

33

Augmentation de l'angiogenèse mais non de la lymphangiogenèse dans le cancer du sein associé à la grossesse comparé au cancer du sein hors grossesse

A.S. Genin*¹, M. Antoine², S. Aractingi¹ et R. Rouzier^{1,2}

¹Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, INSERM-UMR-S 938, site Saint-Antoine, 75012 Paris – ²Hôpital Tenon, APHP, 75020 Paris

Le cancer du sein associé à la grossesse (CSAG) est un cancer du sein découvert pendant la grossesse ou l'année suivant l'accouchement. S'il ne représente que 3 % des cancers du sein, son incidence chez la femme jeune est loin d'être négligeable puisqu'il correspond à 15 % des cancers du sein chez la femme de moins de 35 ans [1]. Son incidence croît avec l'augmentation d'incidence globale des cancers du sein et le recul de l'âge des maternités. Ses caractéristiques immuno-histochimiques (absence fréquente de positivité pour les récepteurs hormonaux (RH), surexpression de HER2, fort indice de prolifération cellulaire Ki-67) et son diagnostic à un stade souvent avancé en font une tumeur de mauvais pronostic. Sa physiopathologie reste inconnue. L'angiogenèse et la lymphangiogenèse tumorales sont des facteurs pronostiques validés d'envahissement ganglionnaire et de mauvaise survie [2, 3]. Leurs caractéristiques lors de la grossesse et de la lactation ne sont pas connues.

Objectif

Nous avons comparé l'angiogenèse et la lymphangiogenèse entre CSAG et cancers du sein témoins.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective cas-témoin parmi toutes les patientes opérées d'un cancer du sein entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010 dans le service de gynécologie de l'hôpital TENON. Les patientes ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante ont été exclues. Les cas correspondaient à toute patiente ayant un CSAG. Les témoins étaient appariés sur l'âge (± 2 ans), les caractéristiques histologiques (type et grade tumoraux) et immuno-histochimiques (statut pour les RH, HER2 et Ki-67). Les lames des tumeurs obtenues lors de l'intervention

chirurgicale ont été traitées en immunohistochimie avec les anticorps CD31 (marqueur endothélial sanguin) et D2-40 (marqueur endothélial lymphatique). Pour chaque marquage, 3 méthodes de mesure ont été effectuées, en aveugle du statut cas/témoin : densité microvasculaire (sanguine : MVD ou lymphatique : LVD), compte de Chalkley, calcul de la surface vasculaire marquée.

Résultats

Les lames de 17 cas et 22 témoins ont été analysées. Les vaisseaux lymphatiques, à lumière large, sont observés en péri-tumoral uniquement. Aucune différence en termes de lymphangiogenèse n'a été observée entre CSAG et témoin, quelle que soit la méthode de mesure utilisée (respectivement pour les CSAG et les témoins, LVD : 13,29 vs 11,44, $p = 0,379$; surface D2-40 : $338563\mu\text{m}^2$ vs $313\,500\mu\text{m}^2$, $p = 0,533$; compte de Chalkley D2-40 : 4,59 vs 3,86, $p = 0,468$). Les vaisseaux sanguins sont présents à la fois en péri- et intratumoral, avec une morphologie différente : vaisseaux intratumoraux petits à lumière étroite, péri-tumoraux grands à lumière large. L'angiogenèse est significativement augmentée dans les CSAG par rapport aux témoins, pour les 3 méthodes de mesure utilisées (respectivement pour les CSAG et les témoins, MVD : 77,56 vs 56,80, $p = 0,023$; surface CD31 : $749\,251\mu\text{m}^2$ vs $472\,267\mu\text{m}^2$, $p = 0,020$; compte de Chalkley CD31 : 6,45 vs 5,30, $p = 0,024$).

Conclusion

L'angiogenèse est significativement plus importante dans les CSAG comparés aux cancers du sein hors grossesse alors que la lymphangiogenèse n'est pas modifiée. L'origine de cette hypervascularisation sanguine n'est pas univoque et pourrait être liée aux propriétés agressives tumorales mais également aux modifications physiologiques de la glande mammaire induites par la grossesse et la lactation. Néanmoins, elle pose la question d'une adaptation de la prise en charge des CSAG, actuellement calquée sur celle des cancers du sein en population générale, en proposant de manière précoce, dès la phase adjuvante, un traitement par anti-angiogénique chez ces patientes.

Références

1. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC et al. (2009) Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 114: 568-72
2. Hansen S, Sørensen FB, Vach W et al. (2004) Microvessel density compared with the Chalkley count in a prognostic study of angiogenesis in breast cancer patients. *Histopathology* 44: 428-36
3. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K et al. (2004) Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 240: 306-12