adams S, SABCS 2015
	Avelumab	Javelin	TN RH+, HER2+	Indif	NC	58 72 26	TRG : 8,6 % TRG : 2,8% TRG : 3,8%	Dirix LY, SABCS 2015
CTLA-4	Tremelimumab + exemestane		RH+/HER 2-	Indif	NC	26	Stabilité : 42%	Vonderheide, CCR 2010

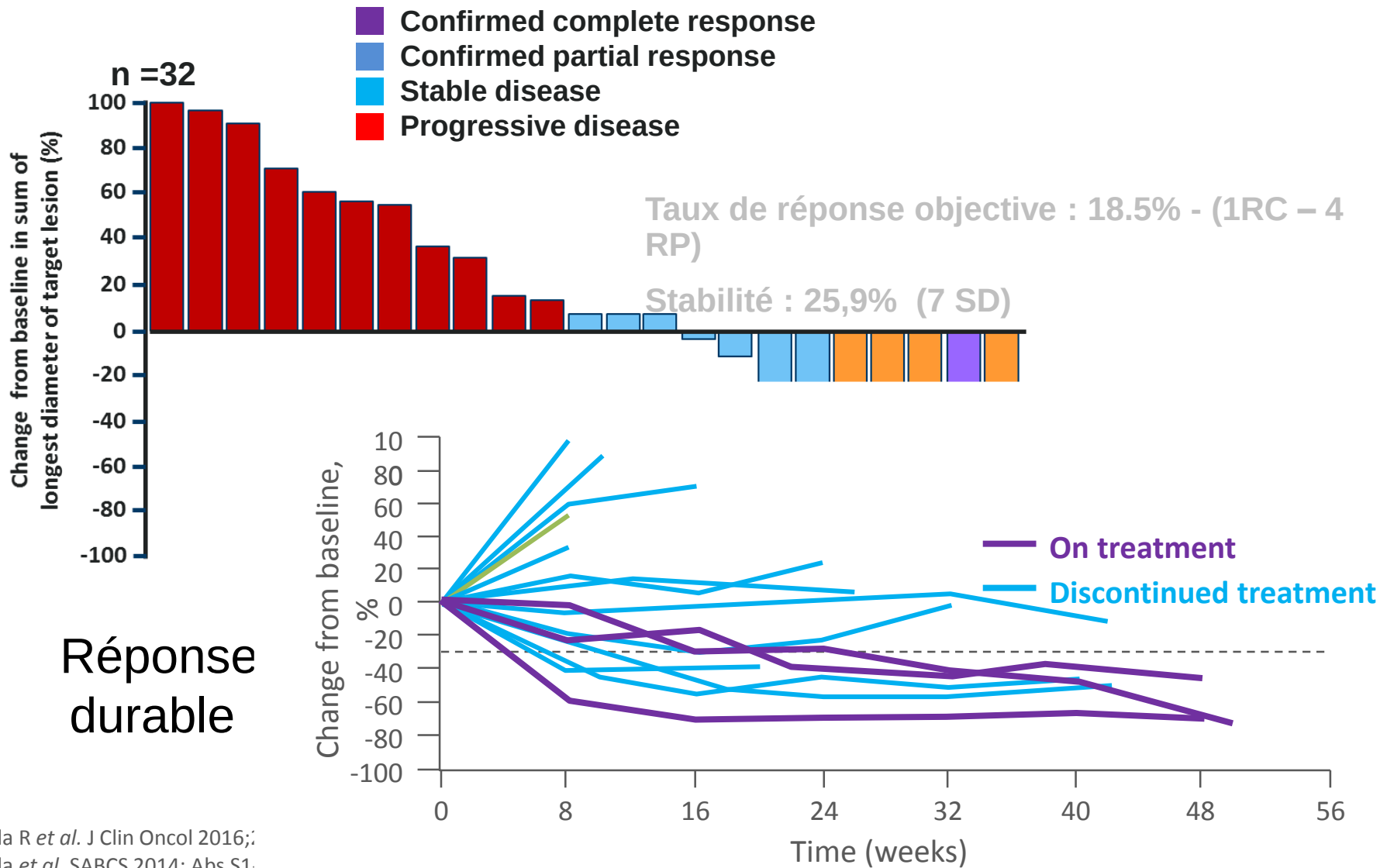
Anti PD-1 : Pembrolizumab

Essai KEYNOTE-012



***PD-L1+ = $\geq 1\%$ des cellules (tumoraux ou stromaux) sur tissu archivé ;
58% des patientes screenées étaient PD-L1 positives**

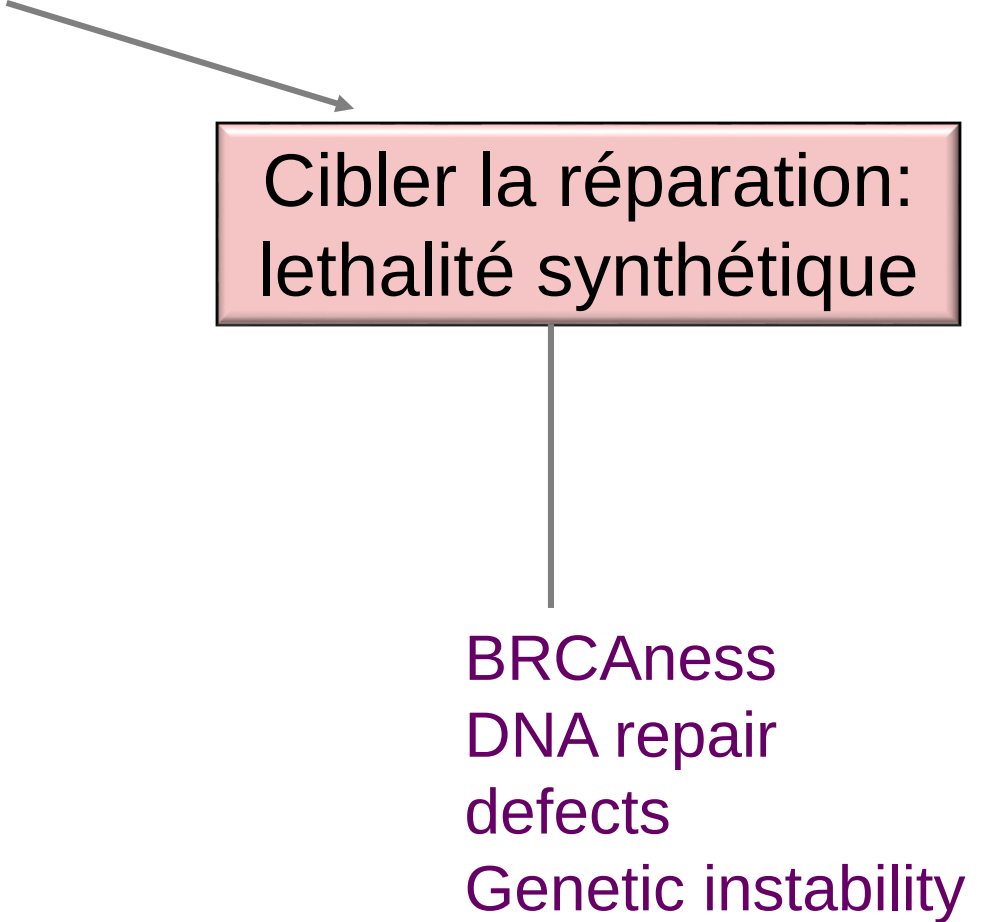
Anti PD-1 : Pembrolizumab



Anti PDL-1 : Atezolizumab + Nabpaclitaxel en neo-adjuvant

	PDL1- (n = 7)	PDL1+ (n = 9)	Unknown (n = 8)
ORR (IC 95%)	57.1% (18.4, 90.1)	77.8% (40.0, 97.2)	75% (34.9, 96.8)
CR	0	0	12.5%
PR	57.1%	77.8%	62.5%
SD	42.9%	22.2%	0
PD	0	0	25%

Trois grandes pistes!!!!



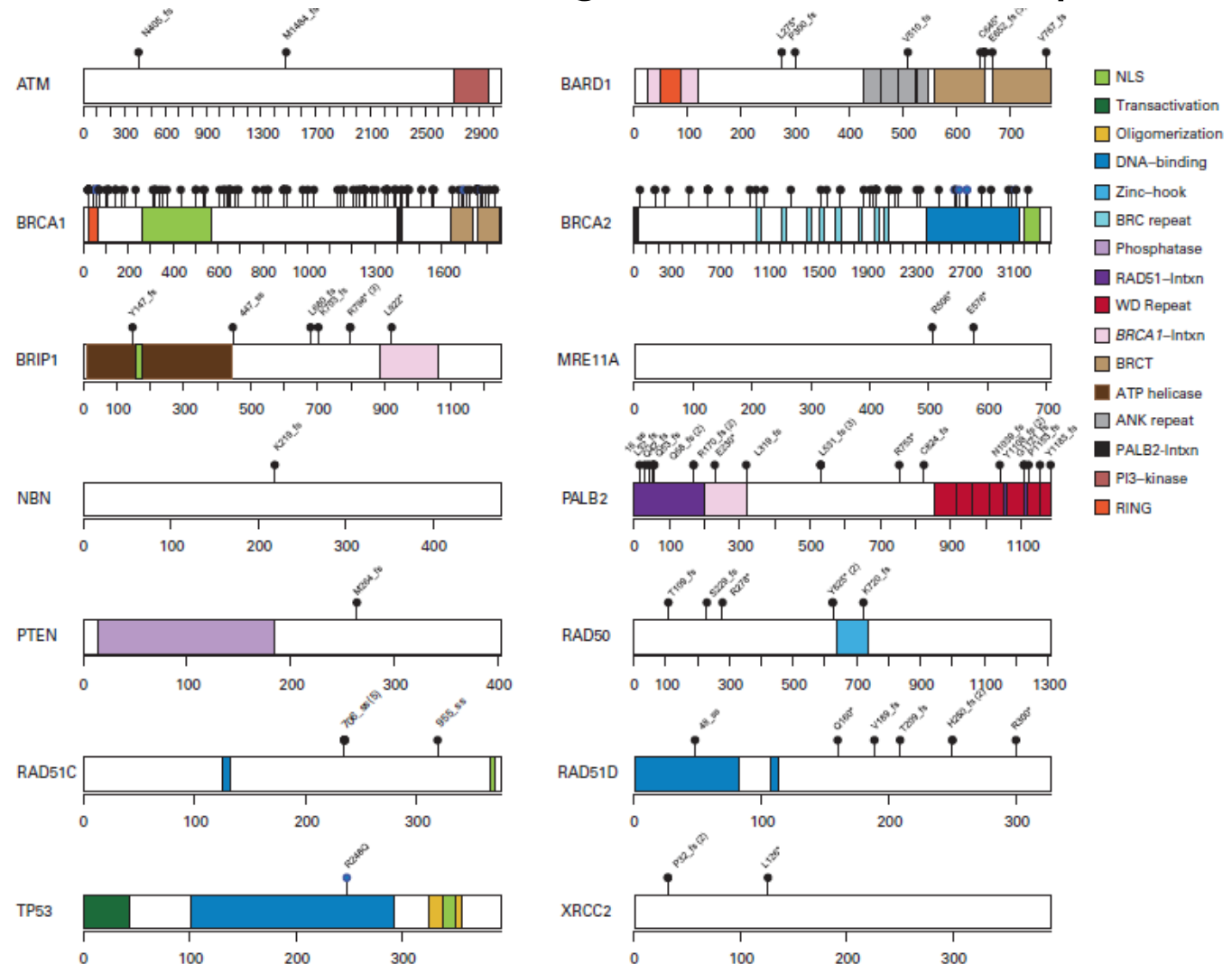
```
graph TD; A[Trois grandes pistes!!!!] --> B[Cibler la réparation: lethalité synthétique]; B --> C[BRCAness<br/>DNA repair defects<br/>Genetic instability];
```

Cibler la réparation:
lethalité synthétique

BRCAness
DNA repair
defects
Genetic instability

Anomalies constitutionnelles de la réparation de l'ADN: cancers triple negs

1824 TNBC: 14.6% ont des mutations germinales DNA repair



Etudes princeps Inhibiteurs de PARP

Table 2 Phase 1/2 studies of PARPi monotherapy in metastatic breast cancers, with spotlight on BRCA mutated patients

Study Name (NCT)	Ref.	Phase	Tumor type	No. of patients [total/BC (BRCAm BC)]	Investigation arm	Primary endpoint	Overall results	Results in BRCAm BC	Additional notes
Olaparib									
NCT00516373	[5]	1	Solid tumors	60/9 (3)	Olaparib (10–600 mg bid)	PK, PD, safety and tolerability	ORR: 15 %	ORR 33 %	One CR in BRCAm BC lasting more than 60 weeks
NCT00572364	[119]	1	Solid tumors	12/4 (NK)	Olaparib (100–400 mg bid)	Safety and tolerability	ORR: 8 %	–	One patient with BC and family history of BC had PR for 13 months
NCT00494234	[34]	2	BRCAm BC	54/54 (54)	C1: olaparib (400 mg bid) C2: olaparib (100 mg bid)	ORR	–	ORR C1: 41 % ORR C2: 22 %	
NCT00679783	[7]	2	TNBC or BRCAm BC, HGSOC or BRCAm OC	90/26 (10)	Olaparib (400 mg bid)	ORR	ORR in BC: 0 % ORR in OC: 20 %	ORR: 0 % 50 % of unconfirmed	Evidence of activity in non-BRCAm OC and

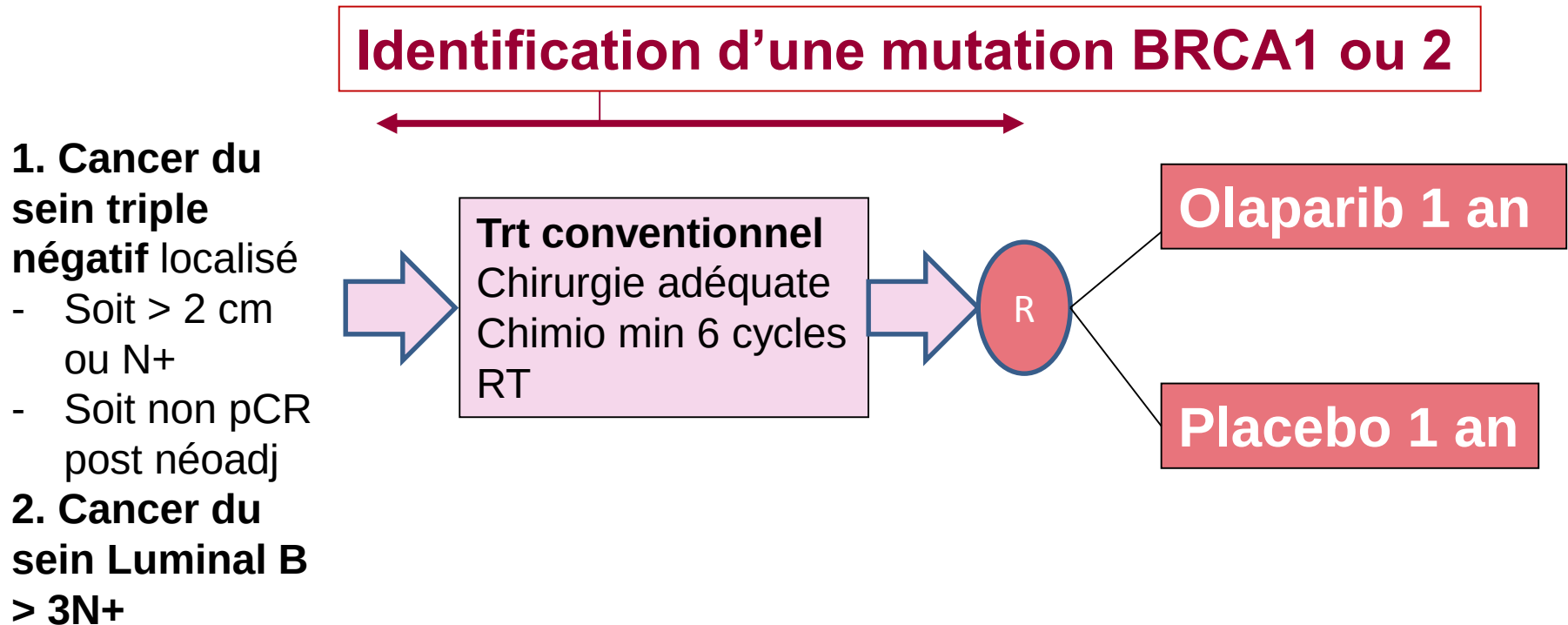
NCT01078662 **Mutations germinales BRCA1/2: ORR 40-60%** 15

Veliparib									
NCT00892736	[120]	1	TNBC, HGSOC and BRCAm BC and OC	98/35 (14)	Veliparib (50–500 mg)	Tolerability	ORR in BRCAm: 24 % ORR in BRCA wt: 4 %	ORR: 29 % CBR: 57 %	
Talazoparib									
NCT01286987	[32]	1	Solid tumors	39/8 (6)	Talazoparib (25–1100 µg)	PK, PD, safety and anti-tumor activity	ORR: 65 % in BRCAm OC	ORR: 33 %	
Niraparib									
NCT00749502	[31]	1	Solid tumors	100/12 (4)	Niraparib (30–400 mg)	Safety and tolerability	ORR: 18 % in overall population, 40 % in BRCAm OC	ORR: 50 %	
Rucaparib									
NCT01009190	[129]	1	Solid tumors	23/5 (NK)	Rucaparib (80–360 mg) + CBDCA (AUC 3–5)	Safety and tolerability		DCR: 50 %	–
CEP-9722									
NCT00920595	[130]	1	Solid tumors	26/7 (NK)	CEP-9722 (150–1000 mg) + TMZ (150 mg/m ²)	PK, PD, safety and anti-tumor activity		ORR: 5 %	–

Les inhibiteurs de parp en développement

Inhibiteur	Laboratoire	Cible	Etudes en cours (cancer du sein, mutation germinale BRCA1/2)
Olaparib	AstraZeneca	PARP 1/2/3	Phase III enregistrement en situation avancée (OLYMPIADE) et ligne 1/2, phase III adjuvant, phases II neoadjuvant et métastatique, etc
Veliparib	Abbott	PARP 1/2	Phase III enregistrement ligne1/2, Phase III en situation néo-adjuvante dans les cancers triple négatifs, autres phases II
Rucaparib	Clovis	PARP 1/2	Divers essais de phase II dont adjuvant TNBC + études dans des situations de « BRCAness » sans mutation BRCA1/2
Talazoparib	Biomarin	PARP 1/2	Phase III en situation avancée (EMBRACA), phases II en situation avancée et néo-adjuvante
CEP9722	Teva	PARP 1/2	Phases I/II
Niraparib	Merck	PARP 1/2	Phase III en situation avancée (BRAVO)

Etude adjuvante en cours en France: Olympia



Objectif principal: Invasive disease-free survival

Conclusions

- Besoin médical majeur, le cancer du sein triple négatif métastatique est actuellement notre ennemi public N°1
- Efforts majeurs pour identifier des cibles thérapeutiques dans les dernières années
- 3 grands pistes prometteuses: ciblage dans des niches spécifiques, immunothérapies, ciblage de la réparation