

Détermination prospective du statut HER2 dans les cancers du sein opérables au diagnostic

Rapport médico-technique

Treilleux I¹, Penault-Llorca F³, Magnin D², Lasset C²

¹Service d'anatomo-pathologie – Centre Léon Bérard – Lyon

²Département de santé publique – Centre Léon Bérard – Lyon

³Service d'anatomo-pathologie – Centre Jean Perrin – Clermont-Ferrand

INTRODUCTION

Le cancer du sein touche actuellement **une femme sur 8** et **42 000 nouveaux cas** sont diagnostiqués chaque année (FRANCIM 2000).

Il est la **première cause** de décès par cancer chez la femme en France.

Le diagnostic est affirmé par **l'examen anatomopathologique** qui précise le type histologique, les marqueurs pronostiques usuels et plus récemment le **statut du récepteur HER2**.

Le récepteur HER2

Appartient à la famille du récepteur à l'EGF
Surexprimé dans 10 à 30% des cancers du sein

INTERETS

Pronostiques : baisse de la survie globale.

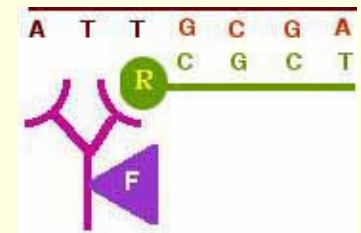
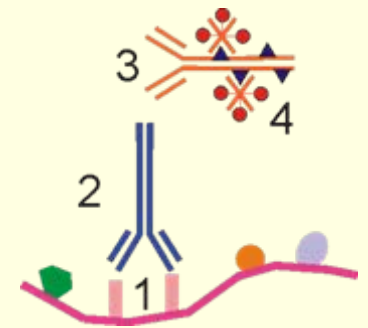
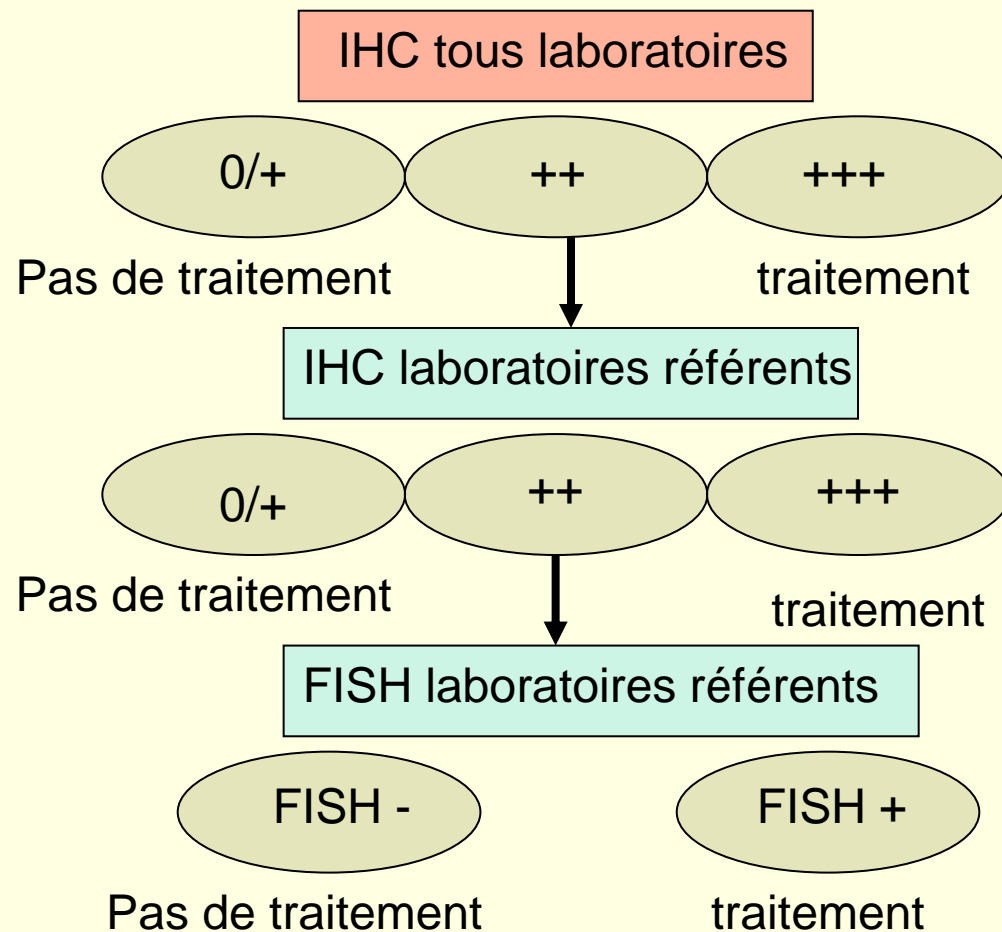
Prédictifs de la réponse au traitement : moindre efficacité de l'hormonothérapie et de certaines chimiothérapies (CMF).

Cible thérapeutique du trastuzumab (Herceptin^R)

- stade métastatique (AMM)
- adjuvant et néo-adjuvant (AMM depuis juin 06)

Mise en évidence du statut HER2

- **Immunohistochimie (IHC)** : surexpression de HER2, cotée de 0 à 3+
- **FISH** : amplification du gène HER2, seuil de positivité : 5/6 copies



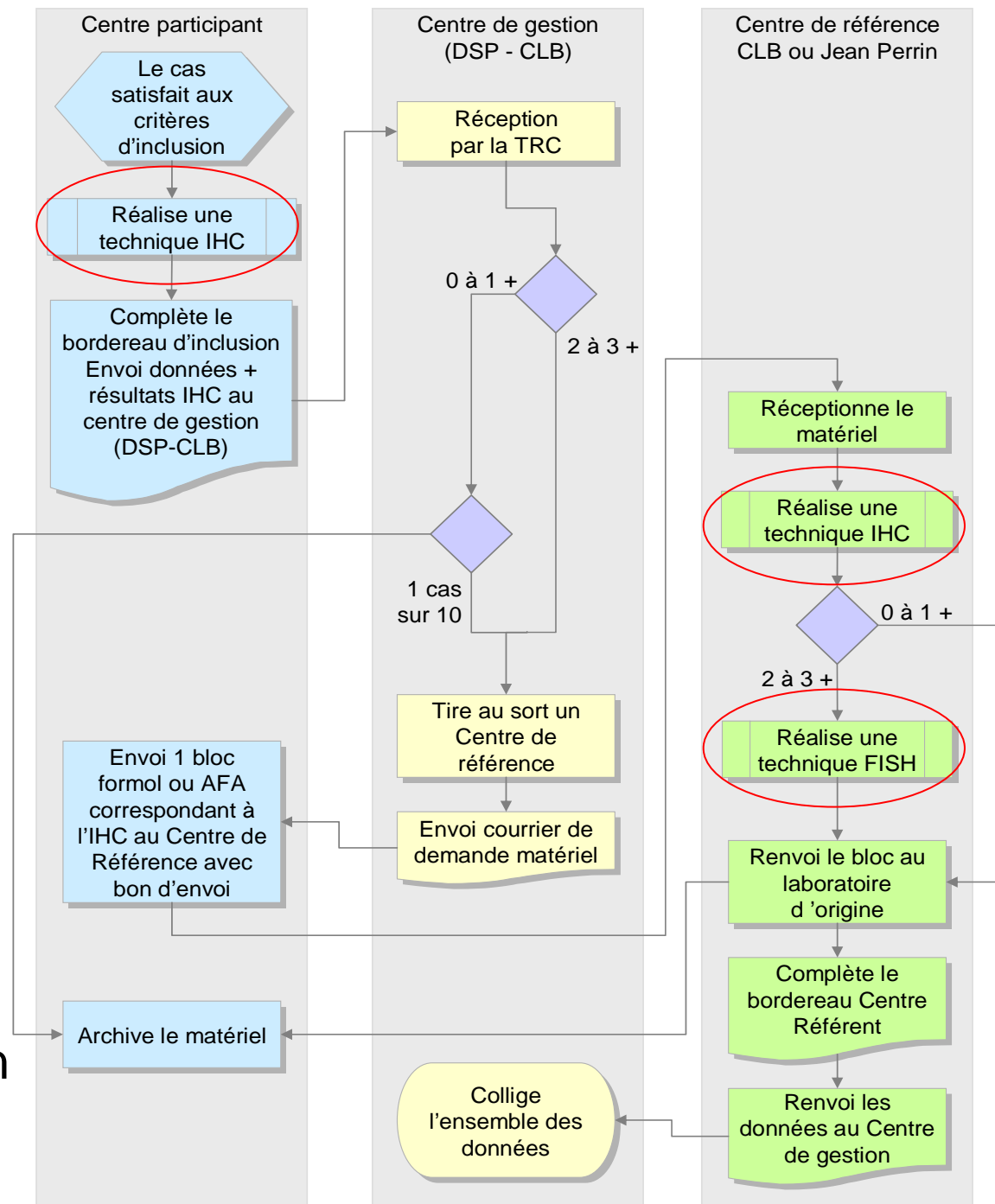
Présentation et objectifs de l'étude

Présentation de l'étude

- Participation de 8 centres dont 2 centres référents des régions Auvergne et Rhône Alpes (6 CHU + 2 CRLCC)
- Étude prospective = cancer du sein opérable; statut HER2 au diagnostic

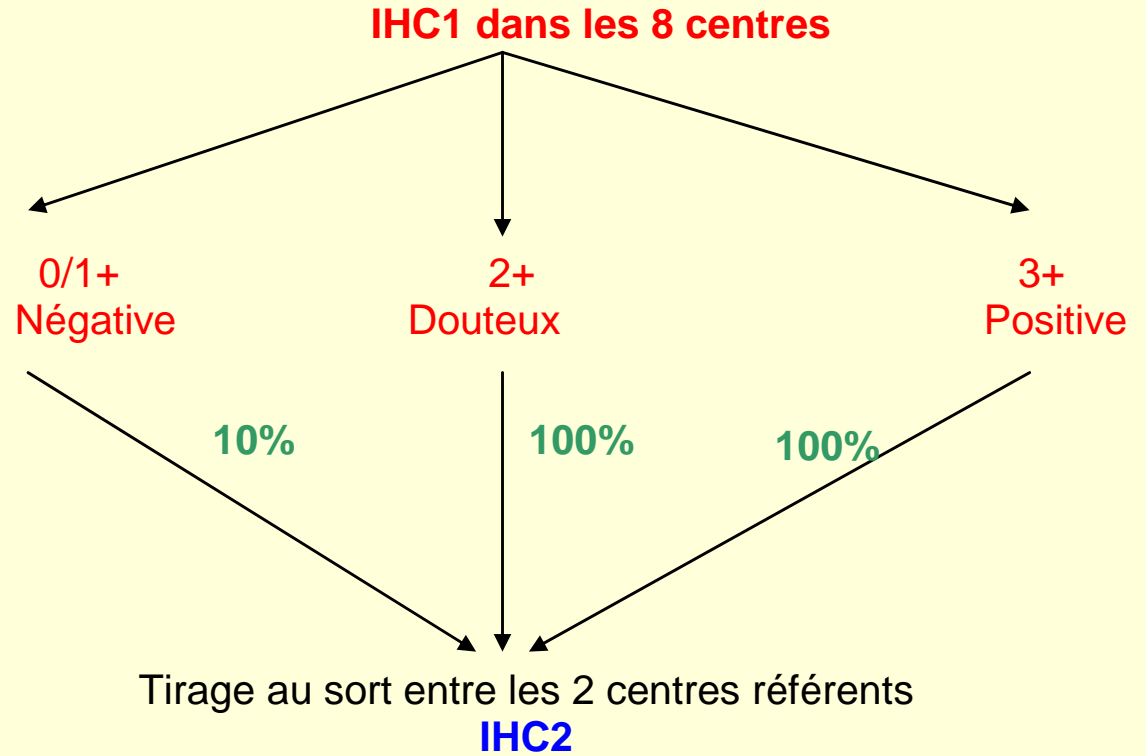
Objectifs

- Evaluer la stratégie diagnostique (performances des 2 techniques IHC / FISH)
- Améliorer la qualité de détection du statut HER2 par standardisation des techniques entre centres



Description des tests effectués

Inclusion de **2463**
patientes en 2 ans
(avril 2002/avril 2004)

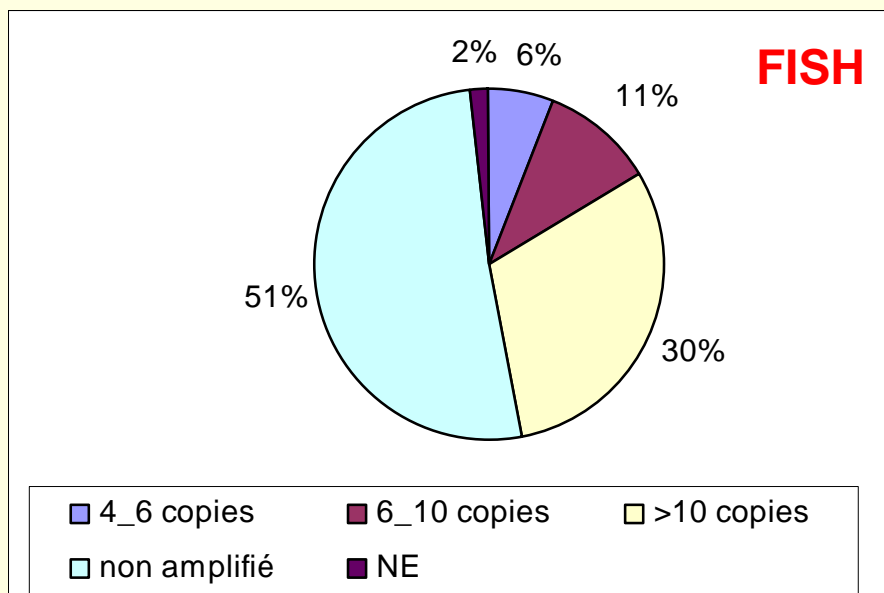
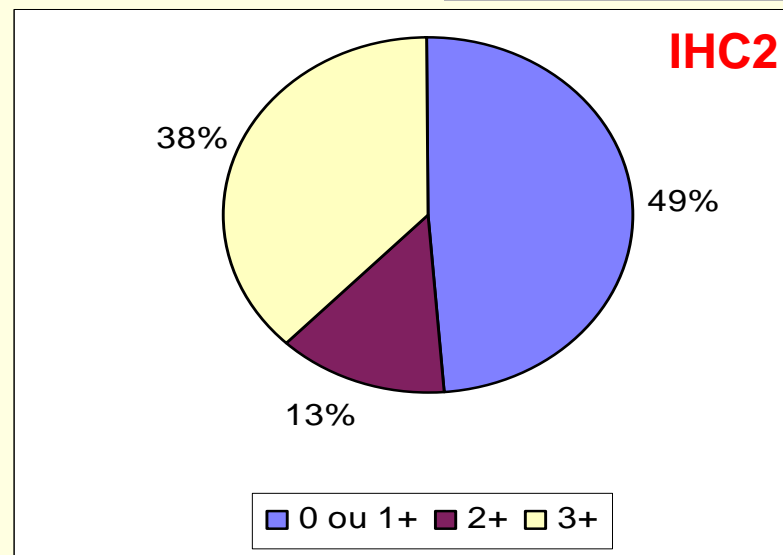
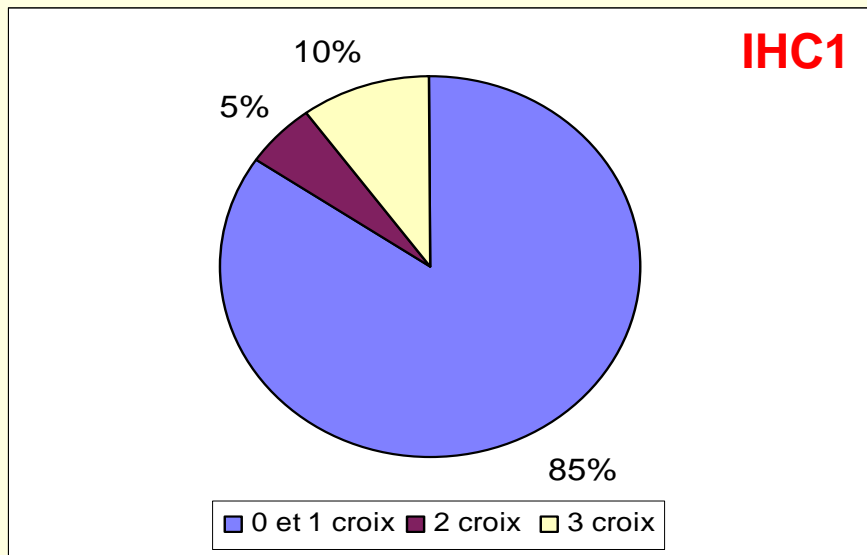


RESULTATS

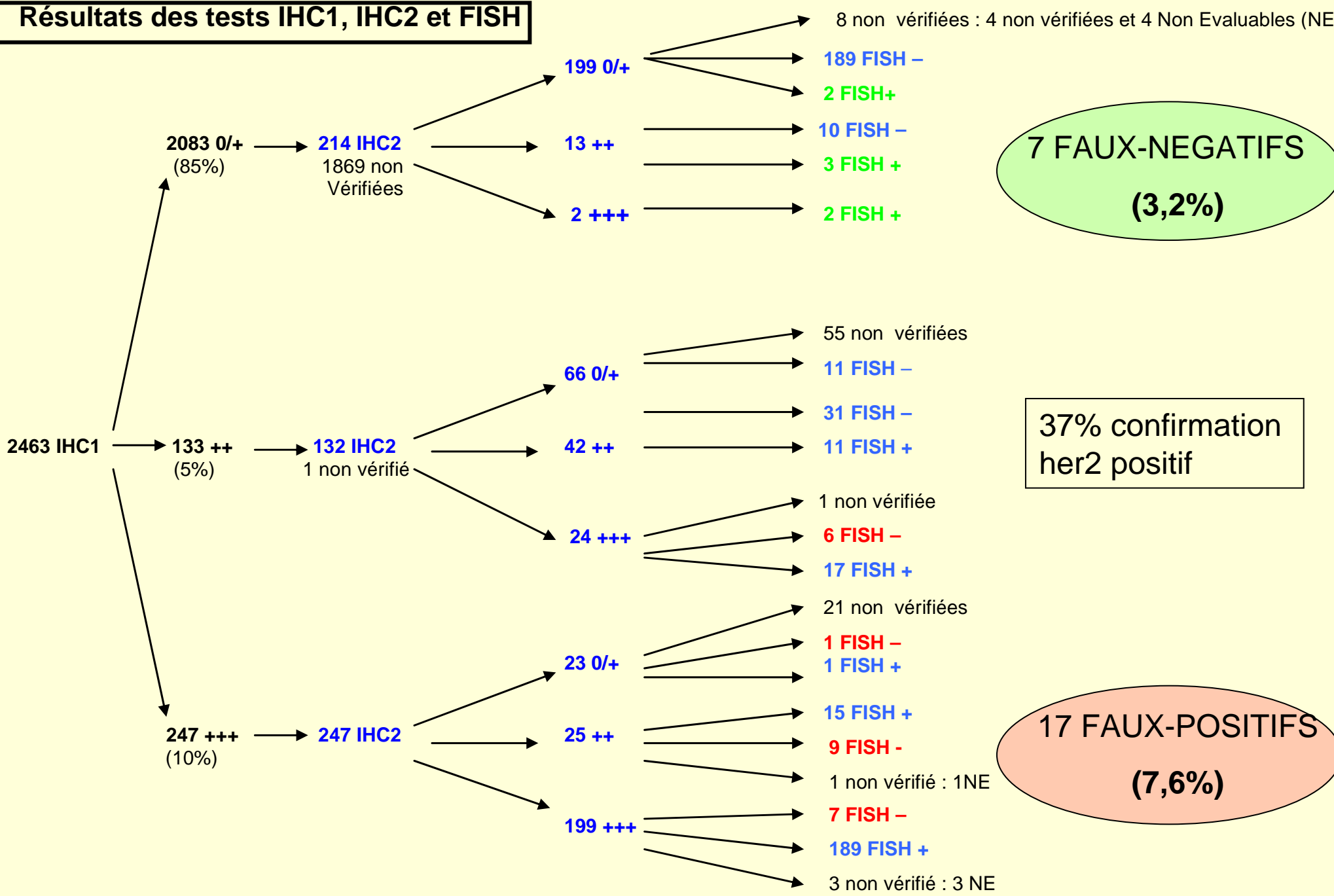
Description de la population

Variables	Effectifs (N)	Pourcentages (%)	Variables	Effectifs (N)	Pourcentages (%)
Age au diagnostic			Grade SBR		
< 50 ans	351	14,3%	SBRI	712	29%
>= 50 ans	2112	85,7%	SBR II	1014	41%
Moyenne (SD)	63 ans (12,5)		SBR III	589	24%
			SBR indéterminé	173	6%
Côté de la tumeur			Récepteurs aux estrogènes		
Droit	1176	48%	Présents	2000	81%
Gauche	1287	52%	Absents	452	18,5%
			Statut indéterminé	11	0,5%
Taille de la tumeur			Récepteurs à la progestérone		
T1	1651	67%	Présents	1580	64%
T2	690	28%	Absents	871	35,5%
T3	122	5%	Statut indéterminé	12	0,5%
Types histologiques			Statut ganglionnaire		
Canalaire commun	1900	77%	Présence	991	40,2%
Lobulaire	318	13%	Absence	1367	55,5%
Mixte	72	3%	Statut indéterminé	105	4,3%
Autres	173	7%			

Résultats IHC1, IHC2 et FISH



Résultats des tests IHC1, IHC2 et FISH



**7 FAUX-NEGATIFS
(3,2%)**

**37% confirmation
her2 positif**

**17 FAUX-POSITIFS
(7,6%)**

Concordances IHC1 et IHC2

Concordance IHC1/IHC2

IHC1	IHC2	0 ou 1+	2+	3+	Total
0 ou 1+		199 (93% des IHC1 à 0/1+)	13	2	214
2+		66	42 (32% des IHC1 à ++)	24	132
3+		23	25	199 (80,6% des IHC1 à +++)	247
Total		288	80	225	593

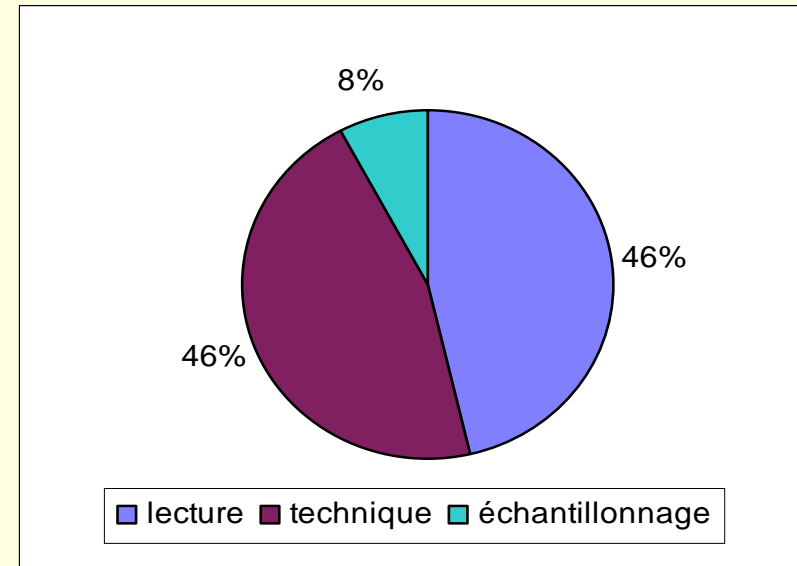
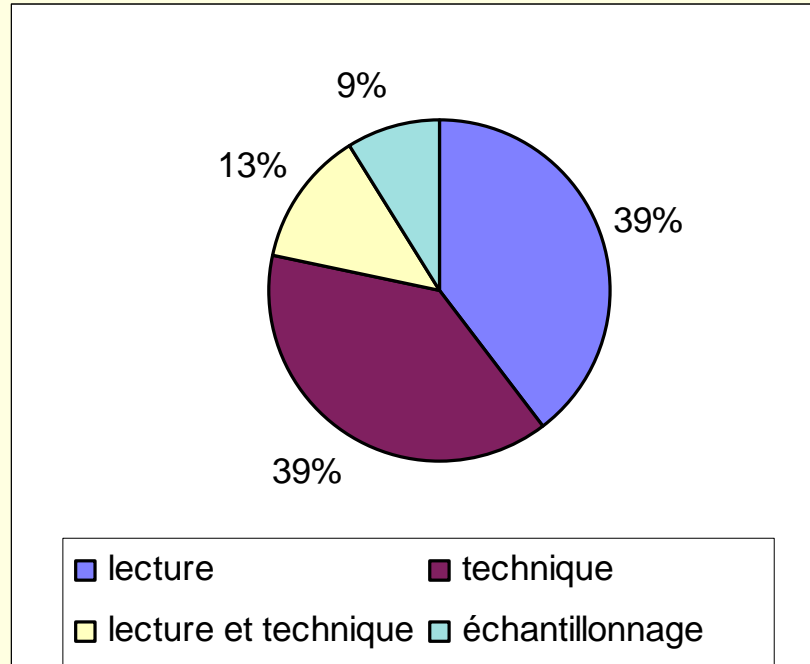
Nombre de cas concordants : 440

Taux de concordance : 74,2%

Indice Kappa : 0,6

L'IHC des laboratoires périphériques et l'IHC des laboratoires référents sont différentes

Causes des cas de discordance IHC1/IHC2



Relecture collégiale

Problème de sensibilité de la technique : non amélioré après relecture

Problème d'interprétation : amélioration du taux de concordance après relecture. Passe de 74 à 80,3%

Performances IHC1/IHC2

Performances IHC1/IHC2

seuil : 2+ considéré positif

La FISH est l'examen de référence

<u>2+ considéré comme test +</u>	Sensibilité		Spécificité	
IHC1	97,1% [95-99,2]		93,6% [92,5-94,6]	
IHC2	98,7% [97,4-100]	P=0,2	97,1% [96,4-97,8]	P<0,0001

L'IHC2 est plus **spécifique** que l'IHC1
(moins de faux positifs : 7,6% → 3,5%)

Les **sensibilités** ne sont pas différentes
(autant de faux négatifs)

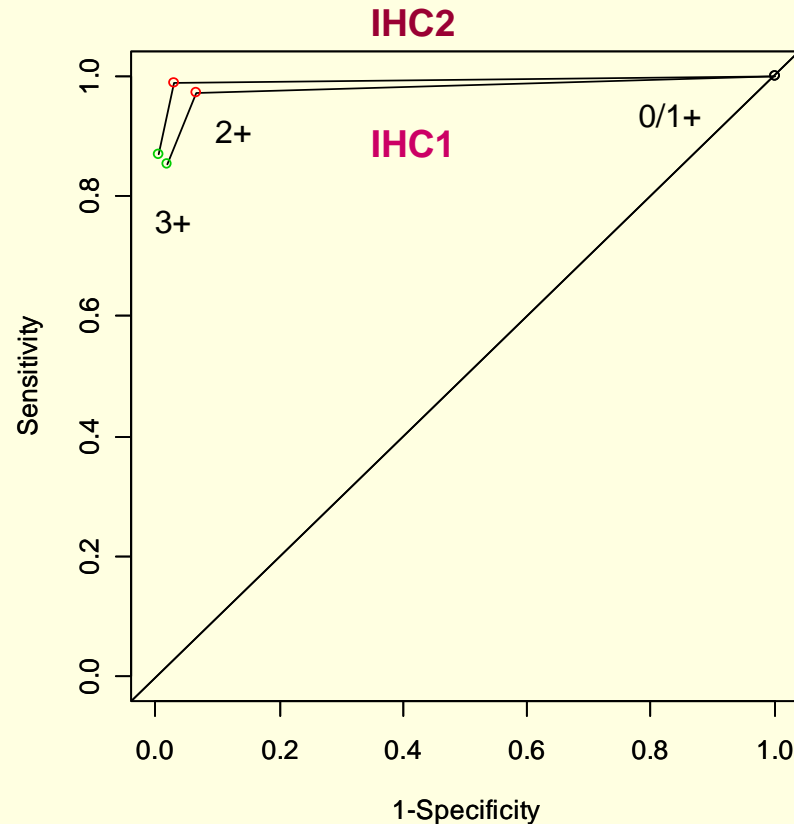
Comparaison des courbes ROC des IHC1 et IHC2

Performances de l'IHC1

Seuil	0/1+	2+	3+
Se	100	97,1	85,2
1-Sp	100	6,4	1,4

Performances de l'IHC2

Seuil	0/1+	2+	3+
Se	100	98,7	86,7
1-Sp	100	2,9	0,6



Aires Sous la Courbe

IHC1 : 0,9724 [0,961-0,9838]

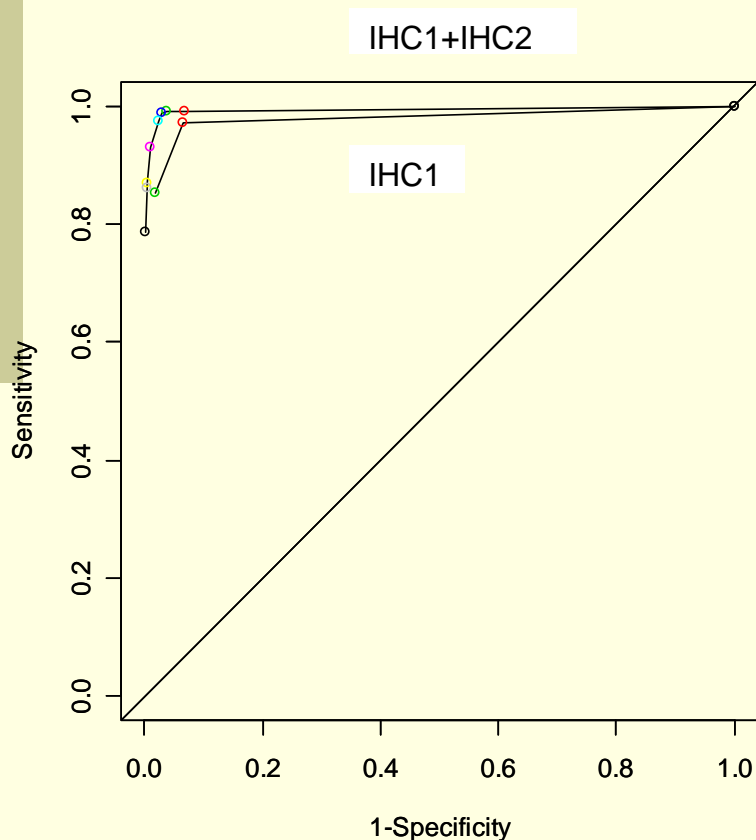
IHC2 : 0,9891 [0,9818-0,9964]

P= 0,002

L'IHC2 a donc une **valeur diagnostique supérieure** à celle de l'IHC1.

L'IHC2 apporte-t-elle davantage d'informations que l'IHC1 seule? (2)

Comparaison des deux courbes ROC correspondant à 2 stratégies diagnostiques différentes



overall.test
[1] 17.05054
overall.pvalue
[1] 3.639812e-05

La réalisation de l'IHC2 est utile en supplément de la réalisation de l'IHC1.

(Le rapport de vraisemblance et la comparaison des Aires sous la Courbe étant tous deux très significatifs)

DISCUSSION : stratégie diagnostique

Laboratoires locaux	Laboratoires de référence
<p data-bbox="459 578 750 714">IHC1</p> <ul data-bbox="196 813 1004 1328" style="list-style-type: none">- Permet un triage indispensable des 0/+ (85%) → Les FN existent- Non rattrapables par une 2ème IHC en centre référent- Non vérifiables par FISH → taux acceptable ?	<p data-bbox="1363 549 1699 785">IHC2 FISH</p> <ul data-bbox="1067 813 1978 1313" style="list-style-type: none">- Etablit le diagnostic des ++- L'IHC2 rattrape les FP des +++ → Taux diminué de moitié- Technique IHC standardisée sur la technique FISH- Masse critique (15% IHC1)

CONCLUSION

- **Une IHC** est nécessaire dans tous les laboratoires
- **Une 2ème IHC en centre référent est indispensable** pour les cas ambigus (2+) et 3+
- **La FISH est utile pour les 3+**

- **La FISH doit être réalisée dans un nombre limité de centres référents** dotés de techniques d'hybridation moléculaire, permettant la standardisation de la technique IHC / FISH et l'atteinte d'une masse critique de cas.

PERSPECTIVES

A L'AVENIR

- Une **FISH pour les 3+** évitent tout faux positif
→ Réalisable mais coût supplémentaire ?
- Alternative : modification de la cotation IHC (semi-quantitatif → dichotomique) en **cas certains** (0/+ et +++) et **incertains** (++/+++) par les laboratoires locaux; puis relecture des incertains en centre référents (hétérogénéité actuelle du groupe +++)



REFERENCES

- **Slamon, D. J., et al .** 1989. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* **244**:707-712.
- **Dittadi, R., et al.** 1993. Comparison between western blotting, immunohistochemical and ELISA assay for p185neu quantitation in breast cancer specimens. *Anticancer Res.* **13**:1821-1824.
- **Zhou XH, et al.** *Statistical Methods in Diagnostic Medicine.* Ed Wiley Series in Probability and Statistics, New York, 2002.
- **Press, M. and al,** 2005. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin.Cancer Res.* **11**:6598-6607.