

Analyse pan-génomique par CGH array des cancers du sein HER2 équivoque ASCO 2013

Edith Borcoman²

Ngo C¹, Simaga F¹, Mariani O¹, Fuhrmann L¹, Jeannot E¹, Laé M¹, Reyat F³,
Pierga JY², Pierron G¹, Vincent-Salomon A¹

¹Pôle de médecine Diagnostique et théranostique, ²Departement d'oncologie médicale,

³Departement de chirurgie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75006 Paris, France

Je déclare n'avoir aucun conflits d'intérêts

Contexte

- Amplification de HER2 dans **11 à 15%** des cancers infiltrants du sein
- Facteur prédictif de réponse aux thérapies anti-HER2
- Nouvelles recommandations ASCO-CAP 2013 /GEFPICS 2014 pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation en fluorescence in situ (FISH) :

	JCO 2007	GEFPICS 2014 ASCO – CAP 2013
• Nombre de copies <i>HER2</i>		
A	> 6	≥ 6
NA	< 4	< 4
Equivoque	4 ≤ copies <i>HER2</i> ≤ 6	
• Ratio <i>HER2</i> /CEP17		4 ≤ copies <i>HER2</i> < 6
A	≥ 2,2	≥ 2
NA	< 1,8	
Equivoque	1,8 ≤ <i>HER2</i> /CEP17 < 2,2	< 2

Objectifs

- I. Evaluation de l'impact des recommandations ASCO-CAP 2013 sur :**
 - la détermination du statut HER2 par FISH
 - des cas HER2 équivoque (score 2+) en immunohistochimie (IHC) de 2008 à 2014
- II. Analyse pangénomique (ADN) par hybridation génomique comparative (CGH-array) des cas de cancers du sein définis comme HER2 équivoque par IHC et FISH.**
- III. Déterminer les caractéristiques cliniques et le pronostic des cas « HER2 équivoque ».**

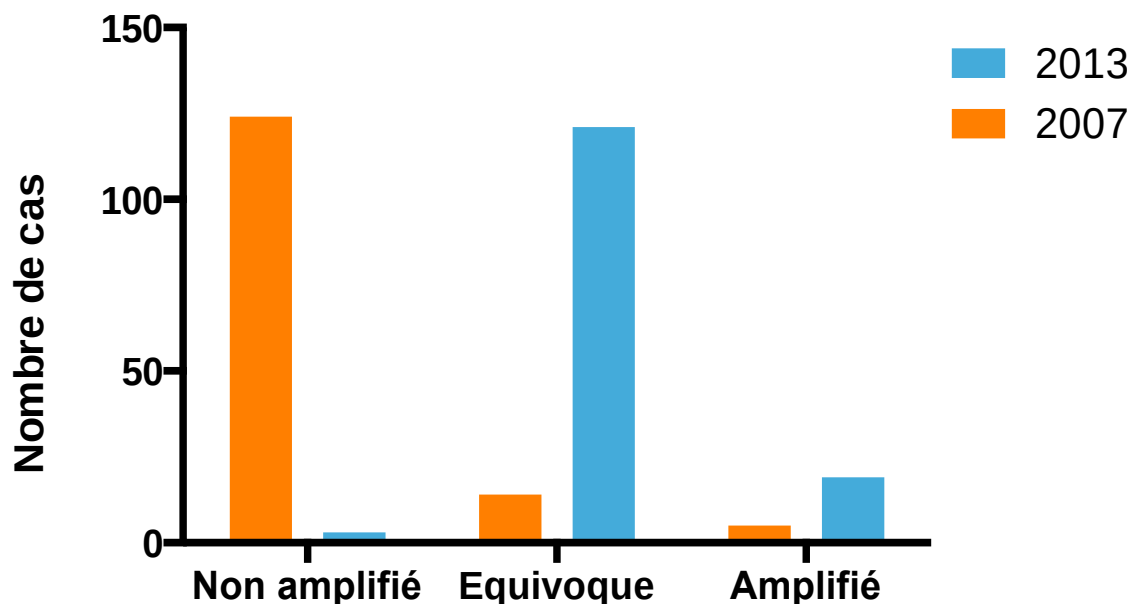
Matériel et méthodes :

Étude rétrospective

74 cas équivoques avec matériel cryopréservé analysables en CGH-array (SurePrint Agilent Custom 4*180K).

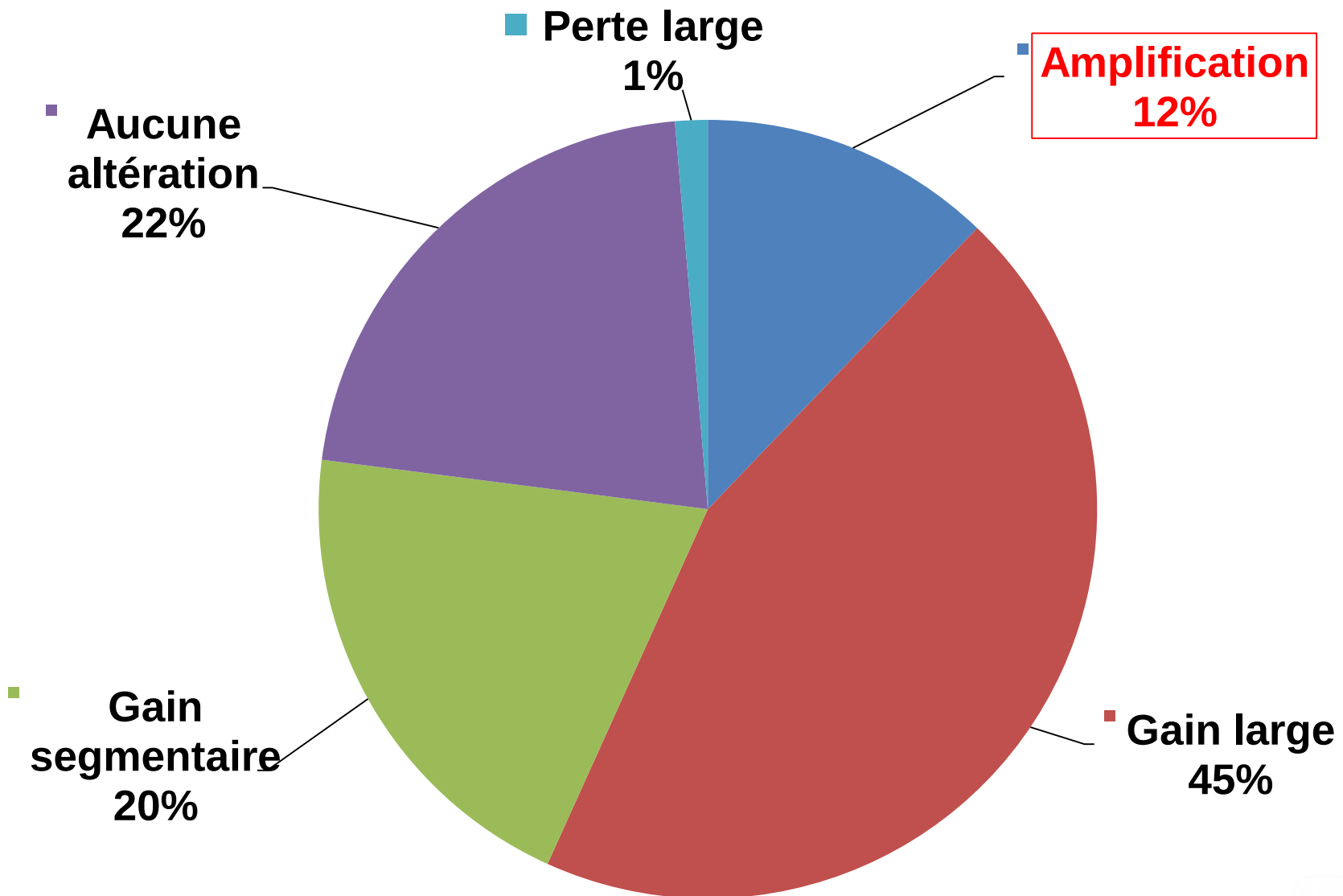
Résultats : Analyse des résultats de FISH des scores 2+ selon les recommandations ASCO 2007 et ASCO 2013

- **Changement de statut en FISH : 143/1972 (7,3%)**



- 5 cas (3.5%) non amplifié sont devenus HER2-positif (Score 2+/amplifiés)
- Au total, 121 nouveaux cas équivoques (double équivoque : 2+ IHC et FISH), soit une augmentation de 0,8% à 6,1%
- 112/121 (92%) polysomie du chr17 (nb de copies centromère chr17 $\geq$ 3)

Résultats : analyse en CGH-array des altérations au niveau du gène *HER2* de 74/121 cas équivoques :



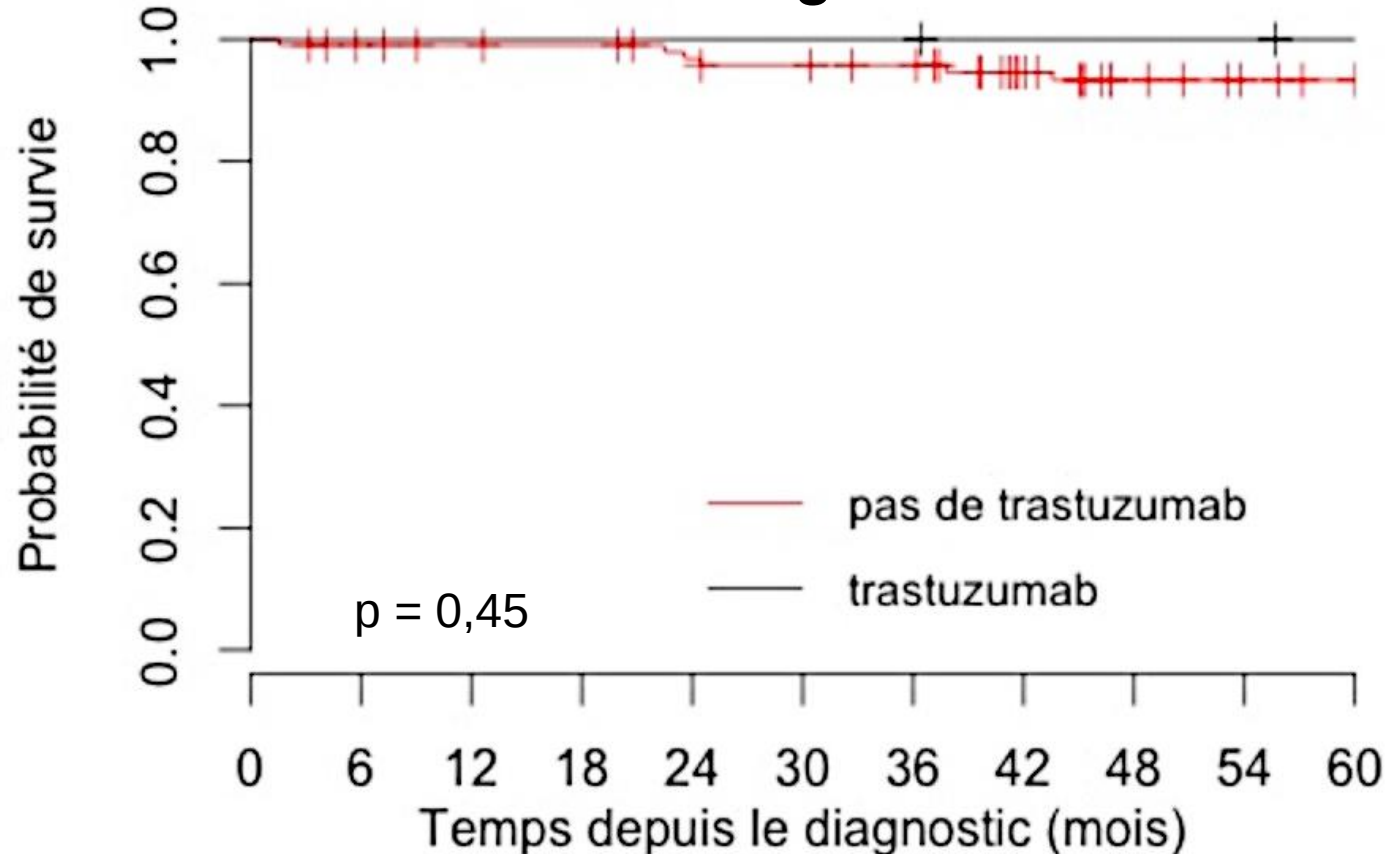
Résultats : caractéristiques anatomo-cliniques des 107 cas HER2-équivoques non métastatiques

Âge au diagnostic, médiane (IQR)	58	(47,5 – 66)
Ménopause au diagnostic, N (%)	71	(66,4)
Type histologique	no	(%)
CCI	88	(82,2)
CLI	9	(8,4)
Stade pT	no	(%)
T1	56	(52,3)
≥ T2	26	(24,3)
Stade pN	no	(%)
N0	44	(41,2)
N1	25	(23,4)
≥ N2	9	(8,4)
Statut RH+, N (%)	92	(86,0)
Grade III	66	(61,7)
Emboles vasculaires, N (%)	42	(39,3)
Chimiothérapie adjuvante, N (%)	65	(60,7)
Hormonothérapie, N (%)	86	(80,4)
Trastuzumab, N (%)	6	(5,6)

Résultats : pronostic des 107 cas HER2-équivoques non métastatiques

- Suivi médian : 5,8 ans (3,5-7,1)

Survie globale



Nombre à risque :

pas de trastuzumab	101	97	95	94	90	88	86	75	66	61	58
trastuzumab	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	4

Conclusion

- **Biologiques :**
- Augmentation significative des cas équivoques en FISH avec les nouvelles recommandations ASCO-CAP 2013
- 12% des cas analysés en CGH-array correspondent à une véritable amplification du gène *HER2*
- Les cas HER2 équivoques correspondent en majorité à des polysomies du chromosome 17 et/ou des gains segmentaires/larges (>10Mb)
- **Cliniques :**
- Profil type luminal B (RH+, grade III), pT1
- Bon pronostic global de cette cohorte de cas HER2 équivoques
- Conduite à tenir actuelle en France : Retester sur un autre bloc !
- **Intérêt de l'analyse en CGH-array afin de mieux définir ces cas pour guider les décisions cliniques en RCP**

Merci de votre attention

Données de la littérature

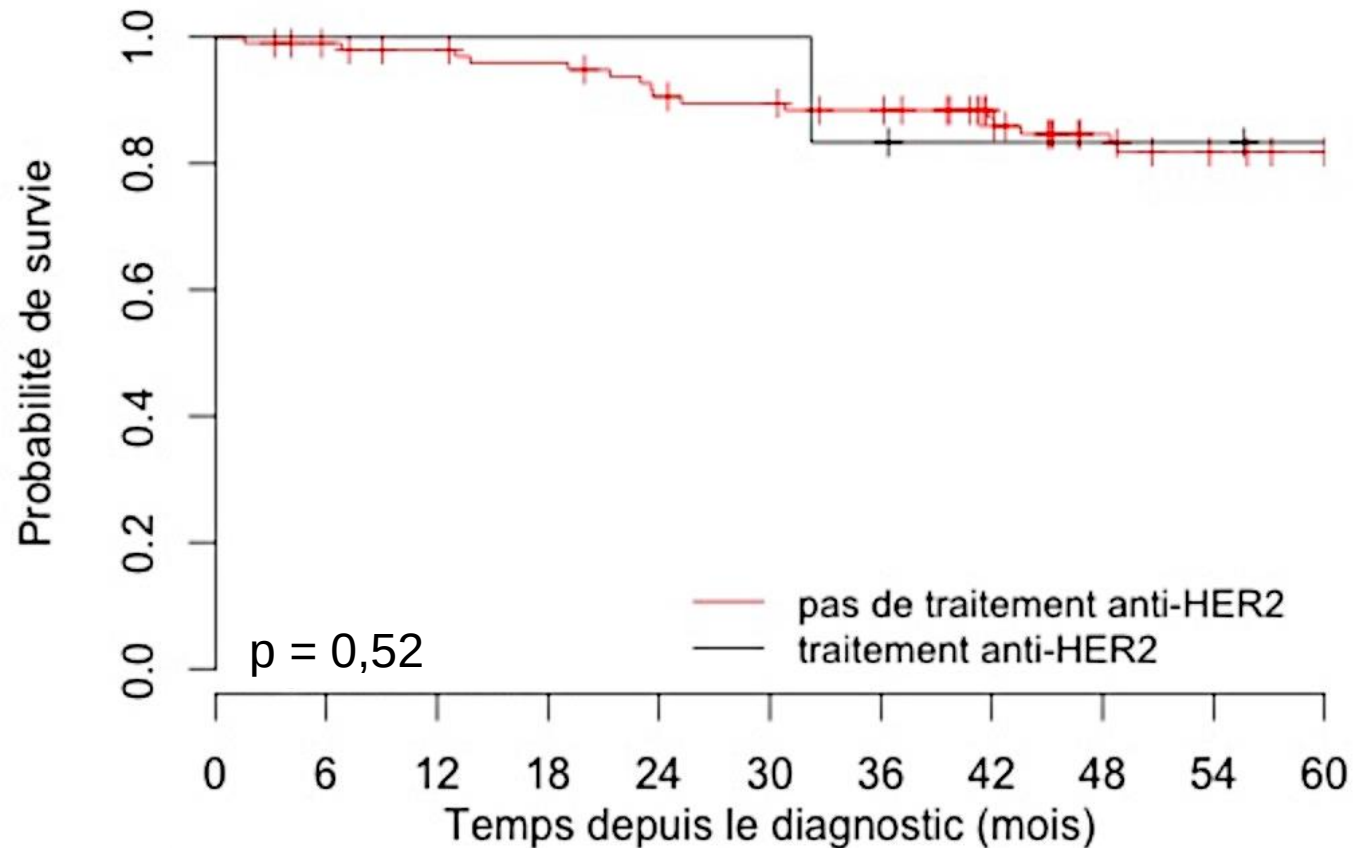
- **Augmentation significative des cas équivoques en FISH**

Auteur	Caractéristiques anatomo-clinique	Commentaires
Muller et al <i>Am J Clin Pathol</i> 2015	• 4,9% (15 cas) vs 1,4% équivoques • Haut grade, RH+	Reflex IHC: 71% restent équivoques
Long et al <i>Am J Clin Pathol</i> 2015	• 35 (4,9%) nouveaux cas équivoques • Score 1+ en IHC • 50% « polysomie » du chr 17	55/717 (7,7%) ont changé de statut Sur 717 cas total avec FISH 13 cas négatifs devenus positifs
Bethune et al <i>Histopathology</i> 2015	• 66 (7,3%) nouveaux cas équivoques • Ratio <2 et copies HER2 4-6 • 77% « polysomie » du chr 17 • 90% ER+ • Pronostic intermédiaire (T, grade, N+) entre groupes HER2- et HER2+	85/904 (9,4%) ont changé de statut Seulement 15 cas (1,7%) de cas HER2-positif

Résultats : pronostic des 107 cas HER2-équivoques non métastatiques

- Suivi médian : 5,8 ans (3,5-7,1)

IDFS



Nombre à risque :

pas de traitement anti-HER2	101	97	94	91	85	83	80	70	61	55	52
traitement anti-HER2	6	6	6	6	6	6	5	4	4	4	3

Cas EQV FISH / A CGH

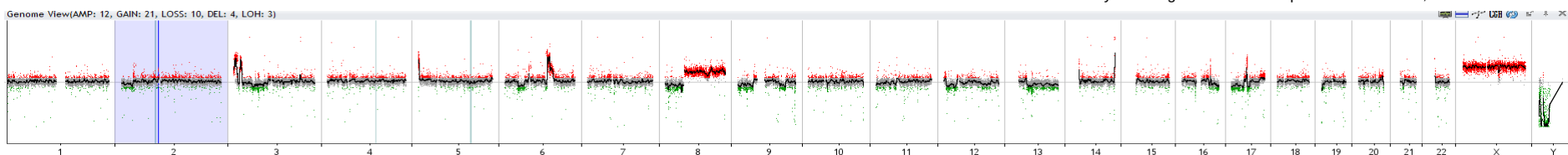
CT communiqué: 60%
Cohérence CT vs CGH: Non
Dynamisme du profil génomique: Très faible

IHC ERBB2: Score 2+

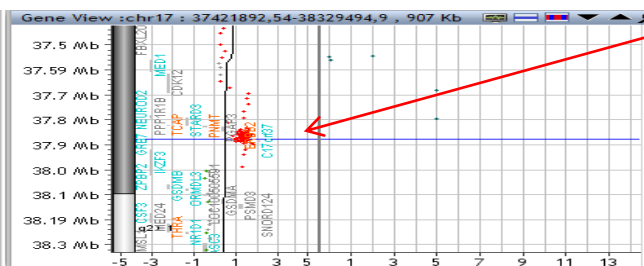
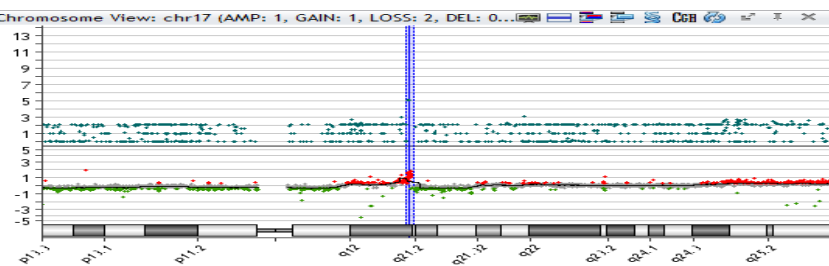
FISH ERBB2: A (JCO 2007)

- nombre de noyaux de cellules carcinomateuses infiltrantes analysées = 40
- nombre moyen de signaux de ERBB2 par noyau = 4,5
- nombre moyen de signaux du centromère du chromosome 17 par noyau = 1
- ratio moyen de signaux de ERBB2 par centromère = 4,5

Profil pan-génomique

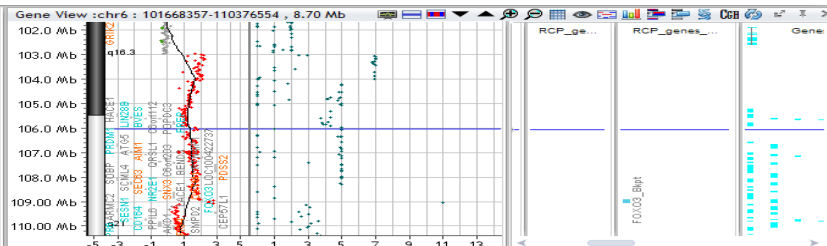
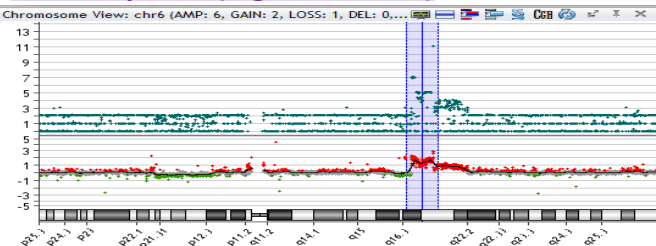


Locus ERBB2 (log ratio: 1,313)



ERBB2 Amplifié (310Kb)

Zone amplifiée (log ratio: 1,432)



6,1Mb

Cas EQV FISH / G CGH

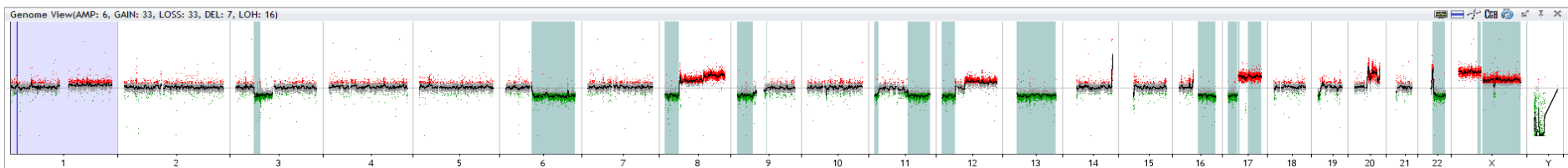
CT communiqué: 70%
Cohérence CT vs CGH: Oui
Dynamisme du profil génomique: Bonne

IHC ERBB2: Score 2+

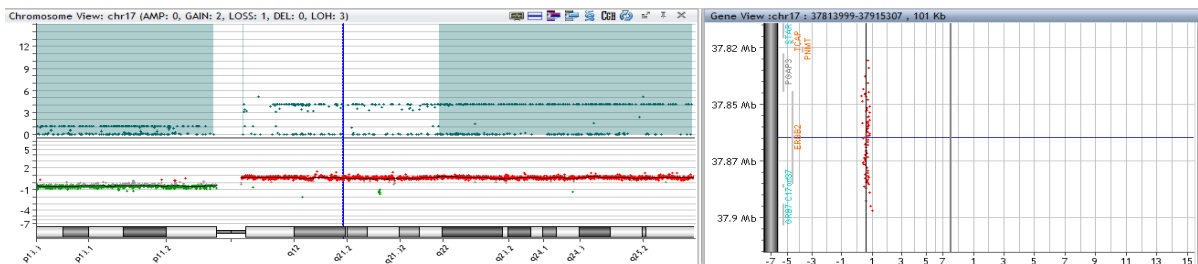
FISH ERBB2: NA / EQV (ASCO 2013)

- nombre de noyaux de cellules carcinomateuses infiltrantes analysées = 100
- nombre moyen de signaux de ERBB2 par noyau = 5
- nombre moyen de signaux du centromère du chromosome 17 par noyau = 3
- ratio moyen de signaux de ERBB2 par centromère = 1.67

Profil pan-génomique

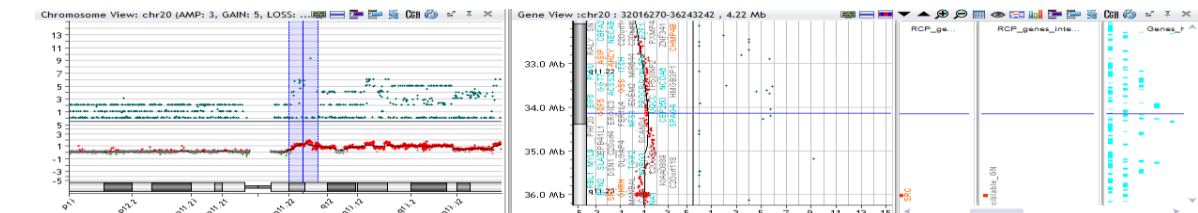


Locus ERBB2 (log ratio: 0,646)



Gain du 17q

Zone amplifiée (log ratio: 1,207)



2,53Mb