



# 20<sup>ème</sup> Journée Annuelle du Réseau OncoCentre

## Étude SIGHER

Étude d'identification de déterminants génétiques de résistance/sensibilité et/ou de toxicité aux traitements en situation adjuvante pour un cancer du sein HER2

Coordonnateur: Pr Xavier PIVOT

14 décembre 2023, intervenant : Claire VIT, cheffe de projets - Cellule Promotion - Unité de Recherche Clinique, ICANS

# Prise en charge des cancers du sein HER2-positif

- 20 % des cancers du sein ont une expression de la protéine HER2
- Depuis les années 2000, arrivée dans l'arsenal thérapeutique d'une thérapie ciblée pour ce type de cancer = **Herceptin** (*trastuzumab*)

# Les essais PHARE et SIGNAL

- En 2006, l'Institut national du cancer (INCa) a mis en place l'essai randomisé PHARE « *Protocole Herceptin<sup>®</sup> Adjuvant Réduisant l'Exposition* » dont l'objectif était de comparer 6 mois et 12 mois de traitement par Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) en situation adjuvante dans le traitement du cancer du sein HER2+.
- En 2008, l'INCa lance l'étude SIGNAL « *Étude d'identification de déterminants génétiques de résistance/sensibilité et/ou de toxicité aux traitements en situation adjuvante et de déterminants génétiques prédisposant au cancer du sein* ».



**11 846 patientes incluses** avec des données cliniques de haute qualité associées

**PHARE** : 3 382 inclusions.

**SIGNAL** : 9 364 inclusions (dont 900 patientes PHARE).



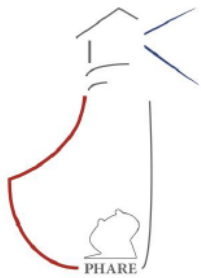
**80 511 échantillons dérivés du sang** (ADN, ARN, Plasma, PBL, Lignées

lymphoblastoïdes) conservés depuis 2012 au Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH) – Fondation Jean Dausset à Paris

# Principaux résultats des essais PHARE et SIGNAL



**SIGNAL**



**PHARE**

**D'un point de vue clinique** l'essai PHARE et d'autres essais (PERSEPHONE, HORG) n'ont pas permis de démontrer la non-infériorité d'un schéma raccourci de 6 mois.

Les résultats de l'étude PIVOT *et al.* 2017 *European J. of Cancer*, suggèrent qu'il n'existe pas de différence en termes de survie globale et de survie sans progression pour les patientes traitées par trastuzumab et chimiothérapie en séquentiel ou en concomitant.

**L'analyse GWAS** PIVOT *et al.* 2017 dans *NPJ Breast Cancer* souligne que les caractéristiques constitutionnelles ne sont pas fortement associées à l'émergence du statut *HER2*-positif contrairement aux autres sous-types du cancer du sein.

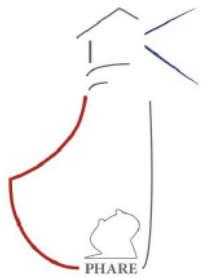
**L'étude des Single nucleotide polymorphisms (SNP)** Ferrari *et al.* 2016 dans *Nature Communications* et portant sur les tumeurs du sein *HER2*-positives dans les études PHARE et SIGNAL a été publiée dans le cadre du programme ICGC Breast Cancer Working Group.

Les résultats ont permis de réaliser une classification fine de ces tumeurs et d'identifier 4 sous-groupes d'expression génétique distincts, et le séquençage complet du génome de 64 tumeurs a montré des profils d'altérations génomiques différents dans les 4 sous-groupes de tumeurs, confirmant ainsi que les tumeurs *HER2*+ constituent un ensemble de sous-types différents de cancers.

# Genèse de l'étude SIGHER



SIGNAL



PHARE

TROIKA

The TROIKA trial established that HD201 and trastuzumab were equivalent in terms of primary endpoints (total pathological complete response) following neoadjuvant treatment. GWAS samples were collected in patients who give their consent at baseline

**Cas de cancers HER2+ en phase néo-adjuvante/adjuvante**

Confirmation du rôle des variants reliés à l'efficacité d'un traitement adjuvant incluant le trastuzumab

Confirmation du rôle de variants associés à la réponse histologique complète après un traitement néoadjuvant incluant une thérapie ciblant HER2

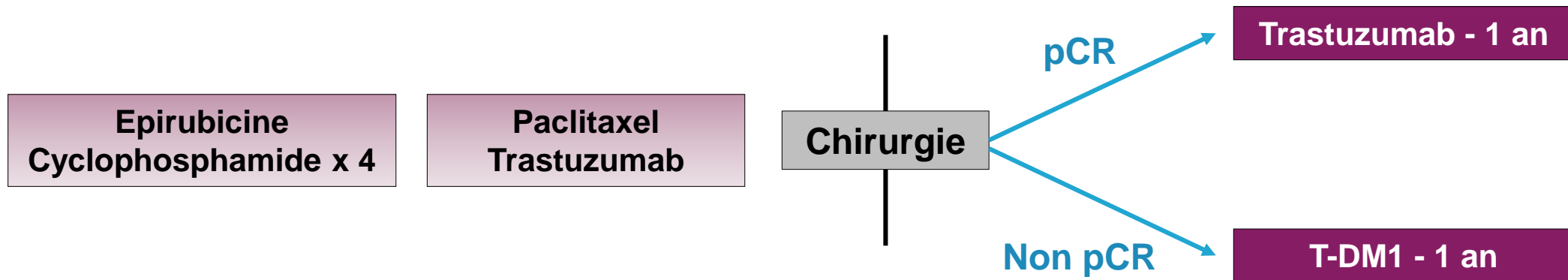
= **SIGHER**



# Prise en charge des cancers HER2-positif

- Autres thérapies ciblant HER2 (anticorps monoclonaux ou TKI) : *Perjeta (pertuzumab), Kadcylla (trastuzumab emtansine ou T-DM1), Nerlynx (nélatinib)*

Utilisation T-DM1 en absence de pCR **après un traitement néo-adjuvant**



Le schéma “Tolaney” (paclitaxel hebdo 12 injections et trastuzumab 1 an) option valide en adjuvant (T1N-) pour des petites tumeurs HER2 amplifié. **En adjuvant**

# L'étude SIGHER

Étude multicentrique, de cohorte, prospective, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif traitées par anti-HER2 en néoadjuvant et/ou adjuvant

Comité pilotage	Durée	Nb de patients attendus	Nb de centres attendus
Coordonnateur : Pr Xavier PIVOT, Méthodologiste : David COX	Inclusions : 3 ans Suivi : 5 ans	9000	100

**Avis CPP : 05/11/2021**  
*Catégorie RIPH2*



**Promoteur :** Institut de cancérologie Strasbourg Europe

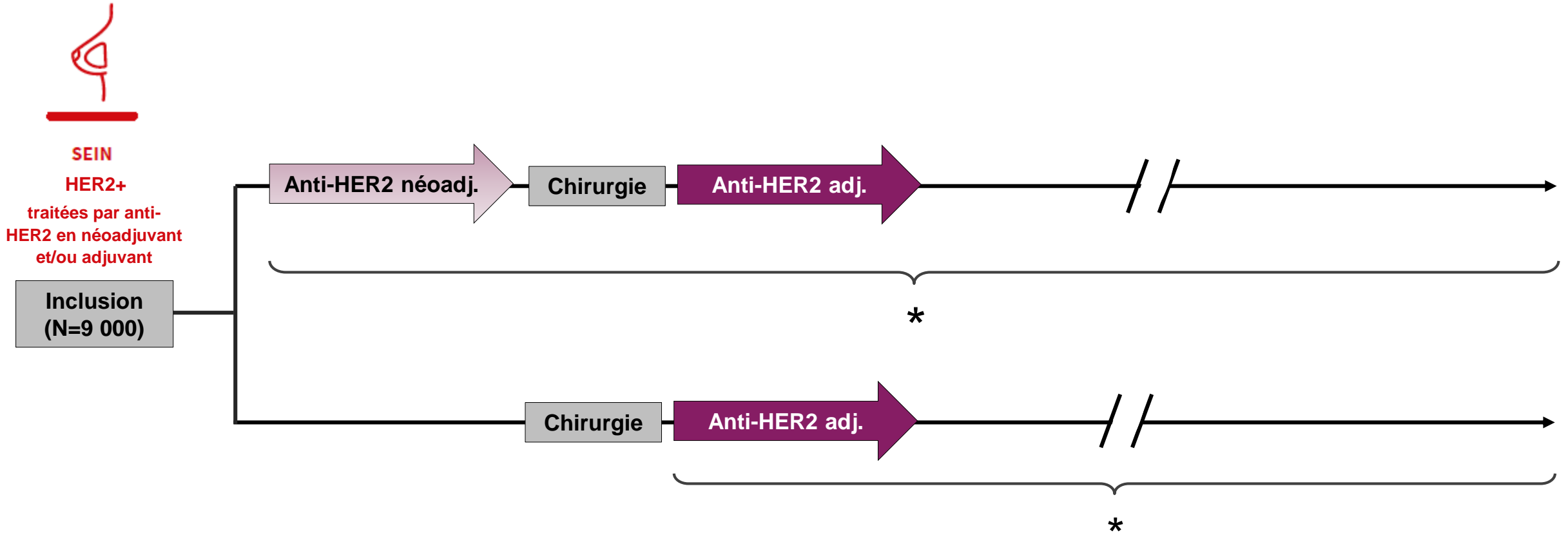


# Objectifs de l'étude SIGHER

1. Valider les déterminants identifiés dans l'étude SIGNAL, concernant la résistance ou sensibilité après un traitement adjuvant incluant le trastuzumab ;
2. Valider les déterminants prédisposant à la réponse histologique après un traitement néo-adjuvant incluant un traitement anti-HER2 ;
3. Identifier des déterminants de résistance ou sensibilité après un traitement adjuvant incluant le nélatinib ;
4. Identifier des déterminants de résistance ou sensibilité après un traitement adjuvant incluant le T-DM1 ;
5. Identifier des déterminants de résistance ou sensibilité après un traitement incluant le pertuzumab ;
6. Identifier des déterminants de résistance ou sensibilité après un traitement adjuvant incluant le nélatinib et T-DM1 ;

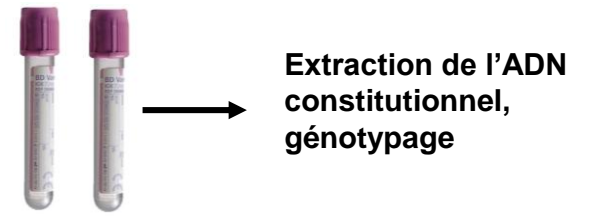


# Schéma de l'étude SIGHER



**\* SUIVI PENDANT 5 ANS**

- ➡ Recueil de données en suivi standard
- ➡ Prélèvement sanguin 1 fois pour l'étude



# Éligibilité

- **Population de l'étude – critères d'inclusion**

1. Patiente de plus de 18 ans,
2. Patiente avec un adénocarcinome du sein confirmé histologiquement, non métastatique et opérable,
3. Actuellement traitée par ou ayant été traitée\* par une thérapie ciblant HER2 en situation adjuvante ou néo-adjuvante pour ce cancer du sein,
4. Consentement éclairé signé.

Note : patientes éligibles à tout moment du suivi à condition que la date de début de la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante diagnostic soit **postérieure au 1<sup>er</sup> janvier 2019**. Les patientes traitées par trastuzumab (ou TDM-1, pertuzumab ou nératinib) dans le cadre d'essais thérapeutiques sont éligibles.

# Éligibilité

- **Population de l'étude – critères de non inclusion**

5. Patient ne pouvant se soumettre à un suivi médical pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques.

6. Patient sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle

7. Antécédent oncologique, autre que le cancer du sein actuel, dans les 5 années précédant l'initiation de la thérapie ciblant HER2

8. Cancer concomitant, sauf dans le cas d'un autre cancer non métastatique et traité uniquement par chirurgie

# État actuel - au 30 novembre 2023



**1 831 patientes incluses**

**1 667 patientes prélevées**

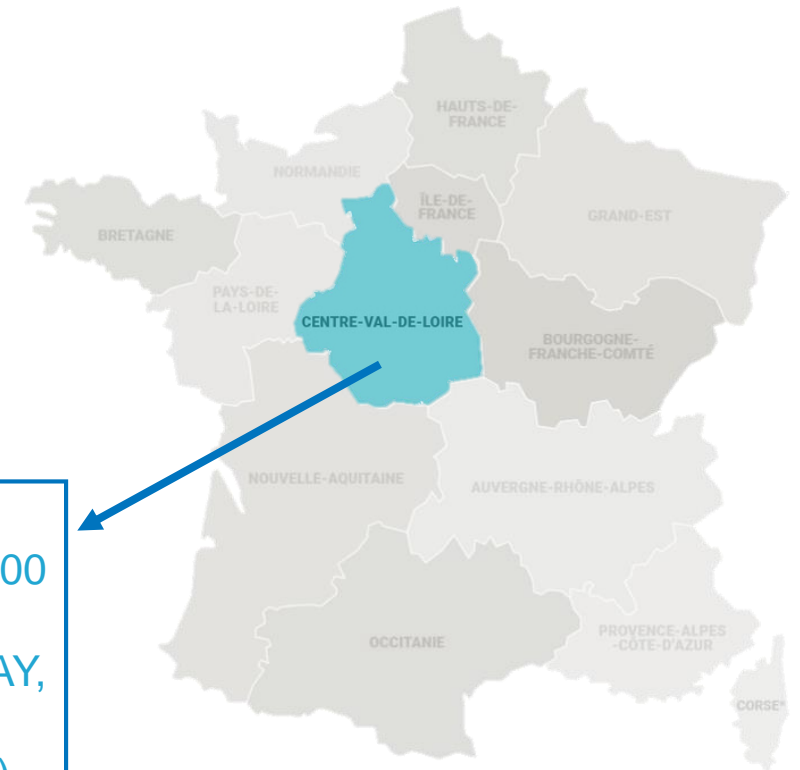
**1 331 prélèvements envoyés**



**70 centres ouverts**

**et 5 autres déclarés au CPP en attente d'ouverture**

- **CH de CHATEAUROUX** (=centre C062)
- **L'Hôpital Simone VEIL de BLOIS**, 41000 (=centre C043)
- **L'Hôpital Louis Pasteur, LE COUDRAY**, 28630 (=centre C028)
- **Le CHR d'Orléans**, 45067 (=centre C005)



# Données septembre 2023

<i>n</i> = 1542	Value (median, range or number, %)	<i>n</i> = 1542	Value (median, range or number, %)
<b>Age, years</b> Median (range)	59 (23-92)		
<b>Size of tumor</b> T0 (%) T1 (%) T2 (%) T3 (%) T4 (%) TX (%)	35 (2.93) <b>526 (43.98)</b> 460 (38.46) 97 (8.11) 39 (3.26) 39 (3.26)	<b>SBR grade</b> I (%) II (%) III (%)	51 (4.01) <b>674 (52.99)</b> 547 (43.00)
<b>Nodal status</b> N0 (%) N1 (%) N2 (%) N3 (%) NX (%)	<b>764 (65.24)</b> 272 (23.23) 36 (3.07) 30 (2.56) 69 (5.89)	<b>Inflammatory breast cancer</b> Yes (%) No (%)	53 (4.60) <b>1099 (95.40)</b>
<b>Estrogen receptor status</b> Negative Positive	412 (32.06) <b>873 (67.94)</b>	<b>Progesterone receptor status</b> Negative Positive	633 (49.53) <b>645 (50.47)</b>
<b>Laterality</b> Left (%) Right (%)	647 (50.55) 633 (49.45)		

<i>n</i> = 1542	Value (number, %)
<b>Neoadjuvant treatment</b> Yes No	<b>665 (51.47)</b> 627 (48.53)
<b>pCR Breast</b> Yes No	<b>293 (54.87)</b> 241 (45.13)
<b>pCR Node</b> Yes No	<b>319 (71.52)</b> 127 (28.48)

## Évènements

- 34 patientes avec progression (23 à distance, 3 locales, 8 loco-régionales)
- 10 patientes avec un second cancer
- 2 décès



**Merci pour votre attention**



# Étude SIGNAL et PHARE

Acronyme	PHARE	SIGNAL
<b>Titre</b>	Protocole d'Herceptin <sup>®</sup> Adjuvante Réduisant l'Exposition : Essai randomisé comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin <sup>®</sup> en situation adjuvante	Étude d'identification de déterminants génétiques de résistance/sensibilité et/ou de toxicité aux traitements en situation adjuvante et de déterminants génétiques prédisposant au cancer du sein.
<b>Phase</b>	III multicentrique, randomisé	génétique, non randomisée, multicentrique
<b>Nombre de patientes incluses</b>	3 382	9 364 (incluant 900 patientes de l'essai PHARE)
<b>Durée de l'étude</b>	Inclusion : 51 mois Suivi : 10 ans (suivi clinique terminé)	Inclusion : 3 ans Suivi : 5 ans (suivi clinique terminé)
<b>Objectifs de l'étude</b>	Comparaison de l'effet sur la durée avant progression d'un traitement 6 mois par Herceptin <sup>®</sup> versus traitement 12 mois par Herceptin <sup>®</sup> chez des patientes déjà traitées par Herceptin <sup>®</sup> pendant 6 mois.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• identifier des déterminants de résistance ou sensibilité après un traitement adjuvant incluant l'Herceptin<sup>®</sup> ;</li> <li>• identifier des déterminants de toxicité cardiaque après un traitement adjuvant incluant l'Herceptin<sup>®</sup> ;</li> <li>• identifier des déterminants génétiques prédisposant à différents types du cancer du sein : HER2+, triple négatif, RH+ ;</li> <li>• identifier des déterminants génétiques prédisposant au cancer du sein.</li> </ul>



PHARE