

**Recommandations
du comité d'experts ad hoc
concernant la réévaluation
des récepteurs hormonaux
et du statut HER-2
pour les cas de cancer du sein**

Québec, le 4 juin 2009

D^r Antoine Loutfi
Directeur
Direction de la lutte contre le cancer
Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
1075, chemin Sainte-Foy, 7^e étage
Québec, Québec, G1S 2M1

D^r Loutfi,

Le 1^{er} juin dernier, vous m'avez confié le mandat d'assurer la présidence d'un comité d'experts chargé de recommander les actions à prendre concernant la caractérisation du statut HER-2 et des récepteurs hormonaux dans les cas de cancer du sein. Les recommandations devaient porter sur la clientèle visée par les réévaluations, le type d'analyses visées, la nomination d'établissements responsables d'effectuer les tests de réévaluation et la période au cours de laquelle les tests devraient être repris, le cas échéant. Le comité s'est réuni à deux reprises, soit les 2 et 3 juin 2009, et est parvenu à un consensus sur les recommandations à émettre.

Il me fait donc plaisir aujourd'hui de vous présenter le rapport qui fait état des recommandations du comité d'experts dont j'ai assumé la présidence. Soyez assuré que les recommandations qui s'y retrouvent sont basées sur les meilleures évidences cliniques disponibles et sur l'expertise des cliniciens membres du comité, et que l'intérêt des patientes a été en tout temps au cœur des délibérations.

Je vous prie d'accepter, D^r Loutfi, mes salutations les plus distinguées.

D^r André Robidoux, MD, FRCSC
Chaire Scotia en diagnostic et traitement du cancer du sein
Université de Montréal

Recommandations du comité d'experts *ad hoc* concernant la réévaluation des récepteurs hormonaux et du statut HER-2 pour les cas de cancer du sein

D'entrée de jeu, les membres du comité souhaitent exprimer toute leur compassion aux femmes concernées par la situation actuelle et comprennent l'angoisse et l'anxiété auxquelles elles doivent faire face.

Contexte

Mercredi le 27 mai 2009, la Société Radio-Canada a dévoilé les résultats d'un projet pilote d'assurance qualité en pathologie mammaire dirigé par le Dr Louis Gaboury via la plateforme d'histologie de l'Institut de recherche en immunologie et en oncologie (IRIC). Ce projet pilote portait plus particulièrement sur les tests concernant la détermination du statut du récepteur HER-2 et des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) dans certains laboratoires de pathologie du Québec. Ce projet pilote a été effectué avec un échantillonnage de 15 spécimens distribués en triplicata dans 25 centres hospitaliers. Pour les récepteurs hormonaux, le projet pilote met en évidence des taux de concordance des lecteurs ou des centres hospitaliers par rapport à la référence qui varient de 71 % à 100 % pour le marqueur œstrogénique et de 67 % à 100 % pour le marqueur progestatif. Pour le marqueur HER-2, ces taux varient de 48 % à 100 % lorsque le test est fait par immunohistochimie et de 93 % à 97 % lorsqu'il est fait par hybridation *in situ* (FISH). Ce projet pilote a également mis en évidence une grande variation dans les équipements dont disposent les laboratoires de pathologie.

La tempête médiatique qui a suivi cette annonce initiale a contribué à créer une confusion généralisée, suscitant l'inquiétude chez les patientes atteintes de cancer du sein. En particulier, les résultats du projet pilote ont été généralisés au « diagnostic de cancer » voire au « dépistage », de même qu'à tous les types de cancer, alors que le devis du projet pilote fait par le Dr Gaboury ne permet pas de tirer de telles conclusions. De même, la situation du Québec a été comparée à celle de Terre-Neuve, qui a vécu en 2003 une crise aiguë lorsque des problèmes de qualité dans les tests pour les récepteurs hormonaux ont été découverts. La confiance des femmes atteintes de cancer du sein envers le système de santé québécois a été ébranlée par cette crise médiatique et des mesures doivent être prises pour la restaurer.

Mise sur pied d'un comité d'experts

À l'occasion de plusieurs conférences de presse tenues entre le mercredi 27 mai 2009 et le mardi 2 juin 2009, le ministre de la Santé et des Services sociaux Yves Bolduc a affirmé son souci de transparence et la nécessité de prendre des décisions basées sur les faits. Une première préoccupation a été de valider la méthodologie employée pour le projet pilote mené par le Dr Gaboury et de déterminer dans quelle mesure ces résultats pouvaient être extrapolés à l'ensemble des femmes atteintes de cancer du sein. À cet égard, il a confié un mandat conjoint au Collège des médecins du Québec et à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

En parallèle, le ministre Bolduc a annoncé la mise sur pied d'un comité *ad hoc* composé d'experts cliniciens dans le domaine du cancer du sein afin de répondre adéquatement aux inquiétudes des patientes.

Les personnes suivantes ont participé à deux rencontres tenues les 2 juin 2009 à 18h15 et 3 juin 2009 à 20h00 :

- D^r André Robidoux, chirurgien oncologue au CHUM, *président*
- D^{re} Chantal Caron, pathologiste au CHAUQ
- D^r Sylvain Mailhot, pathologiste au Centre hospitalier de Rimouski
- D^r Alan Spatz, pathologiste à l'Hôpital Général Juif
- D^r Bernard Têtu, pathologiste au CHUQ et président du Comité consultatif en anatomopathologie
- D^r Gerald Batist, oncologue médical à l'Hôpital Général Juif

- D^r Jean Latreille, hématologue et oncologue médical à l'Hôpital Charles Lemoyne
- D^r Sarkis Meterissian, chirurgien oncologue au CUSM (absent le 3 juin 2009)
- D^{re} Louise Provencher, chirurgienne oncologue au CHAUQ
- D^{re} Isabelle Germain, radio-oncologue au CHUQ et présidente du Comité consultatif en radio-oncologie
- M^{me} Mélanie Morneau, Direction de la lutte contre le cancer, MSSS (absente le 3 juin 2009)
- M^{me} Mélanie Kavanagh, Direction de la lutte contre le cancer, MSSS, *coordonnatrice*

Le mandat dévolu au comité consistait à recommander au directeur de la Direction de la lutte contre le cancer les actions à prendre, s'il y a lieu, vis-à-vis des examens à reprendre concernant la caractérisation du statut HER-2 et des récepteurs hormonaux dans les cas de cancer du sein. Plus spécifiquement, les experts devront se positionner sur :

1. la clientèle visée ;
2. le type d'analyses visées ;
3. la nomination d'établissements responsables d'effectuer les tests de réévaluation, s'il y a lieu ;
4. la période pour laquelle les tests doivent être refaits.

Le rapport du comité d'experts est attendu jeudi le 4 juin 2009 à 11h et ses recommandations seront annoncées par le ministre Bolduc lors d'une conférence de presse prévue à 14h30.

Argumentaire

D'emblée, il importe de mentionner les prémisses de base pour la réalisation des travaux du comité :

- l'intérêt des patientes a été considéré en premier lieu ;
- les décisions prises par les experts ont été basées sur les meilleures évidences disponibles.

Les pathologistes du Québec sont bien formés et leur expertise est reconnue internationalement. Ainsi, les cliniciens estiment qu'il n'y a pas de raison, à l'heure actuelle, de mettre en doute la qualité des analyses effectuées dans les laboratoires de pathologie du Québec. De plus, ils se questionnent sur la pertinence clinique de refaire quelque analyse que ce soit, d'autant que la décision thérapeutique ne repose pas nécessairement sur un seul test. Tous sont conscients par contre de l'importance de rassurer la population et certaines analyses devront être refaites à cet égard, par souci de précaution.

Ceci étant dit, les membres du comité soulignent l'importance de poursuivre les travaux menant à la mise sur pied d'un programme complet d'assurance qualité, lequel devra s'insérer à l'intérieur d'un plan d'action global pour la pathologie au Québec. Il faut donc plutôt mettre l'emphase sur les actions à entreprendre plutôt que sur les réévaluations rétrospectives. Un représentant des patients pourrait siéger sur certains comités à venir afin de renforcer la crédibilité de la démarche tout en s'assurant d'une transparence auprès d'eux.

Il y aura possiblement des faux négatifs détectés dus, notamment, à l'évolution des techniques utilisées. Le ministre de la Santé et des Services sociaux devra donc s'assurer qu'un soutien adéquat soit offert à ces patientes.

Les recommandations du comité sont exclusivement orientées vers les patientes pour lesquelles un changement des résultats pourrait entraîner une modification du plan de traitement. Seules les patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant et présentant un profil négatif pour le marqueur HER-2 (0 ou 1+ en immunohistochimie) ou les récepteurs hormonaux (négatifs ou < 10 % de cellules positives) sont ciblées. La taille tumorale représente également un critère pour la reprise des analyses du marqueur HER-2 (tumeur ≥ 1 cm), mais non pour celles des récepteurs hormonaux. Les cancers *in situ* ne sont pas visés. De plus, aucune discrimination n'est effectuée sur la base de l'âge de la patiente.

Pour les analyses du marqueur HER-2, les établissements qui adhèrent actuellement à des programmes de contrôles externes de qualité, preuve à l'appui, ne sont pas concernés par les réévaluations. Les autres le sont.

En ce qui concerne l'analyse des récepteurs hormonaux négatifs, puisque les programmes de contrôles externes de qualité sont récents au Canada en la matière, nous considérons dans l'intérêt des patientes d'évaluer les analyses faites dans tous les laboratoires.

En ce qui concerne la période au cours de laquelle les analyses devraient être refaites, deux facteurs sont à considérer : les considérations techniques et la pertinence clinique compte tenu des possibilités de traitement. Les techniques ont évolué et sont maintenant plus performantes qu'avant. Aussi, les anticorps utilisés en immunohistochimie ne sont plus les mêmes et leur sensibilité a changé. Il faut de plus savoir que le seuil de positivité pour les récepteurs hormonaux a évolué au cours des dernières années, ce qui reflète l'absence de consensus internationaux sur la question. Un retour en arrière sur une longue période risquerait de générer des nouveaux cas positifs attribuables à une optimisation des technologies disponibles à ce moment et ne serait donc pas le reflet d'une mauvaise pratique.

Par ailleurs, le choix de la période de temps à évaluer doit tenir compte des possibilités d'offrir certains traitements. En ce sens, il est jugé convenable que seules les analyses pathologiques effectuées entre le 1^{er} avril 2008 et le 1^{er} juin 2009 doivent être revues, le cas échéant. Les bénéfiques entourant la reprise d'un traitement avec Herceptin^{MD} après une plus longue période ne sont pas démontrés.

Selon ces critères, on estime à environ 850 le nombre de cas qui devraient être refaits pour le marqueur HER-2 et à environ 1 250 le nombre de cas qui devraient être ré-analysés pour les récepteurs hormonaux.

L'endroit de réévaluation des analyses doit être considéré et cette désignation doit relever du ministre de la Santé et des Services sociaux. Cette désignation devra être accompagnée des ressources humaines et matérielles adéquates pour remplir ce mandat. Finalement, les analyses devront être complétées d'ici le 31 décembre 2009.

Recommandations

Compte tenu des éléments précédemment cités, il est recommandé, à l'unanimité, de :

1. en ce qui concerne le marqueur HER-2, de refaire les tests, uniquement dans les laboratoires qui ne possèdent pas de contrôles externes de qualité, pour la clientèle suivante :
 - a. cancer du sein infiltrant ;
 - b. HER-2 négatif (0 ou 1+ par IHC) ;
 - c. tumeur de 1 cm ou plus ;
 - d. analyses pathologiques effectuées entre le 1^{er} avril 2008 et le 1^{er} juin 2009.

Aucune discrimination n'est faite en fonction de l'âge de la patiente. Les nouvelles analyses devraient être faites par un ou des laboratoire(s) désigné(s) par le ministre de la Santé et des Services sociaux, en s'assurant que les ressources humaines et matérielles soient disponibles. Si un changement dans l'interprétation est détecté, l'interprétation devrait être validée par un deuxième pathologiste.

2. en ce qui concerne les récepteurs hormonaux, de ré-analyser les lames des spécimens tumoraux, dans tous les laboratoires de pathologie du Québec, pour la clientèle suivante :
 - a. cancer du sein infiltrant ;
 - b. récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) négatifs (ou présentant < 10 % de cellules positives) ;
 - c. analyses pathologiques effectuées entre le 1^{er} avril 2008 et le 1^{er} juin 2009.

Aucune discrimination n'est faite en fonction de l'âge de la patiente. Si la coloration est jugée sous-optimale, une nouvelle analyse sera faite par un ou des laboratoire(s) désigné(s) par le ministre de la Santé et des Services sociaux, en s'assurant que les ressources humaines et matérielles soient disponibles. Si un changement dans l'interprétation est détecté, l'interprétation devrait être validée par un deuxième pathologiste. Si un laboratoire présente un pourcentage de positivité en dessous des normes reconnues, des cas additionnels seront évalués.

3. Toutes les patientes qui ne rencontrent pas les critères précédemment décrits doivent être rassurées sur la qualité des traitements reçus. Si un doute persiste, elles peuvent en discuter avec leur oncologue à leur prochain rendez-vous.
4. Les laboratoires qui effectuent l'analyse des récepteurs hormonaux et du marqueur HER-2 devront documenter leur profil de positivité à partir d'une date déterminée par le ministre et annuellement par la suite.
5. Un programme complet d'assurance qualité devrait être mis en place dans les plus brefs délais et celui-ci devrait s'insérer dans un plan d'action global pour la pathologie au Québec.
6. Une sortie publique devra être faite afin d'informer la population lorsque le programme d'assurance qualité sera mis en place.
7. Les résultats globaux de cet exercice devront être rendus disponibles à la population.

André Robidoux, MD, FRCSC

Professeur titulaire de chirurgie
Chaire Scotia en diagnostic et traitement du cancer du sein
Université de Montréal

Date