

# Évolution de la classification des cancers du sein

Frédérique Penault-Llorca

Département de Pathologie et de Biopathologie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, BP 392,  
63011 Clermont-Ferrand Cedex, France

Auteur correspondant : Frédérique Penault-Llorca, [frederique.penault-llorca@cjp.fr](mailto:frederique.penault-llorca@cjp.fr)

Reçu le 28 mai 2014

**Résumé** – La démarche diagnostique du cancer du sein a considérablement évolué durant les trente dernières années. Aux données morphologiques macro- et microscopiques classiques et indispensables, se sont ajoutés l'immunocytochimie, qui peut détecter des cibles thérapeutiques telles que les récepteurs hormonaux et le HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor2*) et l'apport de la biologie moléculaire, établissant le profil moléculaire des tumeurs et leurs signatures multigéniques. En s'appuyant sur des classifications actualisées (système TNM et grades UICC), le pathologiste peut évaluer des paramètres non seulement diagnostiques conduisant à des traitements personnalisés, mais également pronostiques et prédictifs de l'efficacité de ces traitements.

**Mots clés** : Cancer du sein / classification / récepteurs hormonaux / HER2 / système TNM

**Abstract** – Breast cancer classification is evolving.

Diagnostic strategy of breast cancer has changed enormously during the last thirty years. To classical obligatory morphological data on the macroscopical and microscopical levels are now added immunocytochemistry, which is capable of detecting therapeutic targets such hormonal receptors and HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor2), and molecular biology, which yields the molecular profile of tumors and their multigenic properties. By leaning on up-to-date classifications (TNM system and UICC grades), the pathologist is able to evaluate not only diagnostic but also prognostic criteria, leading to personalized and predictive treatments.

**Key words**: Breast cancer / classification / hormonal receptors / HER2 / TNM system

## Abréviations

ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CLIS	Carcinome Lobulaire <i>in situ</i>
CMI	Chaîne Mammaire Interne
DCIS	<i>Ductal Carcinoma in situ</i>
EGFR	<i>Epithelial Growth Factor Receptor</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor2</i>
IHC	Immunohistochimie
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE	récepteur aux oestrogènes
RP	récepteur à la progestérone
SBR	grade de Scarff, Bloom et Richardson
UICC	<i>Union For International Cancer Control</i>

## 1 Introduction

La pratique quotidienne du pathologiste a considérablement évolué durant les trente dernières années. Le dépistage mammographique organisé du cancer du sein a profondément modifié le mode de présentation des lésions mammaires, et par là même leur prise en charge. Les prélèvements sont de plus en plus réduits (chirurgie conservatrice, micro-biopsies), les tumeurs sont de plus en plus petites (généralisation du dépistage par mammographie) et paradoxalement, le nombre de prélèvements est de plus en plus élevé (lésions « pré-invasives », micro-calcifications, limites d'exérèse). Le diagnostic de cancer est maintenant le plus souvent connu avant la chirurgie (*biopsie stratégique*). On assiste ainsi, à une diminution

globale du nombre des examens extemporanés. La généralisation de la technique du ganglion sentinelle implique une étude histo-pathologique ou moléculaire spécifique.

L'ère des thérapeutiques ciblées a modifié l'évaluation histo-pathologique qui est passée de purement *morphologique*, sur des lésions macroscopiquement identifiables (diagnostic de malignité, grade histo-pronostique, envahissement ganglionnaire) à *phénotypique*, *via* l'immunohistochimie (cibles thérapeutiques comme HER2 et les récepteurs hormonaux, prolifération, recherche de micro-métastases ganglionnaires) et les techniques de biologie moléculaire (hybridation *in situ*, profil moléculaire, recherche de micro-métastases).

## 2 Micro- et macro-biopsies

Les diagnostics en pathologie mammaire sont souvent portés en premier lieu sur des prélèvements biopsiques (micro-biopsies dans le cas de lésions manifestement carcinomateuses ou de macro-biopsies dans le cas de micro-calcifications).

- **Communication entre radiologue et pathologiste** : le pathologiste doit connaître le degré de suspicion radiologique, le type de repérage, le degré de précision du guidage et l'aspect de l'image. En particulier, la présence de microcalcifications et leurs localisations devront être consignées et comparées à l'image radiologique (Bilous, 2010). Le diagnostic sur biopsies présente certaines difficultés (tableau 1).

Les dossiers seront discutés en réunions de confrontations anatomocliniques ou en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

## 3 Paramètres indispensables du compte rendu histo-pathologique d'un carcinome invasif du sein (tableau 2)

La première mission du pathologiste va être de réaliser un diagnostic histo-pathologique correct (ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, 2003 ; Perry *et al.*, 2008).

### 3.1 Renseignements généraux

Ils sont indispensables pour une identification correcte du prélèvement et pour identifier la pièce opératoire dans le sein. En dehors des données démographiques,

des antécédents cliniques, il est fondamental de connaître le côté et la localisation exacte dans le sein des lésions ainsi que la notion d'un éventuel traitement antérieur.

### 3.2 Description macroscopique (préciser si encrage des limites, radio de pièce opératoire, dimensions en cm)

La préparation de la pièce opératoire est réalisée par le chirurgien qui oriente la pièce (un seul repère pour une pièce de mammectomie, plusieurs pour une zoncetomie ou tumorectomie, de façon à orienter la lésion dans l'espace (ANAES, 2003)). Les pièces doivent être *intactes*, et en cas de lésion non palpable, être accompagnées de la radiographie de la pièce opératoire. Le pathologiste encrage la pièce et mesure les différents segments. Il décrit ce qu'il voit et décide ou non de réaliser un examen extemporané. Les indications portant sur la réalisation d'un examen extemporané en cas de lésion dont le diagnostic n'a pu être fait avant l'intervention chirurgicale sont bien cadrées par les recommandations de l'ANAES (1998). *Un examen extemporané est déconseillé pour les micro-calcifications, ou pour des tumeurs mesurant moins de 10 mm* (des exceptions sont possibles selon l'expérience du pathologiste). La réalisation et les résultats de l'examen extemporané seront rapportés sur le compte rendu (valeur médico-légale en cas de problème).

### 3.3 Description microscopique

Le pathologiste doit fournir dans son compte rendu : le diagnostic lésionnel, les limites d'exérèse, l'envahissement ganglionnaire. Il devra préciser les paramètres à valeur pronostique ou importants pour la prise en charge thérapeutique. Toutes ces données seront prises en compte lors de la RCP (reprise chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie ...) (Perry *et al.*, 2008 ; Bilous, 2010 ; Lakhani *et al.*, 2012).

#### 3.3.1 Paramètres du stade TNM post-chirurgical (pTNM) (tableau 3)

Le stade TNM est un système international de classification des tumeurs primitives en post-opératoire, proposé par P. Denoix, chirurgien à l'Institut Gustave Roussy entre 1943 et 1952, et basé sur la taille des tumeurs (T), l'envahissement des ganglions (N, pour « Node ») et l'existence de métastases (M). Le stade TNM a été réactualisé en 2002 (version VI) avec de gros changements portant sur la classification des métastases ganglionnaires et l'intégration des paramètres immuno-histochimiques et de biologie

**Tableau 1.** Difficultés du diagnostic sur biopsies.

- 
- Identification correcte des lésions préinvasives rendant nécessaires une vérification chirurgicale (hyperplasie canalaire atypique, néoplasie lobulaire . . .)
  - Diagnostic de micro-invasion
  - Établissement du grade ou de paramètres histo-pronostiques et prédictifs sur petits prélèvements (en cas de traitements pré-opératoires ou néoadjuvants)
- 

**Tableau 2.** Données minimales du compte rendu histo-pathologique en cas de cancer.

---

<b>Renseignements généraux</b>
Identification de la patiente
Renseignements cliniques
Type de prélèvement
Côté du prélèvement, quadrant
<b>Description macroscopique (préciser si encrage des limites, radio pièce, mesures)</b>
<b>Examen extemporané</b>
<b>Description microscopique (peut être courte)</b>
<b>Conclusions (+/- rappel du contexte clinique)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type histo-pathologique</li> <li>• Taille</li> <li>• Grade SBR, mSBR</li> <li>• Emboles</li> <li>• Ganglions           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sentinelle</li> <li>• Curage nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés</li> </ul> </li> <li>• Limites d'exérèse</li> <li>• Statut des récepteurs hormonaux</li> <li>• Statut HER2</li> </ul>

---

moléculaire liés à la généralisation de la pratique du ganglion sentinelle. La version VII de 2009 (Edge *et al.*, 2009) présente peu de variations.

- *Taille tumorale.* Il est recommandé de :
  - *mesurer la tumeur dans au moins deux dimensions* et de préciser la taille du contingent invasif seul dans sa *plus grande dimension* ;
  - *toujours contrôler la taille au microscope.* En cas de différence avec l'évaluation macroscopique, la mesure microscopique de la taille du contingent invasif sera prise en compte pour la stadification (pT) ;
  - *en cas de tumeurs multiples, ne pas additionner les tailles.* Rapporter les différentes tailles, la plus volumineuse servira pour la stadification.
- *Statut ganglionnaire, micro-métastases, emboles vasculaires et lymphatiques.* La valeur pronostique de l'envahissement ganglionnaire et du nombre de ganglions atteints n'est plus à démontrer. À noter que, dans le nouveau TNM, un *envahissement des ganglions sus-claviculaires* est coté N3

(au lieu de M1 dans la classification précédente) (tableau 3). *Le compte rendu doit comporter le nombre de ganglions envahis rapporté au nombre de ganglions prélevés et éventuellement la taille du plus grand foyer métastatique.*

Une *micro-métastase ganglionnaire* est définie par la présence d'un foyer tumoral mesurant entre 0,2 et de 2 mm dans sa plus grande dimension, dans le nouveau TNM. Les foyers de plus petite taille (<0,2 mm) ou *cellules tumorales isolées* sont classés en pN0 (i+) (tableau 3) s'ils sont vus grâce à l'immunohistochimie (IHC), ou (mol+) si la détection se fait par technique OSNA<sup>®</sup> (*One Step Nucleic acid Amplification*, Sysmex, Japon) de biologie moléculaire (Cserni, 2012). Cette nouvelle classification TNM présente ainsi l'intérêt de classer ces micro-métastases que l'on met en évidence de plus en plus souvent depuis l'avènement du ganglion sentinelle. Cependant, la valeur pronostique de micro-foyers métastatiques détectés uniquement par l'immuno-histochimie reste sujette à controverses.

**Tableau 3. Stade pTNM** (Classification TNM du cancer du sein, 7<sup>e</sup> édition, 2010) *Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM », le stade anatomo-pathologique post-chirurgical noté « pTNM » et le stade anatomo-pathologique post-traitement néo-adjuvant noté « ypTNM ».*

---

### Classification de la tumeur primitive (pT)

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

- T1mic : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension
- T1a : 1 mm < tumeur  $\leq 5$  mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur  $\leq 1$  cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T2** : 2 cm < tumeur  $\leq 5$  cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

---

### Classification des ganglions lymphatiques régionaux (pN)

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomo-pathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique (IHC) négative
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micro-métastases > 0,2 mm et  $\leq 2$  mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne (CMI) détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
  - N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
-

Tableau 3. Suite.

<p><b>N3</b> : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire &gt;2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires</li> <li>• N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</li> <li>• N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</li> </ul>
<p><b>Métastases à distance (M)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance</li> <li>• M0 : absence de métastases à distance</li> <li>• M1 : présence de métastase(s) à distance</li> </ul>

– La présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques péritumorales est également un facteur pronostique reconnu en particulier pour les patientes N–.

### 3.3.2 Types histo-pathologiques (Lakhani *et al.*, 2012)

Certains types histo-pathologiques reflètent un comportement tumoral particulier. Il est donc important de les rapporter dans le compte rendu histo-pathologique. La majorité des carcinomes mammaires est de type canalaire (en l'absence d'autre spécification) (70–80 %). Il s'agit d'un diagnostic par défaut. La deuxième tumeur en fréquence est le carcinome lobulaire (10–12 %). Un carcinome lobulaire a un comportement particulier qui correspond à un génotype particulier : une mutation ou une extinction du gène de la E-cadhérine. Les carcinomes tubuleux, mucineux, adénoïdes kystiques, sécrétoires sont généralement de bon pronostic. De même, un carcinome médullaire est rare (0,5 %) et doit être différencié des carcinomes canauxaires de haut grade à stroma inflammatoire par l'application de critères stricts, car son pronostic est intermédiaire malgré un phénotype très agressif. Les pathologistes ont mis en évidence les caractères phénotypiques des carcinomes mammaires liés à *BRCA1*, qui se rapprochent du phénotype médullaire (tumeur de grade III à stroma inflammatoire, RE–, RP–, HER2–, P53+) (Lakhani *et al.*, 2005). Les carcinomes micro-papillaires, et lobulaires pléiomorphes sont intrinsèquement agressifs. Un carcinome « inflammatoire » correspond à une tumeur avec extension aux lymphatiques du derme. Ce diagnostic est avant tout clinique, un aspect de « peau d'orange » et peut être objectivé par une biopsie cutanée.

### 3.3.3 Grade histo-pronostique

Le grade est un élément important qui permet une stratification pronostique nette et de distinguer trois catégories de cancers du sein. Le grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis (Nottingham) est actuellement recommandé car plus standardisé (tableau 2) (Lakhani *et al.*, 2012). Trois paramètres sont pris en compte, chacun sur une échelle de 1 à 3 : la différenciation, l'anisocaryose et les mitoses. Il est important, en outre, de spécifier le compte mitotique en valeur absolue.

### 3.3.4 Marges d'exérèse

Aucun consensus n'existe à l'heure actuelle pour la définition de marges saines. Les limites d'exérèse ont des définitions variées selon les équipes et la place qu'elles donnent au contrôle local et à la radiothérapie. Pour éviter au maximum le risque de rechute locale, les marges d'exérèse doivent être à 1 mm au moins du plan de coupe ultime pour un carcinome invasif (Senkus *et al.*, 2013). Des marges non saines impliquent une reprise chirurgicale (ANAES, 2003).

### 3.3.5 Récepteurs hormonaux (RH) et HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor2)

Les récepteurs hormonaux et le statut HER2 des cellules tumorales infiltrantes ont été reconnus comme facteurs prédictifs indispensables à la prise en charge thérapeutique par le groupe de travail de l'INCa ([http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/9466-guide-affection-de-longue-duree-cancer-du-sein](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9466-guide-affection-de-longue-duree-cancer-du-sein)) et par les recommandations européennes (St Gallen,

ESMO) (Goldhirsch *et al.*, 2013; Senkus *et al.*, 2013). Ils sont réalisés par immunohistochimie, sur coupes en paraffine, à partir des prélèvements utilisés pour le diagnostic. La détermination du statut des récepteurs hormonaux et de HER2 est *obligatoire* pour toutes les tumeurs invasives. Elle se fait sur le prélèvement qui a servi au diagnostic de cancer, fixé et inclus en paraffine. En cas de négativité du statut de ces marqueurs sur biopsie ou prélèvement de cytologie, il est recommandé de refaire la technique sur la pièce opératoire en raison d'une possible hétérogénéité tumorale.

Une thérapie hormonale et anti-HER2 ne peut être prescrite en l'absence d'une positivité respective du statut des récepteurs hormonaux et de HER2.

Les services de pathologie amenés à déterminer le statut tumoral en RH et HER2 doivent participer à des contrôles de qualité en relation avec des centres spécialisés régionaux ou nationaux.

#### – Récepteurs hormonaux (Hammond, 2011)

*Le seuil de positivité préconisé par les recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) est de 1 % de cellules marquées quelle que soit l'intensité. Le seul immunomarquage significatif est nucléaire. Une tumeur est dite « récepteurs positive » lorsqu'elle exprime les récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone. Il est recommandé de rapporter le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage (en faible ou +, modéré ou ++ et fort ou +++).*

#### – HER 2 (Hammond, 2011)

Les trois méthodes actuellement préconisées en routine sont l'immunohistochimie (IHC), et les techniques d'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) ou chromogénique (CISH). L'IHC est, le plus souvent, considérée comme la première option pour l'évaluation du statut HER2. Un cas est dit positif s'il présente *un marquage membranaire complet, intense dans plus de 10 % des cellules tumorales invasives*. Dans environ 60–65 % des cas, une patiente présentera un test négatif (0 ou 1+), dans 10 à 15 % des cas un test positif (3+) et dans 20–25 % des cas un test ambigu (2+).

Un cas 2+ doit impérativement être contrôlé par une technique d'hybridation *in situ*, afin de préciser s'il présente ou non une amplification. Seuls les cas amplifiés pourront être traités par thérapie anti-HER2.

Les techniques d'hybridation *in situ* permettent de rendre des résultats quantitatifs. Elles sont utilisées également pour standardiser la technique IHC. Elles ont une place clé dans la démarche d'assurance qualité.

**Tableau 4.** Classification par stade UICC.

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0;
	T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

#### 3.3.6 Prolifération

La prolifération tumorale est un paramètre important à prendre en compte pour évaluer l'agressivité d'une tumeur et donc pour aider dans la décision de prescription de chimiothérapie. Cette question ne se pose aujourd'hui que pour les tumeurs avec des récepteurs hormonaux, une chimiothérapie étant quasiment toujours prescrite si une tumeur est HER2 positive (en association avec un anticorps anti-HER2) ou triple négative (RE, RP, HER2 négative), en dehors de types histologiques spéciaux (Penault-Llorca *et al.*, 2011). Actuellement, l'outil utilisé est un test IHC, le Ki67, qui évalue le nombre de cellules en cycle. Cependant, malgré une utilisation large, ce test n'est actuellement pas recommandé, en l'absence de consensus international quant au score et aux valeurs seuil à appliquer (Dowsett *et al.*, 2011).

#### 3.3.7 Evaluation de la réponse thérapeutique

En cas d'évaluation de traitement néoadjuvant (tumeur en place), le pathologiste évaluera la réponse thérapeutique (à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie préopératoire) sur la pièce opératoire et les ganglions. En cas de tumeur résiduelle, la réponse sera décrite à l'aide de classifications histopathologiques, visant à décrire l'effet thérapeutique (total ou incomplet) et à le quantifier (ypT) (tableaux 3 et 4).

## 4 Apport de la biologie moléculaire – Classification moléculaire ou intrinsèque des carcinomes mammaires

Les progrès technologiques réalisés dans les 20 dernières années avec le développement des techniques moléculaires à haut débit ont permis de mettre en évidence une nouvelle taxonomie des cancers du sein : la classification intrinsèque de Perou et Sorlie et de concevoir des « signatures » moléculaires pronostiques ou prédictives (Prat *et al.*, 2011).

La classification intrinsèque distingue quatre groupes de tumeurs du sein selon que s'exprime ou

**Boîte 1**

**Ce qu'il faut retenir : critères indispensables à la prise en charge thérapeutique**

- Type histologique (OMS 2012)
- Grade histologique de Elston et Ellis
- Taille tumorale
- Foyer unique ou multiple
- Marges d'exérèse (mm)
- Emboles
- Récepteurs hormonaux : RE et RP
- HER2, quelle que soit la taille tumorale
- Statut ganglionnaire
- Stade pT/pN (TNM UICC 2010)

**Boîte 2**

**Classification intrinsèque par immuno-histochimie :  
Base utilisée aujourd'hui pour la prise en charge des patientes**

**Luminal : RE+, HER2-**  
**A : Tumeur non proliférative**  
**B : Tumeur proliférative et/ou HER2+**  
**HER2 : HER2+, RE-**  
**TRIPLE NEGATIF : ER-, PR-, HER2-**  
 ER : récepteur aux oestrogènes, PR : récepteur à la progestérone

non le gène du récepteur aux estrogènes *ERS1* : expression pour Luminal A et B et pas d'expression pour Basal et HER2 « enrichi ». Il s'agit de profil d'expression génique, réalisable aujourd'hui par la signature à 50 gènes du test que l'on peut grossièrement évaluer à l'aide des tests immuno-histochimiques précédemment décrits (Guiu *et al.*, 2012).

**4.1 Profil luminal**

Les tumeurs lumorales A et B présentent une réceptivité hormonale importante et expriment les cytokératines lumorales 8, 18 et 19. Les tumeurs lumorales B expriment plus de gènes de prolifération et éventuellement HER2, elles présentent un certain degré d'instabilité génomique. Les tumeurs lumorales A sont des tumeurs fortement hormono-sensibles. Les lumorales B devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie, voire d'un traitement anti-HER2.

**4.2 Profil basal**

Une tumeur mammaire de profil basal est définie par une tumeur n'exprimant ni les récepteurs hormonaux (RE et RP) ni HER2 (triple négative). Il s'agit donc de tumeurs pour lesquelles les thérapeutiques ciblées validées dans les cancers du sein, les traitements hormonaux et le trastuzumab, ne sont pas efficaces. Dans la littérature, l'expression de cytokératines basales, 5/6

et/ou de EGFR, confirmerait un profil basal (Guiu *et al.*, 2012). Plusieurs études ont montré que cette catégorie de tumeurs englobait la plupart des tumeurs mammaires liées à des mutations de *BRCA1*, les carcinomes médullaires et les carcinomes métaplasiques du sein (anciens carcino-sarcomes).

**4.3 Profil HER2 « enrichi »**

Les tumeurs surexpriment *HER2* sans activation des récepteurs hormonaux, elles souvent très prolifératives et plus ou moins instables.

**5 Signatures multigéniques des carcinomes mammaires**

Depuis une dizaine d'années, plusieurs signatures multigéniques ont été développées, à visée tout d'abord pronostique comme la signature à 70 gènes : Mammaprint<sup>®</sup> (Prat *et al.*, 2011 ; Guiu *et al.*, 2012 ; Azim *et al.*, 2013), et plus récemment le grade génomique : MapQuant Dx<sup>®</sup>, visant à stratifier la catégorie intermédiaire du grade II SBR. Des signatures pronostiques et aussi prédictives, pour les tumeurs présentant des récepteurs hormonaux sont également proposées comme la signature à 21 gènes Oncotype Dx<sup>®</sup>, puis Endopredict<sup>®</sup>, signature à 6 gènes. À ce jour, en France, aucune de ces signatures n'est recommandée par l'INCa. Leur coût

## Boîte 3

## « AU TOTAL : ce qui a changé »

Dépistage de masse => tumeurs plus petites au diagnostic  
 Biopsie préopératoire « stratégique » => Diminution de la pratique des examens extemporanés  
 Personnalisation des traitements => Traitement en fonction de la biologie tumorale (classification intrinsèque) plus que du stade, facteurs prédictifs systématiquement recherchés : récepteurs hormonaux et HER2  
 Désescalade thérapeutique en chirurgie => Ganglion sentinelle  
 Désescalade thérapeutique en oncologie : signatures moléculaires pronostiques et/ou prédictives

reste très élevé par rapport au service rendu supposé actuellement, dans l'attente des résultats des grandes études prospectives. Néanmoins, la signature OncotypeDx<sup>®</sup> est reconnue comme utile cliniquement et remboursée dans de nombreux pays, de même que les signatures Mammaprint<sup>®</sup> et à moindre échelle Endopredict<sup>®</sup> (Azim *et al.*, 2013; Goldhirsch *et al.*, 2013).

## 6 Conclusion

Le pathologiste est un acteur indispensable de la prise en charge correcte d'une patiente atteinte d'un cancer mammaire. Son rôle a été longtemps sous-estimé. L'évaluation purement histo-pathologique de la tumeur doit être réalisée dans des conditions rigoureusement codifiées et apporte déjà la plupart des éléments du pronostic. Le pathologiste intervient également à l'aide de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire à l'évaluation de paramètres pronostiques et prédictifs de l'efficacité des traitements dont la réceptivité hormonale et le statut HER2. Ces données doivent être accessibles et claires dans le compte rendu histo-pathologique. Le pathologiste doit donc toujours continuer à s'adapter, à progresser et remettre sans cesse à jour ses connaissances aussi bien dans sa pratique quotidienne, que dans celle de la recherche clinique.

La biologie moléculaire a permis de grandes avancées, et aujourd'hui, avec les progrès du dépistage, les patientes sont traitées en fonction de leur profil biologique dans la classification intrinsèque plus qu'en fonction du stade tumoral comme autrefois.

## Références

- ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé/commission de l'évaluation des pratiques : « Chirurgie des lésions mammaires : prise en charge de première intention ». 2003, Paris, <http://www.anaes.fr>.
- Azim H.A. Jr, Michiels S., Zagouri F., Delaloge S., Filipits M., Namer M., Neven P., Symmans W.F., Thompson A., André F., Loi S., Swanton C., Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol*, 2013, 24, 647–654.
- Bilous M., Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol*, 2010, 23, S36–S45.
- Cserni G., Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol*, 2012, 65, 193–199.
- Dowsett M., Nielsen To, A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J., Ellis M. Henry N.L., Hugh J.C., Lively T., McShane L., Paik S., Penault-Llorca F., Prudkin L., Regan M., Salter J., Sotiriou C., Smith I.E., Viale G., Zujewski J.A., Hayes D.F., International Ki-67 in Breast Cancer Working Group., Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103, 1656–1664.
- Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti III H. (Eds), American Joint Committee Cancer (AJCC) Staging Manual, 7th ed., E2002, 2009, Springer, New York.
- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J., Panel members., Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 2013, 24, 2206–2223.
- Guiu S., Michiels S., André F., Cortes J., Denkert C., Di Leo A., Hennessy B.T., Sorlie T., Sotiriou C., Turner N., Van de Vijver M., Viale G., Loi S., Reis-Filho J.S., Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012, Working Group Statement. *Ann Oncol*, 2012, 23, 2997–3006.
- Hammond M.E., ASCO-CAP guidelines for breast predictive factor testing: an update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2011, 19, 499–500.



- Lakhani S.R., Reis-Filho J.S., Fulford L., Penault-Llorca F., van der Vijver M., Parry S., Bishop T., Benitez J., Rivas C., Bignon Y.J., Chang-Claude J., Hamann U., Cornelisse C.J., Devilee P., Beckmann M.W., Nestle-Krämling C., Daly P.A., Haites N., Varley J., Lalloo F., Evans G., Maugard C., Meijers-Heijboer H., Klijn J.G., Olah E., Gusterson B.A., Pilotti S., Radice P., Scherneck S., Sobol H., Jacquemier J., Wagner T., Peto J., Stratton M.R., McGuffog L., Easton D.F., Breast Cancer Linkage Consortium., Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res*, 2005, 11, 5175–5180.
- Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J., WHO Classification of Tumours, 2012, Volume 4. IARC WHO Classification of Tumours, 4th edition.
- Penault-Llorca F., Coeffic D., Delozier T., Dohollou N., Freyer G., Gligorov J., Hardy-Bessard A.C., Jacot W., Misset J.L., Nabholz J.M., Petit T., Spielmann M., Namer M., [Node negative breast cancer. Beyond international consensus: a pragmatic approach]. *Bull Cancer*, 2011, 98, 807–825.
- Perry N., Broeders M., de Wolf C., Törnberg S., Holland R., von Karsa L., European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Ann Oncol*, 2008, 19, 614–622.
- Prat A., Ellis M.J., Perou C.M., Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 9, 48–57.
- Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Thompson A., Zackrisson S., Cardoso F., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group., Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013, 24, 7–23.