

Cancers du sein triple négatifs

Il y a toujours une indication de chimiothérapie adjuvante en cas de récepteurs hormonaux négatifs.
Est-ce le cas pour les sous-types histologiques rares ?

B Coudert, I Desmoulins

N Alsadoun, L Arnould

Centre GF Leclerc, Dijon



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE
MAMMAIRE



LIENS D'INTERETS

REUNIONS, BOARDS, PRESENTATIONS
avec rémunération

AMGEN, BOEHRINGER, LILLY, PFIZER, PIERRE
FABRE, ROCHE, SANOFI AVENTIS, GENOMIC
HEALTH, ASTRA ZENECA, BMS, NANOSTRING
TECHNOLOGIES

REUNIONS, BOARDS, PRESENTATIONS, CONGRES
sponsorisés

GSK, LILLY, ROCHE, SANOFI AVENTIS, ESAI, PFIZER



Cancers du sein triple négatifs

15% des cancers du sein

- Absence de RE, RP, HER2 (classification par défaut)
 - Seuil de négativité des RH varie selon les pays
 - » <10 % en Europe et en France et <1% aux USA
 - » 1-10 % : situation relativement rare
 - HER2
 - » IHC 0 ou +
 - » IHC ++ et ISH
 - nombre de copie de HER2 < 4
 - et/ou ratio HER2/ch17 < 1.8
- Recommandation
 - Chimiothérapie anthracycline-taxanes stade I (> 5 mm)-stade III
- Influence décisionnelle de l'hétérogénéité génétique, l'hétérogénéité transcriptomique, des facteurs immuns, de la classification histologique



Cancers du sein triple négatifs

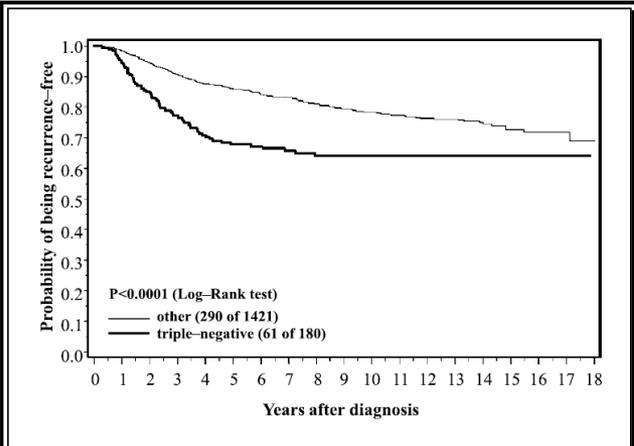
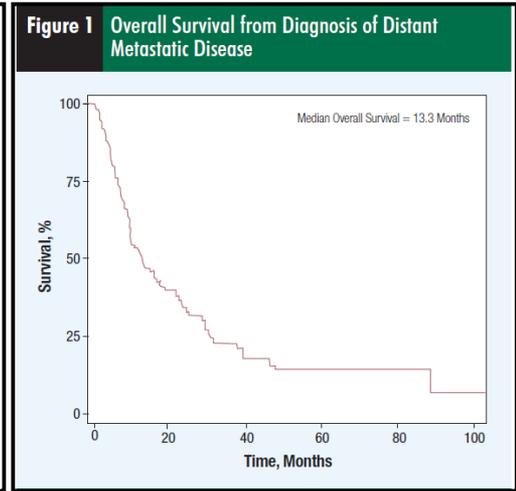
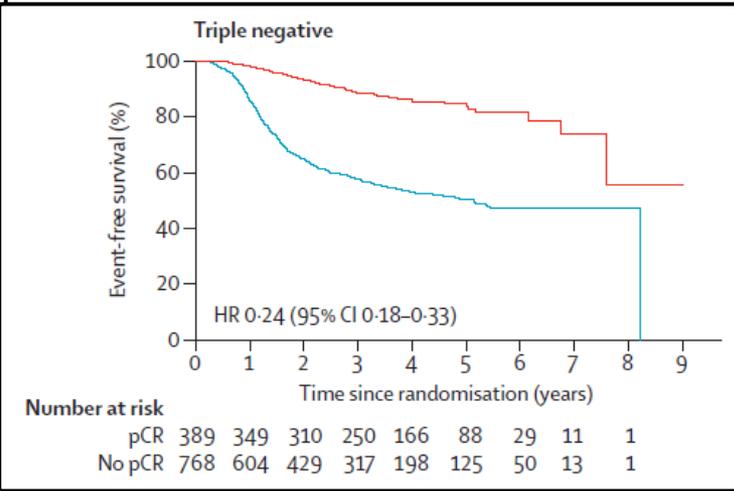


Fig. 1. Rates of distant recurrences in triple-negative and other breast cancers.



Dent Clin Cancer Res 2007

Cortazar LO 2014

Kassam Clin Breast Cancer 2009

Table 5

Tumor characteristics of triple-negative and nontriple-negative cancers.

	Nontriple-negative number (%)			Triple-negative number (%)	P*
	HR+ Her2-	HR+ Her2+	HR- Her2+		
Chemotherapy					
Yes	67,007 (34.9%)	20,622 (75.2%)	10,407 (84.5%)	28,460 (81.4%)	<0.001
No	125,018 (65.1%)	6,799 (24.8%)	1,916 (15.5%)	6,490 (18.6%)	
OR unadjusted (95% CI)	Reference	5.7 (5.5-5.8)	10.1 (9.6-10.6)	8.2 (7.9-8.4)	<0.001
OR adjusted for tumor size, nodal status and grade (95% CI)	Reference	5.7 (5.5-5.9)	7.6 (7.1-8.2)	5.6 (5.4-5.8)	<0.001

* Triple negative compared to nontriple negative except the rows with odds ratios, where the P value represents triple negative compared to the reference, HR+ Her2-.
CI=confidence interval, HR=hormone receptor, Her2=human epidermal growth factor receptor, OR=odds ratio, SE=standard error.



Cancers du sein TN

Grande hétérogénéité génétique

- Grande instabilité génétique.
 - 1,7 (0,16-5,23) mutations/Mb.
- Nombreuses altérations du nombre de gènes., gains de 1q, 8q, 10p, PARK2. Pertes 5q, 8p. Amplification EGFR et FGFR2.
- Nombreux réarrangements géniques (NOTCH1, NOTCH2, MAST1, MAST2).
- Nombreuses mutations PTEN, RB1, NF1, BRCA1, BRCA2, ERBB3, ERBB4, ALK.
- Néanmoins seuls P53 et PIK3CA sont mutés dans 10% ou plus des cancers du sein TN.



Cancers du sein TN

Grande hétérogénéité génétique

Table 1. Common genetic events in TNBC along with actionable targets with a frequency of greater than 2%

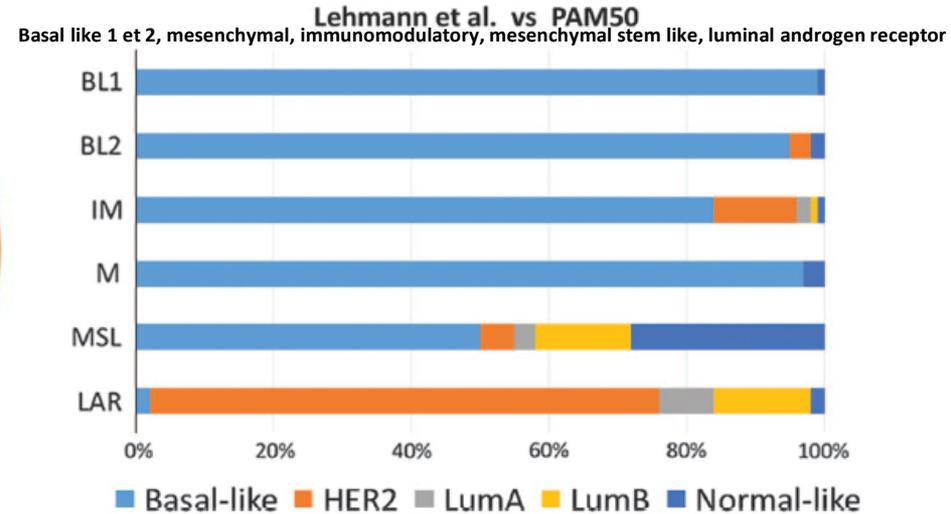
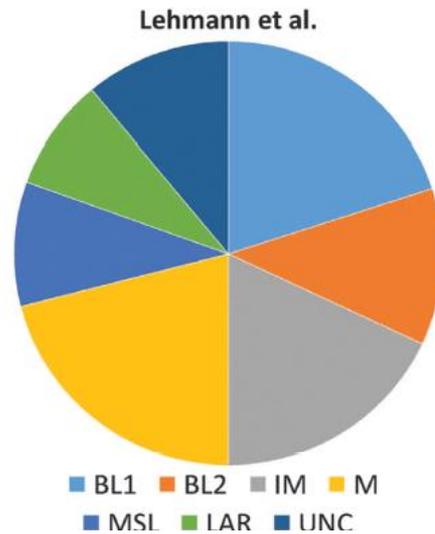
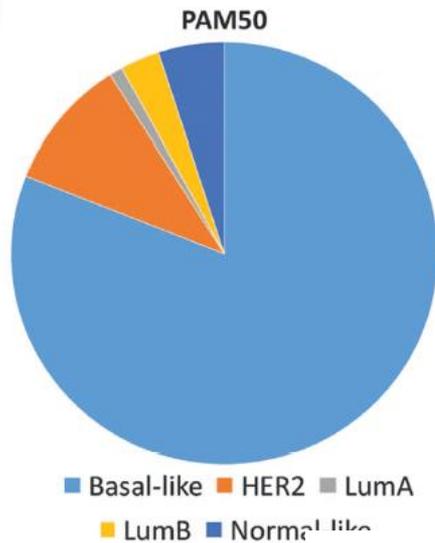
Target	Approximate frequency in TNBC	Gene expression subtype enrichment	References
Potentially actionable			
<i>PTEN</i> mutation/deletion	10%	Nonluminal TNBC enriched in <i>BRCA1</i> germline mutant cancers	(40, 41, 47)
<i>PIK3CA</i> mutation	8%	Luminal AR	(40, 41, 43)
<i>EGFR</i> amplification	4%	?Basal-like	(72)
<i>HER2</i> mutation	~2%		(40, 41)
<i>FGFR2</i> amplification	~4%	?Luminal AR TNBC	(42, 72)
Germline <i>BRCA1/2</i> mutation	~10%	Basal-like 1 TNBC subtype in TNBC cell lines	(31, 40, 41)
Sporadic <i>BRCA1/2</i> mutation	~5%		(40, 41)
Currently not actionable			
<i>TP53</i> mutation	80%		(40, 41)
Myc amplification	40%		(72)
<i>CCNE1</i> amplification	9%		(43, 72)
<i>MCL1</i> amplification	20%		(72)
<i>RB1</i> mutation or loss	20%		(40, 41)
<i>USH2A</i> mutation	9%		(40, 41)



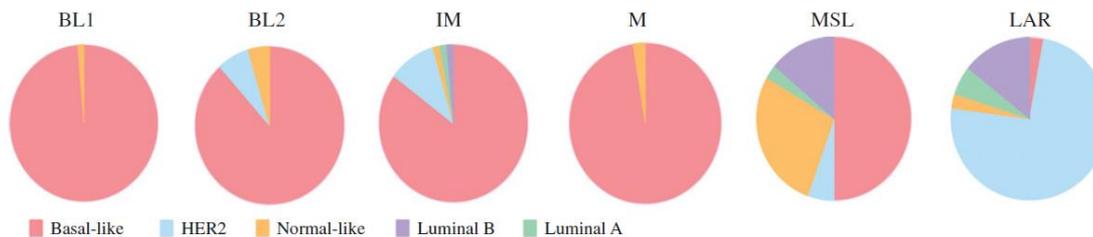
Cancers du sein TN

Grande hétérogénéité transcriptomique

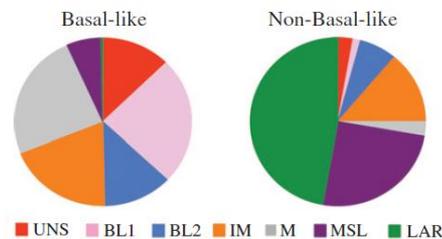
a



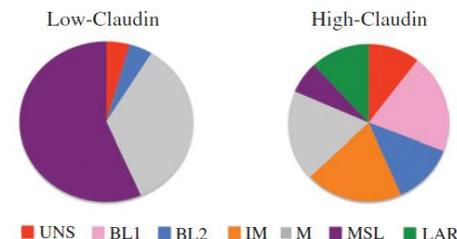
B



C



D



Cancers du sein TN

hétérogénéité de la réponse tumorale

Table 3. Distribution of pCR/non-pCR status by TNBC subtype

	pCR	Non-pCR	pCR rate	95% Confidence interval	P
BL1	11	10	0.52	0.31–0.73	P = 0.043
BL2	0	8	0.00	0.00–0.00	
M	8	18	0.31	0.13–0.48	
IM	8	19	0.30	0.12–0.46	
MSL	3	10	0.23	0.001–0.45	
LAR	2	18	0.10	0.03–0.23	
UNS	5	10	0.33	0.09–0.57	

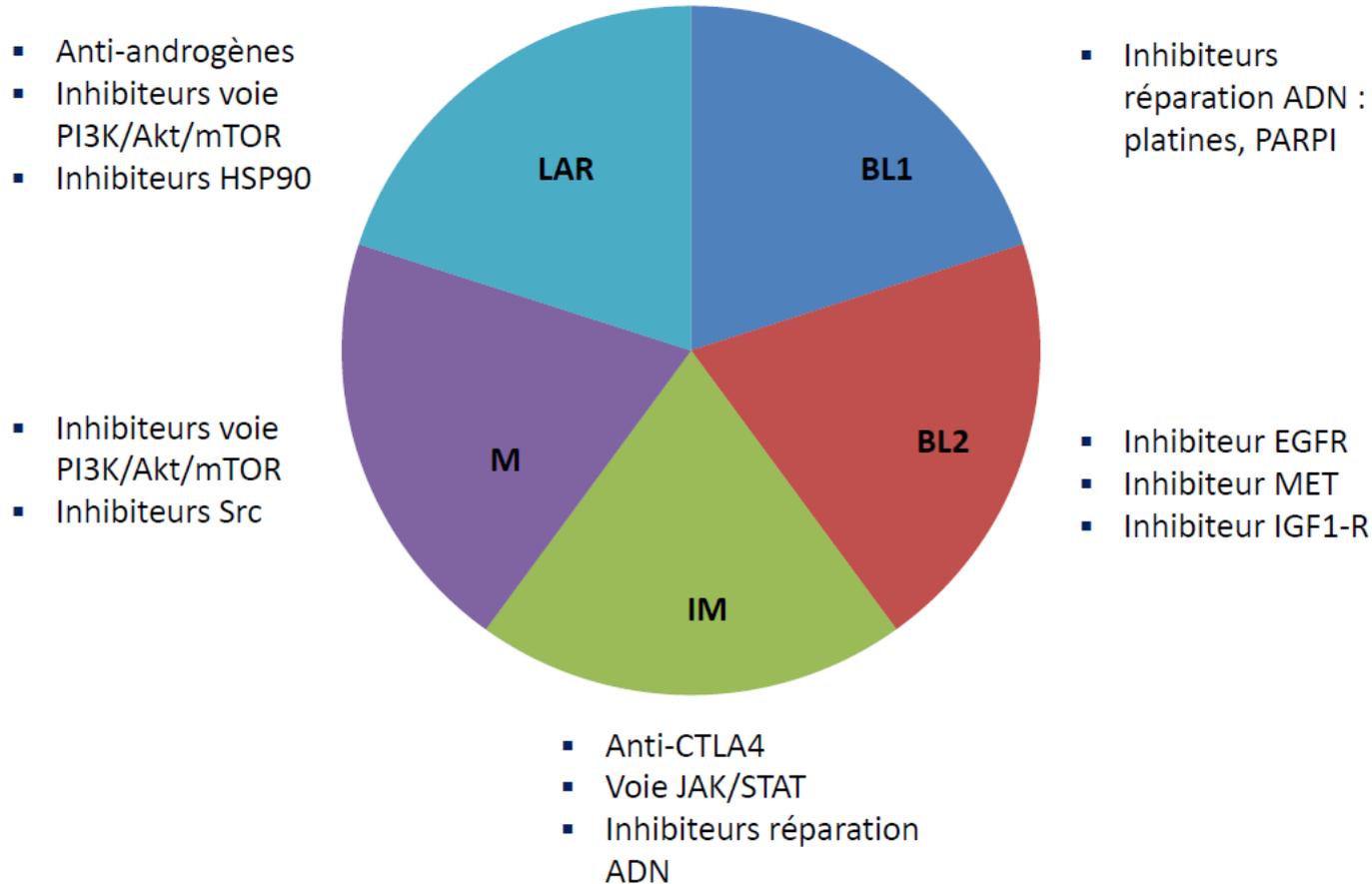
NOTE: Likelihood ratio test: adjusting clinical features: age, clinical stage, nuclear grade, and treatment type. TNBC subtype was an independent predictor of pCR status ($P = 0.022$).

Basal like 1 et 2, mesenchymal, immunomodulatory, mesenchymal stem like, luminal androgen receptor



Cancers du sein TN

Grande hétérogénéité transcriptomique



Cancers du sein TN

Rôle pronostique et prédictif de facteurs immuns

- Rôle de la présence de TILs (lymphocytes infiltrant les tumeurs) et de leurs nombreux sous type
 - Rôle pronostic Adams JCO 2014
 - Rôle prédictif dans les chimiothérapies néoadjuvantes
 - Denkert JCO 2010, Loi JCO 2013
 - Dieci Ann Oncol 2014 (GEPARSIXTO)



Cancers du sein triple négatifs

Comment porter l'indication de chimiothérapie adjuvante ?

- Absence de RE~~X~~RP, HER2 (classification par défaut)
- Grande hétéro~~X~~généité génétique
- Grande hétéro~~X~~généité transcriptomique
- Rôle pronostique~~X~~ et prédictif de facteurs immuns
- La classification histologique



Cancers du sein triple négatifs

Classification histologique

Table 4

Histology of triple-negative cancers by race and age.

	Race number (%)		Age number (%)	
	White	Black	≤50	>50
Infiltrating ductal	24,262 (84.0%)	7,036 (86.5%)	9,398 (87.2%)	21,900 (83.5%)
Adenoid cystic	150 (0.5%)	18 (0.2%)	38 (0.4%)	130 (0.5%)
Metaplastic	738 (2.6%)	159 (2.0%)	192 (1.8%)	705 (2.7%)
Medullary	265 (0.9%)	106 (1.3%)	161 (1.5%)	210 (0.8%)
Apocrine adenocarcinoma	214 (0.7%)	42 (0.5%)	25 (0.2%)	231 (0.9%)
Carcinoma NOS	431 (1.5%)	145 (1.8%)	186 (1.7%)	390 (1.5%)
Inflammatory	184 (0.6%)	47 (0.6%)	66 (0.6%)	165 (0.6%)
Adenocarcinoma NOS	239 (0.8%)	63 (0.8%)	80 (0.7%)	222 (0.8%)
Neoplasm, malignant	76 (0.3%)	14 (0.2%)	20 (0.2%)	70 (0.3%)
Adenocarcinoma with mixed subtypes	34 (0.1%)	6 (0.1%)	8 (0.1%)	32 (0.1%)
Infiltrating ductular	44 (0.2%)	20 (0.2%)	17 (0.2%)	47 (0.2%)
Inf ductal mixed with other types	743 (2.6%)	199 (2.4%)	229 (2.1%)	713 (2.7%)
Intraductal papillary with invasion	40 (0.1%)	14 (0.2%)	10 (0.1%)	44 (0.2%)
Pagets with infiltrating ductal	22 (0.1%)	2 (0%)	6 (0.1%)	18 (0.1%)
Papillary carcinoma	35 (0.1%)	22 (0.3%)	18 (0.2%)	39 (0.1%)
Micropapillary	23 (0.1%)	9 (0.1%)	10 (0.1%)	22 (0.1%)
Cribriform carcinoma	21 (0.1%)	4 (0%)	6 (0.1%)	19 (0.1%)
Inf lobular mixed with other types	41 (0.1%)	3 (0%)	7 (0.1%)	37 (0.1%)
Infiltrating ductal and inf lobular	350 (1.2%)	64 (0.8%)	103 (1.0%)	311 (1.2%)
Infiltrating lobular carcinoma	446 (1.5%)	69 (0.8%)	78 (0.7%)	437 (1.7%)
Mucinous carcinoma	27 (0.1%)	4 (0%)	2 (0%)	29 (0.1%)
Tubular carcinoma	5 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	6 (0%)
Other/unknown	477 (1.7%)	88 (1.1%)	121 (1.1%)	444 (1.7)



Cancers du sein triple négatifs type basal

- 80% des cancers TN sont de phénotype basal (Weigelt BCRT 2010, Prat *The Oncologist* 2013).
- Expression de cytokératines (CK) basales (CK5/6 et/ou CK14 et/ou CK17) et/ou expression d'EGFR.
- La prolifération élevée (KI67), le mauvais pronostic, font porter l'indication de chimiothérapie.



Cancers du sein triple négatif métaplasiques (MBC)

- <1% des cancers du sein TN.
- Expression de cytokératines (CK) basales (CK5/6 et/ou CK14 et/ou CK17) et/ou expression d'EGFR et/ou p63+.
- Différentiation épidermoïde ou mésenchymateuse ou fusiforme.
- KI67 élevé, pronostic encore plus défavorable que le type basal
 - 113 patientes porteuses de MBC suivies 38 mois.
 - Chirurgie conservatrice 47 (42%)
 - Chimiothérapie 85 (75%)
 - Radiothérapie 61 (54%)
 - Taux de récurrences, locales, métastatiques, survie globale
 - À 2 ans 12%, 15%, 90%
 - À 5 ans 21%, 35%, 69%
 - En régression multivariée
 - Seule la radiothérapie est liée à l'absence de récurrence
 - Aucun traitement n'influence les récurrences métastatiques
- Grade élevé, pronostic défavorable, chimiothérapie



Cancers du sein triple négatif métaplasiques de bas grade

- <1% des cancers du sein TN.
- Phenotype basal like, KI67 bas
 - Cancer du sein triple négatif métaplasique de bas grade à différenciation adénosquameuse
 - Cancer du sein triple négatif métaplasique de bas grade à différenciation fusiforme (fibromatose like)
- Seraient plutôt de meilleur pronostic
- L'absence de chimiothérapie se discute-t-elle?



Cancers du sein triple négatif médullaires

- <1% des cancers du sein TN
- Phénotype basal like, cytokératines (CK) basales (CK5/6 et/ou CK14) et/ou expression d'EGFR. Expression de p53.
- Infiltrat lymphoïde, CD3+ et CD8+.
- Patientes BRCA1
- Plutôt de meilleur pronostic que les cancers TN de type basal.
- Néanmoins traitement identique que les cancers TN de type basal.



Cancers du sein triple négatif avec différenciation apocrine

- Positivité aux récepteurs aux androgènes (RA-positif)
- Phénotype non basal like, absence d'expression des CK de haut poids moléculaire, d'EGFR, et de KIT.
- Positivité des RA dans 1/3 des tumeurs TN dont 50% sont des cancers apocrines en histologie (Safarpour ,*Am J Cancer Res* 2014)
- Pas d'argument différenciant pour l'indication de chimiothérapie
- Grade élevé vs grade faible ?



Cancers du sein triple négatif sécrétoires

- Ou bien « cancer du sein de type juvénile »
- Rare, 0,15% des cancers du sein, âge de présentation 25 ans, de bon pronostic.
- Forme un peu plus agressive chez sujet âgé avec risque de récurrence à 20 ans
- Phénotype basal like, de bas grade
- Translocation t(12;15) créant le gène de fusion ETV6-NTRK3.
- A priori pas de chimiothérapie.



Cancers du sein triple négatif adénoïdes kystiques

- Anciennement « cylindrome ». Sous type rare dans les cancers du sein TN de type basal. Présence de cellules myoépithéliales et de cellules épithéliales (basaloïdes et canalaies)
- Phénotype basal like de bas grade
- Translocation t(MYB-NFIB; MYBL1-NFIB). Forte expression de cKIT sans mutation
- Etude SEER :
 - 388 cas, incidence 0,92/million/année.
 - 95% de cas localisés.
 - Survie à 5, 10, 15 ans : 98,1%, 94,9%, 91,4%.
- Pas de chimiothérapie



Cancers du sein triple négatif papillaires et solides avec polarité inversée

- Tumeurs rares
- 9 cas décrits à Dijon dans un travail collectif
- Tumeurs bien limitées, d'architecture papillaire et solide. Elles sont constituées de cellules éosinophiles cubo-cylindriques munies de noyaux aux atypies de bas grade, présentant une polarité inversée (9/9), non retrouvée parmi les autres tumeurs papillaires étudiées.
- IHC : Cytokératine 5/6, une cytokératine de haut poids moléculaire (CKHPM) est exprimée dans les CPSPI (8/9). Aucune cellule myoépithéliale n'est mise en évidence à l'aide de la p63 et de la calponine.
- Faible expression des RE, des RP et des RA.
- Index de prolifération faible ($\leq 5\%$)
- Marquage intense avec la calrétinine (9/9),
- Analyse de l'exome par NGS montrent la présence d'une mutation spécifique du gène *IDH2* (R172). Immunomarquage par anticorps anti-*IDH2* muté positif. Une mutation du gène *PRUNE2* est également rencontrée.



Cancers du sein triple négatif à cellules acineuses

- Tumeur connue dans les glandes salivaires.
- Tumeur rare pour le sein. 58 cas décrits depuis 1996.
- **Absence** de la translocation t(12;15) créant le gène de fusion ETV6-NTRK3.
- Tout âge de 35 à 80 ans.
- De bas grade
- Excellent pronostic même en présence d'atteinte ganglionnaire
- Pas de chimiothérapie



Cancers du sein triple négatifs (TN)

Cellule épithéliale mammaire normale



Cancers du sein TN conventionnels	Cancers du sein TN de bas grade	
	Mutations TP53, mutations PI3K, 5q-, 8q+	Altérations génétiques spécifiques/pathogénomiques
Cancers TN Type basal	Cancer TN métaplasique de bas grade adénosquameux	Cancers TN sécrétoires ETV6-NTRK3; ETV6-X
Cancers TN métaplasiques	Cancer TN métaplasique de bas grade fusiforme (fibromatose like)	Cancer TN adénoïde kystique MYB-NFIB; MYBL1-NFIB
Cancers TN médullaires	Cancer à cellule acineuse	Cancer TN papillaire et solide avec polarité inversée Mutation spécifique des gènes IDH2 voire PRUNE2
Cancers TN avec différenciation apocrine		



