

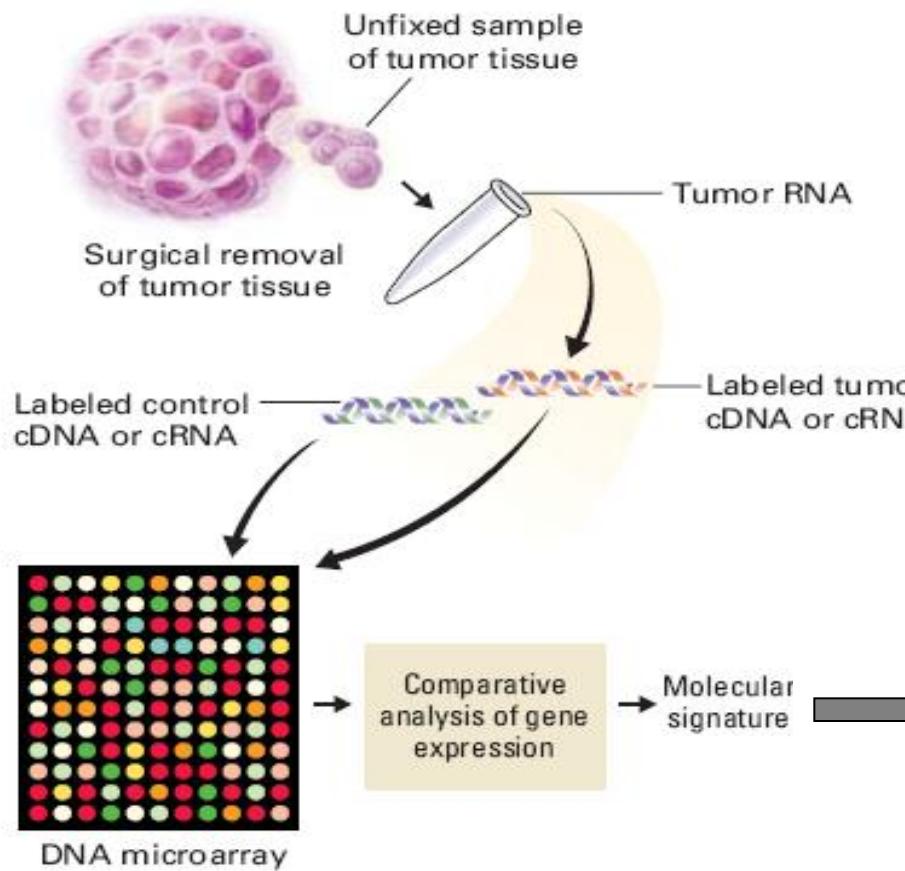
# Qu'est-ce qu'un cancer moléculaire apocrine du sein: expérience de l'Hôpital St Louis

Solenne Leman-Detours

Jacqueline Lehmann-Che



# Classification moléculaire des tumeurs mammaires



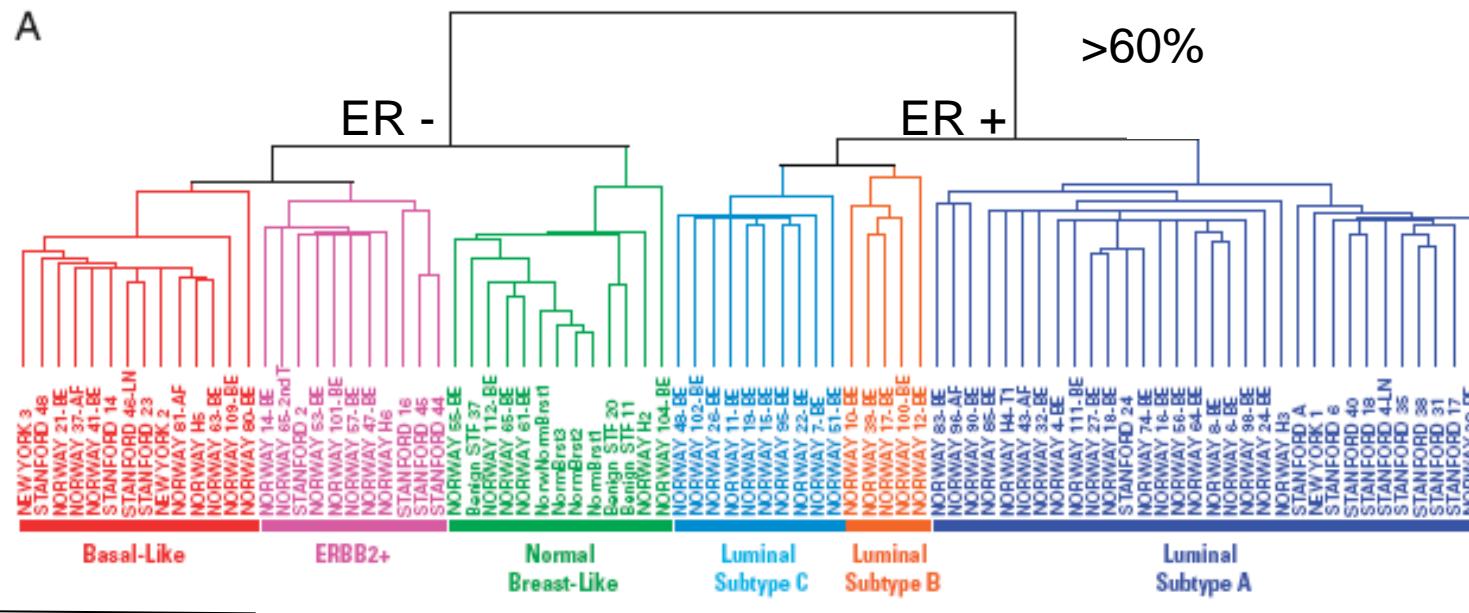
Regrouper les tumeurs  
selon le niveau  
d'expression de leurs  
gènes

**un portrait  
moléculaire  
des tumeurs**

Hétérogénéité globale  
mais certaine homogénéité  
dans les sous groupes

# Classification moléculaire des tumeurs mammaires

# Classification de Sorlie



agressives  
mauvais pronostic  
mais chimiosensibles

évolution lente,  
bon pronostic  
hormonosensibles mais peu chimiosensibles

## Classification encore plus complexe.....

Notamment le groupe ERBB2+ n'est pas une entité homogène

# Un nouveau sous groupe de tumeurs ERneg



Oncogene (2005) 24, 4660–4671

© 2005 Nature Publishing Group All rights reserved 0950-9232/05 \$30.00

[www.nature.com/onc](http://www.nature.com/onc)

## Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis

Pierre Farmer<sup>1,2</sup>, Herve Bonnefoi<sup>3,4,5</sup>, Veronique Becette<sup>6</sup>, Michele Tubiana-Hulin<sup>6</sup>,  
Pierre Fumoleau<sup>7</sup>, Denis Larsimont<sup>8</sup>, Gaetan MacGrogan<sup>9</sup>, Jonas Bergh<sup>10</sup>, David Cameron<sup>11</sup>,  
Darlene Goldstein<sup>1,2</sup>, Stephan Duss<sup>2</sup>, Anne-Laure Nicoulaz<sup>2</sup>, Cathrin Brisken<sup>2</sup>, Maryse Fiche<sup>12</sup>,  
Mauro Delorenzi<sup>1,2</sup> and Richard Iggo<sup>\*,2</sup>



Oncogene (2006) 25, 3994–4008

© 2006 Nature Publishing Group All rights reserved 0950-9232/06 \$30.00

[www.nature.com/onc](http://www.nature.com/onc)

### ONCOGENOMICS

## An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen

AS Doane<sup>1</sup>, M Danso<sup>2</sup>, P Lal<sup>1</sup>, M Donaton<sup>1</sup>, L Zhang<sup>1</sup>, C Hudis<sup>2</sup> and WL Gerald<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA and <sup>2</sup>Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

## Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis

Pierre Farmer<sup>1,2</sup>, Herve Bonnefoi<sup>3,4,5</sup>, Veronique Becette<sup>6</sup>, Michele Tubiana-Hulin<sup>6</sup>,  
Pierre Fumoleau<sup>7</sup>, Denis Larsimont<sup>8</sup>, Gaetan MacGrogan<sup>9</sup>, Jonas Bergh<sup>10</sup>, David Cameron<sup>11</sup>,  
Darlene Goldstein<sup>1,2</sup>, Stephan Duss<sup>2</sup>, Anne-Laure Nicoulaz<sup>2</sup>, Cathrin Brisken<sup>2</sup>, Maryse Fiche<sup>12</sup>,  
Mauro Delorenzi<sup>1,2</sup> and Richard Iggo<sup>\*,\*2</sup>

étude microarray (U133A Affy) sur 49 LABC

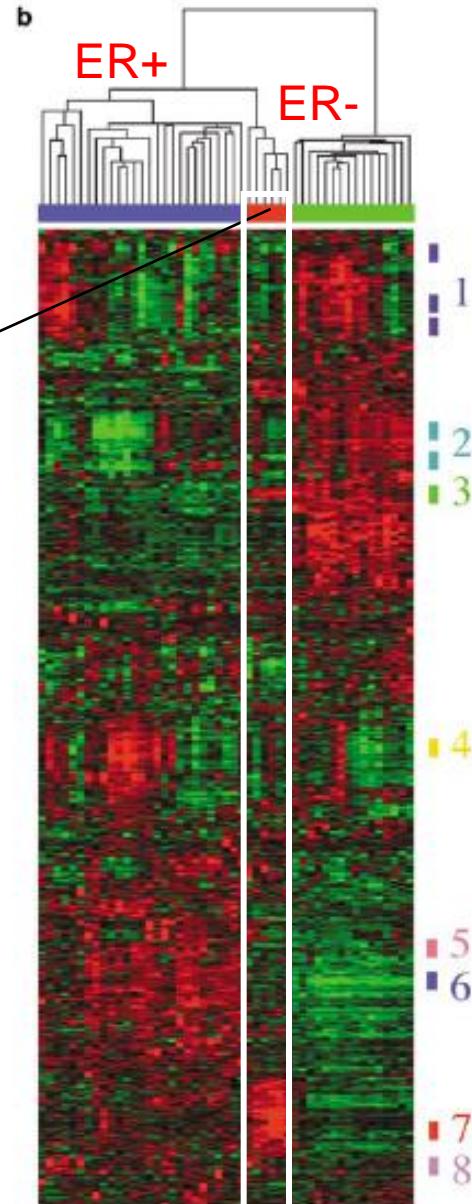
Tumeurs AR+/ ER-: 6!

signalisation AR activée, ER inactive ou faible,  
amplification HER2 + fréquente

caractéristiques apocrines : cytoplasme éosinophile,  
nucléoles proéminents

➔ recherche de ce profil transcriptomique dans 4 autres  
études microarrays publiés (320 tumeurs):

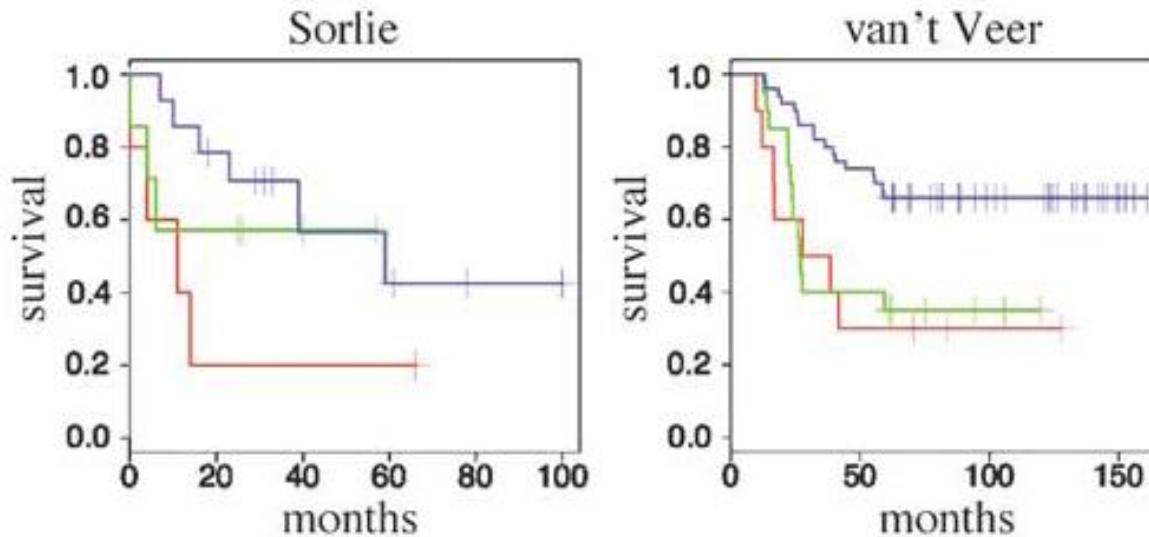
34 retrouvés (10,6%)



## Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis

Pierre Farmer<sup>1,2</sup>, Herve Bonnefoi<sup>3,4,5</sup>, Veronique Becette<sup>6</sup>, Michele Tubiana-Hulin<sup>6</sup>,  
Pierre Fumoleau<sup>7</sup>, Denis Larsimont<sup>8</sup>, Gaetan MacGrogan<sup>9</sup>, Jonas Bergh<sup>10</sup>, David Cameron<sup>11</sup>,  
Darlene Goldstein<sup>1,2</sup>, Stephan Duss<sup>2</sup>, Anne-Laure Nicoulaz<sup>2</sup>, Cathrin Brisken<sup>2</sup>, Maryse Fiche<sup>12</sup>,  
Mauro Delorenzi<sup>1,2</sup> and Richard Iggo<sup>\*2</sup>

### → données de survie dans ces études:



luminales  
basales  
apocrines

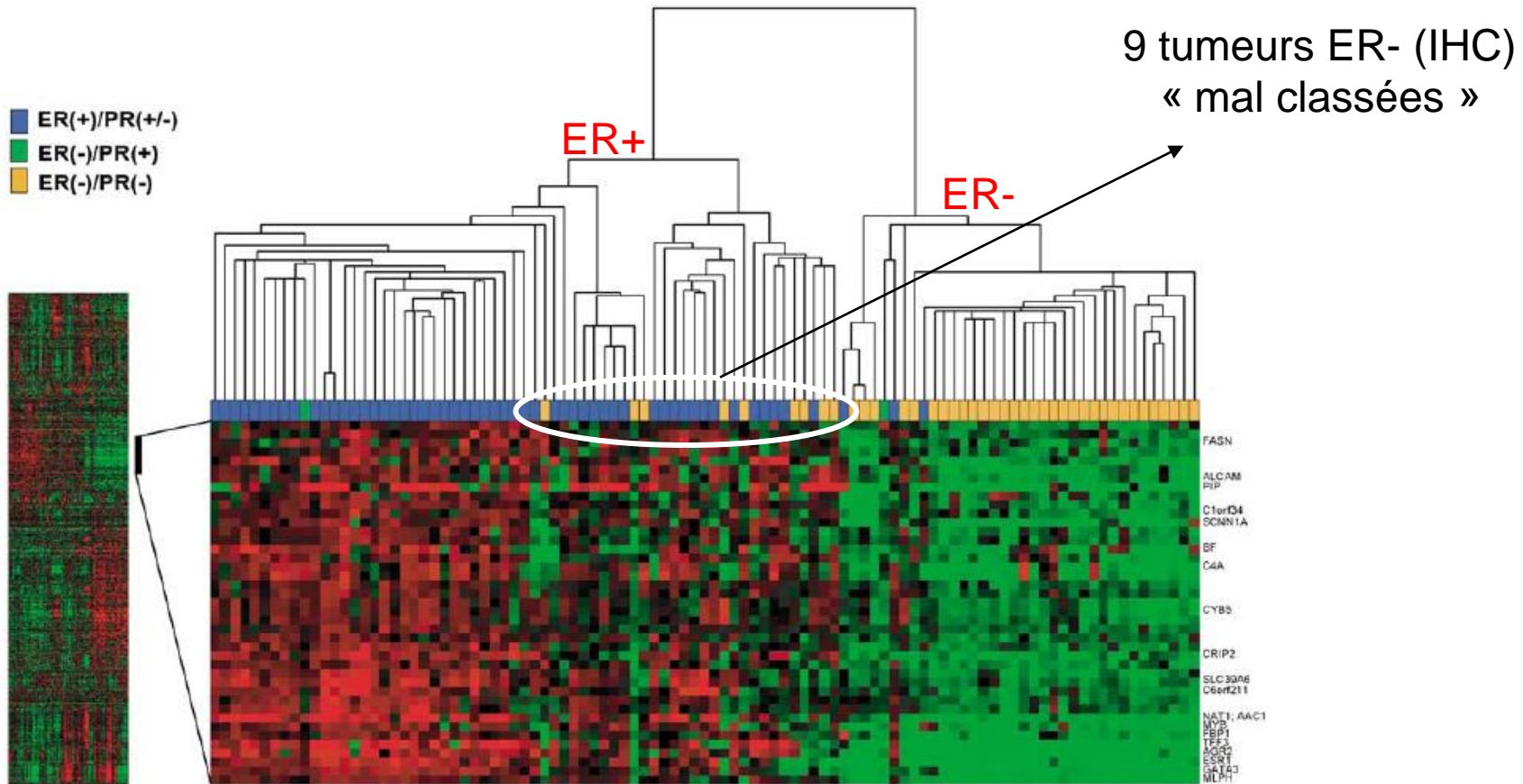
### → surexpression de gènes relevantes:

UGT2B28: enz du catabolisme des E et A

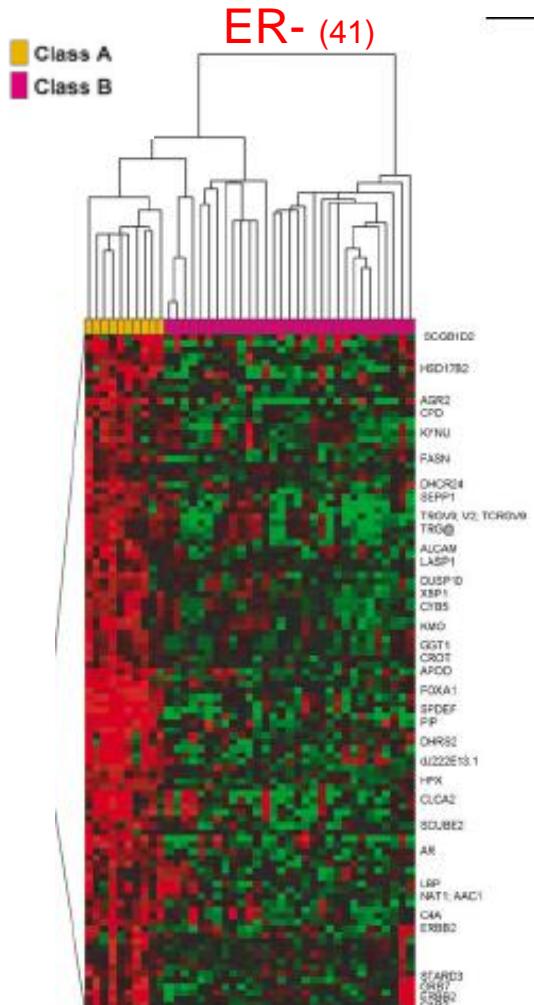
SPDEF: facteur coopérant avec AR, régulé par AR

également EGFR, FGFR4, gènes du métabolisme lipidique

## ONCOGENOMICS

**An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen**AS Doane<sup>1</sup>, M Danso<sup>2</sup>, P Lal<sup>1</sup>, M Donaton<sup>1</sup>, L Zhang<sup>1</sup>, C Hudis<sup>2</sup> and WL Gerald<sup>1</sup>**étude microarray (U133A Affy) sur 99 tumeurs**

## ONCOGENOMICS

**An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen**AS Doane<sup>1</sup>, M Danso<sup>2</sup>, P Lal<sup>1</sup>, M Donaton<sup>1</sup>, L Zhang<sup>1</sup>, C Hudis<sup>2</sup> and WL Gerald<sup>1</sup>

## → class A:

- tumeurs intermédiaires entre ER+ et ER-
- morphologie apocrine (70% v 21%)

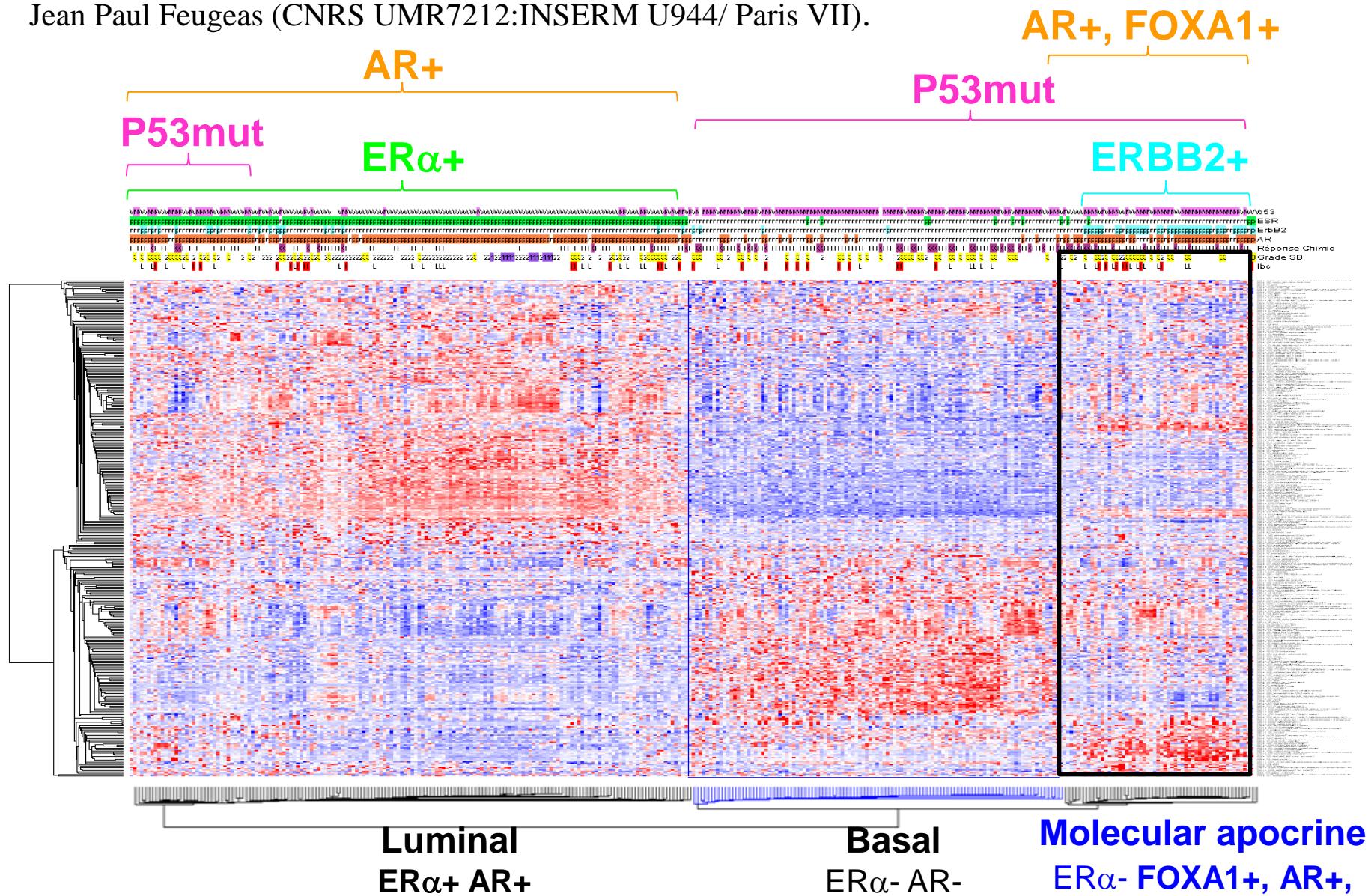
## → Discrimination de A

- en IHC à l'aide de : ER, PR, SPDEF, ALCAM
- en transcription: AR, CYB5, FOXA1, SPDEF, APOD, HER2

# Nos données de transcriptomique

Analyse du transcriptome: 400 tumeurs (MDA, Jules Bordet, IGR, SLS),

Jean Paul Feugeas (CNRS UMR7212:INSERM U944/ Paris VII).



# Données françaises publiées

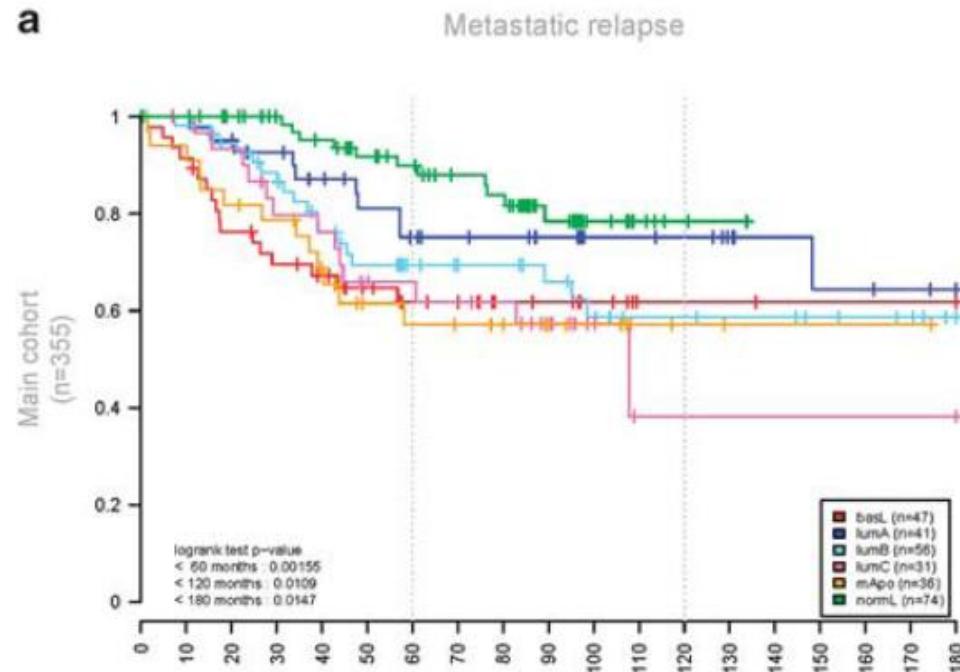
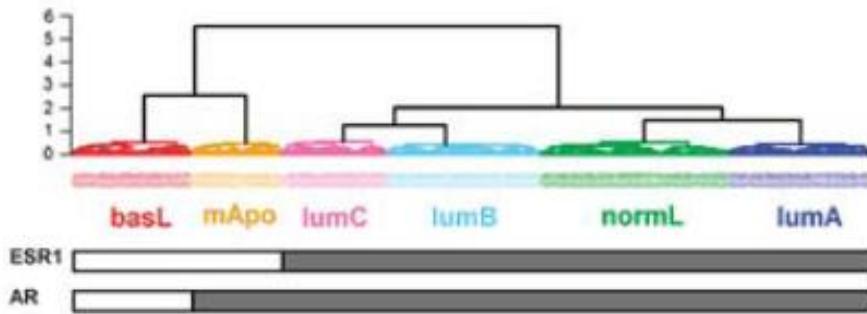
Open

Oncogene (2011) 1–11  
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0950-9232/11  
[www.nature.com/unc](http://www.nature.com/unc)

ONCOGENOMICS

## A refined molecular taxonomy of breast cancer

M Guedj<sup>1,15</sup>, L Marisa<sup>1,15</sup>, A de Reynies<sup>1,15</sup>, B Orsetti<sup>2,3</sup>, R Schiappa<sup>1</sup>, F Bibeau<sup>4</sup>, G MacGrogan<sup>5</sup>, F Lerebours<sup>6</sup>, P Finetti<sup>7</sup>, M Longy<sup>5</sup>, P Bertheau<sup>8</sup>, F Bertrand<sup>6</sup>, F Bonnet<sup>5</sup>, AL Martin<sup>9</sup>, JP Feugeas<sup>10,11,12</sup>, I Bièche<sup>6</sup>, J Lehmann-Che<sup>10,11,12</sup>, R Lidereau<sup>6</sup>, D Birnbaum<sup>7</sup>, F Bertucci<sup>7</sup>, H de Thé<sup>10,11,12,15</sup> and C Theillet<sup>2,13,14,15</sup>



# Les tumeurs apocrines moléculaires du sein

## Tumeurs pouvant se définir, pour l'instant :

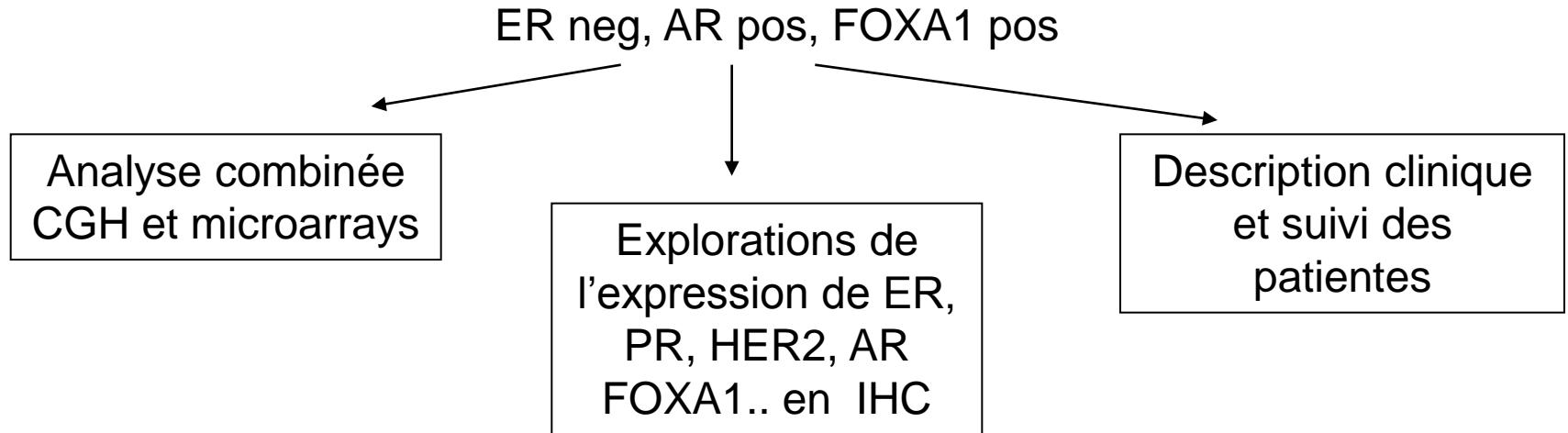
- par leur profil moléculaire complexe → analyses microarrays
- par une « signature » en Q RT-PCR → expression de certains gènes majeurs (ER-, AR+, FOXA1+)

## Quelles questions nous sommes nous posées ? :

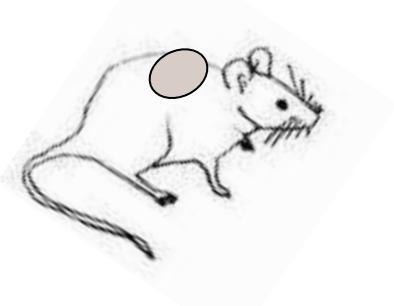
- Quelles anomalies génétiques rendent compte de ce profil d'expression particulier?
- Existe-t-il un profil immunohistochimique qui discrimine ce sous groupe?
- Quelle est la présentation clinique de ce sous groupe?
- Peut-on envisager une thérapeutique ciblée pour ce sous groupe?

# Le schéma de l'étude

## I/ Sélection de tumeurs apocrines moléculaires sur la base de la signature moléculaire (q RT-PCR) en rétrospectif entre 1995 et 2008



## 2/ Évaluer l'efficacité anti tumorale de drogues candidates *in vitro* et *in vivo*



- Analyse *in vitro* de 4 lignées apocrines → A. Dumay (CNRS UMR7212/INSERM U944/ ParisVII)
- Analyse *in vivo* de xénogreffes de tumeurs apocrines moléculaires humaines chez la souris → modèles pré cliniques

# I/ Analyse immunohistochimique (1)

**Question: peut-on trouver une signature simple d'IHC?**

Réalisation en IHC :

ER (6F11)

PR

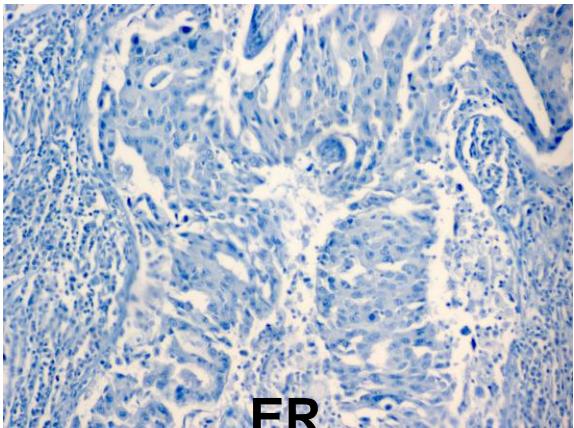
HER2 (CB11) +/- SISH et/ou Q RT-PCR

AR (441 DAKO )

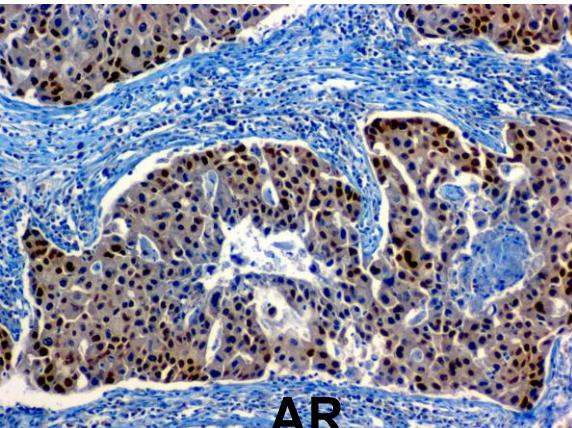
FoxA1 (2F83 ABCAM )

CK5-6, CK17, EGFR, GCDFP15

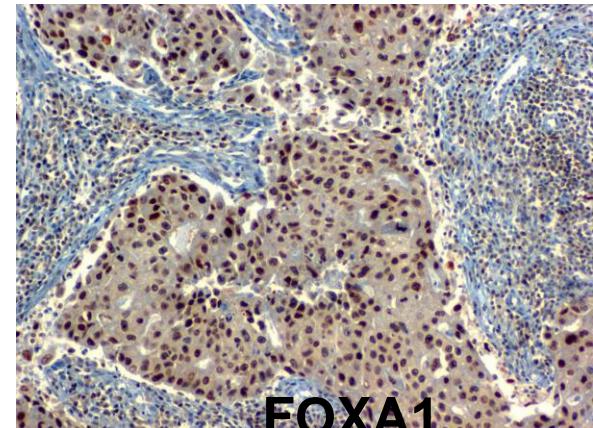
-Sur 58 apocrines (ER-, AR+, FOXA1+) et 16 basaux



ER



AR



FOXA1

# I/ Analyse immunohistochimique (2)

58 Apocrines

	ER	AR	FOXA1	HER2
Pos	4	33 56.9%	52 89.6%	39 67,2%
Neg	54 93%	24	6	19
na	0	1	0	0

ER-, FOXA1+ → 48/59 (81,4%)

ER-, FOXA1+, AR+ → 31/57 (54.4%)

la population apocrine est imparfaitement identifiée par ces 3 analyses immunohistochimiques

16 Basaux

	ER	AR	FOXA1	HER2
Pos	0	1	6	1
Neg	15 100%	13 93%	9 60%	15 94%
na	0	2	1	0

ER-, FOXA1+ → 6/15 (40%)

ER-, FOXA1+, AR+ → 1/14 (7%)

 Dissociation entre absence d'expression de AR en IHC et surexpression en Q RT-PCR, à explorer  
Prudence quant à l'analyse de la littérature , AR + en IHC

## II/ Description clinique des patientes

- Analyse rétrospective
- 58 patientes traitées à Saint Louis
- Entre 1995 et 2008
- Signature transcriptionnelle (RT-PCR) =
  - *ER* -
  - *AR* +
  - *FOXA1* +
- 1ère description clinique de ce sous-type de cancer du sein  
≠ Tumeurs apocrines morphologiques

=> Objectif : décrire leur présentation clinique et leur évolution

## Caractéristiques cliniques

<b>Age au diagnostic (ans)</b>	54	(32-86)
<b>Antécédent familial de KS</b>	16	27.6 %
<b>Présentation du diagnostic</b>		
Métastase synchrone	3	5.2 %
Cancer inflammatoire	5	8.6 %
Antécédent cancer personnel (homo/controlatéral)	5	8.6 %
<b>Statut ménopausique</b>		
Non ménopausées	26	44.8 %
Ménopausées	32	55.2 %

# Caractéristiques tumorales

<b>Taille tumorale clinique</b>		
T0, T1	11	19 %
T2, T3 et T4	47	81 %
<b>Envahissement ganglionnaire</b>		
N0	31	53.4 %
N1, N2, N3	27	46.6 %
<b>Caractéristiques radiologiques</b>		
Image à la mammographie	44	75.9 %
Image à l'échographie	36	62.1 %
Microcalcifications	27	46.6 %

- Majoritairement des tumeurs localement avancées
- Envahissement ganglionnaire fréquent
- Pas de spécificité radiologique...

# Caractéristiques histologiques

Type histologique CCI		
Maladie de paget	4	
Apocrine	4	
Infexion épidermoïde	1	
Composante In Situ		
Oui	44	75.9 %
Non	14	24.1 %
Grade SBR		
2	15	25.9 %
3	43	74.1 %
Emboles lymphatiques		
Oui	28	48.3 %
Non	30	51.7 %
Atteinte ganglionnaire (n=41)		
0	18	31 %
1 à 3	9	15.5 %
≥ 4	14	24.1 %

- Seules 4 tumeurs sont de type histologique « Apocrine »
- Facteurs de mauvais pronostic
  - Majoritairement SBR 3 (absence de SBR 1)
  - Presque 50 % avec emboles lymphatiques
  - 56 % avec atteintes ganglionnaires

# Caractéristiques Immunohistochimiques

<b>Statut ER</b>		
Négatif	54	93.1 %
Positif	4	6.9 %

<b>Statut PR</b>		
Négatif	56	96.6 %
Positif	2	3.4 %

<b>Surexpression HER2</b>		
Oui	39	67.2 %
Non	19	32.8 %

<b>RA (N10 %)</b>		
Négative	24	41.4 %
Positive	33	56.9 %

<b>FoxA1 (N10%)</b>		
Négative	6	10.3 %
Positive	52	89.7 %

<b>GCDFP-15</b>		
Négative	25	43.1%
Positive	33	56.9 %

<b>CK 5/6</b>		
Négative	51	87.9 %
Positive	6	10.3 %

<b>CK 17</b>		
Négative	54	93.1 %
Positive	3	5.2 %

<b>EGFR (5%)</b>		
négative	40	69 %
Positive	17	29.3 %

- En routine : Majorité est PR-, ER -, HER2+
- Plus spécifique : Majorité est AR + , FoxA1 +, GCDFP-15 +

- Distinction entre les tumeurs apocrines moléculaires et les **Basaux** : CK5/6 +, CK17 + et EGFR +

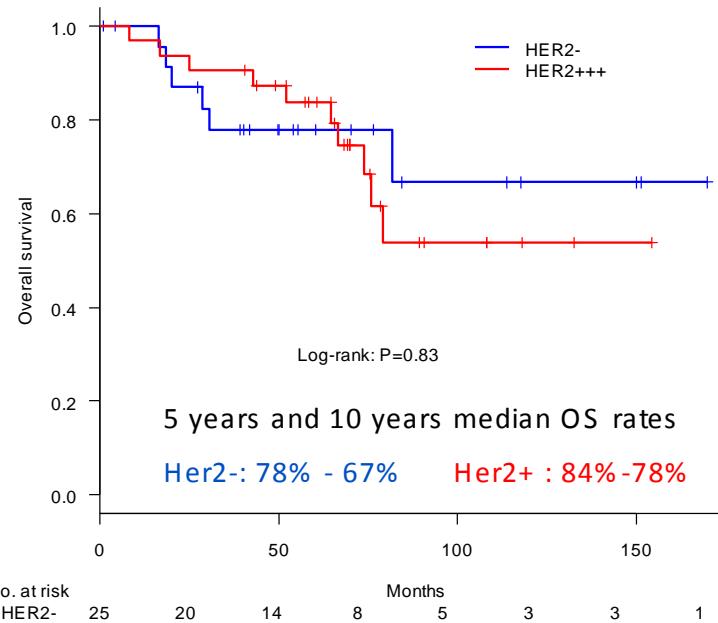
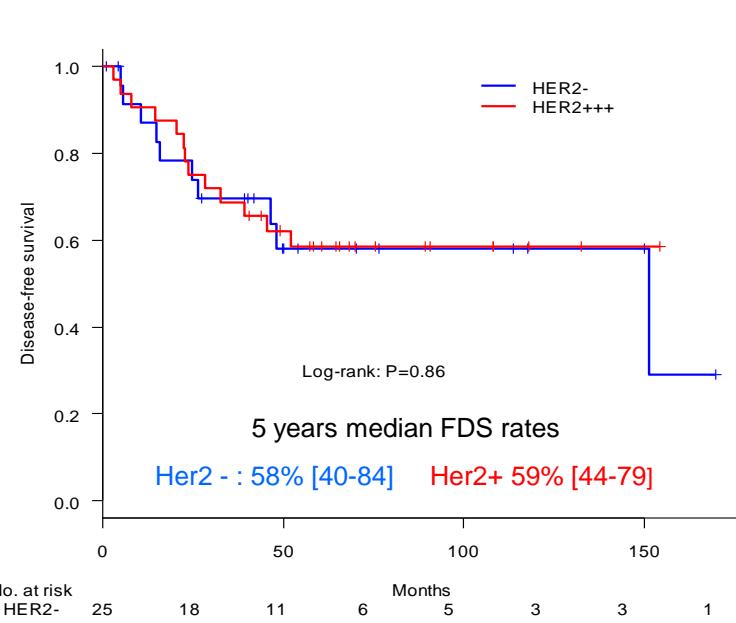
# Traitements

<b>Chirurgie</b>		
Tumorectomie	18	31 %
Mastectomie	39	67.2 %
Absence de chirurgie	1	1.7 %
<b>Chimiothérapie</b>		
Néoadjuvante	17	29.3 %
Adjuvante	43	74.1 %
Non	8	13.8 %
<b>Hormonothérapie</b>		
Oui	11	19 %
Non	47	81 %
<b>Radiothérapie</b>		
Oui	41	70.7 %
Non	17	29.3 %
<b>Trastuzumab</b>		
Oui	16	27.6 %
Non	42	72.4 %

## Traitements hétérogènes

- Majorité : chirurgie radicale
- Seul 13 % n'a pas reçu de chimio
- 20 % ont reçu une hormonothérapie : Probable discordance des techniques (IHC, ligand, moléculaire)

# Survie sans récidive et survie globale selon le profil HER2

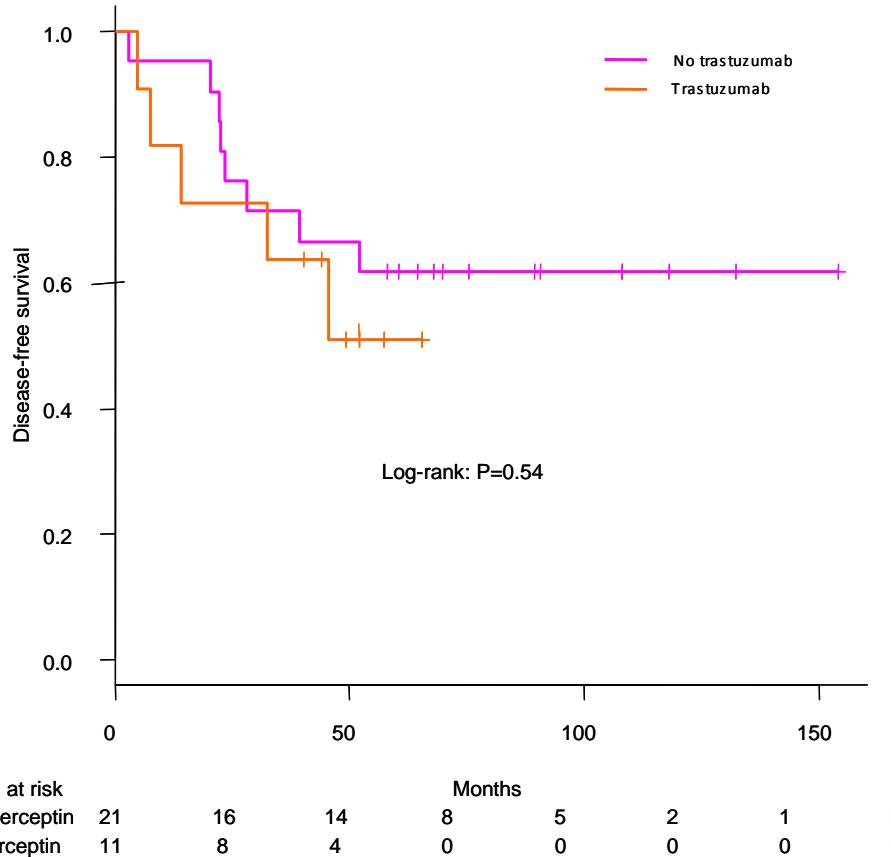


33 événements après 70 mois de suivi

- Récidive locale **n=8**      - Cancer contralatéral **n=3**      - Métastase **n=22** (**dont** Décès **n=18**)

- Pas de différence significative ( $p=0,86$  et  $p=0,83$ ) : HER2 ne serait pas un facteur pronostic dans cette population
- Mauvais taux de survie sans récidive et survie globale (forts taux de récidives et de décès)

## Survie sans récidive chez les HER2+++ avec ou sans Herceptine



Pas de différence significative avec ou sans Trastuzumab chez les patientes HER 2+ (p=0,54) ??

# Conclusion

- 1ere description clinique dans ce sous-type de cancer du sein
- Peu de spécificité sur le plan démographique dans cette population
- MAIS... **phénotype plus agressif :**
  - Grosses tumeurs
  - Facteurs de mauvais pronostic  
( Grades 2 ou 3, 50% embols, 50% N+)
  - Mauvaise survie sans récidive et survie globale  
( malgré les traitements variés)

## LIMITES

- Étude Rétrospective
- Traitement hétérogène pour la population
- Absence de série contrôle

## PERSPECTIVE

Utilisation de nouvelles thérapeutiques : Anti-Androgènes

# Options thérapeutiques

## Rationnel de AR dans le sein

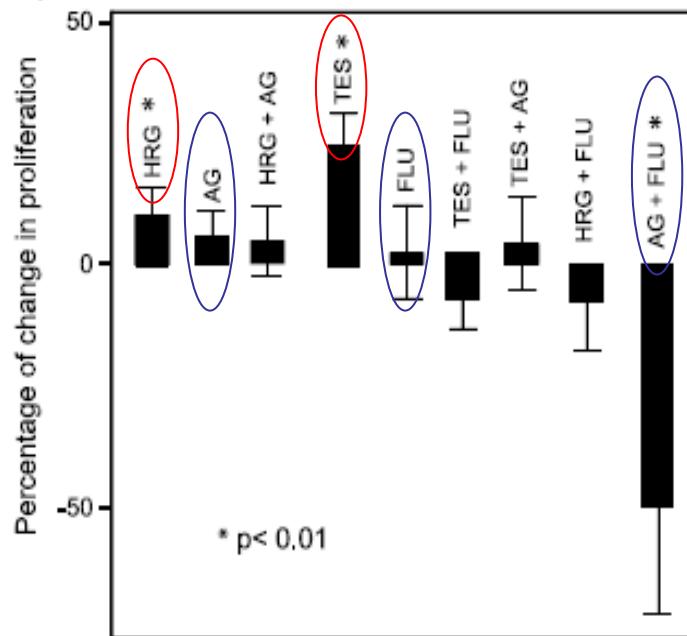
- 70,7% d'expression AR dans K sein métastatique (Schipplinger, 2006)
- 72.9% d'expression AR dans K sein non métastatique (Park 2010)
- AR très fortement corrélé à ER et PR
  - ➔ meilleure survie, petite taille de tumeur, bas grade (Park 2010)
- mais AR est également exprimé dans un sous groupe de tumeurs ER-:
  - ➔ 50% des ER- sont AR+, fortement corrélé à HER2 (Agoff 2003, Park 2010)
  - ➔ 35% des TN sont AR+ (Park 2010)

**AR semble une cible thérapeutique intéressante dans les TN actuellement sans option thérapeutique ciblée**

# Options thérapeutiques: les données *in vitro*

Sur lignée apocrine moléculaire MDA MB 453 (Doane 2006, Naderi, 2008)

- ☛ Ne pousse pas sous E2 → indép de ER
- ☛ AR est le seul RN différentiellement surexprimé: pousse sous A synthétique, inhibé par flutamide (non influencé par tamox)
- ☛ Signalisation croisée entre AR et HER2
- ☛ Analyse de la prolifération selon traitement
  - ☛ Inhib AR: flutamide
  - ☛ Inhib HER2: AG 825
  - ☛ Combinaison des 2



# Options thérapeutiques:en clinique

## *Essai clinique de phase II aux USA*

- **Bicalutamide = Anti-Androgènes**
- **Cancers du sein métastasés**
- **Mai 2007 – Mars 2011**
- **28 patientes**
- **ADK stade IV, ER -, PR -, AR + (en IHC)**

# Conclusion

## Les tumeurs apocrines moléculaires :

- sont un sous groupe retrouvé de façon robuste
- sont différentes des tumeurs apocrines morphologiques
- ont AR comme cible thérapeutique possible, dans un contexte TN
- mais nécessitent :
  - description clinique approfondie
  - une méthode de screening simple et fiable : transcriptome non utilisable en pratique clinique, signature Q RT-PCR à valider, signature immunohistochimique imparfaite
  - une compréhension globale des voies de signalisation pour des thérapeutiques combinées: anti AR + anti HER2....

# Remerciements

Centre des Maladies  
du sein

Service d'anatomie  
pathologique

Unité d'oncologie moléculaire

Équipe CNRS UMR7212/  
INSERM U944/ Paris VII



# **Apocrine breast carcinomas (morphologically)**

**Definition :** >90% apocrine cells  
account for less than 1% of breast cancers  
GCDFP15 + in almost all cases

**Note :**  
- focal apocrine differentiation is observed in 30% of breast cancers  
- 15-50% of all BC are GCDFP15+

**Clinically :** no difference with other BC (age, prognosis...)

**Immunophenotype :** apocrine cells (benign/malignant) are  
- usually ER- PR-  
- usually GCDFP15+, AR+ (90% of benign, and 70% of malignant), ER beta +