



# Fiche Oncologie

## Gynécologie

- ▶ Cancer du sein
- ▶ Cancer de l'ovaire
- ▶ Cancer de l'endomètre

### Cancer du sein

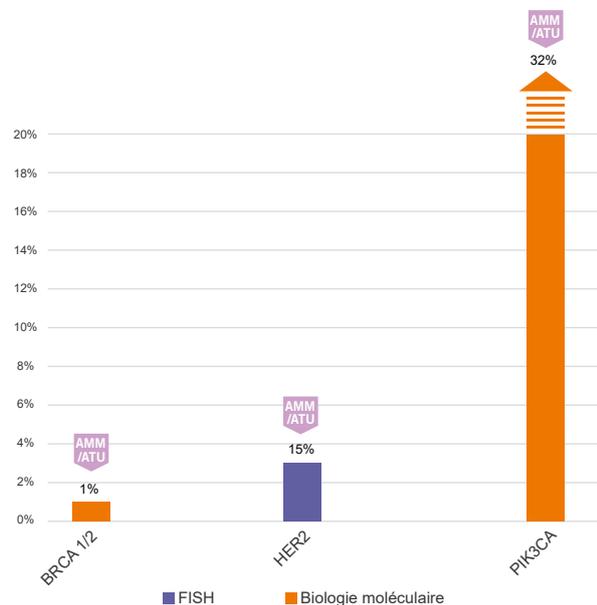
En termes de fréquence, le cancer du sein se situe au 1<sup>er</sup> rang des cancers de la femme. Le pronostic associé au cancer du sein est à ce jour favorable d'autant plus qu'il est diagnostiqué et traité précocement. Le traitement peut associer une chirurgie (mammaire et axillaire), une radiothérapie, une chimiothérapie conventionnelle, une hormonothérapie ou une thérapie ciblée. Il est décrit deux grands types histologiques : le carcinome canalaire et le carcinome lobulaire (in situ et infiltrant). Nous n'aborderons dans cette fiche, en termes de choix thérapeutique, que les formes infiltrantes du cancer du sein. Les statuts RH (pour une hormonothérapie) et HER2 (pour un anti-HER2) orientent les principaux choix thérapeutiques : RH+/HER2-, RH-/HER2+, RH+/HER2+ (10 à 15 %) et RH-/HER2- (ou triple négatif TN - 15 %). D'autres marqueurs (BRCA, PIK3CA, PDL-1 ...) représentent les nouveaux enjeux de prise en charge thérapeutique dans le cancer du sein.

Le laboratoire Eurofins Biomnis propose des tests moléculaires à visée théranostique et pronostique dans les cancers du sein : FISH HER2, recherche de mutations BRCA1/2 somatiques et PIK3CA, test MSI et test de signature moléculaire dédié aux cancers du sein RH+/HER2-.

## « Thérapie ciblée : sensibilité et résistance », « chimiothérapie ou pas ? » et « impact pronostique » dans le cancer du sein : Quelles analyses disponibles ? Quelles techniques utilisées ? Quelles nouvelles cibles dans le futur ?

FISH HER2 et HER2 sérique  
Mutations BRCA1 et BRCA2 somatiques  
Mutation PIK3CA  
Signature moléculaire Prosigna - PAM50  
Panel NGS Pan-organe

### Fréquence des anomalies FISH ou moléculaires dans le cancer du sein et thérapies ciblées disponibles (AMM/ATU)



### FISH HER2 et HER2 sérique

En 2000, la thérapie ciblée anti HER2 (ex : trastuzumab - Herceptine – Ac monoclonal) en association avec la chimiothérapie a révolutionné la prise en charge des carcinomes mammaires infiltrants HER2+. La détermination du statut HER2 se fait par IHC (recherche de l'expression de la protéine HER2 : 0/+/+/+/++) et par FISH (recherche de l'amplification de HER2) pour les cas IHC ++. Les cas IHC +++ et HER2 amplifié sont éligibles à la thérapie ciblée. De nouvelles recommandations ASCO-CAP sont proposées depuis 2018 pour établir le statut HER2 des cancers du sein infiltrants. Des associations de thérapies sont à l'étude pour optimiser la prise en charge des tumeurs HER2 surexprimé ou amplifié. A noter que le marqueur HER2 est un marqueur d'agressivité associé à un pronostic péjoratif en l'absence d'une thérapie ciblée anti-HER2. Le dosage du domaine extracellulaire de HER2 (HER2 sérique) peut être utile à visée pronostique.

## Mutations BRCA1 et BRCA2 somatiques

L'efficacité des inhibiteurs de PARP a été initialement démontrée dans le cadre du cancer de l'ovaire. Un rappel sur les mécanismes de réparation de l'ADN et le rôle des inhibiteurs de PARP est explicité dans le paragraphe dédié au cancer de l'ovaire.

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique et cette prédisposition est liée dans 15 à 20% des cas à une mutation germinale (ou constitutionnelle) de BRCA1 ou de BRCA2. La consultation d'oncogénétique est l'élément clé pour dépister les patientes porteuses d'une mutation BRCA. Les critères individuels (femme jeune – cancer TN) ou familiaux permettent de cibler ces patientes. Mais dans une proportion de cas, une mutation exclusive somatique (et non constitutionnelle) de BRCA est identifiée. En France, différents parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation germinale ou somatique ont été proposés par l'INCA en 2019. Depuis peu, un inhibiteur de PARP (olaparib) peut être utilisé dans les cancers du sein localement avancés ou métastatiques HER2 négatif et présentant une mutation BRCA1/2.

## Mutation PIK3CA

Le cancer du sein est associé à de multiples mutations géniques. Parmi ces gènes, PIK3CA est muté dans environ 32 % des cas. Cette mutation est associée avec un âge avancé, un statut RH+/HER2- et un sous-type luminal A. Une association entre présence d'une mutation PIK3CA et résistance à la thérapie ciblée anti-HER2 a été rapportée. Un nouveau traitement ciblé anti-PIK3CA (alpelisib) est apparu récemment (ATU en France pour les rechutes et/ou progression de cancers RH+/HER2- métastatiques). Il est fort probable que d'autres thérapies ciblées émergent dans le cadre des cancers mammaires HER2- et en particulier pour les cancers TN (RH-/HER2-).

## PDL-1 et immunothérapie

Différents essais cliniques sont en cours pour valider l'utilité de l'immunothérapie (IHC PDL1 voire dans un futur proche l'évaluation de la charge mutationnelle tumorale (TMB)), en particulier pour les cancers du sein TN.

## Signature moléculaire Prosigna - PAM50

(cf. Plaquette Prosigna® (PAM50) - réf DS79)

Dans le cadre du cancer du sein, une signature moléculaire ou profil d'expression génique (basée sur une technique de RT-PCR quantitative) peut être utilisée dans deux buts :

- ▶ établir une classification moléculaire intrinsèque du cancer (4 sous types : luminal A - luminal B - HER2 surexprimé - basal like)
- ▶ calculer le risque de rechute à 10 ans en combinant le statut ganglionnaire, la taille de la tumeur et le profil d'expression de 50 gènes pour les cancers RH+/HER2-. Cette signature permet de classer les patientes en bas / intermédiaire ou haut risque de récurrence et donc de proposer ou pas une chimiothérapie en association avec l'hormonothérapie.

Nous proposons au laboratoire Eurofins Biomnis le test PAM50 (test Prosigna™ - Nanostring® Technology) qui répond à ces deux questions (FDA 2013). Il existe sur le marché d'autres signatures moléculaires du cancer du sein.

**NB** : Ces signatures moléculaires n'apportent pas d'informations à visée thérapeutique pour les tumeurs HER2 amplifié ou les TN et ne doivent pas être prescrites dans ces deux cas.

## Panel NGS Pan-Organe

(cf. Fiche Oncologie - Autres - réf. DS86).

L'utilisation en routine de la technique NGS en cancérologie fait émerger des classifications moléculaires prometteuses à visée pronostique (ex : association mutations TP53 et sous type basal-like) et pour la détection de mécanismes de résistance aux anti-HER2 (ex : mutation AKT). Ces nouvelles informations aboutiront à de nouveaux schémas thérapeutiques. Dans cette perspective, nous proposons au laboratoire le panel NGS Pan-organe.

## Cancer de l'ovaire

En termes de fréquence, le cancer de l'ovaire se situe au 7<sup>ème</sup> rang des cancers de la femme. Le cancer de l'ovaire est de mauvais pronostic car de découverte tardive (4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez la femme). Dans 90 % des cas, il s'agit d'un cancer épithélial (70 % des cas correspondent au sous-type séreux de haut grade). Ce cancer a pu bénéficier d'une révolution thérapeutique avec les inhibiteurs de PARP.

Mutations BRCA1 et BRCA2 somatiques

Test MSI

Panel NGS Pan-organe

### Mutations BRCA1 et BRCA2 somatiques

Les mutations BRCA1 ou BRCA2 sont rapportées dans environ 6% des cancers de l'ovaire. Elles sont associées à un pronostic favorable et une meilleure réponse aux sels de platine.

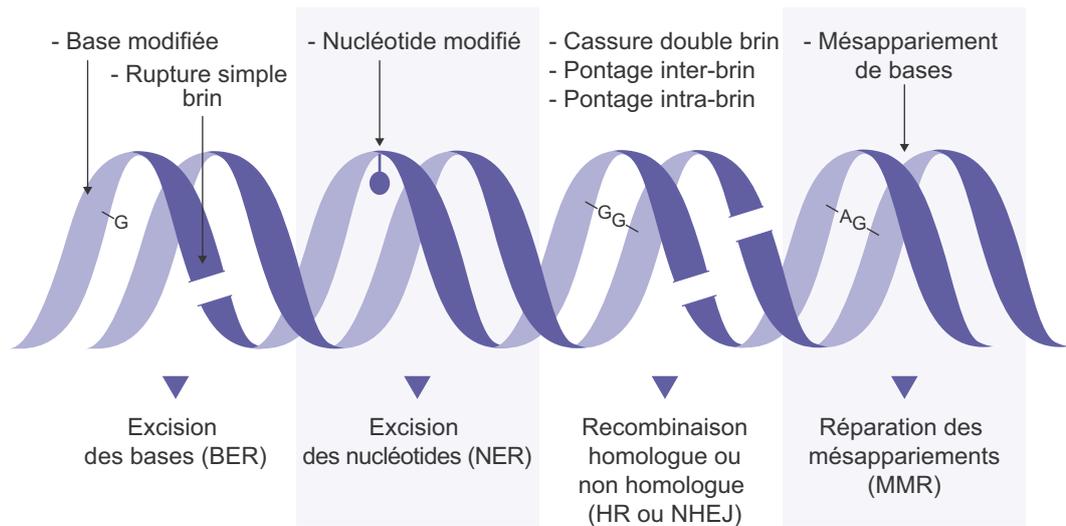
### Rappel sur les mécanismes de réparation de l'ADN et mode d'action des inhibiteurs de PARP :

Dans les cellules, l'ADN est soumis continuellement à une activité physiologique (ex : erreurs de réplication) ou à des facteurs environnementaux ou chimiques (ex : radiations ionisantes, radicaux libres, agents alkylants... ) portant atteinte à son intégrité.

La réparation de cet ADN est donc indispensable. Un ensemble de processus par lesquels une cellule identifie et corrige les dommages aux molécules d'ADN existe : les systèmes de réparation de l'ADN. 5 systèmes présentent un intérêt particulier en cancérologie :

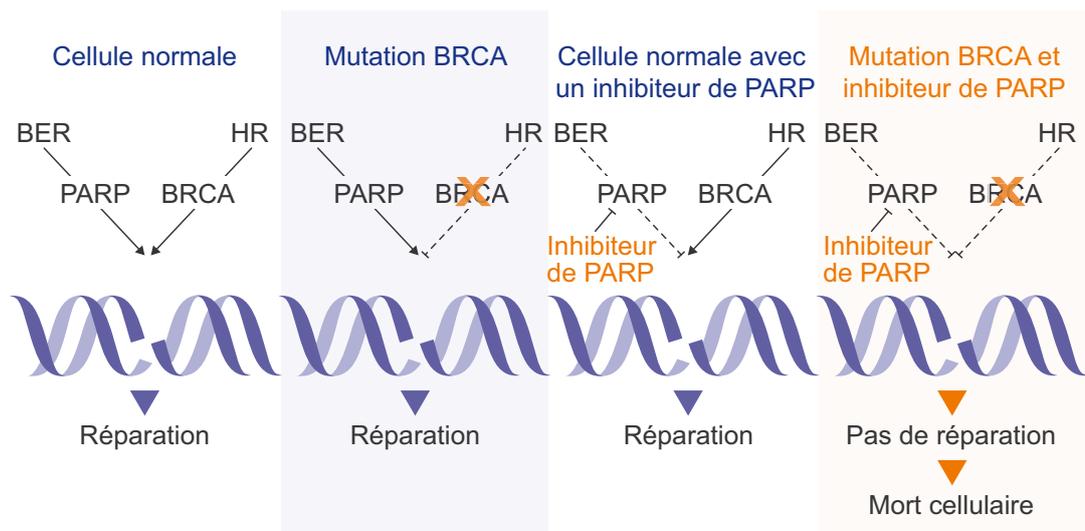
- ▶ la réparation par excision de base ou *Base Excision Repair* (BER)
- ▶ la réparation par excision de nucléotides ou *Nucleotide Excision Repair* (NER)
- ▶ la réparation par recombinaison homologue *Homologous Repair* (HR)
- ▶ la réparation par jonction d'extrémités non homologues ou *Non-Homologous End-Joining* (NHEJ)
- ▶ la réparation des mésappariements ou *MisMatch Repair* (MMR)

## Les systèmes de réparation de l'ADN



A chacun de ces systèmes sont associées des protéines fonctionnelles (ex : PARP pour le BER, BRCA ou d'autres (MRN, ATM, RAD51, PALB2, FANC ...) pour le HR ...). Les mutations des gènes qui codent pour ces protéines vont donc avoir une conséquence directe sur ce système de réparation.

Deux systèmes interagissent en particulier : le système BER et le système HR. Si le mécanisme BER est bloqué, une coupure simple brin va devenir double brin après passage de la fourche de réplication. La coupure double-brin est alors réparée par le système HR. Si le système HR n'est pas fonctionnel (par exemple par mutation BRCA), la réparation n'a pas lieu et la cellule est programmée pour l'apoptose (le système NHEJ n'est pas suffisamment efficace à lui seul). Donc l'action d'un inhibiteur de PARP dans une cellule mutée BRCA va entraîner une mort cellulaire : le terme de « létalité synthétique » est alors donné.



Les inhibiteurs de PARP (ex : olaparib) ont représenté une nouvelle classe de thérapie ciblée. En 2014, l'olaparib a obtenu une AMM pour le cancer de l'ovaire épithélial séreux de haut grade en rechute et platine-sensible avec mutation BRCA (germinale ou somatique).

Environ 50 % des carcinomes séreux de haut grade présentent un déficit HR et environ 15 à 20 % des cas seulement sont expliqués par une mutation de BRCA (environ 15 % sont germinales et 5 % exclusivement somatiques). A noter que dans 10 % des cas une hyperméthylation du promoteur BRCA peut être observée. Dans l'avenir, un screening moléculaire exhaustif ou des tests fonctionnels du système HR vont représenter un enjeu thérapeutique des tumeurs « BRCAness » (qui ressemblent aux tumeurs BRCA muté). Des panels NGS HRD (défaut du système HR) ou des signatures moléculaires HRD pourraient être proposés pour mieux cibler les patientes avec des inhibiteurs de PARP.

**NB :** Comme pour le cancer de l'ovaire, la consultation d'oncogénétique est un élément capital pour la prise en charge individuelle et familiale. En France, différents parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation germinale ou somatique ont été proposés par l'INCA dans le cancer de l'ovaire.

### Test MSI

(cf. Fiche Oncologie - Digestif - réf. DS84)

Un test MSI est utile au pré-criblage du syndrome de Lynch (domaine de l'oncogénétique constitutionnelle avec consultation d'oncogénétique). Le test MSI, l'axe PD1/PDL1 et la charge mutationnelle tumorale peuvent aussi être explorés dans le cadre de thérapies innovantes à base d'immunothérapie.

**Remarque :** Le panel **NGS PAN-organe** peut être proposé dans le cadre d'essais cliniques (cf. Fiche Oncologie - Autres - réf. DS86).

## Cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre se situe au 5<sup>ème</sup> rang des cancers chez la femme. Il est associé à un bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade localisé (70 % des cas). Le traitement est essentiellement chirurgical. D'autres traitements existent : curiethérapie, radiothérapie externe et plus rarement chimiothérapie ou hormonothérapie pour les formes avancées. Son bon pronostic limite les investigations pour une thérapie ciblée.

Test MSI

Panel NGS Pan-organe

### Test MSI

(cf. Fiche Oncologie - Digestif - réf. DS84)

Les indications du test MSI sont :

- ▶ Le pré-criblage du syndrome de Lynch (domaine de l'oncogénétique constitutionnelle avec consultation d'oncogénétique). Le marqueur moléculaire du cancer sporadique est une hyperméthylation de MLH1.
- ▶ L'évaluation PRONOSTIQUE : un statut MSI+ permet de définir un groupe moléculaire de pronostic favorable.
- ▶ Dans un futur proche, la stratification théranostique par immunothérapie dans les formes avancées. L'axe PD1/PDL1 et la charge mutationnelle tumorale peuvent être aussi explorées.

**Remarque :** le panel **NGS PAN-organe** peut être proposé dans le cadre d'essais cliniques (cf. Fiche Oncologie - Autres - réf. DS86).

**En conclusion**, l'approche en biologie moléculaire et en FISH des tumeurs gynécologiques est en constante évolution. Ce document fait un état des lieux des connaissances en 2020.

**NB : En marge des analyses FISH et moléculaires, Eurofins Biomnis propose également la réalisation d'autres paramètres de biologie spécialisée :**

- Dans le cadre de l'oncologie mammaire:
  - ▶ Evaluation du risque toxique aux fluoropyrimidines (5-FU),
  - ▶ Marqueurs tumoraux tels que ACE et CA15-3,
- Dans le cadre de l'oncologie ovarienne :
  - ▶ Marqueurs tumoraux tels que CA 125 - HE4 (Score ROMA), ACE , CA 19.9 et CA 72.4
- Dans la cadre de l'oncologie relative à l'utérus, au col et à l'endomètre :
  - ▶ Marqueurs tumoraux tels que SCC, Cyfra 21.1, CA 125, ACE et CA 19.9
  - ▶ Détection du génome des HPV à haut risque (HR) et typage HPV

**L'évaluation de la charge tumorale mutationnelle (TMB) comme test prédictif d'une réponse à l'immunothérapie en première ligne de traitement est également disponible au laboratoire.**

Avant tout prélèvement, consultez les informations indispensables relatives à chaque test (pré-analytique, cotation, délai, document requis\*, ...) sur [www.eurofins-biomnis.com](http://www.eurofins-biomnis.com)  
> rubrique Référentiel des examens > **Code Analyse**

## Codes Analyse

- FISH HER2 : **MOHC4**
- HER2 sérique : **ERBB2**
- Panel NGS PAN - Organe : **PAN**
- Test MSI : **MICSA**
- Mutation PIK3CA : **PIK3**
- Signature moléculaire Prosigna : **PAM50**
- BRCA 1/2 somatiques : **BRCAS**
- Test TMB : **TMB**

## \*Documents requis

- Bon de demande d'analyse « Biologie des tumeurs solides » (Réf. B9)
- Compte-rendu anatomopathologique

**Délai (FISH et NGS) :** 10 jours (une semaine supplémentaire si vérification nécessaire par Sanger)

## Contact

Dr Benoit Quilichini  
BenoitQuilichini@eurofins-biomnis.com  
Tél. : 04 72 80 10 06

## Références bibliographiques

WHO Classification of Breast tumours (5th ed) - IARC Lyon 2019

WHO Classification of Female Genital Tumours (5th ed) - IARC Lyon 2019

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Wolff AC, et al. Arch Pathol Lab Med. 2018 Nov;142(11):1364-1382. PMID: 29846104

**Sites web** <https://www.mycancergenome.org/>  
<https://www.e-cancer.fr/>  
<https://www.cancer.gov/>

## Abréviations

<b>BER</b>	Base Excision Repair
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HR</b>	Homologous Repair
<b>HRD</b>	Homologous Recombination Defect
<b>IHC</b>	Immuno-Histo-Chimie
<b>ITK</b>	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
<b>MMR</b>	MisMatch Repair
<b>NER</b>	Nucleotide Excision Repair
<b>NHEJ</b>	Non-Homologous End-Joining
<b>PARP</b>	Poly(ADP-Ribose) Polymérase
<b>RH</b>	Récepteurs Hormonaux
<b>RO</b>	Récepteurs Œstrogènes
<b>RP</b>	Récepteurs Progestérone
<b>TMB</b>	Tumor Mass Burden (charge mutationnelle tumorale)
<b>TN</b>	Triple Négatif (pour les cancers du sein : RO - / RP - / HER2 -)