



Institut
Bergonié

1924
2014



1930



1960



1994



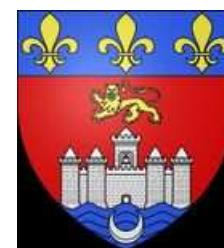
2014



Evaluation anatomopathologique de la réponse tumorale après chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein

Gaëtan Mac Grogan

Département de Biopathologie-Institut Bergonié-Bordeaux



Conflits d'intérêt

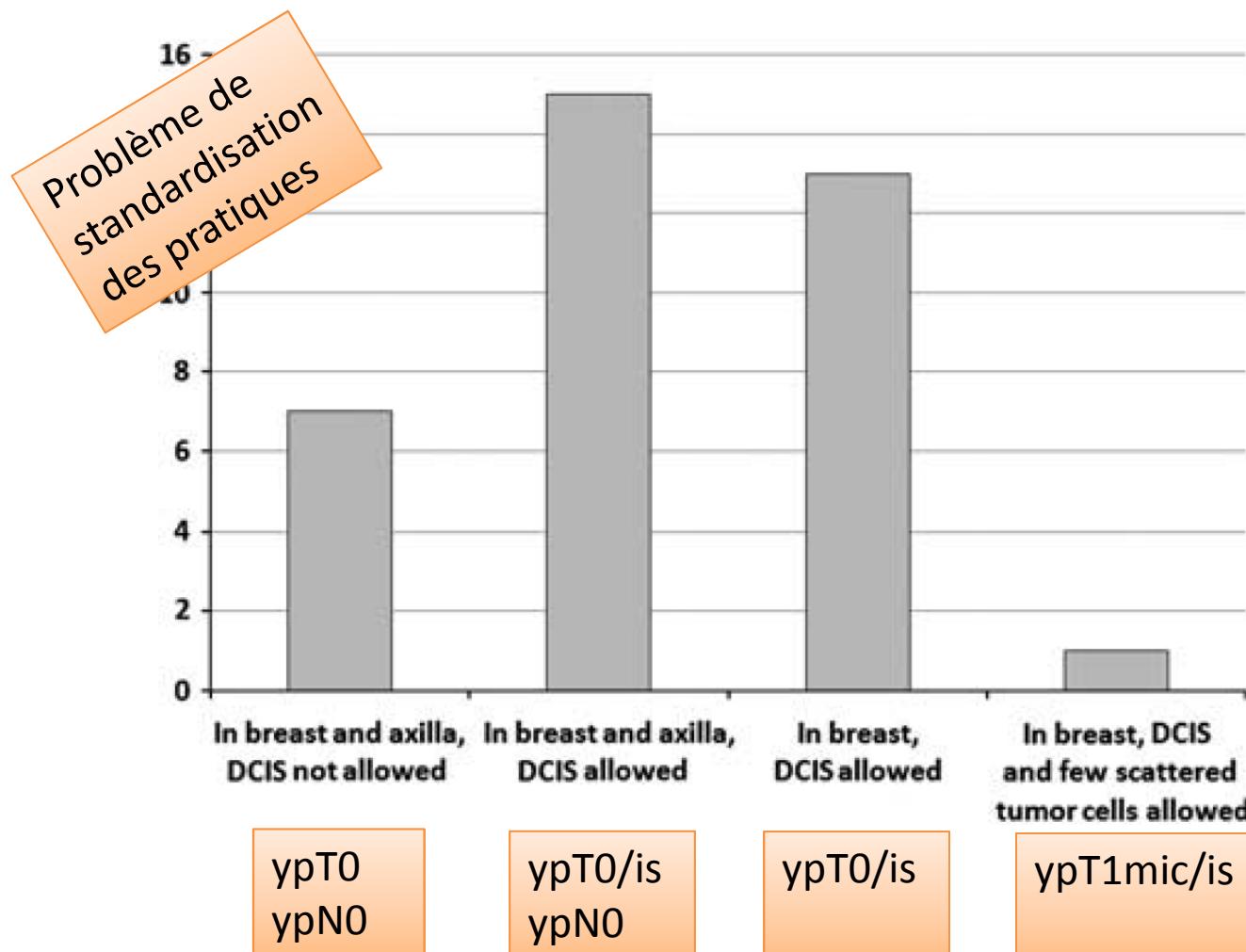
Laboratoire Roche

La chimiothérapie néo adjuvante dans le cancer du sein

- Augmentation du taux des TT conservateurs
- Évaluation rapide de la sensibilité tumorale à un traitement donné
 - Arrêt précoce de l'évaluation de TT inefficaces
 - Accélération du passage en routine de TT efficaces
- Intérêt pronostique

La chimiothérapie néo adjuvante dans le cancer du sein

pCR souvent utilisé comme endpoint dans beaucoup d'essais néoadjuvants



Hétérogénéité des critères de Réponse Pathologique Complète sur 37 essais néoadjuvants

Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration

V. Bossuyt^{1*}, E. Provenzano², W. F. Symmans³, J. C. Boughey⁴, C. Coles⁵, G. Curigliano⁶, J. M. Dixon⁷, L. J. Esserman⁸, G. Fastner⁹, T. Kuehn¹⁰, F. Peintinger^{11,12}, G. von Minckwitz¹³, J. White¹⁴, W. Yang¹⁵, S. Badve¹⁶, C. Denkert¹⁷, G. MacGrogan¹⁸, F. Penault-Llorca¹⁹, G. Viale²⁰ & D. Cameron²¹ of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration

MODERN PATHOLOGY (2015) 28, 1185–1201
© 2015 USCAP, Inc All rights reserved 0893-5952/15 \$32.00

Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group

Elena Provenzano¹, Veerle Bossuyt², Giuseppe Viale³, David Cameron⁴, Sunil Badve⁵, Carsten Denkert⁶, Gaëtan MacGrogan⁷, Frédérique Penault-Llorca⁸, Judy Boughey⁹, Giuseppe Curigliano¹⁰, J Michael Dixon¹¹, Laura Esserman¹², Gerd Fastner¹³, Thorsten Kuehn¹⁴, Florentia Peintinger^{15,16}, Gunter von Minckwitz¹⁷, Julia White¹⁸, Wei Yang¹⁹ and W Fraser Symmans²⁰ on behalf of the Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Multidisciplinarité !!

Le rôle des cliniciens : prérequis à une bonne prise en charge anapath

- **Diagnostic initial sur microbiopsies FFPE +/- microbiopsies congelés**
- **Mise en place d'un clip** lors de la biopsie initiale ou après un cycle de chimiothérapie en cas de réponse initiale importante
- **Echographie axillaire** avec microbiopsie et/ou cytologie de ganglions anormaux +/- clip
- **Résection chirurgicale basée sur imagerie pré opératoire**
- **En cas de réponse clinique complète** : exérèse centrée sur la zone centrale de la tumeur initiale, intérêt du clip +++).
- **Repérage préopératoire avec harpon** en cas réponse clinique complète
- **Pièce opératoire repérée par le chirurgien adressée au laboratoire**

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Informations cliniques importantes, nécessaires pour une bonne évaluation de la pièce opératoire

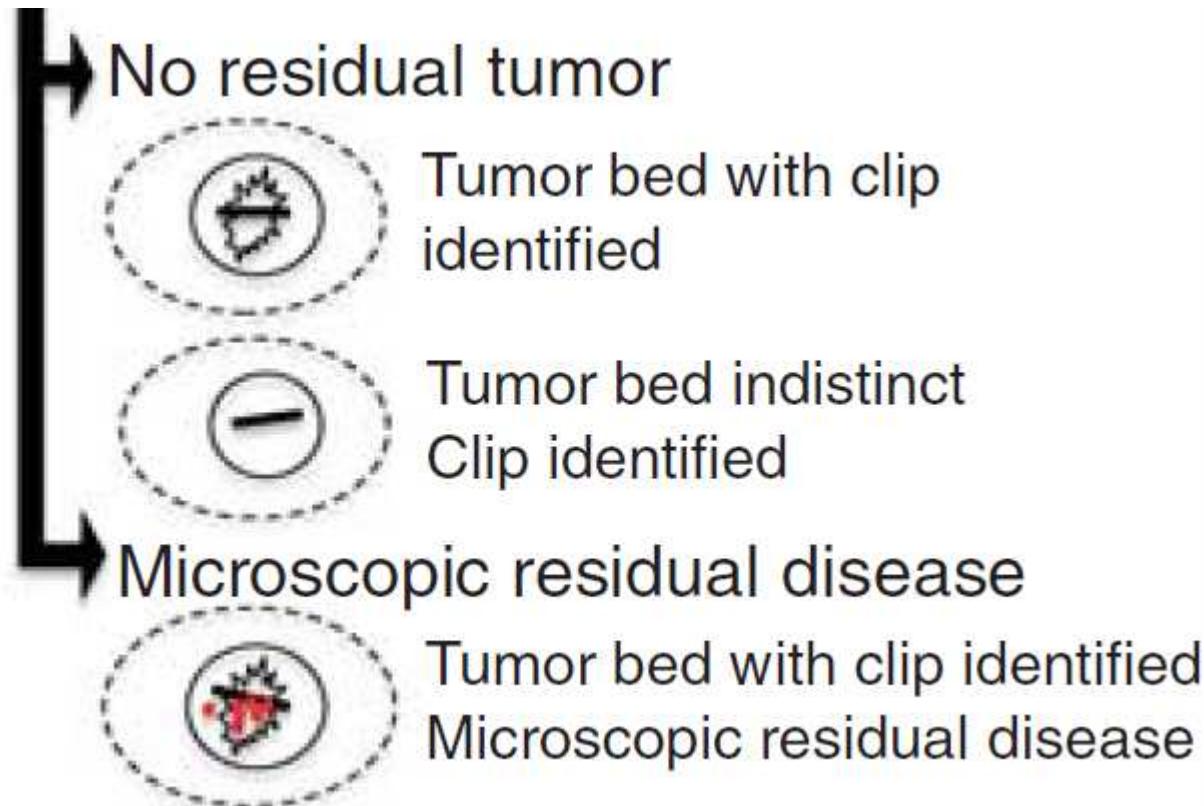
- **Type de traitement néoadjuvant:** hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie
- **Essai clinique ?**
- **Type histologique**, statut des RH, Her2 sur la microbiopsie initiale.
- **Statut des ganglions axillaires** avant traitement, nombre de ganglions atteints, présence éventuelle d'un clip dans le creux axillaire.
- **Tailles tumorales cliniques** avant et après traitement néoadjuvant.
- **Schéma de la Localisation** du lit tumoral dans la pièce de mastectomie (quadrant, distance par rapport au mamelon)
- **Clip dans le lit tumoral ?**
- **Radiographie de la pièce opératoire** montrant le clip permet d'orienter l'échantillonnage en cas de réponse clinique complète
- **Berges à distance ou à proximité de la tumeur résiduelle ?**

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Prise en charge macroscopique

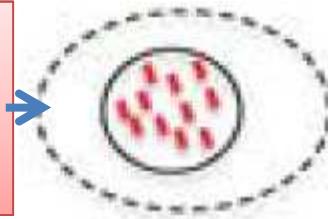
Plusieurs cas de figure

Pas de tumeur visible à l'examen macroscopique

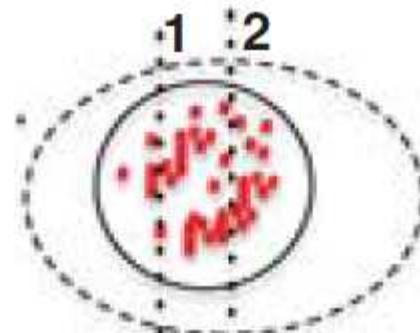


Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Pas de régression
tumorale
macroscopique

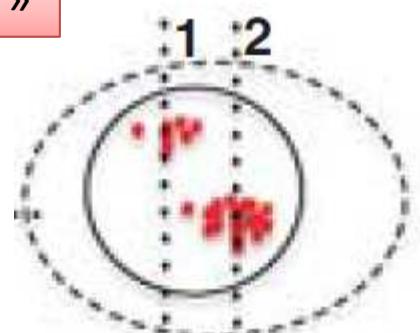


Taille tumorale inchangée
Diminution homogène de la
cellularité tumorale



Taille tumorale inchangée ou diminuée
Diminution hétérogène de la cellularité
tumorale

« Scatter Pattern »



Taille tumorale inchangée ou diminuée
Diminution hétérogène de la cellularité
tumorale avec grandes plages acellulaires

« Concentric
Pattern »



Taille tumorale diminuée de manière
concentrique
cellularité tumorale inchangée

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Prise en charge macroscopique

Plusieurs cas de figure

Tumeur macroscopiquement visible



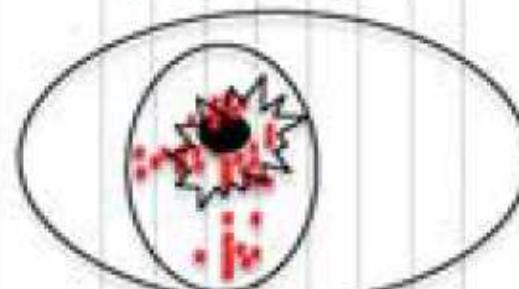
A l'examen microscopique
présence de cellules
carcinomateuses au-delà du lit
macroscopique

→

Nécessité de faire des tranches
systématiques de la pièce
opératoire englobant tumeur
résiduelle et tissu péritumoral

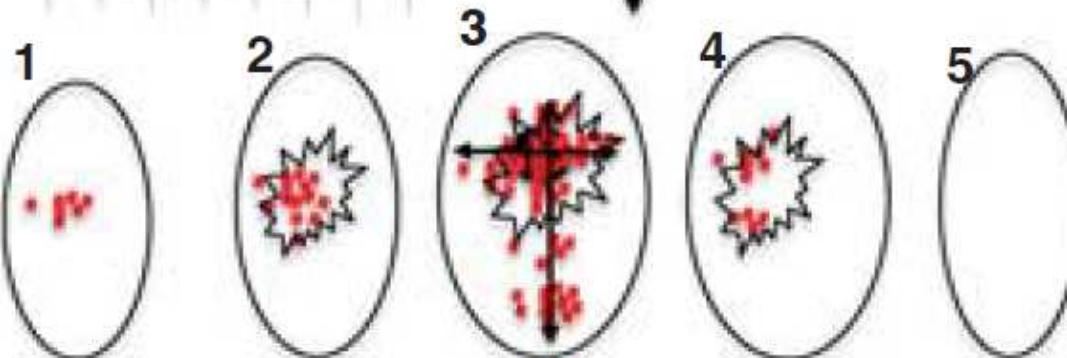
Systematic sampling is appropriate

1 2 3 4 5



Microscopic tumor
extends beyond grossly
visible tumor bed.

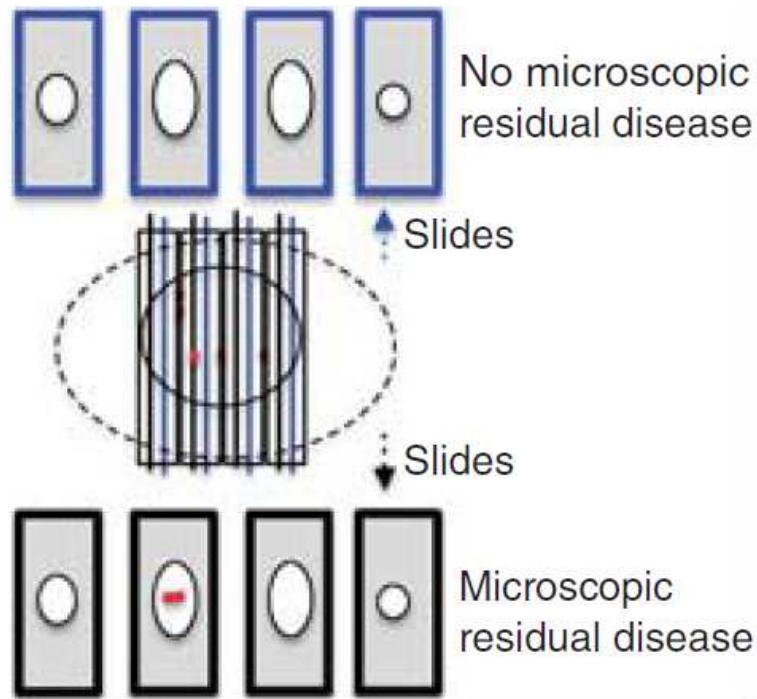
Serial slices



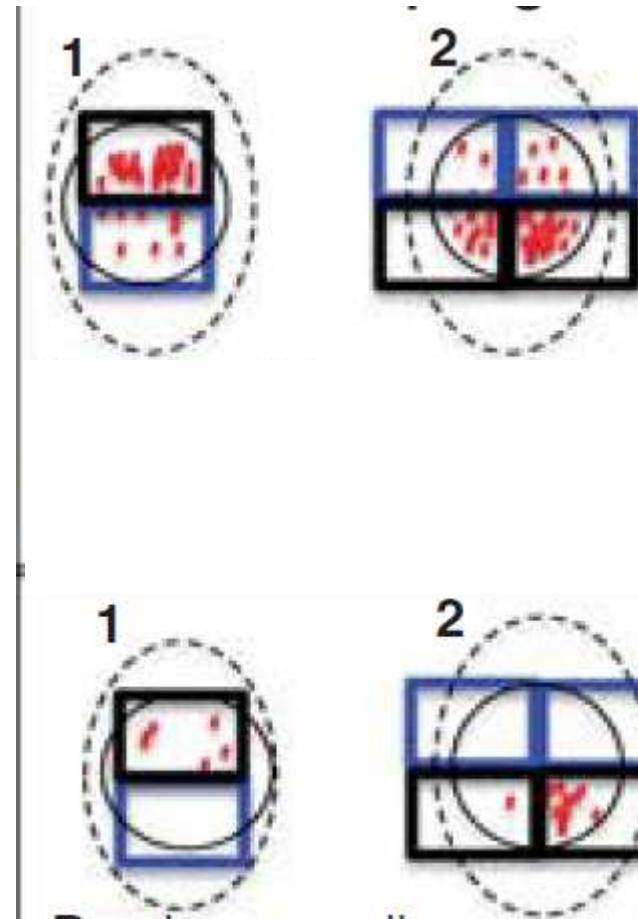
Mapping of the specimen
Correlation with pre-treatment size/ imaging
Largest cross-section of tumor bed and estimate
of cellularity in slice 3

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Prise en charge macroscopique



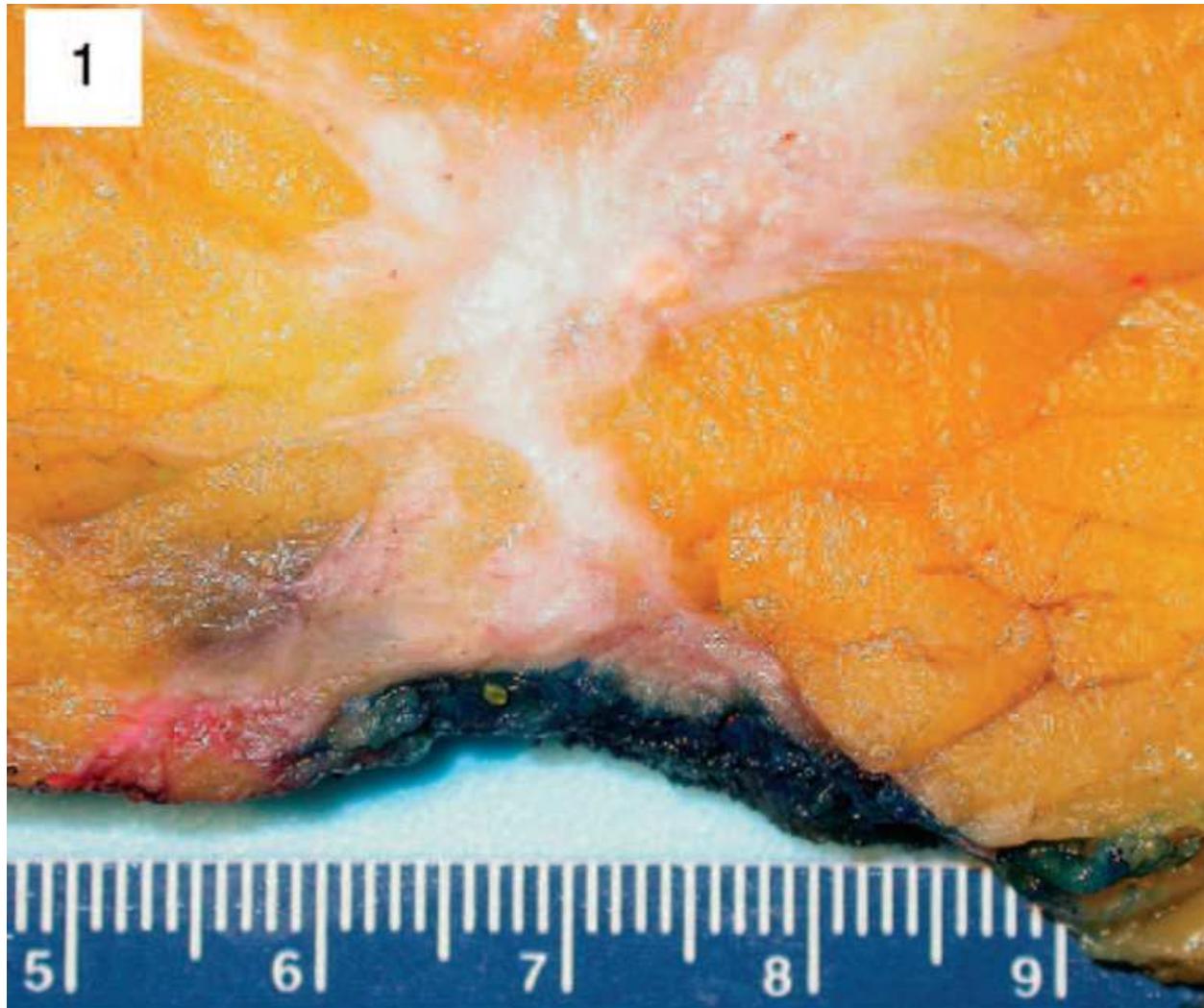
L'échantillonage du lit tumoral doit être exhaustif englobant tumeur résiduelle et tissu péritumoral



L'échantillonage au hasard → risque d'erreur sur la cellularité tumorale résiduelle

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

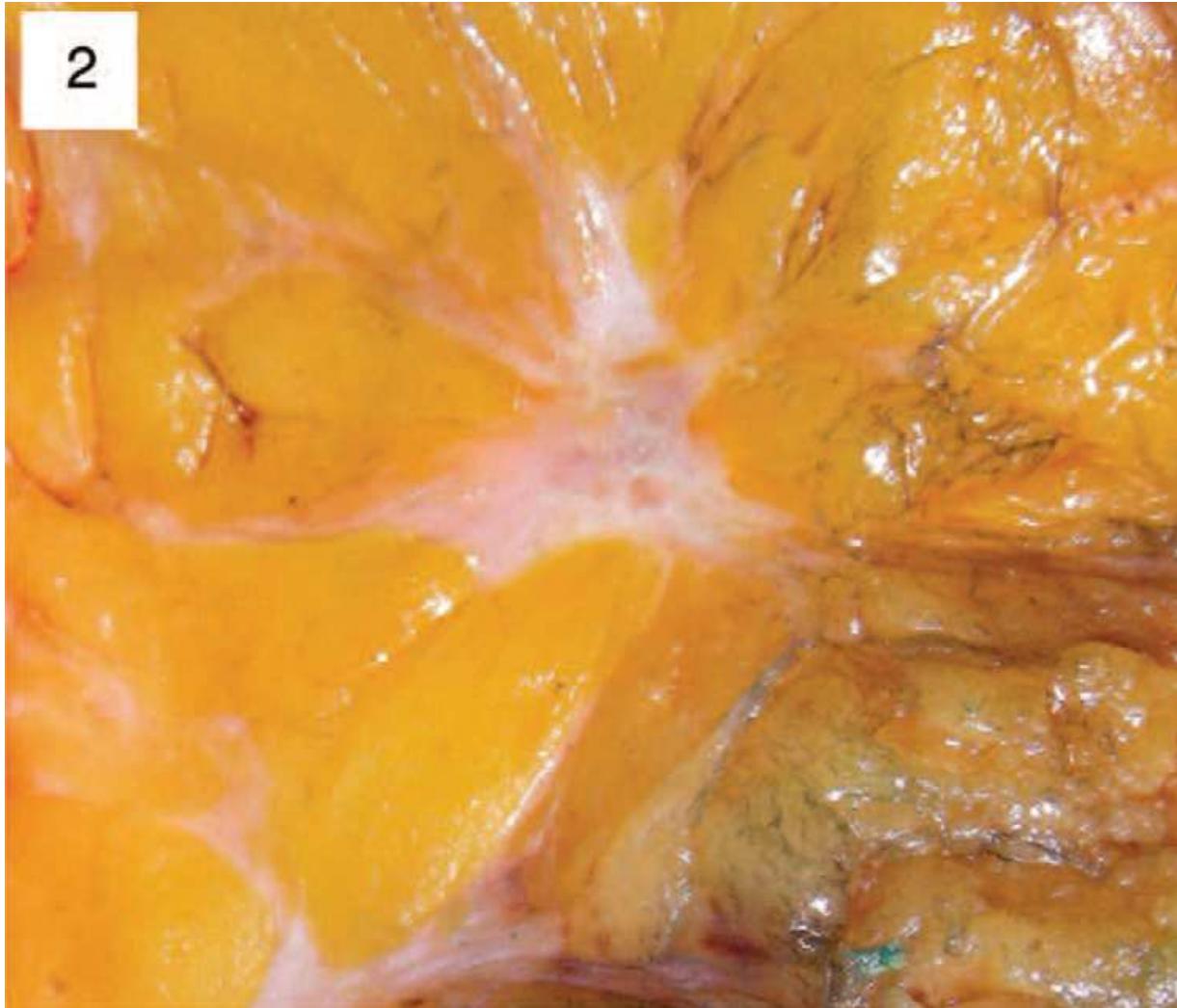
Aspect de réponse macroscopiquement complète après chimioTT néoadjuvante



Seule une plage cicatricielle correspondant au lit tumoral est visible et palpable

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Présence de tumeur macroscopiquement visible après chimioTT néoadjuvante

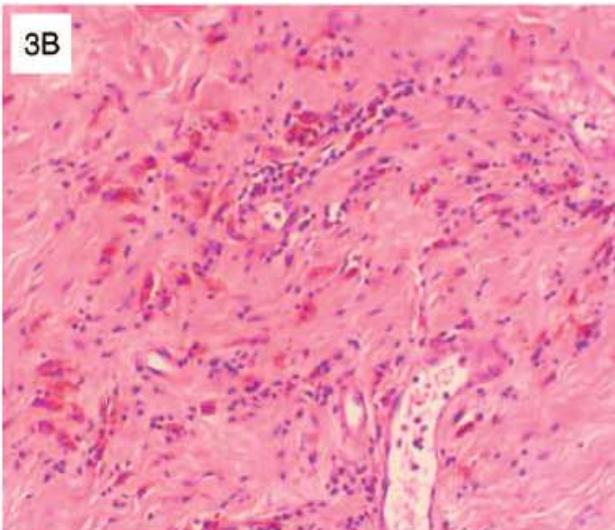
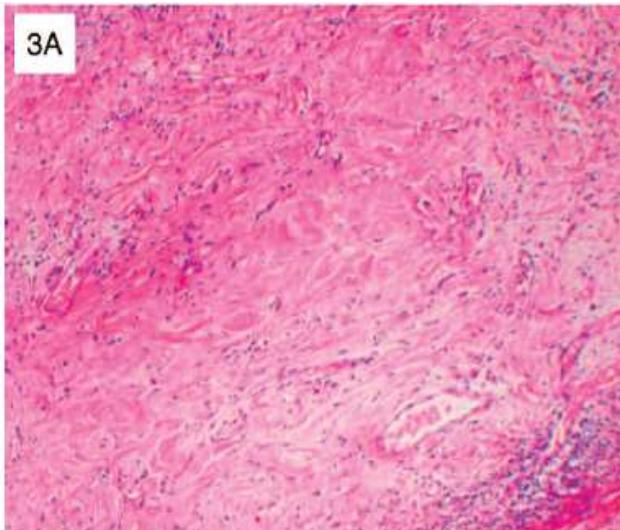


Plages indurées couleur chair au sein d'une plage cicatricielle correspondant au lit tumoral

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

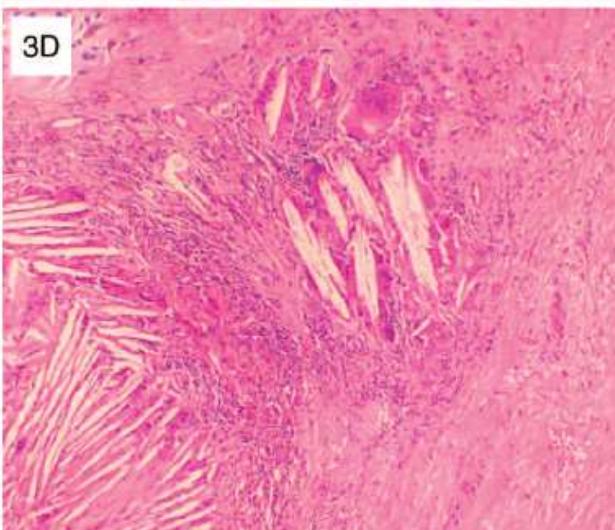
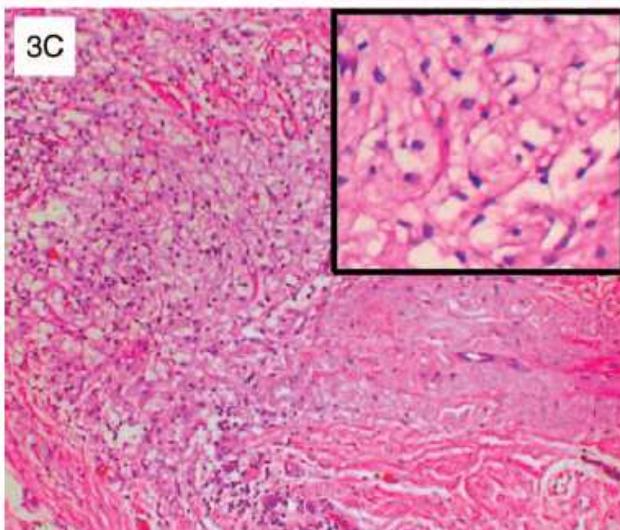
Variabilité de l'effet thérapeutique après TT néoadjuvant

Fibrose cicatricielle



Infiltrat mononucléée lymphocytes

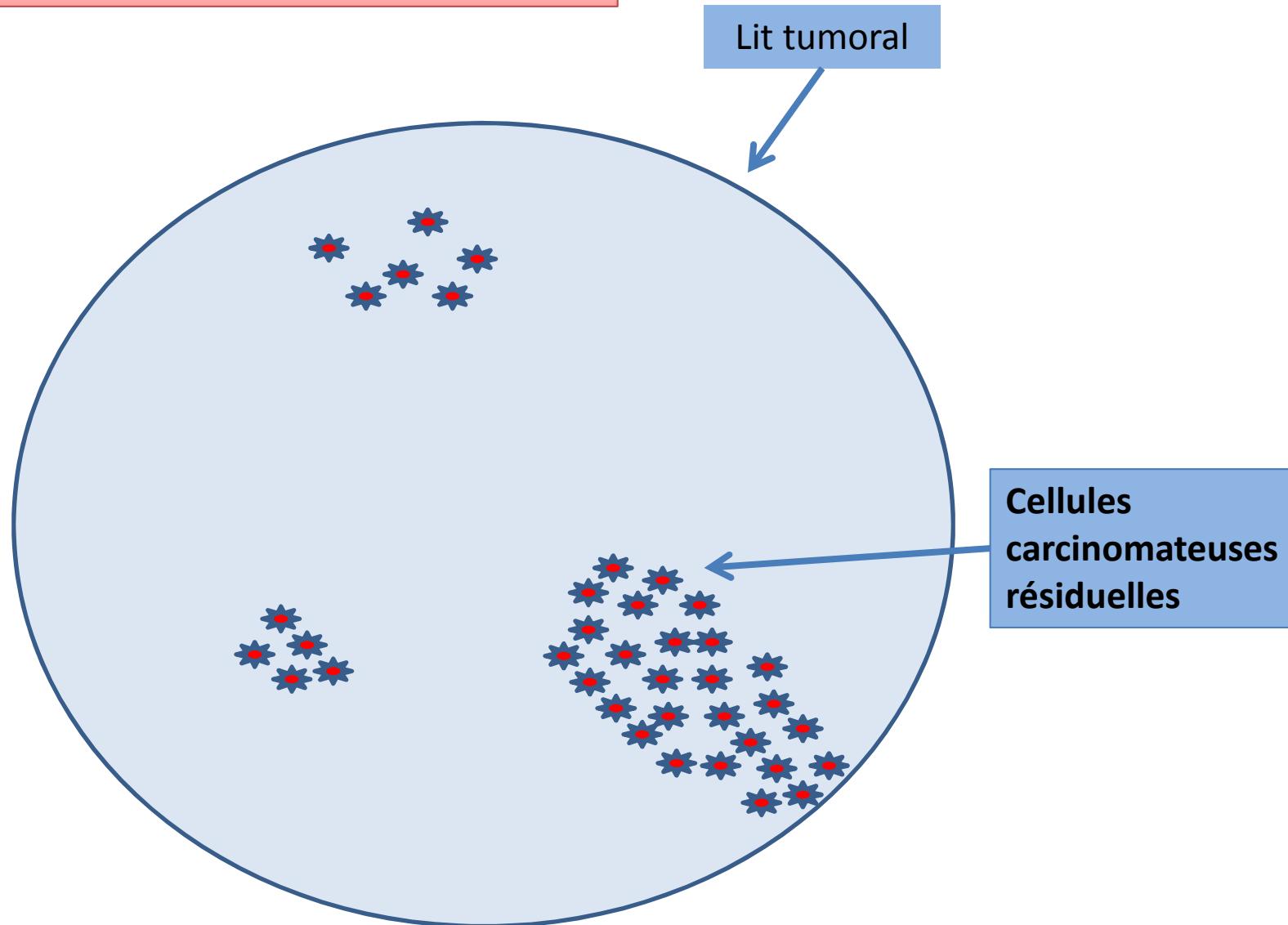
Infiltrat mononucléée macrophages



Cristaux de cholestérol

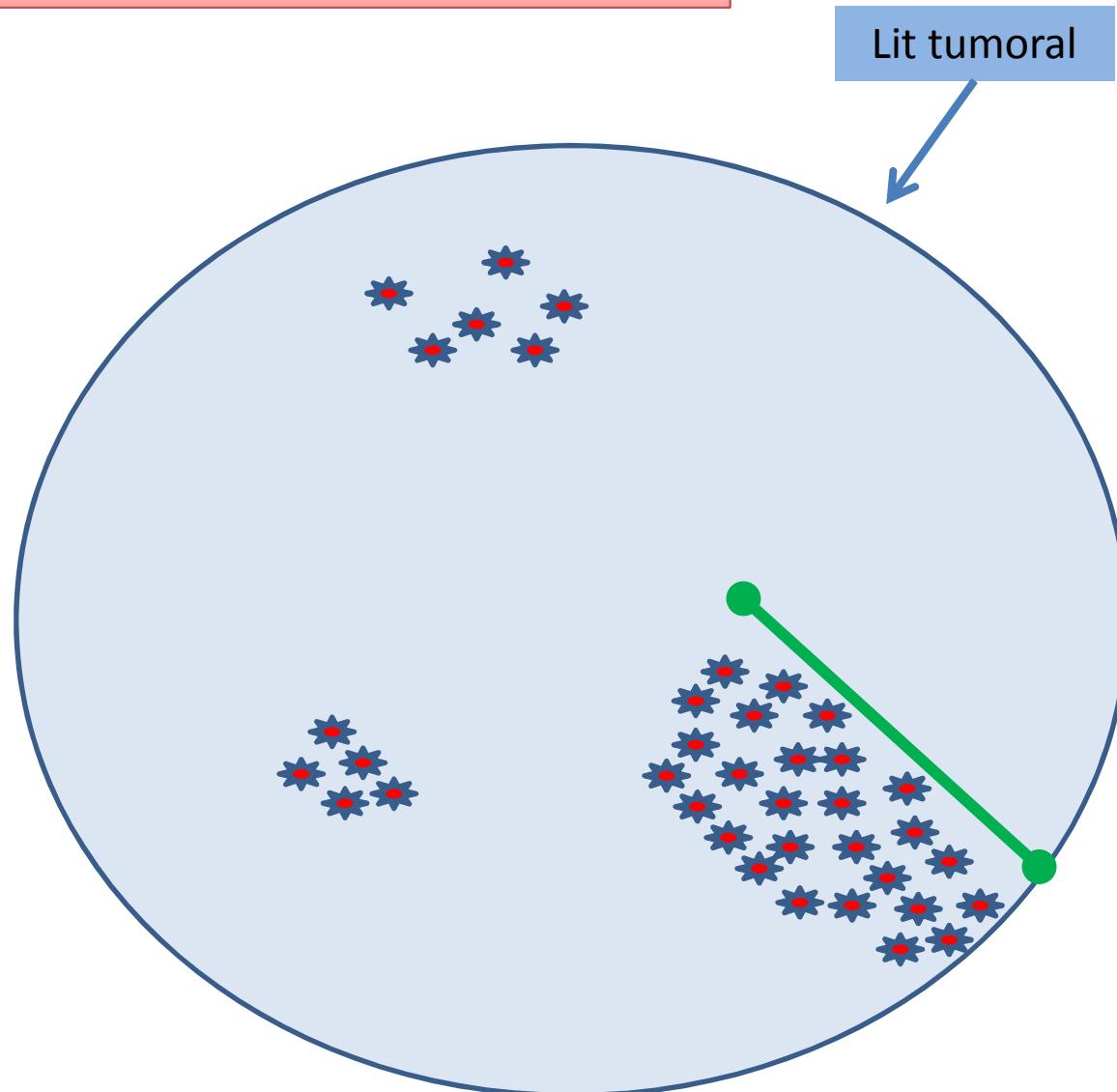
Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Mesure de la taille microscopique



Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Mesure de la taille microscopique



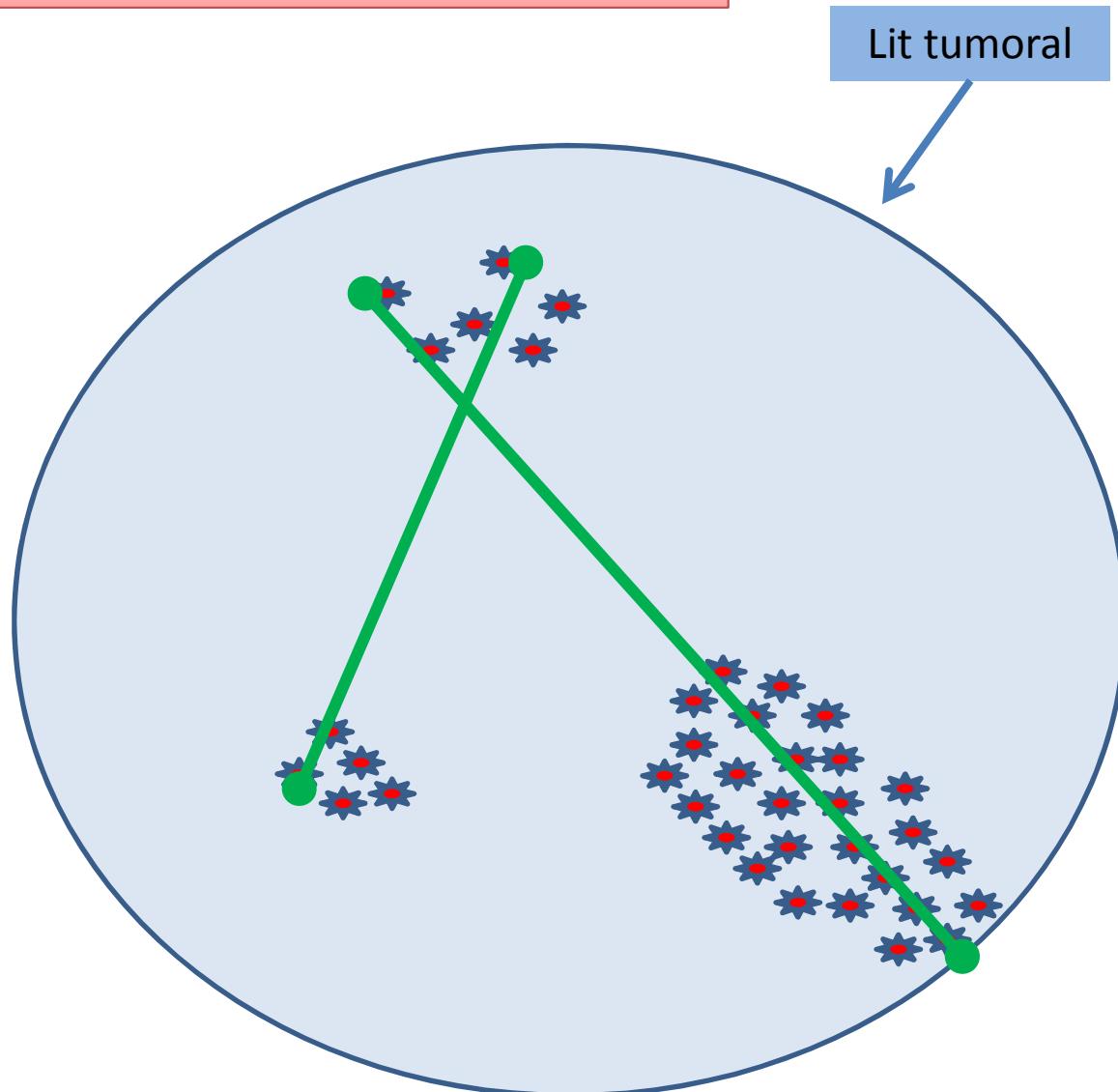
Lit tumoral

AJCC 7^{eme}

Taille microscopique
tumorale résiduelle = taille
du plus grand foyer de
cellules carcinomateuses
contiguës

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Mesure de la taille microscopique



Lit tumoral

BIG-NABCG

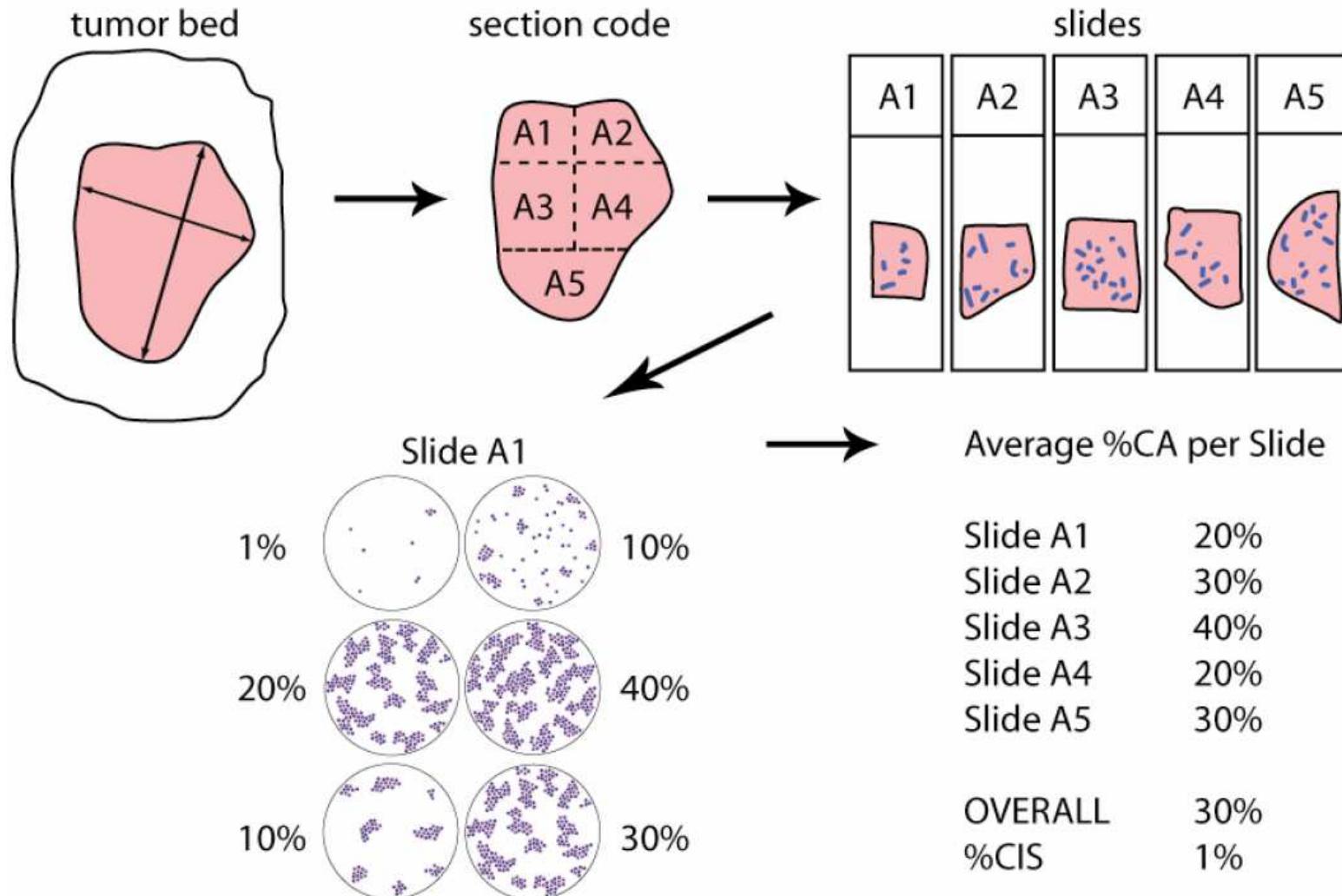
Mesure dans les 2 dimensions des foyers carcinomateux résiduels les plus distants

Symmans J Clin Oncol 2007

Provenzano Modern Pathol 2015

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

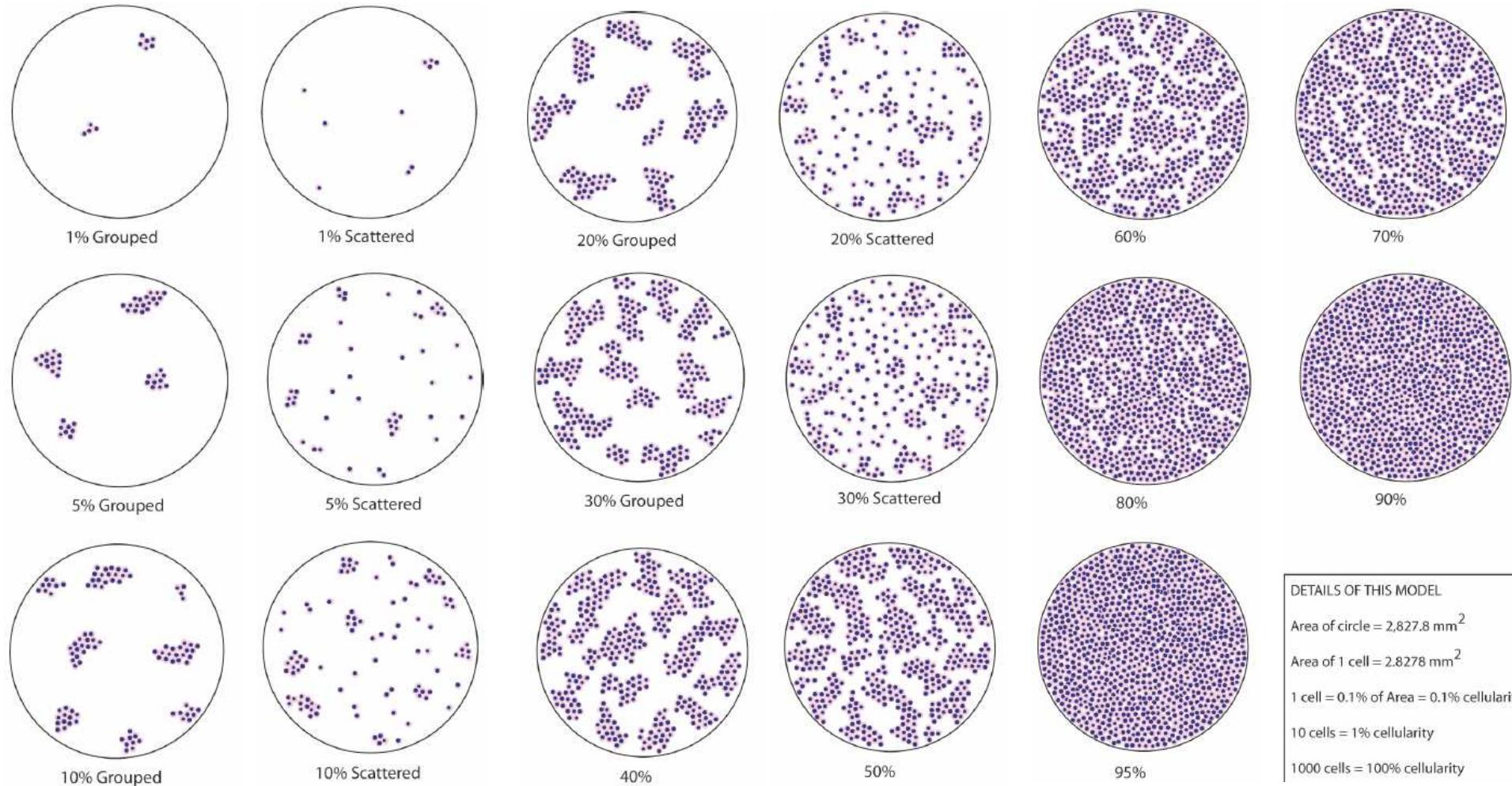
Appréciation de la cellularité tumorale



Symmans J Clin Oncol 2007

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Appréciation de la cellularité tumorale

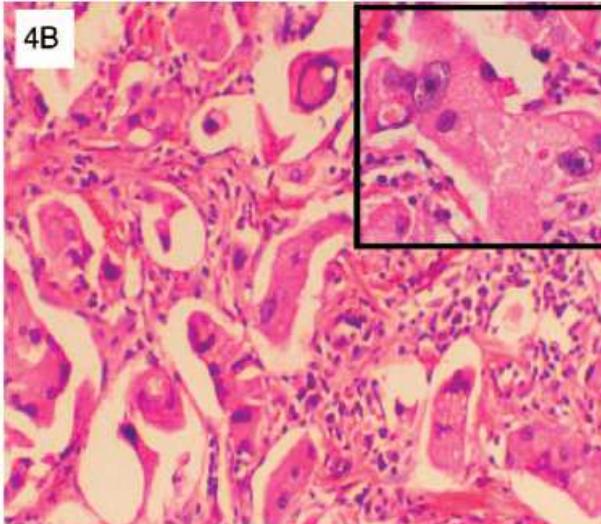
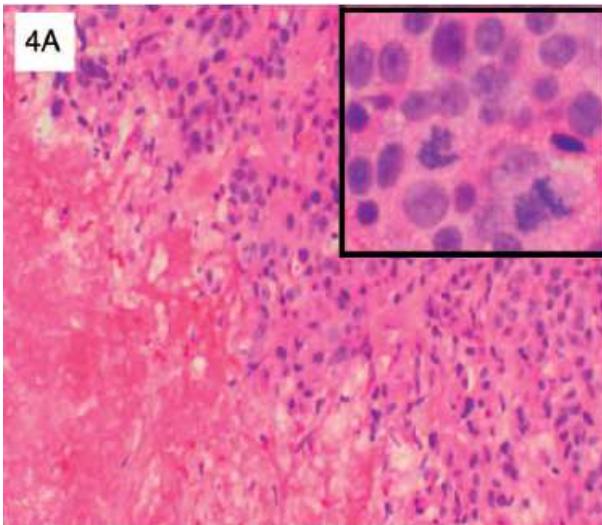


Symmans J Clin Oncol 2007

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

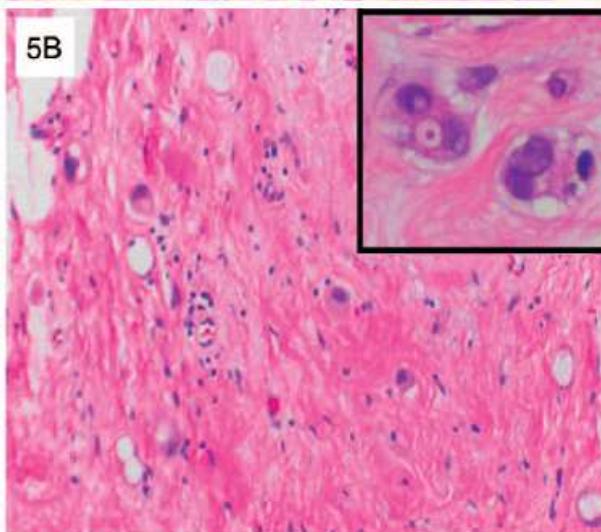
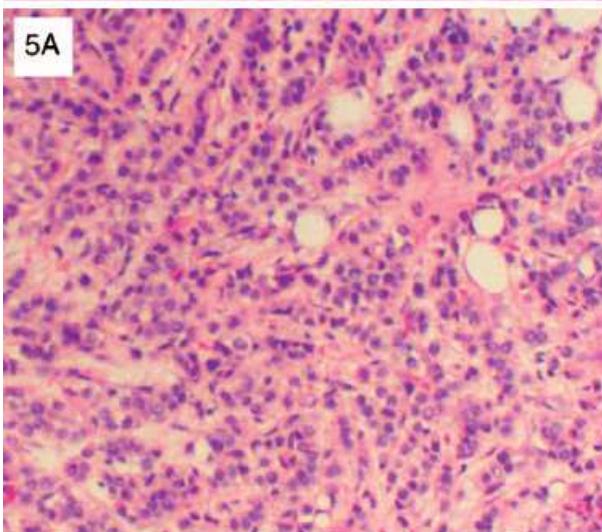
Variabilité de l'effet thérapeutique après TT néoadjuvant

CCI avant



CCI après

CLI avant



CLI après

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Réponse Pathologique Complète

Recos BIG-NABCG

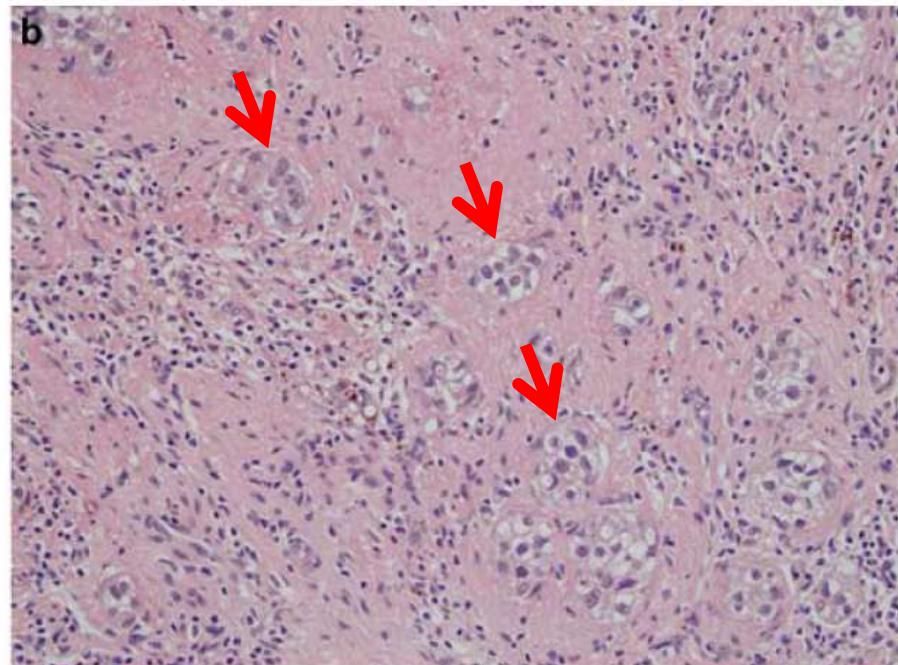
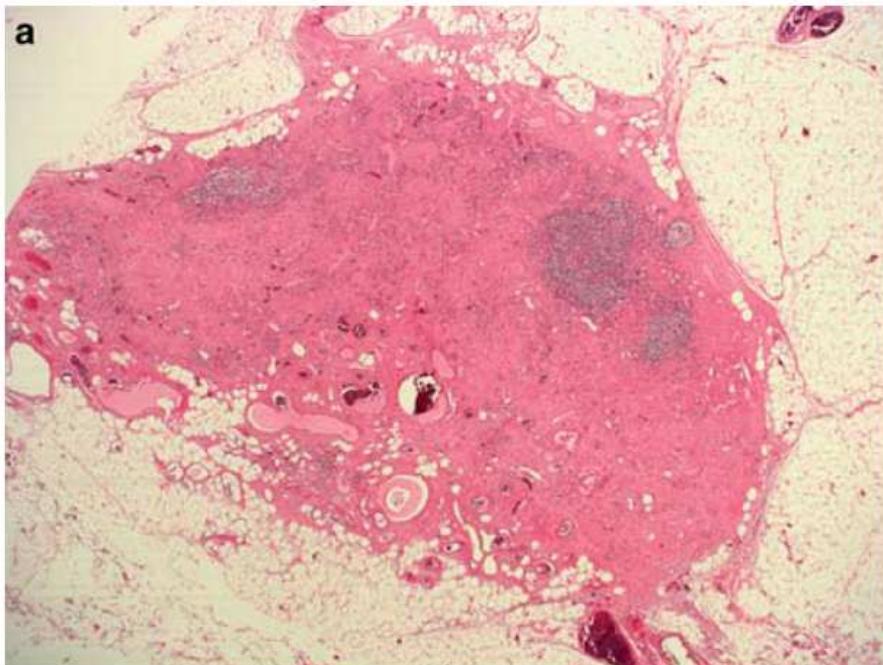
- Absence de carcinome infiltrant résiduel retrouvé dans la pièce opératoire et dans les ganglions lymphatiques
- Persistance de lésions de CCIS permis
- Présence d'emboles vasculaires = pas de réponse complète

Evaluation des ganglions axillaires

- Recherche de métastases ganglionnaires
- Mesurer taille du plus grand dépôt métastatique
- Préciser si présence de remaniements fibreux ou inflammatoires en l'absence de métastase avérée

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Evaluation des ganglions axillaires

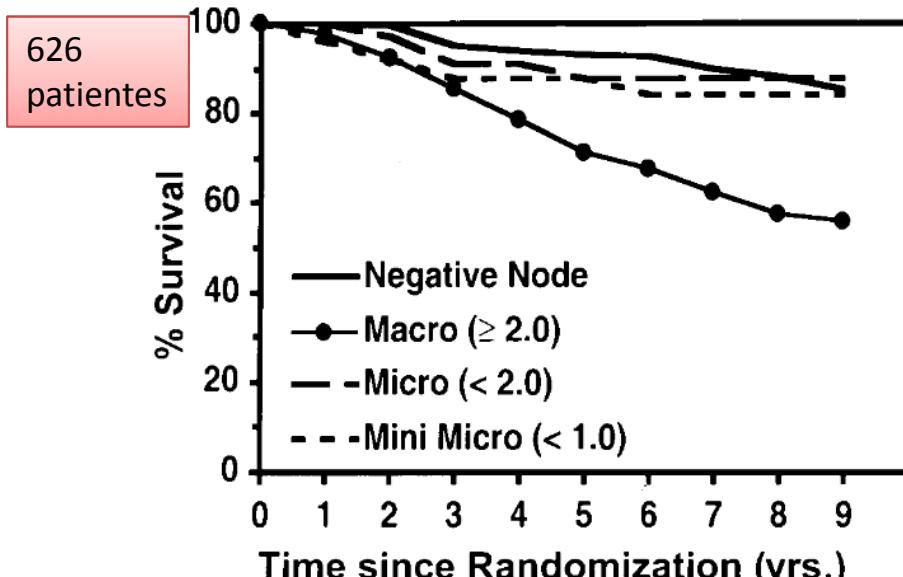


Métastase ganglionnaire après TT néoadjuvant et présence d'un effet thérapeutique :
fibrose + inflammation + quelques cellules tumorales résiduelles

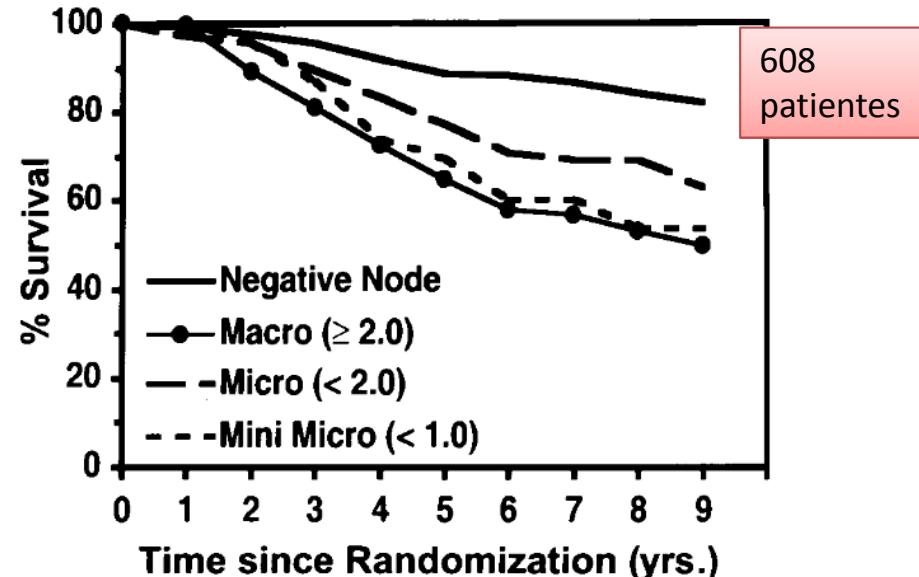
Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Evaluation des ganglions axillaires dans le protocole NSABP-B18

Fisher 2002



Chirurgie première



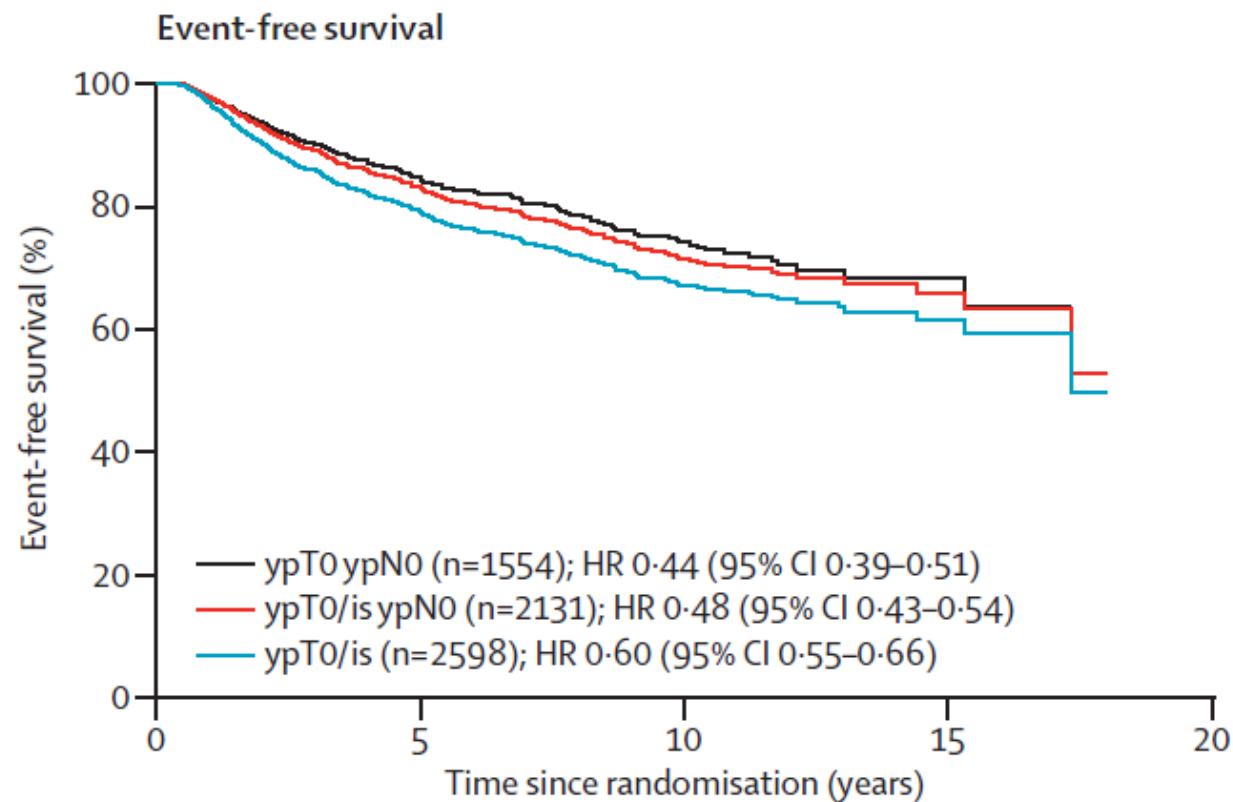
Chimiothérapie première

- Après chirurgie première, les micrométastases ($\leq 2\text{mm}$) et les minimétastases ($\leq 1\text{mm}$) ganglionnaires ont la même valeur pronostique que les ganglions négatifs.
- Après chimiothérapie néoadjuvante, les micrométastases et les minimétastases ganglionnaires ont la même valeur pronostique que les macrométastases.

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Quelle est la meilleure définition de la pCR?

Analyse poolé de survie pour 11955 patientes de 12essais néoadjuvants

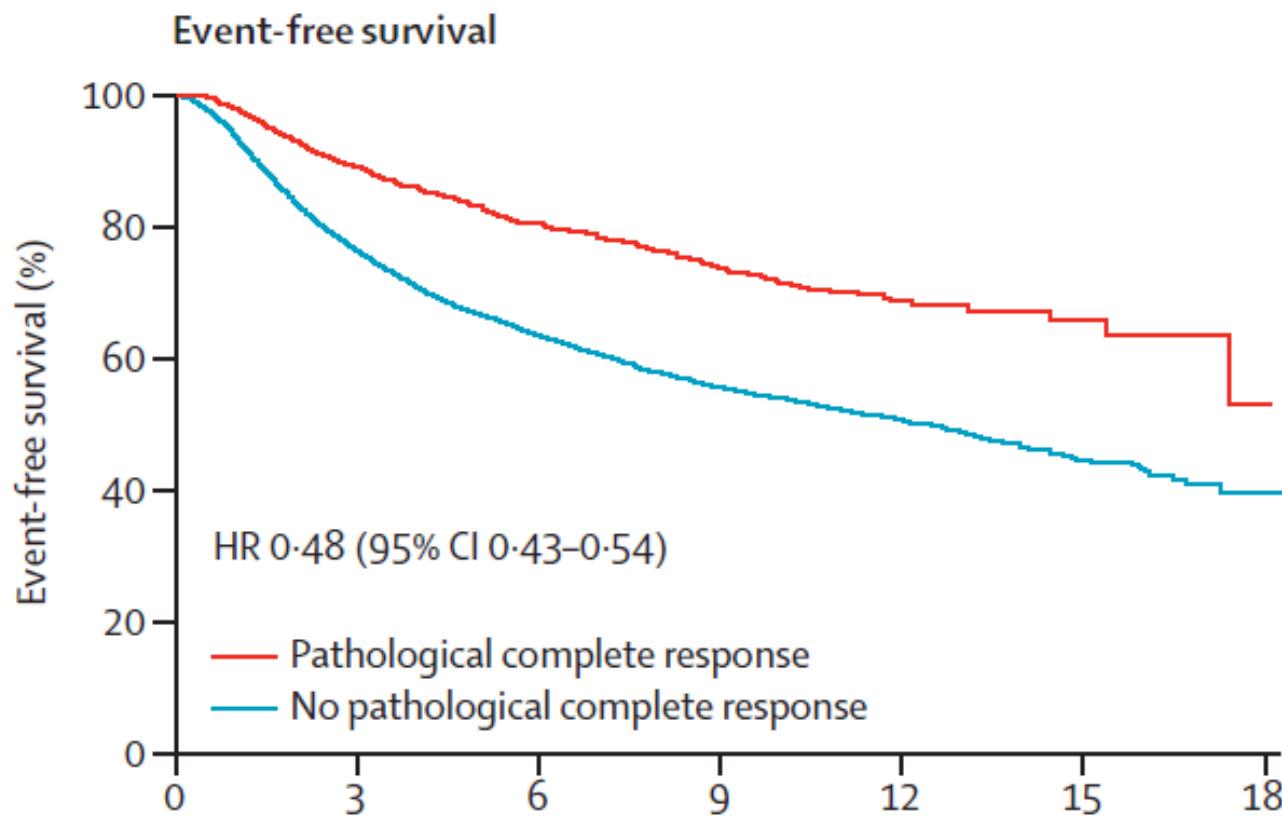


Pas de différence de survie entre ypT0 ypN0 et ypT0/is ypN0, meilleure que ypT0 tout seul

La chimiothérapie néo adjuvante dans le cancer du sein

Etce que la pCR est le meilleur endpoint ?

Analyse poolé de survie pour 11955 patientes de 12essais néoadjuvants

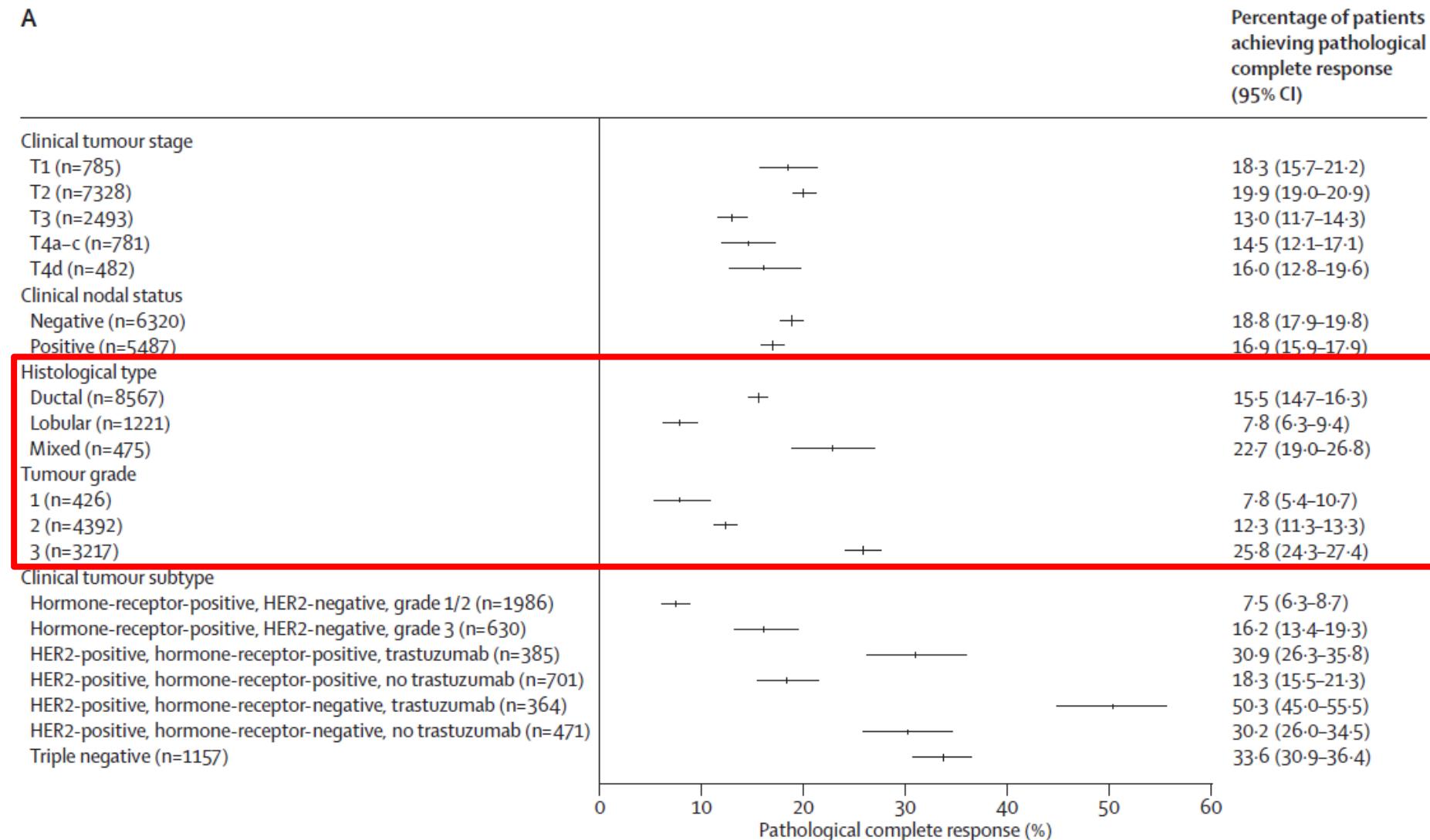


Sur le plan individuel pCR associé à une survie augmentée

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Les taux de pCR varient selon **le type histologique, le grade**

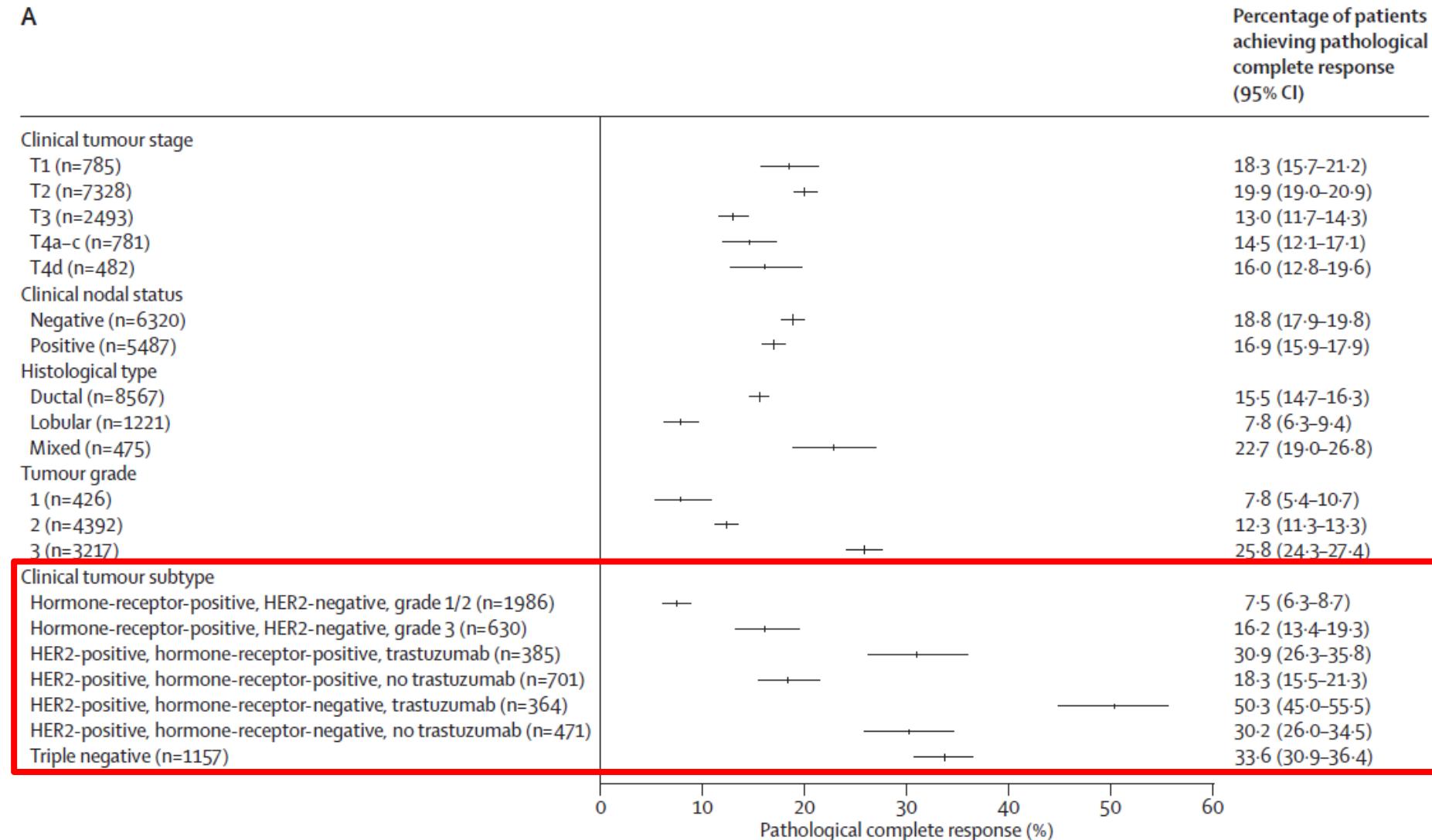
A



Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Les taux de pCR varient selon le type histologique, le grade et la classe moléculaire

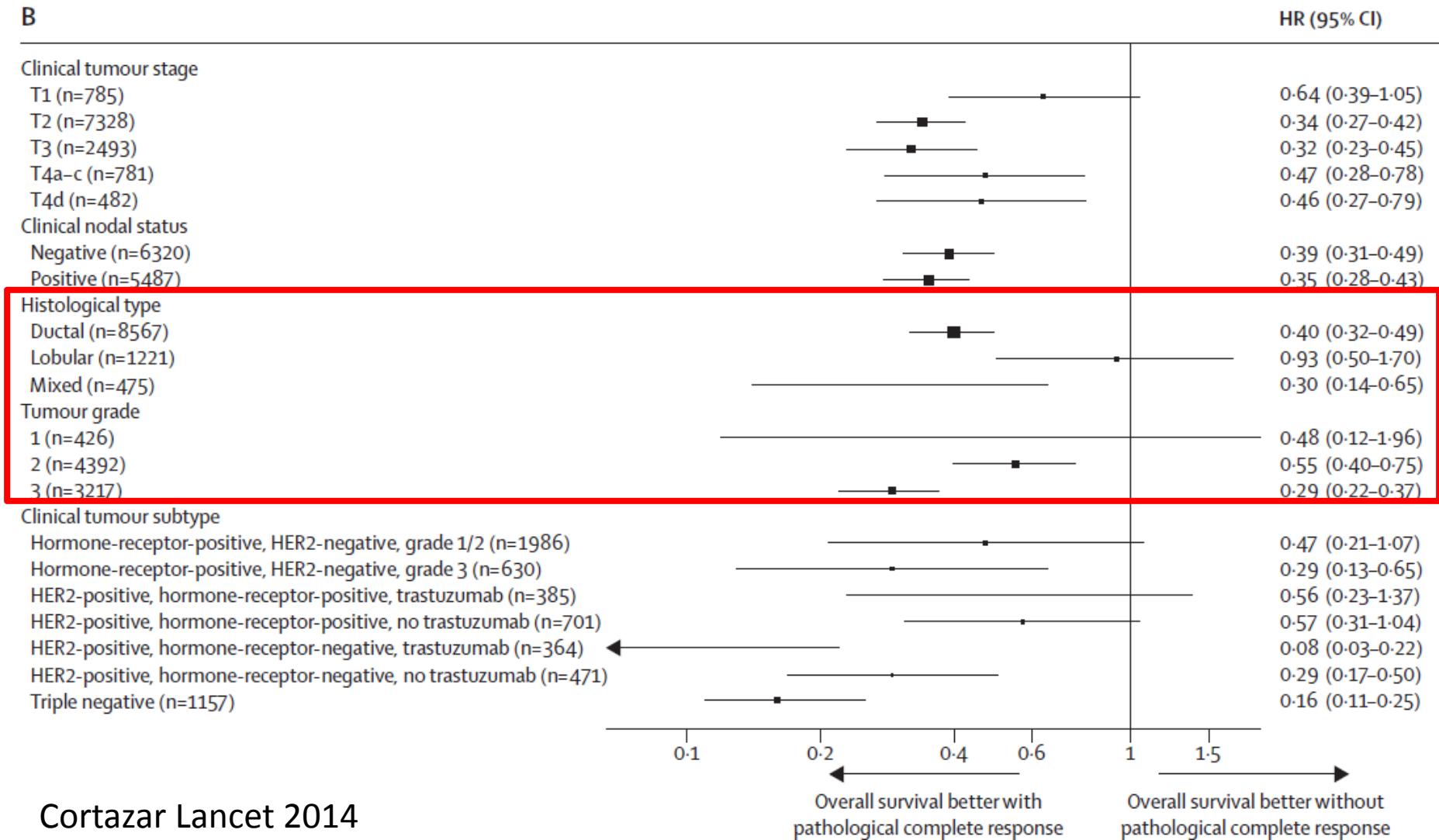
A



Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

L'association de la pCR avec une meilleure survie varie selon :
le type histologique, le grade

B

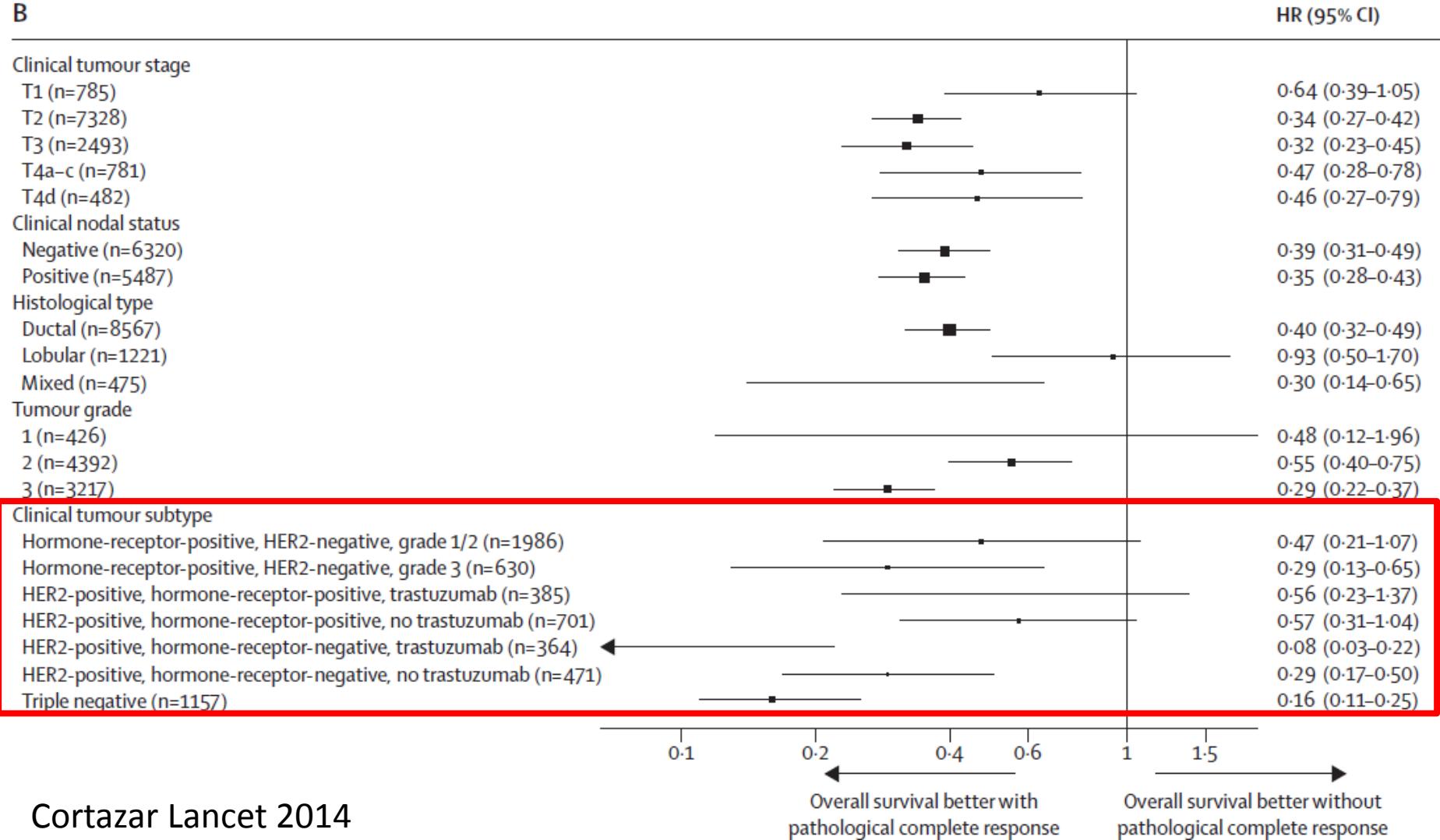


Cortazar Lancet 2014

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

L'association de la pCR avec une meilleure survie varie selon :
le type histologique, le grade et la classe moléculaire, le type de traitement

B



Cortazar Lancet 2014

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Différents systèmes d'évaluation de la réponse tumorale après chimioTT néoadjuvante

NSABP B-18²

Category

- pCR No recognizable invasive tumor cells present
pPR The presence of scattered individual or small clusters of tumor cells in a desmoplastic or hyaline stroma
pNR Tumors not exhibiting the changes listed above

Miller-Payne System¹⁰

- Grade 1 No change or some alteration to individual malignant cells, but no reduction in overall cellularity (pNR)
Grade 2 A minor loss of tumor cells, but overall cellularity still high; up to 30% loss (pPR)
Grade 3 Between an estimated 30% and 90% reduction in tumor cells (pPR)
Grade 4 A marked disappearance of tumor cells such that only small clusters or widely dispersed individual cells remain; >90% loss of tumor cells (almost pCR)
Grade 5 No malignant cells identifiable in sections from the site of the tumor; only vascular fibroelastic stroma remains, often containing macrophages; however, ductal carcinoma in situ may be present (pCR)

Chevallier Method⁷

- Class 1 Disappearance of all tumor (pCR)
Class 2 Presence of DCIS in the breast, no invasive carcinoma and negative lymph node (pCR)
Class 3 Presence of invasive carcinoma with stromal alteration (pPR)
Class 4 Few modifications of the tumoral appearance (pNR)

Sataloff Method⁸

Tumor

- T-A Total or near total therapeutic effect (pCR)
T-B >50% therapeutic effect, but less than total or near total (pPR)
T-C <50% therapeutic effect, but effect evident (pPR)
T-D No therapeutic effect (pNR)

Nodes

- N-A Evidence of therapeutic effect, no metastatic disease
N-B No nodal metastasis or therapeutic effect
N-C Evidence of therapeutic effect, but nodal metastasis present
N-D Viable metastatic disease, no therapeutic effect

RCB System¹⁵

- RCB-0 No carcinoma in breast or lymph node (pCR)
RCB-I Partial response
RCB-II Partial response
RCB-III Chemoresistant

AJCC "y" Classification¹²

Category

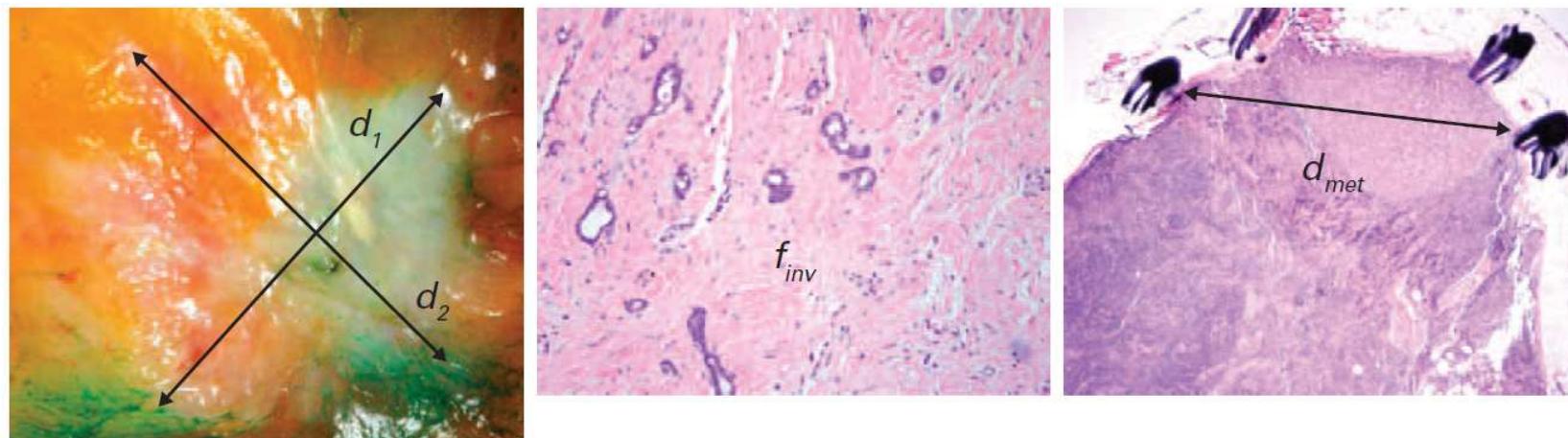
- T Uses same criteria as before treatment
N Uses same criteria as before treatment

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Classification Residual Cancer Burden du MD Anderson

Calcul de la « charge » tumorale résiduelle près chimioTT néoadjuvante :

- Taille microscopique du carcinome infiltrant résiduel sur 2 dimensions
- Cellularité tumorale globale au site tumoral initial
- % de contingent de CCIS associé
- Nombre de ganglions axillaires positifs
- Taille microscopique de la plus grande métastase ganglionnaire



Variable	Hazard Ratio (95% CI)	P
Primary tumor bed dimensions ($\sqrt{d_1 d_2}$)	1.24 (1.04 to 1.48)	.02
Cellularity fraction of invasive cancer (f_{inv})	7.37 (2.16 to 25.1)	.001
Size of largest metastasis (d_{met})	1.17 (0.99 to 1.38)	.06
No. of positive lymph nodes	1.11 (1.04 to 1.19)	.002

$$RCB = 1.4(f_{inv}d_{prim})^{0.17} + [4(1 - 0.75^{LN})d_{met}]^{0.17}$$

Symmans J Clin Oncol 2007

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Classification Residual Cancer Burden du MD Anderson

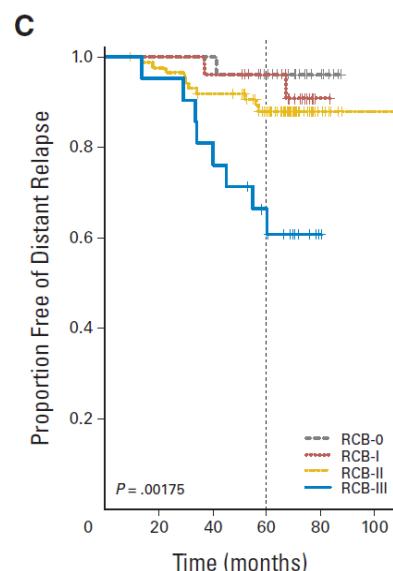
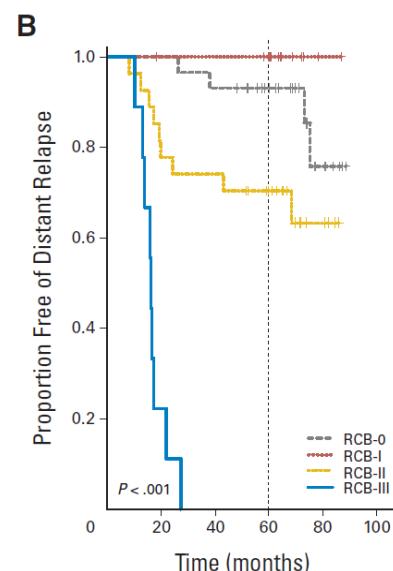
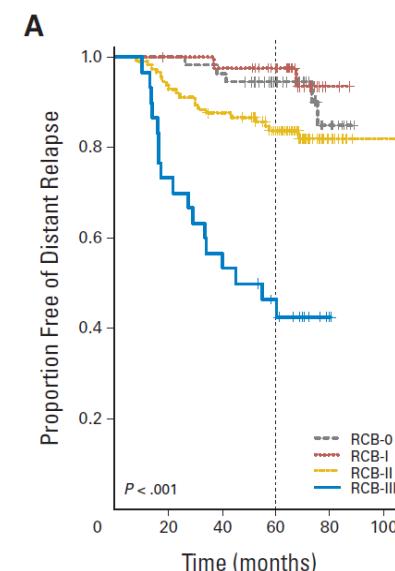
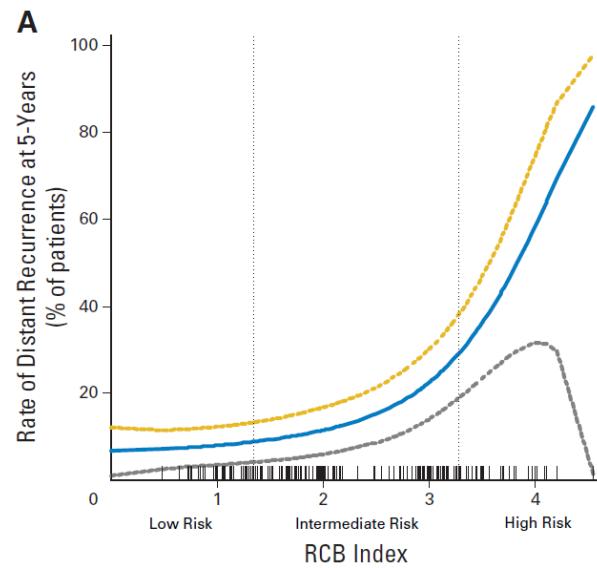
<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

The screenshot shows the MD Anderson website interface. At the top, there is a navigation bar with links for International Center, English, myMDAnderson, Newsroom, and social media icons (Facebook, Twitter, Google+, Pinterest, YouTube). Below this is another navigation bar with links for About Us, Locations, Events, How You Can Help, Careers, Clinical Trials, and Contact Us. The main content area features a green header bar with 'Patient and Cancer Information' and a blue header bar with 'Education and Research'. A search bar is also present. The main content area is titled 'Residual Cancer Burden Calculator'. On the left, a sidebar menu under 'Clinical Tools and Resources' has 'Clinical Calculators' selected. The calculator form contains fields for Primary Tumor Bed Area (two input boxes), Overall Cancer Cellularity (percentage), Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease, Number of Positive Lymph Nodes, and Diameter of Largest Metastasis. Buttons for 'Reset' and 'Calculate' are at the bottom. Two empty input boxes are at the bottom right.

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Classification Residual Cancer Burden du MD Anderson

341 patientes RH +et RH-, kc sein(T1-3, N0-1, M0). ChimioTT néoadjuvante (T/FAC)



Taux de rechutes à distance en fonction du score RCB

No. at risk
RCB-0
RCB-I
RCB-II
RCB-III

Groupe total

No. at risk
RCB-0
RCB-I
RCB-II
RCB-III

Tamoxifène -

No. at risk
RCB-0
RCB-I
RCB-II
RCB-III

Tamoxifène +

Le score RCB identifie un groupe de patientes chimiosensibles (RCB classes 0 et I) de bon pronostic et un groupe de patientes chimioresistantes (RCB classe III) de mauvais pronostic

Valeur pronostique combinée du RCB + Ki-67

Table 2. Comparison of prognostic indices

Prognostic index (PI)	Q4 versus Q2 HR (95% CI)	P-value	χ^2 for PI fitted as a continuous score (1 dof)
All cases ^a			
RCB ^c	3.7 (1.31–10.45)	<0.001	38.1
Ki67	4.14 (2.18–7.86)	<0.001	53.8
RCB + Ki67(RPCB)	6.65 (3.18–13.90)	<0.001	61.4
RCB + grade + ER	10.72 (4.73–24.31)	<0.001	65.8
RCB + Ki67 + grade + ER	11.81(4.94–28.23)	<0.001	73.8
ER+ ^b			
RCB ^c	4.05(0.54–30.6)	0.175	14.3
Ki67	2.07(0.84–5.07)	0.113	8.4
RCB + Ki67(RPCB)	5.30 (1.76–15.94)	0.003	13.3
RCB + grade + ER	20.8 (2.75–157.08)	0.003	13.4
RCB + Ki67 + grade + ER	21.61(2.84–164.43)	0.003	15.3
ER- ^b			
RCB ^c	7.50(2.15–26.10)	<0.001	35.9
Ki67	3.1(1.2–8.0)	<0.001	20.9
RCB + Ki67(RPCB)	7.24(2.63–19.97)	<0.001	35.6
RCB + grade + ER	8.93(2.96–26.99)	<0.001	34.5
RCB + Ki67 + grade + ER	7.83(2.83–21.64)	<0.001	34.0

^aChi square for best model fitted using multivariable fractional polynomials.

^bFitted as a continuous score.

^cLOOCV not performed as score developed external to current data set.

Evaluation anapath de la réponse tumorale après TT néoadjuvant du cancer du sein

Faut'il refaire les RH, Her2, Ki-67 ?

34

Breast Cancer Res Treat (2012) 135:29–37

Table 2 Summary of the reported discordant ER, PR, and Her-2/neu cases post-neoadjuvant therapy

Literature review	Methods	ER discordance	PR discordance	c-erb-2 (Her-2/neu) discordance	Comment
Adams et al. [38]	IHC	2/26 (7.7 %)	4/26 (15.4 %)	6/26 (23.1 %)	Post-NAC on excision
Bogina et al. [8]	IHC	2/36 (5.5 %)	12/36 (33.3 %)	–	Post-CT and HT on excision
		0/25 (0 %)	2/25 (8.0 %)		Post-CT on excision
		1/24 (4.1 %)	6/24 (25.0 %)	–	Post-HT on excision
D'Alfonso et al. [39]	IHC/FISH	–	–	14/15 (93.0 %)	Post-NAC on excision
Idirisinghe et al. [12]	IHC	9/49 (18.4 %)	22/41 (53.7 %)	–	LR post-treatment
Kasami et al. [36]	IHC/FISH	19/173 (11.0 %)	27/173 (15.6 %)	Unchanged	Post-NAC on excision
Li et al. [37]	IHC	1.7 % ($n = 220$)	2.2 % ($n = 220$)	Unchanged	Post-NAC on excision
Nomura et al. [18]	DCA	7/15 (47 %)	6/6 (100 %)	–	LR post-treatment
Quddus et al. [59]	IHC	–	–	5/39 (12.5 %)	Post-NAC on excision
Rosen et al. [14]	DCA	6/29 (20.7 %)	ND	ND	LR post-treatment

Taux de discordance statut RE de 7%, RP 21% et Her2 de 10% entre microbiopsie initiale et pièce opératoire post chimioTT néoadjuvante

Hétérogénéité tumorale → régression clone RH-, persistance d'un clone RH+
→ régression clone Her2+, persistance Her2-

Refaire statut RH sur pièce opératoire si négatif sur microbiopsie initiale

Evaluation anatomopathologique de la réponse tumorale après chimioTT néoadjuvante du cancer du sein

Conclusions

L'évaluation anapath de la réponse tumorale après chimioTT néoadjuvante

- Permet d'apprécier la sensibilité tumorale à un TT donné
- Donne des indications pronostiques importantes
- pCR endpoint intéressant pour certaines classes de cancer du sein , pas toutes !
- Nécessité d'utiliser des classifications plus détaillées pour les cancers du sein RH+, Her2-
- Nécessité de standardiser la prise en charge des pièces opératoires
- Importance du travail de préparation des cliniciens et des radiologues en amont et des renseignements cliniques

