

UNICANCER



## Centre Jean Perrin

Centre de Lutte contre le Cancer d'Auvergne  
Clermont-Ferrand - France -



# Projet PROGACIR

---



## **Appel à projets 2014**

**Programme d'Actions Intégrées de Recherche  
(PAIR)**

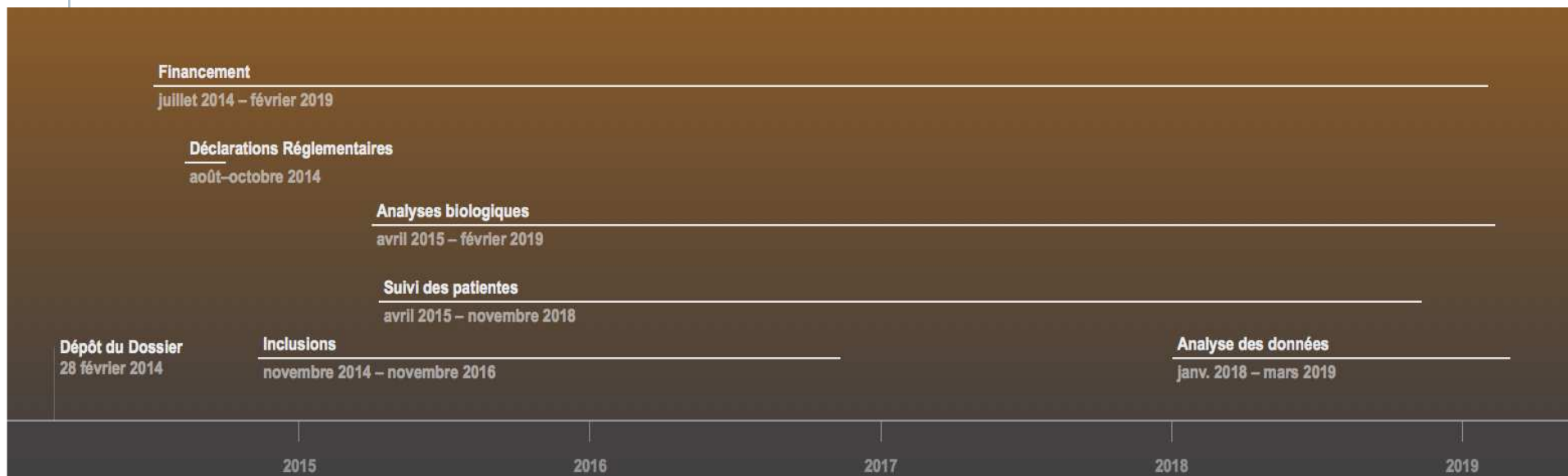
**Formes précoces du cancer du sein**



## Positionnement

- **Intérêt du séquençage de l'ADN tumoral circulant du gène TP53 muté pour la prédiction de l'efficacité thérapeutique et le pronostic des tumeurs précoces du sein triples négatives**
- **Coordonnateur : Yves-Jean Bignon**
- **Durée d'étude : 4 ans (170 inclusions prévues / 2 ans)**
- **Financement demandé : 535 828 €**
- **Lettre d'intention acceptée en Décembre 2013**
  - **Dossier complet à envoyer avant le 28 Février 2014**

# Planning





# Intérêt du séquençage de l'ADN tumoral circulant du gène TP53 muté pour la prédiction de l'efficacité thérapeutique et le pronostic des tumeurs précoces du sein triples négatives

- Pourquoi le cancer du sein triple négatif ?



# Intérêt du séquençage de l'ADN tumoral circulant du gène TP53 muté pour la prédiction de l'efficacité thérapeutique et le pronostic des tumeurs précoces du sein triples négatives

## ■ Pourquoi le cancer du sein triple négatif ?

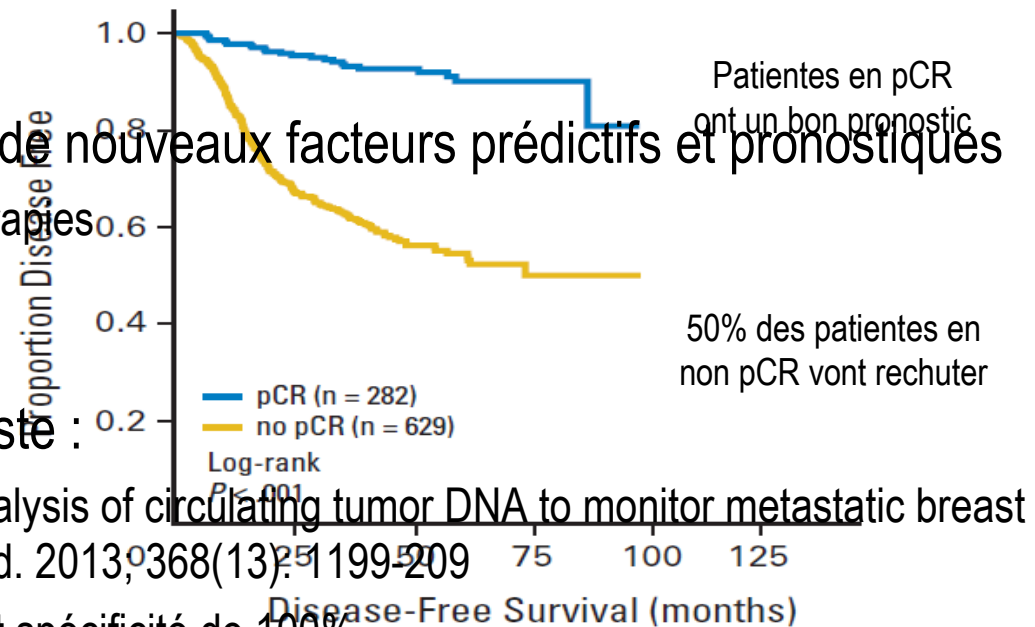
## ■ Pourquoi analyser l'ADN tumoral circulant ?

- La réponse pathologique après chimiothérapie néo-adjuvante n'est pas un pronostic satisfaisant

- Nécessité de développer de nouveaux facteurs prédictifs et pronostiques
  - pour adapter les thérapies
  - pour adapter le suivi

- La preuve de concept existe :

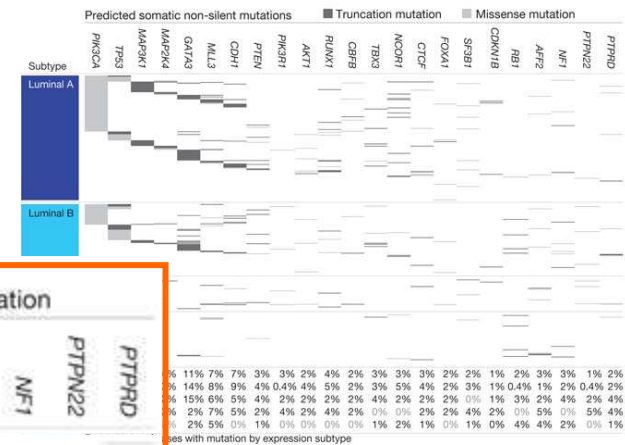
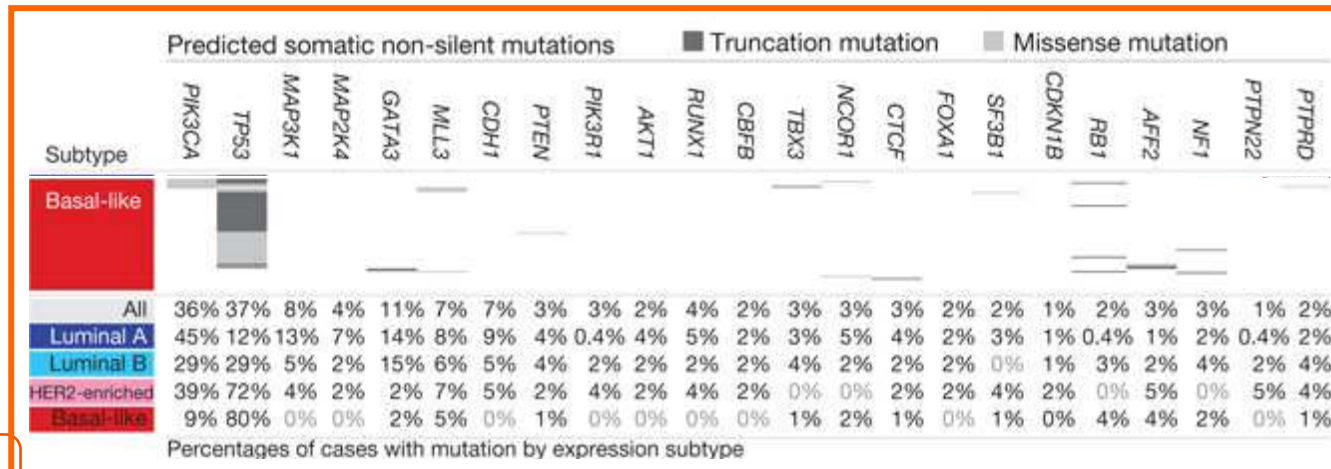
- Dawson SJ et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2013;368(13):1199-209
- Sensibilité de 90% et spécificité de 100%
- Bien évalué dans le poumon



# Intérêt du séquençage de l'ADN tumoral circulant du gène TP53 muté pour la prédiction de l'efficacité thérapeutique et le pronostic des tumeurs précoces du sein triples négatives

- Pourquoi le cancer du sein triple négatif ?
- Pourquoi analyser l'ADN tumoral circulant ?
- Pourquoi se focaliser sur TP53 ?

- 80% présentent des mutations dans le gène TP53

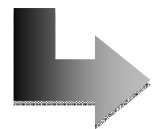


TCGA, Nature 2012, 490, 61–70



## Intérêt du séquençage de l'ADN tumoral circulant du gène TP53 muté pour la prédiction de l'efficacité thérapeutique et le pronostic des tumeurs précoces du sein triples négatives

- **Pourquoi le cancer du sein triple négatif ?**
- **Pourquoi analyser l'ADN tumoral circulant ?**
- **Pourquoi se focaliser sur TP53 ?**

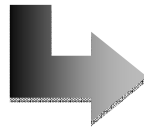


**L'analyse de l'ADN circulant portant la signature tumorale TP-53 identifiée sur une biopsie pourrait constituer une aide thérapeutique de choix.**



# Choix de l'objectif principal

- **Prédire les métastases ?**
- **Prédire la réponse finale à la chimiothérapie ?**
- **Evaluer la chimio-sensibilité de la tumeur afin d'adapter les traitements ?**
- **Compléter l'index pronostique de la réponse pathologique post-chimio. néoadjuvante ?**



**Priorité au pronostic**

# Objectifs du projet PROGACIR

## ■ Objectif principal :

- **intérêt des ctDNA pour le pronostic de rechute (éventuellement en complément de la réponse pathologique) :**
  - Pour définir la stratégie de traitement adjuvant
  - Dosage sanguin post-chirurgical
  - Doit être significativement meilleur que la pCR

## ■ Objectifs secondaires :

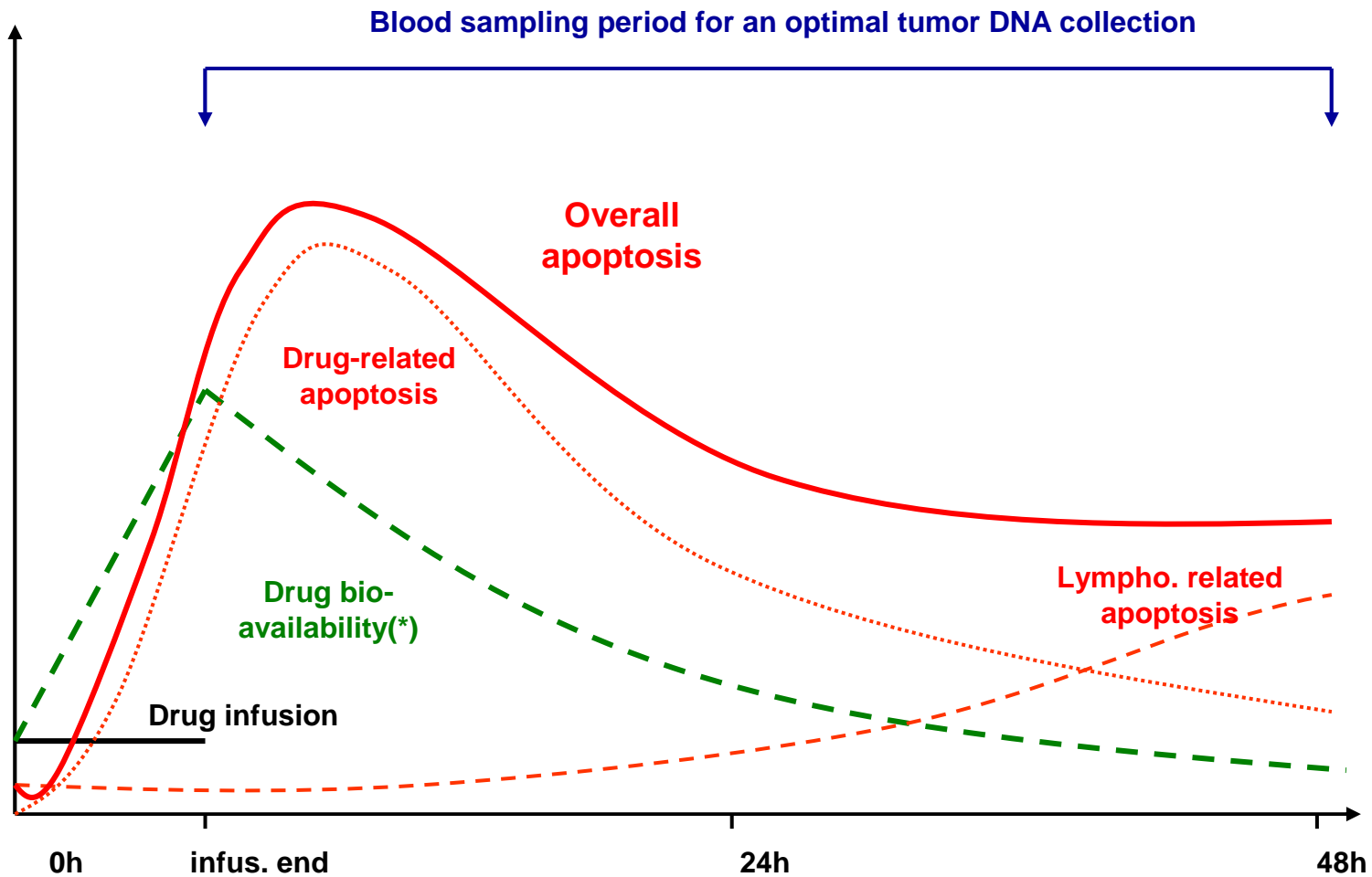
- **Intérêt des ctDNA quant à la chimio-sensibilité de la tumeur**
  - Dosage précoce pendant la 1ère cure de chimio.
- **Capacité des ctDNA à prédire la réponse pathologique**
  - Dosages avant tout traitement, pendant la chimio et avant la chirurgie
- **Vérifier la valeur prédictive des ctDNA lors du suivi pour les métastases et la rechute locale**

# Paramètres de l'étude

- **Pour la prédiction de la rechute à 2 ans, la pCR apporte :**
  - une sensibilité de 95%
  - une spécificité de 39%

(Von Minckwitz, 2012)
- **Objectif : spécificité des ctDNA > 60%**
  - gain de 20% de spécificité
  - aucun gain majeur à attendre pour la sensibilité (≈ 90%)
- **Nombre de patients nécessaires**
  - la spécificité est rapportée au nombre de patients sans rechute
    - $\alpha = 5\%$  et  $\beta = 20\%$  => 87 patients sans rechute dans les 2 ans sont nécessaires pour qu'une spécificité attendue de 60% soit significativement supérieure à 40%
    - si 30% des patients sont censés rechuter dans les 2 ans,  
 $87 / 70\% = 124$  patients avec TP53 tumoral muté ;  
si 80% présentent ce type de tumeur, total à inclure =  $124 / 80\% = 155$
    - Prise en compte des données manquantes : 10% soit 15 patientes
  - **N = 170**

# Hypothèse d'évolution de la concentration en ctDNA en cours de traitement



F. Kwiatkowski et al,  
J Pharm Clin, 1999; 18: 138-43

# Exemple de collecte des prélèvements biologiques








## Slogan auvergnat



**JUSTE FAIS-Y**

## ■ Master 2 de Sofia Cheyroux

- Amorces couvrant toute la région codante de TP53 
- Extraction ADN à partir de plasma 
- Amplification TP53 sur ADN sanguin non cellulaire 

## ■ Test sur les couples Biopsies / ADN de TVA

- 5 couples en cours sur les séquenceurs du LOM
  - Analyse TP53 sur les biopsies en GS-Jr
  - Recherche de la mutation rare en GS-FLX
- Mise au point du séquençage en MiSeq Illumina



# Points en suspens

## ■ Recherche des Cellules tumorales circulantes ?

- Collaboration en Italie ?

## ■ Mise à disposition des

## ■ Envahissement ganglionnaire

- En cas de reprise et/ou de prélèvement sanguin
- Analyser l'objectif principal
- Valeur prédictive de ctDNA

## ■ Vrai nom de PROGACI

## ■ Étude ancillaire anapa

### · Point forts/Project strengths

- This is a timely effort aligned with this call for proposals
- The investigators are well established; Feasibility of the Study is reasonable
- Circulating tumor cells are a very interesting analytical target for any solid tumor
- Very interesting samples will be collected for this study; The sample sizes are somewhat small but could be informative
- So far not investigated topic – analysis of circulating tumor cells in triple negative breast cancer; Potential to provide a good predictor
- Breast cancer entity with generally bad overall prognostic

### · Points faibles/Project's weaknesses

- The project is an extension of work by Dawson
- There is little description of making this data widely available
- The study would much stronger if it was accompanied by other classical parameters to follow risk and not only focused on p53
- Could also propose to look at the lesions in the primary to correlate pre-treatment with outcome