



HAL
open science

3 – Ki-67 : niveau de preuve et considérations méthodologiques pour son utilisation dans la décision thérapeutique – revue analytique et critique

E. Luporsi, F. André, F. Spyratos, P-M. Martin, J. Jacquemier, F. Penault-Llorca, N. Tubiana-Mathieu, B. Sigal-Zafrani, L. Arnould, A. Gompel, et al.

► **To cite this version:**

E. Luporsi, F. André, F. Spyratos, P-M. Martin, J. Jacquemier, et al.. 3 – Ki-67 : niveau de preuve et considérations méthodologiques pour son utilisation dans la décision thérapeutique – revue analytique et critique. 33^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Marseille, 2011. Cancer du sein : surdiagnostic, surtraitement. A la recherche d'un nouvel équilibre, Nov 2011, Marseille, France. pp.234. hal-03575861

HAL Id: hal-03575861

<https://hal.science/hal-03575861>

Submitted on 15 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Ki-67 : niveau de preuve et considérations méthodologiques pour son utilisation dans la décision thérapeutique – revue analytique et critique

E. Luporsi¹, F. André², F. Spyrtos³, P-M. Martin⁴, J. Jacquemier⁵, F. Penault-Llorca⁶, N. Tubiana-Mathieu⁷, B. Sigal-Zafrani⁸, L. Arnould⁹, A. Gompel¹⁰, C. Egele¹¹, B. Poulet¹², K.B. Clough¹³, H. Crouet¹⁴, A. Fourquet¹⁵, J-P. Lefranc¹⁶, C. Mathelin¹⁷, N. Rouyer¹⁸, D. Serin¹⁹, M. Spielmann², M. Haugh²⁰, M-P. Chenard¹¹, E. Brain²¹, P. de Cremoux²², J-P. Bellocq¹¹ (coordonnateur)

¹Centre d'investigation clinique de cancérologie, CHU – Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy – ²Département d'oncologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif – ³Laboratoire d'oncogénétique, Institut Curie – Hôpital René Huguenin, St-Cloud – ⁴Laboratoire de transfert – Oncologie biologique, AP-HM, Marseille – ⁵Département de bio-pathologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille – ⁶Département de pathologie, Centre Jean Perrin et EA 4233, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand – ⁷Département d'oncologie médicale, CHU Dupuytren, Limoges – ⁸Département de pathologie, Institut Curie, Paris – ⁹Département de biologie tumorale et de pathologie, centre Georges-François Leclerc, Dijon – ¹⁰Unité de gynécologie, Université Paris Descartes, Inserm UMRS 938, Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris – ¹¹Département de pathologie, Hôpital universitaire, Strasbourg – ¹²laboratoire privé de pathologie, Paris – ¹³Département de chirurgie, l'Institut du sein/Paris Centre Sein, Paris – ¹⁴Département de Chirurgie Oncologique, Centre François Baclesse, Caen – ¹⁵Département d'oncologie radiothérapie, Institut Curie, Paris – ¹⁶Département de chirurgie gynécologique et du cancer du sein, Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris – ¹⁷Département de gynécologie & obstétrique, Hôpital Universitaire, Strasbourg – ¹⁸Laboratoire de pathologie SELARL DIAG, Nice – ¹⁹Département d'oncologie médicale, Institut Sainte-Catherine, Avignon, France – ²⁰Consultant Indépendant, MediCom Consult, Villeurbanne – ²¹Département d'oncologie médicale, Institut Curie – Hôpital René Huguenin, St-Cloud – ²²Département de biologie tumorale, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris

Contexte

Les cliniciens souhaitent disposer de biomarqueurs sélectionnant les patientes porteuses d'un cancer du sein RE+ qui pourraient ne pas recevoir de chimiothérapie. Le degré de prolifération cellulaire est un élément essentiel dans ce choix : Ki-67 est connu depuis de nombreuses années et est facilement réalisé par les anatomopathologistes, mais il n'est pas considéré comme un standard dans la pratique quotidienne.

Objectif

L'objectif a été de définir la valeur pronostique et prédictive de l'index de Ki-67 (% de cellules tumorales marquées), de relever les difficultés méthodologiques rencontrées lors de son obtention et de revoir la définition et l'utilisation des *cut-offs*, en un mot d'apporter des éléments pour une utilisation plus rationalisée.

Méthodologie

À la demande du Conseil d'Administration de la SFSPM, un groupe de travail comprenant des oncologues, des anatomo-pathologistes, des biologistes médicaux et des méthodologistes a réalisé une revue de la littérature allant de janvier 1990 à juillet 2010. Ont été extraits les caractéristiques des patientes, les méthodes utilisées pour quantifier Ki-67 et les résultats concernant sa valeur pronostique et prédictive. Cette revue a colligé des essais randomisés, des études de cohorte et cas-témoins, des méta-analyses et des revues narratives. Les essais randomisés ont fait l'objet du calcul du score REMARK basé sur la notation de 20 items définissant la qualité méthodologique des essais cliniques concernant les biomarqueurs à visée pronostique [1] : caractéristiques des patientes et des tumeurs, méthodes de mesure du biomarqueur, analyse statistique multivariée, etc. Le niveau de preuve LOE (*level of evidence*) a été établi selon la méthode de Simon [2]. Dix-sept études randomisées, 47 études de cohortes, deux méta-analyses et quatre revues narratives ont été retenues.

Résultats

Ki-67 est un facteur pronostique indépendant pour la survie sans rechute (DFS) (HR : 1,05-1,72). Sa valeur pronostique est de niveau LOE I-B à partir des essais randomisés avec étude centralisée du biomarqueur. En considérant le suivi à long terme, Ki-67 n'est pas prédictif pour la chimiothérapie. En situation néoadjuvante, un index élevé est néanmoins associé à un taux significatif de réponse histologique complète immédiate.

Discussion

Le niveau LOE I-B tient au caractère consistant des résultats dans les études. Le niveau LOE I-A n'est pas exigé pour en faire un marqueur de routine. La standardisation des techniques et des méthodes de comptage est nécessaire pour utiliser Ki-67 en routine et maintenir un niveau LOE I-B. Le consensus de St Gallen de 2011 utilise Ki-67 pour classer les cancers du sein en sous-types luminaux A (RE+ HER2- Ki-67 bas), ne nécessitant pas de chimiothérapie [3]. Pour définir des index bas de Ki-67, de nombreuses publications ont utilisé un *cut-off* à 20 %. St Gallen préconise un *cut-off* à 14 %. Un *cut-off* à 10 % nous paraît préférable pour engager les thérapeutes dans la révision des indications de chimiothérapie.

Conclusion

Ki-67 est un marqueur utile pour la décision thérapeutique, à condition d'être obtenu dans des conditions standardisées. Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant pour la survie sans récurrence et le meilleur bénéfice est attendu pour les tumeurs RE+. Des recommandations internationales sont attendues pour préciser ses conditions d'utilisation.

Références

1. McShane LM (2005) *Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies*. *J Clin Oncol* 23: 9067-72
2. Simon RM et al. (2009). *Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers*. *J Natl Cancer Inst* 101: 1446-52
3. Goldhirsch A et al. (2011) *Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. *Ann Oncol* 22: 1736-42