

69

Régression tumorale et surexpression de HER2 : un cocktail explosif ?

À propos d'un CCIS de haut grade avec métastases ganglionnaires axillaires

M.P. Wissler¹, M. Gharbi², L. Foessel³, C. Mathelin²,
M.P. Chenard¹ et J.-P. Bellocq¹

Contexte

Un envahissement ganglionnaire massif associé à un CCIS diagnostiqué lors d'un examen exhaustif de pièce opératoire est un constat paradoxal. L'observation d'un tel phénomène dans un CCIS de haut grade en régression tumorale, RH-HER2+, sans antécédents de microbiopsie, soulève la question de l'influence de la stroma-réaction dans la progression tumorale et du rôle de HER2 dans la diffusion métastatique.

Observation

Une femme de 41 ans consulte pour un écoulement brunâtre uniporique du sein gauche depuis 4 mois. La mammographie est normale et l'IRM ne décele que quelques galactophores dilatés. La cytologie du liquide d'écoulement révèle des cellules épithéliales atypiques. Il n'y a jamais eu de microbiopsie. Un diagnostic de CCIS de grade intermédiaire/élevé avec nécrose axiale sans calcifications, partiellement micropapillaire et cribriforme, est porté sur la pièce de pyramidectomie examinée *in toto* en coupes larges sériées. Les berges d'exérèse sont atteintes en plusieurs endroits. Une PAMectomie de reprise, examinée selon la même méthodologie, et une lymphadénectomie sélective

1 Service de pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de HautePierre, 67098 Strasbourg Cedex

2 Service de Sénologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de HautePierre, 67098 Strasbourg Cedex

3 Service d'Imagerie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de HautePierre, 67098 Strasbourg Cedex

sentinelle suivie de curage retrouvent le CCIS associé à des métastases ganglionnaires avec rupture capsulaire (N+ 11/25). Le bilan IHC conclut à un sous-type HER2 + (RH-, HER2 3+). L'index Ki67 est à 40 %. Le réexamen des deux pièces opératoires, enrichi de plans de coupes histologiques additionnels révèle : 1) un processus de régression diffuse mais partielle du CCIS avec fibrosclérose concentrique périductale, 2) dans la pièce de pyramidectomie, un foyer fibroscléreux de 1,5 mm tatoué de sidérophages et considéré comme un foyer infiltrant régressif en l'absence de tout geste de ponction, 3) dans la pièce de PAMectomie, un tissu de granulation « endoluminal » focal, inframillimétrique, richement vascularisé, colonisé par des cellules carcinomateuses éparses en capacité de métastaser. L'IRM mammaire post-exérèse n'a pas détecté de foyer de rehaussement pathologique dans le tissu mammaire restant et le sein controlatéral.

Discussion

La méthodologie d'examen utilisée a écarté le risque d'occulter une composante infiltrante millimétrique. Cette technique a permis d'identifier des micro-lésions liant deux phénomènes *a priori* contradictoires : la régression tumorale et la diffusion métastatique. Le concept de régression tumorale, défini comme la disparition complète ou partielle de tumeurs malignes en l'absence de traitements antitumoraux, est classique dans le mélanome et le neuroblastome. Dans le cancer du sein, le phénomène est essentiellement documenté dans le CCIS de haut grade, sur un mode incomplet. La régression tumorale se développe à partir d'un tissu de granulation inflammatoire, hypervascularisé, riche en facteurs de croissance. Quant au phénomène de microinvasion, classiquement périductal, il peut également être intraductal par pénétration endoluminale d'un tissu de granulation comme ce cas en témoigne.

Cette observation interpelle sur le rôle de HER2 dans la diffusion métastatique des CCIS de haut grade. Tagliabue *et al.* [1] ont montré que les facteurs de croissance (EGF-like, HB-EGF, TGF α ...) relargués par les tissus de granulation stimulaient la croissance *in vitro* des cellules carcinomateuses mammaires HER2+. Le rôle de HER2 dans le passage à l'invasion des CCIS est débattu car les données de la littérature sont contradictoires. En revanche, en situation invasive, son rôle dans la diffusion métastatique pourrait être déterminant en raison d'une stimulation des cellules HER2+ par le stroma.

Conclusion

La régression tumorale dans un CCIS peut masquer une évolution hautement métastatique. Des arguments morphologiques et moléculaires tirés de notre observation suggèrent que la surexpression de HER2 pourrait agir dans l'évolution métastatique de certains CCIS.

Référence

1. Tagliabue E, Agresti R, Carcangiu ML *et al.* (2003) Role of HER2 in wound-induced breast carcinoma proliferation. *Lancet* 362: 527-33