

GUIDELINES Cancer du Sein : Clinique du Sein CHwapi

Addendum pour l'Anatomie pathologique

Ce document reprend l'actualisation des guidelines pour toute la filière diagnostique histo/cytologique du cancer mammaire datant du 26/02/2019, « Itinéraire global de prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein » PR-HEON-6 http://skalilab01p/LAP_ANA_TOUS_EXT_002-01

1. Données de prise en charge de la cytologie :

La cytoponction tend à être moins utilisée dans le cadre diagnostique et reste de fiabilité évaluée mais peu adaptée aux lésions infra-cliniques et au dépistage.

Elle s'applique à l'heure actuelle surtout à la cytoponction de vidange des kystes et à l'évaluation des ganglions ainsi qu'aux lésions d'aspect bénin.

La classification diagnostique utilisée en 2017 est la classification établie en 1993 par Elston et Ellis/NHSBSP.

Cytoponction classée de C1 à C5.

2. Microbiopsies :

Principal outil diagnostique dans le cadre du diagnostic préopératoire.

La classification diagnostique utilisée en 2017 est la classification établie en 2001 par Elston et Ellis/NHSBSB

Biopsies classées de B1 à B5.

Pour rappel :

- B1 : ininterprétable ou tissu normal non représentatif
- B2 : bénin
- B3 : lésion de potentiel malin incertain
- B4 : suspicion de malignité
- B5 : malin

Remarque :

- la classification B3 est indiquée pour les papillomes
- la catégorie B3 comprend les lésions à risque « précurseurs » (HCA, MCA, carcinome lobulaire in situ classique). Le cancer lobulaire in situ pléomorphe ou floride appartient à la catégorie B4 ou B5 (il est considéré comme un véritable in situ).
- en B3 également : cicatrice radiaire, mucocèle, tumeur phyllode, lésion papillaire/papillome

Potential Precursor Lesions for Carcinoma				
Type of Lesion	ER	Clonality	Genetic Changes	Comment
Suggested Precursors for ER(+) Carcinomas				
Epithelial hyperplasia	Positive/negative	Rarely clonal; mixture of cell types	Rare, not consistent, not similar to cancers	Unlikely to be precursor
Columnar cell change/flat epithelial atypia	Positive	Clonal	Gains at 16p, 15q, 17q, 19q; losses at 16q, X	Likely precursor; often found in association with ADH, ALH, LCIS, and low-grade carcinomas
ALH/LCIS	Positive	Clonal	Gains at 1q 6q; losses at 16q, 16p, 17p; E-cadherin mutations	Nonobligate precursor for lobular carcinomas
ADH	Positive	Clonal	Gains at 1q; losses at 1q, 16q, 17p	Nonobligate precursor for carcinomas
Radial sclerosing lesion	Positive/negative	May be clonal	May have loss at 16q	May be associated with tubular and lobular carcinomas
Suggested Precursors for ER(-) Carcinomas				
Apocrine metaplasia	Negative	May be clonal	Gains at 2q, 13q, 1p; losses at 1p, 10q, 11q, 13q, 16q, others	Atypical lesions may be precursors for some apocrine carcinomas
Myoepithelial cells	Negative	Unknown	Unknown	Some carcinomas have expression profiles similar to myoepithelial cells; histologic lesions are rare
Microglandular adenosis	Negative	Clonal	Gains at 2q, 8q; losses at 5q, 14q	Better classified as nonmetastasizing carcinoma
ER(+) precursors	Positive	May be clonal	Losses at 16q	Some lesions show heterogeneity with loss of ER; however, not genetically related to ER(-) carcinoma

	B1	B2	B3	B4	B5
Définition	Normal ou non interprétable	Bénin fiable	Lésion à potentiel de malignité incertain	Suspect de malignité	Malin
Tissu / Lésion	Artéfacts, stroma uniquement ou tissu normal non explicatif	FA, EFK, AS, HCS, ectasie canalaire, hamartome, abcès, adiponécrose	LN, HCA, M-L, LFESC, RS, papillome	Evoque CIS ou CI, car matériel minime ou artéfacts	a : CIS b : CI c : CCIS ou CI d : autre type de malignité
Fréquence de lésions plus avancées, atypiques ou malignes, dans l'environnement du site biopsique	8 - 10%	< 5%	25%	65 - 85%	100%
Conduite à tenir	Examen à refaire ou surveillance	Ni chirurgie ni surveillance	Chirurgie ou surveillance Discussion multidisciplinaire	Chirurgie diagnostique	Chirurgie
FA : fibroadénome. EFK : état fibro-kystique. AS : adénose sclérosante. HCS : hyperplasie canalaire simple. LN : néoplasie lobulaire <i>in situ</i> . HCA : hyperplasie canalaire atypique. M-L : lésion "mucocèle-like". LFESC : lésion fibro-épithéliale à stroma cellulaire. RS : radial scar = cicatrice radiaire. CIS : carcinome <i>in situ</i> . CCIS : carcinome canalaire <i>in situ</i> . CI : carcinome infiltrant.					

Tableau 1 - Classification européenne des ponctions-biopsies à l'aiguille.

Remarque : en cas d'atypies dans une lésion papillaire, la recommandation est l'exérèse chirurgicale.

3. Diagnostiques histologiques :

La classification histologique utilisée est la classification WHO 2018 5^{ème} édition (2019) ainsi que les recommandations du Registre Belge du Cancer 2015.

Remarque générale :

- 40 entités décrites.
- Le terme de carcinome canalaire est officiellement répertorié sous la dénomination carcinome infiltrant non spécifique (NST non specific type).
Néanmoins, en Belgique, nous conservons la dénomination canalaire conjointe.

Types histologiques de bon pronostic : - Tubulaire
- Tubulo-lobulaire
- Mucineux
- Papillaire
- Cribriforme
- Lobulaire classique

Cancer triple négatif de bon pronostic : carcinome adénoïde cystique, sécrétoire

Types histologiques de mauvais pronostic :

- Carcinome micropapillaire invasif
- Carcinome métaplasique
- Le **carcinome lobulaire in situ classique** n'est plus considéré comme un cancer mais comme une lésion **précurseur**, les variants pléomorphe et floride sont eux considérés comme malins
- Les cancers lobulaires sont des cancers dyscohésifs par perte de cohésion cellulaire < perte de la E-Cadhérine dans > 95% des cas < inactivation du gène CDH1(16q).
- Ils sont le plus souvent de type luminal A et HER-, ils sont fréquemment multifocaux et parfois bilatéraux

Tableau 5 : Sélection de codes pour les lésions du sein (pré-)malignes

Histologie		SNOMED 3.5VF	
		In situ	Invasif
Carcinomes	Carcinome, SAI	M-85002	M-85003
	Carcinome canalaire (NST, no specific type)	M-85002	M-85003
	Carcinome à cellules claires		M-83103
	Carcinome adénoïde kystique, SAI		M-82003
	Carcinome cribriforme	M-82012	M-82013
	Carcinome inflammatoire		M-85303
	Carcinome lobulaire (pour l'encodage des lésions lobulaires invasives l'OMS ne fait pas une distinction entre un carcinome lobulaire classique et un carcinome lobulaire pleomorphe)	M-85202	M-85203
	Carcinome lobulaire pleomorphe	M-85192	M-85203
	Carcinome médullaire		M-85103
	Carcinome médullaire atypique		M-85133
	Carcinome métaplasique		M-85753
	Ca. métapl. avec composante (chondro)- osseuse		M-85713
	Carcinome muqueux / adénocarcinome muqueux		M-84803
	Carcinome muco-épidermoïde		M-84303
	Carcinome /tumeur neuroendocrine, SAI		M-82463
	Carcinome/tumeur neuroendocrine, bien différencié(e)		M-82403
	Carcinome/tumeur neuroendocrine, moyennement différencié(é)		M-82493
	Carcinome neuroendocrine à petites cellules / Tumeur/ carcinome neuroendocrine, peu différencié(é)		M-80413
	Carcinome Invasif avec différenciation neuroendocrine		M-85743
	Carcinome papillaire encapsulé / intrakystique	M-85042	M-85043
	Carcinome papillaire intracanaire	M-85032	M-85033
	Carcinome papillaire solide	M-85092	M-85093
	Carcinome micro-papillaire invasif		M-85073
	Carcinome pléomorphe		M-80223
	Carcinome riche en lipides		M-83143
	Carcinome sécrétant (carcinome juvénile du sein)		M-85023
	Carcinome tubulaire		M-82113
	Adenomyoépithéliome avec carcinome		M-89833
	Maladie de Paget du sein, sans carcinome associé	M-85402 ³	
Tumeurs méenchymateuses	Sarcome		M-88003
	Angiosarcome		M-91203
	Léiomyosarcome		M-88903
	Osteosarcome		M-91803
Tumeurs fibro-épithéliales	Tumeur phyllode, maligne		M-90203
Carcinosarcomes	Carcinosarcome (l'OMS a prévu un code spécifique pour cette lésion métaplasique)		M-89803
Lymphomes	Cf. codes d'application pour les lymphomes		
Autres	Métastase d'un adénocarcinome		M-81406
	Métastase d'un carcinome du sein		M-8---6

³ Avec carcinome associé, veuillez-vous référer au tableau 7.
Vous trouverez plus d'informations sur ce code dans la partie 'codes morphologiques SNOMED', p3

 Nouveaux codes ICD-O-3 (mise à jour 2011) qui se trouvent également dans la version la plus récente de la classification de l'OMS pour le cancer du sein (2012), éventuellement à ajouter aux listes prédéfinies avec des codes-M du SNOMED dans votre application

Tableau 4a : Sélection de codes pour les lésions du sein bénignes

Histologie		SNOMED 3.5VF
Pas de néoplasie	Aucune conclusion/échantillon non représentatif	M-09017
	Tissu normal	M-00100
	Calcification	M-55400
	Cicatrice	M-78060
	Ectasie (canalaire)	M-32000 (M-32100)
	Inflammation	M-40000
	Stéatonecrose	M-54110
Néoplasies/lésions bénignes	Adénome, SAI	M-81400
	Adénome du mamelon	M-85060
	Adénome, canalaire / papillome (intra)canalaire ²	M-85030
	Adénomyoépithéliome, bénin	M-89830
	Adénose (apocrine, microglandulaire)	M-74200
	Adénose sclérosante/fibrosante	M-74220
	Angiolipome	M-88610
	Fibroadénome	M-90100
	Fibromatose, type desmoïde	M-88211
	Fibrose / fibroplasie	M-78000
	Hamartome	M-75500
	Hémangiome-Angiome	M-91200
	Hyperplasie sans atypie	M-72000
	Hyperplasie (intra)canalaire sans atypie	M-72170
	Métaplasie/hyperplasie cylindrique sans atypie	M-72100
	Kyste	M-33400
	Lipome	M-88500
	Maladie fibrokystique	M-74320
	Sclérose/fibrosclérose	M-78020
	Tumeur phyllode, bénigne	M-90200
	Tumeur phyllode, borderline	M-90201

Tableau 4b : Codes pour des lésions atypiques

Histologie		SNOMED 3.5VF
Lésions atypiques	Atypie épithéliale plane (FEA)	M-67000
	Hyperplasie atypique, SAI	M-72005
	Hyperplasie atypique, canalaire	M-72175
	Hyperplasie atypique, lobulaire	M-72105
	Papillome intracanaire avec hyperplasie atypique ²	M-85030

² LOMS ne fait pas une distinction entre l'encodage d'un papillome intracanaire avec ou sans hyperplasie atypique, d'où vient l'encodage identique en SNOMED



WHO classification of epithelial tumours of the breast

Benign epithelial proliferations and precursors

- Usual ductal hyperplasia
- Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia
- Atypical ductal hyperplasia

Adenosis and benign sclerosing lesions

- Sclerosing adenosis
- 8401/0 Apocrine adenoma
- Microglandular adenosis
- Radial scar / complex sclerosing lesion

Adenomas

- 8211/0 Tubular adenoma NOS
- 8204/0 Lactating adenoma
- 8503/0 Duct adenoma NOS

Epithelial-myoepithelial tumours

- 8940/0 Pleomorphic adenoma
- 8983/0 Adenomyoepithelioma NOS
- 8983/3 Adenomyoepithelioma with carcinoma
- 8562/3 Epithelial-myoepithelial carcinoma

Papillary neoplasms

- 8503/0 Intraductal papilloma
- 8503/2 Ductal carcinoma in situ, papillary
- 8504/2 Encapsulated papillary carcinoma
- 8504/3 Encapsulated papillary carcinoma with invasion
- 8509/2 Solid papillary carcinoma in situ
- 8509/3 Solid papillary carcinoma with invasion
- 8503/3 Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion

Non-invasive lobular neoplasia

- Atypical lobular hyperplasia
- 8520/2 Lobular carcinoma in situ NOS
 - Classic lobular carcinoma in situ
 - Florid lobular carcinoma in situ
- 8519/2 Lobular carcinoma in situ, pleomorphic

Ductal carcinoma in situ (DCIS)

- 8500/2 Intraductal carcinoma, non-infiltrating, NOS
 - DCIS of low nuclear grade
 - DCIS of intermediate nuclear grade
 - DCIS of high nuclear grade

Invasive breast carcinoma

- 8500/3 Infiltrating duct carcinoma NOS
- 8290/3 Oncocytic carcinoma
- 8314/3 Lipid-rich carcinoma
- 8315/3 Glycogen-rich carcinoma
- 8410/3 Sebaceous carcinoma
- 8520/3 Lobular carcinoma NOS
- 8211/3 Tubular carcinoma
- 8201/3 Cribriform carcinoma NOS
- 8480/3 Mucinous adenocarcinoma
- 8470/3 Mucinous cystadenocarcinoma NOS
- 8507/3 Invasive micropapillary carcinoma of breast
- 8401/3 Apocrine adenocarcinoma
- 8575/3 Metaplastic carcinoma NOS

Rare and salivary gland-type tumours

- 8550/3 Acinar cell carcinoma
- 8200/3 Adenoid cystic carcinoma
 - Classic adenoid cystic carcinoma
 - Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma
 - Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation
- 8502/3 Secretory carcinoma
- 8430/3 Mucoepidermoid carcinoma
- 8525/3 Polymorphous adenocarcinoma
- 8509/3 Tall cell carcinoma with reversed polarity

Neuroendocrine neoplasms

- 8240/3 Neuroendocrine tumour NOS
- 8240/3 Neuroendocrine tumour, grade 1
- 8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 2
- 8246/3 Neuroendocrine carcinoma NOS
- 8041/3 Neuroendocrine carcinoma, small cell
- 8013/3 Neuroendocrine carcinoma, large cell

These morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition, second revision (ICD-O-3.2) [921]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; /3 for malignant tumours, primary site; and /6 for malignant tumours, metastatic site. Behaviour code /6 is not generally used by cancer registries.

This classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

Particularités diagnostiques des lésions papillaires :

Spectre de diagnostic difficile et piégeant

- Papillome intraductal / papillome avec HCA/CCIS
- Carcinome in situ papillaire /carcinome papillaire encapsulé
- Carcinome papillaire solide
- Carcinome papillaire invasif
- Carcinome micro-papillaire invasif

Le diagnostic différentiel repose sur la morphologie et des immunomarquages complémentaires (Actine, Cytokératine 5-6, P63 notamment).

Particularités diagnostiques d'extension du cancer :

• Lésions précurseurs :

Sont considérées comme lésions précurseurs les diagnostics de :

- néoplasie lobulaire in situ (pas de consensus formel pour la classification LIN1 à LIN3 de Tavassoli). Un sous-type à faible risque : CLI classique. (Un sous-type à risque élevé : CLI pléomorphe et CLI floride considérés comme carcinomes in situ B4/B5)
- lésion proliférative intraductale : métaplasie cylindrique et hyperplasie canalaire, variante atypique : métaplasie cylindrique atypique et hyperplasie canalaire atypique.

Remarque hyperplasie canalaire atypique :

Le cut-off par rapport à un DCIS de bas-grade est à **2 mm** (au-delà de 2 mm, on considère que la lésion est un carcinome intraductal in situ).

• Carcinomes canaux in situ : ductal carcinoma in situ/DCIS

Classification : Pas de consensus.

Néanmoins, la tendance est à utiliser le grading WHO 2018 qui est basé sur le pléomorphisme nucléaire exclusif et qui stratifie le DCIS en bas-grade, grade intermédiaire et haut-grade et/ou le grade mixte de Van Nuys (1-2-3).

Marges d'exérèse prises en considération pour le carcinome in situ :

- Pour le DCIS de tous les grades :
 - Résection complète R0 : **≥ 2 mm**
 - Résection incomplète R1 : **< 2 mm**

- Néoplasie lobulaire de LIN1 à LIN3 : marges non critiques sauf le pour le carcinome lobulaire in situ de type pléomorphe ou avec nécrose où les guidelines rejoignent les guidelines du DCIS et marges R0 $\geq$ 2 mm

Evaluation immunohistochimique pour les cancers in situ :

- Facteurs histopronostiques : récepteurs aux oestrogènes et récepteurs à la progestérone sans Hscore.

- Les marquages de type cerbB2, E-cadhérine, Cytokératine 5-6, P16, P63 et Ki67 sont uniquement à valeur de diagnostic différentiel.

- **Carcinome micro-invasif :**

Particularité : il s'agit d'une lésion qui est le plus souvent multifocale avec 3 foyers en moyenne.

Le diagnostic biopsique est donc à confronter à la pièce opératoire qui doit être échantillonnée de façon extensive voire in toto.

Le seuil de taille du carcinome micro-invasif est de **1 mm** avec évaluation au micromètre (à savoir $\leq$ 1 mm).

La multifocalité est surtout observée dans les DCIS de haut-grade.

Les immunomarquages permettant la preuve confirmée de la micro-invasion doivent comporter au moins **2 marqueurs immunohistochimiques** (Cytokératine 5-6, P63 et/ou Actine).

- **Cancer invasif :** Marqueurs histopronostiques :

- Le système de grading actuellement utilisé reste le score de **Nottingham de Elston et Ellis** de 2001 (grade selon Nottingham/SBR modifié).

Pour le rappel, le score comporte :

1. L'architecture (score de 1 à 3)
2. Le pléomorphisme nucléaire (score de 1 à 3)
3. L'index mitotique (score de 1 à 3) (ce score est ramené à la taille du champ du microscope et peut être optimisé en lecture par l'utilisation d'un immunomarquage pour l'Histone 3).

Classification en degrés de malignité :

- I : score 3 à 5 (bas)
- II : score 6 à 7 (moyen)
- III : score 8 à 9 (haut)

- **Marges d'exérèse** : ASCO guidelines 2014 « no ink on tumor »

Pas de tumeur à la marge= marge saine.

- **Emboles lymphatiques ou vasculaires** : marqueurs pronostiques indépendants.

- **Infiltration lymphocytaire intratumoral (TIL) :**

Recommandation 2014 surtout sur la pièce opératoire qui peut aider à porter le diagnostic de cancer à haut TIL qui a une valeur pronostique positive. L'utilisation du marqueur CD4 peut être utile.

Les cancers à TIL faible ont une proportion inférieure ou égale à 10% (le seuil est à 20%).

L'infiltration intermédiaire est de 20 à 40 %.

L'infiltration élevée est de 50 à 90 %.

- **Evaluation des récepteurs hormonaux** : le score utilisé est le quick score de Allred qui utilise un score de proportion et un score d'intensité combinés (score de 0 à 8).

Les récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone et aux androgènes :

- **Score d'évaluation d'Allred** : Hscore comprend :

- Le % de cellules (noyaux) marqués (0-5)

- L'intensité du marquage (0-3)

- Score de 0 → 8

- Seuil : 1% (score 2) de cellules positives (ASCO 2010) = seuil d'efficacité clinique

- **Tumeurs RE+/RP+** : les plus fréquentes, facteur de bon pronostic, réponse à l'hormonothérapie (+ le taux de récepteurs est ↑, meilleure est la réponse)
- **Tumeurs RE+/RP-** : moins bon pronostic, + proliférantes, EGFR+, plus souvent HER2+
- **Tumeurs RE-/RP+** : tumeurs de haut-grade, nombreuses altérations moléculaires, agressives

!!! Possibilité d'évolution du profil et de la résistance à l'hormonothérapie

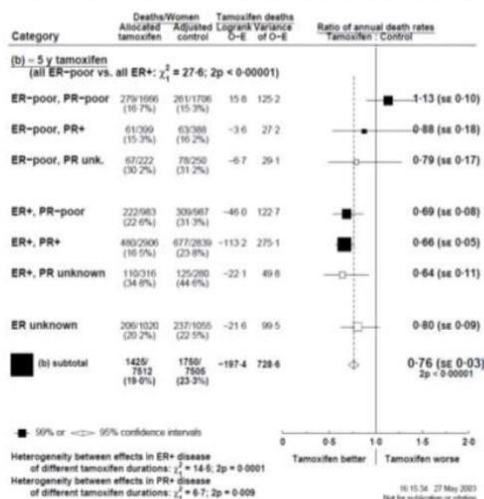
Pourquoi détecter le récepteur à la Progestérone ?

Expression de RP est induit par RE

Expression de RP indicateur d'une voie RE fonctionnelle

RP a une valeur pronostique

Tumeurs RE-/RP+ répondraient au Tamoxifène



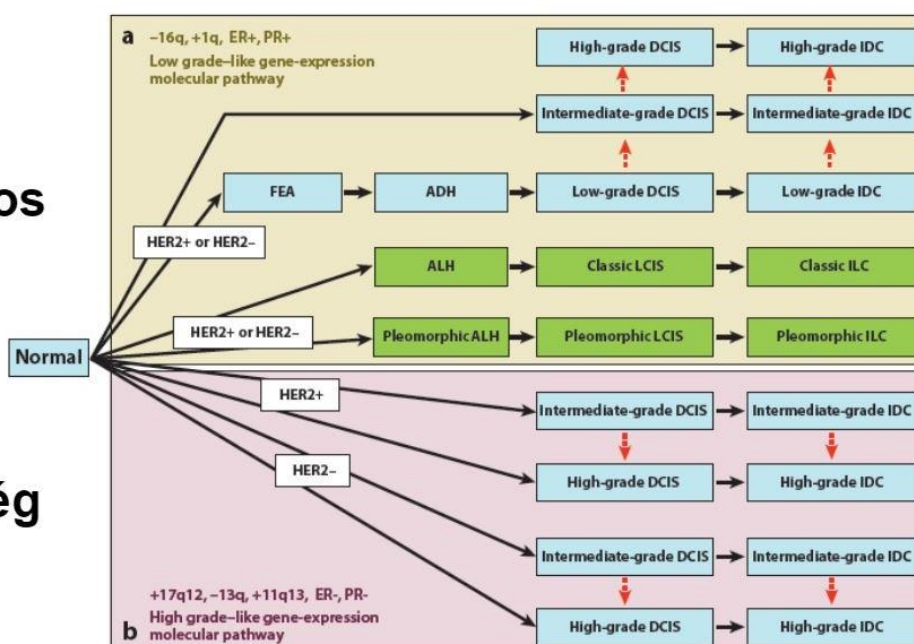
Statut IHC des RH	1034 CCI Inst Bergonié
RE+ RP+	59%
RE+ RP-	18%
RE- RP+	5%
RE- RP-	18%

Lancet 2005, 365, 1687-1717 appendix

2 voies de cancérogénèse mammaire

RE pos

RE nég



SgROI DC. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2010

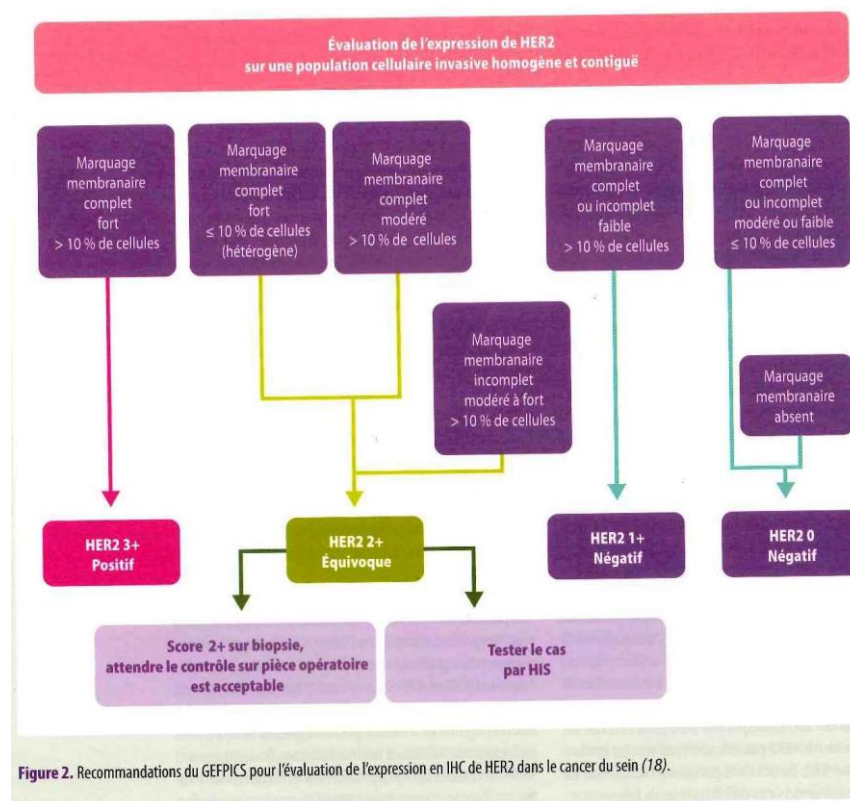
- **Evaluation du status HER-2** : l'immunomarquage est depuis 2016 validé par l'accréditation BELAC dans notre laboratoire.

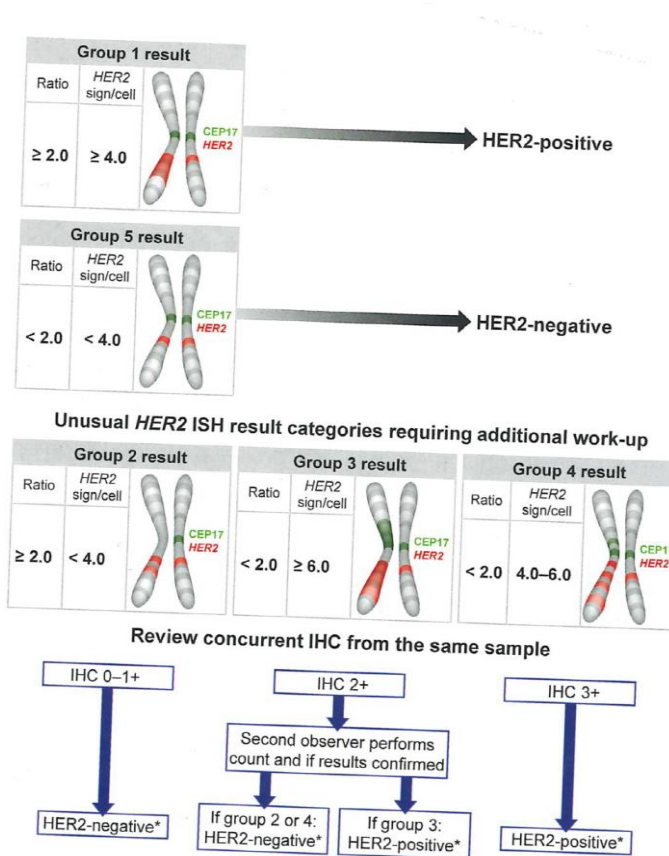
Mesure du status HER2 :

- Immunohistochimie semi-quantitative score 0 à 3
- Analyse nécessitant une accréditation BELAC
- FISH quantitative (amplification du gène)

Les recommandations de lecture utilisées dans notre laboratoire sont :

- recommandations ASCO 2013 : réf. Journal of Clinical Oncology octobre 2013
- Update of the Belgian Guidelines for HER2 testing in breast cancer 2014.





- **Immunomarquage Ki67** : facteur de prolifération qui est un marqueur pronostique indépendant et il aide à stratifier les cancers luminaux A et B.

Commentaire :

Le consensus de St Gallen 2013 utilise comme cut-off l'indice de prolifération Ki67 à 20% qui définit :

- des carcinomes faiblement prolifératifs : inférieur à 20% de prolifération
- des carcinomes considérés comme élevés $\geq 20\%$

(cf. référence BREAST 2015. Strategies for developing Ki67 as useful biomarkers in Breast cancer)

Le cut-off à 20% semble le meilleur candidat à la standardisation dans la littérature.

- Stadification moléculaire :

La classification moléculaire a été décrite dans le tableau des guidelines antérieurs.

Pour rappel :

- *luminal A* : récepteurs hormonaux positifs – HER 2 négatif

- *luminal B* : récepteurs hormonaux positifs – HER 2 négatif

L'index de prolifération est faible pour le luminal A et élevé pour le luminal B

Le cut-off réaliste à prendre en considération est 20% selon les guidelines Français.

- *luminal B HER2+* : positif pour les récepteurs, positif pour HER2, indice de prolifération faible ou élevé.

- *triple négatif* : pas de récepteurs, pas d'HER2, indice de prolifération faible ou élevé comprend le sous-type basal-like et le sous-type breast-like.

Les cancers qui ont un bon pronostic histologique sont les cancers de type luminal A et dans les triples négatifs l'adénoïde kystique et le sécrétant juvénile.

Les triples négatifs se répartissent en lésions :

- de bas-grade P53 – (dont c. adénoïde kystique, sécrétant)

- de haut-grade P53 + (NST, métaplasique, apocrine)

et comprennent les sous-types :

- basal-like : RO-, RP-, HER-, CK5-6+, EGFR+/basal-like myoépithélial : P63+, Actine +, S100+

- apocrine

- métaplasique, médullaire, neuroendocrine

- NST, CLI de haut-grade

- carcinome adénoïde kystique, sécrétant juvénile

Classification biomoléculaire (PAM50) des cancers du sein

- J. Clin Onco 2009. Classification basée sur une analyse microarray et RT-PCR, signature moléculaire portant sur 50 gènes
- Définit 4 sous-types intrinsèques de cancer du sein :
 - Cancers luminaux : Luminal A / Luminal B expression du récepteur oestrogènes
 - Cancers HER2-like : amplification du gène HER2 / surexpression de l'oncoprotéine HER2, peuvent exprimer les RO/RP
 - Cancer phénotype basal (< cellules basales – myoépithéliales), RO/RP-, HER-, gènes de cellules basales, triple négative
 - Cancer phénotype breast-like : triple négatif, expression de gènes de tissu mammaire normal

Le type Luminal

- CK8 CK18
- Formes particulières : NST grades I et II, lobulaire, mucineuse
- 2/3 des cas de cancers du sein
- Luminal A : RE ++ (± RP), HER2-, KI faible, p53 faible, Bas grade histologique
- Luminal B : RE, ± RP, HER2+ fréquent, KI ↑, Haut grade

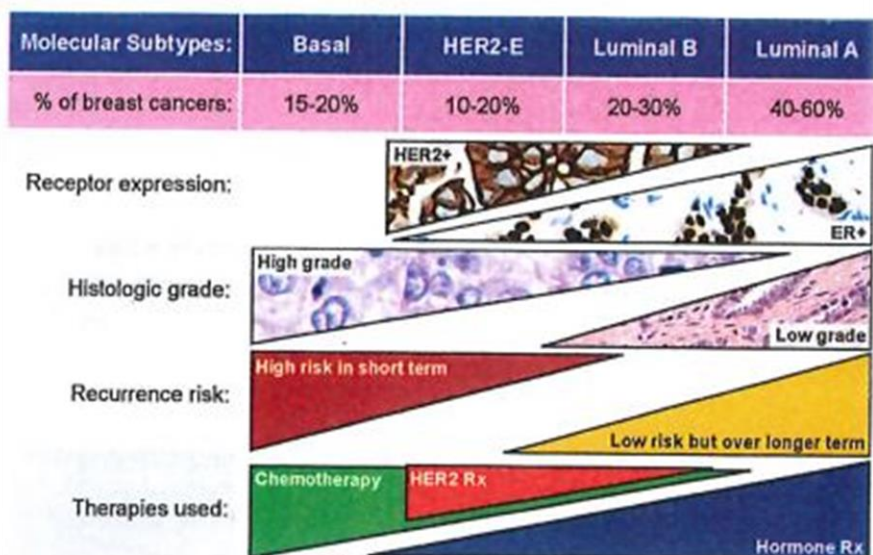


Fig.2.83 Correlation of breast cancer molecular subtypes with clinicopathological features.

Les cancers sans récepteurs aux oestrogènes

Tumeurs basal-like :

- BL1-BL2
- CK5 CK6 CK14+, EGFR+, 80% des cas : TP53 muté
- 15-20% cancer du sein
- Triple négatives
- NST haut grade, carcinomes liés d'une mutation BRCA1, carcinomes métaplasiques
- Haut grade, pronostic réservé

Autres sous-types :

- Immunomodulateur IM
- Mésenchymateux / mésenchymateux stem-likes
- Luminal à récepteurs androgéniques
- Apocrine
- Claudin-low

Les cancers triple négatifs

- 20% des cancers du sein

Dans 15% cas : mutation BRCA1 ou BRCA2

- Cancers de grande taille, haut grade, KI67 ↑, fort risque de récurrence métastatique (dans les trois ans)
- Sensibles à la chimiothérapie
- Certains variants de cancers triple négatifs sont de bon pronostic :

Carcinome adénoïde cystique (translocation spécifique)

Carcinome sécrétoire (translocation spécifique)

Carcinome médullaire

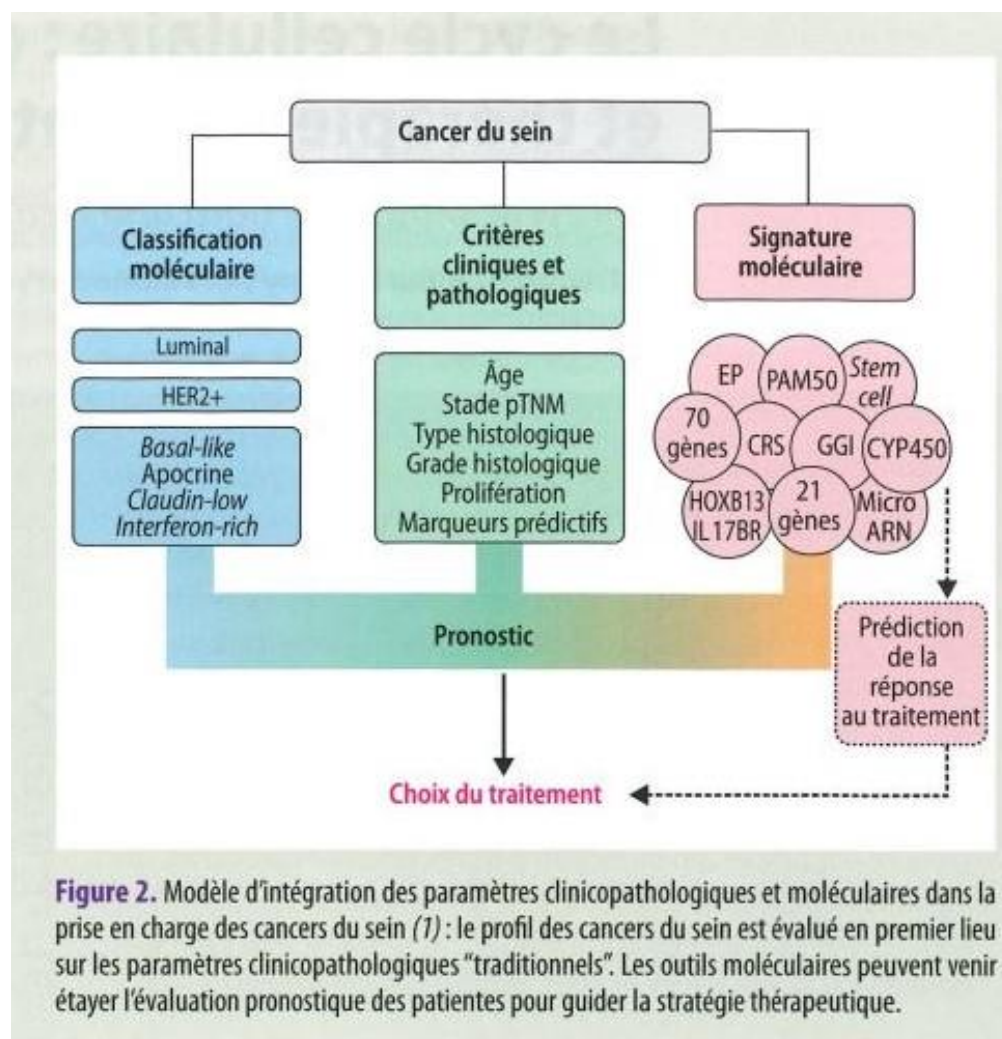
- **Traitements ciblés :**

- Si mutation BRCA → anti-PARP
- Charge mutationnelle élevée, plus immunogènes donc éligibles à l'immunothérapie anti-PDL1
- Anti-androgènes dans le variant apocrine

- Autres immunomarquages complémentaires utilisés :

- E-cadhérine : pour le diagnostic différentiel lobulaire ou canalaire
- Cytokératine 5-6, Actine, P63 : pour le diagnostic différentiel du carcinome in situ/invasif
- Cytokératine 5-6 et EGFR : complément pour la définition du sous-type basal
- GCDFP15 et récepteurs aux androgènes pour la définition du sous-type apocrine
- Marqueurs neuroendocrines pour le carcinome papillaire solide

La signature moléculaire par Mammaprint a été validée par l'étude Mindact. Nous réalisons cette analyse par envoi externe (KUL) sur demande écrite des cliniciens lors de la consultation multidisciplinaire (Lancet Oncol 2021).



Summary of Breast Cancer Prognostic and Predictive Factors			
Feature	Prognostic	Predictive	Comment
Lymph node metastasis	+++	+/-	Most significant prognostic indicator of disease recurrence and survival for patients without distant metastases; node (+) patients usually receive systemic therapy
Tumor size	+++	+/-	2nd most important prognostic factor and is routinely used to make decisions on adjuvant treatment (tumors > 1-2 cm warrant consideration of adjuvant therapy, distant recurrence rate may be > 20%)
AJCC stage	+++	+/-	Important to compare groups of patients over time and in different locations as well as to identify similar patients for clinical trials
Histologic grade	++	+/-	Particularly important for clinical decisions on adjuvant treatment for node (-) patients with borderline tumor size
Lymph-vascular invasion	++	+/-	Primarily used to make adjuvant treatment decisions for lymph node (-) patients with borderline tumor sizes
Special histologic types	++	+/-	Special histologic types of carcinoma may have better or worse prognosis than carcinomas of no special type (ductal carcinomas)
ER, PR	+/-	+++	ER and PR expression are weakly prognostic but are strongly predictive for patient benefit from endocrine therapy
HER2	+	+++	HER2 overexpression is both prognostic indicator of aggressive disease and predictive for response from HER2-targeted therapy
Proliferation	+++	+++	Carcinomas with high proliferative rate have worse prognosis but are more likely to respond to chemotherapy
Gene expression profiling	+++	++	Most applicable for ER(+), HER2(-) carcinomas

Signature moléculaire MAMMAPRINT

- Evaluation d'un set de gènes (puces à ADN) qui sont corrélés au pronostic (risque de récurrence), signature avec 70 gènes
- Utile pour les cancers ER+ HER-
- Incluent des gènes de prolifération : la prolifération est le facteur pronostique le plus fort dans les cancers ER+
- Validé pour prédire le bénéfice de la chimiothérapie ajoutée à la thérapie endocrine, aide à la décision thérapeutique
- Fournit un score pronostic (récurrence à distance à 10 ans)
- Equilibre bénéfice/risque

Prise en charge des cancers métastatiques ou récurrences non résécables



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 7.2021 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

ADDITIONAL TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies					
Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
Any ^a	BRCA1 mutation BRCA2 mutation	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1 Category 1	Preferred
HR-positive/ HER2-negative ^b	PIK3CA activating mutation	PCR (blood or tissue block if blood negative), molecular panel testing	Alpelisib + fulvestrant ^d	Category 1	Preferred second-line therapy
HR-negative/ HER2-negative ^c	PD-L1 expression • Threshold for positivity: ≥1% on tumor-infiltrating immune cells	IHC	Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel ^e	Category 1	Preferred first-line therapy ^h
	PD-L1 expression • Threshold for positivity combined positive score ≥10		Pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin) ^e	Category 1	
Any	NTRK fusion	FISH, NGS, PCR (tissue block)	Larotrectinib ^f Entrectinib ^f	Category 2A Category 2A	Useful in certain circumstances
Any	MSI-H/dMMR TMB-H (≥10 muts/mb)	IHC, PCR (tissue block) NGS	Pembrolizumab ^{e,g}	Category 2A	Useful in certain circumstances

^a Assess for germline BRCA1/2 mutations in all patients with recurrent or metastatic breast cancer to identify candidates for PARP inhibitor therapy. While olaparib and talazoparib are FDA indicated in HER2-negative disease, the panel supports use in any breast cancer subtype associated with a germline BRCA1 or BRCA2 mutation.

^b For HR-positive/HER2-negative breast cancer, assess for PIK3CA mutations with tumor or liquid biopsy to identify candidates for alpelisib plus fulvestrant. PIK3CA mutation testing can be done on tumor tissue or ctDNA in peripheral blood (liquid biopsy). If liquid biopsy is negative, tumor tissue testing is recommended.

^c For TNBC, assess PD-L1 expression biomarker status on tumor-infiltrating immune cells to identify candidates for atezolizumab plus albumin-bound paclitaxel.

^d The safety of alpelisib in patients with Type 1 or uncontrolled Type 2 diabetes has not been established.

^e See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

^f Larotrectinib and entrectinib are indicated for the treatment of solid tumors that have an NTRK gene fusion without a known acquired resistance mutation and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment.

^g Pembrolizumab is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors, or TMB-H tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

^h While available data are in the first-line setting, these regimens can be used for second and subsequent lines of therapy if PD-1/PD-L1 inhibitor therapy has not been previously used. If there is disease progression while on a PD-1/PD-L1 inhibitor, there are no data to support an additional line of therapy with another PD-1/PD-L1 inhibitor.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 7.2021, 09/23/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

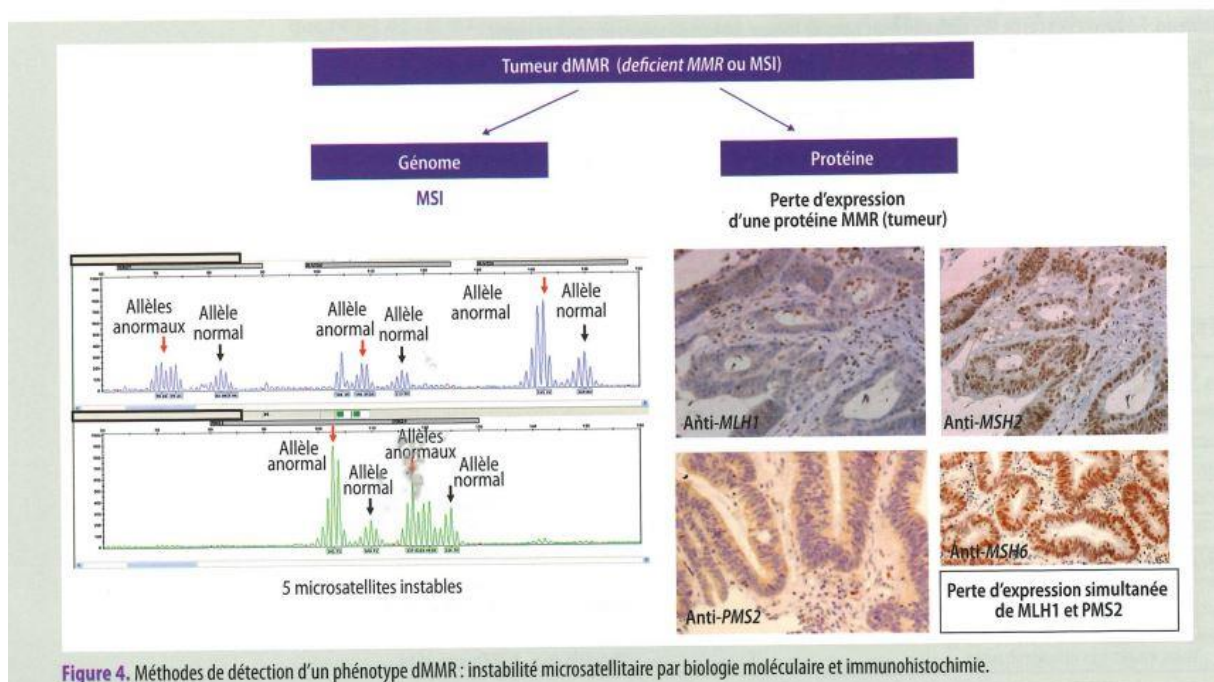
BINV-R
1 OF 3

L'instabilité des microsatellites dans le cancer du sein

- Résultats d'une déficience du système de réparation des mésappariements du DNA : entraîne un taux de mutation élevé (phénotype MMR-MSI)

L'accumulation des erreurs de la réplication du DNA favorise le cancer

- Gènes impliqués : MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- L'inactivation du système MMR lié au syndrome de Lynch
- Forte antigénicité (nombreux peptides générés par tumeur hypermutée) avec donc sensibilité à l'immunothérapie, marqueur de bon pronostic
- Mise en évidence par IHC (4 anticorps testés) et confirmation par biologie moléculaire « phénotype MSI »
- 1-5% des cancers du sein
- Elle est recherchée dans la récurrence/statut métastatique



- **Ganglion sentinelle** : prise en charge en anatomie pathologique.

- Examen extemporané :

Plutôt que la cytologie d'apposition, la coupe en congélation a une fiabilité supérieure dans les études avec une sensibilité de 73% (macro-métastase : 94%/micro-métastase : 40% et une spécificité de 98%).

La pratique est actuellement en décroissance.

UK : 4 à 5 %

USA New York Memorial Center : de 100 à 62 % actuellement

MID undersound Youston : de 69 à 26 % actuellement.

Il n'y a donc pas de consensus pour l'évaluation de l'examen extemporané.

La réalisation d'une biologie moléculaire immédiate par technique OSNA n'a pas fait ses preuves par ailleurs et n'a pas abouti à un consensus.

- Prise en charge histologique du ganglion sentinelle :

Chaque ganglion est prélevé en bloc séparé et fait l'objet de tranches sériées dans le grand axe à 2 mm dans la mesure du possible selon sa taille.

Trois coupes hématoxylines sont réalisées sur 3 niveaux avec un intervalle recommandé qui varie de 150microns à 350microns pour l'ASCO 2005.

Le ganglion fait également l'objet d'immunomarquages alternés Cytokératine 8-18.

Par définition, macro-métastase : supérieur à 2 mm/micro-métastase : entre 0,2 et 2 mm/cellules tumorales isolées : inférieur à 0,2 mm.

- **Curage axillaire** :

La totalité du curage est inclus en solution clarifiante pour augmenter la visibilité des ganglions. Les ganglions sont individualisés et échantillonnés in toto.

L'immunomarquage complémentaire pour la Cytokératine 8-18 est réalisé pour la recherche de métastases dans les carcinomes lobulaires.

- **Prise en charge des pièces opératoires :**

Remarque : toutes les pièces opératoires doivent faire l'objet d'une orientation par 3 fils, hormis les pièces concernant une pathologie bénigne avérée (hamartome, fibroadénome, ...).

- Foyers de microcalcifications sans lésion palpable :

Inclusion de la pièce en totalité après encrage pour des pièces de moins de 3 centimètres.
Echantillonnage extensif pour les pièces de plus de 3 centimètres avec aide au prélèvement selon l'examen radio (accès indispensable).
En cas de nécessité, radiographie des blocs.

- Tumorectomie pour lésion(s) palpable(s) :

Echantillonnage de toutes lésions macroscopiques.

Echantillonnages des marges

Recoupes échantillonnées in toto. Ces recoupes doivent être orientées pour une prise en charge optimale.

Le recours à des macroK7 peut être utilisé pour l'évaluation des marges. Les macroK7 ne conviennent cependant pas à la réalisation des immunomarquages.

Un contrôle d'immunomarquage est réalisé en cas de nécessité si l'immunomarquage ne s'est pas avéré pertinent sur la biopsie ou en cas de nécessité de FISH équivoque (un contrôle systématique des cas HER-2 FISH équivoque est réalisé ainsi qu'une réévaluation des récepteurs et du Ki67 selon les recommandations du Belgian Working Group for Breast Pathology).

- Mastectomie :

Echantillonnage de toutes lésions macroscopiques.

Echantillonnage de la marge profonde.

Echantillonnage du mamelon.

Mêmes contrôles d'immunomarquages éventuels que sur la tumorectomie.

- Mastectomie ou tumorectomie post-chimiothérapie/post-hormonothérapie :

Echantillonnage de toute la zone tumorale initiale avant traitement (localisation radiologique sur dossier ou de préférence repérage au noir de carbone sur pièce).

Echantillonnage de maximum 10 échantillons.

Immunomarquages : nécessité d'évaluer l'indice de prolifération Ki67 post-chimiothérapie.

La réévaluation des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone est indiquée sur toutes les pièces de tumorectomie/mastectomie ayant bénéficié d'une hormonothérapie préalable pour valider l'efficacité de l'hormonothérapie (Score Pepi).

- **Score PEPI (Ellis/2008) :** preoperative endocrine prognostic index.

Score 0 = tumeur T1/2 ; ki67 0 à 2,7 %, RO 3 à 8.

Ce score est évalué sur la pièce opératoire de résection chirurgicale pour évaluer l'efficacité de l'hormonothérapie après 2 semaines de traitement préopératoire.

TABLE 2

FROM:
Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool

Y H Chia, M J Ellis and C X Ma

Table 2. The PEPI^a

Pathology, biomarker status	RFS		BCSS	
	HR	Points	HR	Points
<i>Tumour size</i>				
T1/2	—	0	—	0
T3/4	2.8	3	4.4	3
<i>Node status</i>				
Negative	—	0	—	0
Positive	3.2	3	3.9	3
<i>Ki67 level</i>				
0–2.7% (0–1 ^b)	—	0	—	0
>2.7–7.3% (1–2 ^b)	1.3	1	1.4	1
>7.3–19.7% (2–3 ^b)	1.7	1	2.0	2
>19.7–53.1% (3–4 ^b)	2.2	2	2.7	3
>53.1% (>4 ^b)	2.9	3	3.8	3
<i>ER status, Allred score</i>				
0–2	2.8	3	7.0	3
3–8	—	0	—	0

Abbreviations: PEPI=preoperative endocrine prognostic index; RS=relapse-free survival; BCSS=breast cancer-specific survival; HR=hazard ratio; ER=estrogen receptor.

^a To obtain the PEPI score, risk points for RFS and BCSS were assigned depending on the HR defined in the Po24 analysis (Ellis *et al*, 2008a). The total PEPI score assigned to each patient is the sum of the risk points derived from the pT stage, pN stage, Ki67 level and ER status of the surgical specimen. An HR in the range of 1–2 receives one risk point; an HR in the 2–2.5 range, two risk points; an HR greater than 2.5, three risk points. The total risk point score for each patient is the sum of all the risk points accumulated from the four factors in the model. For example, a patient with a T1 No tumour, a Ki67 staining percentage of 1% and an ER Allred score of 6 will have no risk points assigned. In contrast, a patient with a T3 N1 tumour, a Ki67 staining percentage of 25% and an ER Allred score of 2 will have a total relapse score of 3+3+2+3=11.

^b The natural logarithm interval corresponding to the per cent Ki67 values on the original percentage scale.

- **Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (RCB)**

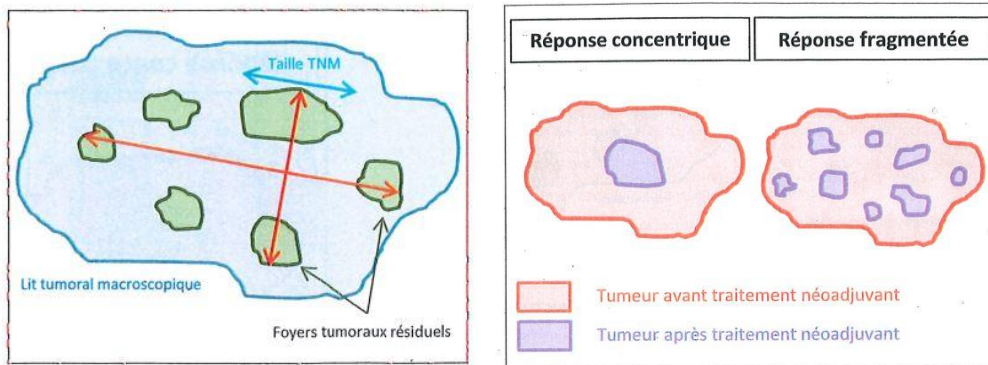
- Evaluation de l'efficacité thérapeutique
- Facteur pronostique : réponse pathologique complète
- Residual Cancer Burden RCB = charge de cancer résiduel (Symmans 2007 J. Clin Oncol)
- Facteur pronostique indépendant et facteur prédictif de survie sans récurrence
- 4 classes : RCB 0 : pCR (réponse complète)

RCB I : maladie résiduelle minimale

RCB II : maladie résiduelle modérée

RCB III : maladie résiduelle extensive

MD Anderson Cancer Center : logiciel en ligne RCB calculator



• **Evaluation du TNM sur pièce chirurgicale**

Tableau I. Classification T (clinique [cT] et pathologique [pT]).	
Catégorie	Critères
Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (DCIS) ¹	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspond à ladite lésion)
T1	Tumeur ≤ 20 mm
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectoral exclue)
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome (sein) inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)

Tableau III. Classification N pathologique (pN) (attention, celle-ci est différente du cN).	
Catégorie	Critères
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN0(i+)	Cellules tumorales isolées (≤ 0,2 mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micrométastase (= 200 cellules soit > 0,2 mm et ≤ 2 mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN1b	Métastase > 0,2 mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2	
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	
pN3a	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale



- **Délais de fixation des biopsies et pièces opératoires :**

Afin d'obtenir, pour une analyse en biologie moléculaire, en particulier pour l'HER-2, de qualité optimale (FISH/CISH), il est indispensable d'éviter une sous-fixation et une surfixation des échantillons.

La fixation optimale est de 6H à 72H.

Pour cette raison, l'heure de mise en solution de formol doit être renseigné sur les demandes des biopsies et **des pièces opératoires.**



RESUME:

Données actuelles du protocole biopathologique

- Biopsie mammaire +/-cytologie ganglionnaire: typage histologique, phénotype et génotype, mammaprint, orientation du staging N
- Ganglion sentinelle: isolé (chimio na) ou avec pièce de résection: staging TNM
- Tumorectomie/mammectomie: avec ou sans traitement NA/H:
 - mesure de l'effet thérapeutique hormonal (PEPI/KI67)
 - mesure de l'effet de la chimiothérapie RCB
 - évaluation des marges et du curage (radiothérapie)
- Le futur: la biopsie liquide (suivi métastatique)