

CANCER DU SEIN : importance de la nomenclature anatomo-pathologique

N. BLÉTARD (1), N. DETREMBLEUR (2), I. SCAGNOL (2), K. DELBECQUE (2), M. DEPREZ (2),
A. THIRY (2), CH. LAMBERT (2), E. MUTIJIMA (3), PH. DELVENNE (4).

RESUME : La pathologie mammaire regroupe un vaste ensemble d'entités dont l'analyse macroscopique et microscopique reste fondamentale. L'observation de la morphologie tissulaire et cellulaire permet, dans la majorité des cas, de distinguer le caractère bénin ou malin d'une lésion et d'apporter aux médecins cliniciens des informations essentielles pour la prise en charge de la patiente. Les avancées technologiques en matière d'immunohistochimie et de biologie moléculaire ont permis de préciser les diagnostics et d'apporter des arguments supplémentaires à valeur pronostique et prédictive de la réponse thérapeutique. La classification de l'OMS dont la dernière édition date de 2003 différencie, sur la base de la morphologie et du profil immunohistochimique, 21 entités de carcinome invasif et 2 catégories de néoplasie intra-épithéliale. Il existe également des pathologies plus rares (maladie de Paget, tumeurs phylloides, sarcomes, lymphomes, ...). Celles-ci ne seront pas envisagées dans cet article.

MOTS-CLÉS : Pathologie - Sein - Carcinome - Immunohistochimie - Hybridation In Situ Fluorescente

BREAST CARCINOMA :

THE INTEREST OF PATHOLOGICAL CLASSIFICATION

SUMMARY : The breast pathology includes a large array of entities for which macroscopic and microscopic analysis remains fundamental. Tissue and cell morphology allows in most cases the distinction between benign or malignant tumours and therefore provides the clinicians with essential information for the therapeutic strategy. In the Pathology laboratory, immunohistochemistry and molecular biology have improved the specificity of the diagnosis and have introduced new prognostic and predictive markers for tumour management. The last edition of the WHO classification, released in 2003, distinguishes 21 varieties of invasive carcinoma and 2 categories of intraepithelial neoplasia based on the morphology and immunohistochemical profile. Other diseases can affect the breast, although much less frequently, such as Paget's disease of the nipple, phyllode tumours, sarcomas, lymphomas... These diseases will not be reviewed here.

KEYWORDS : Pathology - Breast - Carcinoma - Immunohistochemistry - Fluorescent In Situ Hybridation

INTRODUCTION

DÉMARCHE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

DE LA MACROSCOPIE À LA MICROSCOPIE

La pièce chirurgicale doit dans la mesure du possible parvenir au laboratoire d'anatomie pathologique intacte, non ouverte et orientée par des fils ou un harpon métallique. Le pathologiste encre le prélèvement afin de délimiter les marges de l'exérèse.

La pièce est débitée de façon séquentielle et la masse tumorale est mesurée dans les trois dimensions de l'espace puis sur coupe histologique. Si les bordures de la lésion tumorale présentent une composante carcinomateuse *in situ*, seule la composante infiltrante est prise en compte pour la définition du stade. Lorsque la composante *in situ* est étroitement intriquée dans la composante infiltrante, l'ensemble de la masse tumorale doit être mesurée. Les lésions multiples sont mesurées séparément et le stade est basé sur la taille du plus grand nodule. Les berges d'exérèse sont atteintes lorsque des cellules néoplasiques sont

au contact des tranches de section encrées. Malgré l'absence de consensus, la marge de sécurité est considérée comme insuffisante lorsque les cellules néoplasiques se trouvent à une distance égale ou inférieure à 2 mm (1).

La recherche des ganglions lymphatiques du creux axillaire est une étape fastidieuse, mais incontournable dans la mesure où l'envahissement ganglionnaire est l'un des facteurs pronostiques les plus importants pour la prédiction des récurrences tumorales et la survie des patientes. La survie à 10 ans passe de 74% pour les patientes N0, à 58% pour les patientes avec 1 à 3 ganglions envahis et à 29% en cas d'envahissement de plus de 4 ganglions (2). Le pathologiste doit couper les ganglions en tranches de 2-3 mm et examiner l'entièreté des coupes. Il n'y a pas de consensus sur la prise en charge du ganglion sentinelle. Néanmoins, certains auteurs critiquent l'analyse extemporanée puisque celle-ci entraîne inévitablement le débitage du ganglion avec une perte de matériel tissulaire et lui préfèrent un examen histologique et immunohistologique après fixation et inclusion en paraffine (3). Certaines études ont montré que la découverte d'une micrométastase (≤ 2 mm) au sein du ganglion sentinelle est associée à un risque de 25% d'atteinte des autres ganglions du creux axillaire

(1) Aspirant-Spécialiste, (2) Chef de Laboratoire, (3) Assistant hospitalier scientifique, (4) Chef de Service, Service d'Anatomie pathologique, CHU de Liège.

(4-5). Par contre, la signification pronostique des métastases de $\leq 0,2$ mm dans le ganglion sentinelle ou dans les ganglions du creux axillaire fait encore débat (6). Ces renseignements permettent l'établissement du stade anatomopathologique (pTNM) qui donne une première évaluation du pronostic au moment de l'acte chirurgical.

CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE

LÉSIONS PRÉ-INVASIVES

Ces lésions se divisent en deux groupes : les lésions de type canalaire et les lésions de type lobulaire. Elles se développent au sein de l'unité ducto-lobulaire (Fig. 1A), peuvent coloniser de façon rétrograde les canaux galactophoriques et gardent intacte la couche myoépithéliale. A l'inverse des lésions canalaire, les néoplasies

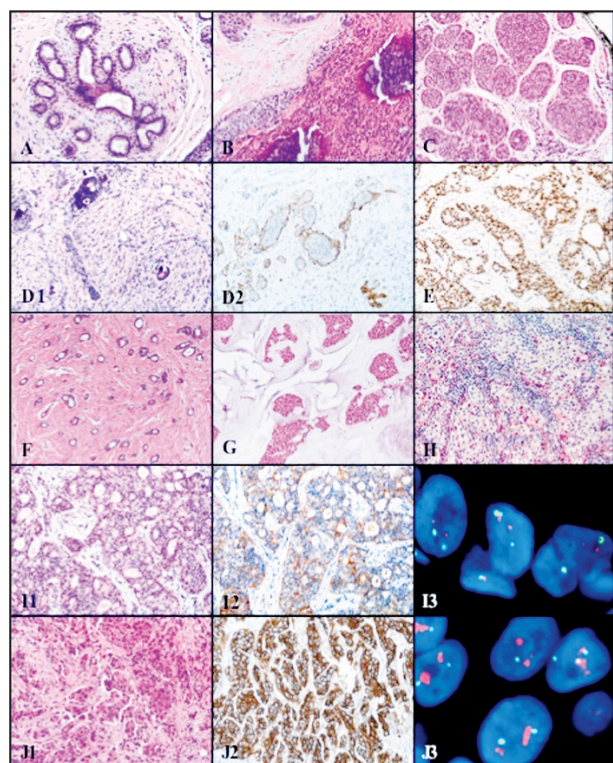


Figure 1. A) Unité ducto-lobulaire normale. B) DIN3/CCIS de groupe III selon la classification de Van Nuys avec comédonécrose et calcifications dystrophiques. C) LIN 3 de type 1 au contact de la tranche de section encrée. D1) Carcinome lobulaire infiltrant de grade III selon Bloom (3+3+2). D2) Immunohistochimie avec un anticorps anti-E-cadhérine révélant un carcinome mixte associant un CCI et un CLI. E) Immunohistochimie avec un anticorps anti-récepteur aux œstrogènes marquant 99% des noyaux tumoraux. (F) Carcinome tubuleux. G) Carcinome colloïde. H) Carcinome médullaire. I1) CCI de grade II selon Bloom (2+2+2). I2) Score immunohistochimique HER2: 2+. I3) FISH HER2 négative ; le nombre moyen de signaux rouges (sonde ciblant le gène HER2) est rapporté au nombre moyen de signaux verts (sonde ciblant le centromère du chromosome 17, CEP17). J1) CCI de grade III selon Bloom (3+3+2). J2) Score immunohistochimique HER2: 3+. J3) FISH HER2 positive; les signaux rouges (HER2) sont plus nombreux que les signaux verts (CEP17). (A-B-C-D1-D2-E-F-G-H-I1-I2-J1-J2 : photos au 200x. I3-J3 : exemple illustré: FISH avec le test PathVysion, Vysis).

lobulaires sont multifocales dans 60 à 80% des cas et bilatérales dans 25 à 35% des cas (7-8). La classification de Tavassoli (9) propose de réserver le terme de carcinome aux lésions invasives et d'utiliser le terme «Ductal Intra-épithélial Neoplasia» (DIN) pour les lésions pré-invasives de type canalaire et «Lobular Intra-épithélial Neoplasia» (LIN) pour les lésions pré-invasives lobulaires (Tableau I).

Néoplasies intra-épithéliales de type canalaire

A l'ère du dépistage mammographique et des biopsies par stéréotaxie, les microcalcifications, retrouvées dans environ 80% de ces lésions, permettent un dépistage précoce. Il a été rapporté que le risque de développer un cancer invasif, après un diagnostic d'Hyperplasie Canalaire Atypique (HCA), serait augmenté de 5 fois par rapport à la population normale et de 10 fois pour un Carcinome Canalaire *In Situ* (CCIS). De plus, il y aurait une association concomitante d'une HCA avec un CCIS dans 30-35% des cas (10-12) et d'une composante intracanaire (minime ou extensive) avec un carcinome canalaire infiltrant dans environ 70% des cas (13).

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES NÉOPLASIES INTRA-ÉPITHÉLIALES SELON TAVASSOLI ET AL (9)

Néoplasie intra-épithéliale de type canalaire	
Atypies épithéliales planes (métaplasie cylindrique atypique)	Néoplasie intra-épithéliale de type canalaire de grade 1A (DIN1A)
Hyperplasie canalaire atypique (HCA)	Néoplasie intra-épithéliale de type canalaire de grade 1B (taille ≤ 2 mm) (DIN 1B)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) de bas grade (taille > 2 mm)	Néoplasie intra-épithéliale de type canalaire de grade 1C (DIN 1C)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) de grade intermédiaire	Néoplasie intra-épithéliale de type canalaire de grade 2 (DIN 2)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) de haut grade	Néoplasie intra-épithéliale de type canalaire de grade 3 (DIN 3)
Néoplasie intra-épithéliale de type lobulaire	
Hyperplasie lobulaire atypique (HLA)	Néoplasie intra-épithéliale de type lobulaire (LIN 1)
Hyperplasie lobulaire atypique/ carcinome lobulaire <i>in situ</i>	Néoplasie intra-épithéliale de type lobulaire (LIN 2)
Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS)	Néoplasie intra-épithéliale de type lobulaire (LIN 3)

Critères histopathologiques

Dans la prolifération épithéliale atypique, on observe un comblement des lumières canalaire par des cellules épithéliales monotones, polarisées, avec des limites cytoplasmiques visibles. Les lumières secondaires sont relativement régulières, ce qui entraîne un aspect de «rigidité cellulaire». Les atypies nucléaires sont de bas grade. La nécrose est absente et les mitoses peu fréquentes. Tavassoli propose également d'instaurer un critère de taille limité à 2 mm afin de distinguer l'hyperplasie canalaire atypique et le carcinome canalaire *in situ* (9).

Les critères taxonomiques des carcinomes canauxaires *in situ* se basent sur la classification de Van Nuys qui prend en compte le grade nucléaire le plus élevé retrouvé au sein du tissu et la présence de nécrose (14) (Fig. 2). Le grade nucléaire 1 correspond à la présence de noyaux monotones dont la taille excède de 1,5 fois celle des cellules galactophoriques. La chromatine est fine sans nucléole ou mitose. Le grade nucléaire 2 est caractérisé par des noyaux dont la taille est majorée de 1,5 à 2 fois celle des noyaux normaux, avec de rares nucléoles et mitoses. Le grade nucléaire 3 montre des noyaux pléomorphes dont la taille dépasse de 2,5 fois celle des cellules galactophoriques. La nécrose correspond à la présence d'un matériel grumeleux contenant des débris cellulaires (Fig. 1B). On connaît plusieurs variantes architecturales (cribriforme, micropapillaire, solide,...). Celles-ci ne semblent pas affecter, de manière différente, le pronostic des patientes.

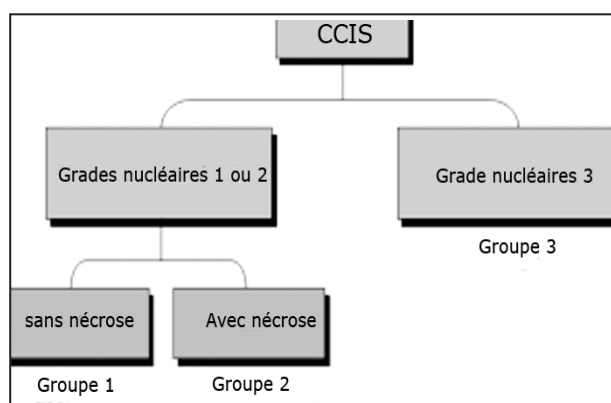


Figure 2. Classification des carcinomes intra-canauxaires selon Van Nuys et al (14).

TABEAU II. CLASSIFICATION DES LÉSIONS LOBULAIRES *IN SITU* SELON TAVASSOLI ET AL (9).

LIN 1	HLA	Cellules monotones comblant totalement ou partiellement des acini de taille normale
LIN 2	HLA/CLIS	Cellules monotones distendant les acini; présence de quelques lumières résiduelles
LIN 3	CLIS	Type 1 : cellules monotones ou polymorphes distendant fortement les acini; pas de lumière résiduelle Type 2 : cellules en bague à chatons distendant légèrement les acini; présence de lumières résiduelles Type 3 : distension acineuse avec nécrose centrale (LIN nécrotique)

Néoplasies intra-épithéliales de type lobulaire

Critères histopathologiques

Il s'agit d'une prolifération de petites cellules relativement monotones avec peu de cytoplasme, des noyaux ronds, sans nucléole, qui semblent parfois entourés d'un halo cytoplasmique plus clair (image en cible). Ces cellules comblent les acini et infiltrent souvent de façon antérograde les canalicules intra- et extra-lobulaires (Fig. 1C) (Tableau II).

Il existe deux variantes architecturales : le type pléomorphe et le type avec comédonécrose. Ce dernier est volontiers associé à des calcifications dystrophiques qui miment le CCIS de haut grade à la mammographie. Le diagnostic différentiel n'est pas toujours possible sur coupe histologique sans le recours à l'immunohistologie (anticorps anti-E-cadhérine). Les formes pléomorphes ou nécrotiques sont plus fréquemment associées à des lésions invasives qui devront être activement recherchées dans les pièces opératoires et les reprises chirurgicales.

Profil moléculaire et immunohistochimique

Sur le plan moléculaire, on note une immunoréactivité fréquente pour HER2 et p53 dans les carcinomes *in situ*, contrairement à l'hyperplasie épithéliale atypique. Des similitudes sont néanmoins observées telles que l'absence d'expression des cytokératines de haut poids moléculaire (Cytokératine 5/6 ou 14), ce qui les différencie des lésions d'hyperplasie épithéliale simple.

Certaines lésions, bien que bénignes, sont difficilement identifiables lorsqu'elles sont englobées dans des lésions complexes de mastopathie fibrokystique, des cicatrices radiaires ou des foyers de carcinome infiltrant. Pour préciser le

diagnostic, le pathologiste utilise des anticorps (actine, SMMHC et p63) dirigés contre les cellules myoépithéliales des structures glandulaires bénignes.

CARCINOMES INFILTRANTS

Carcinomes de type «non spécifique»

Carcinome Canalaire Infiltrant (CCI)

C'est le type de carcinome infiltrant le plus fréquent, entre 40 et 75% selon les séries (19). Il se présente sous la forme d'une lésion isolée dans environ 30% des cas, laquelle est souvent unilatérale et palpable cliniquement. À l'examen macroscopique, la lésion est dure, blanchâtre, avec des contours irréguliers et étoilés.

Critères histopathologiques

Les cellules sont cohésives et présentent une grande variabilité de forme et de taille. Elles constituent des amas, travées et tubules. Le stroma est souvent abondant, fibreux et inflammatoire.

Il existe de rares variantes architecturales, telles que le carcinome pléomorphe, le carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques ou le carcinome avec des aspects de choriocarcinome. Par ailleurs, si le CCI de type «non spécifique» est associé; à plus de 50%, à une composante de carcinome lobulaire infiltrant ou de CCI de type «spécifique», il porte le terme de carcinome de type mixte.

Carcinome Lobulaire Infiltrant (CLI)

Il s'agit du deuxième type histologique en fréquence. Il est retrouvé dans 5-15% des cas (19).

Critères histopathologiques

Les cellules sont de petite taille avec des noyaux ronds à la chromatine fine. Elles sont isolées ou forment des travées qui respectent et entourent les structures galactophoriques environnantes. Il existe des variantes architecturales relativement rares, telles que le type massif et alvéolaire, ainsi que des variantes cellulaires. Celles-ci sont de type «bague à chaton» ou de type pléomorphe et formées par de larges cellules claires, parfois associées à une inclusion de mucus et des noyaux irréguliers et nucléolés. Ces variantes sont associées à un pronostic plus sombre.

Profil moléculaire et immunohistochimique

Les carcinomes lobulaires sont caractérisés par une absence d'expression membranaire de la protéine E-cadhérine secondaire à l'inactivation de son gène (16q22). L'anticorps dirigé contre

cette protéine permet de distinguer les carcinomes canauxiaux des carcinomes lobulaires et de mettre en évidence les carcinomes mixtes renfermant les deux composantes (Fig. 1D1-D2). Néanmoins, quelques études ont montré que de rares carcinomes lobulaires infiltrants, dont la morphologie et la présentation clinique sont classiques, peuvent exprimer, de façon aberrante, la E-cadhérine suite à des perturbations du complexe des protéines caténines (15).

LE GRADE HISTOLOGIQUE

La description morphologique des tumeurs nécessite l'utilisation du système de gradation histologique de Scarff, Bloom modifié par Elston qui possède une valeur pronostique pour la détermination du risque métastatique (16) (Fig. 1I1-J1).

Celui-ci prend en compte trois critères histopathologiques notés de 1 à 3. Le premier critère est la différenciation tubulo-glandulaire de la tumeur, basée sur le pourcentage de structures tubulaires formant la lésion néoplasique. Le deuxième critère est le pléomorphisme nucléaire qui est basé sur les atypies nucléaires au sein de la population cellulaire prédominante. Le troisième critère est le comptage des mitoses qui se fait sur dix champs consécutifs au grossissement 400x. Sachant que le diamètre du champ est variable d'un microscope à l'autre, une grille correctrice a été établie permettant d'adapter la numération des mitoses.

Le score total obtenu permet de distinguer trois grades. Le grade I inclut les scores variant de 3 à 5, le grade II de 6 à 7 et le grade III de 8 à 9 (Tableau III).

TABLEAU III. SYSTÈME DE GRADATION HISTOLOGIQUE SELON BLOOM
MODIFIÉ PAR ELSTON ET AL (16).

Degré de formation de tubules	Score 1 : bien différencié (> 75 % de la surface tumorale) Score 2 : moyennement différencié (10 – 75 % de la surface tumorale) Score 3 : peu différencié (moins de 10 % de la surface tumorale).
Grade nucléaire	Score 1 : noyaux réguliers dont la taille est inférieure à 2 fois la taille des noyaux des cellules normales. Score 3 : noyaux irréguliers dont la taille varie de 1 à 3 fois celle de noyaux normaux ou noyaux réguliers mais avec une taille 3 fois supérieure à celle des noyaux des cellules normales et avec des nucléoles proéminents. Score 2 : tout ce qui n'est ni 1 ni 3.
Index mitotique (pour un champ de 0,5 mm)	Score 1 : 0 à 6 mitoses Score 2 : 7 à 13 mitoses Score 3 : > 14 mitoses.

CARCINOMES DE TYPE «SPÉCIFIQUE»

Il s'agit de cancers dits «de bon pronostic», caractérisés par des aspects histologiques particuliers entreprenant au moins 90% de leur surface. Le système de gradation de Bloom est également applicable à ces types histologiques.

CARCINOME TUBULEUX

Le carcinome tubuleux est une tumeur, souvent inférieure à 10 mm, et représente moins de 2% des lésions infiltratives. Les structures tubulaires qui la forment sont bien différenciées avec un index mitotique faible. On retrouve très fréquemment des lésions prolifératives épithéliales (atypies épithéliales planes, neoplasie intra-épithélial de type canalaire - DIN - ou de type lobulaire - LIN -) et des calcifications. Le pronostic est excellent, avec des rechutes observées dans moins de 5% des cas (17) (Fig. 1F).

CARCINOME MUCINEUX OU COLLOÏDE

Il s'agit d'une tumeur ronde, de taille variable, représentant 2 à 2,5% des cancers du sein. Elle présente d'abondantes flaques de mucus dans lesquelles flottent des îlots glandulaires constitués de cellules cubico-cylindriques ou des cellules isolées de type en bague à chaton. Le pronostic est très bon, avec une survie à 10 ans de 90%. L'hypercellularité est décrite comme le seul facteur de mauvais pronostic (17, 18) (Fig. 1G).

CARCINOME MÉDULLAIRE

Il s'agit d'une tumeur bien délimitée, finement encapsulée par de la fibrose. Elle est observée chez les patientes porteuses d'une mutation germinale de BRCA1 dans environ 10% des cas.

Selon l'OMS, la tumeur doit présenter des contours nets, une architecture syncytiale (travées de 4-5 cellules) entreprenant au moins 75% de la masse, sans composante glandulaire avec d'importantes atypies nucléaires. Il doit exister une abondante composante inflammatoire constituée de cellules mononucléées. En outre, le terme de carcinome médullaire ne peut être employé si on découvre des foyers, même millimétriques, de CIS ou CCI.

Le carcinome médullaire présente un bon pronostic par rapport au carcinome canalaire infiltrant de haut grade, surtout s'il y a moins de trois métastases ganglionnaires (Fig. 1H).

Enfin, il existe d'autres variantes rares telles que le carcinome cribriforme infiltrant, le carci-

nome adénoïde kystique ou cylindrome, le carcinome papillaire invasif, le carcinome à cellule riche en lipide, le carcinome à cellule claire ou riche en glycogène, le carcinome oncocytaire, le carcinome à différenciation endocrine, le carcinome sécrétant ou juvénile, le carcinome à cellule acineuse, le carcinome apocrine, le carcinome métaplasique, le carcinome sébacé et le carcinome mucoépidermoïde (19).

FACTEURS BIOLOGIQUES ET MOLÉCULAIRES

LES RÉCEPTEURS HORMONAUX

Les récepteurs hormonaux sont des facteurs prédictifs de la réponse à l'hormonothérapie. Le seuil de positivité est fixé à 10% (20).

La technique immunohistochimique de recherche des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sur tissus fixés au formol et inclus en paraffine est actuellement standardisée. Afin d'éviter des résultats «faux négatifs», il est nécessaire de rechercher un marquage positif au sein des structures bénignes (canaux ou lobules) ou d'inclure un témoin externe sur la lame à examiner (Fig. 1E).

HER2 (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-2)

HER2 est une oncoprotéine membranaire intervenant dans la prolifération cellulaire qui est détectable et quantifiable par immunohistochimie. L'amplification de son gène, situé sur le chromosome 17, est identifiée par la technique d'hybridation *in situ* fluorescente (FISH).

Il est important de signaler que le prélèvement doit être fixé au formol 10% et que cette fixation ne peut dépasser 48 heures pour éviter d'altérer de façon irréversible l'ADN et, par conséquent, de perturber les résultats des tests.

La connaissance du statut HER2 permet de sélectionner les patientes pouvant bénéficier d'un traitement ciblant HER2, mais aussi de prédire une résistance relative au traitement hormonal. En effet, le statut HER2 positif, retrouvé dans environ 10-25% des cas, est associé à des facteurs de mauvais pronostic (grade III selon Bloom, mitoses, nécrose, absence des récepteurs aux œstrogènes) conduisant à un taux augmenté de récurrences et une mortalité plus élevée.

Lorsque le score immunohistologique est quantifié à 2+ ($\geq 10\%$ des cellules présentent un marquage membranaire complet, d'intensité modérée) ou à 3+ ($\geq 30\%$ des cellules présentent un marquage membranaire intense), une FISH

est réalisée pour rechercher une amplification du gène HER2 (Fig. 1I2-3; 1J2-3).

Les algorithmes dépendent du type de technique FISH utilisée. Pour la technique de FISH réalisée au CHU de Liège, une sonde centromérique du chromosome 17 (CEP17) est marquée avec un fluorochrome vert et permet d'être différenciée de la sonde HER2 qui est marquée en rouge, afin de démontrer une éventuelle aneuploïdie (polysomie ou monosomie).

Le nombre moyen de signaux fluorescents pour le gène HER2 (sonde rouge) est comparé au nombre moyen de signaux fluorescents obtenus avec la sonde de contrôle centromérique. Le rapport de fréquence HER2/CEP17 est effectué à partir de l'analyse de 20 noyaux situés dans 2 zones tumorales différentes (21).

Les guidelines belges suivent les recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et du CAP (College of American Pathologists) (22) (Fig. 3). Si le rapport est inférieur à 1,8 ou si le nombre de copies du gène HER2 est inférieur à 4, le test est considéré comme négatif, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'amplification du gène HER2 (Fig. 1I3). Si le rapport est supérieur à 2,2 ou si le nombre total de copies du gène HER2 est supérieur à 6, le test est considéré comme positif, témoignant d'une amplification du gène HER2 (Fig. 1J3).

Dans certains cas, le rapport peut se situer dans une zone intermédiaire entre 1,8 et 2,2. Le résultat est considéré comme douteux et nécessite de recommencer les deux tests. A ce stade, un score IHC 3+ ou un ratio HER2/CEP17 égal ou supérieur à 2 permet l'attribution du traitement.

Par ailleurs, il faut signaler qu'une étude rétrospective a montré que 3,5% des scores IHC 0 et 5,8% des scores IHC 1+ présentent une amplification du gène HER2 (FISH +) qui pourrait permettre à ces patientes de bénéficier des avantages du traitement ciblant HER2 (23). Actuellement, notre laboratoire est impliqué dans une étude nationale coordonnée par l'Institut de Santé Publique visant à évaluer la fréquence des cas 1+ et 2+ par immunohistochimie, avec une amplification du gène HER2 révélée par la technique de FISH.

CONCLUSION

Les rôles du pathologiste sont de distinguer les différentes lésions mammaires, de déterminer leur stade d'évolution et de les classer en se basant sur leur morphologie mais également sur leur profil immunohistochimique.

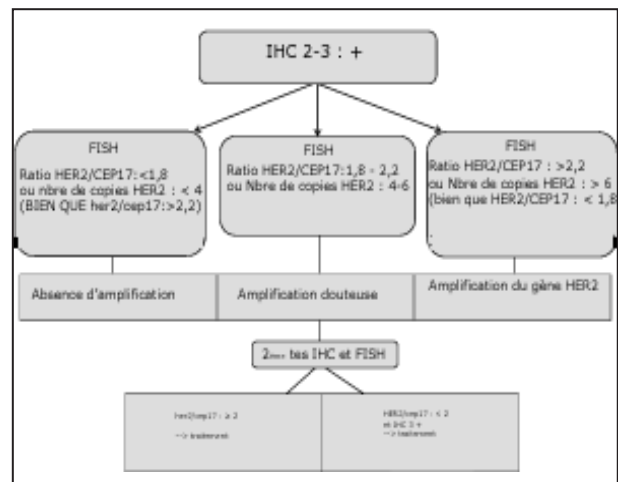


Figure 3. Schéma décisionnel pour l'attribution d'un traitement ciblé anti-HER2 (22).

L'enjeu actuel est de concilier cette approche traditionnelle basée sur l'observation macroscopique et microscopique avec les nouvelles techniques d'analyses développées en biologie moléculaire, comme la FISH.

L'intégration de ces techniques en routine permet d'apporter aux médecins cliniciens les informations les plus précises possibles pour élaborer la stratégie thérapeutique optimale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Coucke PA, Vavassis P, Vanderick J, et al.— Tumor margin after conservative breast cancer surgery for early disease: an issue or not? *Bel J Med Oncol*, 2009, **3**, 93-100.
2. Dabakuyo TS, Bonnetain F, Roignot P, et al.— Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France) : prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol*, 2008, **19**, 276-283.
3. Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE, et al.— Pathological assessment of sentinel lymph-node biopsies in patients with breast cancer. *Virchows Arch*, 2000, **436**, 97-101.
4. Carolien H, Van Deurzen M, de Boer M, et al.— Sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Nat Canc Inst*, 2008, **100**, 1574-1580.
5. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al.— Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg*, 2004, **91**, 1245-1252.
6. Gauthier T, Fermeaux V, Mollard J, et al.— Atteinte minime du ganglion sentinelle selon les recommandations de l'European Working Group in Breast Screening Pathology (EWGBSP) et risque d'atteinte non sentinelle dans le cancer du sein. *Gyn Obst Fert*, 2009, **37**, 481-487.
7. Page DL, Kidd Jr TE, Dupont WD, et al.— Lobular neoplasia of the breast : higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Human pathology*, 1991, **22**, 1232-1239.

8. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, et al.— Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk : a retrospective cohort study. *Lancet*, 2003, **361**, 125-129.
9. Dauplat MM, Penault-Llorca F.— Classification des lésions pré-invasives et des carcinomes in situ : doutes, controverses, proposition de nouvelles classifications. *Bull Cancer*, 2004, **91**, 205-210.
10. Moore MM, Hargett W, Hanks JB, et al.— Association of breast cancer with the finding of atypical ductal hyperplasia at core breast biopsy. *Ann Surg*, 1997, **225**, 726-773.
11. Tavassoli FA, Norris HJ.— A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer*, 1990, **65**, 518-529.
12. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pélissier S, et al.— Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. *Virchows Arch*, 2007, **451**, 1-10.
13. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al.— Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 1668-1675.
14. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al.— Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*, 1995, **6**, 1154-1157.
15. Da Silva L, Parry S, Reid L, et al.— Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol*, 2008, **32**, 773-783.
16. Elston CW, Ellis IO.— Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathol*, 1991, **19**, 403-410.
17. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, et al.— Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 1442-1448.
18. Clayton F.— Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer*, 1991, **68**, 1309-1317.
19. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, et al.— Invasive breast carcinoma. In : Tavassoli FA, Devilee P, eds. Tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumours. Lyon : IARC Press, 2003.
20. Collignon J, Gennigens Ch, Rorive A, et al.— Anticorps monoclonaux et cancer du sein : Actualités thérapeutiques. *Rev Méd Liège*, 2009, **64**, 279-283.
21. Delvenne P, Deprez M, Bisig B, et al.— FISH and CHIPS. *Rev Méd Liège*, 2010, **65**, 3-10.
22. Colpaert C, Salgado R.— Belgian guidelines for HER2/neu testing in breast cancer. Belgian journal of medical oncology.2007.1.22. HER2 testing, a multidisciplinary quest for personalized healthcare. *Bel Week Pathol*, 2010, **1**, 22-29.
23. Cuadros M, Villegas R.— Systematic review of HER2 breast cancer testing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2009, **17**, 1-7.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Dr N. Blétard, Service d'Anatomie Pathologique, CHU
de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : nbletard@chu.ulg.ac.be