

**Biomarqueurs et cancer infiltrant du sein:
quoi de neuf ?**

Signatures moléculaires pronostiques

Dr Magali LACROIX-TRIKI
Pathologiste



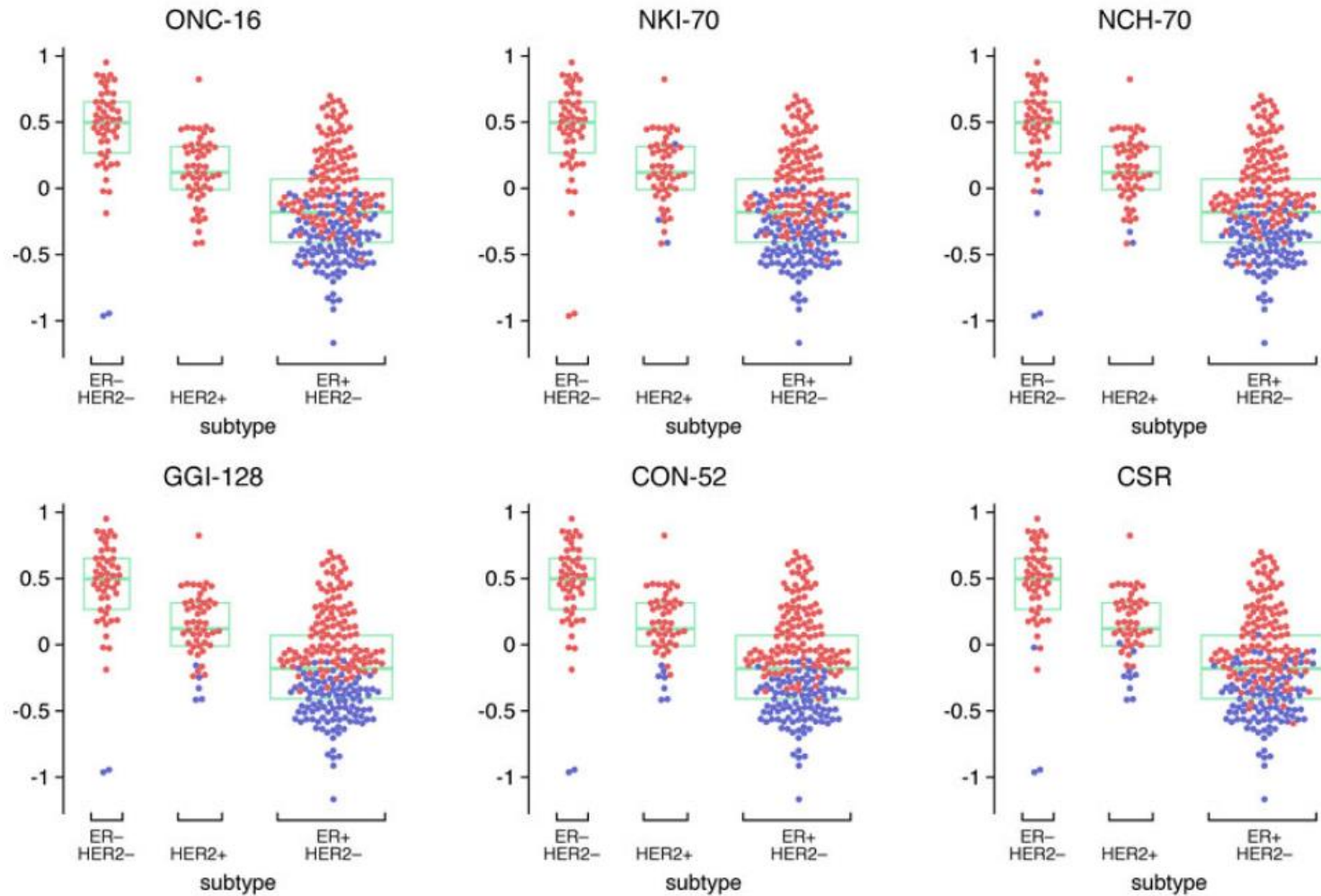
Liens d'intérêts




- Roche
- Roche diagnostics
- Myriad Genetics
- Genomic Health
- MyPL



Rappel sur les signatures moléculaires pronostiques

Indiquées dans le cancer du sein RE+ HER2-



70-gene signature	21-gene signature	PAM50 (prosigna)	Genomic grade	HOXB13:IL17BR 2-gene ratio	11-gene assay
MammaPrint™	Oncotype DX®	Prosigna	MapQuant DX	BCI	Endopredict®
(Agendia)	(Genomic health)	(Nanostring)	(Ipsogen/Haliidx)	(biotheranostics)	(Sividon)
Microarray	qRT-PCR	qRT-PCR	Microarray / qRT-PCR	RT-PCR	qRT-PCR
Centralisé 	Centralisé	Décentralisé 		Centralisée	Décentralisé 
-1 à +1	RS = 0 -100	ROR= 0 - 100		0 - 10	0-15 (EP) 0-6(Epclin)
High vs Low	High / Low / Intermediate	High / Low / Intermediate	High / Low Equivocal	High / Low / Intermediate	High vs Low
	RSPC (→validation)	Type moléculaire			
70 gènes (croissance, prolifération, angiogenèse, invasion, survie)	<i>ER, PR, BCL2, SCUBE2, Ki67, STK15, BIRC5, CCNB1, MYBL2, HER2, GRB7, MMP11, CTSL2, GSTM1, CD68, BAG1</i>	50 gènes (dont prolif) + T + pondération N	97 gènes Simplifié : <i>MYBL2, KPNA2, CDC2, CDC20</i>	<i>HOXB13, IL17BR, BUB1, CENPA, NEK2, RACGAP1, RRM2</i>	<i>DHCR7, AZGP1, MGP, STC2, BIRC5, UBE2C, RBBP8, IL6ST</i> (prolif, voie RE) + T et N
Cryo / FFPE	FFPE	FFPE	Cryo / FFPE	FFPE	FFPE
→ M+ 5 et 10ans	→ M+ 10 ans	→ M+ 10 ans	→ M+ 10 ans	→ M+ 5 et 10 ans	→ M+ 10 ans
RE+ / RE- HER2-/+	RE+ sous HT	RE+/HER2- sous HT	RE+ sous tamoxifène		RE+/HER2- sous HT
N- / N+ (1-3)	N- / N+ (1-3)	N- / N+ (1-3)			N- / N+ (1-3)
pre/post-menop.	pre/post-menop.	post-menop.			pre/post-menop.
CT adjuvante (high)	CT adjuvante et néoadjuvante (high)		HT adjuvante et CT néoadjuvante (high)	HT adj > 5 ans (high)	
MINDACT	TAILORx RxPONDER	OPTIMA UK	ASTER 70s		



Message 1

Plusieurs signatures moléculaires

- Panels de gènes/voies différents: très peu de gènes en commun (par ex seulement 3 gènes entre MammaPrint et Prosigna), mais redondance de certaines fonctions (prolifération+++)
- Certaines incluent des données cliniques (N, T)
- Techniques différentes (IHC, qRT-PCR, microarray, n-counter)
- Mise au point et validation sur des populations +/- différentes (pre/post-ménopausées, RE+/HER2- ou quel que soit le statut, N- et/ou N+, sous HT 5 ans ou non, rechute 5 ans vs 10 ans...)
- Pronostiques +/- prédictives



Quoi de neuf depuis 2018 ?



Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer

Diagnostics guidance

Published: 19 December 2018

[nice.org.uk/guidance/dg34](https://www.nice.org.uk/guidance/dg34)

1 Recommendations

1.1 EndoPredict (EPclin score), Oncotype DX Breast Recurrence Score and Prosigna are recommended as options for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with oestrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and lymph node (LN)-negative (including micrometastatic disease; see [section 5.4](#)) early breast cancer, only if:

- they have an intermediate risk of distant recurrence using a validated tool such as [PREDICT](#) or the Nottingham Prognostic Index
- information provided by the test would help them choose, with their clinician, whether or not to have adjuvant chemotherapy taking into account their preference
- the companies provide the tests to the NHS with the discounts agreed in the access proposals and
- clinicians and companies make timely, complete and linkable record-level test data available to the National Cancer Registration and Analysis Service as described in the data collection arrangements agreed with NICE (see [section 5.29](#)).

1.2 MammaPrint is not recommended for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with ER-positive, HER2-negative and LN-negative early breast cancer because it is not cost effective.

1.3 IHC4+C is not recommended for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with ER-positive, HER2-negative and LN-negative early breast cancer because the analytical validity of the test is uncertain.

- RE+ HER2- N- (pN1mi inclus)
- Risque clinico-pathologique intermédiaire

PREDICT : risque intermédiaire = bénéfice absolu à 10 ans si +CT entre 3 et 5%

https://predict.nhs.uk/tool

Home About Predict Predict Tool Contact Legal Earlier versions

Reset

Age at diagnosis
 Age must be between 25 and 85

Post Menopausal? Yes No Unknown

ER status Positive Negative

HER2 status Positive Negative Unknown

Ki-67 status Positive Negative Unknown
 Positive means more than 10%

Tumour size (mm)

Tumour grade 1 2 3

Detected by Screening Symptoms Unknown
 Detected as part of a preventive screening programme

Positive nodes

Micrometastases Yes No Unknown
 Enabled when positive nodes is zero

Treatment Options

Hormone Therapy No Yes
 Available when ER-status is positive

Chemotherapy None 2nd gen 3rd gen

Trastuzumab No Yes
 Available with chemotherapy when HER2 status is positive

Bisphosphonates No Yes
 Available for post-menopausal women

Results

Table **Curves** **Chart** **Texts** **Icons**

These results are for women who have already had surgery. This graph shows the percentage of women surviving up to 15 years. These results are based on the inputs and treatments you selected.

Treatment

Surgery only

+ Hormone therapy

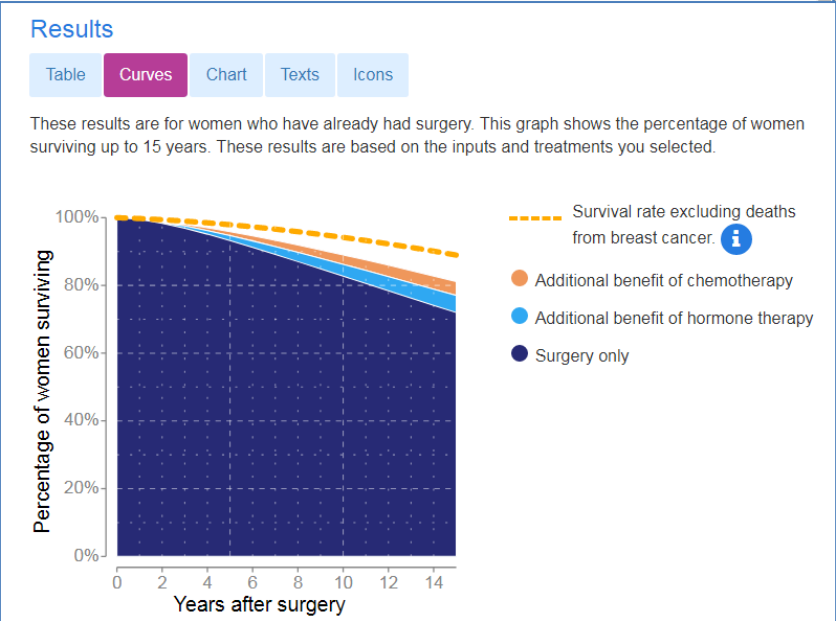
+ Chemotherapy

If death from

Show ranges?

Print

- Outil pronostique et prédictif online
- <https://predict.nhs.uk/>
- Depuis 2010, mise à jour régulière (v2)
- Aide à la décision clinique



*Candido dos Reis F et al,
Breast Cancer Res 2017*

SPECIAL ARTICLE

Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

F. Cardoso¹, S. Kyriakides², S. Ohno³, F. Penault-Llorca^{4,5}, P. Poortmans^{6,7}, I. T. Rubio⁸, S. Zackrisson⁹ & E. Senkus¹⁰, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

Gene expression profiles, such as MammaPrint (Agendia, Amsterdam, The Netherlands), Oncotype DX Recurrence Score (Genomic Health, Redwood City, CA), Prosigna (PAM 50; NanoString Technologies, Seattle, WA), Endopredict (Myriad Genetics Salt Lake City, UT) and Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA), may be used to gain additional prognostic and/or predictive information to complement pathology assessment and to predict the benefit of adjuvant ChT

LoE

- IA : MammaPrint, Oncotype DX
- IB : EndoPredict, PAM50

The choice of treatment strategy should be based on the tumour burden/location (size and location of primary tumour, number of lesions, extent of lymph node involvement) and biology (pathology, including biomarkers and gene expression), as well as the age, menopausal status, general health status and preferences of the patient [V, A].

Tests génomiques **non recommandés** si:

- Bas risque clinico-pathologique (pT1a/b grade I RE+ fort et pN0)
- Types spéciaux : papillaire encapsulé ou solide, tubuleux
- 1-3N+ avec autres facteurs de risque ou \geq pN2
- Comorbidités contre-indiquant CT



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

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

Janvier 2019

Tableau 1 : Recommandations internationales et nationales relatives aux indications de SG

Documents	Formulation des recommandations
NCCN v2.1, 2018 (41)	<p>Oncotype Dx ++ (plutôt à privilégier par rapport aux autres SG) Tumeurs RO+/HER2- pT1b à pT3, sans plus de précisions</p> <p>Si pN0 : recommandation forte Si patiente pN1mi ou N1a candidate à une CTA : recommandation faible</p>
AJCC (TNM) 8th edition ³⁶	<p>Oncotype Dx ++ (plutôt à privilégier) Chez certaines patientes sélectionnées pT1-T2 RO+/HER2- pN0</p>
Saint Gallen, 2017 (42)	<p>Oncotype Dx, Prosigna, Mammaprint, Endopredict, BCI</p> <p>Indication privilégiée : incertitude décisionnelle RO+/HER2- pT1c-pT2 (T<3cm) pN0 de grade 2 et/ou Ki67 intermédiaire (sans consensus si pN1)</p> <p>Aucune indication chez les patientes non susceptibles de recevoir une CTA ou dont l'indication de CTA est évidente</p>
European group on tumors markers (EGTM), 2017 (43)	<p>Oncotype Dx, Prosigna, Endopredict : tumeurs RO+/HER2- pN0-1</p> <p>Mammaprint : toute tumeur pN0-1 à risque clinique élevé (selon AOL modifié)</p>
ASCO, 2016/2017 (22, 44)	<p>Oncotype Dx, Prosigna, Endopredict : tumeurs RO+/HER2- pN0 (candidate à une CTA)</p> <p>Mammaprint : tumeurs RO+/HER2- pN0 et pN1 à « risque clinique élevé » (selon AOL modifié) (si information et accord de la patiente)</p>
ESMO, 2015 (45)	<p>Oncotype Dx, Mammaprint, Prosigna, Endopredict (si disponible) : tumeurs RO+/HER2- pN0-1 à risque intermédiaire</p> <p>Aucune indication en cas en dehors de cette catégorie de risque</p>
Nice/Saint Paul de Vence, 2015 (46)	<p>Aucune précision sur l'identité des SG à recommander</p> <p>Tumeurs RO+/HER2- pT1c-pT2 pN0 de grade 2</p>



Absolument non indiquées si :

- RH-, HER2+
- Bon pronostic clinico-pathologique sans indication CT

Actuellement non indiquées (attente essais) si :

- pN+ (macrométastatique)
- Mauvais pronostic clinico-pathologique avec indication CT :
 - tumeur localement avancée pT3-4 et/ou pN2-3
 - ≥ 2 critères mauvais pronostic (âge < 35/40, T > 2-3cm, grade III, pN1 macro, EVL)
 - Profil biologique agressif (grade III)

« poursuite d'une recherche pour les patientes en incertitude décisionnelle » (RIHN N537):

- « Cas équivoques à degré de prolifération intermédiaire »
 - Préférentiellement CCI-STS, RE+/HER2-
 - pT1c ou pT2, pN0 ou pN1mi
 - Grade II, prolifération intermédiaire



Conditionné à l'obligation d'un recueil exhaustif et contributif des données

NB 1: « cas complexes d'incertitude décisionnelle en rapport avec discordance clinico-histopronostique majeure »

→ nomogramme (qui reste à valider en contexte français)

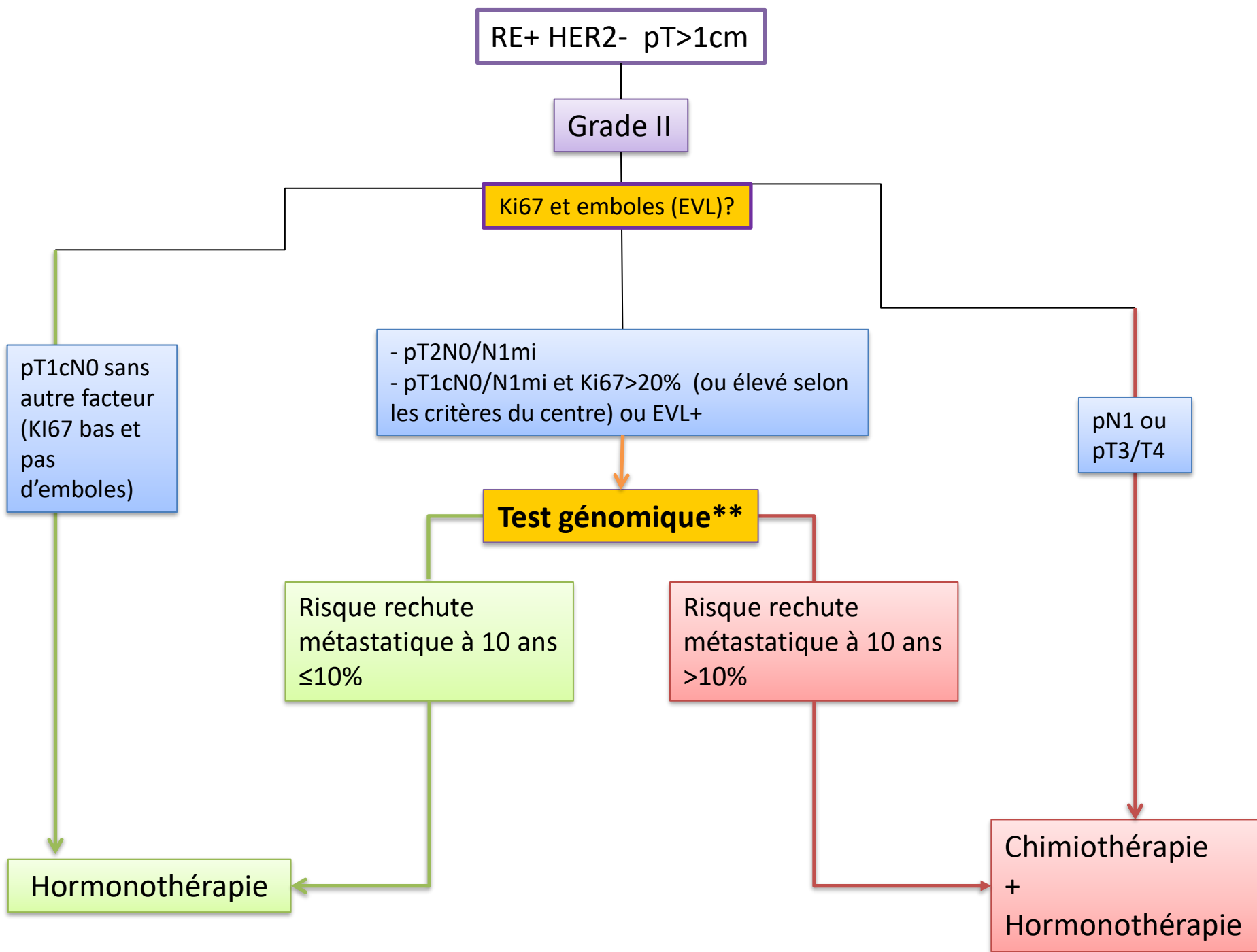
NB2: passage préalable en RCP impératif avant prescription test

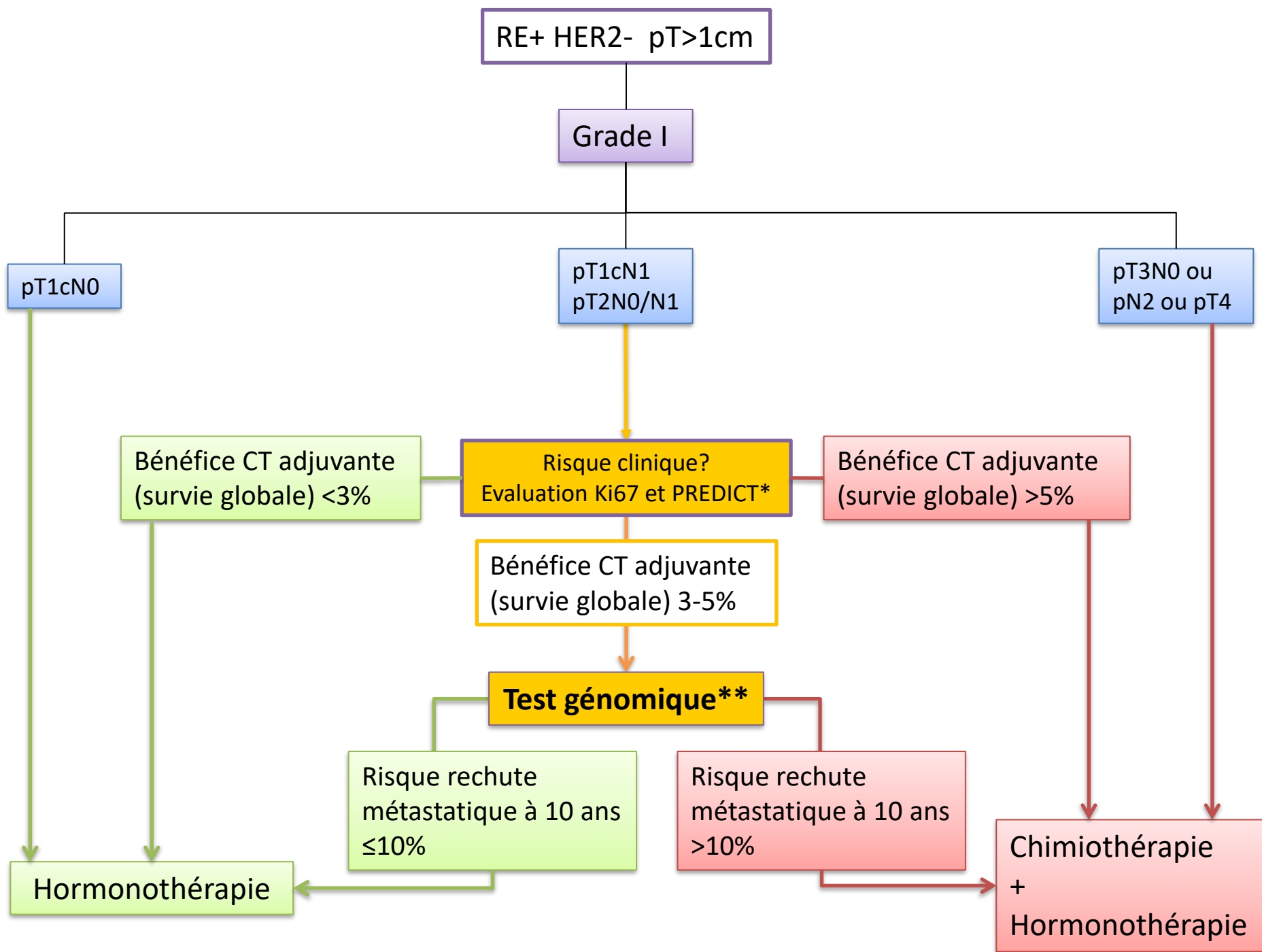
NB3: information patiente et décision partagée



Proposition d'arbres décisionnels

Référentiel REMAGUS 2019





RE+ HER2- pT>1cm

Grade III

pT1cN0

autres

Risque clinique?
(PREDICT)*

Bénéfice CT adjuvante
(survie globale) >5%

Bénéfice CT adjuvante
(survie globale) <3%

Bénéfice CT adjuvante
(survie globale) 3-5%

Test génomique**

Risque rechute
métastatique à 10 ans
≤10%

Risque rechute
métastatique à 10 ans
>10%

Hormonothérapie

Chimiothérapie
+
Hormonothérapie

*Le **risque des cas complexes** doit être évalué préférentiellement sur les critères clinico-pathologiques à l'aide d'outils décisionnels de type PREDICT (*niveau de preuve: accord d'expert*) [<https://breast.predict.nhs.uk/>] :
la décision peut alors être prise selon le bénéfice (en survie globale) de la chimiothérapie (CT) adjuvante ¹

- < 3 % : pas de test génomique, pas de CT
- entre 3 et 5% : test génomique possible, et CT si risque métastatique >10% à 10 ans
- >5% : pas de test génomique, CT adjuvante

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722>
adjuvant-chemotherap

g-tests-to-guide-
0722245

Message 2

** Pour les tests génomiques (**cas équivoques non complexes**) :

1. La prescription est effectuée dans le cadre d'une RCP
2. Le recueil des données clinico-pathologiques et moléculaires dans une base est obligatoire dans le cadre du RIHN (transmission annuelle des données exhaustives et contributives)
3. La patiente doit être informée de la réalisation du test (décision partagée); le circuit de demande est organisé de façon à rendre les résultats du test dans les meilleurs délais
4. Le présent référentiel est conforme au rapport de l'HAS

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation