

Carcinome canalaire in situ du sein : recherche d'un sous-groupe avec predisposition génétique aux cancers

Marie Ollier

Doctorante au Laboratoire d'oncologie moléculaire

15/02/2013

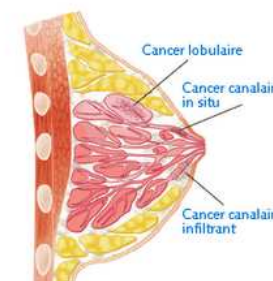


Introduction

- Définition et caractéristiques

- Carcinome canalaire in situ du sein :
 - prolifération maligne développée à partir des ϕ canaux galactophores
 - sans effraction membrane basale (« in situ »)
- Evolution : risque avec le temps, de franchissement mb basale -> pour réaliser cancer invasif
- Bon pronostic : survie globale à 10 ans supérieure à 95 %
- Cependant :
 - » récurrence locale fréquente
 - » la moitié récidive en invasif
(dont 15-22% auront une évol gglionnaire ou métastatique) -> transforme pronostic
 - » lésion souvent étendue
- D'où un traitement semblant quelquefois agressif malgré bon pronostic (mammectomies, irradiation)
 - > risque de récidives locales à 7 ans : mammectomie < 2 %, tumorectomie 30 %, tumorectomie + RT 4 à 8 %

Exemples de localisation de cancer du sein



La Lettre du Sénologue >> N° 35 Mars 2007 >> Carcinome canalaire in situ : modalités thérapeutiques – Ductal carcinoma in situ: therapeutic modalities

Introduction

- Epidémiologie

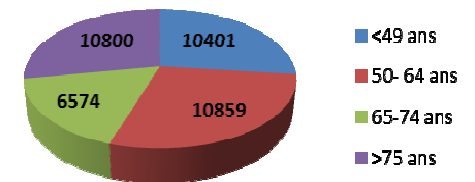
- 53 000 nouveaux cas de cancer du sein en 2011, en France dont 7 à 8 000 CCIS
- 14 % de CCIS parmi les cancers du sein dépistés en France (2009)
- Fréquence de diagnostic CCIS -> a quadruplée en 30 ans (dépistage mammo en partie)

(Recommandations professionnelles Cancer du Sein in situ, INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2009)

- Facteurs de risque de CCIS

- Similaires à ceux du carcinome canalaire invasif :
 - histoire familiale de cancers du sein
 - atcd perso de biopsie pour lésion bénigne
 - première grossesse tardive et nulliparité (Claus EB et al.2001; Weiss HA et al.1996; femmes > 49 ans: Kerlikowske et al. 1997)
- Controversés :
âge tardif de la ménopause, BMI bas, THS
- Taux de mutation BRCA1/2 dans les CCIS :
similaires à cancers du sein invasifs (Claus EB et al. 2005 : 0.8% BRCA1 et 2.4% BRCA2)

Incidence de cancers du sein estimée en 2011 en France



Introduction

- Oncogénèse :
 - CCIS précurseur de cancer invasif : éléments histo
 - coexistence CCIS et cancers canaux invasifs dans même tumeur
 - partagent même morpo, immuno-histo, profil expression génique
 - Mêmes phenotypes moléculaires principaux que pour cancers du sein invasifs:
Luminal A : 62,5% ; HER2 : 13,6% ; basal-like : 7,7% ; Luminal B : 5,2% (Tamimi RM et al. 2008)
 - Progression linéaire non obligatoire **CCIS -> cancer invasif** dans 14-53% des cas si non traité (Chagpar et al. 2009)
 - Il semble que voies distinctes existent entre carcinomes de haut et de bas grades comme entre cancers héréditaires et sporadiques (Steinman et al. 2007)

Problématique actuelle: sur-traitement?

- Question actuelle, scientifiques et patientes : sur-diagnostic et sur-traitement CCIS?
- Devrions nous être moins agressifs face à cette lésion?
Nous savons : - le CCIS comprend un **spectre de lésions différentes**
 - nous sur-diagnostiquons et **sur-traitons certaines**
 - mais aussi que nous en **sous-traitons d'autres**
- Comment éviter le sur-traitement?
 - Identifier et caractériser sous-groupes de CCIS
 - Déterminer si certains CCIS sont à haut risque de progression vers cancer invasif, de récurrence
- Etude spécifique des CCIS avec histoire familiale, niveau immuno-histo et niveau génétique germlinal non fait
- Pourrait-il y avoir un sous-groupe de cancers du sein invasifs à prédisposition génétique débutant par un CCIS? sous-type de CCIS caractérisable?

1-Introduction

2- Présentation
sujet de thèse

Hypothèse d'étude

Question scientifique :

Existence d'un sous-groupe de CCIS avec prédisposition génétique aux cancers ?

1^{ère} approche :

Analyse par séquençage de 20 gènes candidats chez les patientes de notre base de données de consultation d'oncogénétique, atteintes par un CCIS

2^{ème} approche :

Elargissement de notre population par recherche des cas de CCIS diagnostiqués en anapath au CJP, avec sélection selon histoire familiale de CCIS et autres cancers (enquête auprès des patientes)

1. recherche de profils distincts parmi ces familles, par bio-informatique : Fabrice Kwiatkowski / Marie Arbre
2. plus grand nombre de familles : étude d'association si familles pertinentes

1^{ère} approche : séquençage de 20 gènes candidats

- Population étudiée :

issue de la base de données de consultation d'oncogénétique (2 220 familles à risque de cancer du sein ou de l'ovaire)

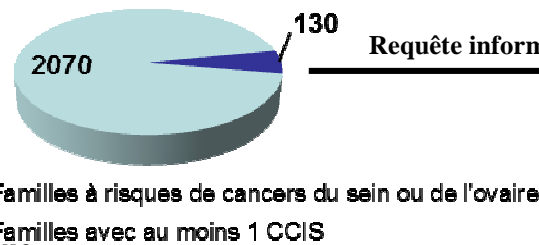
-> sélection par requête informatique : patientes atteintes par CCIS et non mutées BRCA1 ou BRCA2

-> **130 familles** ayant au moins 1 CCIS reporté (nbex Kc sein \emptyset anapath, CCIS autrefois peu pris en compte)

-> puis exclusion de :

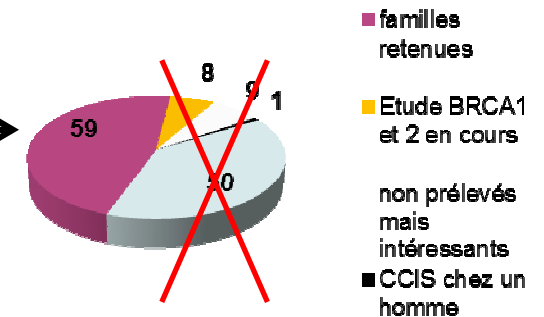
- 8 : étude BRCA1 et 2 en cours
- 9 : non prélevés, mais intéressants
- 1 muté pour BRCA 2
- 1 CCIS chez un homme
- 50 : CCIS <50% ou anapath inconnue

Familles à risques de cancers du sein ou de l'ovaire



Requête informatique

Choix des familles d'étude



-> **59 familles (80 individus)**

1^{ère} approche (2)

- Caractéristiques de la population d'étude

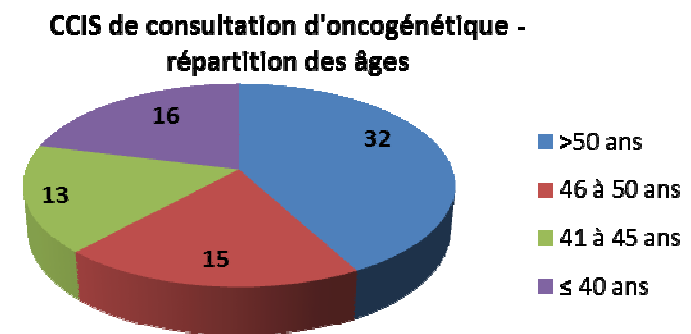
- 80 individus
- Age moyen: 50,6 ans

- Répartition en 4 groupes selon anapath

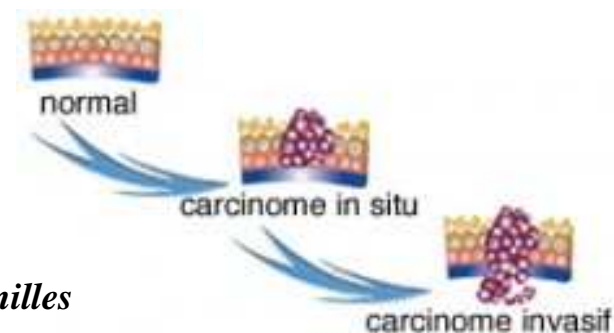
- De très nombreux CCI ont une composante in situ de 10-20%
- Nous souhaitons sélectionner les CCIS les plus purs possible (cancers avec < 50% de CCIS ont été éliminés)

-> constitution de 4 groupes :

selon la pureté du CCIS et la présence d'autres cas familiaux de CCIS



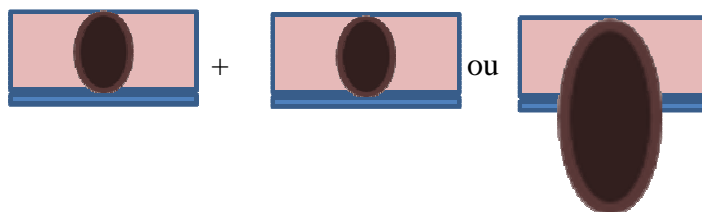
1^{ère} approche (3)



- Sélection anatomopathologique (suite)

4 groupes :

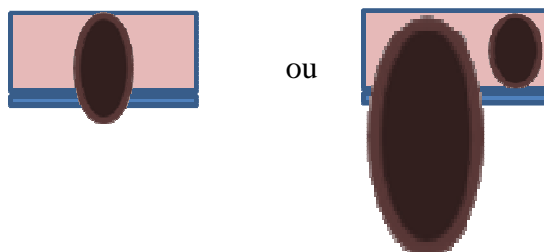
- 1 CCIS pur ou mi dans famille + 2^{ème} CCIS : → 16 patients, de 10 familles



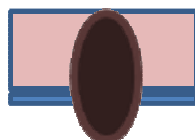
- 1 CCIS pur isolé dans la famille : → 29 patients, de 22 familles



- 1 CCIS mi, ou multifocal dont 1 foyer pur : → 16 patients de 11 familles



- 1 CCIS prédominant (> 50%) isolé : → 7 patients de



- Méthode :

-séquençage ciblé par puce de 20 gènes :

-> ATM, AURKA, BAP1, BARD1, BRAP,
BRCC3, BRIP1, Chek2, COBRA1,
Mre11A, NBN, PALB2, Rad50 et Rad51C

(gènes en lien avec BRCA1 et BRCA2, rôle dans réparation ADN)
CDH1, FGFR2, LKB1/STK11, NRIP1

+ BRCA1 et BRCA2

-> exons + bornes des 18 gènes, introns et exons de BRCA1/2

2^{ème} approche

- Population étudiée

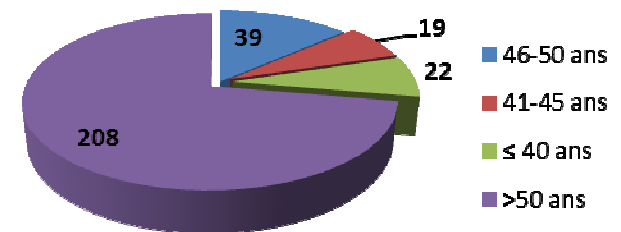
Agrandissement population d'étude : recherche de cas familiaux CCIS parmi patientes opérées pour CCIS au CJP de février 2008 à octobre 2012.

-> 290 patientes

-> prendre contact avec patientes :

- **1^{er} contact par courrier** informatif sur l'étude, info a rassembler pour construction de l'arbre + questionnaire spé? (COP, allaitement..)

- **2^{ème} contact par téléphone** : recueil accord, réponse éventuelles interrogations, proposition envoi arbre généalogique (suivi ou non d'une consultation)



290 patientes opérées pour CCIS au CJP de 2008 à 2012

- Méthodes

-> existence profils distincts parmi familles (Fabrice Kwiatkowski / Marie Arbre)

-> plus grand nombre de familles : si familles pertinentes (grandes, plusieurs atteints dans famille) : étude d'association à la recherche d'un ou de nouveaux loci impliqués spécifiquement

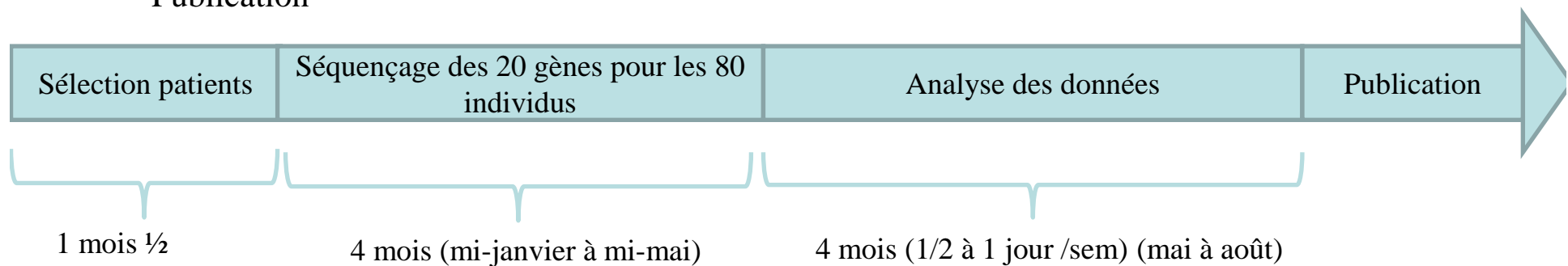
1-Introduction

2- Présentation
sujet de thèse

Calendrier

1^{ère} approche :

- Sélection patients : 1 mois ½
- Séquençage des 20 gènes pour les 80 individus : 4 mois (mi-janvier à mi-mai)
- Analyse des données : 4 mois (1/2 à 1 jour /sem) (mai à août)
- Publication



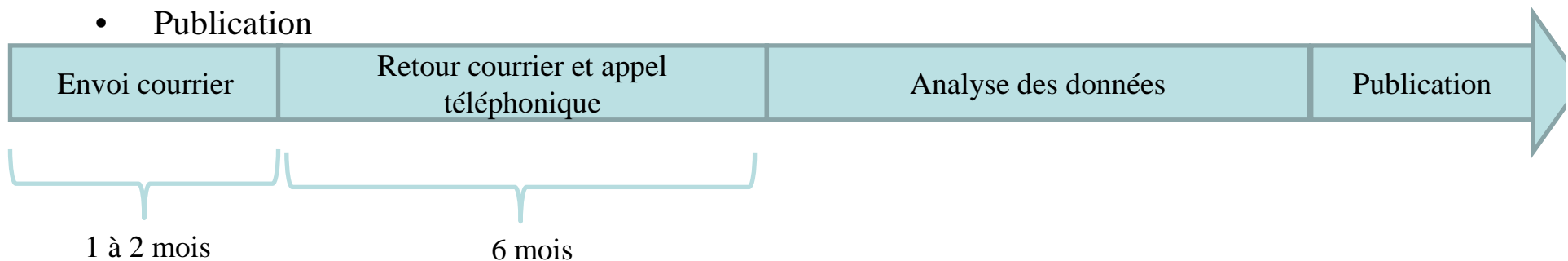
1-Introduction

2- Présentation
sujet de thèse

Calendrier

2^{ème} approche :

- Envoi courrier : 1 à 2 mois
 - Lettre a rédiger (collaboration avec oncologue : discours CCIS avec patientes)
 - Questionnaire clinique à bâtir + récidence?
 - Récupérer adresse, téléphone
 - Envoi courrier (+ enveloppe T)
- Retour courrier et appel téléphonique : 6 mois
 - Compléter arbre avec patientes
 - Préparer l'éventuelle consultation
- Analyse des données (biostatistique)
- Publication



Caractérisation des profils familiaux

- Paramètres d'étude
 - Histoire familiale de CCIS
 - Association autres types de cancer (et autres pathologies bénignes)
 - Facteurs de la vie reproductive
 - Facteurs environnementaux
- Représentation synthétique des arbres généalogiques
 - Caractériser des patterns propres aux CCIS
 - Comparer ces patterns à ceux des invasifs
 - Intégration des profils moléculaires (RH, HER2, CK...) ?

Conclusion

- CCIS problématique actuelle, fréquence en augmentation
 - Identifier sous-populations plus susceptibles d'évoluer vers l'invasif
 - et avec fréquence augmentée de rechutes (CCIS ou invasifs(50%))?
- Hypothèse : Processus biologiques en arrière plan particuliers ?
 1. Identifier un/des profils familiaux associés aux CCIS
 2. Vérifier l'implication ou non de gènes fréquemment incriminés dans la cancérogénèse du sein (gènes candidats)
 3. Eventuellement étude d'association à la recherche de régions cibles
- Objectifs à terme:
 - adaptation du dépistage et de la prise en charge du CCIS
 - identification de nouveaux gènes à l'origine de cancers du sein héréditaire non-BRCA1/2

Bibliographie

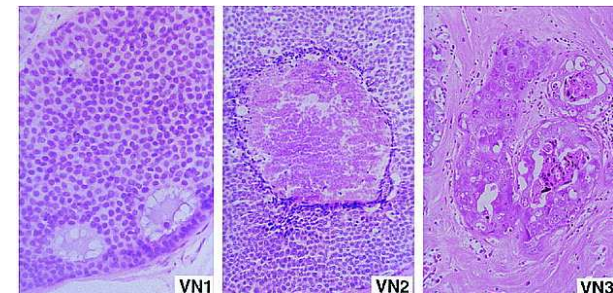
- **Habel LA, Daling JR, Newcomb PA et al** (1998) Risk of recurrence after ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:689–696
- **Habel LA, Moe RE, Daling JR et al** (1997) Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg* 225:69–75
- **Claus EB, Stowe M, Carter D et al** (2003) The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. *Breast* 12:451–456
- **Claus EB, Stowe M, Carter D** (2001) Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst.* 93(23):1811-7.
- **Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T et al** (2010) Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 102(3):170-8.
- **Weiss HA, Brinton LA, Brogan D et al.** (1996) Epidemiology of in situ and invasive breast cancer in women aged under 45. *Br J Cancer.*73(10):1298-305.
- **Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr.** (1986) Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer.*54(5):825-32.
- **Longnecker MP, Bernstein L, Paganini-Hill A et al.** (1996) Risk factors for in situ breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5(12):961-5.
- **Kerlikowske K, Barclay J, Grady D et al** (1997) Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*1;89(1):76-82.
- **Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, et al.** (2000) Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9(7):697-703.
- **Hwang ES, McLennan JL, Moore DH et al** (2007) Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol.* 25(6):642-7
- **Claus EB, Petruzella S, Matloff E et al.** (2005) Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA.* 293(8):964-9.
- **Bayraktar S, Elsayegh N, Gutierrez Barrera AM et al.** (2012) Predictive factors for BRCA1/BRCA2 mutations in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer.*118(6):1515-22.
- **Meijnen P, Peterse JL, Antonini N et al.** (2008) Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer.*98(1):137-42.
- **Tamimi RM, Baer HJ, Marotti J et al.** (2008) Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.*10(4):R67.
- **Szelei-Stevens KA, Kuske RR, Yantsos VA et al.** (2000) The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 48(4):943-9.
- **Hiramatsu H, Bornstein BA, Recht A et al.** (1995) Local recurrence after conservative surgery and radiation therapy for ductal carcinoma in situ: Possible importance of family history. *Cancer J Sci Am.* 1(1):55-61
- **Soerjomataram I, Louwman WJ, van der Sangen MJ et al** (2006) Increased risk of second malignancies after in situ breast carcinoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 95:393–397
- **Wärnberg F, Yuen J, Holmberg L** (2000) Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma in situ. *Lancet* 355:724–725
- **Komoike Y, Akiyama F, Iino Y et al** (2006) Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 106:35–41 Vaittinen et al.2000;
- **Storm HH, Jensen OM** (1986) Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943–80. *Br J Cancer* 54:483–492
- **Horn PL, Thompson WD** (1988) Risk of contralateral breast cancer: associations with factors related to initial breast cancer. *Am J Epidemiol* 128:309–323
- **Bernstein JL, Thompson WD, Risch N et al** (1992) Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 136:925–936
- **Bijker N, Peterse JL, Duchateau L et al** (2001) Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 19:2263–2271
- **Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B et al** (2001) Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients. *Eur J Cancer* 37:2365–2372
- **Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA et al** (2001) Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breastconserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:991–1002
- **Szelei-Stevens KA, Kuske RR, Yantsos VA et al** (2000) The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:943–949
- **Tunon-de-Lara C, Lemanski C, Cohen-Solal-Le-Nir C, et al** (2010) Ductal carcinoma in situ of the breast in younger women: a subgroup of patients at high risk. *Eur J Surg Oncol* 36(12):1165-71
- **Li CI, Malone KE, Saltzman BS et al** (2006) Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988–2001. *Cancer* 106:2104–2112
- **Alvarado R, et al** (2012) Biology, treatment, and outcome in very young and older women with DCIS. *Ann Surg Oncol.*
- **Chagpar AB, McMasters KM, Sahoo S, et al** (2009) Does ductal carcinoma in situ accompanying invasive carcinoma affect prognosis? *Surgery*146(4):561-7
- **Steindorf K, Ritte R, Eomois PP, et al** (2012) Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*

Introduction

- Principes de classification des CCIS

- Différentes classifications (selon atypies nucléaires, mitoses, nécrose, polarisation)
- Conférence de Consensus de Philadelphie (Schwartz 1997) :
mentionner dans compte rendu :
 - Grade nucléaire : bas, intermédiaire ou haut (morpho et taille nyx, chromatine, nucléoles, fréquence mitoses)
 - Nécrose
 - Polarisation
 - Architecture (massive, papillaire, cribriforme, micro-papillaire, comédocarcinome)
- Index de Van Nuys : indice pronostic

Score Van Nuys	1	2	3
taille tumeur (diametre en mm)	≤ 15	16 - 40	≥ 41
marges (en mm)	≤ 10	1 - 9	< 1
classification histologique	grade bas ou intermediaire, pas de nécrose	grade bas ou intermediaire, avec nécrose	haut grade avec ou sans nécrose
Score global	3 ou 4	5 - 7	8 ou 9
survie sans récurrence locale à 8 ans	97%	77%	20%



Introduction

- Caractéristiques cliniques:

- Récurrence

- Risque de récurrence ipsilatérale élevé

-> **âge jeune** (<40 ans): **récurrence ipsilat x 20** (/pop générale) (Bijker et al. 2001; Cutuli et al. 2001; Solin et al. 2001)

- Facteurs prédictifs de rechute locale : âge < 40 ans, taille > 1,5cm , absence de radiothérapie

-> **association** âge diag de CCIS et risque de rechute reste **incomprise**

- Age au diagnostic

Patientes < 40 ans :

- plus souvent **histoire familiale** Kc sein/ovaire

- **grade** plus élevé (2-3)

- plus **multicentrique** (multiples quadrants) (29% vs 13% > 70 ans)

- et plus **multifocal** (2 foyers tumoraux même quadrant) (30% vs 13% > 70 ans)

- diag clinique

(Alvarado R, et al. 2012)

(dans certains articles (Szelei-Stevens et al. 2000; Hiramatsu et al.1995): l'histoire familiale, spécialement chez les femmes < 50 ans, influencerait risque de récurrence locale des CCIS)

Introduction

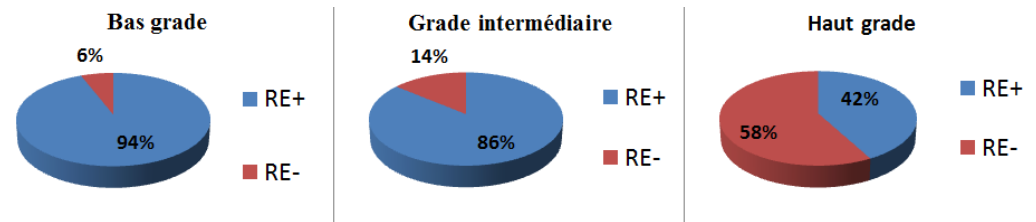
- Caractéristiques immuno-histologiques :

- Récepteurs oestrogéniques:

- Variables selon études, de 68 à 82% de RE+ (Meijnen et al.2008 (163 cas); Alvarado et al.2012 (1219 cas))

- Inversement corrélé au grade

- 94% des CCIS bas grade sont RE+
- 42% des CCIS haut grade sont RE+



- Récepteurs à la progestérone:

- étude de Meijnen et al. : 46% de CCIS PR+, également inversement corrélé au grade

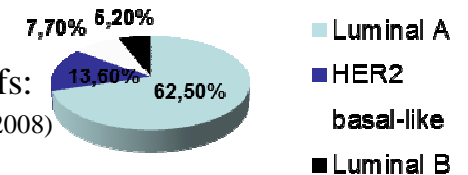
- Surexpression de HER2

- étude de Meijnen et al. : 39% de CCIS sur-expriment HER2, corrélé au grade (3% CCIS bas grade; 72% CCIS haut grade) (Meijnen et al.2008; Ringberg et al. 2001)

- Phénotypes « moléculaires » :

- Mêmes phénotypes moléculaires principaux que pour cancers du sein invasifs: Luminal A : 62,5% ; HER2 : 13,6% ; basal-like : 7,7% ; Luminal B : 5,2% (Tamimi RM et al. 2008)

Phénotypes moléculaires



- patterns d'expression (ER, PR, HER-2/neu, EGFR, and CK markers) :

carcinomes de haut grade et non de haut grade signif différents -> supportant le hypothèse que carcinomes de haut grade et non de haut grade évoluent selon différentes voies (Steinman et al. 2007)