



Vers un dépistage personnalisé des cancers du sein

Point sur l'étude MyPEBS

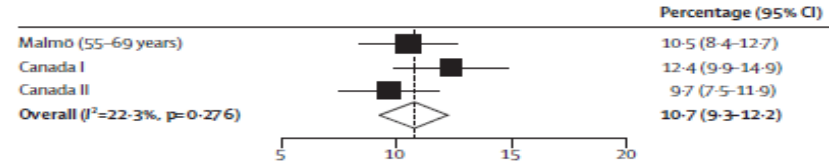
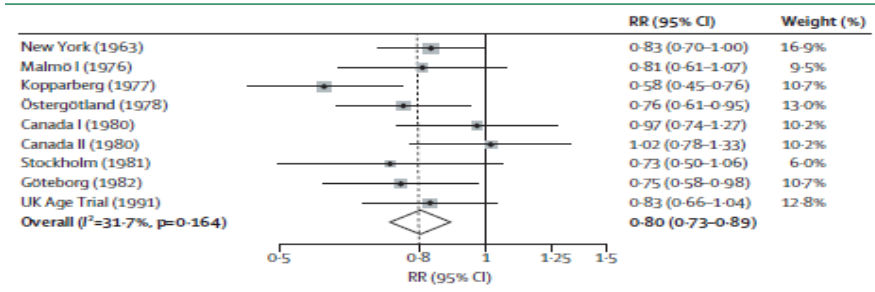


1. Pourquoi et comment un dépistage personnalisé?
2. Le projet et l'étude MyPeBS
3. MyPeBS en France



Dépistage du cancer du sein:

Besoin d'améliorer le rapport bénéfice-risque



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

Risques
(sensibilité limitée,
surdiagnostic,
surtraitement, faux
positifs, irradiation...)





Dépistage du cancer du sein:

Besoin d'améliorer le rapport bénéfice-risque



New York (1963)
 Malmö I (1976)
 Kopparberg (1977)
 Östergötland (1978)
 Canada I (1980)
 Canada II (1980)
 Stockholm (1981)
 Göteborg (1982)
 UK Age Trial (1991)
 Overall ($I^2=31.7\%$, $p=0.164$)

Un dépistage stratifié sur le risque est une piste majeure+++

- Modèle médical efficace
- Preuve de concept existe dans les hauts risques
- Des outils existent pour évaluer le risque de façon adéquate

Bénéfice
 (survie spécifique)
 stades limités
 moins de mastectomies
 moins de chimio)

tée,
 ,
 aux
 on...)



Modèles classiques d'évaluation des risques

Paramètres cliniques

Table 2 Describe model performances

Author	Year	Calibration		Discrimination		
		Internal validation	External validation	Derived model	Internal validation	External validation
Gail [11]	1989	–	0.79–1.12 ^a	–	–	0.58–0.67
Tice [21]	2005	–	–	0.68 (0.66–0.70)	–	–
Tice [22]	2005	–	–	0.64	–	–
Chen [15]	2006	–	–	0.64	–	–
Decarli [10]	2006	–	0.96 (0.84–1.1)	–	–	0.59 (0.54–0.63)
Tice [20]	2008	1.03 (0.99–1.06)	–	–	0.66 (0.65–0.66)	–
Gail [16]	2007	–	0.93 (0.97–1.20)	–	–	0.56 (0.54–0.58)
Novoty [17]	2006	–	–	–	–	–
Rosner [13]	1996	33.22 (P = 0.096)	1.00 (0.93–1.0)	–	–	0.57 (0.55–0.59)
Colditz [8]	2000	–	1.01 (0.94–1.09)	–	–	0.63 (0.61–0.65)
Colditz [9]	2004	–	–	0.64 (0.63–0.66) for ER+/PR+	–	–
		–	–	0.61 (0.58–0.64) for ER–/PR–	–	–
Rosner [18]	2008	–	–	0.64 (0.63–0.65)	–	–
Tamimi [19]	2010	–	–	0.64	–	–
Ueda [23]	2003	–	–	–	–	–
Boyle [6]	2004	1.03 (0.99–1.06)	–	–	0.58	–
Lee [12]	2004	–	–	–	–	–
Barlow [14]	2006	1.00 (premenopausal) 1.01 (postmenopausal)	–	–	0.63 (0.60–0.66) (premenopausal) 0.63 (0.62–0.64) (postmenopausal)	–
Chlebowski [7]	2007	–	–	–	0.62 (0.60–0.64) For ER+ 0.53 (0.47–0.58) For ER–	–

Calibration, validation externe

Discrimination autour de 0.60-0.65

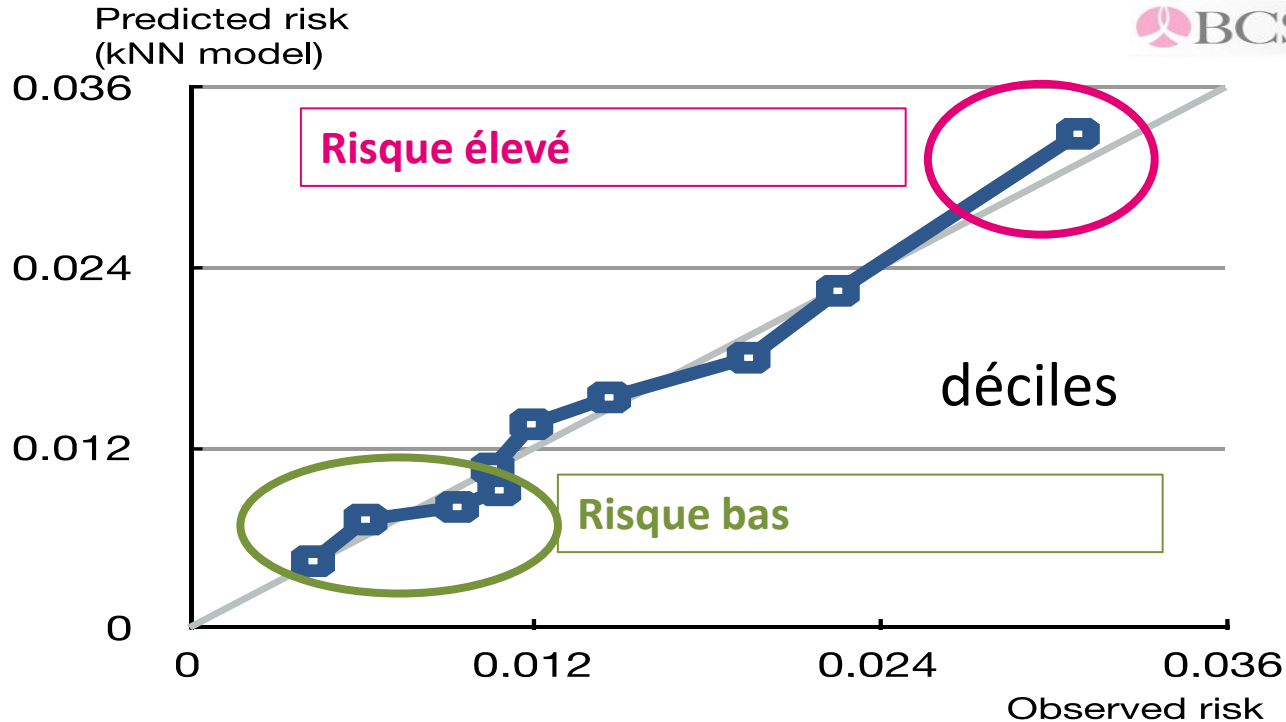
Les modèles les + récents incluent la densité mammoG - C-stat env. 0.65



Score BCSC validé en France



Populations de dépistage IDF et Côte d'Or



ESTIMER LE RISQUE DE CANCER DU SEIN

1. ÂGE DE LA PATIENTE :

40-44

45-49

50-54

55-59

60-64

65-69

70-74

2. MÈRE, SOEUR OU FILLE AYANT EU UN CANCER DU SEIN :

0

1

2 ou +

3. ANTÉCÉDENTS DE BIOPSIE MAMMAIRE :

NON

OUI

4. ESTIMATION DE LA DENSITÉ MAMMAIRE :

1

2

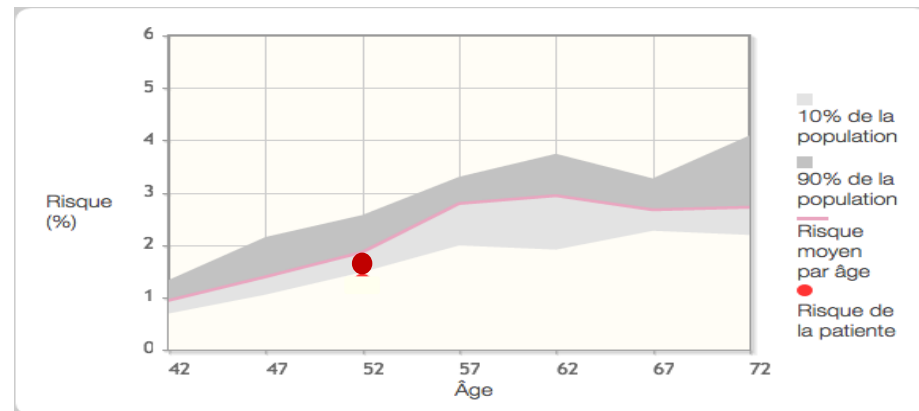
3

4

RISQUE DE DÉVELOPPER
UN CANCER DU SEIN A 5
ANS

1.4%

Catégorie
de risque:
modéré





Evaluation du risque en médecine de ville: faisable

Etude nationale Riviera (NCT02997384)

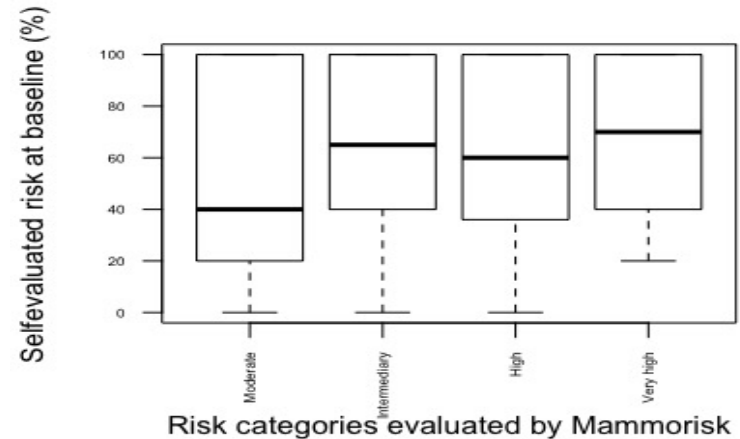
448 femmes incluses (S1/2017)

97% taux acceptation

93% satisfaction

L'auto-estimation du risque est inadéquate, besoin d'information++

Médecins généralistes,
radiologues, gynécologues





SNPs et prédiction du risque de cancer du sein: état des lieux

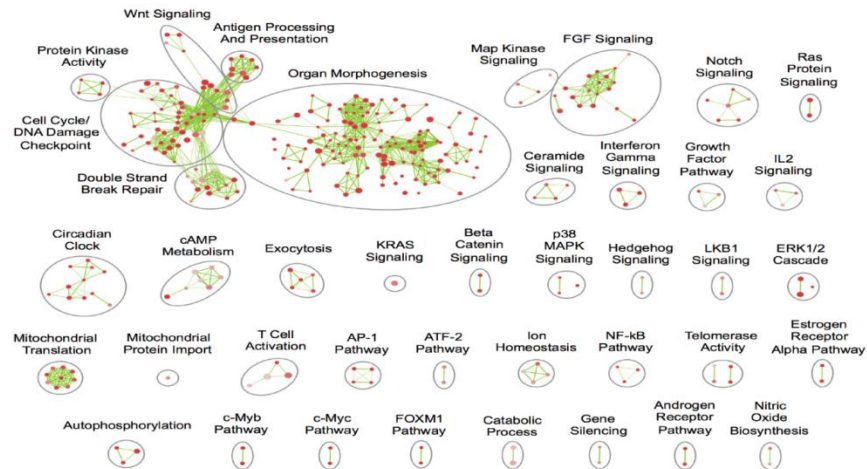
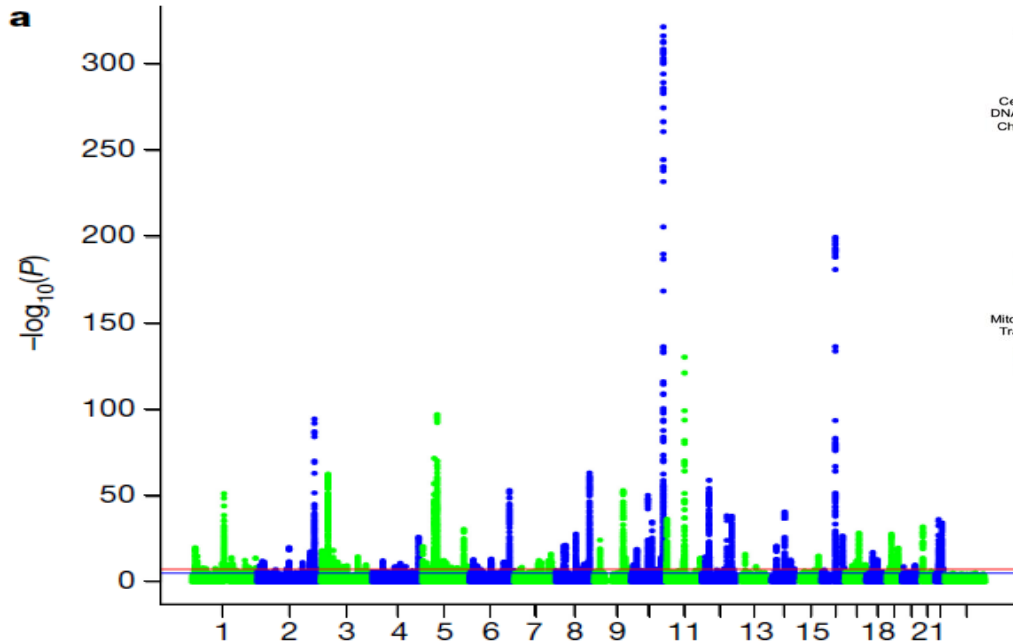
- Efforts internationaux majeurs Europe + Canada et USA 2000-2018 (GWAS-iCOGS-Oncoarray)
- Environ 150 000 femmes, cas et contrôles
- Environ 170 SNPs très associés au risque de cancer du sein ont été publiés (dernière publication Oct 2017 Michailidou et al)
- Consortium BCAC



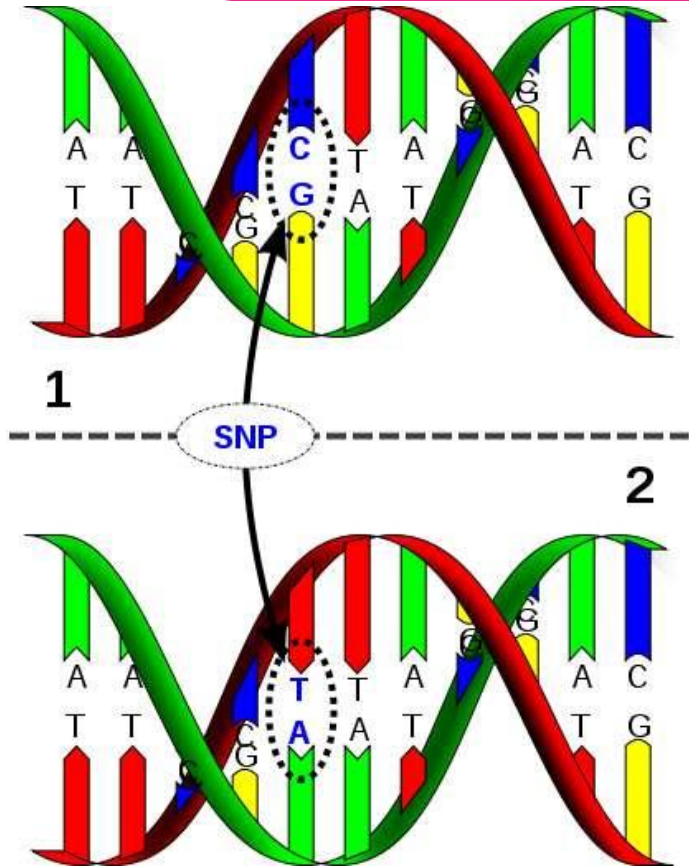
Michailidou 2017 GWAS + iCOGS + Oncoarray

Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci

Lists of authors and their affiliations appear in the online version of the paper



$< 5 \cdot 10^{-8}$
 $< 10^{-5}$



En quoi consiste l'analyse des « SNPs »?

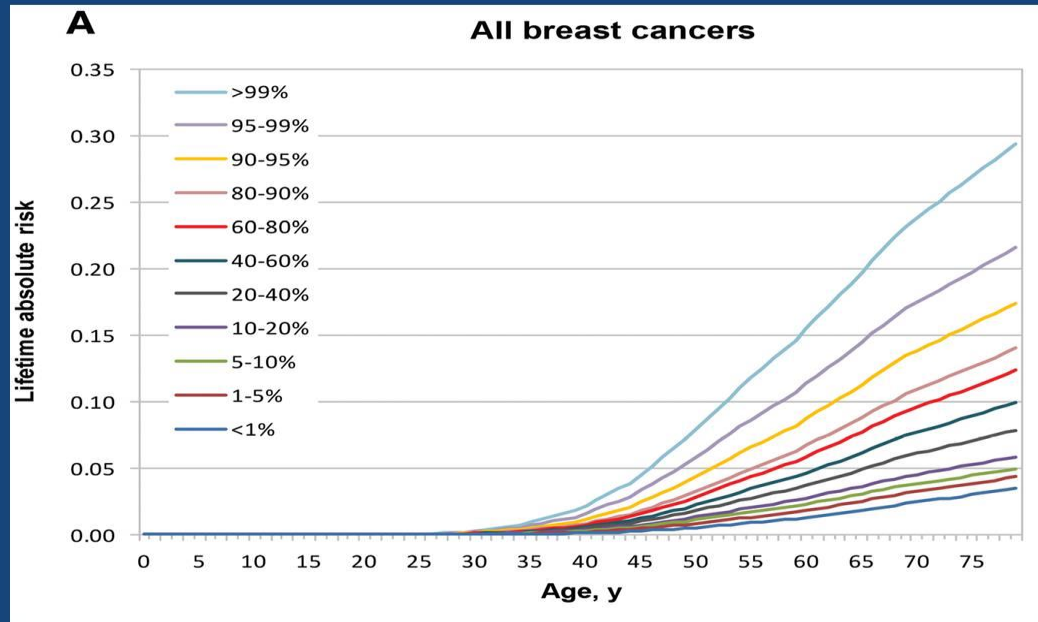
- Un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) est une variation (**polymorphisme**) d'une seule paires de bases de l'ADN du génome, par rapport aux autres individus d'une même espèce.
- Ces variations sont **très fréquentes** (environ une paire de bases sur mille dans le génome humain)



Score de SNPs et risque de cancer du sein

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

PRS-77SNPs: lifetime breast cancer risk



← 29%

- PRS can stratify women in the population and women with family history into different risk categories.

← 3.5%



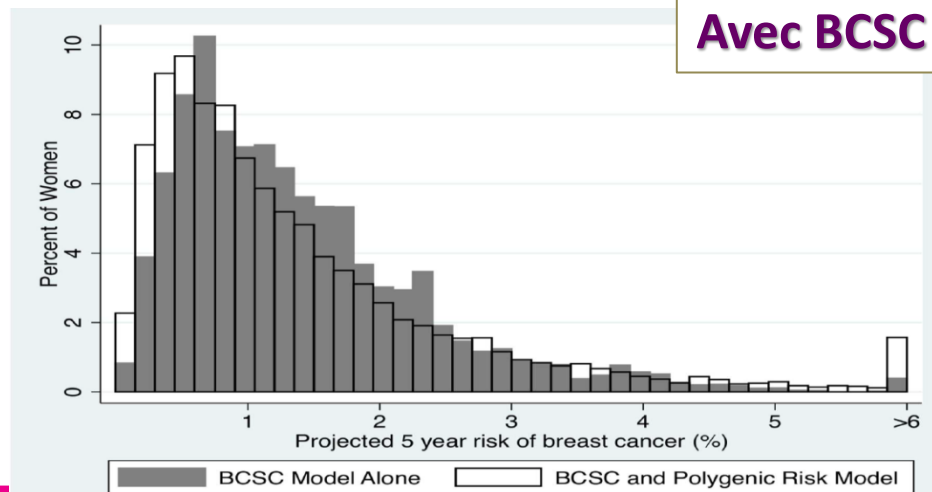
Score de SNP et modèles d'évaluation des risques

Table. Distribution of Breast Cancers Over 10-Year Risk Groups, When SNP18, Density, and the Tyrer-Cuzick Model Are

Characteristic	10-Year Risk Group ^a				
	Low (<2.00%)	Average (2.00%-3.49%)	Intermediate (3.50%-4.99%)	Moderate (5.00%-7.99%)	High (≥8.00%)
Case-Cohort Analysis					
No breast cancer, No. (%)	2919 (33)	2906 (33)	1479 (17)	1055 (12)	538 (6)
Breast cancer cases, all, No. (%)	84 (18)	133 (29)	108 (23)	74 (16)	67 (14)
OR (95% CI)	1 [Reference]	1.6 (1.2-2.1)	2.5 (1.9-3.4)	2.4 (1.8-3.4)	4.3 (3.1-6.0)

Avec Tyrer Cuzick

L'adjonction de scores de SNPs (PRS) aux scores classiques permet d'affiner l'évaluation du risque individuel





Etude internationale randomisée

comparant, chez les femmes âgées de 40 à 70 ans, un **dépistage personnalisé** en fonction du **risque individuel de cancer du sein**, au dépistage standard



- **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

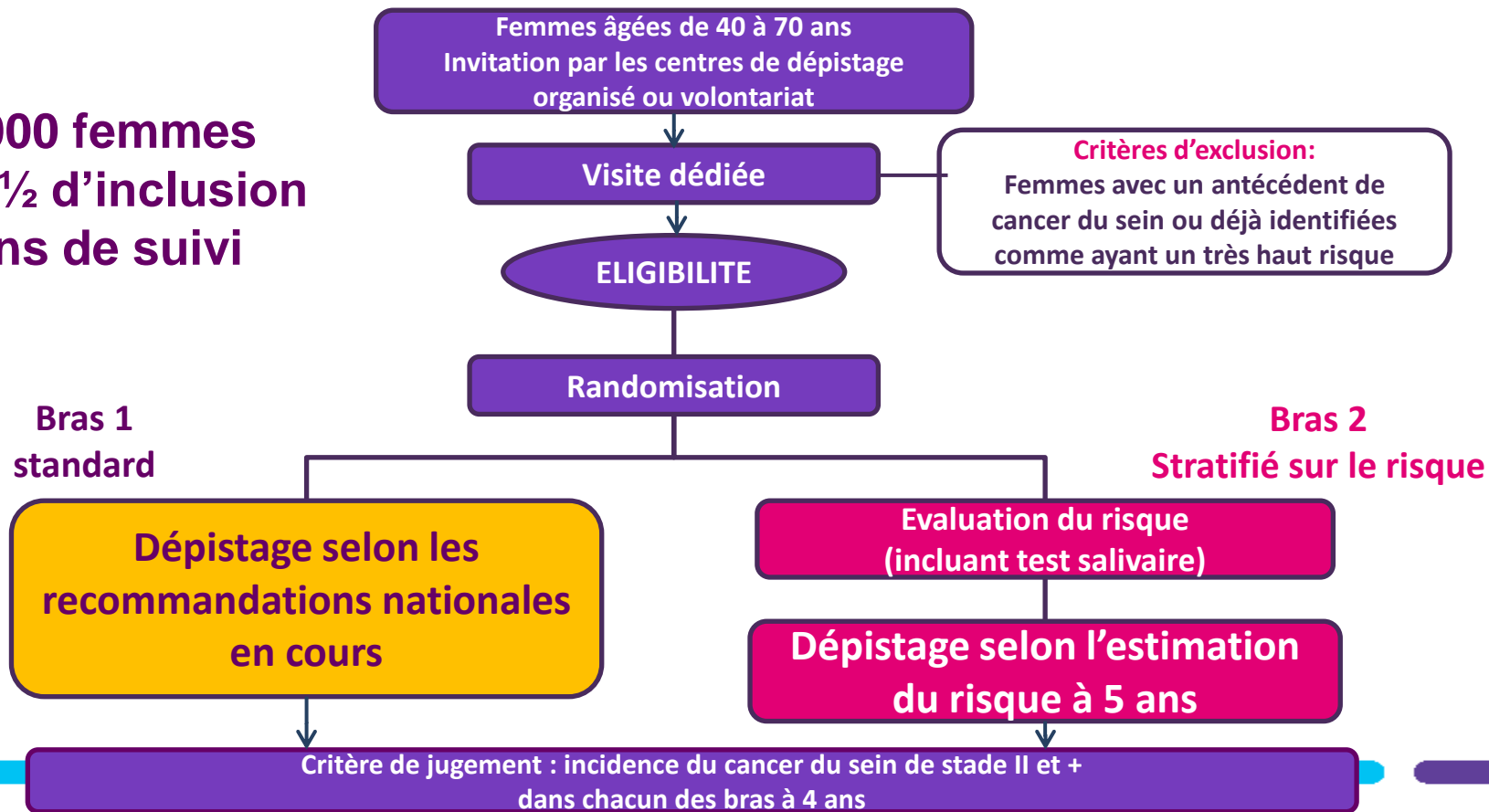
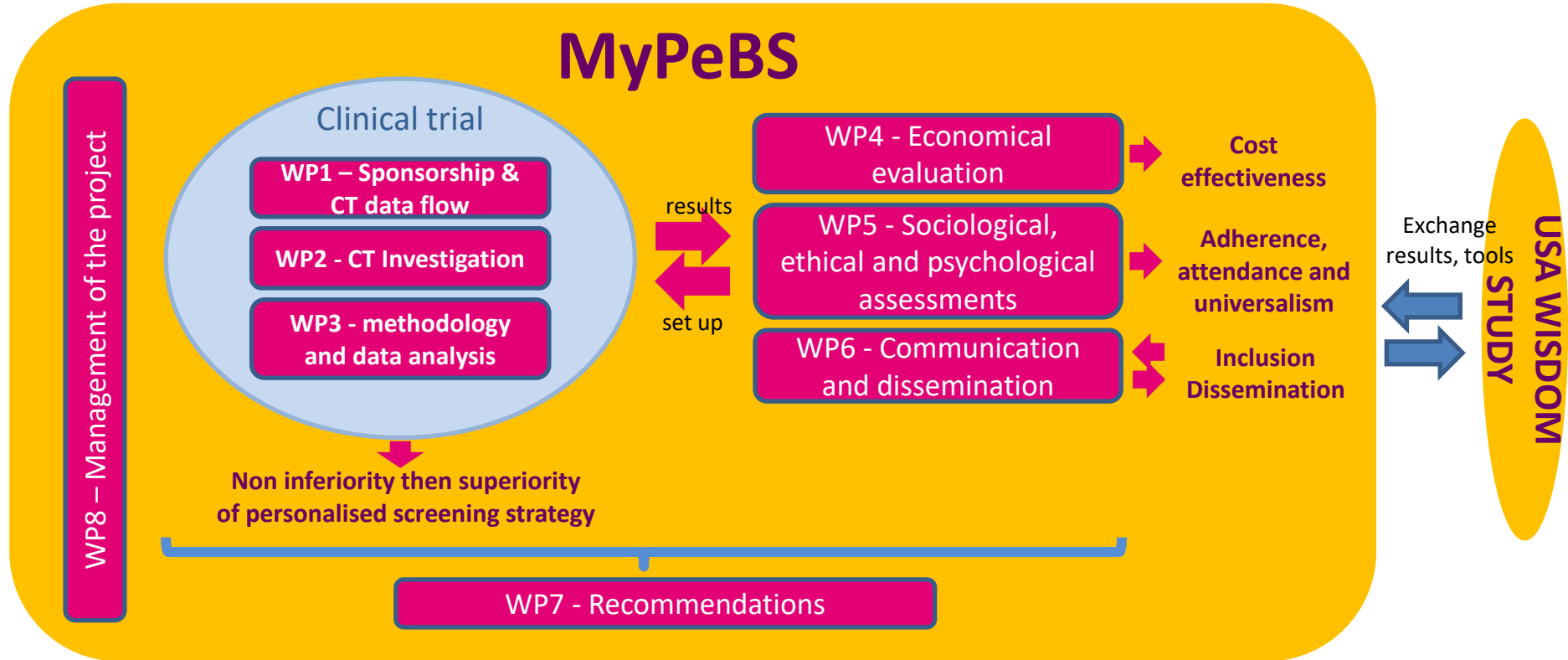


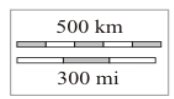


Schéma global du projet





- **26 partenaires européens et américains**
 - UNICANCER (France) coordinateur (S Delaloge)
- **7 pays**
 - Belgique, France, Israël, Italie, Pays Bas, Royaume Uni, USA
 - Financement UE et PHRC
- **8 années**
- **Grand essai clinique**
 - 6.5 ans
 - 85 000 femmes randomisées
 - Dans 5 pays
- **France: mobilisation nationale**



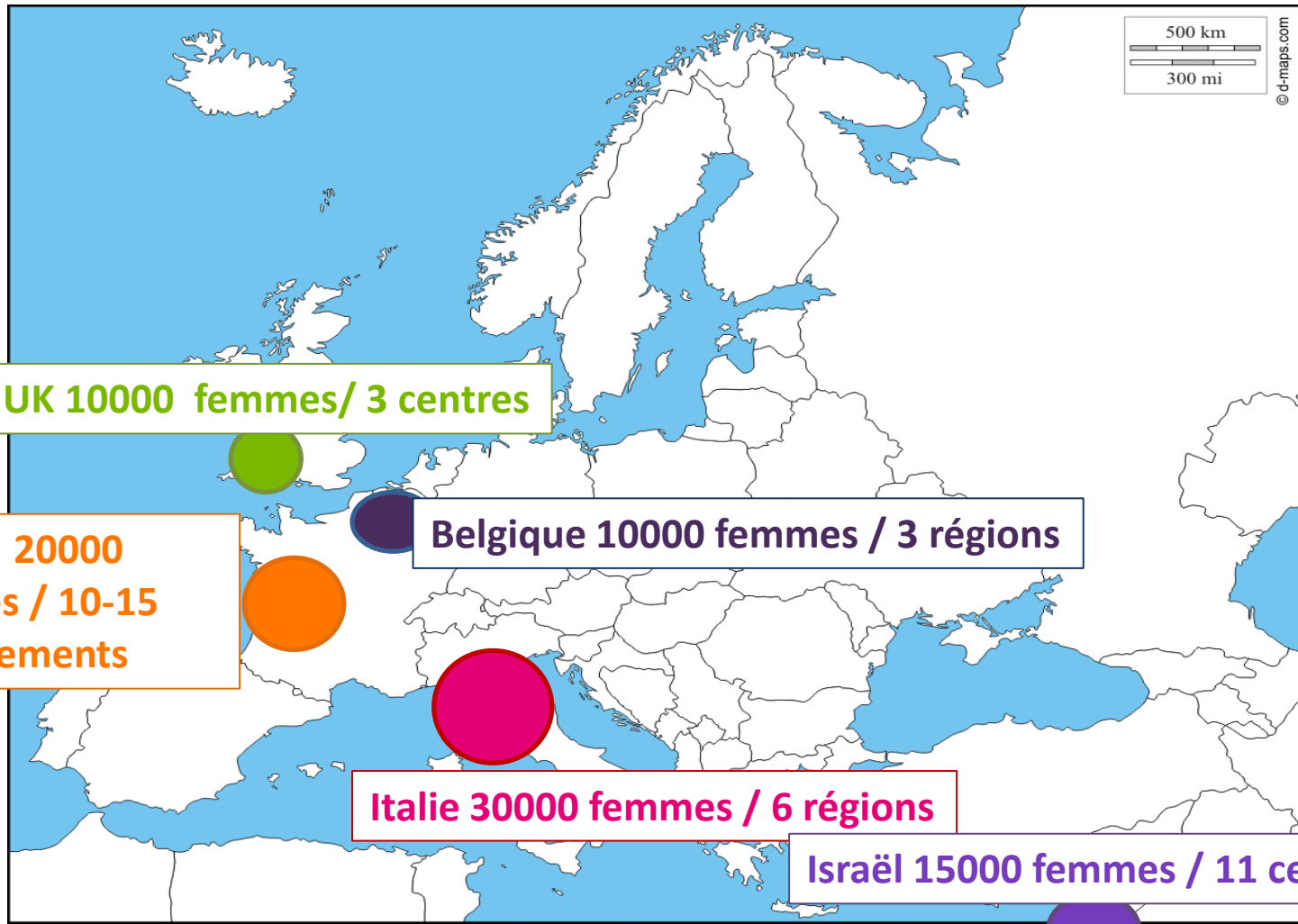
UK 10000 femmes / 3 centres

France 20000 femmes / 10-15 départements

Belgique 10000 femmes / 3 régions

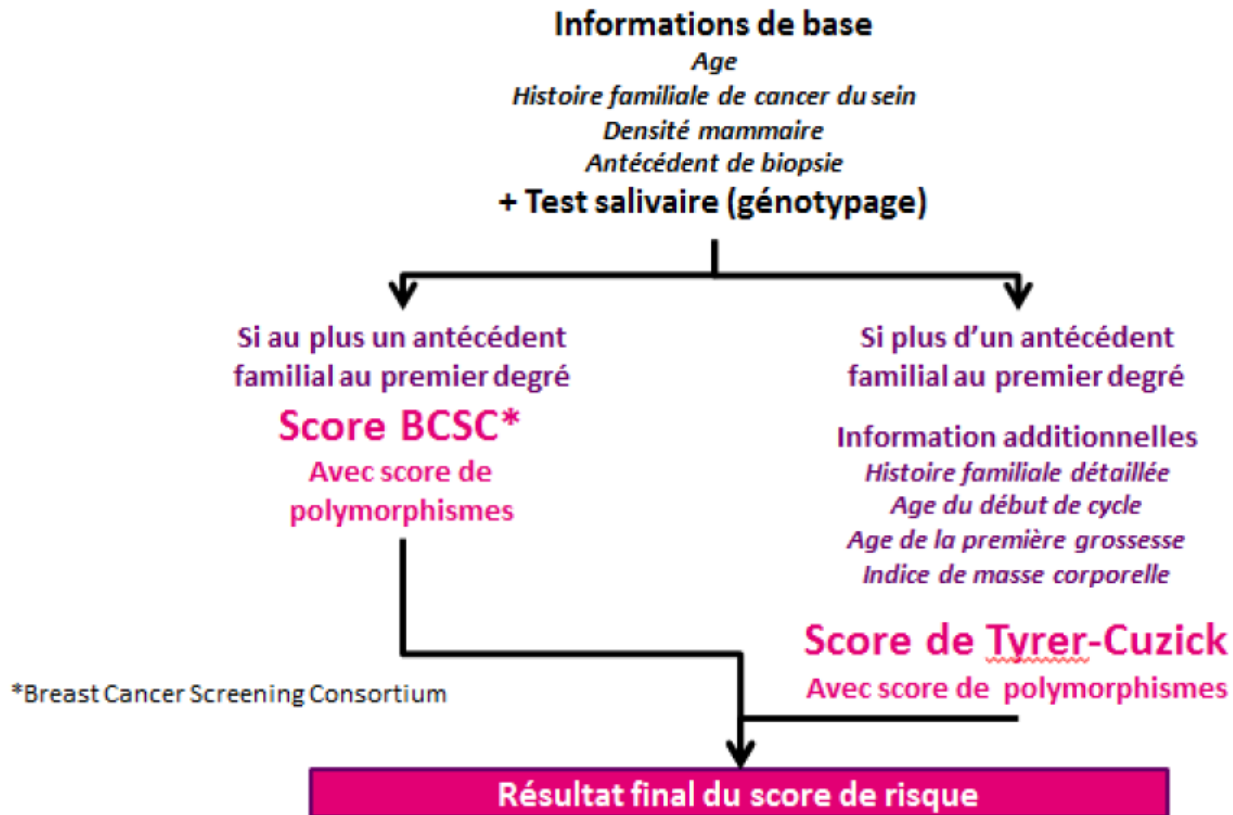
Italie 30000 femmes / 6 régions

Israël 15000 femmes / 11 centres





Evaluation du risque - dans le bras stratifié





Niveaux de risque - dans le bras stratifié

Risk level at 5 years	Low risk	Average risk	High risk	Very high risk
Numerical definition	Risk < 1%	$1 \leq \text{Risk} < 1.67\%$	$1.67\% \leq \text{Risk} < 6\%$	$6\% \leq \text{Risk}$
Relevant similar situation	Average women less than 45 years old in Europe	Current women aged 50+	<ul style="list-style-type: none">- Personal history of BC- Personal history of atypical hyperplasia- Women included in prevention trials	<ul style="list-style-type: none">- Germline BRCA1/2 mutations or equivalent situations
Relevant benefit observed in similar situations	No demonstrated benefit of screening	Benefit of mammographic screening	<ul style="list-style-type: none">- Benefit from prevention interventions in prevention trials- Benefit from more frequent mammographic screening in similar situations	<ul style="list-style-type: none">- Benefit from annual MRI + mammographic screening- Benefit from prevention interventions



Stratégie de dépistage dans le bras standard

Groupe standard (soit aucune mammographie, soit mammographie(s)/1-2-3 ans selon l'âge et le pays – défini individuellement à l'entrée)				
Population	40-49 ans (France, Belgique, Royaume-Uni et Israël) 40-44 ans (toutes les femmes en Italie) 45-49 ans (pour certaines femmes suivant la région d'Italie)	50-70 ans (Royaume-Uni)	50-70 ans (France, Belgique, Italie et Israël)	45-49 ans (certaines régions d'Italie)
Images programmées	Aucune mammographie	Mammographie* tous les 3 ans	Mammographie* tous les 2 ans	Mammographie* par an

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



Stratégie de dépistage dans le bras stratifié

Niveau de risque	Groupe basé sur le risque individuel			
	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		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



- **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



A 4 ans :

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)

Par ailleurs:

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



Critères d'éligibilité

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

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
- Femmes qui n'auraient pas l'intention d'être suivies pendant 4 ans





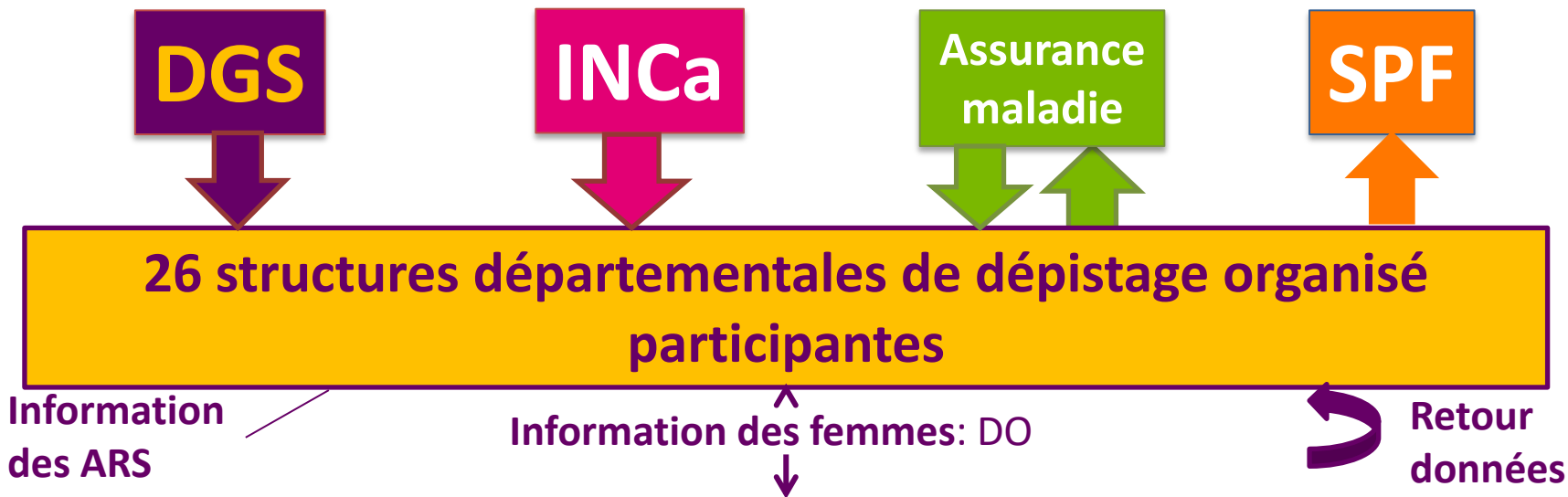
Dates cibles du projet

- Kick off meeting projet : 12 Janvier 2018
- Soumission réglementaire Juin 2018
- Ouverture des sites: Octobre 2018
- 1^{ère} femme randomisée: Octobre 2018
- Inclusion : 2 ans ½ (jusqu'en Mars 2021)



l'étude est insérée dans le dépistage tel qu'il est organisé actuellement

Accord de toutes les tutelles et autorités de santé



Inclusion: radiologues, Médecins généralistes, gynécologues

Réalisation imagerie: Radiologues de ville participant au dépistage



Plateforme web MyPeBS

Studycode
PatientID
TubeID
StudyTubeID

Third Party server

PatientID
Personal data
Email
Filled e-consent
GP and Gyneco Data

Personal server

Studycode
StudyTubeID
Clinical data

- Inclusion – exclusion
- Psychosocial data
- Clinical Baseline
- Randomization result
- Baseline mammo
- Saliva sampling
- Risks
- Women follow-up
- SC follow-up
- Events
- Communications

Translations

Clinical server

Eonix

Filled e-consent

e-consent party server

SNP
TubeID
Date

CNRGH and Statlife server

- Garantir la **fluidité** et la **sécurité** des données
- 6 serveurs différents + Tiers
- **Interfaces** avec structures existantes (ex: structures de gestion) pour échange simplifié de données

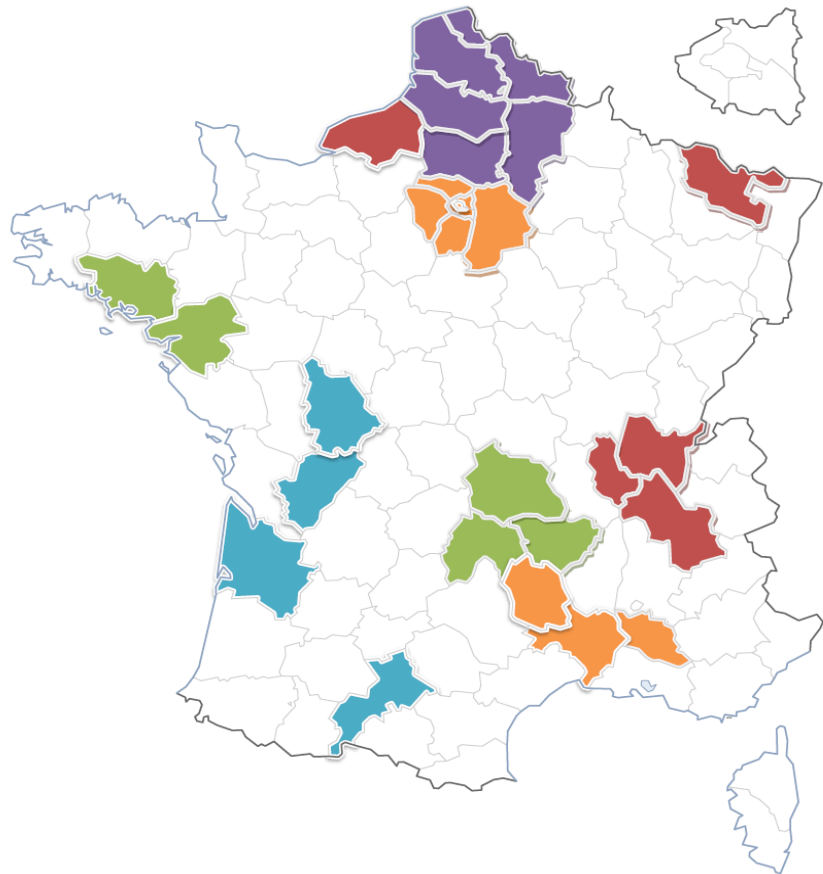


MyPeBS Statistics - summary

- **Randomization** is stratified per
 - Age (<50 versus 50 and higher)
 - Prior mammogram: yes/no
 - Country
- **The primary non-inferiority analysis** will be performed on the per-protocol (PP) population, which will include all randomized and eligible women in the arm they were randomized to, who complied with their screening recommendation in terms of number of mammograms: we will have a 80% power, 2.5% significance level, 1-sided test, to demonstrate non-inferiority
- If non-inferiority of the risk-stratified screening arm relative to the control arm is concluded for the primary endpoint, then **superiority of the risk screening arm** will be tested against the standard arm (closed testing procedure). The inferential superiority analysis will be performed in the ITT population, with the PP analysis for sensitivity. We estimate that for the superiority analysis we will have at least 80% power to detect a 30% relative decrease in the risk-based arm.



France: carte des départements participants



**26 structures de dépistage
participantes = 30 départements**

Ile de France (N=8) : 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95

Hauts de France (N=5): 59, 80, 62, 02, 60

Grand Sud ouest (N=4): 33, 86, 16, 31

PACA (N=1): 84

Ouest+ (N=2): 44, 56

Normandie (N=1): 76

Rhône alpes (N=3): 69, Ain/Isère ; **Ardoc** (Puy de dôme, Cantal; Haute Loire)

Occitanie N=1 : Gard/Lozère

Grand Est (N=1): 57 (Moselle)



FRANCE

Inclusions et suivis



Assurance maladie: liste des femmes de 40-70 ans

Structure de gestion du DO du département

Information des femmes par courrier

Retour données

Radiologues

MG

Gynécologues

Inclusion des femmes venues suite au courrier ou spontanément

Struct
gestion

investigateurs



MERCI

www.mypebs.eu

contact@mypebs.eu

investigator@mypebs.eu