

Etude Anatomoclinique et épidémiologique

Série de 362 cas

OGAB AMINE ¹, BENAIDJA ABD EL KADER ¹, AYAD BELARBI ²

¹ Service d'anatomie cytologie pathologiques de l'établissement public hospitalier deLaghouat et Département de Médecine, Université Ammar Telidji Laghouat

² Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques CHU DOUERA

Résumé : Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et représente la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Une classification moléculaire de ce cancer a été établie par Sorlie et Perou (2001) puis récemment par la conférence de Consensus de Saint Gallen dans sa version publiée en 2011 qui ont mieux caractériser ce néoplasie. Ils ont défini 5 sous types de pronostic et de réponse thérapeutique différents : luminal A, luminal B, normal, Her-2, et basal. La classification moléculaire du cancer du sein va permettre d'entrevoir une nouvelle ère dans la prise en charge des cancers du sein, avec une approche plus individualisée, patiente par patiente. Nous avons mené une étude rétrospective descriptive étalée sur une période allant du 01 Janvier 2016 au 30 JUIN 2017 (362 cas) au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU DOUERA -Alger-. Le but est de classer le cancer du sein selon le profil d'expression de différents marqueurs immunohistochimiques des cellules tumorales et de les corrélér avec les données cliniques et ultérieurement évolutives. Les protéines étudiées sont : les récepteurs aux œstrogènes et aux Progestatifs, Her2, le Ki 67. Parmi les 362 tumeurs analysées, 56 (15,5%) étaient classées de type luminal A, 182 (50,3%) de type luminal B Her2 -, 18 (5%) de type luminal B Her2+ 19(5,2 %) de type Her-2, et 87(24%) de type basal. Dans notre série d'étude, l'âge moyen au moment du diagnostic de 362 cas était de 49 ans. Comme dans la littérature, le phénotype luminal (RH+, Her2-) occupe dans notre série le premier rang en termes de fréquence avec un pourcentage de 50,3 % pour le sous type luminal B et 15,5% pour le sous type luminal A. Conformément à ces données, la majorité des carcinomes de ce type était de type infiltrant NOS.

Cette étude a confirmé le caractère agressif des tumeurs basales et Her-2 en comparaison avec les tumeurs lumbinales, qui se distinguent par des caractères morphologiques et cliniques de mauvais pronostic.

Mots clés : Classification moléculaire. Luminal A. Luminal B. Her-2. Basal. Les récepteurs aux œstrogènes (RO). Les récepteurs à la progestérone (RP). Ki67.

Introduction

Dans le monde, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme [1,2], il l'est aussi en Algérie [5] ; son apparition est multifactorielle. Il constitue une cause importante de mortalité de cancer chez la femme d'où la nécessité de bien connaître cette maladie pour mettre en place un traitement adapté.

La prise en charge du cancer du sein tient compte des données cliniques et anatomopathologiques. Ces données ne permettent pas de définir précisément le pronostic individuel de chaque patiente et entraînent un surtraitement adjuvant d'un grand nombre d'entre elles. En raison de cette vaste hétérogénéité clinique, morphologique et moléculaire ainsi qu'au niveau de la réponse aux traitements, le développement des molécules biologiques a permis de mieux identifier les cancers pour lesquels un traitement par chimiothérapie pourrait être évité [3]. A partir de l'année 2000, les études fondatrices du profil génétique lancées par les travaux pionniers de Sorlie et Pérou ont stipulé que l'hétérogénéité clinique et morphologique des cancers du sein seraient associés à une hétérogénéité moléculaire se situant au niveau transcriptionnel [1]. L'analyse du profil d'expression génique du cancer du sein a permis de reclasser le cancer du sein en 5 sous types moléculaires : luminal A, luminal B, HER2, triple négatif (TN), type normal[3]. En effet, l'un des marqueurs pronostiques le plus important dans le cancer du sein, en particulier le cancer du sein TN, est l'absence totale des récepteurs RO, RP, HER2, qui est associée à un mauvais pronostic.

Objectifs

Le but de notre travail rétrospectif 2016 – 2017 (362 cas), est de classer le cancer du sein selon le profil d'expression de différents marqueurs immunohistochimiques des cellules tumorales et de les corrélés avec les données cliniques et ultérieurement évolutives.

Les protéines étudiées sont : les récepteurs aux œstrogènes et aux Progestatifs, Her2, le Ki 67.

Matériels et méthodes

C'est une étude rétrospective menée dans le service d'Anatomie pathologique du CHU de DOUERA.

Pour réaliser ce travail, nous avons recueillis les cas des cancers du sein diagnostiqués au service d'Anatomopathologie entre 01 Janvier 2016 et 30 JUIN 2017.

Les différentes données épidémiologiques et cliniques ont été recueillies au niveau du même service à partir des dossiers des malades et les registres de service et ont été notés sur des fiches d'exploitation.

Résultats

I- Caractéristiques générales de la population :

Notre étude rétrospective a porté sur 362 cas consécutifs de cancer du sein.

La répartition a été effectuée en fonction de plusieurs paramètres notamment le sexe, l'âge, la taille de la tumeur, le type histologique, le grade et le stade TNM (taille et l'envahissement ganglionnaire).

Sexe

Notre population est 99% féminine. (357 femmes vs 5 hommes). (Figure 1).

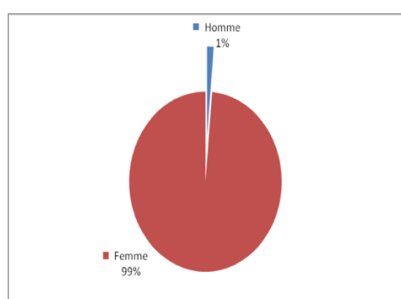


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

Age

L'âge moyen était de 49 ans avec une médiane de 46 ans et des extrêmes de 26 à 92 ans. La distribution de la population en fonction de l'âge est représentée dans la figure 2

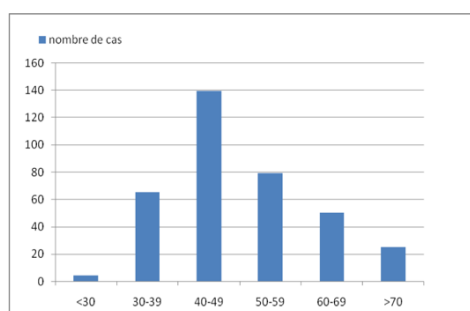


Figure 2 : répartition des malades selon les tranches d'âge

Le type histologique

Sur le plan histologique, le carcinome infiltrant NOS était prédominant représentant 80 % des cas, suivis par le carcinome lobulaire infiltrant qui représentait 10 % des cas. Le carcinome tubuleux était présent dans 2 % des cas et le carcinome micro-papillaire infiltrant dans 2 % des cas. Le reste des tumeurs était représenté par des cas rares : Carcinome métaplasique 1%. Carcinome apocrine 1% Carcinome mucineux 1%. Carcinome médullaire, carcinome papillaire, carcinome papillaire solide, carcinome cribriforme et carcinome neuroendocrine avec 0,2% pour chaque type. (Figure 3).

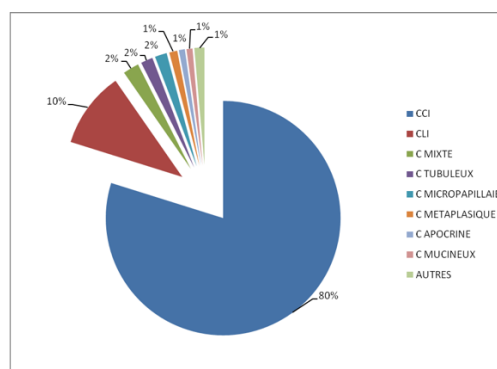


Figure 3 : répartition selon le type histologique

Le profil d'expression des récepteurs hormonaux et de l'Her2

Les récepteurs oestrogéniques présentent un marquage nucléaire de plus de 10 % des cellules tumorales dans 67 % des cas contre 57 % pour les récepteurs progestatifs. (Figure 4).

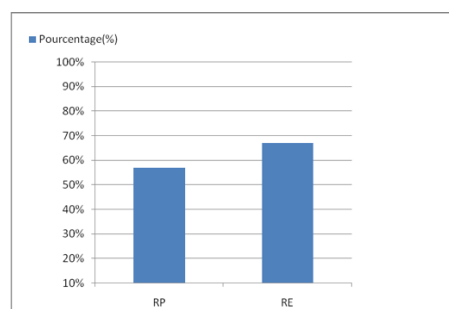


Figure 4 : profil d'expression des récepteurs hormonaux

En ce qui concerne l'Her2 :

Score Her2	Pourcentage	effectif
0+	79.90%	289
1+	7.70%	28
2+	2.20%	8
3+	10.20%	37

Tableau 1 : répartition selon les résultats du test Her2

II- Classification moléculaire du cancer du sein :

Des 362 tumeurs analysées, 56 (15.5%) étaient classées de type luminal A, 182 (50,3%) de type luminal B Her2, 18(5%) de type luminal B Her-2+, et 19(5,2%) de type Her-2, 87(24%) de type basal. (**Figure 5**).

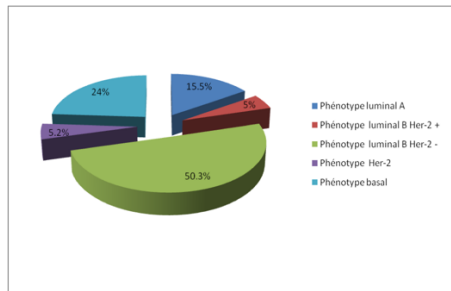


Figure 5 : répartition selon la classification moléculaire

II.1- Selon l'âge

Les sous types moléculaires du sein présentaient une différence selon l'âge du diagnostic. Les patientes du phénotype luminal B Her2 + étaient les plus jeunes avec une moyenne d'âge de 46,5 ans, en comparaison avec les patientes du phénotype luminal A qui avaient un âge moyen de 48.2 ans.

Tableau 2 : l'âge moyen des différents sous types moléculaires des cancers du sein

Sous type (Effectif)	luminal A (n=56)	luminal B Her2- (n=182)	luminal B Her2+ (n=18)	Her-2 (n=19)	Basal (n=87)
Age moyen (An)	48.2	48.6	46.5	51.6	49.2

II.2- selon le type histologique

Tableau 3 : répartition des différents sous types moléculaires selon le type histologique

Sous type (Effectif)	luminal A (n=56)	luminal B Her2- (n=182)	luminal B Her2+ (n=18)	Her-2 (n=19)	Basal (n=87)
Type histologique %					
CI Nos	62.5	78.9	89	94.7	84
CLI	19.6	11.6	5.5	0	6.8
Autres	17.9	9.5	5.5	5.3	9.

II.3- Selon le grading SBR

Tableau 4 : répartition des différents sous types moléculaires selon le grade SBR

Sous type (Effectif)	luminal A (n=56)	luminal B Her2- (n=182)	luminal B Her2+ (n=18)	Her-2 (n=19)	Basal (n=87)
Grade SBR %					
I	23.2	2.8	0	0	1.1
II	64.2	58.3	61.1	55.7	31
III	12.6	38.9	38.9	44.3	67.9
TOTAL	100	100	100	100	100

II.4- Selon la présence d'emboles vasculaires

On n'a pas noté de différence significative entre les différents sous types moléculaires en ce qui concerne la présence d'emboles vasculaires (p=0,30).

Tableau 5 : répartition des différents sous types moléculaires selon la présence d'emboles vasculaires

Sous type (Effectif)	luminal A (n=56)	luminal B Her2- (n=182)	luminal B Her2+ (n=18)	Her-2 (n=19)	Basal (n=87)
Emboles %					
Présence	28	48.3	44.5	55.7	43.7
Absence	72	51.7	55.5	44.3	56.3
TOTAL	100	100	100	100	100

II.5-Selon l'envahissement ganglionnaire

On a noté une différence significative entre les sous types moléculaires selon l'envahissement ganglionnaire (p<0,05).

Parmi les tumeurs de phénotype Her-2 ; (80%) étaient associées à un envahissement ganglionnaire, suivies par les tumeurs de phénotype basal (51,3%), les tumeurs de phénotype luminal B (60.4%), et enfin les tumeurs de phénotype luminal A qui ne présentaient que (42.1%) des cas avec envahissement ganglionnaire.

Discussion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et représente la deuxième cause de décès dans le monde. Une classification moléculaire de ce cancer a été établie par Sorlie et Perou (2001) puis récemment par la conférence de Consensus de Saint Gallen dans sa version publiée en 2011 qui ont mieux caractériser cette néoplasie. Ils ont défini 5 sous types de pronostic et de réponse thérapeutique différents : luminal A, luminal B, normal, Her-2, et basal.

Parmi les 362 tumeurs analysées, 56 (15,5%) entaient classées de type luminal A, 182 (50,3%) de type luminal B Her2 -, 18 (5%) de type luminal B Her2+ 19(5,2 %) de type Her-2, et 87(24%) de type basal.

Dans notre série d'étude, l'âge moyen au moment du diagnostic de 362 cas était de 49 ans, ce qui correspond à l'âge au diagnostic des différents registres algériens. Cet âge est précoce par rapport à celui des pays occidentaux.

Comme dans la littérature, le phénotype luminal (RH+, Her2-) occupe dans notre série le premier rang en termes de fréquence avec un pourcentage de 50,3 % pour le sous type luminal B et 15,5% pour le sous type luminal A.

Conformément à ces données, la majorité des carcinomes de ce type était de type infiltrant NOS.

Certains types histologiques appartenant au groupe luminal ont été retrouvés tels que les carcinomes lobulaires, mucineux et tubuleux.

Le phénotype luminal A était corrélé à un bas grade histologique avec une forte association avec une composante in situ et une prédominance des carcinomes infiltrants NOS.

Le phénotype luminal B Her2 - est caractérisé par un grade histologique plus élevé avec une taille tumorale significativement plus élevée que le type

précédent.

Nos résultats montrent que ces carcinomes mammaires de phénotype luminal présentait des métastases ganglionnaires axillaires. Soulignant ainsi un caractère significativement plus lymphophile comparativement aux différentes séries (série française Real et al 2011).

Le phénotype luminal B Her2 + se trouve en dernière position après le phénotype Her2 + avec un pourcentage 5% contrairement aux données de la littérature (2^{ème} position). Il est caractérisé par un grade histologique plus élevé avec une taille tumorale significativement plus élevée que le type précédent.

Dans notre série le phénotype Her-2 occupe la dernière position en termes de fréquence avec un pourcentage de 5,2 % de l'ensemble des tumeurs mammaires. Ce résultat concorde avec la plupart des séries de la littérature où elle occupe le dernier rang après les sous-groupes luminaux et le groupe triple négatifs. Contrairement à la plupart des données de la littérature, la majorité des tumeurs appartenant à cette classe moléculaire correspondait à des patientes relativement jeunes avec un âge médian au diagnostic de 51,6 ans. Nos résultats montrent que ces carcinomes mammaires de phénotype Her2 présentait des métastases ganglionnaires axillaires, montrant comme de nombreux auteurs un caractère plus lymphophile (80%). La majorité était des carcinomes infiltrants NOS (97,4%).

87 tumeurs de phénotype basal (triple négative) ont été retrouvées dans notre série, soit un pourcentage de (24%). Alors que dans le reste du monde elle est représentée par une proportion allant de 12 à 17% de l'ensemble des cancers du sein (Bekkouch et al., 2013). L'analyse du paramètre âge a montré que les tumeurs triples négatives (TN) sont fréquentes chez les femmes de moins de 50 ans, en moyenne 49,2 ans. Ces résultats sont

concordants avec ceux de Tan et al. (2014). Pour le type histologique notre étude a montré que les tumeurs TN sont caractérisées par la prédominance des carcinomes infiltrants NOS (84%), ce qui est retrouvé dans les données de la littérature (Mathieu MC., 2007).

Dans notre série, les TN sont à majorité des tumeurs de grande taille T2 / T 3, supérieur à 2 cm avec un moyen de 4,3 cm le plus élevé par rapport aux autres sous types. Mais nos résultats ne rejoignent pas les travaux de Bekkouche et al, 2013.

51,3% des tumeurs TN présentent un envahissement ganglionnaire d'où le pronostic sombre. En effet, ces résultats sont en accord avec ceux de Dent et al. (2009) qui soulignent le caractère péjoratif des TN avec évolution défavorable et selon Fitzgibbons et al. (1999), l'envahissement ganglionnaire constitue le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patients

En conclusion, cette étude a confirmé le caractère agressif des tumeurs basales et Her-2 en comparaison avec les tumeurs lumorales, qui se distinguent par des caractères morphologiques et cliniques de mauvais pronostic.

Conclusion

Le cancer du sein est une maladie hétérogène. Cette hétérogénéité se retrouve aussi bien au niveau histologique que phénotypique et moléculaire.

La classification moléculaire du cancer du sein va permettre d'entrevoir une nouvelle ère dans la prise en charge des cancers du sein, avec une approche plus individualisée, patiente par patiente. Des études multicentriques sont en cours pour valider le profil génomique comme facteur prédictif d'évolution et de réponse thérapeutique avec l'avènement du test

diagnostic MammaPrint qui a été approuvé pour une utilisation clinique en 2007(AgenciaTM).

Les cancers du sein peuvent ainsi être classés en différentes classes, luminal, basal, et HER2, avec des différences dans les aspects cliniques, morphologiques. Ceci nous aidera à choisir des traitements "à la carte", potentiellement plus efficaces et moins toxiques.

A travers les résultats de notre étude, il serait pertinent de proposer dans un premier temps une étude multicentrique prospective incluant les différents intervenants dans la prise en charge du cancer du sein, afin de déterminer le profil moléculaire de notre population et son impact thérapeutique et d'évaluer leur impact au long terme sur le pronostic de nos patientes.

Le succès de ces études dépendra de collaborations étroites entre chercheurs de différentes disciplines (gynécologues, anatomo-pathologistes, oncologues et épidémiologistes...) et de la qualité du suivi des patientes sans lequel toutes ces études seraient peu contributives à la compréhension de cette pathologie et à la prise en charge des malades dans notre contexte.

Références Bibliographiques

- [1] Tavassoli F.A. Correlation between gene expression profiling-based molecular and morphologic classification of breast cancer. *Int J Surg Pathol* 2010;18:167S-169S.
- [2] WHO Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2012.
- [3] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2010 (345-50).
- [4] EPU sein. Casablanca Maroc 2011.
- [5] Ben Ahmed et al. Cancer du sein de la

femme de moins de 35ans e chimiothérapie postoperoaire immediate. Presentation au 25e forum de cancérologie. Palais des congres. Paris 21-23 juin 2009.

[6] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492-2502.

[7] Goran Jonsson, Johan Staaf. Genomicsubtypes of breast cancer identified by array-comparative genomichybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Research* 2010, 12:R42

[8] M. A. Munirah, M. A. Siti-Aishah. Identification of differentsubtypes of breast cancerusing tissue microarray. *Rom J MorpholEmbryol* 2011, 52(2):669–677

[9]Chukwuemeka U. Ihemelandu, LaSalle D. Leffall. MolecularBreast Cancer Subtypes in Premenopausal and PostmenopausalAfrican-American Women: AgeSpecific Prevalence and Survival. *Journal of SurgicalResearch*. 2007;143, 109–118

[10]Yinghao Su, Ying Zhen2, Wei Zheng, Kai Gu. Distinct distribution and prognostic significance of molecularsubtypes of breast cancer in Chinese women: a populationbased cohortstudy. *BMC Cancer* 2011, 11:292.

[11]Dabakuyo TS, et al. Population-basedstudy of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognosticfactors and relative survival. *Ann Oncol*. 2008 ;19(2):276-83.

[12] Albert JM et al. Estrogen-progesteronereceptornegativity and her2 positivity predictlocoregionalrecurrence in patientswith T1a, bN0 breast cancer. *Int J Radiot oncolbiophys* 2010;77 :1296-302.

[13] Wang SL et al. triplenegativr or her2

ositivestatuspredictshighr rates of locoregionakrecurrence in node positive breast cancer patients aftermastectomy. *Int J Radiot phys*. 2010;80:1095-101.

[14]Lowary AJ, Kell MR et al.

Locoregionalrecurrenceafterbreast cancer urgency: a systematicreview by receeptophenotype. *Breqstqcncerrestreat* 2011; 133:831-72.

[15] Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S, et al. The associationbetweenbiologicalsubtype and locoregionalrecurrence in newly diagnosedbreast cancer. *Breast Cancer ResTreat* 2010;124:187–94.

[16] Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, KenneckeH. Breast cancersubtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*2010;28:1684– 91.

[17] Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and deathafterbreast-conservingtherapy inearly-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *JClinOncol* 2009;27:4701–8.

[18] Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D. Prognostic value of breast cancer subtypeson breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse ratesin conservativelymanagedearly-stage breast cancer: aretrospectiveclinicalstudy. *Eur J SurgOncol* 2011;37:876–82.

[19] Selz et al. Valeur pronostique des sous types moléculaires et du ki67 pour le cancer du sein indemnes d'envahissement ganglionnaire après mastectomie : expérience de l'institut Curie et revue de la littérature. *cancer/ radiothérapie* 18 (2014) 35-46.