Les biomarqueurs tumoraux en Anatomie Pathologique: impact de leur détection sur notre pratique

Journée Médico-technique

Carrefour Pathologie 2018

Pr Frédéric Bibeau
Service d'Anatomie Pathologique
CHU de Caen

QCM

Un biomarqueur :

a. peut être prédictif
b. peut être pronostique
c. peut être tissulaire
d. peut être sanguin
e. n’est pas utile en pathologie

Définition

Biomarqueur: caractéristique mesurable objectivement représentant un indicateur des processus biologiques normaux ou pathologiques

Définition

En cancérologie

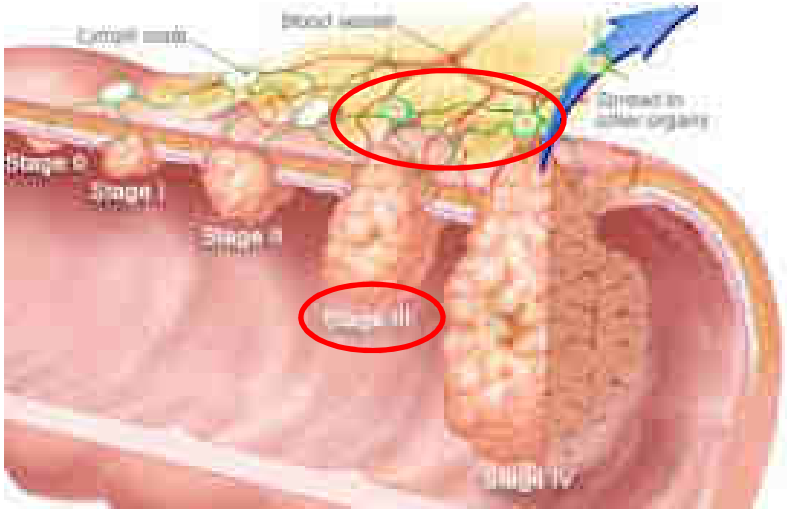
- Aide diagnostique: dépistage (maladie précoce)
- Détermination dose optimale médicament (toxicité chimiothérapie)
- Prévision de l’agressivité de la maladie
- Prédiction de la réponse

Définition

Biomarqueur **pronostique**: prédit l'évolution (agressivité) de la maladie

Biomarqueur **prédictif**: prédit la sensibilité ou la résistance au traitement

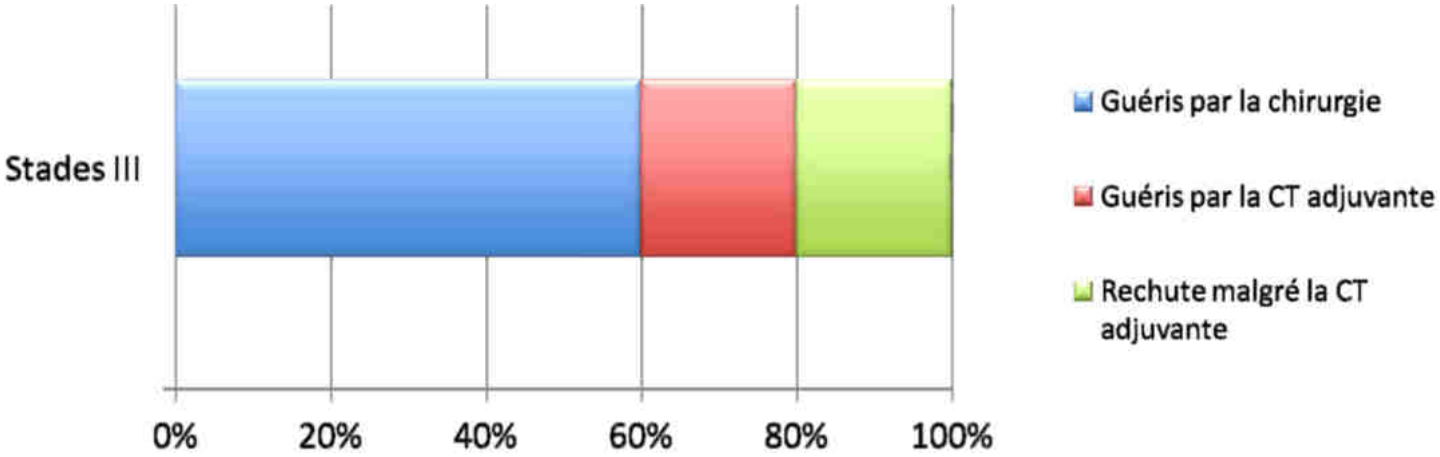
Pronostique vs Prédictif



Cancer colorectal ganglion +
Pronostic défavorable

↓

Chimiothérapie



N+ pronostique, non prédictif

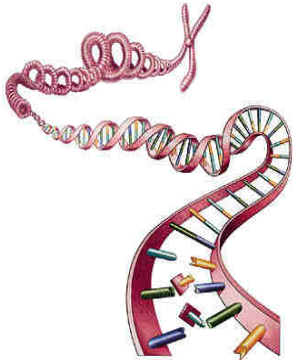
Origine des biomarqueurs

Tissus

Morphologique

IHC, <u>HIS</u>: HER2, ALK, ROS,PD-L1…

Anne CAYRE (Clermont-Ferrand)



Non morphologique

Mutations: RAS, BRAF, EGFR…

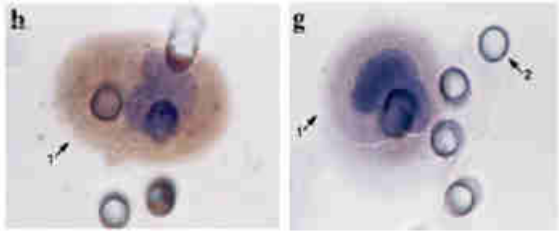
Véronique HADDAD (Lyon)

Fluides (biopsie liquide)

Non morphologique

ADNtc: Mutations…

Benjamin BONHOMME (Bordeaux)



Morphologique

Cellules tum. circulantes

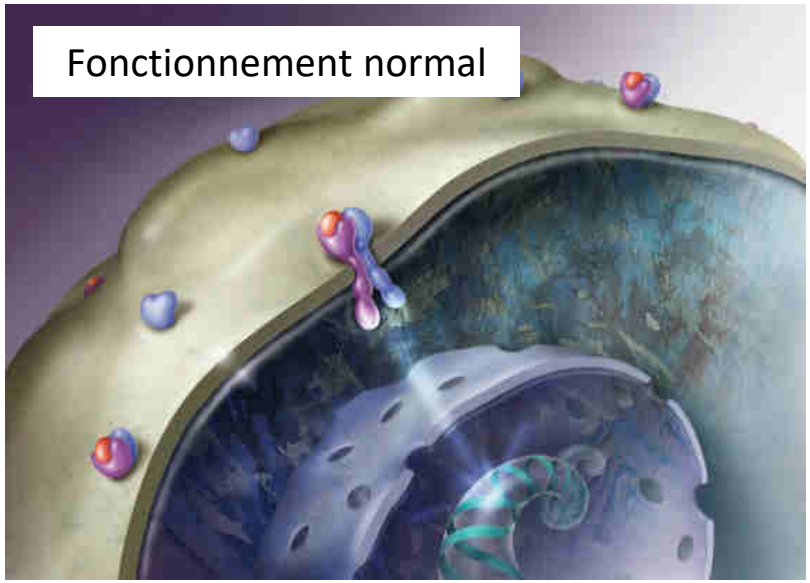
But

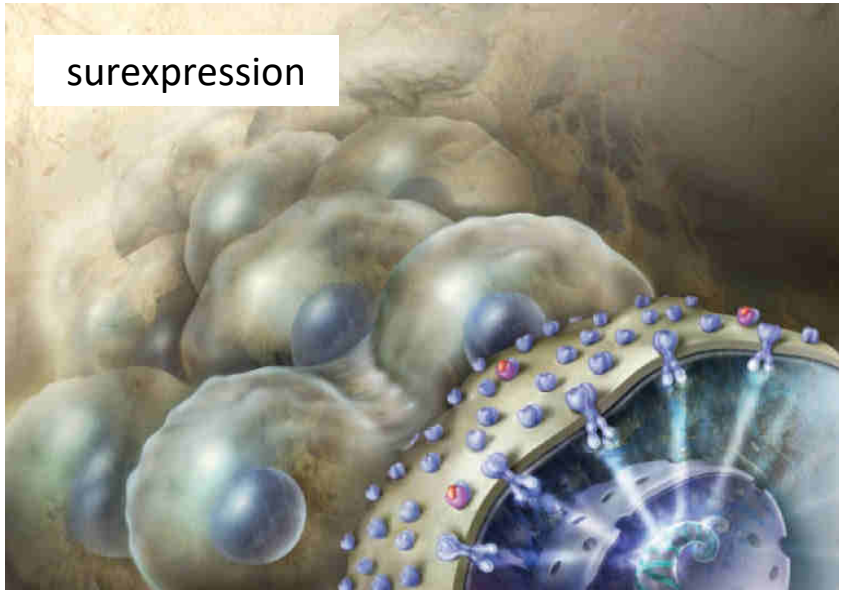
Adapter la prise en charge (le traitement)

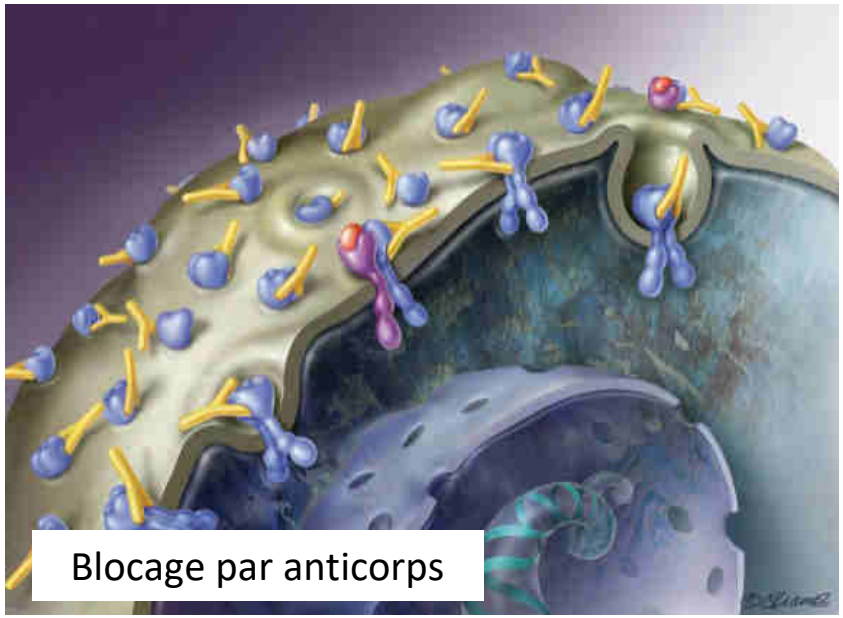
- Surveillance: maladie indolente
- Traitement, parfois intensifs: maladie agressive
- Traitement ciblé: si biomarqueur prédictif
- Monitoring: adaptation continue du traitement en fonction du biomarqueur

Biomarqueur prédictif

HER2 et cancer du sein





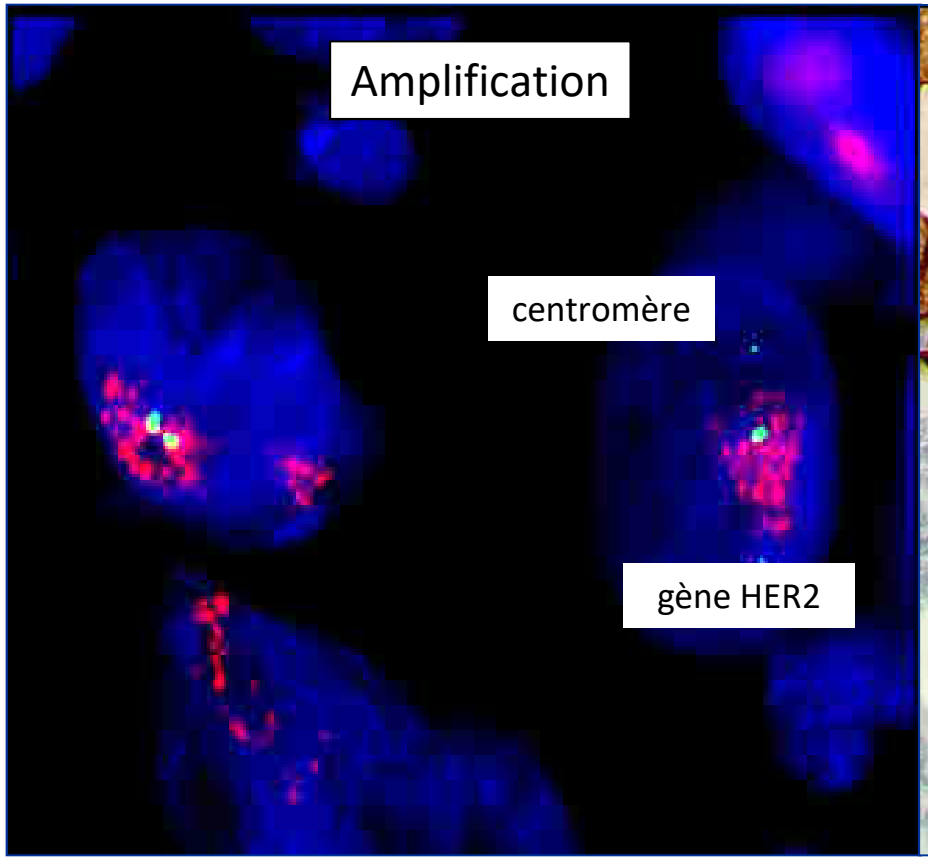


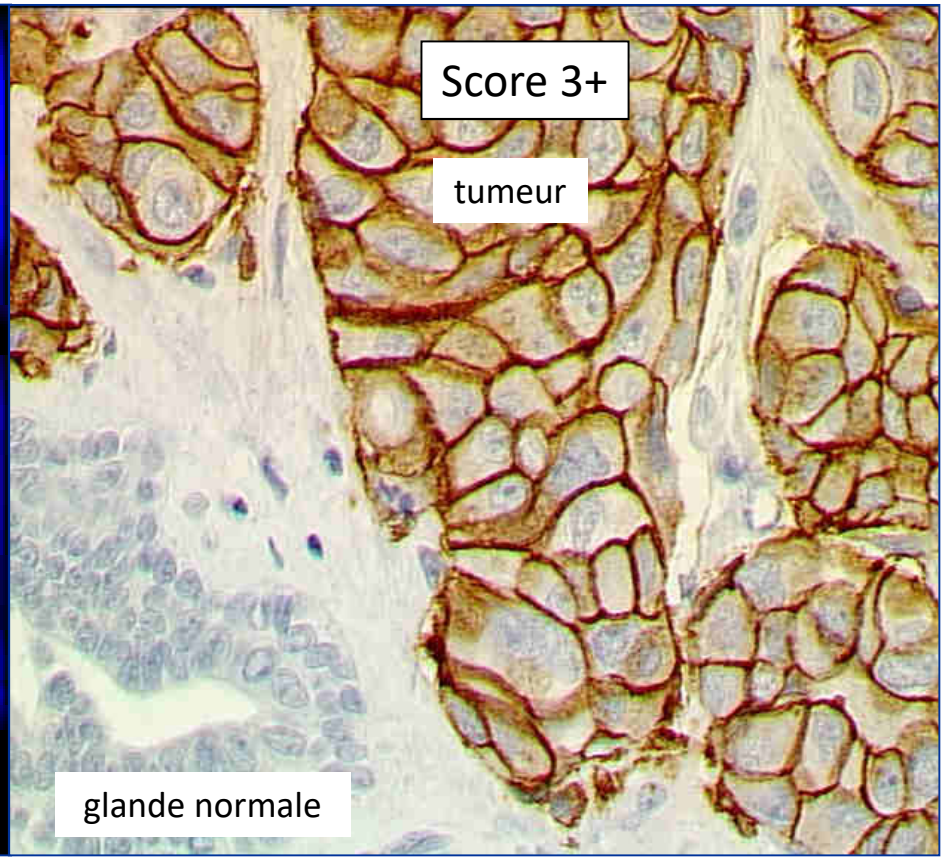
Phénomène d'addiction oncogénique

Lucie TIXIER (Clermont-Ferrand)

HER2 et cancer du sein

Biomarqueurs prédictifs de réponse à l'herceptine

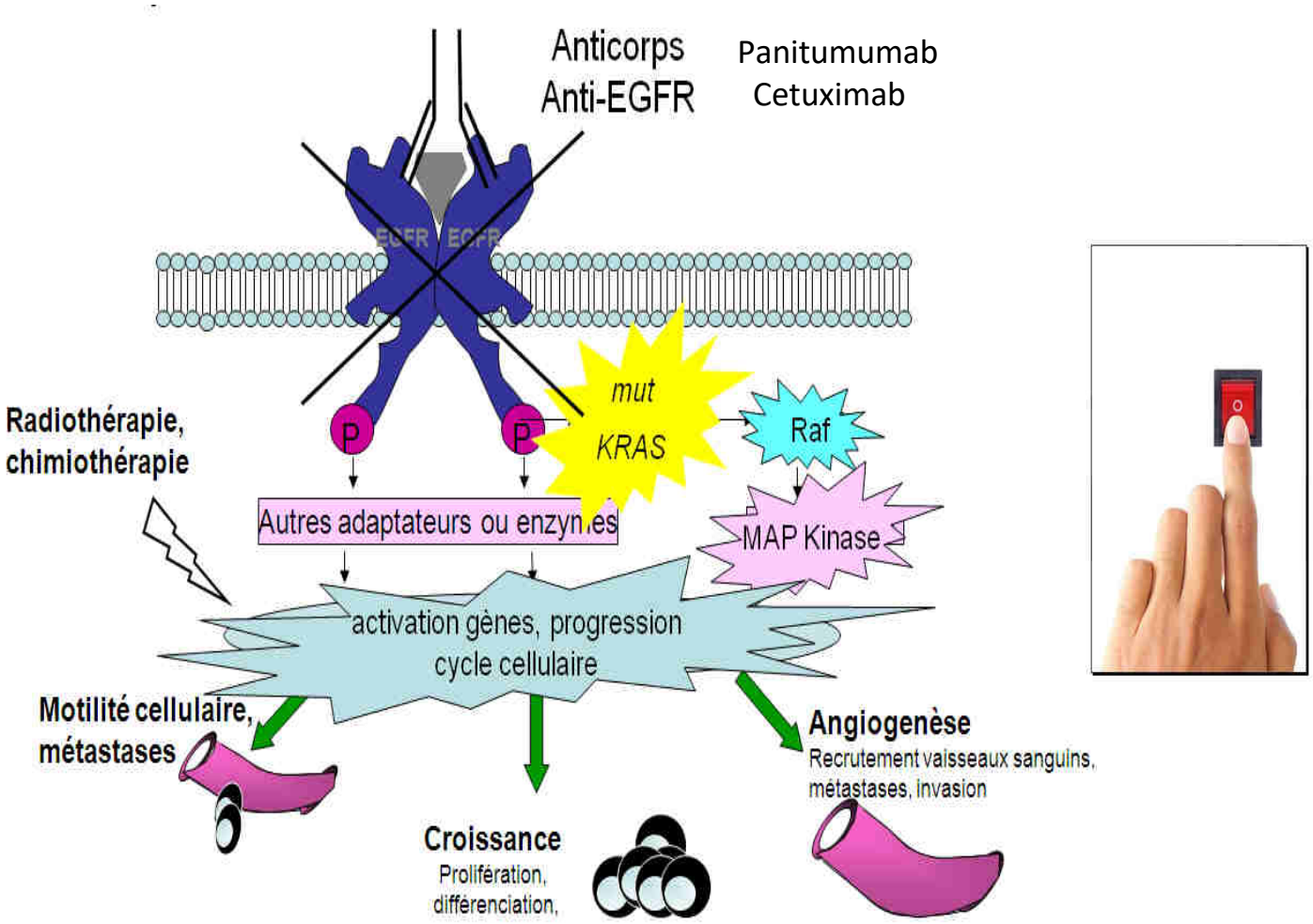




Hybridation *in situ* fluorescente

Immunohistochimie

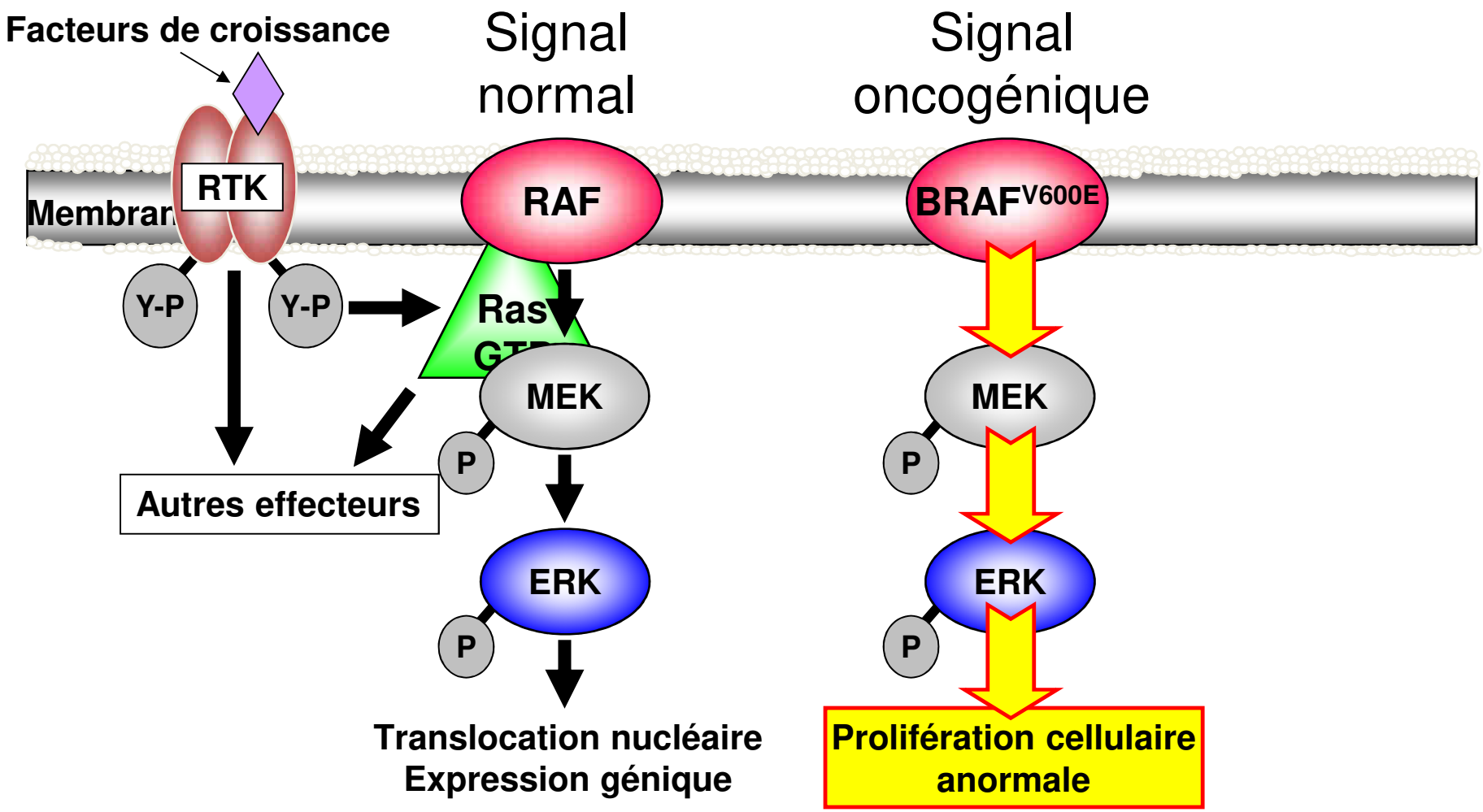
Résistance ciblage EGFR dans CCRm



Biomarqueur pronostique

Mutations *BRAF*: médiateur prolifération cellulaire

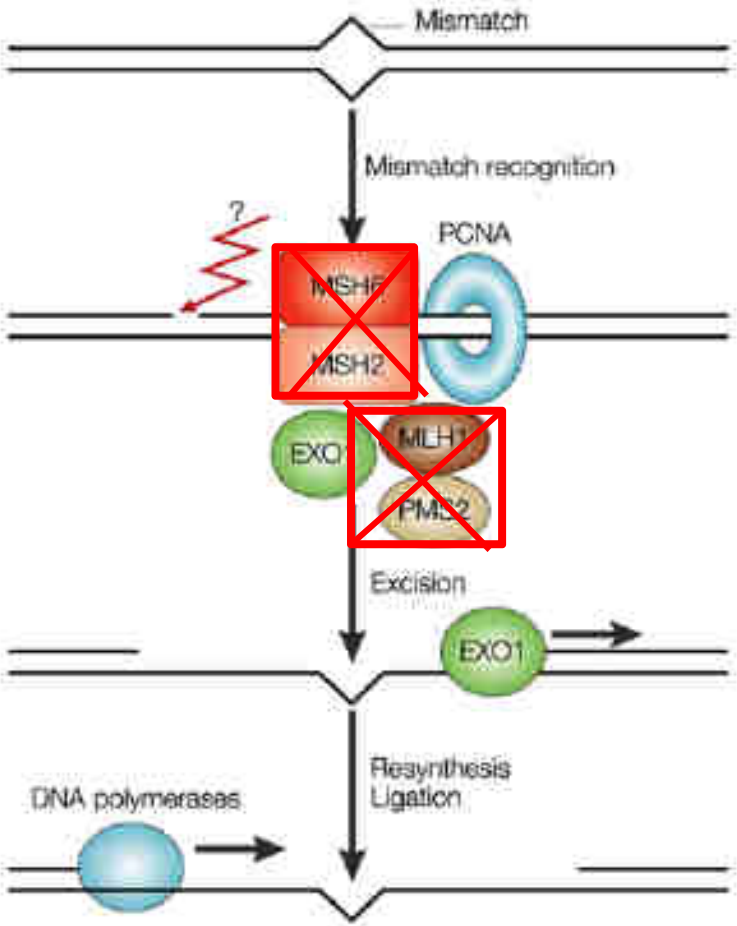
Pronostic péjoratif dans cancers colorectal métastatique



Biomarqueur pronostique et prédictif

Système MMR (MisMatch Repair) déficient

4 protéines pour la réparation de l'ADN

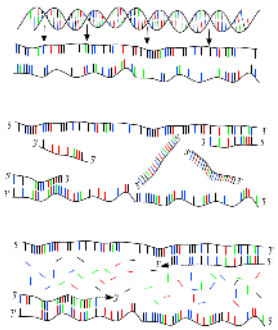


Carcinogenèse MSI

Techniques disponibles

Biologie Moléculaire

PCR



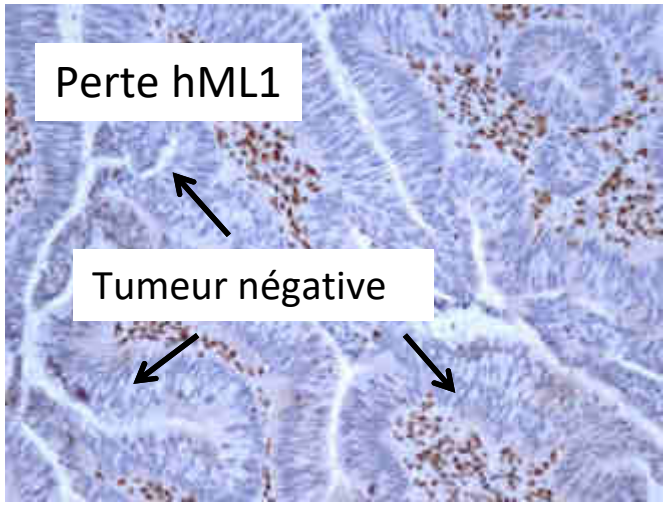
Gold standard…

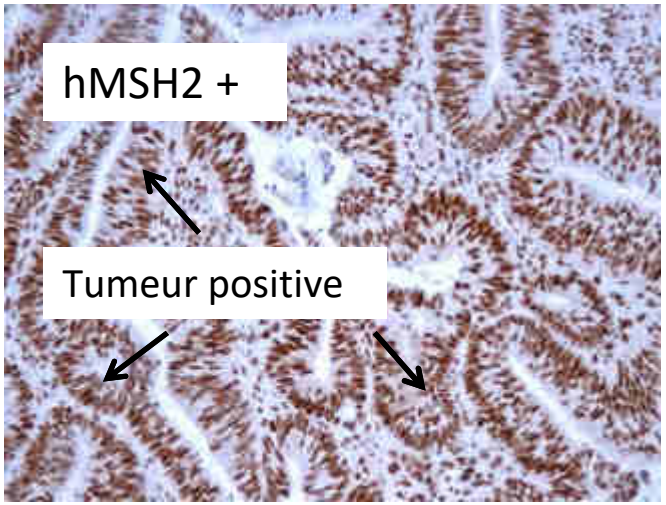
Immunohistochimie

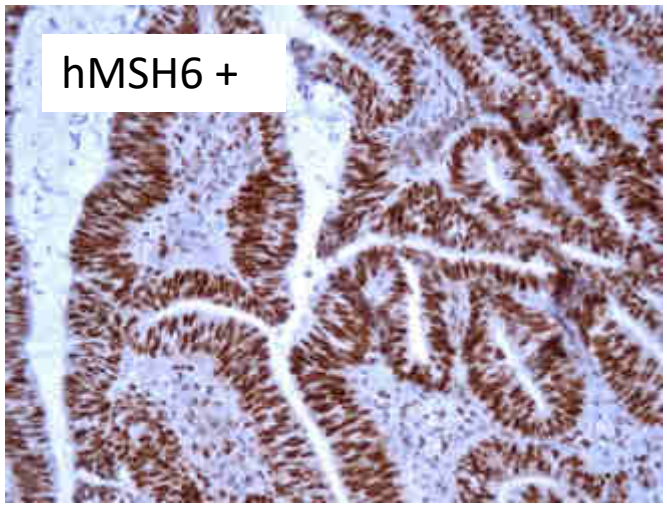
Correspondance dans 96% des cases

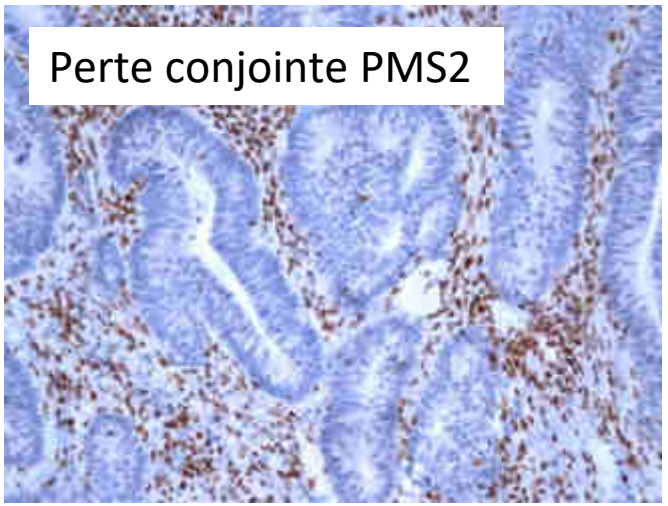
Immunohistochimie

Tumeur instable (MSI): extinction de protéines MMR*



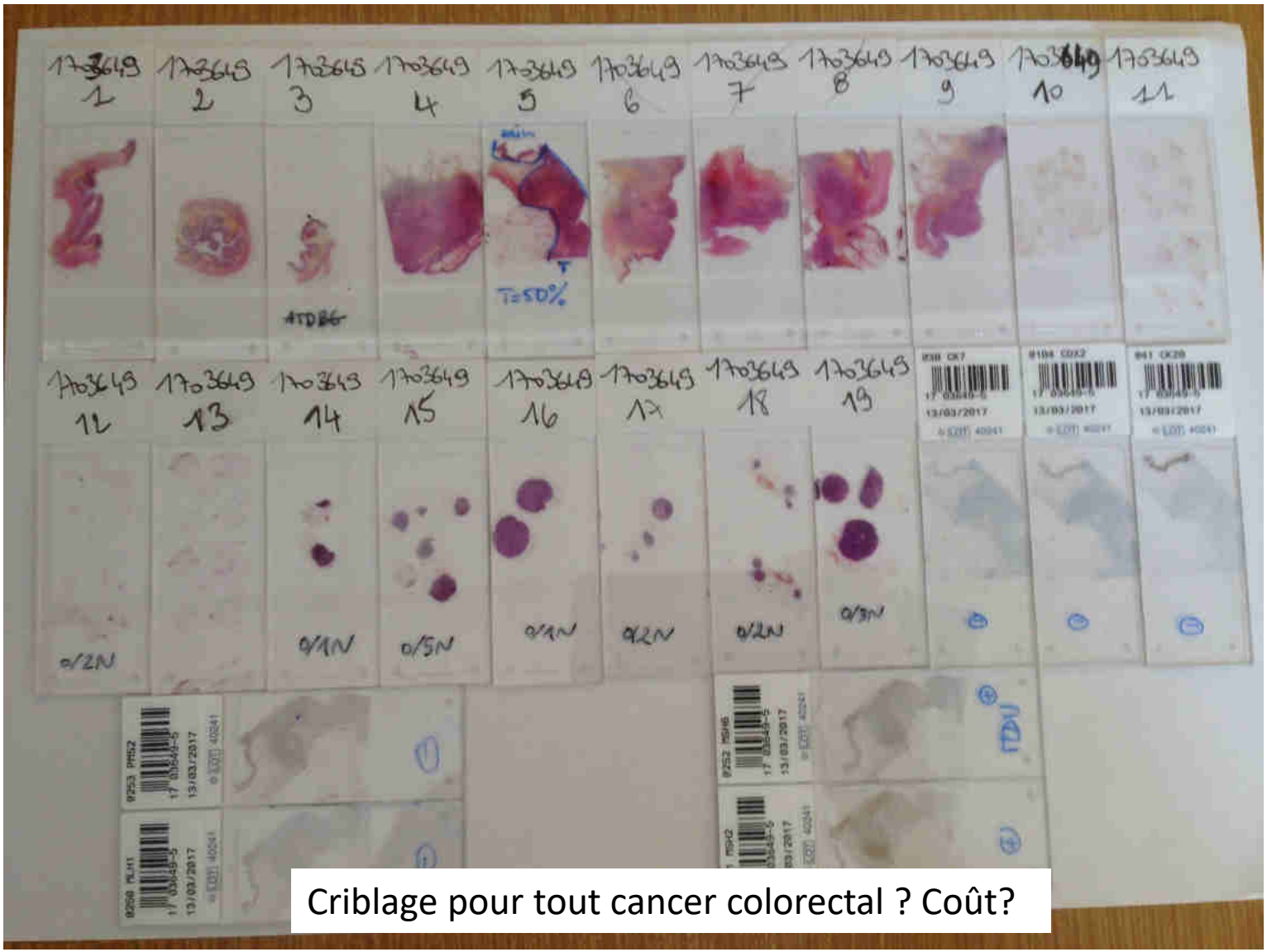






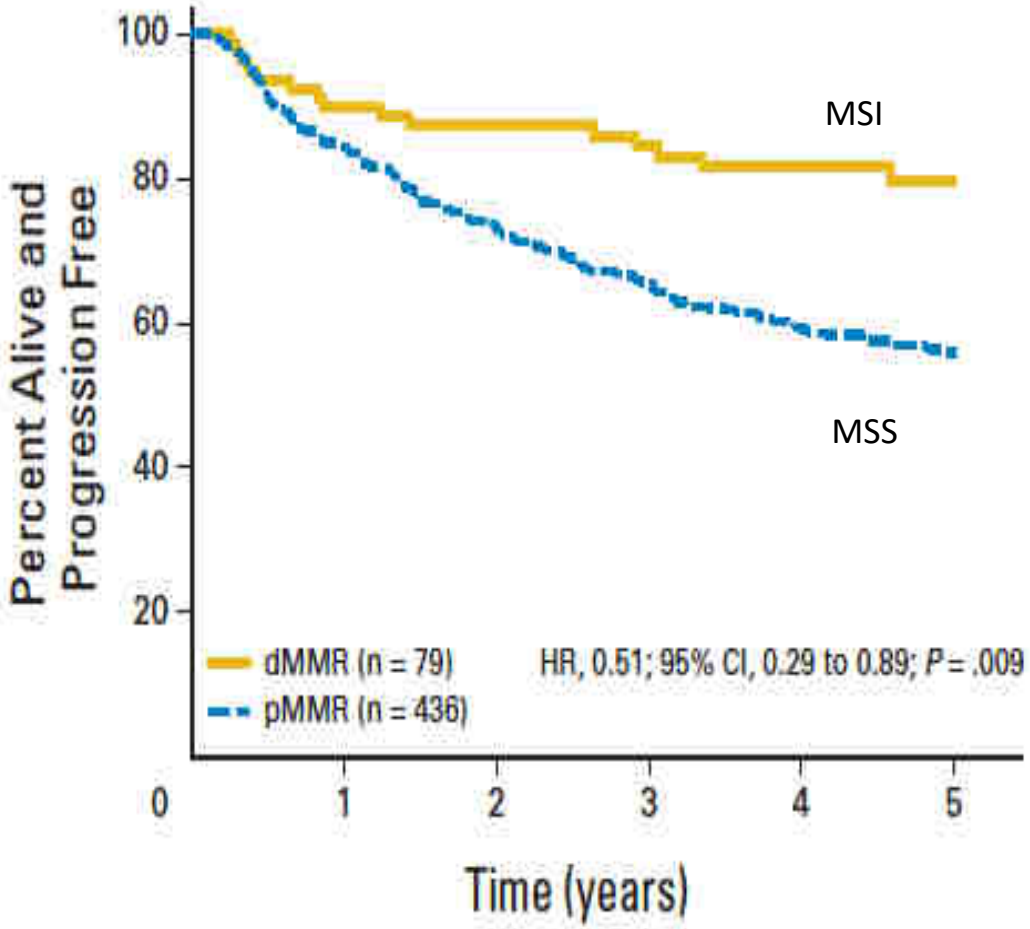
Adapté de Geiersbach et al. Arch Pathol Lab Med 2011; 10:1969-77

Test MSI: très fréquent en pathologie digestive



Criblage pour tout cancer colorectal ? Coût?

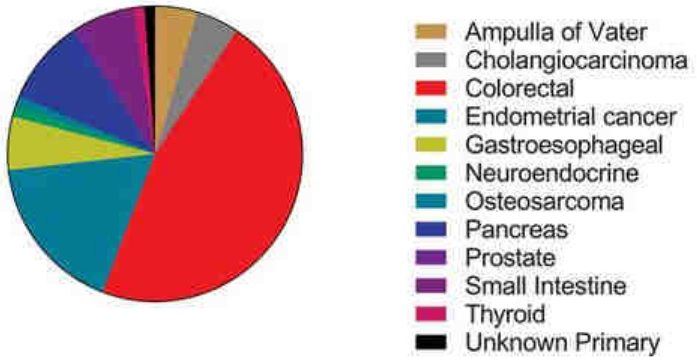
Impact pronostique du statut MSI

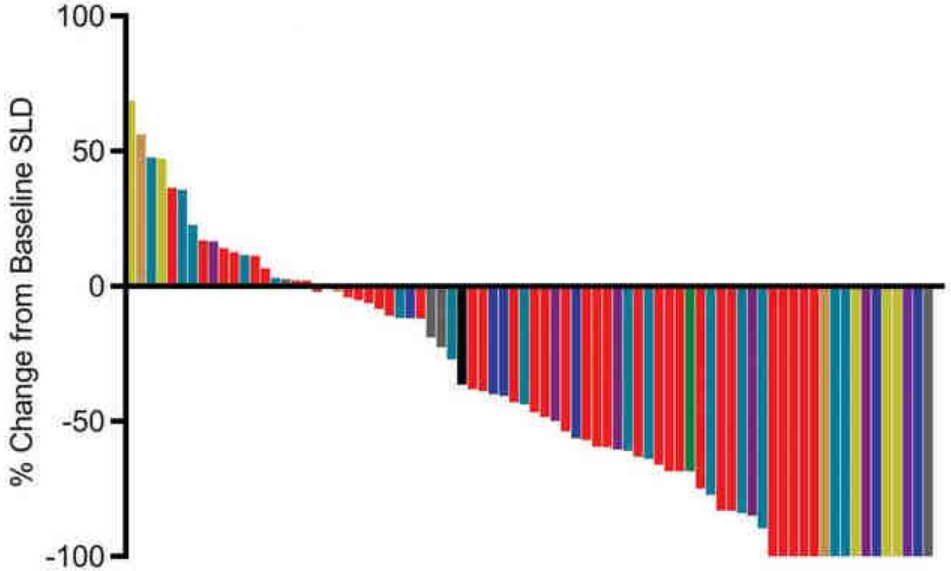


Pas de chimiothérapie dans les stade II

Sargent et al. J Clin Oncol 2010

Statut MSI: facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie dans de nombreuses tumeurs solides !





ORR = 53% across all MMRd cancers

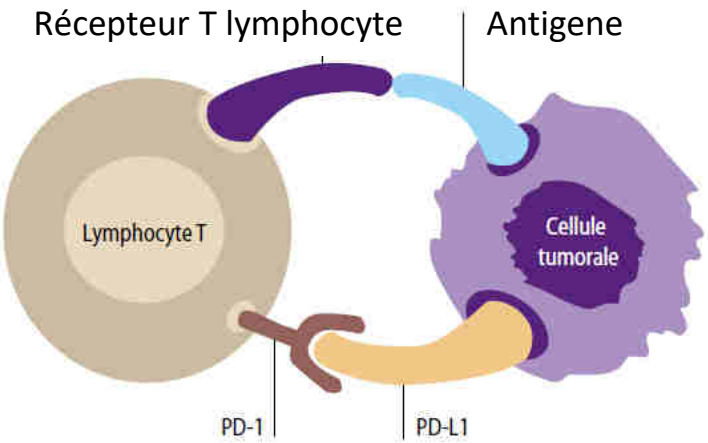
Dung T. Le et al. Science 2017;357:409-413

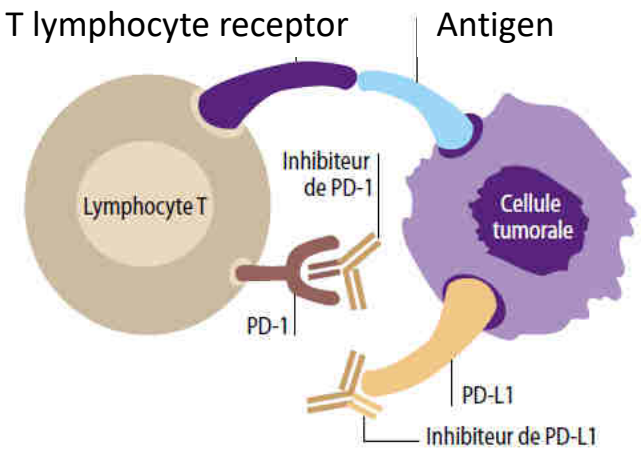
Challenge: faire plus avec moins

Inhibiteurs des check-points

Prix Nobel Medecine et physiologie 2018

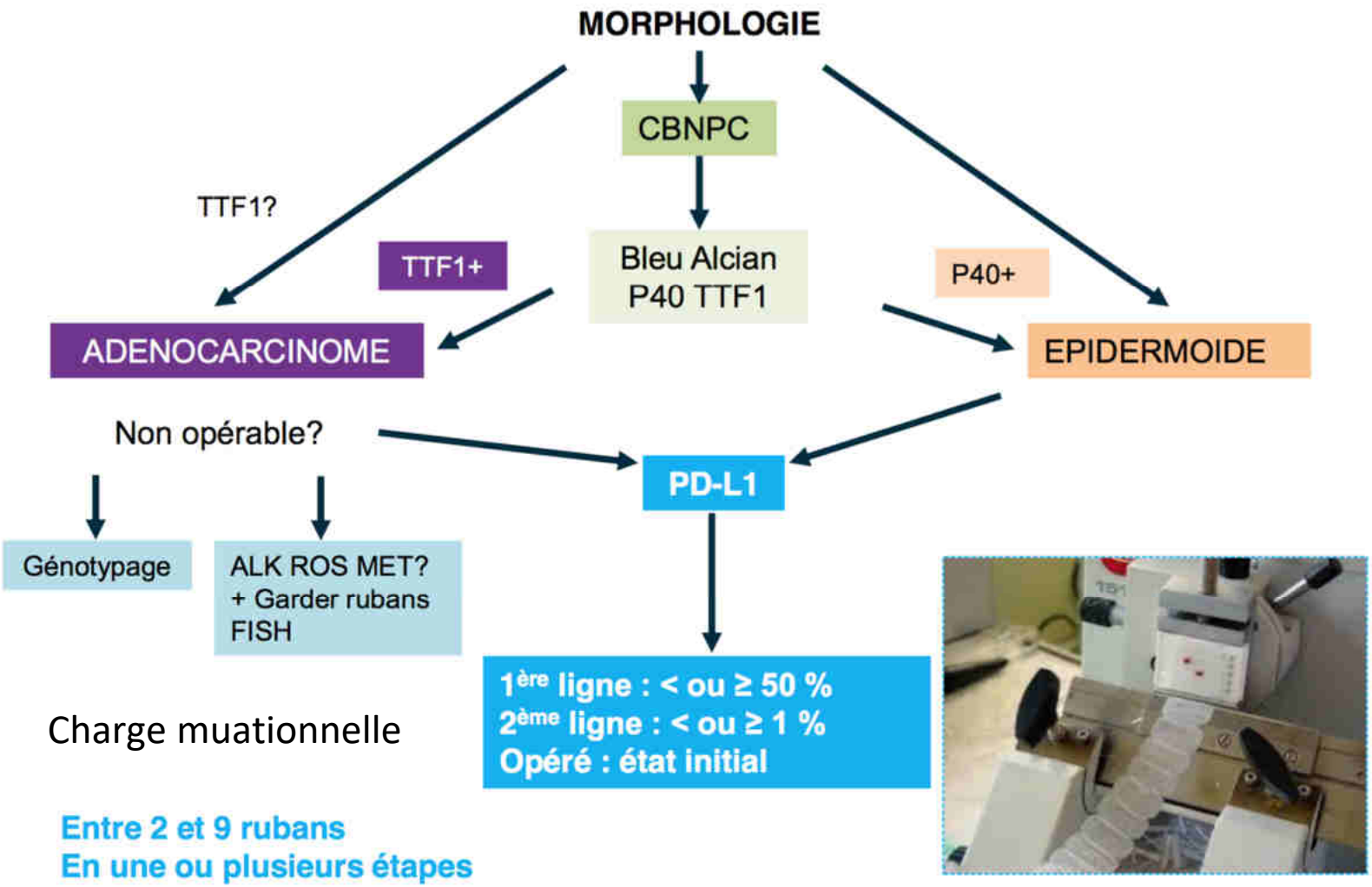
Axe PD-1PD-L1


Récepteur T lymphocyte
Antigene
Lymphocyte T
Cellule tumorale
PD-1
PD-L1


T lymphocyte receptor
Antigen
Inhibiteur de PD-1
Lymphocyte T
Cellule tumorale
PD-1
PD-L1
Inhibiteur de PD-L1

Algorithme décisionnel cancer du poumon

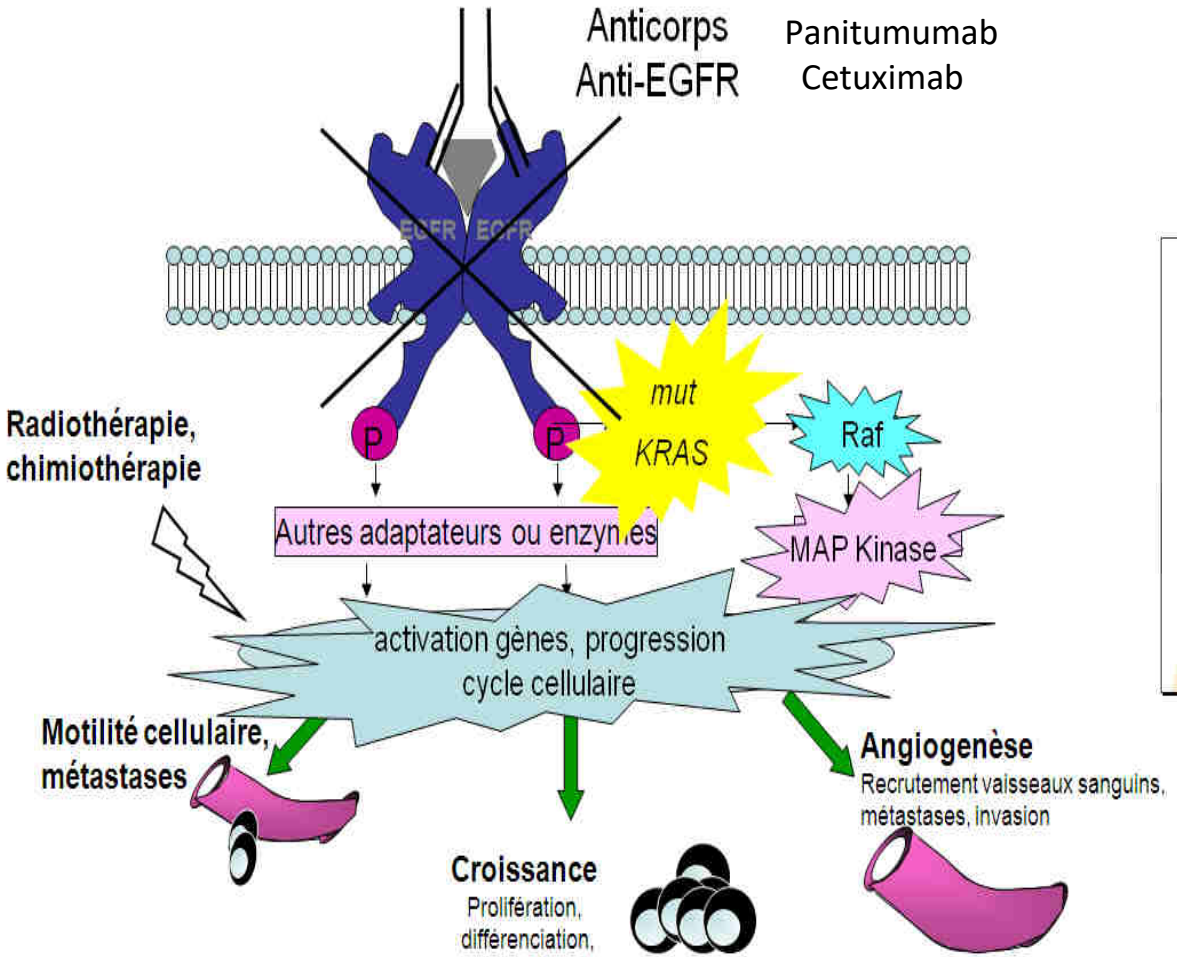
Gestion du matériel biopsique +++



Sylvie LANTUEJOUL (Lyon)

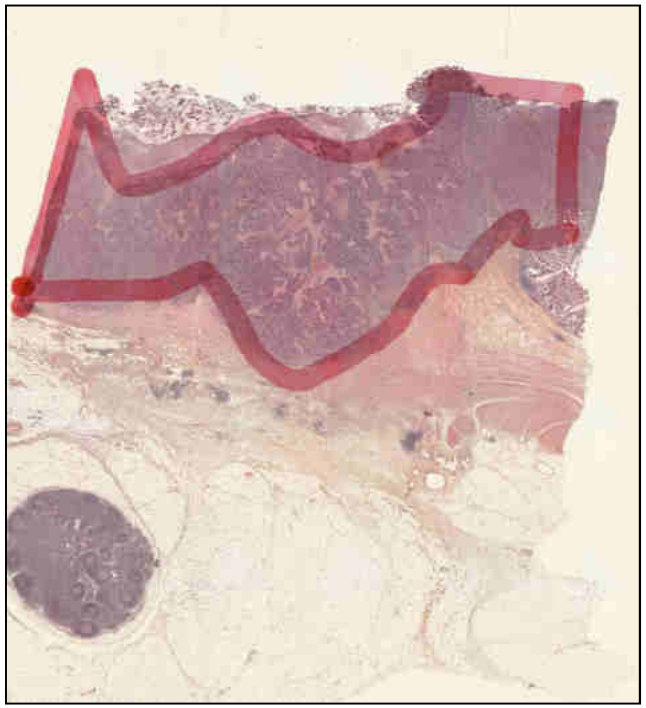
Intégration de la pathologie moléculaire

Résistance ciblage EGFR dans CCRm

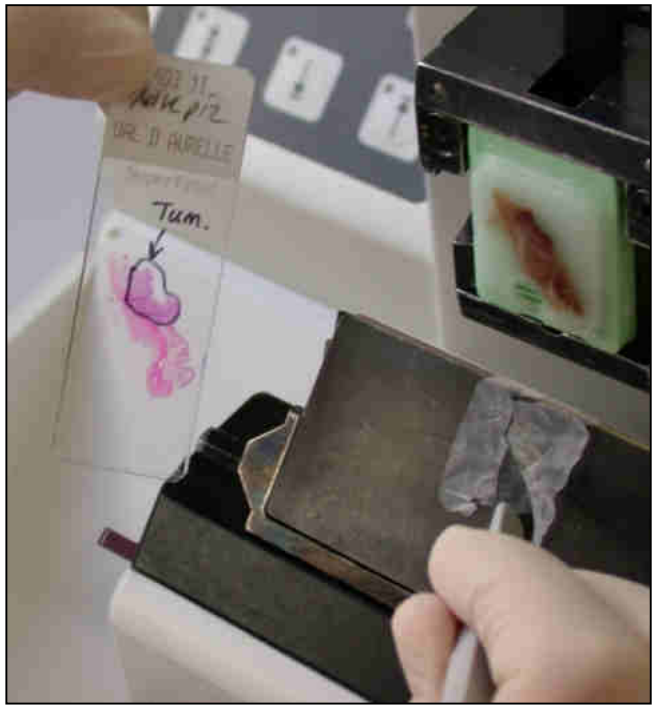


Maitrise de la phase pré-analytique

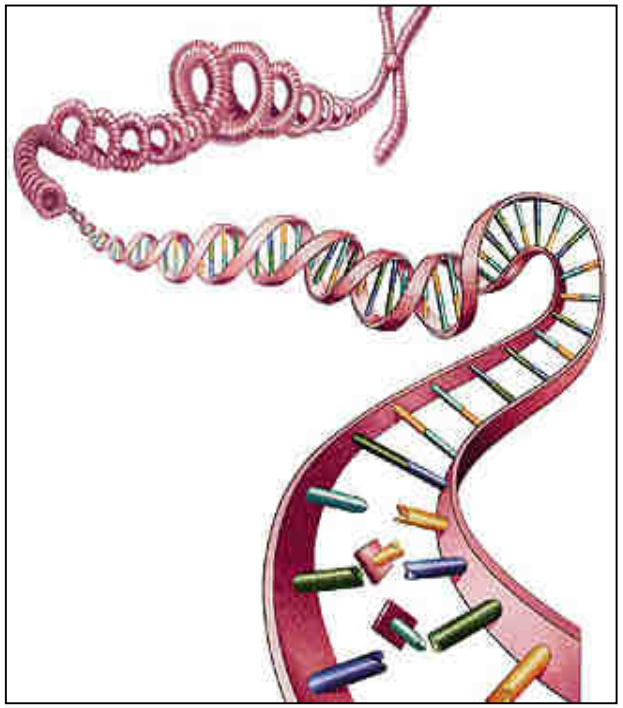
Sélection



Macrodissection

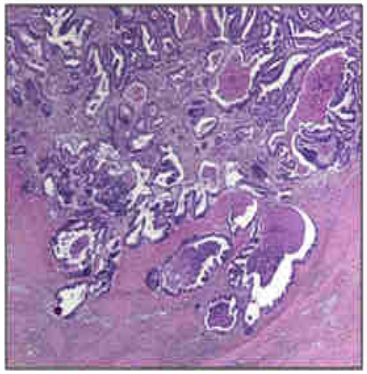


Mutation ?



Bibeau F et al. Bull Cancer 2009

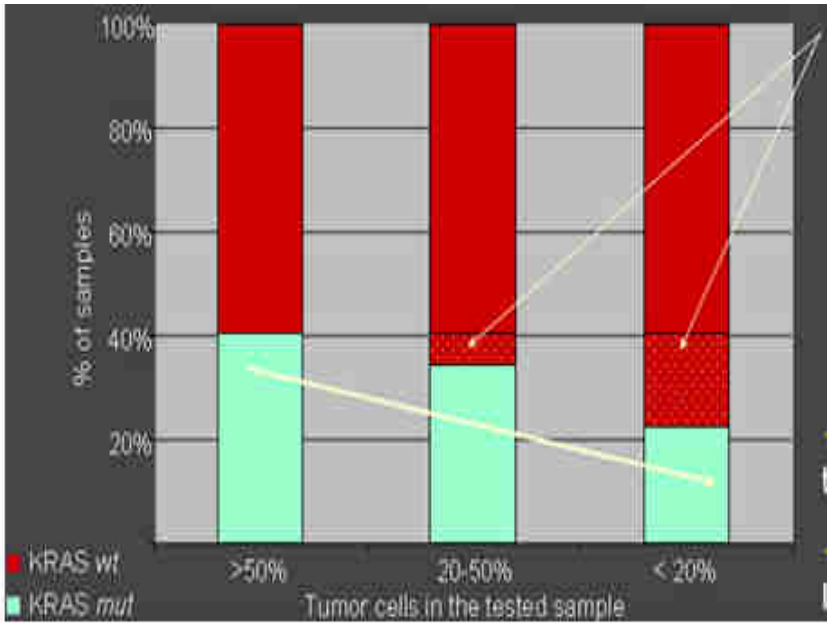
Maitrise de la phase pré-analytique



> 50%

> 20 < 50%

< 20%
(RT-CT, CT)



Faux-négatifs ?

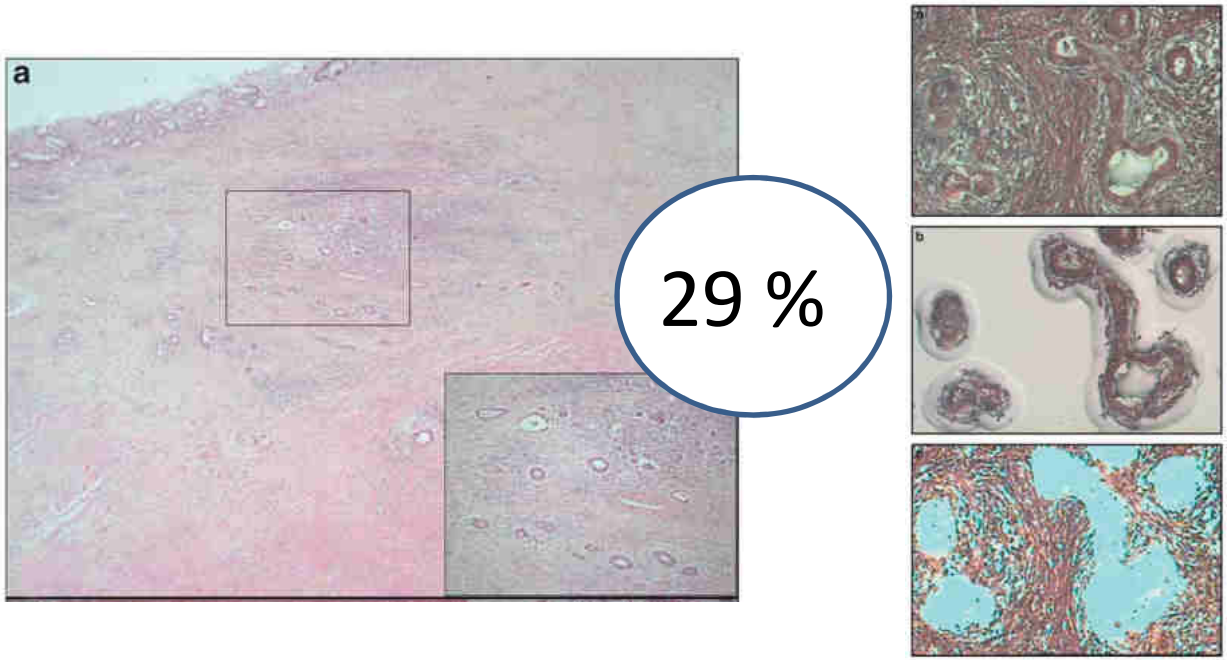
Bibeau et al. JFHOD, ASCO 2010

Maitrise de la phase pré-analytique

KRAS genotyping in rectal adenocarcinoma specimens with low tumor cellularity after neoadjuvant treatment

Florence Boissière-Michot[1,*], Evelyne Lopez-Crapez[2,*], Hélène Frugier[1], Marie-Laurence Berthe[3], Alexandre Ho-Pun-Cheung[2], Eric Assenat[4], Thierry Maudelonde[3], Pierre-Jean Lamy[2] and Frédéric Bibeau[1]

MODERN PATHOLOGY (2012), 1–9



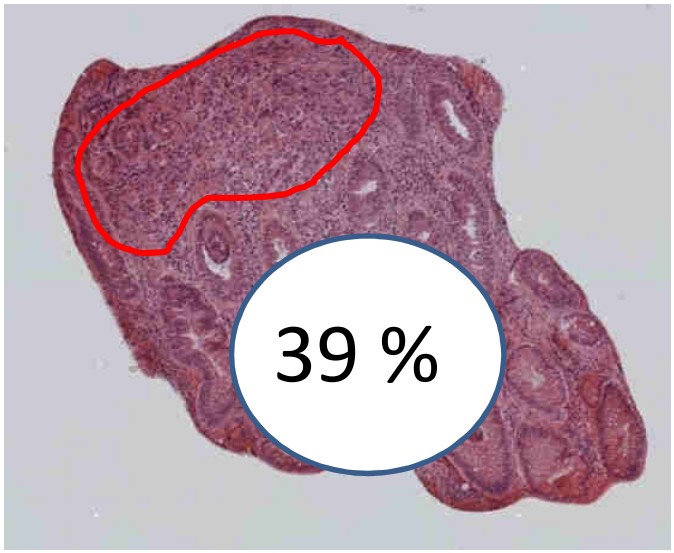
Maitrise de la phase pré-analytique

KRAS genotyping in rectal adenocarcinoma specimens with low tumor cellularity after neoadjuvant treatment

Florence Boissière-Michot[1,*], Evelyne Lopez-Crapez[2,*], Hélène Frugier[1], Marie-Laurence Berthe[3], Alexandre Ho-Pun-Cheung[2], Eric Assenat[4], Thierry Maudelonde[3], Pierre-Jean Lamy[2] and Frédéric Bibeau[1]

MODERN PATHOLOGY (2012), 1–9

Taux mutation *KRAS*



Biopsie pré-thérapeutiques pour la pathologie moléculaire +++

Circuit dédié pour la pathologie moléculaire

- Microtome dédié
- Décontamination entre deux patients
- Changement du rasoir pour chaque patient
- Si bain-marie, eau stérile changée à chaque patient (pas d'albumine)
- Circuit spécifique
- 1 HES qui précède les prélèvements dédiés à la pathologie moléculaire

Maitrise de la phase pré-analytique
(expérience plateforme ICM)

- 2% de prélèvements non interprétables

- Taux plus élevé dans une structure

  - % de tests KRAS non évaluables : 5%

  - % de tests MSI non évaluables : 26%

Maitrise de la phase pré-analytique
(expérience plateforme ICM)

- 2% de prélèvements non interprétables

- Taux plus élevé dans une structure

  - % de tests KRAS non évaluables : ~~5%~~ 0%
  - % de tests MSI non évaluables : ~~26%~~ 0%

Modification des procédures de fixation :
- Fixateur tamponné prêt à l'emploi
- Modification du cycle d'inclusion
- Création d'un cycle WE

Interaction avec structures extérieures +++

Mise en place circuit fonctionnel
Base de données

Avertissement de sécurité — La mise à jour automatique des liens a été désactivée — Activer le contenu

W77 | Dr JANSSEN Eric

Patient					Prélèvement									analyse		MSI	MSI Immunohistochimie
Nom	Prénom	Sexe	DDN	NIP	Médecin anapath	N° Anapath ICM	Fixateur	PO / Biopsie	Date de chir	localisation	localisation du primitif si méta.	histologie	cellularité	Médecin prescripteur	date de réception de la demande d'analyse	Statut MS	Conclusion IHC
		F	09/05/1941		Dr DURAND Luc	14E00020	Inconnu	PO	05/05/2009	colon	-	ADK ° de différenciation inconnu	80%	Dr DUFFOUR Jacqueline	16/01/2014	Instable	perte d'expression de hMLH1 et PMS2
		M	21/10/1951		Dr MARAN-GONZALEZ Aurélie	14G00086	Formol	PO	08/01/2014	colon	-	ADK bien différencié	60%	Dr QUENET François	20/01/2014	Stable	pas de perte d'expression
		M	03/02/1957		Dr BIBEAU Frédéric	14G00091	Formol	PO	08/01/2014	colon	-	ADK bien différencié	70%	Dr BIBEAU Frédéric	22/01/2014	Stable	pas de perte d'expression
		F	18/12/1975		Dr MARAN-GONZALEZ Aurélie	14G00083	Formol	PO	08/01/2014	rectum	-	ADK bien différencié	80%	Dr MARAN Aurélie	23/01/2014	Stable	pas de perte d'expression
		M	21/03/1963		Dr BIBEAU Frédéric	13G01024	Formol	PO	08/03/2013	autre	-	ADK ° de différenciation inconnu	70%	Dr DUFFOUR Jacqueline	23/01/2014	Stable	pas de perte d'expression
		M	26/05/1942		Dr BIBEAU Frédéric	14G00183	Formol	PO	14/01/2014	colon	-	ADK bien différencié	70%	Dr BIBEAU Frédéric	29/01/2014	Stable	pas de perte d'expression
		F	08/08/1933		Dr BIBEAU Frédéric	14G00184	Formol	PO	14/01/2014	colon	-	ADK moyennement différencié	70%	Dr BIBEAU Frédéric	29/01/2014	Instable	perte d'expression de hMLH1 et PMS2
		F	01/07/1942		Dr BIBEAU Frédéric	14G00218	Formol	PO	15/01/2014	colon	-	ADK mucineux	90%	Dr BIBEAU Frédéric	29/01/2014	Instable	perte d'expression de hMLH1 et PMS2
		F	07/09/1944		Dr CHATEAU Marie-Christine	08G02878	Formol	PO	09/09/2008	carcinose péritonéale	ovaire	autre	90%	Dr CHATEAU Marie-Christine	29/01/2014	Stable	pas de perte d'expression
		F	22/06/1955		Dr GARNIER Agnès	14E00039	AFA	PO	23/01/2014	colon	-	ADK mucineux	50%	Dr GARNIER Agnès	31/01/2014	Stable	pas de perte d'expression
		F	19/03/1957		Dr MARAN-GONZALEZ Aurélie	13G00368	Formol	PO	28/01/2013	carcinose péritonéale	colon	ADK moyennement différencié	40%	Dr SAMALIN Emmanuelle	05/02/2014	Stable	pas de perte d'expression
		F	14/12/1973		Dr BOUZIGUES Jean-Louis	14E00059	Inconnu	PO	29/01/2014	recto-sigmoïde	-	ADK ° de différenciation inconnu	70%	Dr JANSSEN Eric	/02/2014	Stable	pas de perte d'expression
		M	16/09/1958		Dr BIBEAU Frédéric	14G00520	Formol	PO	04/02/2014	rectum	-	ADK mucineux	60%	Dr BIBEAU Frédéric	19/02/2014		pas de perte d'expression
		M	18/11/1957		Dr BIBEAU Frédéric	01003939	Formol	biopsie	19/11/2001	rectum	-	ADK ° de différenciation inconnu	60%	Dr INGSTER Olivier	19/02/2014	Non Exploitable	non interprétable

Temps dédié…

Techniques moléculaires

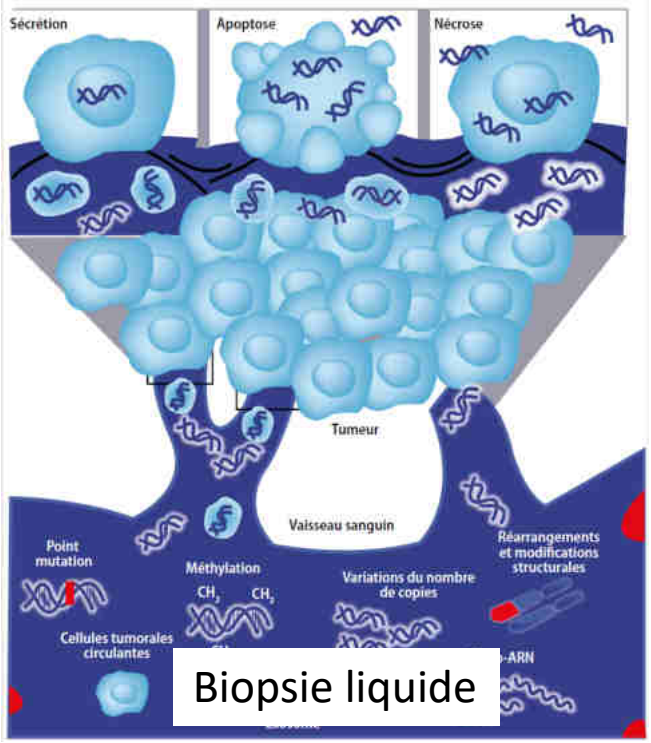
Next Generating Sequencing (NGS)

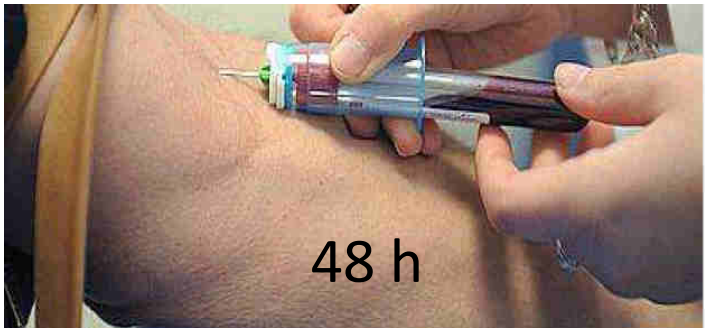
Techniques dédiées plus rapides…

- Délai (Poumon, Mélanome)
- Complémentarité IHC: *BRAF* mélanome, NTRK

Maxime Battistela (Paris)
Véronique HADDAD (Lyon)

Techniques moléculaires



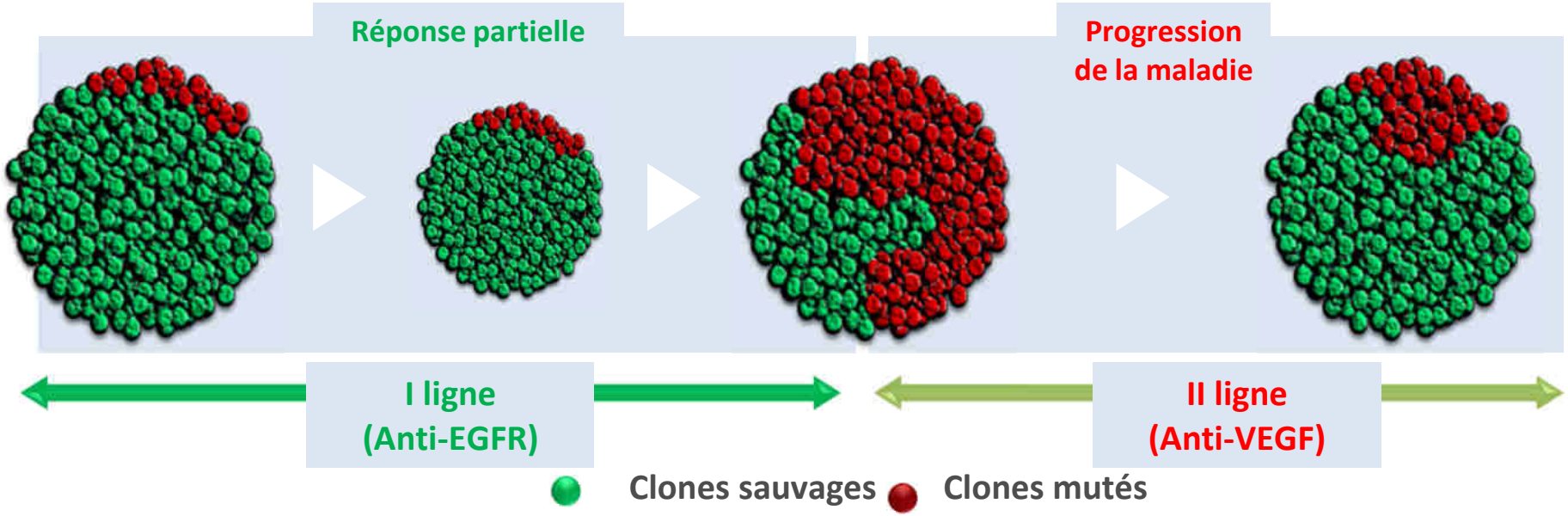


- Délai
- Validation: *EGFR* poumon, *RAS* colon ?
- Monitoring

Benjamin BONHOMME (Bordeaux)

Monitoring: ADNtc

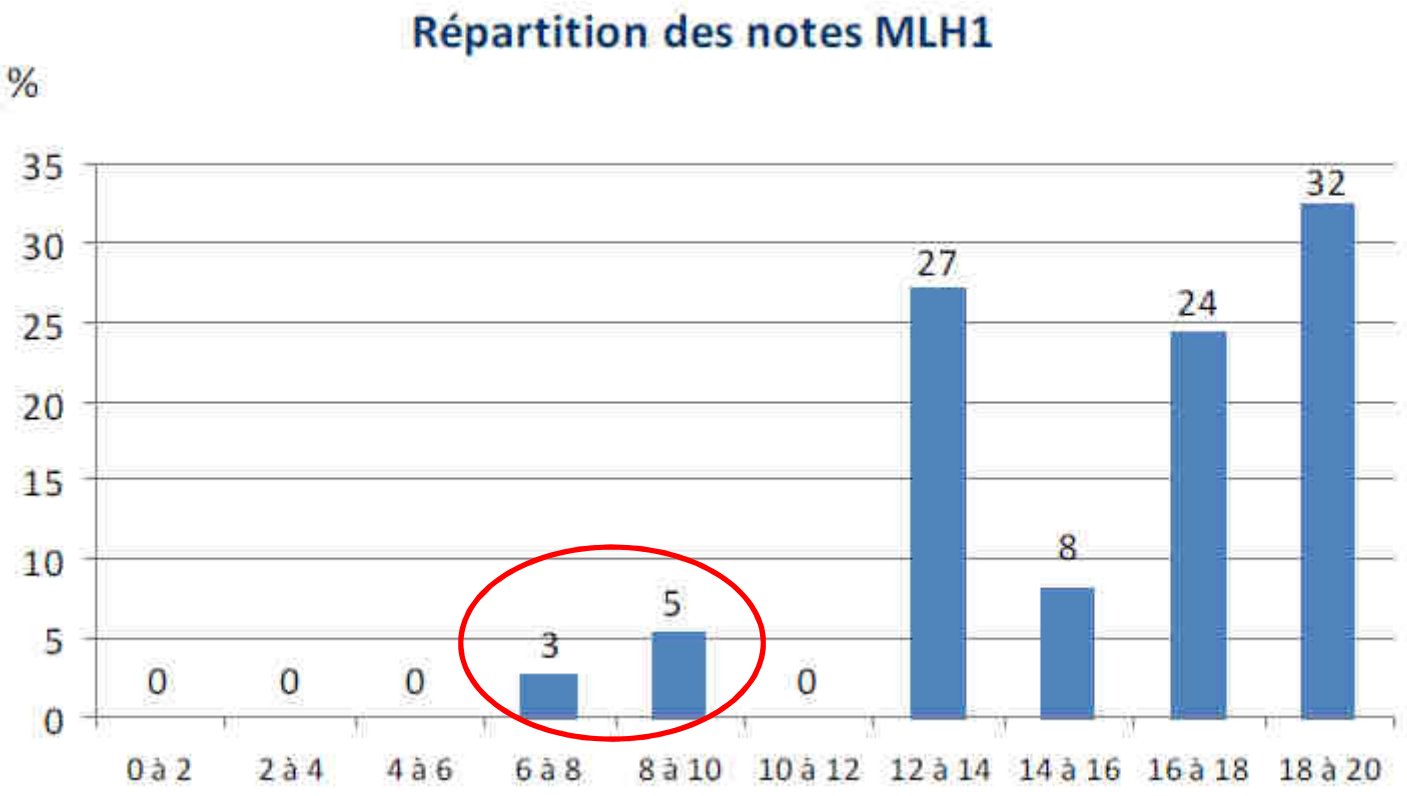
Dynamique biologique



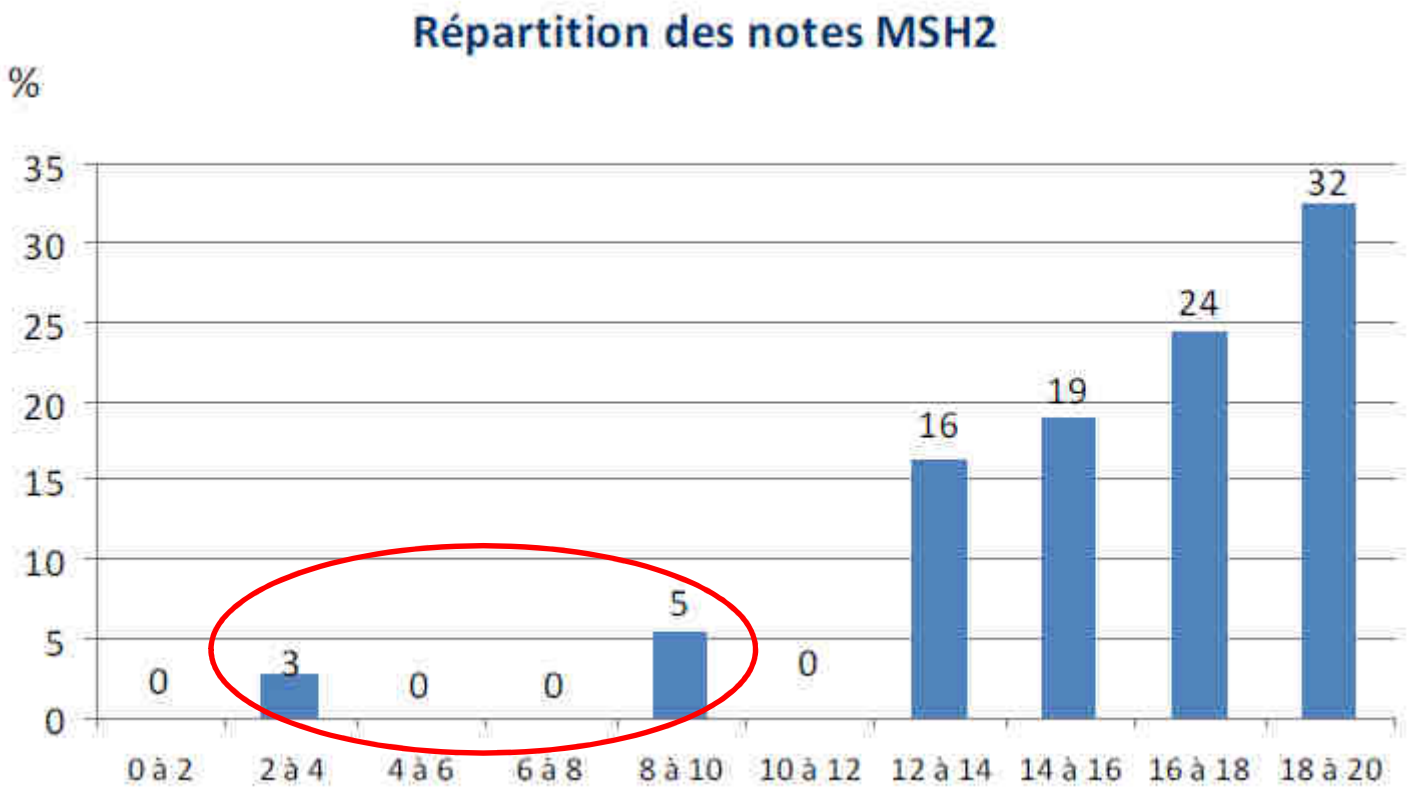
Contrôle qualité

Contrôle qualité

Contrôle qualité



Contrôle qualité

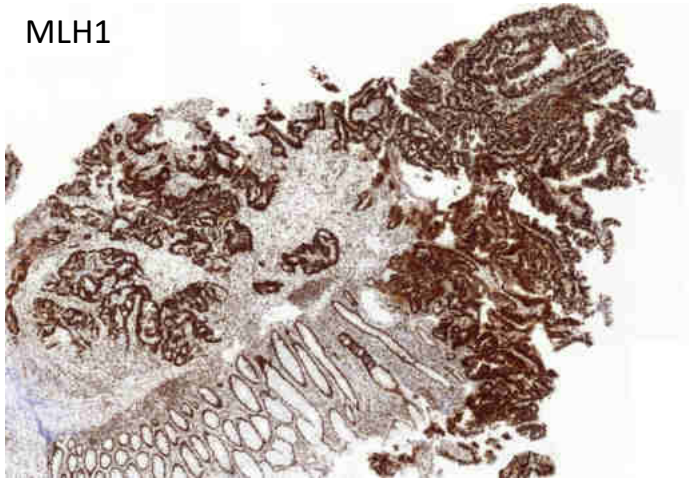


Impact de la fixation

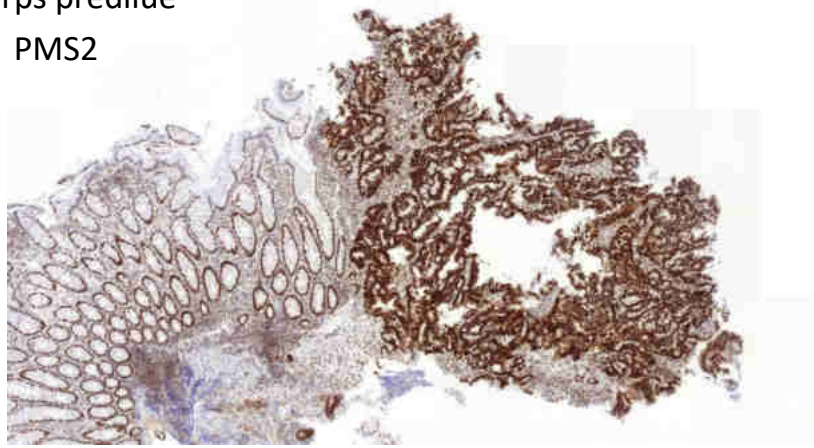
Biopsie, formol 4 %, 24 h

Automate DAKO, anticorps predilué

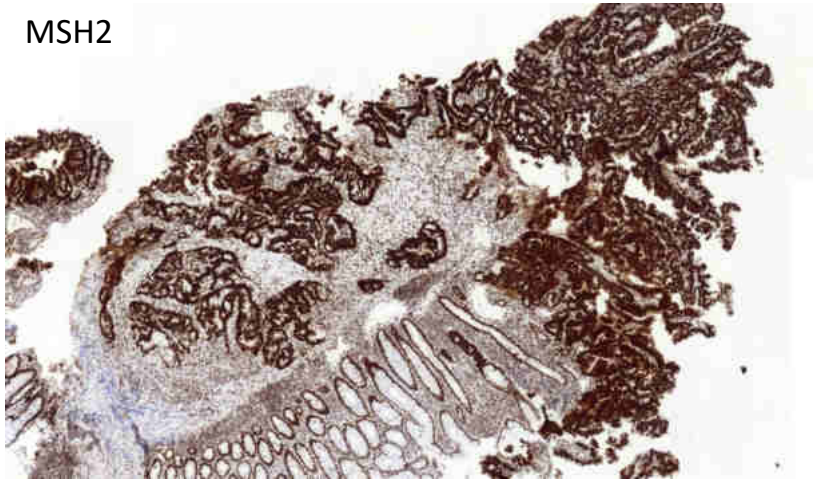
MLH1



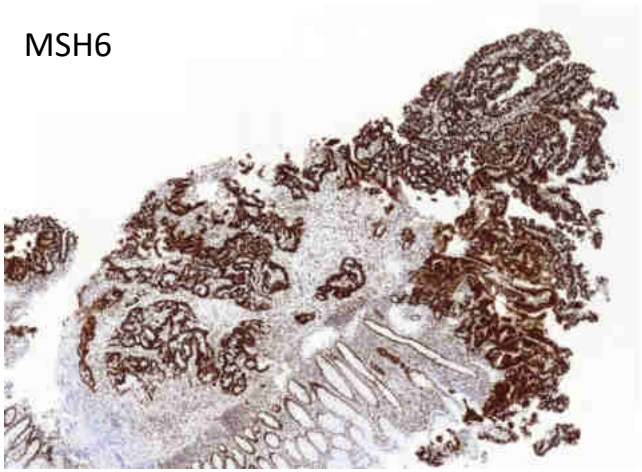
PMS2



MSH2



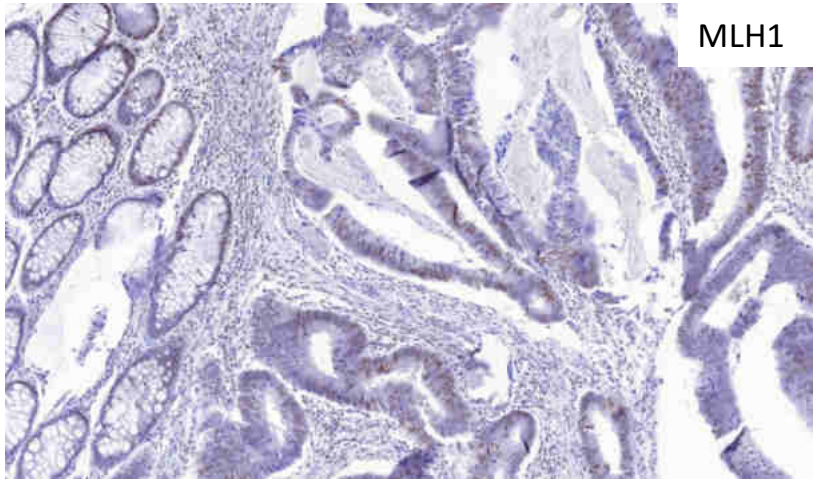
MSH6

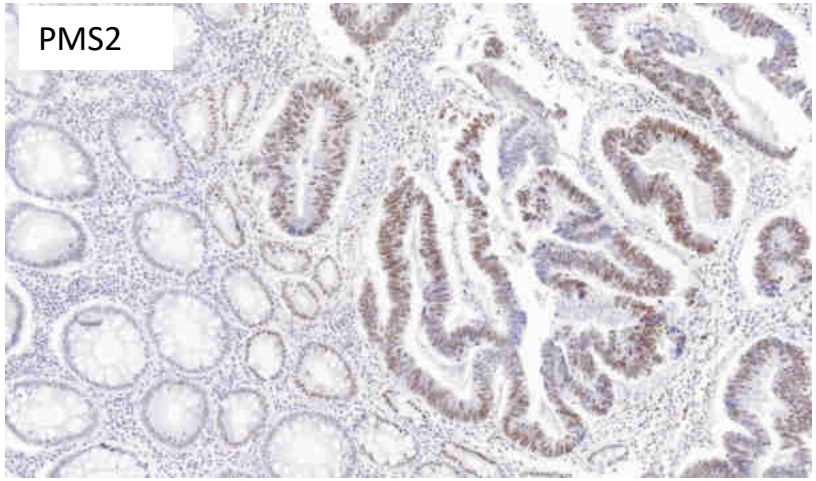


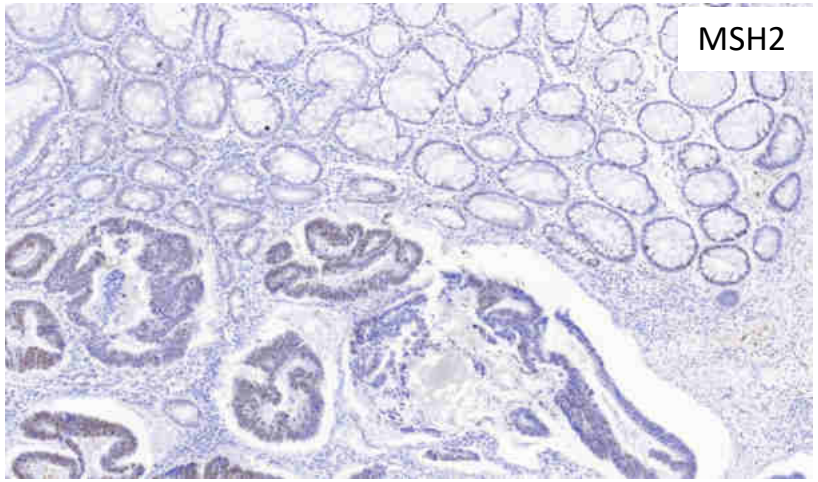
Impact de la fixation

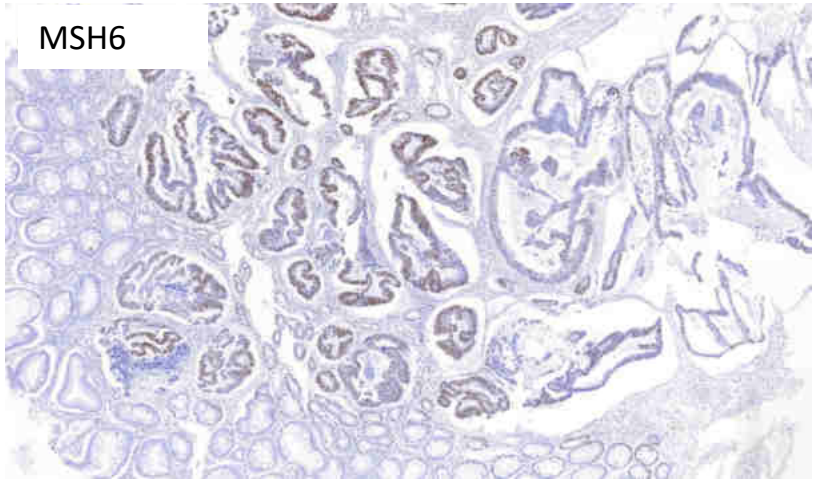
Pièce chirurgicale, fixateur inconnu formol

Même protocole que précédemment



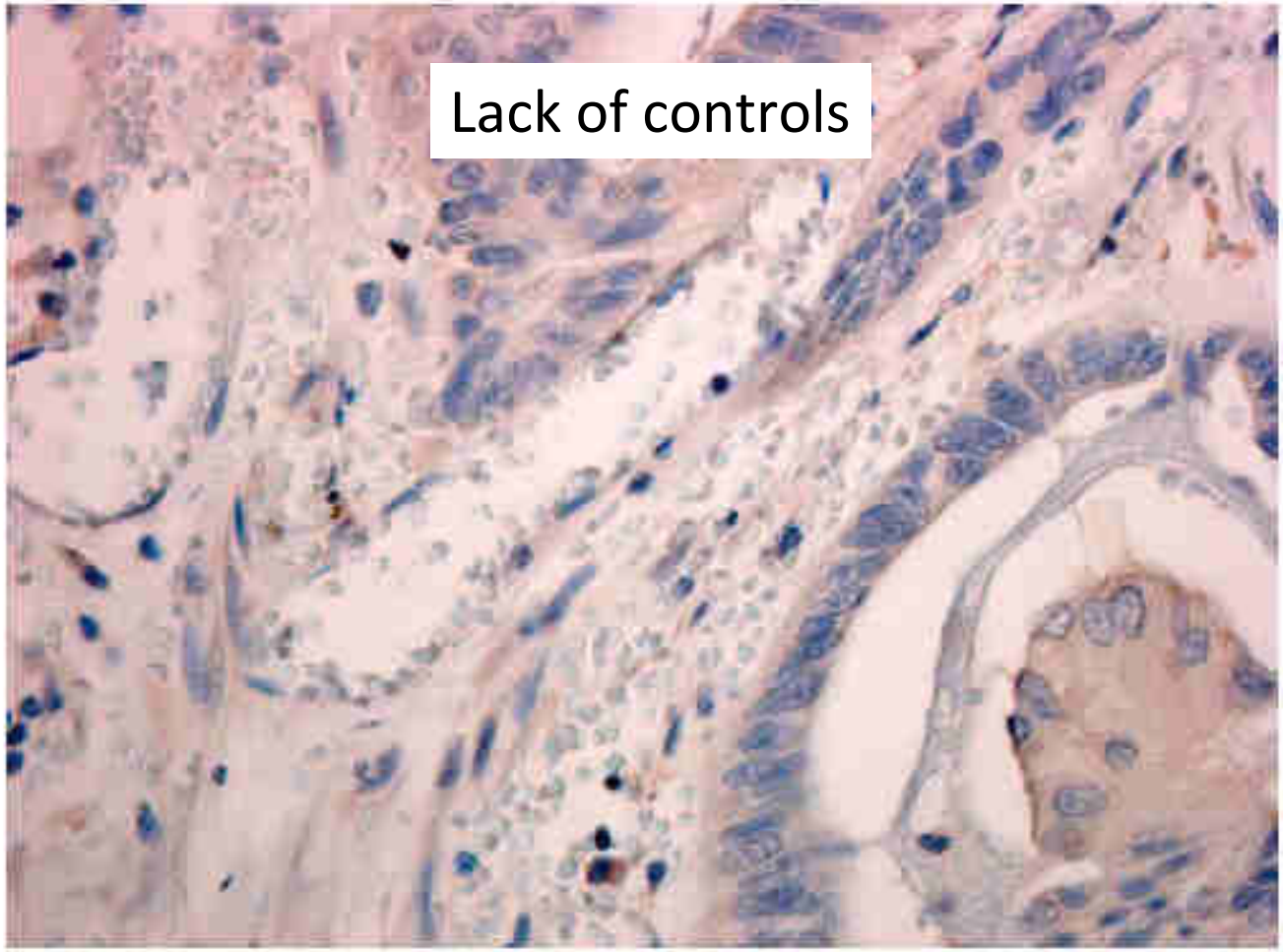






Interpretation rules

Interpretation of Immunohistochemistry for Mismatch Repair Proteins is Only Reliable in a Specialized Setting



Overbeek et al Am J Surg Pathol 2008

Testing MSI seulement en centres experts ?

Faux positifs: 9% des cas! Essentiellement erreurs d'interprétation de la PCR !

Sample number	Local assessment		Central review		Best response under ICKi
	IHC	PCR	IHC	PCR	
Prospective cohort (N = 36)					
#47	pMMR	MSI	pMMR	MSS	progression disease
#115	NE	MSI	pMMR	MSS	progression disease
#181	dMMR	NE	pMMR	MSS	progression disease
Retrospective cohort (N = 92)					
#29	pMMR	MSI	pMMR	MSS	-
#41	NE	MSI	pMMR	MSS	-
#42	NE	MSI	pMMR	MSS	-
#43	NE	MSI	pMMR	MSS	-
#46	NE	MSI	pMMR	MSS	-
#56	NE	MSI	pMMR	MSS	-
#64	pMMR	MSI	pMMR	MSS	-
#94	pMMR	MSI	pMMR	MSS	-
#106	NE	MSI	pMMR	MSS	-

→ Faire les 2 méthodes : IHC et PCR …

Cohen R et al. Abstr 573P ESMO 2018,Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii150-viii204.

Contrôle qualité, suivi

HERFrance Sein

afAQap

Suivi des facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein

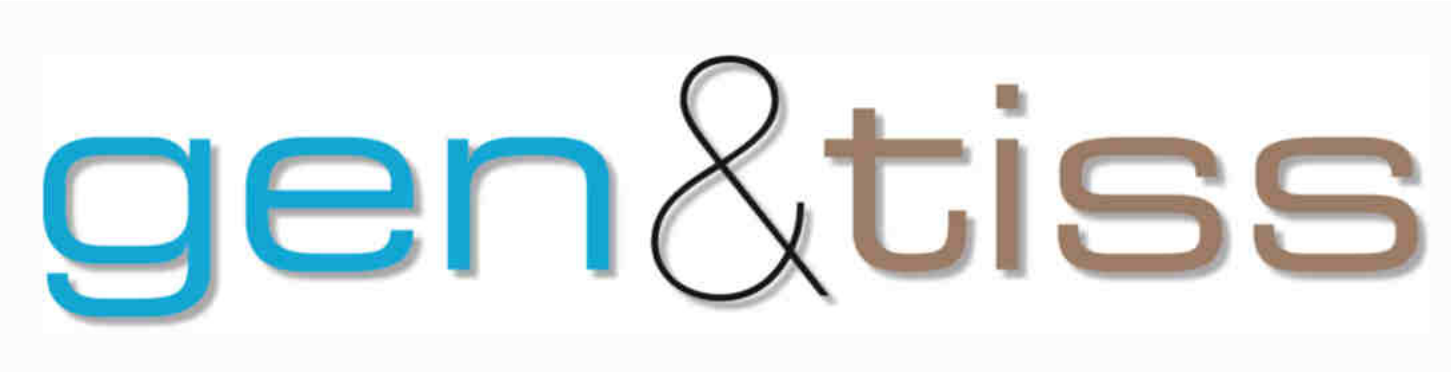
Expression /taille tumeur….

qir PDL1

Suivi des données des examens IHC de PDL1 dans le cancer du poumon

Delphine RAOUX (Toulon) et Stéphane ROSSAT (Fréjus)

Contrôle qualité, suivi



Accréditation pour laboratoire d'Anatomie Pathologique…

Delphine RAOUX (Toulon) et Stéphane ROSSAT (Fréjus)

Conclusion

Travail de connexion, travail en

Equipe médico-technique
Interface cliniciens
Structures extérieures
Contrôle qualité

Back up

Cas inexploitables (2014-2015)

Expérience Institut Cancer de Montpellier

- IHC : 2 cas inexploitables /279 (0,71%)
  - ✓1 cas provenant d'un laboratoire extérieur
  - ✓1 prélèvement très ancien >15 ans

- Biologie moléculaire : 15 cas inexploitables /279 (5,37%)
  - ✓12 cas provenant de laboratoires extérieurs (problèmes de fixation)
  - ✓3 prélèvements très anciens >15 ans

Discordance biologie-IHC (2014-2015)

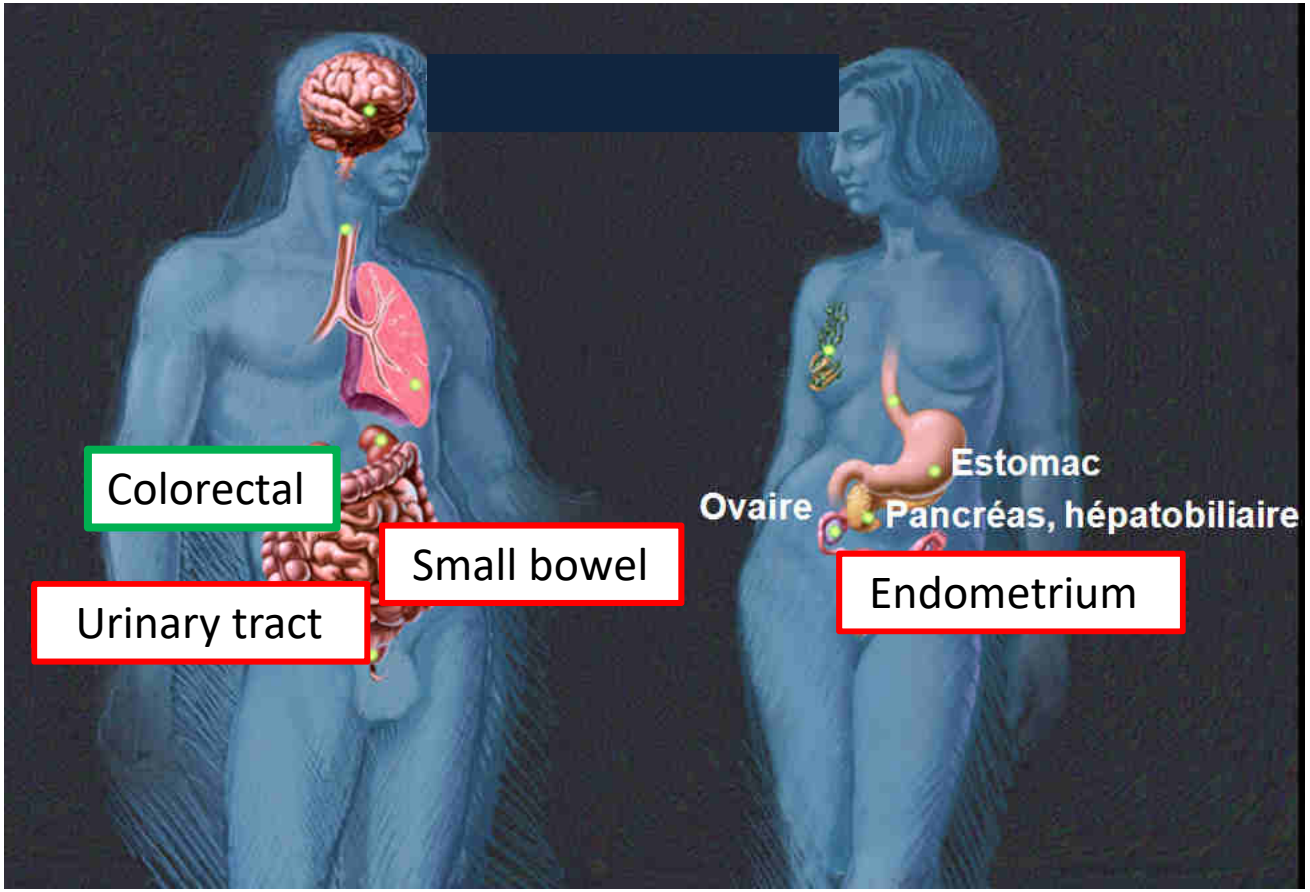
- 2 cas discordants / 279 (0,71%) :

✓ 1 colon MSS / perte d'expression MSH6

✓ 1 endomètre MSS / perte d'expression MLH1 et PMS2

Lynch syndrome screening

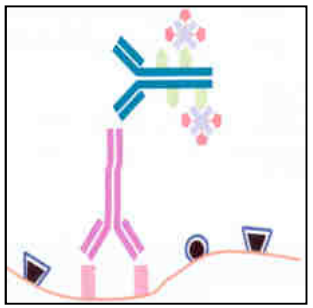
Other cancers



Lynch syndrome spectrum ~~**HNPCC: H**ereditary **N**on **P**olyposis **C**olorectal **C**ancer~~

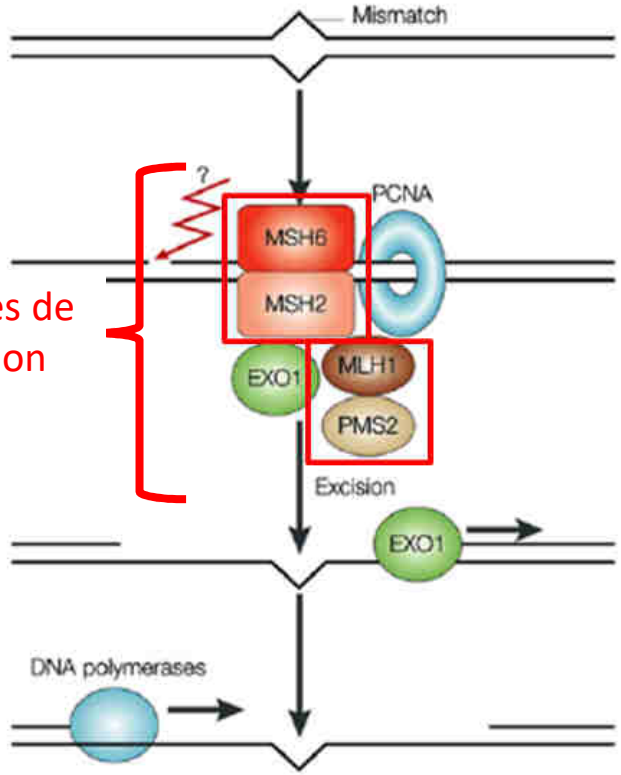
Cancer risk : 75% CCR, 50% endometrium, 15% others

Immunohistochimie



Coupes tissulaires

4 Protéines de réparation



Protéines à détecter