



institut**Curie**

8eme classification pTNM
des cancers du sein
&
Expérience Endopredict de l'Institut Curie

Anne Vincent-Salomon
Institut Curie,
UMR 934 INSERM
Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique
SFSPM Novembre 2017, Lille

Plan

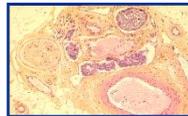
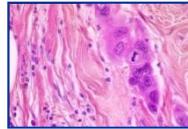
- Caractérisation des cancers du sein
 - Paramètres nécessaires à la caractérisation des carcinomes pour leur prise en charge thérapeutique
 - 8eme classifications TNM AJCC et UICC
- Signatures moléculaires
 - Expérience Endopredict à CURIE

Classification TNM

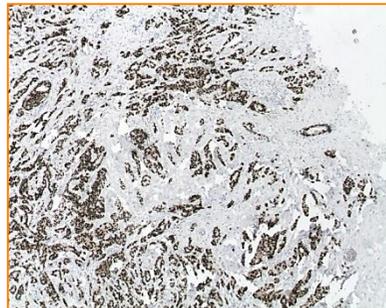
- Proposé en 1959 pour le cancer du sein, toujours valable en 2017 : langage commun dans le monde pour la définition du pronostic et du traitement
- Aujourd'hui doit tenir compte des connaissances de la biologie des cancers du sein
- Trois grandes catégories d'un point de vue thérapeutiques
 - RO+ ou RP+ HER2-
 - HER2+
 - Triple négatifs
- Il existe des catégories associées à un excellent pronostic (>99% à 5ans) définies par les signatures

Paramètres anatomo-cliniques pronostiques et prédictifs

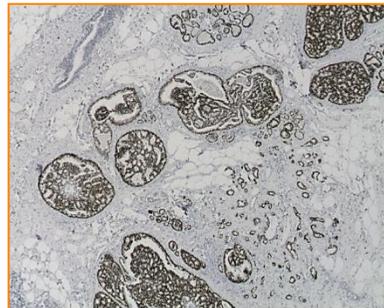
- Taille tumorale
- Statut ganglionnaire axillaire
- Grade Histo-pronostique
- Emboles vasculaires
- Marqueurs :



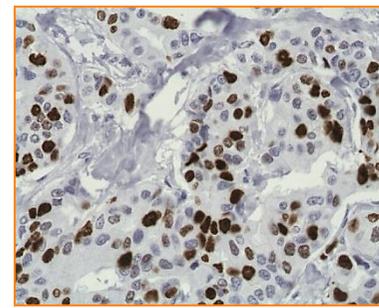
→ Stade pTNM



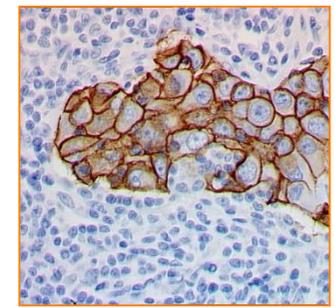
RO



RP



KI67



HER2

8^{ème} Edition de la classification TNM- AJCC

- Publication de la révision de l'American Joint Commission of Cancer
- Application dès Janvier 2018
- Intégration de données de biologie à la classification pTNM

Définition de deux tables de stades

- Stades Anatomiques TNM
- Stades Pronostiques :

définis par le stade TNM plus modulés en fonction

- Du Grade,
- Des RO RP, HER2,
- Du Recurrent Score Oncotype DX < 11 (bas risque)



UNION FOR INTERNATIONAL
CANCER CONTROL

TNM Classification of MALIGNANT TUMOURS

Eighth Edition

Edited by James D. Brierley,
Mary K. Gospodarowicz and Christian Wittekind



8eme édition de l'UICC

Prognostic Factors Grid – Breast

Prognostic factors for breast cancer

Prognostic factors	Tumour related	Host related	Environment related
Essential	ER HER2 receptor Histological grade Number and percentage of involved nodes Tumour size Presence of lymphatic or vascular invasion (LVI+) Surgical resection margin status	Age Menopausal status	Prior radiation involving the chest or mediastinum (e.g. for Hodgkin disease)
Additional	Progesterone receptor Tumour profiling UPA, PAI-1	BRCA1 or 2 mutation Obesity	Use of postmenopausal hormone replacement therapy
New and promising	Ki-67	Level of activity or exercise Single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with drug metabolism or action	

Source: UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.

Reference

- 1 Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403–410.

Classification ANATOMIQUE AJCC : pTNM

Catégorie	Critères
Tx	Tumeur primaire non évaluable
T0	Pas de tumeur primaire
Tis (CCIS)	Carcinome in situ de type canalaire
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous jacente
T1 \leq 20mm	
T1mi	\leq 1mm
T1a	$>$ 1mm et \leq 5mm
T1b	$>$ 5mm et \leq 10mm
T1c	$>$ 10mm et \leq 20mm
T2	$>$ 20mm et \leq 50mm
T3	$>$ 50mm

Classification ANATOMIQUE AJCC : pTNM (suite)

T4 Extension paroi thoracique ou peau qq soit la taille

T4a	Extension à la paroi thoracique à l'exclusion du muscle pectoral seul
T4b	Ulcération ou œdème ou peau d'orange ou nodule pariétal macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe inflammatoire
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome inflammatoire (œdème / érythème \geq 1/3 du sein)

Attention : L'atteinte du derme seul n'est pas classé T4 !

Carcinome in situ

- Carcinome canalaire in situ : évaluation de la taille suivant les recommandations du CAP.

- Le carcinome lobulaire in situ n'est plus dans la classification pTNM AJCC
 - Pas traité comme un cancer
 - CLIS = marqueur de risque
 - Y compris pour les variants CLIS pléomorphe et de haut grade

- Mais demeure dans la pTNM de l'UICC

La taille tumorale :

- Arrondie au mm le plus proche
 - sauf entre 1,1 et 1,9mm \longrightarrow arrondie à 2mm **pT1a**
- pTNM : doit combiner la taille mesurée en
 - Macroscopie avant la réalisation des prélèvements congelés
 - Histologie sur lame (si tumeur analysable sur une seule lame)
 - Radiologie: en particulier si biopsie diagnostique (macro / micro biopsie)
- Tumeur multiple :
 - la taille du plus grand nodule qui détermine la pTNM.
 - Pas de somme des tailles des multiples nodules
 - Le caractère multifocal ou multicentrique est indiqué par un suffixe
pTNM (m)

La taille tumorale (suite)

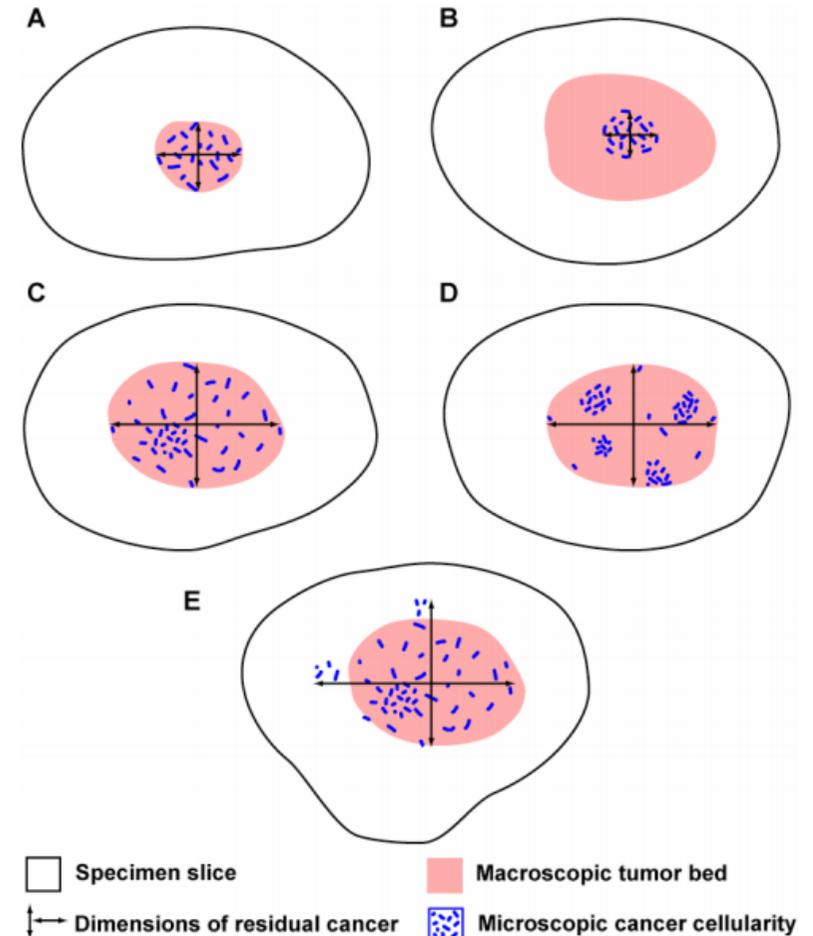
- Foyers multiples microscopiques satellites = à moins de 5mm de la tumeur principale : ne pas inclure les foyers satellites pour mesurer la taille



- Si plusieurs foyers micro-invasifs :
 - Ne pas additionner les tailles
 - Donner le nombre de foyers microinvasifs
- Tumeurs bilatérales synchrones : donner 2 pTNM

La taille tumorale après traitement neoadjuvant : ypTNM

- Défini sur la taille du foyer résiduel le plus volumineux.
- La fibrose résiduelle cicatricielle en réponse au traitement ne doit pas être prise en compte pour mesurer le ypT
- Si il n'y a plus de foyer carcinomateux résiduel : ypT0 ou ypTis.



Les ganglions : examinés en totalité

- Immunohistochimie et niveaux de coupe non nécessaires pour la stadification.
- Suffixe (f) : pour diagnostic sur les ganglions cytoponctionnés ou biopsiés à l'aiguille
- Suffixe (sn) : pour toute exploration de l'aisselle ganglionnaire sentinelle, lorsqu'il y a moins de 6 ganglions.
- Suffixe (mol + ou -) : pour analyse moléculaire par ailleurs non recommandée.

- Ganglions régionaux : axillaires, intramammaires, interpectoraux, mammaires internes, sus et sous claviculaires homolatéraux
- Nodules carcinomateux dans la graisse axillaire sans parenchyme ganglionnaire visible = N+
- Ganglions cervicaux et controlatéraux = pM1

pTNM

Catégorie	Critères
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN0(i+)	Cellules tumorales isolées ($\leq 0,2$ 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

- La présence de cellules isolées dans un ganglion dont le plus gros amas $\leq 0,2$ mm ou moins de 200 cellules
- ne doit pas être compté comme N+
- Doit être rapporté dans le CR de pathologie

pTNM UICC options

- **Envahissement lymphatique :**
 - Lx : ne peut être déterminé
 - L1 : envahissement lymphatique
 - L0 absence d'envahissement lymphatique

- **Envahissement veineux**
 - Vx ne peut être déterminé
 - V1 envahissement microscopique
 - V2 envahissement macroscopique
 - V0 : pas d'envahissement veineux

- **Envahissement peri-neural :**
 - Pn x : ne peut être déterminé
 - Pn1 : envahissement péri neural
 - Pn0 : absence d'envahissement peri-neural

Incorporation des données biologiques pour la définition du pronostic

- ❑ AJCC et UICC : tout cancer infiltrant du sein doit être caractérisé par
 - ❑ grade histopronostique défini par Ellis et Elston
 - ❑ marqueurs RO, RP, KI67 et HER2 selon des tests validés
 - ❑ Seuil RO et RP $\geq 1\%$
 - ❑ Seuil HER2 : recommandations ASCO CAP 2013

Sous-types cliniques de cancers du sein de l'AJCC

- ❑ Luminal Like : cancers RH+ HER2-
 - ❑ Luminal A : RH fortement exprimés et prolifération faible (KI67 bas; compte mitotique bas, grade 1 ou 2)
 - ❑ Luminal B : RH plus faiblement exprimés, prolifération forte (KI67 fort, compte mitotique élevé, grade 3)

- ❑ HER2 like : HER2 positif avec RH- ou HER2 positif et RH+ et de grade 3

- ❑ Basal Like : RO- RP- HER2- et grade 3

Signatures dans la classification TNM AJCC 8eme édition

- **avec niveau de preuve I**
 - Oncotype Dx 21-gene
 - un cut-off du RS <11 : bon pronostic

- **avec niveau de preuve II**
 - MammaPrint 70-gene
 - PAM50- 50 gene
 - Breast Cancer Index
 - EndoPredict 11-gene

Prérequis pour l'utilisation des tests multigéniques dans la classification pronostique

1) faire les test si les marqueurs RO RP HER2 KI67 et grade sont déterminés.

2) pour certains types de cancers :

RH + HER2- N – et stades 1 et 2

Signatures multigéniques dans la classification TNM AJCC 8eme édition

- **Pour les carcinomes mammaires infiltrants**

T1 T2 N0 M0 RO+ RP + ou - HER2-

- Quelque soit leur grade (1 à 3)
- Avec Recurrent Score Oncotype DX < 11 (bas risque)



La tumeur est classée pT1a -T1b N0 M0

- Pour les autres combinaisons des statuts des RO RP HER2 et grade en fonction du T et du N : trois pages de tableau !
(page 621 à 624)

Autres facteurs pronostics

- **Micrometastases médullaires (DTC)**

Par IHC avec des anticytokératines

Niveau de preuve I

Cut-off ≥ 1 cellule

- **KI67 : niveau de preuve III, pas de cut-off**

- **IHC4 : niveau de preuve II.**

CONCLUSIONS

- ❖ Les nouvelles classifications TNM prennent en compte l'anatomie et la biologie des cancers du sein
- ❖ AJCC propose des stades tenant compte
 - 1) du Recurrent score de Oncotype DX bas (≤ 11)
 - 2) des RO RP HER2 et du grade histopronostique
- ❖ Les DTC de la moëlle osseuse sont reconnues de niveau I
- ❖ autres marqueurs pronostiques reconnus niveaux de preuve II (autres signatures transcriptomiques et IHC4).
- ❖ Les TILs ne sont pas considérés.

Plan

- Caractérisation des cancers du sein
 - Paramètres nécessaires à la caractérisation des carcinomes pour leur prise en charge thérapeutique
 - 8eme classifications TNM AJCC et UICC

- Signatures moléculaires
 - Expérience Endopredict à CURIE



CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN

ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT

2016-2017



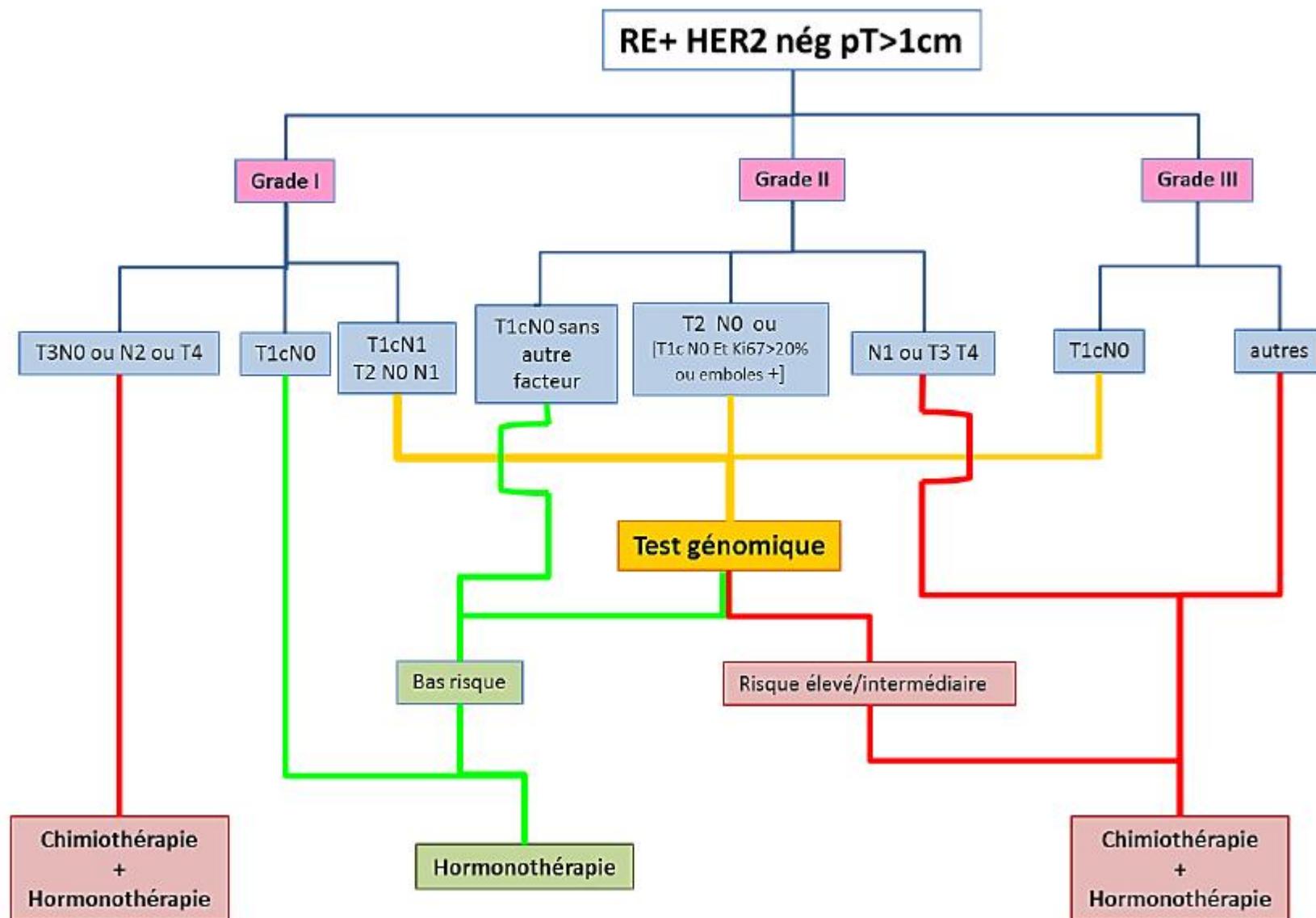
Coordination : Paul Cottu (Institut Curie) et Suzette Delalogue (Gustave Roussy)



DES TESTS ADDITIONNELS (CERTAINS SONT UTILES SUR CERTAINS CAS POUR LESQUELS LES FACTEURS CLASSIQUES SONT INSUFFISANTS : TESTS GENOMIQUES++++)

Test	Méthode et seuil	Valeur pronostique (niveaux de preuve)	Indication
Index mitotique	Compte des mitoses selon définition (selon les recommandations de Ellis et Elston) et abaques de centre. Classification en 3 catégories 1, 2, 3	Niveau de preuve III-IV pour décision de chimiothérapie (si IM élevé ou intermédiaire ?)	NON RECOMMANDE POUR PRISE DE DECISION
Ki67	Cf technique décrite + haut	Niveau de preuve III (études rétrospectives multiples) pour décision de chimiothérapie Reproductibilité faible Tumeur opérée privilégiée (versus biopsie)	NON RECOMMANDE POUR PRISE DE DECISION sauf cas particuliers
UPA/PAI1	Ratio sur matériel congelé	Niveau de preuve I	
Tests génomiques:	PCR quantitative ou gene array, sur paraffine ou congelé Attention : financement partiel assuré par un RIHN 2016-2018 et soumis à évaluation	Les niveaux de preuve sont donnés à titre indicatif et subjectif - OncotypeDX niveau Ib (et prédiction Ib) <ul style="list-style-type: none"> Option RH+ Her2- N-: Oncotype - qui est seul capable d'identifier une population de très faible risque ne nécessitant en aucun cas une chimiothérapie avec un nv de preuve IA (étude TailorX avec seuil à 11 – Sparano NEJM 2015) Mammaprint niveau I <ul style="list-style-type: none"> Mammaprint permet d'identifier une population de faible risque génomique pour laquelle l'abstention de chimiothérapie donne un risque de rechute sans métastases à 5 ans > 92% avec un niveau de preuve IA (étude MINDACT, AACR 2016) Endopredict niveau IB PAM50 niveau IB PCRGG niveau III BCI niveau II	RECOMMANDES POUR PRISE DE DECISION dans situations pronostiques intermédiaires: Cancer du sein localisé RE+ Her2- avec: <ul style="list-style-type: none"> Grade 1: tumeur pT2 N0, ou pT1 T2 N1 Grade 2 : tumeur pT2 N0 Grade 2: tumeur pT1c N0 avec prolifération élevée (Ki67 >20%) ou embolies lympho-vasculaires Grade 3 : tumeur pT1c N0 <i>Arbres décisionnels: voir page 67</i>

Arbres TUMEURS RE+ HER2- : (voir indications de tests génomiques page 42)



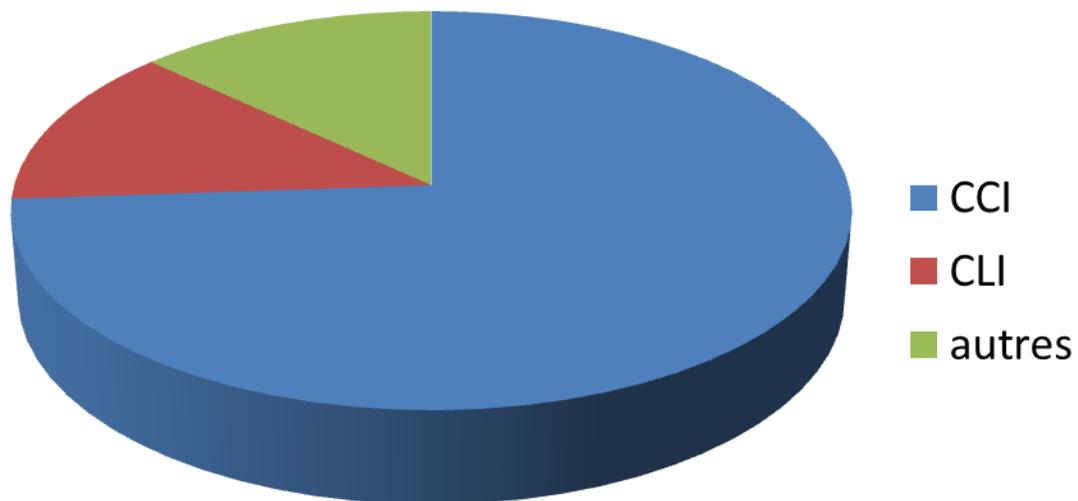
Deux signatures disponibles à l'institut Curie

- **PROSIGNA (Nanostring) :**
 - 368 tests réalisés depuis fin 2016
 - 132 patientes I Curie

- **ENDOPREDICT (Myriad) :**
 - 72 tests réalisés depuis Mars 2017
 - 64 patientes I Curie

Types histologiques des cas testés avec Endopredict

TOTAL N = 69 patientes



Corrélations anatomo-cliniques ENDOPREDICT 2017

Critères		RISQUE FAIBLE N = 39 patientes		RISQUE ELEVE N = 30 patientes	
Taille	pT1	30	77	21	70
	pT2	9	23	9	30
Grade	I	6	15,4	1	3,3
	II	30	77	23	76,7
	III	3	7,6	6	20
Index mitotique	faible	28	71,8	14	46,7
	modéré	10	25,7	9	30
	fort	1	2,5	7	23,3
Emboles	Absence	30	77	25	83,3
	Présence	9	23	5	16,7
Classification moléculaire en IHC	luminal A	24	61,5	10	33,3
	luminal B	15	38,5	20	66,7

Résultats des tests Endopredict

	Nb patientes	%	
Risque faible	39	56%	
Risque élevé	30	44%	➔ Prescription de chimiothérapie