

# INTÉRÊTS DES BIOMARQUEURS TISSULAIRES DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE PROSTATE

---

*G Fromont, Tours*



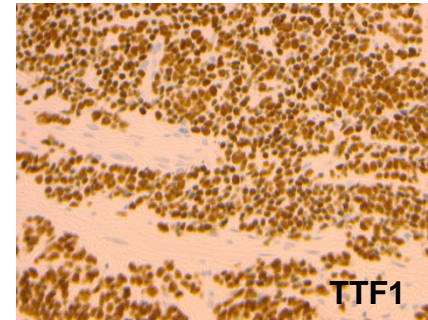
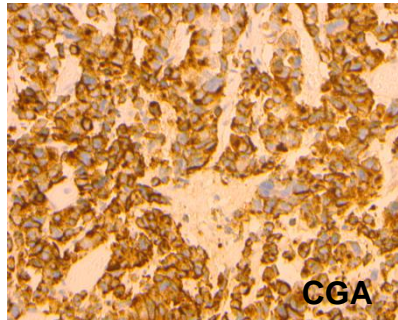
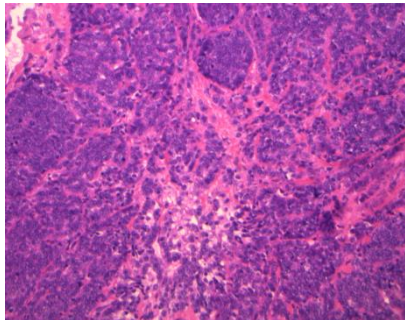
# Outils d'aide au diagnostic

- En situation primitive: marqueurs de malignité
- En situation primitive ou métastatique: marqueurs d'origine prostatique



- **Mr B, 70 ans**

- CaP il y a 6 ans, PSA 15 ng/ml, ISUP 3, Traitement RadioTT
- Il y a 3 ans reascension PSA à 20, Traitement Hormono TT
- Actuellement AEG, PSA 3, scanner: masse hépatique biopsiée



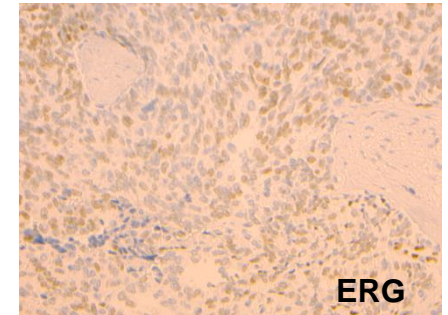
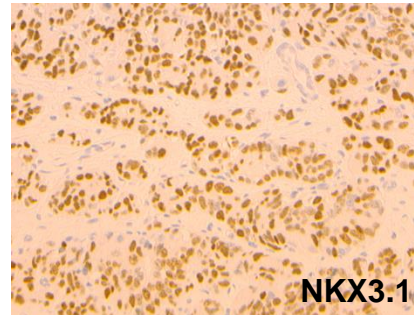
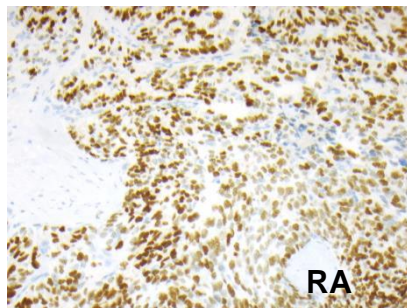
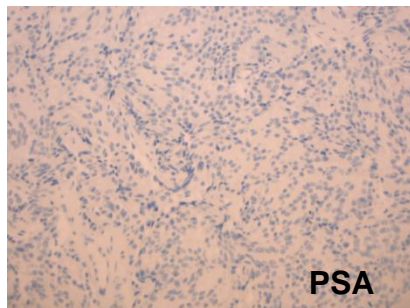
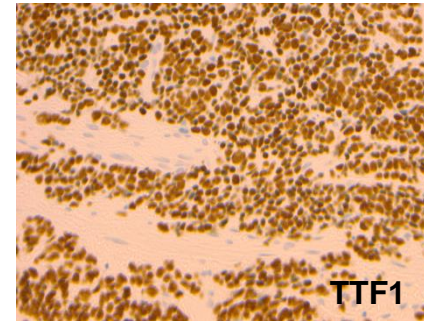
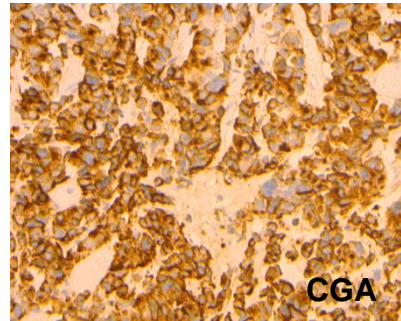
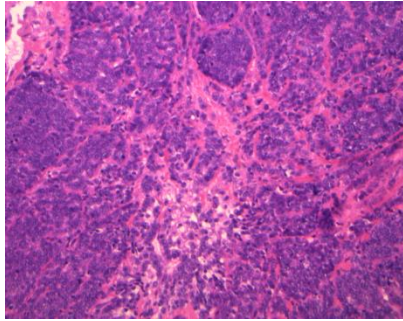
**QCM 7 : Il ne reste qu'une lame blanche disponible. Quel anticorps demandez vous pour rechercher une origine prostatique?**

- A - Récepteur aux androgènes
- B - PSA
- C - NKX3.1
- D - HOX B13
- E - ERG



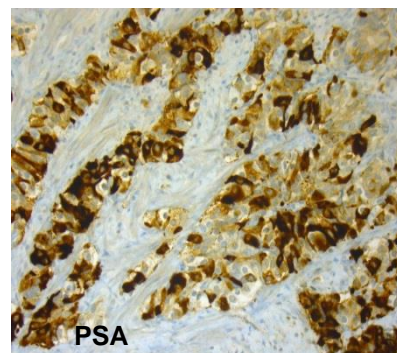
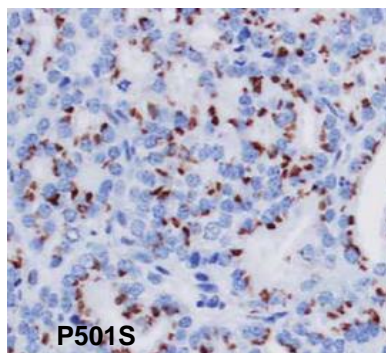
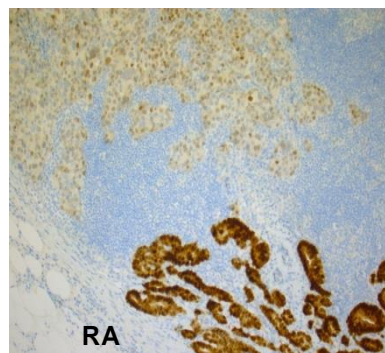
- **Mr B, 70 ans**

- CaP il y a 6 ans, PSA 15 ng/ml, ISUP 3, Traitement RadioTT
- Il y a 3 ans reascension PSA à 20, Traitement Hormono TT
- Actuellement AEG, PSA 3, scanner: masse hépatique biopsiée



## Biomarqueurs sur site métastatique

Marqueur	Marquage	Sensibilité(gg)	Spécificité
RA	Noyau	99%	Carcinomes uroth / gldes saliv
NKX3.1	Noyau	100%	+/- Tr cordons sexuels
PSA	Cytoplasme	80%	
PSMA	Cytoplasme	84%	Carcinomes uroth / rein
PSAP	Cytoplasme	66%	
P501S	Golgi	60%	
HOX B13	Noyau	60%	Carcinomes pancréas / CHC
ERG	Noyau	50%	Carcinomes uroth / sarcomes



*Kristiansen, Int J Mol Sci 2017;  
Arnessen, Am J Surg Pathol 2020*





# Outils de choix thérapeutique

## CaP localisés: identifier les patients éligibles à la surveillance active

- Critères de sélection: bas risque

Groupes à risque selon d'Amico

<b>Faible risque</b>	PSA $\leq$ à 10 ng/ml, et score ISUP 1, et stade clinique T1c ou T2a
<b>Risque intermédiaire</b>	PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score ISUP 2 ou 3, ou stade clinique T2b
<b>Risque élevé</b>	PSA > 20 ng/ml, ou score ISUP 4 ou 5, ou stade clinique T2c

- Taux de sortie de SA: 25 à 40%, par apparition d'un contingent de grade 4 sur les biopsies de suivi: mauvaise classification pronostique initiale



## Biomarqueurs tissulaires d'aide à la décision de SA commercialement disponibles

- **Oncotype DX**
  - Signature moléculaire basée sur l'expression de l'ARNm de 17 gènes
  - Analyse centralisée aux USA
- **Prolaris**
  - Signature moléculaire basée sur l'expression de l'ARNm de 46 gènes
  - Analyse centralisée aux USA mais nouveau kit en développement pour usage décentralisé
- **Decipher**
  - Signature moléculaire basée sur l'expression de l'ARNm de 22 gènes
  - Analyse centralisée aux USA
- ProMark (proteomic prognostic test for prostate cancer)
  - Basé sur l'expression de 8 protéines évaluée par analyse d'image



Tests pouvant être réalisés sur du **matériel biopsique fixé** pour aide au choix thérapeutique

Test	Compagnie	Quantité minimale de tumeur	Critère de jugement	Prise en compte de l'IRM-mp dans l'évaluation de la validité clinique *
Decipher	Decipher Biosciences	NR	Pathologie favorable versus défavorable sur PR	Non
Oncotype DX	Genomic Health	1 mm	Pathologie favorable versus défavorable sur PR	Oui
			Prédiction de grade 4 sur les biopsies de suivi	Oui
Prolaris	Myriad Genetic	2 mm	Mortalité spécifique	Non
ProMark	MetaMark	NR	Pathologie favorable versus défavorable sur PR	Non





# Outils théranostiques

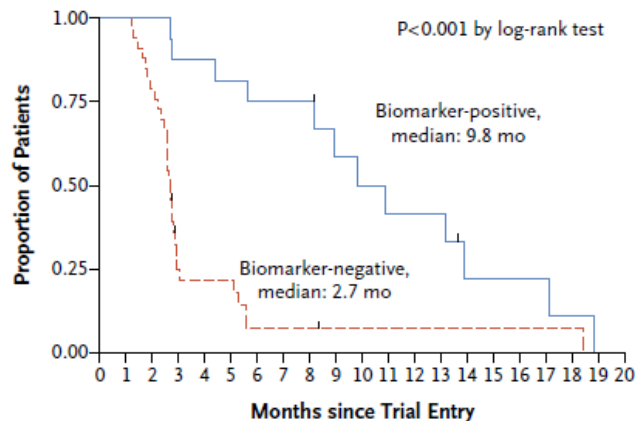
Identifier les patients mCRPC éligibles à un traitement par inhibiteurs de PARP

Recherche mutations des gènes HRR par NGS

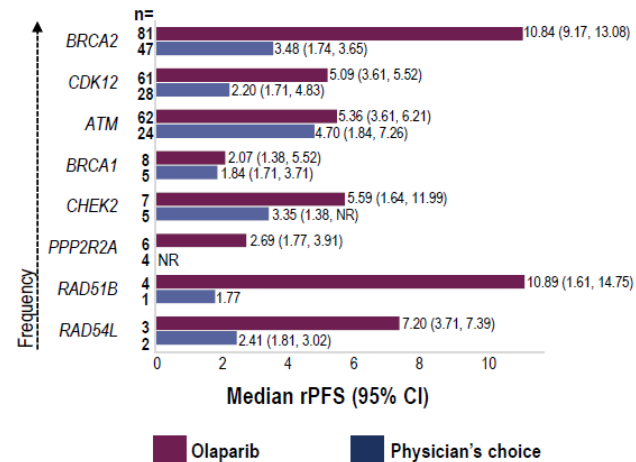
## Prévalence des mutations HRR chez les patients mCRPC

- Somatiques: 30%
- Constitutionnelles: 10%

A Radiologic Progression-free Survival



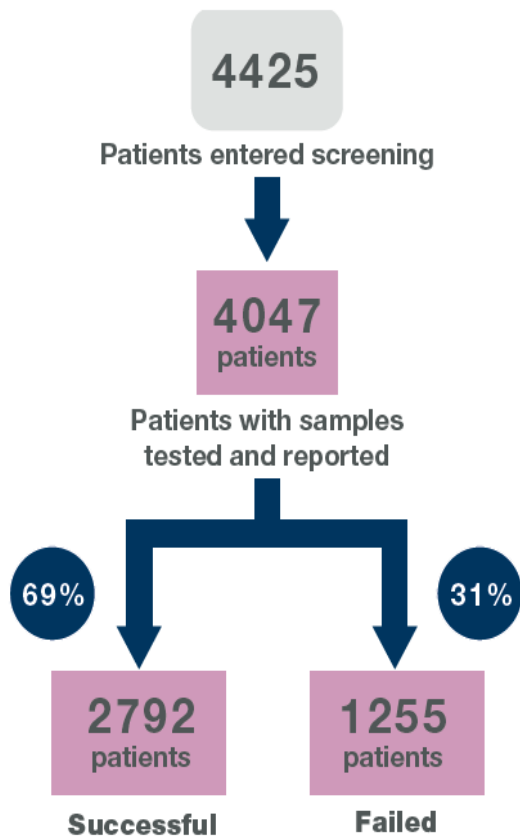
Mateo et al, NEJM 2015



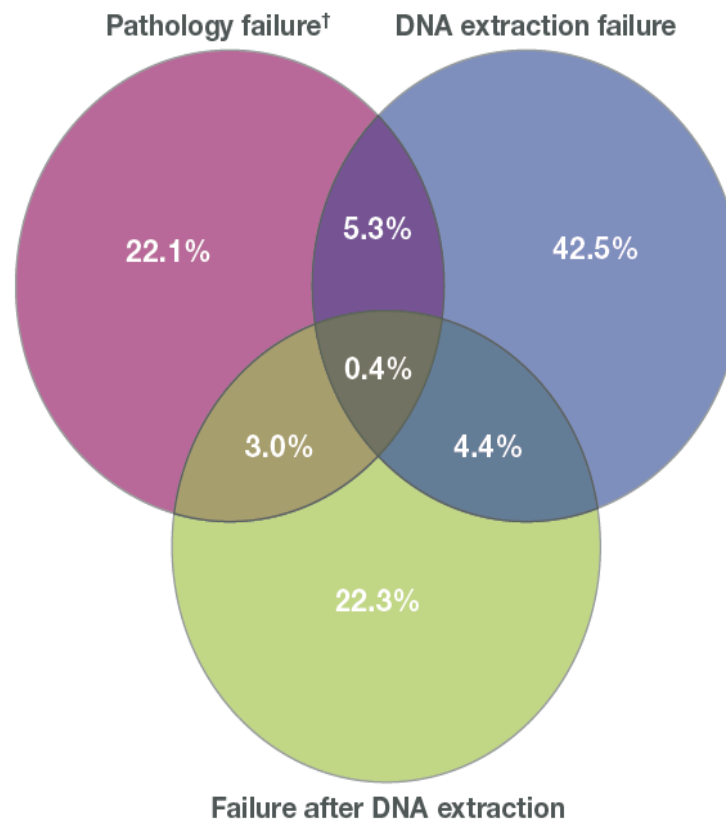
Hussain M et al. ESMO 2019



**Figure 3. Patient flow through screening for HRR gene alterations with the central NGS test at FMI**



**Figure 4. Reasons for test failure in patients who did not have a biomarker status successfully reported\***



\*Patients could have more than one tissue sample tested and samples may have failed at different stages of the NGS testing process; <sup>†</sup>Sample does not meet pathology requirements for the test if there is  $\leq 20\%$  tumour content or  $< 5-7.5 \text{ mm}^2$  viable nucleated tissue



## Mr A, 69 ans

- CaP il y a 9 ans, PSA 15ng/ml, ISUP 3  
TT PR: ISUP 3, pT3a, R1
- Il y a 5 ans: PSA 3ng/ml, douleurs osseuses: lésions douteuses à la scintigraphie. Biopsie os: méta CaP  
A LHRH
- Il y a 2 ans réascension PSA et nouvelles lésions osseuses  
HNG
- Actuellement mCPRC

### QCM 8

**Sur quel matériel faire le test HRR?**

- A - BP anciennes de 9 ans
- B - PR ancienne de 9 ans
- C - Biopsie os ancienne de 4 ans



# When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials

Emmanuel S. Antonarakis<sup>a,\*</sup>, Leonard G. Gomella<sup>b</sup>, Daniel P. Petrylak<sup>c</sup>

*Eur Urol* 2020

## Author summary and expert opinion

- . We recommend a tiered approach for determining the most appropriate sample to use to identify HRR alterations using next-generation sequencing as follows:
  - . Optimal: fresh metastatic tumour biopsy
  - . Second: circulating tumour DNA
  - . Third: archival biopsy/primary tumour tissue
  - . Four: blood or saliva sample (germline-only testing)
- . Germline-only testing for HRR alterations may underestimate important somatic HRR mutations and is unable to discern monoallelic from biallelic HRR mutations.



# Le taux de contributivité des tests

- **Varie selon le type de prélèvement :**
  - 52,4% de tests contributifs lors de prélèvements par biopsies à l'aiguille
  - 69,8% de tests contributifs lors de prélèvements par résection trans-urétrale de prostate
  - 74,0% de tests contributifs lors de prélèvements par prostatectomie radicale
- **Varie selon le tissu :**
  - faible sur biopsie osseuse (42,6% de tests contributifs) probablement à cause d'une dégradation de l'acide nucléique lors de la décalcification
  - plus élevé sur tissu prostatique (56,2% de tests contributifs) et sur ganglions (74,7%)
- **Diminue avec l'âge de l'échantillon :**
  - 70,9% de tests contributifs pour les jeunes échantillons âgés de moins d'1 an
  - 47% de tests contributifs pour les vieux échantillons âgés de plus de 10 ans

Figure 5. Tumor testing success rates by organ tissue site

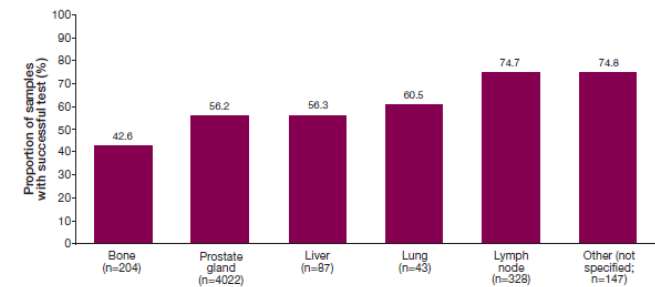
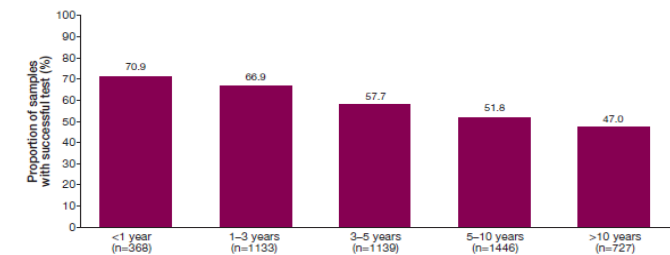


Figure 6. Tumor testing success rates by sample age



# Limites liées au matériel FFPE

- **Quantité de matériel tumoral**
- **Qualité du matériel tumoral**
  - Tps d'ischémie
  - **Fixateur**
  - Volume du fixateur (10/1)
  - **Temps de fixation (4-8H B, 24-48H PO)**
  - **Décalcification**
  - « **Ancienneté** » du prélèvement



63% de succès (>50ng ADN) BP  
96% pour les PR

*Beltran et al, Eur Urol 2013*

- **Hétérogénéité spatiale**
  - **Hétérogénéité temporelle**
- **Risque de faux négatifs?**



# The prevalence of DDR defects in diagnostic samples is similar to mCRPC

**Table 4. Sample disposition for the patient-matched primary untreated and mCRPC biopsies**

		<i>n</i> (total 61)	%
Location hormone-naive sample	Prostate	61	100
Location CRPC sample	Bone	24	39.4
	Lymph node	22	36.17
	Liver	4	6.6
	Other	11	18.0
Metastatic status at original diagnosis	M0	25	41.7
	M1	35	58.3
Treatments received between the 2 samples acquisition	Prostatectomy	10	16.4
	Pelvic radiotherapy	27	44.3
	Androgen deprivation therapy	61	100
	First gen antiandrogen	41	67.2
	Abiraterone acetate	34	55.7
	Enzalutamide	33	54.1
	Abiraterone and/or enzalutamide	55	90.2
	Docetaxel	49	80.3
	Cabazitaxel	20	32.8
	Radium-223	4	6.5
Lines of therapy for CRPC before mCRPC biopsy	Investigational agents	14	22.9
	0	2	3.2
	1	9	14.7
	2	21	34.4
	3 or more	29	47.5

*n* = 61 cases with paired samples. Median time between the 2 same-patient samples was 45.2 months (range: 12–211 months). Log-rank *P* values are presented unadjusted and adjusted for both Gleason score ( $\leq 7$  vs  $\geq 8$ ) and presence/absence of metastatic disease at initial diagnosis.





# Préanalytique

## Critères de choix du prélèvement

- Matériel avec quantité max cellules tumorales
  - au moins 5 mm<sup>2</sup> pour obtenir au moins 0,2 mm<sup>3</sup>
  - au moins 20% de cellules tumorales
- Grade le plus élevé
- Fixation au formol durée optimale
- Eviter Biopsies Os
- Matériel le plus « récent » possible

## Préparation

- Macrodissection
- Bloc ou lames blanches (5-10 microns)

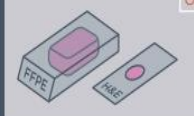
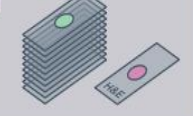


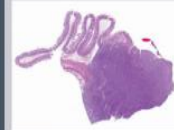

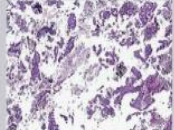
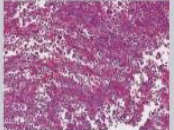
### Selecting the Best Specimen from Multiple Options

Has the patient been treated with targeted therapy?

- NO** → Use recurrence or original resection (most recent material preferred). Metastasis biopsy or primary tumour acceptable (choose site with highest percent tumour or largest tumour focus).
- YES** → MUST use post-targeted therapy specimen, if available.

### Acceptable Samples

- FFPE specimens, including core needle biopsies, fine-needle aspirates and effusion cytologies.
- Tissue should be formalin-fixed, paraffin embedded. Use standard fixation methods to preserve nucleic acid integrity. 10% neutral-buffered formalin for 6-72 hours is industry standard. **DO NOT** use other fixatives (Bouins, B5, AZF, Holland's).
- **Do not decalcify.** When decalcification is required, EDTA is recommended. Do not use strong acids (e.g. hydrochloric acid, sulfuric acid, picric acid).

<b>1</b> <b>SAMPLE TYPES</b> When feasible, please send the block + 1 original (not recut) H&E slide.  OR 10 unstained slides (positively charged and unbaked at 4-5 microns thick) + 1 original (not recut) H&E Slide. 	<b>2</b> <b>SAMPLE SIZE SURFACE AREA</b> <b>Optimal: 25 mm<sup>2</sup></b> If sending slides, provide 10 unstained slides cut at 4-5 microns thick.  <b>Minimal: 5 mm<sup>2</sup></b> For small (<25mm <sup>2</sup> ) or impure samples, additional unstained slides may be needed to extract sufficient DNA for testing. 
<b>3</b> <b>TUMOUR NUCLEI PERCENTAGE</b> <b>Optimal: 30% Minimal: 20%</b> Percent tumour nuclei = number of tumour cells divided by total number of all cells with nuclei.  Resection  Small Biopsy  Fine Needle Aspiration (Cell Block)  Fluid Exfoliative Cytology (Cell block) <small>* Liver specimens may require additional tumour.</small>	



# Alternatives

---

- **Traitement des biopsies osseuses**
  - **Décalcification plus douce: EDTA (sans acide)**
  - **Séparer les fragments mous des fragments osseux**
  - **Cytologie**
  - **Milieu albuminé-centrifugation-inclusion du culot**

Métastase osseuse d'un cancer du poumon  
à l'ère des thérapies ciblées : comment  
obtenir de l'ADN de bonne qualité à partir  
du matériel biopsique ?

*A. Gauthier\*, K. Leroy\*, J. Tran Van Nhieu\**

Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. III - n° 1 - janvier-février-mars 2014

- **Reprélèvement**
- **Biopsies liquides**
- **Test germinal**



# Outils théranostiques

Identifier les patients éligibles à un traitement par immunothérapie

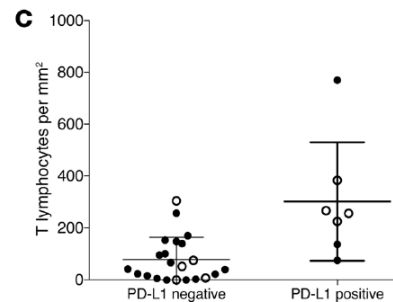
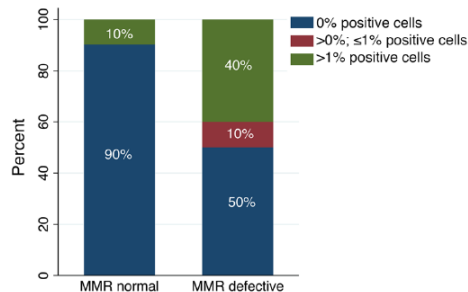
Recherche mutations des gènes MMR par NGS

Prévalence des mutations MMR chez les patients CaP

- Somatiques: 2-5 %
- Constitutionnelles: < 1 %

+ Fréquent ISUP5 et NEPC

*Schweizer et al, Oncotarget 2016*  
*Guedes et al, Clin Cancer Res 2017*



*Rodriguez et al, JCI 2018*

Bonne réponse aux anti PD1/PDL1 chez les patients MSI H  
Pour le CaP très peu de patients dans les séries (max 11)

*Graff et al, Science 2017*  
*Abida et al, JAMA 2016*  
*Antonarakis et al, Eur Urol 2019*

# Conclusion

- **Marqueurs IHC: aide au diagnostic**
- **CaP localisés: Signatures moléculaires comme outils d'orientation thérapeutique**
- **CaP métastatiques: recherche de mutations (HRR, MMR) comme outils théranostiques**

