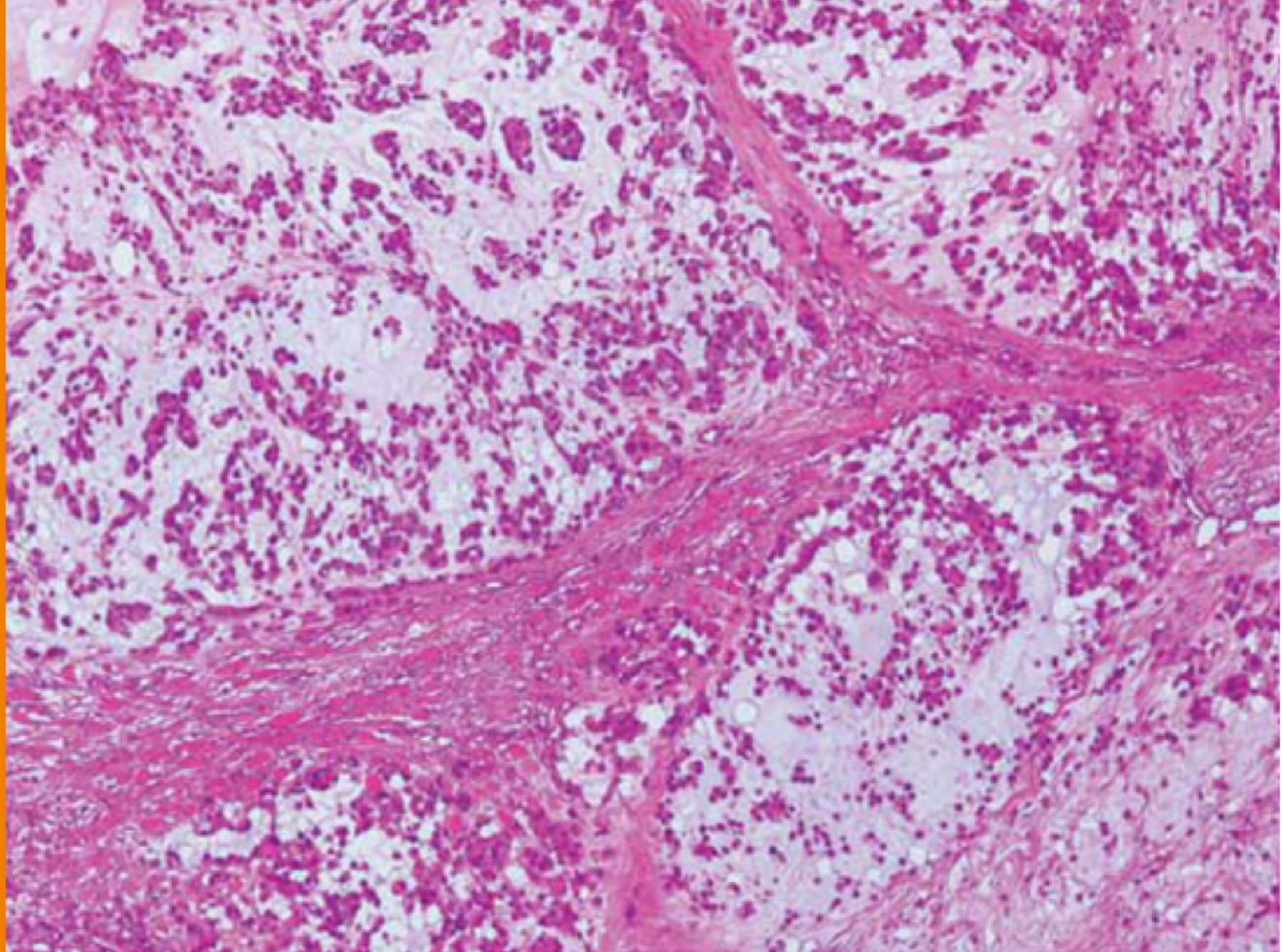


SFSPM 2023

08/11/2023

# Biologie des carcinomes métaplasiques de haut grade et modèles précliniques

Dr Florence Coussy  
Département d'oncologie médicale Institut Curie



ENSEMBLE, PRENONS  
LE CANCER DE VITESSE

  
institut  
**Curie**

# Conflits d'intérêt

Honoraria: Lilly, Novartis, Pfizer

Travel grants: Roche

Research funding to my institution: Novartis

# Les spécificités du cancer du sein métaplasique: rare et hétérogène

- Sous type **rare**: 0.2-5% des cancers du sein
- En majorité **triple négatif**
- Taille + mais NO
- **Haut** grade, et KI67 **élevé**
- **Hétérogénéité** anatomopathologique, génomique et transcriptomique
- Pronostic **sombre**

# Hétérogénéité anatomopathologique

**Définition:** Groupe de cancer du sein pouvant présenter une différenciation épidermoïde, fusiforme et/ou mesenchymateuse sur au moins 10% de la surface tumorale.

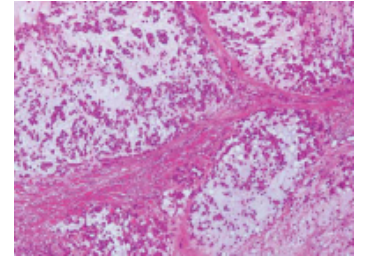
## **Classification (WHO)**

- (i) Carcinome adenosquameux
- (ii) Carcinome épidermoïde pur
- (iii) Carcinome à cellules fusiformes pur
- (iv) Fibromatosis-like metaplastic carcinoma
- (v) Carcinome métaplasique à différenciation mesenchymateuse incluant chondroïde (myxoid/cartilagineux), osseuse, musculaire et gliale
- (vi) Carcinome métaplasique mixte

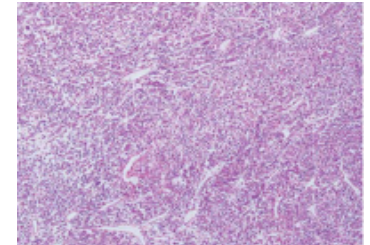
**Composante:** Monophasique, biphasique, multiphasique:

Mixte 40% > épidermoïde pur 35,4% > mesenchymal 15,4% > cellules fusiformes 9,2%

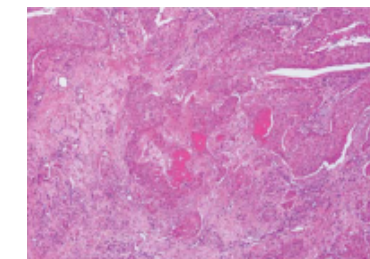
chondroïde



fusiforme



épidermoïde



# Hétérogénéité anatomopathologique

## Grade:

- ✓ Bas grade : fibromatosis-like and adenosquamous carcinoma
- ✓ Haut grade: la majorité

TILs: Taux médian: 10% (faible)

Tumeurs avec fort infiltrat (>50% of TILs)=  
sous type **épidermoïde** (75% d'entre eux)

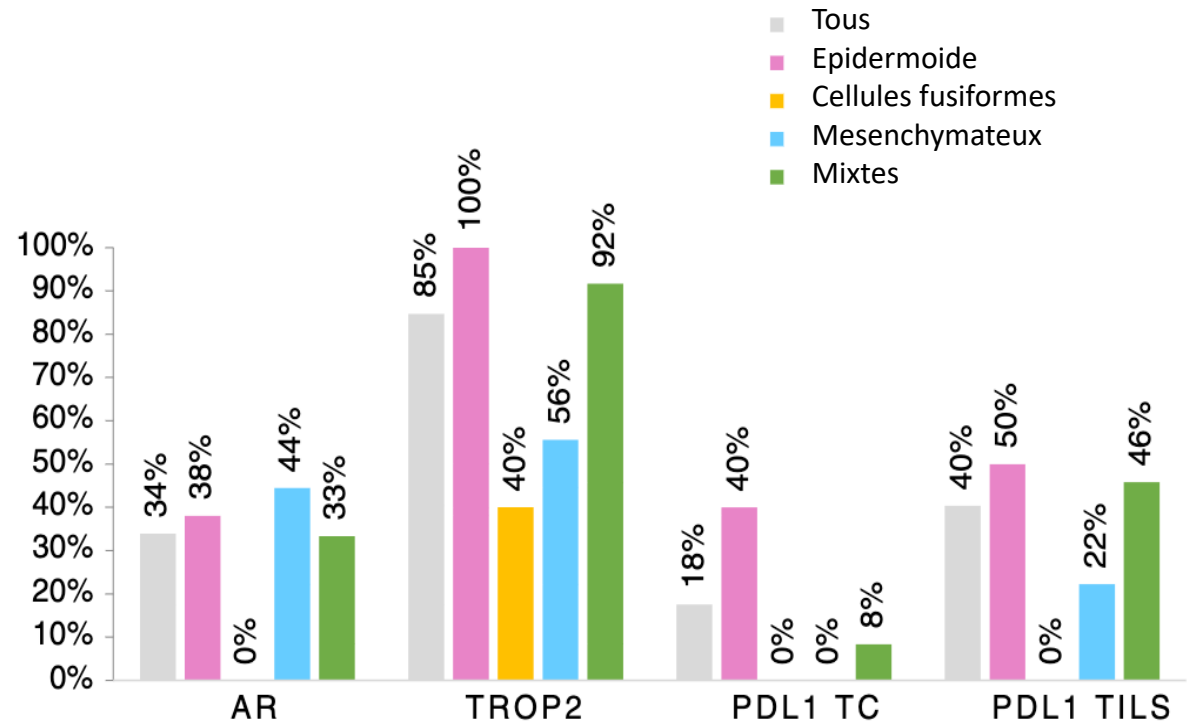
Immunohistochimie: n=65

**AR:** 34% (0% pour les CSM à cellules fusiformes)

**TROP2:** 85% (40% pour les CSM à cellules fusiformes)

**PDL1:** 40% (0% pour les CSM à cellules fusiformes)

**HER2-low:** 32.3% (HER2 1+)



# Hétérogénéité moléculaire

## Sous type intrinsèque: PAM50:

- Claudin low: 54% (faible expression des gènes d'adhésion cellulaire; expression forte des gènes de l'EMT)
- Basal like: 35%
- Normal like: 11%

Fusiforme : 100% de claudin-low

Epidermoïde et chondoïde sont en majorité basal like

## ▪ Sous type Lehmann:

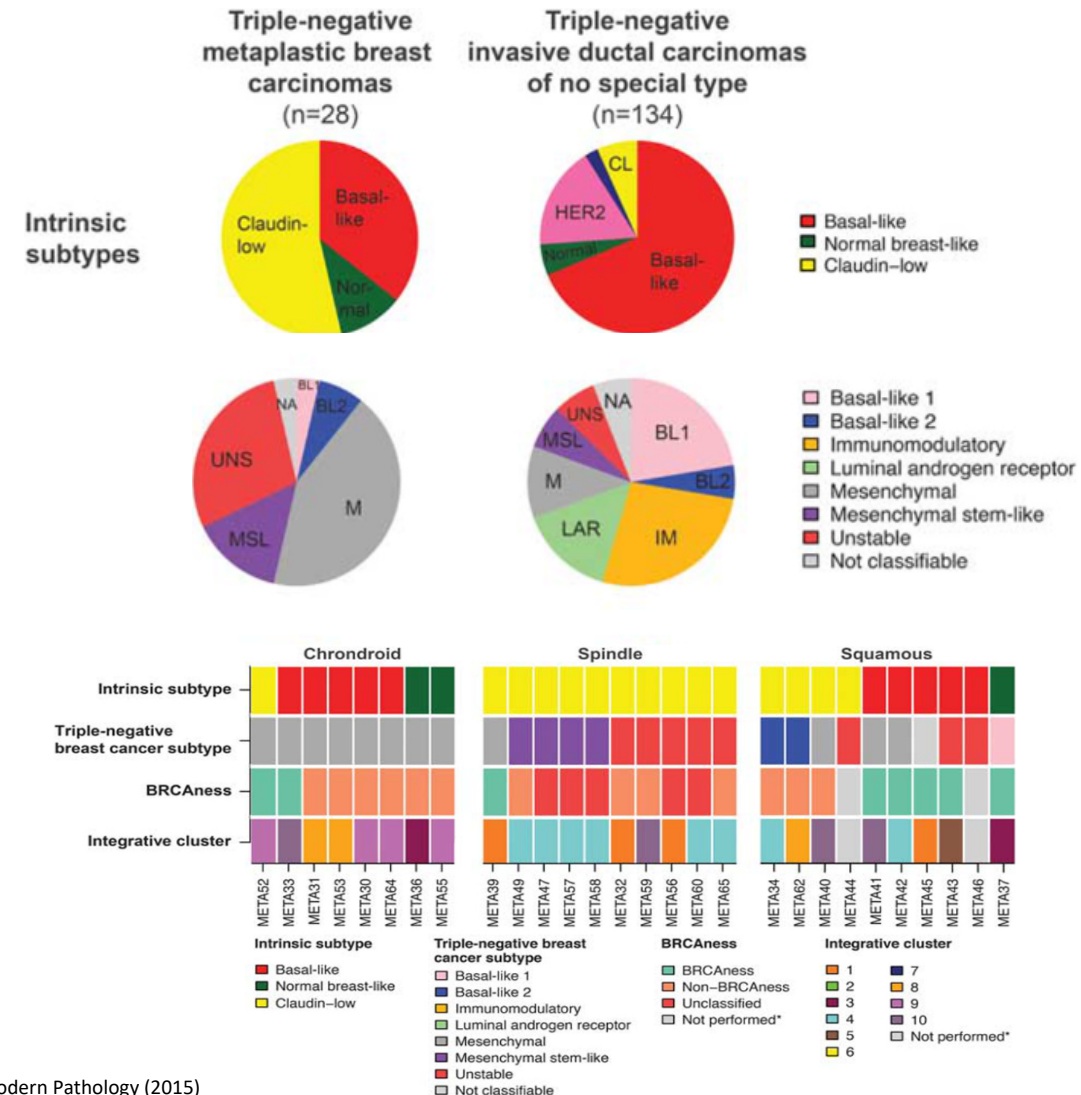
- Mesenchymal-like: 43%
- Mesenchymal stem like: 14%
- Basal-Like: 4%
- UNS: 29%

Chondoïde sont tous ML

Fusiforme : UNS ou MSL

Epidermoïde: différents sous type

Aucun n'est classé IM ou LAR



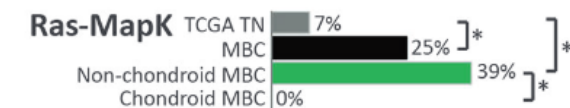
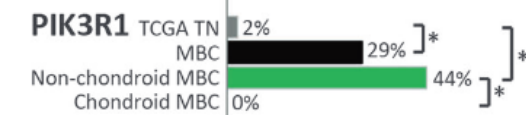
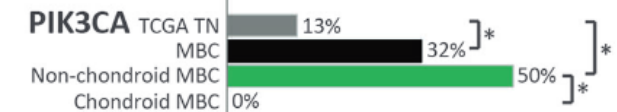
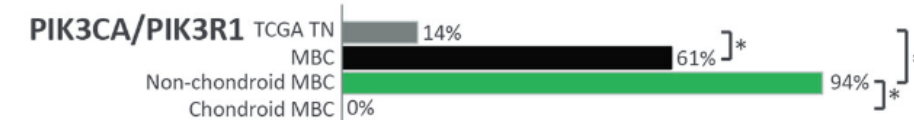
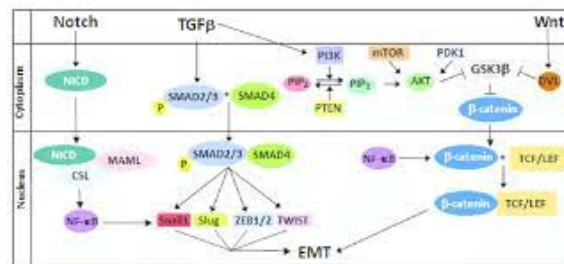
# Hétérogénéité génomique

- ✓ **TP53:** > 60%
- ✓ **Voie PI3K: 61%** : PIK3CAm (30%), PIK3R1m (30%), PTEN (14%)
- ✓ **Voie MAPK: 25%** :HRAS, KRAS: 14%
- ✓ **Voie EGFR 34%** EGFR amplification /overexpression (pas de mutation)

✓ **Voie Wnt: 43%** des CSM ont au moins une altération d'un gène de cette voie: ARID1A (11%), MYC (26%)

✓ **Voie Notch: 43%** des CSM ont au moins une altération d'un gène de cette voie: HEY1 (9%), NOTCH1 (3%), HES1 (3%), NOTCH2 (6%), NOTCH3 (9%), DNER (3%), EP300 (3%), et CUL1 (3%)

✓ Variabilité des altérations génomiques en fonction des sous types



# BRCANess

28% -45% présente une signature BRCANess

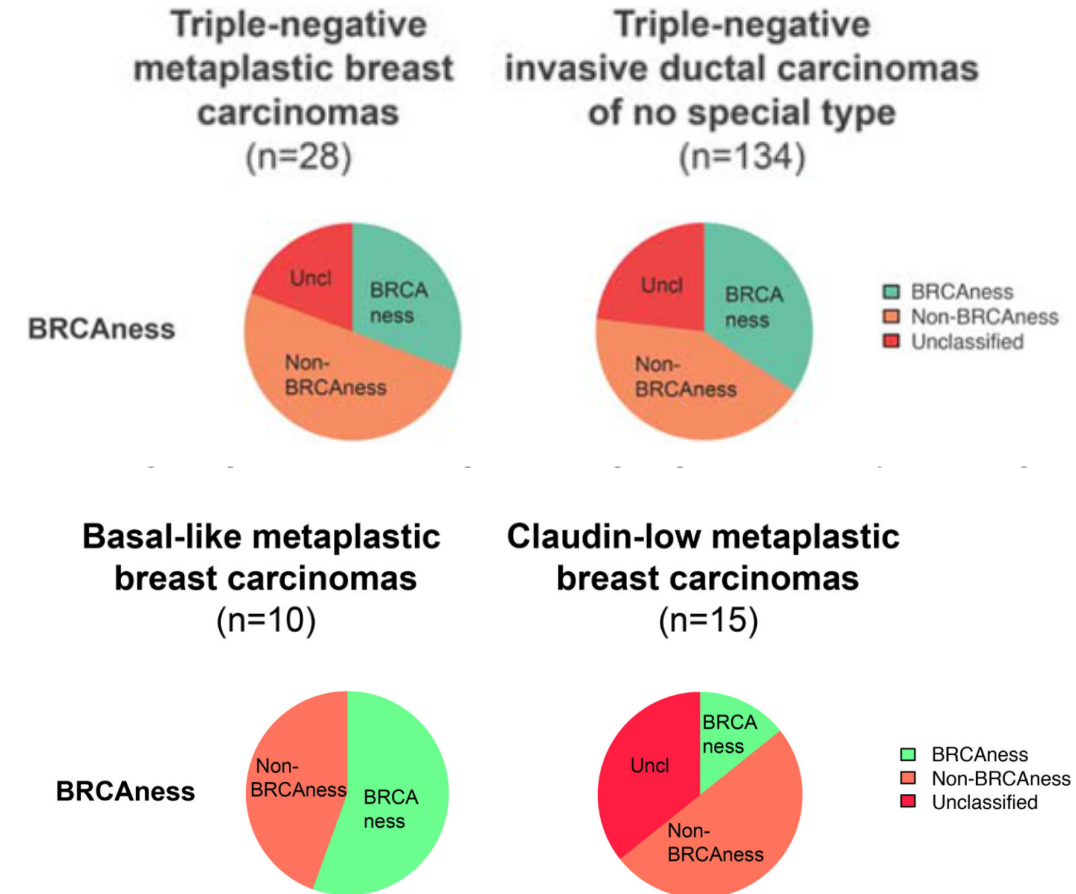
50% des BRCANess ont des altérations des gènes de la réparation

## Selon sous types:

chondroïde: 2/8

fusiforme: 1/10

épidermoïde: 5/10





# Origine des différents compartiments

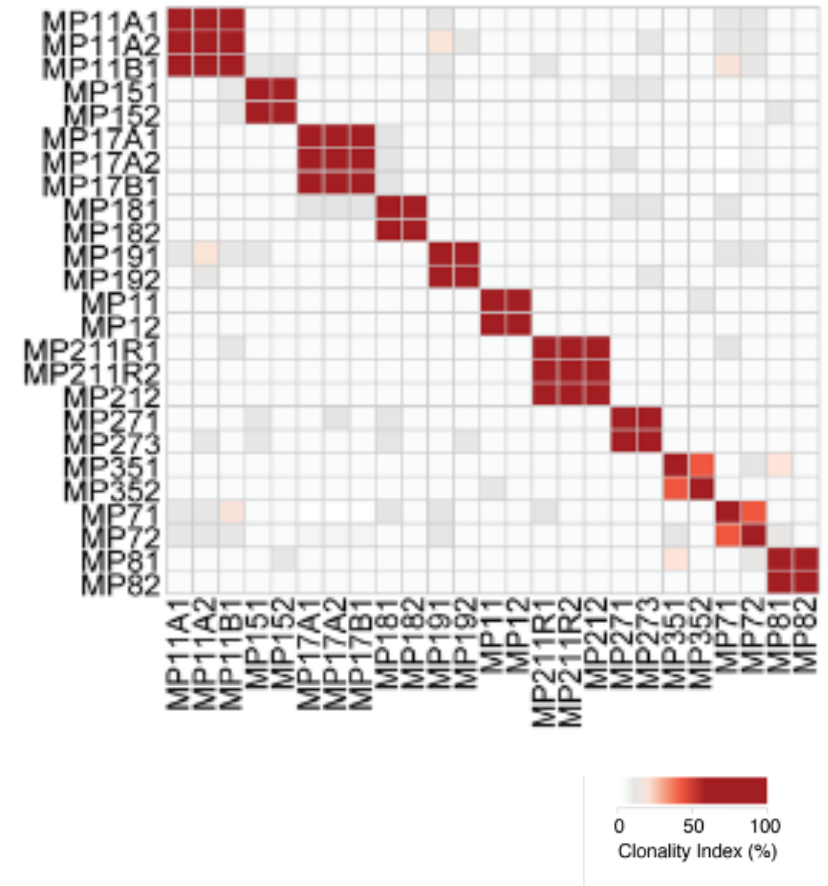
Théorie de la collision : (cellules progénitrices distinctes)

Théorie de l'origine monoclonale (cellule progénitrice multipotente commune)

Théorie de la conversion/métaplasique.

**Etude de clonalité:** Etude des co-occurrences des mutations somatiques (WGS) des différents 'compartiments' (microdissection) : épithéliale et non épithéliale ( n=11)

- ✓ Clonalité des différents compartiments et
- ✓ Les composantes mesenchymales proviendraient de la composante épithéliale.



# En résumé: cancer du sein métaplastique

|                            | Chondroïde   | Fusiforme  | Epidermoïde   | TNBC NST  |
|----------------------------|--|--|---|---|
| IHC                        | AR: 44%<br>TROP2: 56%<br>PDL1 (TC): 0%<br>PDL1 TILS: 22% | AR:0%<br>TROP2:40%<br>PDL1:0%<br>PDL1 TILS: 0%   | AR:38%<br>TROP 2: 100%<br>PDL1: 40%<br>PDL1 TILS: 50% | AR: 30%<br>TROP2:>90%   |
| TNBC subtype               | Mesenchymal  | Predominately mesenchymal stem-like and unstable | Variable  | BL1(17%), BL2 (7%), IM (18%)<br>M (17%) ,MSL(14%)<br>UNS (14%)<br>LAR (12%) |
| BRCAness                   | Preferentially non-BRCAness                              | Preferentially non-BRCAness                      | Preferentially-BRCAness                               | > 50% des BRCAness  |
| TP53 mutation              | 75%  | 50%  | 78%   | 81%   |
| Mutation in PIK3CA pathway | 44%  | 70%  | 67%   | 22%   |
| Mutations in Wnt pathway   | 56%  | 50%  | 44%   | 28%   |

# Place des modèles pré-cliniques

## ❖ Réponse aux thérapies de référence:

- Immunothérapie et chimiothérapie néo-adjuvante
- Capécitabine post néoadjuvant
- Anticorps drogues conjugués...
- PARPi

## ❖ Nouvelles thérapeutique et comparaison à la référence

PIK3i; BRAFi+MEKi; Wnti, NOSi

## ❖ Combinaison et séquence de thérapies

## ❖ Mise en évidence de biomarqueurs, identification de mécanisme de résistance

## ❖ Prédiction de réponse : modèle AVATAR

### Modèles

- ✓ Sphéroïdes
- ✓ Organoides
- ✓ Patient Derived Xenograft
- ✓ Tumor On Chip

# Modèles pré-cliniques

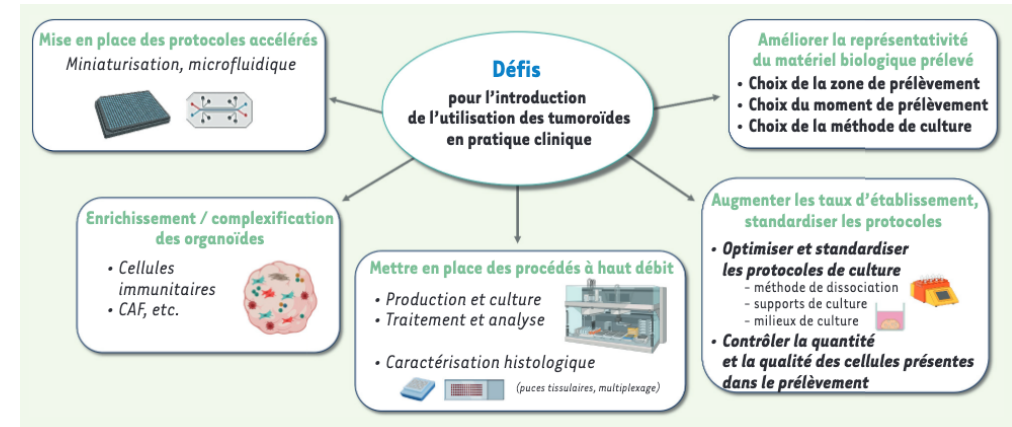
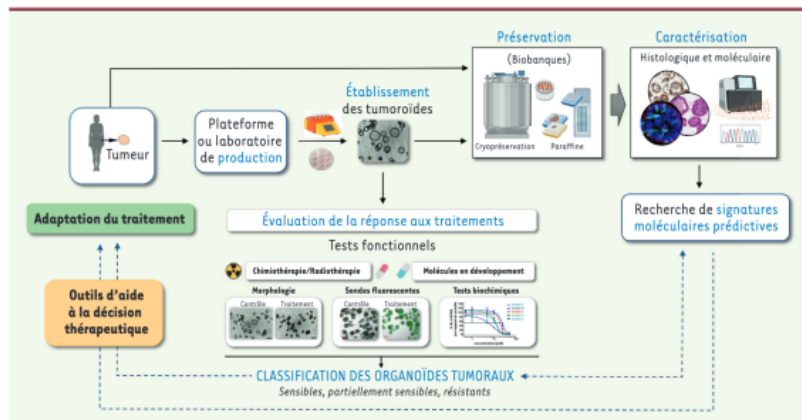
|          | Modèles                | Patient derived<br>(without culture) | Screening de<br>drogue à haut<br>débit | M.e.e de<br>Biomarqueurs | Prédiction de<br>réponse<br>individuelle | Système<br>immunitaire<br>intact |
|----------|------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------|--|----------------------------------|
| In vitro | Lignées cellulaire(2D) | no                                   | +++                                    | +                        | -  | NA                               |

# Modèles pré-cliniques

|          | Modèles  | Patient derived (without culture) | Screening de drogue à haut débit | M.e.e de Biomarqueurs | Prédiction de réponse individuelle | Système immunitaire intact |
|----------|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------|
| In vitro | Lignées cellulaire(2D)                         | no                                | +++                              | +                     | -                                  | NA                         |
|          | Culture cellulaire 3D : sphéroïdes, organoïdes | yes                               | ++                               | ++                    | ++                                 | NA                         |

Organoïdes: tumoraux dérivés de patients (PDTO) : structures tridimensionnelles (3D) qui sont cultivées dans une matrice 3D

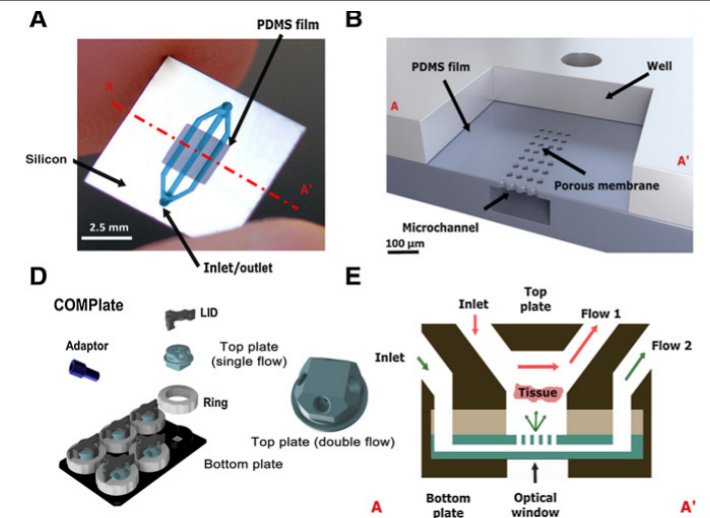
- conservent les principales caractéristiques génétiques et phénotypiques de leur tumeur parentale
- Expansion, auto-renouvellement, cryopreservation (biobanking)



# Modèles pré-cliniques

|          | Modèles  | Patient derived (without culture) | Screening de drogue à haut débit | M.e.e de Biomarqueurs | Prédiction de réponse individuelle | Système immunitaire intact |
|----------|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------|
| In vitro | Lignées cellulaire(2D)                           | no                                | +++                              | +                     | -                                  | NA                         |
|          | Culture cellulaire 3D : organoïdes et sphéroïdes | yes                               | ++                               | ++                    | ++                                 | NA                         |
|          | Tissue slides                                    | yes                               | -                                | ++                    | ++                                 | NA                         |
|          | Tumors on chip                                   | yes                               | -                                | ++                    | ?                                  | +                          |

TOC: Permet de représenter la tumeur et son microenvironnement  
 Cout diminué, avantage éthique

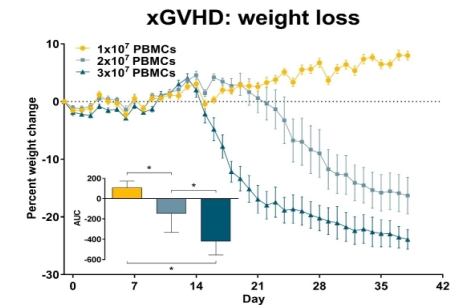
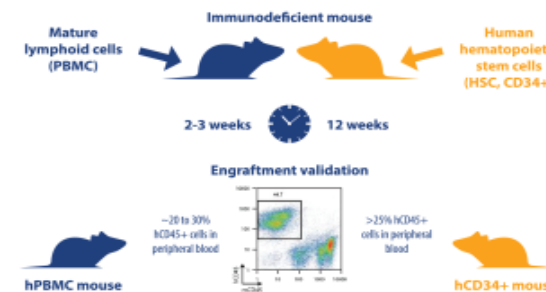
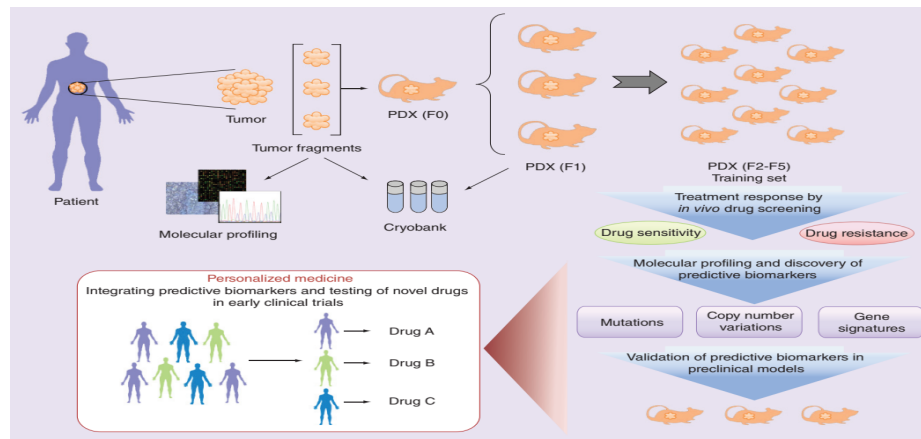


# Modèles pré-cliniques

|          | Modèles   | Patient derived (without culture) | Screening de drogue à haut débit | M.e.e de Biomarqueurs | Prédiction de réponse individuelle | Système immunitaire intact |
|----------|---|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------|
| In vitro | Lignées cellulaire(2D)                                | no                                | +++                              | +                     | -                                  | NA                         |
|          | Culture cellulaire 3D : organoïdes et sphéroïdes      | yes                               | ++                               | ++                    | ++                                 | NA                         |
|          | Tissue slides   | yes                               | -                                | ++                    | ++                                 | NA                         |
|          | Tumors on chip  | yes                               | -                                | ++                    | ?                                  | NA                         |
| In vivo  | Cell lines derived xenografts                         | no                                | +                                | +                     | -                                  | -                          |
|          | Patient derived xenografts                            | yes                               | +                                | +++                   | +++                                | -                          |
|          | CDX: CTC (circulating tumor cells derived) xenografts | yes                               | +                                | +++                   | +++                                | -                          |
|          | GEMMS : Genetically engineered mouse models           | no                                | +                                | -                     | -                                  | +                          |

# Modèles pré-cliniques

|         | Modèles   | Patient derived (without culture) | Screening de drogue à haut débit | M.e.e de Biomarqueurs | Prédiction de réponse individuelle | Système immunitaire intact |
|---------|---|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------|
| In vivo | Cell lines derived xenografts                         | no                                | +                                | +                     | -                                  | -                          |
|         | Patient derived xenografts                            | yes                               | +                                | +++                   | +++                                | -                          |
|         | CDX: CTC (circulating tumor cells derived) xenografts | yes                               | +                                | +++                   | +++                                | -                          |
|         | GEMMS : Genetically engineered mouse models           | no                                | +                                | -                     | -                                  | +                          |





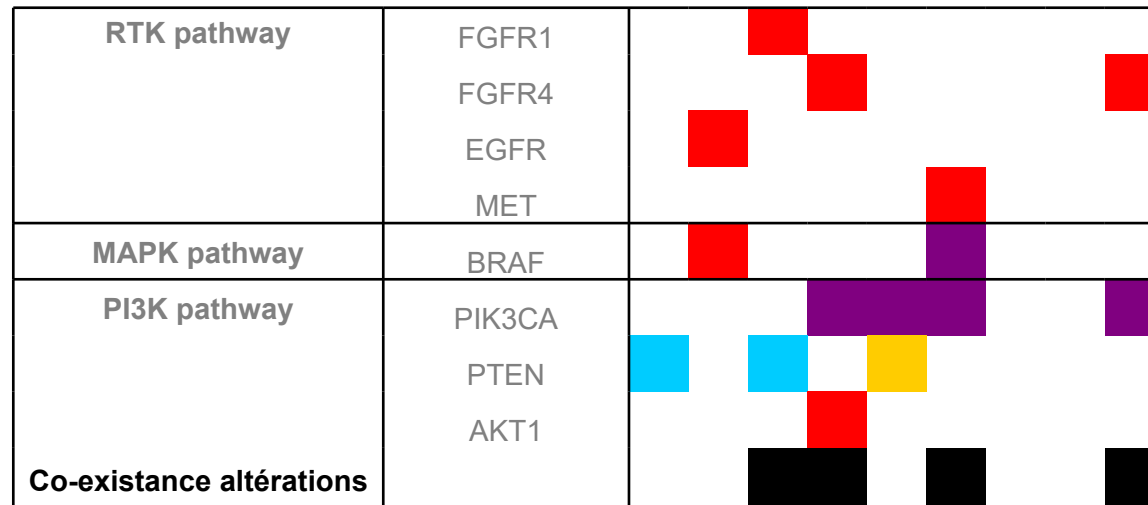
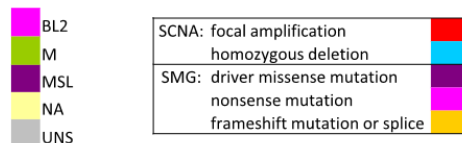
# Intérêt des PDX dans le CS métaplasique

1. Tester des nouvelles thérapies ciblées
2. Mise en évidence de biomarqueurs
3. AVATAR

# 1. Tester des nouvelles thérapies ciblées

Cohorte de 61 PDX de cancer du sein de type triple négatif décrites au niveau transcriptomique et mutations somatiques  
**9** modèles métaplasiques.

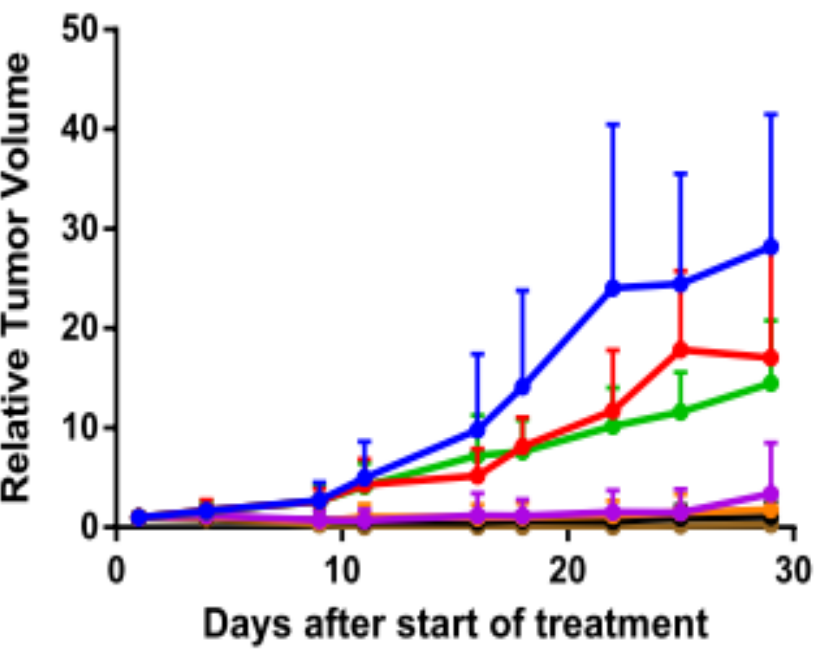
| ID                            | HBCx-130<br>HBCx-70<br>HBCx162<br>HBCx-60<br>HBCx-90<br>HBCx-178<br>HBCx-23<br>HBCx-66<br>HBCx-165   |
|-------------------------------|--|
| Pathology description         | squamous, chondroid<br>squamous, chondroid, fusiform<br>chondroid, fusiform<br>fusiform<br>fusiform<br>squamous<br>chondroid, fusiform<br>fusiform<br>squamous |
| Transcriptomic classification |  |
| Genomic alteration            |  |
| Cell cycle                    | TP53<br>CDKN2A<br>RB1  |
| RTK pathway                   | FGFR1<br>FGFR4<br>EGFR<br>MET  |
| MAPK pathway                  | BRAF   |
| PI3K pathway                  | PIK3CA<br>PTEN<br>AKT1   |
| DNA repair                    | BRCA1  |



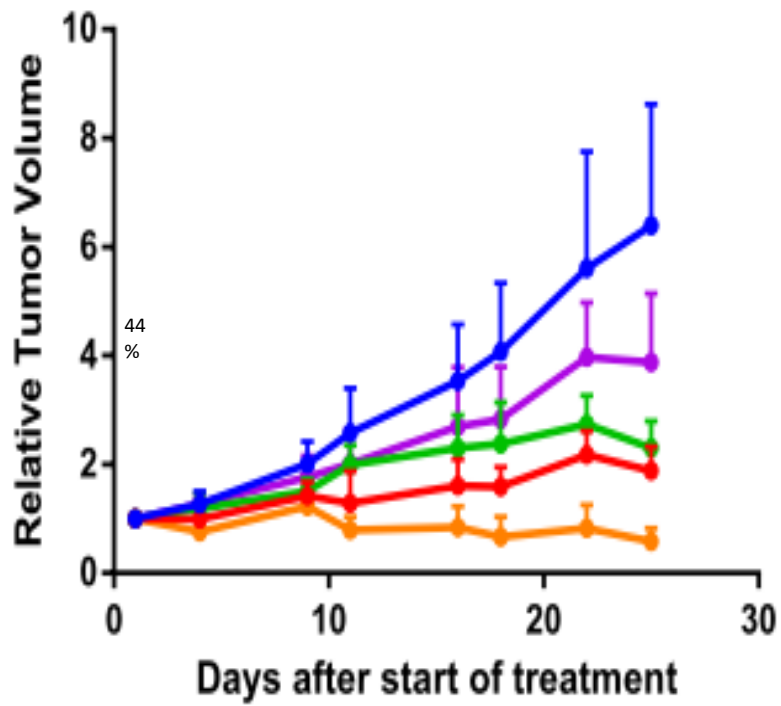
44%

# La combinaison PI3Ki et MEKi induit des réponses durables et complètes

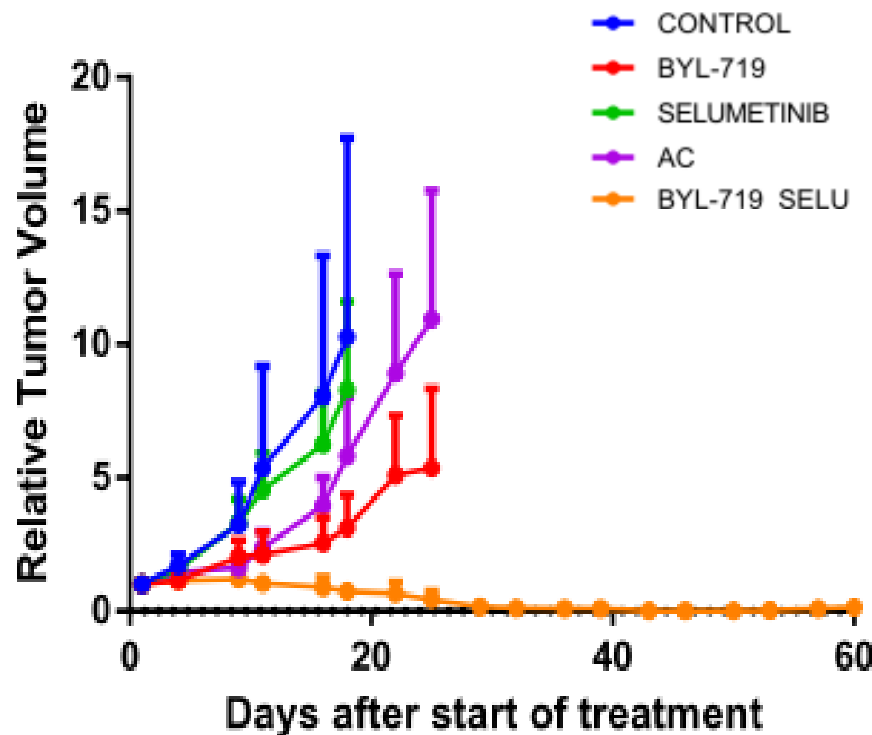
HBCx-60  
(*FGFR4* et *AKT* amplification, *PIK3CA* mutation)



HBCx-165  
(*FGFR4* amplification, *PIK3CA* mutation)

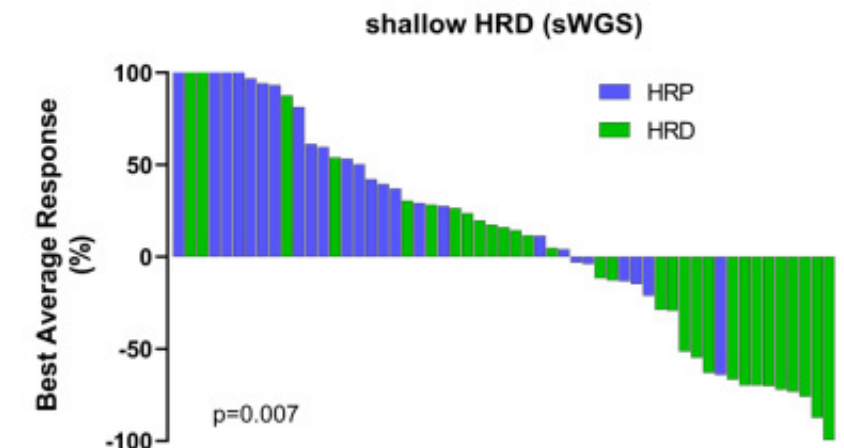
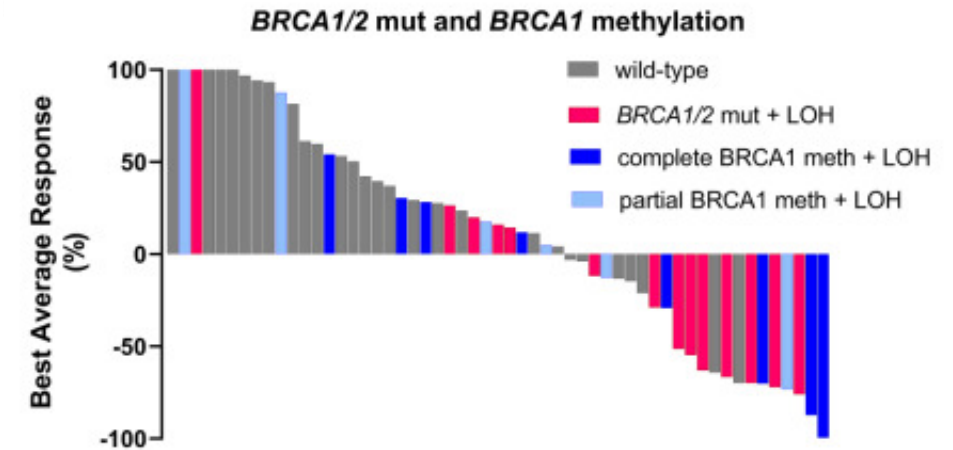


HBCx-178  
(*BRAF* et *PIK3CA* mutation)



## 2. Mise en évidence de biomarqueurs de réponse au platine

- ✓ 55 PDX TNBC dont 6 métaplasiques
- ✓ Caractérisées:  
Statut mutationnel BRCA1, BRCA2 (DNA sequencing)  
Méthylation promoteur BRCA1  
HRD déterminée par WGS
- ✓ Sensibilité au platine:  $\Delta vol: (V_f - V_0 / V_0) \times 100$
- ✓ L'HRD est prédictive de réponse au platine
- ✓ La méthylation du promoteur BRCA1 n'est pas associée à la réponse au platine
- ✓ Identification de 2 candidats marqueurs de sensibilité au platine: altération *XRCC3* and *ORC1*



# Modèle AVATAR

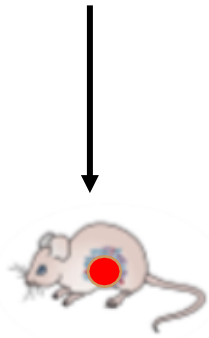
Chimiothérapie néo-adjuvante    Chirurgie



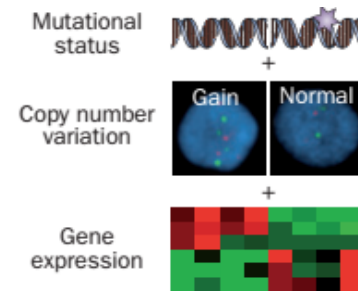
CSTN



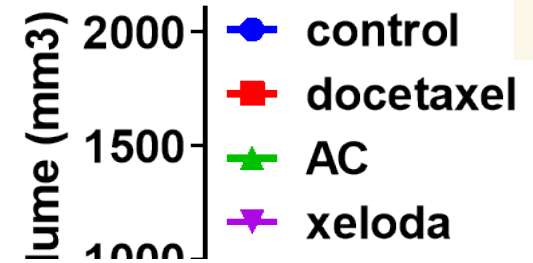
Tumeur résiduelle  
RCB score II or III



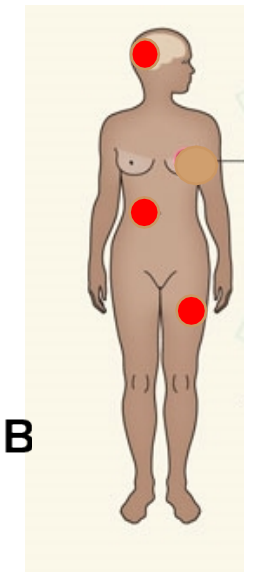
Etablissement de la PDX



Profil moléculaire  
Identification de cible



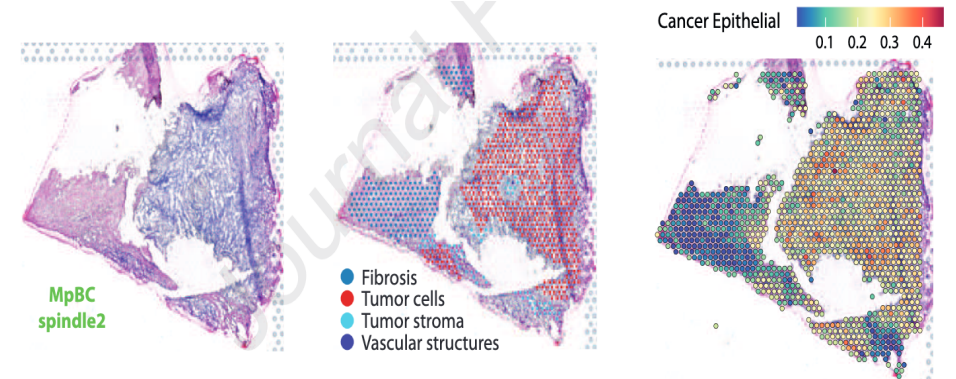
Evaluation des thérapies  
Mise en évidence de la meilleure stratégie  
thérapeutique



B

# Conclusions

- Sous type très hétérogène
- Nécessite description anatomopathologique et génomique exhaustive (microenvironnement, méthylome...)
- Etude de transcriptomique spatiale
- Nécessité d'études pré cliniques et cliniques adaptées



# Consorsium MAESTRO



Pr BIECHE Ivan, Dr COCKENPOT Vincent, Dr COUSSY Florence,  
Dr Elisabetta Marangoni, Pr VINCENT SALOMON Anne



Dr TREDAN Olivier, Dr DROUET Youenn, Dr LAURENT Marie  
Dr MARTINEZ Pierre, Dr OUZOUNOVA Maria



Bergonié  
UNICANCER  
NOUVELLE-AQUITAINE

Dr ALRAN Léonie,  
Dr ARNEDOS Monica  
Dr AURIOL-LEIZAGOYEN Sophie  
Dr MAC GROGAN Gaetan

