



Centre Jean Perrin

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



Intérêt de l'utilisation d'une signature dans la décision thérapeutique : Endopredict pour quelles patientes ? Retour d'expérience



Dr MA. MOURET-REYNIER, Centre Jean Perrin

31 janvier 2018, Monaco

Introduction

- Référentiels cancer du sein assez homogènes pour les TN et HER2+++
- Restent les tumeurs LUMINALES

Cancer du sein : les luminaux A

- Valeur pronostique et/ou prédictive : faut-il traiter ?
- Quelle durée de traitement ? Quel schéma ?
- Situation équivalente en pré- et post ménopause ?
- Quel type de rechute et dans quels délais ?

Cancer du sein : les luminaux B

- Sait-on les identifier en HIC ?
- Quelle histoire naturelle ?
- Quelles hormonothérapies ?
- **Rôle réel de la chimiothérapie?**

Questions

Tumeurs du sein luminales (ER+ HER2-) :

- Quelles tumeurs bénéficient d'une hormonothérapie seule ?
- Quelles tumeurs bénéficient d'une chimiothérapie + hormonothérapie ?
 - critère de jugement : rechutes locales et à distance (5, 10 ans)

Critères de décision actuels

- données cliniques
- données pathologiques (type histologique, grade, ER, PR, HER2 , prolifération)
- signatures moléculaires

VOLUME 34 · NUMBER 10 · APRIL 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

A S C O S P E C I A L A R T I C L E

Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Lyndsay N. Harris, Nofisat Ismaila, Lisa M. McShane, Fabrice Andre, Deborah E. Collyar, Ana M. Gonzalez-Angulo, Elizabeth H. Hammond, Nicole M. Kuderer, Minetta C. Liu, Robert G. Menzel, Catherine Van Poznak, Robert C. Bast, and Daniel F. Hayes

Bio-marqueurs validés et non validés

Validés

Oncotype DX

Endopredict

Pam50

Breasr Cancer Index

uPA, PAI1

Mamma print

Non validés

CTC, TIL, cDNA

Ki67

Tau et taxanes

Co-ampli Topoll et HER2

Diagnostic

Qui a besoin d'une chimiothérapie ?

Prédiction niveau I

Taille tumorale, statut pN, Grade SBR, EV, ER, PR, HER2

Tumeurs ER+, Grade 2, qui a besoin d'une chimiothérapie ?

Prédiction niveau II

Signature génomique : Oncotype^{Dx}, Prosigna, Endopredict, Mammaprint..

**Quelle durée de l'HT ?
Quel(s) cytotoxique(s) ?
Chimiothérapie et plus :
quelle thérapie ciblée ou immunothérapie ?**

Prédiction niveau III

Signatures génomiques sus citées ou à venir ???

Objectifs

- **Le but des tests génomiques:**
 - Améliorer les facteurs pronostiques par rapport aux paramètres conventionnels
 - Nous aider dans nos choix thérapeutiques et sur la nécessité de la chimiothérapie notamment chez les patientes dont la tumeur est RH+
 - Modification de nos choix thérapeutiques dans 25 à 30% des cas, pas seulement par désescalade « juste traitement » pour « juste patiente »
 - Seuil de rechute à distance acceptable 10%??
- **Des paramètres cliniques restent cependant utiles en association avec les signatures notamment la taille et le N.**

Tests

Test	Nb patients (set de validation)	Nb gènes	technique	Groupes de risque	Centralisation analyse
Mammaprint	78	70	Microarray	2	oui
Oncotype DX	447	21	RT-PCR	3	oui
BCI	60	11	RT-PCR	3	
GGI	64	97	RT-PCR	3	
Prosigna (PAM50)*	189	50	NanoString	3	non
Endopredict (EpClin)*	964	12	RT-PCR	2	non
Curebest 95GC Breast	549	95	Microarray	2	

.....

+ taille tumeur et envahissement ganglionnaire

Contexte

Traitement adjuvant dans les CANCERS DU SEIN LUMINAUX AU STADE PRECOCE HER2 NEGATIFS

(RE positifs, ± RP positifs, HER2 négatifs)

Prescription en RCP

Caractéristiques moléculaires :

- Récepteurs aux oestrogènes **RE positifs (≥ 10% en IHC)** , et Récepteurs progestérone **RP positifs (≥ 10% en IHC) ou négatifs (<10% en IHC)**
- HER2** (non surexprimé ou non amplifié (*0 ou 1+ en IHC ; non amplifié en technique moléculaire*)).

Caractéristiques anatomopathologiques : pTNM

pT1b/c, pT2 ·

pN0 - pN1mic, pN1 (1 à 3 ganglions, *si test validé et à décider en RCP*)

En dehors de ces indications, discussion et validation en RCP.

Recueil de données dans le cadre du RIHN

RCP Sénologie 13/10/2017 Mme KIL, 73 ans

ANAMNESE :

Découverte au dépistage ARDOC d'une opacité du quadrant inféro-interne du sein gauche. Lésion infraclinique centimétrique correspondant à un **carcinome canalaire infiltrant de grade II hormonodépendant**

Her2 - Ki-67 = 15%.

Intervention réalisée le 21/09/2017 : CONSERVATEUR SEIN GAUCHE

ANAPATH :

TUMORECTOMIE QUADRANT INFERO-EXTERNE SEIN GAUCHE : Adénocarcinome infiltrant non spécifique de **1,4 cm** de **grade II** SBR - 4 MSBR.

Absence de carcinome in-situ, absence d'embolie.

Etude immuno-histochimique sur automate BENCHMARK XT (bloc 15) :

- Récepteurs oestrogéniques (anticorps VENTANA, clone SP1, dilution 1) : **Positifs (100%, +++ à+++ . Allred 8).**
- Récepteurs progestéroniques (anticorps VENTANA, clone 1.E2, dilution 1) : **Positifs (40%, ++.Allred 5).**
- **KI67** (anticorps THERMO, clone SP6, dilution 1/100) : **50%.**
- Recherche de la surexpression de l'oncogène HER2 (anticorps VENTANA 4B5) : Négative (score 0).

RECOUPES INTERNE – EXTERNE – PROFONDE – SUPERIEURE – INFERIEURE ET INTERNE BIS : Libres.

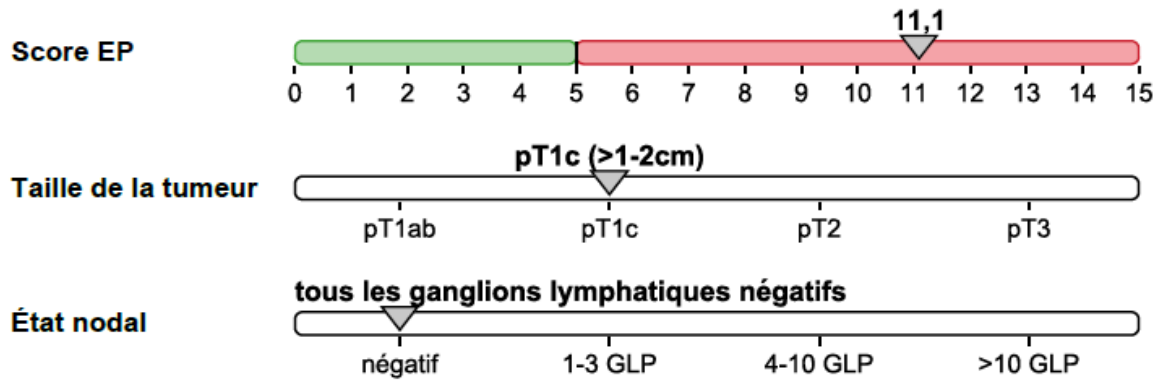
Au total, exérèse au plus près à plus de 1 cm des berges. 4 GANGLIONS LYMPHATIQUES dont 2 SENTINELLES : Libres.

Classification TNM (UICC 2017) : pT1cp**NO**sn.

DECISION RCP SENOLOGIE: Test ENDOPREDICT.

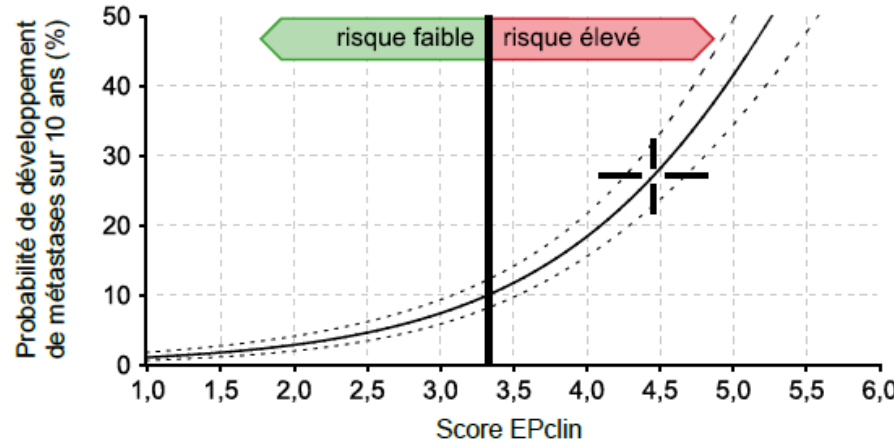
Caractéristiques de la tumeur

CE



Évaluation du risque selon EPclin

EPclin combine le score EP, la taille de la tumeur et le nombre de ganglions lymphatiques positifs pour définir un score au pouvoir prédictif supérieur.



Score EPclin	Risque 10a EPclin [*]	Classe EPclin
4,5	27%	risque élevé

^{*} La probabilité de développement d'une métastase à distance sur 10 ans chez les patientes ayant suivi une thérapie endocrinienne de 5 ans est de 27%.

RCP Sénologie 13/10/2017 Mme KIL, 73 ans

Résultat du test ENDOPREDICT :

EPclin Score : 4,5

Probabilité de risque métastatique à 10 ans : Elevé 27% : Haut risque

PROPOSITION APRES DISCUSSION:

Indication à une chimiothérapie adjuvante de type TC.

Radiothérapie. Hormonothérapie

RCP Sénologie 12/01/2018, Mme BL, 52 ans

ATCD :

HTA, Surpoids, Césariennes x 2, G2P2, 2 césariennes, pas d'allaitement, non ménopausée

Familiaux : cancer du sein chez sa mère à 68 ans

Pas d'allergie

ANAMNESE :

Patiente présentant une lésion infra-clinique du sein gauche, dans le quadrant inféro-interne, de 4 mm, de type carcinome infiltrant grade II, RH+, Her 2 négatif.

Intervention réalisée le 27/12/2017 : TUMORECTOMIE + GANGLION SENTINELLE DU SEIN

DROIT

ANAPATH :

TUMORECTOMIE A L'UNION DES QUADRANTS INFÉRIEURS SEIN GAUCHE : Carcinome infiltrant de type non spécifique de **1.8 cm** de grand axe, **grade II SBR – 2MSBR**.

Présence d'un contingent d'adénocarcinome canalaire in situ cribriforme sans nécrose représentant moins de 1% de la surface intra-tumorale.

Absence d'embolie vasculaire.

Etude immuno-histochimique:

- Récepteurs oestrogéniques : **positifs (100%, + à ++, allred 7)**
- Récepteurs progestéroniques : **positifs (100%, ++ à +++ , allred 8)**
- **KI67 : 10%** ; recherche de la surexpression de l'oncogène HER2 : FISH : négatif.
(Score 2+, marquage complet modéré, 35% des cellules)

RECOUPE CUTANÉE : Libre.

GANGLION SENTINELLE : 1 ganglion métastatique sur 1

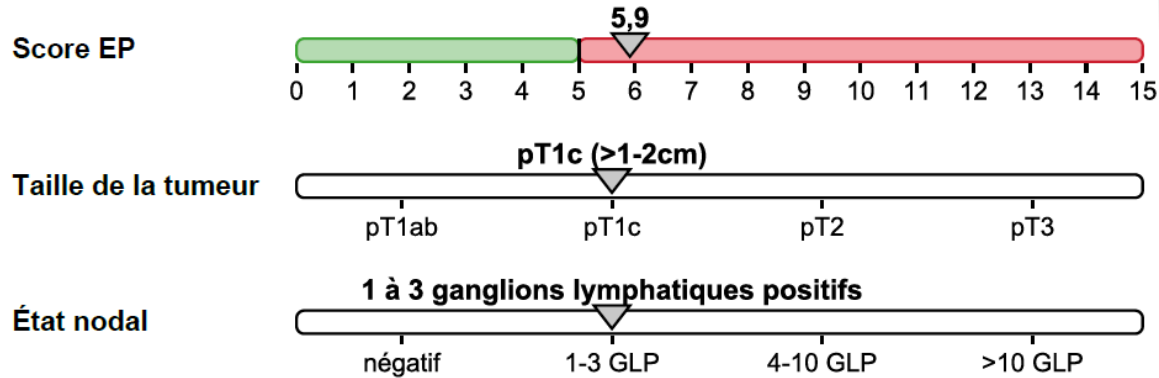
Classification TNM (UICC 2017) : pT1c N1a

DECISION RCP SENOLOGIE :

Proposer inclusion dans SERC. Si pas d'inclusion dans SERC, reprise pour curage

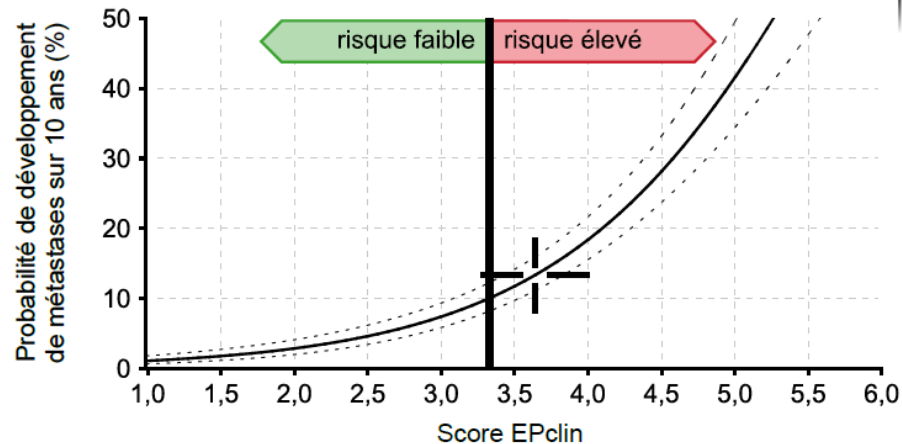
Proposer un test ENDOPREDICT

Caractéristiques de la tumeur



Évaluation du risque selon EPclin

EPclin combine le score EP, la taille de la tumeur et le nombre de ganglions lymphatiques positifs pour définir un score au pouvoir prédictif supérieur.



Score EPclin

3,6

Risque 10a EPclin[~]

13%

Classe EPclin

risque élevé

[~] La probabilité de développement d'une métastase à distance sur 10 ans chez les patientes ayant suivi une thérapie endocrinienne de 5 ans est de 13%.

RCP Sénologie 12/01/2018, Mme BL, 52 ans

Résultats test **ENDOPREDICT** :

EPclin Score : 3,6

Probabilité de risque métastatique à 10 ans : élevé à 13%

PROPOSITION APRES DISCUSSION:

Indication d'ores et déjà de chimiothérapie, la patiente est en attente d'une inclusion dans SERC pour une reprise de curage.

Il s'agira d'une chimiothérapie de type 3 FEC – 3 TAXOTERE.

Puis radiothérapie sein et aires ganglionnaire. La patiente sera incluable dans HYPOG.

Puis hormonothérapie par TAMOXIFENE, la patiente n'étant pas ménopausée avant chimio.

Pour l'hormonothérapie, la patiente pourrait être également incluse dans l'essai UNIRAD.

RCP Sénologie 26/08/2016, Mme FO, 77 ans

ATCD :

Médicaux :

HTA, AC/FA, Hernie hiatale, Hyperthyroïdie

Chirurgicaux :

Cholécystectomie, Conservateur sein droit en 2001, Hernie hiatale en 2011, Zonectomie gauche en 2012, G1P1

Familiaux:

Nombreux antécédents familiaux de cancer du sein.

Consultation d'oncogénétique réalisée en octobre 2012, la patiente n'est pas mutée.

Pas de tabagisme

Pas d'allergie

ANAMNESE :

Patiente de 77 ans.

TUMEUR UNION des QUADRANTS EXTERNES SEIN GAUCHE, 9 mm, **CCI grade II, RH+, Her 2 négatif.**

Décision de TUMORECTOMIE après repérage, plus GANGLION SENTINELLE ISOTOPIQUE. Une fixation dans le creux en lymphoscintigraphie.

Au repérage, repérage de la tumeur et repérage du précédent clip correspondant au foyer d'hyperplasie canalaire atypique qui avait été opéré en 2012.

Intervention réalisée le 08/08/2016 : TUMORECTOMIE GAUCHE + GANGLION SENTINELLE

RCP Sénologie 26/08/2016, Mme FO, 77 ans

ANAPATH :

TUMORECTOMIE DU SEIN GAUCHE A L'UNION DES QUADRANTS EXTERNES :

Adénocarcinome invasif non spécifique de **grade II SBR** (architecture 3 – anisocaryose 2 – mitose 1), **2 MSBR**, sous forme de 2 nodules distincts de **1,1 cm** de grand axe

Récepteurs oestrogéniques et progestéroniques **positifs 100% ++**, **Ki 67 40%**, Her2-

Plus petite distance par rapport à la berge : 0.7 cm en profondeur après recoups pour la composante invasive et la composante in situ.

Un ganglion sentinelle libre.

Classification TNM : pT1 pN0s pMx

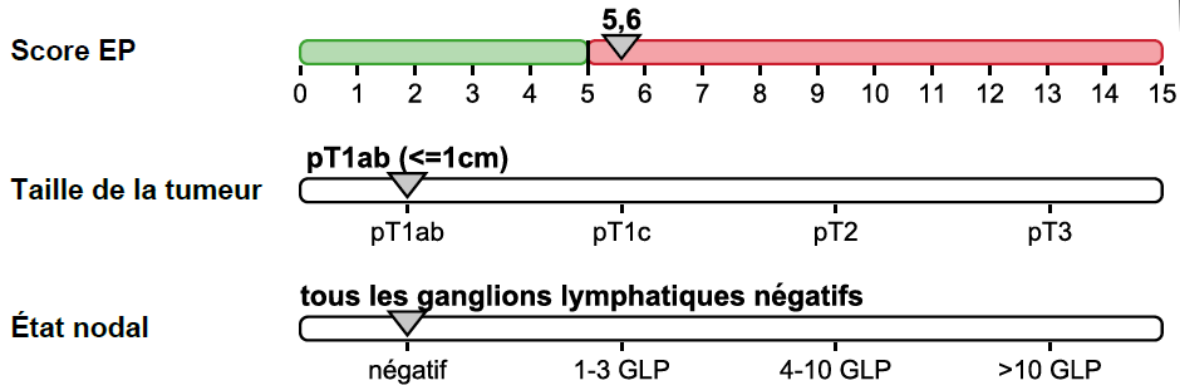
Rendez vous post opératoire prévu avec le Dr GIMBERGUES le 09/09/2016.

DECISION RCP SENOLOGIE :

Test ENDOPREDICT pour prendre une décision de traitement adjuvant.

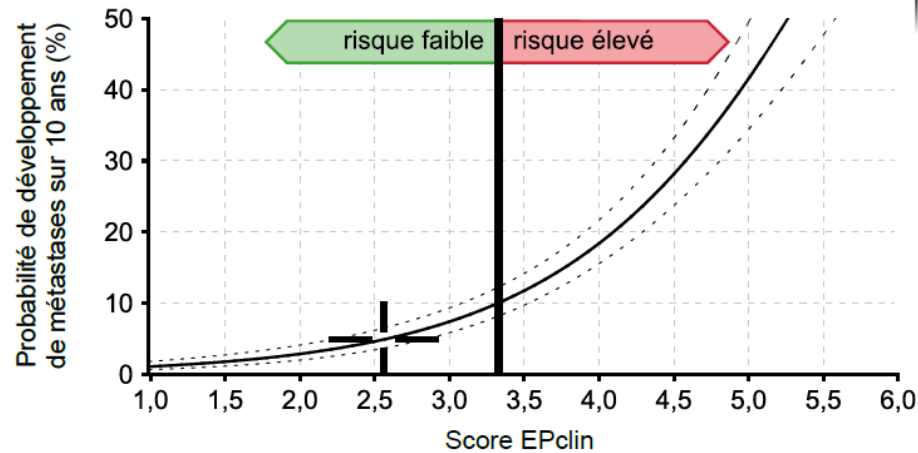
Caractéristiques de la tumeur

CE



Évaluation du risque selon EPclin

EPclin combine le score EP, la taille de la tumeur et le nombre de ganglions lymphatiques positifs pour définir un score au pouvoir prédictif supérieur.



Score EPclin

2,6

Risque 10a EPclin[~]

5%

Classe EPclin

risque faible

[~] La probabilité de développement d'une métastase à distance sur 10 ans chez les patientes ayant suivi une thérapie endocrine de 5 ans est de 5%.

RCP Sénologie 26/08/2016, Mme FO, 77 ans

Résultats test **ENDOPREDICT** :

EPclin Score : 2.6

Probabilité de risque métastatique à 10 ans : Bas 5 %

PROPOSITION APRES DISCUSSION:

Radiothérapie.

Hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase.

RCP Sénologie 26/08/2016, Mme CH, 70 ans

<u>ATCD significatifs</u>	OMS :	Poids : 65	Taille : 157
Médicaux : ATCD TVP/EP <input type="checkbox"/>		TTT Anticoagulant <input type="checkbox"/>	
TVS en PP 73, goitre, dyslipidémie, DDB			
Chirurgicaux :			
Cattracte, app, KO, polypes sinus, zonectomie bilatérale en 2003 + RxTH sein droit			
G/O :	Ménopause	THS <input type="checkbox"/>	durée :
Familiaux :			
0			
Oncogénétique <input type="checkbox"/>	Mutation :		
<u>ATCD néoplasie mammaire</u> :	Sein D	HCA + CCIS bas grade	
Chirurgie :	tumorectomie	histologie + (p)TNM : CCIS bas grade	
CT <input type="checkbox"/>	Protocole :	Nb cures :	
RT <input checked="" type="checkbox"/>	HT <input type="checkbox"/>	Durée :	Reconstruction <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<u>Dernier bilan sénologique</u>		
<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Bilan sénologique initial</u>		
	Bonnet :	<u>Dépistage</u> individuel	

Sein G T : 0 N : 0 M :

Écoulement mam

Creux axillaire :

<input checked="" type="checkbox"/>	Mammographie				
	<input checked="" type="checkbox"/> N°1 : central	MCA	infraclinique	Taille=	ACR
	<input type="checkbox"/> N°2 :			Taille=	ACR
	<input type="checkbox"/> N°3 :			Taille=	ACR
<input checked="" type="checkbox"/>	Echographie				
	<input checked="" type="checkbox"/> N°1 : UQS	hypoécho		Taille= 5*4*3.5	ACR 0
	<input type="checkbox"/> N°2 :			Taille=	ACR
	<input type="checkbox"/> N°3 :			Taille=	ACR
<input type="checkbox"/>	IRM			Taille=	ACR

<input checked="" type="checkbox"/>	Echographie creux axillaire libre	Cytoponction	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Biopsie de peau		
<input type="checkbox"/>	Repérage avant TTT		

Histologie biopsie avant TTT

Lésion biopsiée : **UQS** Type histologique : **CCI** SBR **II** mSBR **2**
RO **+++** RP **+** HER2 **++** FISH **-** Ki67 **18%**

Pronosition :

Chirurgie **Zonectomie gauche + GS**

Chimiothérapie

Thérapie ciblée

Radiothérapie

Hormonothérapie

Conformité Référentiels : oui

Histologie postopératoire Date intervention : 16 / 06 / 2016

Intitulé :

ZONECTOMIE SEIN GAUCHE : Adénocarcinome infiltrant non spécifique microscopiquement de 1,1 cm grade II SBR – 2 MSBR.

Minime carcinome canalaire in situ de grade intermédiaire cribriforme sans nécrose intra-tumorale.

Absence d'embole.

Etude immuno-histochimique sur automate BENCHMARK XT (bloc 9) :

- Récepteurs oestrogéniques (anticorps VENTANA, clone SP1, dilution 1) : positifs (100 %, +++, Allred 8)
- Récepteurs progestéroniques (anticorps VENTANA, clone 1.E2, dilution 1) : positifs (15 %, + à ++, Allred 4)
- KI67 (anticorps THERMO, clone SP6, dilution 1/100) : 5 %
- Recherche de la surexpression de l'oncogène HER2 (anticorps VENTANA 4B5) : négative (score 1+ : 10 %, marquage très faible)

Un foyer d'adénocarcinome canalaire in situ de 0,3 cm de grade intermédiaire cribriforme avec nécrose minime et micro-calcifications.

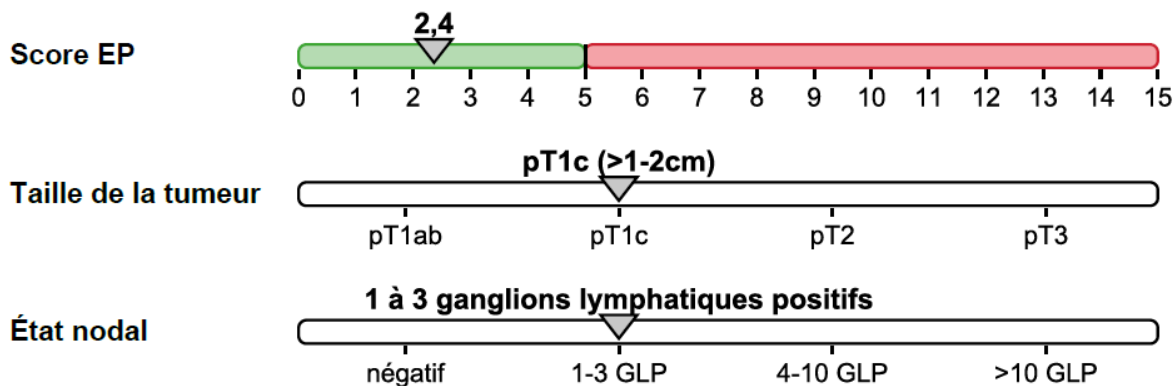
Des recoupes ont été réalisées.

Au total, marges d'exérèse pour le carcinome in situ à 0,6 cm du plan inférieur et pour le carcinome infiltrant à 0,7 cm du plan inférieur.

1 GANGLION LYMPHATIQUE SENTINELLE micro-métastasé (0,1 cm) sur les 2 ganglions lymphatiques sentinelles prélevés.

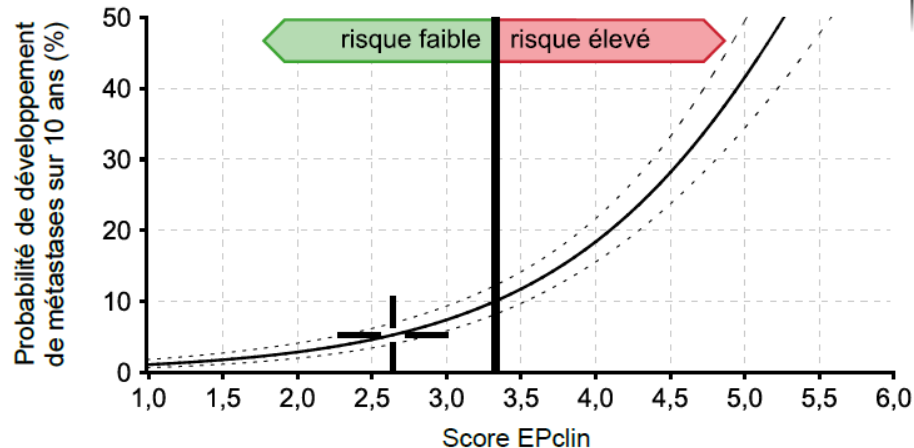
Classification TNM (UICC 2010) : pT1cpN1misn.

Caractéristiques de la tumeur



Évaluation du risque selon EPclin

EPclin combine le score EP, la taille de la tumeur et le nombre de ganglions lymphatiques positifs pour définir un score au pouvoir prédictif supérieur.



Score EPclin

2,6

Risque 10a EPclin[~]

5%

Classe EPclin

risque faible

[~] La probabilité de développement d'une métastase à distance sur 10 ans chez les patientes ayant suivi une thérapie endocrinienne de 5 ans est de 5%.

RCP Sénologie 26/08/2016, Mme CH, 70 ans

Pronosition :

Chirurgie

Chimiothérapie

Thérapie ciblée

Radiothérapie

Hormonothérapie

Conformité Référentiels : oui

Test endopredict : bas risque 5%

RCP Sénologie 26/08/2016, Mme ME, 38 ans

ATCD :

Médicaux : aucun

Chirurgicaux : tympanoplastie, rhinoplastie

Gynéco-obstétricaux : G5-P2, 3 fausses couches, première grossesse à 35ans ; dernier accouchement en novembre 2015

Allaitement de chacun de ces enfants pendant environ 6 mois.

Familiaux : tante paternelle cancer sein 50 ans, Grand-mère maternelle cancer sein à 70 ans et cancer utérus à 80 ans, Grand-père maternel cancer colon 70 ans.

Tabagisme occasionnel

Pas d'allergie

Pas de traitement

ANAMNESE :

1/ autopalpation d'une masse du sillon sous mammaire du sein gauche.

2/ bilan sénologique : La lésion au niveau du sillon sous mammaire à l'union des quadrants inférieurs discrètement interne est estimée à 25mm de plus grand axe.

Pas d'adénomégalie suspecte associée

3/ En RCP : indication d'une tumorectomie du sein gauche plus ganglion sentinelle

Intervention réalisée le 02.01.2017 : TUMORECTOMIE GAUCHE + GANGLION SENTINELLE

RCP Sénologie 26/08/2016, Mme ME, 38 ans

ANAPATH :

TUMORECTOMIE GAUCHE DU QUADRANT INFERO-INTERNE : Adénocarcinome invasif non spécifique de **grade II SBR – 3 MSBR** disposé au sein de lésions étendues d'adénocarcinome canalaire in situ de haut grade de type cribriforme et plein étendues sur environ 4 cm de grand axe de **1,5 cm de grand axe**

Plus petite distance par rapport à la berge moins de 0,1 cm en profondeur pour les 2 composantes (invasives et in situ).

Etude immuno-histochimique sur automate BENCHMARK XT (bloc 7) :

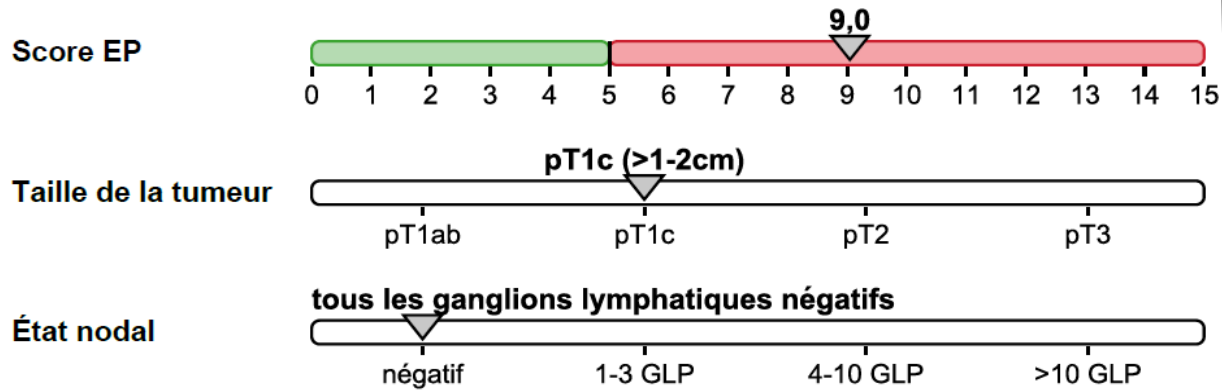
- Récepteurs oestrogéniques (anticorps VENTANA, clone SP1, dilution 1) : **Positifs (90%, ++ Allred 7).**
- Récepteurs progestéroniques (anticorps VENTANA, clone 1.E2, dilution 1) : **Positifs (100%, +++ Allred 8).**
- **KI67** (anticorps THERMO, clone SP6, dilution 1/100) : **30%.**
- Recherche de la surexpression de l'oncogène HER2 (anticorps VENTANA 4B5) : Réaction cotée 2+ (marquage modéré incomplet dans 30% des cellules). FISH : négatif.

5 GANGLIONS LYMPHATIQUES SENTINELLES : Libres.

Classification TNM (UICC 2010) : pT1mpN0spMx.

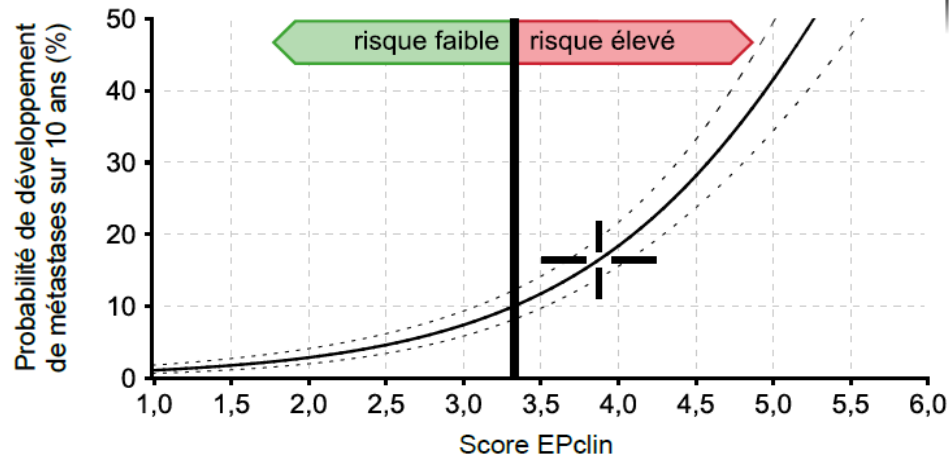
DECISION RCP SENOLOGIE : Test génomique de type **ENDOPREDICT**

Caractéristiques de la tumeur



Évaluation du risque selon EPclin

EPclin combine le score EP, la taille de la tumeur et le nombre de ganglions lymphatiques positifs pour définir un score au pouvoir prédictif supérieur.



Score EPclin

3,9

Risque 10a EPclin[~]

16%

Classe EPclin

risque élevé

[~] La probabilité de développement d'une métastase à distance sur 10 ans chez les patientes ayant suivi une thérapie endocrine de 5 ans est de 16%.

RCP Sénologie 26/08/2016, Mme ME, 38 ans

TEST **ENDOPREDICT** :

EPclin Score : 3,9

Probabilité de risque métastatique à 10 ans : Elevé 16 % : Haut risque

Rendez-vous post opératoire prévu avec le Dr CORNOU le 07.01.2017

PROPOSITION APRES DISCUSSION:

Chimiothérapie adjuvante 3 FEC 3 TAXOTERE puis radiothérapie sur le sein et

hormonothérapie par TAMOXIFENE.

Prévoir un bilan cardiaque et dispositif intraveineux central.

Conclusions

- ✓ EPclin a démontré son utilité clinique chez les patientes avec une tumeur RH+, HER2- pour départager les patientes avec un risque de rechute élevé ou bas (uniquement deux groupes)
- ✓ EPclin est informatif avant et après la ménopause, chez les N- et les N+
- ✓ EPclin permet de « prédire » le risque de rechutes tardives