

Ki-67 : le retour

Ki-67 is coming back

J.P. Bellocq*, E. Luporsi**

La SFSPM a engagé en 2010 une réflexion sur le marqueur de prolifération Ki-67 en vue d'optimiser les indications de chimiothérapie pour les cancers RE+ et HER2- (luminaux). Ce travail s'inscrit dans la suite de l'évaluation des biomarqueurs réalisée en collaboration avec l'INCa en 2009.

La prolifération est un des paramètres clés du profil tumoral. Le grade génomique ainsi que les signatures moléculaires (Oncotype DX™, Mammaprint®) ont réactivé l'intérêt de Ki-67, qui est facilement utilisable, peu onéreux et accessible à tout laboratoire d'anatomie pathologique. Un groupe d'experts⁽¹⁾ a travaillé d'avril à octobre 2010 selon la méthodologie LOE (1) et REMARK (2) et les résultats ont été présentés lors du congrès annuel de la société le 4 novembre dernier à Strasbourg. Les conclusions ont été les suivantes :

► La valeur pronostique est établie et de niveau d'utilité clinique (LOE IB). Elle est modeste mais constante sur la survie sans maladie avec un RR de 1,76 [1,56-1,98] (3). À titre indicatif, les RR des valeurs pronostiques d'autres facteurs établis sont les suivants : récepteurs à estrogènes (RE) : 2,2 [1,6-3,0] (4), HER2 : 1,55 [1,23-1,96] (5), uPA (N-) : 3,42 [2,68-4,37] (6), grade (3 versus 1) : 1,6 [1,3-2,0] (7), N : 1,5 [1,4-1,7] (7).

► Il n'y a pas de valeur prédictive prouvée pour la chimiothérapie adjuvante. Ki-67 sert néan-

moins à affiner le regroupement des tumeurs selon leur pronostic, ce qui peut les rendre éligibles ou non éligibles pour une chimiothérapie.

► Une démarche de standardisation technique pour la détermination du statut de Ki-67 a été engagée en anatomie pathologique. Le travail coordonné par l'AFAQAP (Association française d'assurance qualité en anatomie pathologique) a pour objectif l'élaboration d'un référentiel (actuellement inexistant en France et à l'international) renforçant la pertinence du biomarqueur.

► Un projet de type PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) national pourrait apporter des réponses aux interrogations suivantes :

- l'impact du *hot spot* par rapport à l'ensemble de la surface tumorale sur la valeur pronostique de Ki-67 ;
- la pertinence d'un niveau du seuil à 20 %, le plus fréquemment utilisé, pour séparer les tumeurs de bon ou mauvais pronostic ;
- l'intérêt d'un seuil unique par rapport à deux seuils dans cette hiérarchisation. ■

* Département de pathologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg. www.afaqap.org

** Centre d'investigation clinique de cancérologie, CHU, centre Alexis-Vautrin, Nancy.

1. Groupe de travail : Fabrice André (institut Gustave-Roussy, Villejuif), Laurent Arnould (centre Georges-François-Leclerc, Dijon), Jean-Pierre Bellocq (coordonnateur, CHU, Strasbourg), Étienne Brain (centre René-Huguenin-institut Curie, Paris), Krishna Clough (institut du sein, Paris), Hubert Crouet (centre François-Baclesse, Caen), Caroline Egele (CHU, Strasbourg), Pierre Fumoleau (centre Georges-François-Leclerc, Dijon), Anne Gompel (Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris), Margaret Haugh (méthodologiste, Lyon), Jocelyne Jacquemier (institut Paoli-Calmettes, Marseille), Jean-Pierre Lefranc (Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris), Elisabeth Luporsi (co-coordonnatrice, centre Alexis-Vautrin-CHU, Nancy), Carole Mathelin (CHU, Strasbourg), Frédérique Penault-Llorca (centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand), Bruno Poulet (cabinet d'anatomie et de cytologie pathologiques, Paris), Nicolas Rouyer (cabinet d'anatomie et de cytologie pathologiques, Nice), Brigitte Sigal (institut Curie, Paris), Daniel Serin (clinique Sainte Catherine, Avignon), Marc Spielmann (institut Gustave-Roussy, Villejuif), Frédérique Spyrtos (centre René-Huguenin-institut Curie, Paris), Nicole Tubiana-Mathieu (CHU, Limoges).

Références bibliographiques

1. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1446-52.
2. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting REcommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer* 2005;93:387-91.
3. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a

systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008;17:323-34.
4. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008;10(4):R65.
5. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term

survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7(5):e1000279.
6. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:116-28.
7. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3153-8. *Epub* 2008 May 19.

Les experts européens accueillis aux 32^{es} Journées de la SFSPM à Strasbourg

European experts accomodated in Strasbourg

Les experts européens radio-physiciens (EUREF)

► Nous avons accueilli à Strasbourg lors de notre congrès annuel la réunion des experts européens radio-physiciens, en charge des protocoles de contrôle qualité des appareils de mammographie et des nouvelles technologies numériques. Ce groupe "EUREF", en relation avec la Commission européenne, définit les critères d'acceptabilité des différents matériels utilisés dans les programmes de dépistage du cancer du sein. Il comprend 7 experts physiciens qui se réunissent 3 à 4 fois par an dans une ville d'Europe pour échanger des données (Royaume-Uni, Italie, Pays-Bas, Allemagne, France, Belgique).

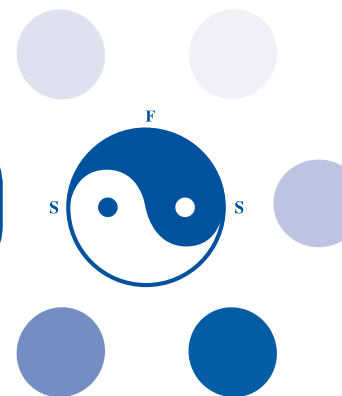
► Cette réunion a permis de faire le point sur les modalités d'implantation des mammographes numériques en Europe. La France utilise 70 % de systèmes numériques depuis 2009, suite à l'acceptation de ces appareils dans le dépistage organisé en avril 2008. Nous comptons 70 % de systèmes à plaques (CR) et 30 % de systèmes plein champ (DR). Les premiers résultats français montrent des différences entre les deux systèmes sur la dose délivrée et la qualité de l'image (taux de détection des cancers).

La majorité des pays européens a favorisé plutôt l'acquisition de DR, en particulier dans les systèmes centralisés où les appareils sont moins nombreux. Les normes d'acceptabilité ont été réévaluées en 2010 par le groupe de l'EUREF et l'application de ces nouvelles normes va entraîner un changement de technologie pour de nombreux appareils CR qui ne répondront pas aux nouvelles normes, en particulier en France. Chaque pays a présenté l'état de son parc, mais la

France est le seul pays à pouvoir donner des résultats par type de marque sur de hauts volumes. Ces échanges internationaux ont été très fructueux et ont aidé à mieux connaître la gestion du changement de technologie selon les pays. Nous espérons pouvoir reconduire ces rencontres l'année prochaine à Marseille.

Les membres de l'European working group for breast screening pathology (EWGBSP)

Les 32^{es} journées de la SFSPM à Strasbourg ont été l'occasion d'inviter les membres de l'European working group for breast screening pathology (EWGBSP). Ce groupe, créé en 1995, est actuellement composé d'une trentaine de pathologistes provenant de l'ensemble des pays européens impliqués dans un dépistage organisé du cancer du sein. Il est à la base de travaux scientifiques et, en liaison avec la Commission européenne, il élabore des recommandations de bonnes pratiques et des stratégies de formation et de diffusion de l'information. Les réunions de l'EWGBSP sont biennuelles. Un rapprochement régulier avec la SFSPM permettrait une fois l'an la mise en synergie des travaux de ce groupe monospécialité mais multinational avec ceux de la SFSPM, nationale mais multispécialité. Le groupe s'est penché à Strasbourg sur la problématique des biomarqueurs utilisables pour guider les indications thérapeutiques, dont Ki-67. Il est prévu de le rencontrer à nouveau l'an prochain à Marseille dans le cadre des 33^{es} journées de la Société sur le thème du surdiagnostic en anatomie pathologique et du surtraitement. ■



Lauréats des posters primés par la SFSPM lors des 32^{es} Journées à Strasbourg du 3 au 5 novembre 2010

► **H. Guendouz, W. Chetibi, A. Abdelouahab, A. Bendib** pour leur poster intitulé : "Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas". (Service de sénologie Pierre-et-Marie-Curie, Alger). Il s'agit d'une étude très détaillée des caractéristiques cliniques et histopathologiques des lésions et de leurs modalités de traitement chez 612 femmes de moins de 35 ans traitées entre 1995 et 2004 en Algérie. Une évaluation précise de la survie et des rechutes en fonction des facteurs pronostics habituels est présentée.

► **M. Durier¹, E. Fondrinier², Ph. Dorangeon³, R. Fauvet⁴, K. Bassot¹, N. Gavillon¹, C. Coutant⁵, O. Graesslin¹** pour leur poster intitulé : "Envahissement des ganglions non sentinelles en cas de ganglion sentinelle métastatique dans le cancer du sein : application et validation rétrospectives des modèles prédictifs sur une population régionale". (1. Service de gynécologie obstétrique, CHU de Reims. 2. Institut Jean-Godinot, CRLCC, Reims. 3. Clinique Courlancy, Reims. 4. Maternité Camille-Desmoulins, CHU d'Amiens. 5. Hôpital Tenon, AP-HP, Paris).

Il s'agit d'une évaluation de 150 cas de ganglions sentinelles positifs (pour des lésions infracliniques ou T1) et d'une prédiction du risque d'envahisse-

ment complémentaire au curage en fonction des nomogrammes existants.

► **C. Peugniez¹, S. Fantoni², A. Leroyer², J. Skrzypczak², M. Duprey², J. Bonnetterre¹ et ³** pour leur poster intitulé : "Reprise du travail après un cancer du sein : étude chez 273 patientes". (1. Centre Oscar-Lambret, Lille. 2. CHRU de Lille. 3. Université Lille-Nord-de-France, Lille).

Cette étude incluant 273 femmes traitées pour un cancer du sein évalue les possibilités, les modalités et les délais de reprise du travail en fonction de l'âge, les modalités d'un traitement chirurgical ou adjuvant, ainsi que certains facteurs psychologiques.

► **F. Tellier¹ et ², R. Rasata¹, H. Simon², R. Chabrier¹, J. Steibel¹, J.F. Rodier³, R. Poulet¹** pour leur poster sur : "Détection du ganglion sentinelle par méthode optique : utilisation des photons diffusés". (1. Laboratoire d'imagerie et de neurosciences cognitives, FRE 3285, université de Strasbourg/CNRS. 2. Eurorad Eckbolsheim. 3. CRLCC Paul-Strauss, Strasbourg).

Évaluation préliminaire d'un nouvel appareillage de détection du ganglion sentinelle par lecture optique sur différents modèles ; démonstration du développement d'une sonde multimodale aux applications potentiellement très intéressantes. ■



Le programme des 33^{es} Journées de la SFSPM à Marseille du 9 au 11 novembre 2011

À chaque étape de la prise en charge des cancers du sein, à vouloir trop bien faire, il est possible que l'on en fasse trop.

On sait que les progrès du dépistage, des traitements locaux et généraux ont permis d'obtenir une baisse de la mortalité. Toutefois, les nouvelles techniques d'imagerie ont mis à jour des lésions de nature ambiguë dont l'évolution vers un cancer est incertaine. Le doute évolutif et le principe de précaution peuvent alors induire des traitements excessifs. Ce principe de "sécurité" prévaut aussi pour les traitements généraux parfois prescrits pour des cancers de très bon pronostic ou systématiquement associés alors que leurs bénéfices réels sont encore insuffisamment évalués et leurs effets délétères trop peu évoqués.

Entre surdiagnostic et surtraitement et le risque d'une prise en charge incomplète, il nous faut trouver de nouveaux équilibres pour nos patientes, en toute indépendance.

Le premier jour du congrès, nous aborderons les thèmes du dépistage et les polémiques épidémiologiques. Le lendemain sera consacré aux lésions de bon pronostic, des hyperplasies et des cancers in situ aux cancers de pronostic intermédiaire et les aspects médico-légaux. Les ateliers habituels en avant-congrès seront en relation avec les mêmes thématiques. Le programme de notre congrès est ambitieux mais il est vraiment au cœur de l'actualité.

Nous espérons vous y retrouver toujours plus nombreux. ■



Organisateurs :
Brigitte Seradour, Pascal Bonnier,
Jocelyne Jacquemier.

Contact congrès SFSPM :
sfspm.michele.peter@free.fr

Secrétariat scientifique :
b.seradour.sfspm@arcades-
depistages.com

Inscription/hébergement :
Com&Co SARL.
lvailat@comnco.com