



L'hétérogénéité des cellules tumorales: conséquences?

Un caillou gris... - Lot, France

Dr Magali LACROIX-TRIKI

Pathologiste

Institut Claudius Regaud, IUCT-Oncopole, Toulouse



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

Conflits d'intérêts

- Roche (consultante)
- Dako (consultante)

Plan

- Introduction
- Hétérogénéité intra-tumorale et pratique clinique
- Hétérogénéité tumorale et médecine personnalisée :
 - Quelles conséquences?
- Take-home message

*Gillian Golding -
Darwin's Garden*



**Hétérogénéité intra-tumorale
le nouveau (?) challenge**

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

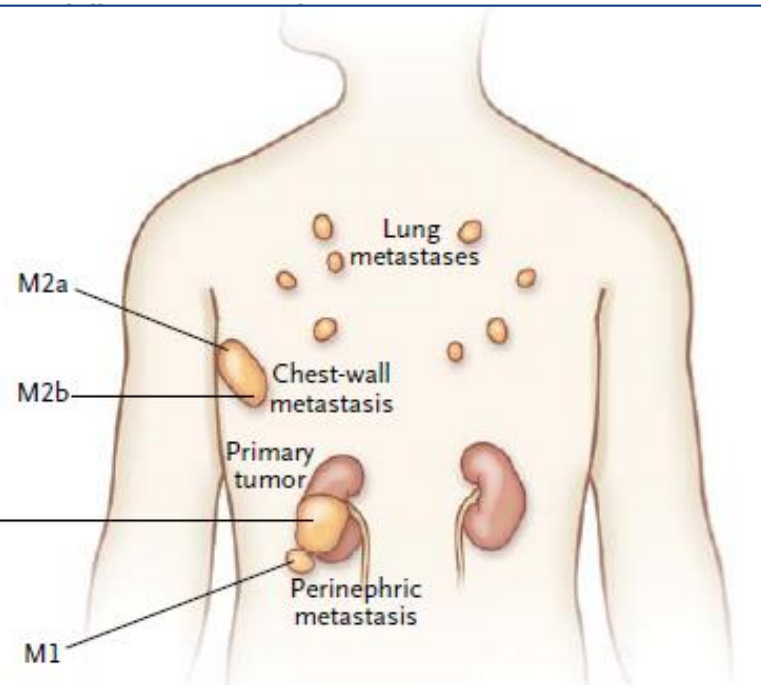
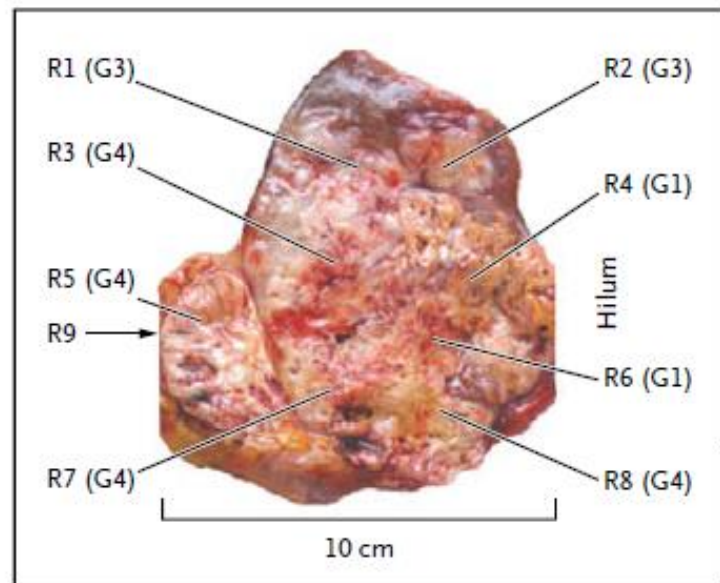
MARCH 8, 2012

VOL. 366 NO. 10

Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D.,
David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc.,

A Biopsy Sites





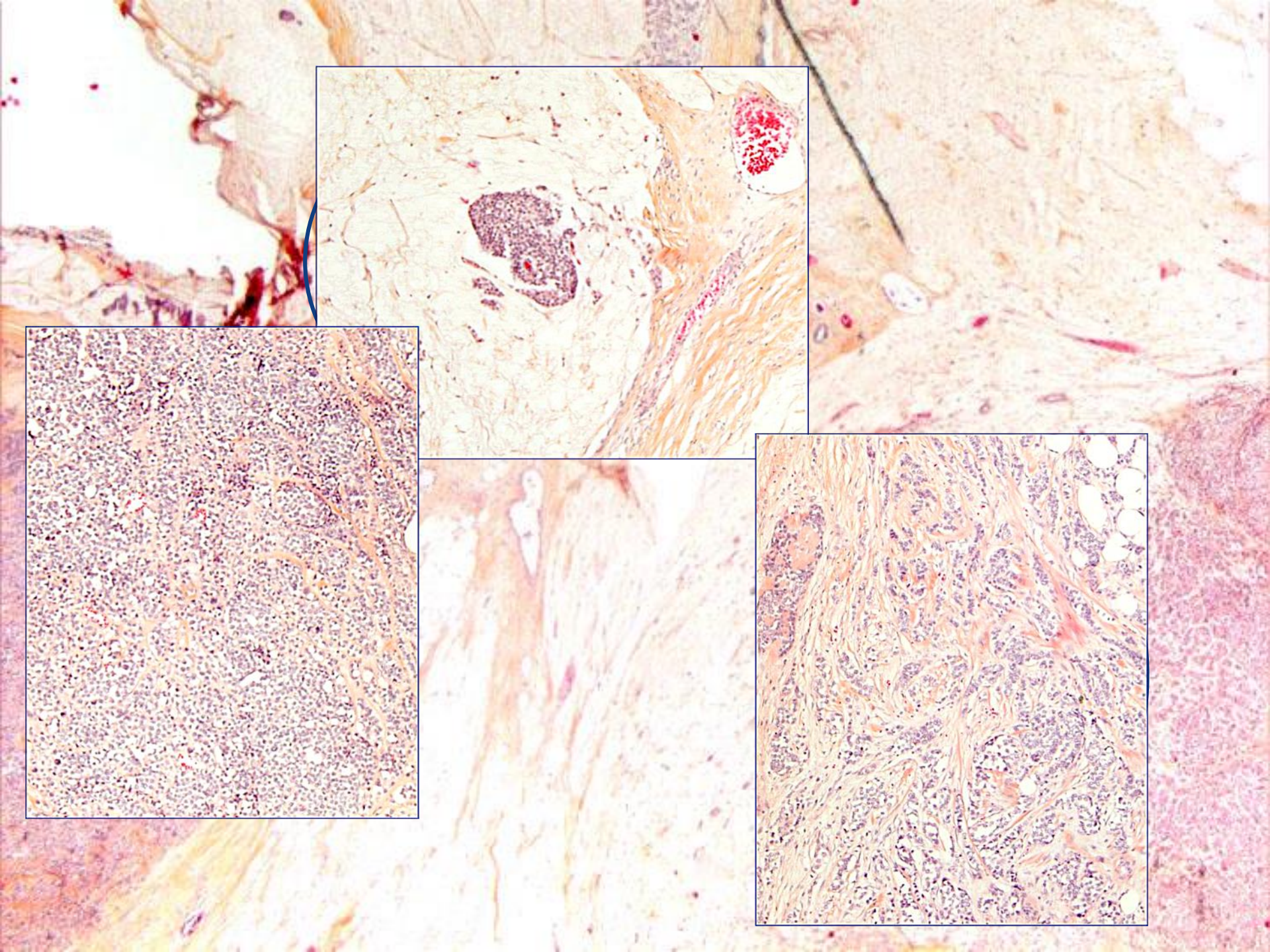
→ CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF ?

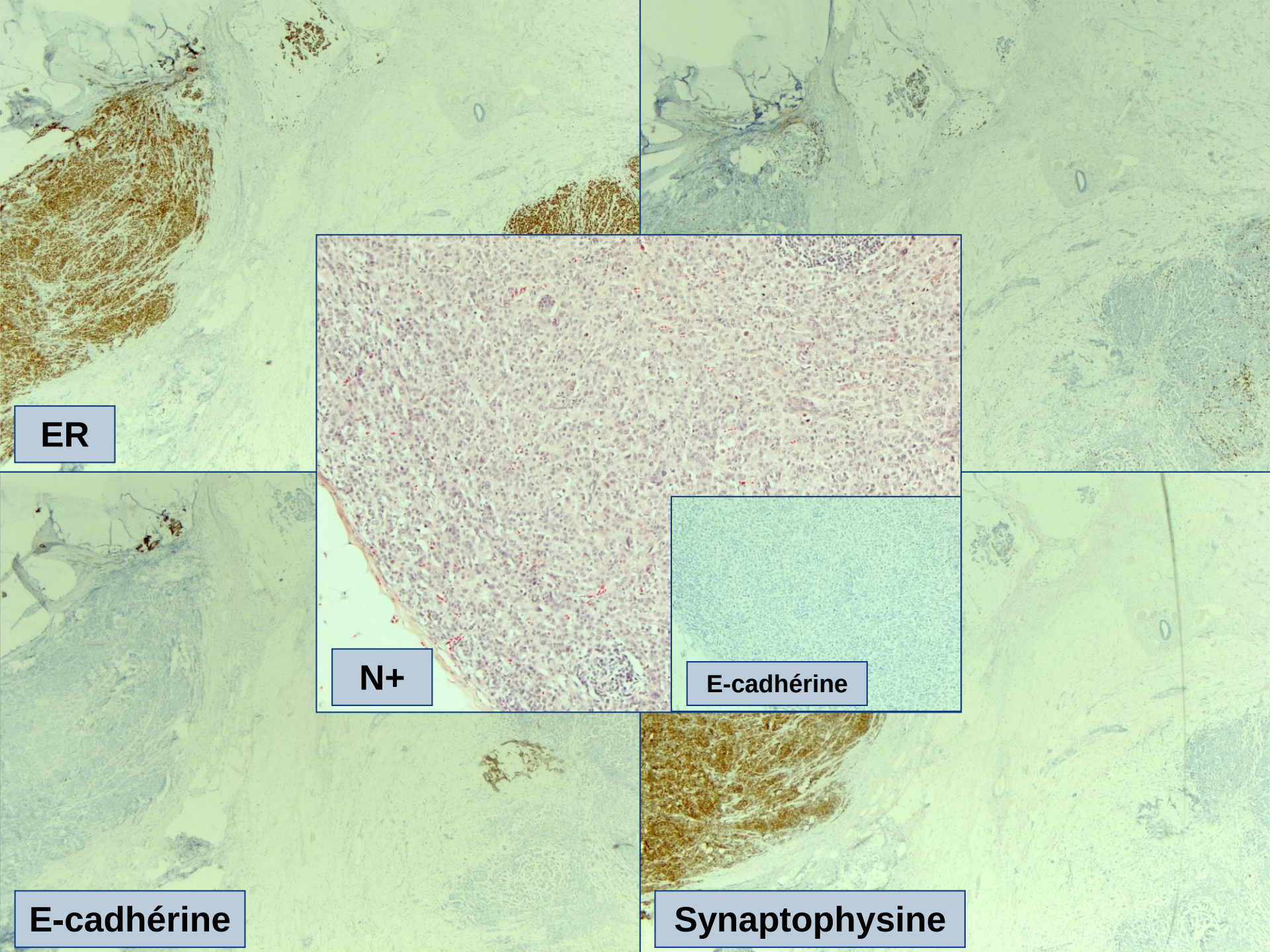


*Raphaël, les trois grâces
(collection de la Reine Elisabeth)*

Hétérogénéité intra-tumorale et cancer du sein: la simple (?) routine

***hétérogénéité morphologique
hétérogénéité phénotypique***





ER

N+

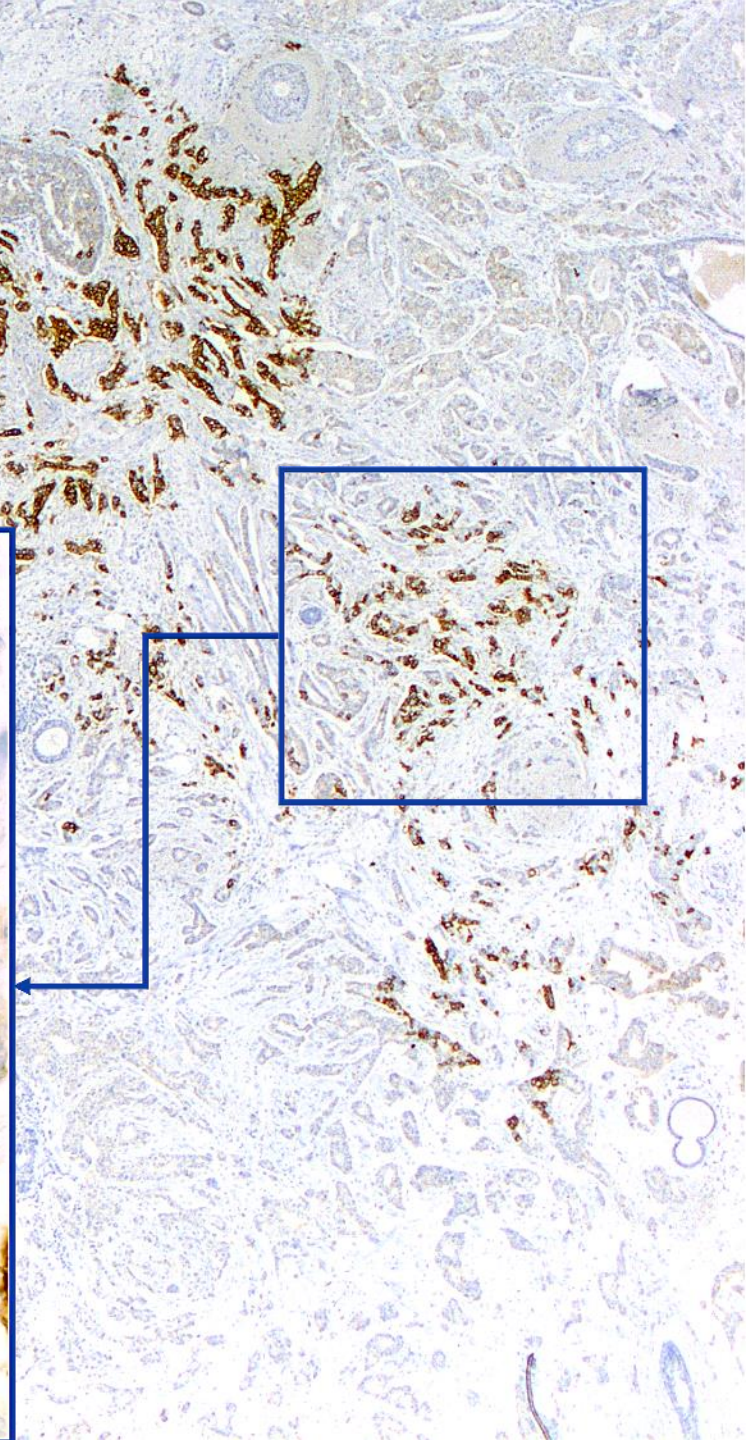
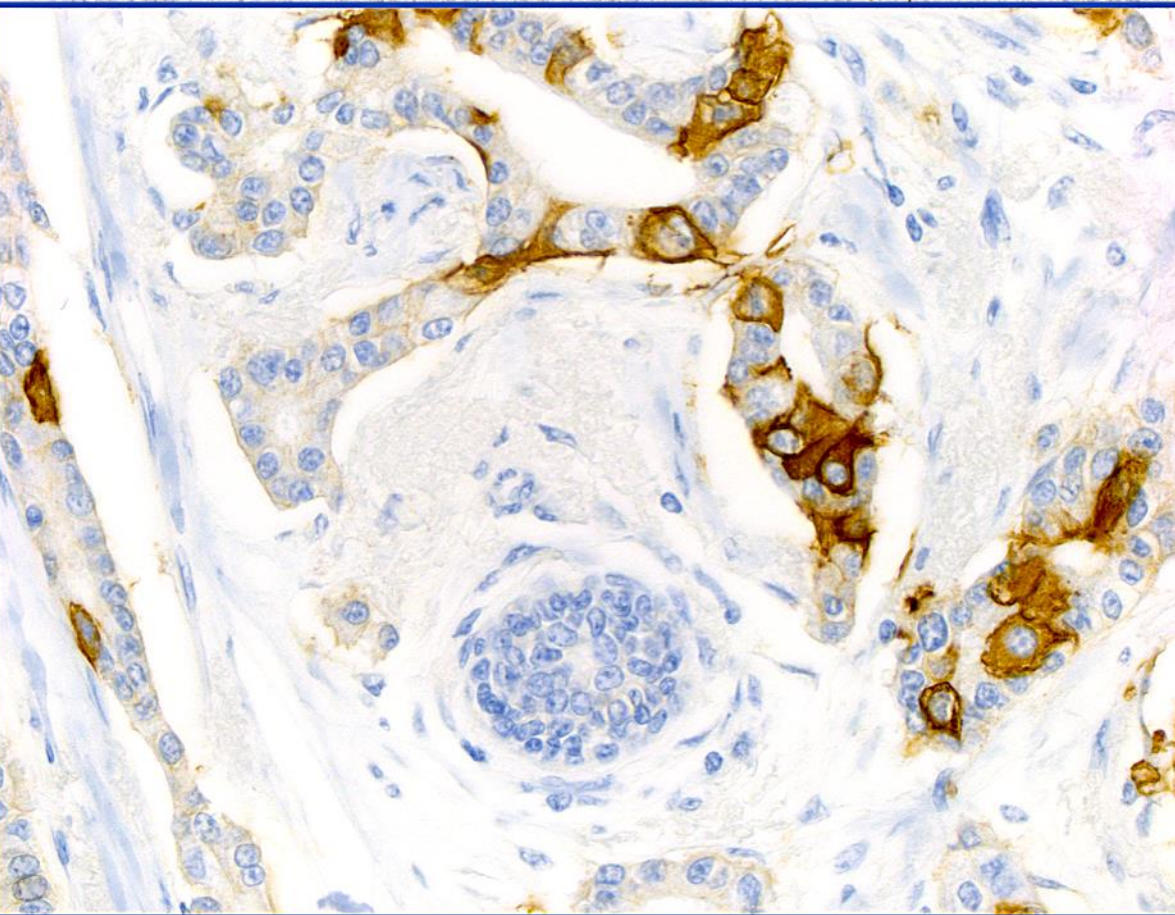
E-cadhérine

E-cadhérine

Synaptophysine

HER2

=]5-50%[cellules amplifiées (ratio, *CAP 2009*)
11-40% séries! (*Hanna et al, modern pathol 2013*)

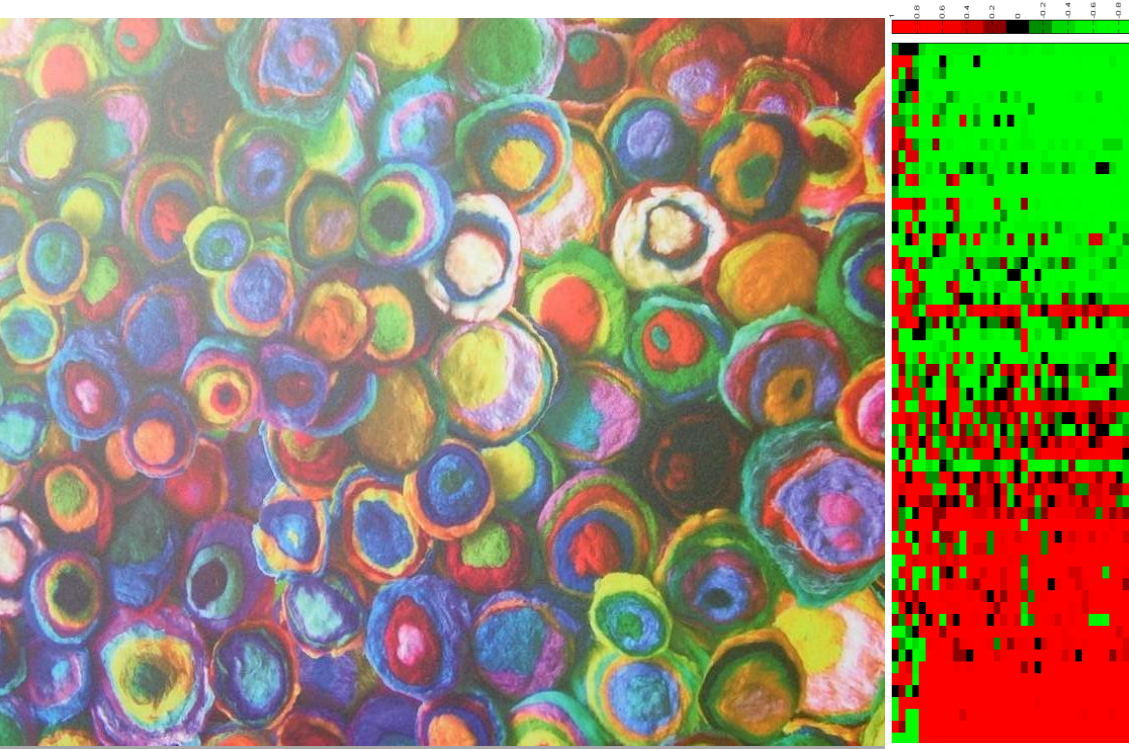


Conséquences (1)

1. Contingent minoritaire de potentiel + agressif ?
2. Représentativité du grade tumoral ?
3. Difficultés diagnostiques en rapport avec phénotype hétérogène
 - **RP**: impact pour le diagnostic des tumeurs **luminales B** (RE+ RP $\leq$ 20%) ?
 - **Ki67**: quelle lecture ? impact pour le diagnostic des tumeurs **luminales B** (RE+ Ki67 $\geq$ 20%) ?
 - **HER2**: cut-off $\geq$ 10% (*ASCO/CAP 2013 et GEPICs 2014*) mais impact pour **tumeurs très hétérogènes** (quid des agents type T-DM1) ?



→ échantillonnage suffisant des tumeurs +++
→ classification fiable et correcte des tumeurs
→ peut être responsable de discordances histo/phénotypique entre les différents prélèvements tissulaires d'une patiente

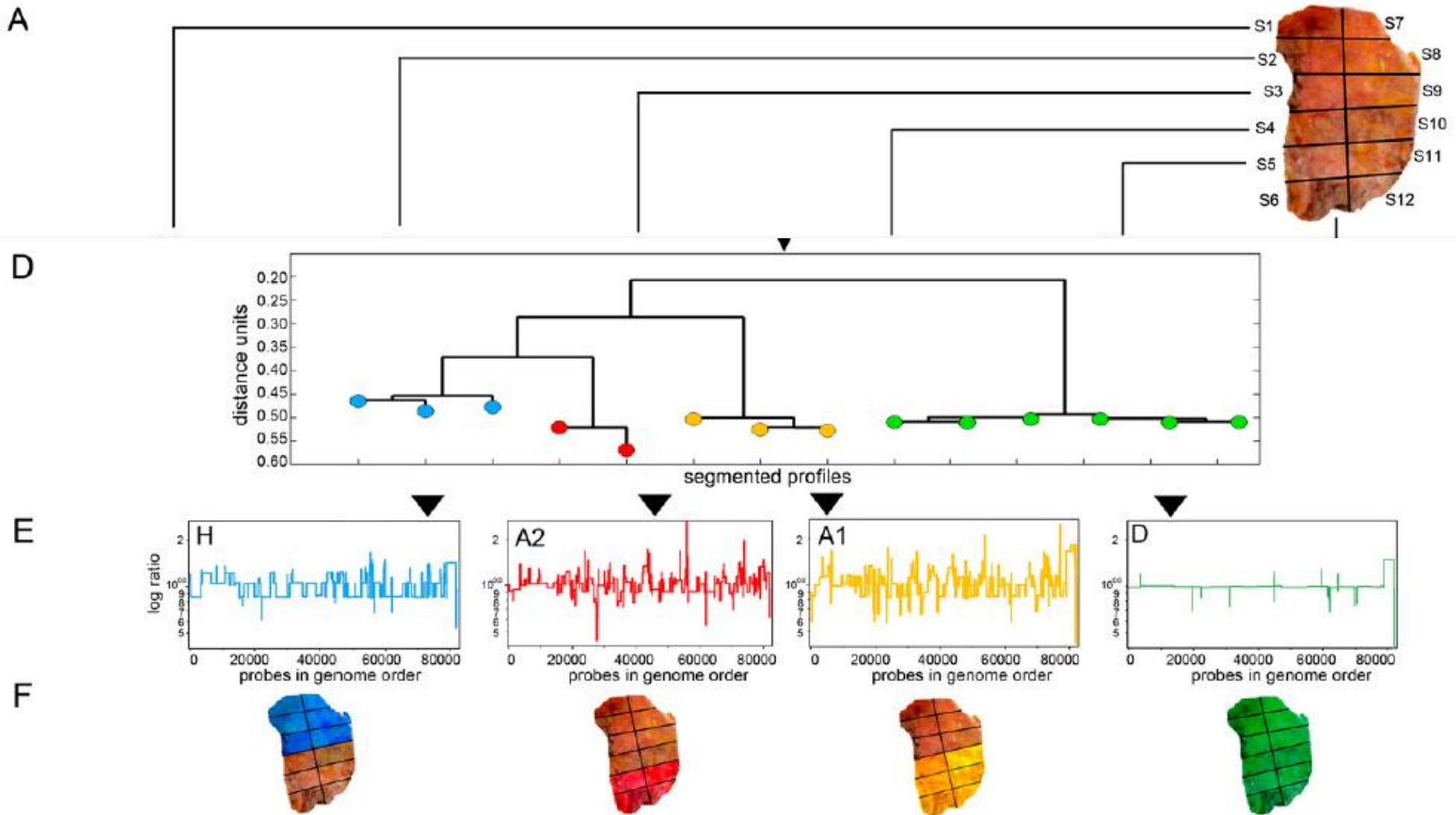


Hétérogénéité génomique intra-tumorale et cancer du sein: tout se complique!

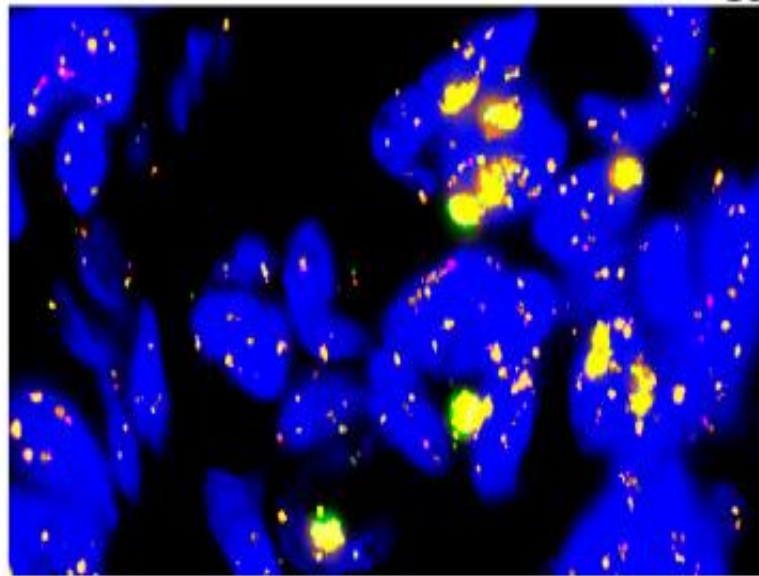
*« Things should be made as simple as possible but not simpler. »
Albert Einstein*

Inferring tumor progression from genomic heterogeneity

Genome Res 2012

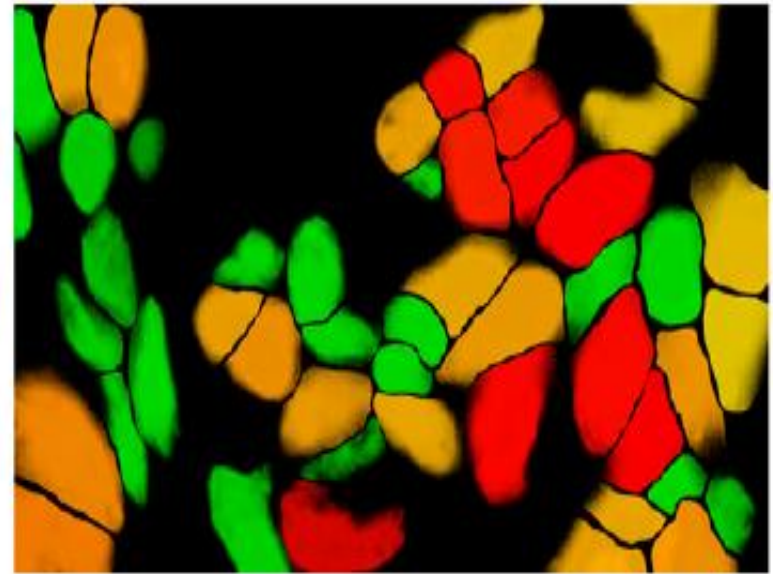
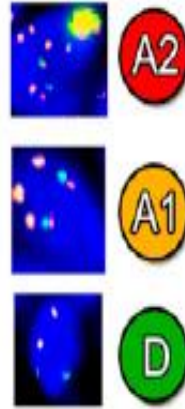


D



F

Subpopulations

**similaires**

Anomalies chromosomiques partagées (même origine génétique) et altérations additionnelles (amplification, délétions, etc)

2 types anatomiques

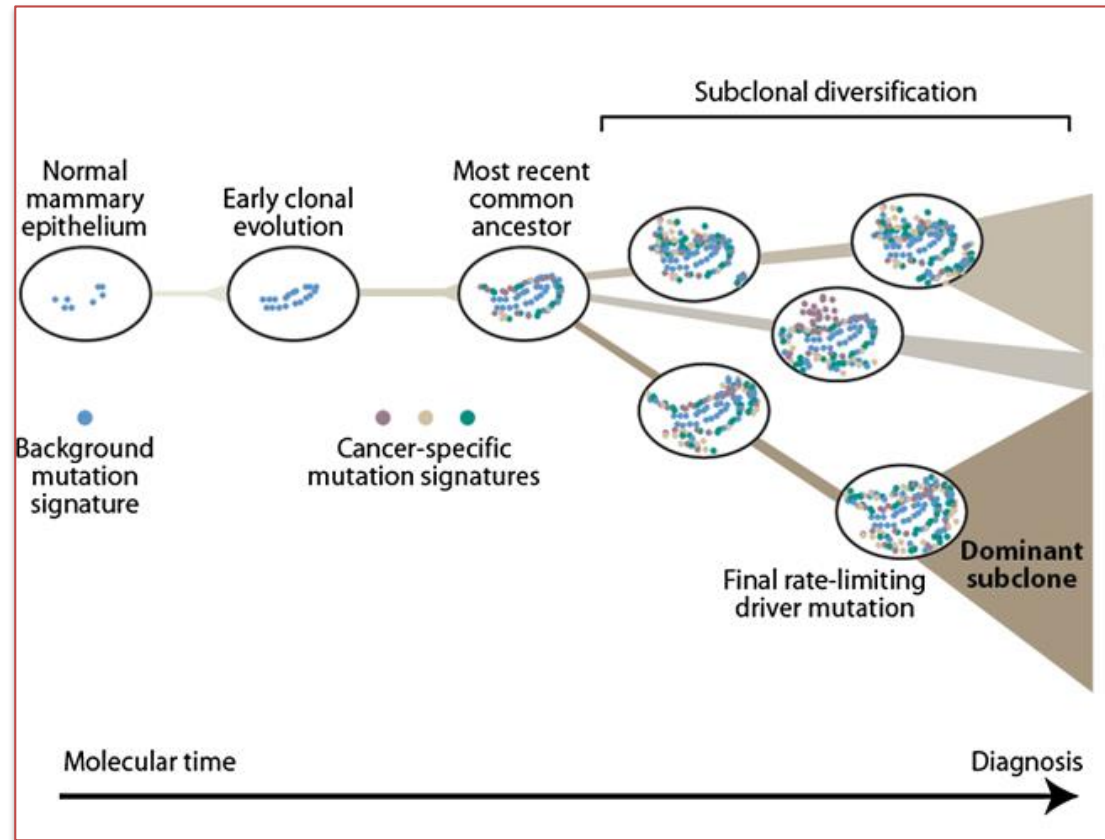
**Régional
(zonal)**

**Dispersé
(mosaïque)**

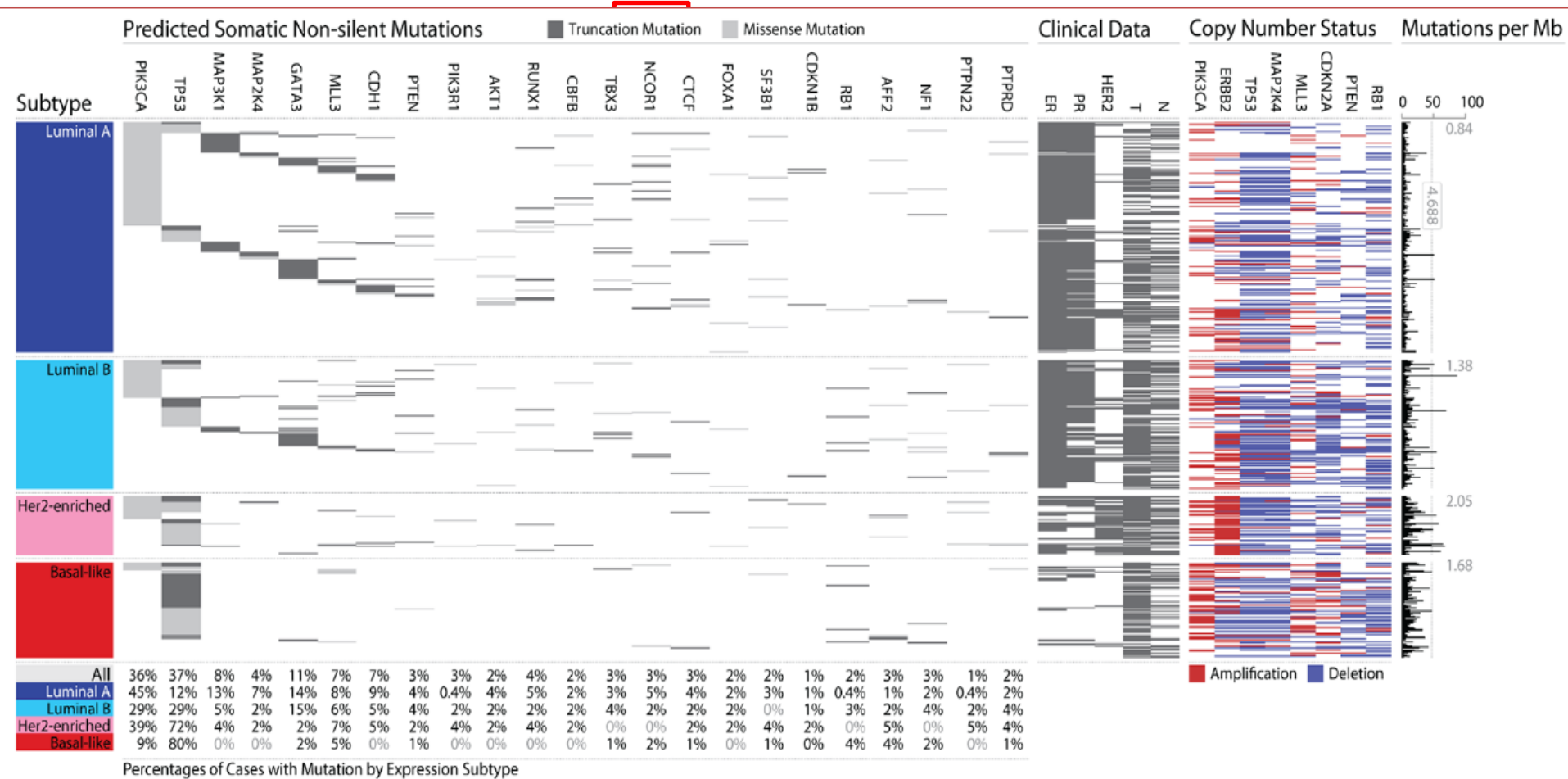
L'outil NGS pour aborder l'hétérogénéité

- Breast Cancer Working Group of the International Cancer Genome consortium (*Nik-Zainal S et al. Cell 2012; 149(5): 979-93 and 997-1007*)

- Mutational analysis of 21 BC
- Shared or private mutations
- Shared (clonal) mutations involve well-known cancer genes (*PIK3CA*, *TP53*...)
- Dominant lineage (>50% cells)



→ modèle dynamique / variabilité au cours du temps
→ évolution de l'hétérogénéité au cours du traitement ?



TUMEURS PRIMITIVES

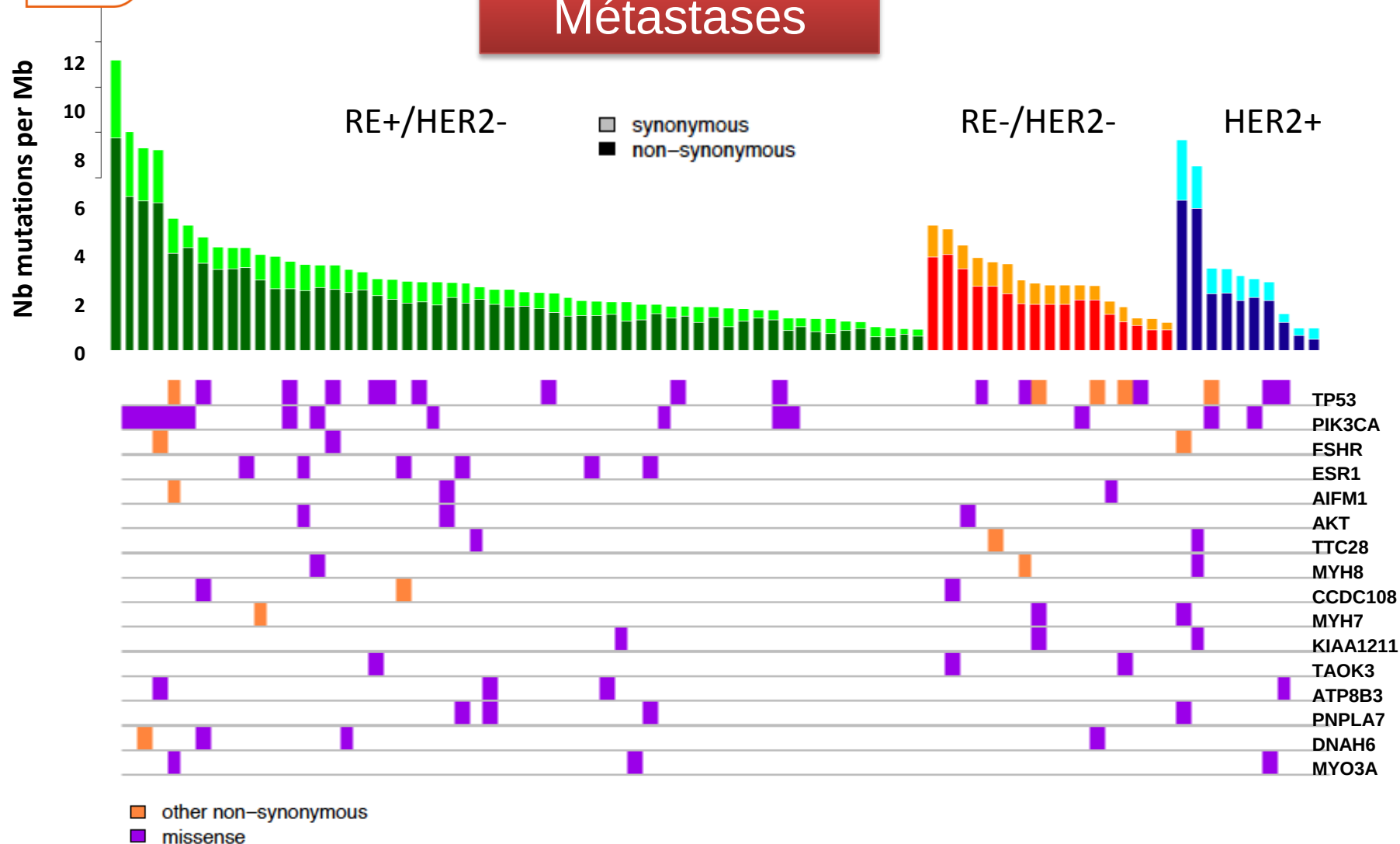
- Fréquence moyenne de mutations éminemment variable
- Constellation de mutations faiblement représentées

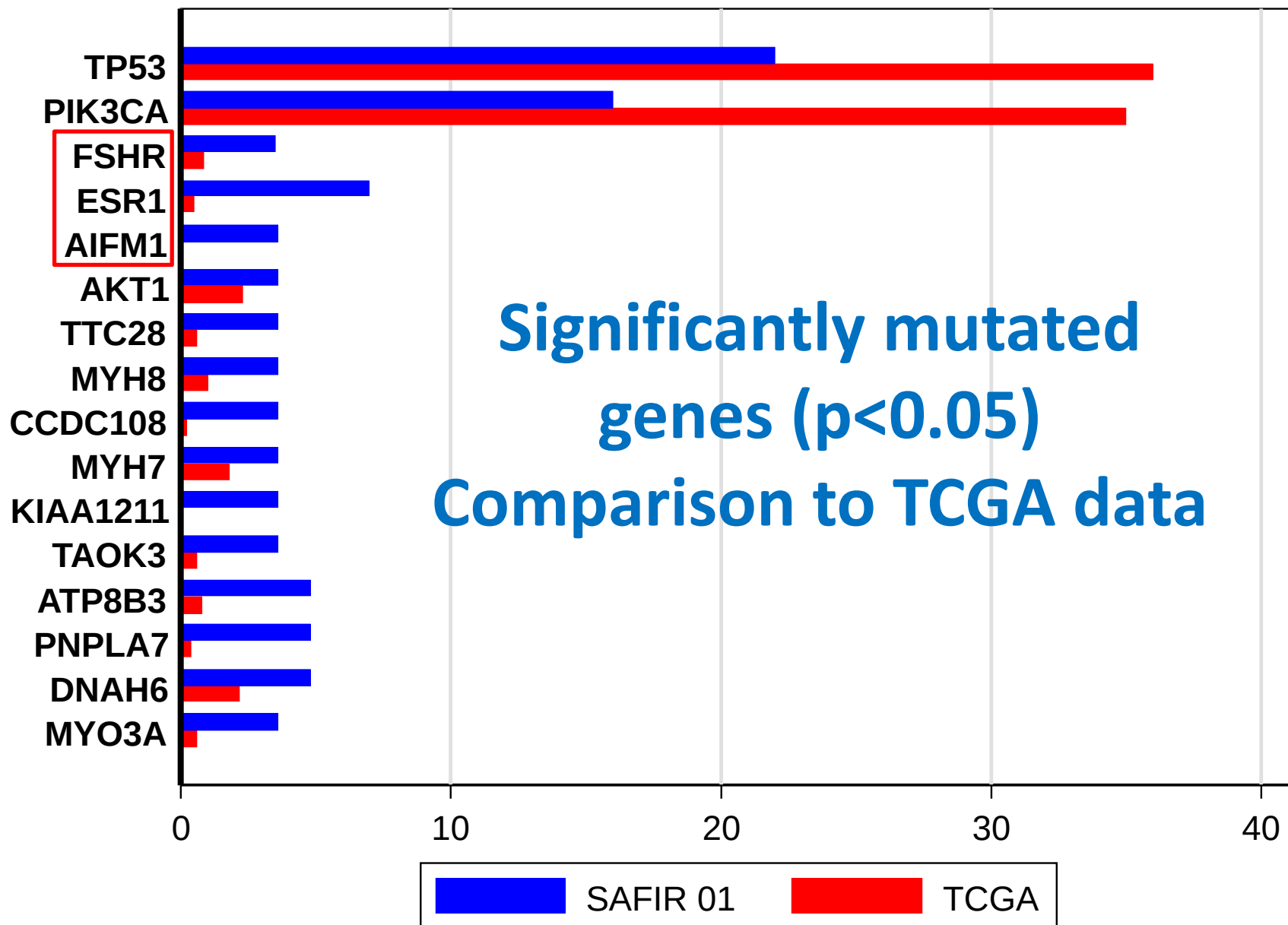
Lawrence MS et al, Nature 2013

Cancer Genome Atlas Network, Nature 2012

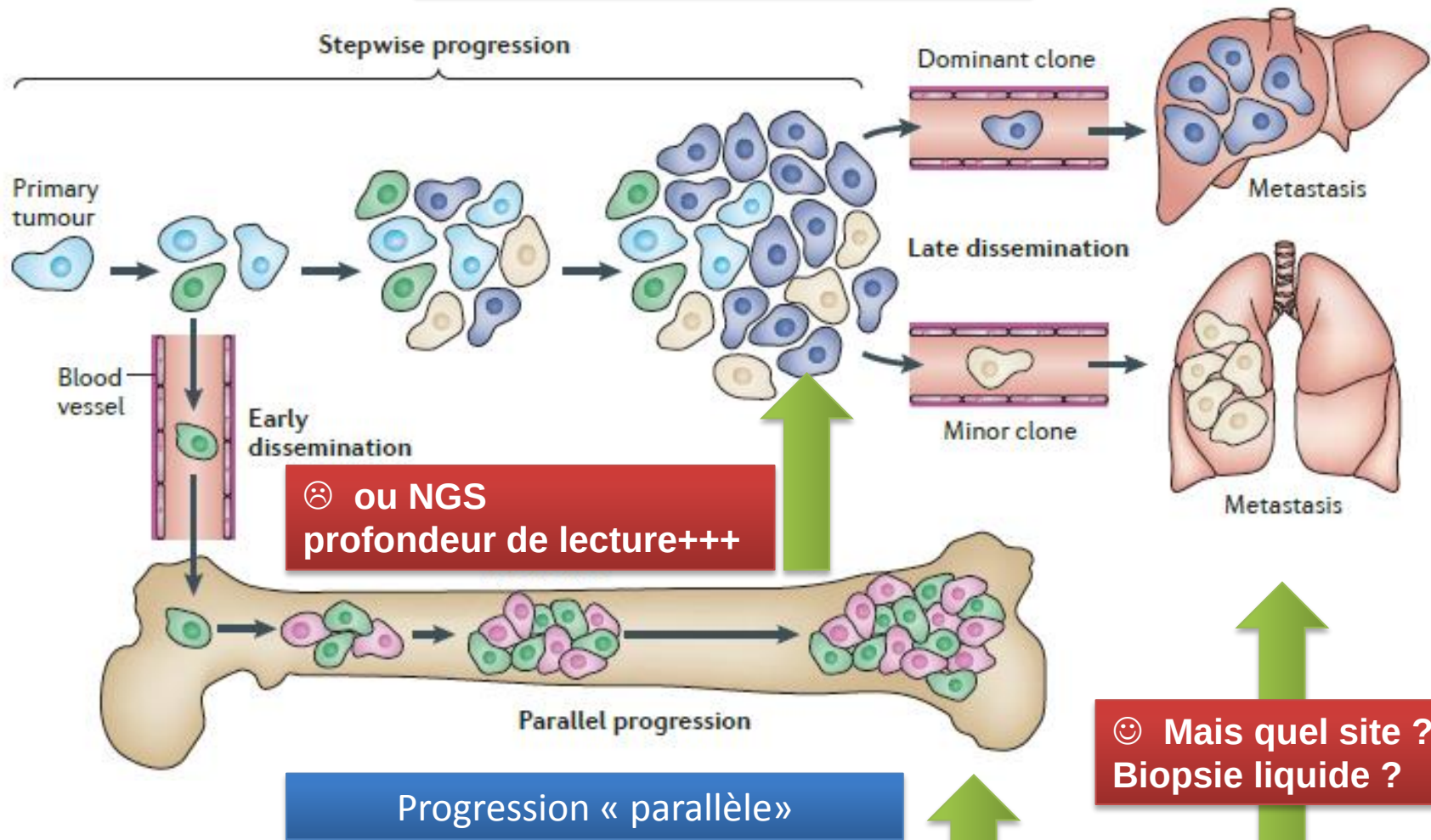
Données de NGS – Etude SAFIR01 (n=83)

Métastases



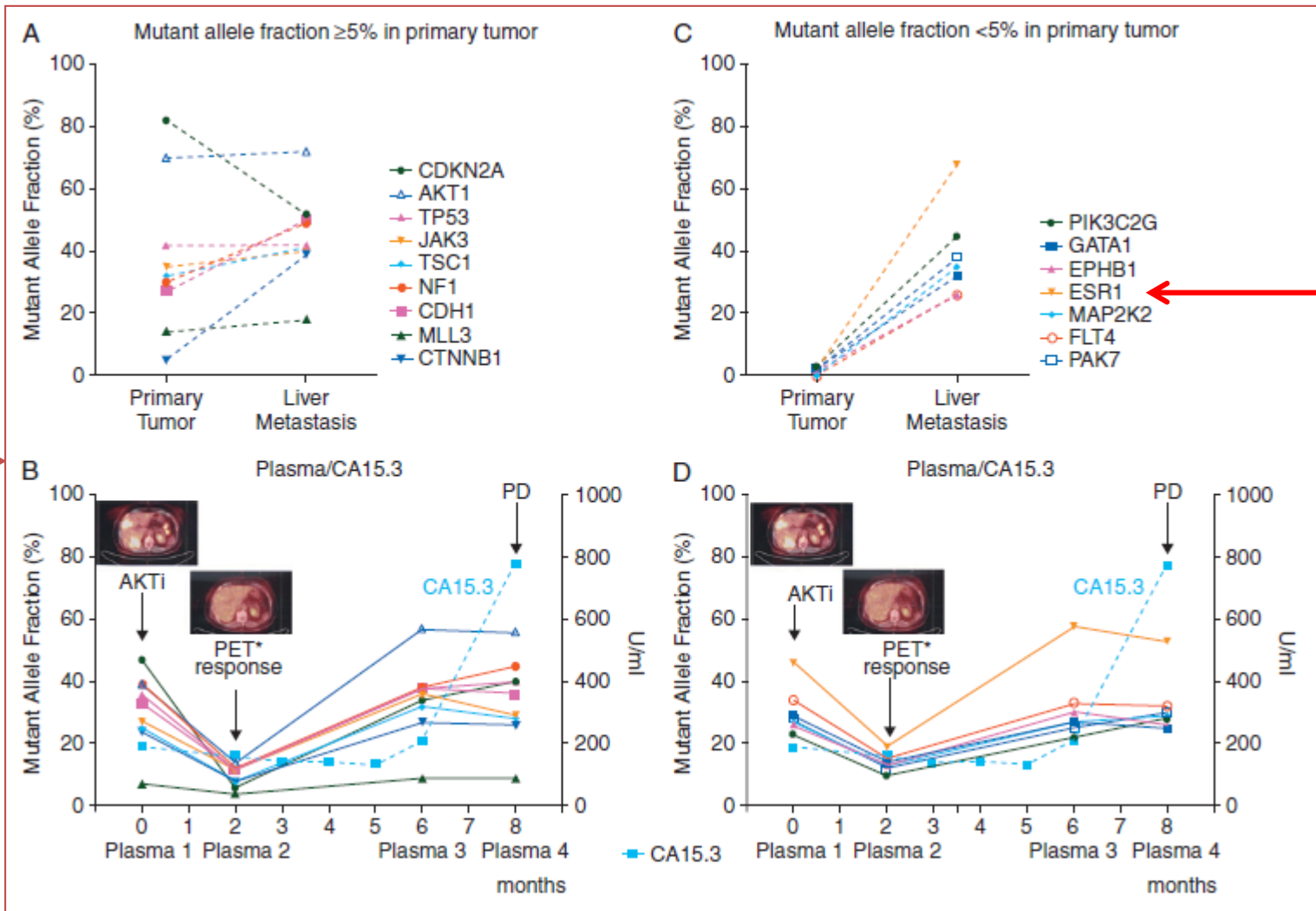


Progression « pas à pas »



Toutes les mutations de la M+ et/ou tumeur primitive sont retrouvées dans le sang (ctDNA)

Cinétique mutationnelle (ctDNA) de réponse... et de progression



cinétique comparable, quelle que soit la représentation (%) de la mutation au niveau de la tumeur primitive

Conséquences (2)

Complexité majeure de l'hétérogénéité intra-tumorale génomique, sous-estimée, de répartition spatiale et temporelle variable



→ **quel impact clinique?**

1. L'analyse seule de la tumeur primitive n'est probablement pas suffisante
2. La biopsie de métastase est une information supplémentaire (mais quel site biopsier? Est-ce pertinent ?)
3. La biopsie liquide (ctDNA, CTC) est prometteuse (mais sa faisabilité est-elle dépendante de la charge tumorale présente?)
4. Les mutations/anomalies génomiques observées sont-elles fonctionnellement et cliniquement significantes ???
5. Une mutation « passager » peut-elle devenir « driver » ????

***« Personne ne répond jamais aux questions qui vous tiennent à cœur ».
(Patrick Modiano, Rue des boutiques obscures)***

Take-home messages

- Hétérogénéité phénotypique, résultant d'une interaction entre des facteurs génétiques (hétérogénéité génomique sous-estimée) et épi-génétiques/environnementaux
- Conséquence d'une instabilité génétique
- Dynamique spatiale et temporelle (modèle Darwinien)
- **Impact clinique pratique** (en 2014)
 - **Échantillonnage+++** (exhaustif en attendant mieux?)
(cartographie tumorale primitive, M+, sang)
 - Valeur pronostique du degré d'hétérogénéité ?
 - Rôle probablement majeur dans la résistance aux traitements
 - Enregistrer et participer aux essais !

Merci et très bon congrès !

