



A03 : Identification des tumeurs du sein moléculaire apocrines par une signature d'expression

Titre

Français : Identification des tumeurs du sein moléculaire apocrines par une signature d'expression
Anglais : Identification of Molecular Apocrine Breast Tumors Using an Expression Signature

Auteurs

A BORGEL (1), J LEHMANN-CHE (1), D OUAHBI (2), C MIQUEL (3), N MHAMDI (3)
(1) Laboratoire d'Oncologie Moléculaire, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010, Paris, France
(2) Cellule Bio-Informatique, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010, Paris, France
(3) Service d'Anatomopathologie, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010, Paris, France

Responsable de la présentation

Nom : Adrien
Prénom : Borgel
Adresse professionnelle : 1 Avenue Claude Vellefaux
Code postal : 75010
Ville : Paris
Pays : France
Newsletter : 0
Inscription PJS : 0

Mots clés

Français : Moléculaire Apocrine, Luminal androgen Receptor, RT-qPCR, signature
Anglais : Moléculaire Apocrine, Luminal androgen Receptor, RT-qPCR, signature

Spécialité

Principale : Biologie

Texte

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. Cependant, cette classification ne cesse d'évoluer et de nouvelles entités sont décrites notamment les cancers du sein Molecular Apocrines Breast Cancers (MABC). Ces tumeurs n'expriment pas le récepteur aux oestrogènes (ER) mais fortement le récepteur aux androgènes (AR) et sont HER2 amplifié ou non, de pronostic défavorable et peu chimiosensibles. Dans la littérature, les tumeurs ER-/AR+ sont souvent regroupées sous le terme Luminal Androgen Receptor (LAR), 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 PIK3/AKT/mTOR. Dans ce contexte, les tumeurs ER-/AR+ sont non éligibles à une hormonothérapie (HT) anti-ER mais pourraient bénéficier d'une HT anti-AR et d'autres thérapies ciblées. Depuis 2013, plusieurs essais cliniques testent des HT anti-AR en monothérapie ou en combinaison (antiPIK3, immunothérapie...) dans ce sous-groupe, mais avec des résultats encore décevants. Les bénéfices modestes de ces thérapies peuvent être en partie liées à une mauvaise identification des tumeurs MABC/LAR à l'inclusion. Leur identification repose essentiellement sur une évaluation de l'expression de ER et AR en immunohistochimie (IHC) ce qui est insuffisant pour apprécier une activation globale de la voie de signalisation d'AR. De plus, la détection d'AR par IHC n'est pas standardisée et les seuils de positivité peuvent varier selon les études. Des outils moléculaires plus performants sont donc nécessaires pour mieux identifier et traiter ces cancers.

Objectifs et méthodes :

Nous avons défini une signature d'expression permettant l'identification des tumeurs MABC/LAR au sein d'une population de tumeurs ER-. Cette signature est adaptée de notre publication initiale et transposée à des tissus fixés et inclus en paraffine (FFPE). Elle consiste en une RT-qPCR de 7 gènes en lien direct avec la voie de signalisation d'AR. Pour cela, nous avons constitué une cohorte de 45 tumeurs ER- pour lesquelles nous disposons des coupes tissulaires congelées et FFPE ainsi que des données de RNAseq.

Résultat et Discussion :

Nous montrons que la signature, définie en congelé, est transposable sur FFPE, rendant son utilisation compatible avec une analyse de routine. Nous avons également simplifié la signature de 7 à 4 gènes : AR, FOXA1, SPDEF et TFF3. Enfin, les données de RNAseq, nous ont permis de corrélérer

la classification par transcriptomique à celle par RT-qPCR à 4 gènes. Nous validons la performance de notre outil moléculaire à discriminer correctement le sous type MABC/LAR en routine. Il est maintenant nécessaire de répéter cette validation sur une cohorte de patientes dans le cadre d'un essai thérapeutique anti AR.