

# QUAND UNE MÉTASTASE EN CACHE UNE AUTRE

NOËL F (1), DESREUX J (2), SCAGNOL I (1), COLLEYE O (1), DELVENNE PH (1)

**RÉSUMÉ :** Le cancer du sein est l'une des premières causes de décès chez les femmes. Il existe de nombreuses entités différentes, tant sur le plan morphologique que sur le plan immuno-histochimique ou encore génomique. L'hétérogénéité intra-tumorale peut être définie dans le temps (hétérogénéité temporelle) et dans l'espace (hétérogénéité spatiale) et influencée par des facteurs tant internes qu'externes tels que la génétique, l'épigénétique, la réponse de l'hôte, les éventuels traitements administrés, ou encore le micro-environnement tumoral. L'analyse approfondie de ces multiples interactions pourrait aider à développer de nouvelles cibles thérapeutiques.

**MOTS-CLÉS :** *Cancer - Hétérogénéité temporelle et spatiale - Métastase - Micro-environnement tumoral*

## WHEN A METASTASIS HIDES ANOTHER

**SUMMARY :** Breast cancer is one of the leading causes of death in women. There are many different entities, both morphologically and immuno-histochemically or genomically. Intra-tumour heterogeneity can be defined in time (temporal heterogeneity) and in space (spatial heterogeneity) and is influenced by both internal and external factors, such as genetics, epigenetics, host response, possible treatments or the tumour microenvironment. The detailed analysis of these multiple interactions could help to develop new therapeutic targets.

**KEYWORDS :** *Cancer - Metastasis - Temporal and spatial heterogeneity - Tumor micro-environment*

## INTRODUCTION

L'hétérogénéité tumorale est décrite depuis plusieurs années. Elle peut être inter-tumorale ou intra-tumorale.

L'hétérogénéité inter-tumorale est caractérisée par la survenue de cancers de morphologie, de profil immuno-histochimique et/ou de génomique variables chez des patientes différentes, ou encore chez une même patiente.

L'hétérogénéité intra-tumorale se traduit par la présence et la coexistence de cellules tumorales de profil génétique variable au sein d'une même lésion ou encore entre une lésion primitive et ses éventuelles métastases (1, 2). Ce phénomène d'hétérogénéité peut être accentué par des événements génétiques, épigénétiques ou encore iatrogènes comme les traitements néo-adjuvants.

Nous illustrons cette problématique par un cas de cancer du sein, dans un contexte de mutation BRCA1, caractérisé par une hétérogénéité intra-tumorale, dans ses deux composantes spatiale et temporelle.

## CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente âgée de 52 ans, porteuse d'une mutation BRCA1. L'anamnèse révèle des antécédents familiaux de cancers mammaires et ovariens : décès maternel avant 50 ans dans les suites de deux cancers mammaires, décès d'une sœur suite à un carcinome mammaire à l'âge de 32 ans avec récurrence à 40 ans, décès d'une sœur à 54 ans dans les suites d'un cancer de l'ovaire et un carcinome mammaire chez une nièce à 44 ans. Dans les antécédents personnels, on note une hystérectomie totale 5 ans auparavant, avec découverte fortuite d'un carcinome tubaire *in situ* (STIC).

L'épisode actuel fait suite à la découverte, par auto-examen mammaire, d'une masse de la région médio-externe du sein droit. La mammographie et l'échographie ont mis en évidence, dans le quadrant médio-externe du sein droit, deux masses adjacentes, très hypoéchogènes, à contours mal limités et mesurant respectivement 21 x 19 mm et 16 x 10 mm. L'échographie a également révélé, à la base du creux axillaire droit, une adénopathie de 18 mm, très suspecte. Aucune anomalie n'est retrouvée dans le sein gauche. Des biopsies et une ponction axillaire droite ont été réalisées.

L'histopathologie de la première biopsie ciblant la masse de 2 cm a révélé un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique (NST) de grade III (3+3+2) selon la

(1) Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Sénologie, CHU Liège, site Citadelle, Belgique.

classification de Bloom modifiée par Elston, avec une expression significative des récepteurs aux oestrogènes (100 % d'intensité 3+) et à la progestérone (40 % d'intensité 2+). Cependant, il n'y avait pas d'expression significative de HER2 et l'index prolifératif (Ki67) était évalué à 30 %. Les résultats évoquent un profil immuno-histochimique luminal B. La seconde biopsie ciblant la masse de 1,2 cm a, quant à elle, révélé un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique (NST) de grade III (2+3+3) selon la classification de Bloom modifiée par Elston, triple négatif (absence d'expression significative tant des récepteurs hormonaux que de HER2) avec un index prolifératif qui s'élevait à 90 %. Les deux biopsies s'accompagnaient également d'une composante intra-canaulaire de grade nucléaire 3 et de groupe 3 selon la classification de Van Nuys. La cytoponction ganglionnaire droite a mis en évidence un envahissement métastatique par un adénocarcinome d'aspect compatible avec une origine mammaire.

La patiente a bénéficié d'un bilan d'extension comprenant un scanner thoraco-abdominal, une scintigraphie osseuse ainsi qu'une IRM mammaire. Cette dernière a mis en évidence les deux lésions adjacentes décrites en mammographie et échographie et ne montrait aucune lésion suspecte au niveau du sein gauche. Le scanner thoraco-abdominal, quant à lui, n'évoquait aucune extension loco-régionale ou à distance. La scintigraphie osseuse était normale. Les marqueurs tumoraux (CA15.3 et CEA) étaient normaux. Le stade clinique était donc cT2(m)N1M0.

Suite à une première concertation oncologique multidisciplinaire (COM), la patiente a reçu une chimiothérapie néo-adjuvante comprenant quatre cures de type EC 90 (épirubicine/cyclophosphamide) à raison d'une cure toutes les deux semaines. Celle-ci a été suivie par douze cures hebdomadaires de paclitaxel. Suite à une réaction allergique, l'administration de paclitaxel a dû être interrompue à la troisième dose. Le paclitaxel a donc été remplacé par du taxotère (75 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines).

Le bilan de contrôle de fin de chimiothérapie néo-adjuvante a montré une régression partielle, tant clinique qu'iconographique, des deux lésions néoplasiques médio-externes droites et des adénopathies métastatiques axillaires droites. Une mastectomie bilatérale a donc pu être effectuée, selon le choix de la patiente, qui

souhaitait une mastectomie contro-latérale prophylactique en raison de sa mutation BRCA1.

L'analyse histologique des pièces chirurgicales a permis de mettre en évidence la persistance d'un carcinome mammaire infiltrant de type NST (triple négatif) à cheval sur les quadrants inféro-externe et médio-externe, réalisant une lésion de 2,4 cm de grand axe, avec une faible composante canalaire *in situ* de grade nucléaire 3 sans comédonécrose (5 %).

Des emboles lympho-vasculaires ont été visualisés, mais aucune image d'infiltration péri-nerveuse ou d'infiltrat inflammatoire péri-tumoral (TILs : 0 %) n'a été retrouvée. La résection était complète, mais un ganglion intra-parenchymateux, siège d'une infiltration tumorale, a été mis en évidence. Il est remarquable de constater que la lésion hormono-dépendante a montré une réponse clinique complète alors que la lésion triple négative, pourtant en principe plus chimio-sensible, a résisté. De plus, malgré la réponse complète de la tumeur primitive hormono-sensible, sa métastase ganglionnaire (intra-parenchymateuse) a résisté. Cela illustre très bien l'hétérogénéité temporelle de cette tumeur.

Cette infiltration ganglionnaire intra-parenchymateuse se présentait sous forme de deux nodules d'architecture légèrement différente.

Le plus gros nodule, plutôt central, mesurait 12 mm et était constitué de boyaux cellulaires cohésifs, de forme et de taille variables, dont certains étaient centrés sur une lumière comblée par de la nécrose. Le second nodule mesurait 3 mm et était, quant à lui, caractérisé par une architecture plus compacte. En périphérie de ces deux nodules tumoraux, la nature ganglionnaire était confirmée par la persistance d'un peu de cortex de ganglion lymphatique. Les cellules tumorales du plus gros nodule présentaient un rapport nucléo-cytoplasmique majoré. Les noyaux étaient augmentés de taille, irréguliers de forme et de contour, présentant parfois un nucléole proéminent. Le cytoplasme était largement éosinophile. Le second petit nodule métastatique se situait au sein du cortex ganglionnaire résiduel et était constitué de massifs cellulaires plus compacts composés de cellules cohésives au cytoplasme plus pâle. La capsule ganglionnaire était focalement effractée par quelques cordons tumoraux s'étendant au sein du tissu fibro-adipeux adjacent.

Comme l'aspect histologique différent entre ces sites tumoraux nous interpellait, la recherche des facteurs histo-pronostiques a été réalisée sur la lésion tumorale principale, mais également sur le ganglion lymphatique infiltré. En accord avec ces différences morphologiques, les facteurs histo-pronostiques se révélaient être complètement différents, traduisant deux nodules métastatiques provenant de deux lésions au profil phénotypique différent.

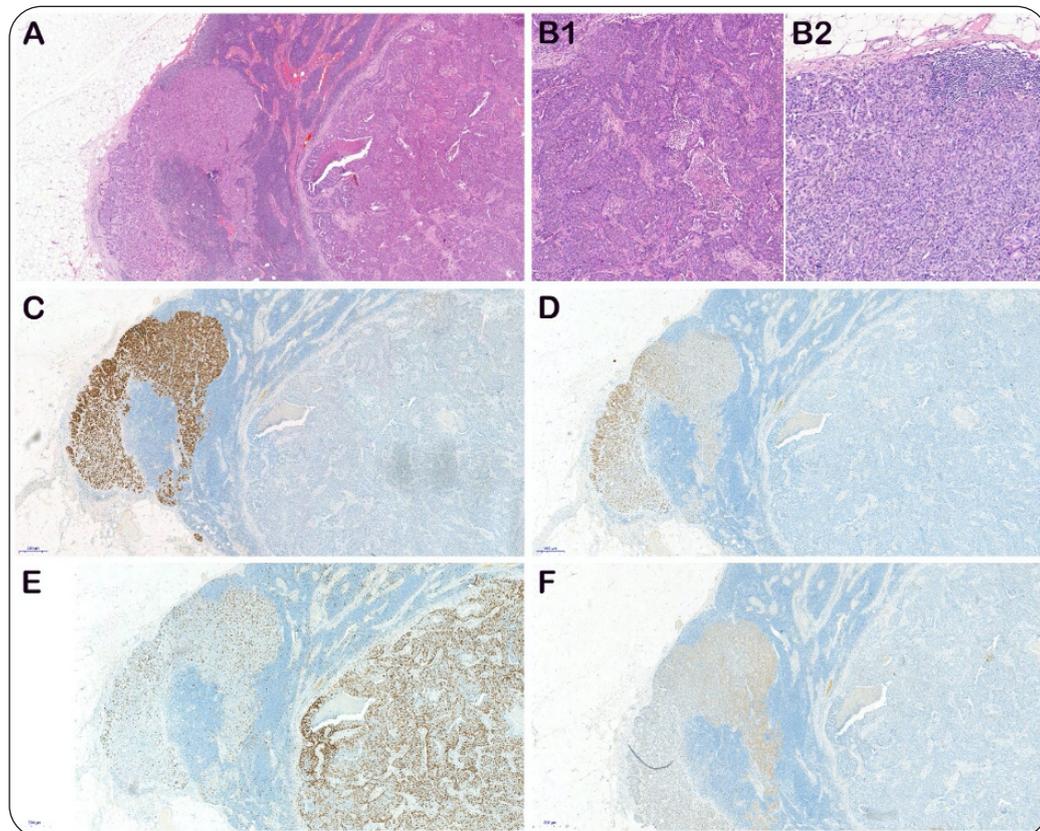
Le diagnostic final fut celui d'une infiltration métastatique ganglionnaire par un carcinome mammaire bi-phénotypique (Figure 1A). Une des métastases provenait d'une tumeur avec expression significative des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, avec un index prolifératif faible (Ki-67 évalué à 7 %) et une expression non significative de HER2. Ce nodule métastatique mesurait 3 mm et se localisait en

périphérie dans la couronne lymphocytaire résiduelle (Figure 1 B2-C-D-E-F). Le second nodule métastatique, de plus grande taille (12 mm) et de position plus centrale, s'avérait être une métastase d'une lésion triple négative avec un index prolifératif élevé (Ki67 à 80 %) (Figure 1 B1-C-D-E-F).

À la suite de l'opération, la patiente a bénéficié d'une reconstruction provisoire par expanseurs dans un premier temps. En effet, en raison d'une précédente abdominoplastie et de la nécessité d'une radiothérapie adjuvante du côté tumoral, la patiente ne pouvait malheureusement pas bénéficier d'une reconstruction par lambeau abdominal.

C'est donc dans un second temps qu'une reconstruction par des lambeaux prélevés au niveau de la fesse et de la cuisse sera réalisée.

Figure 1. Infiltration métastatique d'un ganglion lymphatique



Infiltration métastatique d'un ganglion lymphatique (A) par deux nodules de morphologie différente : un premier nodule de 12 mm (B1) et un deuxième nodule de 3 mm (B2). Ces deux nodules présentent également un profil immuno-histochimique différent. Le petit nodule de 3 mm est, *a priori*, hormonosensible (marquage pour les récepteurs aux oestrogènes visible en C et pour les récepteurs à la progestérone visible en D). L'index de prolifération (Ki67, image E) est nettement plus élevé au sein du nodule de 12 mm et l'expression de HER2 diffère également selon les nodules (F).

La patiente s'est ensuite vue administrer un double traitement adjuvant : une hormonothérapie par létrozole 2,5 mg pendant cinq ans pour le volet hormono-sensible, associé à l'olaparib (Lynparza®) à dose initiale de 600 mg pour l'aspect triple négatif et compte tenu de sa mutation germinale BRCA1. Une radiothérapie a été débutée sur le sein droit ainsi que sur les aires de drainage ganglionnaires.

En conclusion, l'examen anatomopathologique de la mastectomie post-chimiothérapie a révélé que la lésion principale persistant après chimiothérapie néo-adjuvante était un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique (NST) triple négatif. Cependant, l'image de la double métastase ganglionnaire intra-parenchymateuse confirmait bien la présence initiale de deux lésions tumorales phénotypiquement différentes, traduisant une réponse différente de ces deux lésions à la chimiothérapie administrée.

## DISCUSSION

Deux théories ont été proposées pour tenter d'expliquer cette hétérogénéité intra-tumorale, comme l'existence de cellules souches tumorales totipotentes, mais également l'évolution clonale de celles-ci. Ces deux théories semblent complémentaires. La notion retenue serait qu'une lésion tumorale se développe à partir d'une unique cellule déficiente, qui aurait subi des altérations moléculaires lui apportant un potentiel prolifératif à l'infini (1, 2).

L'évolution clonale traduit la présence de différents sous-clones au sein d'une même lésion, hormis par la pression de variations génétiques entre ces différentes cellules. Cela pourrait aboutir à une population tumorale hétérogène. Les cellules acquièrent différentes mutations génétiques, créant ainsi une disparité topographique de ces différents clones. L'acquisition de nouvelles altérations et mutations pourrait aboutir à des phénomènes de pression sélective en sélectionnant les clones les plus résistants. Il est important de rappeler que ces différentes cellules tumorales sont également sous l'influence de modifications épigénétiques et du micro-environnement tumoral (3).

Il convient de distinguer deux types d'hétérogénéité tumorale, à savoir l'hétérogénéité spatiale et l'hétérogénéité temporelle. L'hétérogénéité spatiale correspond à la co-existence de différentes populations clonales et sous-clonales, qui peuvent être soit mélangées (on parle notamment d'hétérogénéité mosaïforme),

soit réparties en différentes zones distinctes (on parle alors d'hétérogénéité zonale). Il existe, parmi les différents types de cancer du sein, des entités particulières hétérogènes par définition, parmi lesquelles on peut citer le carcinome métaplasique (3, 4). Par ailleurs, il est assez fréquent de retrouver, au sein d'une même lésion, différents contingents morphologiques. On peut citer l'exemple du carcinome de type non spécifique (NST) au sein duquel est parfois observée une composante de type micropapillaire. Sur le plan immunophénotypique et thérapeutique, cela implique une éventuelle discordance entre ces différentes composantes lorsque les marqueurs pronostiques sont réalisés. De nouveau, cette hétérogénéité immunophénotypique peut être mosaïforme ou encore zonale (3, 4).

L'hétérogénéité temporelle est en rapport avec l'évolution de la lésion en fonction du temps, mais également en fonction de la réponse de l'hôte et des différents traitements aboutissant, en partie, à la dissémination métastatique. La réponse immunitaire et les divers traitements exercent une pression thérapeutique sur la tumeur et cela peut aboutir à l'émergence de clones résistants avec des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques et génétiques différentes entre la lésion initiale et sa récurrence ou métastase (3, 4).

Le développement de sous-clones, plus ou moins agressifs, peut être également influencé par le micro-environnement tumoral. Ce micro-environnement tumoral comporte des cellules fibroblastiques, des adipocytes, des structures vasculaires ainsi que de nombreuses cellules immunitaires. Certains de ces composants peuvent accélérer l'évolution de la lésion, tandis que d'autres peuvent y mettre un frein (5). De nombreuses études récentes étudient ces interactions entre ce micro-environnement tumoral et la lésion tumorale avec pour objectifs de développer de nouvelles cibles thérapeutiques (4, 6).

## IMPLICATION CLINIQUE

Si l'hétérogénéité intra-tumorale est au départ un concept principalement microscopique reposant sur le polymorphisme morphologique des cellules cancéreuses, elle peut actuellement être illustrée par la biologie moléculaire permettant l'étude de l'expression de leurs gènes, l'étude de leur métabolisme, ou encore de leur capacité à proliférer, à se déplacer et à produire des métastases. L'établissement de cette cartographie intra-tumorale reflétant cet écosystème complexe prend aujourd'hui une place

capitale dans la prise en charge des patients. Il est donc primordial, pour un pathologiste, de pouvoir détecter l'éventuelle présence de sous-populations de cellules cancéreuses d'aspects différents au sein d'une même tumeur, ou entre la tumeur et la métastase. Le fait de préciser aux cliniciens qu'il existe deux composantes de profils différents au sein d'une même lésion va permettre d'ajuster le traitement. Cet impact sur l'approche thérapeutique est illustré dans le cas rapporté : la thérapie ciblée visant la composante hormono-sensible a été complétée par un traitement destiné à combattre la composante triple négative. Ce concept soulève aussi la question de la biopsie diagnostique : une biopsie unique risque de ne donner qu'une vue partielle de la tumeur et il faudrait idéalement multiplier les biopsies pour bien échantillonner la tumeur, mais cela n'est évidemment pas aisé en pratique. Il est utile de rappeler qu'une bonne corrélation anatomo-clinique est la clé pour une prise en charge optimale.

## CONCLUSION

L'hétérogénéité tumorale se caractérise donc par des variations spatiales mais également temporelles. Elle peut être modulée par la présence d'événements externes, comme par exemple, la mise en place de traitements. L'hétérogénéité tumorale, surtout intra-tumorale, fait l'objet d'études dans l'espoir de pouvoir mieux comprendre les différentes caractéristiques des lésions et développer ainsi de nouveaux traitements ciblés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Menyailo ME, Tretyakova MS, Denisov EV. Heterogeneity of circulating tumor cells in breast cancer: identifying metastatic seeds. *Int J Mol Sci* 2020;**21**:1696.
2. Esparza-López J, Escobar-Arriaga E, Soto-Germes S, Ibarra-Sánchez MJ. Breast cancer intra-tumor heterogeneity: one tumor, different entities. *Rev Invest Clin* 2017;**69**:66-76.
3. Franchet C, Lacroix-Triki M. Hétérogénéité tumorale dans les cancers du sein : un écosystème aux mille facettes. *Correspondances en Onco-Théranostic* 2016;**5**:72-6.
4. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med (Lausanne)* 2017;**4**:227.
5. Fridman WH, Sautès-Fridman C. Le microenvironnement tumoral - matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. *Med Sci (Paris)* 2014;**30**:359-65.
6. Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, et al. Tumoral heterogeneity of breast cancer. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;**74**:653-60.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Noel F, Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

Email : Fanchon.noel@hotmail.com