

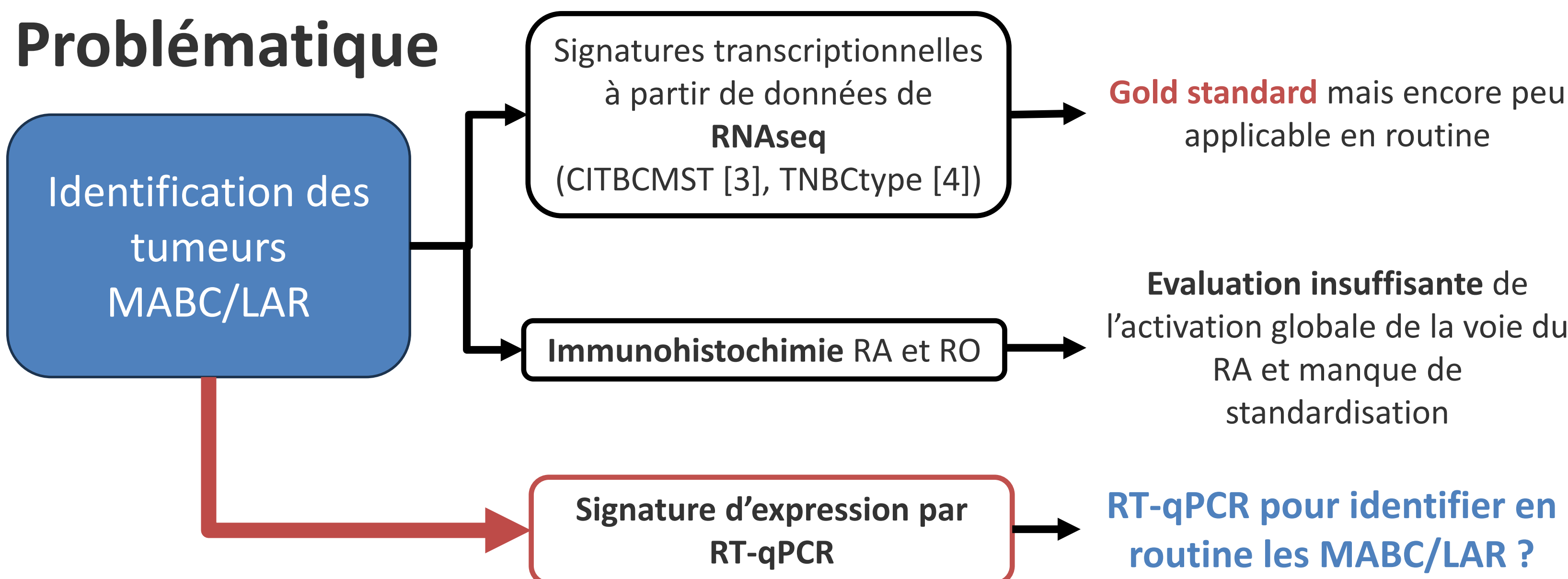
Identification des tumeurs du sein moléculaires apocrines par une signature d'expression

Adrien BORGEL^{1,2}, Catherine MIQUEL^{2,3}, Nozha MHAMDI^{2,3}, Jacqueline LEHMANN-CHE^{1,2}

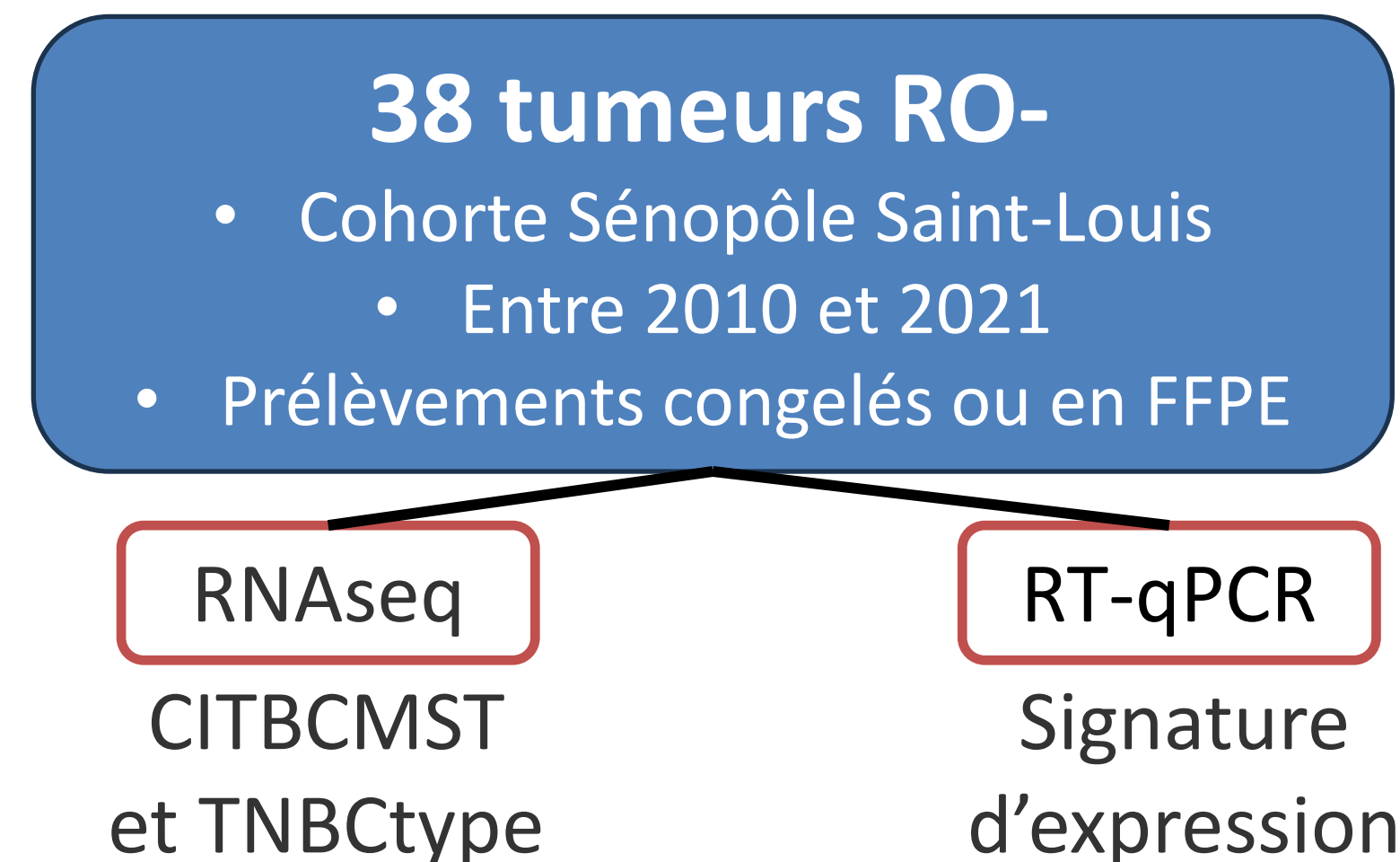
¹Laboratoire d'Oncologie Moléculaire, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris
²UMR976-6 « Physiopathologie des cancers du sein », Institut de Recherche Saint-Louis, Paris
³Laboratoire d'Anatomopathologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris

Contexte : Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme adulte. Depuis les années 2000, les cancers du sein sont classiquement répartis en 4 sous-groupes moléculaires définis par l'étude princeps de transcriptomique de Perou et Sørlie [1-2]. Cependant, cette classification ne cesse d'évoluer et de nouvelles entités sont décrites notamment les cancers du sein **Molecular Apocrine Breast Cancers (MABC)** [3]. Ces tumeurs n'expriment pas le récepteur aux oestrogènes (RO) mais fortement le récepteur aux androgènes (RA) et sont HER2 amplifié ou non, de pronostic défavorable et peu chimiosensibles. Dans la littérature, les tumeurs RO-/RA+ sont souvent regroupées sous le terme **Luminal Androgen Receptor (LAR)** [4], introduit en 2011 par Lehmann BD et al. Ces 2 sous-groupes, **potentiellement superposables**, se caractérisent par une voie de signalisation des androgènes activée et par un enrichissement en altérations activatrices de la voie PI3K/AKT/mTOR. Dans ce contexte, les tumeurs RO-/RA+ sont non éligibles à une hormonothérapie (HT) anti-RO mais pourraient bénéficier d'une HT anti-RA et d'autres thérapies ciblées. Depuis 2013, plusieurs essais cliniques testent des HT anti-RA en monothérapie ou en combinaison (anti-PI3K, immunothérapie...) dans ce sous-groupe, mais avec des résultats encore décevants. Les bénéfices modestes de ces thérapies peuvent être en partie liés à une **mauvaise identification des tumeurs MABC/LAR à l'inclusion**.

Problématique

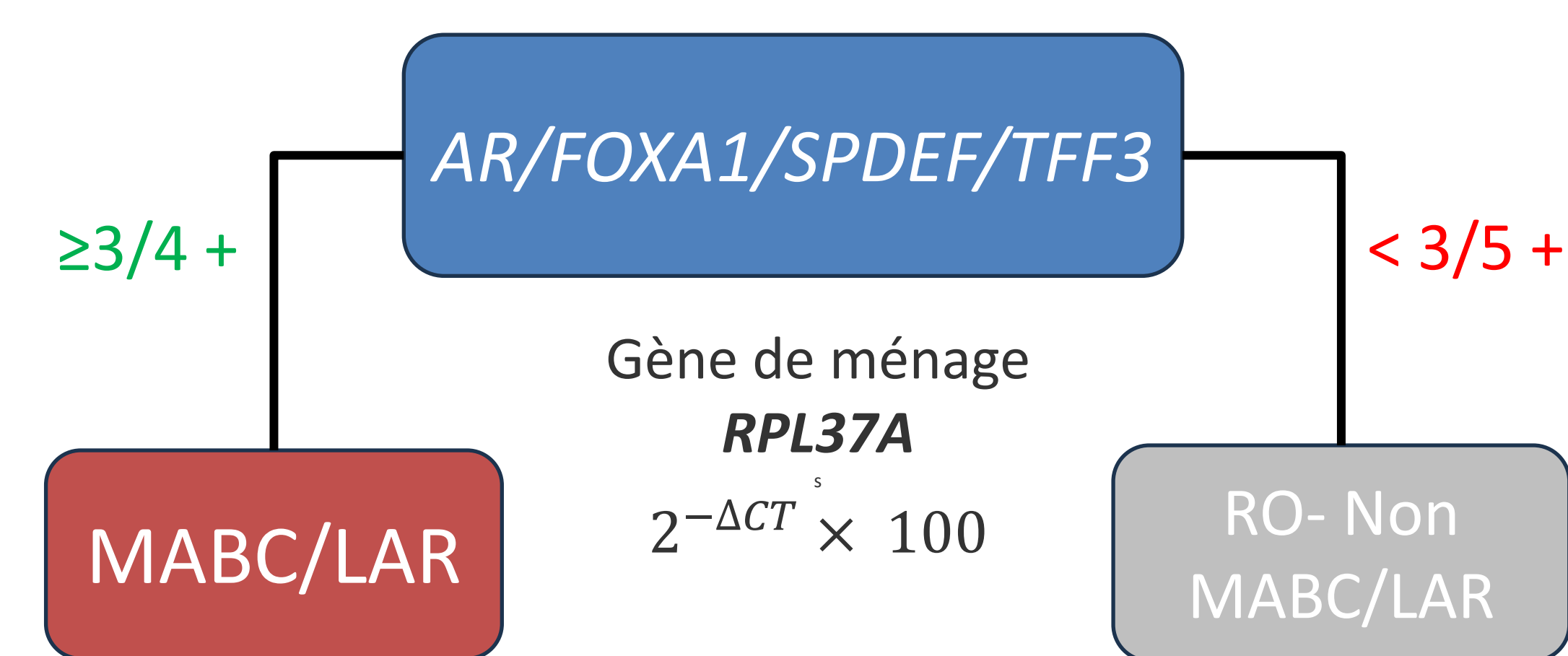


Cohorte



Signature RT-qPCR sur FFPE et comparaison aux signatures transcriptionnelles

Signature



La signature est composée de 4 gènes (*AR*, *FOXA1*, *SPDEF* et *TFF3*). Elle est positive lorsqu'au moins 3 gènes sur 4 sont positifs. Les classifieurs gold standards CITBCMST et TNBctype identifient respectivement 17 MABC sur les 35 tumeurs ER- et 7 LAR sur les 25 ER-/HER2+.

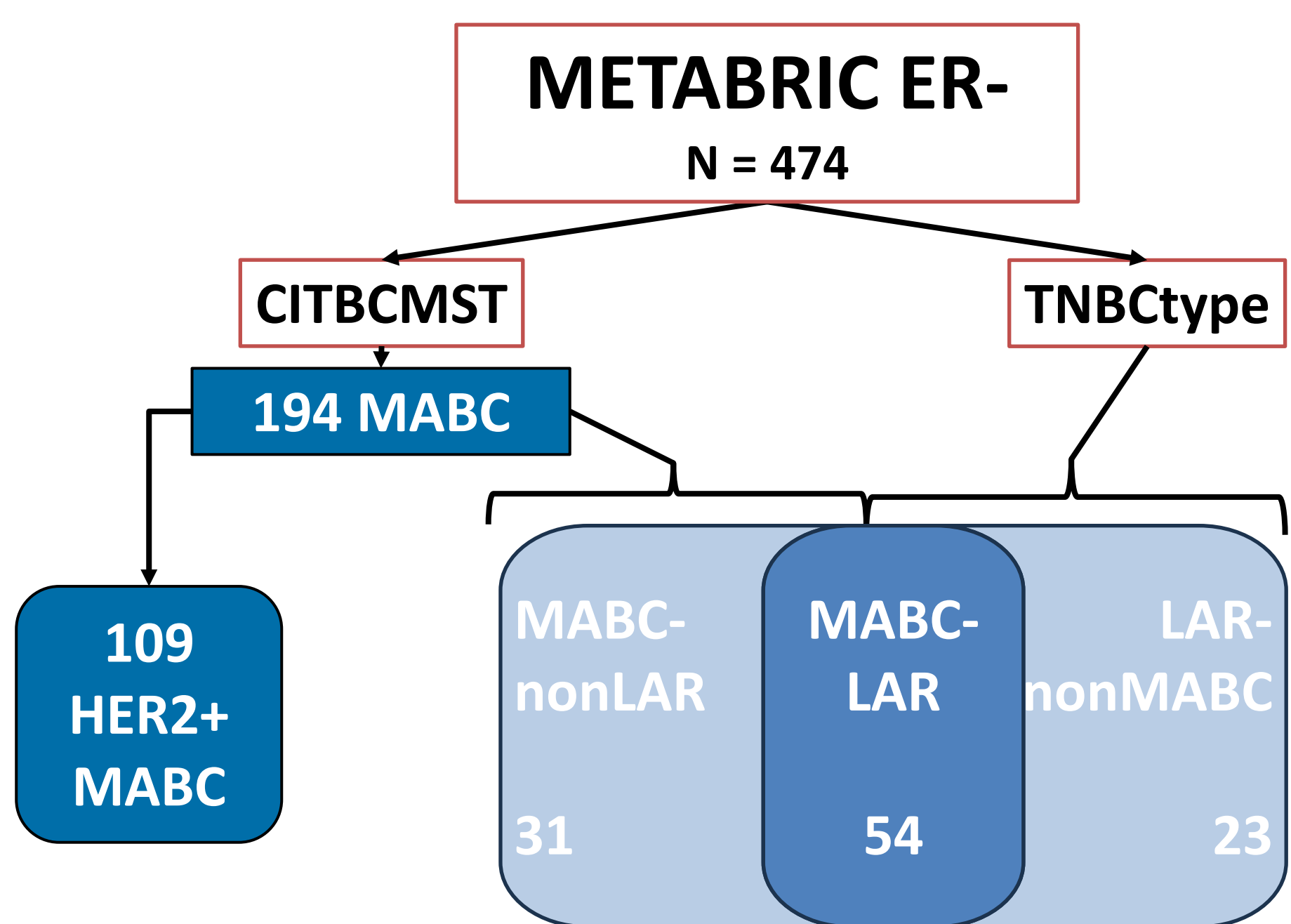
Signature 4G FFPE	RNAseq : CITBCMST			Se 94% Sp 90%
	MABC	Non MABC	Total	
MABC	17	2	19	
Non MABC	1	18	19	
Total	18	20	38	

Signature 4G FFPE	RNAseq : TNBctype			Se 88% Sp 85%
	LAR	Non LAR	Total	
LAR	7	3	10	
Non LAR	1	17	18	
Total	8	20	28	

La signature 4 gènes ne montre pas de différence significative avec les résultats des deux classifieurs gold standards basés sur les données de RNAseq ($p < 0,001$, Chi² test).

La signature 4G FFPE permet une identification des MABC sans avoir recours à un RNAseq

Validation sur les tumeurs ER- de la cohorte METABRIC



Le classifieur CITBCMST identifie 109 MABC-HER2+ et 86 MABC-TN. Le classifieur TNBctype identifie 83 LAR. Parmi ces 83 tumeurs, 54 sont également des MABC.

Les discordances entre les classifieurs CITBCMST et TNBctype sont en grande partie liées à une cellularité tumorale plus faible dans ces tumeurs MABC-nonLAR et LAR-nonMABC.

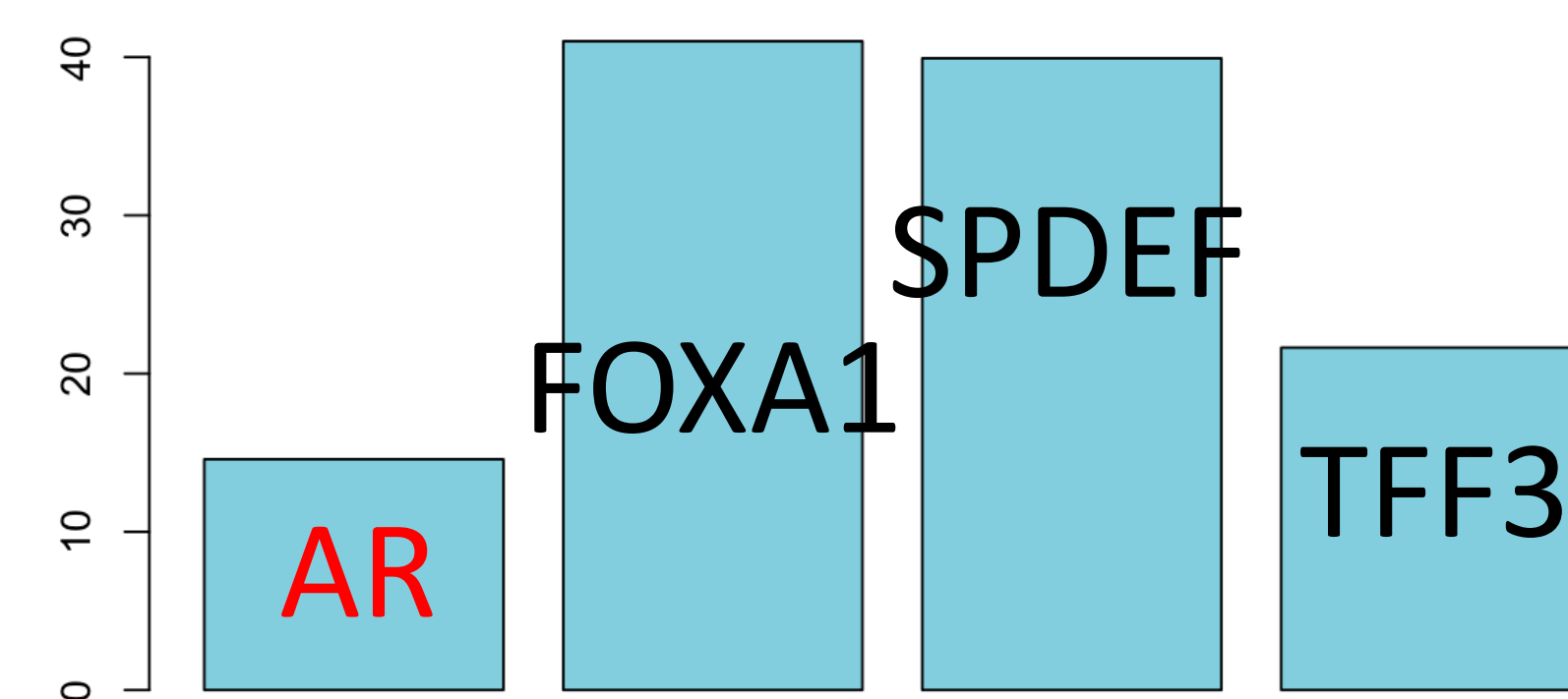
	MABC/LAR	MABC-HER2	ER- Other	MABC-nonLAR	LAR-nonMABC	Total
MABC/LAR	51	109	47	22	15	244
ER- Other	3	0	210	9	8	230
Total	54	109	257	31	23	474

Se 91%
Sp 82%
VPP 81%
VPN 91%

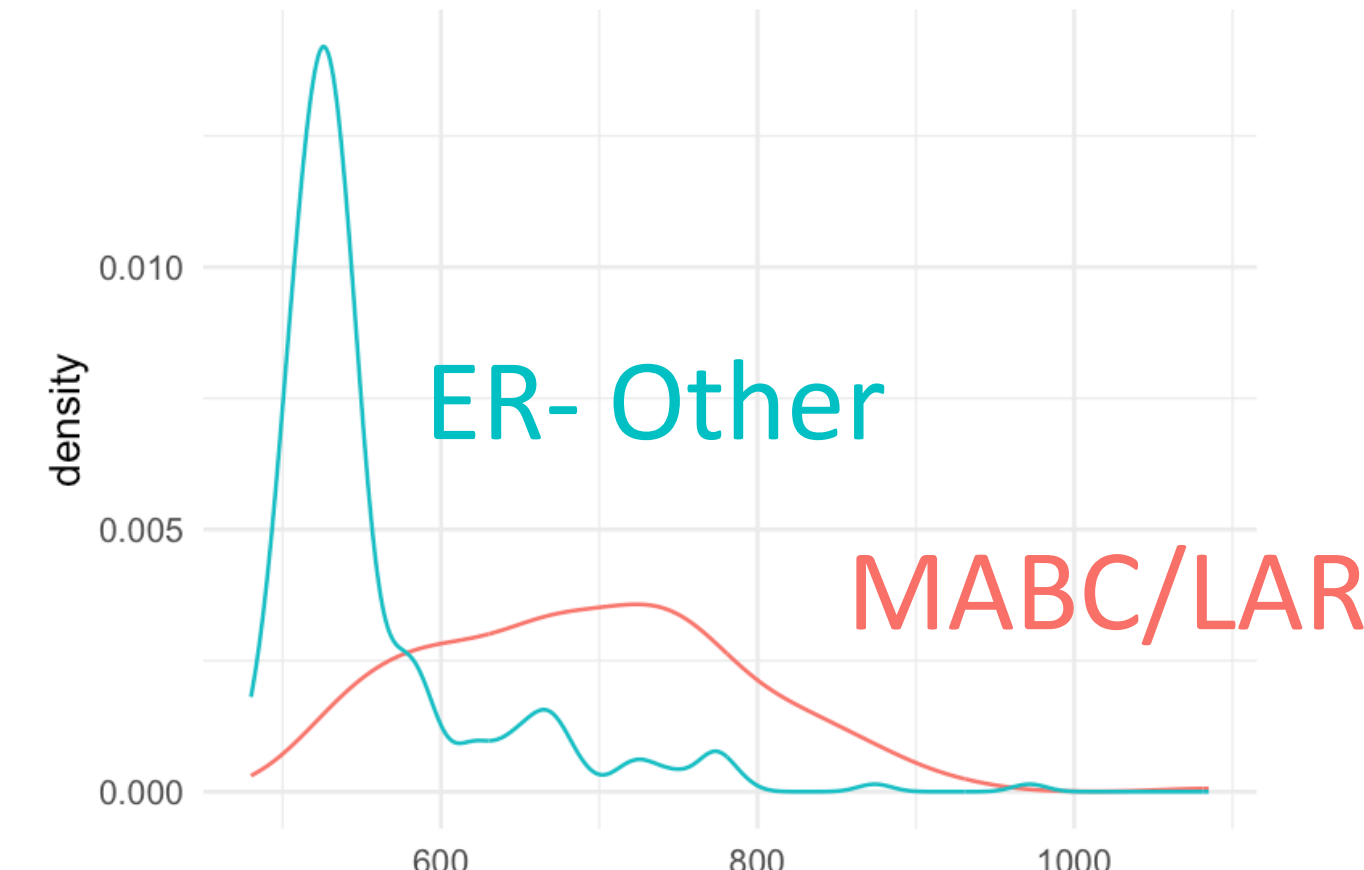
La signature 4G permet de séparer les MABC/LAR des ER- non MABC de la même façon que les classifieurs TNBctype et CITBCMST sur des données de microarray ($p < 0,001$, Chi² test). Ceci valide l'utilisation de nos marqueurs AR, FOXA1, SPDEF et TFF3.

AR: Marqueur des MABC/LAR?

Importance des gènes dans la signature 4G



AR expression repartition



Les tumeurs ER- non MABC/LAR peuvent avoir une expression forte d'AR, rendant ce gène peu spécifique à la détection des MABC/LAR. L'expression d'AR en mRNA et protéique étant fortement corrélées, il s'agit d'un argument supplémentaire pour ne pas identifier les MABC/LAR uniquement sur la base de l'IHC.

La signature 4G en RT-qPCR est une bonne alternative aux classifieurs gold-standards pour lesquels un RNAseq est nécessaire. Le test est performant avec de très bonnes sensibilité et spécificité. Le choix des gènes est robuste comme le démontre la validation de la signature sur données de microarray. Les données de METABRIC montrent que l'IHC AR n'est pas suffisante pour classer correctement une tumeur en MABC/LAR et que cette signature simple à mettre en place pourrait permettre de mieux inclure les patients dans des essais cliniques.

1. C. M. Perou et al., "Molecular portraits of human breast tumours," Nature, 2000
 2. T. Sørlie et al., "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2001
 3. J. Lehmann-Che et al., "Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDFP15," Breast Cancer Res. BCR, 2013
 4. B.D. Lehmann et al., "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies," J. Clin. Invest., 2011