Cancer du sein *caractérisation histopathologique et prise en charge*

Anne VINCENT-SALOMON
Pathologie / Genetique / Immunologie

Institut des cancers des Femmes
Institut Curie
Paris

Caractérisation et prise en charge

- **Caractériser** : à quelle maladie avons-nous affaire ?
- **Innovation** : en quoi est-ce utile pour le traitement

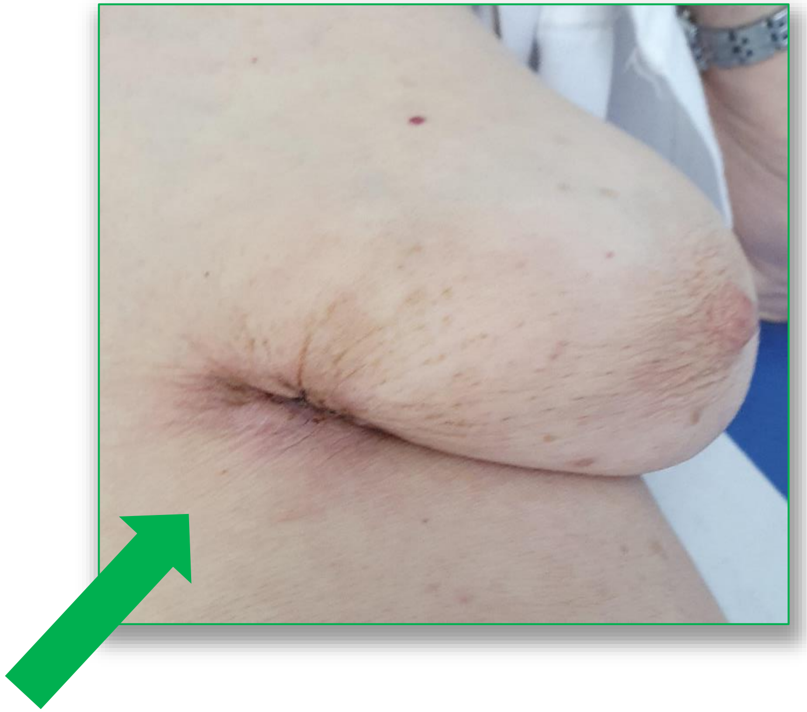
Institut des Cancers des Femmes

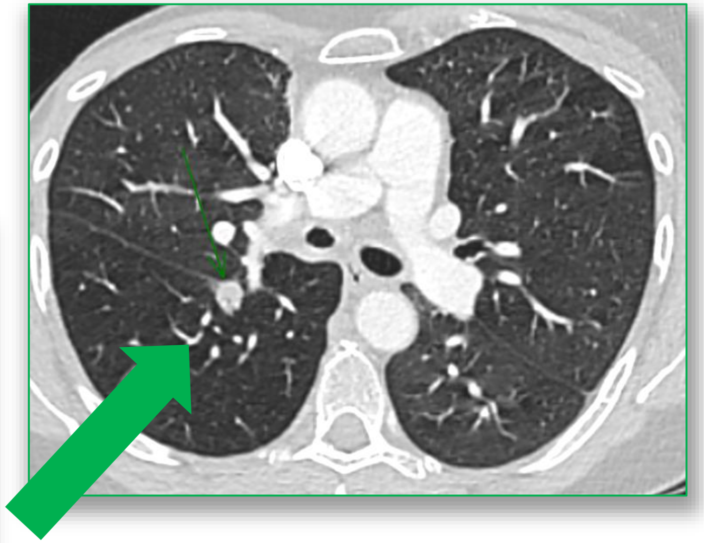
institut Curie | PSL UNIVERSITÉ PARIS | Inserm La science pour la santé From science to health

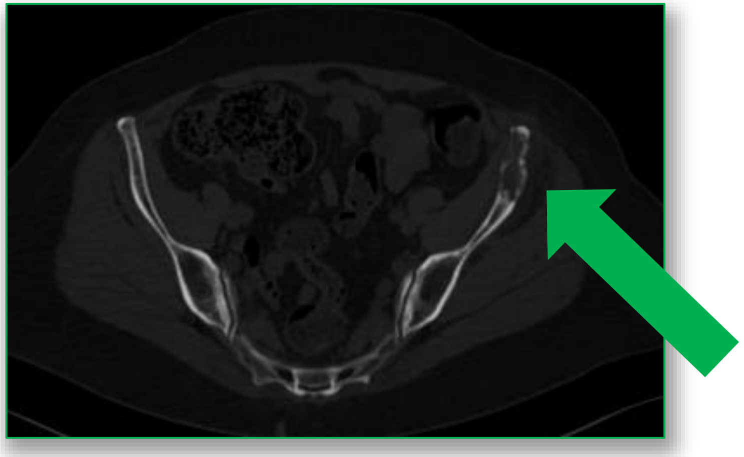
Indications

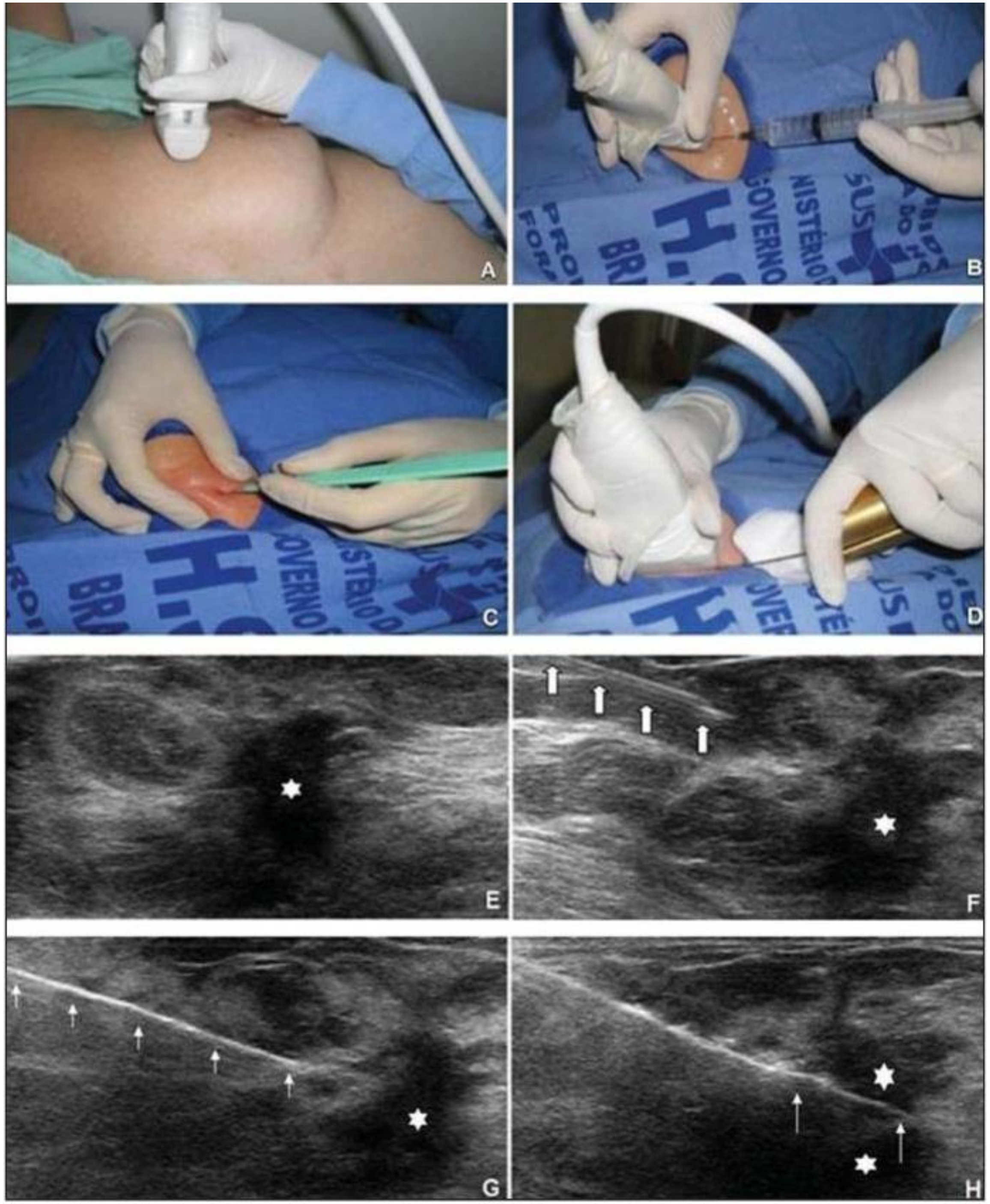
Diagnostic

- Est-ce un cancer ?
- Est-ce une métastase ?
- De quel type de cancer/métastase s’agit-il ?





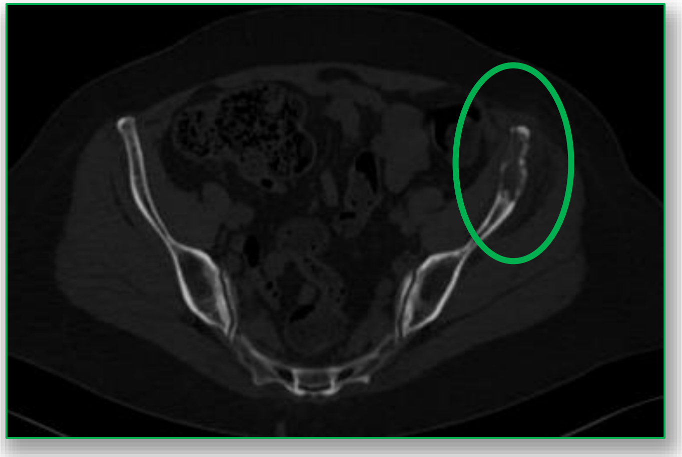


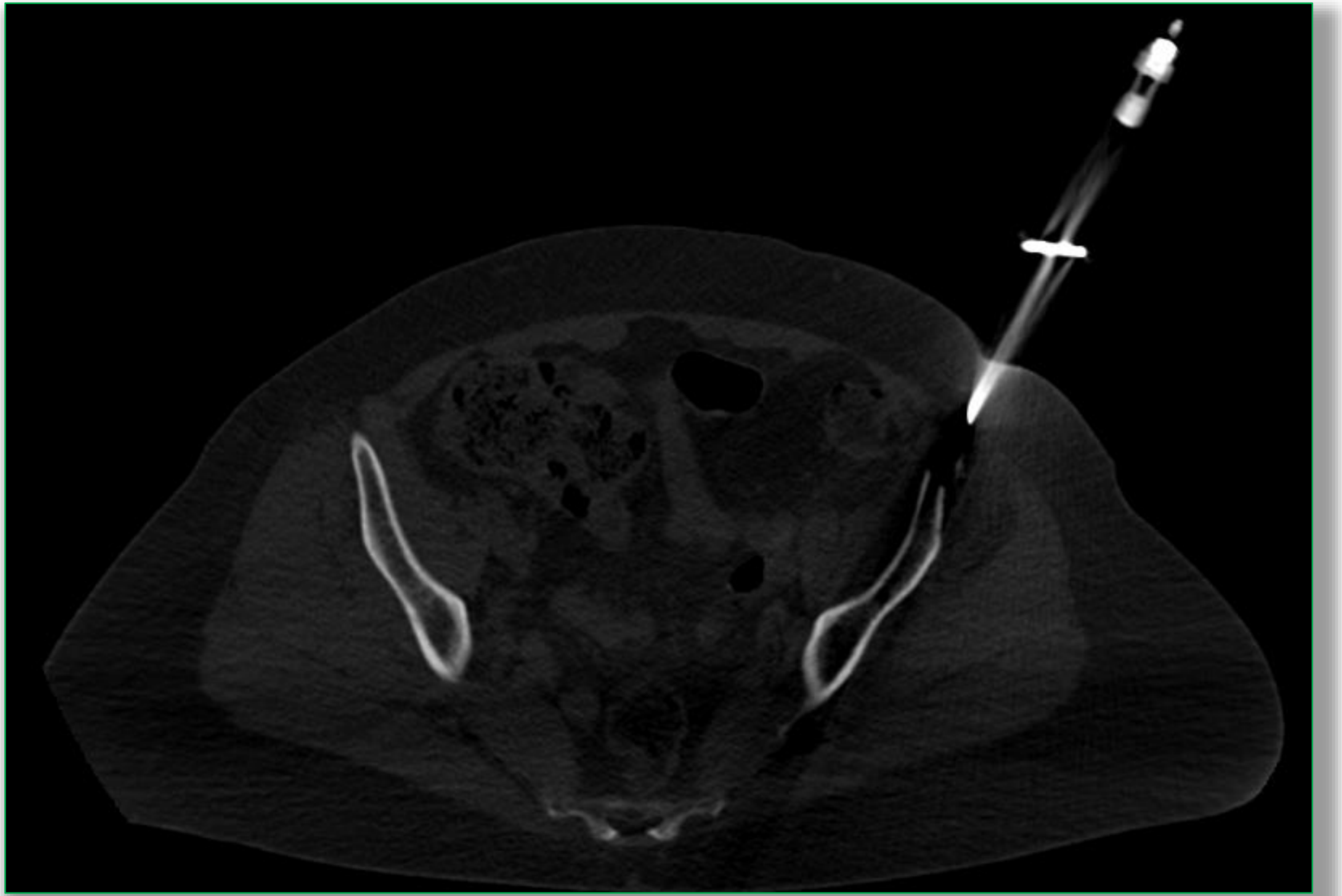


Biopsie du sein

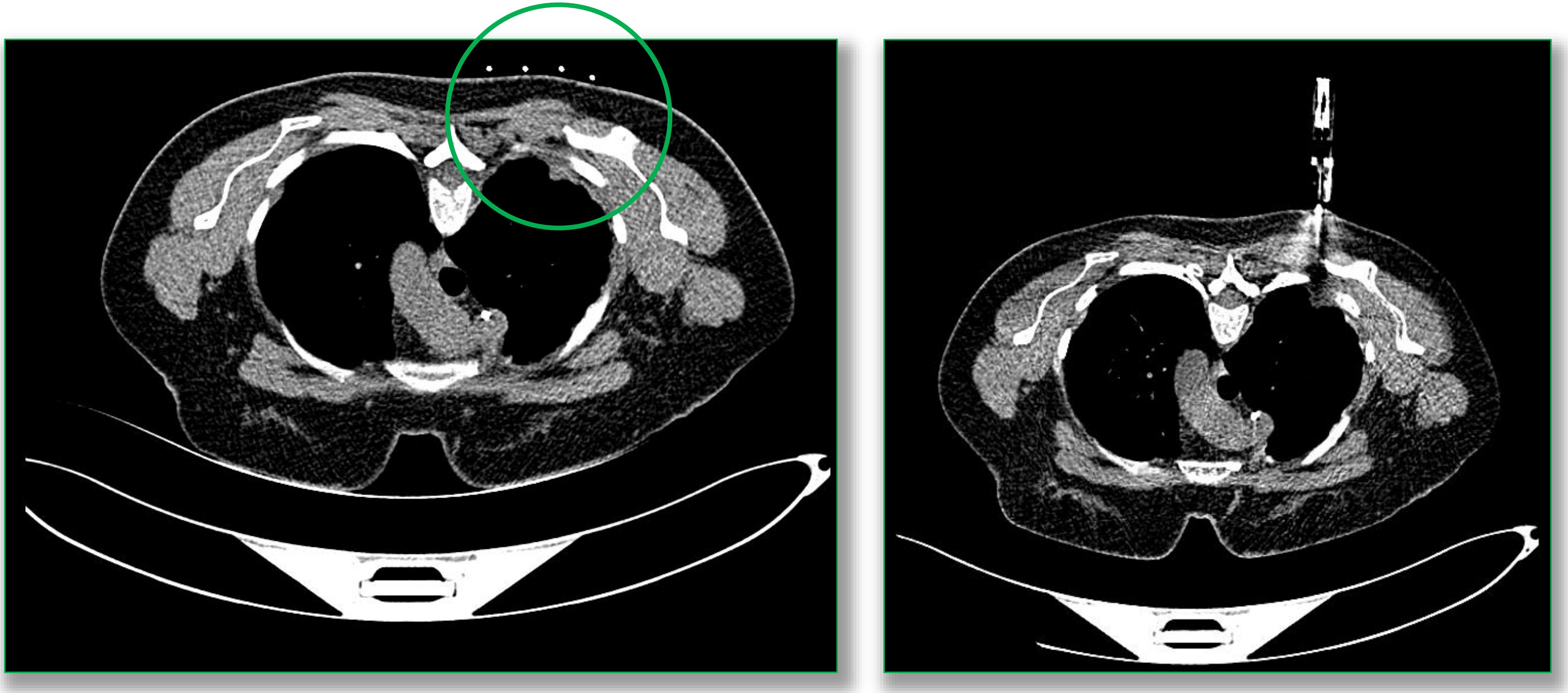
Mise directement en FORMOL
Pour 6 à 12h.

Biopsie osseuse sous scanner d'une métastase

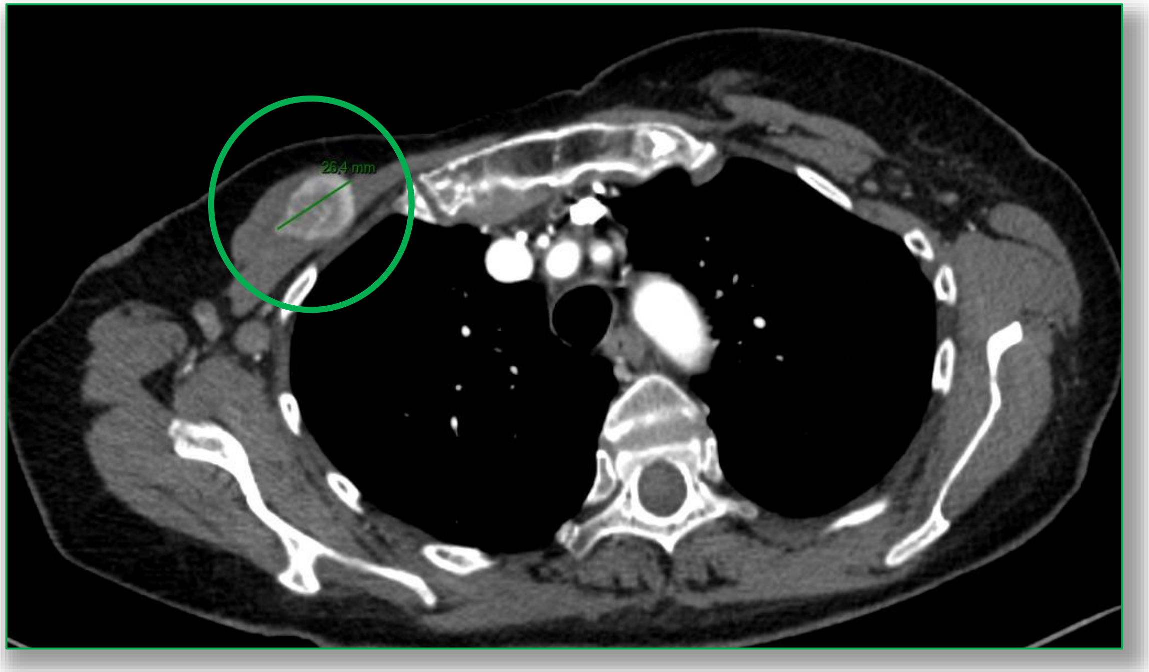


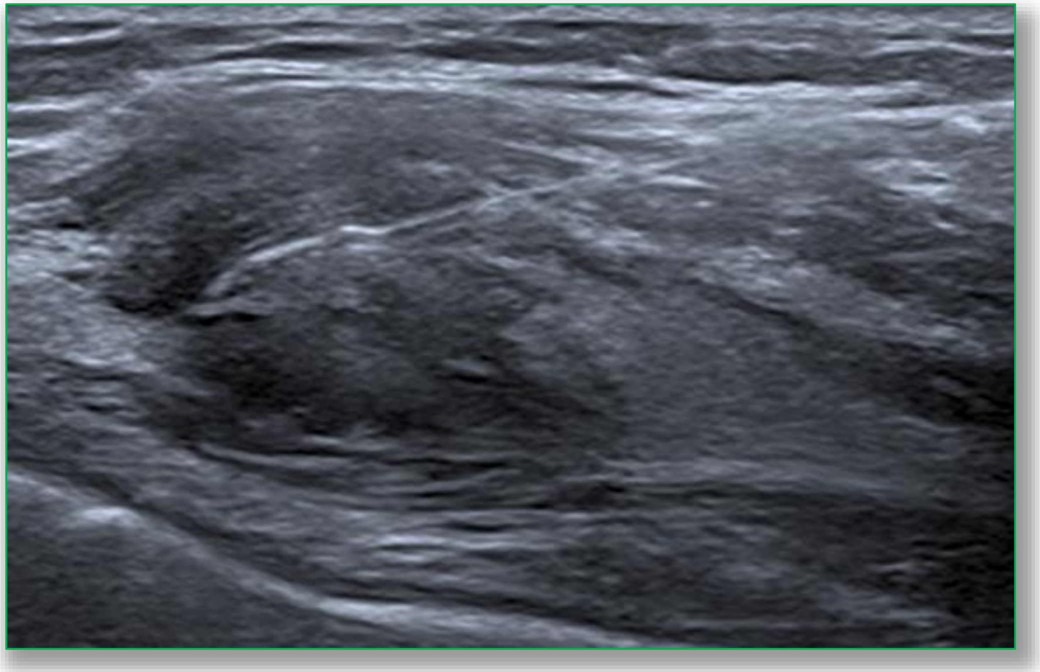


Biopsie pleurale sous scanner d’une métastase

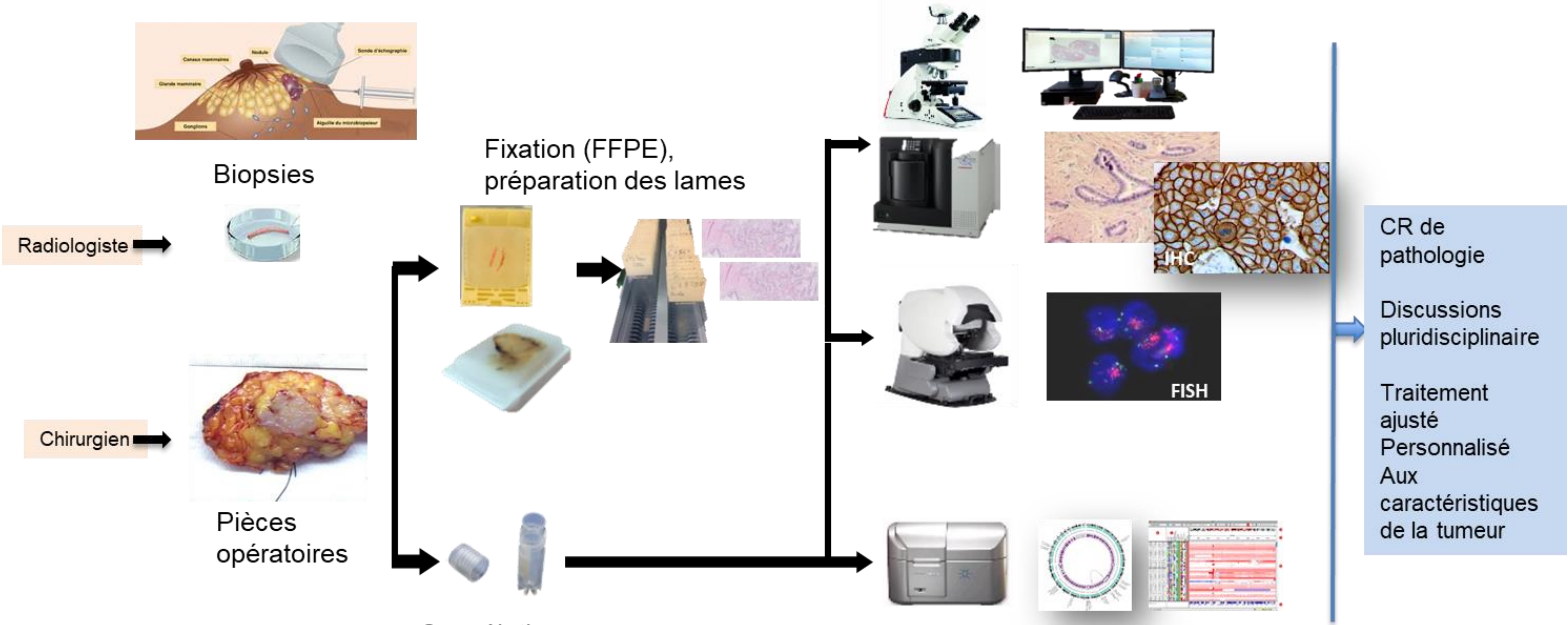


Biopsie ganglionnaire sous échographie d'une métastase





Pathologie et biologie


Canaux mammaires
Nodule
Sonde d'échographie
Glande mammaire
Ganglions
Aiguille du microbiopsieur
IHC
FISH

Biopsies

Radiologiste

Chirurgien

Pièces opératoires

Fixation (FFPE), préparation des lames

Congélation

CR de pathologie

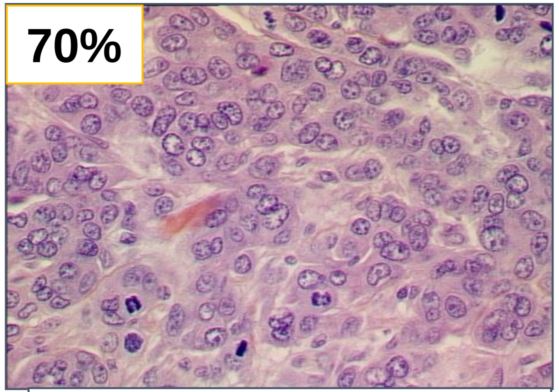
Discussions pluridisciplinaire

Traitement
ajusté
Personnalisé
Aux
caractéristiques
de la tumeur

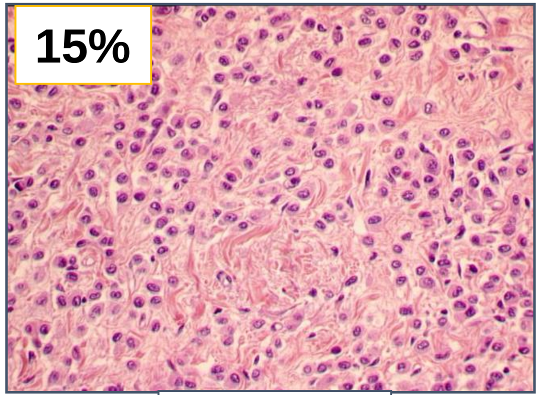
Types de cancer du sein

WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Breast Tumours

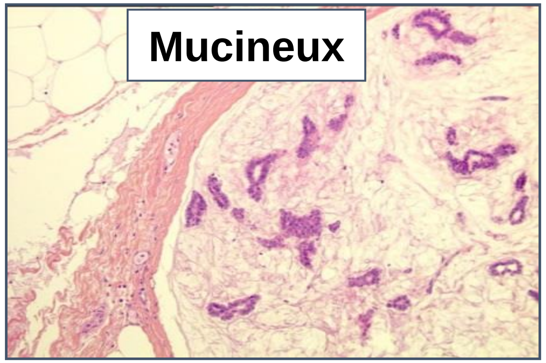

70%

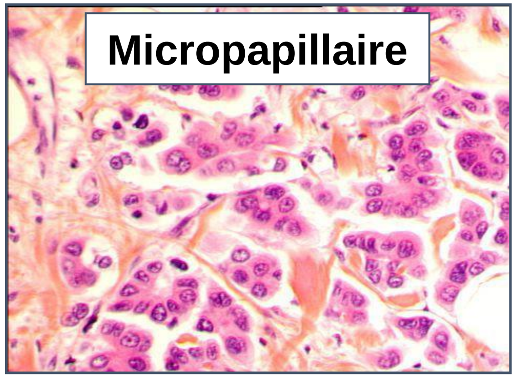
De type non spécifique (Canalaire)

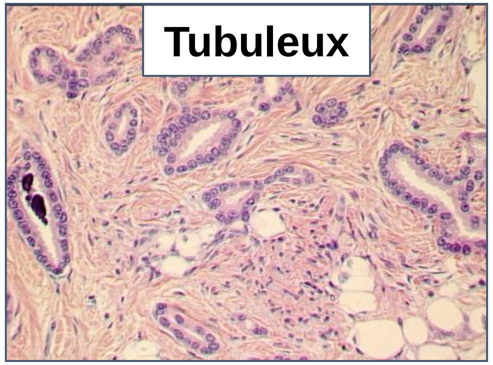

15%

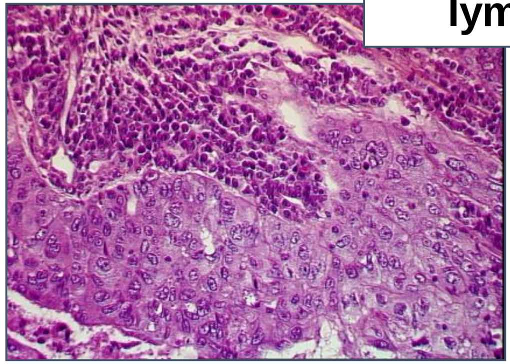
Lobulaire

Autres types 15% :


Mucineux


Micropapillaire


Tubuleux


CI-TNS à stroma riches en lymphocytes

…

Grade Histopronostique

- Tubes et différenciation
  - > 75% : score 1
  - 10-75%: score 2
  - < 10%: score 3

+

Pléomorphisme nucléaire

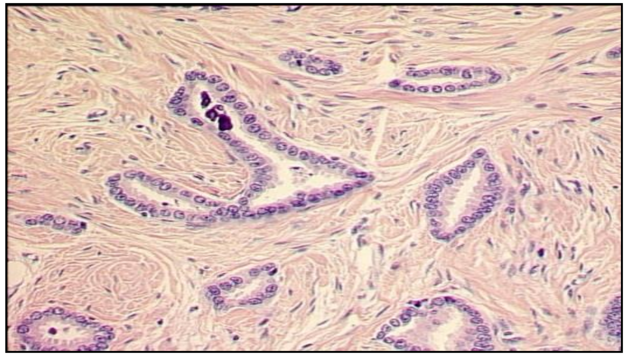
(score 1 à 3)

+

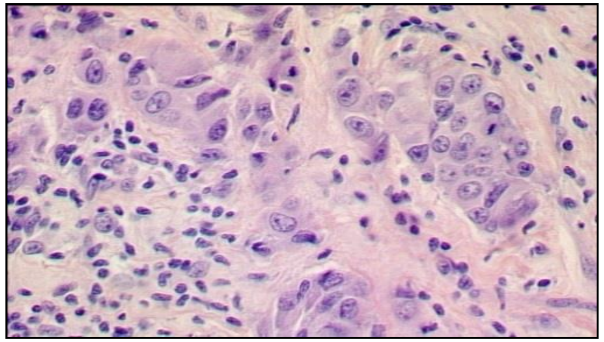
Compte des mitoses sur 10 champs

(score 1 à 3)

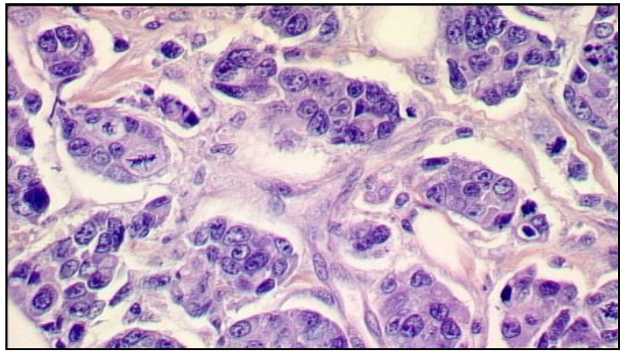
Grade = somme des scores



Scores 3-5 = grade I
29%



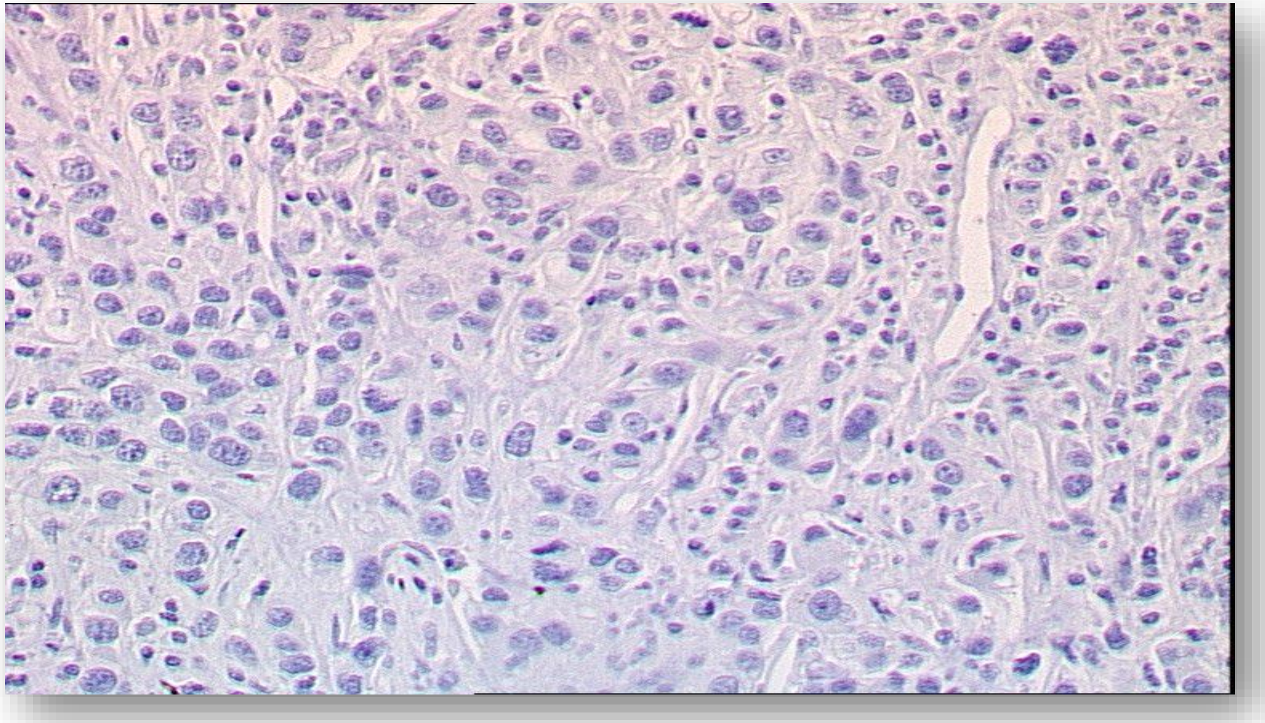
Scores 6-7 = grade II
41%



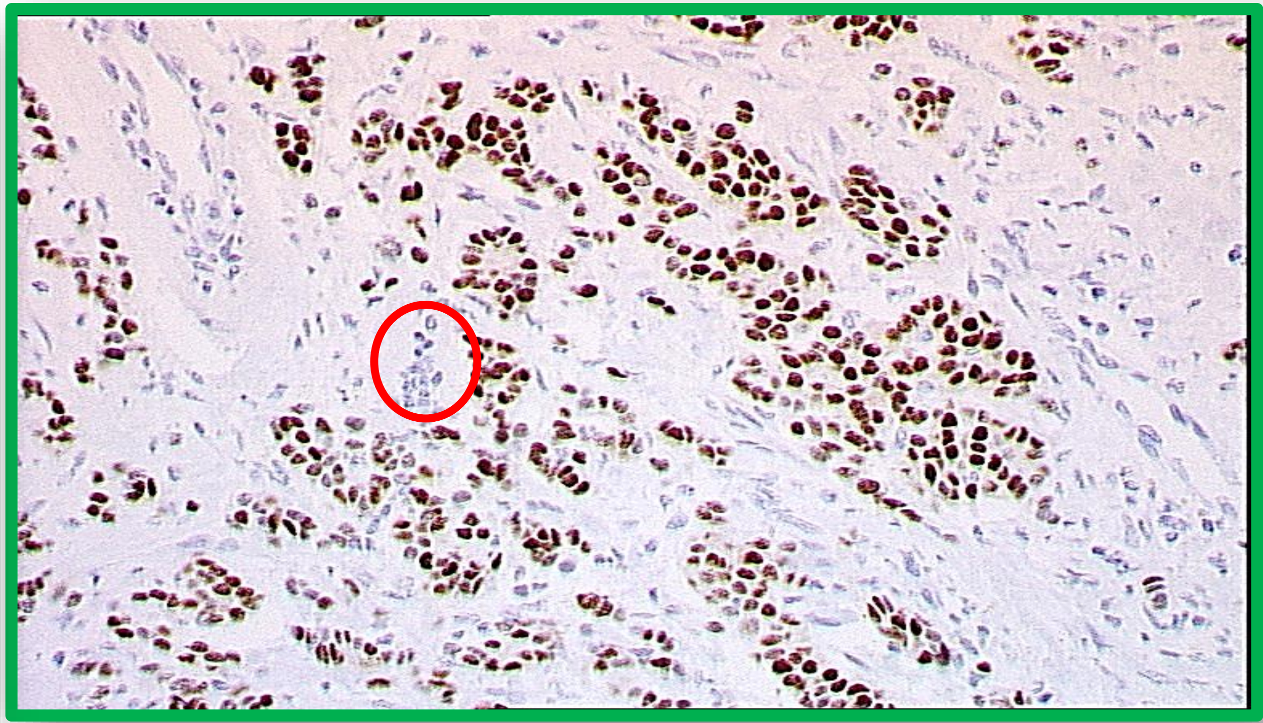
Scores 8-9 = grade III 30%

Blamey *et al*, Eur J Cancer 2007

Récepteurs hormonaux : on dit qu'une tumeur est récepteurs hormonaux positive si au moins 10% des cellules tumorales sont positives.



20 à 40 % de tous les cancers du sein sont RO -



60 à 80 % de tous les cancers du sein sont RO +

○ Groupe de cellules négatives

Définition des classes moléculaires LUM A et LUM B

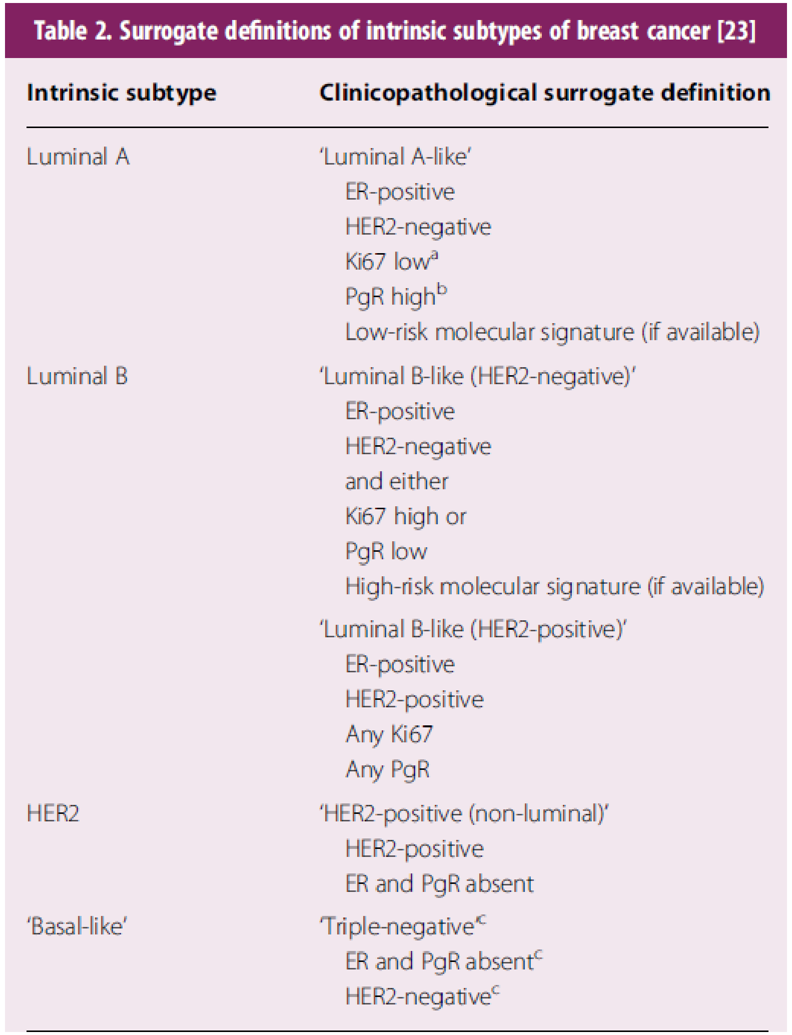
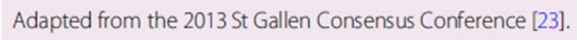


Table 2. Surrogate definitions of intrinsic subtypes of breast cancer [23]

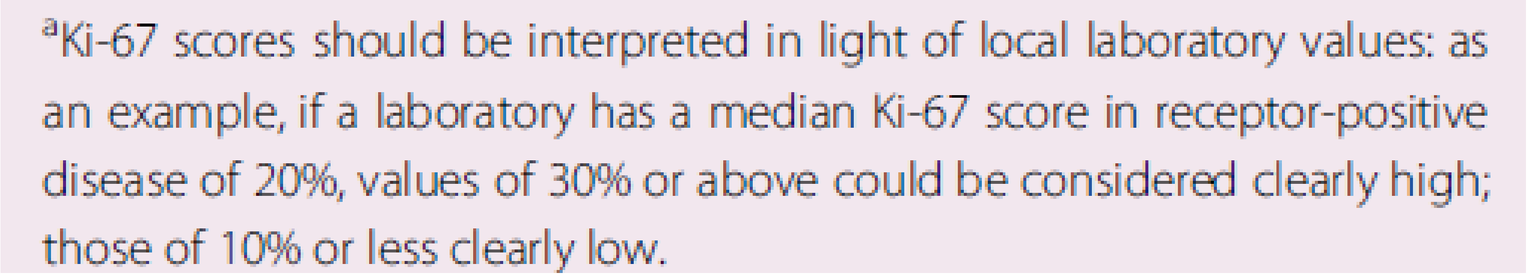
Intrinsic subtype	Clinicopathological surrogate definition
Luminal A	'Luminal A-like' ER-positive HER2-negative Ki67 low[a] PgR high[b] Low-risk molecular signature (if available)
Luminal B	'Luminal B-like (HER2-negative)' ER-positive HER2-negative and either Ki67 high or PgR low High-risk molecular signature (if available)
	'Luminal B-like (HER2-positive)' ER-positive HER2-positive Any Ki67 Any PgR
HER2	'HER2-positive (non-luminal)' HER2-positive ER and PgR absent
'Basal-like'	'Triple-negative[c] ER and PgR absent[c] HER2-negative[c]

ESMO guidelines 2019



Adapted from the 2013 St Gallen Consensus Conference [23].

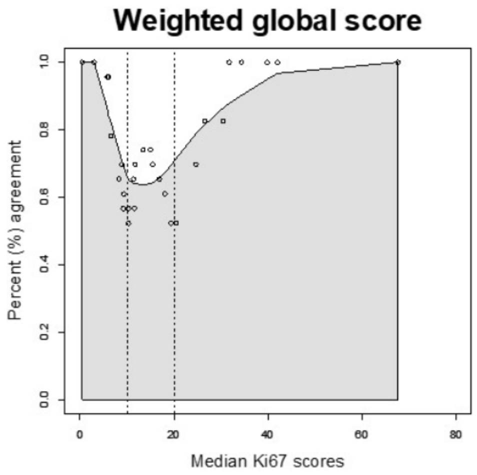
Seuil de positivité du Ki67 ?



[a]Ki-67 scores should be interpreted in light of local laboratory values: as an example, if a laboratory has a median Ki-67 score in receptor-positive disease of 20%, values of 30% or above could be considered clearly high; those of 10% or less clearly low.

Seuil souvent retenu : 20%
(reco SENORIF, reco St Gallen, monarchE…)

➔MAIS :
valeurs fiables de Ki67 uniquement <5% et >30%

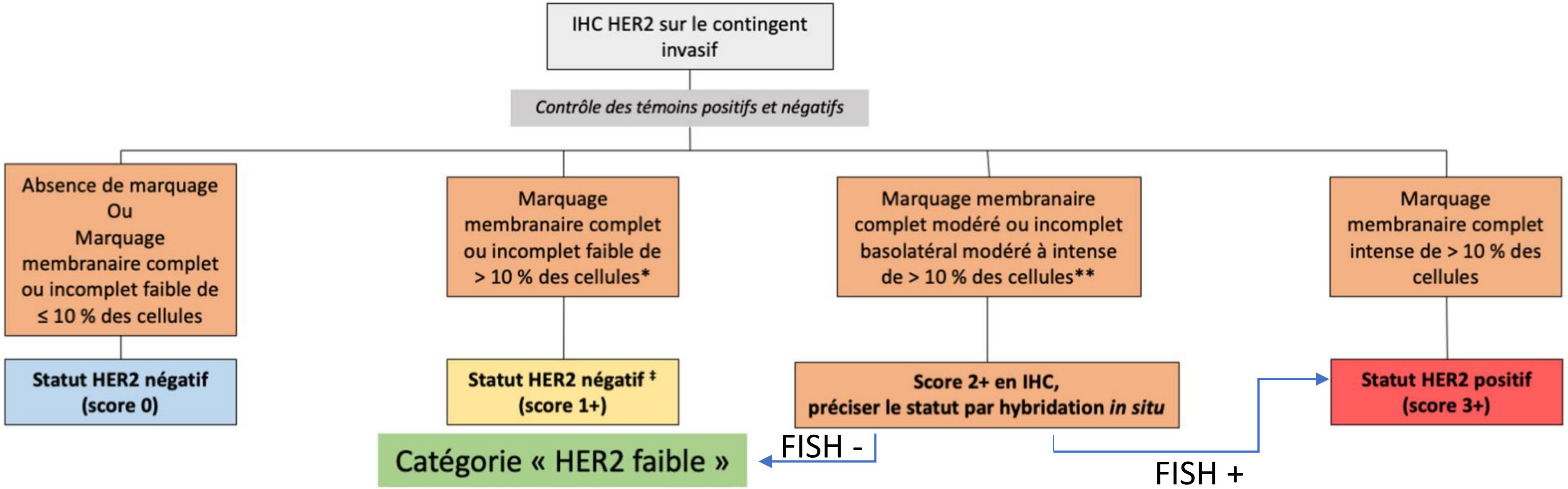


Cardoso 2019 Nielsen TO, JNCI 2021 Allison 2020, Loibl 2023

Statut HER2 : recommandations (GEPICS 2021, ASCO 2018/2023)

GEPICS 2021

Règle de lecture de l'intensité de marquage
- Forte : bien visible à l'objectif x4 – x5
- Modérée : perceptible à l'objectif x4 – x5, bien visible à l'objectif x10 – x20
- Faible : imperceptible à l'objectif x4 – x5, perceptible à l'objectif x10 – x20, bien visible à l'objectif x40



IHC HER2 sur le contingent invasif

Contrôle des témoins positifs et négatifs

Absence de marquage
Ou
Marquage membranaire complet ou incomplet faible de ≤ 10 % des cellules

Statut HER2 négatif (score 0)

Marquage membranaire complet ou incomplet faible de > 10 % des cellules*

Statut HER2 négatif ‡ (score 1+)

Marquage membranaire complet modéré ou incomplet basolatéral modéré à intense de > 10 % des cellules**

Score 2+ en IHC, préciser le statut par hybridation *in situ*

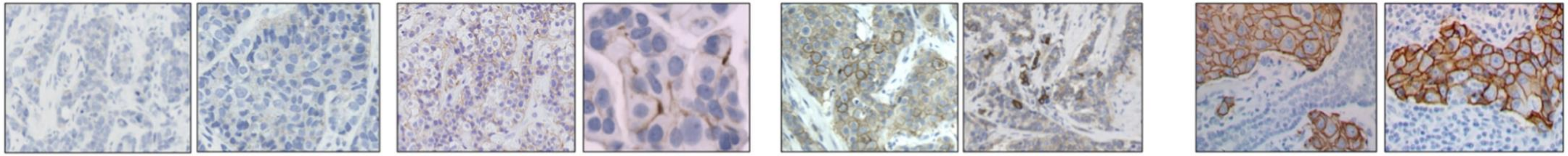
Marquage membranaire complet intense de > 10 % des cellules

Statut HER2 positif (score 3+)

Catégorie « HER2 faible »

FISH -

FISH +



* La définition du score 1+ englobe aussi les situations de marquage membranaire complet ou incomplet basolatéral modéré de ≤ 10% des cellules et les situations de marquage incomplet (non basolatéral) modéré à intense.

** La définition du score 2+ englobe aussi les situations de marquage membranaire complet ou incomplet basolatéral intense de ≤ 10 % des cellules (cas hétérogènes).

‡ La dénomination « Statut HER2 faible » dans cette situation est optionnelle et n'est pas formellement recommandée en l'absence d'AMM dans cette indication à l'heure actuelle.

Fréquence des HER2 faibles et ultra-faibles

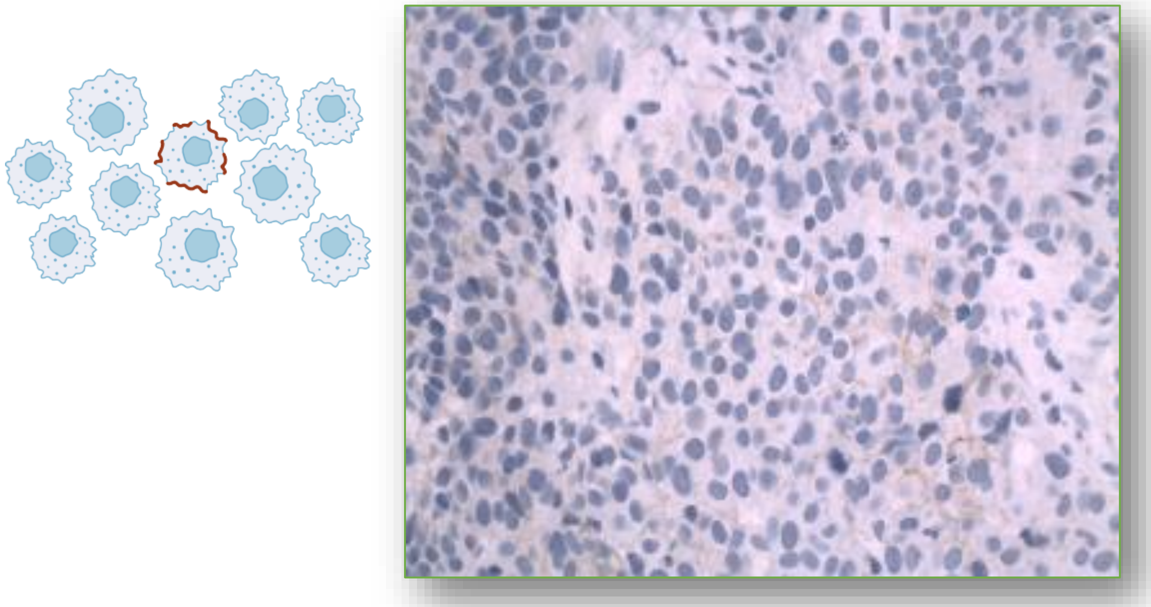
HER2 Faibles
Score 2+ non amplifiés & Score 1+

HER2 ULTRA- faibles
Score 0 mais avec 1-10% cellules +

60-65% des cas

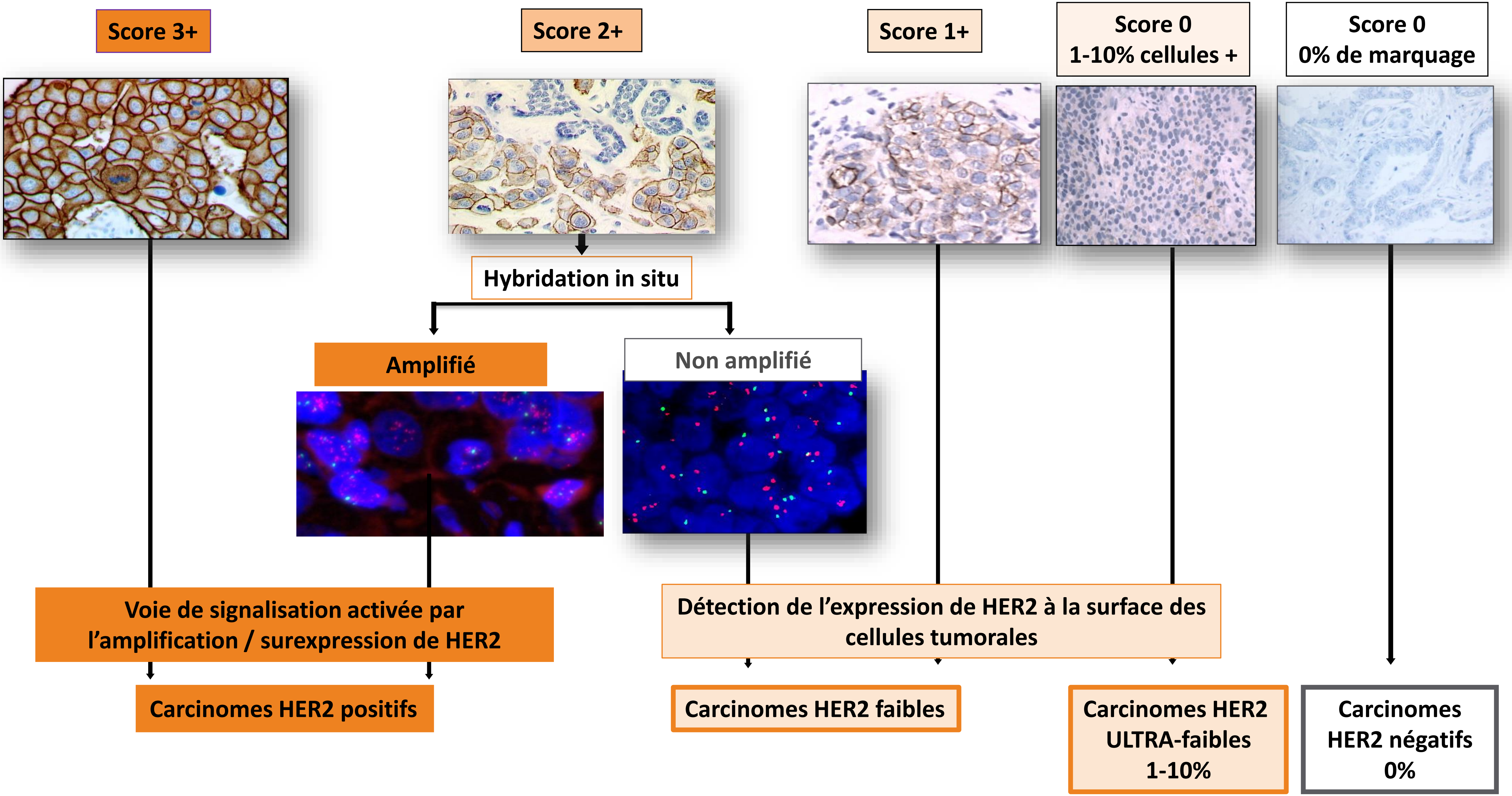
20-25% des cas

- La plupart des HER2 faibles sont HER2 score 1+
- Les HER2 faibles sont :
- **64% RH+**
- **36% RH-**



Tarantino et al JCO 2020; Denkert et al Lancet Oncol 2021; Modi et al NEJM 2020 Destiny 01;

Schéma de la présentation adapté de la présentation de Viale ESMO 2024



Score 3+

Score 2+

Hybridation in situ

Amplifié

Non amplifié

Score 1+

Score 0
1-10% cellules +

Score 0
0% de marquage

Voie de signalisation activée par l'amplification / surexpression de HER2

Détection de l'expression de HER2 à la surface des cellules tumorales

Carcinomes HER2 positifs

Carcinomes HER2 faibles

Carcinomes HER2
ULTRA-faibles
1-10%

Carcinomes
HER2 négatifs
0%

2023 ESMO Consensus pour le statut HER2

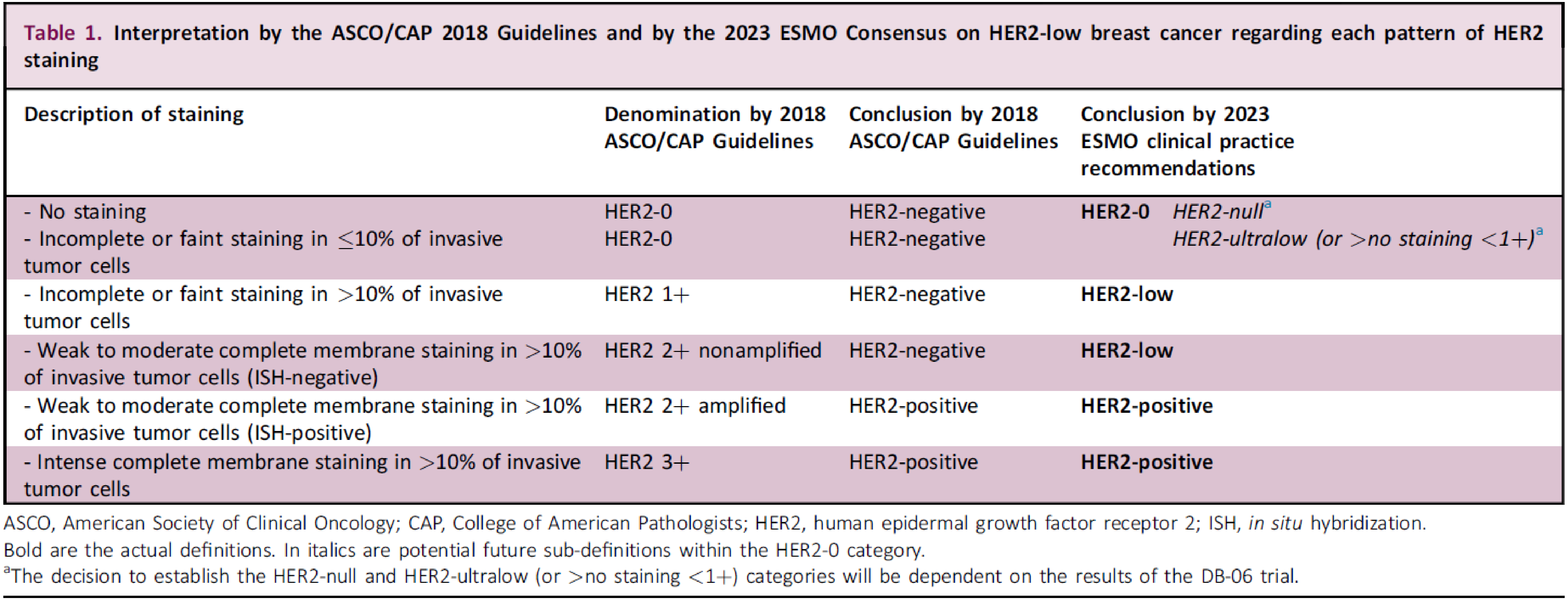


Table 1. Interpretation by the ASCO/CAP 2018 Guidelines and by the 2023 ESMO Consensus on HER2-low breast cancer regarding each pattern of HER2 staining

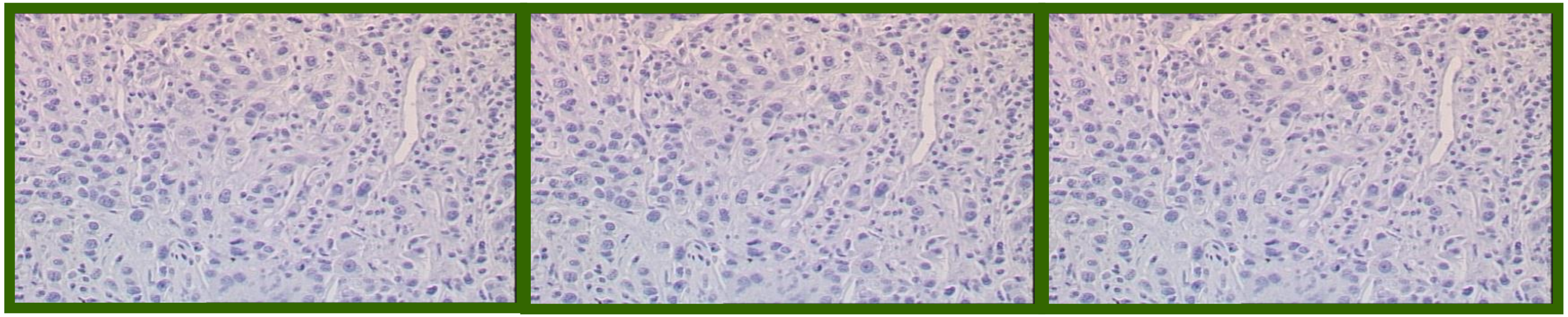
Description of staining	Denomination by 2018 ASCO/CAP Guidelines	Conclusion by 2018 ASCO/CAP Guidelines	Conclusion by 2023 ESMO clinical practice recommendations
- No staining - Incomplete or faint staining in ≤10% of invasive tumor cells	HER2-0 HER2-0	HER2-negative HER2-negative	**HER2-0** *HER2-null*[a] *HER2-ultralow (or >no staining <1+)*[a]
- Incomplete or faint staining in >10% of invasive tumor cells	HER2 1+	HER2-negative	**HER2-low**
- Weak to moderate complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells (ISH-negative)	HER2 2+ nonamplified	HER2-negative	**HER2-low**
- Weak to moderate complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells (ISH-positive)	HER2 2+ amplified	HER2-positive	**HER2-positive**
- Intense complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells	HER2 3+	HER2-positive	**HER2-positive**

ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologists; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ISH, *in situ* hybridization.

Bold are the actual definitions. In italics are potential future sub-definitions within the HER2-0 category.

[a] The decision to establish the HER2-null and HER2-ultralow (or >no staining <1+) categories will be dependent on the results of the DB-06 trial.

Carcinomes triple négatifs



RO – et RP – (< 10%), HER2 0, 1+ ou 2+ non amplifié **et grade 3**

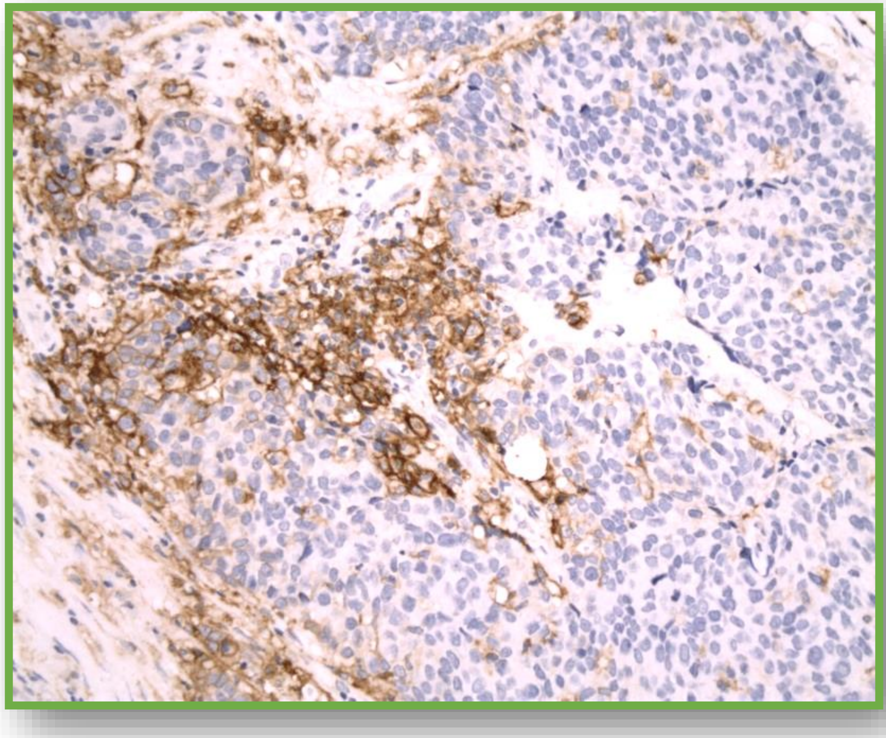
15 à 20% des carcinomes infiltrants

Définition des sous types histo-moléculaires selon l’AJCC 2018, 8eme édition

Marqueurs du stroma et des cellules tumorales : PDL1

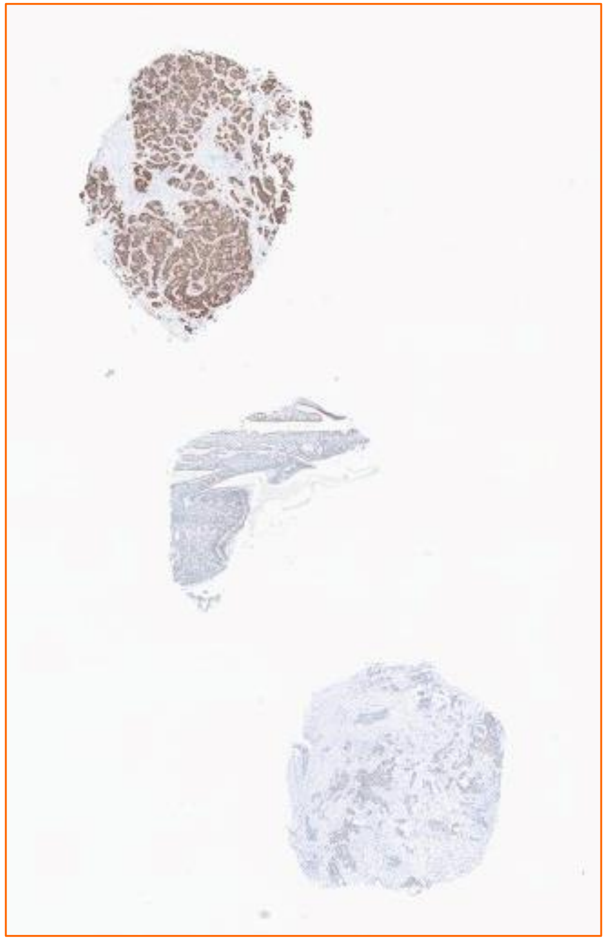
Contexte : pour les indications d'immunothérapie destinées aux patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique

- **Pembrolizumab**
  - approuvé par la FDA et l'EMA sur des données de survie sans progression
  - expression de PDL1 par les cellules tumorales **et** immunes
  - **Biomarqueur validé : CPS $\geq$ 10 (PDL1 IHC clone 22C3)**

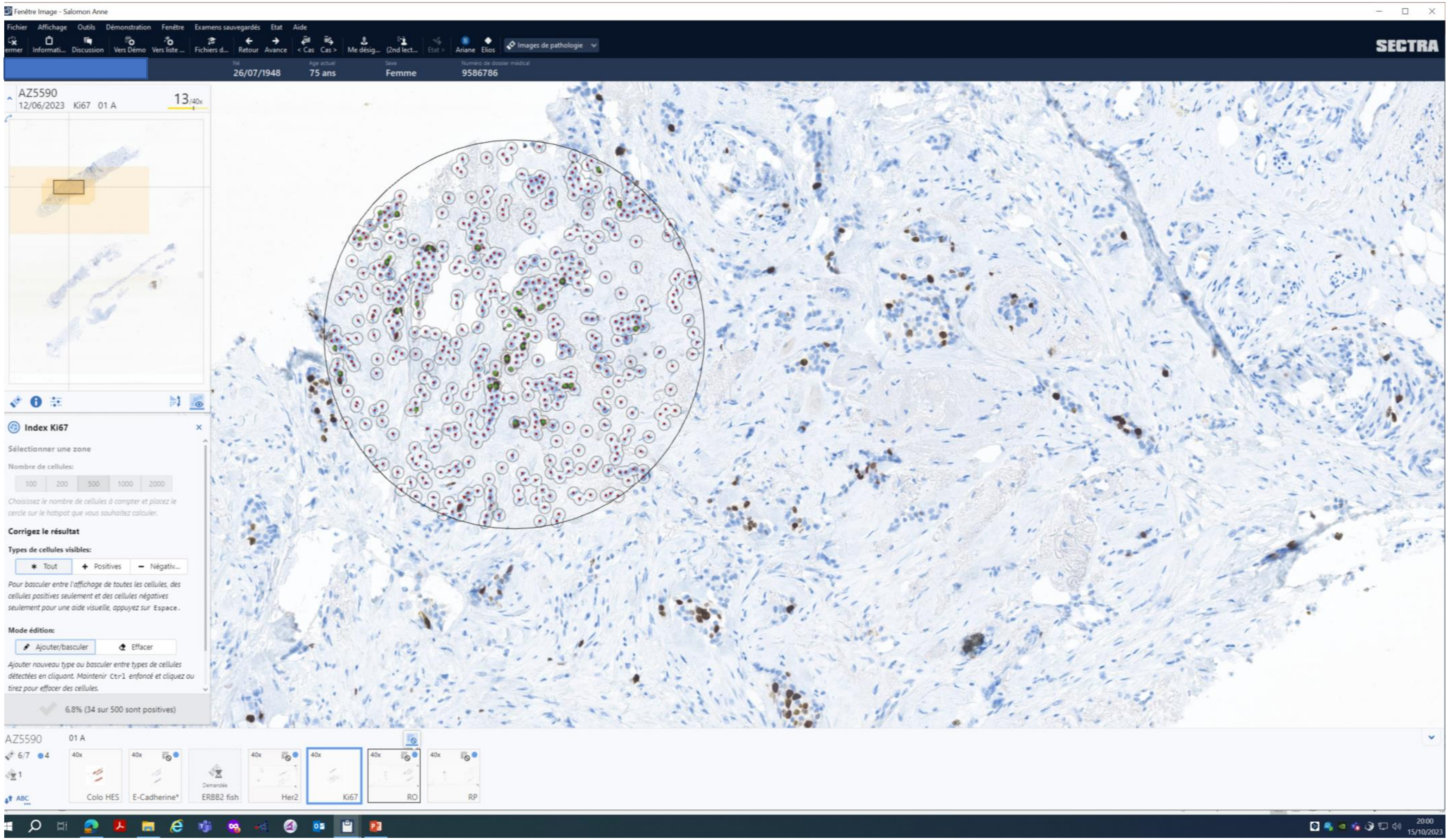


Lire les RH, KI67 et HER2 nécessite de

- Maitriser le pré-analytique (fixation Formol)
- Prendre le temps de lire Intensité et % de cellules marquées.
- Vérifier les témoins externes de réactions, les témoins internes (glandes normales)
- Participer aux contrôles de qualité française (AFAQAP) et Européens (UK NEQUAS; NORDIK QC…)



Evaluation du KI67 grâce au machine learning


Fenêtre Image - Salomon Anne
Fichier
Affichage
Outils
Démonstration
Fenêtre
Examens sauvegardés
Etat
Aide
Informati...
Discussion
Vers Démo
Vers liste ...
Fichiers d...
Retour
Avance
< Cas
Cas >
Me désig...
(2nd lect...
Ariane
Elios
Images de pathologie
SECTRA
AZ5590
12/06/2023 Ki67 01 A
13/40x
6/7 ●4
Colo HES
E-Cadherine*
ERBB2 fish
Her2
Ki67
RO
RP
20:00
15/10/2023

Né 26/07/1948 · Age actuel 75 ans · Sexe Femme · Numéro de dossier médical 9586786

Index Ki67

Sélectionner une zone

Nombre de cellules: 100 · 200 · **500** · 1000 · 2000

Choisissez le nombre de cellules à compter et placez le cercle sur le hotspot que vous souhaitez calculer.

Corrigez le résultat

Types de cellules visibles: ✱ Tout · + Positives · − Négativ...

Pour basculer entre l'affichage de toutes les cellules, des cellules positives seulement et des cellules négatives seulement pour une aide visuelle, appuyez sur `Espace`.

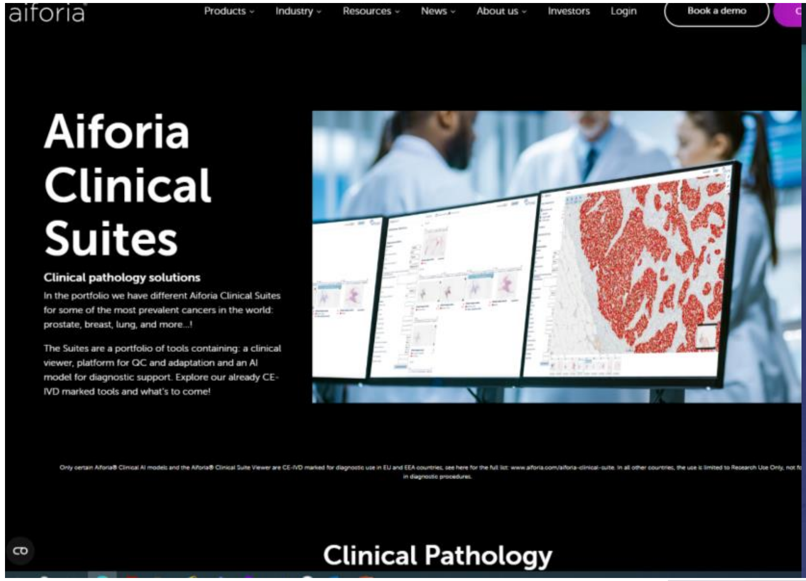
Mode édition: Ajouter/basculer · Effacer

Ajouter nouveau type ou basculer entre types de cellules détectées en cliquant. Maintenir `Ctrl` *enfoncé et cliquez ou tirez pour effacer des cellules.*

6.8% (34 sur 500 sont positives)

IDS7; Sectra

Solutions d’IA pour l’évaluation des marqueurs théranostiques : vers une standardisation


aiforia
Products
Industry
Resources
News
About us
Investors
Login
Book a demo

Aiforia Clinical Suites

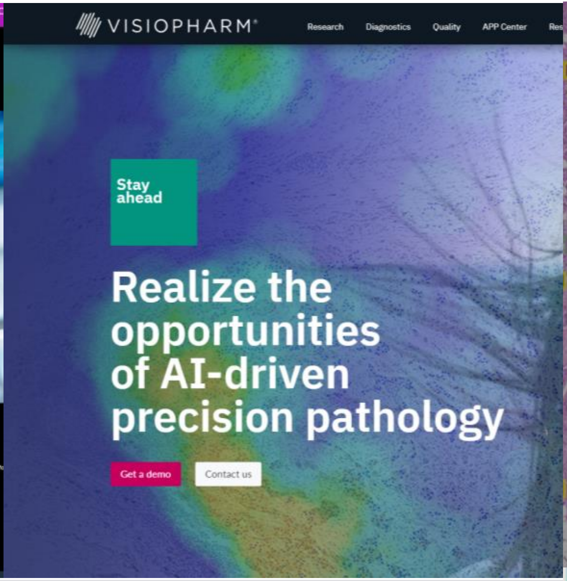
Clinical pathology solutions

In the portfolio we have different Aiforia Clinical Suites for some of the most prevalent cancers in the world: prostate, breast, lung, and more...!

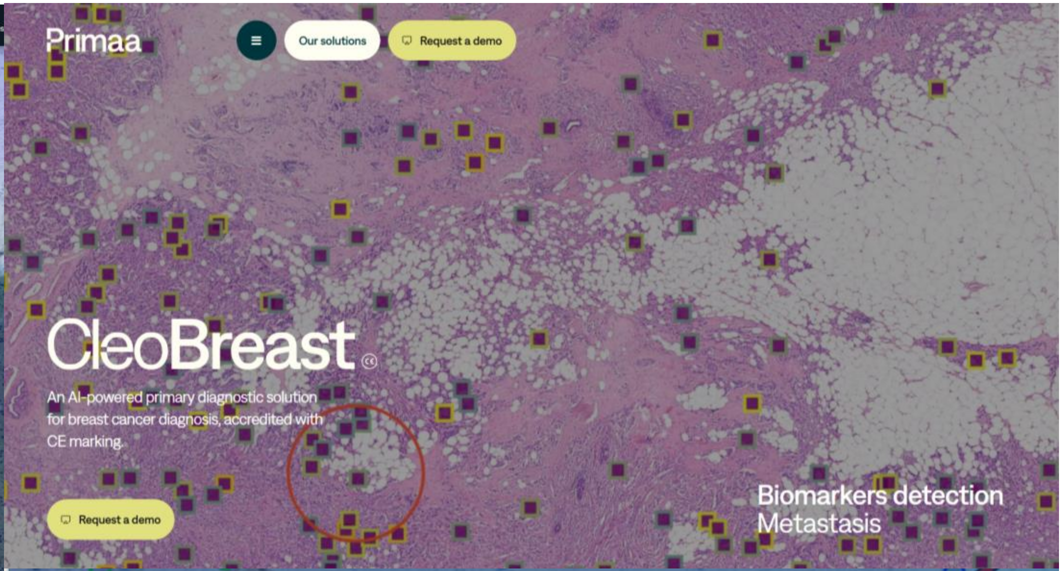
The Suites are a portfolio of tools containing: a clinical viewer, platform for QC and adaptation and an AI model for diagnostic support. Explore our already CE-IVD marked tools and what's to come!

Only certain Aiforia® Clinical AI models and the Aiforia® Clinical Suite Viewer are CE-IVD marked for diagnostic use in EU and EEA countries, see here for the full list: www.aiforia.com/aiforia-clinical-suite. In all other countries, the use is limited to Research Use Only, not fo in diagnostic procedures.

Clinical Pathology

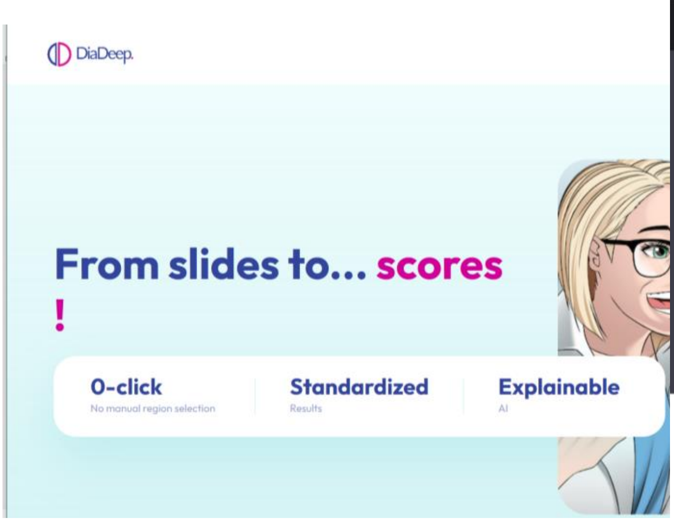

VISIOPHARM®
Research
Diagnostics
Quality
APP Center
Stay ahead
Get a demo
Contact us

Realize the opportunities of AI-driven precision pathology

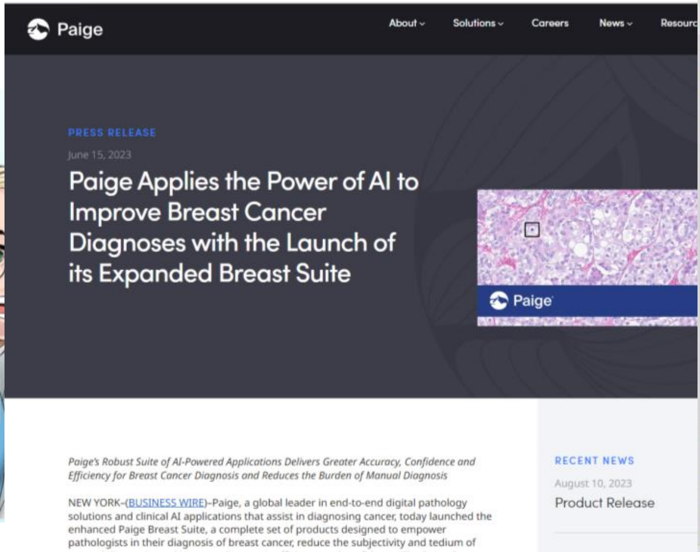

Primaa
Our solutions
Request a demo
Request a demo
Biomarkers detection
Metastasis

CleoBreast®

An AI-powered primary diagnostic solution for breast cancer diagnosis, accredited with CE marking.


DiaDeep
0-click
No manual region selection
Standardized
Results
Explainable
AI

From slides to... scores !


Paige
About
Solutions
Careers
News
Resourc
Paige
RECENT NEWS

PRESS RELEASE

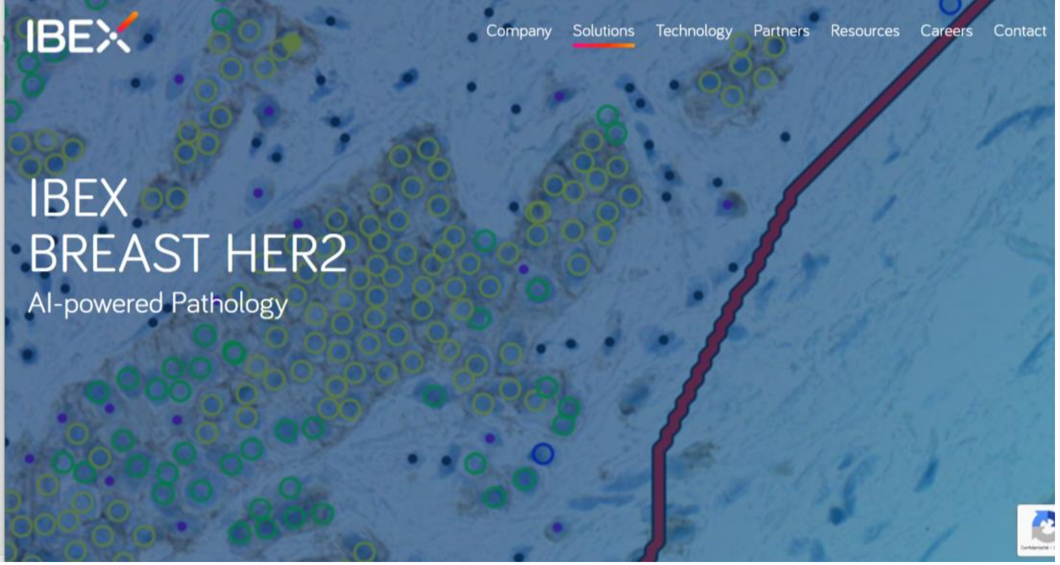
June 15, 2023

Paige Applies the Power of AI to Improve Breast Cancer Diagnoses with the Launch of its Expanded Breast Suite

Paige's Robust Suite of AI-Powered Applications Delivers Greater Accuracy, Confidence and Efficiency for Breast Cancer Diagnosis and Reduces the Burden of Manual Diagnosis

NEW YORK–(BUSINESS WIRE)–Paige, a global leader in end-to-end digital pathology solutions and clinical AI applications that assist in diagnosing cancer, today launched the enhanced Paige Breast Suite, a complete set of products designed to empower pathologists in their diagnosis of breast cancer, reduce the subjectivity and tedium of

August 10, 2023
Product Release


IBEX
Company
Solutions
Technology
Partners
Resources
Careers
Contact

IBEX BREAST HER2

AI-powered Pathology

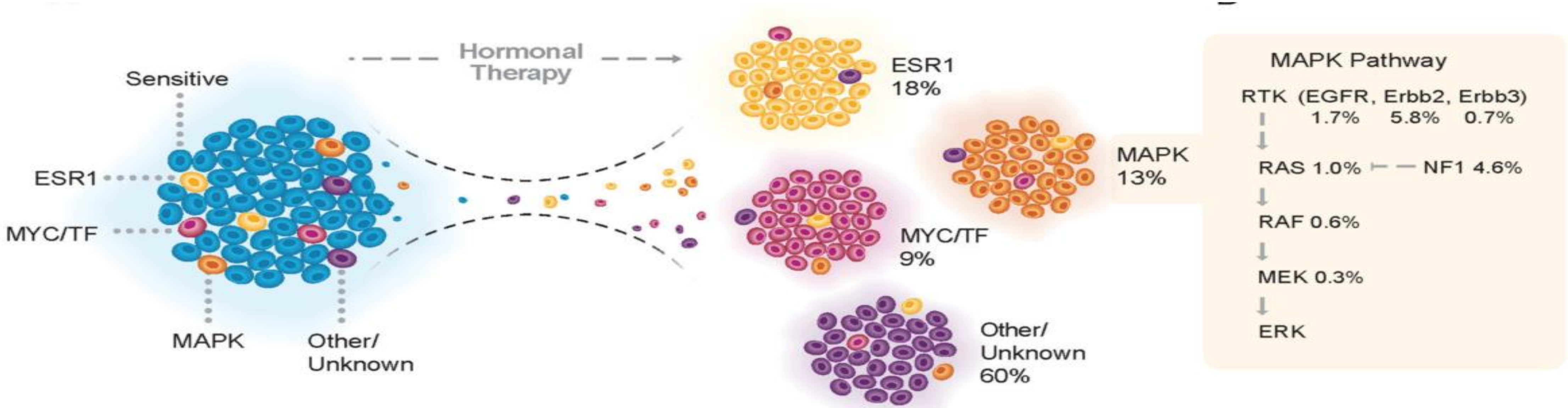
Mais l’IA

- Nécessite un process long et rigoureux de développement impliquant des pathologistes
- Une maitrise des biais pour garantir la qualité des algorithmes
- Validation externe +++
- Garantie humaine !

Analyse des caractéristiques biologiques de la métastase

Tumeur primaire

Métastase



Hormonal Therapy
Sensitive
ESR1
MYC/TF
MAPK
Other/ Unknown
ESR1 18%
MAPK 13%
MYC/TF 9%
Other/ Unknown 60%
MAPK Pathway
RTK (EGFR, Erbb2, Erbb3)
1.7% 5.8% 0.7%
RAS 1.0%
NF1 4.6%
RAF 0.6%
MEK 0.3%
ERK

Razavi et al Cancer Cell 2018; O'Leary *et al* Can Discovery 2018; Bertucci *et al* Nature 2019; Callens *et al* Genome Medicine 2021

Analyse des caractéristiques biologiques de la métastase

Modifications du statut des récepteurs

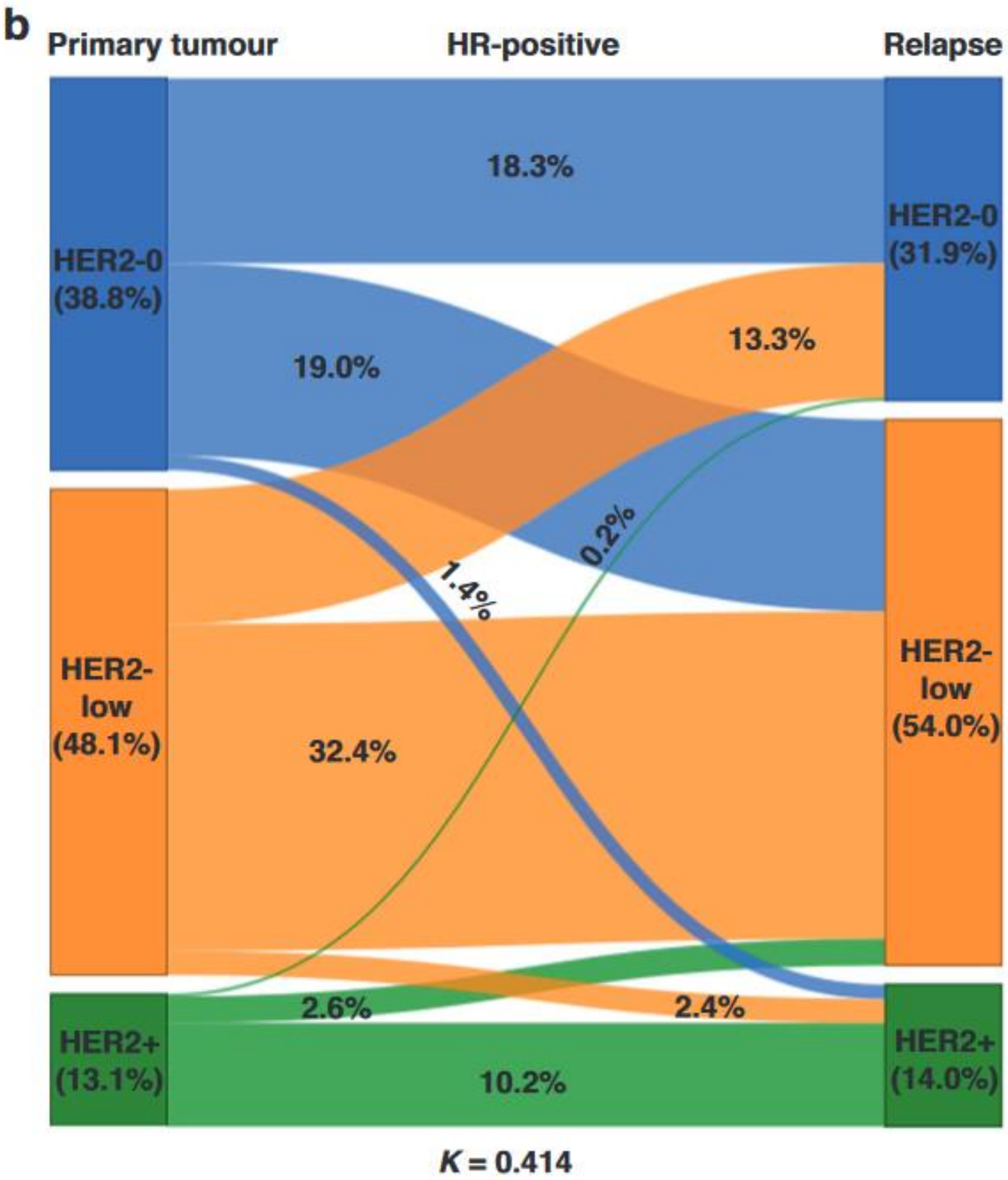
- Méta-analyse de 39 études entre 1986 et 2016

Nombre de cas	**Changement de statut**		
	RO	**RP**	**HER2**
Toutes les patientes	19,3%	30,9%	10,3%

- Métastases axillaires, récidives loco-régionales et métastases viscérales

Schrijver et al JNCI 2018

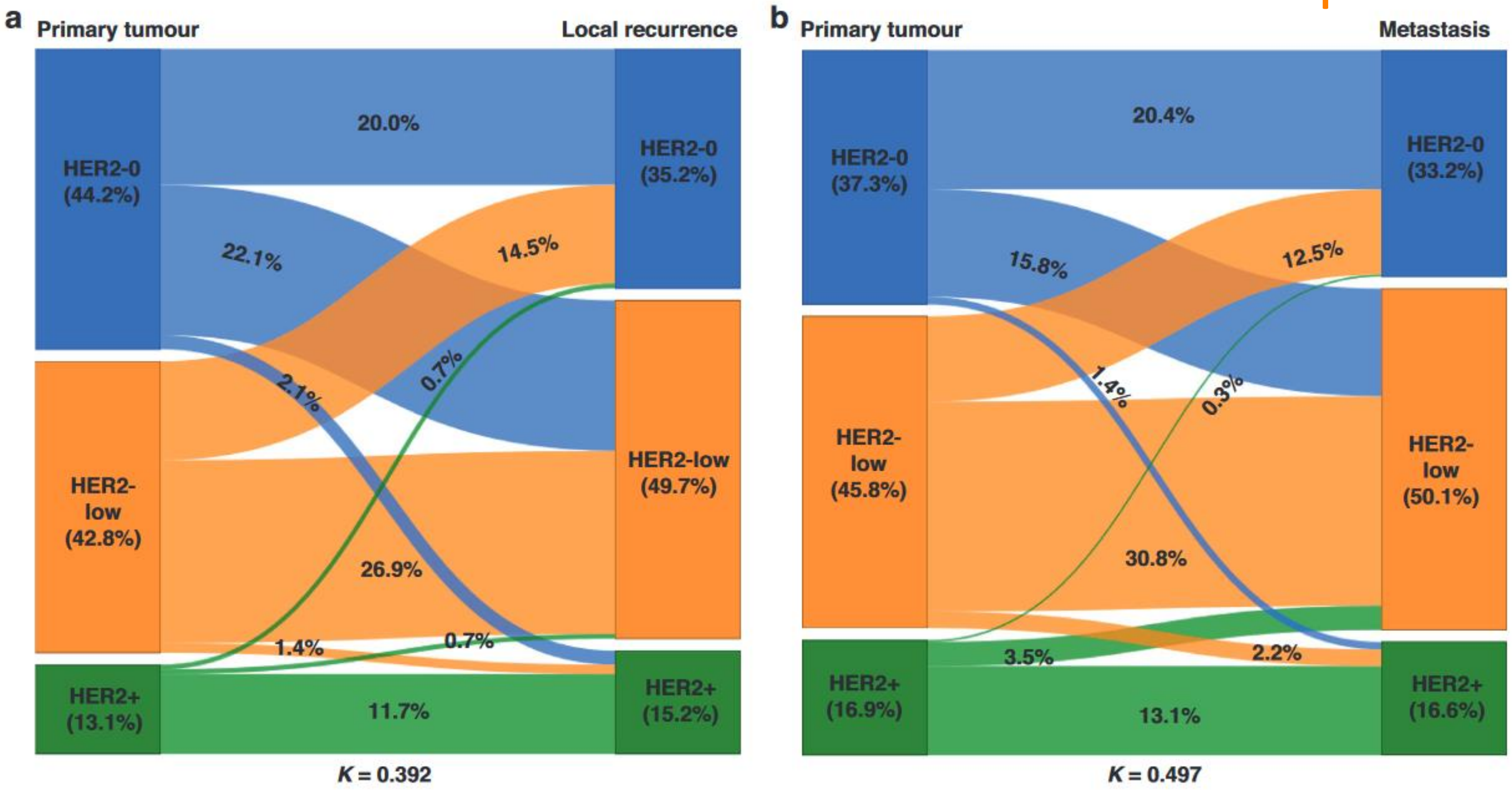
Statut HER2 entre tumeur primaire RH + et la rechute



Bergeron *et al* BJ cancer 2023

Statut HER2 entre tumeur primaire et la rechute :

locale métastatique



37.5% de changement de statut

41.4% de changement de statut

Bergeron *et al* BJ cancer 2023

Au-delà de la pathologie et l’immunohistochimie

Analyses ADN et ARN : « séquençage », « mutations »

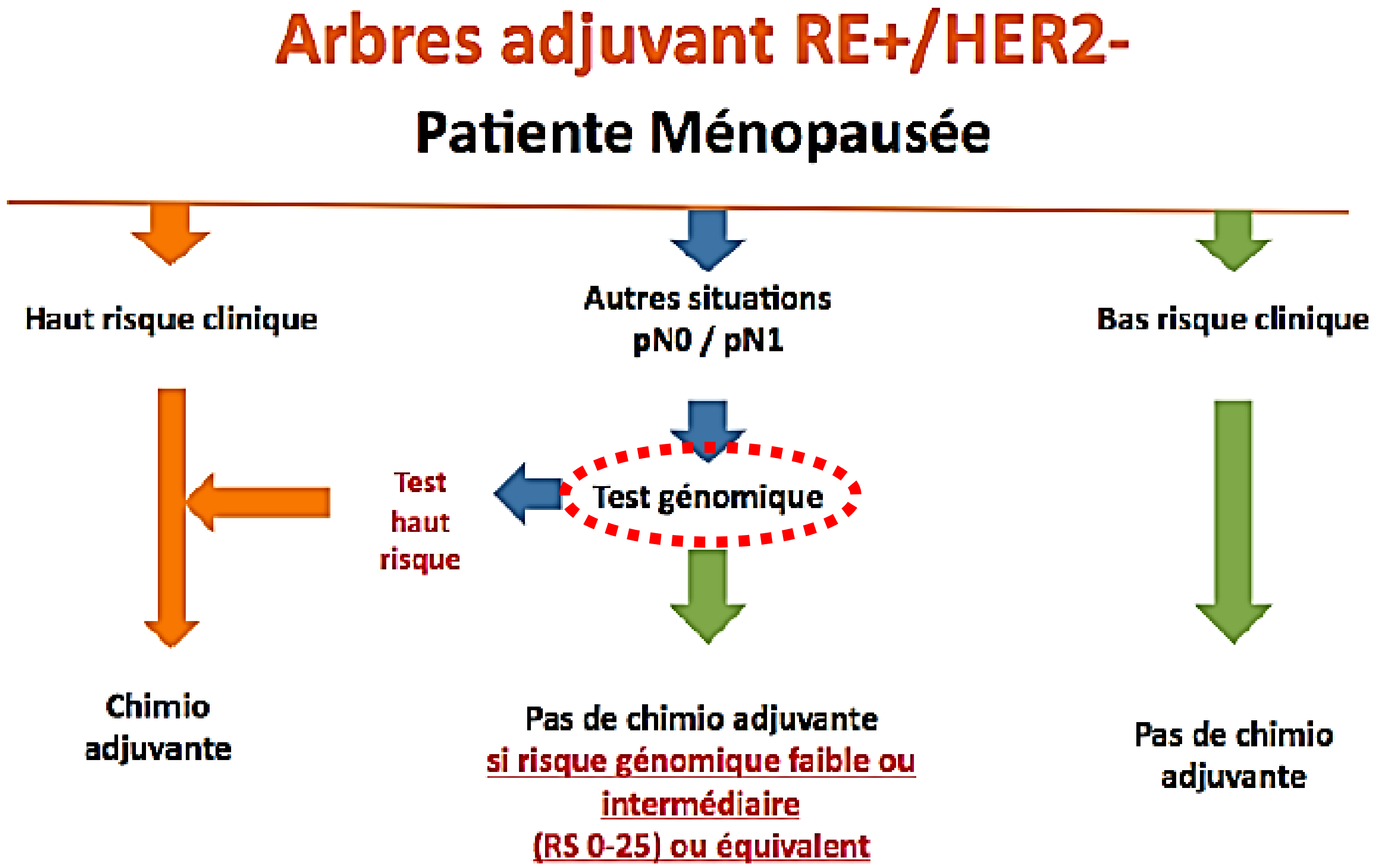
=> **À partir du tissu tumoral (biopsies, chirurgie) : information sur les cellules tumorales et le stroma**

=> À partir de prises de sang

- ADN Constitutionnel
- ADN tumoral circulant

ARN tumoral : « transcriptome »

signatures pronostiques intégrées au parcours de soin



Arbres adjuvant RE+/HER2-

Patiente Ménopausée

Haut risque clinique

Autres situations
pN0 / pN1

Bas risque clinique

Test génomique

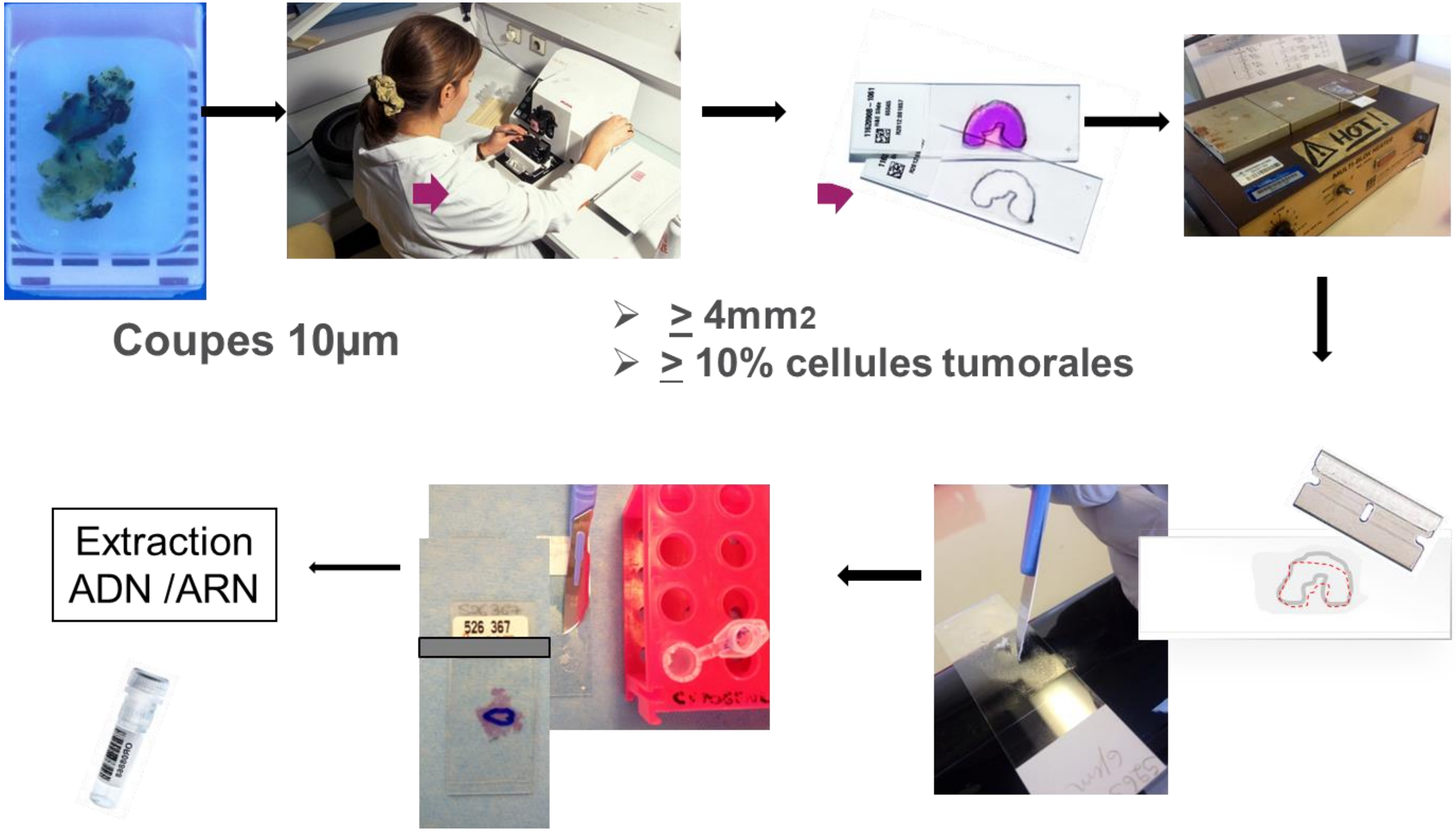
Test
haut
risque

Chimio
adjuvante

Pas de chimio adjuvante
si risque génomique faible ou
intermédiaire
(RS 0-25) ou équivalent

Pas de chimio
adjuvante

Préparation de l'ADN ou ARN à partir des blocs fixés et en paraffine (FFPE) de biopsies de la tumeur primitive ou/et de la métastase



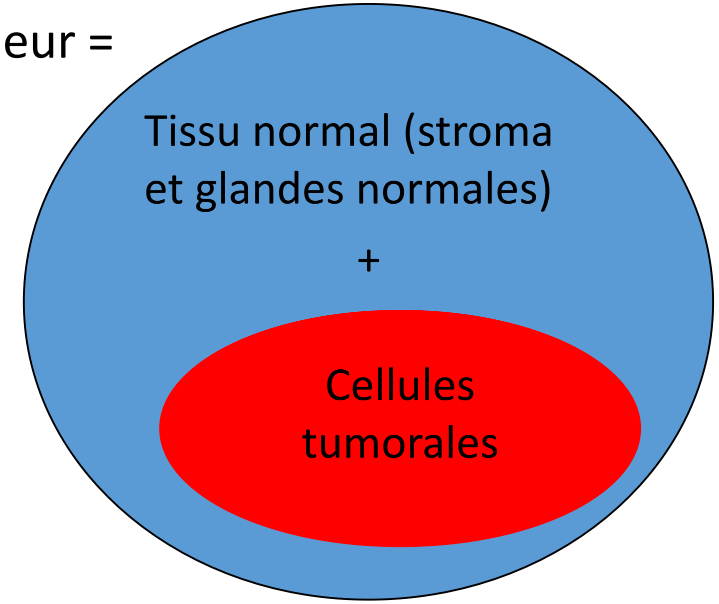
Coupes 10µm

- $\geq$ 4mm2
- $\geq$ 10% cellules tumorales

Extraction ADN /ARN

Séquençage tumoral (ADN)

Tumeur =



Tissu normal (stroma et glandes normales)

+

Cellules tumorales

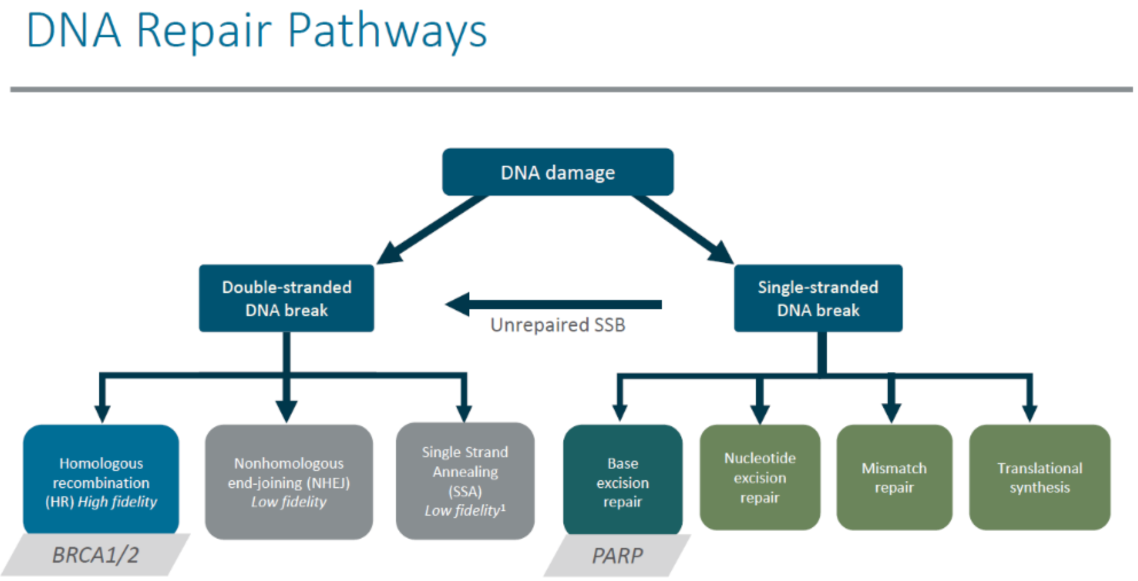
Séquençage de l’ADN tumoral
Et constitutionnel !

« panel de gènes »

Mutations constitutionnelles de *BRCA1 et 2* *à partir d'une prise de sang*

- 5% des patientes avec cancer du sein porteuses de mutations constitutionnelles de *BRCA1* ou *2*

- Conséquences :
  - → défaut de réparation des cassures double brins de l'ADN
  - → instabilité génomique et relai par les autres mécanismes de réparation de l'ADN



DNA Repair Pathways

DNA damage

Double-stranded DNA break

Unrepaired SSB

Single-stranded DNA break

Homologous recombination (HR) *High fidelity*

Nonhomologous end-joining (NHEJ) *Low fidelity*

Single Strand Annealing (SSA) *Low fidelity*[1]

Base excision repair

Nucleotide excision repair

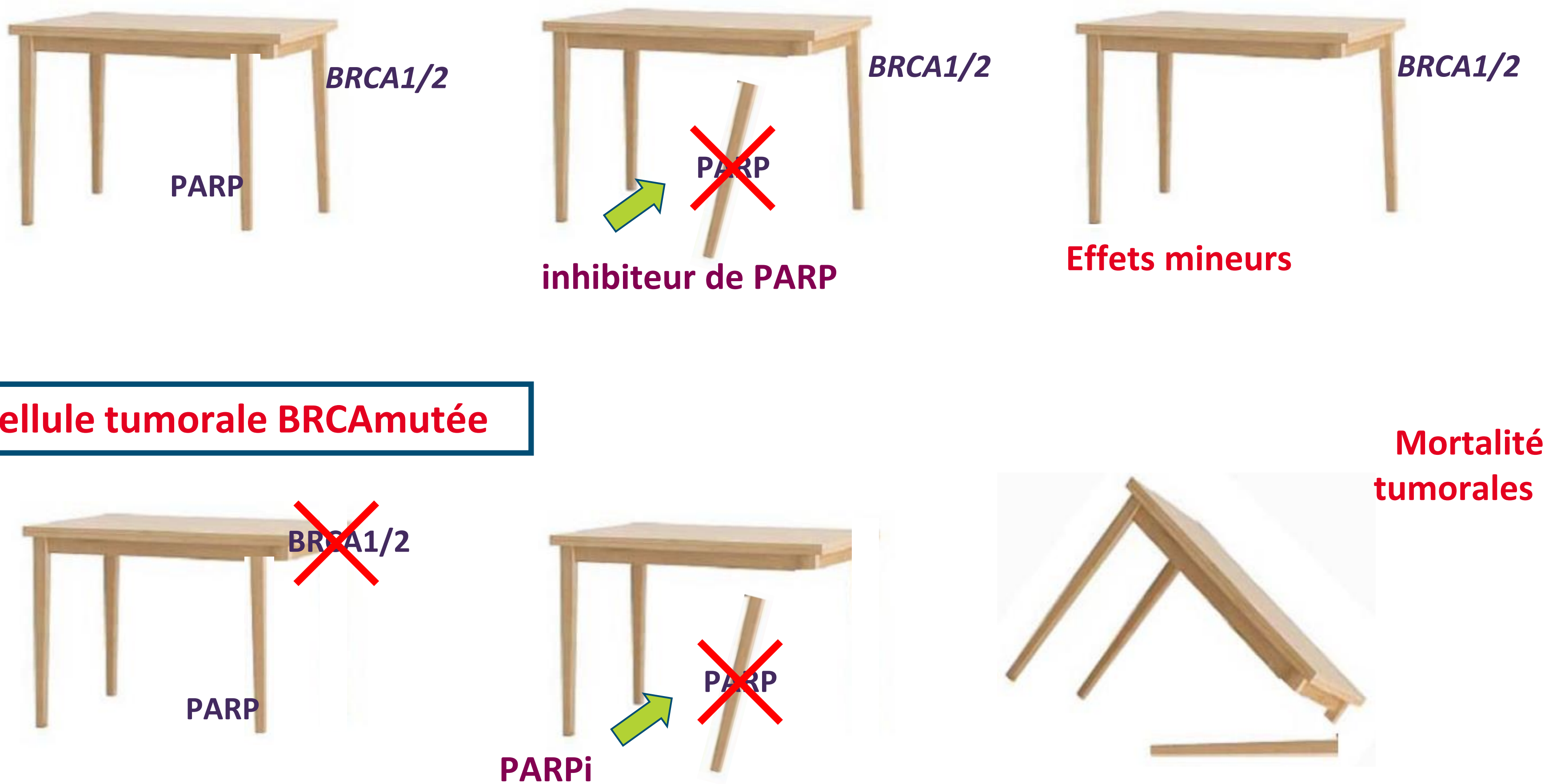
Mismatch repair

Translational synthesis

BRCA1/2

PARP

L’inhibition de PARP induit la mort des cellules déficientes pour les protéines BRCA


BRCA1/2
PARP
BRCA1/2
PARP
BRCA1/2
BRCA1/2
PARP
PARP

Cellule Normale

inhibiteur de PARP

Effets mineurs

Cellule tumorale BRCAmutée

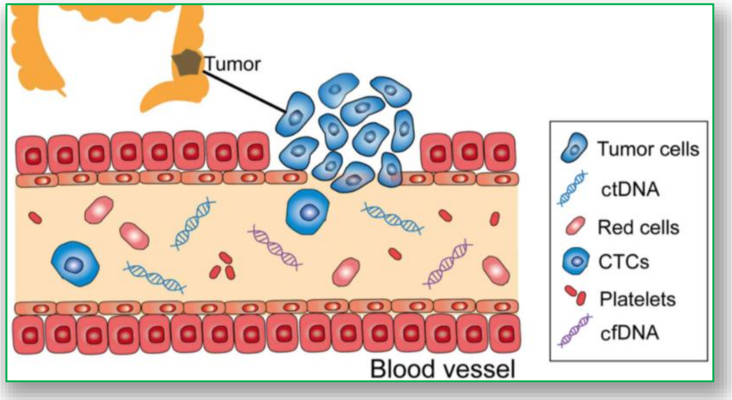
PARPi

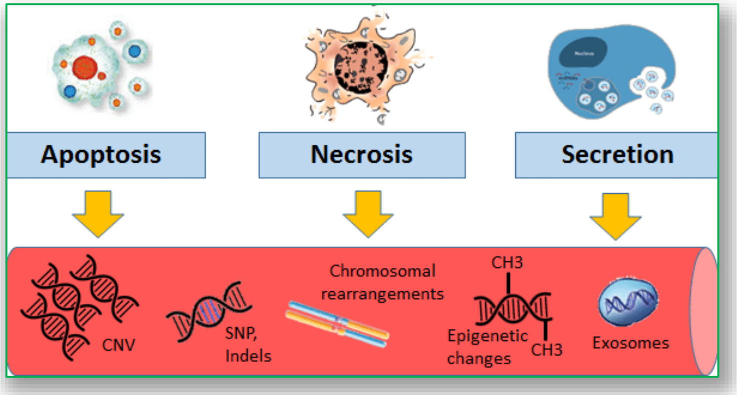
Mortalité des cellules tumorales BRCA mutées

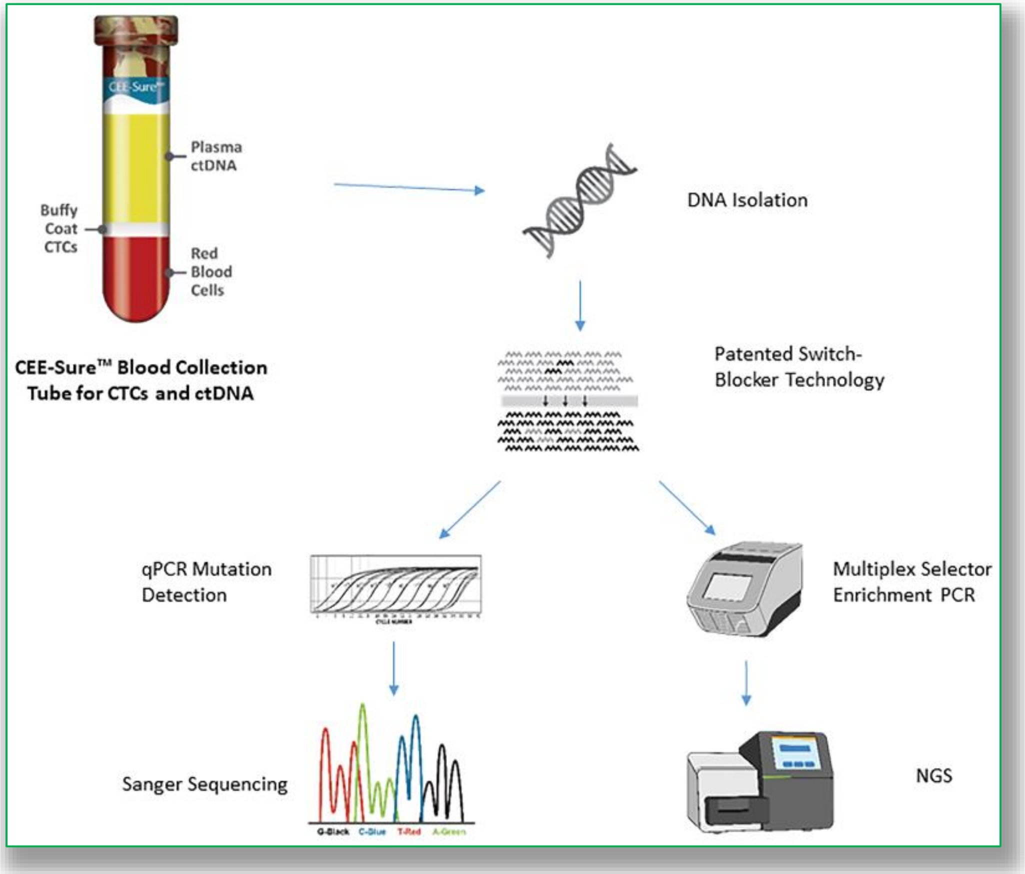
Adaptation d’une diapositive du Pr A TUTT

ADN tumoral circulant « biopsie liquide »

détection de mutations tumorales dans le sang

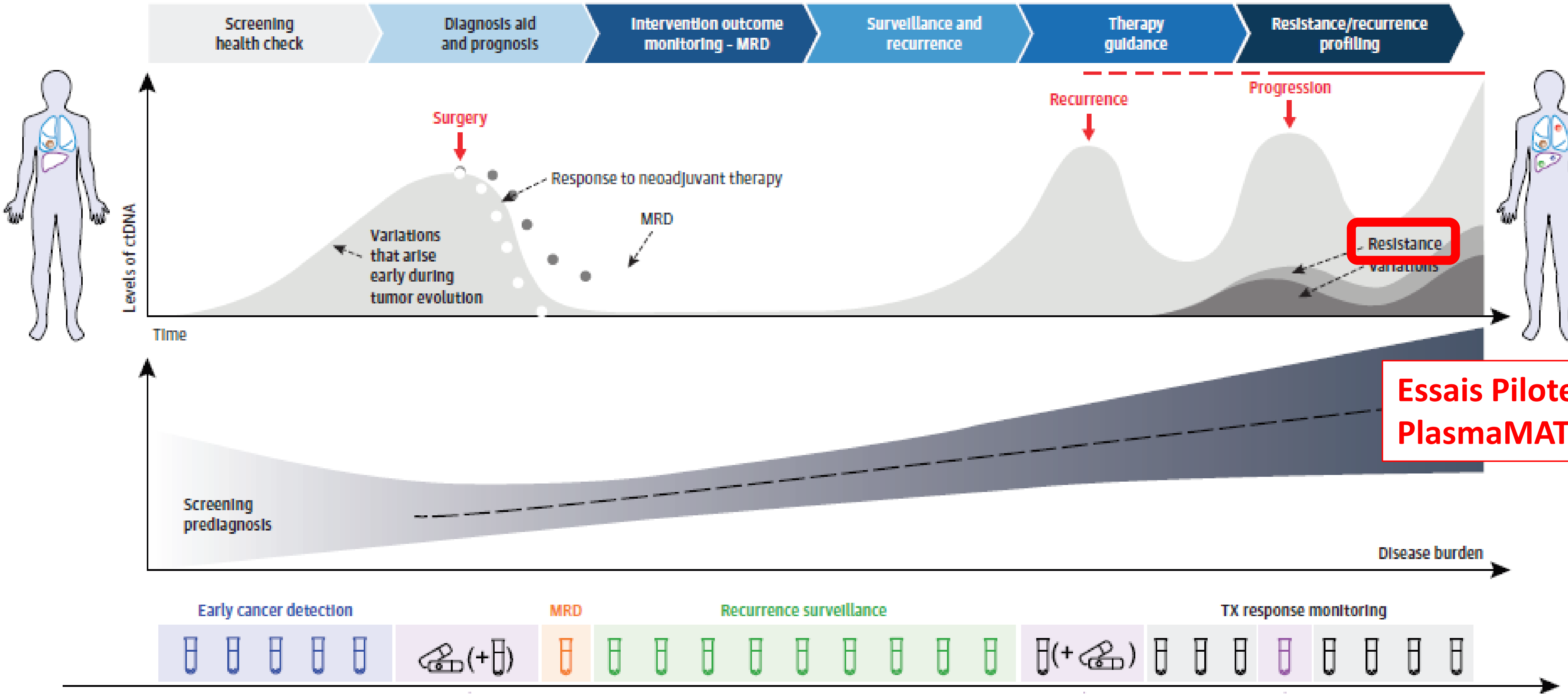

Tumor
Tumor cells
ctDNA
Red cells
CTCs
Platelets
cfDNA
Blood vessel


Apoptosis
Necrosis
Secretion
CNV
SNP,
Indels
Chromosomal
rearrangements
CH3
Epigenetic
changes
CH3
Exosomes


CEE-Sure
Plasma
ctDNA
Buffy
Coat
CTCs
Red
Blood
Cells
CEE-Sure™ Blood Collection
Tube for CTCs and ctDNA
DNA Isolation
Patented Switch-
Blocker Technology
qPCR Mutation
Detection
Multiplex Selector
Enrichment PCR
Sanger Sequencing
G-Black C-Blue T-Red A-Green
NGS

ADN tumoral circulant « biopsie liquide »

utilité potentielle

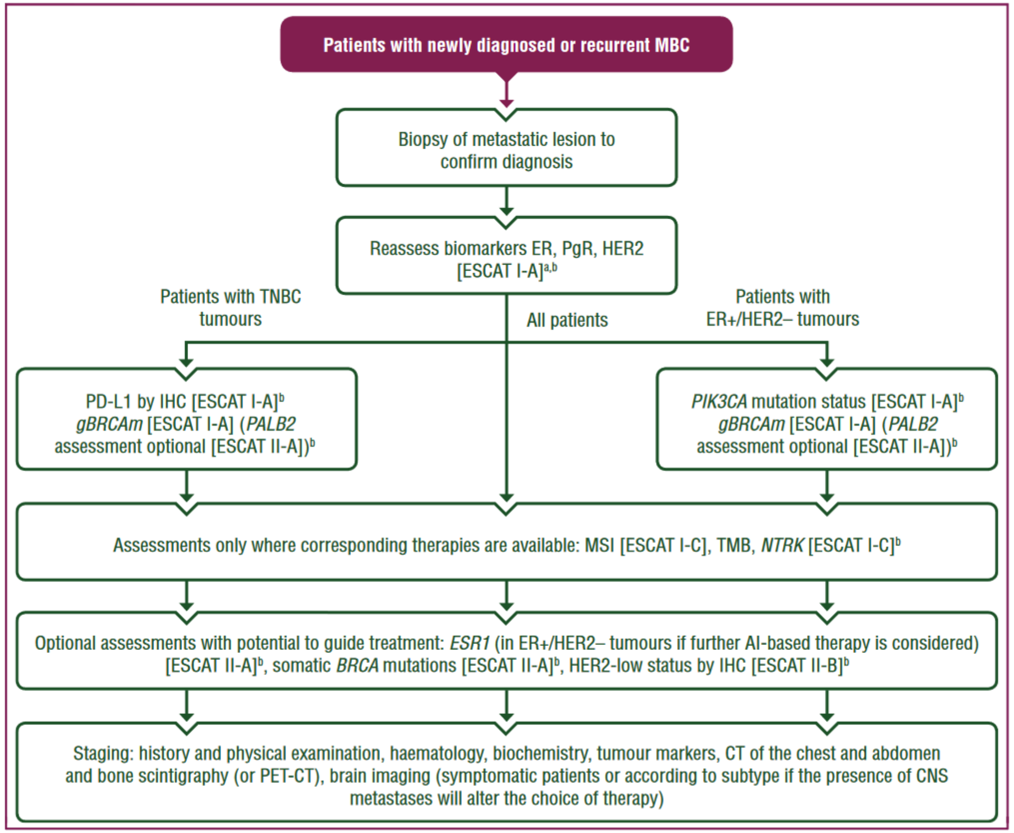


Screening health check
Diagnosis aid and prognosis
Intervention outcome monitoring - MRD
Surveillance and recurrence
Therapy guidance
Resistance/recurrence profiling
Levels of ctDNA
Surgery
Response to neoadjuvant therapy
MRD
Variations that arise early during tumor evolution
Recurrence
Progression
Resistance
Variations
Time
Screening prediagnosis
Disease burden
Early cancer detection
MRD
Recurrence surveillance
TX response monitoring

Essais Pilotes PADA 1, PlasmaMATCH

Krebs et al, JAMA Oncol 2022

En conclusion: pour les patients métastatique



Patients with newly diagnosed or recurrent MBC

Biopsy of metastatic lesion to confirm diagnosis

Reassess biomarkers ER, PgR, HER2 [ESCAT I-A][a,b]

Patients with TNBC tumours

All patients

Patients with ER+/HER2– tumours

PD-L1 by IHC [ESCAT I-A][b]
gBRCAm [ESCAT I-A] (*PALB2* assessment optional [ESCAT II-A])[b]

PIK3CA mutation status [ESCAT I-A][b]
gBRCAm [ESCAT I-A] (*PALB2* assessment optional [ESCAT II-A])[b]

Assessments only where corresponding therapies are available: MSI [ESCAT I-C], TMB, *NTRK* [ESCAT I-C][b]

Optional assessments with potential to guide treatment: *ESR1* (in ER+/HER2– tumours if further AI-based therapy is considered) [ESCAT II-A][b], somatic *BRCA* mutations [ESCAT II-A][b], HER2-low status by IHC [ESCAT II-B][b]

Staging: history and physical examination, haematology, biochemistry, tumour markers, CT of the chest and abdomen and bone scintigraphy (or PET-CT), brain imaging (symptomatic patients or according to subtype if the presence of CNS metastases will alter the choice of therapy)

Figure 1. Diagnostic work-up and staging of MBC.

Reco ESMO actuelles
Pour les cancers du sein
métastatiques

1) Biopsier la lésion métastatique / la rechute
2) Réanalyser RO, RP, HER2

3) Déterminer le statut *BRCA1* et *2* Constitutionnel
4) Statut *ESR1* sur le ct DNA

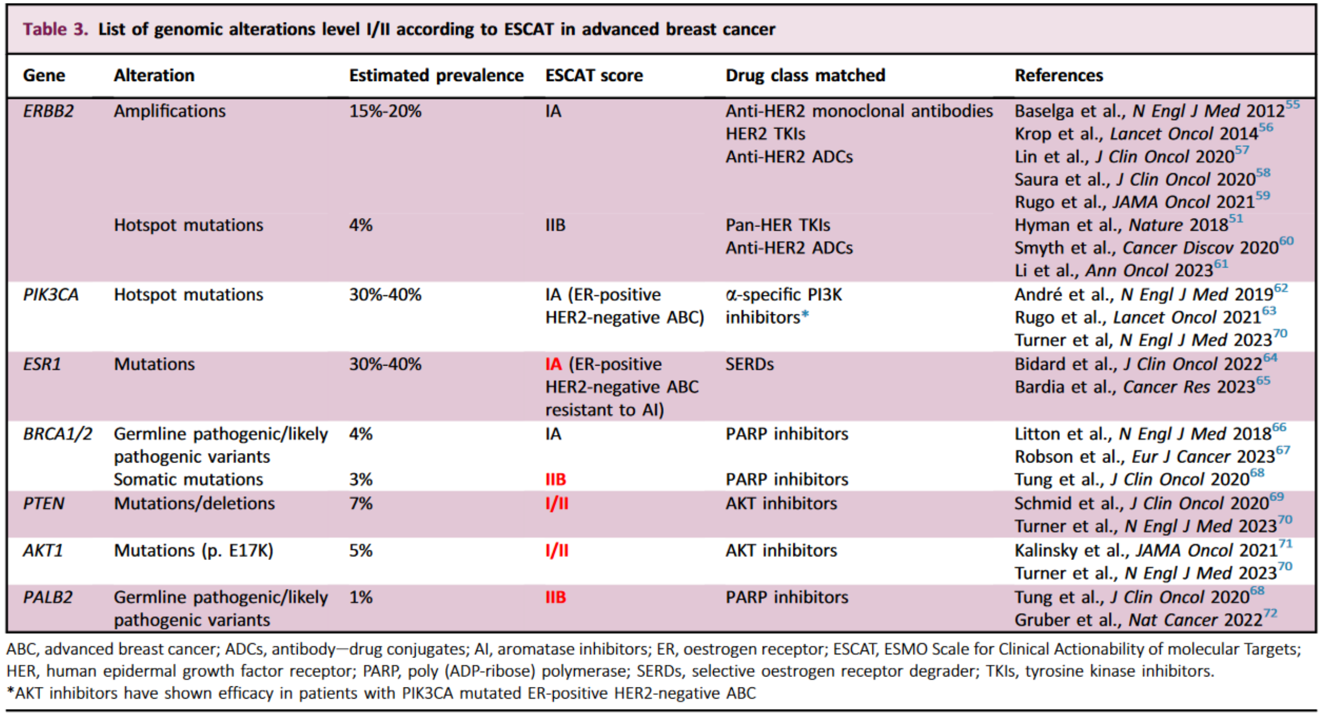


Table 3. List of genomic alterations level I/II according to ESCAT in advanced breast cancer

Gene	Alteration	Estimated prevalence	ESCAT score	Drug class matched	References
ERBB2	Amplifications	15%-20%	IA	Anti-HER2 monoclonal antibodies HER2 TKIs Anti-HER2 ADCs	Baselga et al., *N Engl J Med* 2012[55] Krop et al., *Lancet Oncol* 2014[56] Lin et al., *J Clin Oncol* 2020[57] Saura et al., *J Clin Oncol* 2020[58] Rugo et al., *JAMA Oncol* 2021[59]
	Hotspot mutations	4%	IIB	Pan-HER TKIs Anti-HER2 ADCs	Hyman et al., *Nature* 2018[51] Smyth et al., *Cancer Discov* 2020[60] Li et al., *Ann Oncol* 2023[61]
PIK3CA	Hotspot mutations	30%-40%	IA (ER-positive HER2-negative ABC)	α-specific PI3K inhibitors*	André et al., *N Engl J Med* 2019[62] Rugo et al., *Lancet Oncol* 2021[63] Turner et al, *N Engl J Med* 2023[70]
ESR1	Mutations	30%-40%	IA (ER-positive HER2-negative ABC resistant to AI)	SERDs	Bidard et al., *J Clin Oncol* 2022[64] Bardia et al., *Cancer Res* 2023[65]
BRCA1/2	Germline pathogenic/likely pathogenic variants	4%	IA	PARP inhibitors	Litton et al., *N Engl J Med* 2018[66] Robson et al., *Eur J Cancer* 2023[67]
	Somatic mutations	3%	IIB	PARP inhibitors	Tung et al., *J Clin Oncol* 2020[68]
PTEN	Mutations/deletions	7%	I/II	AKT inhibitors	Schmid et al., *J Clin Oncol* 2020[69] Turner et al., *N Engl J Med* 2023[70]
AKT1	Mutations (p. E17K)	5%	I/II	AKT inhibitors	Kalinsky et al., *JAMA Oncol* 2021[71] Turner et al., *N Engl J Med* 2023[70]
PALB2	Germline pathogenic/likely pathogenic variants	1%	IIB	PARP inhibitors	Tung et al., *J Clin Oncol* 2020[68] Gruber et al., *Nat Cancer* 2022[72]

ABC, advanced breast cancer; ADCs, antibody—drug conjugates; AI, aromatase inhibitors; ER, oestrogen receptor; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; HER, human epidermal growth factor receptor; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; SERDs, selective oestrogen receptor degrader; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.
*AKT inhibitors have shown efficacy in patients with PIK3CA mutated ER-positive HER2-negative ABC

Altérations moléculaires (level of evidence I /II) & cancers du sein

Mosele *et al* Annals of Oncology 2024

En résumé, ce qui est validé et utilisé

Sein précoce

- Type histologique
- Grade
- RE, RP, HER2, KI67

- Signatures pronostiques

- *BRCA* 1 et 2 constitutionnel

Sein avancé (ou métastatique)

- RE, RP, HER2
- PD1/PDL1
- Tumeur et/ou ctDNA
  - *PIK3CA*
  - *NTRK*
- Constitutionnel
  - *BRCA*
  - *PALB2*

En résumé, ce qui est en cours d’innovation

Sein précoce

- Signatures pronostiques
- Nouvelles signatures autres que les signatures commerciales
- Perspectives intéressantes venant des approches basées sur l’intelligence artificielle et l’analyse des lames numérisées

Sein avancé

- Suivi du statut mutationnel *de ESR1*
- Toutes autres anomalies moléculaire avec essai ciblé

Institut des Cancers des Femmes

institut Curie

PSL UNIVERSITÉ PARIS

Inserm

La science pour la santé
From science to health