

# Mutations de *HER2* dans les carcinomes lobulaires infiltrants : vers un nouvel algorithme d'analyse du statut d'*HER2* ?

**G Deniziaut (1), JC Tille (2), FC Bidard (3), S Vacher (1), W Chemlali (1), A Schnitzler (1), L Fuhrmann (1), P Cottu (3), R Rouzier (4), I Bièche (1), A Vincent Salomon (1)**

(1) Pôle de Pathologie-Génétique-Immunologie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

(2) Département de Pathologie et d'Immunologie, CHU de Genève, 4 rue Gabrielle Perret-Gentil, 1205, Genève, Suisse

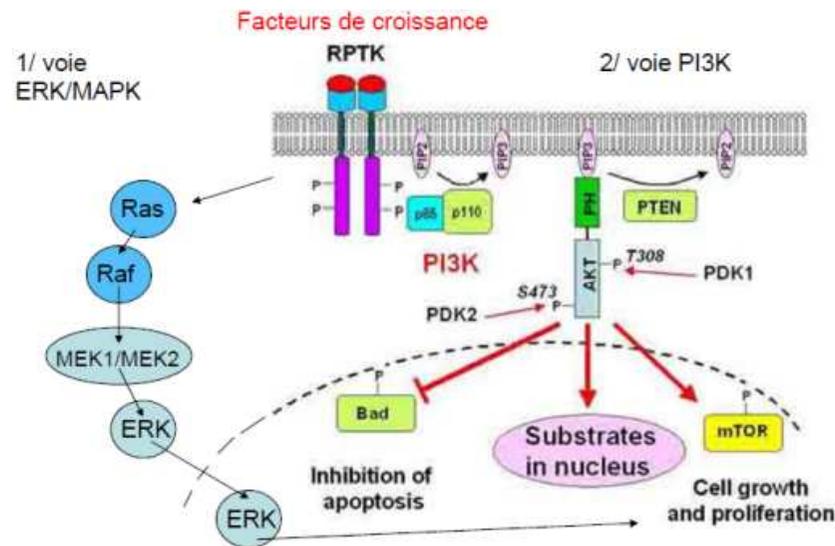
(3) Département d'oncologie médicale, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

(4) Département de chirurgie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

- 
- Je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

# ERBB2/ Neu/ HER2

- Oncogène situé sur le chromosome 17q
- 27 exons
- Glycoprotéine transmembranaire (185 kDa)
- Récepteur de facteur de croissance à activité tyrosine kinase

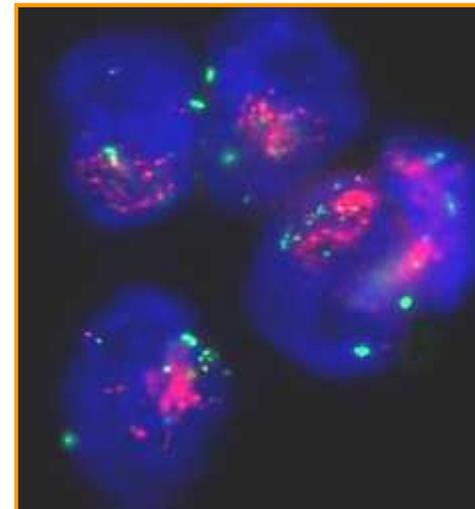
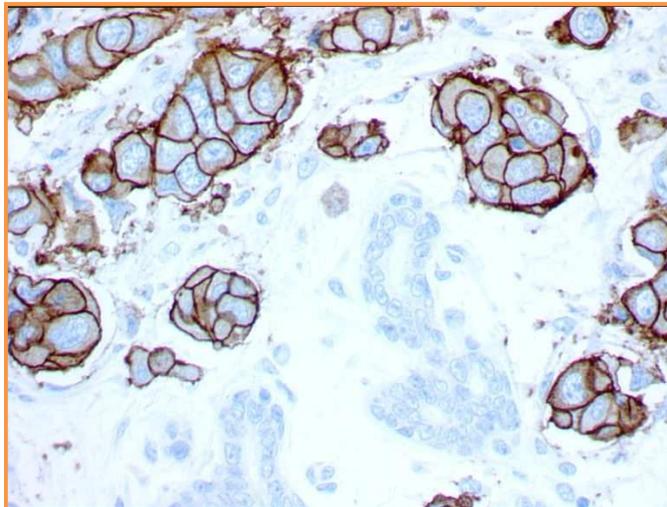
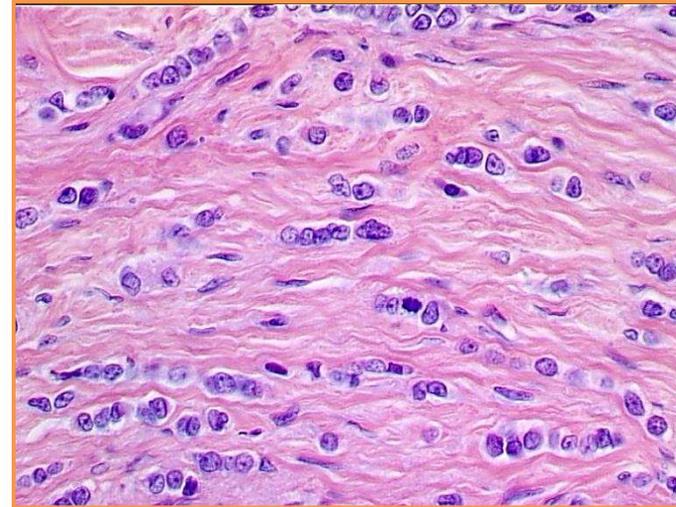


# Dans les cancers du sein

## *Activation par amplification*

---

- 15% des cancers du sein
- Surexpression de HER2 due à l'amplification de *HER2*
- Cible du trastuzumab (Herceptin)
- Moins de 5% des carcinomes lobulaires infiltrants (CLI)

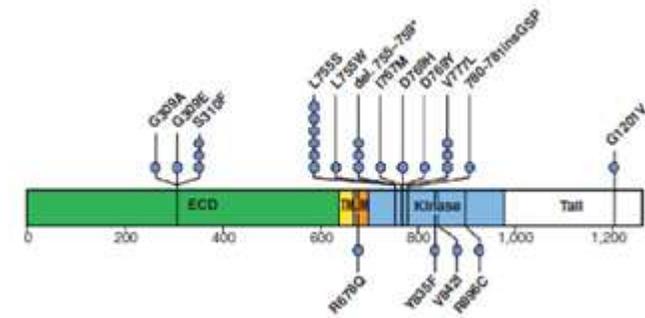


Slamon et al. Science 1987  
Slamon et al. Science 1989  
Wolff et al. J Clin Oncol 2013

# Dans les cancers du sein

## *Activation par mutation*

- Fréquence des mutations de *HER2* :
  - 1,6 % dans les cancers mammaires (8/507)
  - 8,3 % dans les CLI (3/36)
  - 18 % dans les CLI récidivants ou métastatiques (4/22)
- Localisation
  - Domaine tyrosine kinase : 68% (17/25)
  - Domaine extracellulaire : 20% (5/25)
- Exons comportant les *hotspots* de mutation : 8, 17, 19, 20, 21
- Impact fonctionnel et sensibilité aux thérapies anti-HER2 in vitro



**Objectif : Evaluation de la fréquence des mutations de *HER2* dans les carcinomes lobulaires infiltrants de grade 3 et/ou HER2 positif (score 3+ en IHC ou score 2+ FISH amplifié) par séquençage classique (méthode de Sanger) ?**

TCGA. *Nature* 2012

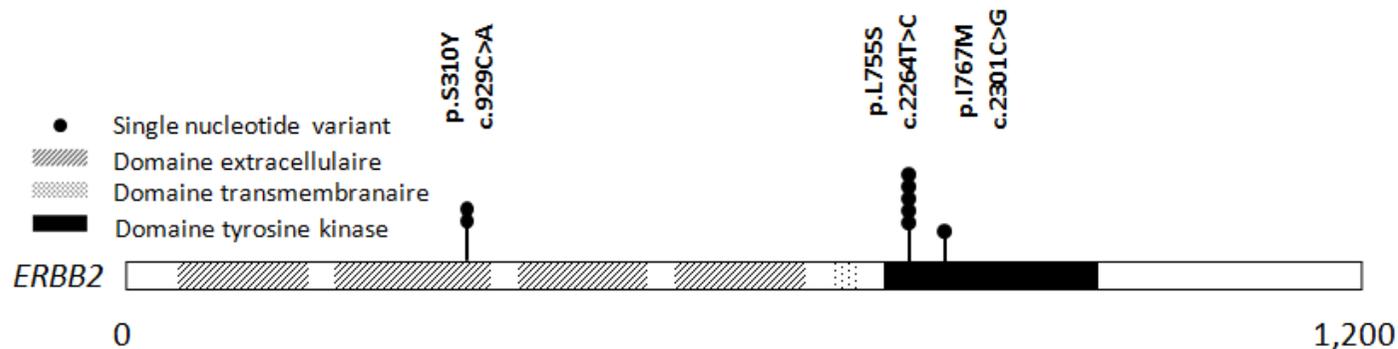
Ross et al. *Clin Cancer Res* 2013

Bose et al. *Cancer Discov* 2012

Greulich et al. *PNAS* 2012

# Résultats

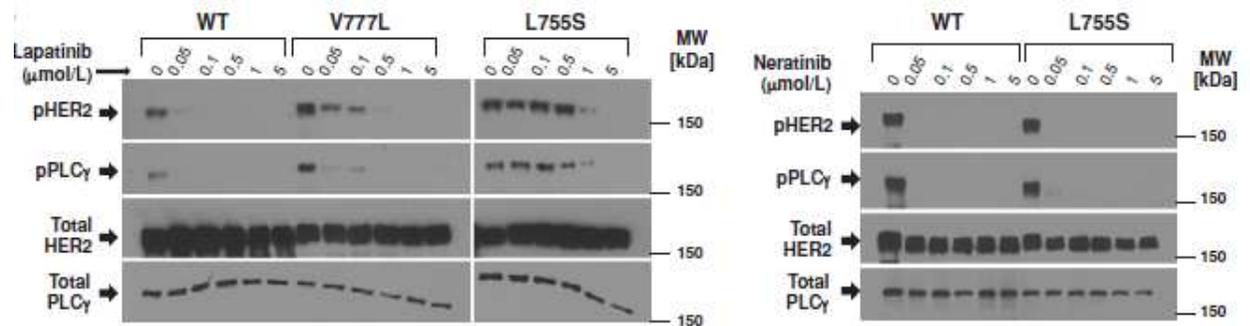
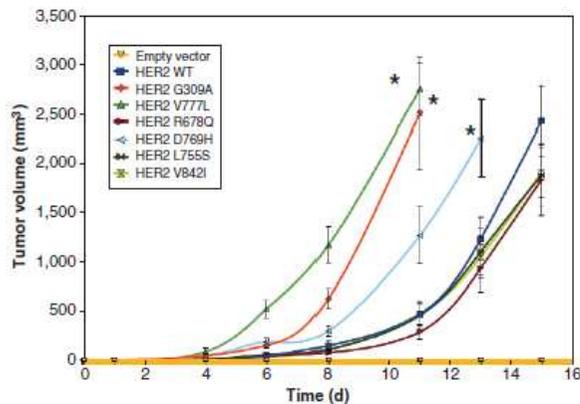
- 529 patientes prises en charge par chirurgie première pour un CLI à l'institut Curie entre 2005 et 2008
- Inclusion des CLI de grade 3 et/ou HER2 positif
  - 39 CLI grade 3 HER2 négatif
  - 16 CLI HER2 positif dont 9 grade 3 et 7 grade 2
- **8 mutations de *HER2* dans 6 CLI de grade 3 HER2 négatif (15%, (6/39) (IC95% = [4;27]))**



- **Absence de mutation de *HER2* parmi les 16 CLI HER2 positif (p=0.2)**
- Corrélation avec le sous-type histologique solide des CLI (p=0.01)
- Absence d'impact pronostique sur le devenir à long terme (BCFi et BCSS; suivi médian : 84 mois (19-21 mois); événements : 11 progressions tumorales (20%), 5 décès (9%))

# Discussion

- **15% (6/39)** (IC95% = [4;27]) de mutations de *HER2* dans les CLI de grade 3 HER2 négatif
  - *Lien et al* : 20,8% (5/24) dans les CLI/CLIS pléomorphes, 2% (1/49) dans les CLI classiques
- **62% (5/8)** de mutations **p. L755S** (exon 19)
  - *Bose et al* : 22% (6/27)
- **Mutuelle exclusion** entre mutation et amplification de *HER2*
  - Un cas rapporté de coexistence d'amplification et de mutation de *HER2* (D769H) dans le *TCGA* (carcinome de type non-spécifique)
- **Impact fonctionnel et sensibilité aux thérapies anti-HER2 in vitro variables selon la mutation en cause**

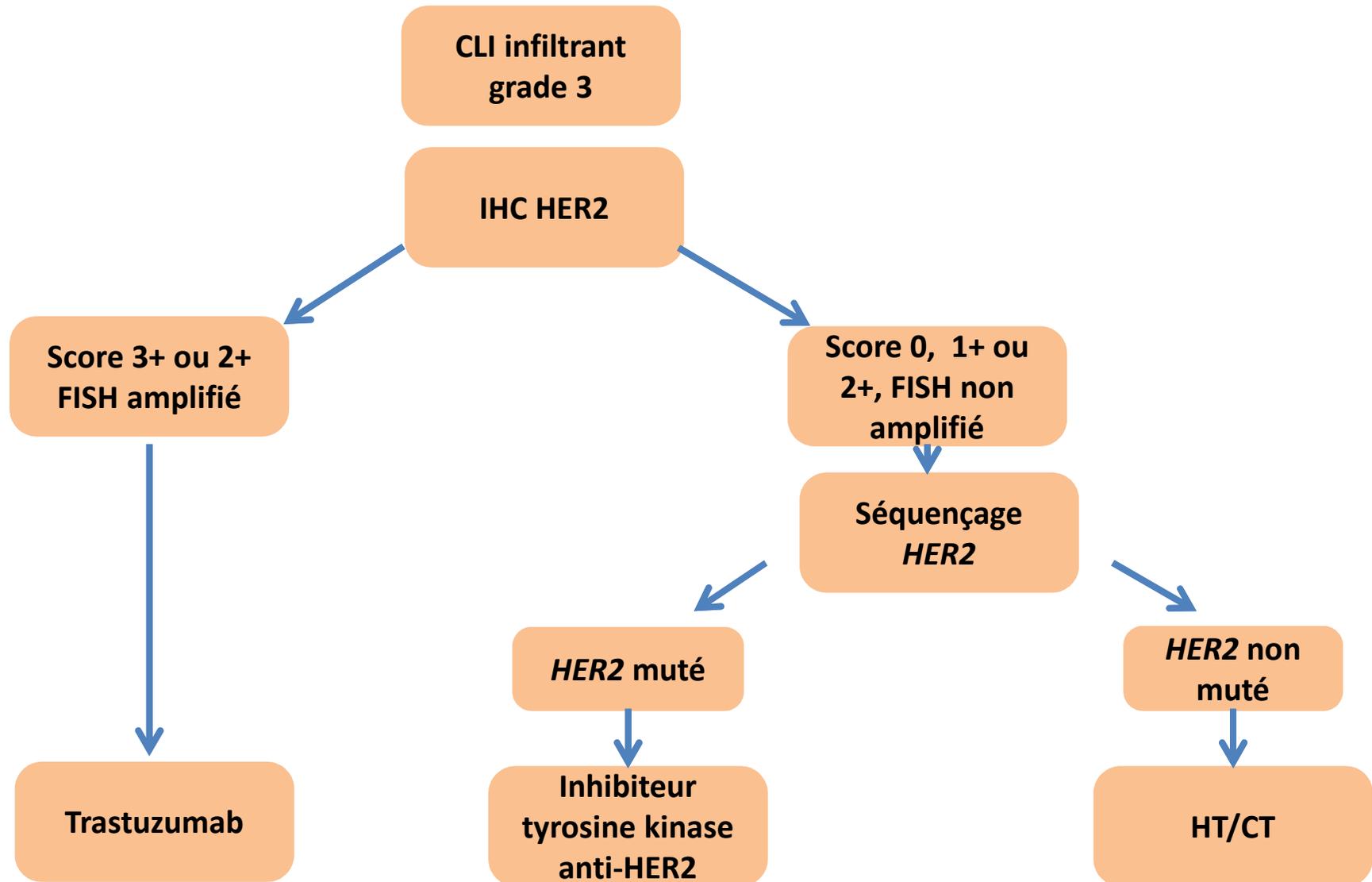


*Bose et al. Cancer Discov 2012*

*Lien et al. Breast Cancer Res Treat 2015*

# Vers un nouvel algorithme d'analyse du statut d'HER2 ?

---





# Remerciements

**A mes responsables de stage :** Dr Anne Vincent–Salomon et Dr Ivan Bièche

Au Dr François-Clément Bidart

**A l'équipe de Pathologie de l'Institut Curie :** Laëtitia Fuhrmann, Vanessa Benhamo, Martial Caly

**A l'équipe de Pharmacogénomique de l'Institut Curie :** Sophie Vacher, Walid Chemlali, Anne Schnitzler.....