

20èmes RENCONTRES URO-GYNÉCOLOGIQUES

PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN HORMONODÉPENDANTS

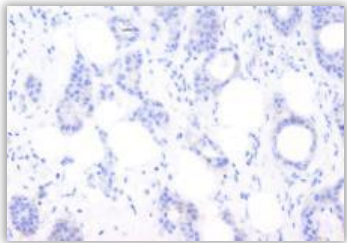
Jean-Yves Pierga

Département d'Oncologie Médicale
Institut Curie, Paris France

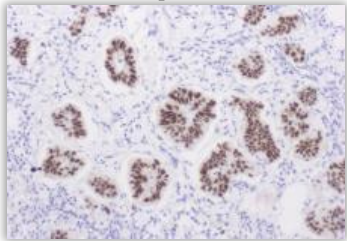


Complexité de la biologie du cancer du sein

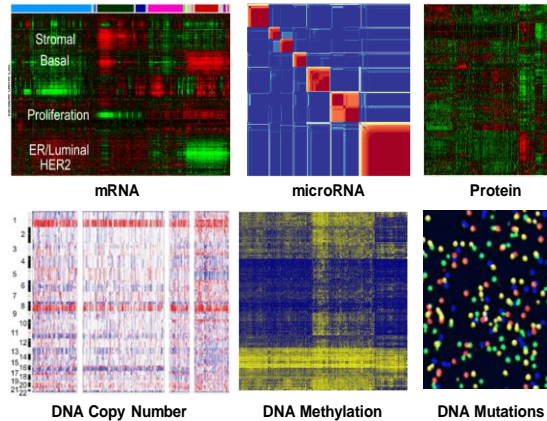
HER2-negative



ER-positive

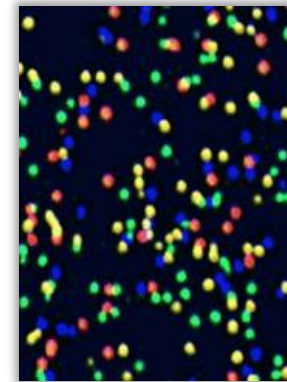


Tumor cells features



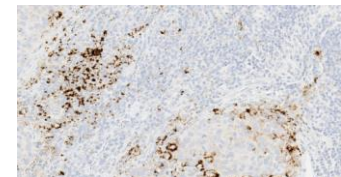
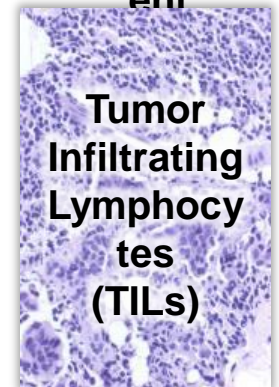
TCGA Nature 2012

Germinal features



Germinal DNA

Tumor microenvironment



PD-L1

Classification moléculaire et IHC

Sous-type moléculaire	Marqueurs immunohistochimiques
Luminal A	RE+*, RP+*, Ki67<14%, expression de CK 8/18
Luminal B	RE+, RP + ou -, Ki67≥14%, expression de CK 8/18
HER2 enrichi	RE et RP + ou -, surexpression/amplification de HER2
Basal	RE-/faible, RP-/faible, HER2-, expression de CK 5/6/14, EGFR, ckit, p53

*>1-10%

Nielsen, CCR 2010

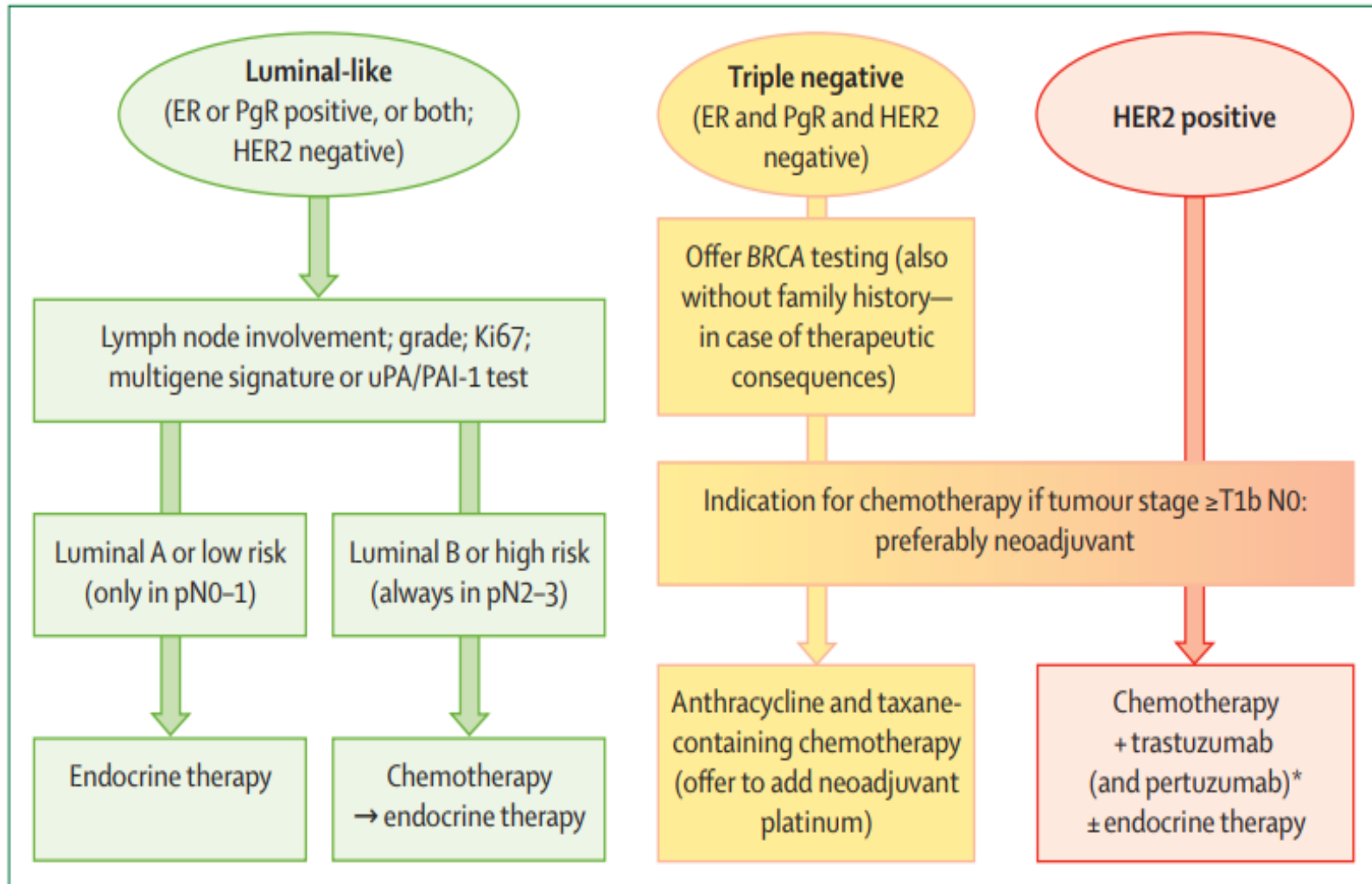
Guiu, Ann Oncol 2012

Yerulshalmi, Lancet Oncol 2010

Cheang, JNCI 2009

Coates, Ann Oncol 2015

Traitement du cancer du sein selon le sous-type



Cancers lumineux: les enjeux en situation précoce

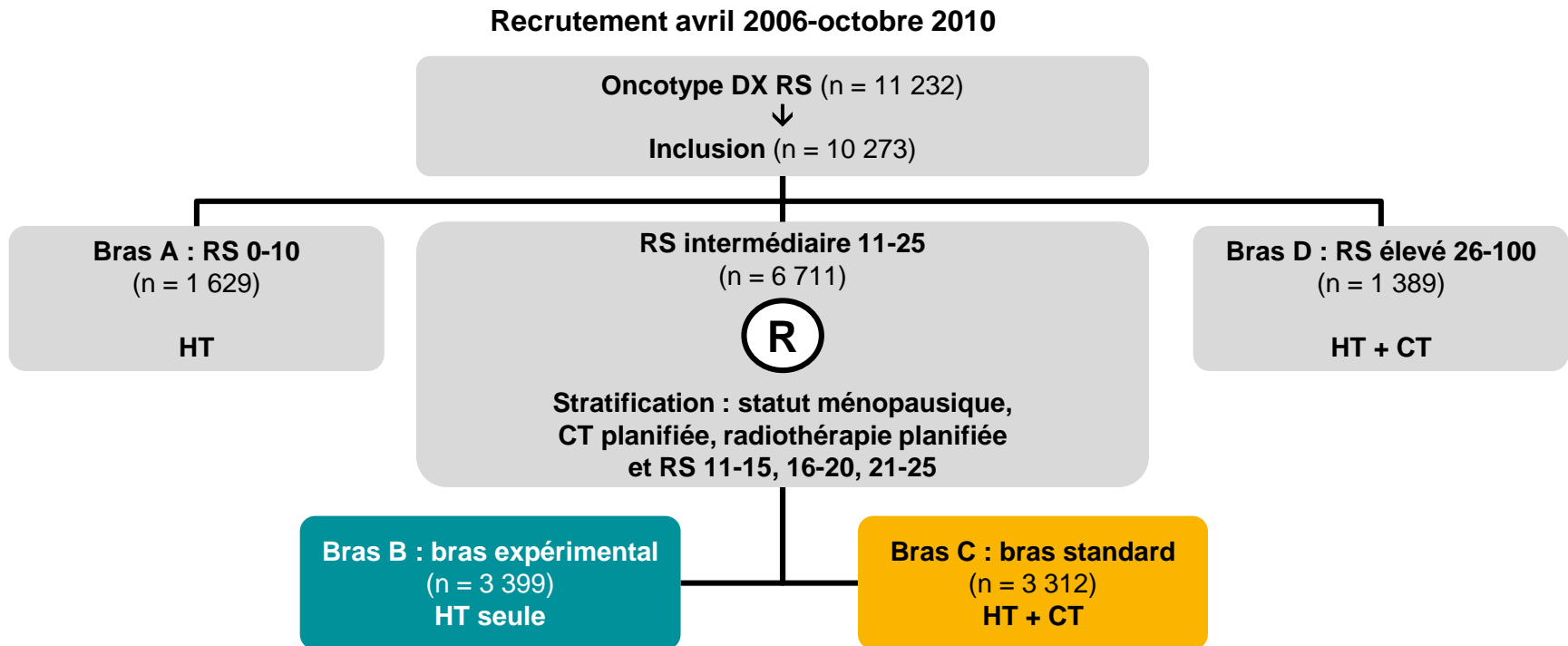
1/ Se passer de chimiothérapie adjuvante

2/ Durée de l'hormonothérapie

3/ La suppression ovarienne chez les patientes non ménopausée

TAILORx (1)

Essai clinique de phase III ayant inclus 10 273 femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec RH+, HER2-, sans envahissement ganglionnaire



→ Critère principal

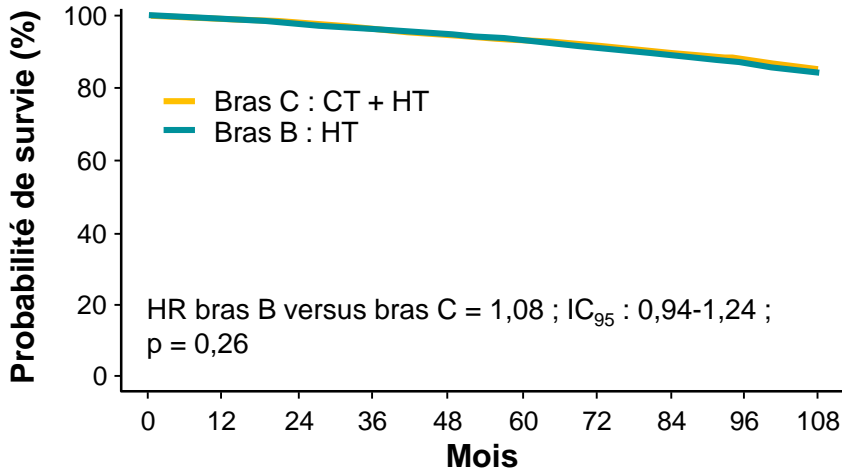
Recurrence Score (RS) 11-25 : survie sans maladie invasive (IDFS)

Recurrence Score (RS) 0-10 : intervalle sans récurrence à distance (DRFI)

TAILORx (2)

Résultats groupe RS 11-25 (bras B et C)

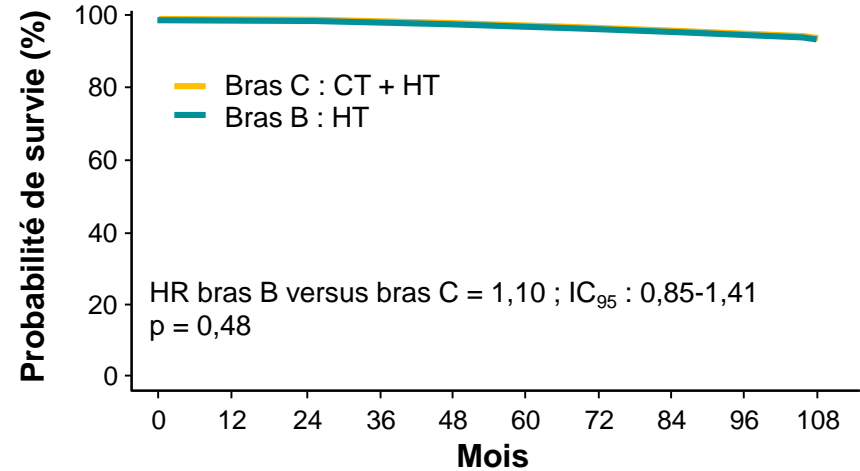
Critère principal
Survie sans maladie invasive



Patientes (n)

—	3 312	3 204	3 104	2 993	2 849	2 645	2 335	1 781	1 130	523
—	3 399	3 293	3 194	3 081	2 953	2 741	2 431	1 859	1 197	537

Critère secondaire
Intervalle sans rechute à distance



Patientes (n)

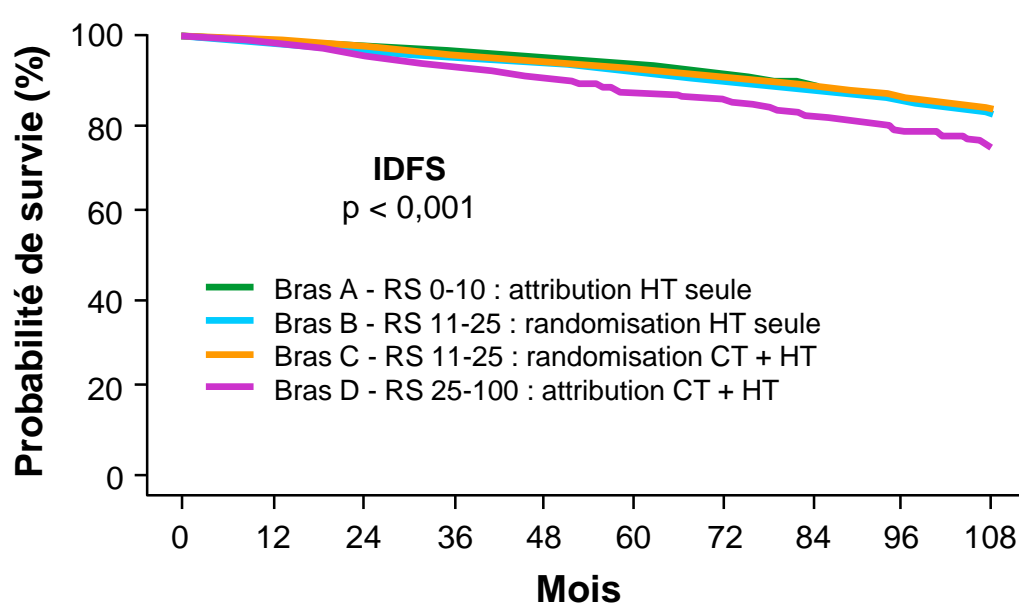
—	3 312	3 215	3 142	3 059	2 935	2 734	2 432	1 866	1 197	554
—	3 399	3 318	3 239	3 147	3 033	2 833	2 537	1 947	1 267	581

➔ **836 événements (IDFS) après un suivi médian de 7,5 ans, incluant 338 (40,3 %) récidives, dont 199 (23,8 %) à distance**

➔ **HT seule non inférieure à HT + CT**

TAILORx (3)

Résultats population en ITT : tous les bras (A, B, C et D)



Patientes (n)

1 619	1 568	1 523	1 470	1 406	1 310	1 153	867	511	213
3 399	3 293	3 194	3 081	2 953	2 741	2 431	1 859	1 197	537
3 312	3 204	3 104	2 993	2 849	2 645	2 335	1 781	1 130	523
1 389	1 291	1 174	1 090	986	617	463	329	187	77

Survie sans maladie invasive (IDFS)
Sans récidive à distance (DRFI)

Taux d'événements à 9 ans

- **RS 0-10 (bras A)**
 - 3 % de récidive à distance avec HT seule
- **RS 11-25 (bras B et C)**
 - 5 % de taux de récidive à distance
 - ≤ 1 % de différence pour tous les critères d'évaluation
 - IDFS (83,3 versus 84,3 %)
 - DRFI (94,5 versus 95,0 %)
 - Intervalle sans rechute (92,2 versus 92,9 %)
 - SG (93,9 versus 93,8 %)
- **RS 26-100 (bras D)**
 - 13 % de récidive à distance malgré CT + HT

Utilisation des signatures génomiques

MAMMAPRINT

ONCOTYPE DX

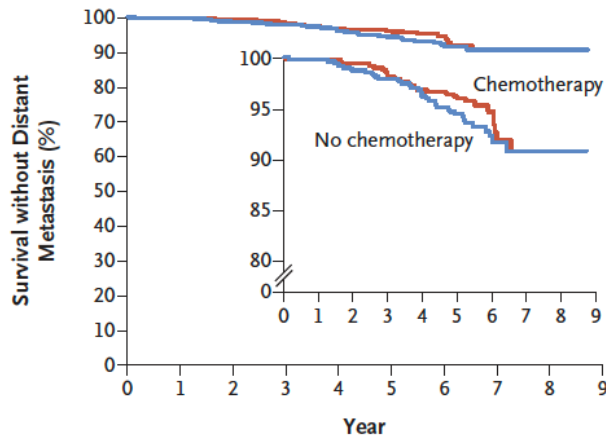
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 25, 2016 VOL. 375 NO. 8

70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer

F. Cardoso, L.J. van't Veer, J. Bogaerts, L. Slaets, G. Viale, S. Delaloge, J.-Y. Pierga, E. Brain, S. Causeret, M. DeLorenzi, A.M. Glas, V. Goulinopoulos, T. Goulioti, S. Knox, E. Matos, B. Meulemans, P.A. Neijenhuis, U. Nitz, R. Passalacqua, P. Ravdin, I.T. Rubio, M. Saghatchian, T.J. Smilde, C. Sotiriou, L. Stork, C. Straehle, G. Thomas, A.M. Thompson, J.M. van der Hoeven, P. Vuylsteke, R. Bernards, K. Tryfonidis, E. Rutgers, and M. Piccart, for the MINDACT Investigators*

A High Clinical Risk, Low Genomic Risk



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chemotherapy	749	714	698	677	611	346	145	41	3	
No chemotherapy	748	727	708	696	655	424	160	41	4	

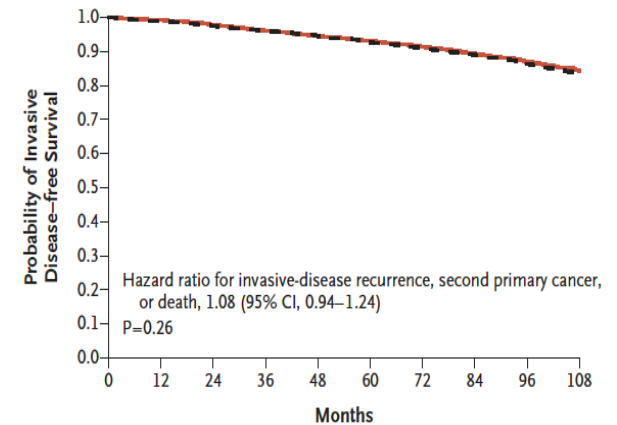
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 12, 2018 VOL. 379 NO. 2

Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer

J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, P.M. Ravdin, M.M. Keane, H.L. Gomez Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr.

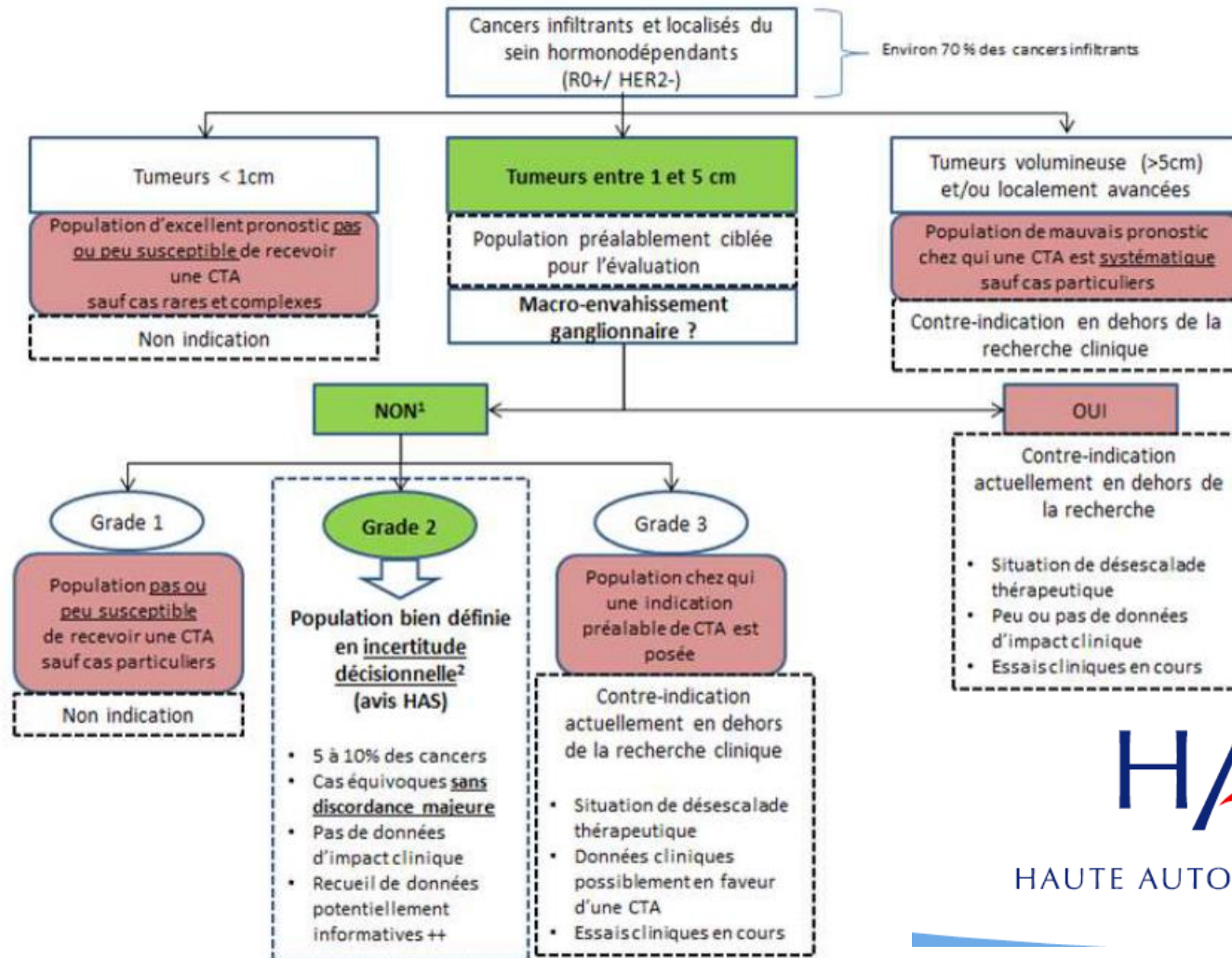
Invasive Disease-free Survival



No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Chemoendocrine therapy	3312	3204	3104	2993	2849	2645	2335	1781	1130	523
Endocrine therapy	3399	3293	3194	3081	2953	2741	2431	1859	1197	537

Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce

Janvier 2019



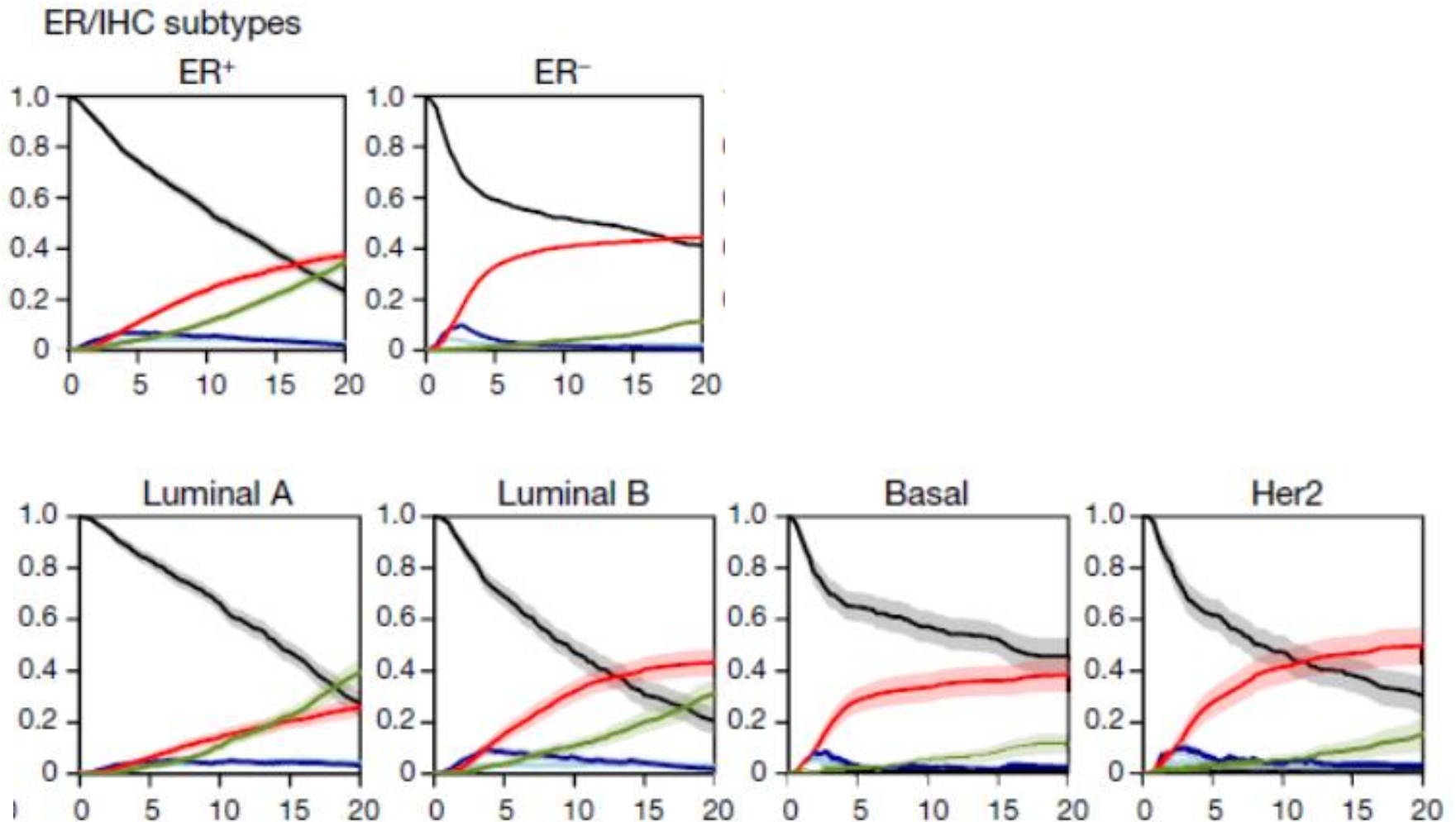
Cancers lumineux: les enjeux en situation précoce

1/ Se passer de chimiothérapie adjuvante

2/ Durée de l'hormonothérapie

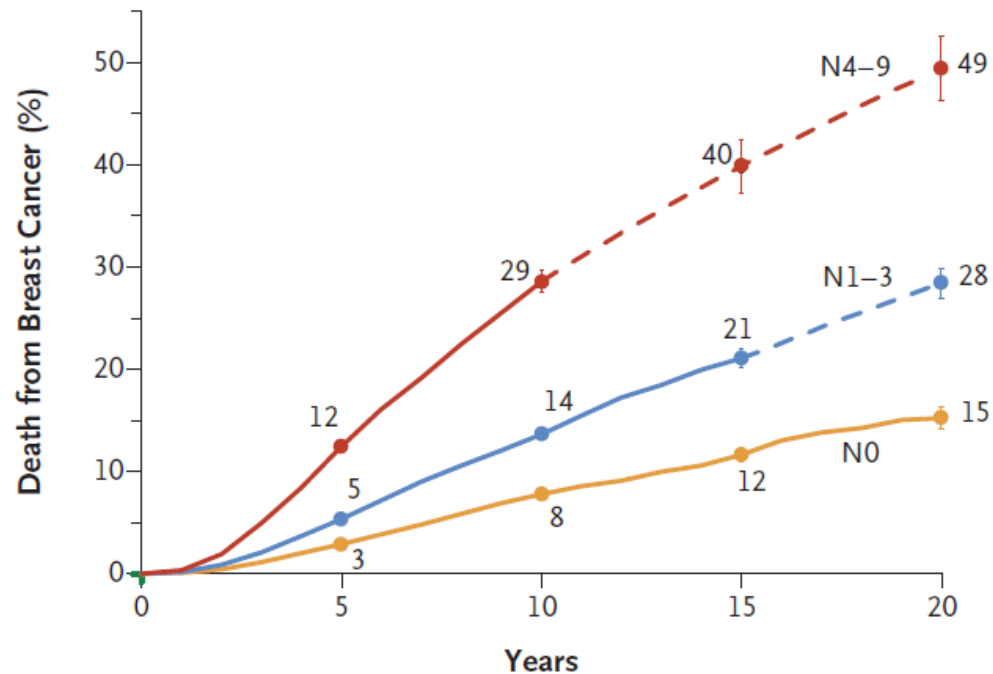
3/ La suppression ovarienne chez les patientes non ménopausée

Récidive à long terme dans les cancers du sein RH+ 3,240 patients



20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years

B Risk of Death from Breast Cancer



No. at Risk

N4-9	12,333	9,079	2481	294	57
N1-3	31,936	24,866	7728	1011	197
N0	29,925	24,819	8926	2144	476

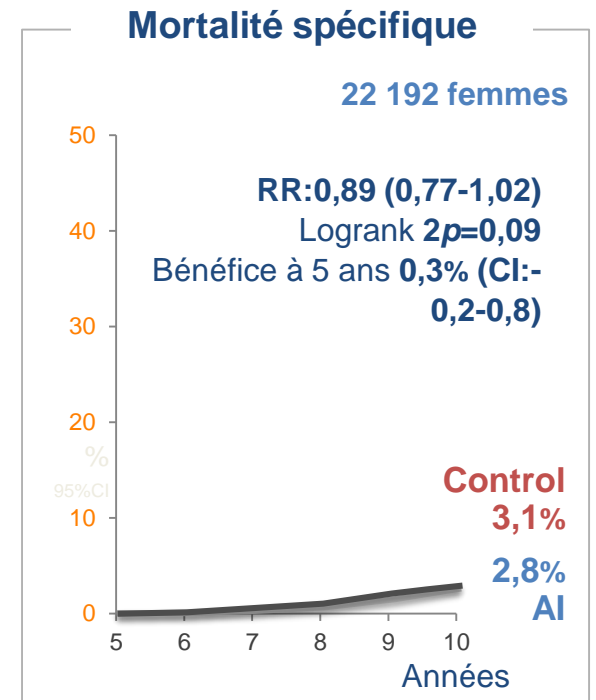
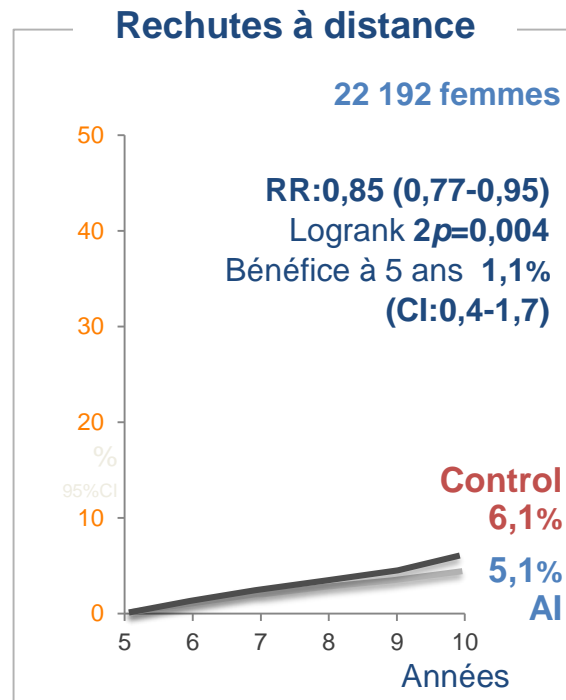
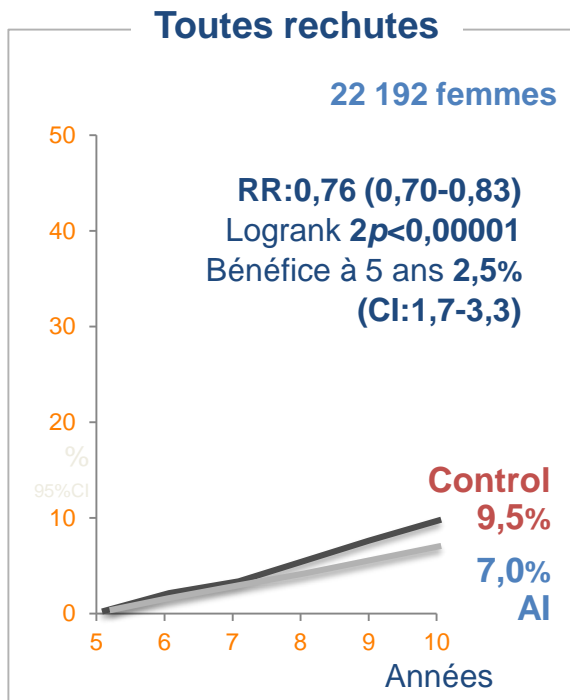
No. of Events — annual rate (%)

N4-9	1463 (2.6)	1154 (4.1)	185 (3.7)	20 (2.3)
N1-3	1600 (1.1)	1506 (1.9)	319 (1.9)	52 (1.8)
N0	826 (0.6)	890 (1.0)	228 (0.8)	77 (1.0)

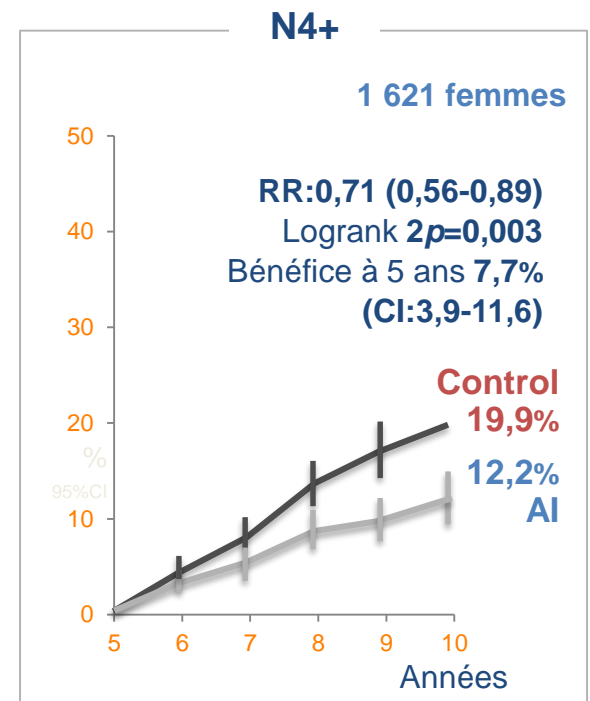
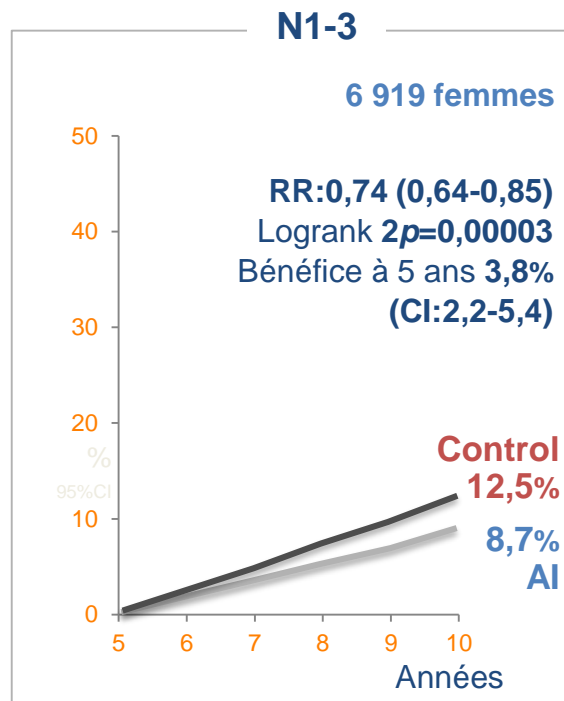
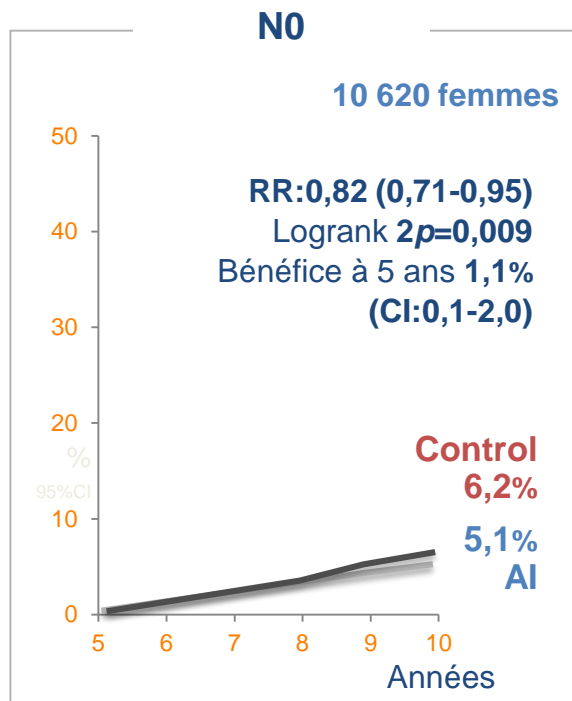
Méta-analyse des essais avec prolongation par IA au delà de 5 ans

Essai (recrutement periode)	TAM seul	TAM puis AI	AI seul
ABCSG Via (1990-1995)	442	393	-
MA.17 (1998-2002)	4959	-	-
NSABP B-33 (2001-2003)	1550	-	-
ATENA (2001-2005)	358	-	-
SALSA (2004-2010)	-	3392	-
GIM 4 (2005-2015)	-	2031	-
NSABP B-42 (2006-2010)	-	1532	2387
DATA (2006-2009)	-	1827	-
LATER (2007-2012)	174	138	39
IDEAL (2007-2011)	-	1263	510
AERAS (2007-2012)	-	(~255)	(~1442)
MA.17R (2009-2015)	-	1473	386
All trials (% with data)	7,483 (100%)	12,304 (98%)	4764 (70%)
Median follow-up	4,9	6,1	6,5

Réduction du risque par l'extension de l'HT avec un IA



Réduction du risque de rechute selon le pN



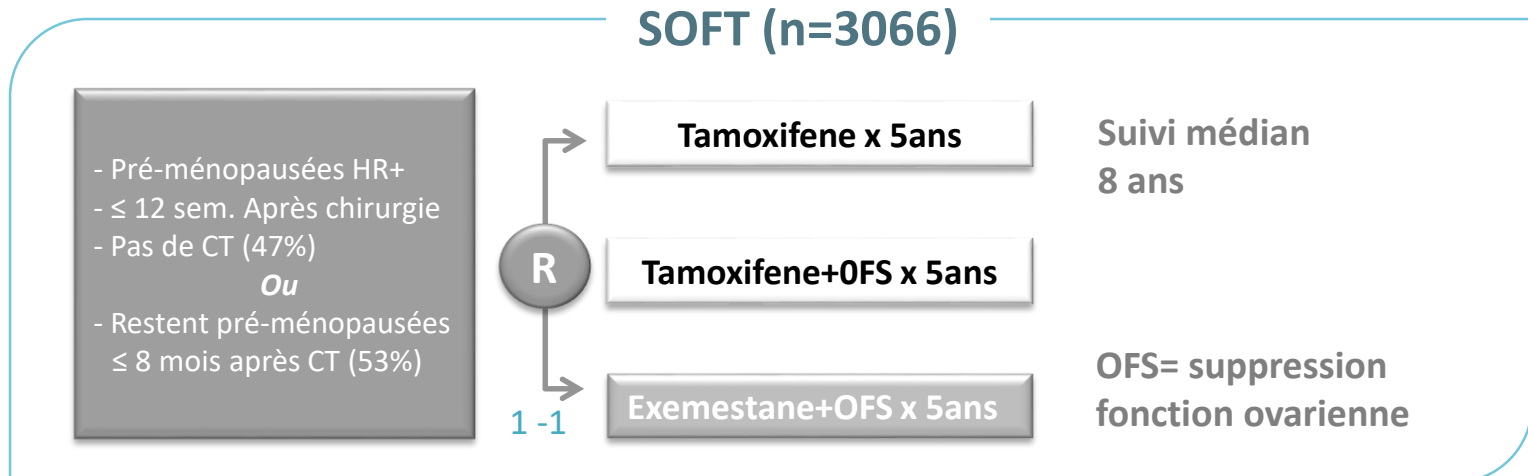
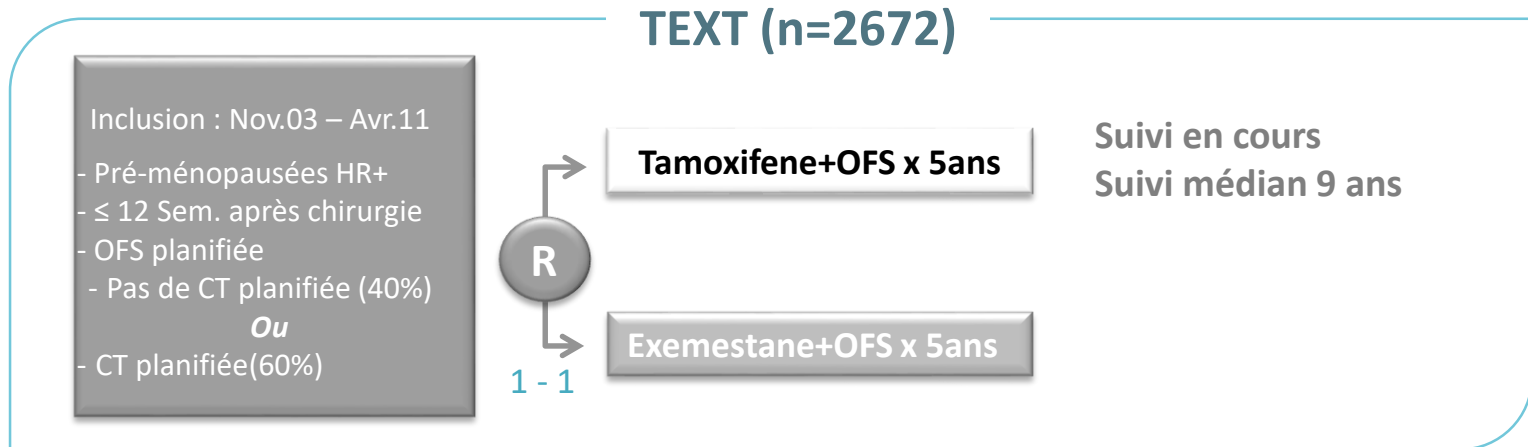
Cancers lumineux: les enjeux en situation précoce

1/ Se passer de chimiothérapie adjuvante

2/ Durée de l'hormonothérapie

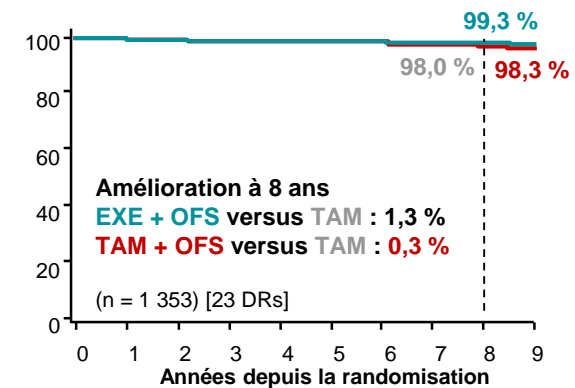
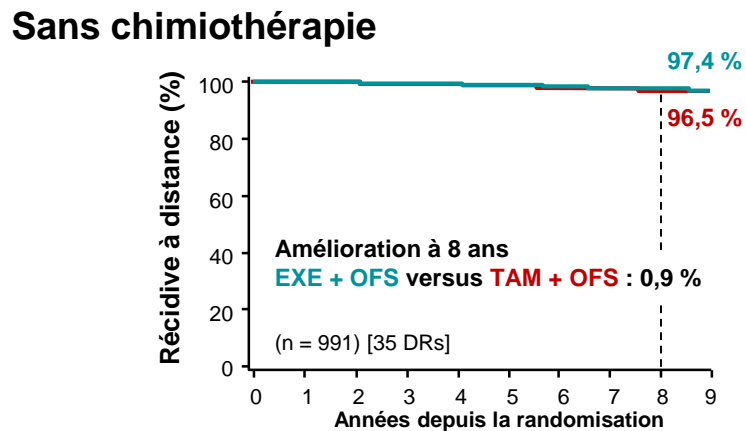
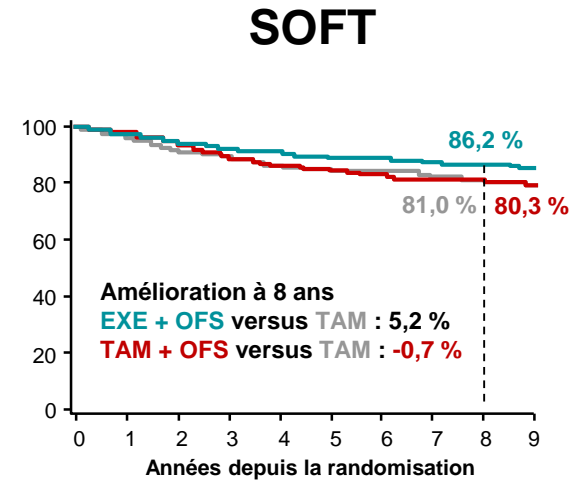
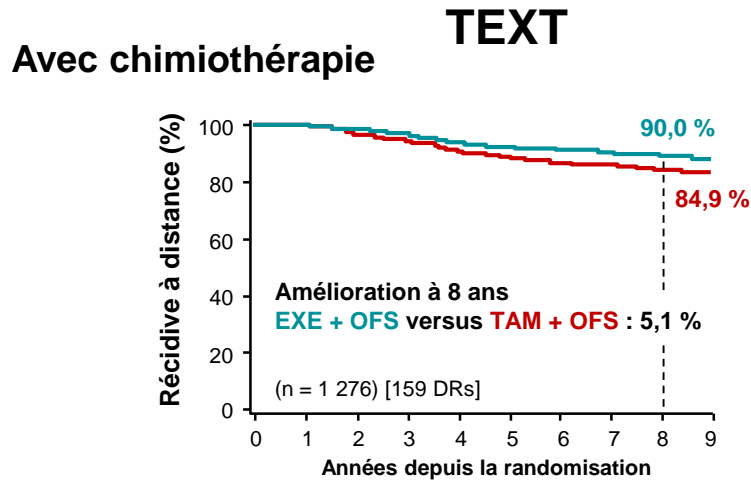
3/ La suppression ovarienne chez les patientes non ménopausée

SOFT and TEXT : design



SOFT et TEXT : actualisation (1)

Analyse de la récidence à distance à 8 ans



Cancers luminaux: les enjeux en situation métastatique

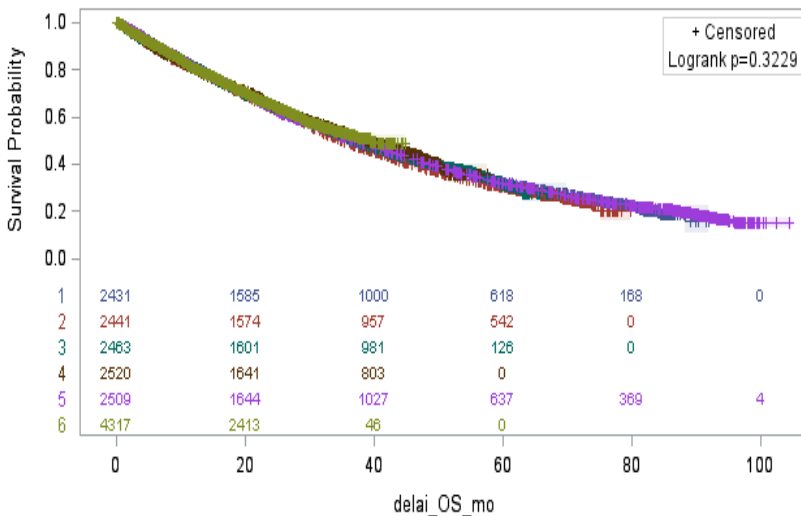
1/Priorité à l'hormonothérapie

2/Les inhibiteurs de CDK

3/Les autres thérapies ciblées

Survie globale dans le cancer du sein métastatique the real-life ESME cohort

Product-Limit Survival Estimates
With Number of Subjects at Risk and 95% Confidence Limits



Period-Subgroups based on the metastatic diagnosis

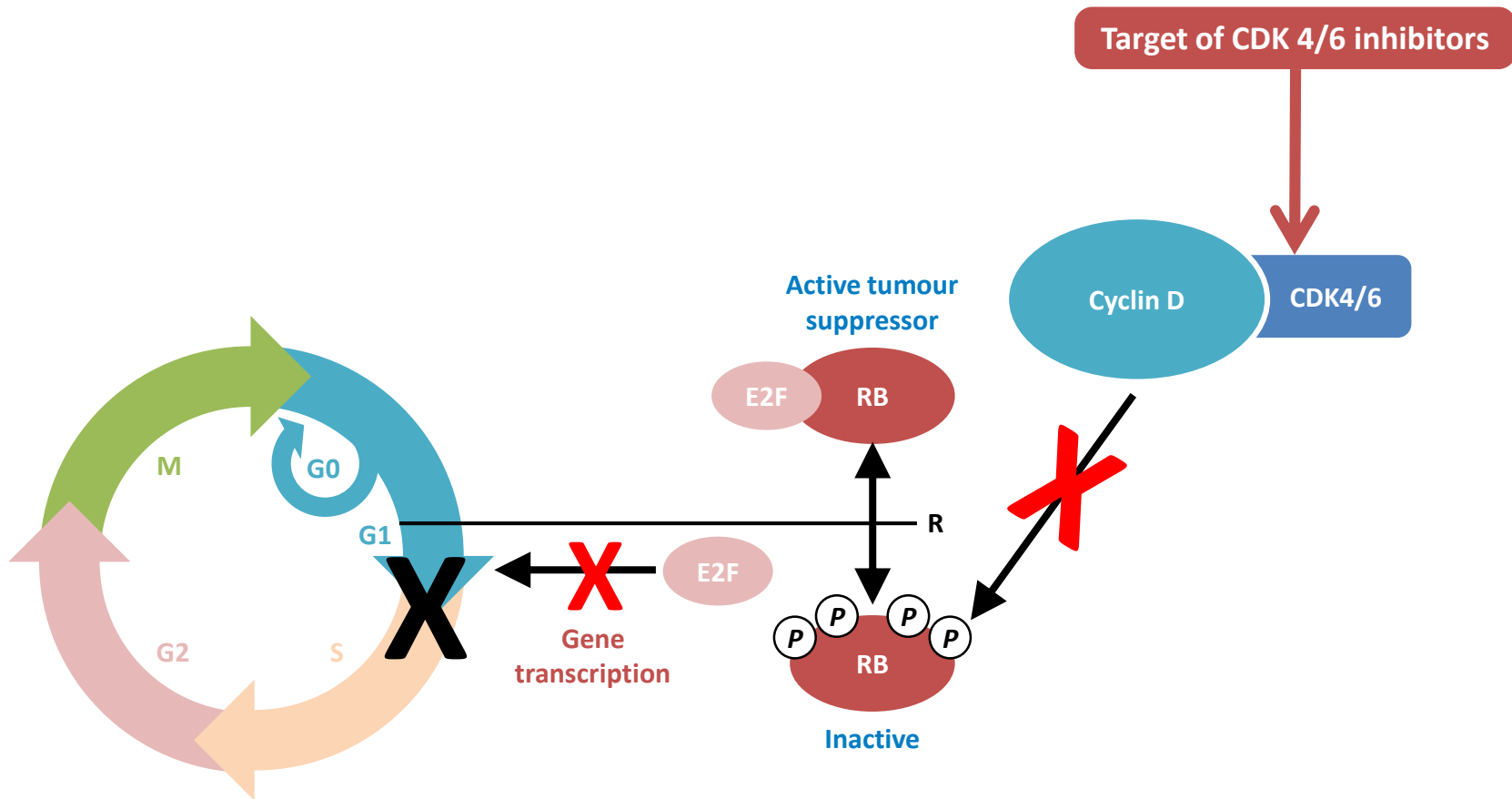
- 1: MBC diagnostic in 2009
- 2: MBC diagnostic in 2010
- 3: MBC diagnostic in 2011
- 4: MBC diagnostic in 2012
- 5: MBC diagnostic inferior or equal to 2008
- 6: MBC diagnostic superior or equal to 2013

OS median (95 % of CI)	Year of diagnosis	2008	2009	2010	2011	2012	2013
HR+HER2- (n=9908)		43.7 [40.2-46.6]	42.0 [38.9-44.6]	40.9 [38.0-43.4]	42.0 [39.26-45.04]	44.5 [41.8-47.3]	40.3 [37.8-ND]
HER2+++ (n=2861)		38.67 [33.6-44.6]	42.3 [38.3-50.8]	40.1 [35.2-45.6]	42.38 [36.5-49.8]	51.1 [46.5-ND*]	Median not reached
HR-HER2- (n=2317)		15.1 [12.7-16.4]	15.1 [13.0-17.4]	14.7 [13.2-17.0]	14.0 [11.4-15.9]	13.9 [11.4-15.9]	14.1 [12.5-15.5]

Recommandations ABC4

- **L'Hormonothérapie est le traitement de référence** pour les cancers du sein métastatiques RH+, même avec des métastases viscérales, en dehors d'une crise viscérale ou preuve d'hormono-résistance
- La première ligne d'Hormonothérapie recommandée chez les patientes ménopausées dépend du **type et de la durée de l'hormonothérapie adjuvante** ainsi que de l'intervalle libre : **TAM, IA, FULVESTRANT.**
- **Il faut associer**
 - Suppression de la fonction ovarienne (préméno, homme)
 - CDKi
 - everolimus

Inhibiteurs de cycline dépendantes kinases CDK 4/6



arrests the cell cycle at G1 by selective inhibition of CDK4/6

CDK 4/6 inhibitors: Clinical programs

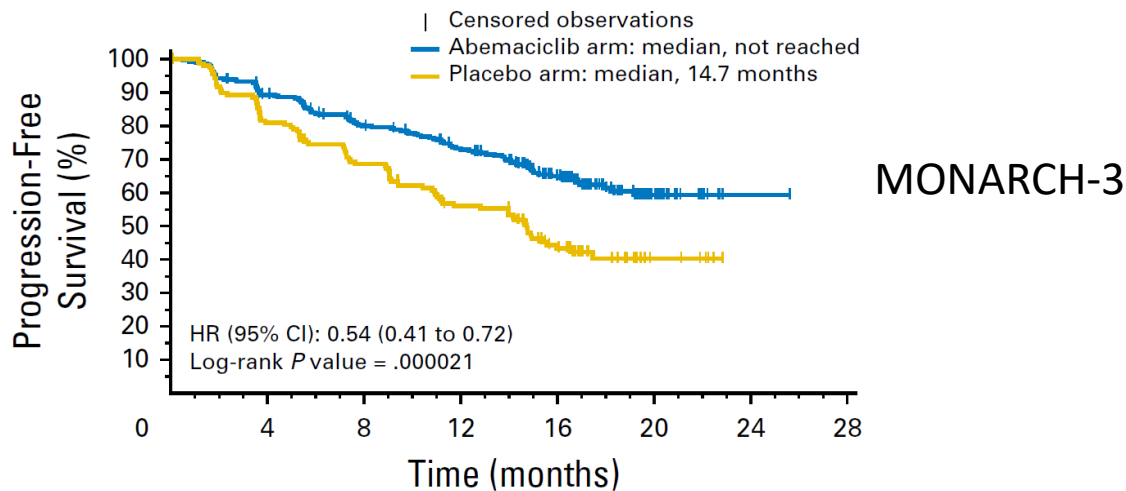
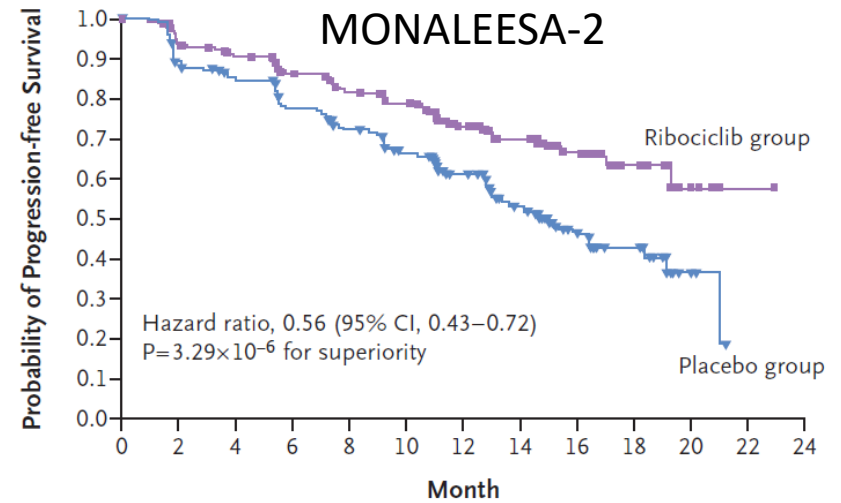
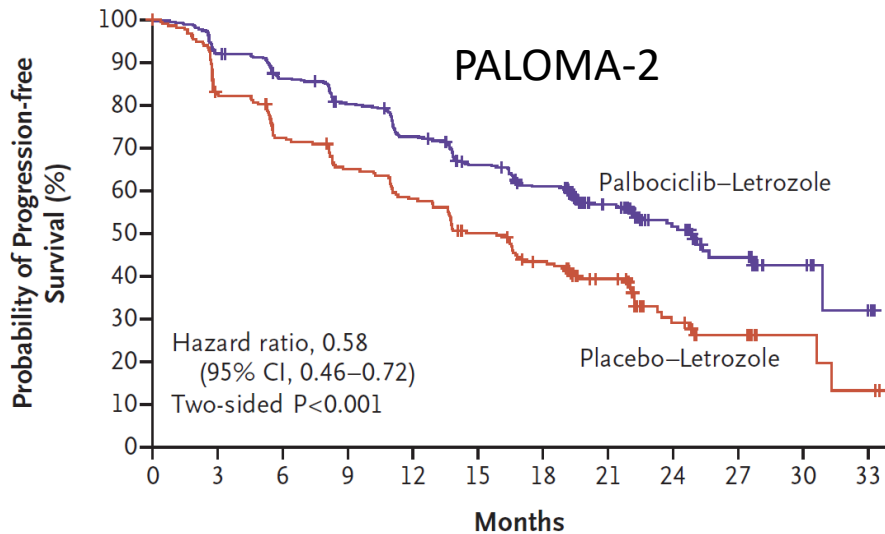
Palbociclib (PD0332991)	Ribociclib (LEE011)	Abemaciclib (LY28335219)
Pfizer	Novartis	Lilly
PALOMA	MONALEESA	MONARCH



Clinicaltrials.gov. Palbociclib: NCT01740427; Ribociclib : NCT01958021; Abemaciclib: NCT02057133.

CDK4/6 Inhibiteurs

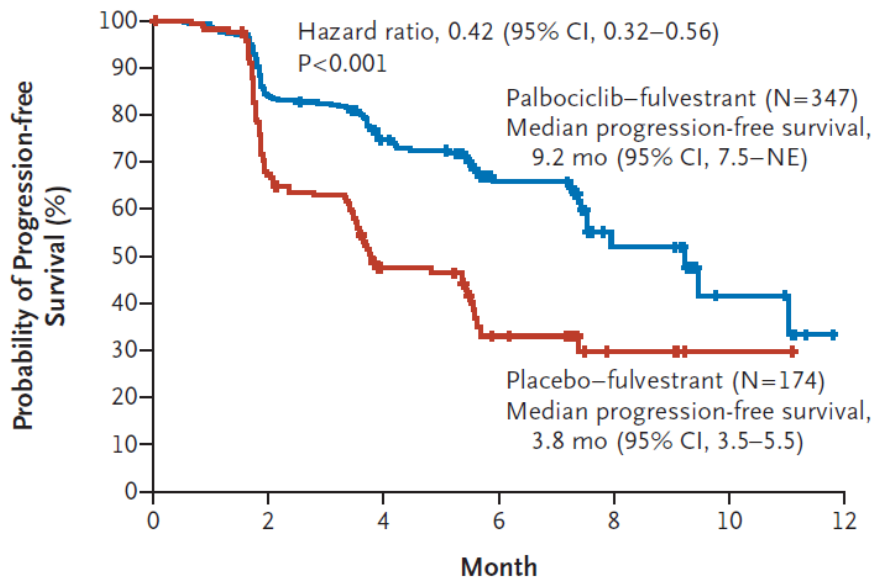
Première ligne



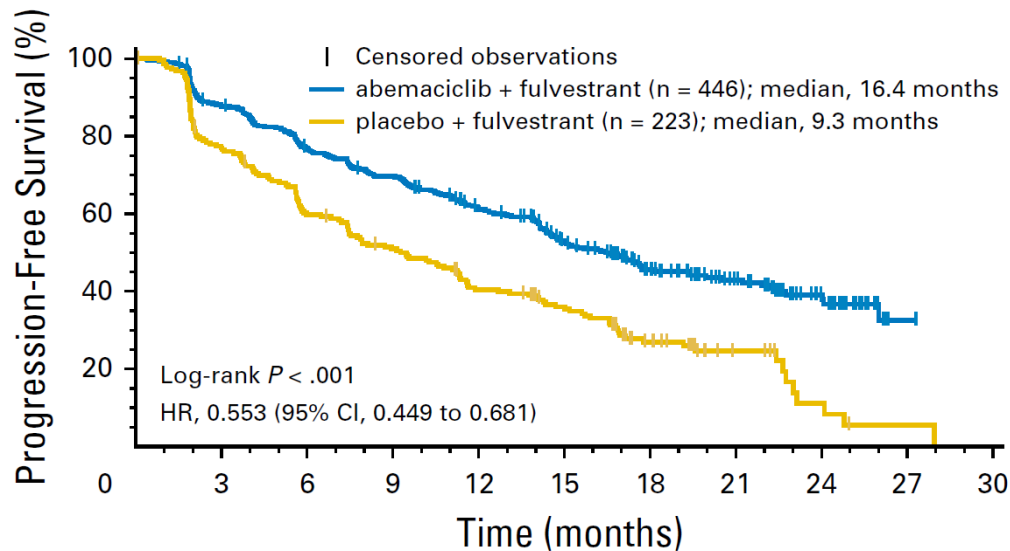
CDK4/6 Inhibiteurs

Après progression sous hormonothérapie

PALOMA-3



MONARCH-2



Turner, *NEJM* 2016;

Sledge *et al. JCO.* 2017

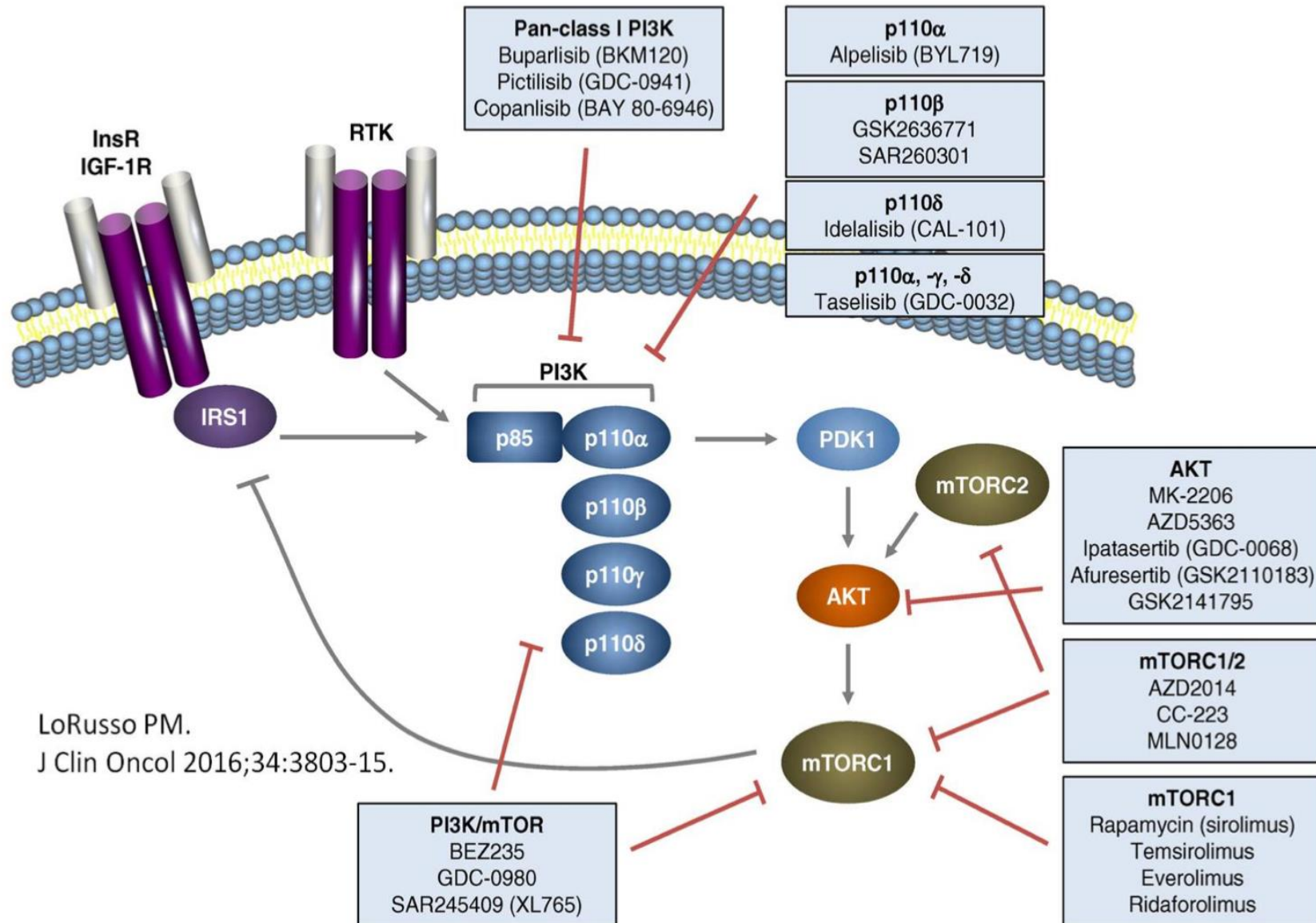
Inhibiteurs CDK 4/6 : 1^{ère} ligne

- Efficacité indiscutable en 1^{ère} ligne, pas de situation où il y a une absence de bénéfice dans cette population hormonosensible.
- Profils de tolérance globalement favorables, quelques différences entre les 3 molécules (diarrhées, élévation des transaminases ...).
- Evaluation de la qualité de vie bien menée, absence de détérioration.

Perspectives

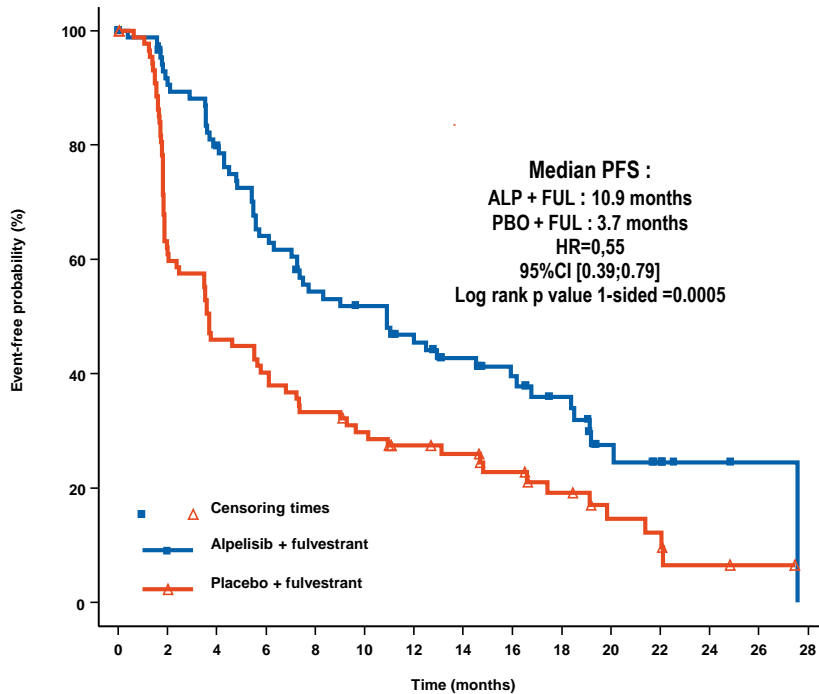
- Stades précoces: adjuvant/neo-adjuvant (PENELOPE, PALLAS, NEOPAL)
- Rôle dans d'autres sous-types cancers du sein (HER2+)
- Associations avec d'autres TMC (PI3Ki)
- Autres pathologies: Lymphomes du manteau, tératome, liposarcomes, NSCLC....
- Biomarqueurs

Autres thérapies ciblées



SOLAR-1 Study

PFS according to PIK3CA mutation on ctDNA



Number of patients still at risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28														
Alpelisib + ful	92	87	80	77	68	61	54	52	44	43	41	38	34	31	29	24	23	19	18	16	9	8	6	2	2	1	1	1	0
Placebo + ful	94	90	58	53	42	41	37	34	30	30	26	22	20	19	18	14	14	11	10	9	6	6	5	2	2	1	1	1	0

	ALP + FUL		PBO + FUL		HR
	Event n/N (%)	Median PFS	Event n/N (%)	Median PFS	
Patients with <i>PIK3CA</i> mutation: tissue	103/169 (60.9)	11.0	129/172 (75.0)	5.7	0.65
Patients with <i>PIK3CA</i> mutation: plasma	57/92 (62.0)	10.9	75/94 (79.8)	3.7	0.55
Patients <u>without</u> <i>PIK3CA</i> mutation: tissue	49/115 (42.6)	7.4	57/116 (49.1)	5.6	0.85
Patients <u>without</u> <i>PIK3CA</i> mutation: plasma	92/181 (50.8)	8.8	103/182 (56.6)	7.3	0.80

ctDNA, circulating tumor DNA; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; QD, once daily.



Patient Advocates Statement-to be improved during ABC4 sessions

Every advanced breast cancer patient should:

- **Have access to the most up-to-date treatments and to new targeted therapies at accessible Breast Units/Centers.**
- **Be treated in Specialist Breast Units/Centers/Services (SBU) by a specialized multidisciplinary teams including specialized side effects management and MBC Breast Care Nurse.**
- **Survivorship issues and palliative care should be addressed and offered at an early stage.**
- **A Quality Assurance program covering the entire breast cancer pathway from screening and diagnosis to treatment, rehabilitation, follow up and palliative care including services and support to MBC patients, should be implemented by SBUs.**

(LoE: Expert opinion)

Conclusions

- Hétérogénéité tumorale des cancers du sein
+++
 - Tumeur primitive / Métastase Recommandations de rebiopsie
- Actuellement stratégie thérapeutique basée sur l'empirisme
- Beaucoup de molécules en développement
- Manque de biomarqueurs validés, décisionnels
- Meilleure compréhension des circuits de signalisation / mécanismes de résistance