

# Les cancers infiltrants de pronostic intermédiaire : trop ou pas assez ?

Comment définir un cancer infiltrant de pronostic intermédiaire ?  
*How to define a intermediate prognostic breast carcinoma?*

A. Vincent-Salomon

*Mots-clés* : cancers du sein, pronostic, prolifération, types histologiques, grade histopronostic, classification moléculaire

*Keywords*: breast cancer, prognosis, proliferation, histological types, molecular classification, histopronostic grade

## Introduction

Les outils de définition du pronostic, élément clé de la prise en charge thérapeutique des patientes, sont nombreux et complémentaires. La prise en charge thérapeutique d'une classe de pronostic intermédiaire est souvent complexe. L'objectif doit donc être de diminuer le nombre de patientes au pronostic intermédiaire.

*Notes*

## Paramètres de définition du pronostic des carcinomes infiltrants du sein

Les critères pris en compte pour définir le pronostic d'un cancer du sein sont outre l'âge, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le type histologique, le grade, la prolifération et le phénotype tumoral.

La taille est la mesure du plus grand diamètre tumoral, par le pathologiste. En Europe actuellement, 70 % des patientes ont une tumeur de 2 cm et moins [1].

Le statut ganglionnaire est évalué sur l'analyse histologique du ganglion sentinelle ou des ganglions du curage axillaire. L'envahissement micrométastatique pN1 mi (dépôt métastatique mesurant de 0,2 à 2 mm) est distinct des événements immunomarqués isolés pN0i+. Leur impact sur la survie sans récurrence est retrouvée dans la majorité des études [2]. Ces patientes aux envahissements ganglionnaires minimes ont un pronostic intermédiaire.

Le grade histopronostique, défini par Ellis et Elston, est basé sur l'évaluation de la différenciation tumorale, la taille des noyaux et la mesure de la prolifération avec le compte du nombre des mitoses sur 10 champs consécutifs à fort grossissement dans la zone la plus riche en figures de mitoses.

La synthèse des trois paramètres : taille, statut ganglionnaire et grade est importante [1].

L'équipe de Nottingham a établi un score pronostique en fonction du grade, de la taille pondérée et du statut ganglionnaire afin de définir six groupes de pronostic différent avec au moins deux groupes d'excellent et de bon pronostic et deux groupes de mauvais et très mauvais pronostic [3].

*Notes*



## Évaluation de la prolifération par la mesure du Ki-67 ou comment réduire le groupe des carcinomes de pronostic intermédiaire de grade 2

La majorité des carcinomes mammaires est de grade 2 (41 %) [3]. Ce groupe est de pronostic intermédiaire. L'évaluation de la prolifération par la mesure du nombre de cellules exprimant le Ki-67 précise le taux de cellules en cycle et permet d'affiner la classification des carcinomes mammaires en particulier ceux de grade 2 [4].

La mesure du Ki-67 par immunohistochimie est une variable continue, exprimée en pourcentage de cellules avec marquage nucléaire [5]. Le seuil compris entre 10 et 14 % permet de définir les carcinomes de bon et ceux de mauvais pronostic. Dans une étude récente, Aleskandarany *et al.* ont analysé l'expression de Ki-67 dans une série de 1 550 carcinomes mammaires. Et ont montré que les tumeurs de grade 2 à faible Ki-67 (< 10 %) avaient un pronostic identique aux carcinomes de grade 1 alors que les carcinomes de grade 2 à forte prolifération (> 10 %) gardaient un pronostic différent par rapport aux grades 1 et 3.

### Paramètres biologiques pour une classification « moléculaire » en pratique clinique

Parmi les carcinomes « luminaux » exprimant les récepteurs aux estrogènes [6], deux catégories sont individualisées en fonction du niveau d'expression des récepteurs aux estrogènes et de prolifération mesuré par le marquage de Ki-67.

L'une exprimant fortement les récepteurs aux estrogènes et proliférant peu (luminal A) (Ki-67 < 13 %) (60 % des cas), l'autre exprimant moins fortement les récepteurs aux estrogènes et présentant une prolifération plus forte (Ki-67 > 13 %) ou ErbB2 positive et RO positives appartiennent à cette catégorie luminal B (33 % des cas) [7, 8] associée à un pronostic intermédiaire.

Notes



### **Les carcinomes lobulaires infiltrants**

Les carcinomes de type lobulaire (15 % des cancers au diagnostic) sont constitués de cellules non cohésives entre elles par inactivation du gène de la E-cadhérine, exprimant les récepteurs aux oestrogènes, avec une prolifération faible.

Par rapport aux carcinomes de type canalaire, les carcinomes lobulaires au diagnostic ont une taille plus grande, un âge plus élevé, un profil métastatique particulier dans des sites atypiques (sphère gynécologique, tube digestif, méninges et plèvre...) [9]. Les carcinomes lobulaires répondent mal à la chimiothérapie néoadjuvante avec des taux de réponse histologique complète de 0 à 3 %. Les carcinomes lobulaires peuvent être considérés comme « à pronostic intermédiaire » pour les décisions thérapeutiques en particulier sur les choix de traitements généraux et de favoriser les traitements hormonaux.

### **Les carcinomes de pronostic intermédiaire identifié par les signatures commerciales**

La signature Oncotype DX® établie pour des carcinomes récepteurs aux estrogènes +, peut être réalisée sur des blocs tumoraux fixés et incluse en paraffine. Il s'agit d'une signature à 21 gènes, dont le niveau d'expression est mesuré par RT-PCR quantitative, avec 5 gènes contrôles et 16 gènes explorant la prolifération, la signalisation ErbB2, l'invasion et le stroma, l'apoptose [10].

Le score est établi en fonction du niveau d'expression de chaque famille de gènes pondéré par un poids prédéterminé et la somme permet de définir un score de récurrence (*recurrent score*) exprimé suivant une échelle de 0 à 100. La valeur de ce score permet de définir trois catégories parmi des patientes dont les tumeurs sont RO + et N-:

Bas risque évalué à 6,8 % de risque de rechute à 10 ans ; risque intermédiaire évalué à 14,3 % à 10 ans ; fort risque évalué à 30,5 %. Cette catégorie intermédiaire reste problématique pour les indications de traitement. L'essai TailorX permettra de répondre à la question du bénéfice de la

Notes

chimiothérapie dans ce groupe de patientes soumises à randomisation (avec ou sans chimiothérapie).

## Conclusion

Les carcinomes de pronostic intermédiaire correspondent à un groupe qu'il faut réduire au maximum puisque les options thérapeutiques sont délicates à poser pour ces patientes.

Ils sont définis par les paramètres usuels pronostiques, en particulier le grade histopronostique 2. Les signatures moléculaires commerciales identifient également un groupe de pronostic intermédiaire pour lequel l'indication d'un traitement adjuvant reste incertaine et sera définie après résultats des essais cliniques en cours.

Compléter l'évaluation du pronostic par la mesure de la prolifération semi-quantitative de l'expression du Ki-67 permet de mieux préciser le pronostic et devrait faire partie intégrante des paramètres décisionnels pour les indications de traitement adjuvant comme les dernières recommandations de Saint-Gallen le préconisent.

## Références

1. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G *et al.* (2010) ONCOPOOL – a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer* 46: 56-71
2. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L (2010) Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 28: 2868-73
3. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE *et al.* (2007) Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer* 43: 1548-55
4. Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, Powe DG, Ellis IO, Green AR (2010) MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 127: 591-9

Notes



5. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA (2010) Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11: 174-83
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB *et al.* (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-52
7. Cheang MC, Chia SK, Voduc D *et al.* (2009) Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 736-50
8. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS *et al.* (2008) Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 26: 2373-8
9. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B *et al.* (1996) Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 77: 113-20
10. Paik S, Shak S, Tang G *et al.* (2004) A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 351: 2817-26

L'auteur a déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt.

Notes

