
Vers une nouvelle classification des cancers du sein : apport de la biologie moléculaire

Anne Vincent-Salomon
Département de Biologie des Tumeurs et INSERM U830
Institut Curie

Lyon, 12 Novembre 2009
Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

Glande mammaire normale

Unité ductulo-terminale

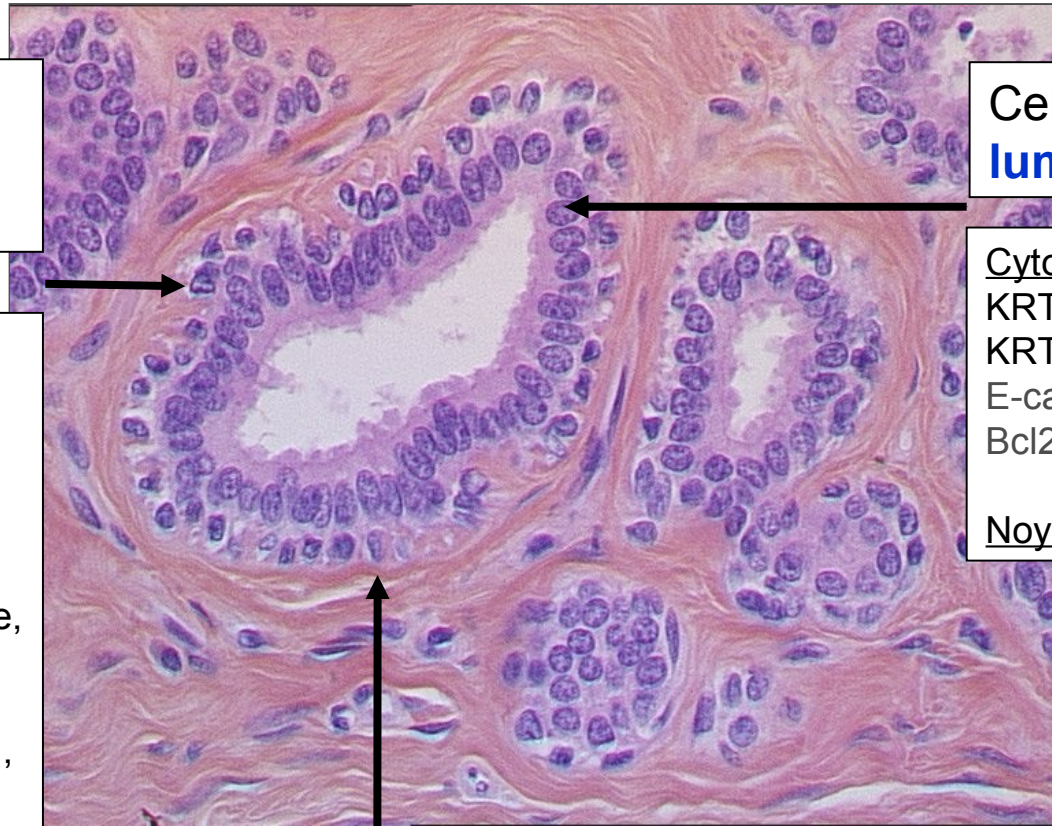
Cellule
myoépithéliale
basale

Cytoplasme :
actine musculaire
lisse, KRT5/6/14,
CD10,
p-cadherine, **EGFR,**
cavéolines 1 et 2,
osteonectine, maspine,
calponine,
 $\alpha 1$ et $\alpha 6$ intégrines,
 $\beta 4$ intégrine, laminine1,
 β FGF
Noyau : p63

Cellule épithéliale
luminale

Cytoplasme :
KRT7, KRT8/18,
KRT5/6/14,
E-cadhérine, MUC1, KIT,
Bcl2

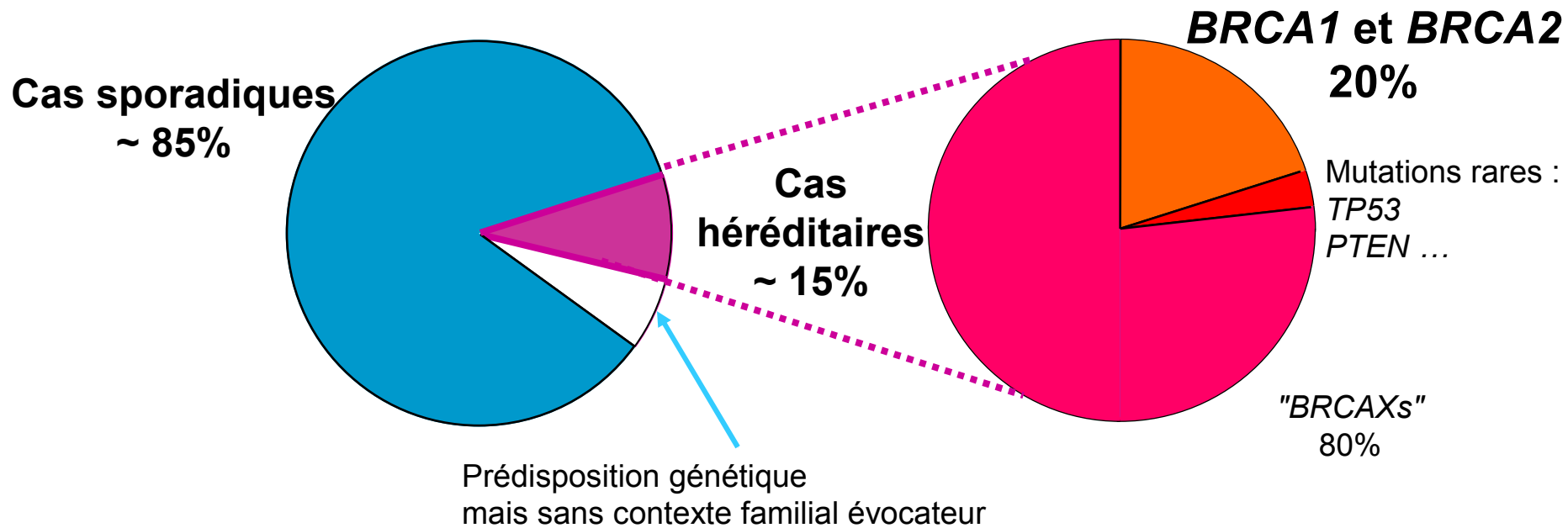
Noyau : RO, RP, GATA3



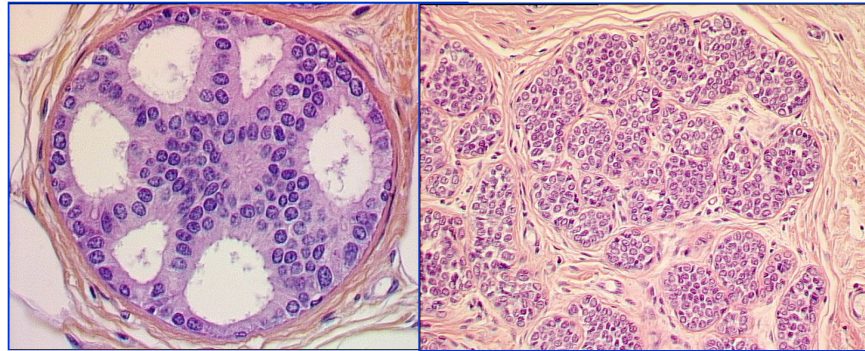
Membrane basale

Et des vaisseaux, des fibroblastes, du tissu adipeux,
des cellules immunitaires

Classification des cancers du sein en fonction du contexte familial



Classification et hétérogénéité morphologique des carcinomes mammaires



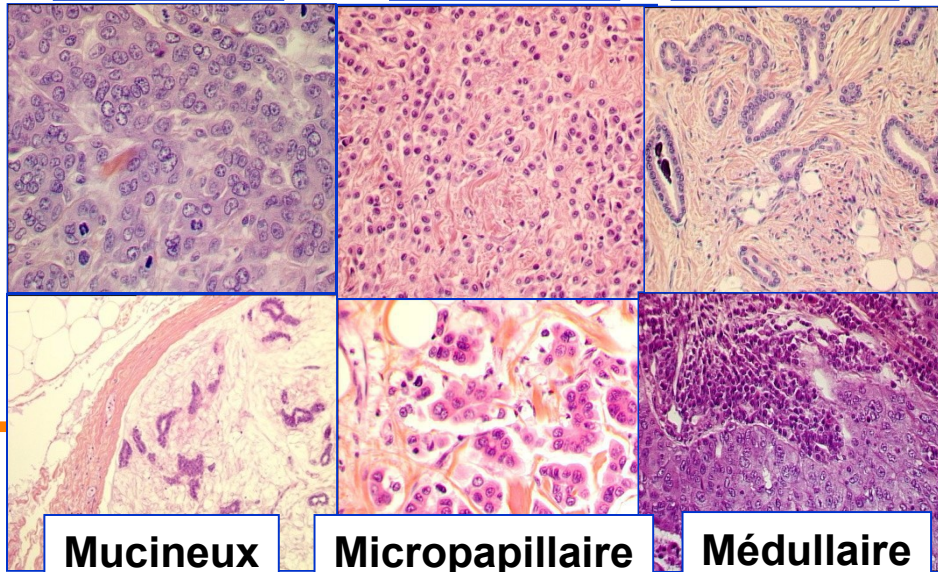
Canalaire *in situ*

Lobulaire *in situ*

Canalaire

Lobulaire

Tubuleux



Mucineux

Micropapillaire

Médullaire

Classification OMS – 2002-2003

Carcinomes infiltrants : 21 types, 75 à 80% des carcinomes dépistés par mammographie

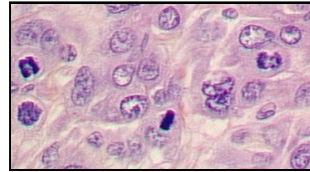
- a.Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)
- b.Carcinome lobulaire infiltrant
- c.Carcinome tubuleux
- d.Carcinome médullaire
- e.Carcinomes produisant de la mucine
- f.Carcinome cribriforme infiltrant
- g.Carcinomes endocrines du sein
- e.Carcinome métaplasique
- f.Carcinome apocrine
- g.Carcinome à cellules riches en lipides
- k.Carcinome sécrétant (juvénile)
- l.Carcinome adénoïde kystique
- m.Carcinome à cellules acineuses
- n.Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
- o.Carcinome mammaire avec cellules géantes ostéoclastiques
- p.Carcinome mammaire avec faits choriocarcinomateux
- q.Carcinome oncocytique
- r.Tumeurs mélanocytaires
- s.Carcinome sébacé
- t.Carcinome micropapillaire infiltrant
- u.Carcinome mucoépidermoïde

Classification des carcinomes infiltrants en fonction du grade histopronostique (Elston et Ellis)

Différenciation (score 1 à 3)

Pléomorphisme nucléaire (score 1 à 3)

Compte des mitoses (score 1 à 3)

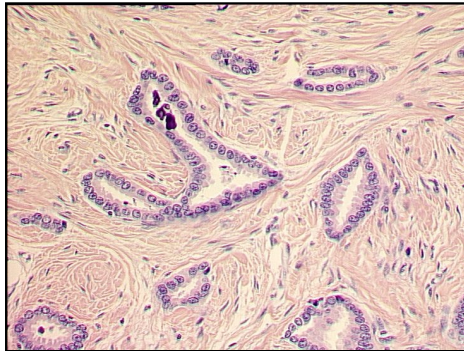


Somme des scores :

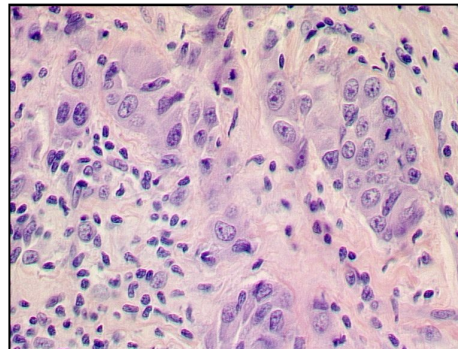
3 à 5 = grade I

6-7 = grade II

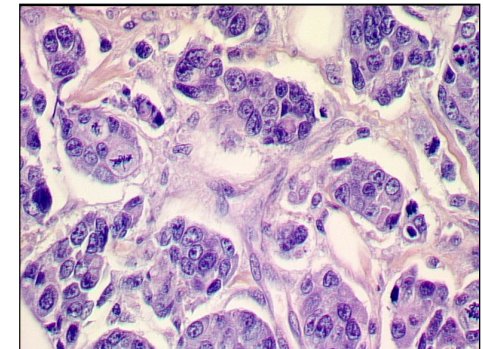
8-9 = grade III



grade I : 20%



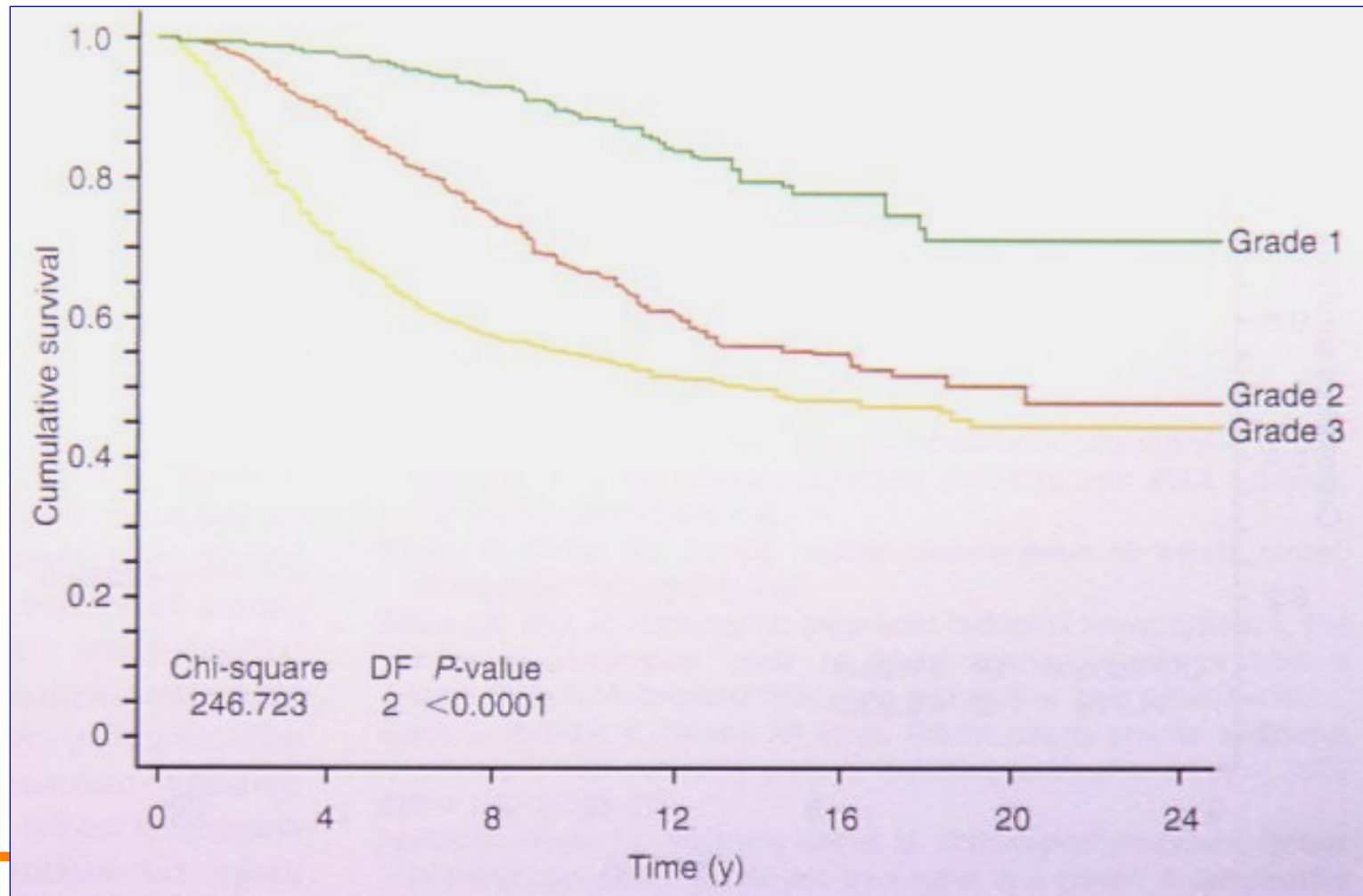
grade II : 40-50%



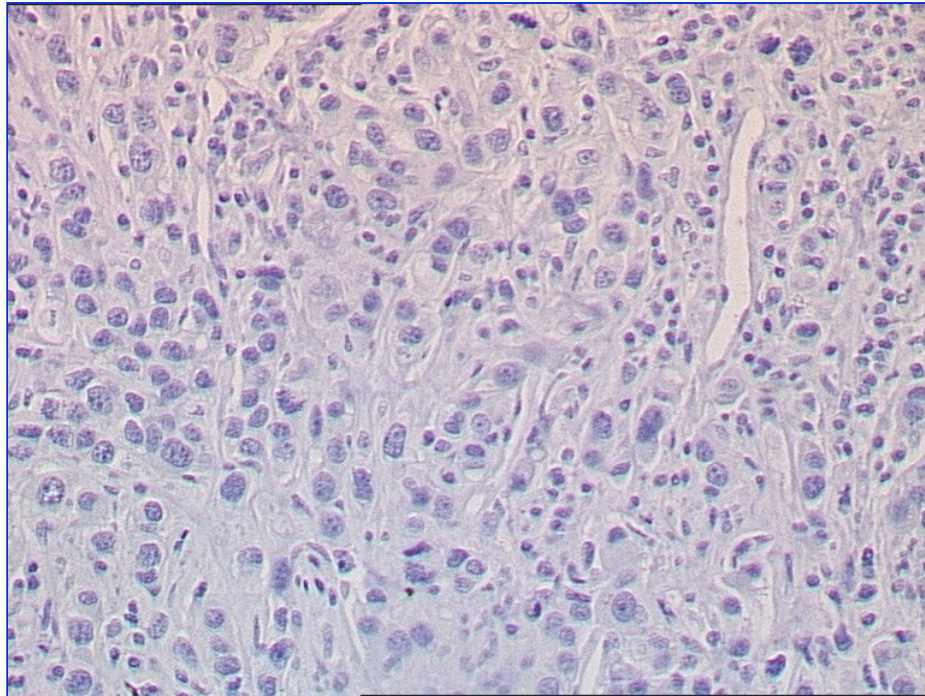
grade III : 15-30%

Valeur pronostique du grade selon Elston et Ellis

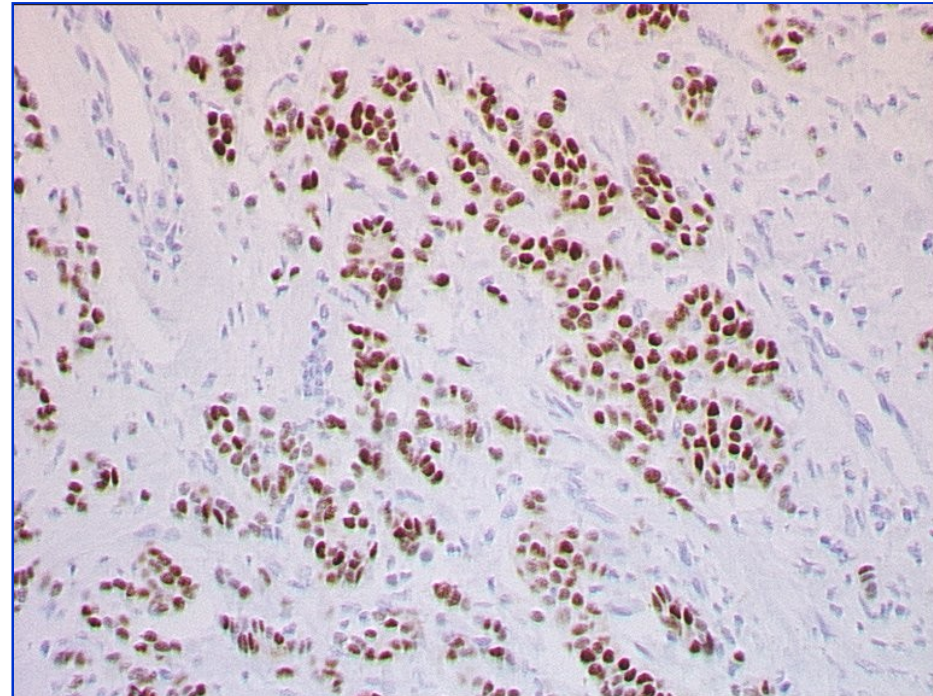
Courbes de survie globale
en fonction du grade pour 2500 patientes, suivies plus de 20 ans



Classification des carcinomes infiltrants en fonction de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RO)

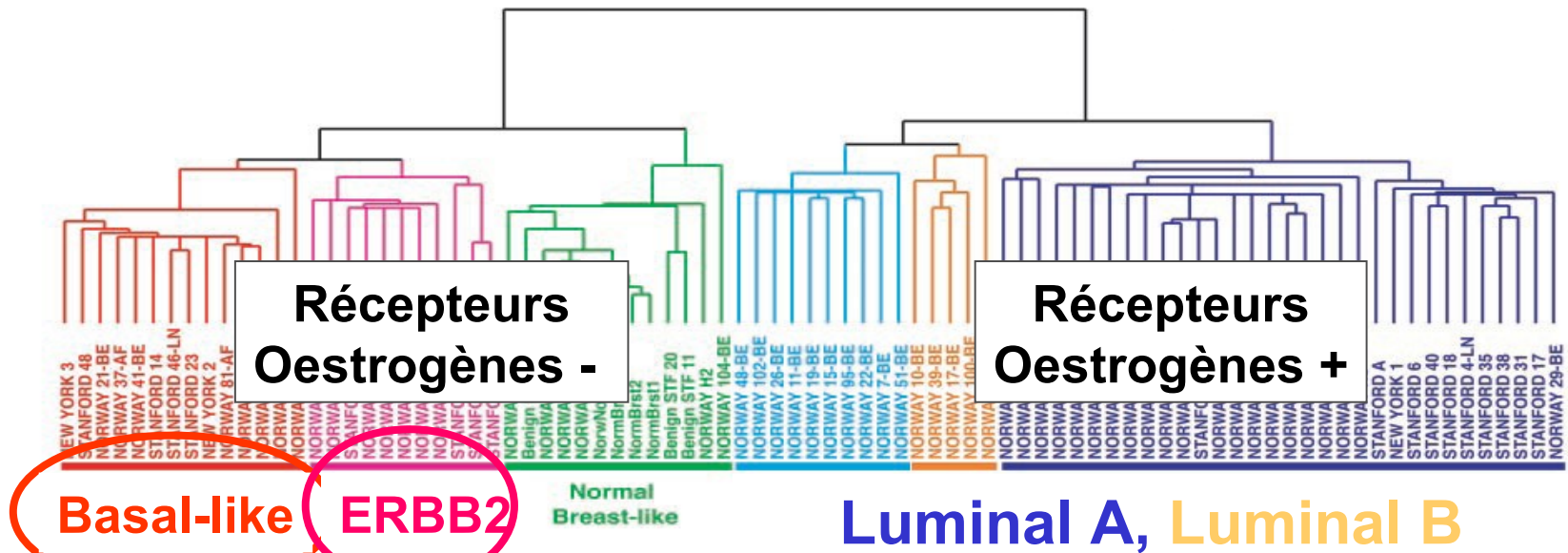


20 à 40 % RO-



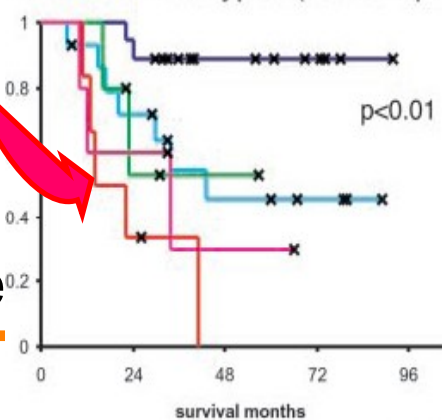
60 à 80 % RO+

Classification des carcinomes infiltrants par les profils d'expression : identification des classes moléculaires

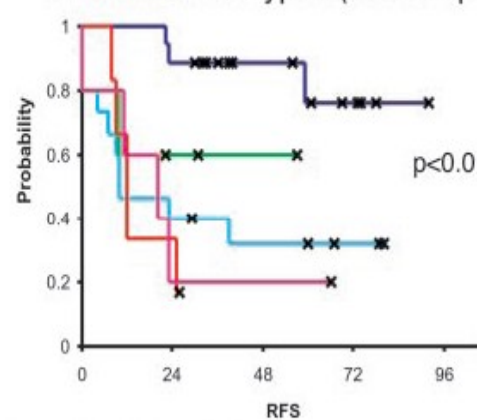


Pronostic défavorable

A 5 tumor subtypes (based upon Fig 1)

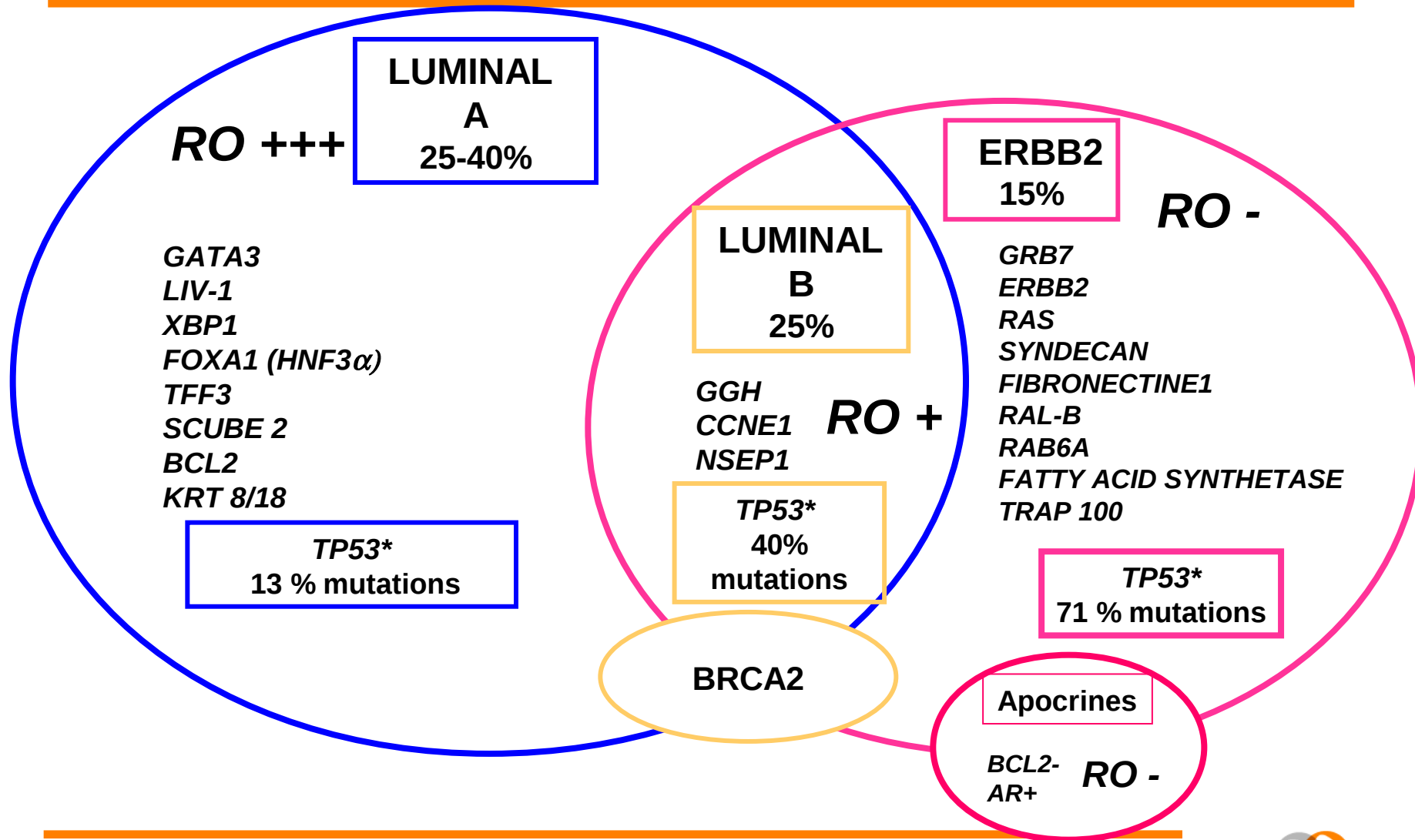


B 5 tumor subtypes (based upon Fig 1)

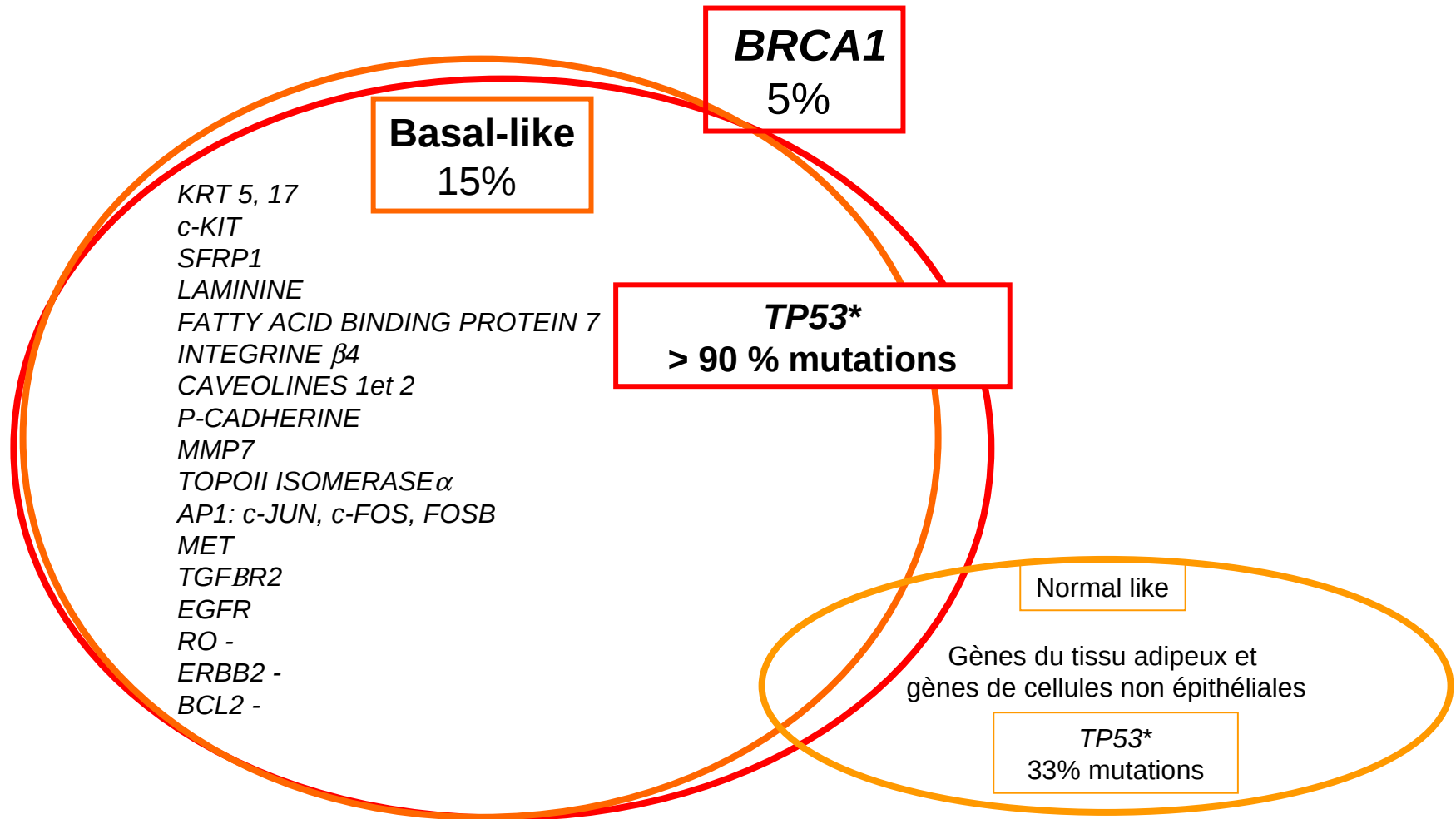


X Censored, — Lum A, — Lum B+C, — NorB-like, — Basal, — ERBB2+

Classes moléculaires des carcinomes infiltrants de type canalaire

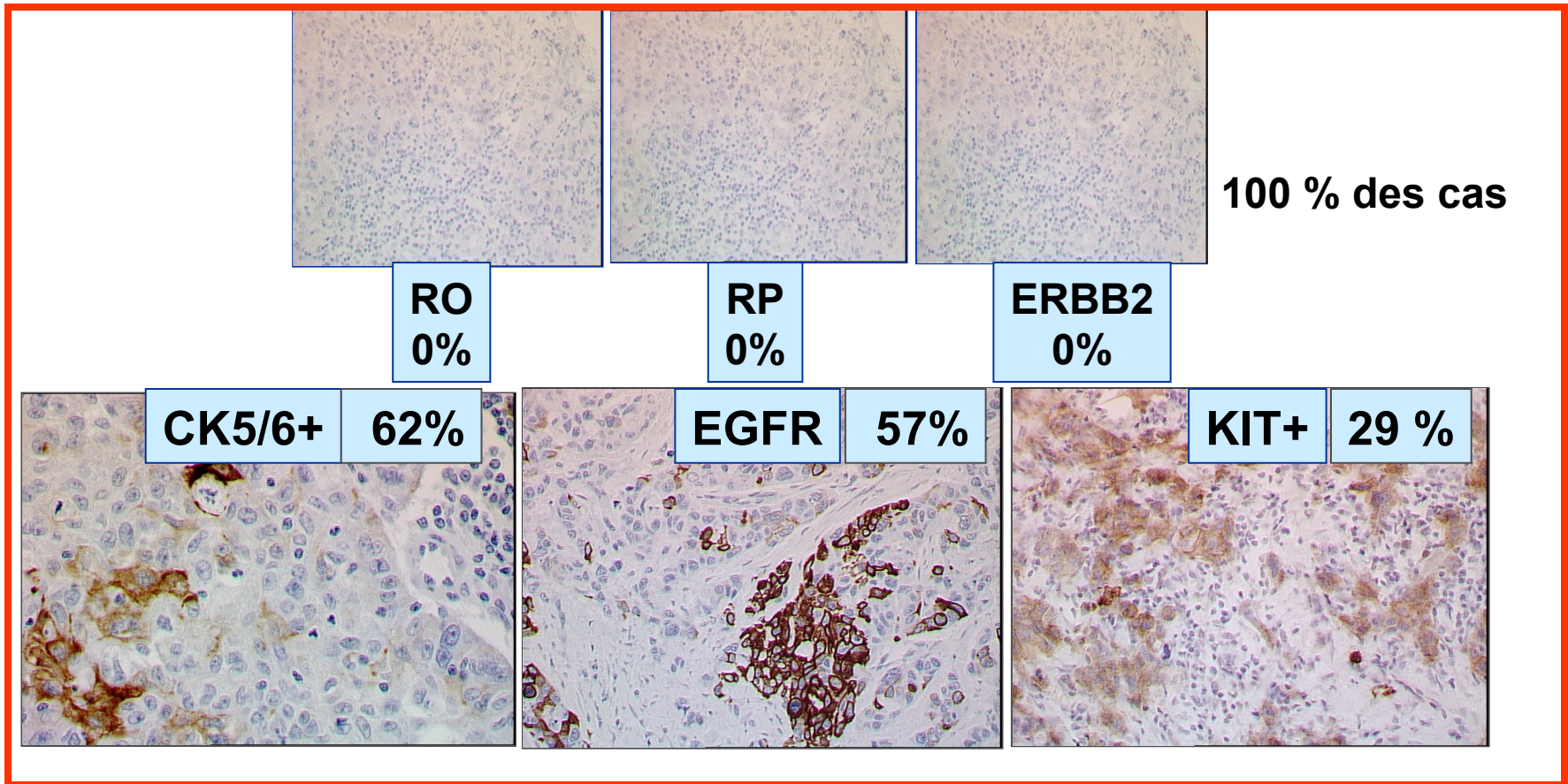


Classes moléculaires des carcinomes infiltrants de type canalaire



Carcinome Basal-like en pratique clinique

Pas de définition internationale reconnue +++



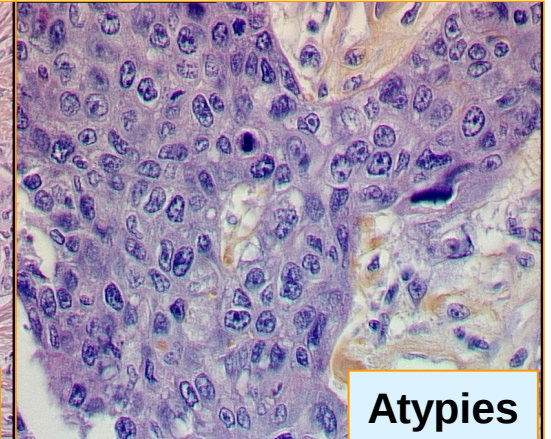
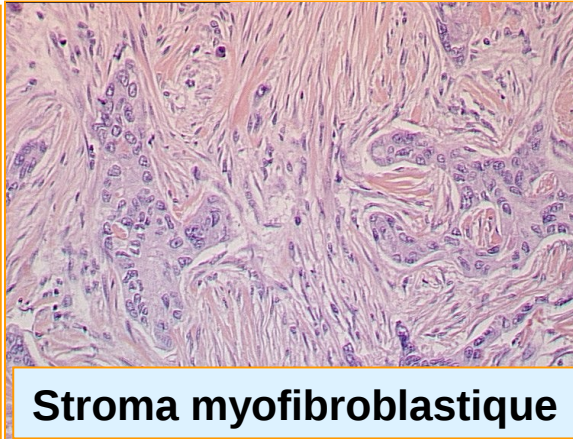
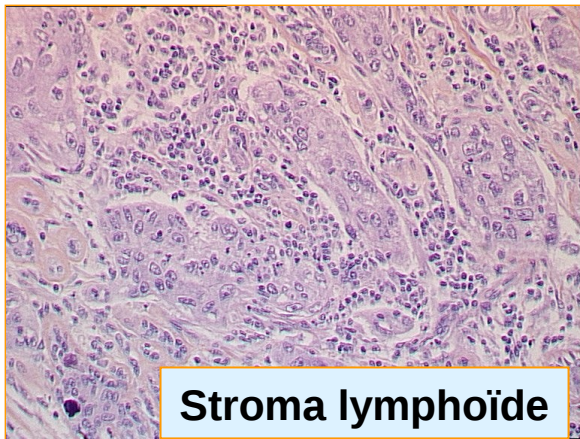
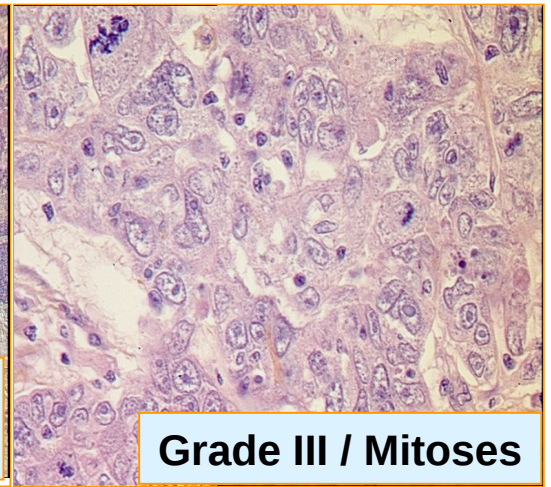
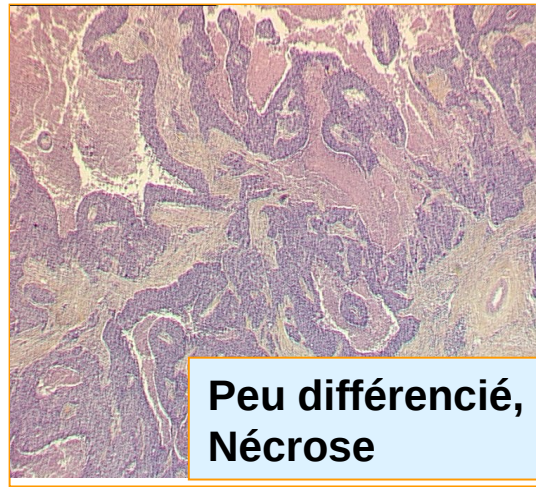
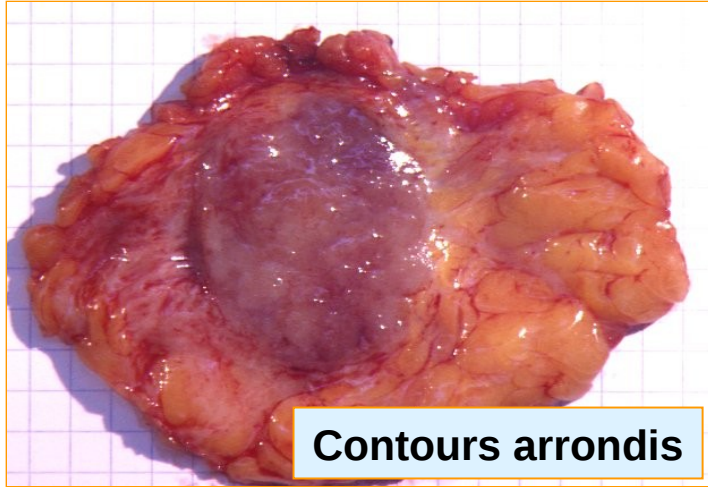
Critères de Nielsen *et al* (CCR 2004)

100% spécificité

78% sensibilité

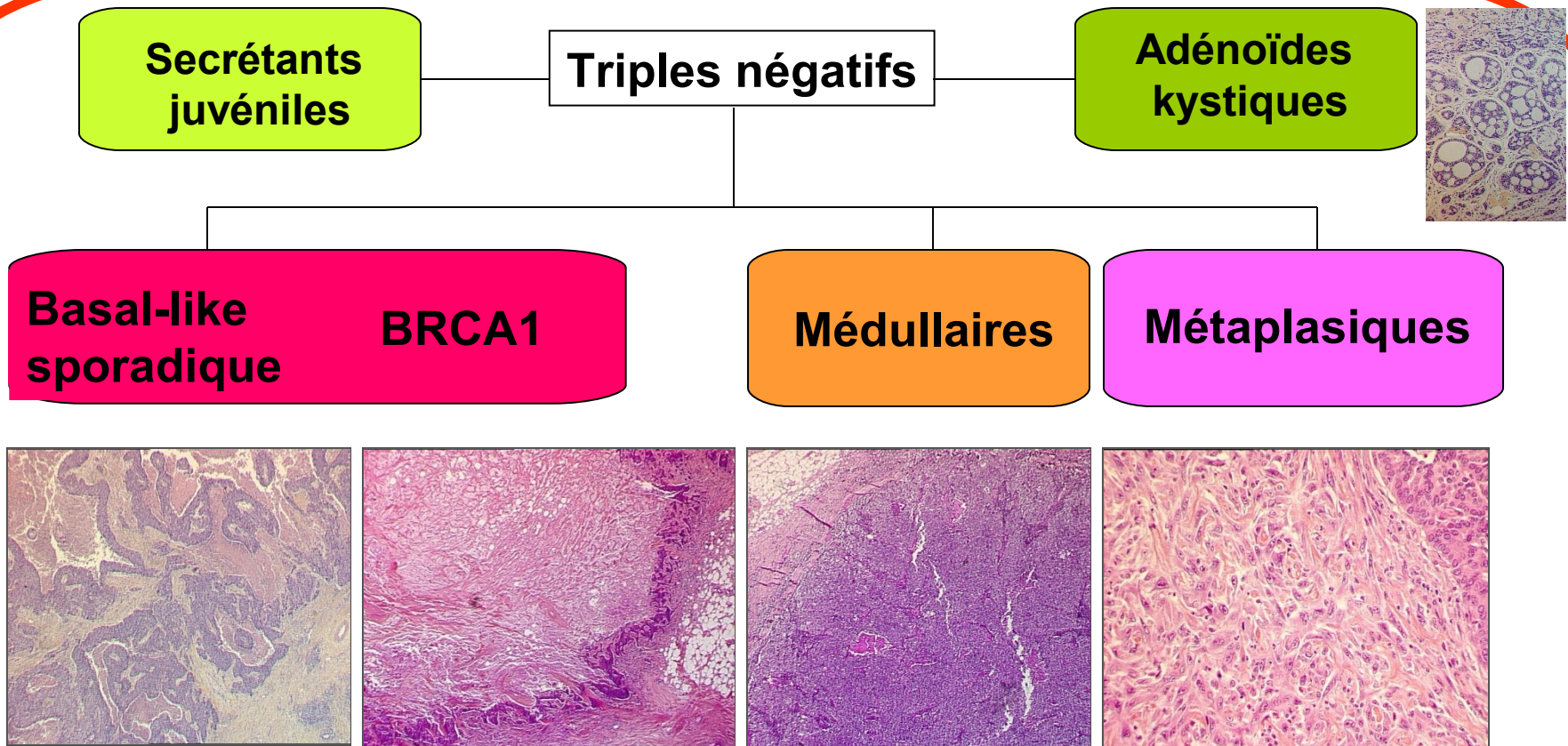
Orlando *et al*, Ann Oncol, 2005
Jacquemier *et al*, J Pathol 2006
Vincent-Salomon *et al*, B Can Res 2007
Pinilla-Rodriguez *et al*, Am J Surg Path 2007
Kreike *et al*, B Can Res, 2007

Identification des carcinomes basal-like en pratique clinique



Spectre morphologique des carcinomes triples négatifs

15% des carcinomes mammaires



Carcinomes basal-likes (BLC)

Particularités cliniques

Sites métastatiques différents des non-BLC :

Cerveau et poumons + fréquents

Os et foie – fréquents

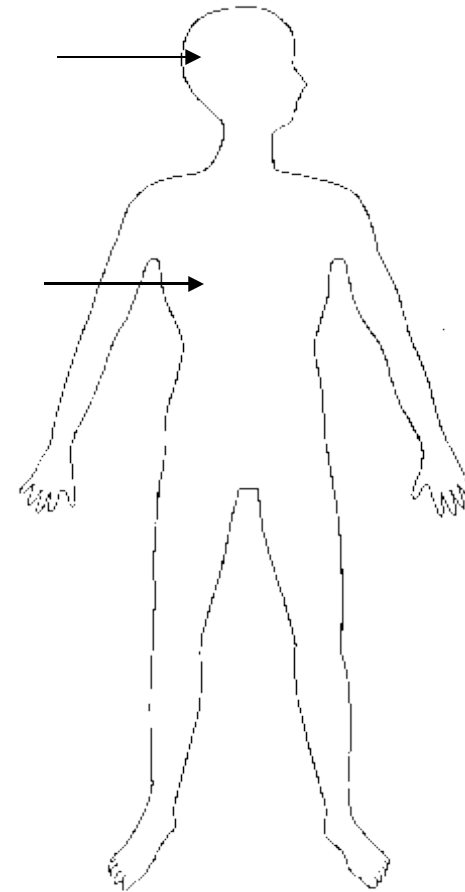
Plusieurs sites métastatiques en même temps

Moins de métastase ganglionnaire

Délai plus court d'apparition

Plus fréquent chez les femmes pré-ménopausées
et d'origine Africaine/Américaine

Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : 28 à 45%



Carcinome lobulaire infiltrant du sein : mutation de la E-cadhérine

Gene: chr16 en q22.1, gène supresseur de tumeur

Protéine: transmembranaire, adhérence inter-cellulaire

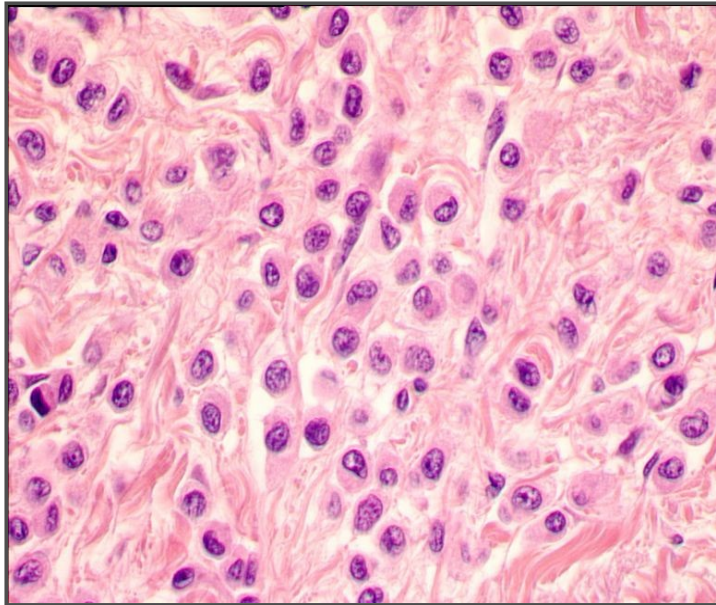
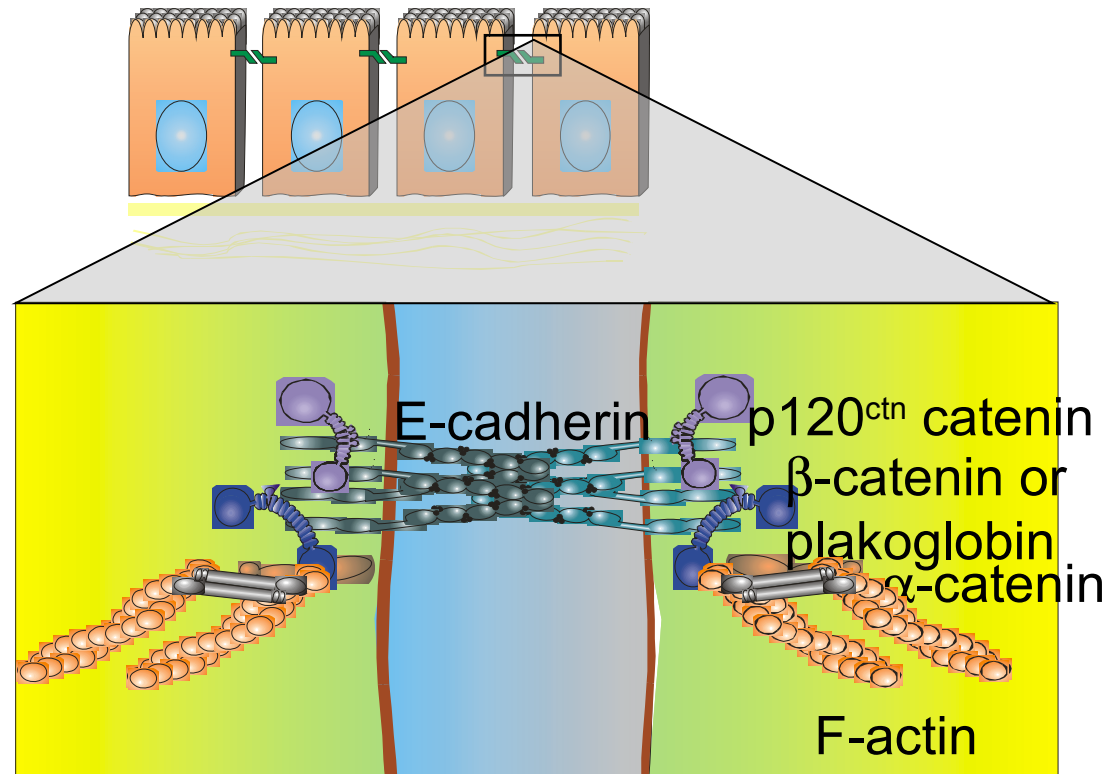


Schéma adapté de van Roy



Carcinome lobulaire infiltrant du sein : mutation de la E-cadhérine

Gene: chr16 en q22.1, gène supresseur de tumeur

Protéine: transmembranaire, adhérence inter-cellulaire

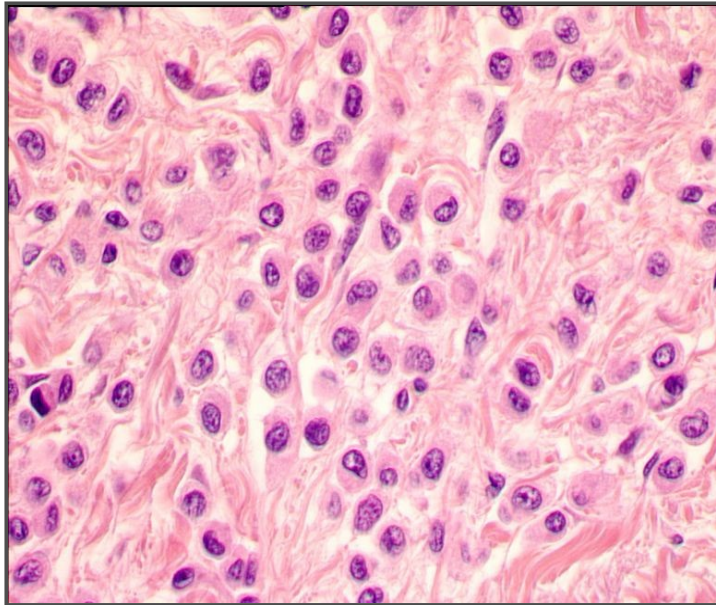
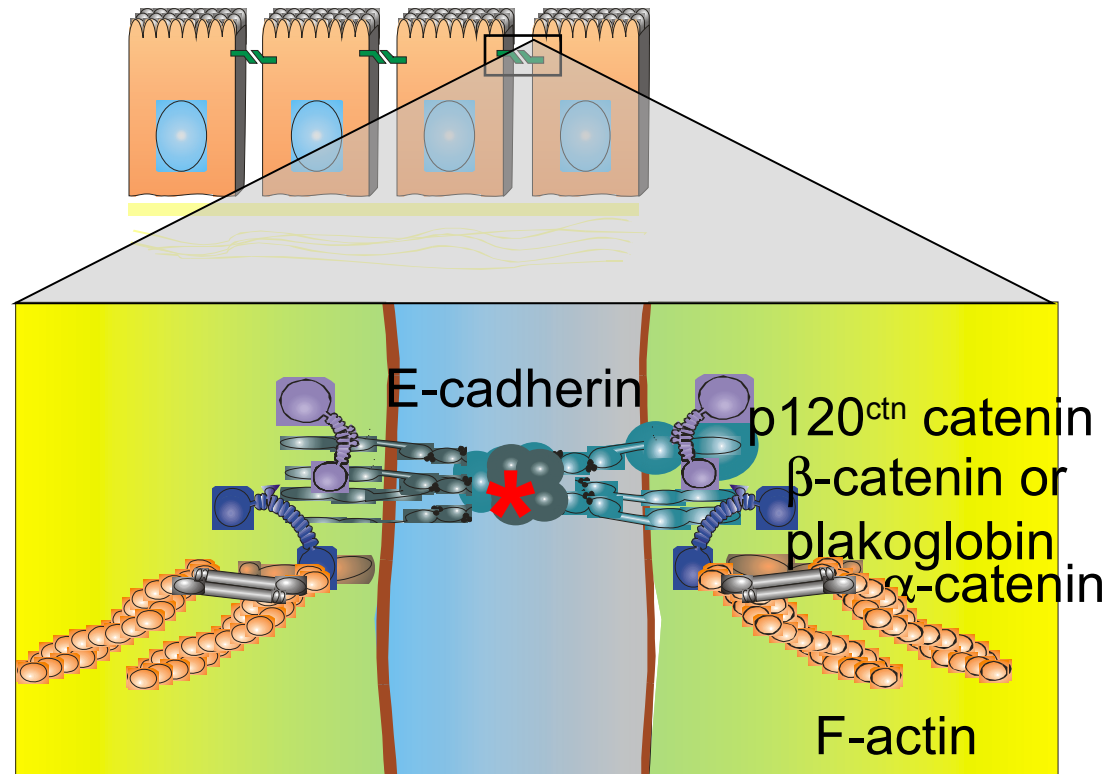
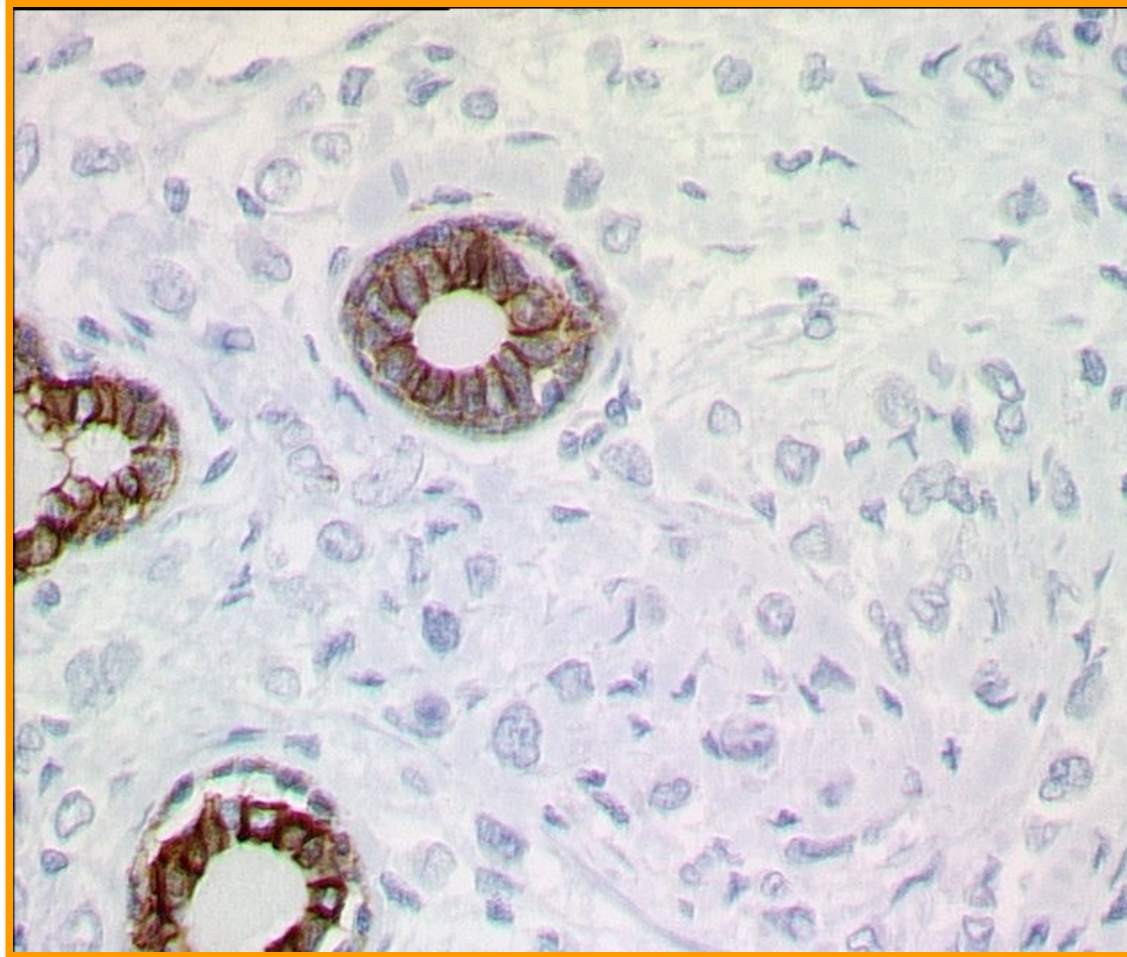


Schéma adapté de van Roy



Mutation → Perte d'expression de la E-cadherine dans la majorité des carcinomes lobulaires infiltrants

Contrôle positif
interne :
Glandes
normales
résiduelles
intra-tumorales



Carcinomes lobulaires infiltrants = entité moléculaire différente des carcinomes canauxaux luminaux A

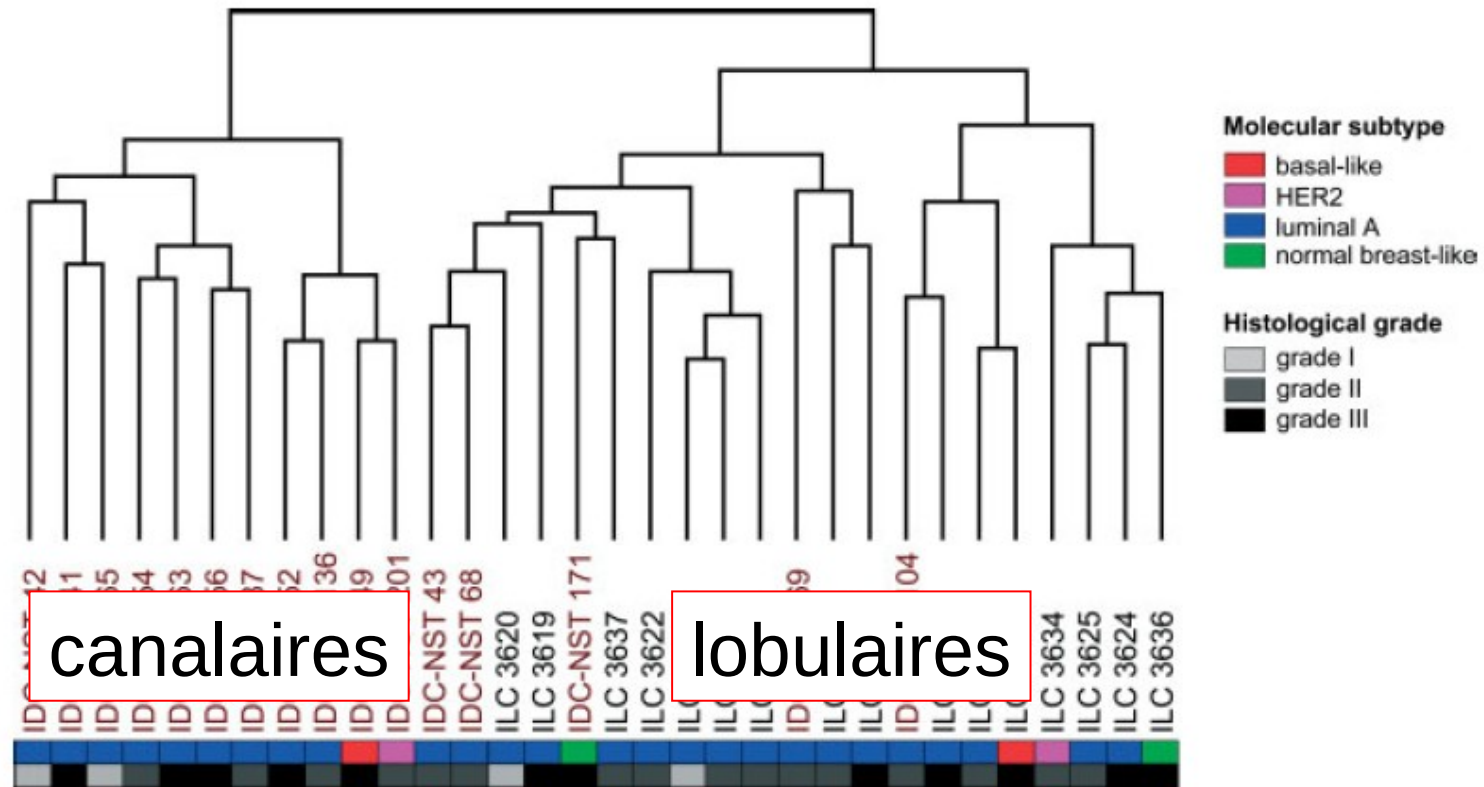
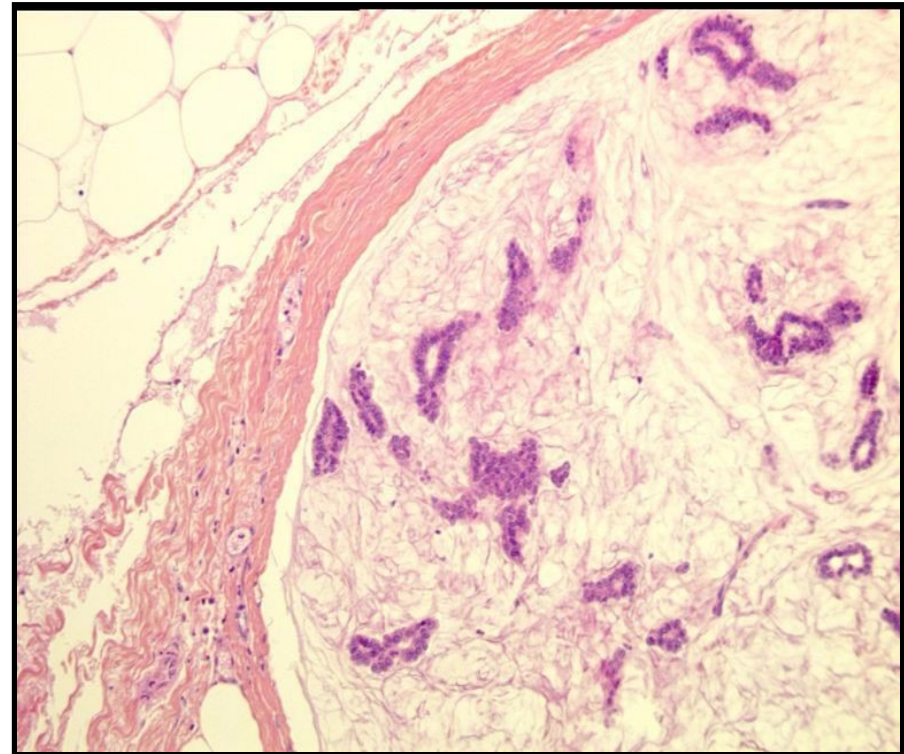
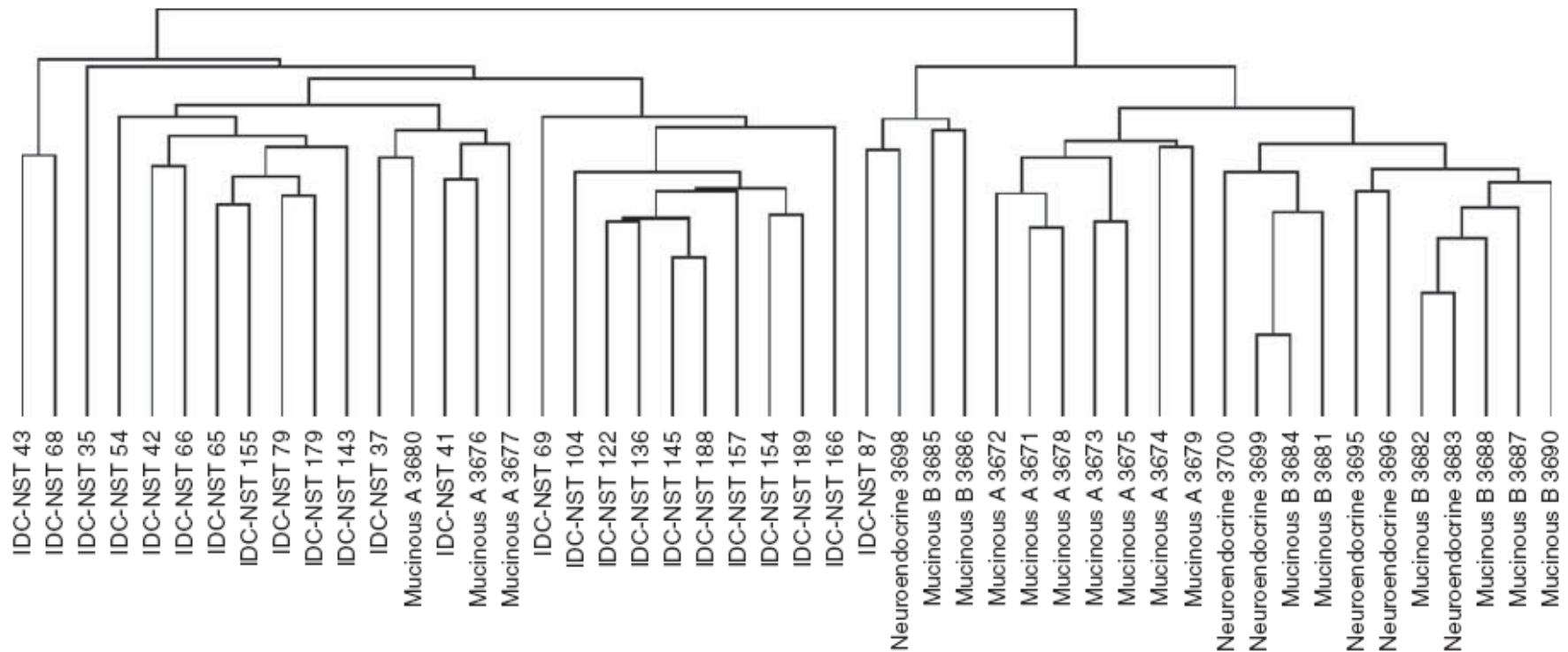


Figure 2. Unsupervised hierarchical complete-linkage clustering of 16 invasive lobular carcinomas (ILC) and 16 histological grade- and molecular subtype-matched invasive ductal carcinomas of no special type (IDC-NST), using 7095 significantly regulated transcripts

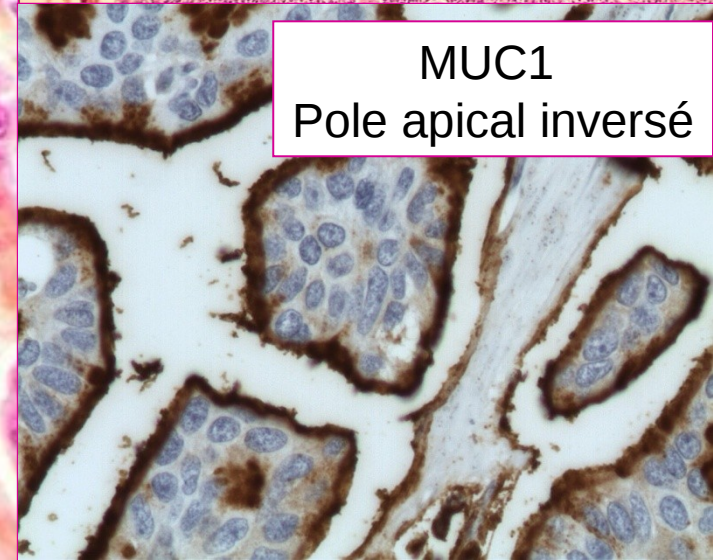
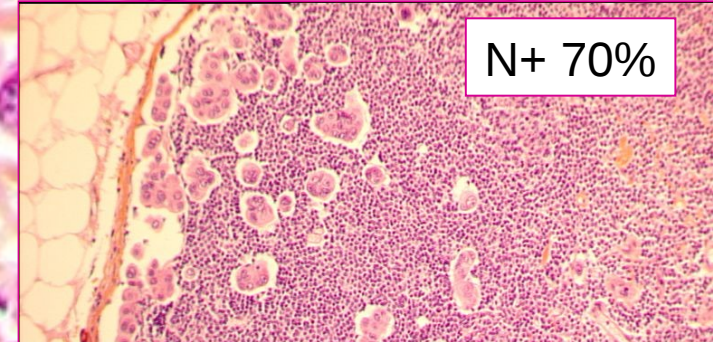
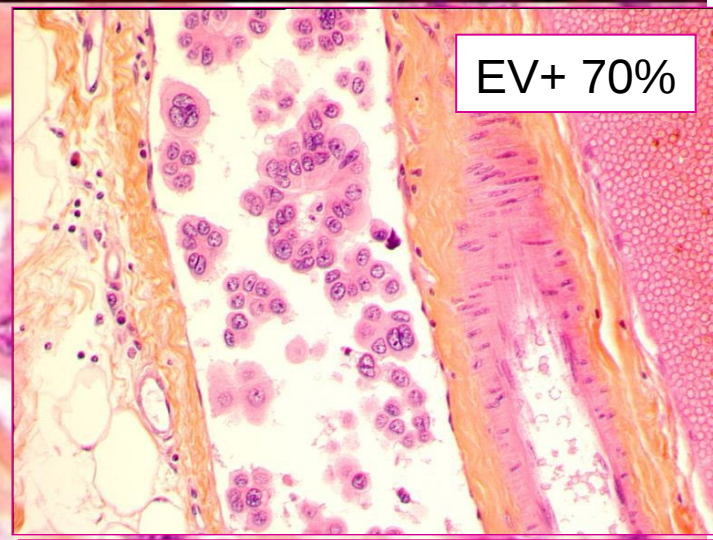
Carcinome MUCINEUX



Carcinomes mucineux infiltrants = entité moléculaire différente des carcinomes canauxaux luminaux A



Carcinome Micropapillaire



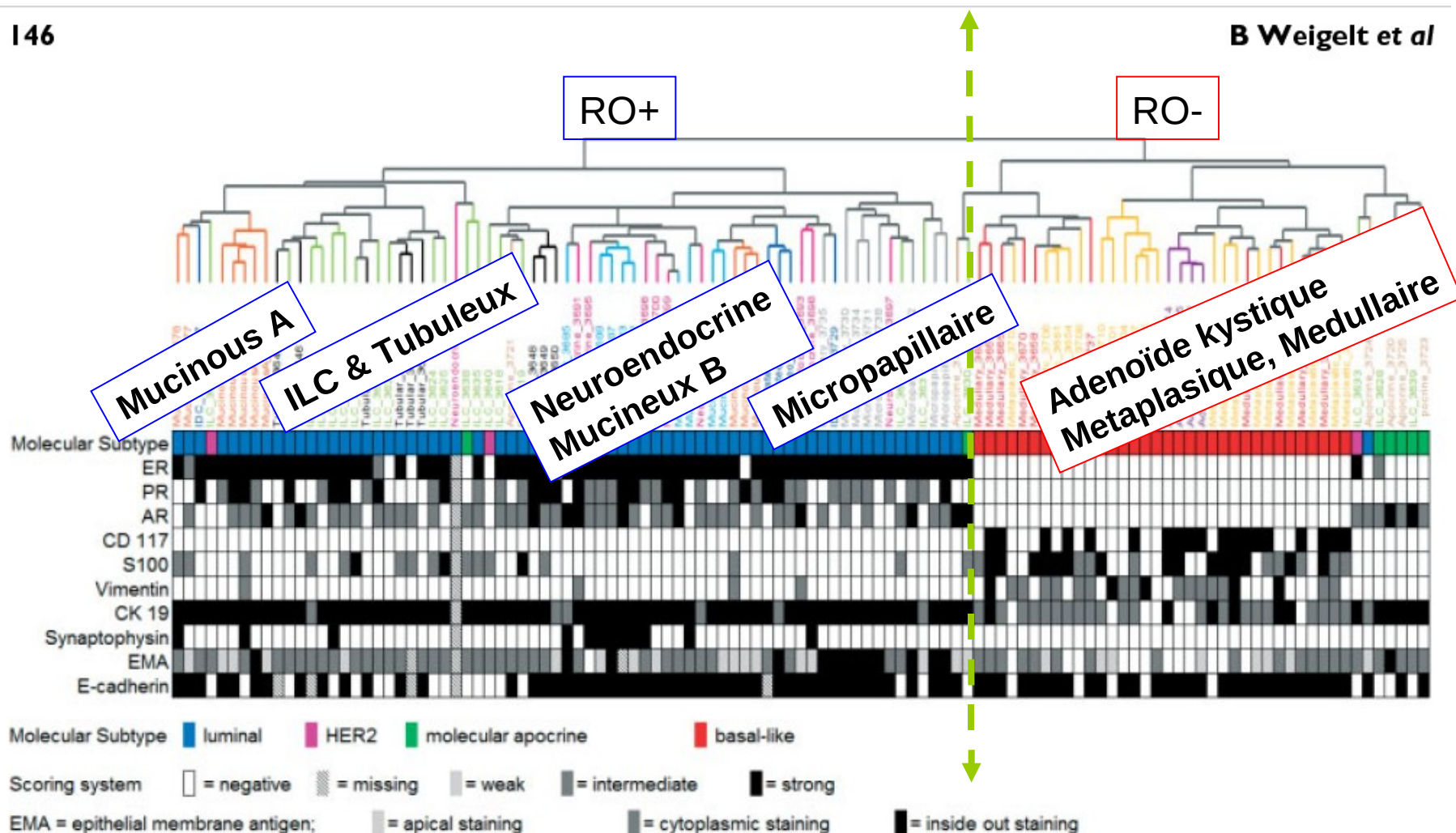


Figure 2. Unsupervised hierarchical clustering of histological special types. Hierarchical clustering of 113 breast carcinomas of 11 histological types measured over 8518 genes whose expression varied most across samples. Immunohistochemical staining results of selected markers are included

Altérations génomiques dans les cancers du sein

- Nombreuses et complexes
 - rares translocations
 - possible sur tous les bras chromosomiques :
 - Pertes
 - Gains
 - Amplifications
- Différentes d'une tumeur à une autre en fonction
 - type histologique
 - grade
 - type moléculaire

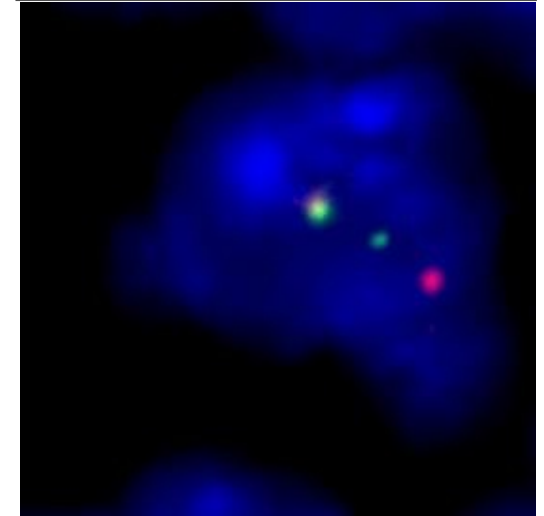
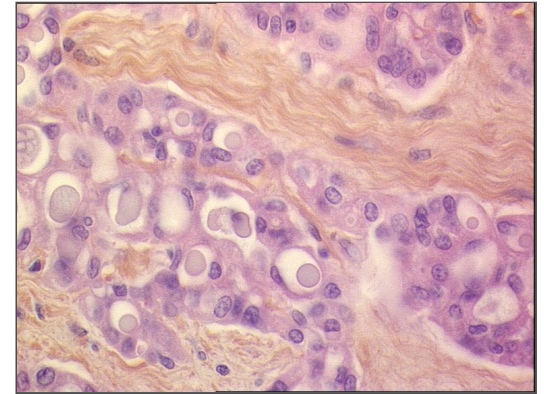
Carcinomes rares avec translocations

- Carcinomes sécrétants juvéniles

- t (12;15)

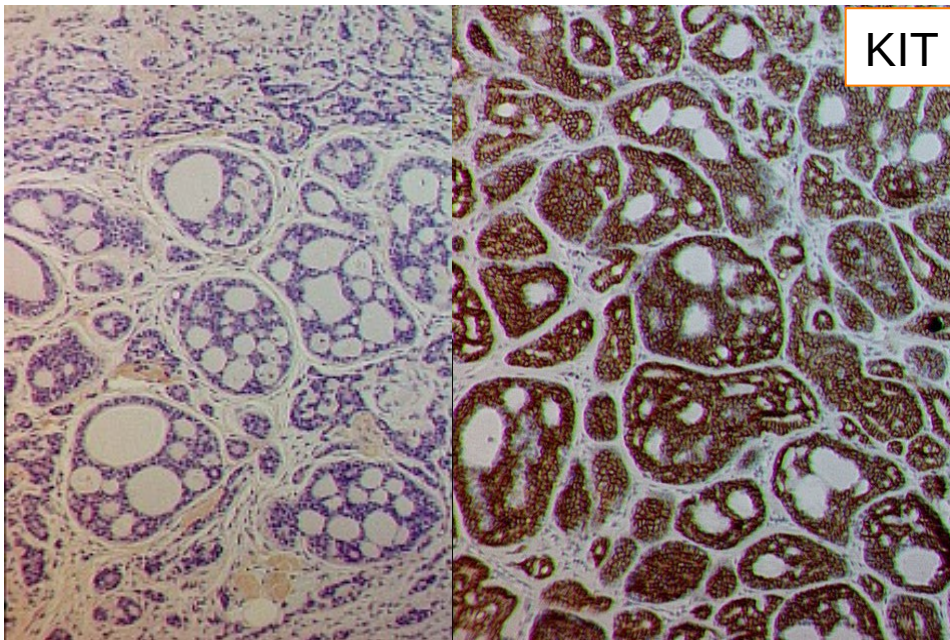
Fusion des gènes ETV6 et NTRK3

- t(12;15) existe aussi dans :
 - Fibrosarcome congénital
 - Nephrome mésoblastique



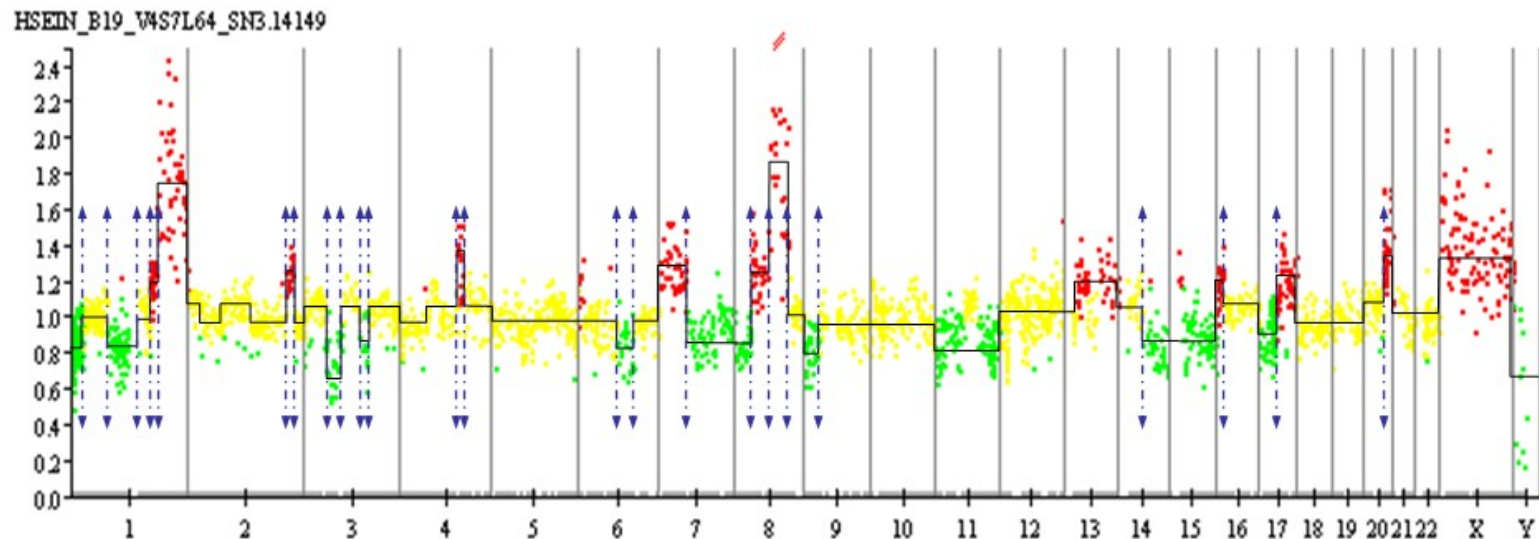
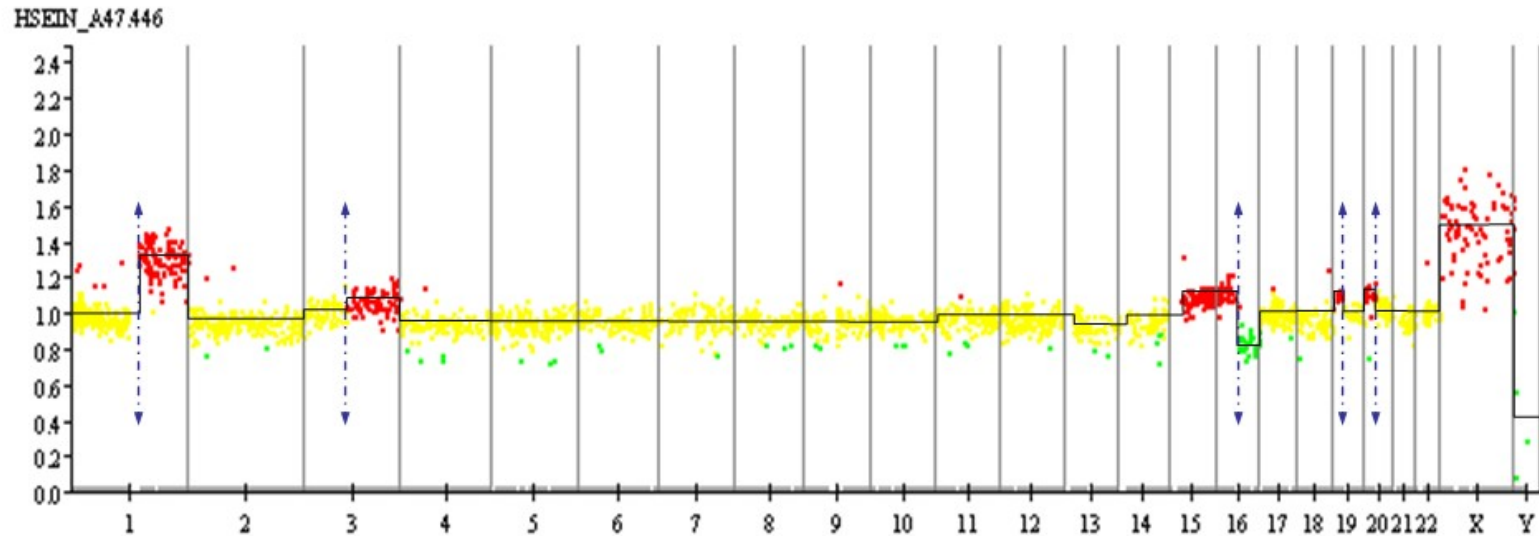
Carcinomes rares avec translocations

- **Carcinome adénoïde kystique** = Tumeur très rare
- Phenotype basal-like RO- RP- HER2- CK5/6+, CK8/18+, p63+, AML+
- Forte expression de KIT, sans mutation
- Pas d'évolution métastatique, survie prolongée
- Risque de rechute loco-régionale
- Translocation : **t(6;9) (q22-23; p23-24) = MYB avec NF1B (nuclear factor 1B)**

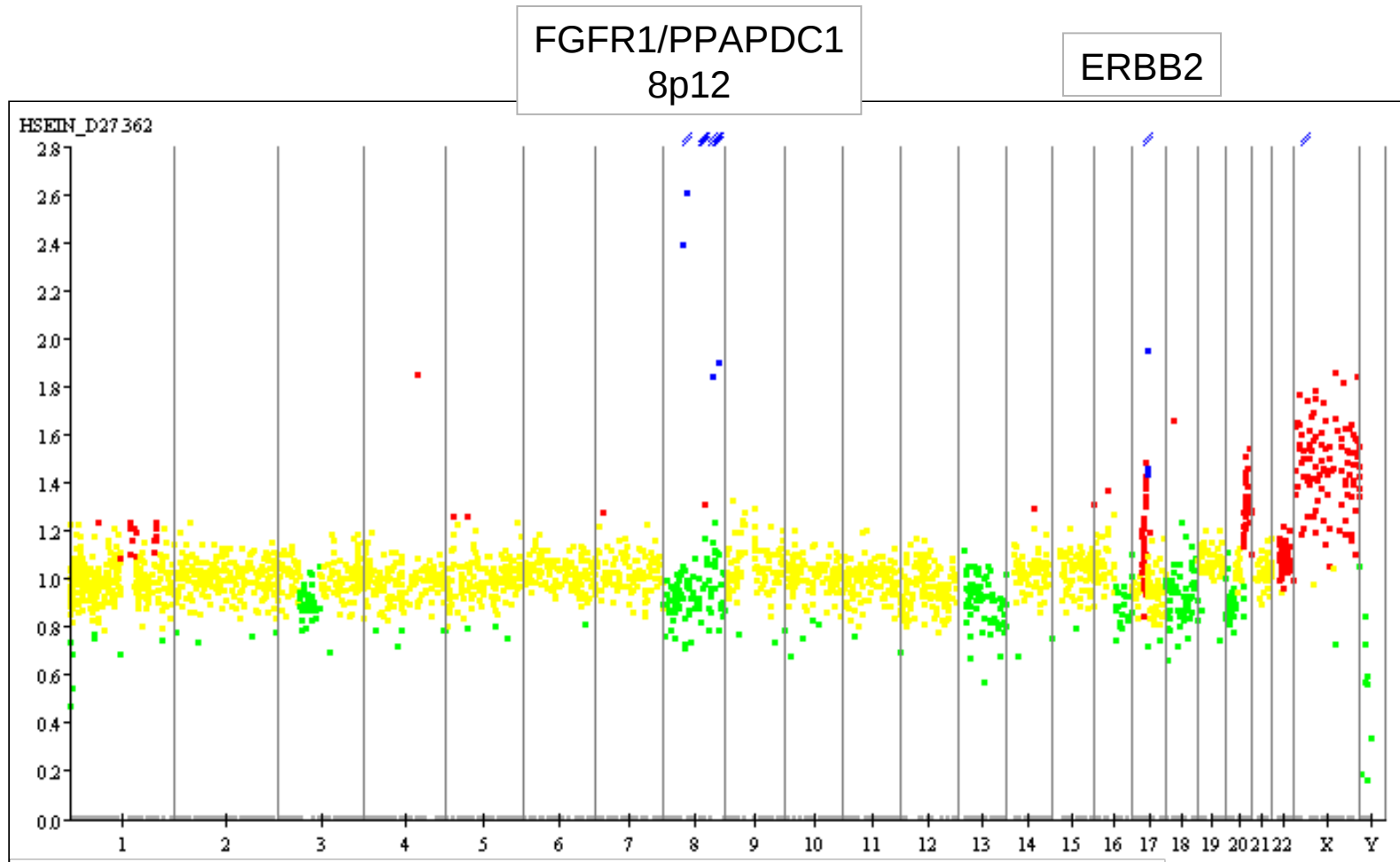


Azoulay *et al*, Mod Path 2005
Persson *et al*, PNAS , Nov 2009

Exemples de deux profils CGH (ADN) de cancers du sein



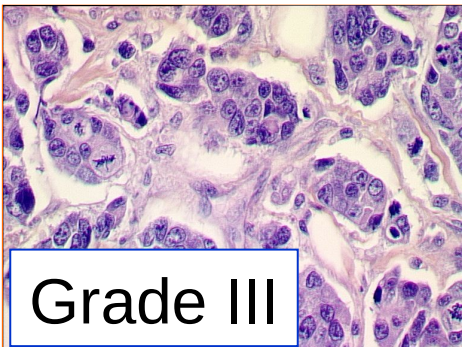
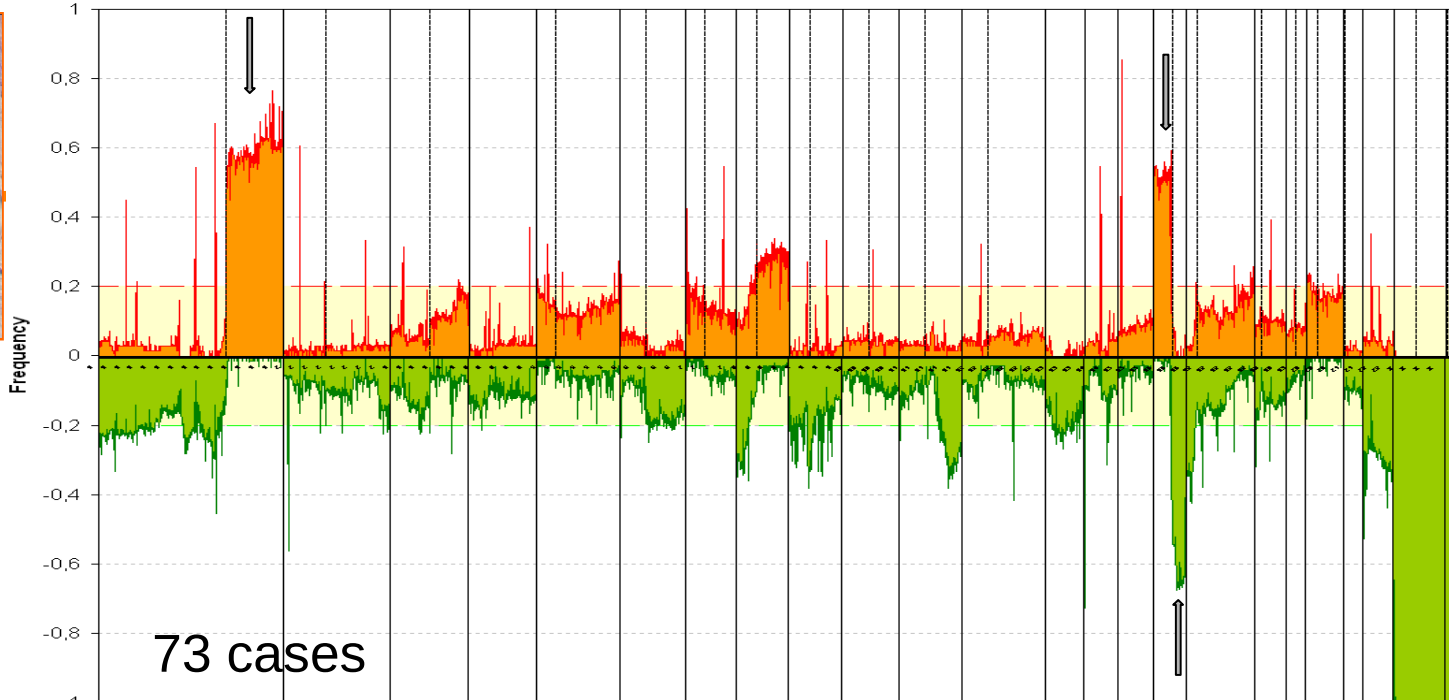
En une expérience : identification possible de plusieurs cibles thérapeutiques





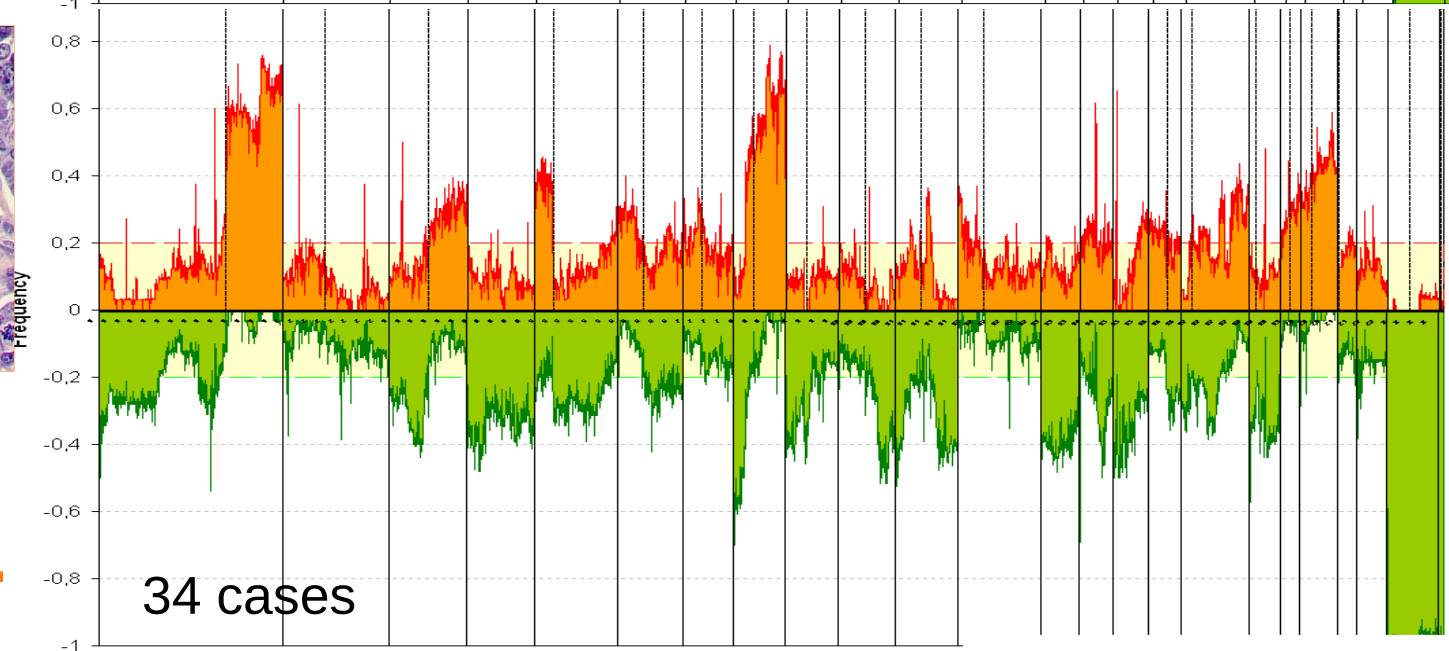
Grade I

1q+ 16q- 70%
16p+ 50%



Grade III

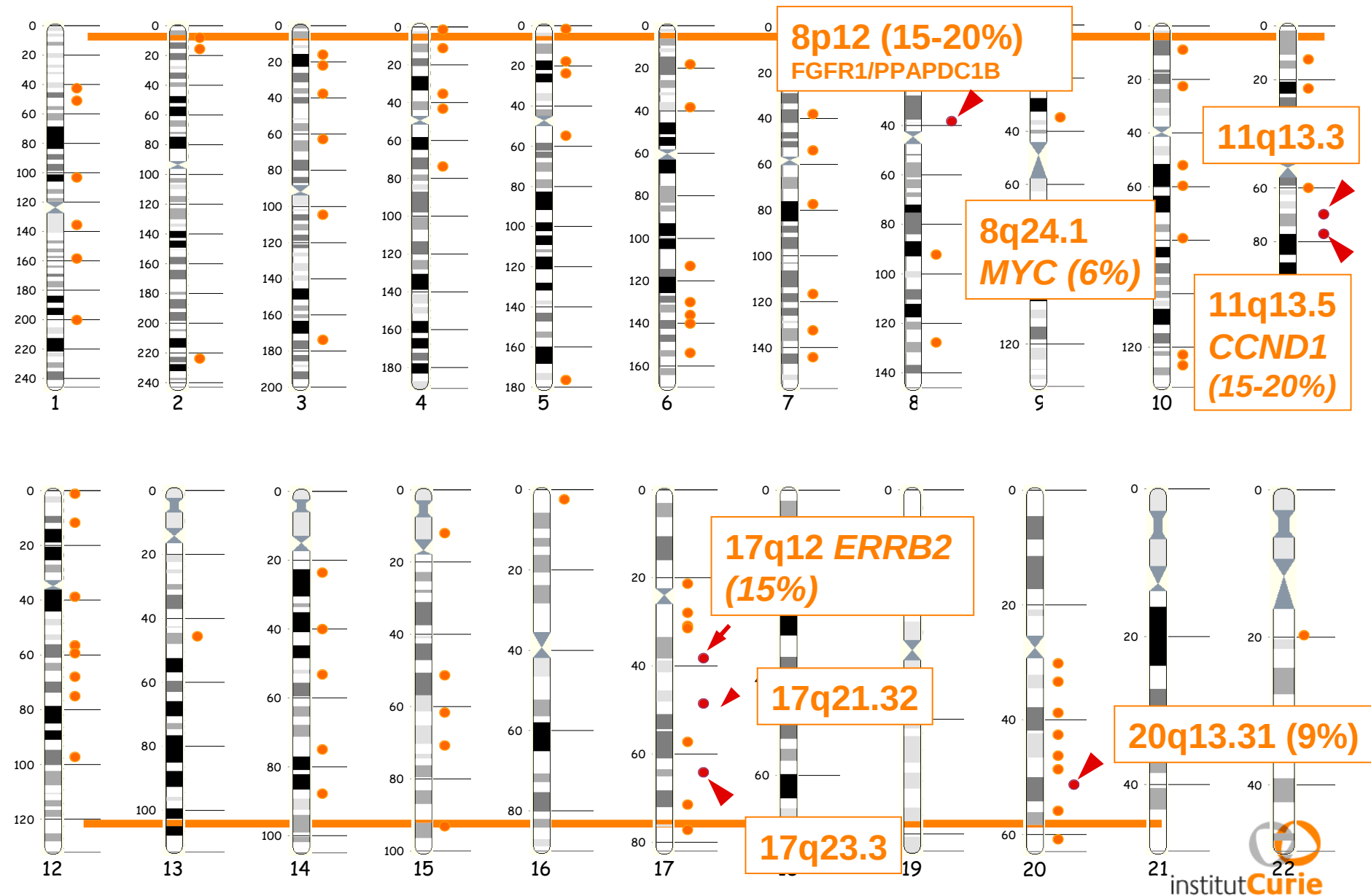
- 1q+ 60%
- 8q+ ~ 70%
- 17q+ ~ 50%



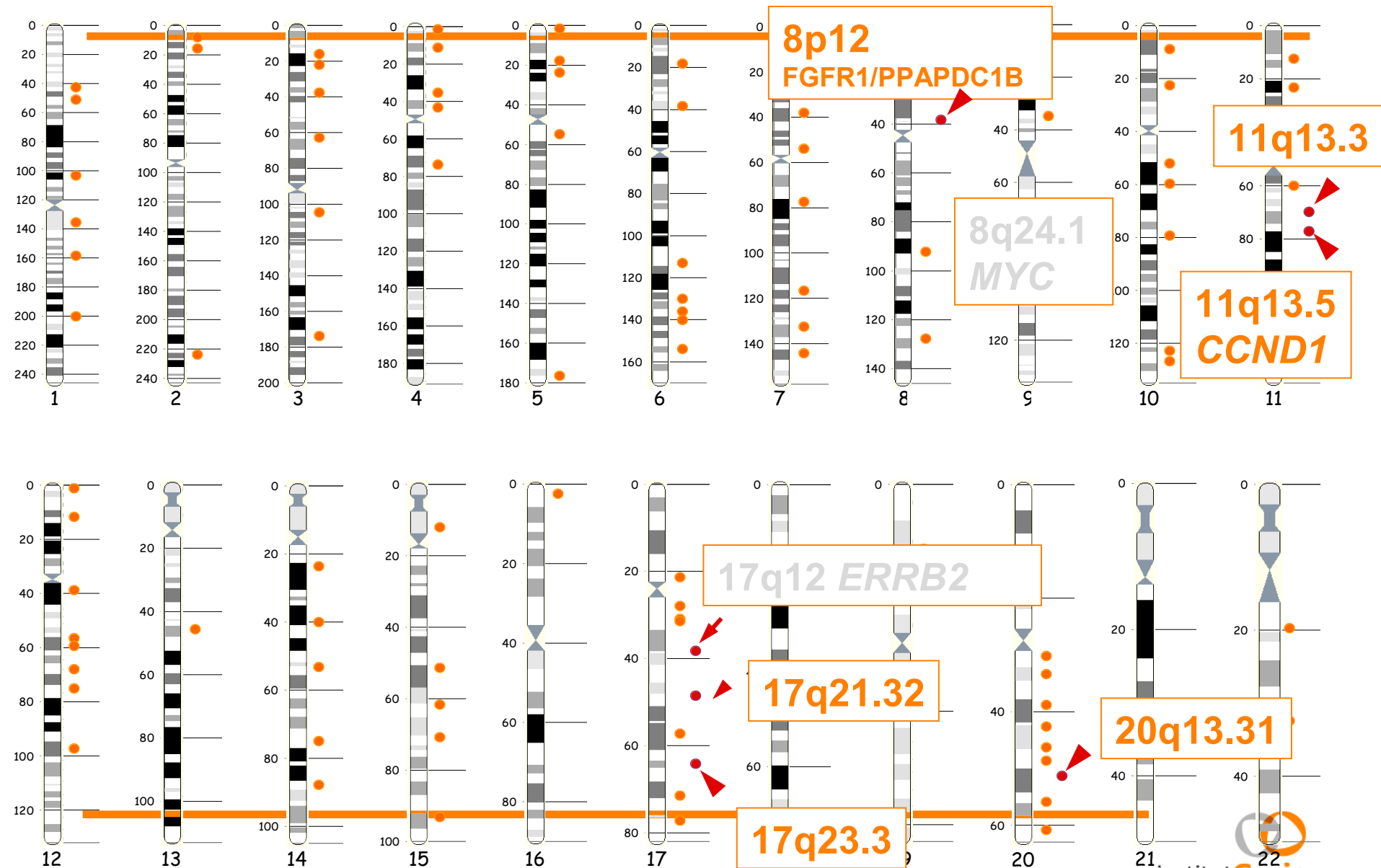
U830 INSERM data, G Pierron

Jones *et al*, Clin Can Res, 2004
Buerger *et al*, J Pathol, 2001

Amplifications dans les carcinomes infiltrants canaux

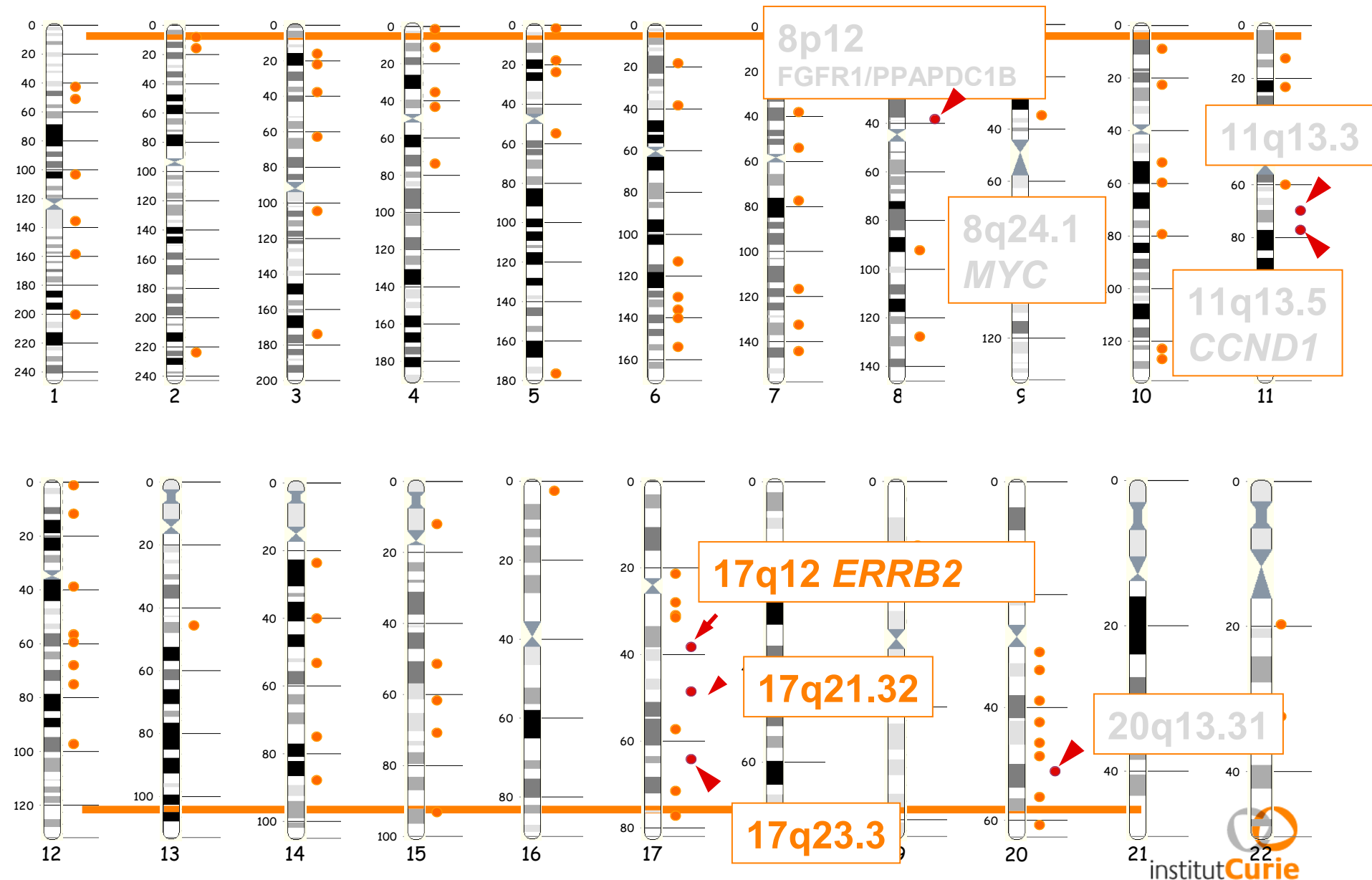


Amplicons dans les CCI luminal (B) et carcinomes lobulaires

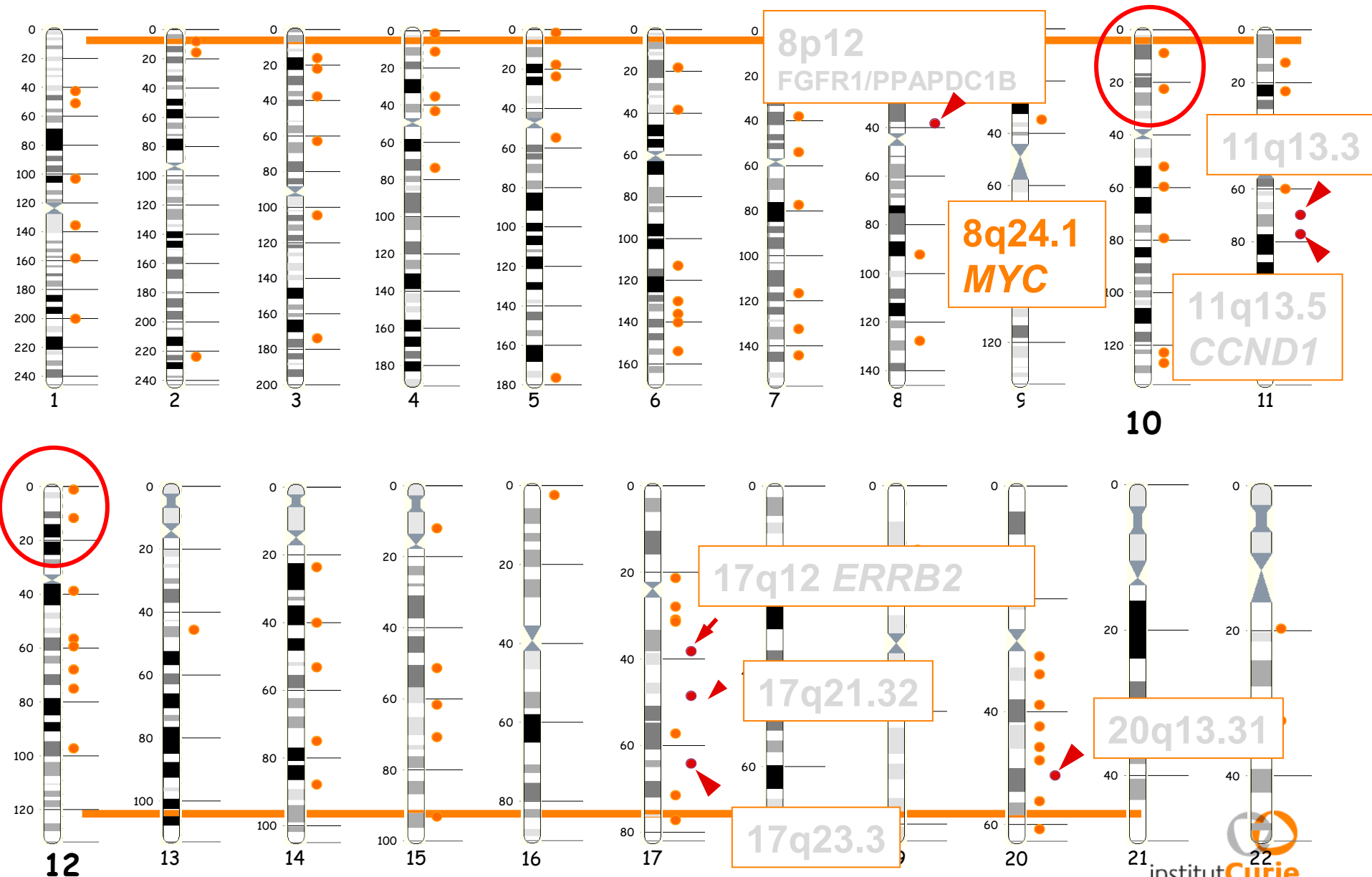


Al-Kuraya *et al*, 2004 Cancer Res, Cuny *et al*, 2000 Cancer Res
 Reis-Filho *et al*, Clin Can Res 2006, Chin *et al*, 2006 Cancer Cell

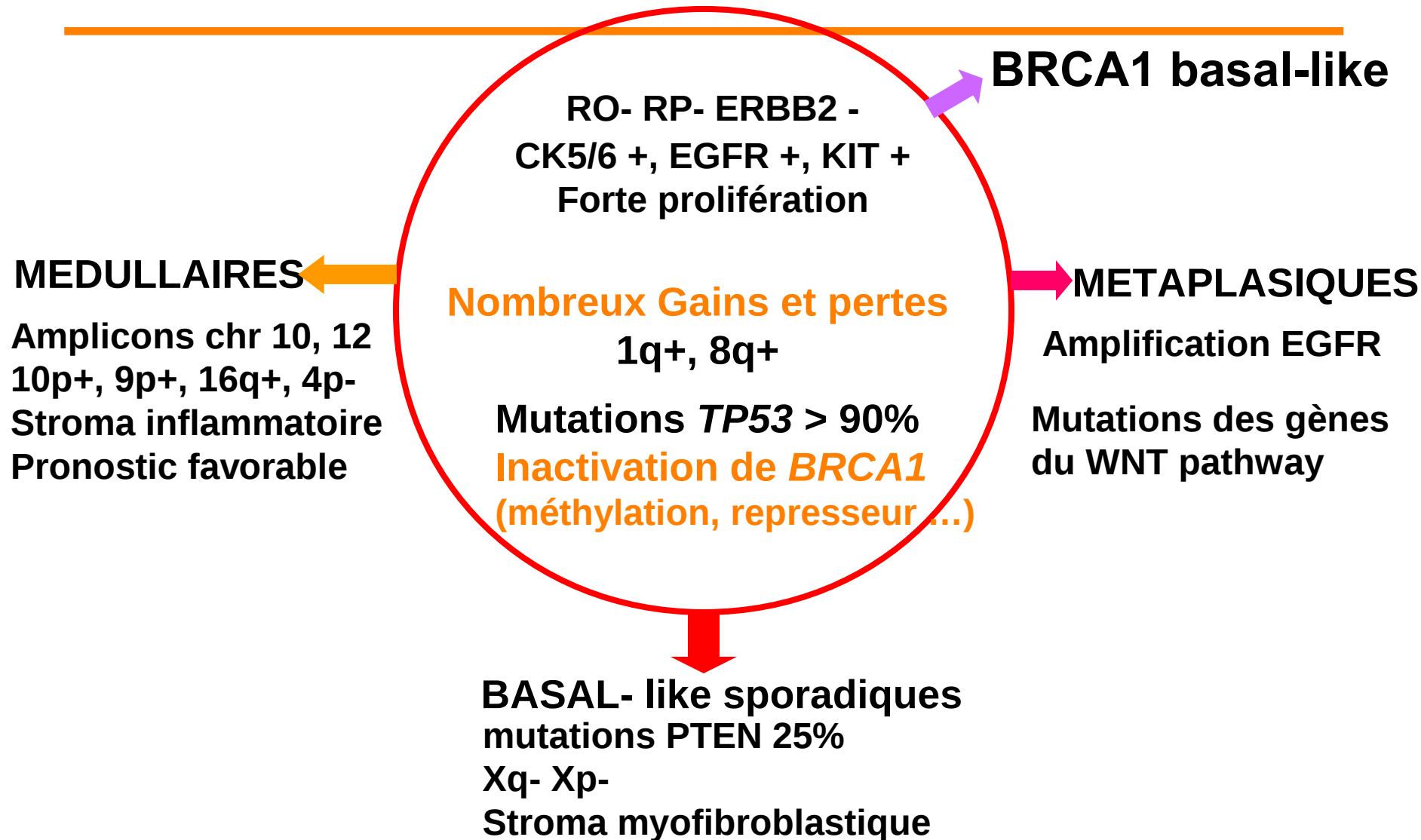
Amplicons dans les carcinomes ERBB2



Amplicons dans les carcinomes basal-like



Spécificités des carcinomes du spectre de type basal-like



Classification moléculaire des carcinomes infiltrants

Conclusion

	Phénotype / Génotype	Pronostic	Réponse au traitement
Luminal A	<i>RO+++ , CK 8/18, Bcl₂+, HER2- Grade 1, génomique peu remaniée</i>	<i>Bon</i>	<i>Bonne réponse HT</i>
Luminal B	<i>RO+ / ++, CK 8/18, Bcl₂+, Grade 2 et 3, amplicons, gains et pertes chromosomiques</i>	<i>Mauvais</i>	<i>Réponse HT Nouvelles thérapeutiques ciblées (anti IGF1R)</i>
HER2	<i>RO- (RO+), GRB7, TP53 mutations</i>	<i>Mauvais</i>	<i>Anthracyclines/ taxanes/ anti HER2</i>
Basal-like	<i>RO-, HER2-, CK 5/6 , TOPO IIa, c-kit et c-myc pathways, Grade 3, gains et pertes chromosomiques nombreux TP53 mutations</i>	<i>Très mauvais</i>	<i>Mauvaise réponse A/ T Nouvelle stratégie de traitement Inhibition des PARP</i>

Conclusion

- **Types histologiques particuliers : entités moléculaires**
 - Lobulaires
 - Mucineux
 - Micropapillaires
 - Carcinomes à translocations (adénoïdes kystiques, sécrétants juvéniles)
 - À déterminer pour les autres sous-types !!
 - **Intégration des données morphologiques classiques et des paramètres pronostiques usuels avec les données moléculaires pour :**
 - faire progresser la classification des carcinomes mammaires,
- ➡ **adapter le traitement de nos patientes !**

