

Enjeux de la personnalisation du dépistage du cancer du sein, outils d'estimation des risques

Suzette Delalogue

LIENS D INTERET

* Uniquement institutionnels

	Consulting/ expert	Speaker/ conferences	Research grants /clinical trials	US Conference travel	Stock options- patents
Astra Zeneca	X *	X*	X*	X	
BMS	X*		X*		
Daichi			X*		
Eisei		X*			
GE			X*		
Lilly	X*		X*		
MSD			X*		
Novartis	X*	X*	X*		
Pfizer	X*	X*	X*	X	
Puma	X*	X*	X*		
Roche	X*	X*	X*	X	
Sanofi	X*		X*		

Vers une prevention de precision et une interception des cancers

Identifier les risques individuels de cancer en population générale

Proposer des interventions spécifiques au niveau et type de risque

Interception du cancer

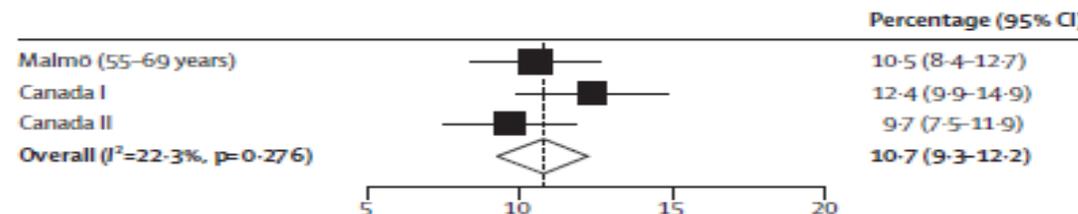
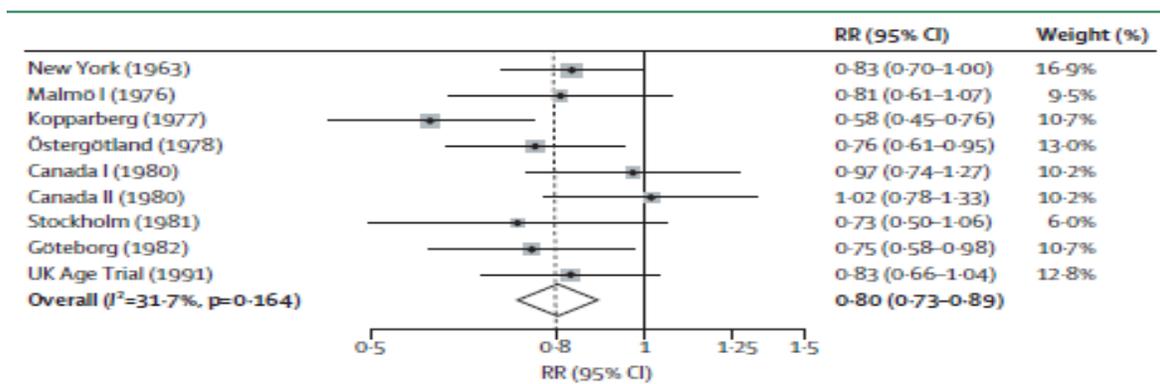
Plan

1. Rationnel et données pour un dépistage stratifié sur le risque individuel
2. Peut-on estimer de façon fiable le risque individuel de cancer aujourd'hui
3. Besoin d'une preuve de concept prospective : MyPeBS

Plan

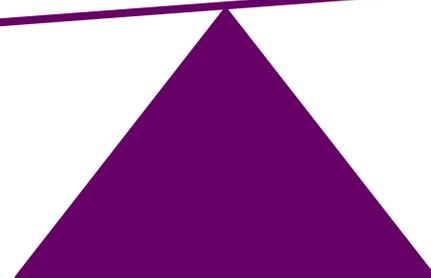
- 1. Rationnel et données pour un dépistage stratifié sur le risque individuel**
2. Peut-on estimer de façon fiable le risque individuel de cancer aujourd'hui
3. Besoin d'une preuve de concept prospective :
MyPeBS

Le rapport bénéfice-risque du dépistage du cancer du sein est controversé



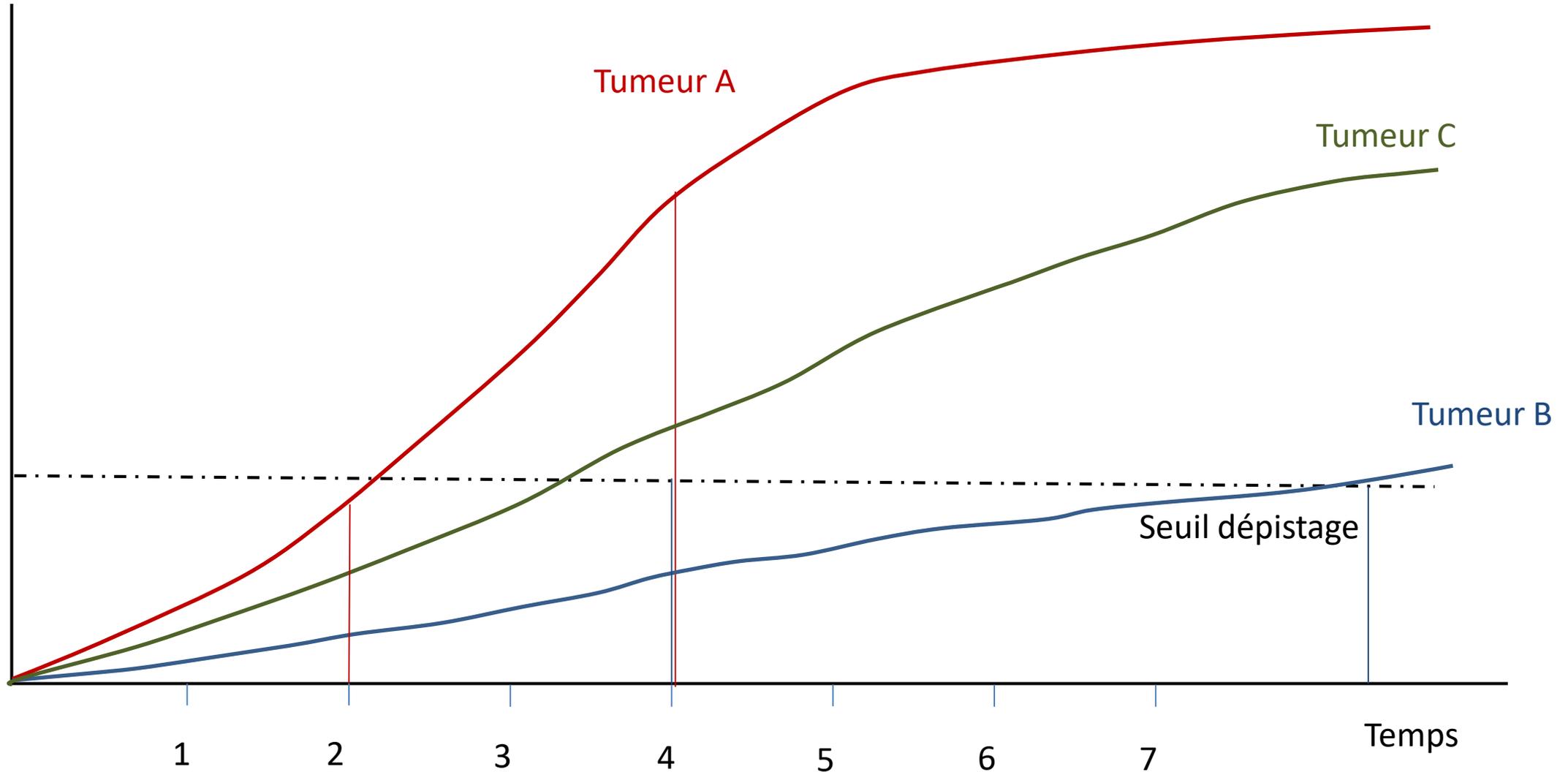
Bénéfices
 (survie spécifique,
 stades limités,
 moins de
 mastectomies,
 moins de chimio)

Risques
 (sensibilité limitée,
 surdiagnostics,
 surtraitements, faux
 positifs, irradiation...)



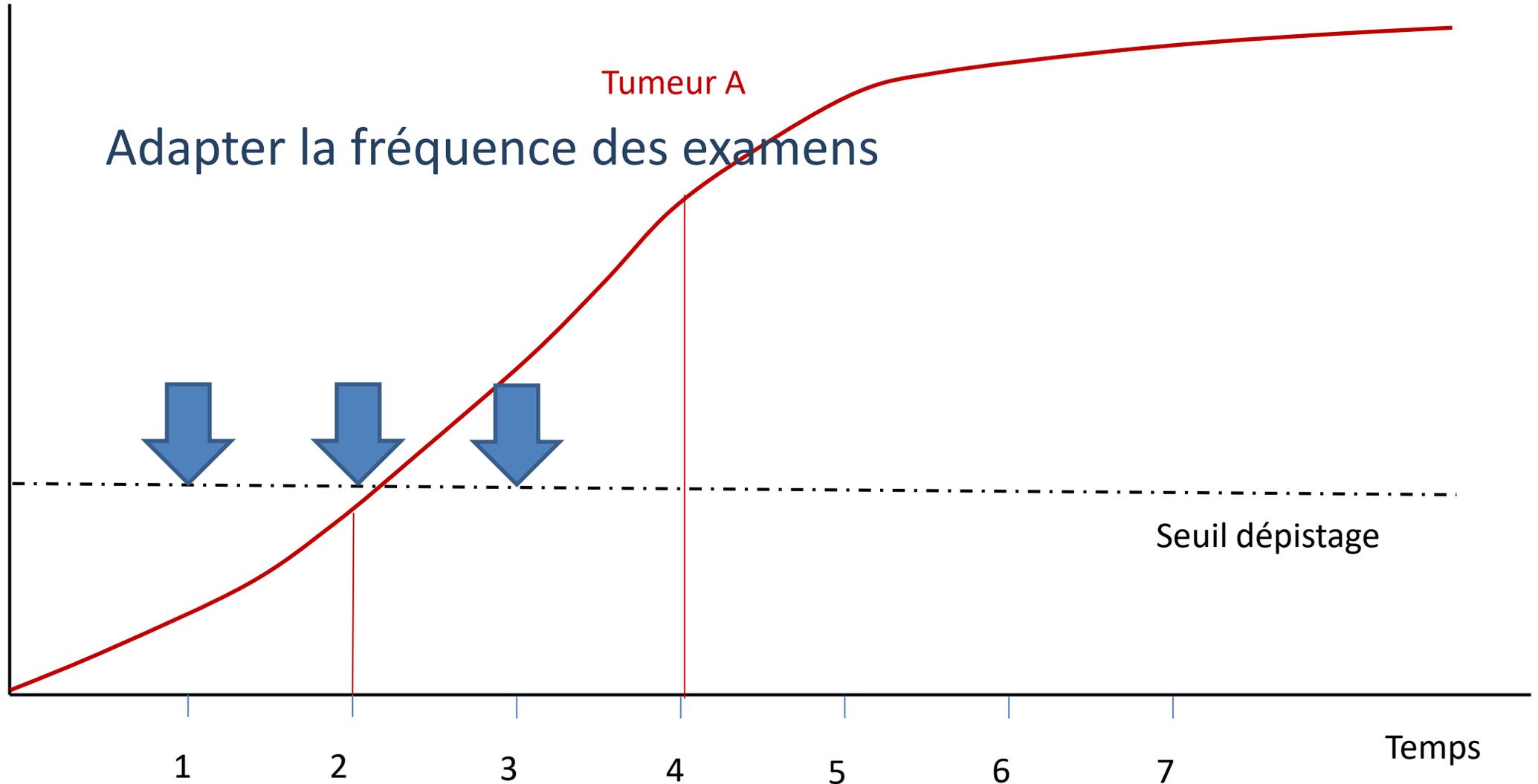
Croissance Tumorale

Masse tumorale



Dépistage personnalisé?

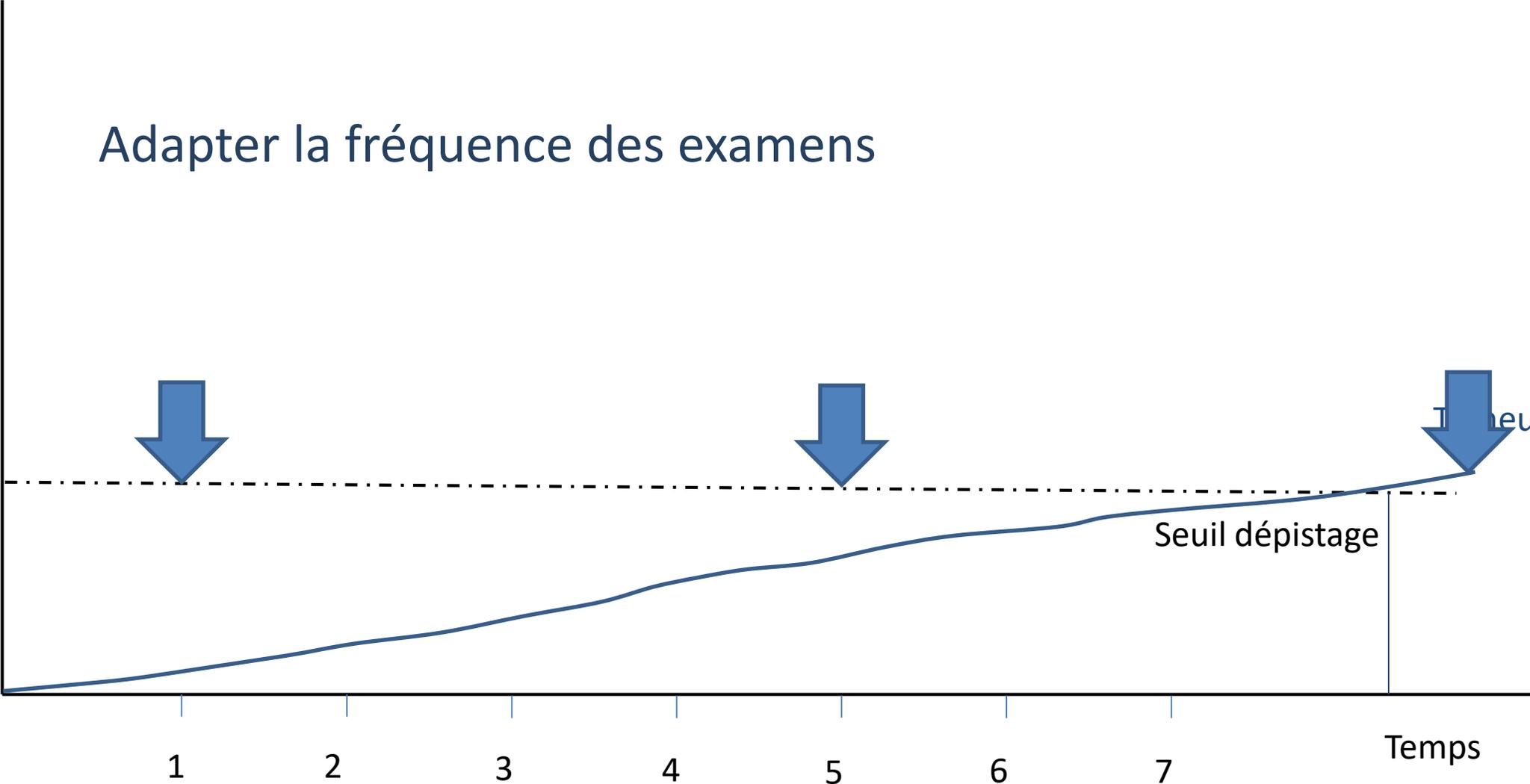
Masse tumorale



Dépistage personnalisé?

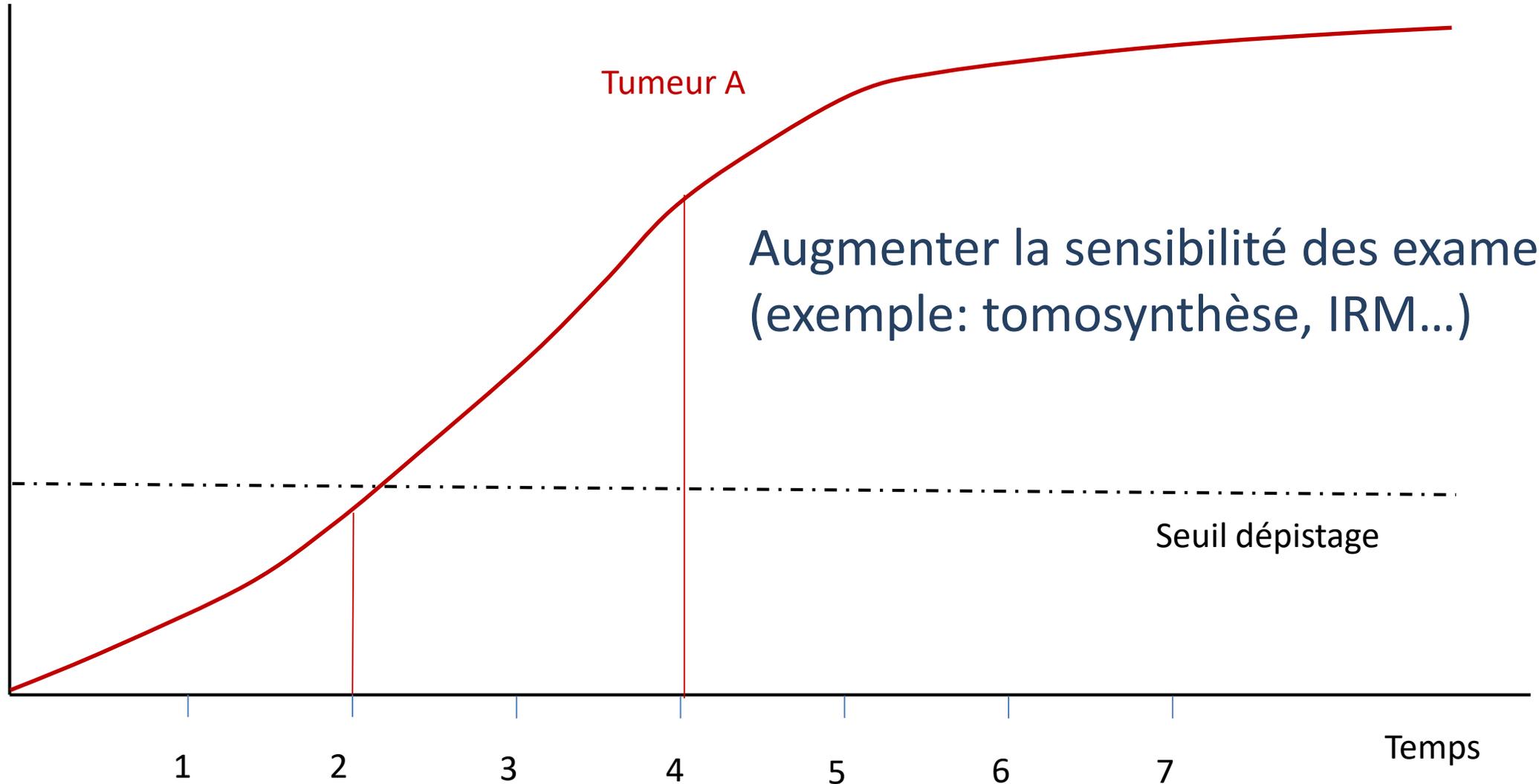
Masse tumorale

Adapter la fréquence des examens



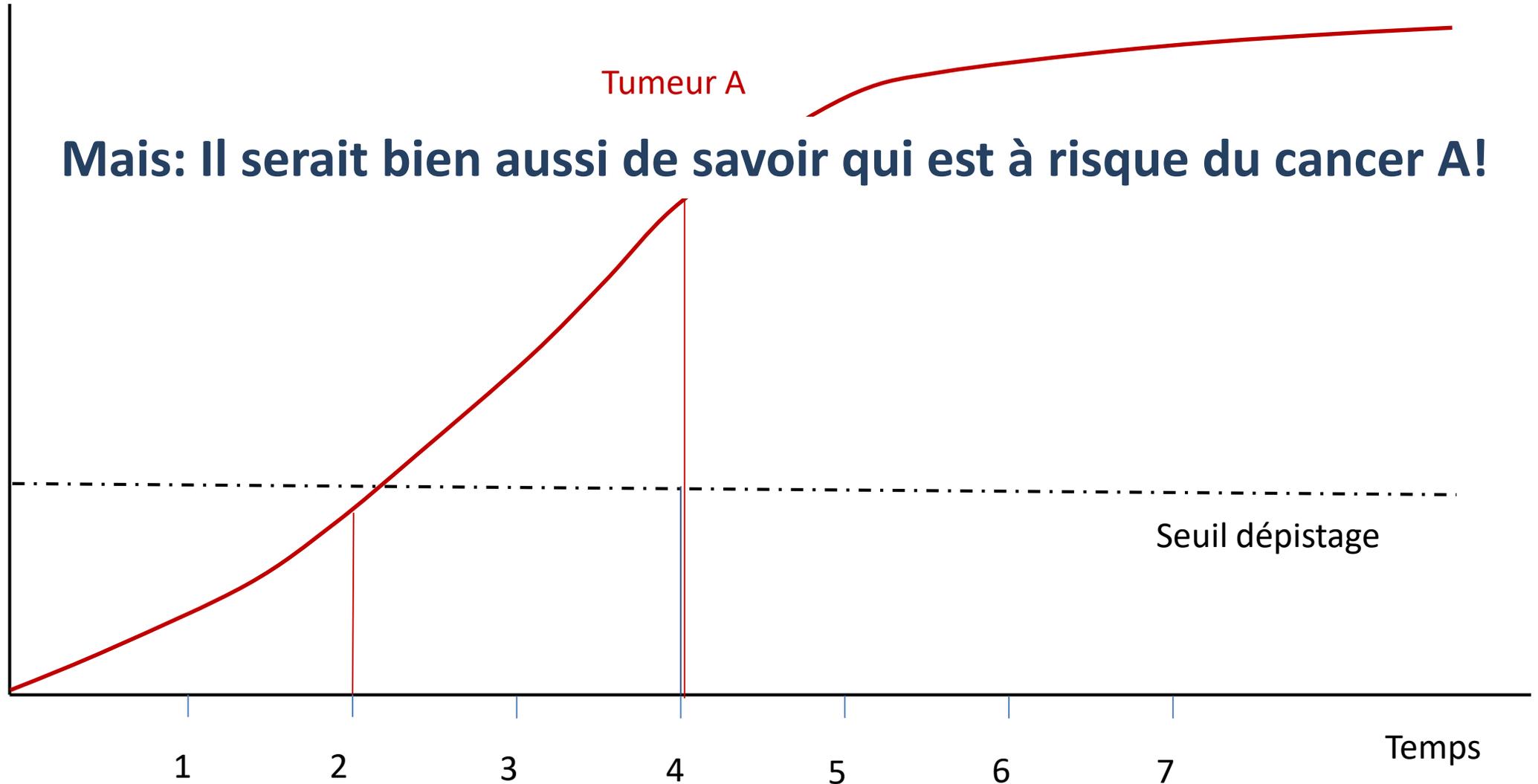
Dépistage personnalisé?

Masse tumorale



Dépistage personnalisé?

Masse tumorale



Dépister + les personnes à haut risque (et moins si le risque est bas)???

- On a prouvé que cela marchait avant les dépistages des femmes à haut risque génétique (1 femme/500)
- Nous pouvons actuellement estimer le risque de développer un cancer du sein dans les 5 à 10 ans en population générale en utilisant:
 - Histoire personnelle et familiale
 - Analyse d'image
 - Analyse génétique de polymorphismes

Plan

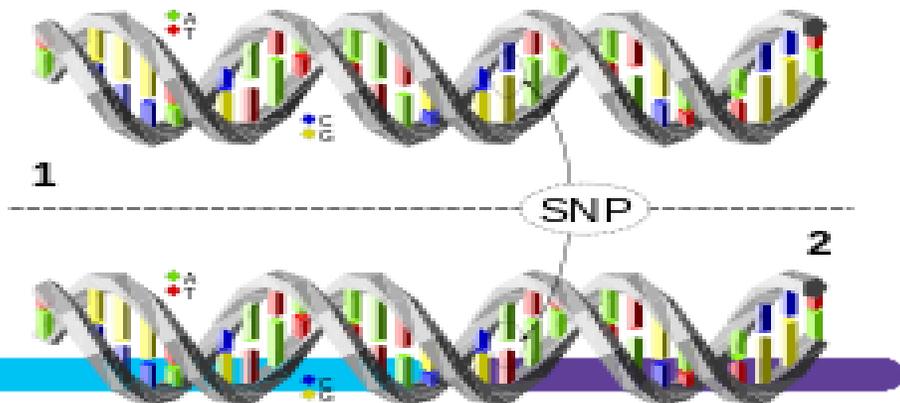
1. Rationnel et données pour un dépistage stratifié sur le risque individuel
- 2. Peut-on estimer de façon fiable le risque individuel de cancer aujourd'hui**
3. Besoin d'une preuve de concept prospective : MyPeBS



Polymorphismes (ou “SNPs”)?

En quoi consiste l’analyse des « SNPs »?

- Un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) est une variation (**polymorphisme**) d'une seule paires de bases de l'ADN du génome, par rapport aux autres individus d'une même espèce.
- Ces variations sont **très fréquentes** (environ une paire de bases sur mille dans le génome humain)



La molécule d'ADN 1 diffère de la 2 par un seul nucléotide (polymorphisme C/T).

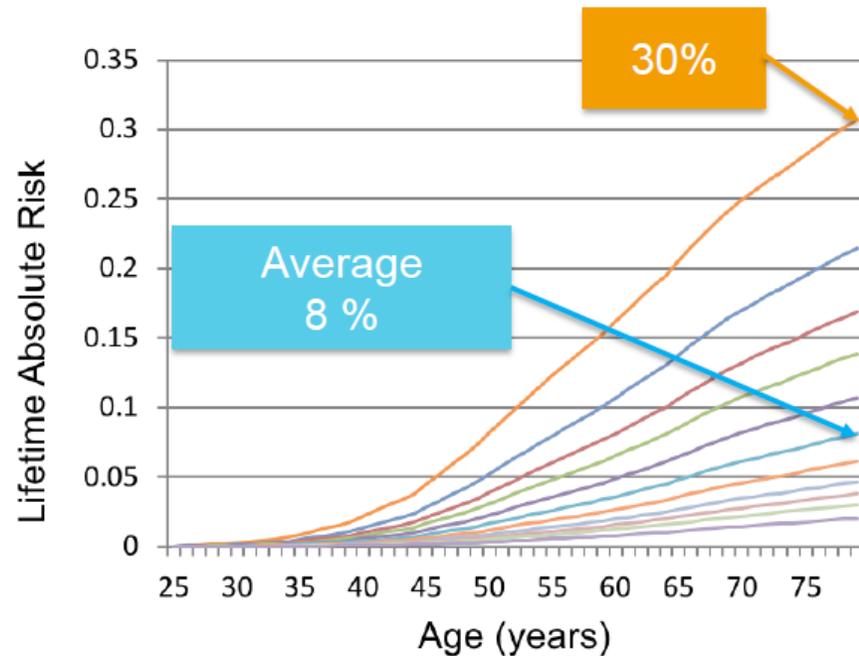


Score de SNPs et risque de cancer du sein

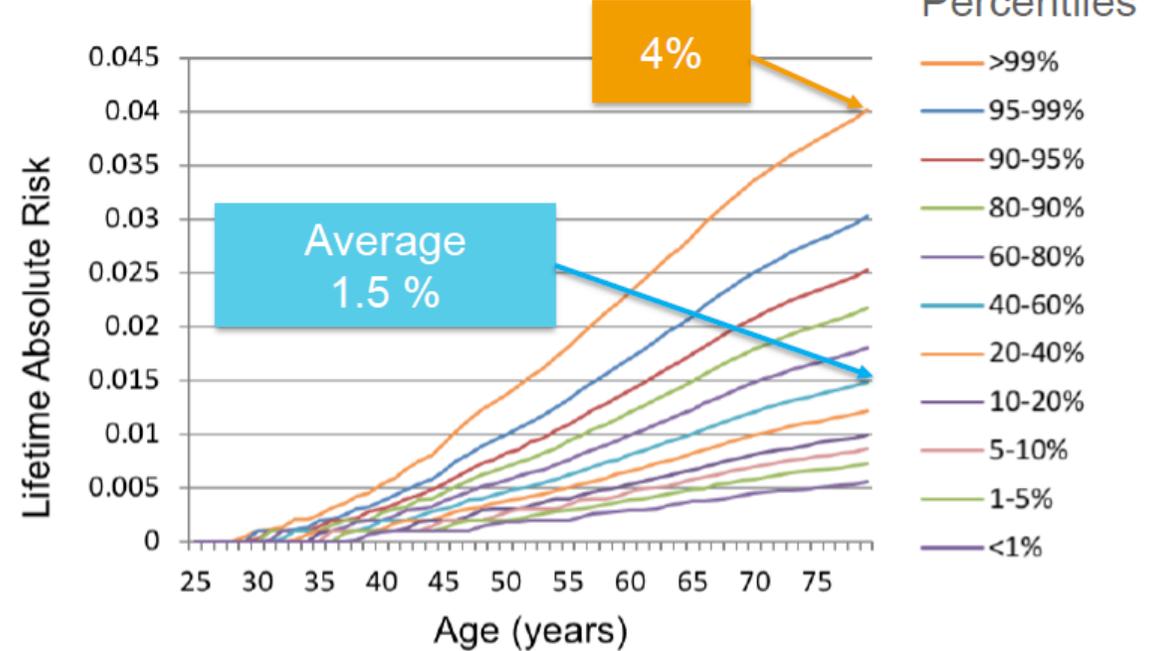
Un polymorphisme seul est peu prédictif - Des **scores de polymorphismes** peuvent identifier le risque de façon pertinente



ER+ Disease



ER- Disease



- PRS Percentiles
- >99%
 - 95-99%
 - 90-95%
 - 80-90%
 - 60-80%
 - 40-60%
 - 20-40%
 - 10-20%
 - 5-10%
 - 1-5%
 - <1%



Score de risque avec SNP et risque de cancer agressif

Breast cancer pathology and stage are better predicted by risk stratification models that include mammographic density and common genetic variants

D. Gareth R. Evans^{1,2,6,7,8,9,10} · Elaine F. Harkness^{2,3,4,9} · Adam R. Brentnall⁵ · Elke M. van Veen¹ · Susan M. Astley^{2,3,4,8,9} · Helen Byers^{1,9} · Sarah Sampson² · Jake Southworth² · Paula Stavrinou² · Sacha J. Howell^{2,6,8,9} · Anthony J. Maxwell^{2,3,4,8,9} · Anthony Howell^{2,6,8,9} · William G. Newman^{1,7,8} · Jack Cuzick⁵

% cancers de grade 1 ou très bon pronostic

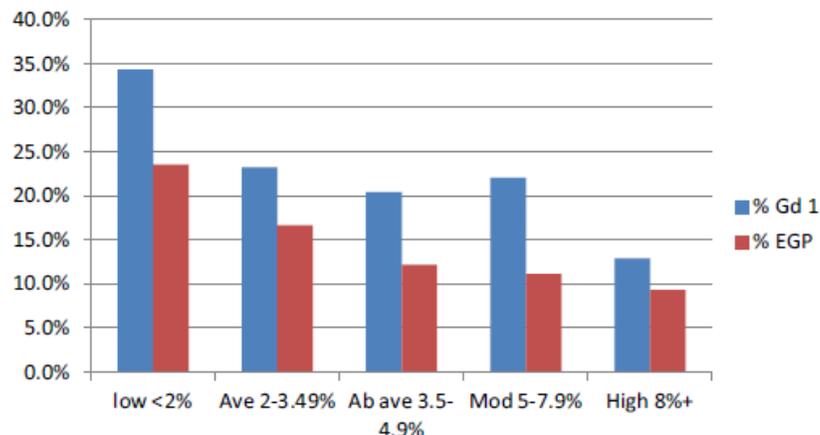


Fig. 2 Proportion of cancers identified in each TC/DR/SNP18 group that are grade 1 or extremely good prognosis (EGP)

Tyrer Cuzick + 18 SNPs, PROCAS study

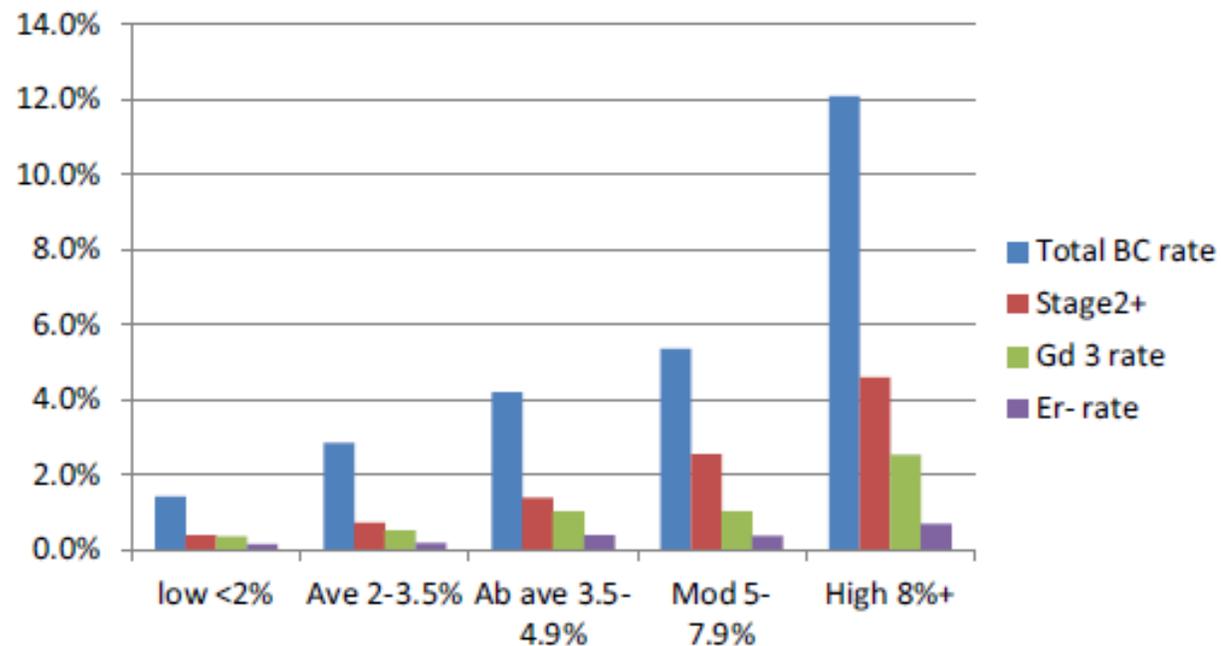
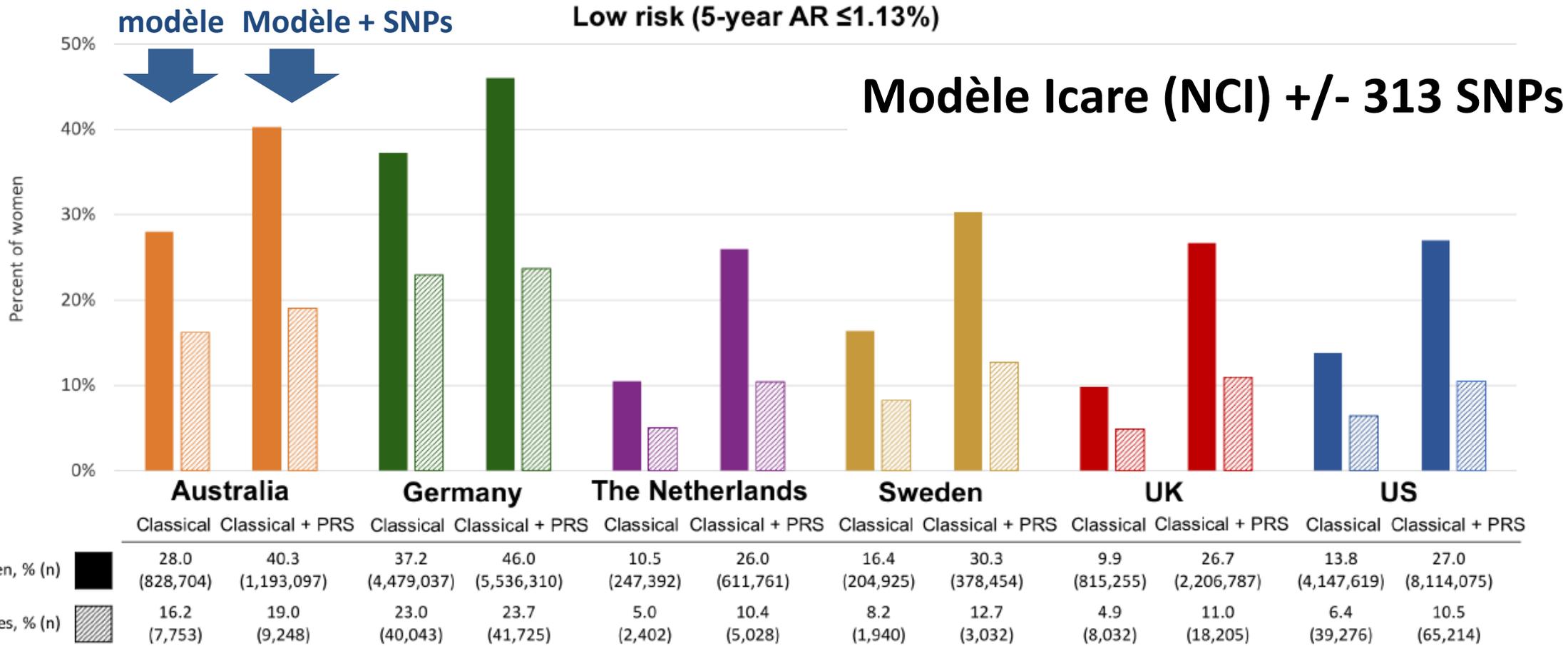


Fig. 1 10-year actual prospective breast cancer rates by combined TC-DR-SNP18 group excluding prevalent cancers at first screen



Score de risque avec SNP : reclassification

Low risk (5-year AR $\leq 1.13\%$)

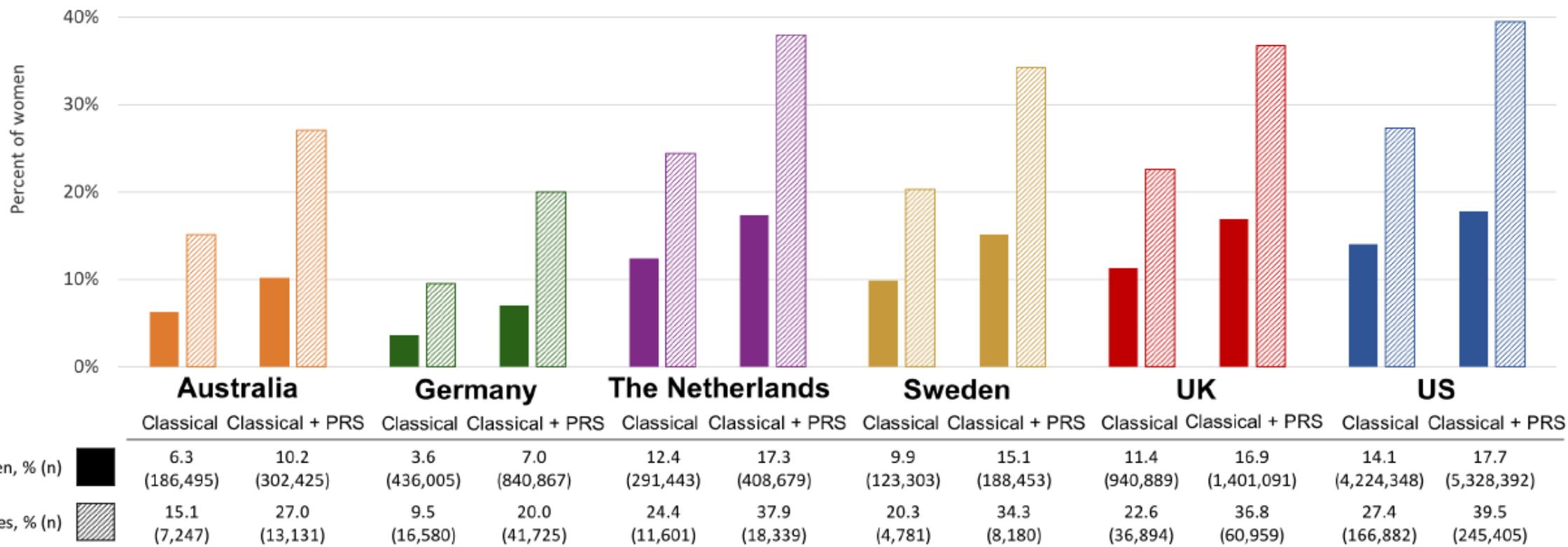




Score de risque avec SNP : reclassification

High risk (5-year AR >3%)

Modèle Icare (NCI) +/- 313 SNPs



Breast Cancer Risk Model Requirements for Counseling, Prevention, and Screening

Mitchell H. Gail, Ruth M. Pfeiffer

JNCI J Natl Cancer Inst (2018) 110(9): djy013

JAMA Oncology | **Original Investigation**

Cost-effectiveness and Benefit-to-Harm Ratio of Risk-Stratified Screening for Breast Cancer

A Life-Table Model

Nora Pashayan,

2020:

- **Modèles de risques actuels calibrés incluant SNPs** → approche de prévention et dépistage stratifiée
- **Impact socio-psychologique** semble favorable et annonce de risque à l'échelle individuelle recevable
- **Ratio-cout efficacité** semble favorable → ↓ morbidité en cas de bas risque, ↑ efficacité si haut risque

JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1901
Published online July 5, 2018

Plan

1. Rationnel et données pour un dépistage stratifié sur le risque individuel
2. Peut-on estimer de façon fiable le risque individuel de cancer aujourd'hui
3. **Besoin d'une preuve de concept prospective : MyPeBS**



- **MyPEBS compare deux modèles de dépistage du cancer du sein**
 1. Standard (selon le standard du pays)
 2. Basé sur le risque individuel de cancer du sein
- **Bases de la comparaison**
 - Démontrer que le dépistage stratifié réduit les cancers du sein avancés
 - Démontrer qu'il réduit d'autres inconvénients du dépistage: surdiagnostics, faux positifs, ...
 - Démontrer que son impact socio-psychologique est favorable et qu'il peut toucher tout le monde
 - Démontrer que cette approche est coût-efficace
- **MyPEBS prépare les futures recommandations de dépistage en Europe**



MyPeBS -Schéma de l'étude

85 000 femmes
2 ans ½
d'inclusion
4 ans de suivi

Femmes âgées de 40 à 70 ans
Information par les centres de
dépistage organisé ou volontariat

Visite d'inclusion dédiée

Critères d'exclusion:
Femmes avec un antécédent de cancer du sein ou
déjà identifiées comme ayant un très haut risque

ELIGIBILITE

Randomisation

Bras Stratifié sur le risque

Bras standard

Test salivaire

Dépistage selon les recommandations en
cours

Visite 3 mois après la randomisation : annonce de la catégorie de
risque et du calendrier

Faible risque
=> mammographie
à 4 ans

Risque moyen
=> mammographie
tous les 2 ans

Risque élevé
=> mammographie
annuelle

Risque très élevé
=> mammographie
et IRM annuelles

Critère de jugement: incidence de cancers de stade 2 et + à 4 ans

4 ANS DE SUIVI

A 10 ANS ET 15 ANS :

SUIVI LONG TERME SUR LES BASES DE DONNÉES NATIONALES D'ASSURANCE MALADIE ET DES STRUCTURES DE DÉPISTAGE PARTICIPANTES (OBJECTIFS SECONDAIRES ET EXPLORATOIRES)



INCLUSION

- Femmes (nées femmes ou non)
- Agée de **40 ans à 70 ans** (inclus)
- Souhait et capacité à lire et comprendre les informations sur l'étude et remplir les questionnaires
- Souhait et capacité à respecter les visites de l'étude, les tests de laboratoire et toutes autres procédures de l'étude
- D'accord pour signer le **consentement éclairé de l'étude** avant toute procédure dans le cadre de l'étude
- Affiliation à un régime de sécurité sociale



Critères d'éligibilité

EXCLUSION

- Histoire personnelle de cancer du sein invasif ou de carcinome canalaire in situ
- Antécédent de lésion atypique du sein, de carcinome lobulaire in situ ou irradiation de la paroi thoracique avant 30 ans
- Haut risque cancer du sein déjà connu: mutation germinale de BRCA1/2, TP53 ou des gènes équivalents
- Antécédent de mastectomie bilatérale
- Découverte récente d'anomalie du sein (lésion suspecte ou image BI-RAD 4 ou 5)
- Désordre psychiatrique ou tout autre désordre qui ne seraient pas compatibles avec les requis du protocole et le suivi
- Patiente qui n'auraient pas l'intention d'être suivies pendant 4 ans



- **L'objectif primaire est de démontrer la non-infériorité de la stratégie de dépistage stratifiée en terme d'incidence du cancer du sein de stade 2 et plus, à 4 ans, comparé au dépistage standard**
- Seulement en cas de non infériorité montrée, le premier objectif secondaire sera de **démontrer la supériorité du bras de dépistage basé sur le risque sur la réduction du cancer du sein de stade 2+ par rapport au dépistage standard**



Objectifs secondaires

1. Comparaison du **taux de morbidité en terme de faux positifs** des biopsies pour lésions bénignes entre les deux bras
2. Evaluation de l'impact global psycho-social de chaque stratégie (acceptation, observance, persévérance, anxiété, détresse, satisfaction, regret de la décision, etc)
3. **Evaluer les coûts et le ratio coût-efficacité** avec chaque stratégie
4. Evaluer l'incidence de cancers du sein de tous stades dans les deux bras
5. Estimation des **taux de sur-diagnostic et sur-traitement** dans le bras de dépistage basé sur le risque versus le dépistage standard
6. **Comparaison du taux de faux négatifs et de cancers d'intervalle** entre les bras (détection entre 12-24 mois pour un dépistage standard)
7. Evaluation de la mortalité spécifique par cancer du sein à 10 et 15 ans dans les deux bras, dans MyPeBS et dans une analyse combinée avec une étude comparable aux Etats-Unis (WISDOM)
8. Evaluation de la valeur ajoutée de la tomosynthèse dans la détection des cancers du sein de stade II et plus
9. Evaluation de l'incidence des cancers du sein de stade 2 et + à 10 et 15 ans de suivi
10. Evaluation de l'incidence du cancer du sein de stade 2 et + dans le dépistage basé sur le risque chez des femmes âgées de 40 à 50 ans comparé au dépistage standard
11. Evaluation du taux de cancers découverts en seconde lecture dans les deux bras
12. Evaluation du taux de faux positifs et de biopsies bénignes chez les femmes considérées à bas risque



Evaluation du risque - dans le bras stratifié

L'estimation de risque est centralisée et évolutive en cas de nouvel évènement

Informations classiques
+ Densité mammographique
+ Test salivaire (génotypage)

Si au plus un antécédent familial au premier degré

Score BCSC*

Avec score de 313 polymorphismes

Si plus d'un antécédent familial au premier degré

Score de Tyrer-Cuzick Avec

score de 313 polymorphismes

*Breast Cancer Screening Consortium

Résultat final du score de risque



Niveaux de risque - dans le bras stratifié

Risque à 5 ans	Bas	Moyen	Elevé	Très élevé
% de femmes ayant un cancer invasif à 5 ans	<1%	$1\% \leq \text{risque} < 1.67\%$	$1.67\% \leq \text{risque} < 6\%$	risque $\geq 6\%$
Situation équivalente	Risque équivalent à celui d'une femme de moins de 45 ans	Risque équivalent au risque moyen d'une femme de 50-65 ans	Risque équivalent à celui d'une femme qui a eu : - un cancer du sein - une hyperplasie atypique	Risque équivalent à celui d'une femme porteuse d'une mutation germinale de BRCA1, BRCA2 ou équivalent
Bénéfice connu des interventions médicales en situation équivalente	Le rapport bénéfice-risque ne semble pas favorable dans cette catégorie	Bénéfice d'une mammographie tous les 2 ans	<ul style="list-style-type: none">- Bénéfice d'une mammographie annuelle- Bénéfice de prévention hormonale dans les études de prévention	<ul style="list-style-type: none">- Bénéfice de mammographie et IRM annuelles- Bénéfice d'interventions de prévention



Stratégie de dépistage dans le bras standard



Bras standard		
Population	40-49 ans	50-70 ans
Images programmées	Aucune mammographie programmée	Mammographie* tous les 2 ans dans le dépistage organisé

* Ou Tomosynthèse + synthetic 2D si applicable dans le pays/centre



Stratégie de dépistage dans le bras stratifié

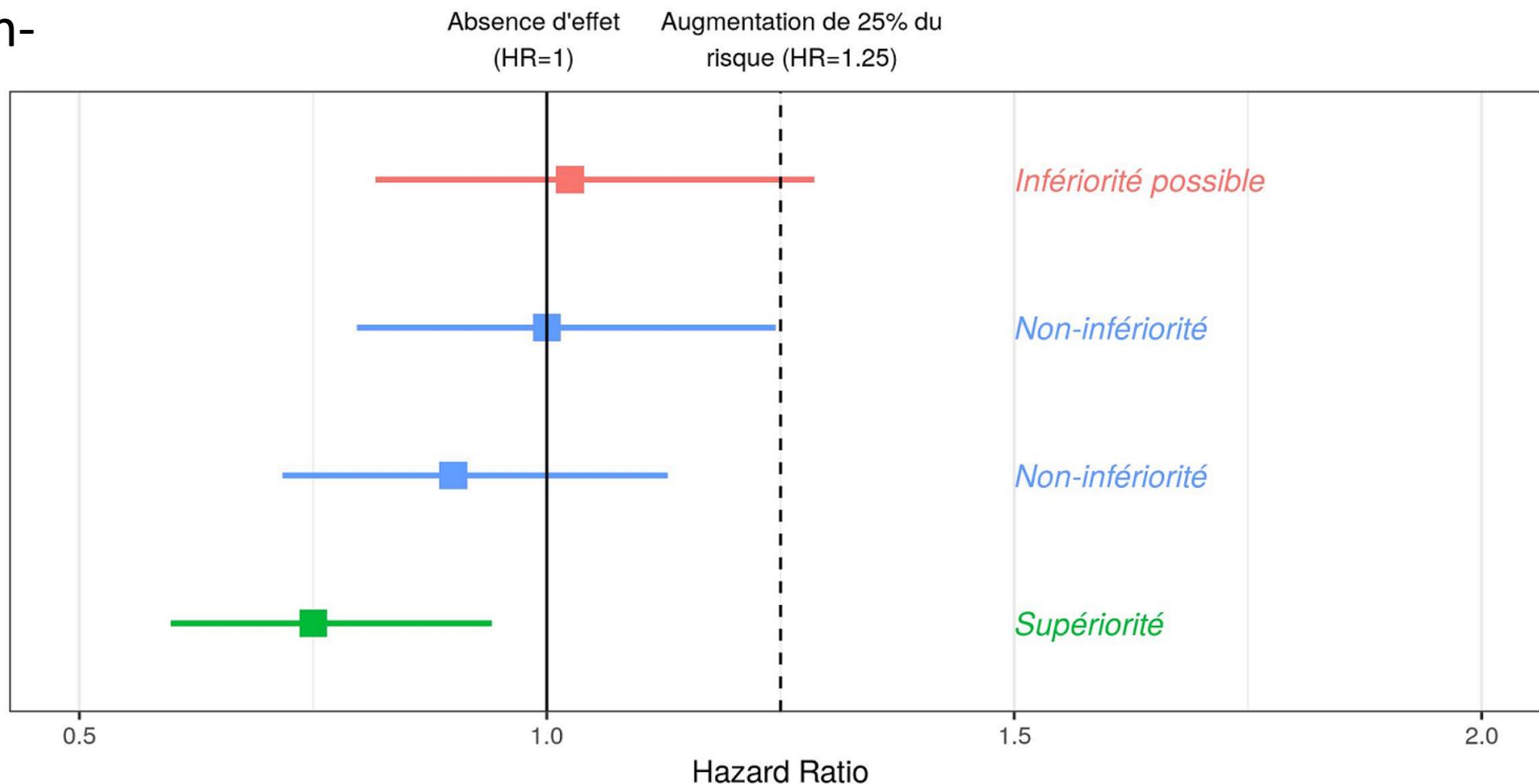
Groupe basé sur le risque individuel				
Niveau de risque	Faible risque	Risque moyen	Risque élevé	Risque très élevé
Définition chiffrée (risque de cancer du sein invasif à 5 ans)	<1 %	1-1,66 %	$\geq 1,67$ % et < 6 %	≥ 6 % à 5 ans
Mammographie*	1 à la fin de l'étude	Tous les 2 ans	Annuelle	Annuelle
Supplémentaire	Sensibilisation annuelle sur le cancer du sein	Densité élevée : Écho ou Écho automatisée 3D tous les 2 ans	Densité élevée : Écho ou Écho automatisée 3D par an	IRM annuelle jusqu'à 60 ans

* Ou Tomosynthèse + image de synthèse en 2D si applicable dans le pays/centre
L'utilisation de l'échographie sera effectuée comme dans le précédent tableau



Une étude de non-infériorité pour prouver la non-dangereosité de la désescalade...

Mais qui devrait démontrer une supériorité (1^{er} objectif 2ndaire)



UK 10000 femmes / 3 centres

France 20000
femmes / 31 (33)
départements

Belgique 10000 femmes / 3 régions

Italie 30000 femmes / 6 régions

Israël 15000 femmes / 11 centres

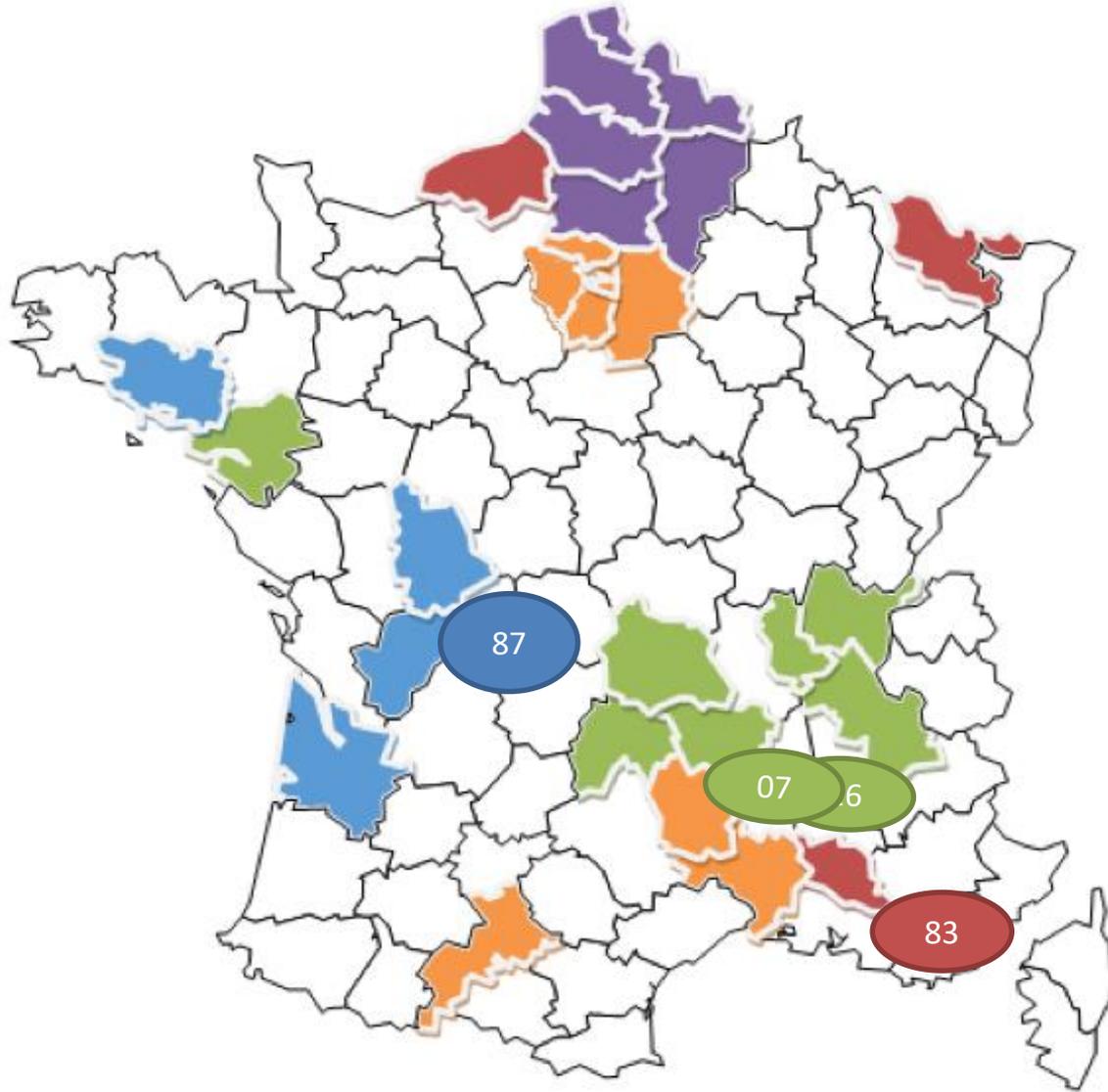
500 km

300 mi

© d-maps.com



France : Map of participating departments



27 participating screening structure -> 30 departments of France

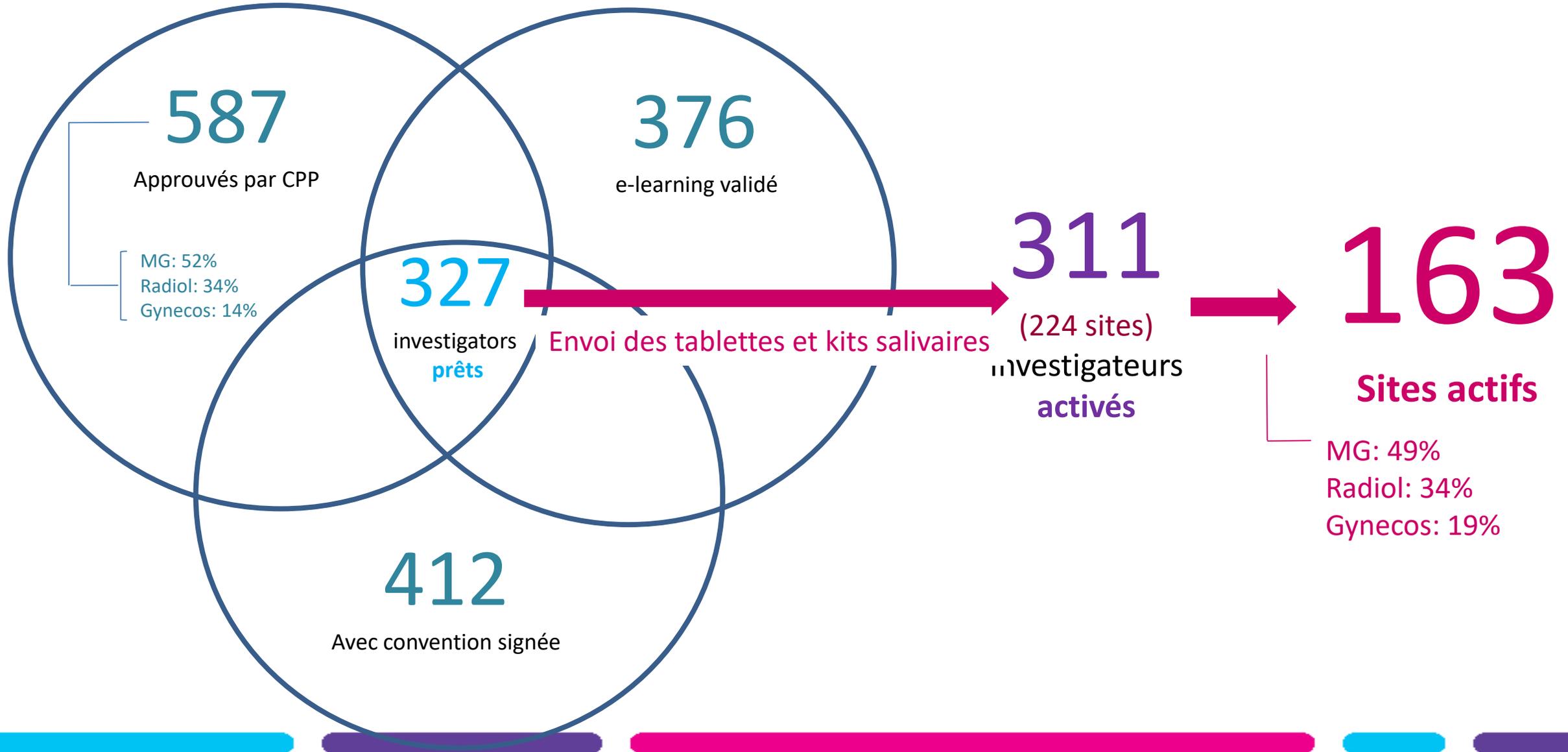
Hauts de France (N=5): 02,59, 60, 62, 80
Ile de France (N=8): 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95
Grand Est (N=1): 57
Auvergne Rhône alpes (N=6): 01,15, 38, 43, 63, 69
Occitanie (N=3): 30, 31, 48
PACA (N=1): 84
Nouvelle aquitaine (N=3): 16, 33, 86
Pays de Loire: (N=1): 44
Bretagne (N=1): 56
Normandie (N=1): 76

4 nouveaux départements ajoutés

- Haute Vienne (87)
- Var (83)
- Drôme (26)
- Ardèche (07)

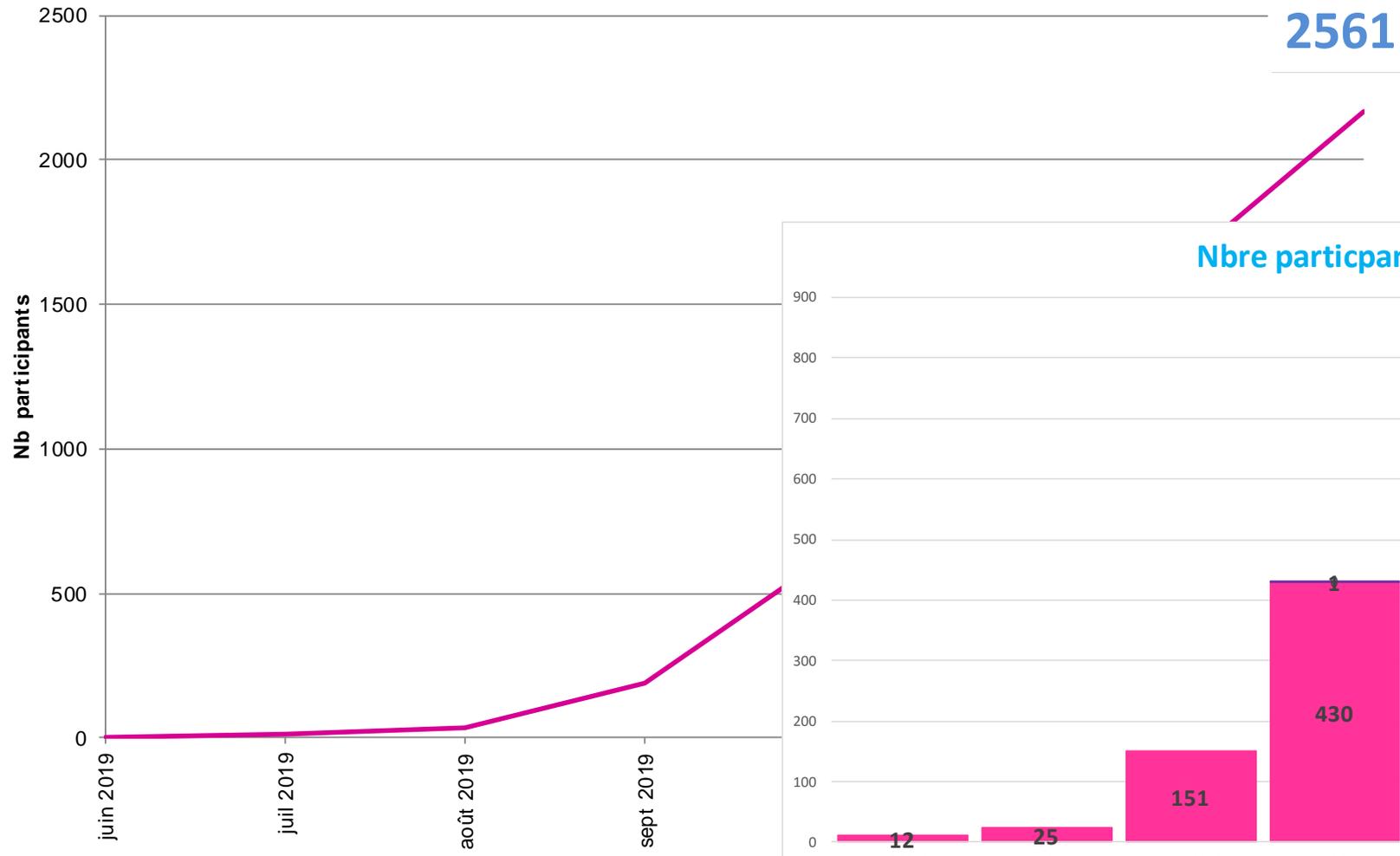


MyPeBS: Update on investigators in France

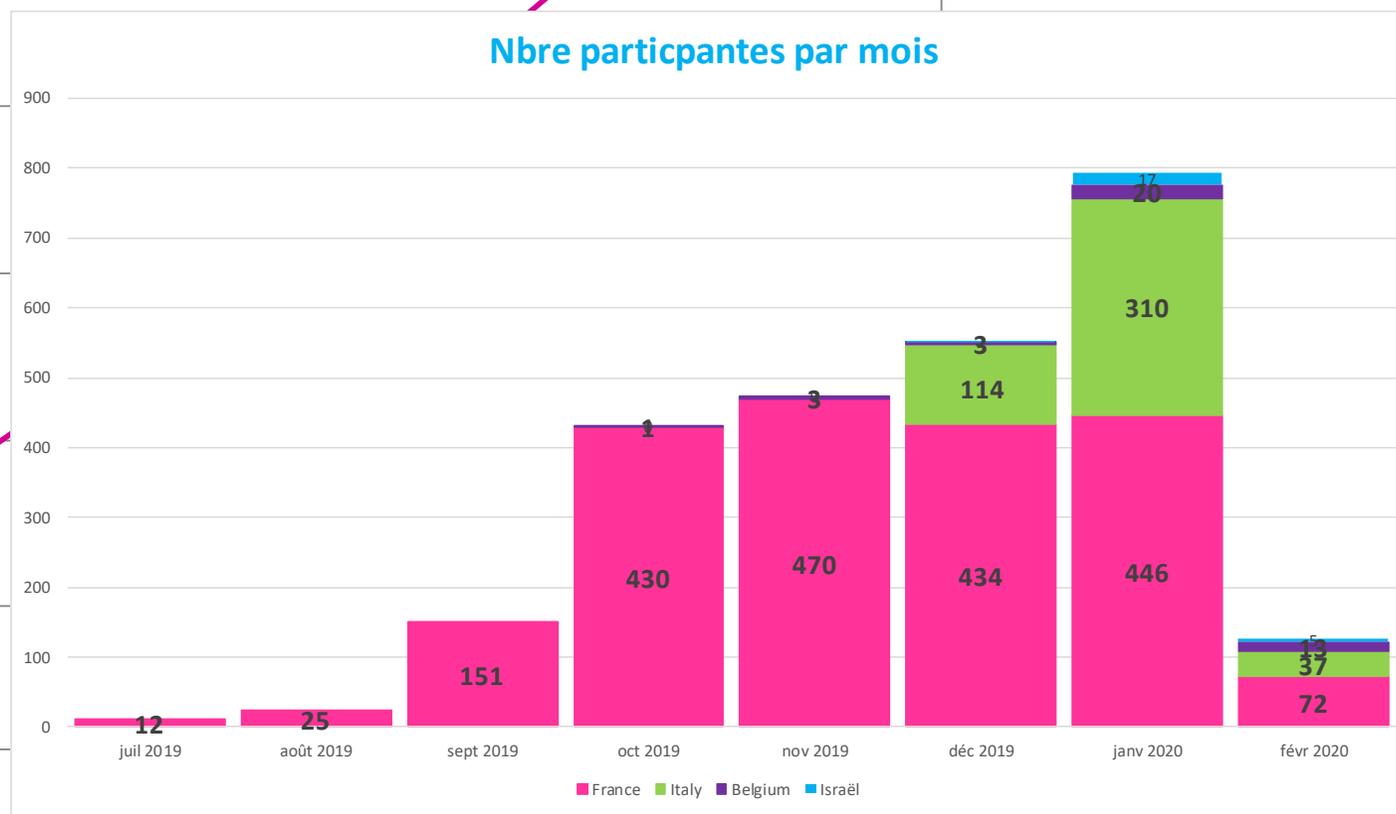




Recruitment curve

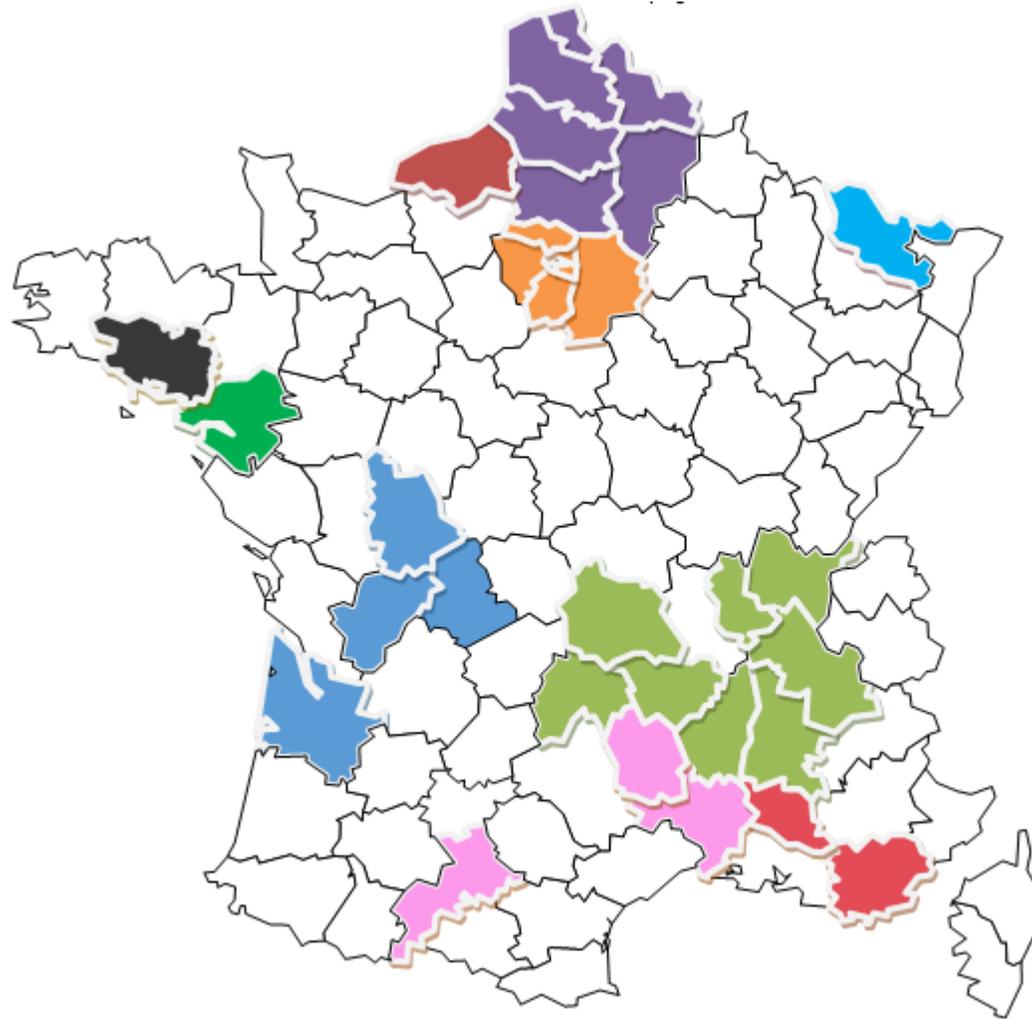


Nbre participantes par mois





France : carte des départements participants



**29 structures de dépistage
participantes -> 34 départements**

Hauts de France : 02, 59, 60, 62, 80

Ile de France : 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95

Grand Est : 57

Auvergne Rhône Alpes : 01, 07, 15, 26, 38, 43,
63, 69

Occitanie : 30, 31, 48

PACA : 83, 84

Nouvelle Aquitaine : 16, 33, 86, 87

Pays de Loire : 44

Bretagne : 56

Normandie : 76

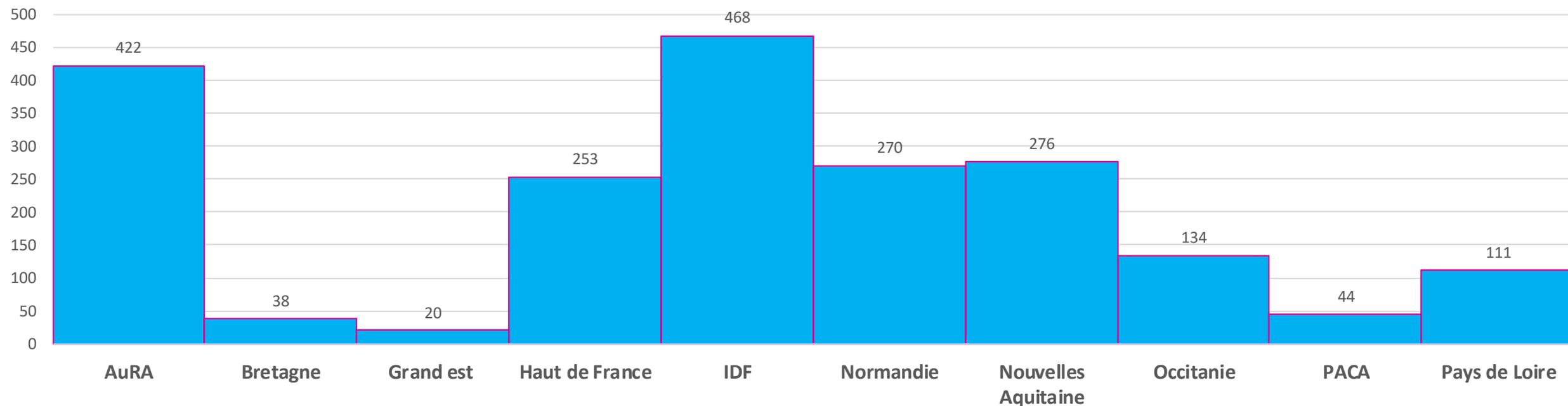
Haute Vienne, le Var, la Drôme et
dèche nous rejoignent !!!

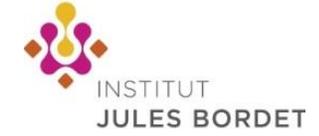
discussion avec la Meurthe et Moselle



Recrutement en France par région

Recrutement par région





Thank you



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement N° 755394



MyPeBS

Personalising
Breast Screening



www.mypebs.eu



TOGETHER WE COULD
IMPROVE **BREAST** SCREENING

You can join MyPeBS,
a unique trial on personalized
breast cancer screening

MERCI

Les femmes qui participent!!!

Les structures de dépistage+++++

Tous les investigateurs+++++

<http://mypebs.eu/fr/>

contact@mypebs.eu

investigator@mypebs.eu

