

# **Apport des nouvelles classes moléculaires dans la prise en charge des cancers du sein**

**MC Mathieu**

**26 octobre 2012**

# Classification classique

- **Type de carcinome infiltrant** : classification OMS avec 18 types
- **80% de carcinome canalaire infiltrant**
- **Classification morphologique**

**Peu d'éléments sur la biologie de la tumeur**

# Elements histopathologiques

- Type de carcinome
- Grade histopronostique
- Biomarqueurs: RE, RP, HER2
- Envahissement axillaire
- Taille tumorale

# Conférence de Saint Gallen 2009

Annals of Oncology 20: 1319–1329, 2009

	Relative indications for chemoendocrine therapy	Factors not useful for decision	Relative indications for endocrine therapy alone
<b>Clinicopathological features</b>			
ER and PgR	Lower ER and PgR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation	High <sup>a</sup>	Intermediate <sup>a</sup>	Low <sup>a</sup>
Nodes	Node positive (four or more involved nodes)	Node positive (one to three involved nodes)	Node negative
PVI	Presence of extensive PVI		Absence of extensive PVI
pT size	>5 cm	2.1–5 cm	≤2 cm
Patient preference	Use all available treatments		Avoid chemotherapy-related side-effects
<b>Multigene assays</b>			
Gene signature <sup>b</sup>	High score	Intermediate score	Low score

Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications

Hétérogénéité tumorale

## Classification moléculaire

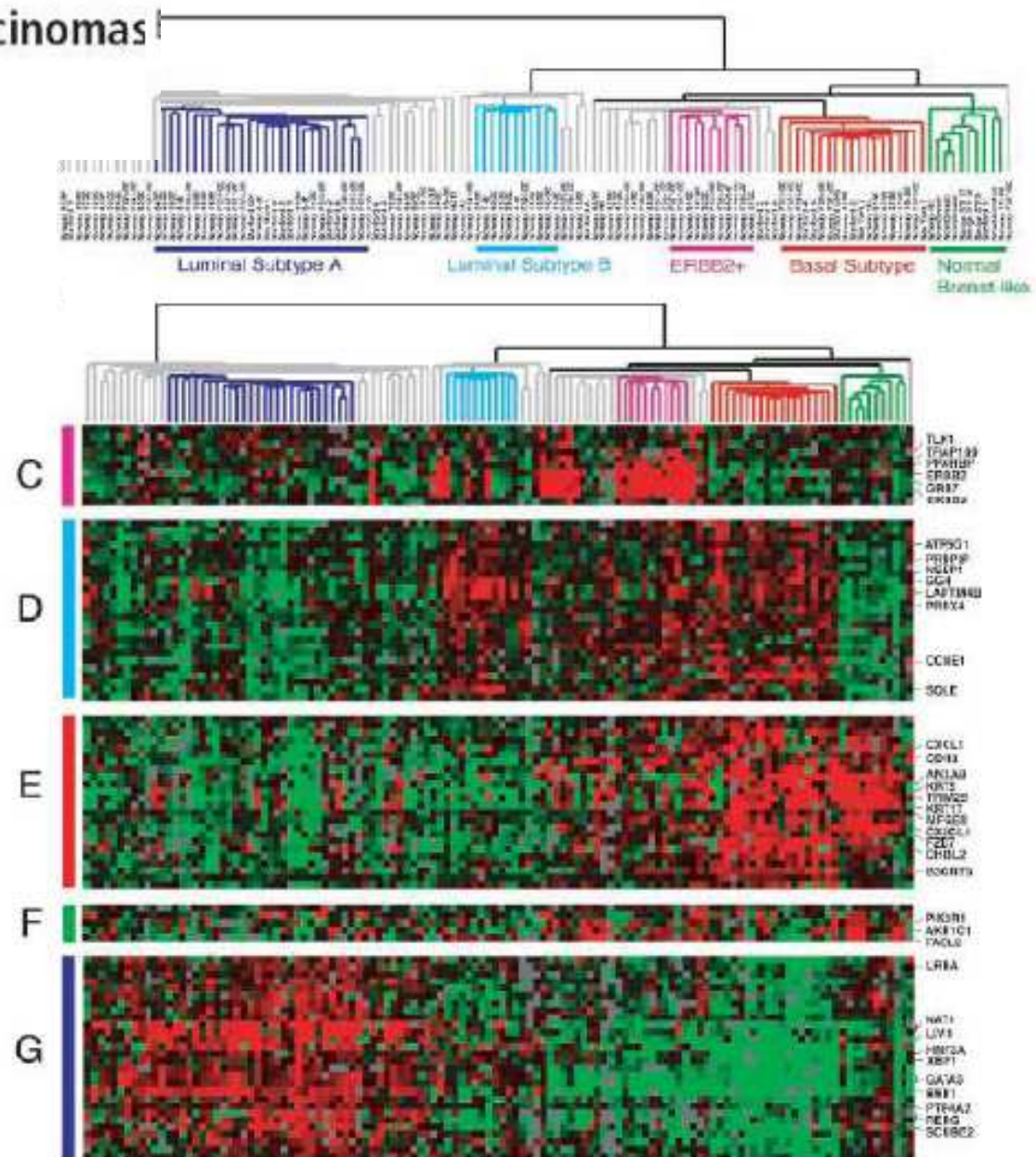
1. Luminal A

2. Luminal B

3. Her2

4. Basal

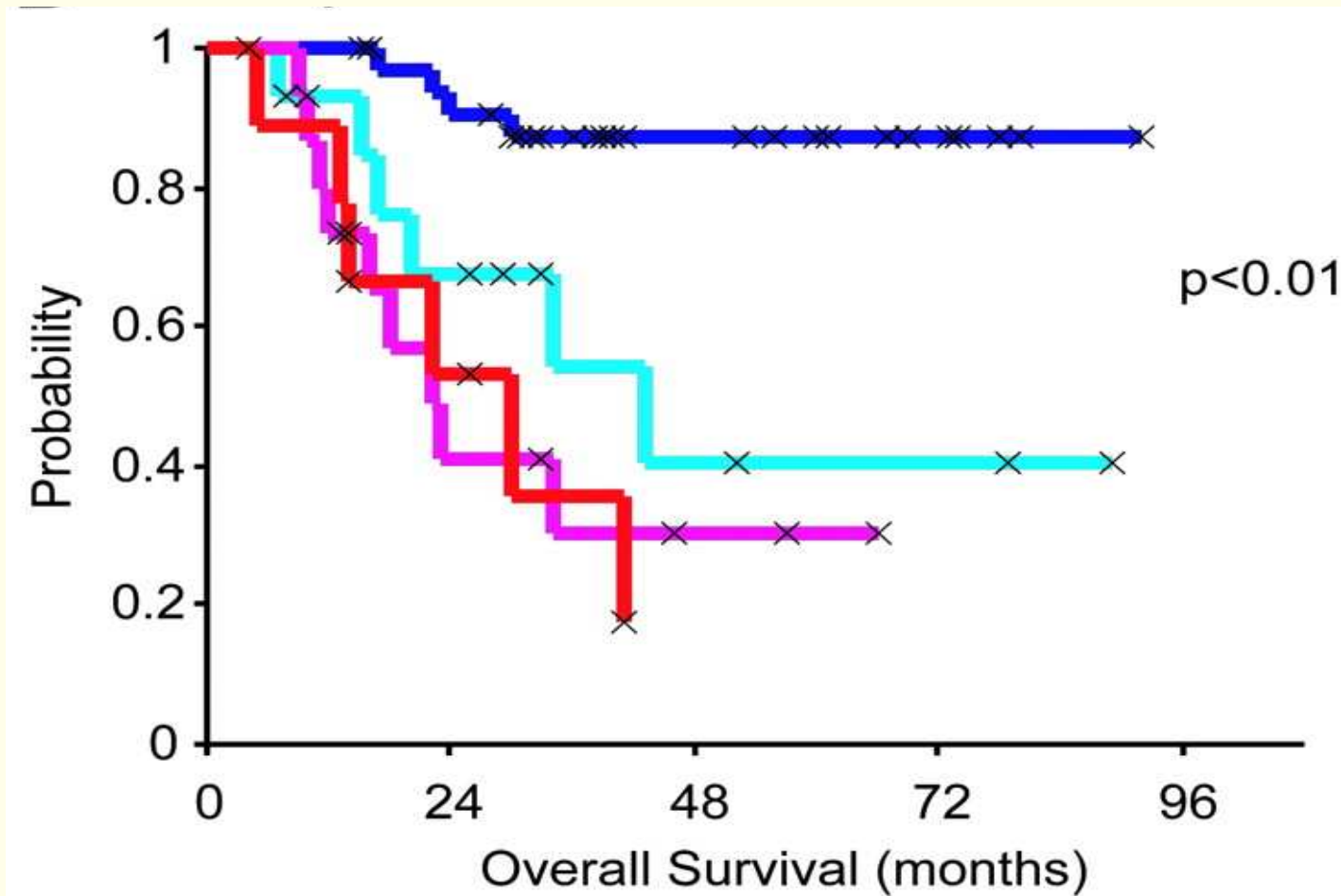
5. Normal breast like



Sorlie et al. (2001)

# Valeur pronostique de cette classification

2003

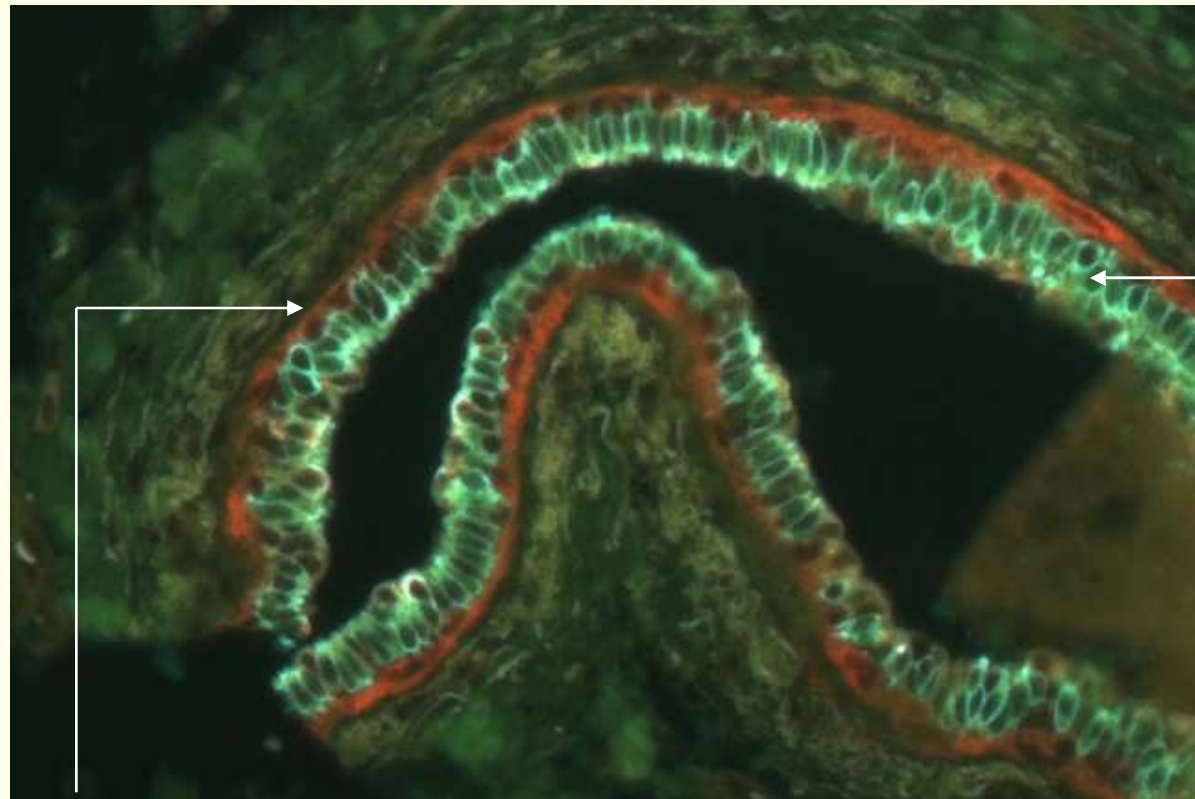
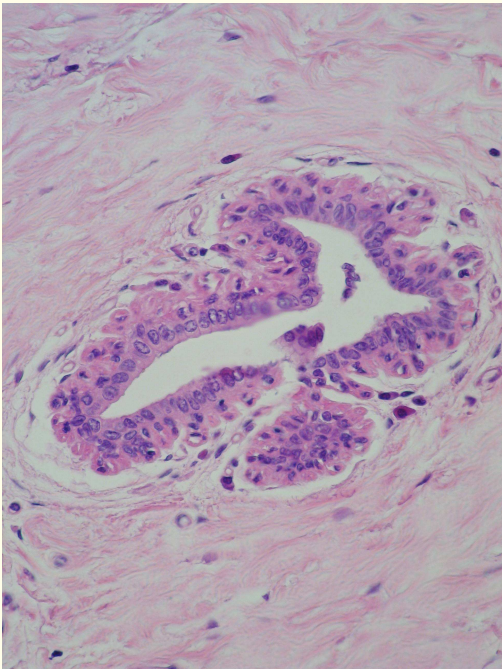


× Censored, ■ Luminal A, ■ Luminal B, ■ Basal, ■ ERBB2+

Sorlie et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 8418-8423



# Dénomination des sous-types



cellules luminales  
CK8/18

cellules myoépithéliales ou basales CK5/6, 14

# Caractéristiques des Luminal A

- Expression génique proche de celle des cellules luminales
- Expression de cytokératines (CK) de bas PM: CK8, 18
- **Forte expression RE**
- **Forte expression de gènes régulés par RE (GATA-3, FOX1, ...)**
- Faible expression de gènes liés à la prolifération
- Mutation de P53 dans 13% des cas
- 60% des carcinomes; Pronostic favorable



# Caractéristiques des Luminal B

- Expression de cytokératines CK de type luminal (CK8, 18)
- Expression faible à modérée RE
- Faible expression des gènes régulés par RE
- Mutations de p53 fréquente
- **Forte expression de gènes de prolifération**
- 20% des carcinomes
- Pronostic intermédiaire

# Caractéristiques des Basal-like

- Expression de cytokératines CK de type basal de haut poids moléculaire CK5/6, CK14
- **Absence d'expression des RE et de HER2**
- Expression élevée des gènes liés à la prolifération
- Mutation de p53 fréquentes (82%)
- **Anomalies de BRCA1** par mutation ou inactivation et entraîne des anomalies de réparation de l'ADN et une sensibilité aux sels de platine et aux inhibiteurs de PARP
- Instabilité génétique importante (cassures chromosomiques)
- 20% des carcinomes
- Pronostic défavorable

# Caractéristiques des HER2+

- **Expression de HER2**
- **Pas d'expression de RE**
- Expression de gènes situés dans l'amplicon HER2 (GRB7, PERLD1,...)
- **Expression élevée de gènes liés à la prolifération**  
Faible expression de cytokératines CK de type luminal
- Mutation p53 fréquente (71%)
- 20% des carcinomes ; Pronostic défavorable

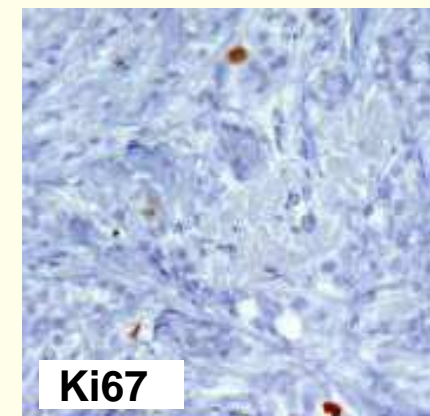
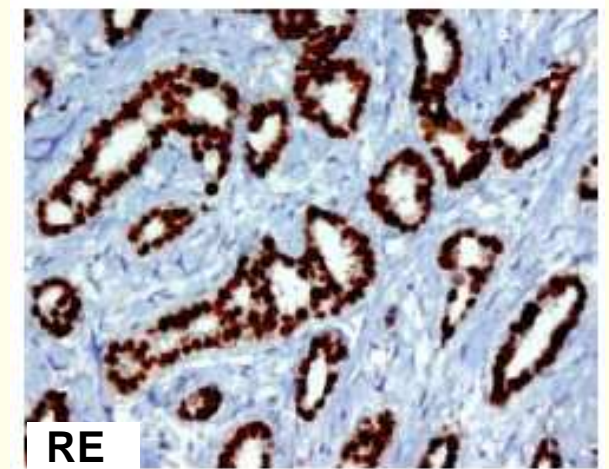
# En pratique

- Analyse génomique non réalisable en routine
  - ◆ puces Oncotype et MammaPrint pour RE+ HER2-
- Comparaison entre la classification classique des pathologistes et la classification moléculaire issues des études génomiques:

**Fort recouvrement**

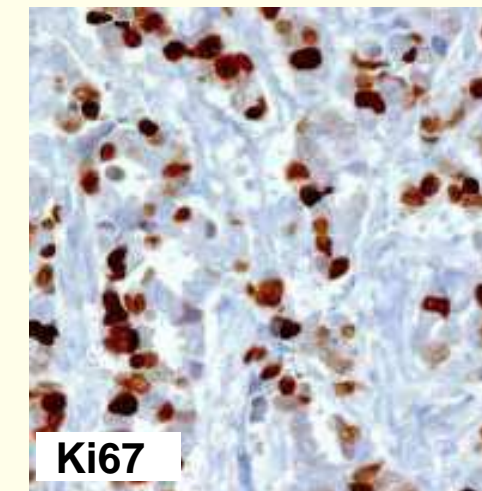
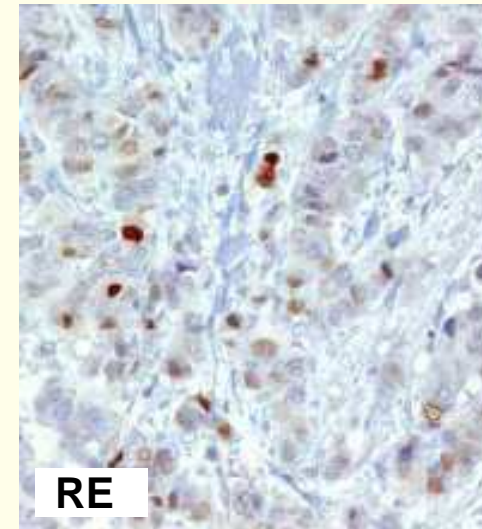
# Sous-type luminal A

- Phénotype: **RE+**, **RP+**, **HER2-**, **Ki67 faible**
- **CK 8/18**
- **RH fort**
- **Ki67 faible (<15%)**
- **environ 50% des carcinomes**
- **carcinomes mucineux, lobulaires et canaux de grade I/II**



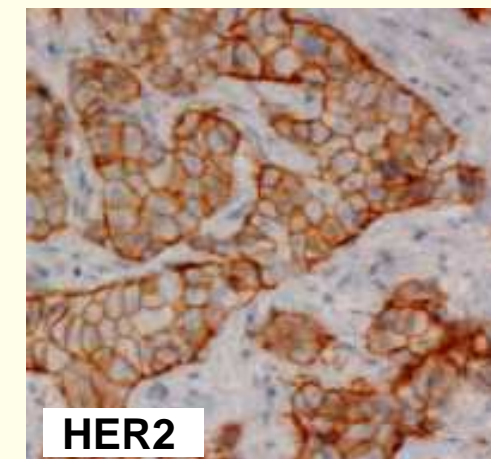
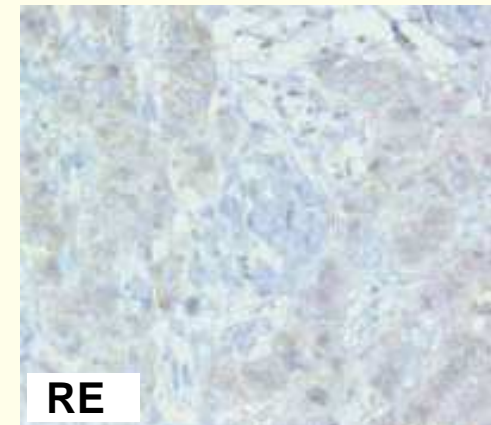
# Sous-type luminal B

- Phénotype: **RE+ et/ou RP+, Ki67 élevé, +/-HER2**
- **CK8/18+,CK19+**
- **RH faible**
- **Ki67 élevé (>15%)**
- **Carc canalaire de grade II-III**
- **Sur-expression de HER2 dans 30% des cas : sous-groupe luminal HER2**
- **25% des carcinomes**



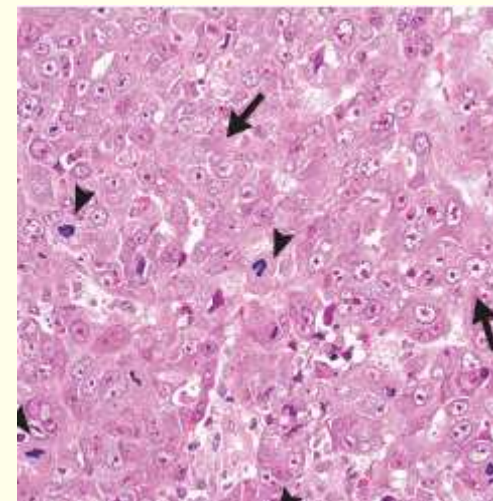
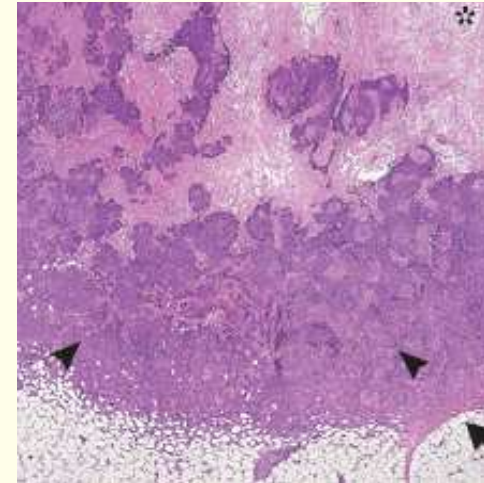
# Sous-type HER2

- Phénotype: **HER2+ RH-**
- **CK8/18/19+**
- Carcinomes de type apocrine et canaux infiltrants de grade II et III.
- **Environ 10% des carcinomes**



# Sous-type triple-négatif (TN)

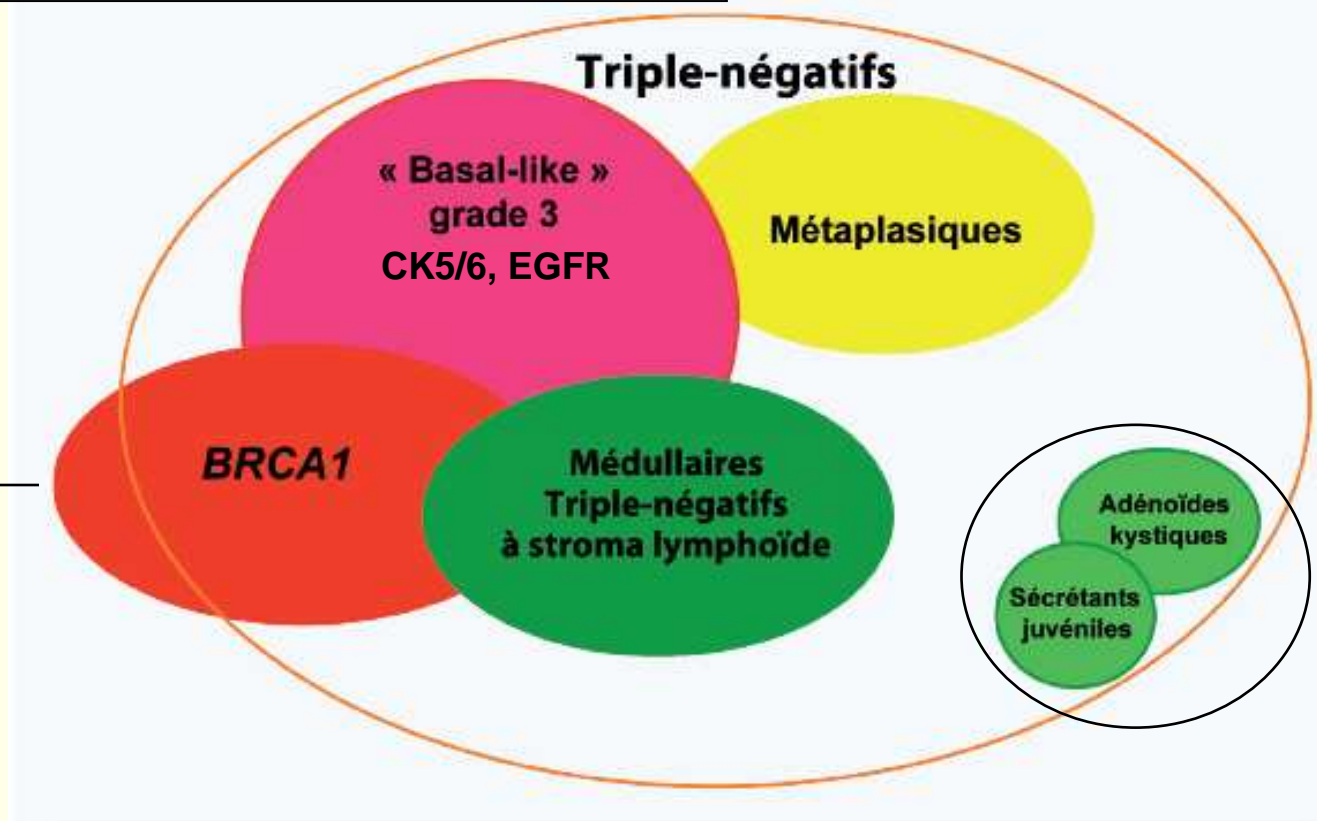
- Phénotype: **RE- RP- HER2-**
- **carcinomes bien limités, grande taille**
- **de type canalaire de haut grade, stroma lymphoïde**
- **âge jeune**
- **Moins de 15 % des tumeurs du sein**





# Sous-type triple-négatif

80% des TN sont de type basal et 20% de type luminal B

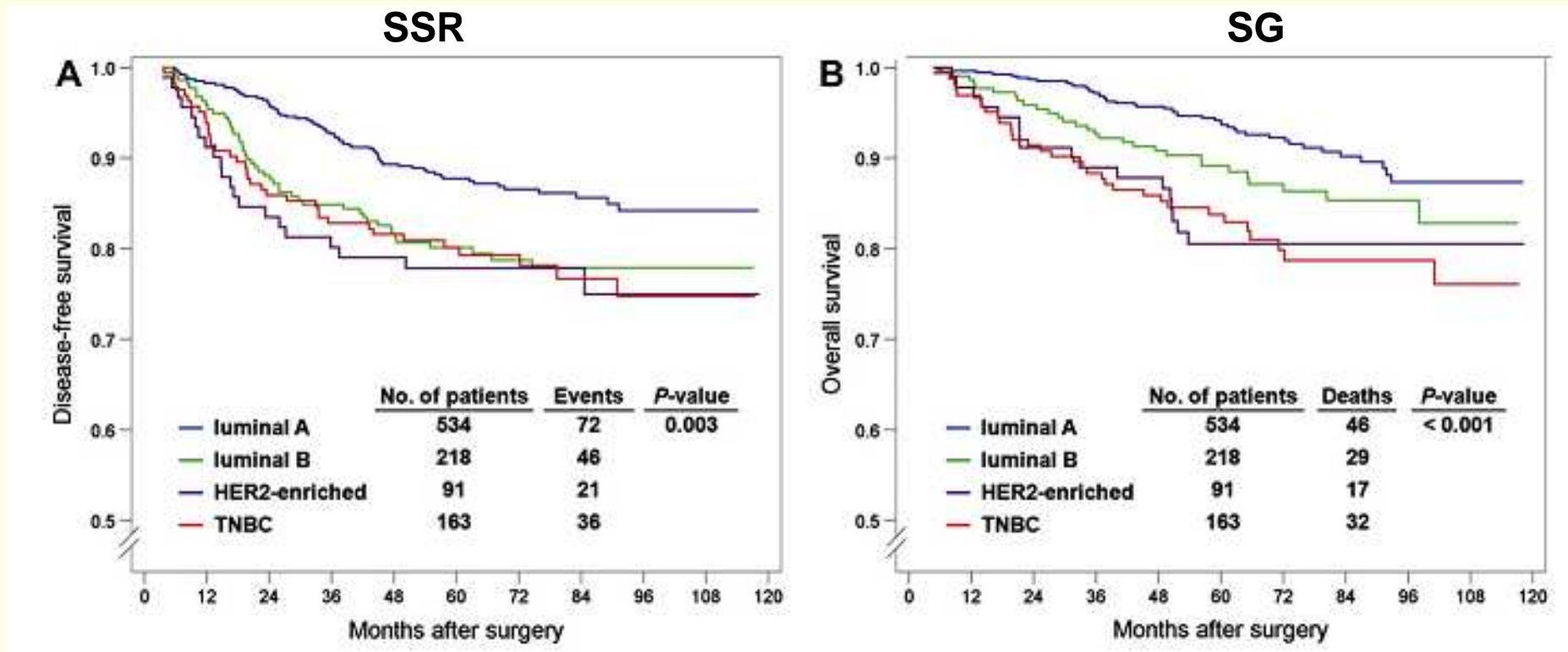


Carcinomes de bon pronostic

**IMPORTANCE DE L'ANALYSE HISTOLOGIQUE**

**Recherche de mutation du gène BRCA1 chez femmes jeunes**

# Valeur pronostique des sous-types déterminés par le phénotype (RE, RP, HER2, Ki67)

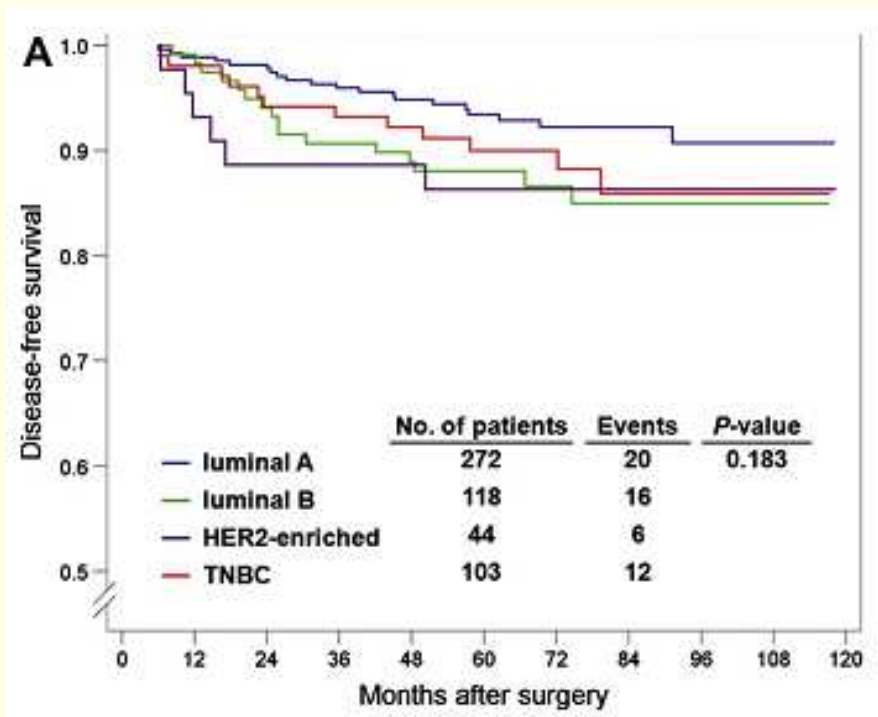


1006 ptes (1999-2005) : 53% luminal A; 22% luminal B; 9% HER2; 16% TN; TTT selon recommandations internationales (pas trasztuzumab)

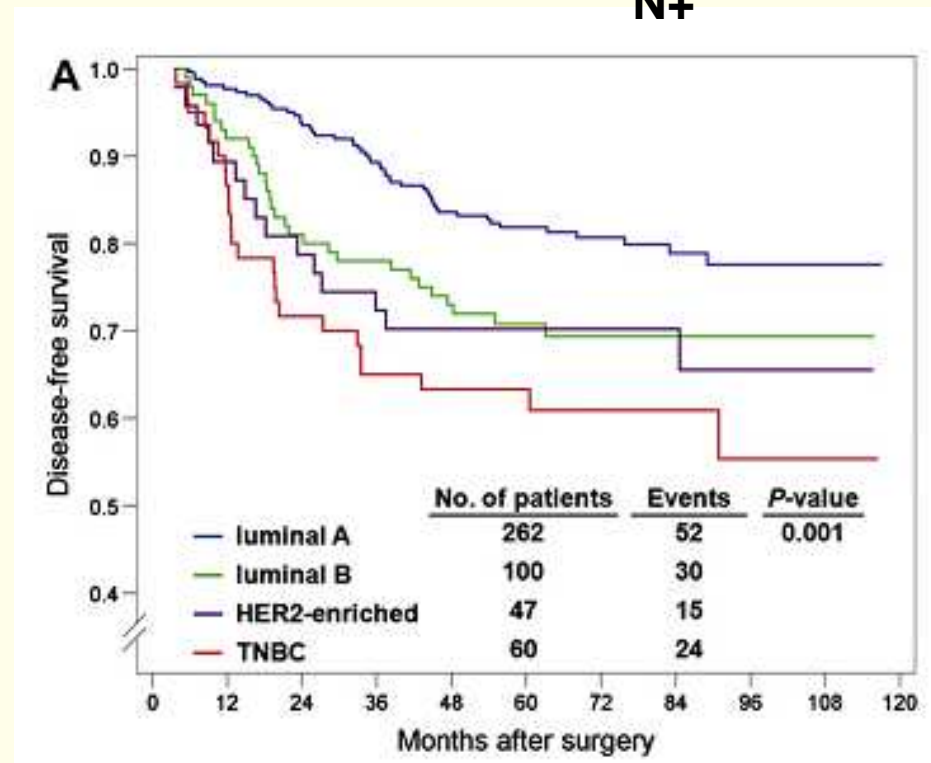
Park, Breast 2012

# Valeur pronostique des sous-types chez N- et N+

N-



N+

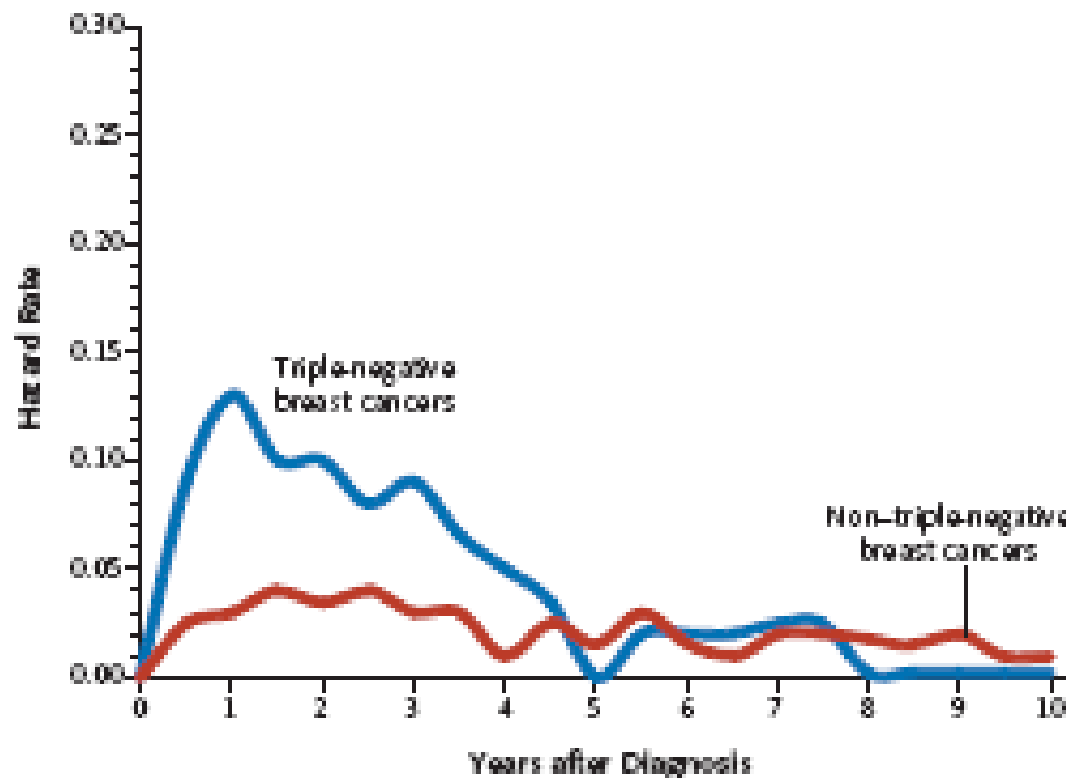


# Sous-types déterminés par le phénotype (RE, RP, HER2, Ki67)

Multivariate analysis for survival in all patients.

Factors	Disease – free survival		
	Hazard ratio	95% CI	p-value
<b>Subtypes</b>			
Luminal A	Ref		
Luminal B	1.810	1.238–2.645	0.002
HER2-enriched	1.926	1.174–3.159	0.009
TNBC	2.183	1.400–3.404	0.001
<b>Age (years)</b>			
≤ 35 versus > 35	0.637	0.398–1.020	0.060
<b>T stage</b>			
T1 versus T2–4	1.512	1.081–2.117	0.016
<b>N stage</b>			
Negative versus positive	2.615	1.862–3.673	<0.001
<b>Histologic grade</b>			
I/II versus III	0.786	0.549–1.126	0.190

# Rechutes métastatiques selon le type TN ou pas

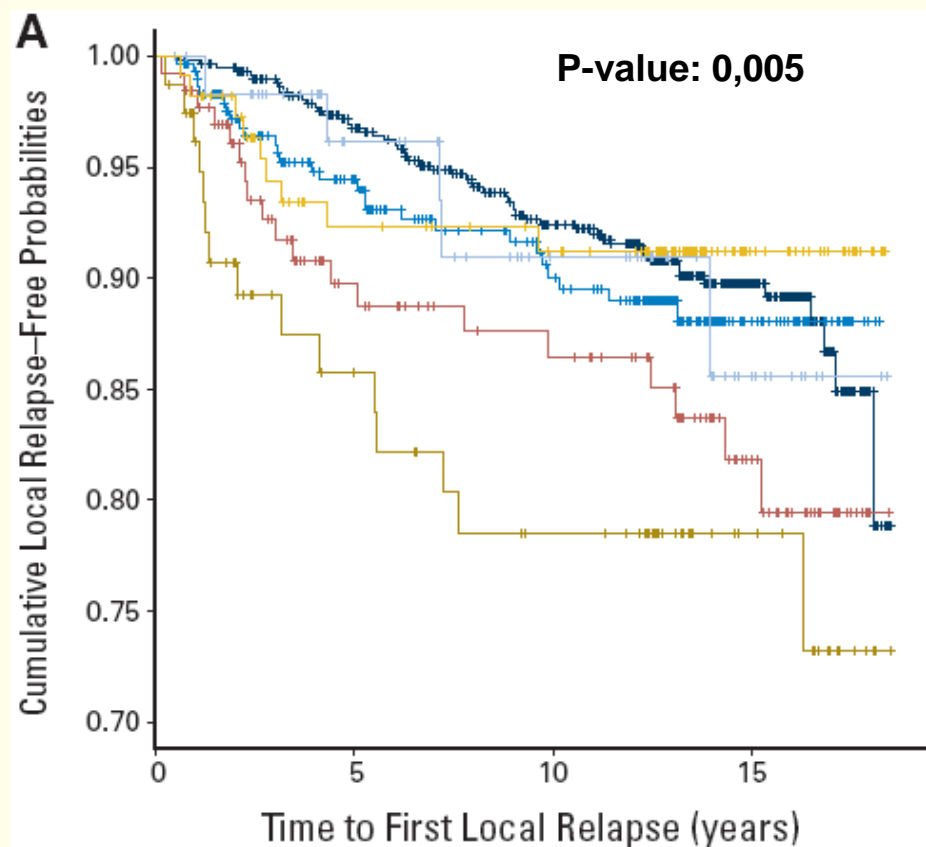


TN: Haut risque de rechutes dans les 3 premières années  
Siège: augm méta viscérales (foie-cerveau-poumon); diminution méta os

# Valeur prédictive de réponse à la CT néoadjuvante des sous-types

	Complete pathologic response	No or incomplete pathologic response	P
<b>Molecular group</b>			
HER-2-classic or basal phenotype (N = 33)	22 (66.7%)	11 (33.3%)	<.001
Luminal-A or luminal-B or HER-2-variant (N = 35)	6 (17.1%)	29 (82.9%)	
<b>Receptor status</b>			
HER-2 positive (N = 21)	13 (61.9%)	8 (38.1%)	.040
HER-2 negative (N = 47)	15 (31.9%)	32 (68.1%)	
ER positive (N = 42)	11 (26.2%)	31 (73.8%)	.002
ER negative (N = 26)	17 (65.4%)	9 (34.6%)	
<b>Review diagnosis</b>			
Grade 1 ductal or lobular carcinoma (N = 8)	1 (12.5%)	7 (87.5%)	.170
Grade 2 or 3 ductal carcinoma (N = 60)	27 (45.0%)	33 (55.0%)	
<b>Initial diagnosis</b>			
Grade 1 ductal or lobular carcinoma (N = 13)	4 (30.8%)	9 (69.2%)	.356
Grade 2 or 3 ductal carcinoma (N = 55)	24 (43.6%)	31 (56.4%)	
<b>Neoadjuvant chemotherapy regimen</b>			
Anthracycline and 5-FU group (N = 8)	3 (37.5%)	5 (62.5%)	.063
Anthracycline and taxane group (N = 39)	12 (30.8%)	27 (69.2%)	
Anthracycline, taxane, and trastuzumab group (N = 21)	13 (61.9%)	8 (38.1%)	
<b>Multivariate analysis factors</b>	Odds Ratio	Standard Error	P
ER status (positive)	-0.087	0.830	.916
HER-2 status (positive)	0.894	0.627	.154
Molecular group*	2.122	0.829	.010

# Risque de récurrences locales selon le sous-type après traitement conservateur et RT



- luminal A
- TN non basal
- luminal B HER2
- luminal B
- TN basal
- HER2

Multivariate: age, sous-type  
HER2, type de CT

Confirmé par étude de Hattangadi 2012

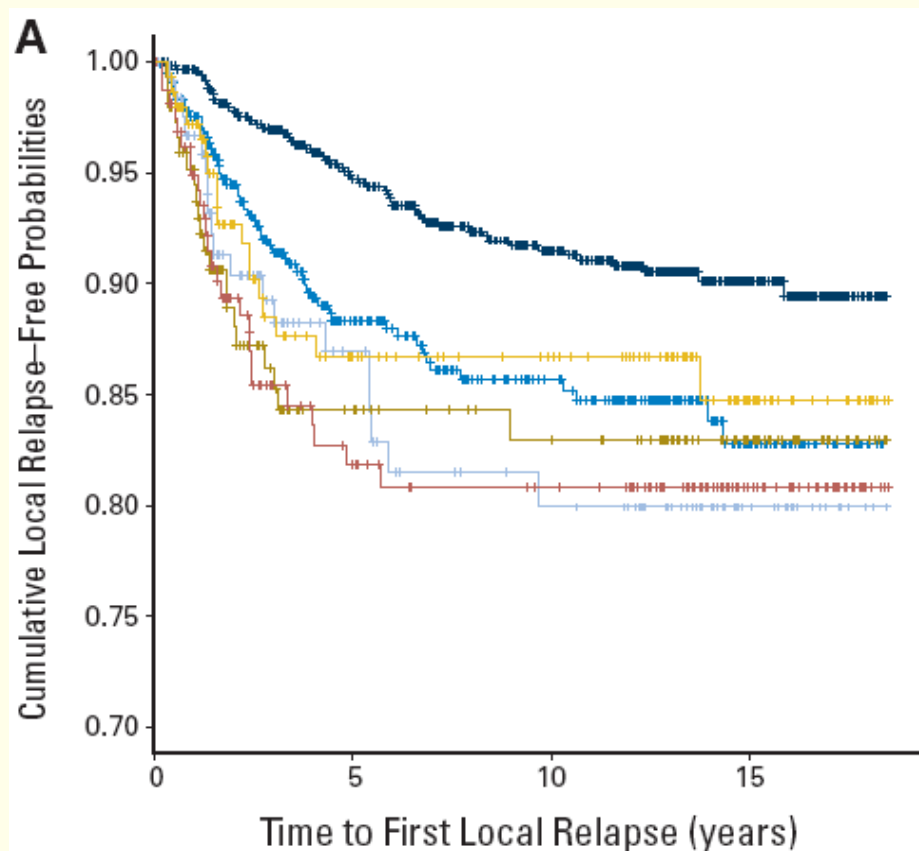
**DIFFERENCE DE RADIOSENSIBILITE**

1461 ptes 1986-1992; pas trastuzumab; 46% luminal A; 23% luminal B;  
6% HER2; 20% TN; FU; 12 ans

Voduc JCO 2010



# Risque de récidives locales selon le sous-type après mastectomie



- luminal A
- TN non basal
- luminal B HER2
- luminal B
- TN basal
- HER2

P-value < 0,001

Multivariate: taille T, grade élevé, N+, sous-type luminalB, basal ou HER2, HT, CT

1731 ptes 1986-1992; 25% RT

Voduc JCO 2010



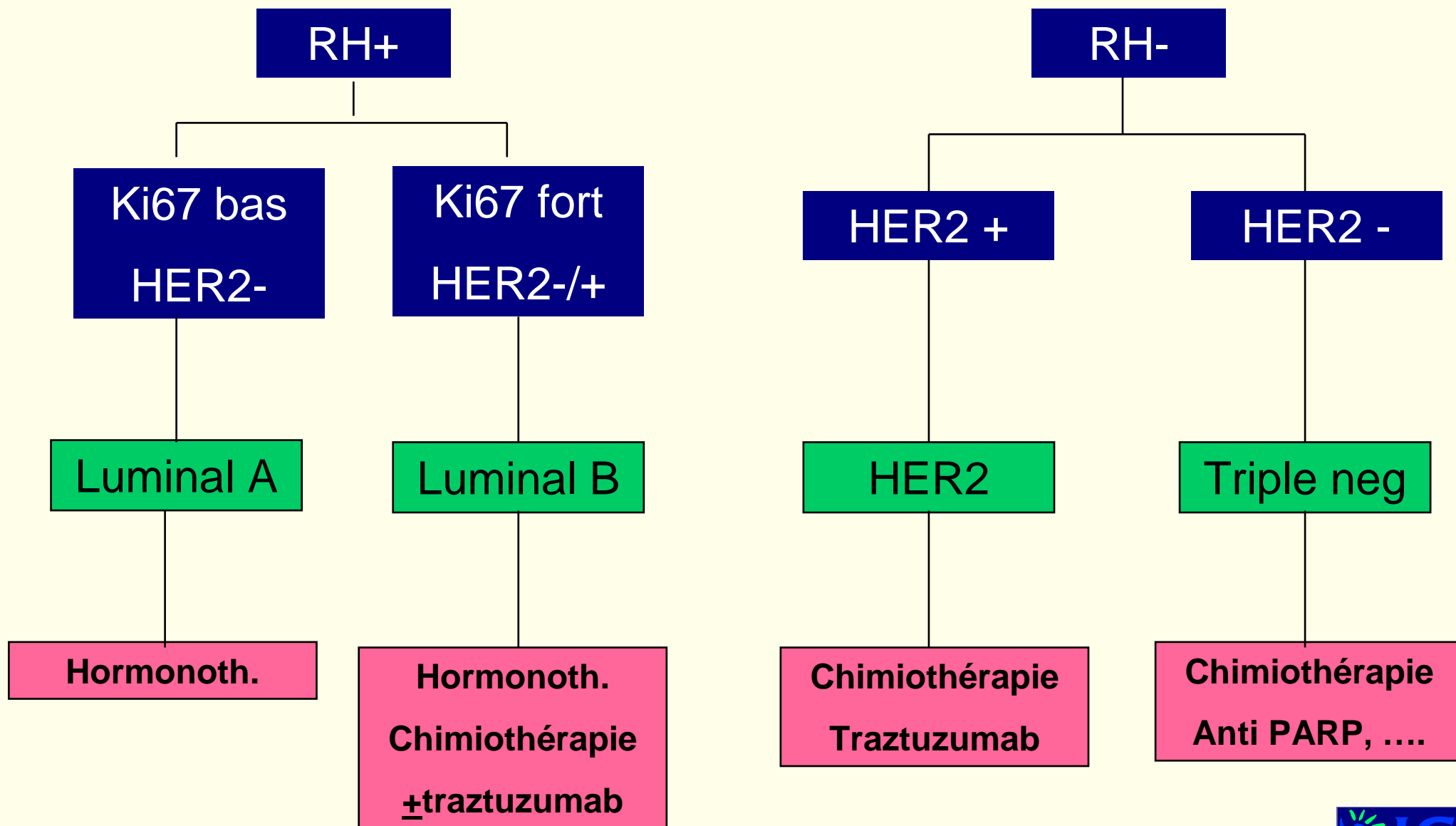


# Conférence de Saint Gallen 2011

Annals of Oncology 22: 1736-1747, 2011

'Subtype'	Type of therapy
'Luminal A'	Endocrine therapy alone
'Luminal B (HER2 negative)'	Endocrine $\pm$ cytotoxic therapy
'Luminal B (HER2 positive)'	Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine therapy
'HER2 positive (non luminal)'	Cytotoxics + anti-HER2
'Triple negative (ductal)'	Cytotoxics

# Classification en sous-types et traitements systémiques



# En conclusion

- La classification moléculaire a eu pour conséquence un classement des carcinomes en **sous-types** selon leur **phénotype** (RE, RP, HER2, Ki67): **luminal A, luminal B, HER2, triple-négatif**
- Classification proche mais non superposable à la classification moléculaire issue de la génomique: **valeur en pratique**
- Cette classification a une valeur pronostique et prédictive de réponse à la CT
- Les marqueurs classiques restent d'actualité et le type histologique indispensable particulièrement dans le sous type triple négatif

# En conclusion

- Permet le développement de **thérapeutiques adaptées** au sous type tumoral
- **Isolement de nouvelles catégories** de tumeur : type apocrine avec récepteurs aux androgènes élevé