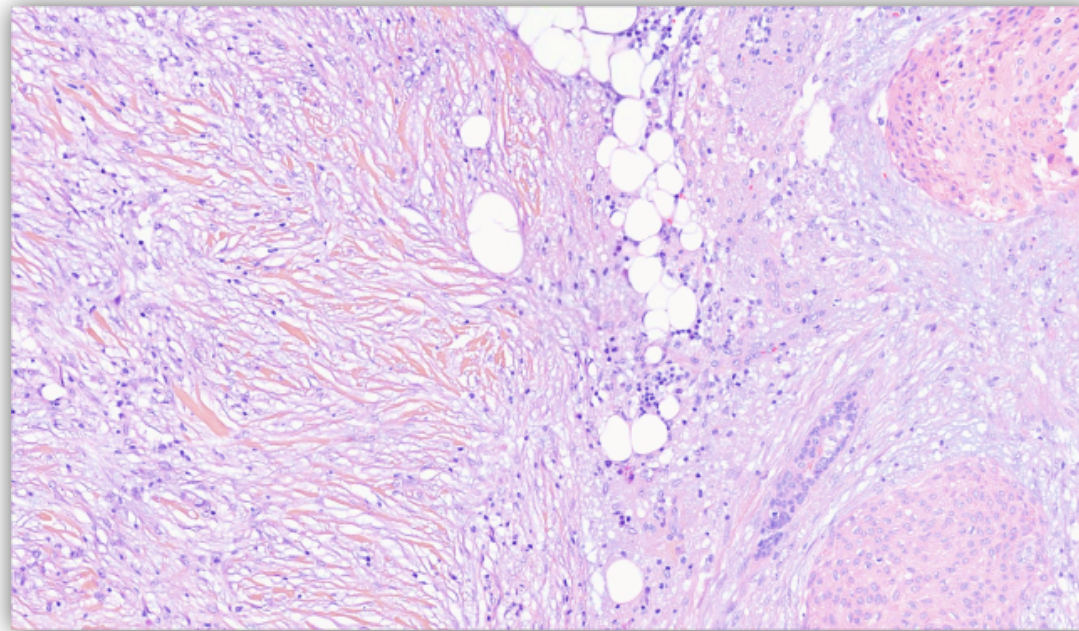


# Carcinomes métaplasiques du sein

## Les entités de bas grade



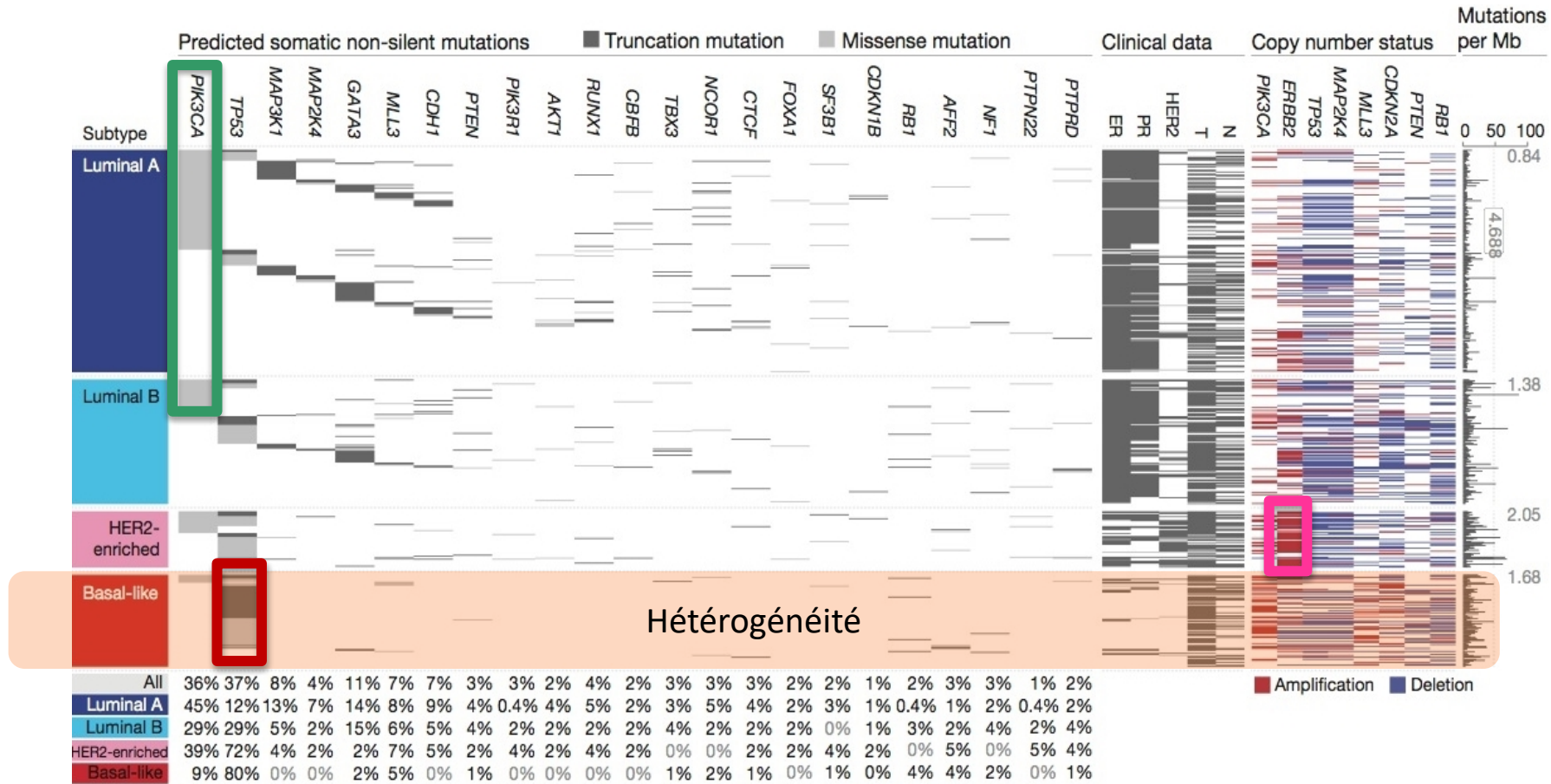
**Dr Guillaume BATAILLON**



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DU CANCER DE TOULOUSE  
Oncopole

# Classification moléculaire des cancers du sein

Perou et al Nature 2000 Sorlie et al Pnas 2001



Koboldt et al. Comprehensive molecular portraits of 466 human breast tumours. Nature 2012

Génomique  
+  
Transcriptomique



Immunohistochimie  
(surrogate)  
RE, PR, HER2, Ki67

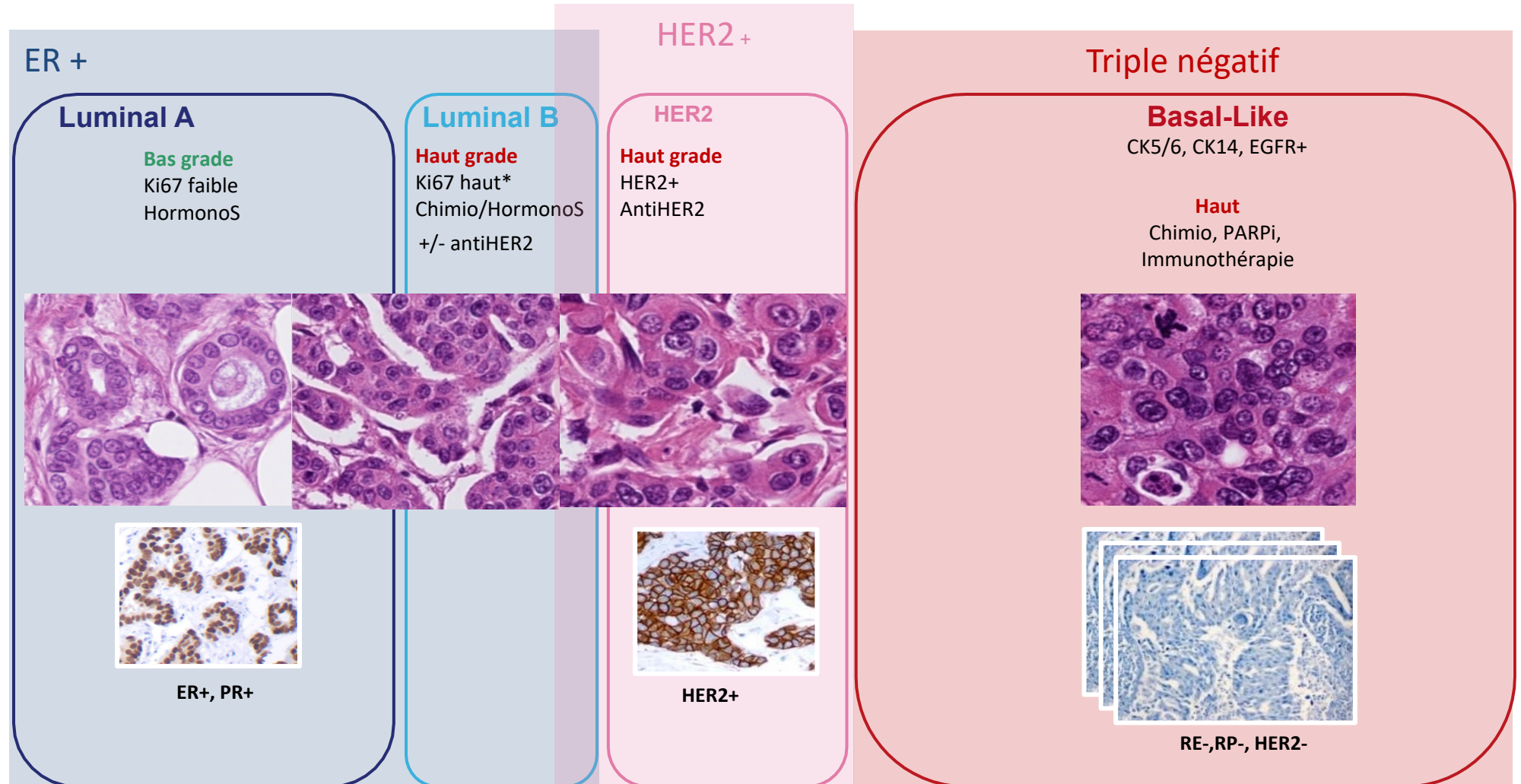


Type non spécifique

# Classification moléculaire des cancers du sein : transposition à la routine



**NST : 85%**





# Classification MORPHOmoléculaire des cancers du sein

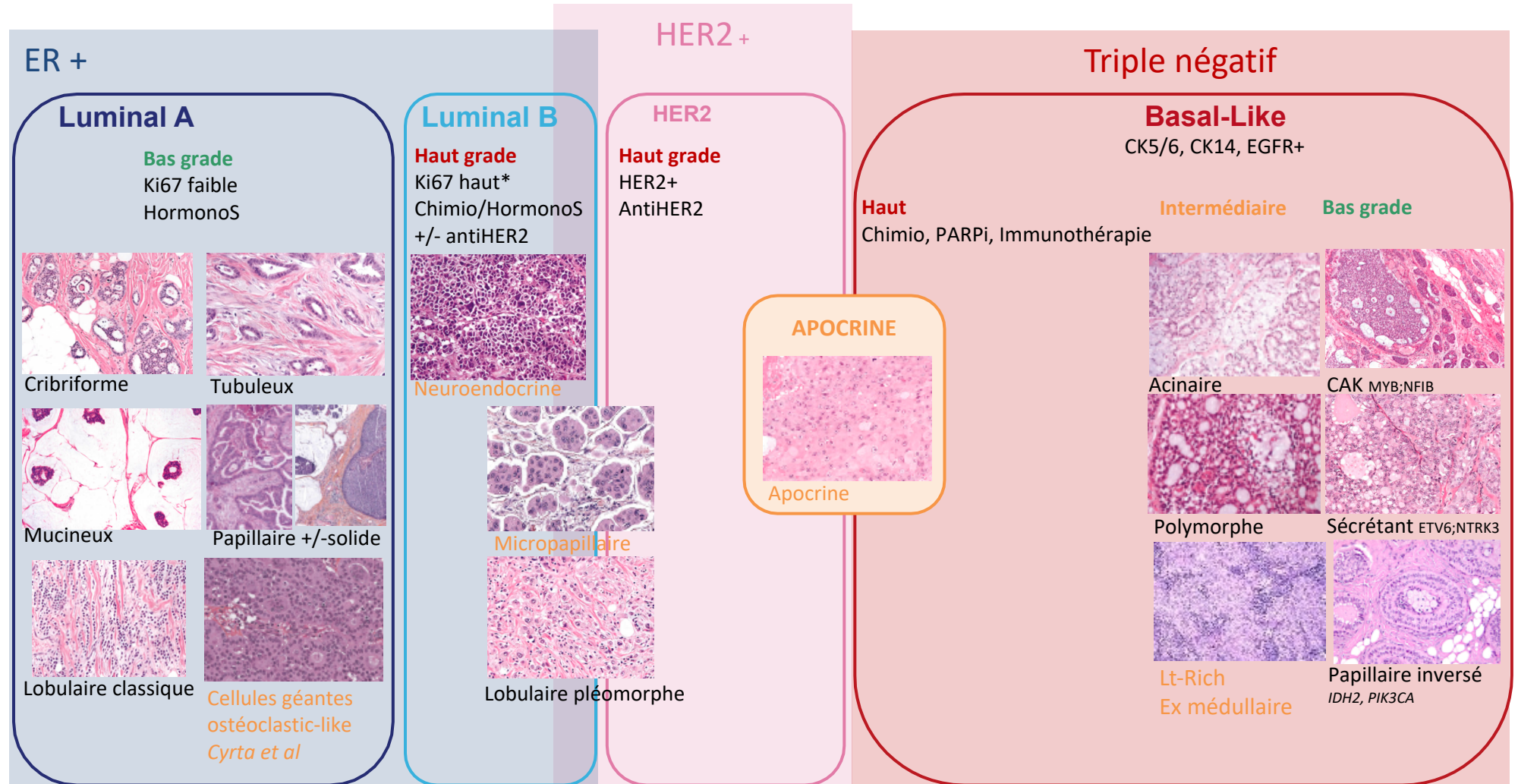


**NST : 85%**

Lobulaire : 10%

Rares : 5%

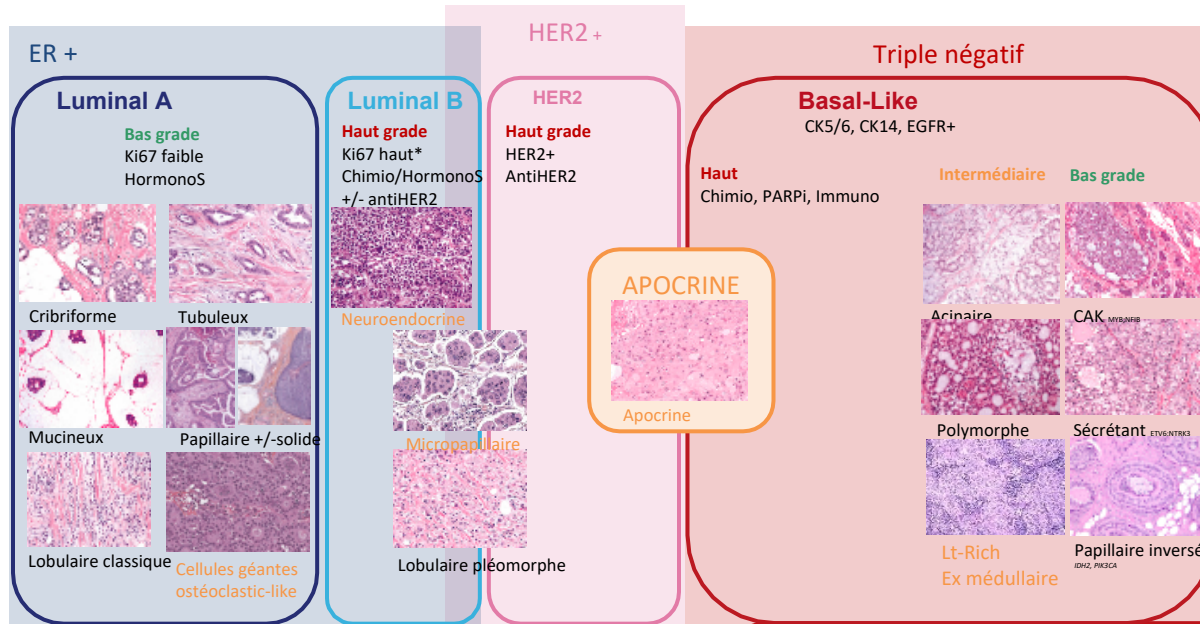
Pur/Mixte





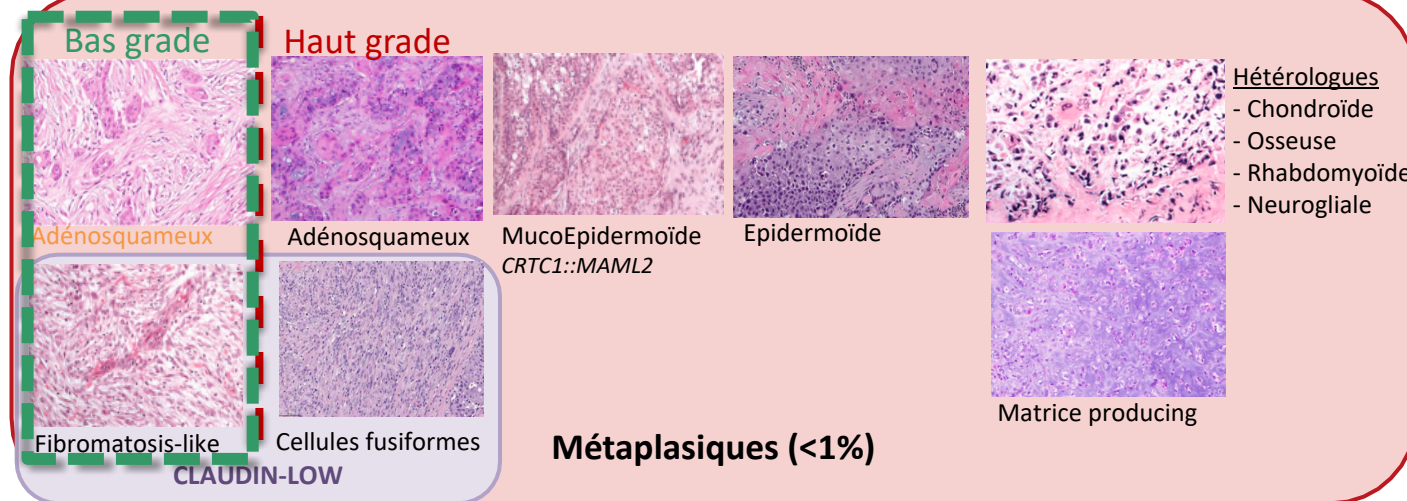
# Classification morphomoléculaire des cancers du sein

## Les carcinomes métaplasiques



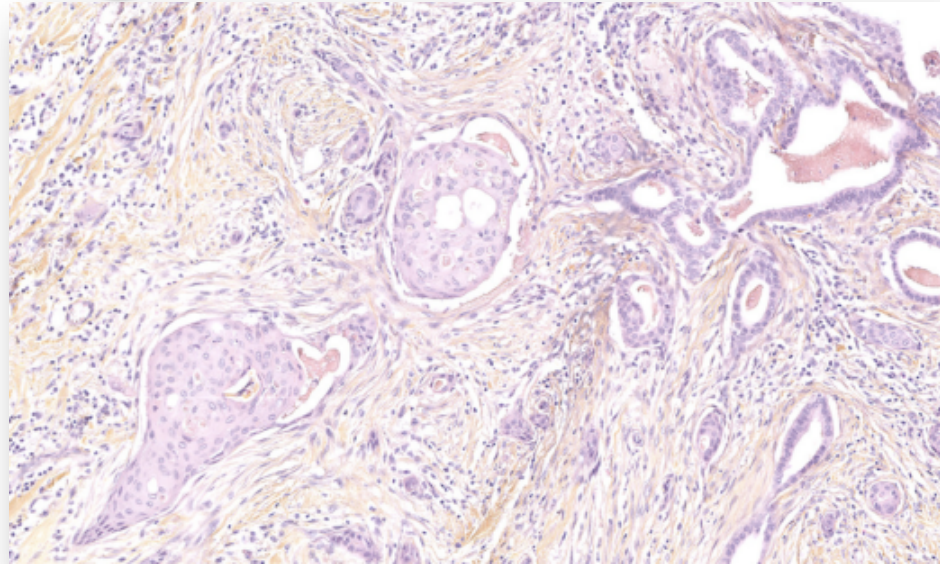
**Importance clinique**

- Bas risque : indolents
- Haut risque : mauvais répondeurs



# Les carcinomes métaplasiques de bas grade

## 1 Adénosquameux de bas grade



Low-grade adenosquamous carcinoma. A variant of metaplastic mammary carcinoma  
Rosen et al, Am J Surg Pathol **1987**

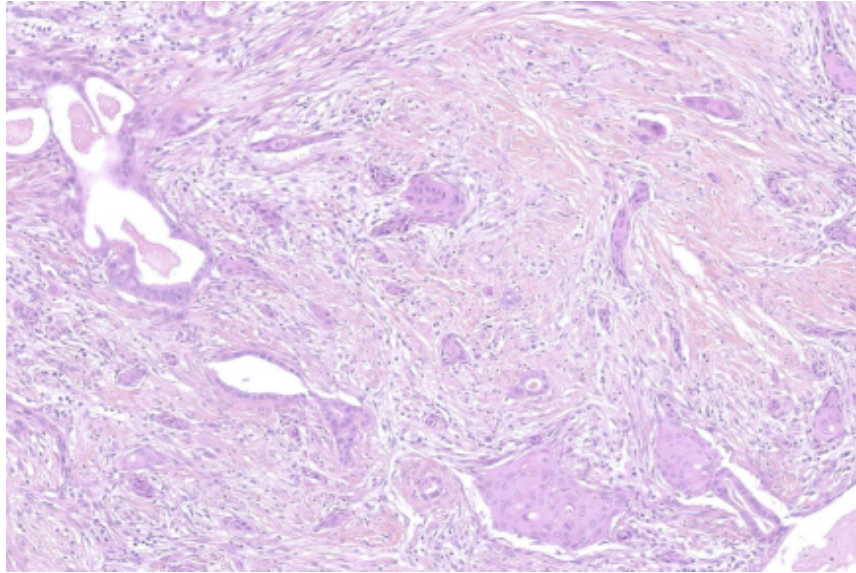
High rate of **PIK3CA** mutations but no TP53 mutations in LGASC (n= 34)  
Bataillon et al, Histopathology 2018

LGASC : clinical, morphological and immunohistochemical analysis (n = 25)  
Lewis et al, Histopathology 2022

Littérature n= 155



# Carcinomes adénosquameux de bas grade

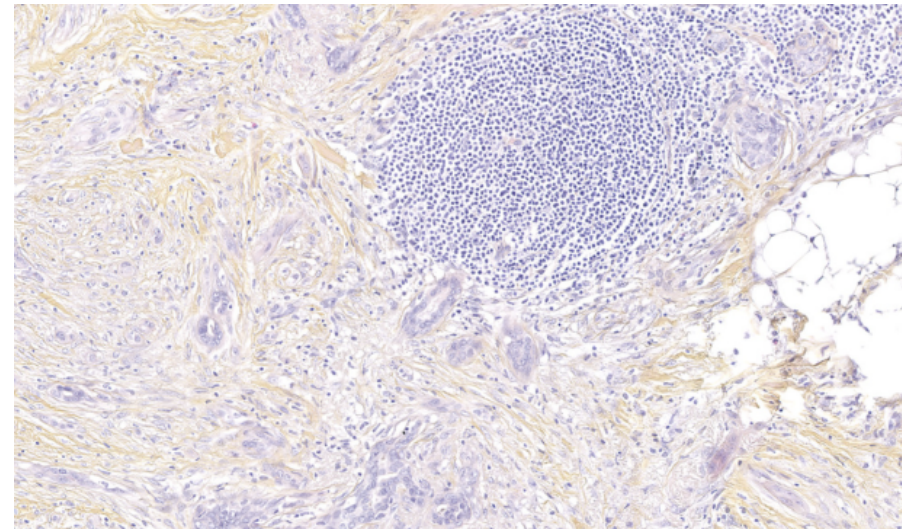
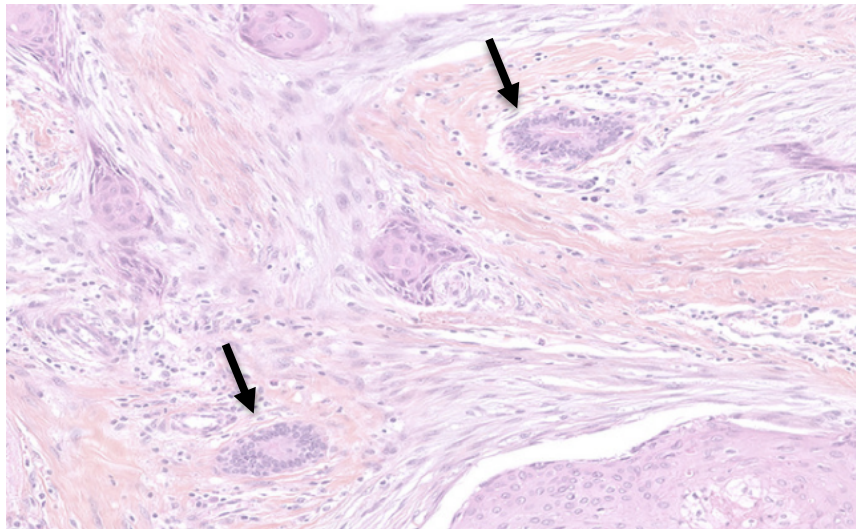


## Macroscopie

Ferme et mal définie taille moyenne de 20 mm

## Microscopie

- Glandes/pseudo glandes tubulaires
- Différenciation squameuse
- Stroma à cellules fusiformes en manchon +/- hyalinisé
- Atypies et mitoses faibles
- Canaux et lobules normaux trapés
- Infiltrat lymphocytaire périphérique

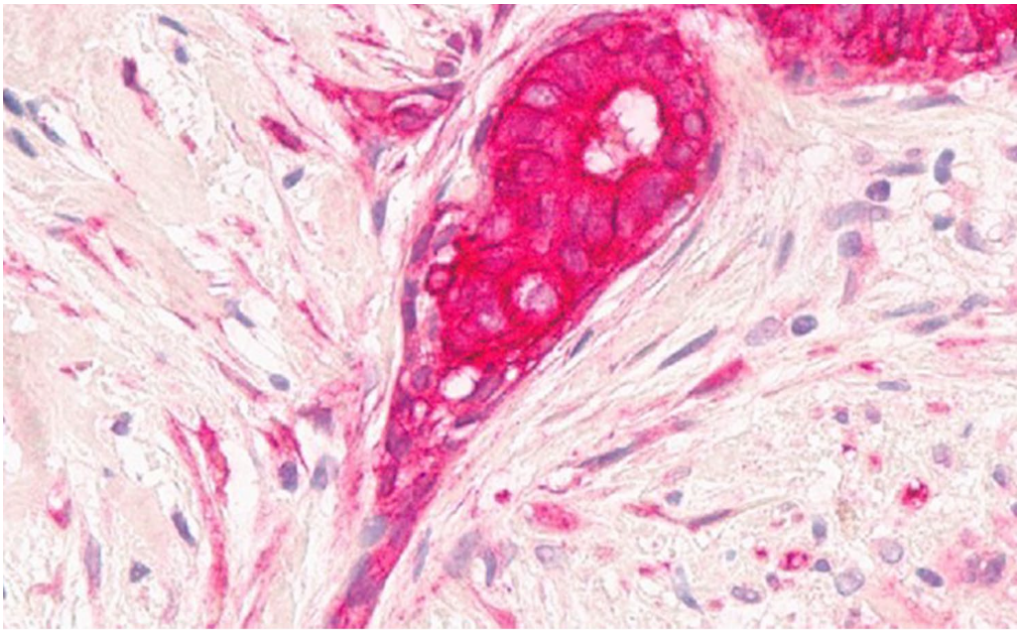




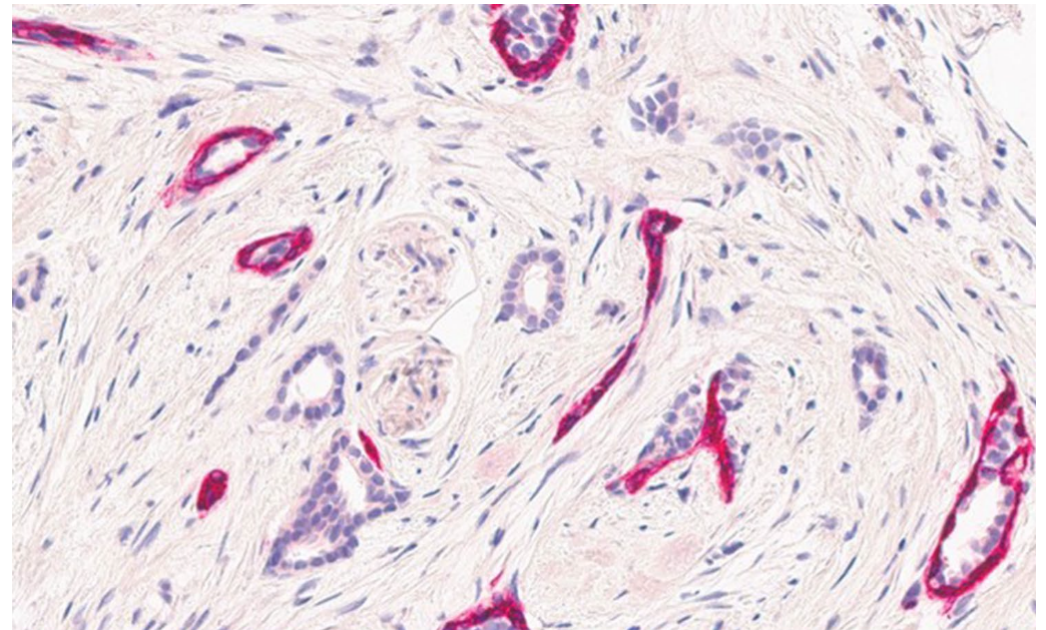
# Carcinomes adénosquameux de bas grade

## Immunohistochimie

- Triple négatif
- Basal-like (CK5/6)
- Ki67 faible



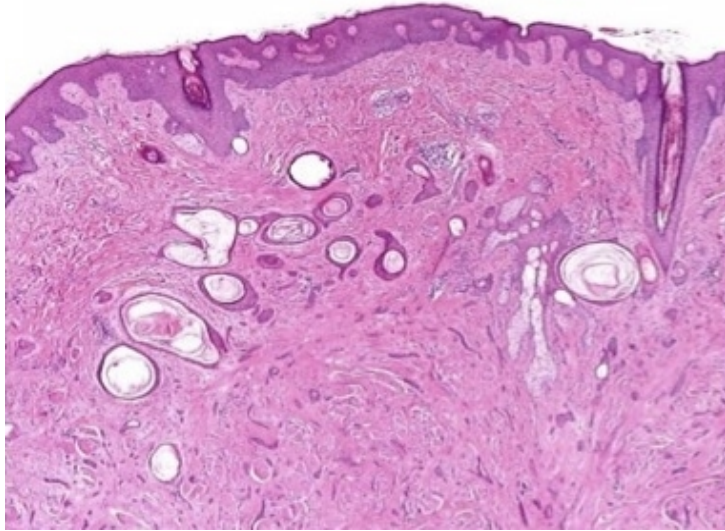
Composante fusiforme : Cytokératine +/-  
E-Cadhérine perdue



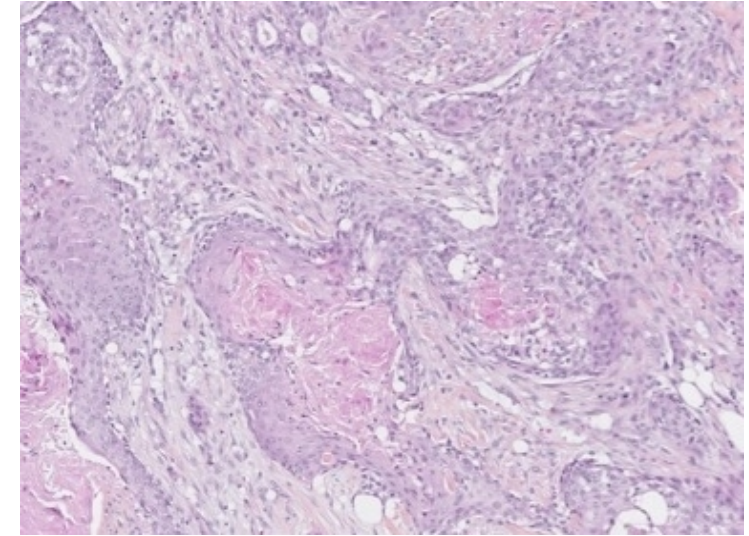
Cellules myoépithéliales CK5/6+ : perte partielle

1

# Carcinomes adénosquameux de bas grade : Différentiels



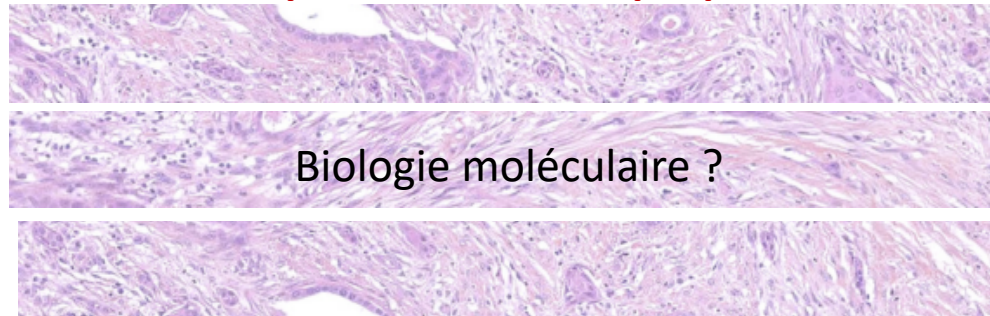
Adénome syringomateux du mamelon  
Localisation



Adénosquameux de haut grade  
Atypies, mitoses, TP53 muté



## Sur prélèvements biopsiques

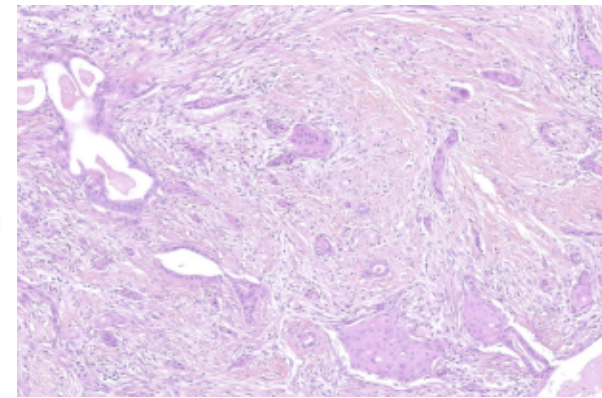
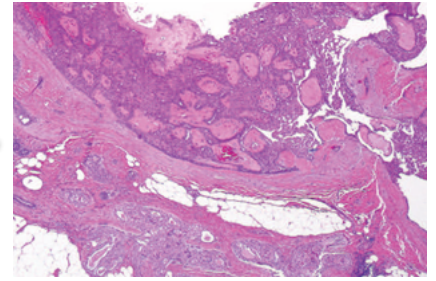
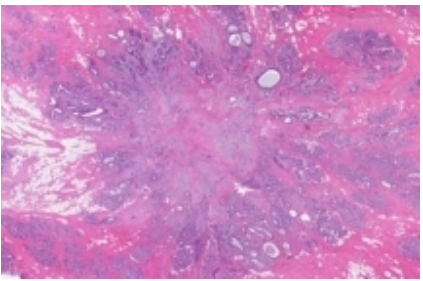


Biologie moléculaire ?

- Fibromatose ( $\beta$ caténine+, CTNNB1 muté)
- Carcinome fibromatosis-like
- Lésion sclérosante complexe
- Phyllode



# 1 Carcinomes adénosquameux de bas grade : aspect moléculaire

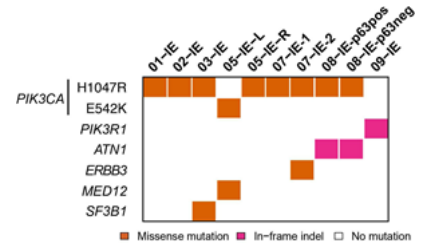


Lésions sclérosantes complexes ?  
Origine / spectre lésionnel

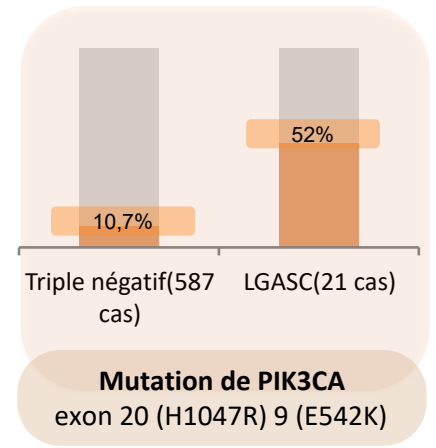
**Lésion sclérosante complexe**  
69% 24/35 PIK3CA mutés  
Wolters et al, Diagn Mol Pathol 2013  
Wilsher et al, The journal of Pathol 2017  
Panel 50 genes IonTorrent

**Epithéliose infiltrante**  
77% 7/9 PIK3CA mutés  
Eberle et al, Histopathology 2016  
Panel de 254 genes avec microdissection

**Carcinome adénosquameux de bas grade**  
52% 11/21 PIK3CA mutés, TP53 non muté  
Bataillon et al, Histopathology 2018  
Panel 50 genes IonTorrent

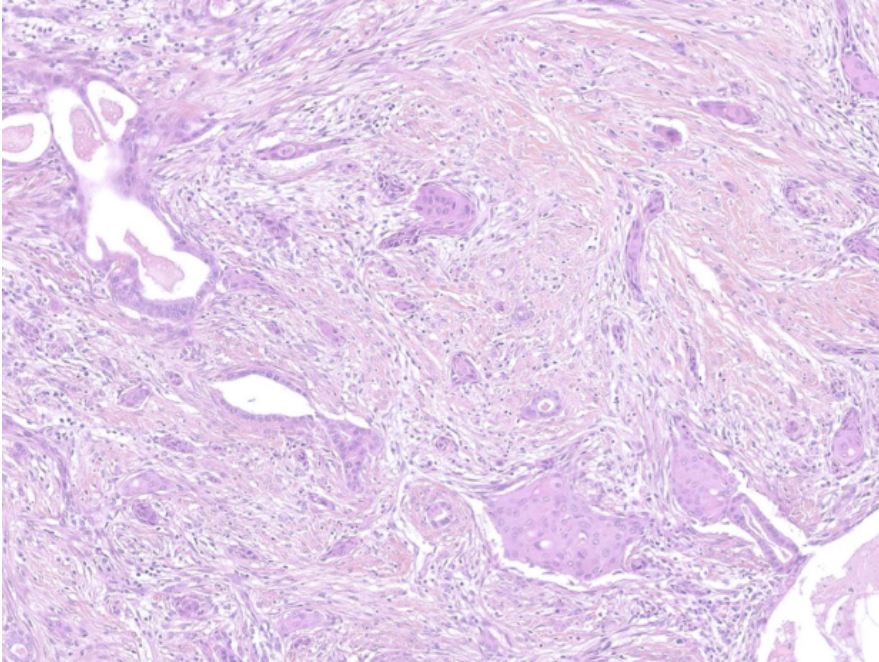


- 1- Epithéliose floride irrégulière et différenciation squameuse focale
- 2- Stroma scléro-élastotiques diffus > nidus scléro-élastotique central
- 3- Bandes fibreuses de type chéloïde.





# Carcinomes adénosquameux de bas grade



## Origine

Lésions sclérosantes complexes ?

## Macroscopie

Lésions fermes et mal définies taille moyenne de 20 mm

## Microscopie

- Glandes tubulaires + différenciation squameuse
- Stroma à cellules fusiformes en manchon +/- hyalinisé
- Atypies et mitoses faibles
- Canaux et lobules normaux trapés
- Infiltrat lymphocytaire périphérique

## Immunohistochimie

- Triple négatif, Basal-like (CK5/6), Ki67 faible
- Cytokératine positive dans la composante fusiforme
- Cellules myoépithéliales perte partielle

## Moléculaire

- Mutation de **PIK3CA** exon 20 (H1047R) et 9 (E542K) sans mutation de TP53 (52% n = 21)

## Pronostic

**Excellent**

Récidive locale 10/103 (10%)



**Chirurgie +/-GS et radiothérapie**

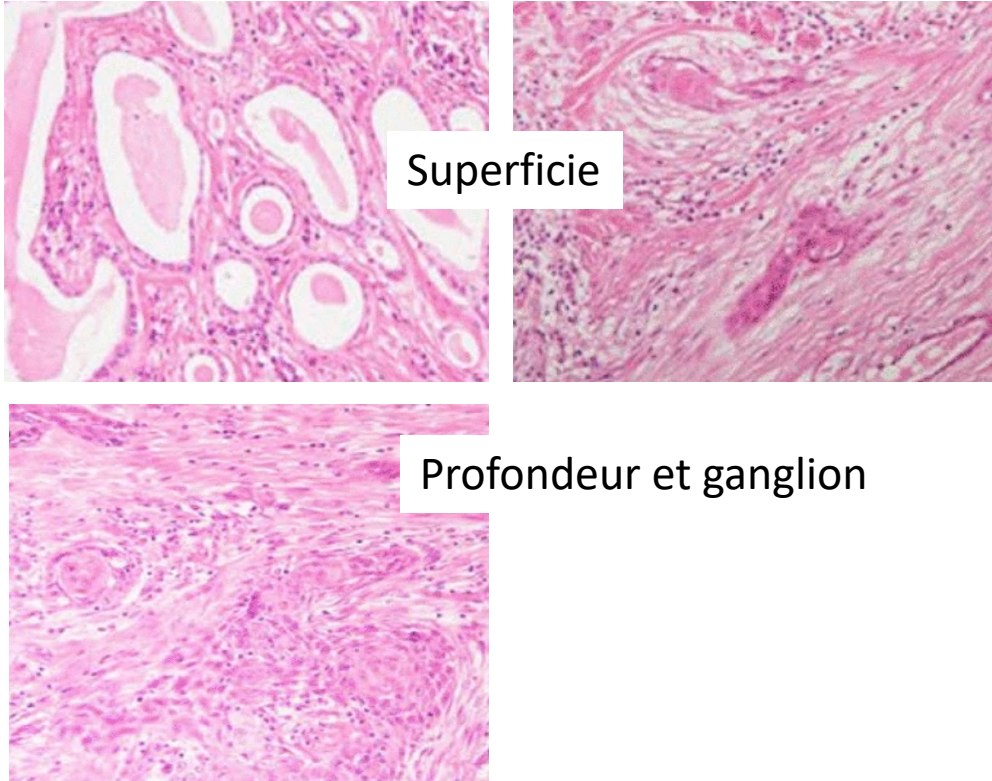
**Métastase ganglionnaire 1/103**



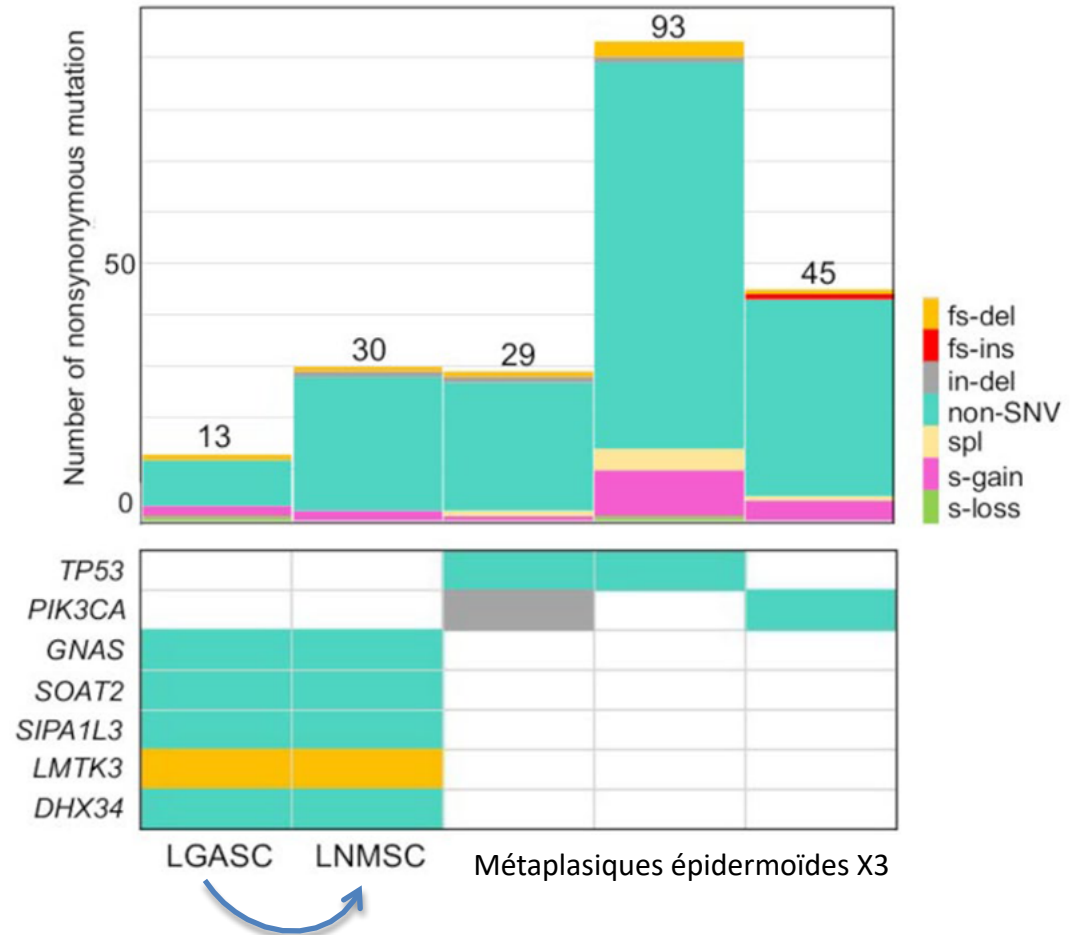
**Pas de chimiothérapie**

1

# Carcinomes adénosquameux de bas grade avec métastase

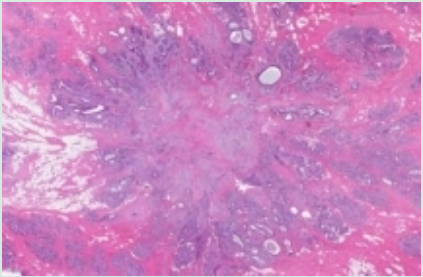


Genetic analysis of low-grade adenocarcinoma of the breast progressing to high-grade metaplastic carcinoma  
*Kawachi et al Breast Cancer research and treatment 2023 (n = 5)*



Métastase de haut grade du LGASC  
 Evolution clonale ?

# Carcinomes adénosquameux de bas grade



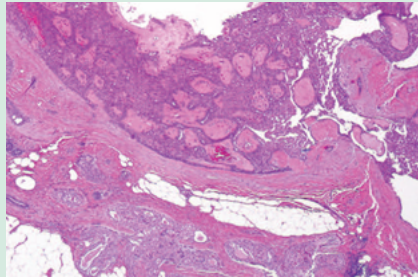
## Lésion sclérosante complexe

**69%** 24/35 PIK3CA mutés

Wolters et al, Diagn Mol Pathol 2013

Wilsher et al, The journal of Pathol 2017

Panel 50 genes IonTorrent

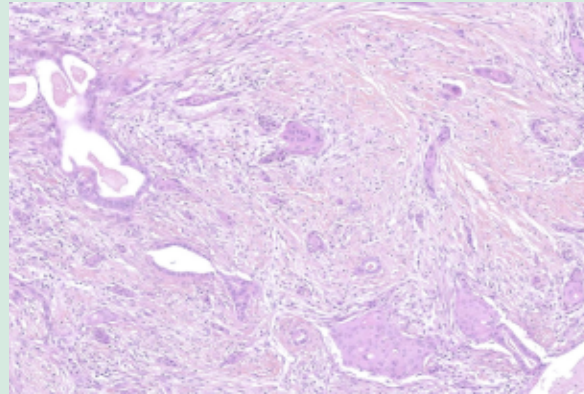


## Epithéliose infiltrante

**77%** 7/9 PIK3CA mutés

Eberle et al, Histopathology 2016

Panel de 254 genes avec microdissection



## Carcinome adénosquameux de bas grade

**52%** 11/21 PIK3CA mutés, TP53 non muté

Bataillon et al, Histopathology 2018

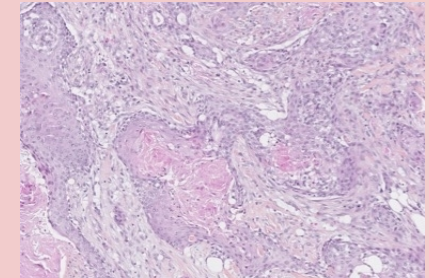
Panel 50 genes IonTorrent



Spectre lésionnel PIK3CA muté

**Agressivité locale**

**1/103 : association ?**



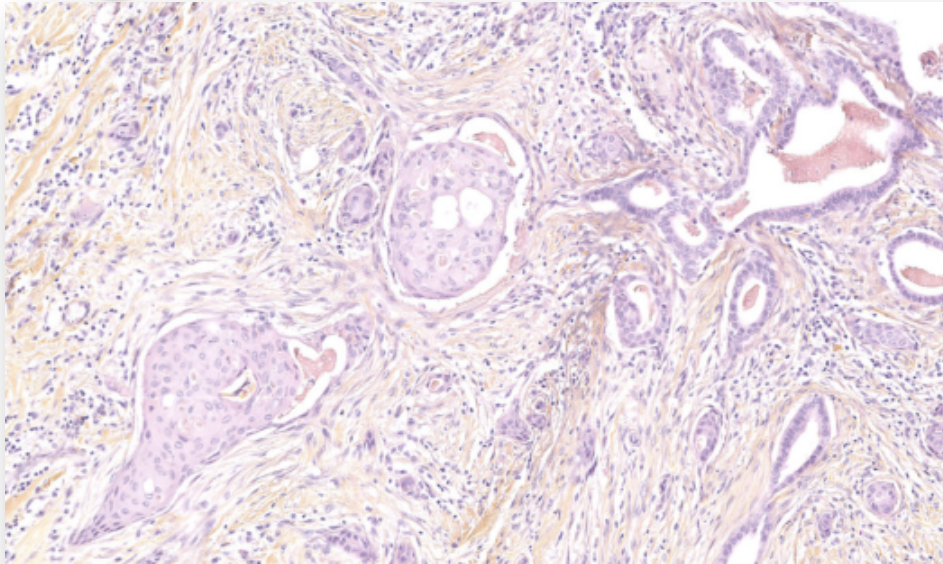
## Carcinome adénosquameux de haut grade

Atypies, mitoses, TP53 muté



# Les carcinomes métaplasiques de bas grade

## 1 Adénosquameux de bas grade



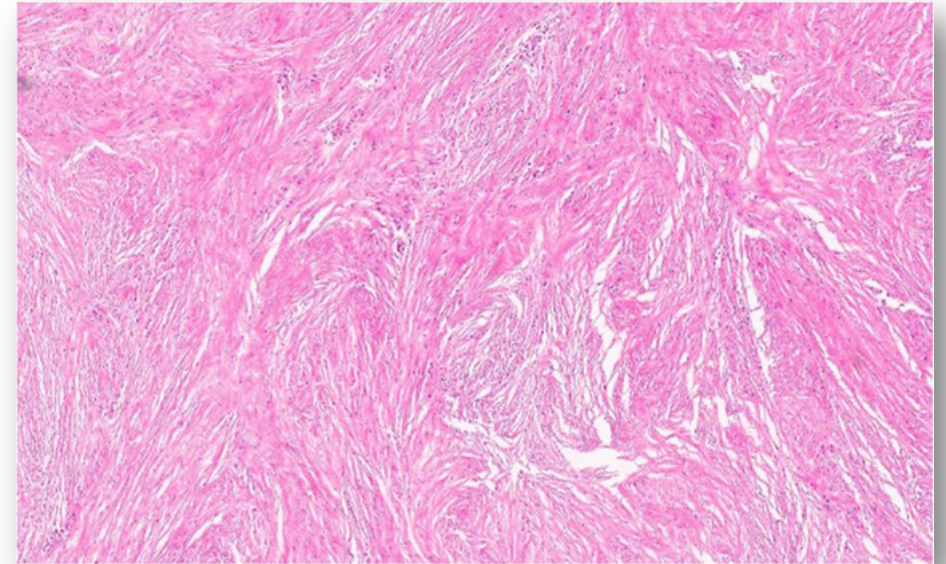
Low-grade adenosquamous carcinoma. A variant of metaplastic mammary carcinoma  
Rosen et al, Am J Surg Pathol **1987**

High rate of **PIK3CA** mutations but no TP53 mutations in LGASC (n= 34)  
Bataillon et al, Histopathology 2018

LGASC : clinical, morphological and immunohistochemical analysis (n = 25)  
Lewis et al, Histopathology 2022

Littérature n= 155

## 2 Fibromatosis-like



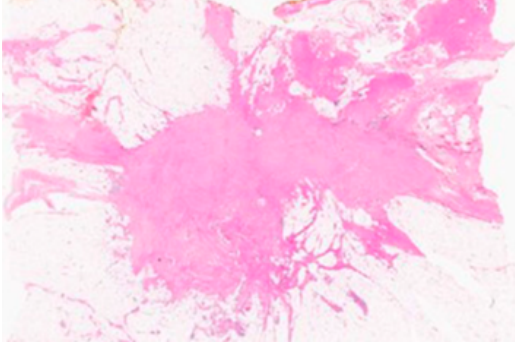
Metaplastic breast tumors with fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence (n = 30)  
Gobbi et al Cancer **1999**

High frequency of **PIK3CA** and **TERT** promoter mutations in fibromatosis-like spindle cell carcinomas  
Zhong et al, J Clin Pathol 2022 (n = 4)

**TERT** Promoter Mutation in Low-Grade Fibromatosis-like Metaplastic Breast Carcinoma  
Webersinke et al, Arch Pathol Lab Med 2023 (n = 7)

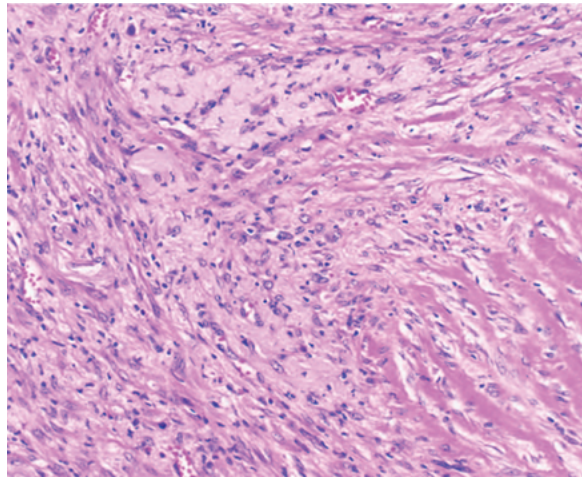
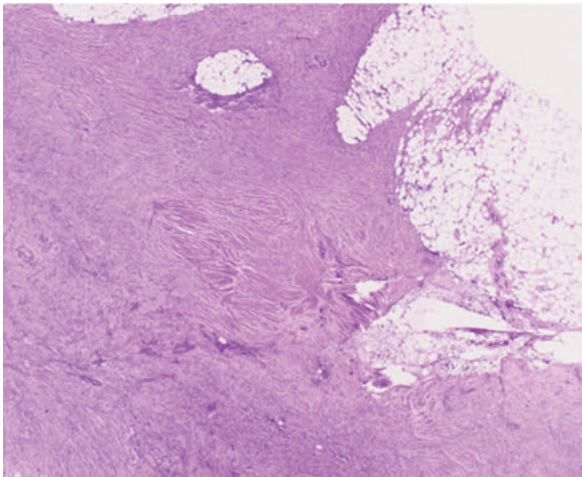
Littérature n= 70

## 2 Carcinomes fibromatosis-like



### Macroscopie

Plutôt mal définie taille moyenne de 20 mm



### Microscopie

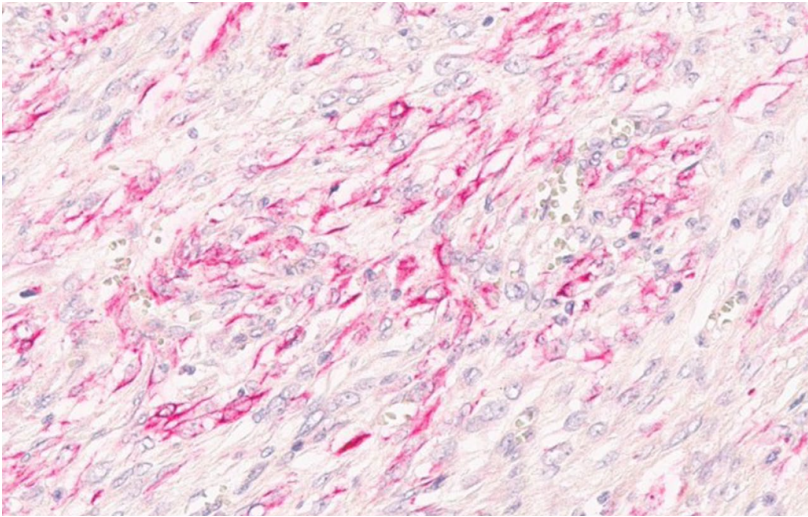
- Cellules fusiformes (fibroblastes/myofibroblastes) en faisceaux entrelacés +/- hyalinisés
- Infiltration du tissu palléal adjacent (aspect de fibromatose desmoïde)
- Atypies et mitoses rares
- Canaux et lobules normaux trapées
- Lymphocytes intra mais surtout périphériques
- Absence de nécrose
- *Différenciation malpighienne ou glandulaire < 5%*



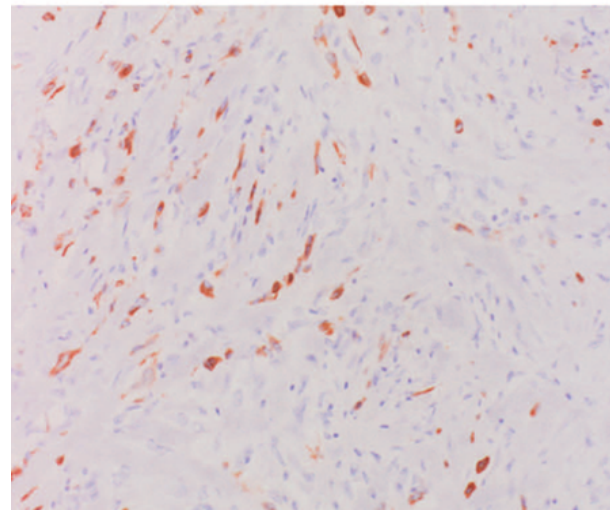
## 2 Carcinomes fibromatosis-like

### Immunohistochimie

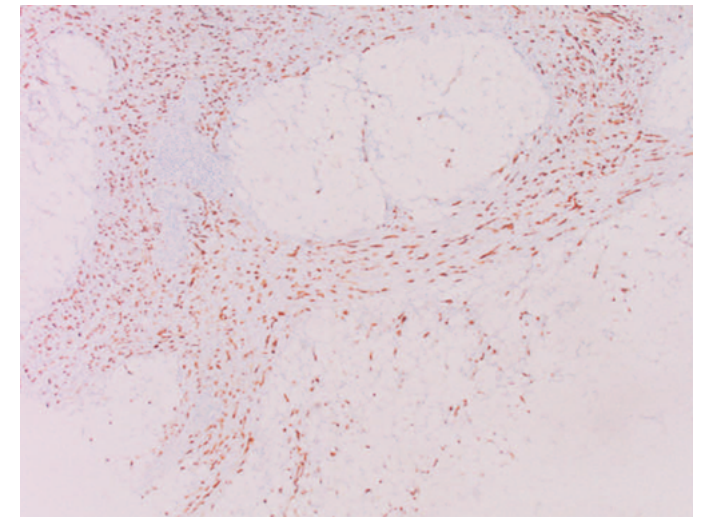
- Triple négatif
- Basal-like (CK5/6)
- Ki67 faible
- E-Cadhérine perdue (Claudin-Low) : transition épithéliomésenchymateuse



Cellules fusiformes : Cytokératine +/-



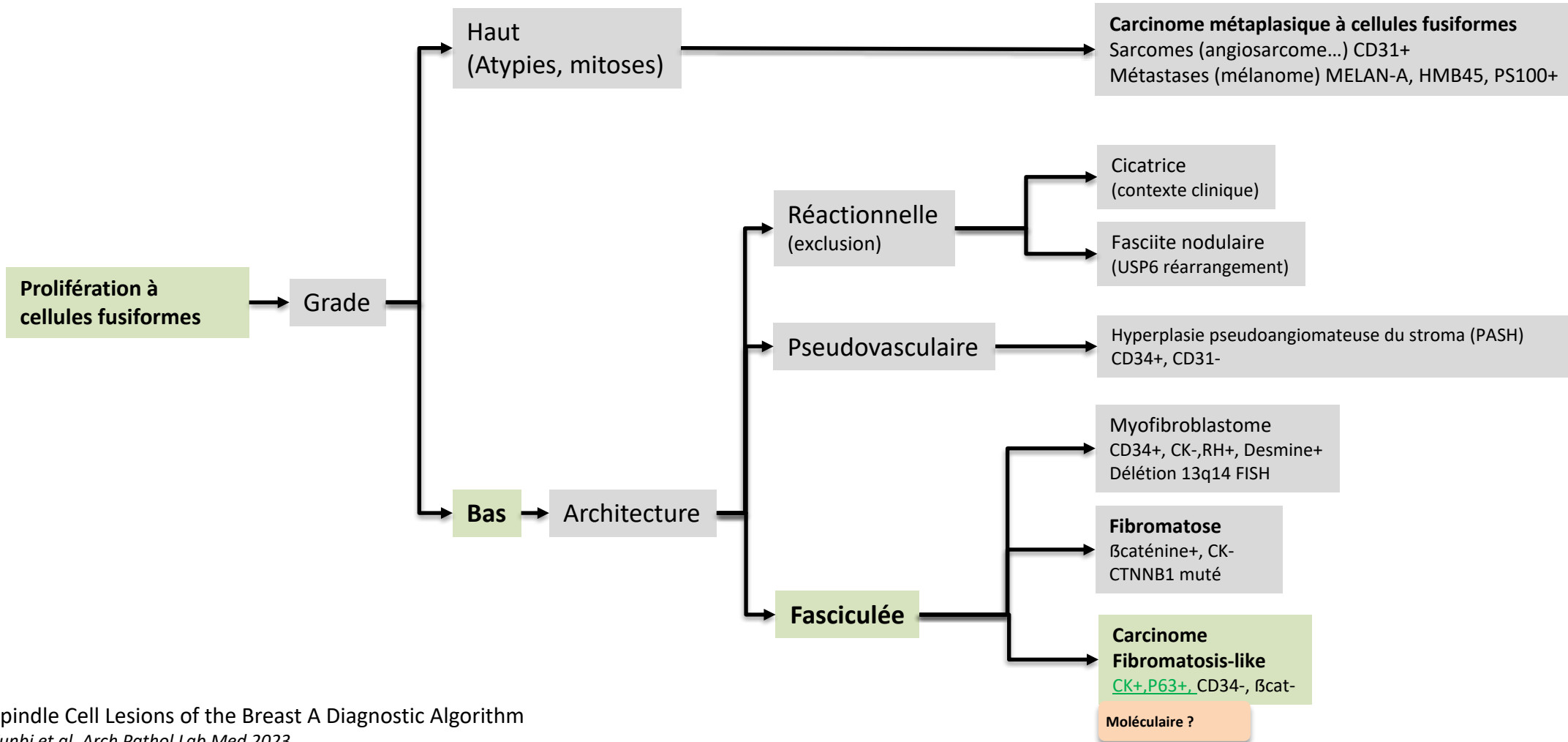
CK5/6+



P63+



# Différentiels : Lésions à cellules fusiformes



Spindle Cell Lesions of the Breast A Diagnostic Algorithm

Yunbi et al, Arch Pathol Lab Med 2023

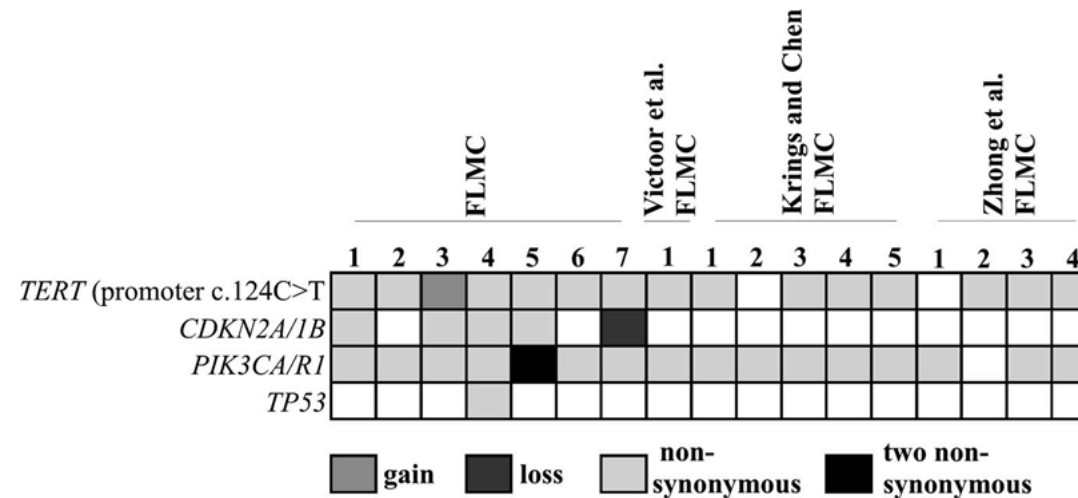
Metaplastic Breast Carcinoma Revisited; Subtypes Determine Outcomes

Thaer Khoury, Comprehensive Pathologic, Clinical, and Molecular Review 2023

## Carcinomes fibromatosis-like : aspect moléculaire

### Moléculaire (n =17)

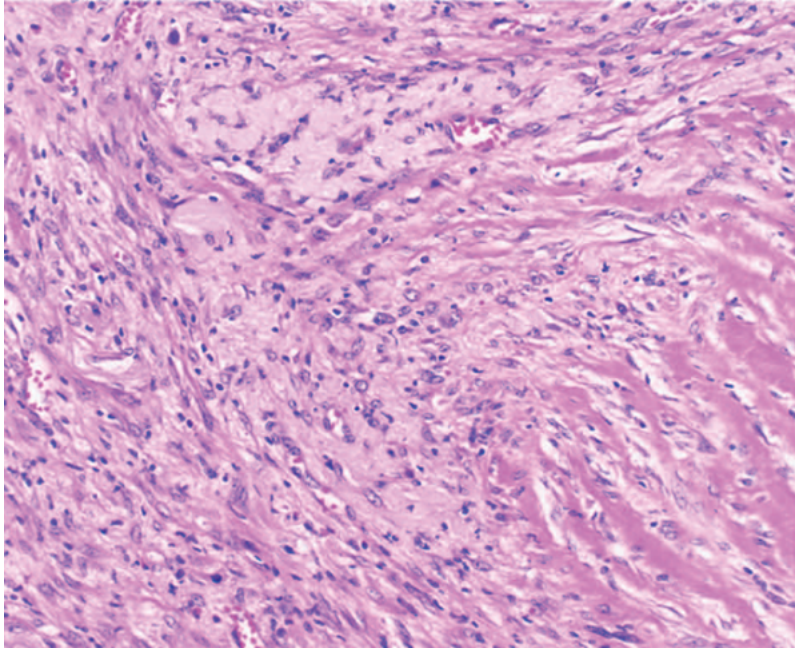
- Mutation de **PIK3CA** (94% 16/17) et du promoteur de **TERT** (88% 15/17)
- Faible instabilité génomique
- Pas de mutation de TP53



High frequency of PIK3CA and TERT promoter mutations in fibromatosis-like spindle cell carcinomas  
 Zhong et al, J Clin Pathol 2022 (n = 4)

TERT Promoter Mutation in Low-Grade Fibromatosis-like Metaplastic Breast Carcinoma  
 Webersinke et al, Arch Pathol Lab Med 2023 (n = 7)

## 2 Carcinomes fibromatosis-like



### Pronostic

- Excellent



Chirurgie +/-GS et radiothérapie

- Inhibition de TERT et PIK3CA si réfractaire

### Macroscopie

Plutôt mal définie taille moyenne de 20 mm

### Microscopie

- Cellules fusiformes (fibroblastes/myofibroblastes) en faisceaux entrelacés +/- haylinisés
- Infiltration du tissu paléal adjacent (aspect de fibromatose de type desmoïde)
- Atypies et mitoses rares
- Canaux et lobules normaux trapées
- Lymphocytes intra mais surtout périphérique
- Absence de nécrose
- Différenciation malpighienne ou glandulaire < 5%

### Immunohistochimie

- Triple négatif, Basal-like (CK5/6), Ki67 faible
- Cytokératine, P63 positive
- E-Cadhérine perdue (Claudin-Low) : transition épithéliomésenchymateuse

### Moléculaire

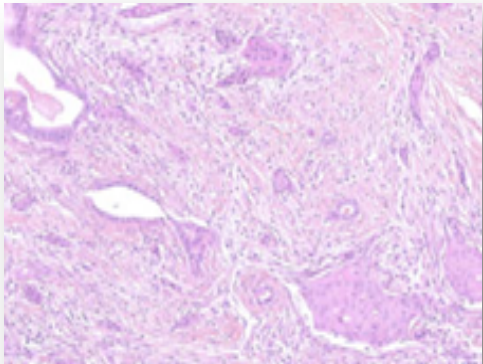
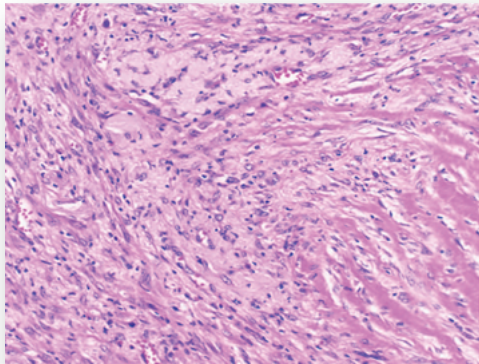
- Mutation de **PIK3CA** (16/17 94%) et du promoteur de **TERT** (88% 15/17)
- Faible instabilité génomique
- Pas de mutation de TP53



**Pas de chimiothérapie**

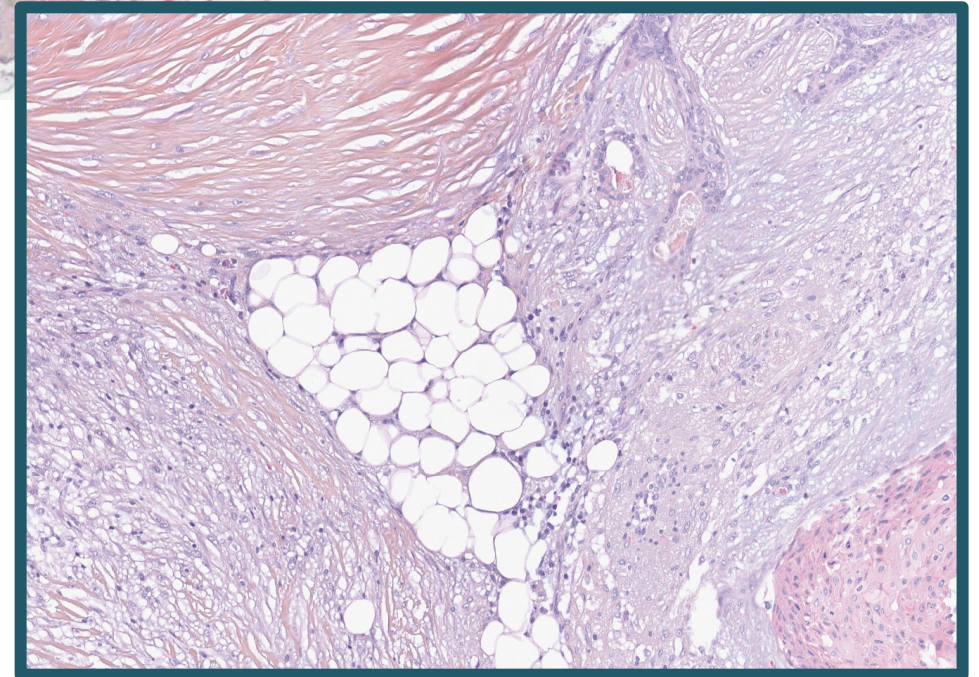
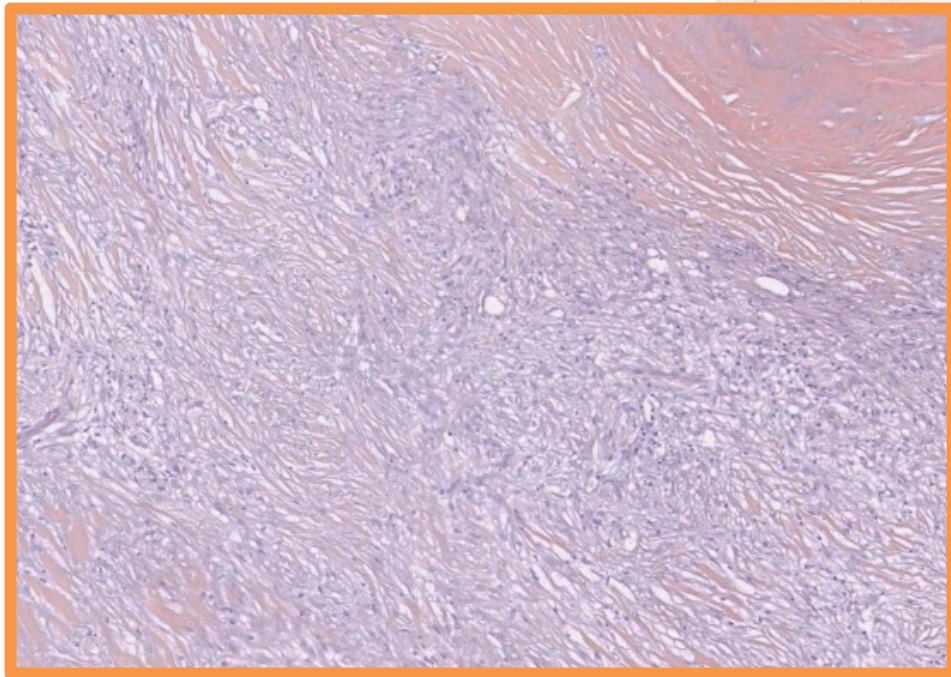


# Les carcinomes métaplasiques de bas grade : en résumé

	Adénosquameux de bas grade (n = 155)	Fibromatosis-like (n = 70)
Macroscopie	Mal définie ~20 mm	
Microscopie	 <p>Pseudo/glande + malpighien + stroma à cellules fusiformes</p>	 <p>Cellules fusiformes en faisceaux entrelacés +/- hyalinisés <b>Différenciation malpighienne ou glandulaire &lt; 5%</b></p>
Immunohistochimie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Triple négatif, Basal-like (CK5/6), Ki67 faible</li> <li>- Cellules fusiformes : cytokératine+, P63+</li> <li>- Perte de l'E-Cadhérine (Claudin-Low) : transition épithéliomésenchymateuse</li> </ul>	
Moléculaire	<p><b>PIK3CA</b> muté 52%</p> <p>TP53 non muté</p>	<p><b>PIK3CA</b> (94%) <b>TERT</b> promoteur (88%) mutés</p> <p>Faible instabilité génomique, TP53 non muté</p>
<b>Pronostic</b>	<p><b>Excellent -&gt; Chirurgie +/-GS et radiothérapie, Pas de chimiothérapie</b></p>	
Différentiels	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénome synringomateux du mamelon (localisation)</li> <li>- Carcinome adénosquameux de haut grade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibromatose de type desmoïde (béta-caténine)</li> <li>- Carcinome métaplasique à cellules fusiformes</li> </ul>

## Discussion -> Cas clinique

Patiente de 76 ans  
Masse de 12 mm du QIE du sein droit

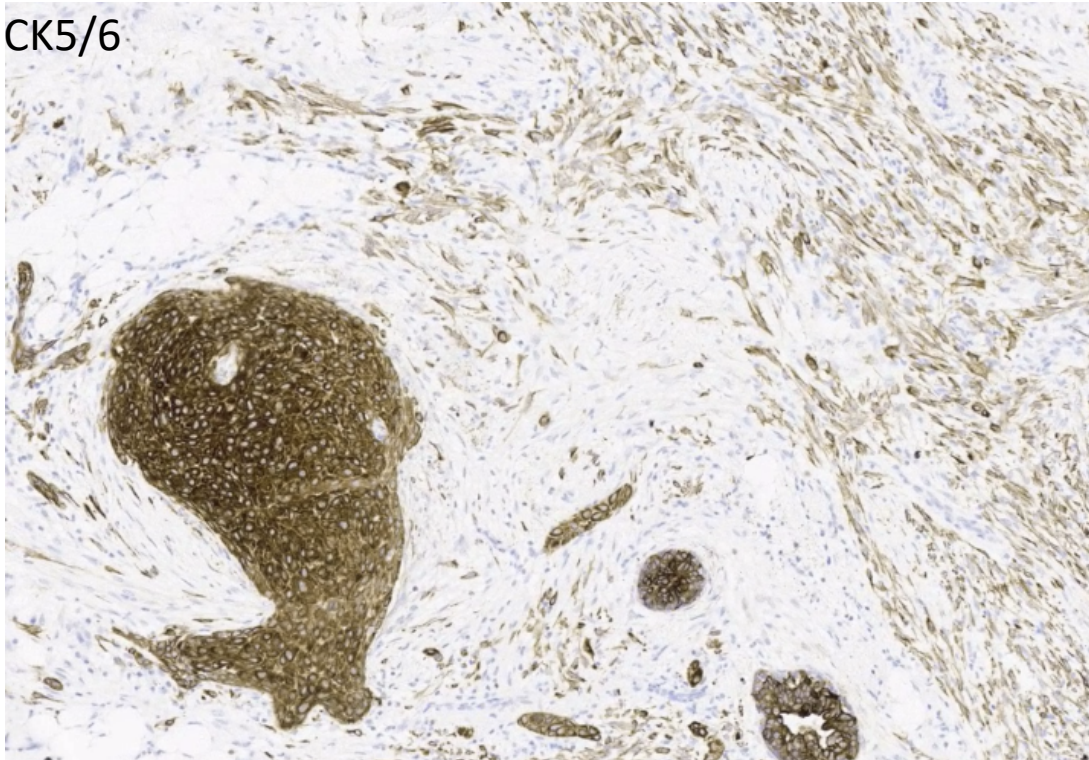




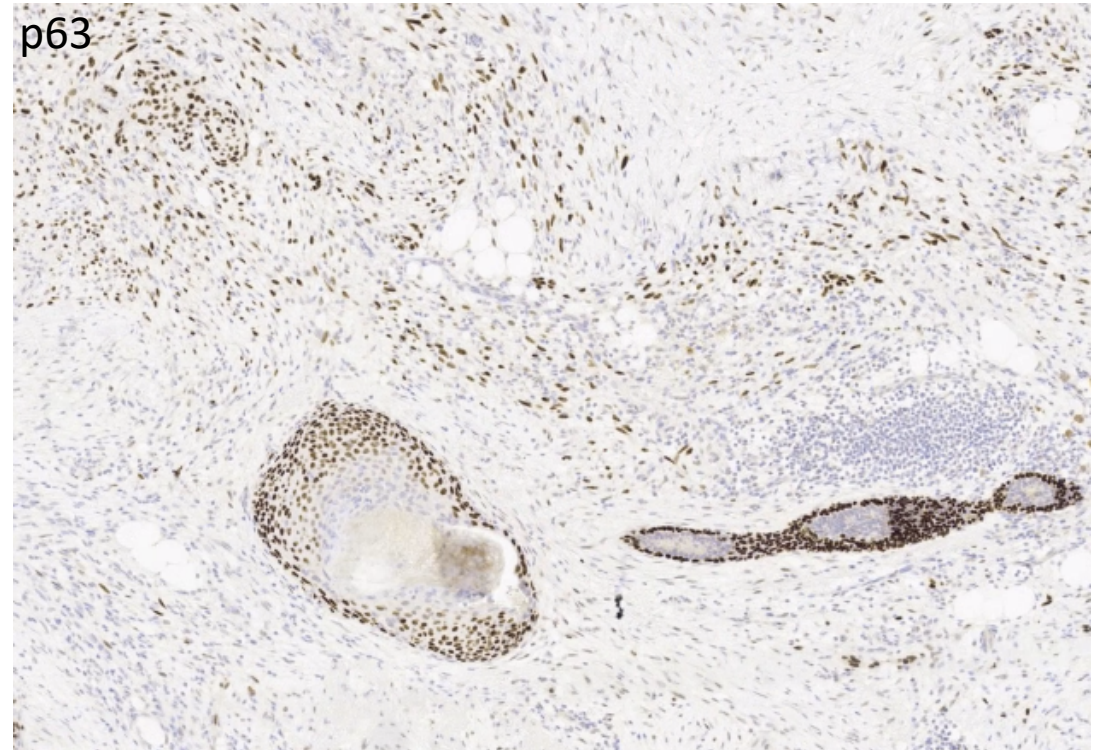
# Cas clinique

Triple  
négatif

CK5/6



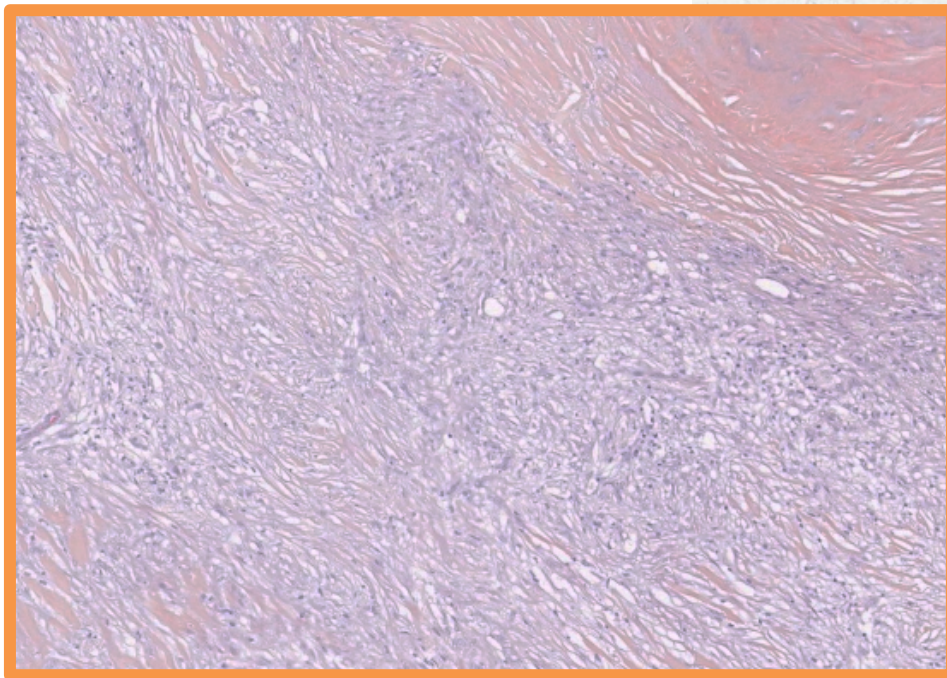
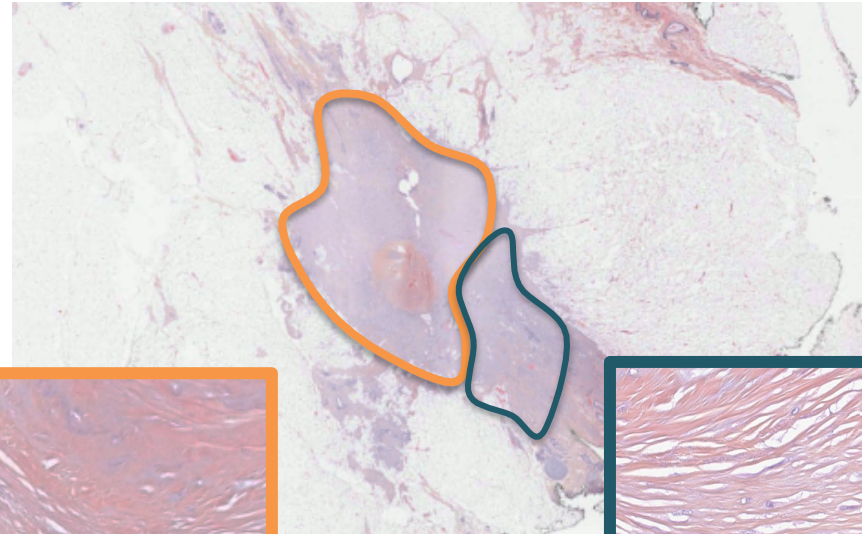
p63





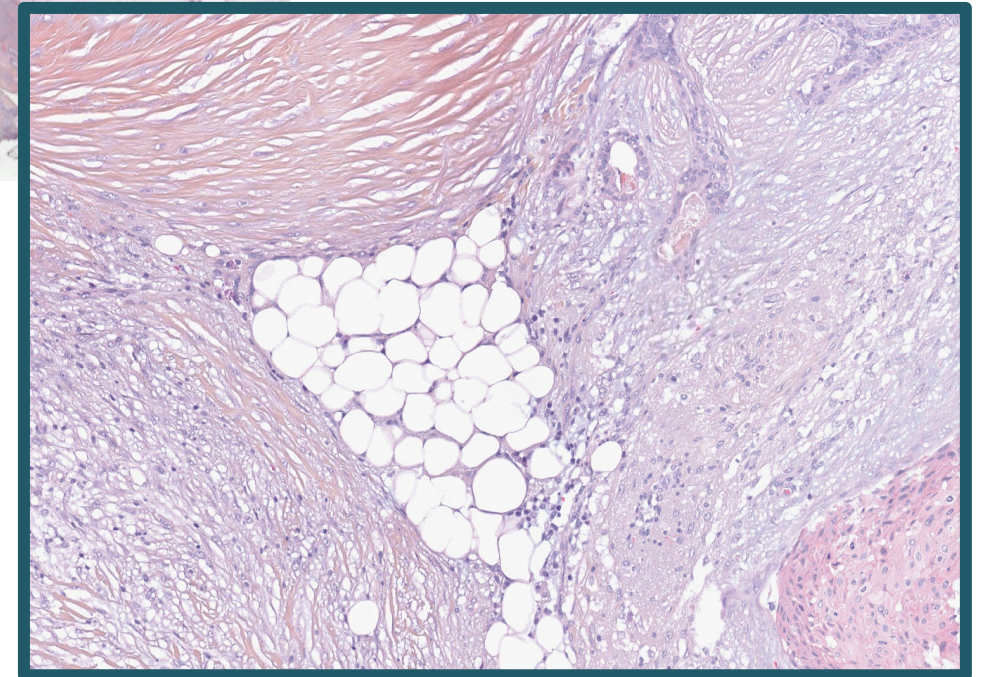
# Cas clinique

**TNBC basal-like métaplasique**  
De bas grade



**Fibromatosis-like avec contingent épithélial**

**Mixte**

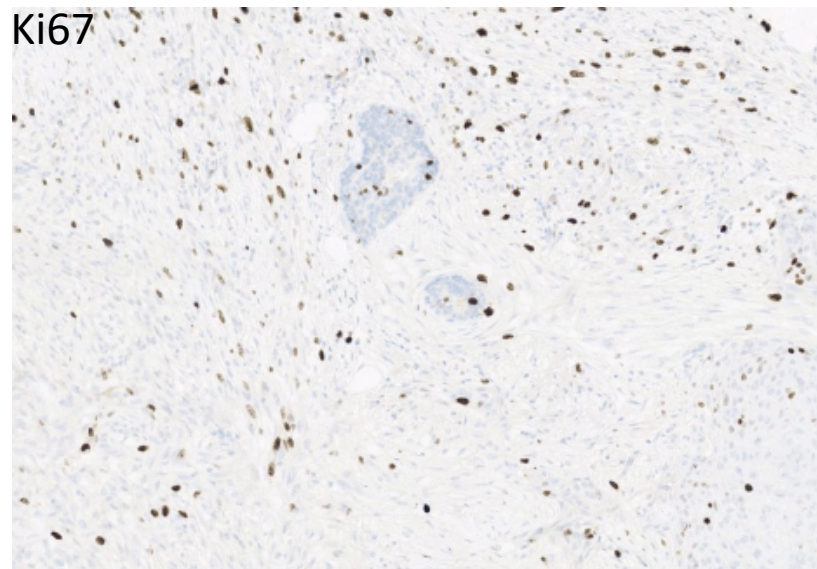
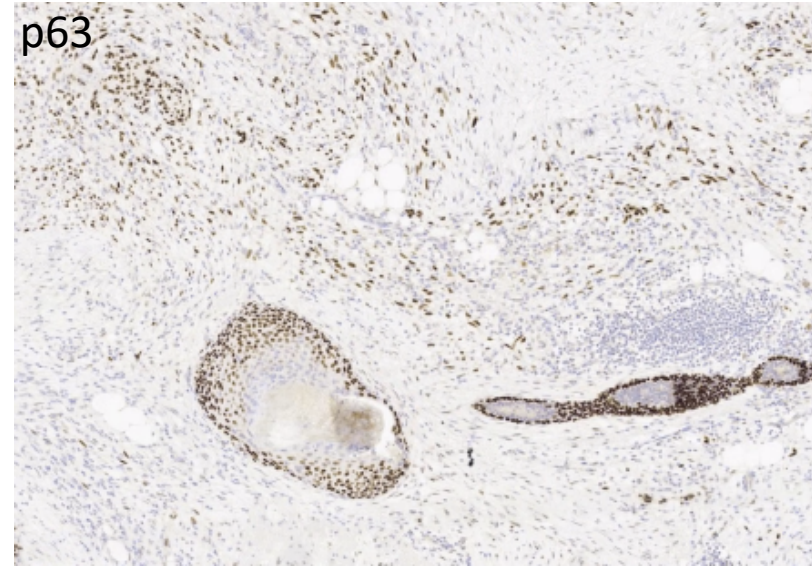
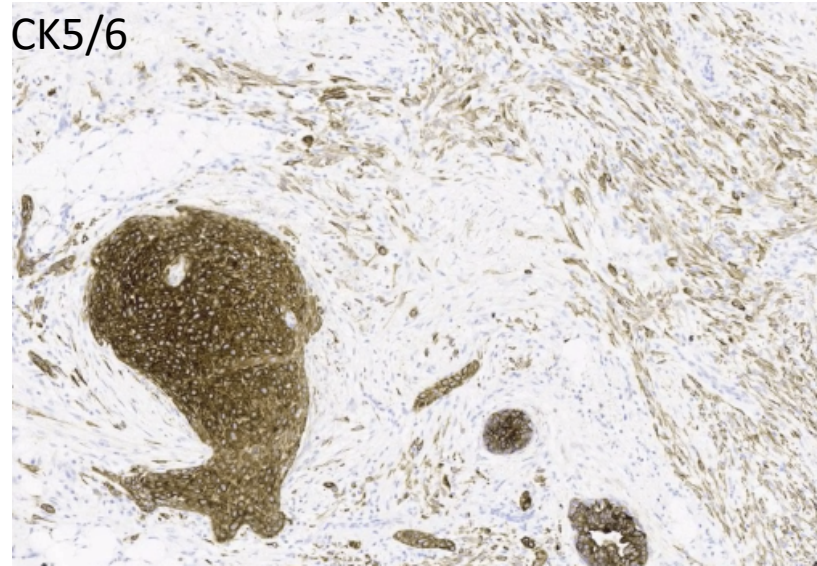


**Adénosquameux avec contingent fusiforme majoritaire**



# Cas clinique

Triple  
négatif





# Cas clinique

GENE	TRANSCRIT DE REFERENCE	VARIANT	ALTERATION PROTEIQUE	EXON	FREQ (%)
TERT	NM_198253	c.-124C>T	promoteur	promoteur	8,34

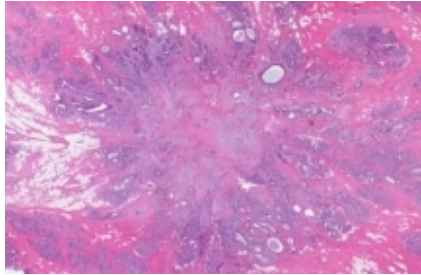
- T53 non muté : ~~TNBC métaplasique de haut grade~~
- TERT muté : Fibromatosis-like avec contingent épithélial ?

- 1 Proportion du contingent épithélial ?
- 2 Fréquence allélique faible = **8,34%** -> contingent épithélial muté ?
- 3 Mutation de TERT dans les lésions sclérosantes complexes, adénosquameux de bas grade ?



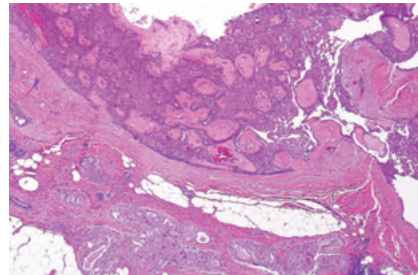
# Cas clinique

2017 – 50 gènes



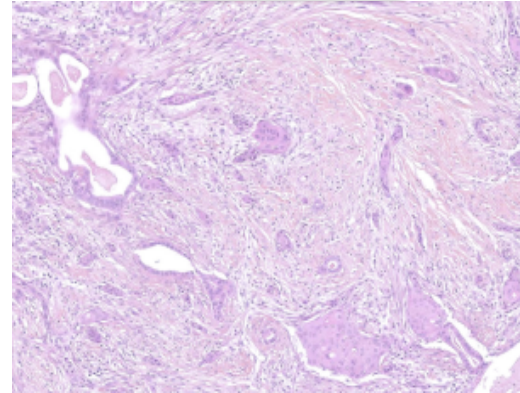
**Lésion sclérosante complexe**  
69% PIK3CA mutés

2016 – 254 gènes



**Epithélioïse infiltrante**  
77% PIK3CA mutés

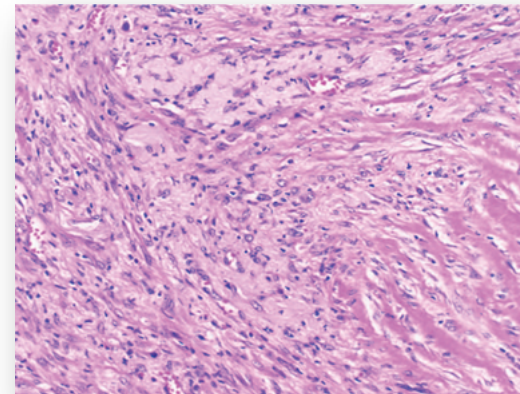
2014 – 50 gènes



**Carcinome adénosquameux de bas grade**  
52% PIK3CA mutés, TP53 non muté



**LGAS, LSC et EI  
TERT non ciblé**



**Carcinome fibromatosis-like**  
94% PIK3CA mutés, **88% TERT**, TP53 non muté



# Cas clinique

GENE	TRANSCRIT DE REFERENCE	VARIANT	ALTERATION PROTEIQUE	EXON	FREQ (%)
TERT	NM_198253	c.-124C>T	promoteur	promoteur	8,34

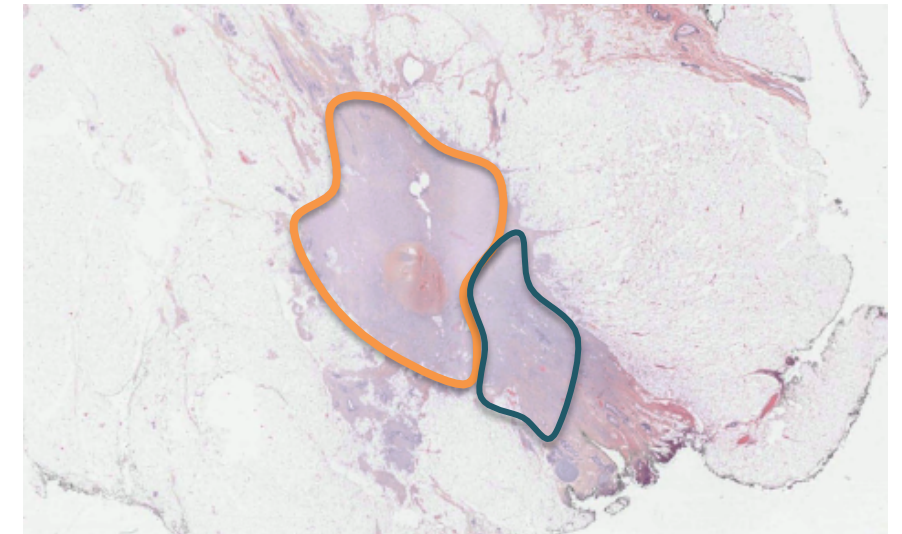
- T53 non muté : ~~TNBC métaplasique de haut grade~~
- TERT muté : Fibromatosis-like ?




- Fibromatosis-like avec éléments épithéiaux
- LGASC contingent fusiforme majoritaire
- Mixte

## Carcinome triple négatif métaplasique de bas grade

LGASC, IE, LSC (pooler) : **cibler TERT**  
LGASC, IE, LSC, FLMC : % des contingents et VAF  
Microdissection, spatiale génomique, IA

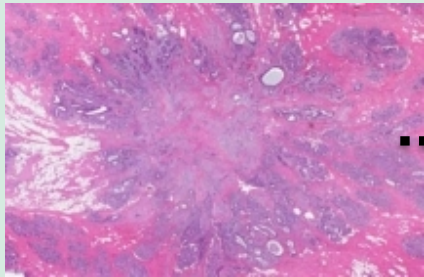


# Les carcinomes métaplasiques de bas grade

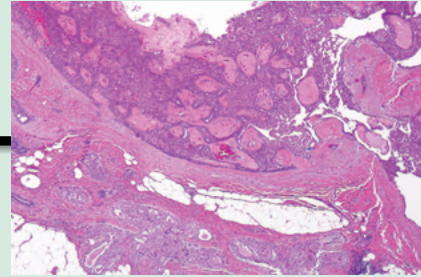
	Adénosquameux de bas grade (n = 155)	Fibromatosis-like (n = 70)
Macroscopie		
Microscopie	Mal définie ~20 mm	
	 <p style="text-align: center;"><b>Continuum / Spectre Mixte</b></p>	
	pseudoglande + malpighien + stroma à cellules fusiformes	Cellules fusiformes en faisceaux entrelacés +/- hyalinisés <b>Différenciation malpighienne ou glandulaire &lt; 5%</b>
Immunohistochimie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Triple négatif, Basal-like (CK5/6), Ki67 faible</li> <li>- Cellules fusiformes : cytokératine, P63 positive</li> <li>- Perte de l'E-Cadhérine (Claudin-Low) : transition épithéliomésenchymateuse</li> </ul>	
Moléculaire	<b>PIK3CA</b> muté, <b>TERT ?</b> TP53 non muté	<b>TERT</b> promoteur et <b>PIK3CA</b> mutés Faible instabilité génomique, TP53 non muté
Pronostic	<b>Excellent (Chirurgie +/-GS et radiothérapie)</b>	
Différentiel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénome synringomateux du mamelon (localisation)</li> <li>- Carcinome adénosquameux de haut grade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibromatose de type desmoïde (béta-caténine)</li> <li>- Carcinome métaplasique à cellules fusiformes</li> </ul>

Merci !

EVITER LE SURTRAITEMENT



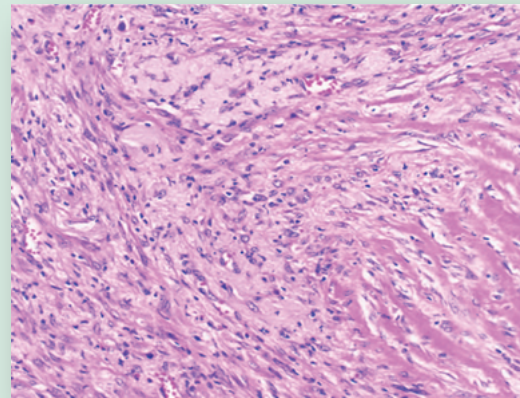
**Lésion sclérosante complexe**  
69% PIK3CA mutés



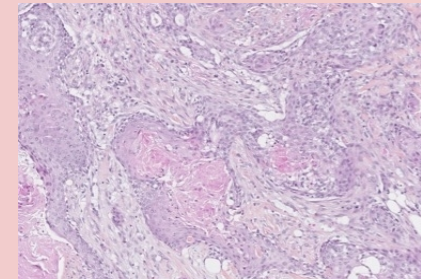
**Epithéliose infiltrante**  
77% PIK3CA mutés



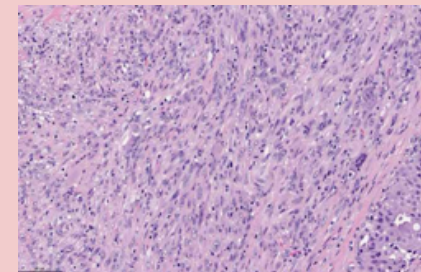
**Carcinome adénoquameux de bas grade**  
52% PIK3CA mutés, TP53 non muté



**Carcinome fibromatosis-like**  
94% PIK3CA mutés, 88% TERT, TP53 non muté



**Carcinome adénoquameux de haut grade**  
Atypies, mitoses, TP53 muté



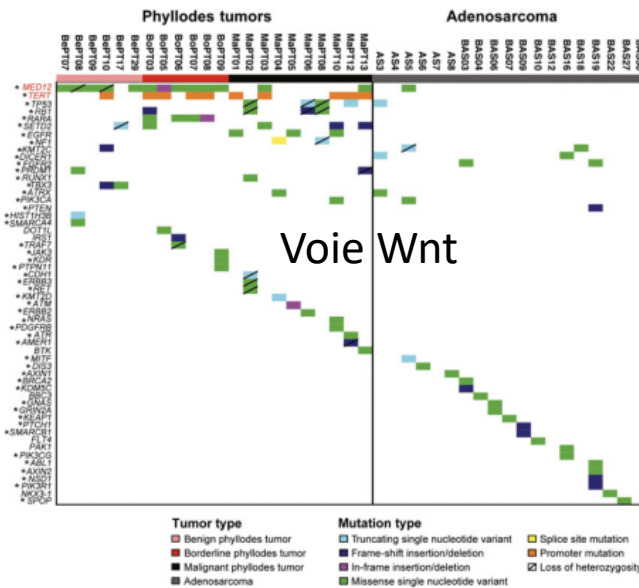
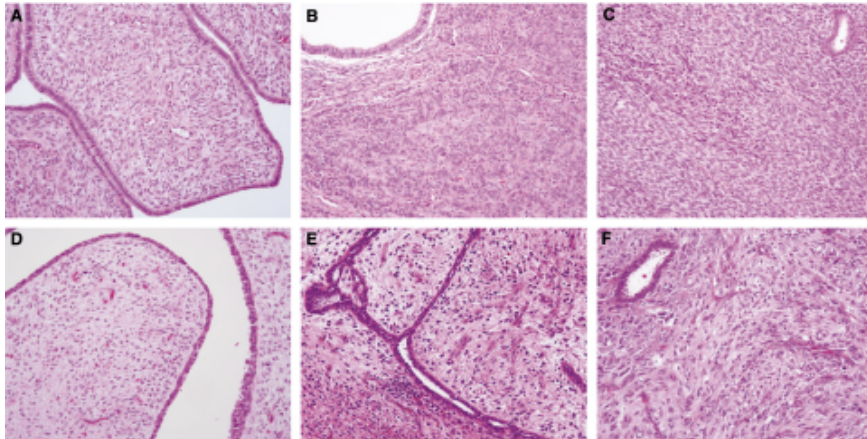
**Carcinome à cellules fusiformes de haut grade**  
Atypies, mitoses, TERT muté, TMB élevé



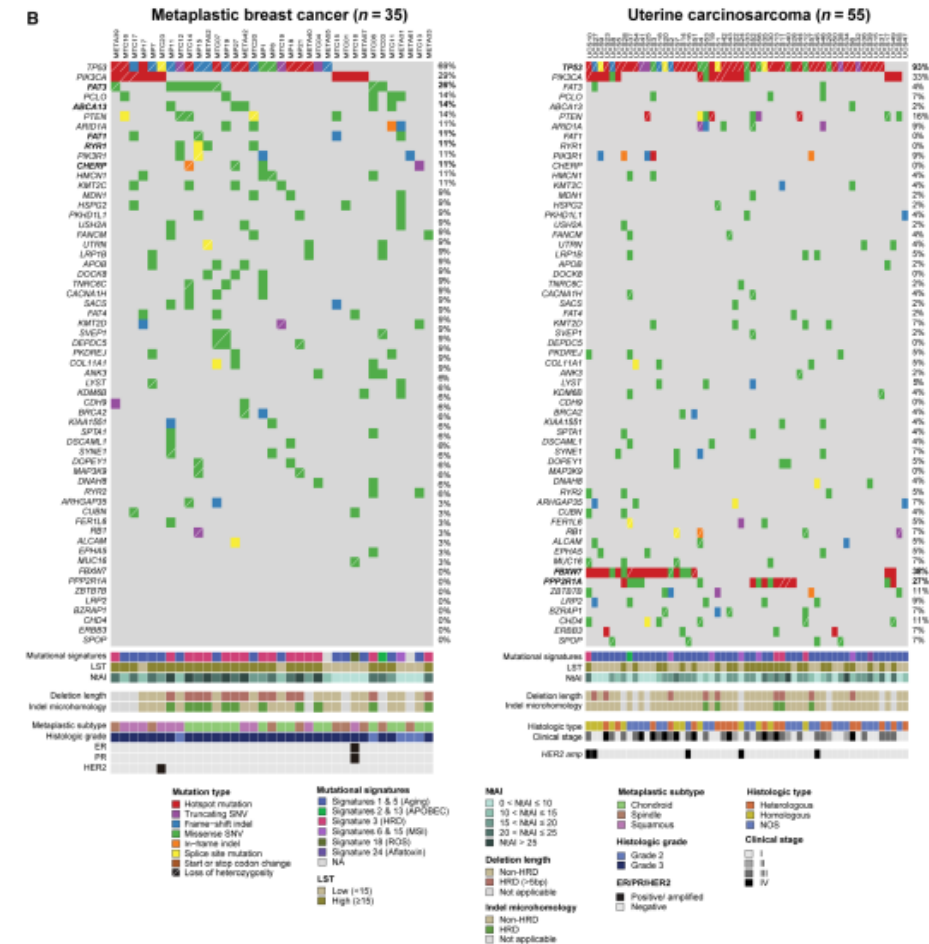
# Sein VS Gynéco

Adénosarcomes

Tumeurs phyllodes

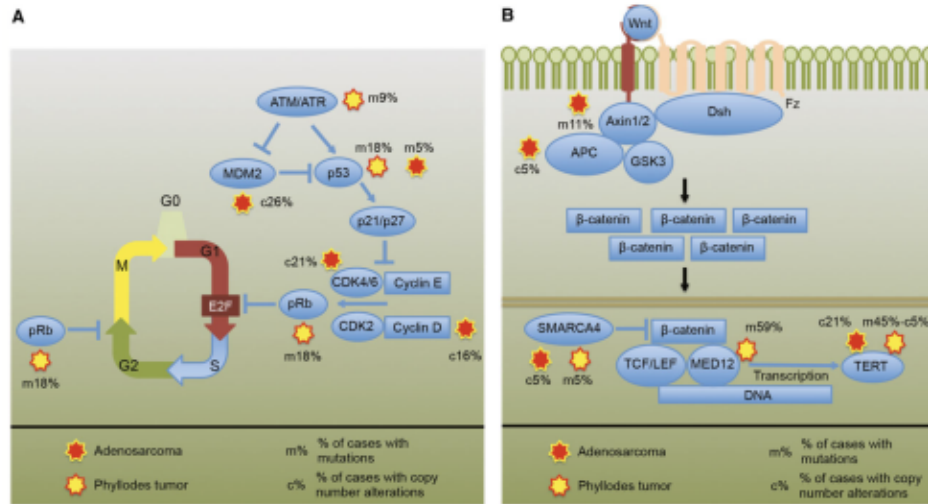


## Voies P53, PIK3/AKT/mTOR et Wnt

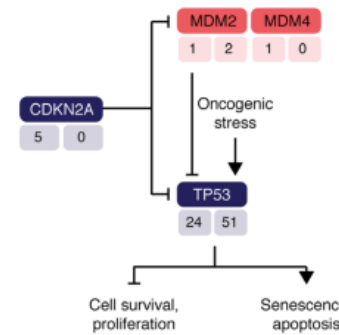


The genetic landscape of metaplastic breast cancers and uterine carcinosarcomas  
*Reis-Filho et al Molecular Oncology*

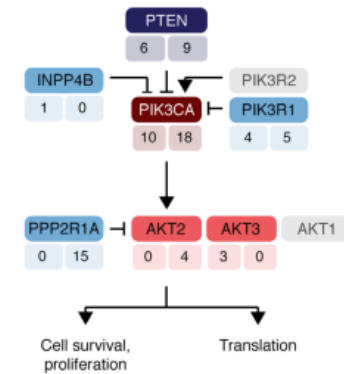
# Sein VS Gynéco



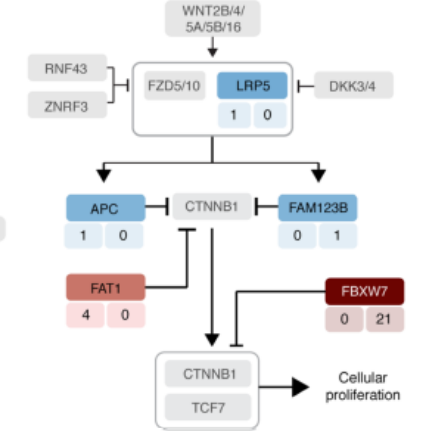
**A p53 signaling pathway**



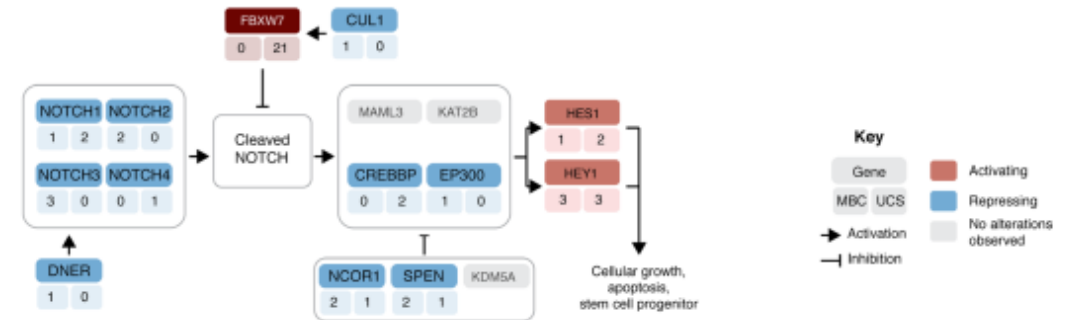
**B PI3K/AKT/mTOR pathway**



**C Wnt pathway**



**D Notch pathway**



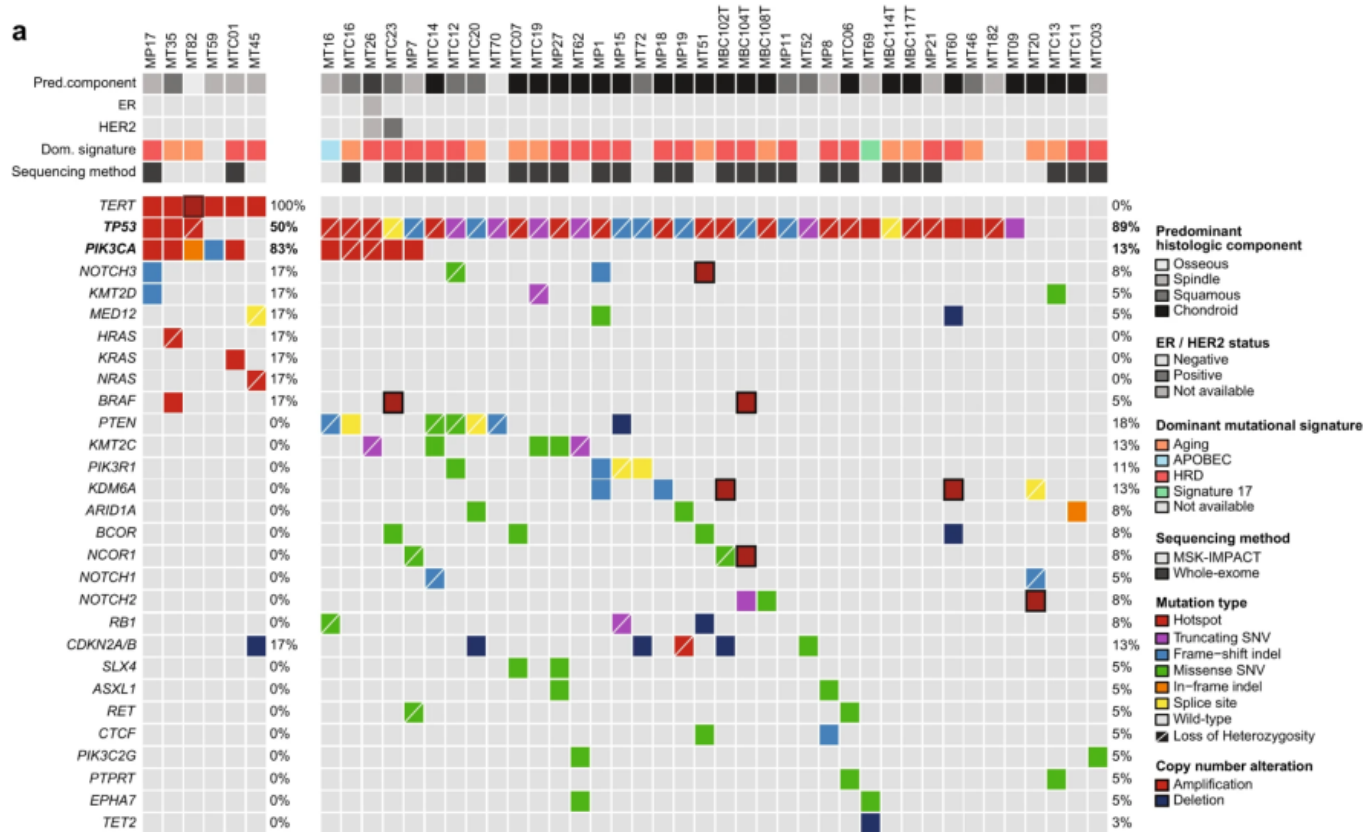
**Key**

Gene      ■ Activating  
 MBC UCS      ■ Repressing  
 → Activation  
 ← Inhibition  
  No alterations observed

Genetic analysis of uterine adenocarcinomas and phyllodes tumors of the breast  
 Reis-Filho et al Molecular Oncology

The genetic landscape of metaplastic breast cancers and uterine carcinosarcomas  
 Reis-Filho et al Molecular Oncology

# Mutations de TERT et carcinomes métaplasiques



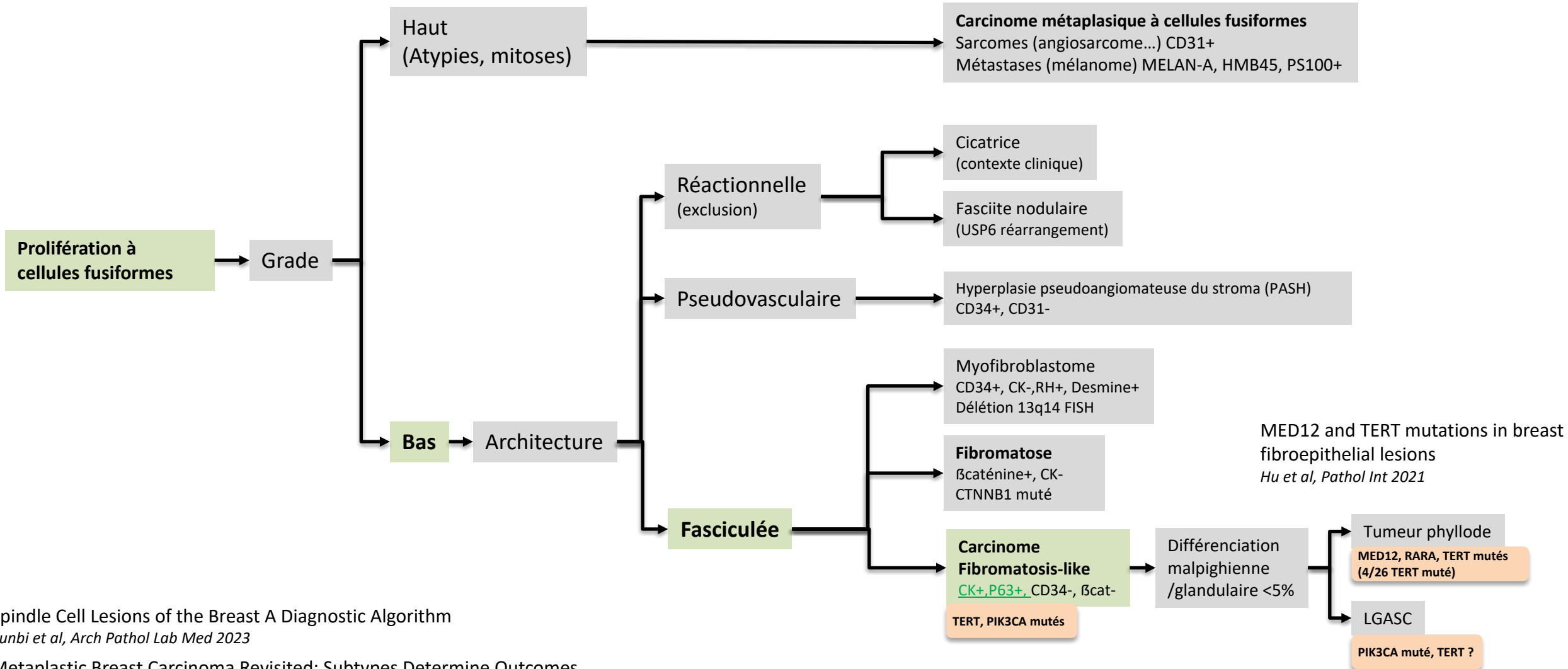
		<i>TERT</i> promoter	
<i>MED12</i> exon 2		Mutation	Wild
Primary	Mutation	10	9
	Wild	4	3
Recurrent	Mutation	11	6
	Wild	4	5

MED12 and TERT mutations in primary and recurrent breast fibroepithelial lesions  
*Hu et al, Pathol Int 2021*

***TERT* promoter hotspot mutations and gene amplification in metaplastic breast cancer**  
 Reis Filho et al npg breast cancer 2021



# Différentiels : Lésions à cellules fusiformes

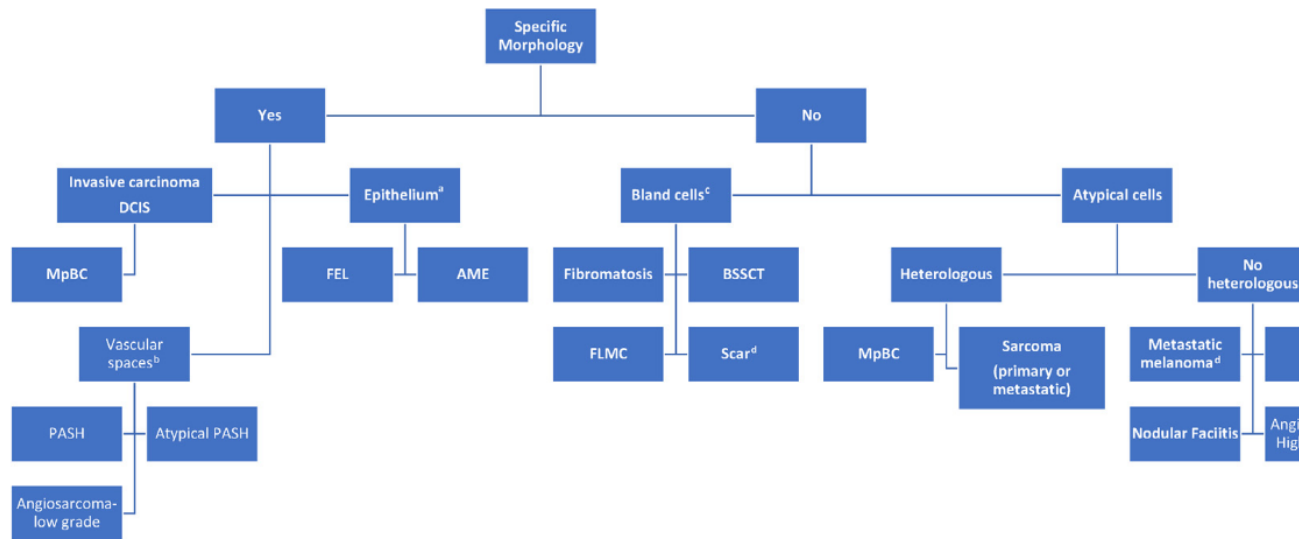


Spindle Cell Lesions of the Breast A Diagnostic Algorithm  
Yunbi et al, Arch Pathol Lab Med 2023

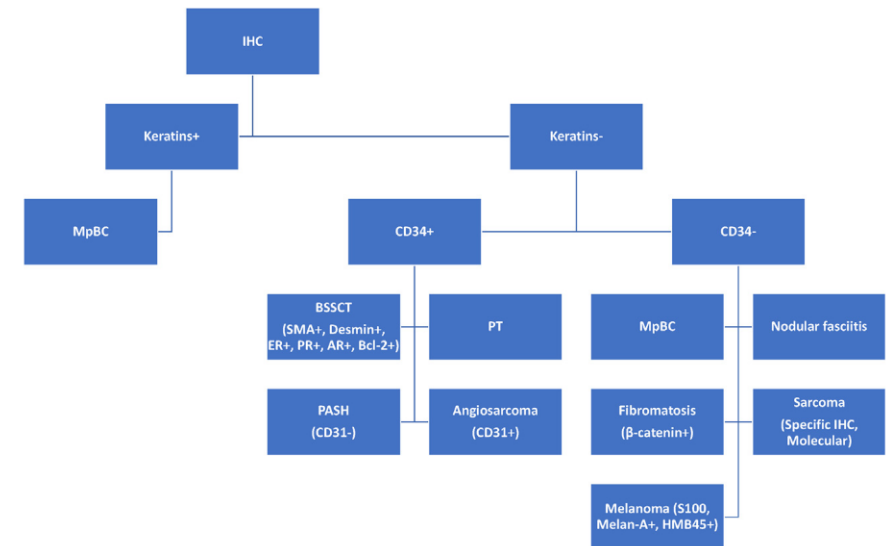
Metaplastic Breast Carcinoma Revisited; Subtypes Determine Outcomes  
Thaer Khoury, Comprehensive Pathologic, Clinical, and Molecular Review 2023

MED12 and TERT mutations in breast fibroepithelial lesions  
Hu et al, Pathol Int 2021

# Différentiels : Lésions à cellules fusiformes



## metaplastic Carcinoma revisited



Metaplastic Breast Carcinoma Revisited; Subtypes Determine Outcomes  
 Comprehensive Pathologic, Clinical, and Molecular Review  
 Thaer Khoury