

---

# **BRCA1/2, BRCAness et cancers du sein : le point de vue du pathologiste**

Anne Vincent-Salomon  
Service de Pathologie  
Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique  
UMR 934 INSERM  
Institut Curie, Paris

13eme Biennale Monégasque de Cancérologie  
31-01-2018

# Chronologie de la classification moléculaire des cancers du sein

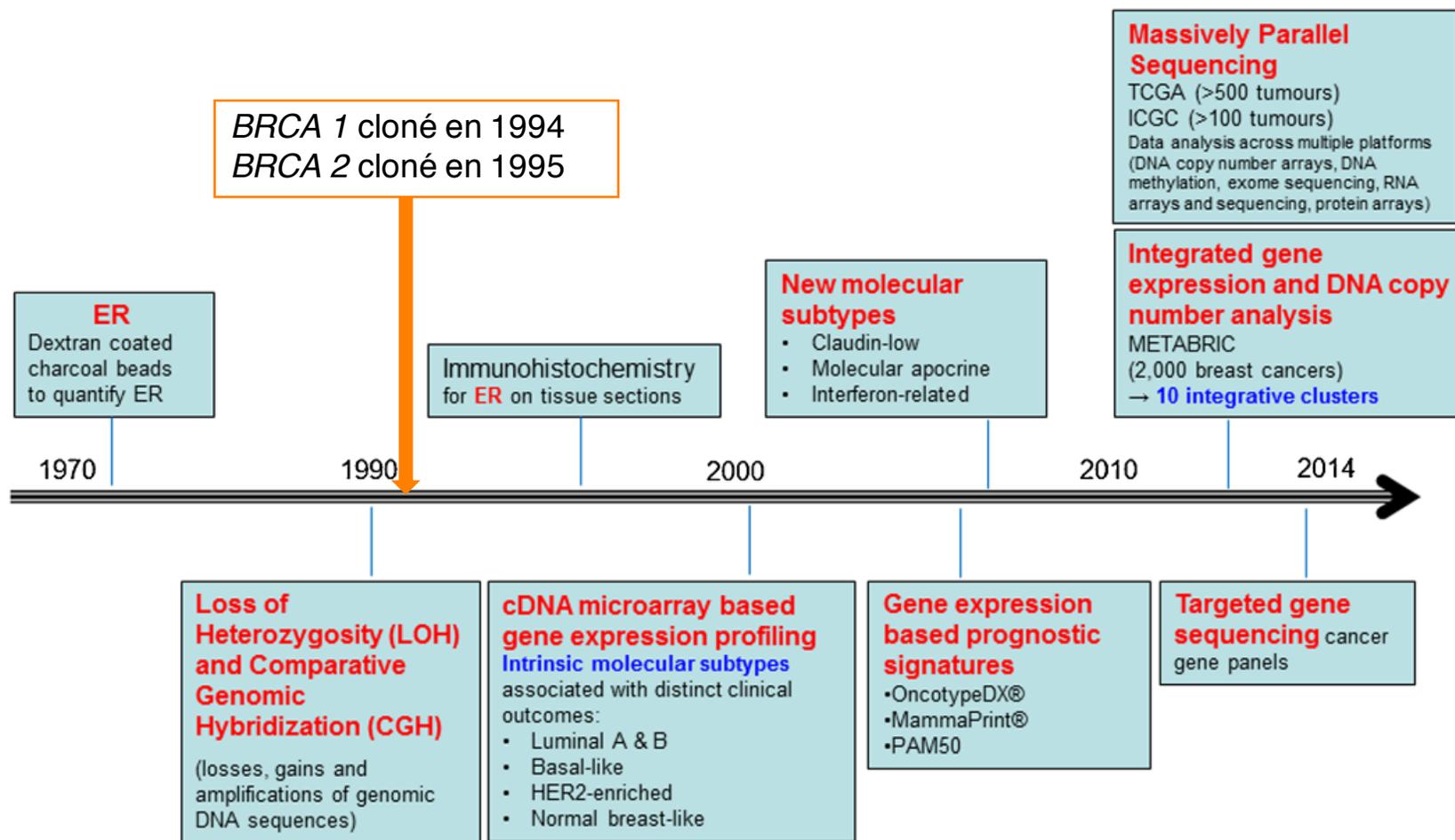


Fig. 2 Time line indicating when some key events occurred in the molecular classification of breast cancer

# Les cancers du sein

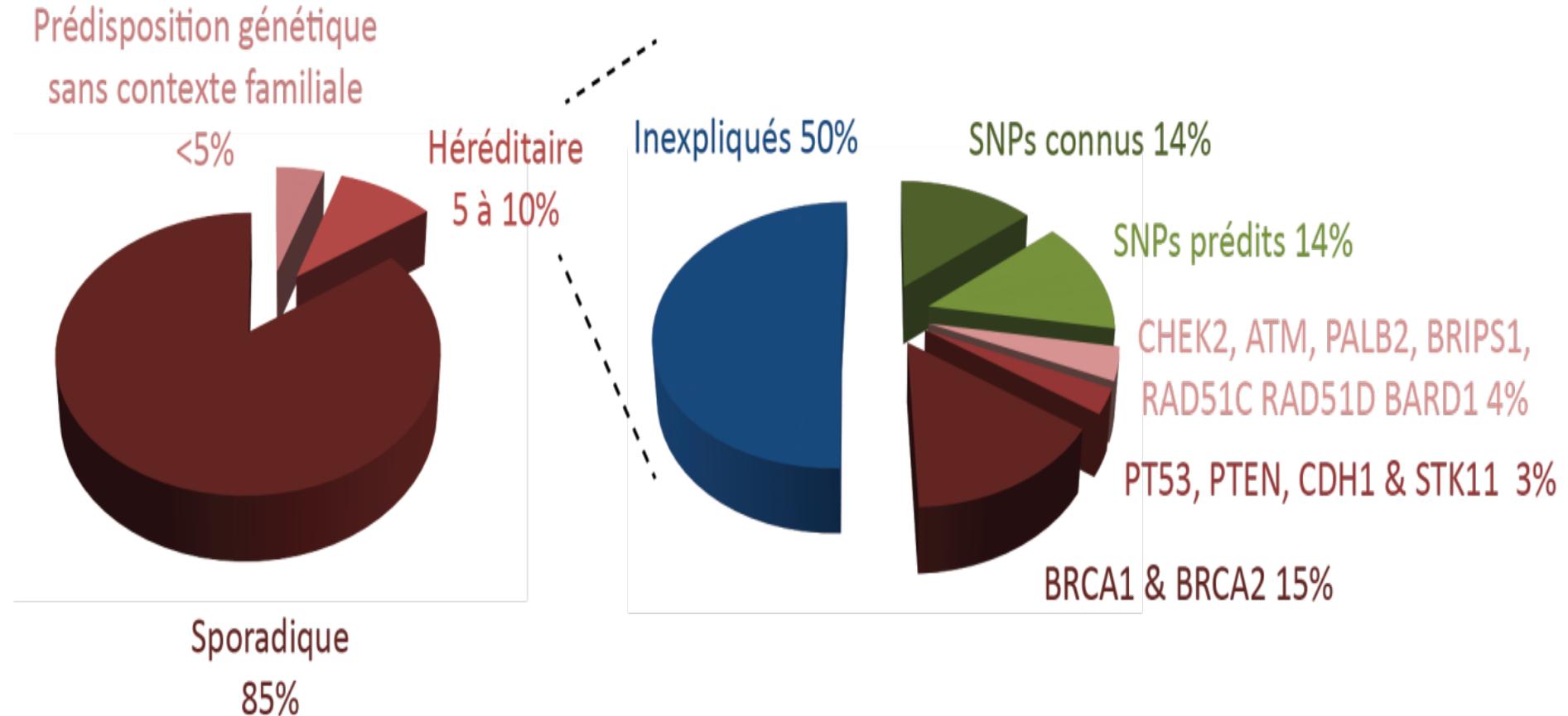
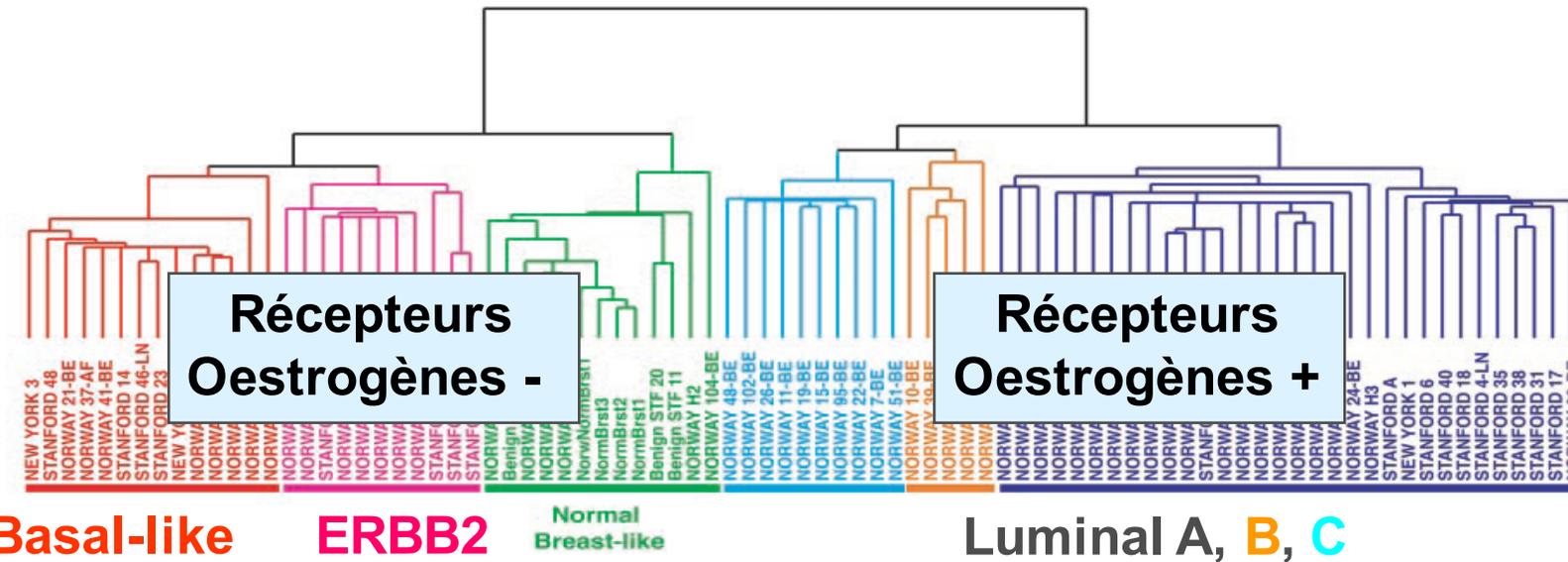
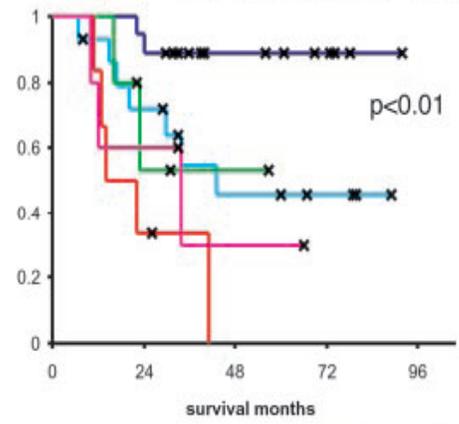


Illustration de la thèse de Sciences de Morgane THION.  
(adapté de (Melchor and Benitez 2013) et (Couch, Nathanson et al. 2014))

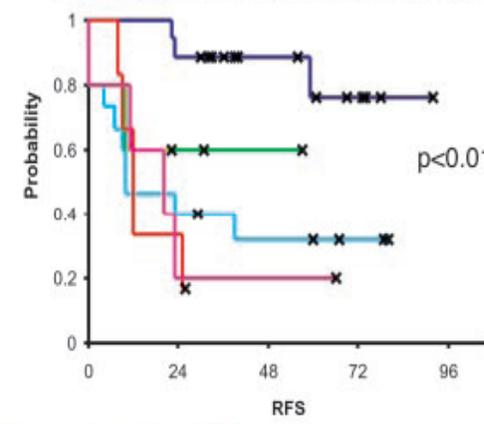
# Classification moléculaire Analyse transcriptomique des carcinomes infiltrants de type non spécifique (canales TNS)



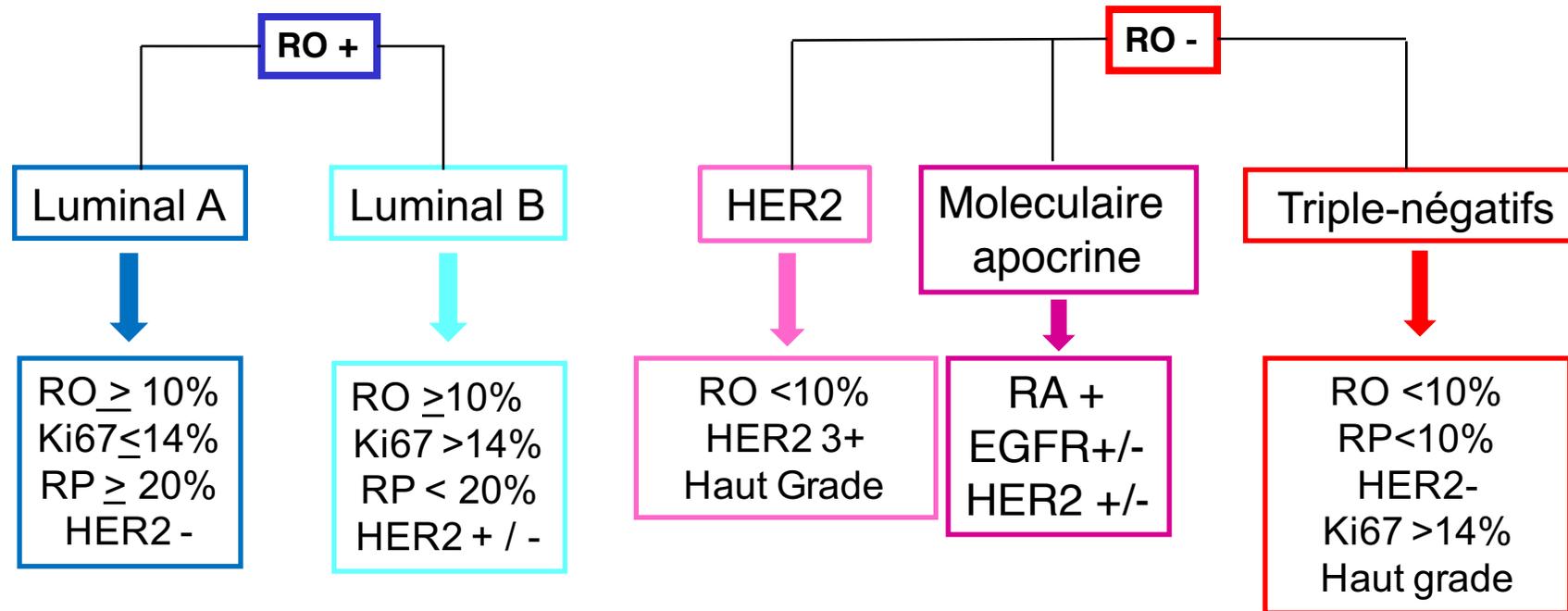
A 5 tumor subtypes (based upon Fig 1)



B 5 tumor subtypes (based upon Fig 1)

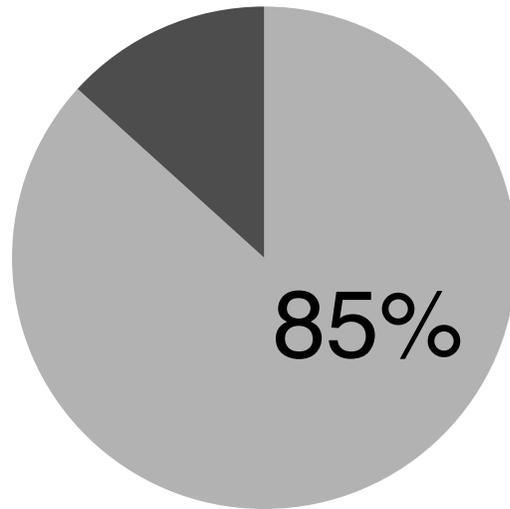


# Classification moléculaire en pratique clinique



→ Fréquences des classes “moléculaires” varient en fonction de la taille et du stade et de l’âge

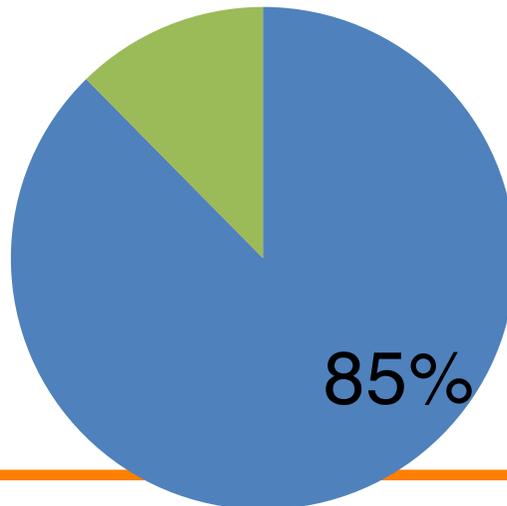
# Histologie des cancers développés chez les patientes mutées *BRCA1*



- infiltrants de type non spécifique
- medullaires

## Histologie :

Tumeurs arrondies  
Bien limitées  
Grade histopronostic III  
Index mitotique élevé  
Stroma riche en lymphocytes



- Triple negatif basal-like
- luminal B grade 3

## Phénotype :

CK5 + EGFR + 70%  
CK8/18 diminuée  
BCL2-  
CCND1-

## Génotype :

Mutations de *TP53* ~ 90%  
Pas (<1%) d'amplification de *HER2*

## Histologie :

- Cancers infiltrants de type non spécifique
- Lobulaires ?

## Phénotype :

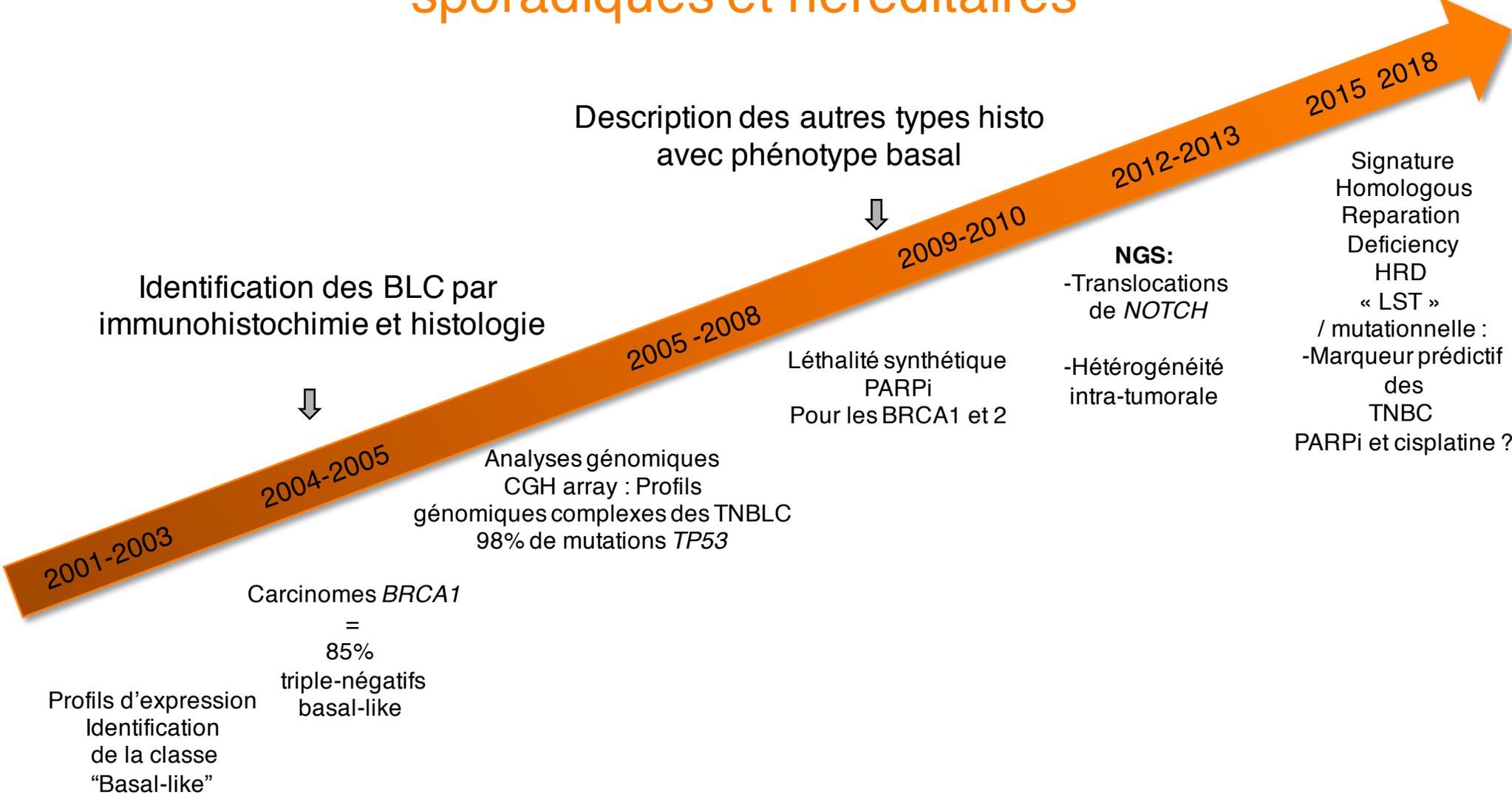
- Luminal B : RH + et grade 3
- HER2 amplifié dans 6 à 7% des cas
- Non basal

# Cancer du sein chez l'homme

- 1) Majorité des cancers du sein de l'homme : LUMINAL B
- 2) Proposer une consultation génétique (contexte *BRCA2*)
- 3) Le « Triple négatif » n'existe pas : penser à une métastase ou un lymphome

Clinicopathologic features	Male breast cancers (n = 59)
Median age at diagnosis (y)	66 (range, 33-88)
Histologic grade <sup>a</sup>	
1	4 (7%)
2	29 (49%)
3	26 (44%)
Median size (cm)	2.0 (range, 0.6-4.7)
Histologic type	
IDC-NST	54 (91%)
IPC	2 (3%)
IMC	1 (2%)
IMuC	1 (2%)
Mixed ductal lobular carcinoma	1 (2%)
ER status	
Negative	0 (0%)
Positive	59 (100%)
PR status	
Negative	7 (12%)
Positive	52 (88%)
HER2 status	
Negative	57 (97%)
Positive	2 (3%)
Ki-67 labeling index	
High ( $\geq 14\%$ )	39 (66%)
Low ( $< 14\%$ )	20 (34%)
Intrinsic subtype <sup>b</sup>	
Luminal A-like	17 (29%)
Luminal B-like	42 (71%)

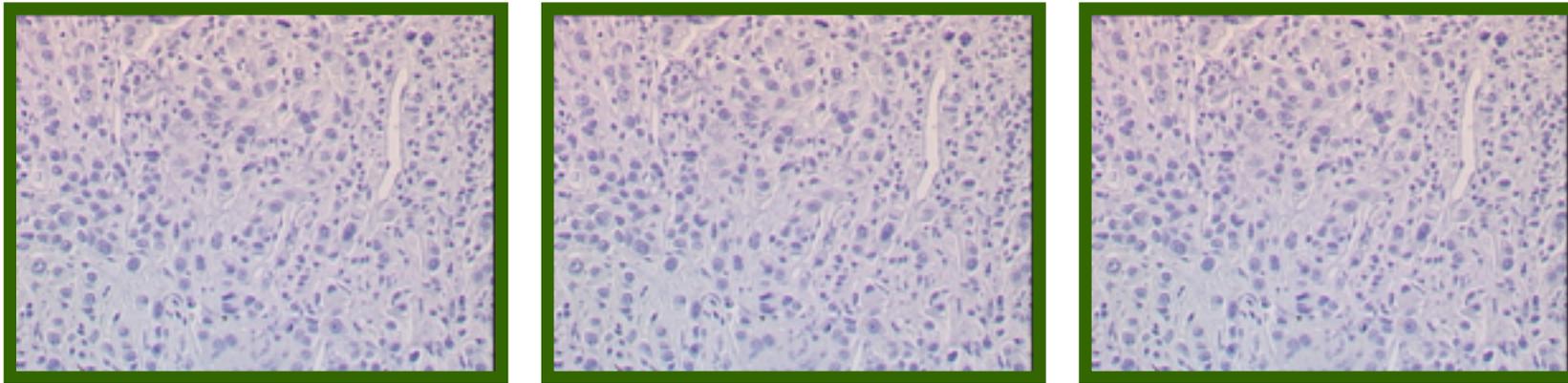
# Carcinomes triples négatifs – basal-like sporadiques et héréditaires



# Carcinomes infiltrants du sein triples négatifs

---

15 à 18% des carcinomes infiltrants



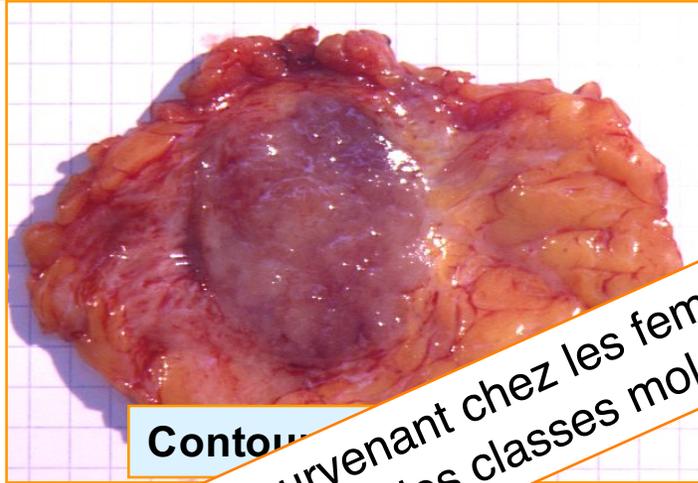
RO – et RP – (<1% ou < 10%), HER2 0, 1+ ou 2+ non amplifié

Haut grade

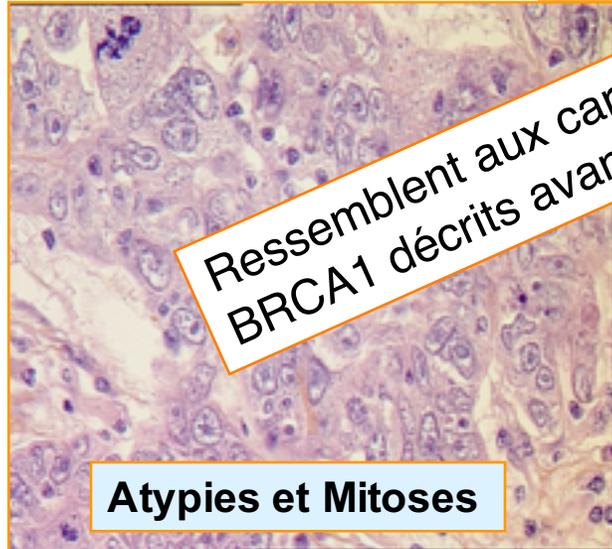
Bas grade

# Triple-négatifs de haut grade :

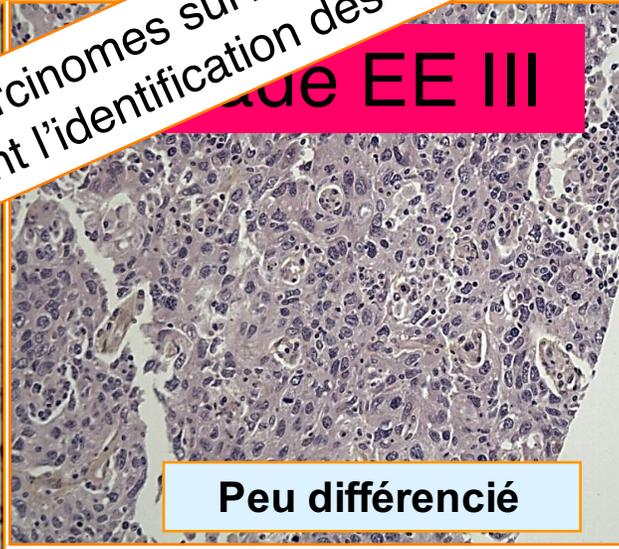
Type histologique le plus fréquent non spécifique (canales SAI)



Contour



Atypies et Mitoses



Peu différencié



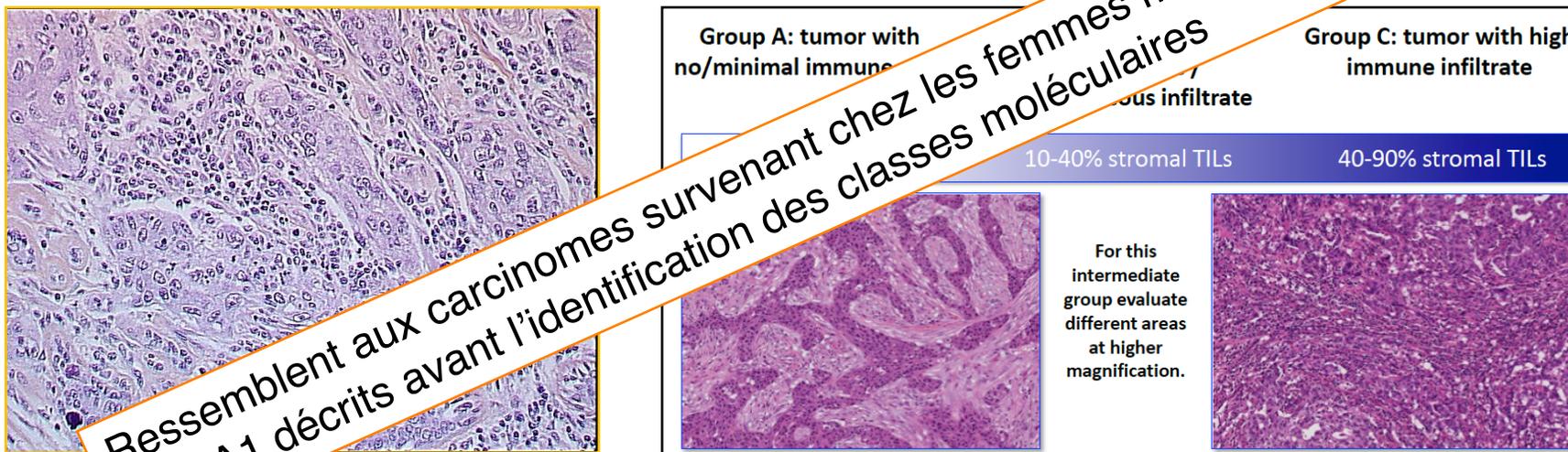
Nécrose

Ressemblent aux carcinomes survenant chez les femmes mutées BRCA1 décrits avant l'identification des classes moléculaires

type EE III

## Densité du stroma en lymphocytes élevée dans les TN

- **Evaluation aisée, standardisée selon les recommandations internationales**
  - Trois groupes A-B-C
- **Evaluation semi-quantitatif au diagnostic par le pathologiste**



- **Prédictif de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (TNBC et HER2)**
- **Valeur pronostique (tumeur primaire, et sur reliquat après chimiothérapie)**

# TN basal-like = TN avec expression des cytokératines 5 ou 14 ou EGFR

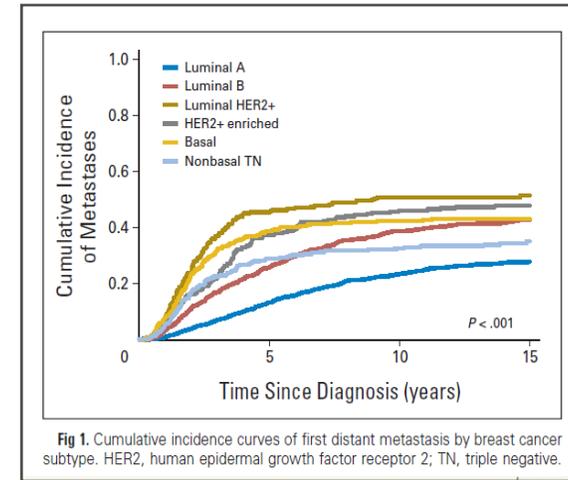
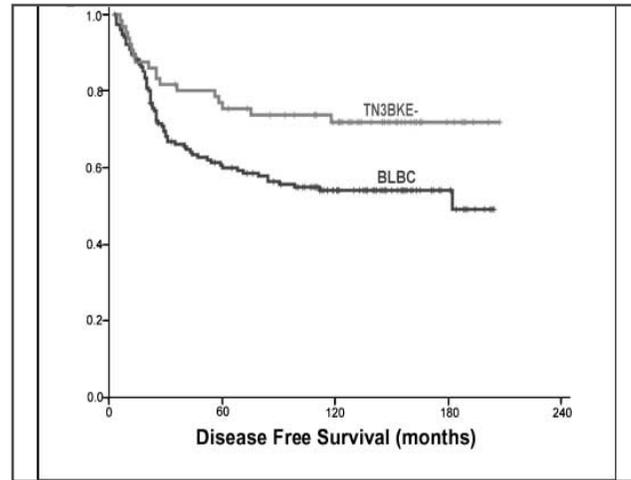
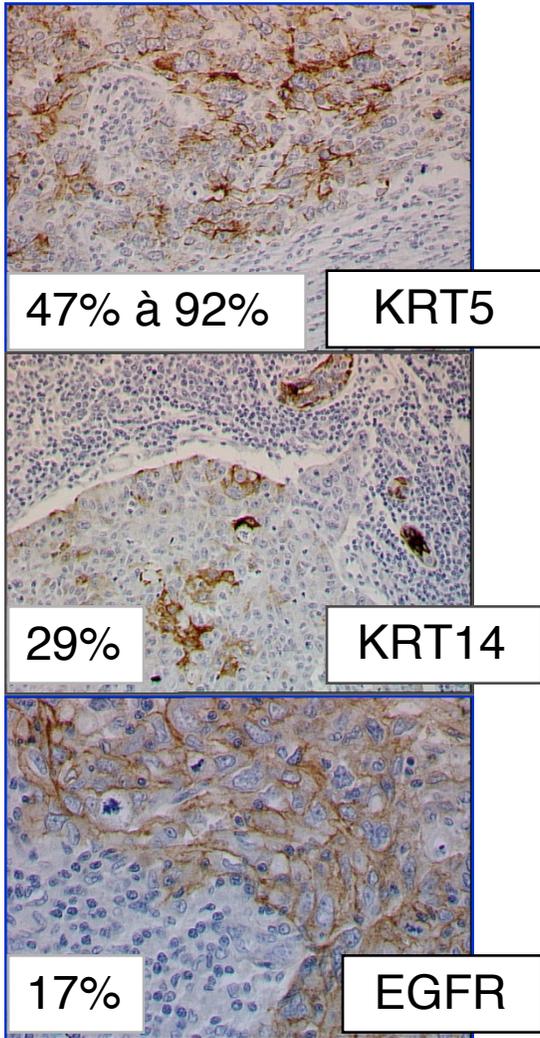
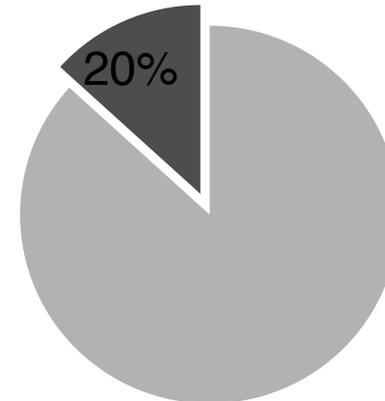


Fig 1. Cumulative incidence curves of first distant metastasis by breast cancer subtype. HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TN, triple negative.

Basal-like parmi les TN



# Carcinomes triple-négatifs : leur fréquence diminue avec l'âge

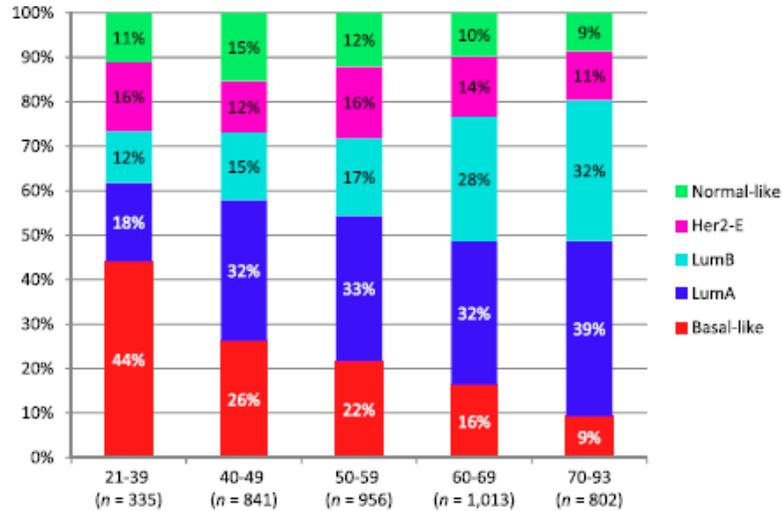


Figure 2. PAM50 intrinsic subtypes by age. The sum of the first column is 101% because of rounding.

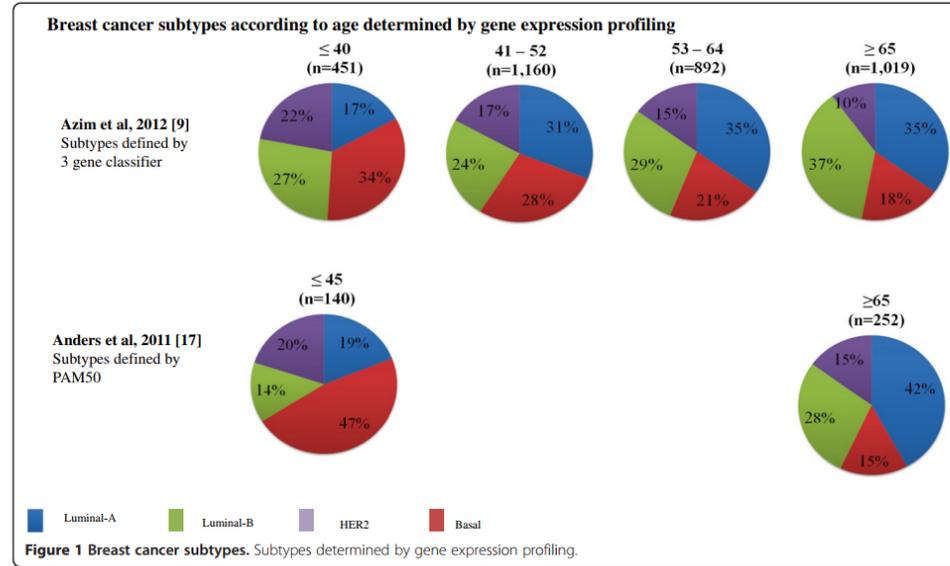
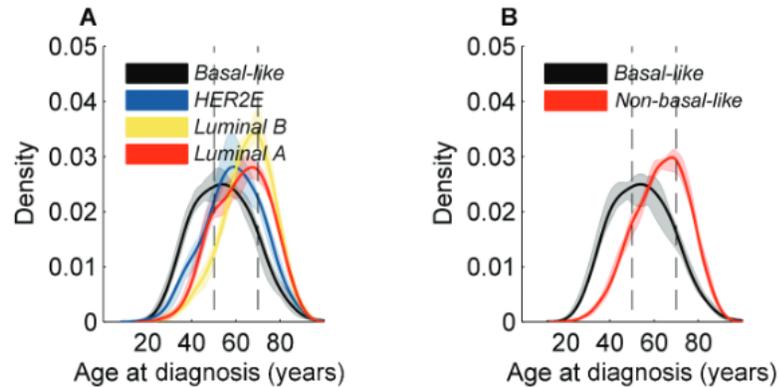
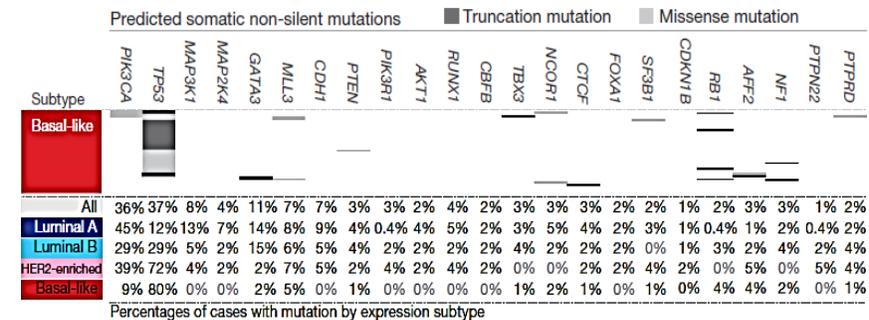


Figure 1 Breast cancer subtypes. Subtypes determined by gene expression profiling.



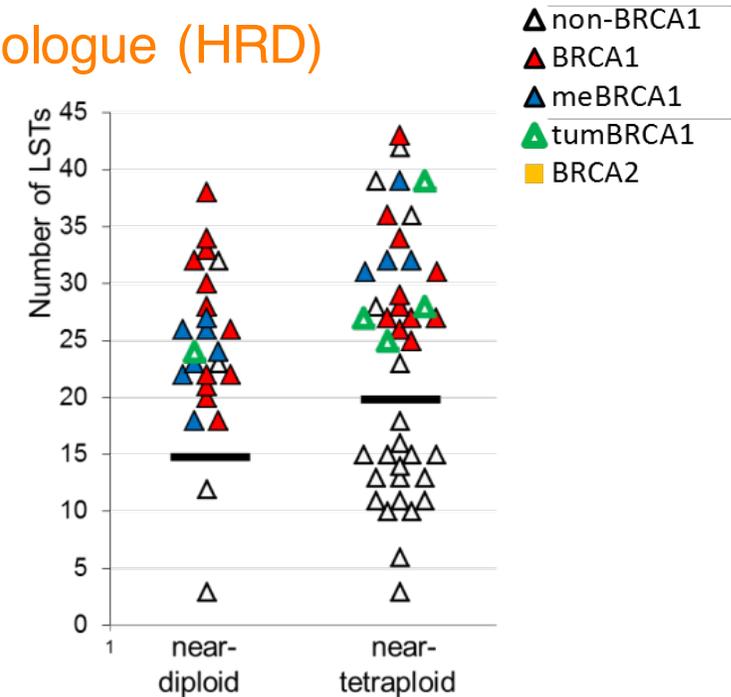
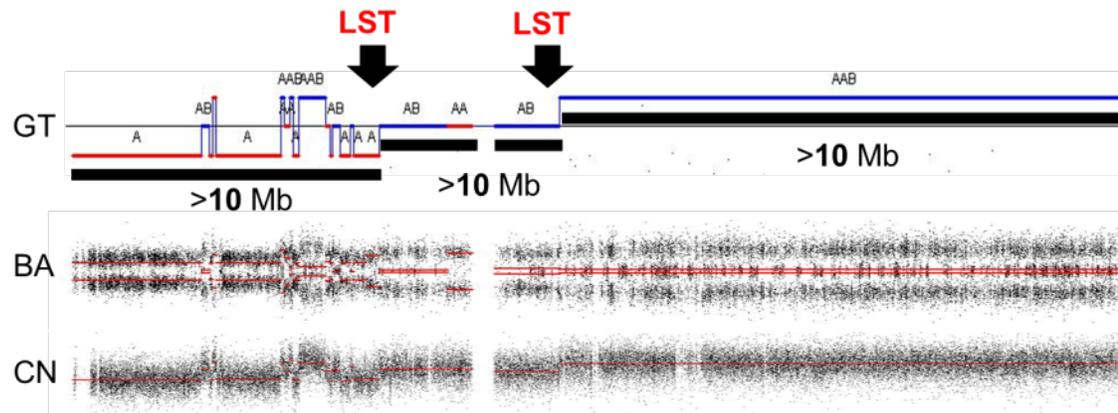
# Portrait moléculaire triple-négatifs de haut grade

- Forte prolifération
- Instabilité génomique (gains 1q, 10p; 8q; pertes 5q, 8p)
- Pertes / délétions :
  - *PTEN* 30%
  - *RB1* 20%
- Pertes *INPP4B* 30%
- Gain focal de *MYC* 40%
- Mutations *TP53* > 85%
- Mutations *PIK3CA* 7%
- Hypométhylation de l'ADN
- Cicatrice génomique / BRCAness → 52% des cas



# Signature de Brcainess / HRD

## Dysfonctionnement de la recombinaison homologe (HRD) par différents mécanismes



Large-scale transition Transition « LST signature »:  
« cassures chromosomiques entre des régions adjacentes de au moins  
10Megabases »

100% sensibilité  
90% spécificité

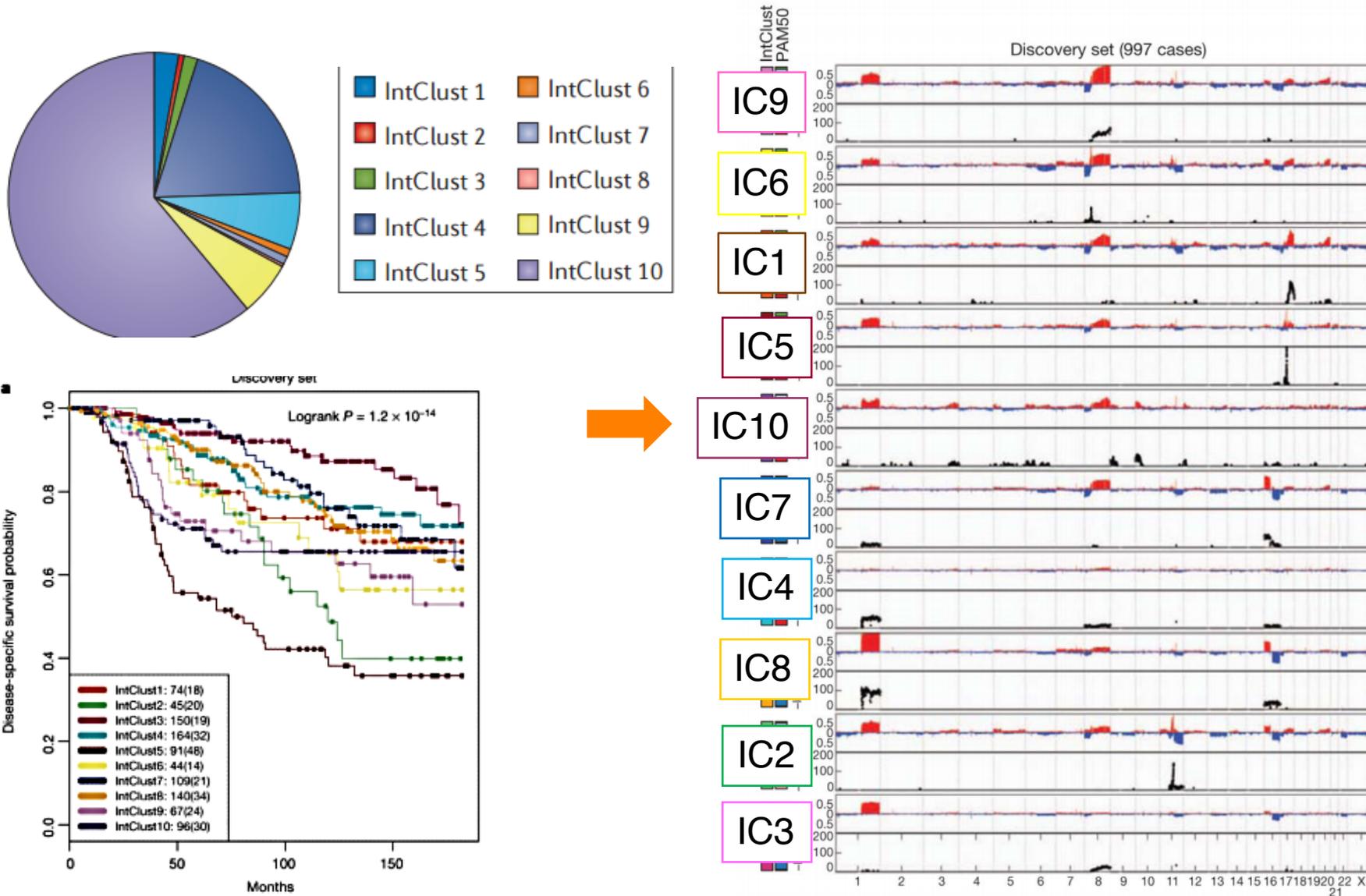
## Signature de Brcaness / HRD

### Dysfonctionnement de la recombinaison homologue (HRD) par différents mécanismes

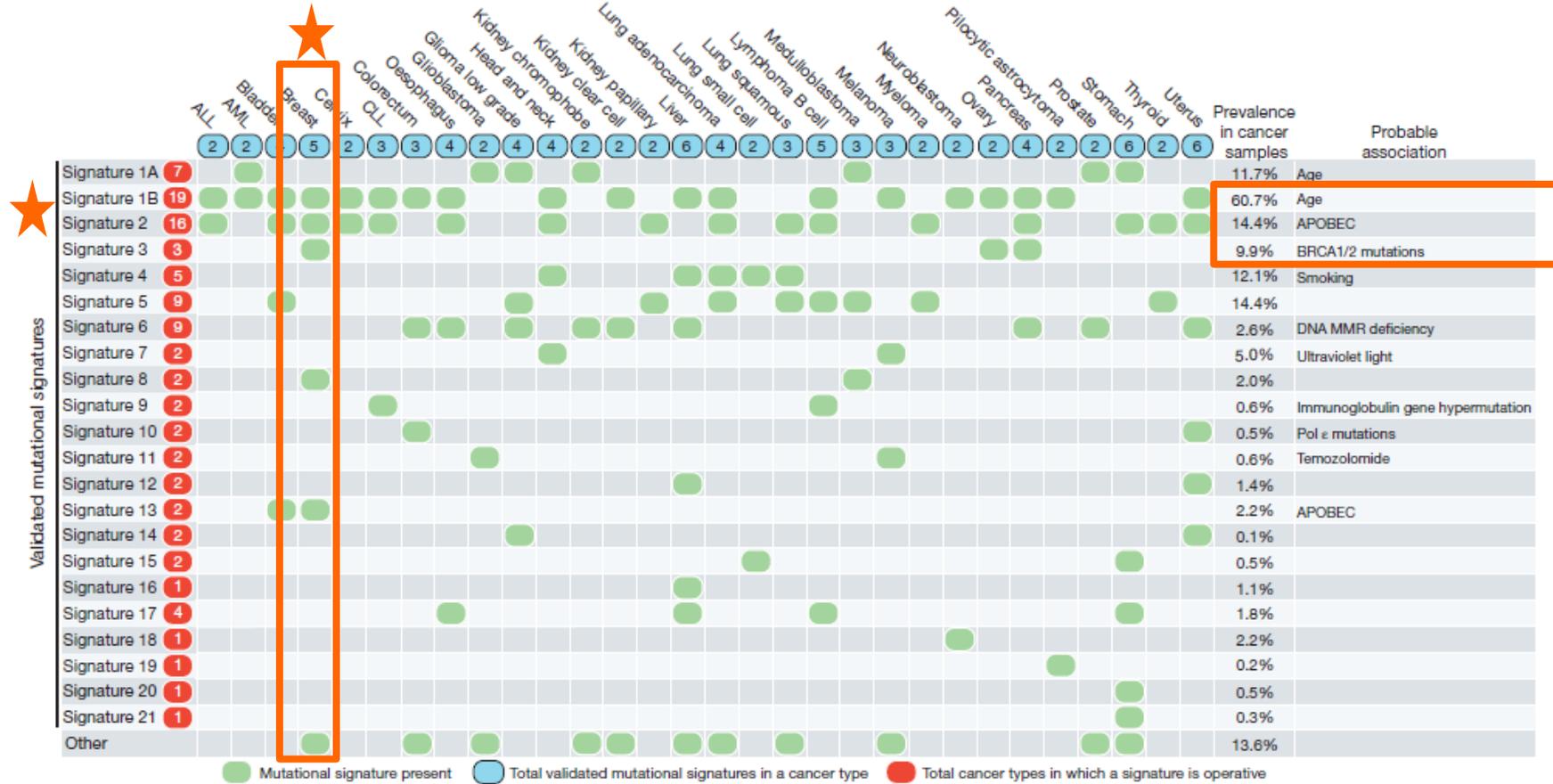
**Table 3. Rate and origin of HRD in breast cancer subtypes**

	<i>BRCA1</i> meth	<i>BRCA1</i> mut/del	<i>BRCA2</i> mut/del	<i>RAD51C</i> meth/mut	ND**	LST <sup>hi</sup>	LST <sup>lo</sup> (FN)	Rate HRD
in-house*, §	14	8	5	0	6	33	20 (0)	33/53 (62%)
TCGA	10	13	3	3	7	36	43 (1)	36/79 (46%)
<b>TNBC</b>								
<b>Total</b>	24 (35%)	21 (30%)	8 (12%)	3 (4%)	13 (19%)	69	63 (1)	<b>69/132 (52%)</b> 95%CI:43-61%

# Profils pangénomiques hétérogènes des Triple-négatifs



# Signatures mutationnelles observées dans les cancers du Sein

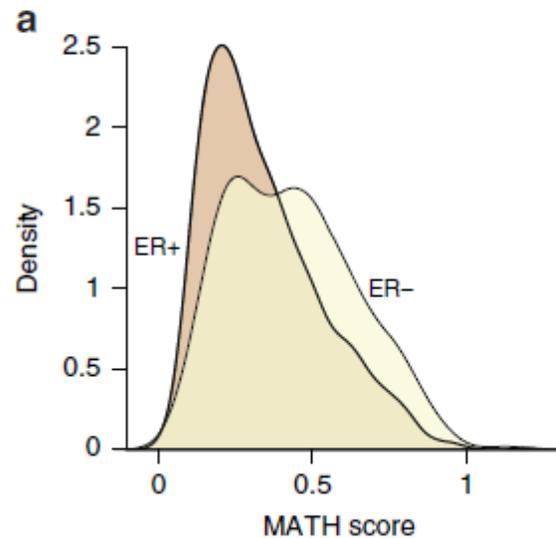


**Figure 3 | The presence of mutational signatures across human cancer types.** Cancer types are ordered alphabetically as columns whereas mutational signatures are displayed as rows. ‘Other’ indicates mutational signatures for which we were not able to perform validation or for which validation failed (Supplementary Figs 24–28). Prevalence in cancer samples indicates the

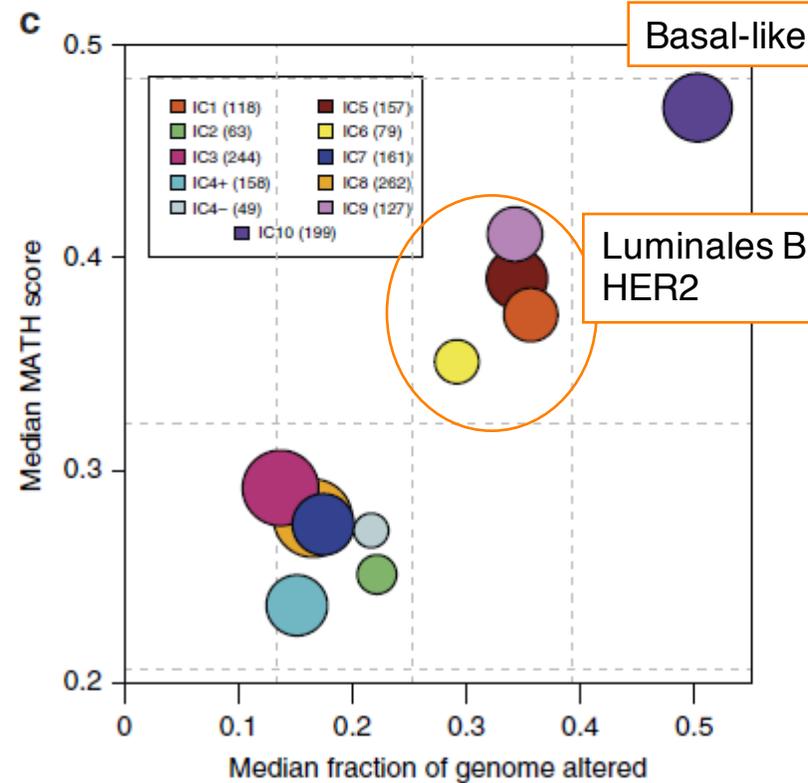
percentage of samples from our data set of 7,042 cancers in which the signature contributed significant number of somatic mutations. For most signatures, significant number of mutations in a sample is defined as more than 100 substitutions or more than 25% of all mutations in that sample. MMR, mismatch repair.

# Hétérogénéité génomique intra-tumorale et altérations génomiques nombreuses des Triple-négatifs

Score d'hétérogénéité intra-tumorale



Fraction du génome altérée entres les 10 clusters d'intégration

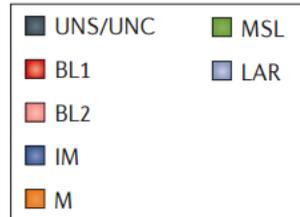
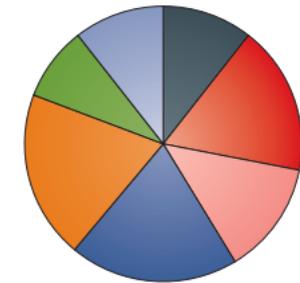


# Six classes transcriptomiques des triple-négatifs

Basal-like 1  
 Basal-like 2  
 Immunomodulatory  
 Mesenchymal like  
 Mesenchymal  
 -stem like  
 Luminal  
 androgen receptor

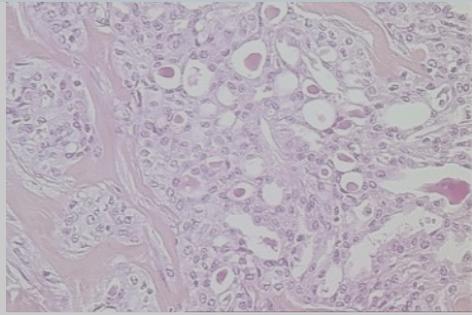
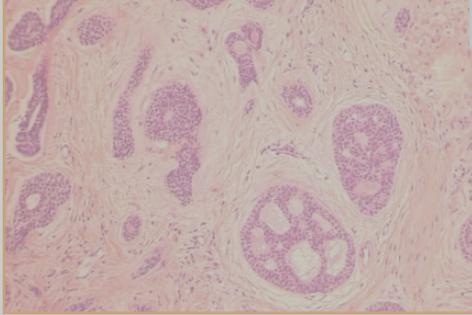
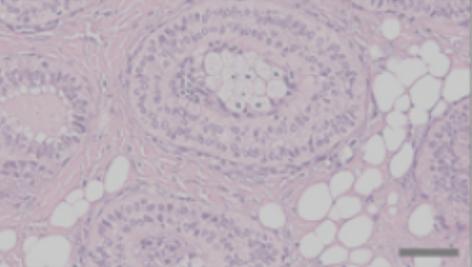


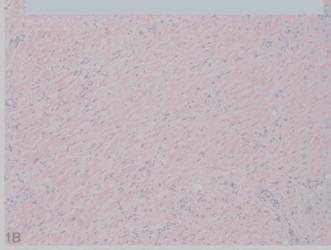
**c** Molecular subtypes defined by Lehmann *et al.*



# Types histologiques TN et BRCAness

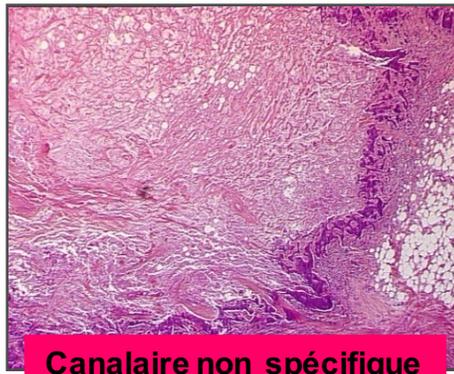
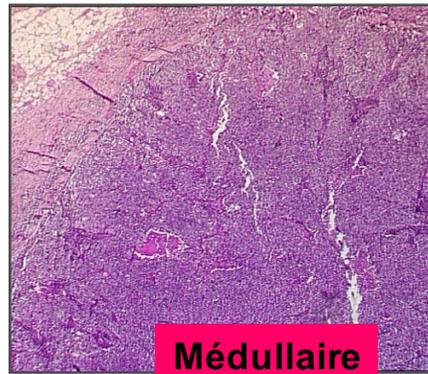
**Bas grade**

<b>Sécrétoire</b> t(12;15) (ETV6; NTRK3) 	<b>Adénoïde kystique</b> t(6;9) (MYB; NFIB) 	<b>Papillaire à polarité inversée</b> Mutations <i>IDH2</i> , <i>PRUNE 2</i> (67%) et <i>PIK3CA</i> 
---	---	--

**Fibromatose-like**  


**Adenosquameux de bas grade**  
Mutations *PIK3CA* 52%  


## Haut grade



- **Epidermoïde**
- **Fusiforme**
- **Chondroïde**

**Métaplasique HAUT GRADE**

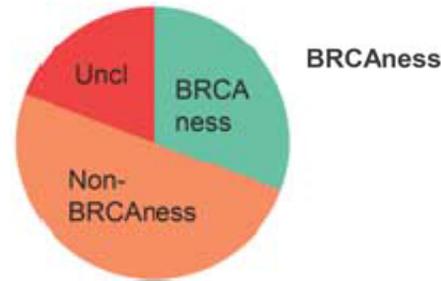


# Carcinomes métaplasiques de haut grade : présentent une “BRCAness” moléculaire

## Métaplasiques Haut grades

### Mutations

*TP53* (69%)  
*PIK3CA* (29%)  
*PIK3R1* (11%)  
*ARID1A* (11%)  
*FAT1* (11%)  
*PTEN* (11%)

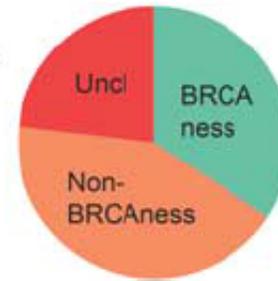


N= 28

## Triple-négatifs de type non spécifique

### Mutations

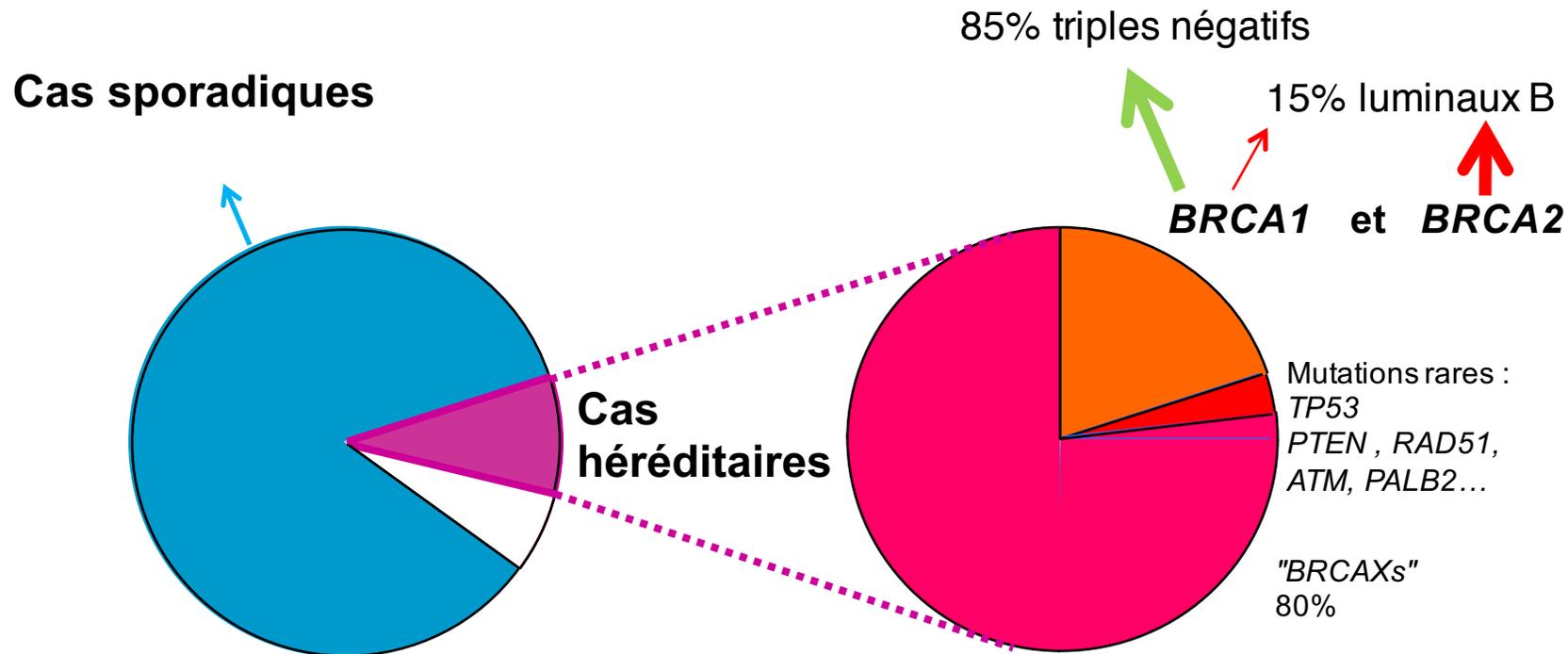
*TP53* (85%)  
*PIK3CA* (7%)  
*PIK3R1* (~1%)  
*ARID1A* (~1%)  
*FAT1* (~1%)  
*PTEN* (~1%)



N= 134



# BRCA1/2 et BRCAness : conclusions



- 15-18% Triple – négatifs haut grade de type non spécifique (canalaires SAI) :
  - aspects morphologiques identiques aux *BRCA1* mutés
  - ➔ 52% présentent de la BRCAness moléculaire
- Types histologiques spéciaux avec BRCAness moléculaire  
Medullaires, métaplasiques (épidermoïdes)

Triple négatifs de bas grade : pas de BRCAness morphologique ni moléculaire