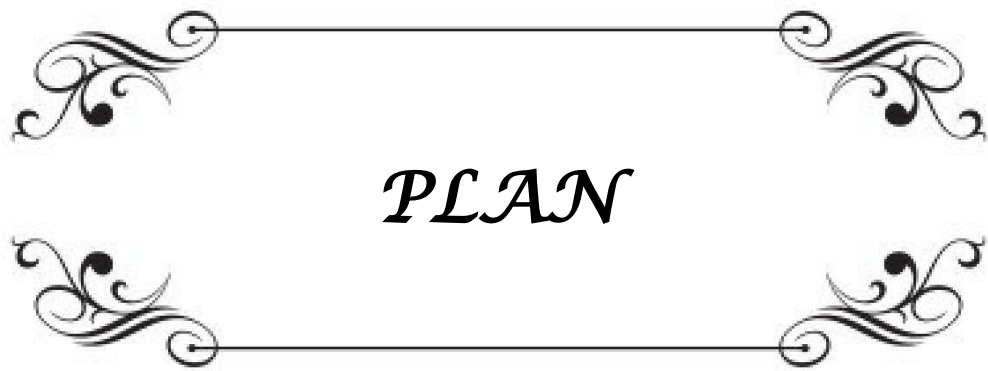




*ABBREVIATIONS*

## Liste des Abréviations

<b>AC</b>	: Anticorps
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AFAQAP</b>	: Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>GEFPICS</b>	: Groupe d'Etude des Facteurs Pronostiques Immunohistochimiques dans le cancer du sein
<b>HE</b>	: Hématéine Eosine
<b>Her2</b>	: Human epidermal growth factor receptor 2
<b>HES</b>	: Hématéine Eosine Safran
<b>HT</b>	: Hormonothérapie
<b>IS</b>	: Intensity Score
<b>Ki-67</b>	: Cell cycle related nuclear protein
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PS</b>	: Proportion Score
<b>RE/ER</b>	: Estrogen Receptor/ Récepteur de l'Estrogène
<b>RH</b>	: Récepteurs Hormonaux
<b>RP / PR</b>	: Progesteron Receptor / Récepteur de la Progestérone
<b>SBR</b>	: Scarff Bloom et Richardson
<b>TMA</b>	: Tissue Microarray
<b>UICC</b>	: Union Internationale Contre le Cancer
<b>UTDL</b>	: Unité Terminale Ductulo-lobulaire



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Type de l'étude .....	<b>5</b>
II. Méthodes du travail .....	<b>5</b>
1. Sélection de la population étudiée.....	<b>5</b>
2. Etapes techniques et étude immunohistochimique.....	<b>6</b>
<b>RÉSULTAS</b> .....	<b>21</b>
I. Caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants .....	<b>22</b>
1. Les années étudiées .....	<b>22</b>
2. Lieu de l'étude histologique .....	<b>23</b>
3. Le type de prélèvement .....	<b>23</b>
4. Le sexe .....	<b>24</b>
5. L'âge .....	<b>25</b>
6. Le type histologique selon l'OMS 2012.....	<b>26</b>
7. Grade histo-pronostique SBR (modifié par Ellis et Elston).....	<b>29</b>
8. Taille TNM (7ème édition 2009 AJCC).....	<b>30</b>
9. Atteinte Ganglionnaire .....	<b>31</b>
10. Emboles vasculaires.....	<b>32</b>
II. Profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants .....	<b>33</b>
1. Récepteurs de l'Estrogène .....	<b>33</b>
2. Récepteurs de la Progestérone .....	<b>37</b>
3. Le profil HER2 des carcinomes mammaires infiltrants.....	<b>41</b>
4. Le profil prolifératif (Ki67) des carcinomes mammaires infiltrants .....	<b>45</b>
III. L'approche de la classification moléculaire .....	<b>49</b>
1. L'approche de la classification moléculaire .....	<b>49</b>
2. La répartition de l'approche de classification moléculaire dans les années étudiées.....	<b>54</b>
IV. Comparaison des facteurs clinico-pathologiques et l'approche de classification moléculaire .....	<b>54</b>
1. La répartition des différents sous-types selon l'âge .....	<b>54</b>
2. La répartition des différents sous types moléculaires selon le type histologique.....	<b>55</b>
3. La répartition des différents sous types moléculaires selon le grade SBR modifié par Ellis et Elston .....	<b>55</b>
4. La répartition des différents sous types moléculaires selon la présence d'embols vasculaires .....	<b>56</b>
5. La répartition des différents sous types moléculaires selon la taille tumorale .....	<b>56</b>
6. La répartition des différents sous types moléculaires selon l'envahissement ganglionnaire .....	<b>57</b>
7. La répartition des différents sous types moléculaires selon le sexe .....	<b>57</b>

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>58</b>
I. Rappels bibliographiques.....	<b>59</b>
1. Organisation histologique, morphologique et immunohistochimique .....	<b>59</b>
2. L'étude histologique .....	<b>65</b>
3. L'étude immunohistochimique.....	<b>72</b>
4. La classification moléculaire .....	<b>73</b>
5. Les applications thérapeutiques .....	<b>77</b>
II. Discussion .....	<b>78</b>
1. La classification moléculaire .....	<b>78</b>
2. Corrélation clinico-immuno-pathologique chez les carcinomes mammaires infiltrants.....	<b>84</b>
3. Les critères pronostiques et classification moléculaire .....	<b>94</b>
4. Recommandations .....	<b>96</b>
 <b>CONCLUSION</b> .....	 <b>98</b>
 <b>ANNEXE</b> .....	 <b>100</b>
 <b>RÉSUMÉS</b> .....	 <b>105</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	 <b>109</b>



*INTRODUCTION*

Le cancer du sein est la première pathologie maligne féminine au monde. Il est la première cause de décès par cancer chez la femme. Son incidence ne cesse d'augmenter. Il est responsable de plus de 521 000 décès par an (1).

Le cancer du sein apparait comme une maladie complexe, caractérisée par l'accumulation de multiples altérations moléculaires qui confèrent à chaque tumeur un phénotype et un potentiel évolutif propres. Le diagnostic est basé sur le trépied clinique, radiologique et biopsique/chirurgical couronné par un examen anatomopathologique. La dernière classification de l'OMS 2012(1) s'est basée sur des données morphologiques, histochimiques et génotypiques des tumeurs. Ainsi, étant la forme histologique la plus fréquente, les carcinomes mammaires sont distingués en carcinomes infiltrants de type non spécifique qui représentent 80% de la totalité des tumeurs et des carcinomes de types spéciaux rares (2).

La diversité du profil hormonal et immunologique des tumeurs mammaires (3) donne des évolutions et pronostics propres à chaque tumeur (4). Cette divergence est partiellement responsable de plusieurs échecs thérapeutiques et explique la complexité de la prise en charge des tumeurs mammaires. Elle reflète aussi la complexité de la base moléculaire de cette pathologie. Il est donc crucial d'améliorer la classification pronostic du cancer du sein, pour affiner les indications thérapeutiques et améliorer les taux de survie (3).

La classification moléculaire du carcinome mammaire est basée sur l'analyse de l'expression génétique en utilisant l'ADN microarrays. Décrite par Perou et Sorli (5) au début des années 2000, cette analyse nous permet d'identifier et distinguer 4 classes moléculaires : (5-7)

- **Type Luminal** : Tumeurs qui expriment les récepteurs hormonaux. Elles sont classées en deux catégories : Luminal A et Luminal B.
- **Type HER2 overexpressing** : Tumeurs Sur-exprimant l'HER2.
- **Basal like « Triples-négatif »** : Les tumeurs qui n'expriment pas les récepteurs hormonaux et ne sur-expriment pas l'Her2.


- **Type Normal breast like:** Un type de tumeurs mal défini. Un certain nombre de scientifiques le considère comme un artefact, provenant de la contamination des échantillons tumoraux par le tissu mammaire normal (8).

Étant coûteuses, d'accès restreint et nécessitant du matériel tissulaire tumoral congelé, les partisans de cette classification moléculaire se sont employés à trouver des moyens pratiques pour appliquer à la vie courante les techniques à haut débit (9,10). Par conséquent, l'utilisation des marqueurs immuno-histochimiques remplaçant l'ADN microarray pour le sous-typage a été adoptée (11).

Le but de notre étude est de réaliser une description du profil hormonal, prolifératif et Her2 avec approche de classification moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants, diagnostiqués au service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI Marrakech. Cette approche nous permettra de :

- Donner un aperçu sur le profil moléculaire des cancers mammaires au niveau de la région de Marrakech.
- Comparer nos résultats avec les autres structures hospitalières nationales et internationales d'anatomie pathologique dans le domaine des carcinomes mammaires.
- Trouver une corrélation entre les signes cliniques, histologiques et le profil immuno-histochimique des carcinomes mammaires infiltrants.
- Affiner les indications thérapeutiques et la prise en charge des carcinomes mammaires.
- Etablir des valeurs pronostiques et prédictives des cancers du sein étudiés dans notre service.
- Proposer un exemple de compte rendu standardisé du profil moléculaire du cancer du sein.





*MATÉRIELS  
&  
MÉTHODES*

## **I. Type de l'étude :**

C'est une étude descriptive rétrospective étalée sur une période de 84 mois « à partir du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 jusqu'au 31 Décembre 2016 ». Elle comporte 802 cas de patients atteints d'un carcinome mammaire infiltrant recrutés au sein du service d'anatomie pathologique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

## **II. Méthodes du travail :**

### **1. Sélection de la population étudiée**

#### **1.1. Les critères d'inclusion :**

- Prélèvements de carcinomes mammaires infiltrants diagnostiqués au service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech ;
- Prélèvements internes et externes au CHU ;
- Carcinomes mammaires infiltrants qui entrent dans l'intervalle temporaire que nous avons adopté « Janvier 2010, Décembre 2016 ».

#### **1.2. Les critères d'exclusion :**

- Tumeurs mammaires non carcinomateuses ;
- Carcinomes mammaires non infiltrants ;
- Prélèvements autolysés ne permettant pas une étude immuno-histochimique ;
- Prélèvements non contributifs (contingent infiltrant exigü).

## 2. Etapes techniques et étude immunohistochimique

### 2.1. Les étapes techniques

#### a. La réception :

Pour réaliser notre étude morphologique et immuno-histochimique des carcinomes mammaires infiltrants, on a reçu deux types d'échantillons :

- Un échantillon interne : Examen histopathologique réalisé au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech;
- Un échantillon externe : Examen histopathologique réalisé dans un laboratoire d'anatomie pathologique hors du CHU (secteur libéral ou public) avec un complément immunohistochimique demandé au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Il faut noter que les échantillons externes ont été acheminés à notre service sous forme de blocs communiqués, inclus en paraffine et leur étude histologique a été réalisée en dehors de notre structure.

Le type des prélèvements était sous forme de:

**Tableau I : La répartition des types de prélèvements**

<b>Biopsies:</b>	<b>Pièces opératoires:</b>
Biopsies percutanées par trocut	Tumorectomies
Macro-biopsies	Pyramidectomie
Biopsies chirurgicales	Les pièces extemporanées
Biopsies d'un site métastatique secondaire à un cancer du sein	Mastectomies+/- curage ganglionnaire

Il faut noter l'importance des données cliniques et radiologiques fournies par le clinicien. Ces informations sont cruciales pour guider le pathologiste dans son étude. Elles améliorent la prise en charge des patients et aident à avoir des résultats plus précis. Par exemple: Le statut hormonal (Ménopause, Pré-ménopause, Grossesse...), l'âge, les signes cliniques et radiologiques...

**b. Fixation :**

Tous les prélèvements mammaires et les pièces opératoires étudiés en interne doivent être acheminés rapidement au laboratoire d'anatomie pathologique. Un retard ou une mauvaise fixation nuisent à la qualité morphologique des coupes histologiques et à l'étude immuno-histochimique (12). Tout retard de fixation peut être délétère avec des conséquences non rattrapables (13).

Le respect de la phase pré-analytique commence par un raccourcissement du temps de l'ischémie froide par une fixation immédiate. Il est nécessaire aussi de respecter la proportion du volume du fixateur sur la quantité du tissu ; il est recommandé d'avoir un rapport volume fixateur/volume pièce=10.

Le fixateur recommandé est le formol neutre tamponné à 10 % (14). L'usage du Bouin aqueux n'est pas recommandé, puisqu'il altère les structures antigéniques ne permettant pas une étude immunohistochimique ultérieure (15).

La durée de fixation est proportionnelle au volume du prélèvement. Il faut aussi noter que les pièces de mastectomie nécessitent un conditionnement particulier avec un temps de fixation plus long (24-48h), tandis que les biopsies nécessitent un minimum de 8h de fixation (16).

Les tumeurs fixées et incluses en paraffine sont utilisées pour l'évaluation des biomarqueurs nécessaires pour la prise en charge des carcinomes mammaires invasifs. Les recommandations internationales sur la phase pré-analytique des prélèvements sont constamment revues, pour assurer une prise en charge optimale des prélèvements et avoir des résultats analytiques de qualité, et standardisés. Prenant en compte les procédés de fixation et de préparation des tissus, toutes les procédures pré-analytiques doivent être validées, standardisées et tracées. Elles nécessitent la collaboration et la formation de toutes les personnes impliquées dans le circuit du prélèvement ; du préleveur jusqu'au technicien de pathologie et au pathologiste en passant par l'infirmière, ou le coursier. La prise en charge initiale optimale des pièces et la fixation de qualité sont des étapes majeures à maîtriser dans la phase pré-analytique. Les recommandations du Groupe d'Etude des Facteurs Pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) (17) détaille et commente les différentes étapes pré-analytiques.

GEFFICS' guidelines for preanalytic steps – Take-home messages.

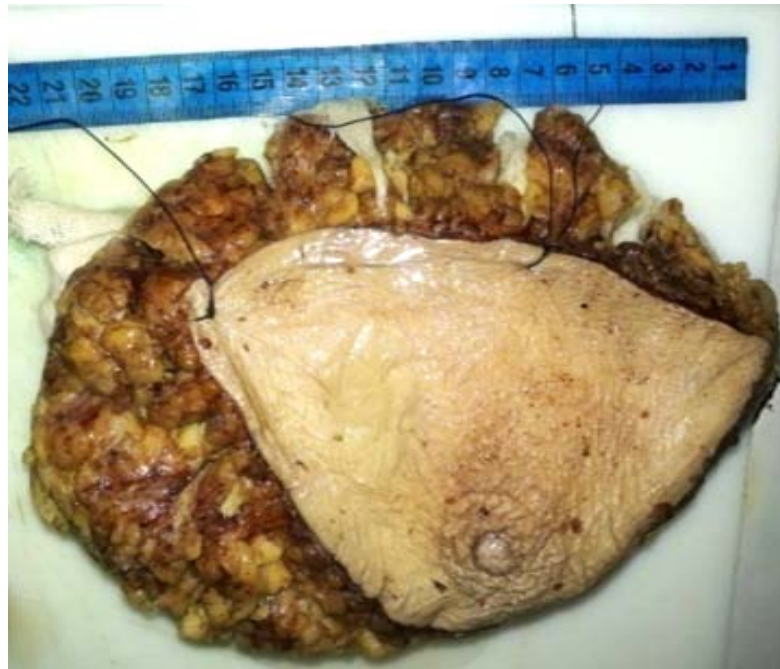
Processus	Recommandation	Commentaires
<i>Étapes pré-analytiques</i>		
Temps d'ischémie froide	Quelques minutes pour les biopsies ≤ 1 h pour les pièces opératoires Tranchage des pièces opératoires pour que la tumeur soit au contact du fixateur le plus rapidement possible Traçabilité de l'heure de fixation	Formation du personnel préleveur+++
Fixateur	Formol neutre tamponné à 10%	Préférer les pré-dilués Validation obligatoire pour les autres fixateurs
Durée de fixation	Minimum 6 h Maximum 72 h	
Décalcification	Concentration et durées maîtrisées Favoriser l'EDTA ou l'acide formique	
Inclusion	Paraffine < 60 °C Programme week-end	Éviter les temps d'attente dans la paraffine chaude
Préparation des lames	Coupe 3–5 µm Séchage 1 h à 56 °C ou nuit à 37 °C (étuve) Lames faites au moment Conservation < 15 j lames témoin à +4 °C	
<i>Assurance qualité</i>		
Témoins	Bloc multi-tissulaire (par technique) Témoin 3+ sur chaque lame	Au mieux, inclure score 0, 2+ amplifié et 3+
Traçabilité	Type de fixateur Temps d'ischémie froide Durée de fixation	
Validation	Initiale à la mise en place 20–40 cas HER2– et + Renouvelée si technique modifiée	Concordance IHC–HIS > 95 %
Contrôle de qualité	Interne (lames témoins) Seuils (250 pour IHC, 100 pour HIS) Surveillance des taux de positifs Programme externe obligatoire	Formation pathologistes et techniciens

**Figure 1** : Synthèse des recommandations récentes pour la phase pré-analytique (17)

### c. Macroscopie :

Le but de l'étude macroscopique des prélèvements mammaires est d'avoir des informations sur leurs aspects morphologiques, topographiques et histopronostiques. Ces informations ont un atout important dans le diagnostic et le traitement des carcinomes mammaires.

L'étude macroscopique nous permet de détecter les facteurs pronostics macroscopiques, notamment la localisation et la taille tumorale, la distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse chirurgicale. Elle aide aussi à sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique.



**Figure 2** : Pièce de mastectomie et curage ganglionnaire axillaire gauche orientée face antérieure. Image prise au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.



**Figure 3** : Pièce de mastectomie et curage ganglionnaire axillaire gauche orientée face postérieure, conditionnement avec coupes longitudinales en feuillet de livre pour permettre la fixation. service d'Anatomie Pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.



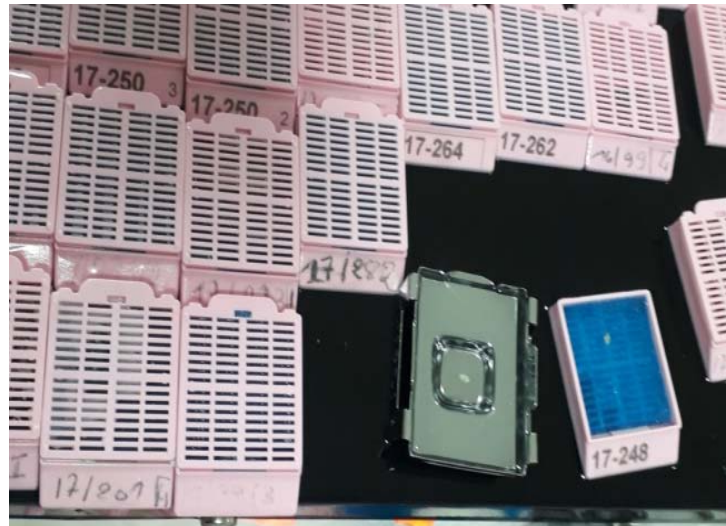
**Figure 4 :** Pièce de mastectomie droite et curage ganglionnaire axillaire face antérieure.  
service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI ,Marrakech.



**Figure 5 :** Etude macroscopique d'curage ganglionnaire après fixation.  
service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI, Marrakech.

**d. Circuit technique:**

Les prélèvements sont déshydratés grâce à un automate d'inclusion, inclus en paraffine. Les blocs confectionnés sont coupés en microtome et colorés en Hématéine Eosine, cette coloration était réalisée manuellement, actuellement on l'a fait à l'aide de l'automate coverstainer.



**Figure 6 :** Enrobage en paraffine. Image du service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI de Marrakech.



**Figure 7:** Après enrobage en paraffine, une coupe des prélèvements étudiés au microtome automatique, Service d'Anatomie Pathologique CHU, Mohammed VI Marrakech





**Figure 8:** Conféction des lames et leurs colorations en HE. CHU Mohammed VI Marrakech



**Figure 9 :** Image de l'automate Coverstainer de Dako utilisé pour colorations automatiques, CHU Mohammed VI de Marrakech.

## **2.2. L'étude histopathologique:**

L'étude morphologique en microscopie optique nous permet de poser un diagnostic positif des carcinomes mammaires infiltrants et de les typer. Nos cas sont classés selon la classification histologique de l'OMS (2012) (1) et gradés selon le grading de SBR modifié par Ellis Elston(18).

On a aussi recherché la présence des embolies vasculaires qui présentent en association avec la taille tumorale, le grade de SBR, les limites d'exérèse et le type histologique des facteurs pronostics histologiques de la tumeur.

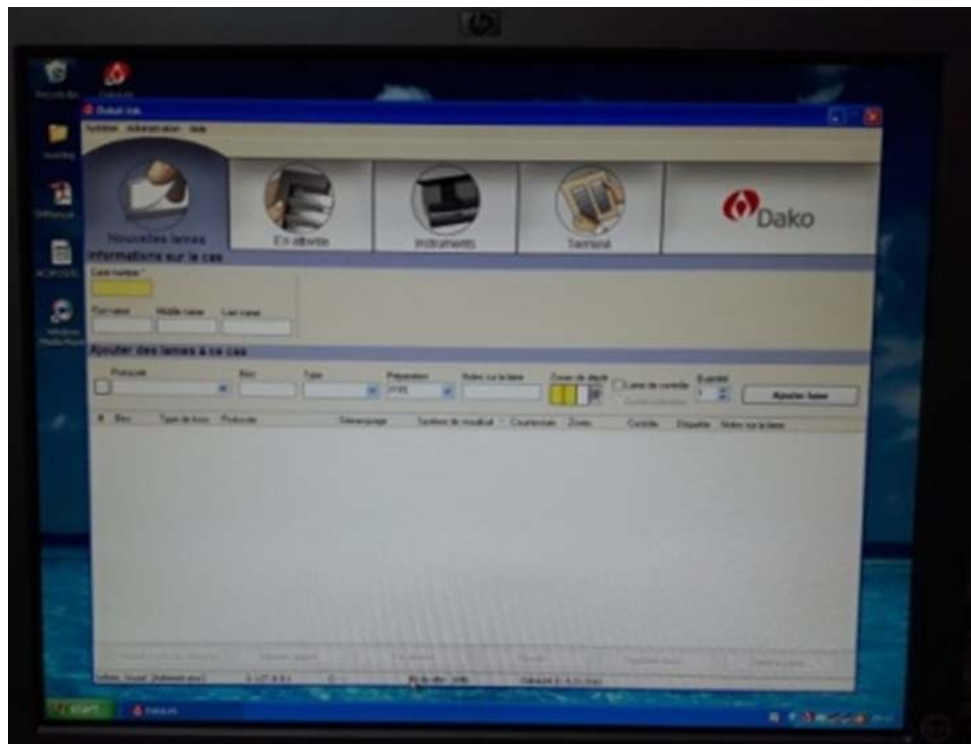
## **2.3. L'étude immuno-histochimique :**

Elle consiste à rechercher l'expression tumorale des Récepteurs Hormonaux (RH) à l'Œstrogène et à la Progestérone par étude immunohistochimique. Cette expression a une valeur pronostic aussi qu'une valeur prédictive de la réponse aux traitements. Ces quatre marqueurs permettront une classification moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants.

L'examen immunohistochimique est réalisé au service d'Anatomie Pathologique par technique automatisée grâce à l'appareil Auto stainerlink 48 (Dako). Cet aspect automatisé de la technique permet de standardiser la technique et d'avoir une paillasse de qualité. Cette dernière est soumise au contrôle qualité de l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques).



**Figure 10 :** Automate Auto Stainerlink 48 de Dako utilisé pour étude immunohistochimique au CHU Mohammed VI de Marrakech.



**Figure 11 :** Logiciel de traçabilité de la technique immunohistochimique



**Figure 12 :** Les clones d'Anticorps utilisés pour étude immunohistochimique, service d'anatomie pathologique CHU Mohammed VI Marrakech.

Les anticorps utilisés pour l'examen d'immunisation chimique sont les suivants:

**Tableau II :** Les Anticorps immunohistochimiques utilisés et leur cible cellulaire analysée.

Marqueur	Fabriquant	Clone	Isotype	Localisation
ER	Cellmark	SP1	IgG	Nucléaire
PR	Cellmark	SP2	IgG1	Nucléaire
HER2	Dako(Kit)	RBT-HE	IgG	Membranaire
Ki67	Dako	MIB-1	IgG1 /K	Nucléaire

Le circuit traversé par les prélèvements reçus dans notre service pour l'obtention d'un résultat histologique et Immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants.



**Figure 13** : Processus et circuit de réalisation du diagnostic d'un carcinome mammaire infiltrant au sein du service d'anatomie pathologique, CHU Med VI Marrakech (20)

**a. Les récepteurs hormonaux:**

L'expression des récepteurs hormonaux est évaluée en pourcentage et intensité du marquage nucléaire des cellules tumorales en calculant un score d'Allred(19). Une expression nucléaire de plus de 1% des cellules tumorales à l'anticorps anti Estrogène et Progestérone est considérée positive. Elle devient éligible à un traitement hormonal selon les recommandations de l'ASCO(20).

RE < 1% : Récepteur à l'Estrogène Négatif

RP <1% : Récepteur à la Progestérone Négatif

RE >1% : Récepteur à l'Estrogène Positif

RP >1% : Récepteur à la Progestérone Positif

**Tableau III : Le calcul du score d'Allred(19)**

Intensité du marquage	Pourcentage de cellules	Calcul
Nulle	....	....X 0 = 0
Faible	....	.... X 1 = ....
Modérée	....	.... X 2 = ....
Forte	....	.... X 3 = ....
Score H	Addition des valeurs (0 à 300)	

Le score d'Allred :

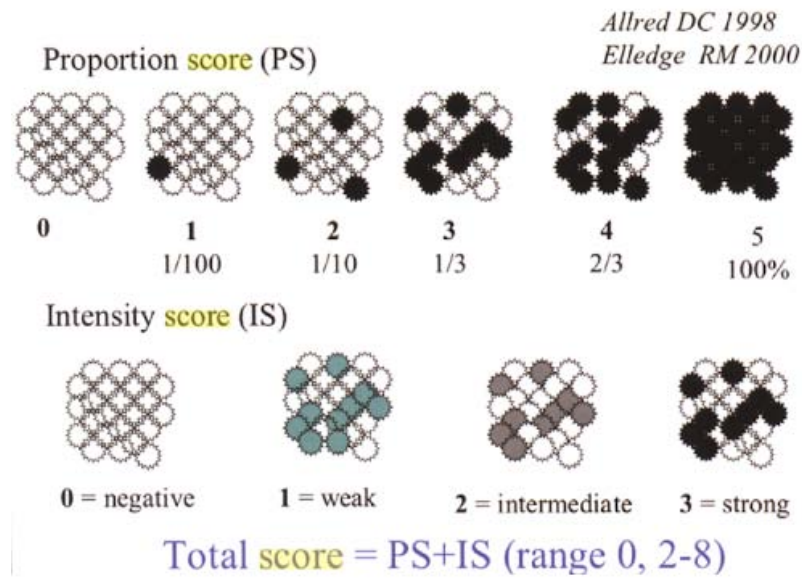
- Pourcentage des cellules positives :

0, 0% ;1, <1% 2, 1% à 3%, 3, 11% à 33% 4, 34% à 66% 5, > 67%

- Intensité du marquage :

0 Absence de marquage ;1Faible ;2Modérée;3 fort

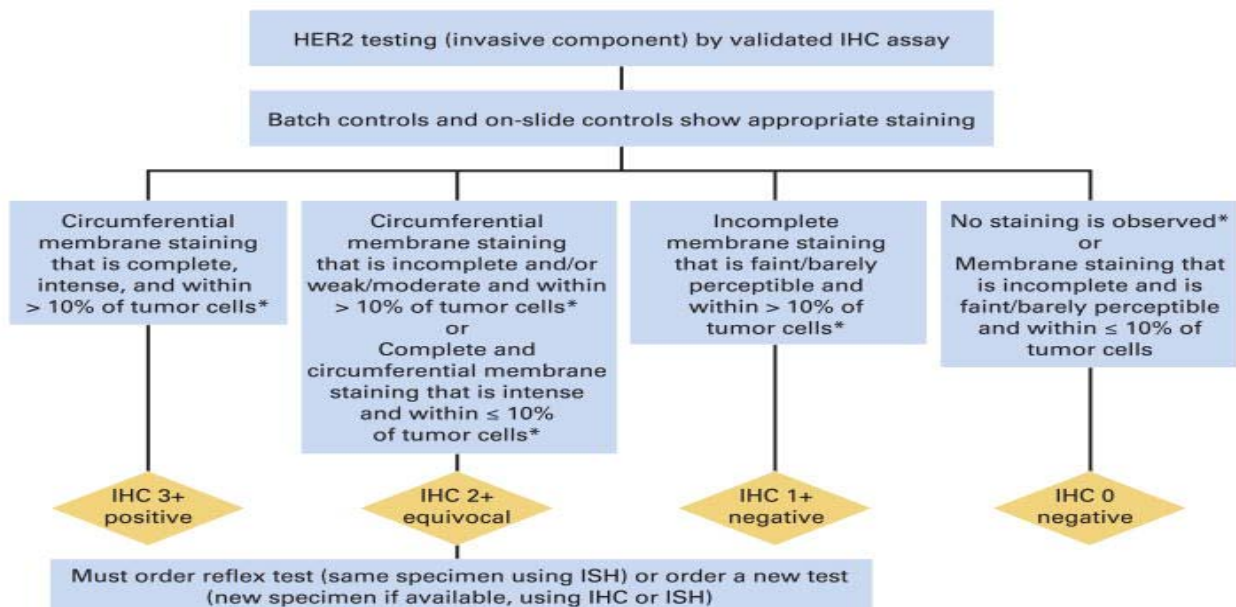
Addition des deux scores précédents : si la somme est entre 0 et 2 le score d'Allred est Négatif; s'il est entre 3 et 8 le score est positif.



**Figure 14 :** Calcul du score d'Allred [19]

**b. Les récepteurs de L'Her2**

L'étude de l'Her 2 s'est basée sur les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology et le College of American Pathologists Clinical Practice(21), en ayant recours à l'étude par CISH pour améliorer la classification des tumeurs Her2 : 2+.



**Figure 15:** Les critères utilisés pour évaluer la présence de l'HER2[21]

**c. L'indice de prolifération Ki67 :**

Le Ki67 est un reflet du caractère prolifératif des cellules tumorales. Il nous permet de différencier les tumeurs ER+et Her2 –en Luminal A ou B. En effet, Cheang et al.(10) ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec le sous-type moléculaire Luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé). Il persiste toutefois, des difficultés concernant la standardisation des techniques d'IHC, ainsi que la définition d'un seuil de Ki67, du fait de sa variabilité avec une hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle et une variabilité de son analyse IHC intra- et inter-observateur et inter-laboratoire. Dans ce contexte, des recommandations internationales ont été formulées en 2015 recommandant d'adapter le seuil de 20 % au niveau médian de Ki67(22).

Durant les deux premières années de notre étude 2010 et 2011, la recherche du Ki67 dans les prélèvements reçus dans notre service n'était pas réalisée de façon systématique. En 2012 et 2013, la recherche du Ki67 était réalisée pour tous les prélèvements avec un grade SBR II ou à la demande du clinicien. A partir de 2014, la recherche du Ki67 s'est réalisée systématiquement pour tous les prélèvements de carcinomes mammaires infiltrants reçus.

**d. La reclassification des carcinomes mammaires infiltrants :**

On a classé nos tumeurs selon les dernières recommandations du **panel St Gallen 2015**. Ainsi, les quatre sous types moléculaires ont été définis comme suivant :

**Tableau IV: Les critères de classification moléculaire adoptés**

<b>Le sous type moléculaire</b>	<b>Les critères de classification</b>
<b>Luminal A</b>	ER positif et PR positif (>20%) et HER2-négative et Ki-67 < 20%.
<b>Luminal B</b>	ER-positif et HER2-négatif avec : Ki-67 ≥ 20% ou PR < 20%. ER-positif et HER2-positif, Quelques soient Ki-67 et PR.
<b>HER2 enrichi</b>	ER-négatif et PR-négatif et HER2-positif.
<b>Triple Négatif</b>	ER-négatif et PR-négatif et HER2-négatif
<b>LuminalX</b>	Dans les cas où les récepteurs hormonaux étaient positifs, Her2 Négatif, PR>20% et indice prolifératif non disponible, on a classé les tumeurs Luminalx : ce sont des tumeurs Luminal exprimant les récepteurs hormonaux et que nous n'avons pas pu classer A ou B.



Les recommandations des conférences de St Gallen 2015 et 2013 sont détaillées dans L'annexe. (Annexes 1, 2)

**e. Recueil des données :**

*e.1. La fiche d'exploitation :*

**Tableau V : Les données exploités dans notre étude**

- **L'âge des patients ;**
- **Le type de prélèvement ;**
- **Les caractéristiques histo-pathologiques :**
  - Type histologique ;
  - Grade Histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston ;
  - TNM ;
  - Envahissement ganglionnaire ;
  - Association avec embolies vasculaires
- **Les caractéristiques immuno-histochimiques :**
  - Récepteurs à l'Estrogène ;
  - Récepteurs à la Progestérone ;
  - Ki67 ;
  - Her2.
- **Classification intrinsèque selon les recommandations récentes:**
  - Luminal x ;
  - Luminal A ;
  - Luminal B ;
  - Her2 enrichi ;
  - Triple Négatif

La fiche d'exploitation est détaillée dans l'annexe (Annexe3)

*e.2. Saisie et analyse des données :*

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 22 en collaboration avec le service de recherche clinique du CHU Mohammed VI, Marrakech. « Pr. Amine, Pr. Adarmouch »



*RÉSULTATS*

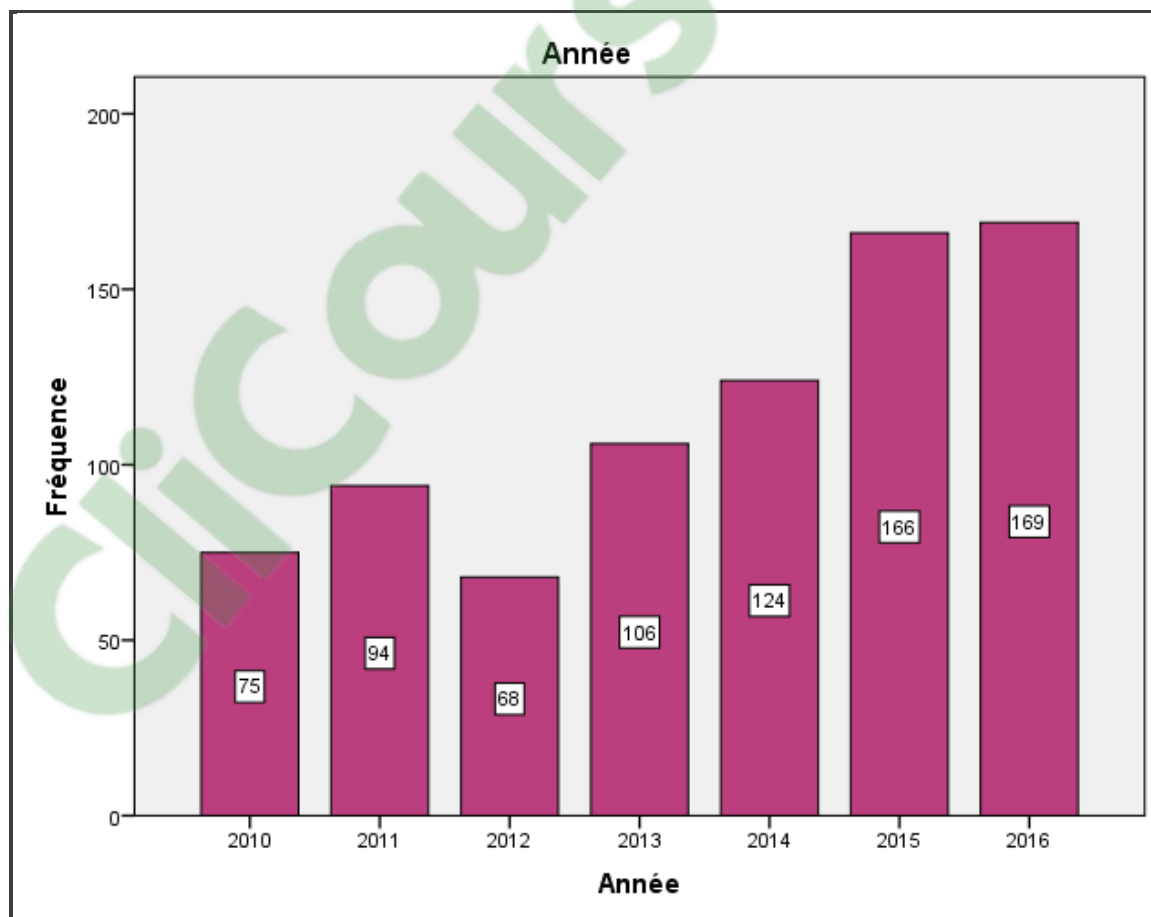
## I. Caractéristiques clinico-pathologiques des carcinomes mammaires infiltrants :

On a reçu 820 cas de carcinomes infiltrants dans notre service durant la période entre Janvier 2010 et Décembre 2016. Dix-huit de ces cas étaient non exploitables à raison de mauvaise fixation ou problème d'échantillonnage. Ces cas ont été exclus de notre étude.

La taille de notre échantillon est alors de 802 cas.

### 1. Les années étudiées :

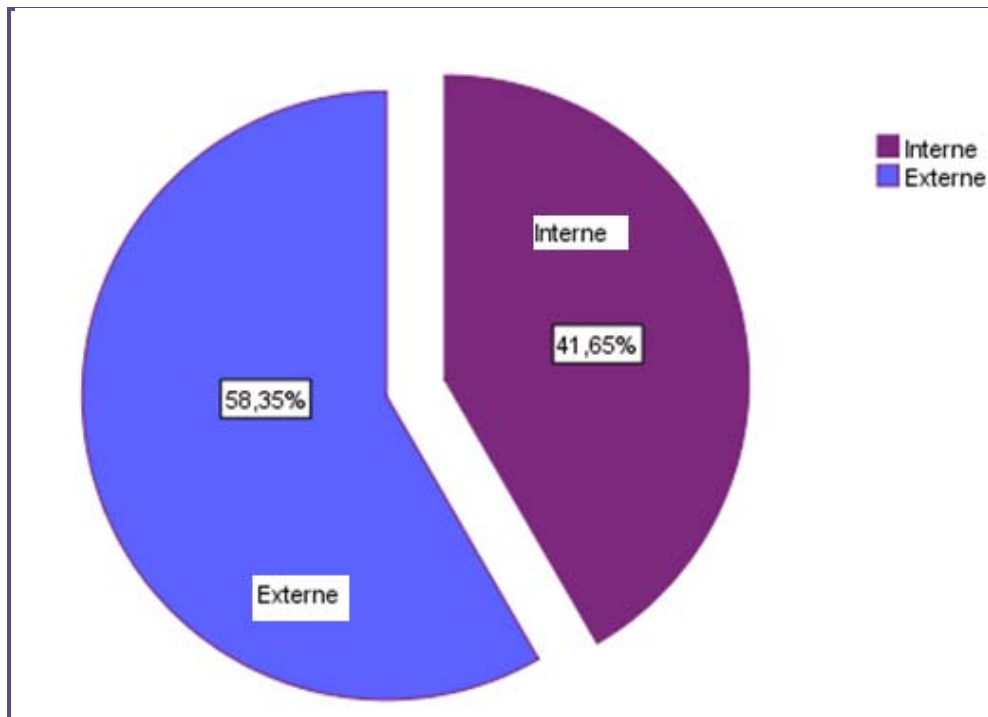
Le nombre de patients était réparti dans le temps comme suivant :



**Figure 16 :** La fréquence des carcinomes mammaires infiltrants selon les années

## 2. Lieu de l'étude histologique :

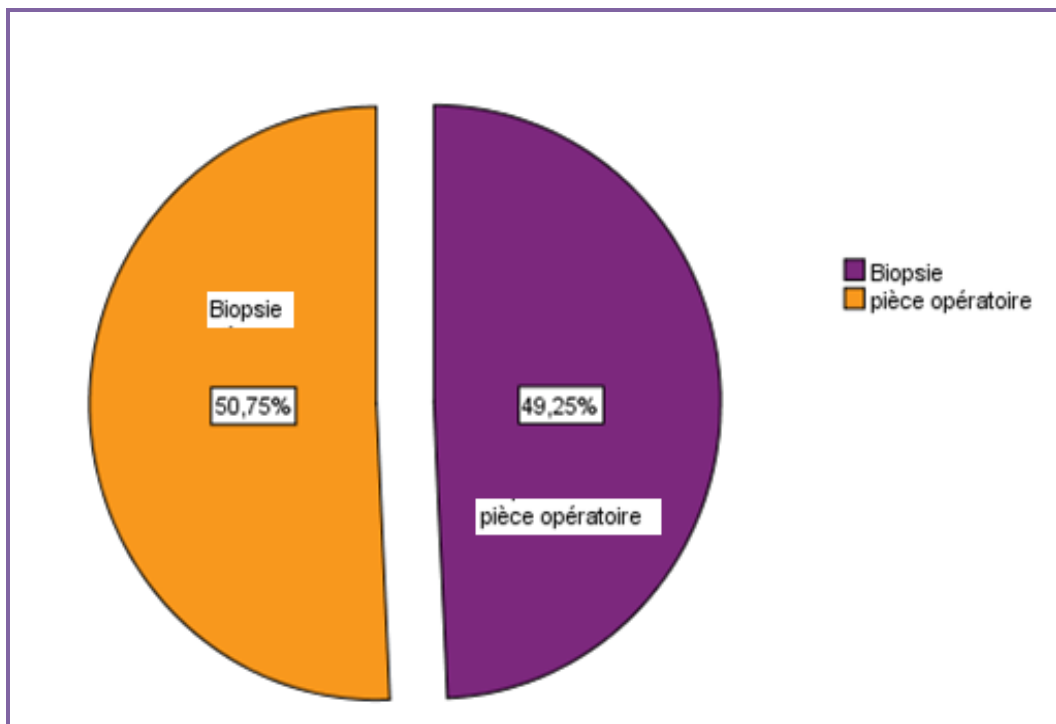
La majorité des prélèvements étudiés était des blocs communiqués avec un pourcentage de 58,4%. Pour le reste des prélèvements (41,6%), l'étude histo-pathologique s'est réalisée au sein de notre structure (Etude interne).



**Figure 17:** La répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon le lieu de l'étude histopathologique

## 3. Le type de prélèvement :

Dans notre étude, 50,7% des prélèvements étaient des pièces opératoires et 49,3% étaient des biopsies mammaires ou de localisation métastatique.



**Figure 18 :** La répartition des carcinomes mammaires selon le type de prélèvements anatomopathologiques

#### 4. Le sexe :

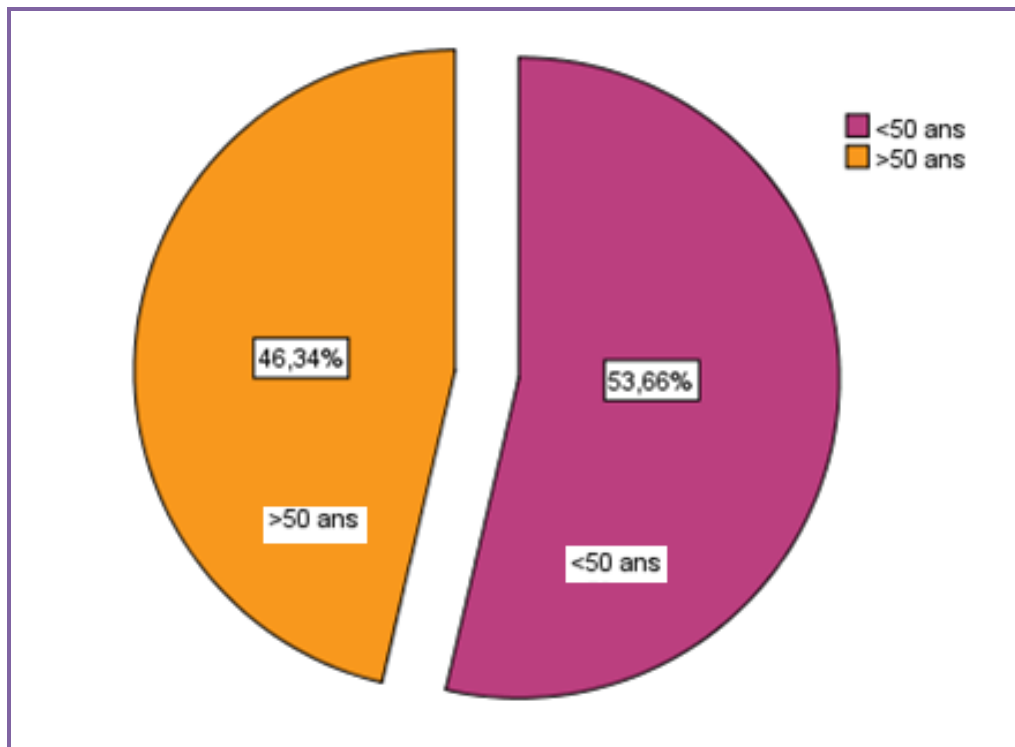
Dans notre échantillon de carcinomes mammaires infiltrants, 3 patients étaient de sexe masculin. Le sexe ratio était de 3 /799.

**Tableau VI :** La répartition des cas de carcinomes mammaires infiltrants selon le Sexe

	Fréquence	Pourcentage
Femme	799	99,6%
Homme	3	0,4%

## 5. L'âge :

L'âge moyen était de 49,1 ans avec des extrêmes de 24 à 90 ans. 53,6% des femmes étaient âgées < de 50 ans.

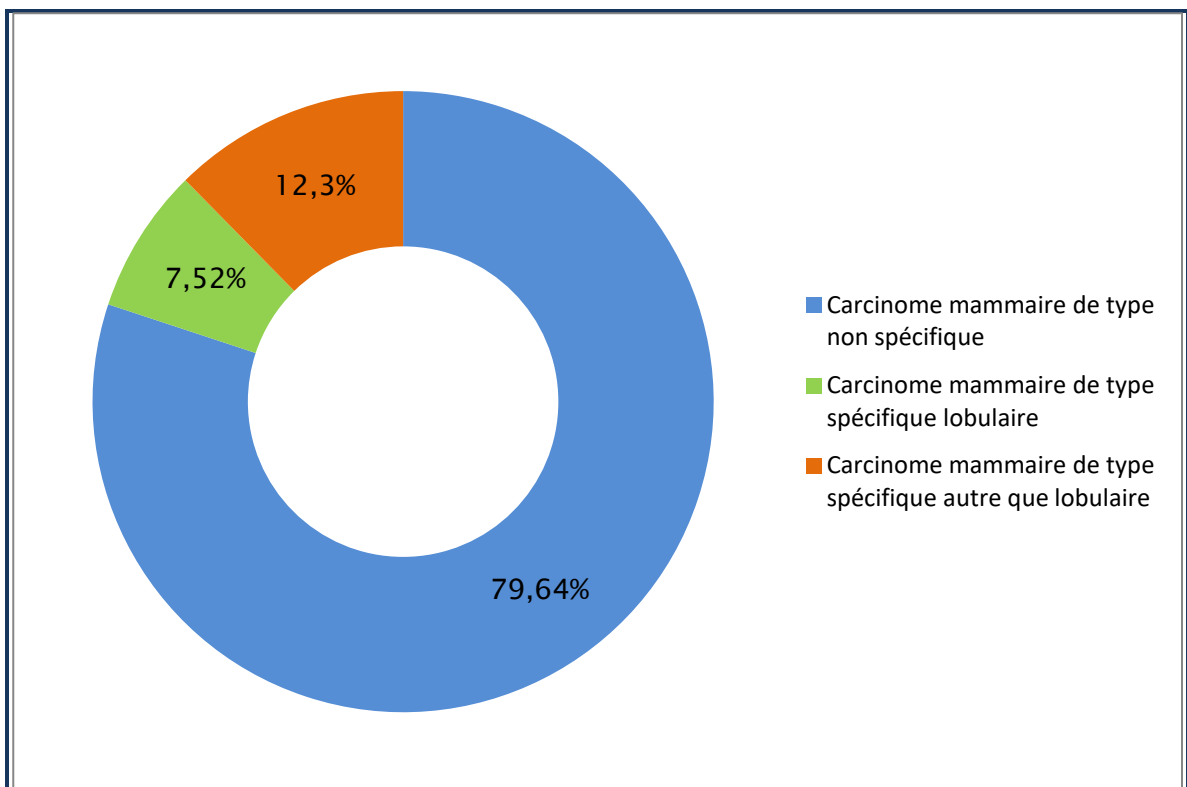


**Figure 19 :** La répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon l'âge

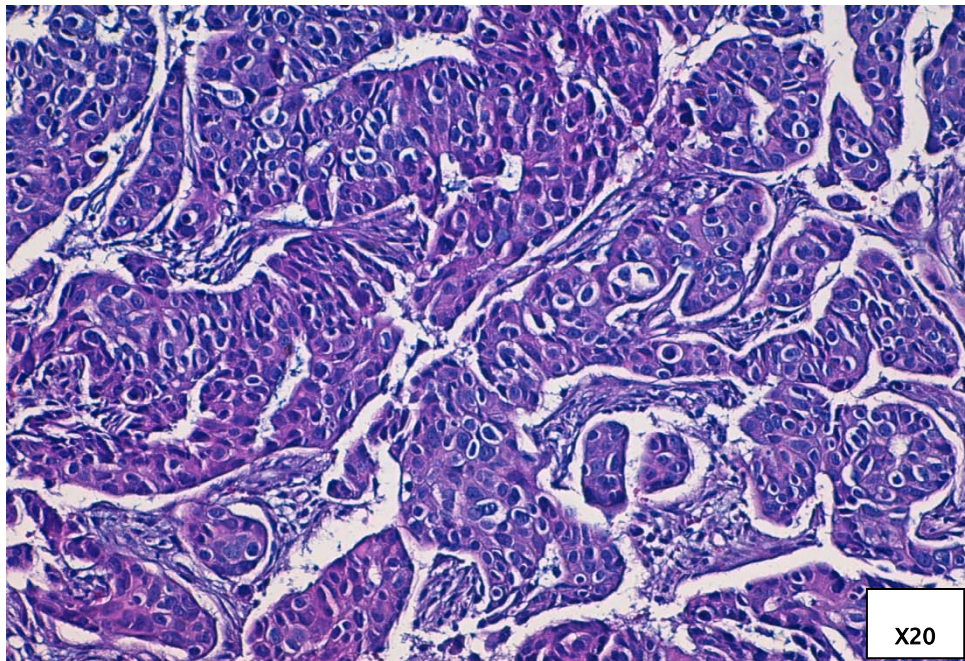
## 6. Le type histologique selon l'OMS 2012:

Sur le plan histologique, le carcinome mammaire de type non spécifique était prédominant avec 614 cas (76,6%), suivi par le carcinome de type spécifique lobulaire 58 cas (7,52%),

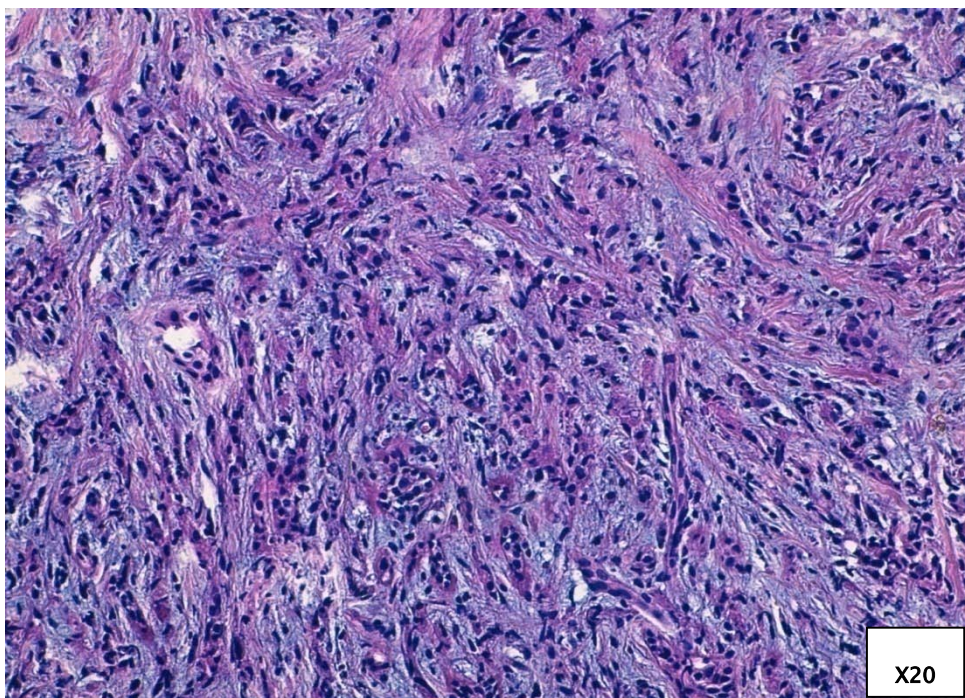
12,3% des cas étaient des carcinomes non différenciés ou des carcinomes de types rares (Carcinomes micropapillaires infiltrants, Carcinomes à différenciation médullaire...)



**Figure 20 : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon le type histologique OMS 2012**

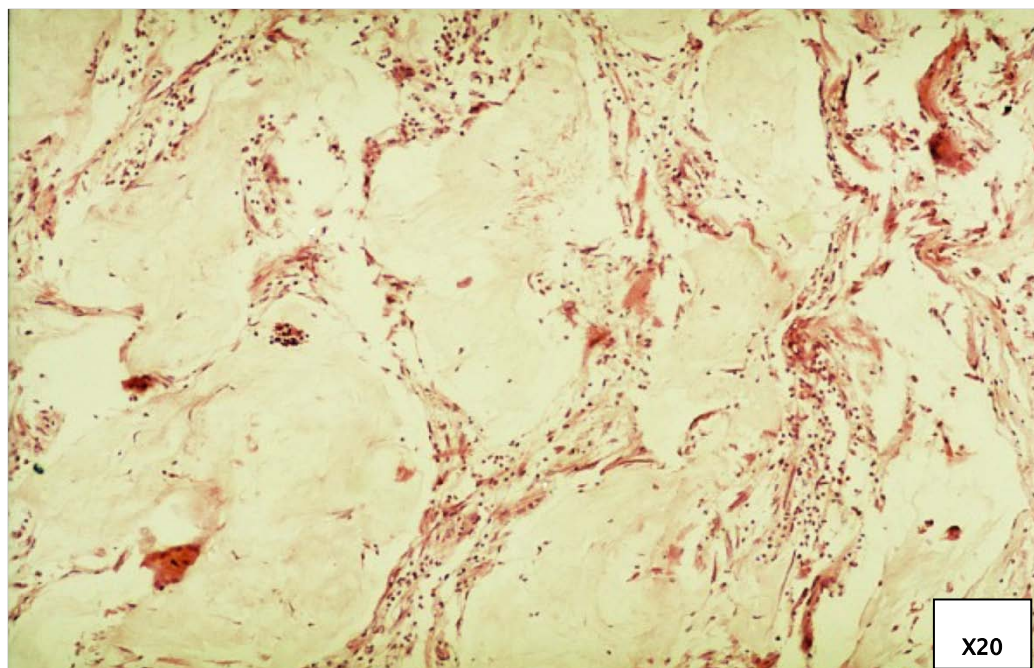


**Figure 21 :** Carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique (coloration HE) service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

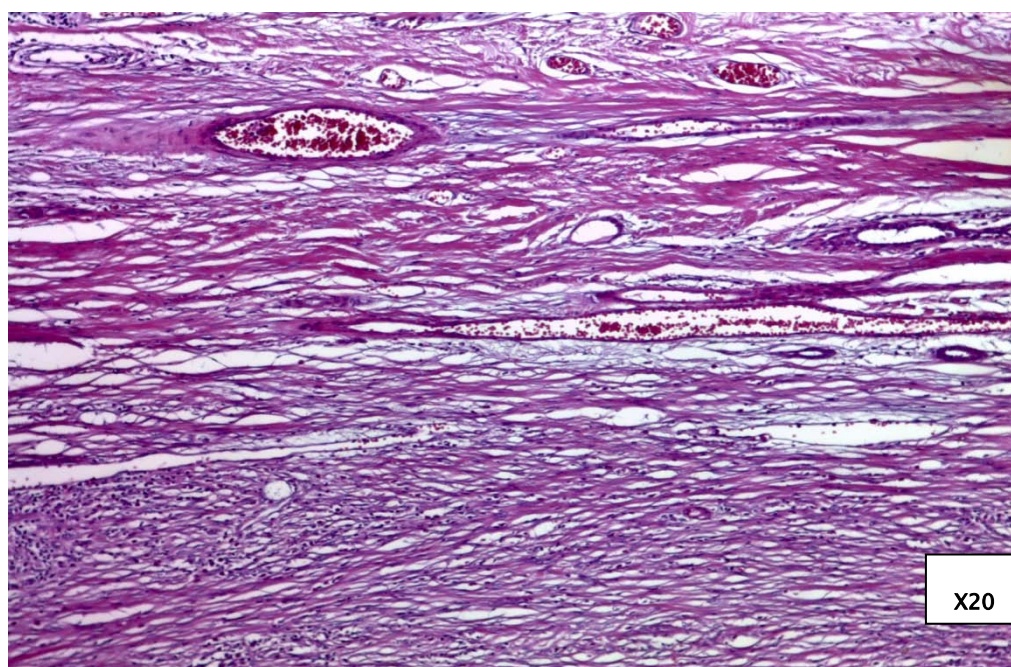


**Figure 22 :** Carcinome mammaire infiltrant de type spécifique Lobulaire (coloration HE) service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech





**Figure 23:** Carcinome mammaire infiltrant de type spécifique Mucineux (coloration HE) service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

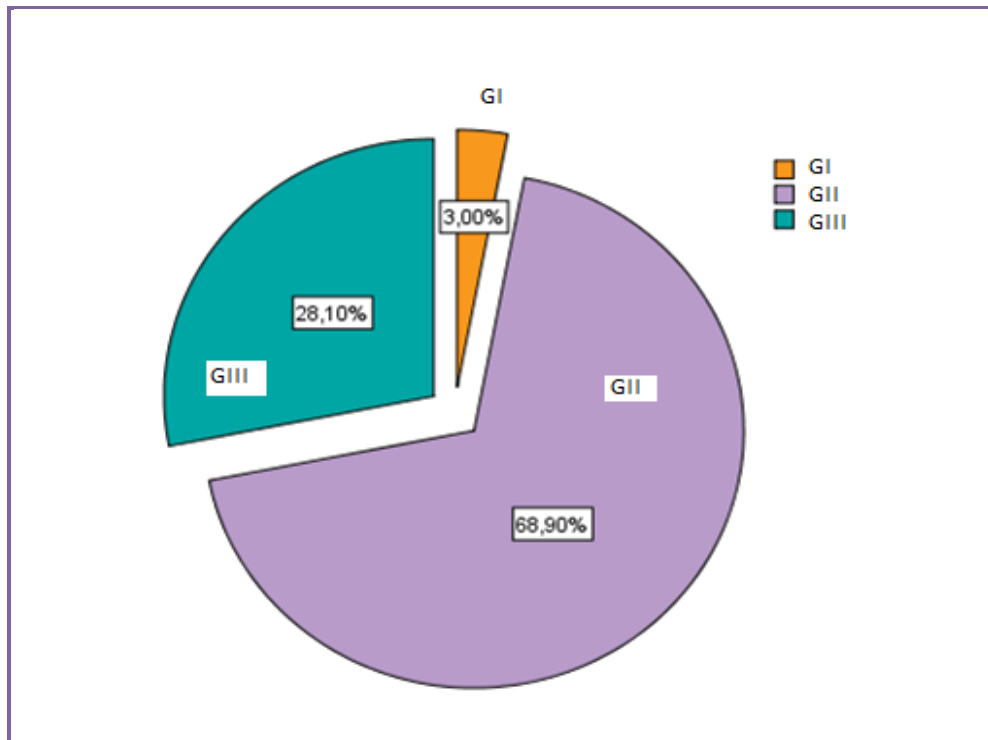


**Figure 24:** Carcinome mammaire infiltrant de type spécifique Métaplasique (coloration HE) service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

## 7. Grade histo-pronostique SBR (modifié par Ellis et Elston)

Les tumeurs de grade II étaient majoritaires avec 68,9 % des cas.

Les tumeurs grade III représentaient 28,1 % des cas, et le grade I n'était présent que dans 3% des cas.

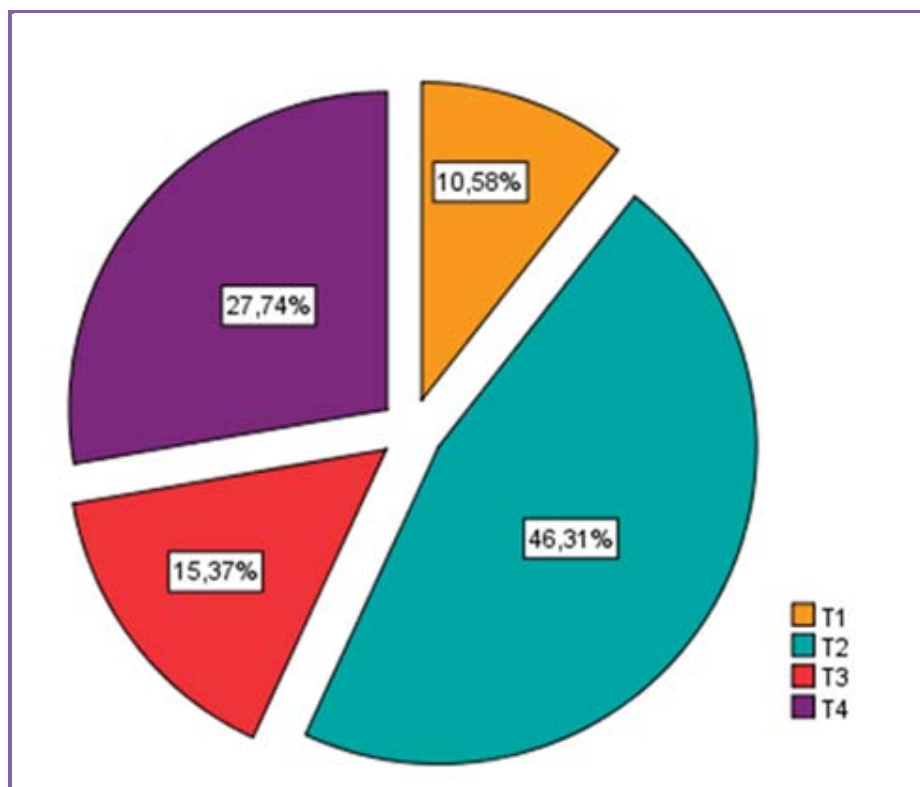


**Figure 25 :** La répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon le grade histo-pronostique SBR modifié par Ellis et Elston

## 8. Taille TNM (selon AJCC2009)

Dans cette étude, on a noté un pourcentage de 37,5% de tumeurs classées pTx.

Le profil de la taille tumorale était avec une prédominance de T2 à (46,3%), suivi par T4 à 27,7%, T3 avec un pourcentage de 15,4% et puis T1 à 10,6% de la totalité des tumeurs où la taille était connue.

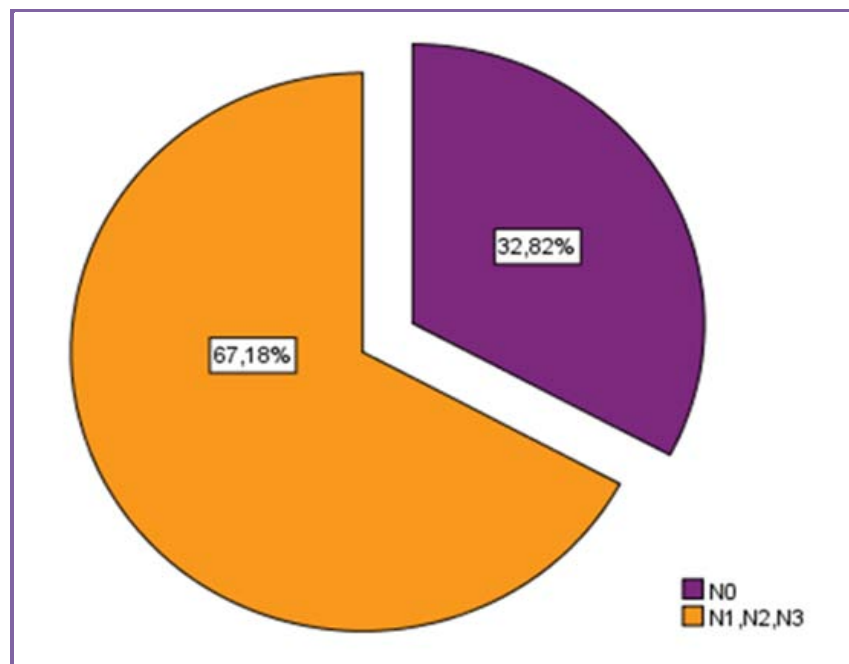


**Figure 26** : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon leurs tailles tumorales TNM

## 9. Atteinte ganglionnaire : (TNM selon AJCC 2009)

Dans notre étude, un pourcentage élevé de prélèvements avait un statut d'envahissement ganglionnaire indéterminé (51% des cas).

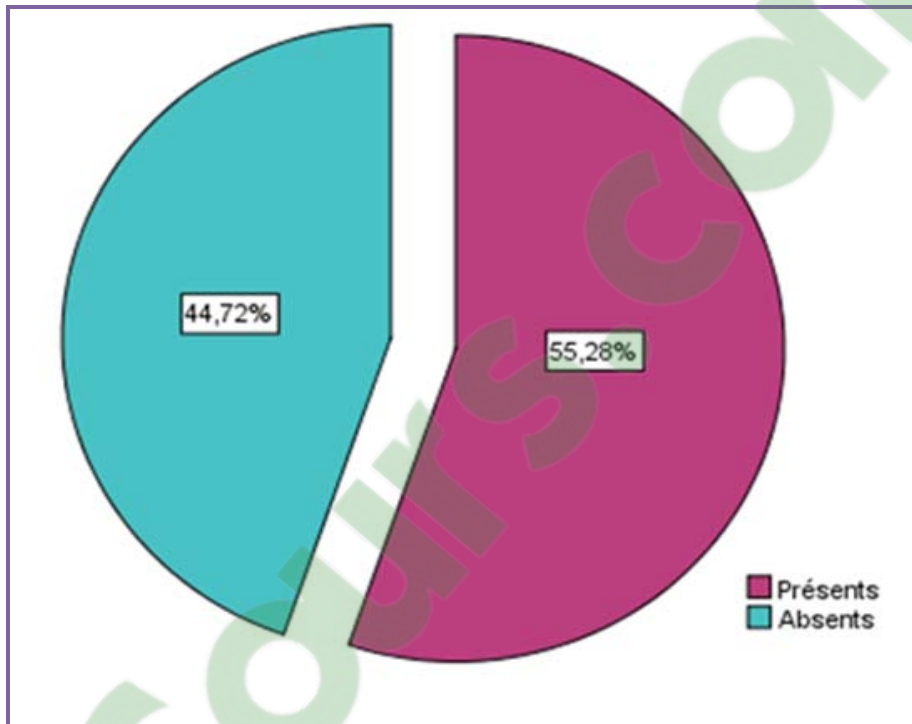
Pour les 49% des cas restants, on a une prédominance d'atteinte ganglionnaire avec un pourcentage de 67,18% des cas.



**Figure 27** : La répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon le statut ganglionnaire

## 10. Emboles vasculaires

Les emboles vasculaires péri-tumoraux étaient présents dans 55,28 % des cas.



**Figure 28 :** La répartition des carcinomes mammaires infiltrants selon la présence des emboles vasculaires

## II. Profil phénotypique des marqueurs immunohistochimiques des carcinomes mammaires infiltrants :

### 1. Récepteurs de l'Estrogène :

#### 1.1. La fréquence des récepteurs à l'Estrogène

Les récepteurs à l'Estrogène étaient positifs dans 598 des cas, soit 74,6% de la totalité.

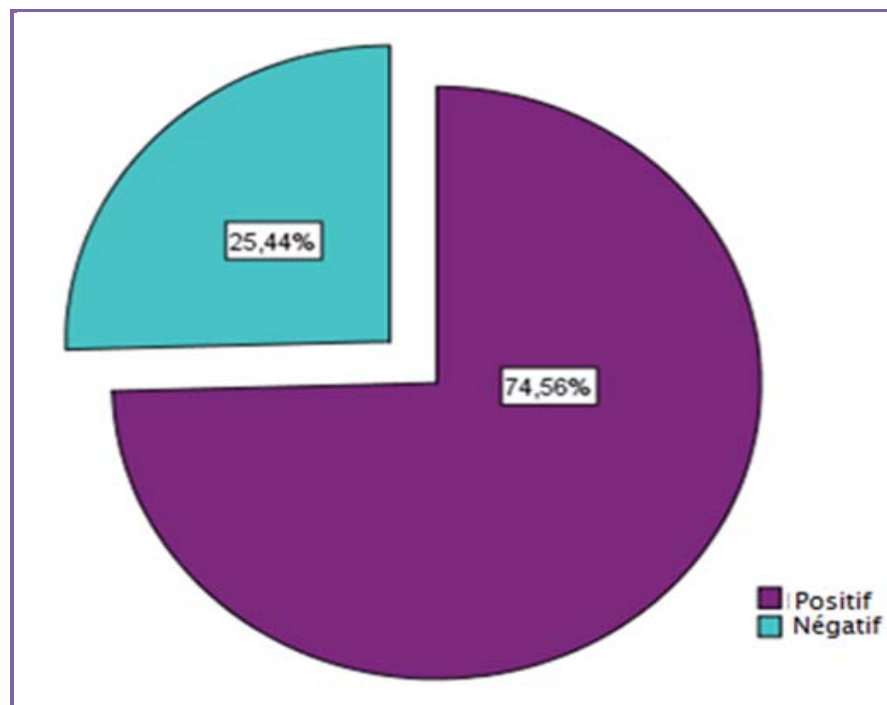
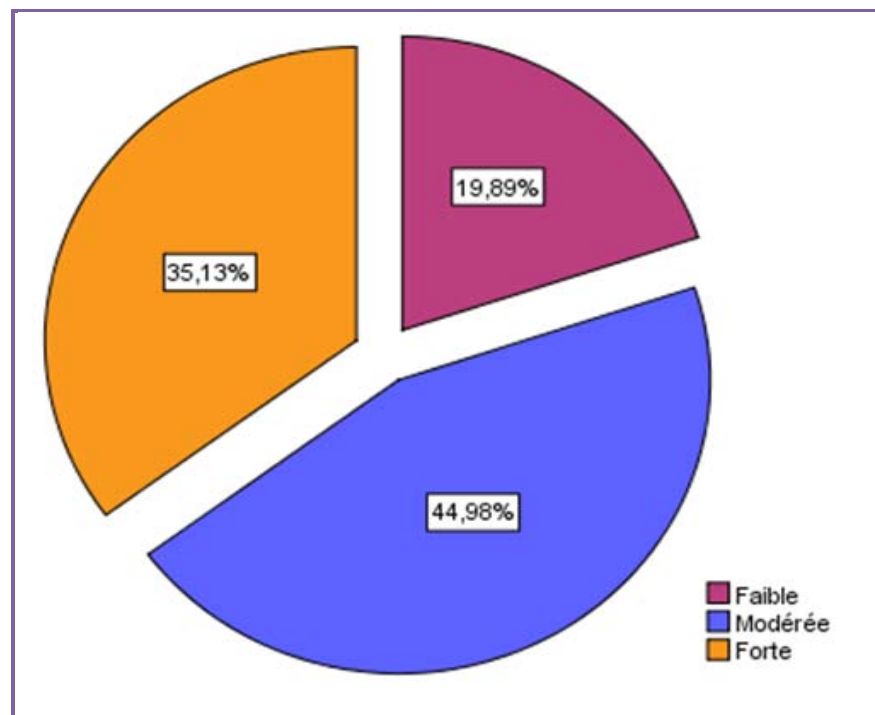


Figure 29 : Etude de l'expression des Récepteurs d'Estrogène

**1.2. L'intensité de l'expression cellulaire des récepteurs à l'œstrogène :**

Parmi les 598 cas de carcinomes mammaires infiltrants exprimant les récepteurs à l'Estrogène, la majorité avait un marquage modéré:



**Figure 30 :** La répartition de l'intensité d'expression nucléaire des récepteurs à l'Estrogène

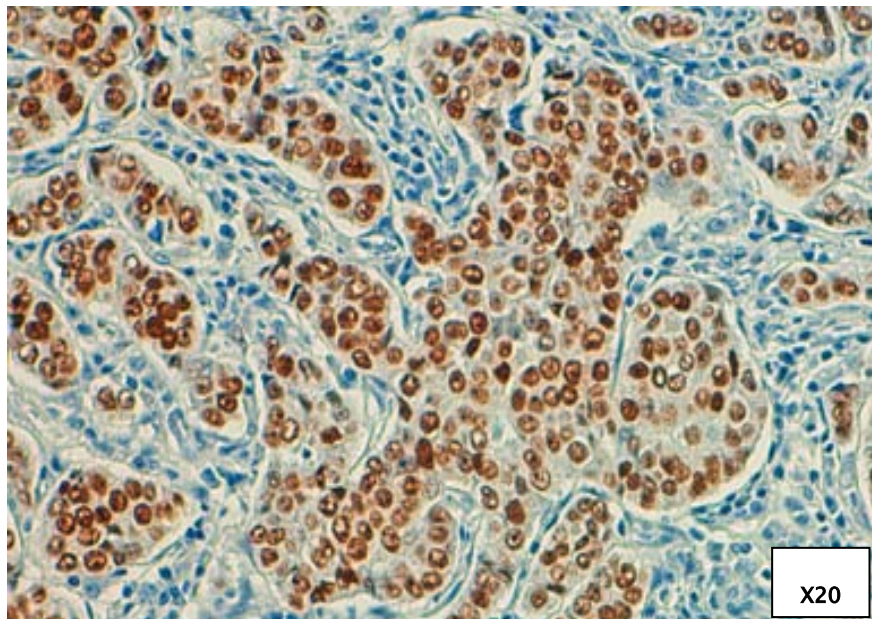
**1.3. Le pourcentage de l'expression cellulaire des Récepteurs à l'Œstrogène :**

Le pourcentage de l'expression des récepteurs à l'Œstrogène dans les carcinomes mammaires infiltrants était réparti de la manière suivante :

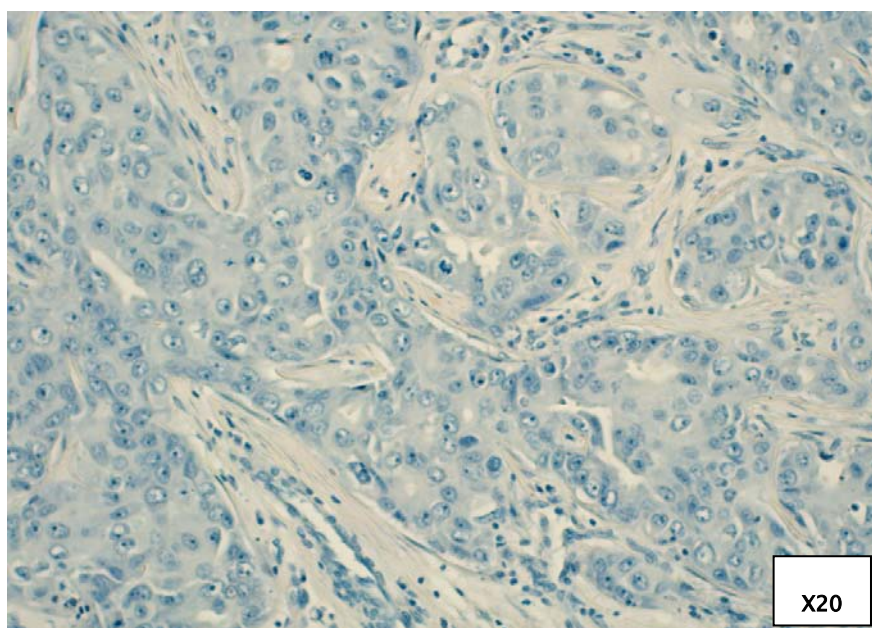
**Tableau VII : La répartition du pourcentage de l'expression cellulaire des récepteurs à l'œstrogène**

Le % de l'expression cellulaire	Fréquence
0%	195
1%	10
2%	2
3%	6
4%	2
5%	17
7%	1
10%	81
15%	15
20%	39
25%	2
30%	56
40%	42
50%	56
60%	66
70%	54
80%	94
90%	64
Total	802





**Figure 31:** Carcinome mammaire infiltrant avec récepteurs de l'Estrogène Positifs (expression nucléaire intense de plus de 90% des cellules tumorales exprimant l'anticorps anti-Estrogène) service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

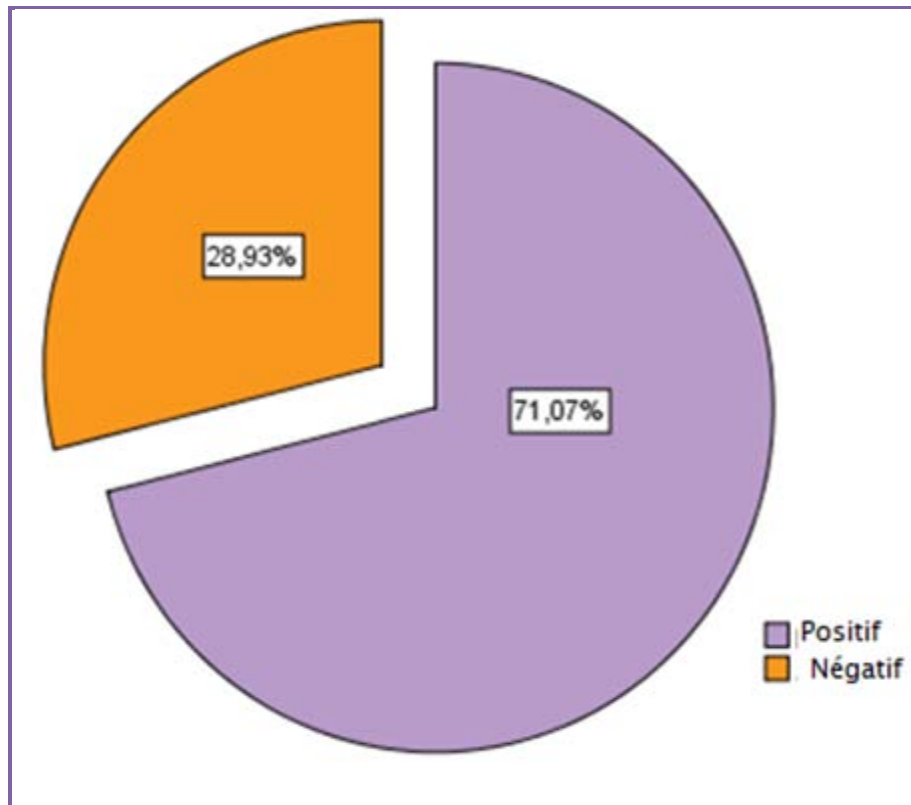


**Figure 32:** Carcinome mammaire infiltrant avec récepteurs de l'Estrogène Négatifs (Absence d'expression nucléaire des anticorps anti-Estrogène).Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

## 2. Récepteurs de la Progestérone (RP) :

### 2.1. La fréquence d'expression des récepteurs de la Progestérone :

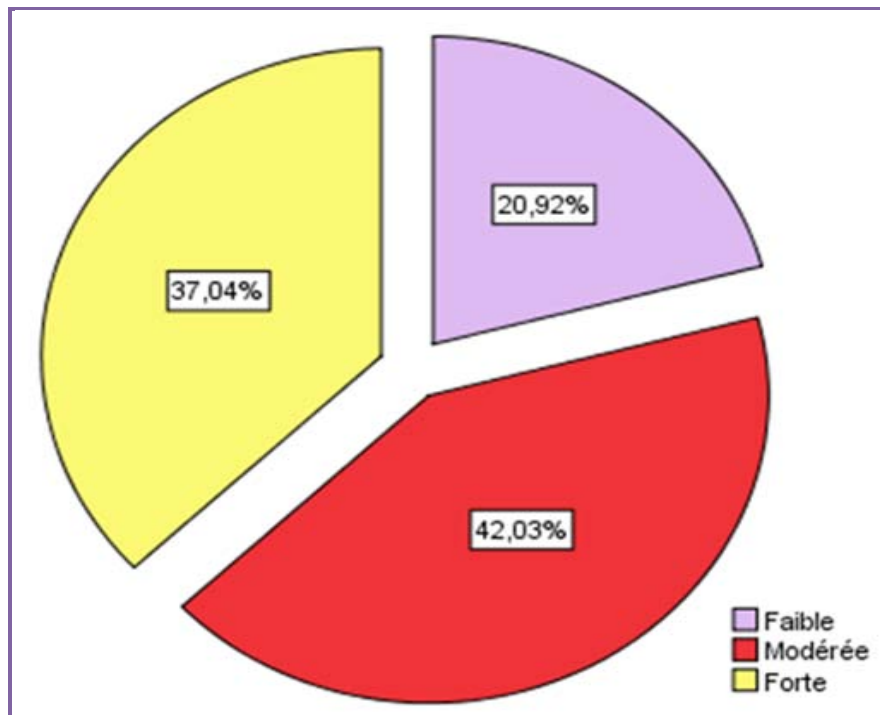
Les récepteurs de la Progestérone étaient positifs dans 570 des cas, soit 71,1% de la totalité.



**Figure 33** : Le profil d'expression nucléaire des Récepteurs de la Progestérone

**2.2. L'intensité d'expression cellulaire des récepteurs à la Progestérone :**

Parmi les 570 cas de carcinomes mammaires infiltrants exprimant les récepteurs à la Progestérone, la majorité avait un marquage modéré.



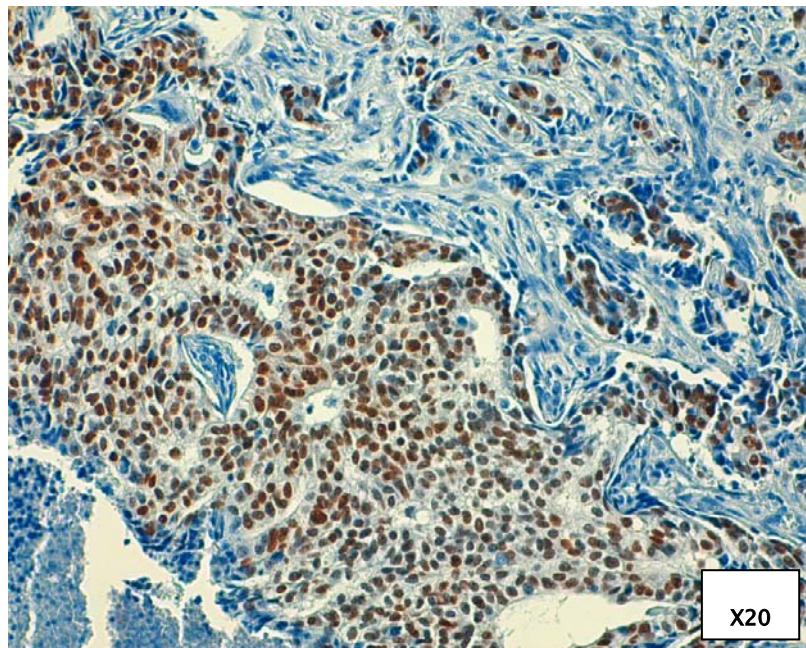
**Figure 34 :** L'intensité du marquage cellulaire des récepteurs à la Progestérone

**2.3. Le pourcentage de l'expression cellulaire des Récepteurs à la Progestérone :**

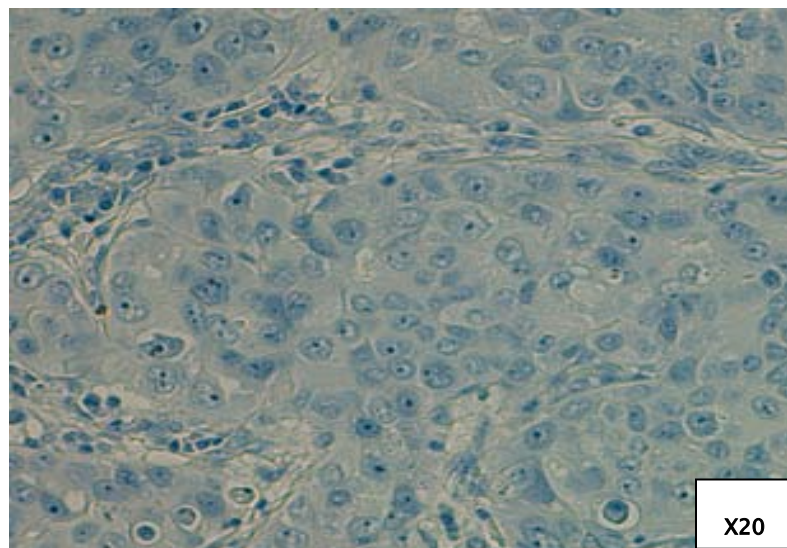
Le pourcentage de l'expression des récepteurs à la Progestérone, dans les carcinomes mammaires infiltrants était réparti de la manière suivante :

**Tableau VIII: La répartition du pourcentage de l'expression cellulaire des récepteurs de la Progestérone**

Le % de l'expression cellulaire	Fréquence
0%	220
1%	13
2%	9
3%	3
4%	2
5%	27
6%	1
7%	3
10%	81
15%	14
20%	46
25%	6
30%	66
40%	40
50%	55
60%	53
65%	1
70%	55
75%	1
80%	70
85%	2
90%	34
<b>Total</b>	<b>802</b>



**Figure 35 :** Carcinome mammaire infiltrant avec récepteurs de la Progestérone Positifs (expression nucléaire intense de plus de 90% des cellules tumorales exprimant l'anticorps anti-Progestérone) service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

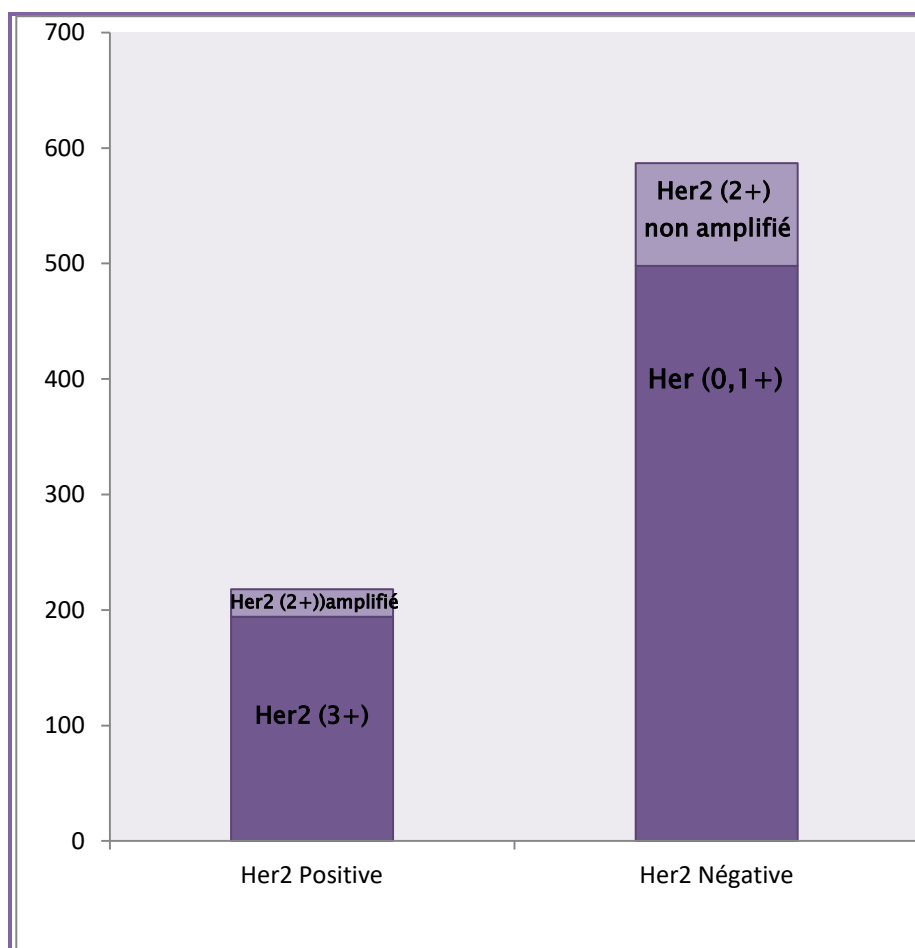


**Figure 36:** Carcinome mammaire infiltrant avec récepteurs de la Progestérone Négatifs (Absence d'expression nucléaire des anticorps anti-Progestérone) service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

### 3. Le profil HER2 des carcinomes mammaires infiltrants:

Le profil d'expression immunohistochimique de l'Her2 des carcinomes mammaires infiltrants était comme suivant:

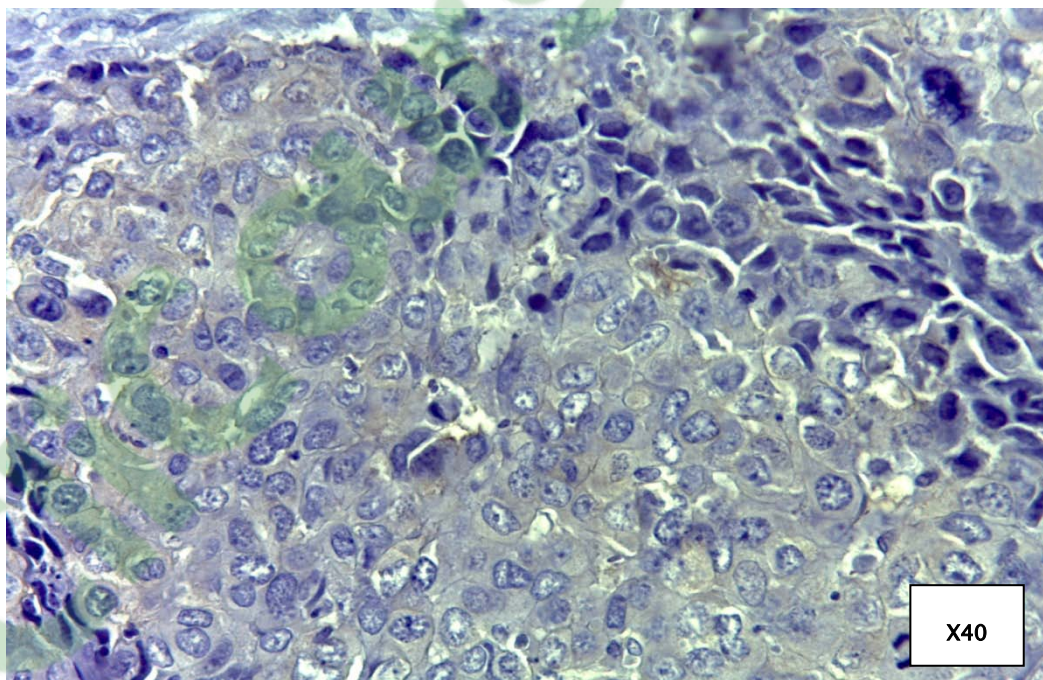
- 216 cas positifs (27%): 194 cas avaient un Her2 classé 3+ et 24 cas avaient un Her2 classé (2+) et un CISH positif.
- 586 cas (73%) étaient négatifs :498 cas étaient Her2 (0,+1) et 89 cas étaient Her2 (2+) avec CISH négatif.



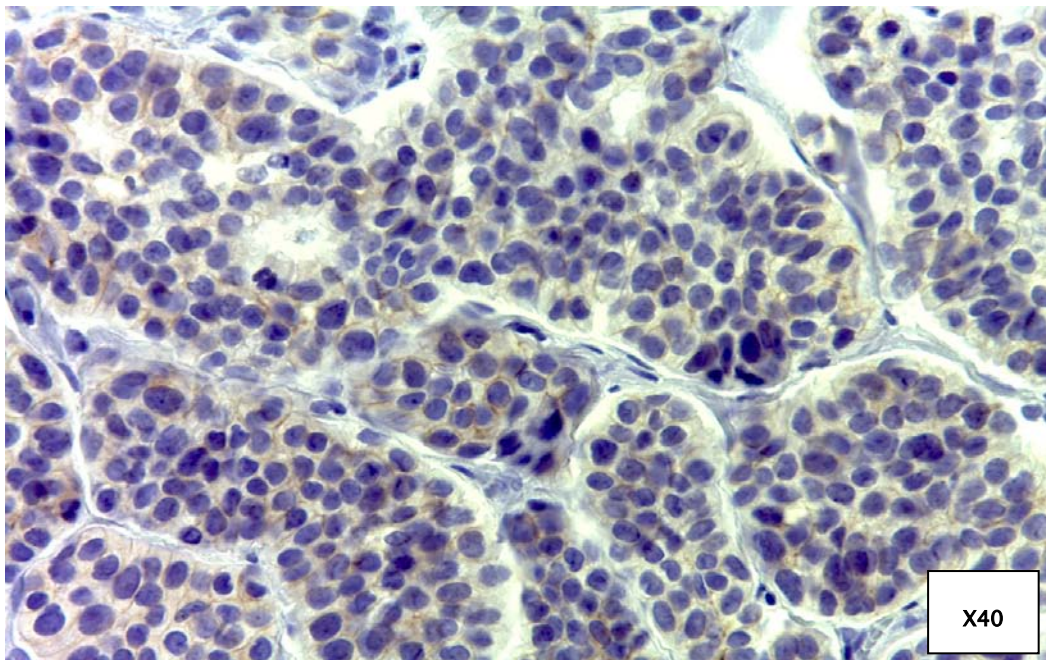
**Figure 37:** Le profil d'expression immunohistochimique du Her2 et de l'amplification par Hybridation In Situ du Her2 (2+)

**Tableau IX : répartition des cas de carcinomes mammaires selon les résultats de l'immunohistochimie et de l'hybridation in situ**

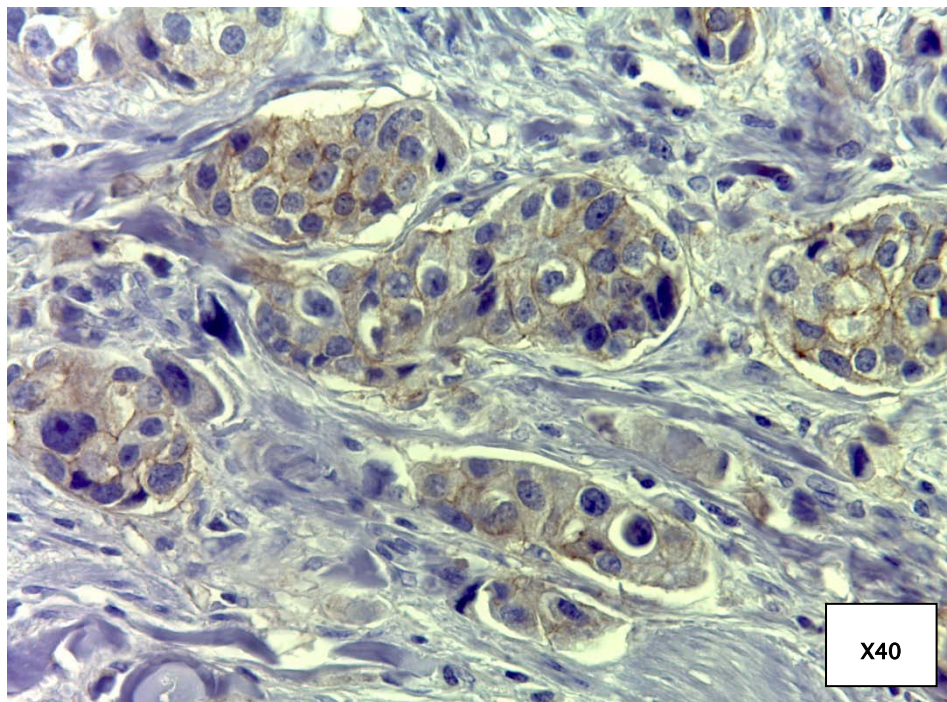
Score Her2	Pourcentage	effectif	Her2 (2+)
0,1+	62,1%	498	
2+	13,8%	111	Amplifié : 21,2%(24 cas) Non Amplifié : 78,8%(87 cas)
3+	24,2%	194	



**Figure 38 : Marquage membranaire faible de < 10% des cellules Carcinomateuses : Her2 (0)**  
Négatif service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

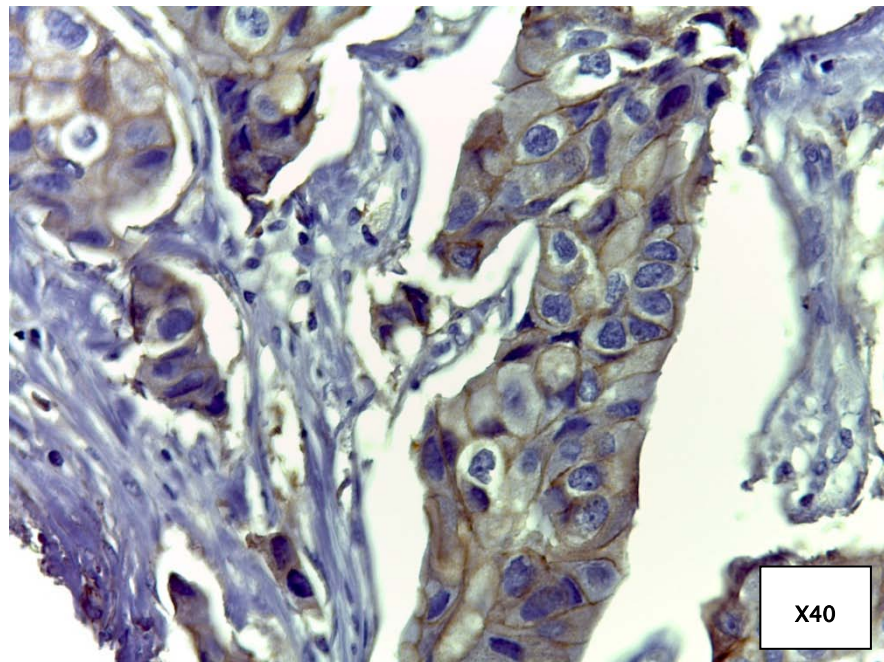


**Figure 39:** Marquage membranaire incomplet faible de 20% cellules carcinomateuses du marqueur Her2 : Her2 1+ service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

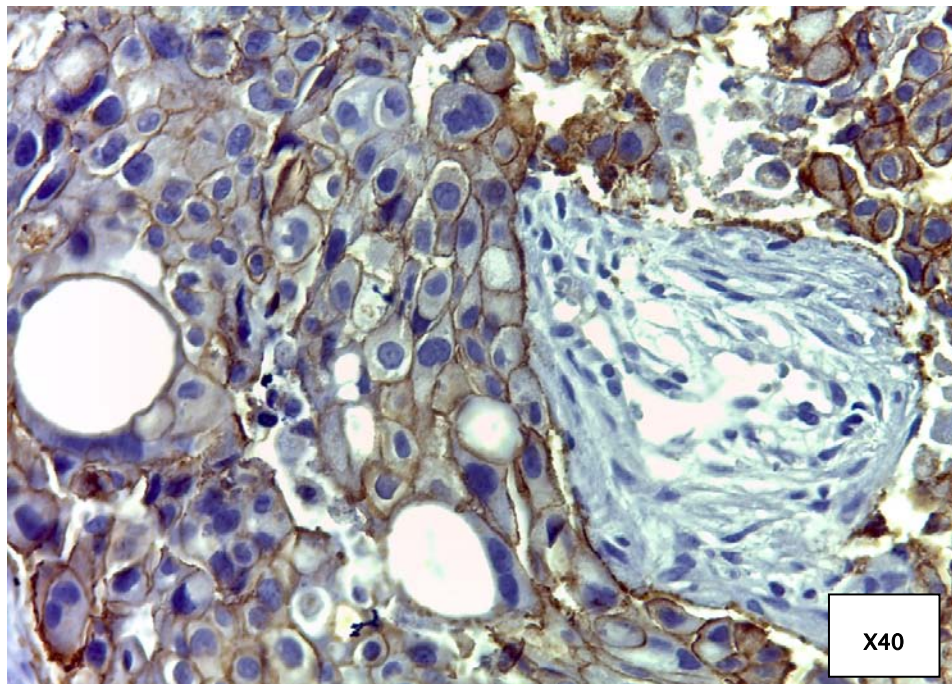


**Figure 40 :** Marquage membranaire faible at incomplet de 15% des cellules carcinomateuses du marqueur Her2 : Her2 1+. service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

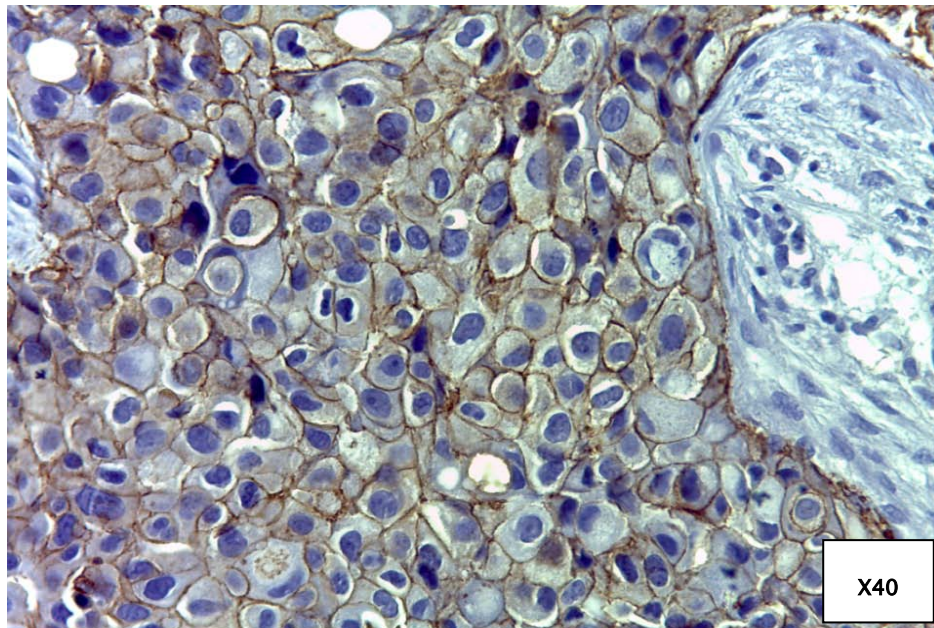




**Figure 41 :** Marquage membranaire complet modéré de 30% des cellules carcinomateuses du marqueur Her2 : Her2 2+ service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech



**Figure 42 :** Marquage membranaire incomplet modéré à fort de 30% des cellules carcinomateuses du marqueur Her2 : Her2 2+ service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

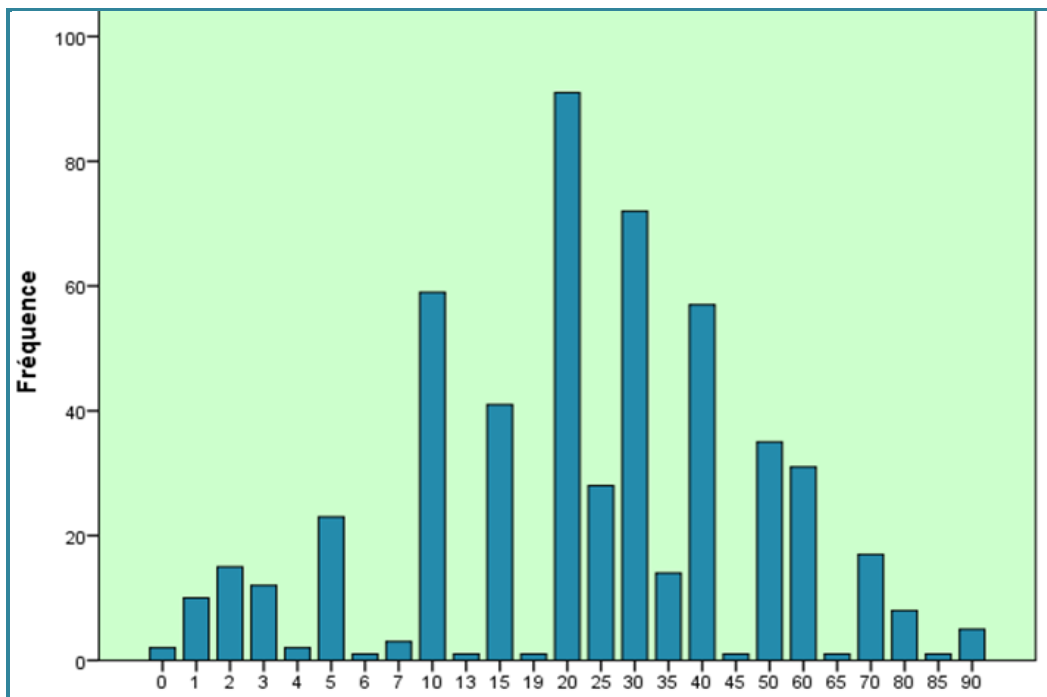


**Figure 43** : Marquage membranaire complet fort de 40% des cellules carcinomateuses du marqueur Her 2 : Her2 3+ service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

#### **4. Le profil prolifératif (Ki67) des carcinomes mammaires infiltrants :**

Dans notre étude, l'indice prolifératif (Ki67) a été étudié pour 530 prélèvements, ce qui représentait 66.1% de la totalité de nos cas. Pour le reste des prélèvements (272 cas), le Ki67 était une valeur manquante vu la non prescription médicale durant la période de 2010-2013.

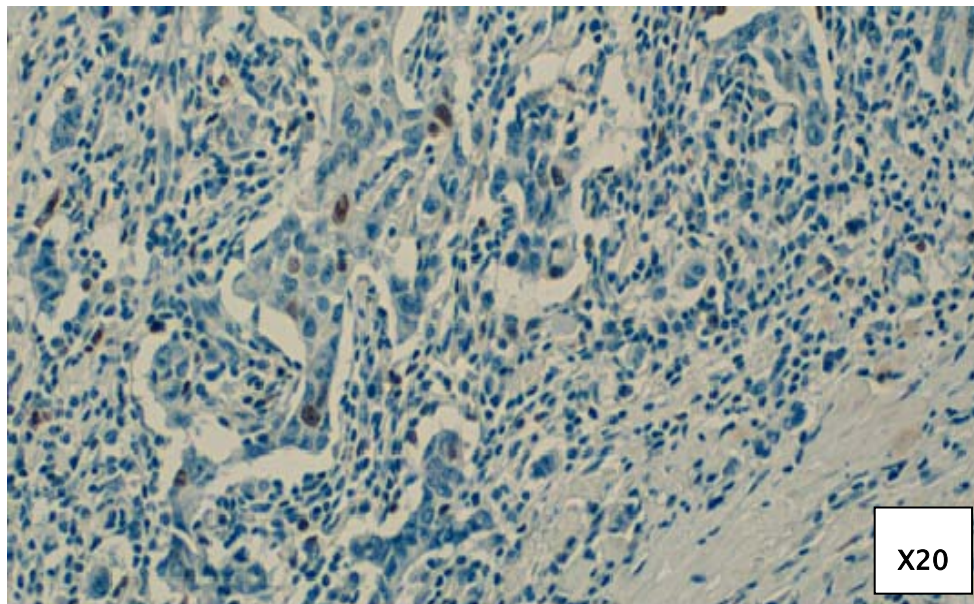
Dans notre étude 68% des cas avaient un pourcentage d'expression nucléaire > 20%.



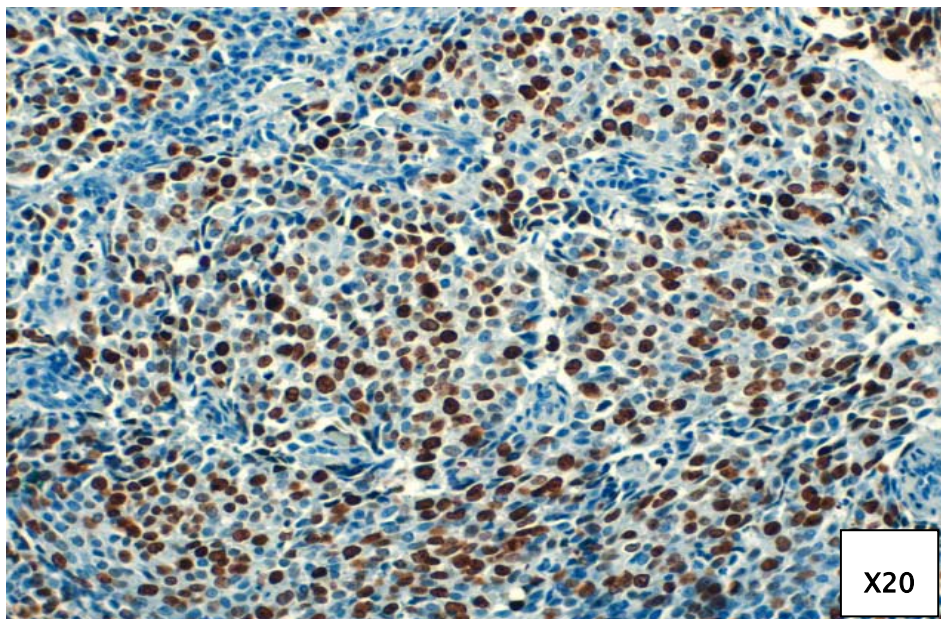
**Figure 29 :** La répartition des différents pourcentages d'expression nucléaire du Ki67 dans les carcinomes mammaires infiltrants

**Tableau X : La répartition du pourcentage de l'expression nucléaire du Ki67**

Le pourcentage d'expression nucléaire du Ki67	Fréquence	PourcentageCumulé
0%	2	0,4%
1%	10	2,3%
2%	15	5,1%
3%	12	7,3%
4%	2	7,7%
5%	23	12,1%
6%	1	12,2%
7%	3	12,8%
10%	59	23,9%
13%	1	24,1%
15%	41	31,8%
19%	1	32,0%
20%	91	49,2%
25%	28	54,4%
30%	72	68,0%
35%	14	70,6%
40%	57	81,4%
45%	1	81,5%
50%	35	88,1%
60%	31	94,0%
65%	1	94,2%
70%	17	97,4%
80%	8	98,9%
85%	1	99,1%
90%	5	100,0%



**Figure 44:** Expression nucléaire modérée à intense de 10% des cellules carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67. Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech



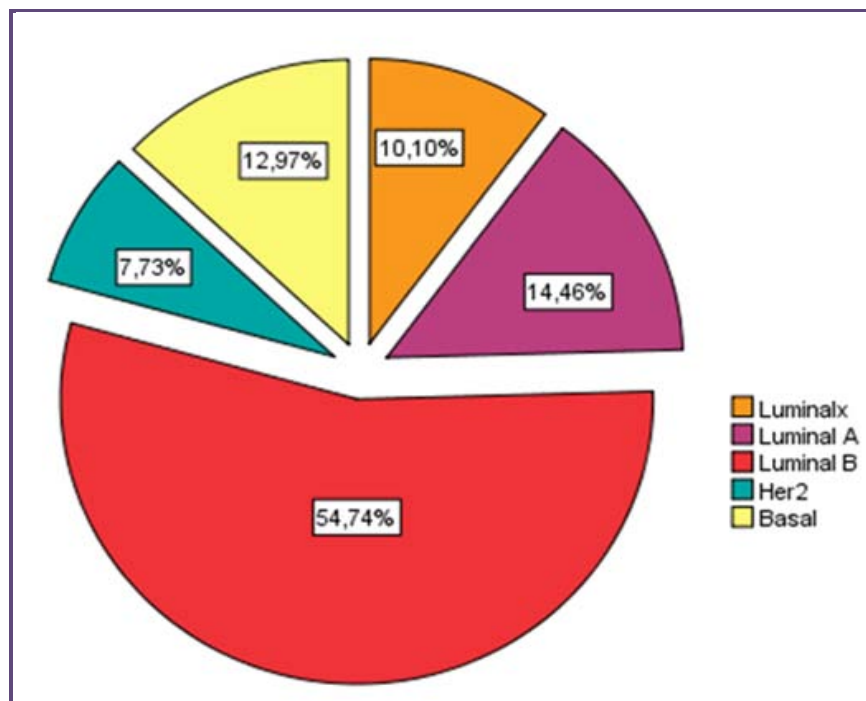
**Figure 45:** Expression nucléaire intense de 60% des cellules carcinomateuses de l'indice prolifératif Ki67. Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

### III. L'approche de la classification moléculaire :

Les carcinomes mammaires infiltrants de notre région étaient classés selon les recommandations récentes de St Gallen 2015.

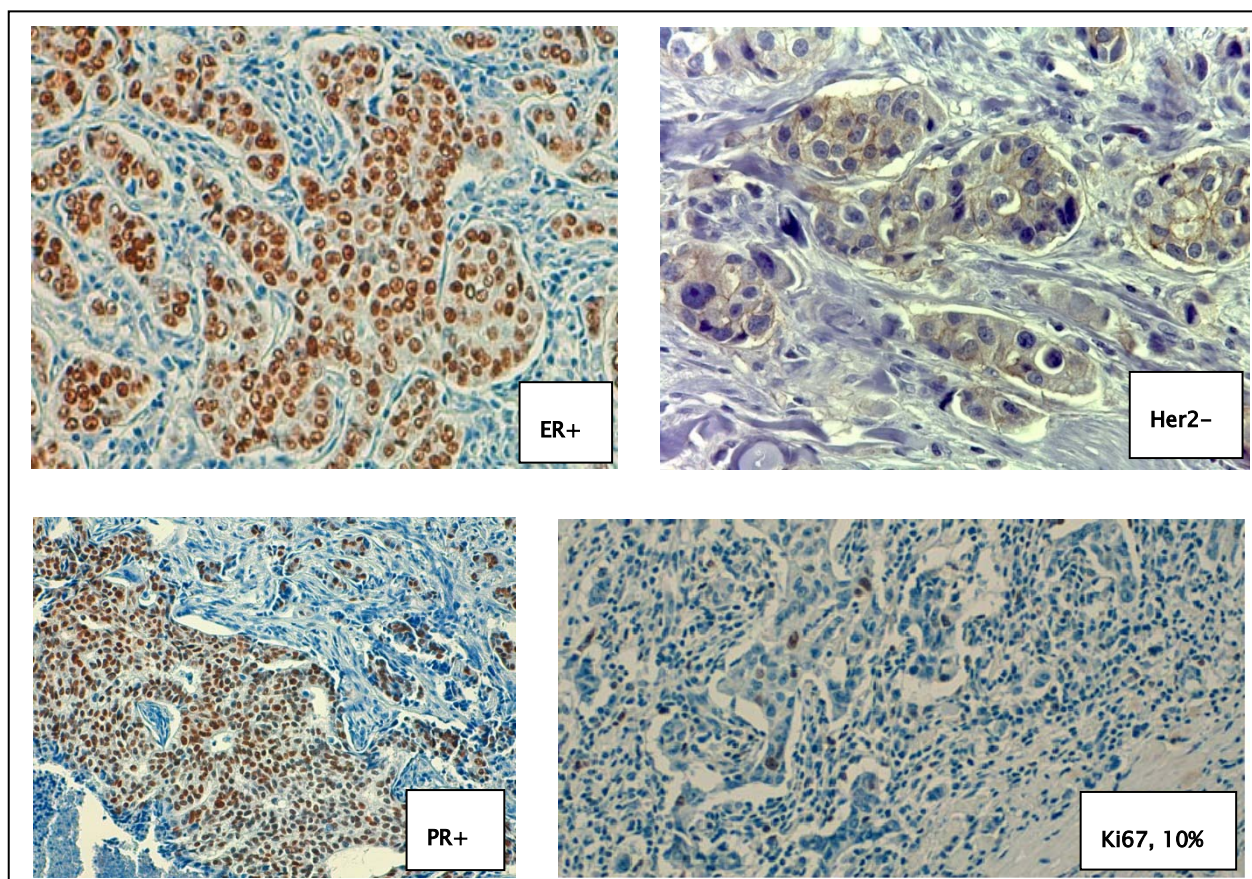
Il faut noter que Luminax sont les tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs, Her2 Négatif et PR > 20% et avec un statut de l'indice prolifératif Ki67 non connu.

#### 1. L'approche de la classification moléculaire :



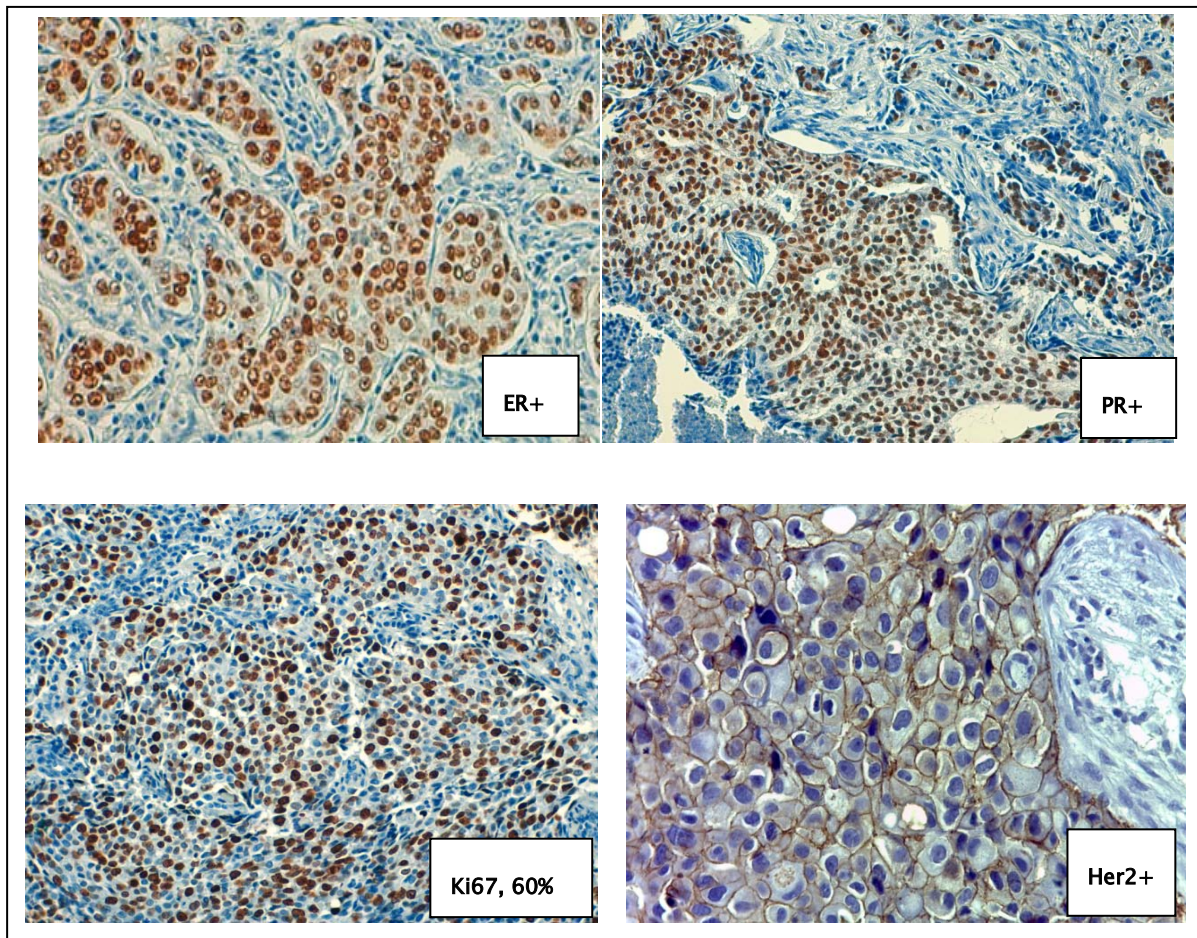
**Figure 46 :** L'approche de classification moléculaire des carcinomes mammaires

## Luminal A



**Figure 47** : Le profil Immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants classés Luminal A Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

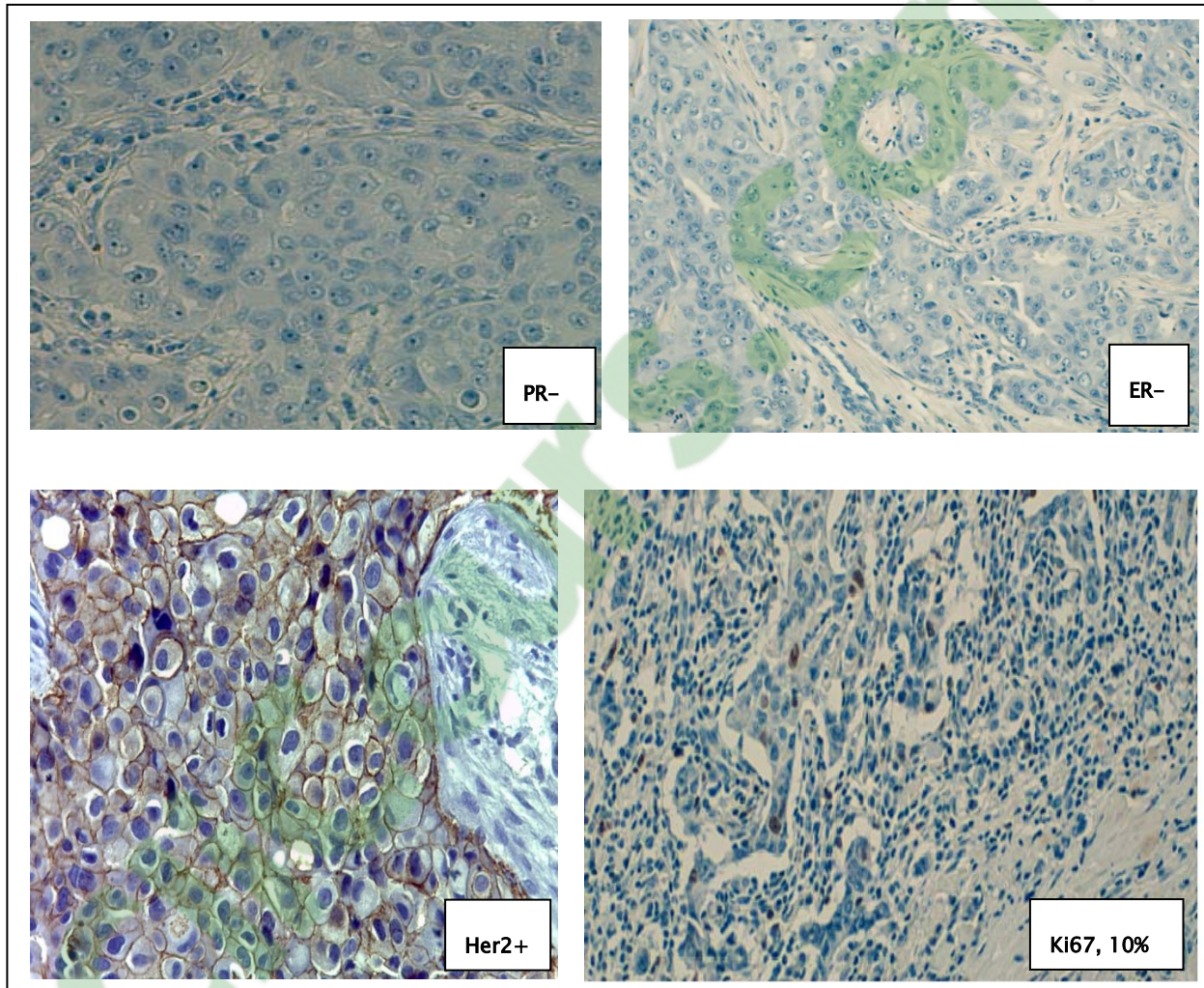
## Luminal B



**Figure 48 :** Profil Immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants classés Luminal B

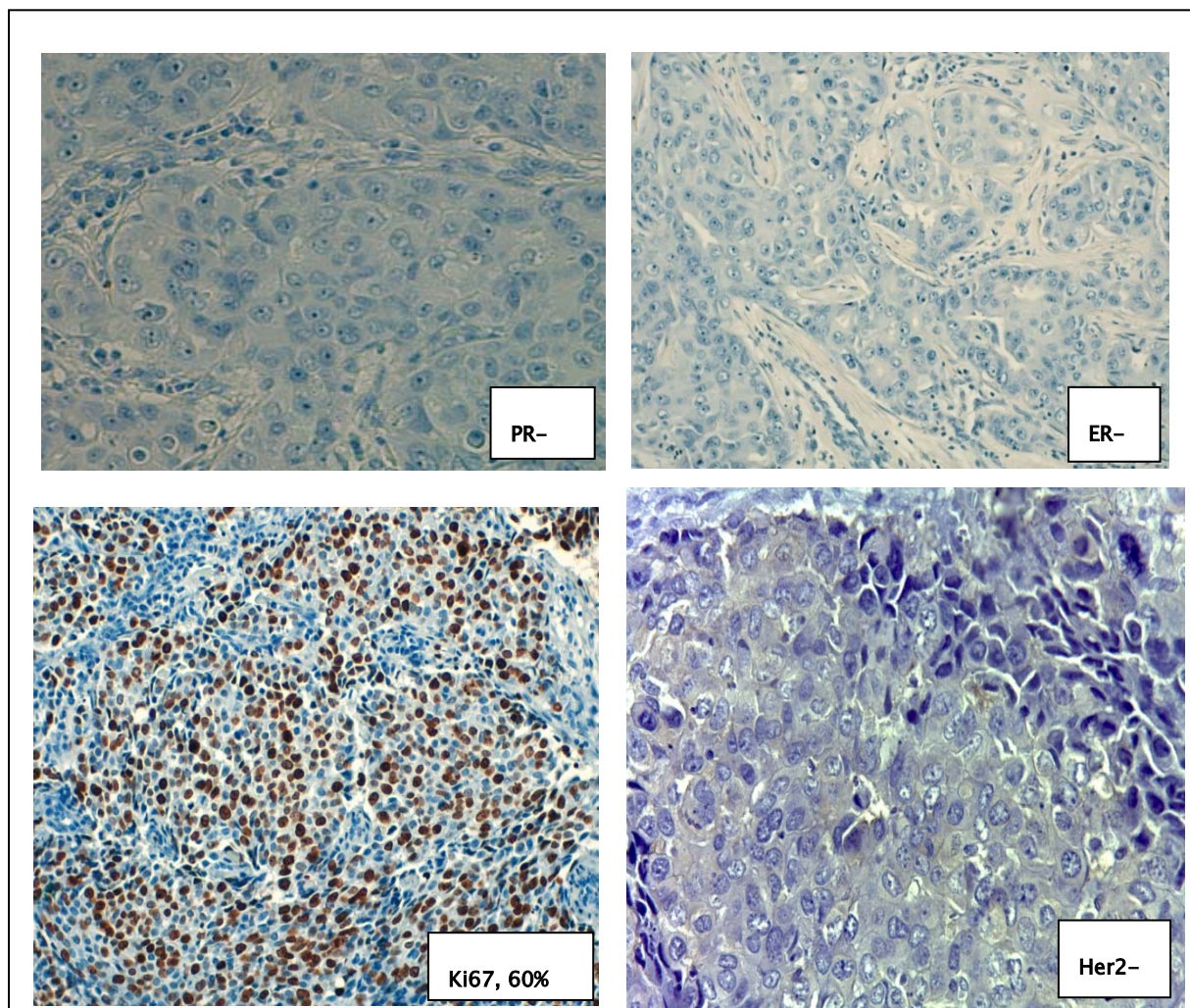


## Her2 enrichi



**Figure 49** : Profil Immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants classés Her2 enrichi Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

## Triple négatif



**Figure 50** : Profil Immunohistochimique des carcinomes mammaires infiltrants classés Triples Négatifs Service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

## 2. La répartition de l'approche de classification moléculaire dans les années étudiées:

Les carcinomes mammaires infiltrants étaient répartis durant la période de 2010–2016 de la manière suivante :

**Tableau XI: Approche de classification moléculaire 2010–2016**

Sous type(effectif)	Luminal X	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple Négatif
2010	35	0	35	2	3
Fréquence(%)	46,7%	0%	46,7%	2,7%	4%
2011	22	0	50	11	11
Fréquence(%)	23,4%	0%	53,2%	11,7%	11,7%
2012	12	2	37	7	10
Fréquence(%)	23,4%	2,9%	54,4%	10,3%	14,7%
2013	4	19	60	9	14
Fréquence(%)	3,8%	17,9%	56,6%	8,5%	13,2%
2014	5	26	77	3	13
Fréquence(%)	21%	21%	62,1%	2,4%	10,5%
2015	3	47	74	15	26
Fréquence(%)	1,8%	28,3%	44,6%	8,9%	15,5%
2016	0	22	106	15	26
Fréquence(%)	0%	13%	62,7%	8,9%	15,4%
2010_2016	81	116	439	62	104
Fréquence(%)	10,1%	14,5%	54,7%	7,7%	13%

## IV. Comparaison des facteurs clinico-pathologiques et l'approche de classification moléculaire :

### 1. La répartition des différents sous-types selon l'âge :

Les patients du sous type basal étaient les plus jeunes avec une moyenne d'âge de 48,18 ans, en comparaison avec les patientes du sous type Luminal A qui avaient la plus grande moyenne d'âge de 50,70 ans.

**Tableau XII: L'âge moyen des différents sous-types moléculaires des carcinomes mammaires**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	LuminalX
Age moyen (an)	50,74	48,93	48,71	48,18	48,97

## 2. La répartition des différents sous-types moléculaires selon le type histologique :

**Tableau XIII : La répartition des sous-types moléculaires selon le type histologique**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	LuminalX
<b>Carcinome mammaire de type non spécifique</b> (%) (effectif)	80,7% 88	80,9% 343	76,7% 46	76,8% 76	77,2% 61
<b>Carcinome mammaire de type spécifique Lobulaire</b> (%) (effectif)	9,2% 10	7,5% 32	1,7% 1	5,1% 5	12,7% 10
<b>Autres</b> (%) (effectif)	10,1% 11	11,6% 49	21,6% 13	18,2% 18	10,1% 11

## 3. La répartition des différents sous types moléculaires selon le grade SBR modifié par Ellis et Elston :

**Tableau XIV : La répartition des différents sous-types moléculaires selon le Grade SBR modifié par Ellis et Elston**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	LuminalX
<b>Grade I</b>	5 4,6%	8 2,1%	0 0%	2 2,3%	6 8,2%
<b>Grade II</b>	87 80,6%	279 73,6%	30 56,6%	46 52,3%	41 56,2%
<b>Grade III</b>	16 14,8%	92 24,3%	23 43,4%	40 45,5%	26 35,6%

**4. La répartition des différents sous types moléculaires selon la présence d'emboles vasculaires :**

**Tableau XV: La répartition des différents sous types moléculaires selon la présence d'emboles vasculaires**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	LuminalX
<b>EmbolesPrésents (%) (effectif)</b>	53,5% 53	58,1% 222	63 ,5% 33	53,9% 48	37,7% 26
<b>Absents (%) (effectif)</b>	46,5% 46	41,9% 160	36,5% 19	46,1% 41	62,3% 43

**5. La répartition des différents sous types moléculaires selon la taille tumorale :**

La taille tumorale n'était pas connue dans 37,5% des cas. Ainsi, ces tumeurs étaient classées pTx et leur comparaison avec les différentes classes moléculaires n'a pas pu être estimée.

**Tableau 1: La répartition des différents sous types moléculaires selon la taille par l'AICC 2009**

Sous type (effectif)	Luminal A (62)	Luminal B (273)	Her-2 (37)	Triple Négatif (70)	LuminalX (59)
La taille T1(%) (effectif)	11,3% 7	11,7% 32	2,7% 1	8,6% 6	11,9% 7
La taille T2(%) (effectif)	48,8% 30	52,4% 143	27% 10	40% 28	35,6% 21
La taille T3(%) (effectif)	11,3% 7	13,9% 38	27% 10	14,3% 10	20,3% 12
La taille T4(%) (effectif)	29% 18	22% 60	43,3% 16	37,1% 26	32,2% 19

## 6. La répartition des différents sous-types moléculaires selon l'envahissement ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire n'était pas connue dans 51% des cas. Ainsi, ces tumeurs étaient classées Nx et leur comparaison avec les différentes classes moléculaires n'a pas pu être estimée.

**Tableau XVII : La répartition des différents sous-types moléculaires selon l'atteinte ganglionnaire**

Sous type (effectif)	Luminal A (49)	Luminal B (218)	Her-2 (23)	Triple Négatif (59)	LuminalX (44)
Atteinte GGN0 (%) (effectif)	46,9% 23	27,5% 60	13% 3	50,8% 30	29,5% 13
N1, N2, N3 (%) (effectif)	53,1% 31	72,5% 158	87% 20	49,2% 29	70,5% 31

## 7. La répartition des différents sous-types moléculaires selon le sexe :

**Figure XVIII: La répartition des différents sous-types moléculaires selon le sexe :**

	LuminalX	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple Négatif
Femme	81	116	436	62	104
Homme	0	1	2	0	0

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "DISCUSSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

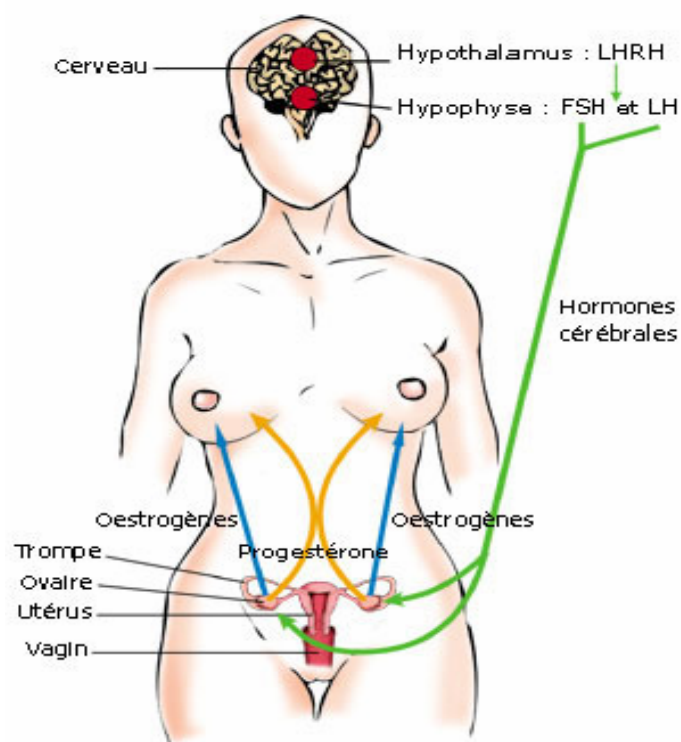
***DISCUSSION***

## I. Rappels bibliographiques:

### 1. Organisation histologique, morphologique et immunohistochimique :

#### 1.1. Structure générale du sein :

La glande mammaire est une glande exocrine sudoripare modifiée. Elle se développe au cours de la vie de la femme. C'est une glande d'origine ectodermique. Son stroma et ses vaisseaux dérivent du mésenchyme. Elle représente un symbole de féminité avec une fonction biologique de production du lait afin d'allaiter les nouveau-nés et nourrissons. C'est un organe à développement continu depuis le stade embryonnaire, à travers la puberté, les cycles menstruels et la grossesse, jusqu'à l'atrophie à la ménopause. Les deux principales hormones qui contrôlent le renouvellement de la structure mammaire sont : l'œstradiol et la progestérone. Ils réalisent une association à la fois synergique et antagoniste.

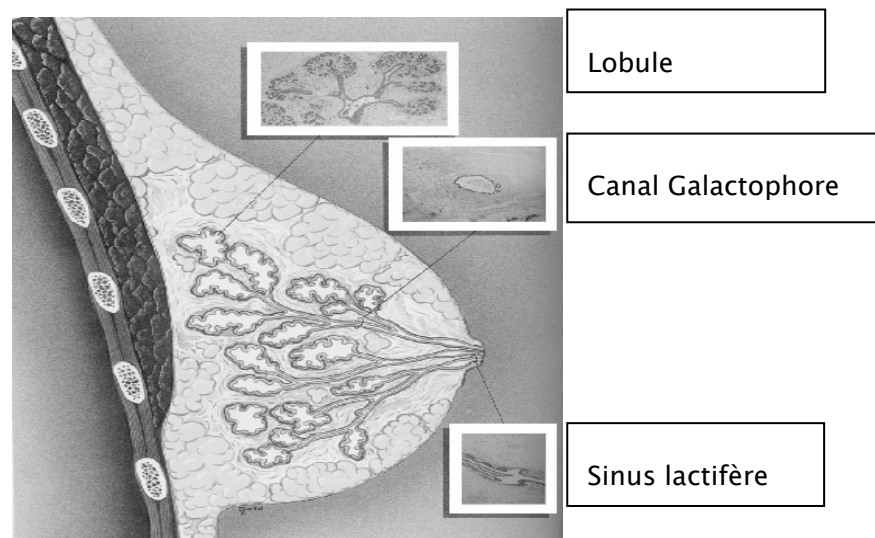


**Figure 51 :** Présentation schématique rappelant la physiologie hormonale du sein(19)

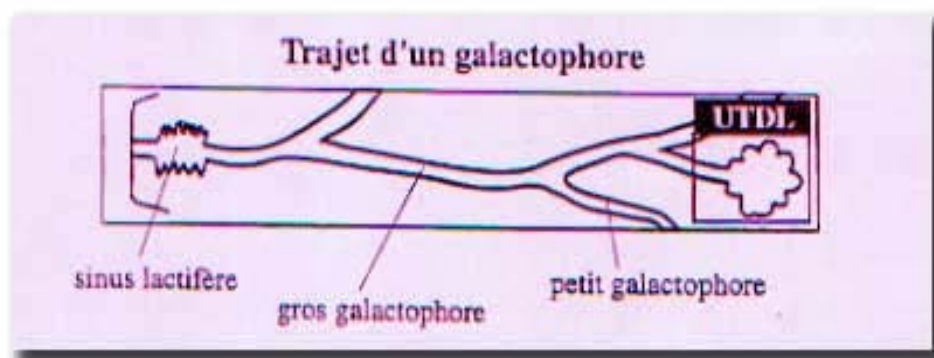


Le sein a la forme d'un cône à base thoracique, avec le mamelon au sommet où s'abouchent 10 à 20 canaux. Certains sont rapidement borgnes mais la majorité va (après une dilatation ampullaire fusiforme appelée sinus lactifère et située à hauteur de la plaque aréolaire) se ramifier en canaux de plus petit calibre jusqu'à aboutir aux structures terminales périphériques appelées les lobules.

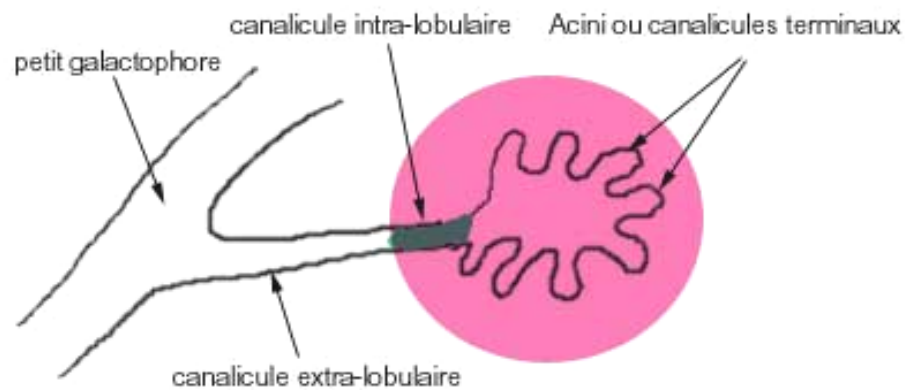
La glande mammaire renferme deux structures essentielles : le lobule qui est une structure à visée sécrétoire, et le canal galactophore à visée excrétrice. La ramification d'un canal galactophore donne lieu à une arborescence qui (avec le tissu conjonctif ou adipeux qui l'entoure) est appelée lobe.



**Figure 52:** Représentation schématique de la structure générale d'un sein(19)



**Figure 53 :** Trajet d'un canal galactophore.(23)



**Figure 54:** Structure schématique d'une Unité Terminale Ducto-Lobulaire(19)

### 1.2. Le lobe :

La glande mammaire est une glande tubulo-alvéolaire formée de 10 à 20 lobes entourés de tissu conjonctif et de tissu adipeux. Chaque lobe est drainé par un canal excréteur : canal galactophore. Ces lobes convergent vers l'aréole et s'ouvrent au niveau du mamelon où ils présentent une dilatation appelée sinus lactifère, avant de s'aboucher au sommet du mamelon. Ils sont ramifiés en canaux de plus en plus fins qui recueillent le produit de sécrétion des glandes tubulo-acineuses.

### 1.3. Le lobule :

#### a. La structure :

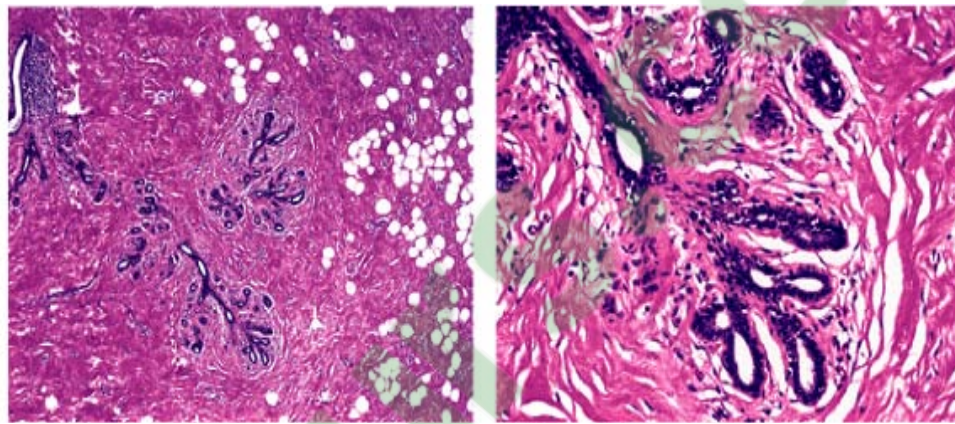
Le lobule est une formation sphérique d'environ 0,5 à 1mm de diamètre constituée de petits tubes borgnes (appelés ductules terminaux) agencés de manière radiée autour d'un canal collecteur intralobulaire (le galactophore terminal intralobulaire).

Ces ductules terminaux, au nombre de 20 à 100, sont entourés par un tissu fibro-collagène lâche appelé tissu palléal et dont les limites périphériques séparent le lobule du tissu fibro-collagène de soutien.

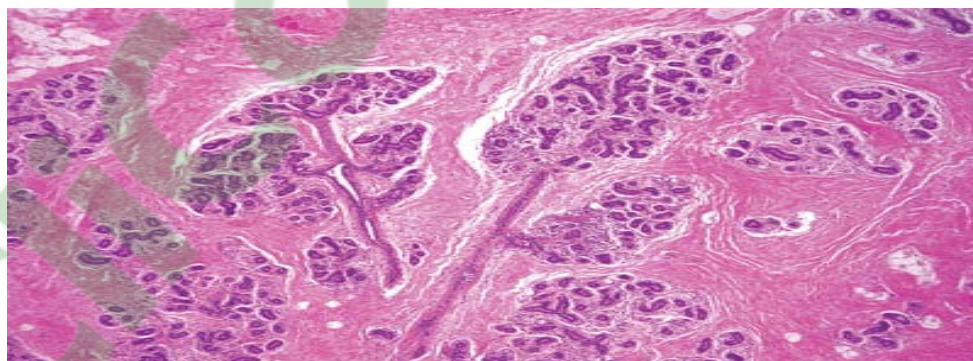
Le revêtement épithélial des lobules est à double couche ; la couche interne faite de cellules épithéliales bordant la lumière, et la couche externe de cellules myoépithéliales

En 1975, Wellings a développé le concept de TDLU (terminal ductlobular unit ou unité terminale ductulo-lobulaire) qui englobe le lobule et le galactophore terminal extra-lobulaire(24).

Ce galactophore terminal représente la dernière division du galactophore avant le lobule. Il est court et de longueur voisine de celle du diamètre lobulaire, soit environ 1mm. Ce TDLU, de par sa grande hormonoréceptivité, représente le lieu de développement de la plupart des proliférations épithéliales bénignes et malignes.



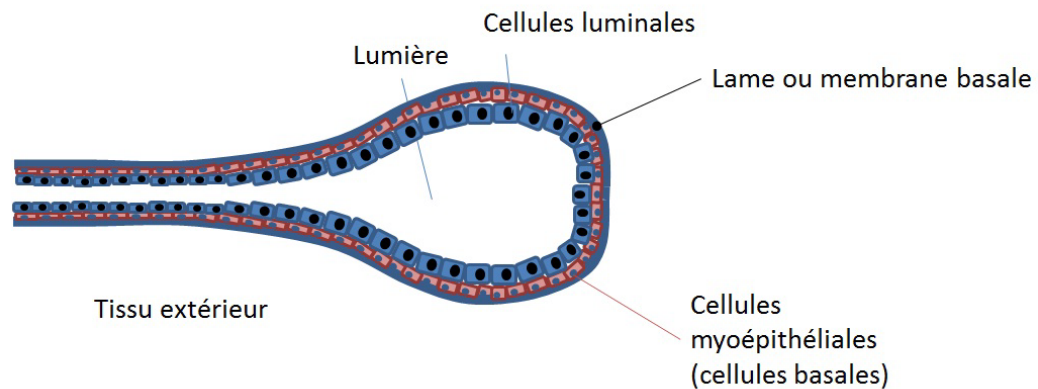
**Figure 55 : Unité terminale Ducto-Lobulaire dans un tissu mammaire normal. A. Faible agrandissement. B. Fort agrandissement.(25)**



**Figure 56 : micro-anatomie d'un lobule(23)**

**b. La cellule épithéliale :**

La cellule luminale est responsable de la fabrication du lait maternel. La cellule épithéliale (Luminale) présente au niveau de la lumière est la cellule précurseurde la majorité des carcinomes mammaires. Dans au moins 98% des cas de cancer il s'agit d'un Adénocarcinome développé à partir de cette cellule glandulaire.



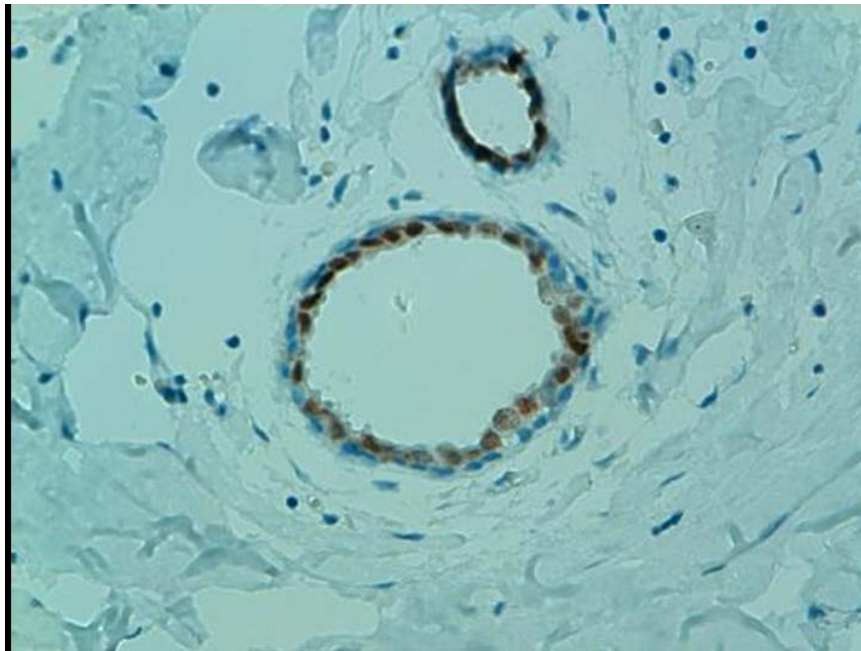
**Figure 57 :** Présentation schématique des cellules luminales et myoépithéliales

**c. Les récepteurs hormonaux et profil immunohistochimique:**

La synthèse des récepteurs hormonaux est induite par les œstrogènes. En effet, l'activation de ces récepteurs, au niveau du tissu mammaire, est importante lorsque l'incitation hormonale est croissante. Cette activation induit une multiplication des cellules mammaires échappant à tout mécanisme de régulation.

- Le récepteur de l'œstradiol est un marqueur de la différenciation tumorale.
- Le récepteur de la Progestérone, étant normalement induit par l'œstradiol, est un reflet de la fonctionnalité du récepteur de l'œstradiol.

La recherche de ces récepteurs par des méthodes de biologie moléculaire ou d'immunohistochimie a un double intérêt pronostic et thérapeutique chez les patients atteints de cancer du sein. (3,16,19,26)



**Figure 58** : Expression des récepteurs Estrogéniques par les cellules luminales des canaux normaux(19)

**d. La cellule myoépithéliale (basale) :**

La cellule basale n'est pas spécifique du sein. On la retrouve dans les glandes salivaires et sudorales. Elle se situe entre les cellules épithéliales et la membrane basale.

La cellule myoépithéliale participe à l'élaboration de la membrane basale. Elle a des propriétés contractiles qui favorisent l'éjection du lait et l'apparition d'espaces intercellulaires, permettant de meilleurs échanges entre l'épithélium et le tissu conjonctif. On remarque son absence dans les carcinomes mammaires infiltrants.

**e. La membrane basale :**

La membrane basale est une structure membranaire, qui a comme fonction le soutien de l'épithélium. Synthétisée par les cellules épithéliales, elle représente une zone d'échange et de contact entre les structures épithéliales et le tissu conjonctif.

En cancérologie, la membrane basale s'oppose au passage des cellules cancéreuses, et son respect par les cellules néoplasiques a permis de définir le concept de carcinome in situ. Son invasion définit aussi le carcinome infiltrant (27).

**f. Le tissu palléal :**

Le tissu conjonctif intra-lobulaire qui entoure les canalicules au sein du lobule appelé encore tissu palléal est lâche, plus cellulaire que celui des travées inter-lobulaires et sensible aux influences hormonales.(19)

Sa densité est variable, en fonction du cycle hormonal ou de l'âge. Très actif, le tissu palléal est :

- une zone d'échange où se produisent les modifications cycliques d'origine hormonale ;
- un site privilégié de la croissance du tissu mammaire, en particulier à l'adolescence et chez l'adulte dans le phénomène d'adénose ;
- propice au développement d'une réaction inflammatoire, en particulier dans les mastites ou au contact d'un carcinome in situ ;
- à l'origine de tumeurs à dominance conjonctive comme le fibroadénome ou la tumeur phyllode.

## **2. L'étude histologique :**

### **2.1. Les classifications histologiques des cancers du sein:**

**a. Les types histologiques selon OMS 2012(2):**

La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS 2012(2). La majorité des tumeurs malignes du sein est représentée par des carcinomes. Les tumeurs malignes non épithéliales (Sarcomes, lymphome malins non hodgkiniens primitifs...) sont rares (moins de 1% des cancers du sein).

**Tableau XIX: Types histologiques selon classification OMS 2012**

<b>Tumeurs épithéliales non infiltrantes :</b>
- Carcinome canalaire in situ (ou intracanaulaire) CCIS
- Néoplasie lobulaire
• Carcinome lobulaire in-situ
• Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
• Hyperplasie lobulaire atypique
<b>Tumeurs épithéliales infiltrantes :</b>
- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaulaire TNS)
• Carcinome pléomorphe
• Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
• Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
• Carcinome avec aspects mélanocytaires
- Carcinome lobulaire infiltrant
▪ Carcinome lobulaire classique
▪ Carcinome lobulaire solide
▪ Carcinome lobulaire alvéolaire
▪ Carcinome lobulaire pléomorphe
▪ Carcinome tubulo-lobulaire
▪ Carcinome lobulaire mixte
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome avec des aspects médullaires
▪ Carcinome médullaire
▪ Carcinome médullaire atypique
▪ Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaires
- Carcinome à différenciation apocrine
- Carcinome à cellules en bague à châton.
- Carcinome micro-papillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique de type non spécifique
▪ Carcinome adénosquameux de bas grade.
▪ Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
▪ Carcinome épidermoïde.
▪ Carcinome à cellules fusiformes.
▪ Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse
○ Différenciation chondroïde
○ Différenciation osseuse

**Tableau XX : Types histologiques selon classification OMS 2012« suite »**

<b>Tumeurs épithéliales non infiltrantes :</b>
▪ Carcinome métablasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
▪ Carcinome myoépithéliale
<b>Types rares</b>
- Carcinome avec aspects neuroendocrines
▪ Tumeur neuroendocrine bien différencié.
▪ Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)
▪ Carcinome avec différenciation neuroendocrine
- Carcinome sécrétoire
- Carcinome papillaire infiltrant
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome polymorphe
- Carcinome oncocytaire
- Carcinome à cellules riches en lipides.
- Carcinome à cellules claires riches en glycogène.
- Carcinome à cellules sébacées
- Tumeurs type glandes salivaires / annexielle cutanée :
▪ Cylindrome
▪ Hidradénome à cellules claires

**b. Les stadifications des cancers du sein(28)**

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer, selon l'étendue de la maladie dans le corps. Le système le plus fréquemment utilisé pour déterminer le stade du cancer du sein est la classification TNM. L'Union internationale contre le cancer (UICC) utilise ce système pour décrire l'étendue de nombreuses tumeurs cancéreuses solides(28).

*b.1. Classification pTNM des cancers du sein et stades cliniques (7ème édition 2009 AJCC) (29,30)*

TNM signifie Tumeur, Nodes (Ganglions lymphatiques) et Métastases. La classification TNM prend en compte :

- La taille de la tumeur primitive ;
- le nombre de ganglions lymphatiques régionaux qui contiennent des cellules cancéreuses, ainsi que leur emplacement ;
- la propagation du cancer, ou métastases, vers une autre partie du corps.



✚ **La taille de la tumeur (T)**

**Tableau XXI : La Classification pTNM de cancers mammaires**

<b>TX</b>	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Aucun signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome in situ (cancer non infiltrant) carcinome canalaire in situ (CCIS), carcinome lobulaire in situ (CLIS), Maladie de Paget du mamelon sans tumeur du sein sous-jacente
<b>T1</b>	Tumeur infiltrante dont le diamètre est de 2 cm ou moins T1 mic : Micro-infiltration de 0,1 cm ou moins T1a : Tumeur dont le diamètre est supérieur à 0,1 cm mais tout au plus de 0,5 cm T1b : Tumeur dont le diamètre est supérieur à 0,5 cm mais tout au plus de 1 cm T1c : Tumeur dont le diamètre est supérieur à 1 cm mais tout au plus de 2 cm
<b>T2</b>	Tumeur infiltrante dont le diamètre est supérieur à 2 cm mais tout au plus de 5 cm
<b>T3</b>	Tumeur infiltrante dont le diamètre est supérieur à 5 cm
<b>T4</b>	Tumeur de n'importe quelle taille qui s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau; la paroi thoracique comprend les côtes et certains muscles du thorax T4a : Tumeur qui s'est propagée à la paroi thoracique mais non au muscle pectoral T4b : Signes de la présence d'une tumeur, dont l'enflure (œdème), la peau d'orange, des lésions (ulcères) de la peau du sein ou des nodules cutanés dans le sein T4c : Caractéristiques de la classification T4a et T4b T4d : Cancer inflammatoire du sein

Note : Définition du carcinome inflammatoire : définition basée sur une peau d'orange (érythème et œdème de la peau) intéressant au moins un tiers de la surface cutanée mammaire. La présence d'emboles ou d'une lésion de grande taille ne sont pas suffisants pour le définir mais peuvent s'y rencontrer.

✚ **Classification adénopathies régionales (N)**

- ❖ pN0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale détectée en histologie standard (y compris un amas de cellules tumorales de <0,2mm).

Un suffixe i+ indique la présence de cellules détectées en HE ou en immunohistochimie et dont la taille globale est de moins de 0.2mm et de moins de 200 cellules.

Un suffixe mol+ indique la détection de cellules tumorales par des techniques de biologie moléculaire.

- ❖ pN1mi : Micro métastases (entre 0,2 mm et/ou plus de 200 cellules ET < à 2,0mm)
- ❖ pN1a : Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires (dont au moins une métastase >2mm)
- ❖ pN2a : Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires (dont au moins une métastase >2mm)
- ❖ pN3a : Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires (dont au moins une métastase >2mm)

Note1 : (sn) ajout pour qualifier qu'il s'agit de ganglions sentinelles ; si plus de 6 ganglions sentinelles ou non examinés ne plus mettre (sn).

Note2 : (y) préfixe pour l'évaluation post thérapeutique néo-adjuvante.

**✚ Classification métastases à distance (M)**

- ❖ M0 : Absence de métastases à distance
- ❖ M1 : Métastase à distance

**✚ Classification des reliquats (R)**

- ❖ R0 : Absence de reliquat tumoral
- ❖ R1 : Présence d'un reliquat tumoral de découverte microscopique
- ❖ R2 : Présence d'un reliquat tumoral macroscopique

*b.2. Classification par stade selon UICC2010(30)*

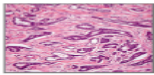
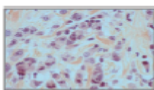
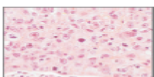
**Tableau XXII : Stades tumoraux des cancers du sein**

<b>0</b>	Tis N0 M0
<b>I</b>	T1 N0 M0
<b>IIA</b>	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
<b>IIB</b>	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
<b>IIIA</b>	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
<b>IIIB</b>	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
<b>IIIC</b>	Tous T N3 M0
<b>IV</b>	Tous T Tous N M1

## 2.2. Le grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston(18) :

Le grade histo-pronostique du cancer du sein est représentatif du potentiel agressif de la tumeur. Les cancers de faible grade ont tendance à être moins agressifs, en comparaison avec les tumeurs de grade plus élevé. Ainsi, la détermination du grade de la tumeur est très importante puisqu'elle guide les cliniciens vers une prise en charge thérapeutique plus adaptée.

Le grade histo-pronostique de SBR modifié par Elston et Ellis(c) est le grade le plus utilisé. Il prend en considération trois critères histologiques : la différenciation architecturale, le pléomorphisme nucléaire et le nombre de mitoses(18).

Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham)		
<b>Différenciation architecturale</b>	<b>Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur</b>	
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
<b>Pléomorphisme nucléaire</b>	<b>Atypies nucléaires</b>	
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
<b>Mitoses</b>	<b>Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)</b>	
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
<b>Grade histopronostique</b>	<b>Score total obtenu en additionnant les 3 items</b>	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

**Figure 59 : Grade histopronostique de SBR modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham)(18)**

## 2.3. La composante intracanaulaire :

Une composante intracanaulaire est présente dans 70 à 80 % des CCI (SAI). Son importance pronostique a suscité des efforts de quantification. Ainsi :

- Le CCI avec composante intracanaulaire prédominante de la classification de l'OMS de 1981, correspond à un sous-groupe de CCI où la composante intracanaulaire constitue 80 % ou plus de la tumeur.

– La composante intracanalair e extensive a été définie comme l'association de CCIS dans la tumeur (25 % ou plus de la surface tumorale définie par les bords du carcinome infiltrant) et de nombreuses études ont montré que la présence d'une composante intracanalair e sous forme extensive est corrélée avec un haut taux de récives locales après traitement conservateur. Mais, lorsque le statut des marges d'exérèse est précisé et pris en compte, la composante intra-canalair e extensive n'est alors plus un facteur de récive locale

#### **2.4. Les embol es vasculaires :**

En général, les embol es vasculaires sont lymphatiques et plus rarement sanguins. Ils sont à rechercher en périphérie de la tumeur, à au moins un champ à fort grossissement des travées infiltrantes les plus proches (32), dans le parenchyme sain entre deux lobules normaux ou dans un paquet vasculo-nerveux. En cas d'image ambiguë, il ne faut pas hésiter à recourir à une étude immunohistochimique complémentaire à l'aide de marqueurs vasculaires (CD31, Facteur VIII etc...).

#### **2.5. Les facteurs histologiques de pronostic :**

Les différents consensus internationaux ont identifié plusieurs facteurs pronostiques dans le cancer du sein : l'âge, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'infiltration lymphovasculaire, le degré de différenciation selon Scarff Bloom et Richardson modifié, la présence des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la Progestérone, et la surexpression de HER2. Les facteurs histopronostiques, en particulier l'hormonosensibilité et le statut HER2 de la tumeur, sont devenus les déterminants de l'attitude thérapeutique. Ils permettent une approche individualisée dans le traitement du cancer du sein en sélectionnant le traitement le plus efficace correspondant à un type particulier de cancer mammaire.

### 3. L'étude immunohistochimique:

#### 3.1. Les récepteurs hormonaux:

L'utilité des récepteurs stéroïdiens fut envisagée depuis plus de 40 ans(33,34). Il fut démontré que les patients présentant des tumeurs riches en Estrogènes ont une survie sans récurrence et une survie globale plus longue (35). Ensuite, la recommandation d'évaluer les RE avant tout traitement a été mise. Il a été confirmé par plusieurs, que les carcinomes mammaires avec des RE positifs ont un pronostic meilleur et une bonne réponse au traitement anti œstrogène.

Actuellement, il est possible de mettre en évidence les RE et RP sur des échantillons tissulaires ou prélèvements cytologiques congelés ou fixés.

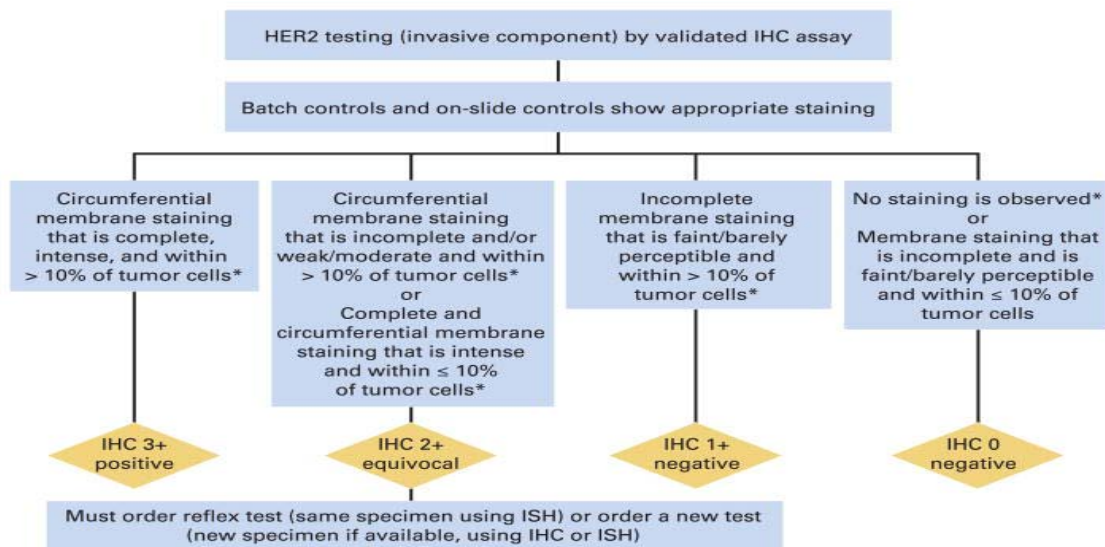
Le dosage des récepteurs d'Estrogène RE et de Progestérone RP sur des prélèvements de cancers du sein est actuellement une pratique standard, nécessaire au choix thérapeutique standard des cliniciens. Au stade locorégional, ceux-ci élaborent des protocoles de traitement prenant en compte, non seulement la taille de la tumeur, son grade, le statut ganglionnaire et ménopausique, mais également la présence ou non de récepteurs hormonaux (RH)

Les récepteurs hormonaux sont de siège nucléaire et sont mis en évidence par immunohistochimie. Le pourcentage de cellules tumorales marquées et l'intensité de marquage doivent être évalués. Les tumeurs sont considérées comme positives lorsque plus de 1% des cellules tumorales sont marquées.

#### 3.2. L'HER2 :

L'Her 2 ou l'ErbB2 est un gène qui participe normalement à la régulation de la croissance et de la division cellulaire. Il est plus connu sous le nom de HER2 (ou HER2/neu), ce qui signifie « Human epidermal growth factor receptor 2 ». L'analyse de l'expression membranaire des cellules tumorales infiltrantes à l'AC anti Her2 est scorselon l'Algorithme au-dessous.

Cette étude d'amplification réalisée par Hybridation In Situ est réservée aux cas dont le résultat de l'étude immunohistochimique est de score 2+.



**Figure 60 :** Algorithme de scoring de l'expression membranaire de l'Her2

### 3.3. Le Ki67 :

Le Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire, mais pas durant la phase de quiescence G0. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage des cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en immunohistochimie. En effet, son niveau d'expression est directement corrélé à l'index mitotique et la prolifération tumorale dans le carcinome mammaire infiltrant (36).

Il persiste toutefois, des difficultés concernant la standardisation des techniques d'immunohistochimie, ainsi que la définition d'un seuil valide de Ki67, à raison de la variabilité et hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle et une variabilité de son analyse IHC intra- et inter-observateur, et inter-laboratoire.

## 4. La classification moléculaire :

### 4.1. Analyse par microarray :

Récemment, toutes les tumeurs mammaires ont été classifiées sur la base de leur expression génétique par analyse microarray (puces à ADN). Différents groupes ont été identifiés permettant de déterminer une signature pronostique.

- Type Luminal : Récepteurs Œstrogène et Progestérone positifs
- Type Her2 : Forte expression de l'oncogène HER2
- Type Basal-like : N'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni le Her2
- Type Breast-like : Contamination de l'échantillon par un tissu mammaire normal(8)

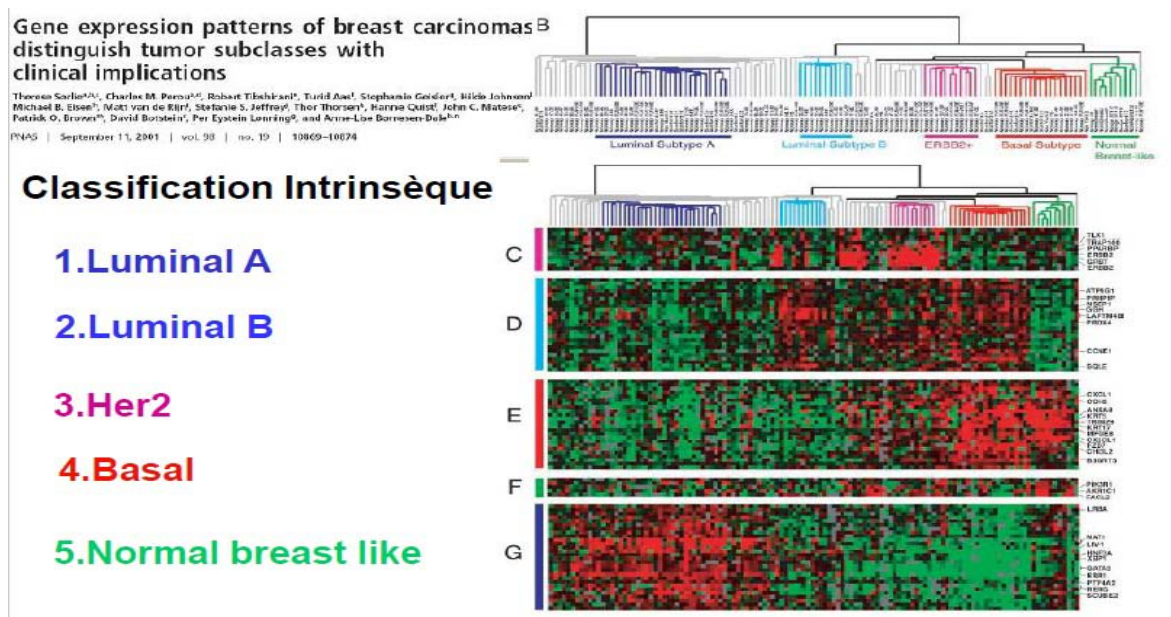


Figure 61 : Classification moléculaire intrinsèque des cancers mammaires(37)

4.2. Analyse immunohistochimique:

Les outils simples de pathologistes permettant de classer les carcinomes infiltrants du sein dans les grands groupes moléculaires :

Tableau XXIII : Les critères utilisés pour la classification moléculaire intrinsèque du cancer du sein selon la conférence de St Gallen 2015(20)

Sous-type moléculaire	Expression immuno-histochimique
Luminal A :	ER > 1% et PR > 20% et HER2 négatif et Ki-67 < 20%.
Luminal B :	ER > 1% et HER2 négatif avec: Ki-67 ≥ 20% ou PR < 20%. ER positif et HER2 positif, quelques soient Ki-67 et PR.
Her2 enrichi	ER-, PR-, Her2+
Triple Négatif	ER-, PR-, Her2-

Ces classes peuvent être regroupées en deux catégories de cancers du sein : les cancers du sein exprimant des RE appelés de phénotype Luminal, comprenant les Luminal A et B et représentant 80% des cancers du sein, et les cancers n'exprimant pas les RE, représentant 20% des cancers du sein et regroupant les Her2 Enrichi, Triple Négatif et Normal Breast-Like.

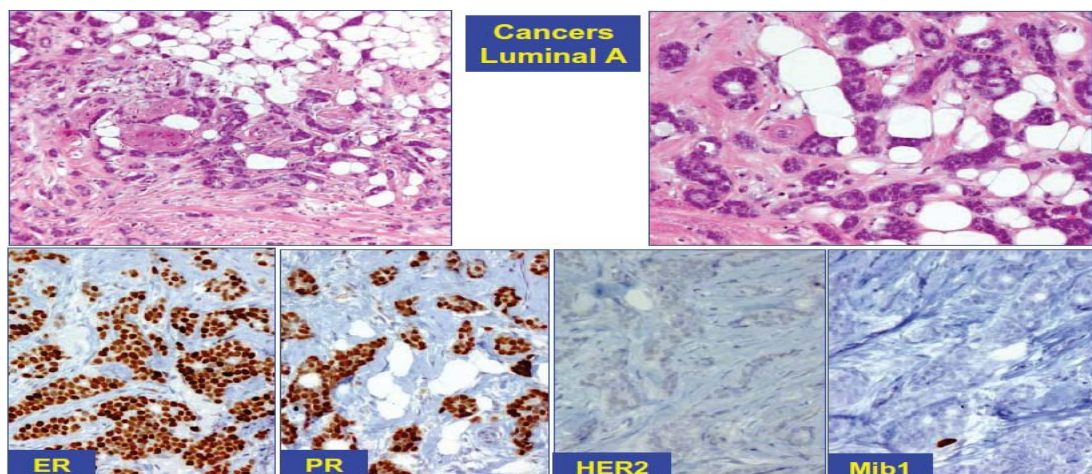
a. **Classification des tumeurs de phénotype luminal**

Les tumeurs de type Luminal sont des carcinomes mammaires qui expriment les récepteurs hormonaux, RE/ RP. Les tumeurs de phénotype Luminal sont très fréquemment associées à des lésions épithéliales Pré-invasives faisant penser qu'il existe une voie de cancérogenèse pour ce type de tumeur.

Les tumeurs de phénotype Luminal A sont des tumeurs de meilleurs pronostics que toutes les autres catégories moléculaires de cancer du sein et en particulier des tumeurs de phénotype Luminal.

**4.3. Luminal A**

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein exprimant fortement en Immunohistochimie les RE et RP. Ces tumeurs ne sur-expriment pas Her2 et elles ont un index de prolifération Ki-67 bas. (RE et/ou RP  $\geq$  1%, Score Her2 0, 1+ ou 2+ non amplifiée et Ki-67 < 20%).

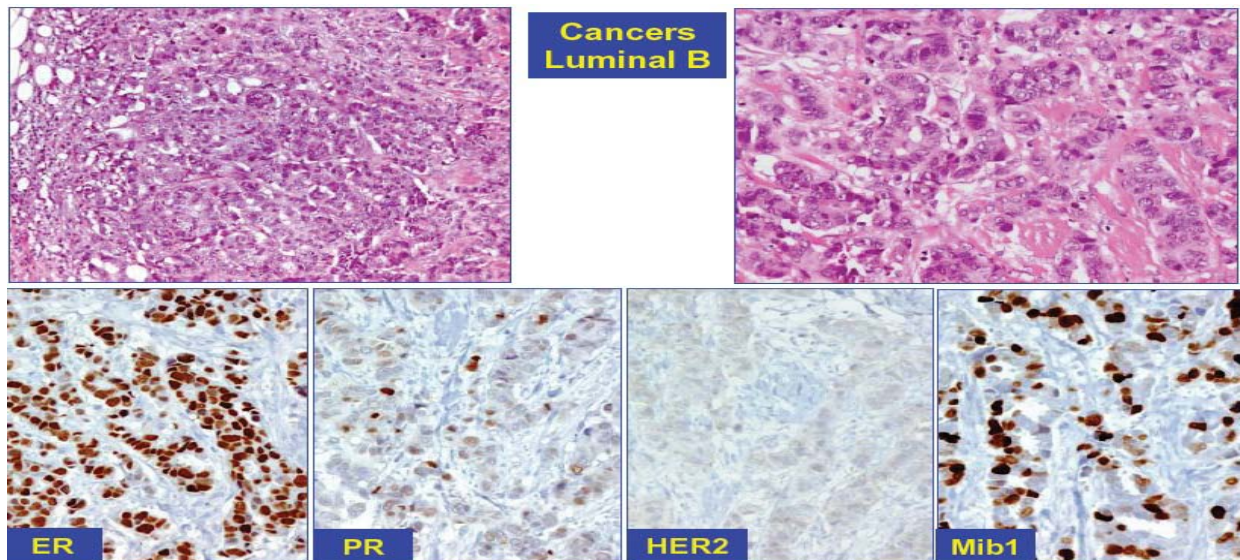


**Figure 62 : Le profil Morphologique phénotypique et Immunohistochimique des carcinomes Luminal A(23)**



#### 4.4. Luminal B :

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein qui présentent une expression plus faible des RE et des RP et un index de prolifération Ki-67 élevé. Le statut Her2 de ces tumeurs est variable. (RE et/ou RP  $\geq$  1%, Score Her2 0, 1+, 2+ non amplifiés et Ki-67  $\geq$  20%, RE et/ou RP  $\geq$  1%, Score Her2 3+ ou Her2 2+ amplifié quelque soit le niveau de Ki-67.)



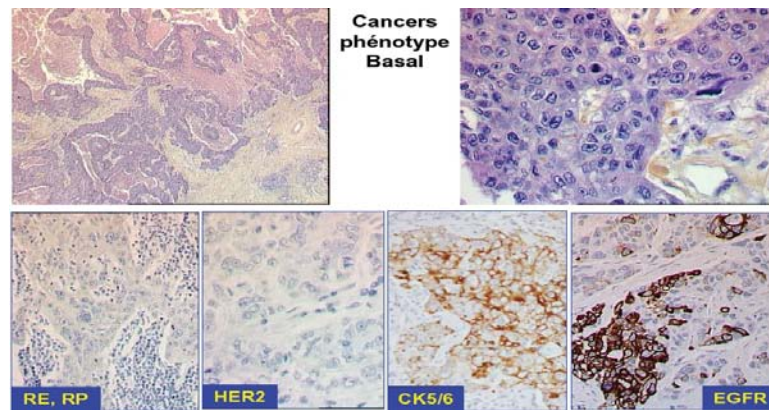
**Figure 63 :** Le profil morphologique phénotypique et immunohistochimique des carcinomes Luminal B(23)

##### a. Les tumeurs du sein de phénotype RE négatif

Il s'agit des cancers du sein n'exprimant pas RE en Immunohistochimie.

#### 4.5. Basal-like/ Triple négatif :

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein qui ne présentent pas une expression des récepteurs hormonaux, et qui ne sur-expriment le Her2. (RE et/ou RP < 1%, Score Her2 0, 1+, 2+ non amplifiés)



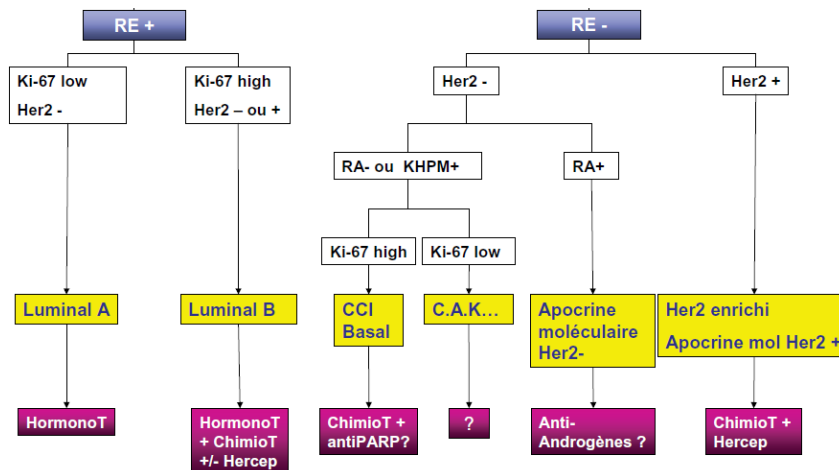
**Figure 64 :** Le profil Morphologique phénotypique et Immunohistochimique des carcinomes Basal-like(23)

**4.6. Her2 over-expressing :**

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein qui ne présentent pas une expression des récepteurs hormonaux, et qui sur-expriment le Her2. (RE et/ou RP < 1%, Score Her2 3+ ou Her2 2+)

**5. Les applications thérapeutiques :**

La classification moléculaire des carcinomes mammaires a un rôle primordial dans la prise en charge et le traitement. Elle nous permet d'affiner les indications thérapeutiques de ces tumeurs selon chaque profil immunohistochimique.



**Figure 65 :** Classification phénotypique des cancers du sein(23)

**Légende :** HormonoT : hormonothérapie ; ChimioT : chimiothérapie ; Hercep : Herceptine ; RE : récepteur à l'estrogène ; RA : récepteur à l'androgène ; KHPM : cytotéradine de haut poids moléculaire ; CCI Basal : carcinome canalaire infiltrant de phénotype basal ; C.A.K. : carcinome adénoïde kystique.

## II. Discussion

Le cancer du sein est le premier cancer féminin de monde(38–9). Il est considéré comme une pathologie hétérogène avec des facteurs évolutifs, cliniques, biologiques et pathologiques variables d'une population à une autre. L'étude de ces facteurs est essentielle pour l'évaluation du pronostic, une prise en charge thérapeutique adéquate et un suivi optimal des patients (40).

Au Maroc, Le cancer du sein est un problème de santé publique, il représente 36,1% de l'ensemble des tumeurs qui touchent les femmes Marocaines. La prise en charge de cette pathologie demande une étude approfondie des caractéristiques de ces tumeurs et leur spécificité régionale.

Ainsi, pour avoir une vision plus claire sur le profil moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants chez les patients de la région de Marrakech, on a réalisé cette étude descriptive sur 802 cas de carcinomes mammaires infiltrants reçus au laboratoire d'anatomie pathologique du centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

### 1. La classification Moléculaire :

La littérature mondiale a décrit des centaines d'études décrivant le profil moléculaire des carcinomes mammaires, en se basant sur des critères de classification qui ont évolué et qui évoluent encore avec le temps. Depuis les premières études réalisées aux années 1990, la classification a vu plusieurs changements et améliorations. En commençant avec les premières bases génétiques décrites par Sorlie et Al (37) jusqu'à l'adaptation de l'immunohistochimie comme outil diagnostique de référence standardisé.

Ces évolutions ont eu des impacts positifs sur la prise en charge des cancers mammaires, leurs traitements, pronostics, suivi et taux de survie.

Au Maroc, un nombre restreint d'études a été réalisé pour décrire le profil moléculaire des cancers mammaires. Malheureusement, les critères de classification utilisés par ces études avaient des cut-off points et des définitions immunohistochimiques différents et non

standardisés. Ainsi, les résultats obtenus donnent l'impression d'être très distincts et discordants d'une région à l'autre.

### **1.1. Le profil de la classification moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants de la femme Marocaine:**

A ce jour, quatre études ont étudié le profil moléculaire des cancers mammaires de la femme Marocaine. Ces études ont montré des résultats très contradictoires et différents les uns des autres.

L'étude de Fès par El Fatemi et Al. En 2012 (41) et l'étude Belge par Preat et Al. en 2014 (42) qui ciblent la femme Marocaine, ont décrit une prédominance du sous-type moléculaire Luminal B. L'étude par Bennis et Al. en 2012 à Fès (43) et l'étude réalisée à Oujda par Elidrissi Errahhali et Al. en 2017 (44) ont décrit une prédominance du sous type moléculaire Luminal A. Il faut noter que ces études ont utilisé des seuils et critères de positivité et pourcentages d'expression nucléaire différents, pour juger le profil des récepteurs hormonaux et l'indice prolifératif Ki67.

Notre étude a adopté les recommandations récentes de l'ASCO (16) et de la 4ème conférence de St Gallen 2015(22), qui recommandent des seuils d'expression nucléaire des récepteurs hormonaux supérieurs à 1% et un seuil de 20% pour l'indice prolifératif Ki67.

Pour les récepteurs hormonaux, notre cut-off point est similaire à celui adopté par El Fatemi et Al. 2012 (41) et Preat et Al. 2014 (42). En revanche, le Ki67 avec un cut-off point de 20%, est supérieur à toutes les études ciblant la femme Marocaine.

**Tableau XXIV: Les différents cut-off points utilisés par Les études ciblant la femme Marocaine**

<b>L'étude</b>	<b>%Recepteurs Hormonaux</b>	<b>% Ki67</b>
<b>Bennis 2012(43)</b>	ER > 10%, PR > 10%	Ki67 > 14%
<b>Elidrissi Errahhali 2017 (44)</b>	Non précisé	Ki67 > 14%
<b>El Fatemi et Al. 2012 (41)</b>	ER > 1%, PR > 1%	Ki67 > 14%
<b>Preat et Al. 2014 (42)</b>	ER > 1%, PR > 1%	Ki67 > 14%
<b>Notre étude</b>	ER > 1%, PR > 1%	Ki67 > 20%

Nos résultats qui rejoignent ceux d'El Fatemi et Al. 2012 (41) et de Preat et Al. 2014 (42), ont montré une prédominance du Sous-type Luminal B, suivi par le Luminal A. En revanche, les études d'Elidrissi Errahhali 2017 (44) et de Bennis et Al. 2012(43) ont décrit la prédominance du sous type

Luminal A suivi par le Luminal B. Pour les autres sous-types, on n'a pas noté une grande différence de résultats du décrit de la littérature. Le type Triple Négatif avait des pourcentages qui varient entre 13 à 17% et le type Her2 avait des pourcentages qui varient entre 5 à 12,6%.

Ainsi, le profil des carcinomes mammaires infiltrants Marocains était réparti selon les études, de la manière suivante :

**Tableau XXV : Le profil de classification moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants Marocains**

L'étude	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple Négatif	Unclassified (Luminalx)
Elidrissi Errahhali et Al. 2017 (44)	61.1%	16.1%	8.6%	14.2%	-
Bennis et Al. 2012(43)	53.6 %	16.4 %	12.6%	17%	-
El Fatemi et Al. 2012 (41)	30.5%	41.8 %	9.2%	13.6%	4,9%
Preat et Al. 2014 (42)	18%	63%	5%	14%	-
<b>Notre étude*</b>	14,5%	54,7%	7,7%	13%	10,1%

\*Il faut noter que dans notre étude 10,1% des tumeurs étaient classées Luminal X. Ces tumeurs ont des récepteurs hormonaux positifs, un Her2 négatif et un Ki67 non réalisé et ne pouvaient pas être classées Luminal A ou B.

Cette disparité de résultats entre les études ciblant la femme Marocaine, peut être expliquée par plusieurs facteurs qui peuvent être génétiques, environnementaux et régionaux, sans oublier l'impact des aspects techniques de cette classification. En commençant par la phase pré-analytique et en arrivant aux critères de classification moléculaire adoptés qui diffèrent d'une étude à l'autre. Les deux études de Bennis et Al. 2012(43) et de El Fatemi et Al. 2012 (41) qui ont ciblé une même population de la région de Fès dans une période similaire et dans le même laboratoire d'anatomie pathologique, mais avec critères de positivité des récepteurs hormonaux différents, ont décrit des résultats discordants. Cette disparité met en question l'impact des changements récents des items de la classification moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants. Par conséquent, le type le plus fréquemment rencontré chez la femme

Marocaine en manque de critères de classification standardisés et adaptés aux recommandations internationales peut changer d'une étude à l'autre.

Ces différences dans le profil moléculaire entre les études et les laboratoires d'anatomie pathologique, influencent la prise en charge thérapeutique. Il aura ainsi des grandes conséquences sur les réponses thérapeutiques et taux de survie de nos patients.

### **1.2. Le profil de la classification moléculaire des carcinomes mammaires infiltrants au monde :**

La littérature mondiale a décrit des changements récents dans la distribution des sous-types moléculaire. Les Etats Unis, les pays Européens, Sub-sahariens et Arabes ont tous décrit la prédominance classique du sous-type Luminal A(45,46) .

Récemment, des études en Amérique Latine (47), Asie (48,49) et Maroc ont décrit un changement dans la distribution des sous classes moléculaires avec une tendance de prédominance du sous-type Luminal B.

Malheureusement, toutes ces études ont utilisé des critères et outils de classification moléculaire différents, ce qui rend la comparaison des résultats plus difficile et moins fiable.

Le profil moléculaire change aussi selon la région, la population, la date de réalisation des études et les recommandations internationales adoptées durant les différentes périodes d'étude (50).

**Tableau XXVI: Les différents profils moléculaires des carcinomes mammaires infiltrants décrits par la littérature internationale**

Le Pays	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple Négatif	Méthode de classification
Tunisie(51)	50.7%	13.4%	13.4%	22.5%	Ces études ont utilisé les critères qui suivent les anciennes recommandations avant St Gallen 2011
Algérie(52)	50.6%	19.7%	8.9%	20.8%	
Afrique du sud(46)	53.5%	14.6%	11.4%	20.5%	
China(53)	48.6%	16.7%	13.7%	12.9%	
Etats Unis(45) :					<b>luminal A :</b>
White	62%	9%	4%	9%	HR+ HER2-
Black	47%	11%	6%	20%	<b>luminal B :</b>
Hispanic	52%	11%	7%	13%	HR+ and HER2+
Asian	55%	12%	8%	9%	<b>HER2 enrichi :</b>
Espagne(54)	68.7%	12.5%	7%	11.8%	HR- HER2+
Egypte	44,3%	24,6%	11,8%	19,2%	<b>triple négatif :</b>
Colombie(47)	26,3%	37,2%	8,6%	9%	ER- PR- HER2-
Corée du Sud(48)	21,7%	44,9%	14,6%	18,7%	St. Gallen consensus 2011
Chine(49)	20%	52,7%	11%	16,2%	St. Gallen consensus 2011
Notre étude	14,5%	54,7%	7,7%	13%	St. Gallen consensus 2013
					St. Gallen consensus 2013
					St. Gallen consensus 2015

En parallèle avec son rôle pronostic et prédictif de la réponse au traitement, l'indice prolifératif Ki67 est un pilier important dans la définition des sous types Luminal A et B. Les recommandations récentes d'interprétation et de scoring du Ki67 ont ainsi influencé la répartition de ces sous-types moléculaires.

**Tableau XXVII: L'évolution des différentes définitions des cancers du sein de type Luminal (67)**

Sous type Luminal	Avant St Gallen 2011	St Gallen 2011	St Gallen 2013	St Gall 2015
Luminal A	ER PR(+) Her2(-)	ER PR(+) et Her2(-) et Ki67<14%	ER PR+ et Her2(-) Ki67<14%	ER+ et PR >20% et HER2 (-) Ki67 <20%
Luminal B Her2(+)	ER + PR+ Her2+	ER, PR(+) et Her2(+) et quelque soit Ki67	ER+ et Her2(+) et quelques soient Ki67 et PR	ER+ et Her2+ et quelques soient Ki67 et PR
Luminal B Her2(-)		ER, PR(+), Her2(-) et Ki67 >14%	ER+, Her2(-) Ki67 >14% ou PR <20%	ER+, Her2(-) Ki67 >20% ou PR <20% ER- PR+ Her2 (-)

Hyo Jung Ahn et Al. (48) ont étudié ces changements de la répartition. Ils ont comparé le profil moléculaire des tumeurs mammaires chez la même population en appliquant les différents critères recommandés par les panels internationaux.

Avant les recommandations de St Gallen 2011, le sous-type Luminal A était le sous-type prédominant en Corée du Sud (48) avec un pourcentage de 55,8% alors que le Luminal B était à 21,7%. Après le panel de 2013, le Luminal B est devenu le plus fréquent avec un pourcentage de 44,9% et le Luminal A ne représentait que 10,9% de l'échantillon étudié.

	Surrogate definitions based on St. Gallen consensus		
	Before 2011 No. (%)	St. Gallen 2011 No. (%)	St. Gallen 2013 No. (%)
Luminal A type	149 (55.8)	76 (28.5)	58 (21.7)
Luminal B type	29 (10.9)	102 (38.2)	120 (44.9)
HER2 type	39 (14.6)	39 (14.6)	39 (14.6)
Triple-negative type*	50 (18.7)	50 (18.7)	50 (18.7)

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

\*Including basal-like type.

**Figure 66 : Les changements de distribution des carcinomes mammaires décrits par Hyo Jung Ahn et Al. (67)**

Ces changements et variations peuvent très bien expliquer les résultats discordants dans les quatre études qui ont ciblé la femme Marocaine, et nous incite à réaliser des études avec des critères communs émanant des nouvelles recommandations internationales.

Pour les sous-types moléculaires Her2 enrichi et Triple négatif, notre étude est concordante avec la majorité des décrits nationaux et internationaux notamment avec les études qui ont utilisé le même cut-off point de 1% pour les récepteurs hormonaux.



## **2. Corrélation clinico-immuno-pathologique chez les carcinomes mammaires infiltrants**

### **2.1. L'âge de diagnostic:**

L'âge de diagnostic représente un facteur pronostic important des carcinomes mammaires. Notre étude a révélé que l'âge de découverte des carcinomes mammaires dans la région de Marrakech variait entre 24 et 90 ans, avec une moyenne d'âge de 49,1 ans. Nos résultats sont similaires à ceux reportés par les études ciblant les populations Marocaines(43-4), Nord-Africaines (51-2)et Arabes(55-7) qui décrivent un âge de découverte aux alentours de 50ans . En revanche, les pays occidentaux et Asiatiques décrivent un âge de découverte plus avancé aux alentours de 60 ans. (56,58-9)

Plusieurs facteurs peuvent être la cause de cette disparité de résultats : Des facteurs génétiques, environnementaux et la structure générale de la population de la région qui est beaucoup plus jeune (44).

Dans notre étude, le sous-type Triple négatif est diagnostiqué à un âge plus jeune et le sous- type Luminal A survient chez des patients plus âgés. Ces résultats font la règle avec les études régionales et internationales(44,47-9,60-1)

Il est prouvé que plus l'âge de découverte des carcinomes mammaires infiltrants est jeune, plus la tumeur est agressive et de pronostic péjoratif(62-4). Ainsi, en appliquant cette théorie sur nos résultats et en comparant les moyennes d'âges des différents sous-types de notre étude avec celles de la littérature, On remarque que la moyenne d'âge de 48,9 du sous-type Luminal B qui est le plus fréquent dans notre série reflète l'agressivité de tumeurs mammaires rencontrées dans notre région. En revanche, le type Luminal A présente un meilleur pronostic avec une moyenne d'âge supérieure aux autres sous-types moléculaires.

**Tableau XXVIII: Les moyennes d'âge des différents sous-types moléculaires :**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	Luminal x
Notre étude	50,74	48,93	48,71	48,18	48,97
Corée du Sud(48)	56,15	55,39	54,23	57,94	-
Suisse(60)	63,4	61,4	62,3	58,5	-
Colombie(47)	58,7	57,9	57,2	51,6	-
Oujda(44)	48	47	49	45	-
Egypte(61)	52,31	48,19	51,64	50,5	-
Chine(49)	57,5	49,2	51,1	54,1	-

### 2.2. Le type histologique :

Avec un pourcentage de 80%, le carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique est le type histologique le plus fréquent dans notre étude. Ces résultats concordent avec la majorité des études nationales, régionales et internationales. (26,44,55,61)

Le carcinome mammaire infiltrant non spécifique est le type le plus fréquent dans les différents sous-types moléculaires.

Le carcinome lobulaire est le deuxième type histologique le plus fréquent (7,52%), ce qui rejoint la littérature mondiale et Arabo-Maghrébine (26,44,53,61,65):

**Tableau XXIX: La répartition des sous types moléculaires selon le type histologique**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	LuminalX
Canalaire(%) (effectif)	80,7% 88	80,9% 343	76,7% 46	76,8% 76	77,2% 61
Lobulaire(%) (effectif)	9,2% 10	7,5% 32	1,7% 1	5,1% 5	12,7% 10
Autres(%) (effectif)	10,1% 11	11,6% 49	21,6% 13	18,2% 18	10,1% 11

### 2.3. Le grade histo-pronostique SBR modifié par Ellis et Elston:

Dans notre étude, 97% des tumeurs sont classées Grade II ou III selon Ellis et Elston, 3% seulement ont un Grade I qui est de meilleur pronostic.

Les études Marocaines avaient un pourcentage moindre de tumeurs gradées II ou III : 88,4% à Oujda (44) 85,7% à Fès(26). En Europe et en Iran le pourcentage des Grades II et III sont

moins faibles que ceux décrits dans notre région. Nos résultats reflètent le caractère agressif des carcinomes rencontrés dans la région et leur pronostic péjoratif.

Les sous-types Her2 et Triple Négatif étaient le plus souvent de grade III de SBR. Ainsi, on peut juger le mauvais pronostic et l'agressivité de ces sous types.

Le type Luminal A a présenté le moins le grade III. Ce sous type est souvent associé avec un bas grade histopronostique. Dans notre étude le pourcentage de grade III dans le Luminal A reste augmenté par rapport aux décrits internationaux(47-49). Plusieurs causes peuvent expliquer ces résultats : La variabilité d'interprétation interpersonnelle et d'étude histologique, la majorité de nos prélèvements ont eu une étude histologique réalisée dans différentes structures d'anatomie pathologique en dehors du CHU, des erreurs de fixations et techniques commises durant la phase pré-analytique et le non respect des recommandations de la GEPFICS(17) peuvent aussi expliquer ces résultats.

**Tableau XXX: Le grade histo-pronostique des différents sous types moléculaires**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	Luminalx
<b>Notre étude</b>					
<b>Grade I</b>	4,6%	2,1%	0%	2,3%	8,2%
<b>Grade II</b>	80,6%	73,6%	56,6%	52,3%	56,2%
<b>Grade III</b>	14,8%	24,3%	43,4%	45,5%	35,6%
<b>Chine(49)</b>					
<b>Grade I</b>	68,2%	19%	1,2%	6,7	-
<b>Grade II</b>	31,1%	52,3%	38,3%	30%	-
<b>Grade III</b>	0,7%	28,7%	60,5%	63,3%	-
<b>Colombie(47)</b>					
<b>Grade I</b>	8,9%	8%	0%	0%	0%
<b>Grade II</b>	73,4%	58,9%	58,9	19,2%	22%
<b>Grade III</b>	6,3%	25%	25%	50%	59,3%
<b>Corée du Sud(48)</b>					
<b>Grade I</b>	55,2%	15%	0%	0	-
<b>Grade II</b>	39,6%	60,8%	10%	10%	-
<b>Grade III</b>	5,2%	24,2%	29%	40%	-

#### 2.4. Les emboles vasculaires :

La présence des emboles vasculaires représente un facteur pronostic très important des carcinomes mammaires infiltrants.

Dans notre étude, on a noté la présence des emboles vasculaires dans 55,3% des cas.

Ces résultats sont similaires à ceux discutés à Oujda (44) où ils ont noté la présence des emboles vasculaires dans 62% des cas. En revanche à Fès, les emboles vasculaires n'étaient présents que dans 37,7% des cas seulement (26).

Contrairement aux autres études Marocaines où le type Luminal B a montré le plus d'association avec les emboles vasculaires, notre série a noté cette prédominance avec le sous-type moléculaire Her2 à 63%. On a observé que plus les récepteurs hormonaux sont positifs moins on a d'emboles vasculaires

**Tableau XXXI : Répartition des emboles vasculaires selon les sous types moléculaires**

	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	Luminalx
Notre série	53,5%	58,1%	63 ,5%	53,9%	37,7%
Oujda(44)	67.1%	73%	72%	61.9%	-
Fès(26)	37,9%	44,4%	42,1%	26,3%	-
Bennis(43)	36,7%	40%	39%	28,3%	-

#### 2.5. La taille tumorale :

La majorité des pays occidentaux ont des tumeurs mammaires avec une taille tumorale inférieure à 2cm (T1 selon AJCC 2009). Ces résultats reflètent les retombés de la politique précoce de dépistage et le diagnostic de ces tumeurs. (66-68)

Dans notre série, la majorité des tumeurs ont des tailles supérieures à 2 cm (Classées T2, T3, T4). Seulement 10,6% de nos tumeurs sont classées T1. Ces résultats sont similaires aux études réalisées aux pays Nord-Africains et Arabes où on remarque un diagnostic tardif avec une grande taille tumorale au moment du diagnostic.

Dans notre exploitation de données cliniques, on a trouvé plusieurs données cliniques manquantes. Ainsi dans notre classification pTNM par l'AJCC (30), 37,53% des tumeurs ont été

classées Tx par manque de données cliniques fournis par les cliniciens et l'impossibilité d'estimer la taille tumorale à partir des prélèvements biopsiques d'où l'intérêt d'un dossier médical informatisé et de la sensibilisation des médecins à bien remplir la fiche de demande d'étude anatomie pathologique.

Comme a été décrit dans la littérature, les sous types Her2 et Triple Négatif (tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs) ont présenté les plus une taille tumorale supérieure à 2cm au moment du diagnostic. En revanche, les sous-types avec récepteurs hormonaux positifs les ont présenté les moins.

La taille tumorale importante lors du diagnostic des carcinomes mammaires triples négatifs et her2 enrichi, témoigne de l'agressivité de ces tumeurs et leur mauvais pronostic. On a aussi remarqué que les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs, classées A, B et X ont des tailles tumorales plus faibles que les autres au moment du diagnostic, ce qui reflète une stadification pTNM de meilleure pronostic de ces tumeurs.

**Tableau XXXII: : La taille tumorale au moment du diagnostic selon les sous-types moléculaires**

	Luminal A	Luminal B	Her2	Triple Négatif	Luminalx
<b>Colombie(47) T&gt;2cm</b>	78,5%	74,1%	76,9%	80%	-
<b>Corée du sud(48) T&gt;2cm</b>	19%	38,3%	43,6%	52%	-
<b>Chine T&gt;2cm</b>	44,6%	66,7%	65,4%	72,4%	-
<b>Notre étude T&gt;2cm</b>	89,1%	88,3%	97,3%	91,4%	88,1%

## 2.6. L'atteinte Ganglionnaire :

L'atteinte Ganglionnaire est un facteur pronostic important. Le pourcentage élevé des tumeurs mammaires avec une atteinte Ganglionnaire positive peut être lié à l'agressivité de la tumeur, au retard diagnostic et de prise en charge thérapeutique soit à l'ensemble de ces facteurs réunis.

Notre étude a noté la présence d'envahissement ganglionnaire associé aux carcinomes mammaires dans 67,2% des cas. Ces résultats sont concordants avec les études Marocaines (44), Nord-Africaines (51,61) et Arabes(55). La majorité des études occidentales ont trouvé un pourcentage d'atteinte ganglionnaire beaucoup plus faible (48,60,66).

Notre étude a révélé que le type Luminal B présente le plus une atteinte ganglionnaire. La même chose a été trouvée dans des études nationales et régionales Oujda et Tunis. Par contre en Corée de Sud(48) et en Colombie(47), le sous-type Her 2enrichi s'associe plus avec l'atteinte ganglionnaire.

**Tableau XXXIII: La répartition de l'atteinte ganglionnaire selon les sous-types moléculaires**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif
Notre étude	23,1%	35,3%	32,3%	27,%
Corée du sud(48)	24.1%	42.7%	33.3%	48.%
Colombie(47)	53.2%	51.8%	57.7%	65.7%
Oujda(44)	67.1%	73%	72%	61.9%
Tunisie(51)	58%	63%	49%	59%

#### **2.7. Les récepteurs hormonaux :**

Dans notre étude nous avons utilisé les critères de positivité recommandés par L'ASCO (20), l'OMS 2012 (39) et appuyés par the 14th et 13th St Gallen Conferences en 2015 (50) et 2013 (22)qui considèrent un cut-off point de 1% pour juger l'expression des récepteurs hormonaux.

Plusieurs études dans la littérature mondiale et nationale ont utilisé des cut-off points différents. En Europe (66), le cut-off point utilisé est de 10%, en Tunisie (51) : 5% et aux USA 1%.

**Tableau XXXIV: Les différents cut-off points utilisés pour déterminer la positivité des Récepteurs hormonaux**

L'étude	Cut-off point
USA (45)	1%
Afrique du Sud (69)	1%
Egypte(61)	1%
Fès(70)	1%
Colombie(47)	1%
Corée d Sud(48)	1%
Belgique(56)	1%
Tunisie(51)	5%
Fès (43)	10%
Europe(66)	10%
Suisse(60)	10%
Oujda(44)	Non déterminé

#### **2.8. Les récepteurs de l'Estrogène :**

Dans notre étude les récepteurs de l'Estrogène sont positifs dans 74,6% des cas.

Les études avec un cut-off point de 1% ont montré un pourcentage de positivité de 67,1% à Fès (70) et 79% chez la population d'origine Marocaine habitant en Belgique(56).

Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature qui décrivent des pourcentages qui varient entre 83,8% aux Etats Unis et 65% en Egypte.

Par contre à Oujda (44),Fès (43) et à Tunis (51) où ils ont utilisé des cut-off points supérieurs au notre, le pourcentage de Récepteurs Estrogène positifs était plus faible à 64,2%, 55,7% et 60,6% respectivement et reste aussi faible en le comparant avec les pourcentages européens (66) qui ont utilisés le même cut-off point.

**Tableau XXXV : Le pourcentage des récepteurs de l'Estrogène positifs**

L'étude	% RE+
USA, origine Africaine (45)	70,3%
USA, Origine Européenne (45)	83,8%
Afrique du Sud « Caucasiens » (69)	73,7%
Afrique du Sud origine Africaine (69)	66,7%
Colombie(47)	69,1%
Egypte(61)	65%
Population Marocaine « Belgique » (56)	79%
Population Européenne « Belgique » (56)	83%
Fès(70)	67,1%
Tunisie(51)	60,6%
Oujda(44)	64,2%
Europe(66)	77%
Fès (43)	55,7%
Notre Série	74,6%

### **2.9. Les récepteurs de la Progestérone :**

Dans notre étude les récepteurs de la Progestérone sont positifs dans 71,1% des cas. Deux études ont ciblé la population Marocaine et ont utilisé les mêmes critères de L'ASCO. Il sont montré un pourcentage de positivité à 63,7% à FES (70) et 66% chez les femmes d'origine Marocaine en Belgique (56).

Nos résultats sont similaires à ceux trouvés aux Etats Unis « caucasiens », en Belgique et en Suisse qui décrivent des pourcentages à 72,7%, 71% et 71,9% respectivement.

Par contre en Egypte, Afrique du sud et aux Etats-Unis « Origine Africaine », les pourcentages de RP+ sont beaucoup plus faibles. Ils varient entre 51,6% chez les sud Africains d'origine Africaine et 43,8% en Egypte.

Les autres études qui ont utilisé des seuils de positivité supérieurs ont aussi trouvé des pourcentages faibles que les nôtres avec un pourcentage de 66,5% à Oujda et 55,4% en Tunisie et 60% en Europe.



**Tableau XXXVI Le pourcentage des récepteurs de la Progestérone positifs**

L'étude	% RP+
USA, origine Africaine (45)	57,5%
USA, Caucasiens(45)	72,7%
Afrique du Sud « Caucasiens »(69)	58,5%
Afrique du Sud origine Africaine (69)	70,3%
Colombie(47)	61,1%
Egypte(61)	43,8%
Population Marocaine « Belgique » (56)	66%
Population Européenne « Belgique » (56)	63,7%
Fès(70)	63,7%
Tunisie(51)	55,4%
Oujda(44)	66,5%
Europe(66)	60%
Fès (43)	64,5%
Notre étude	71,1%

La recherche de l'expression des récepteurs hormonaux est d'une importance majeure. La présence ou absence de ces récepteurs a une grande implication dans le pronostic et la prise en charge des tumeurs mammaires infiltrantes. Un pronostic favorable est souvent associé avec les tumeurs qui expriment le plus les récepteurs hormonaux. Ces tumeurs répondent bien à l'hormonothérapie.

Les récepteurs hormonaux doivent être recherchés systématiquement devant chaque carcinome mammaire infiltrant. Plusieurs études ont montré que les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs traités par Tamoxifen ont un risque de récurrence et mortalité plus faible (71,44).

Le Tamoxifen interrompt la liaison de l'Estrogène et les cellules tumorales. Il est efficace chez les femmes avec récepteurs hormonaux positifs peu importe leur statut hormonal (Pré-ménopausique ou post-ménopausique). Par contre les inhibiteurs d'Aromatase ne peuvent être utilisés que chez les patientes ménopausées avec récepteurs hormonaux positifs(Figure).

La présence d'un taux élevé de carcinomes mammaires infiltrants qui expriment les récepteurs hormonaux dans notre échantillon reflète la possibilité d'une meilleure prise en charge des tumeurs de notre région et un facteur prédictif favorable pour nos patientes si elles sont bien prises en charge.

### 2.10. Le profil Her2 :

Dans notre étude, on a trouvé que 27% des tumeurs étaient Her2+. Ces résultats sont similaires à ceux reportés dans les pays Nord Africains, Sub-Sahariens et Arabes et supérieurs à ceux reportés aux Etats-Unis.

Ces cancers mammaires Her2 positifs peuvent être traités par thérapie ciblée grâce à l'Herceptin.

L'Herceptin est un Anticorps qui a comme cible la protéine d'Her2 en perfusion intraveineuse ou actuellement par voie sous cutanée(23).

**Tableau XXXVII : Le pourcentage de positivité des l'Her2**

L'étude	% Her2+
Fès(70)	24,7%
Oujda(44)	28,6%
Tunis(51)	26,7%
Egypte(61)	25,1%
Jordanie (55)	24%
Afrique du Sud, Origine Africaine (69)	24,2%
Afrique du Sud,origine Européenne (69)	24,8%
USA, origine Européenne(45)	13,9%
USA, Origine Africaine (45)	16,8%
Notre étude	27%

### 2.11. Le Ki67 :

Le Ki67 est un Biomarqueur de prolifération cellulaire. Il a des valeurs pronostiques et prédictives dans les pratiques cliniqueset thérapeutiques(72)(22).Le Ki67 nous permet la distinction des classesLuminal A et B des sous-types moléculaires des cancers mammaires.

Il est reconnu que la lecture du Ki67 est observateur et laboratoire dépendante(22). Ainsi, le cut-off point de positivité de ce marqueur a vu plusieurs changements durant les dernières années. La dernière conférence de St Gallen de 2015(22) a recommandé un cut-off point de 20% avec une possibilité d'utiliser la moyenne intra-laboratoire comme cut-off point potentiel dans le futur. Dans notre étude, on s'est basé sur les recommandations de 20% et on a trouvé que

68% des cancers avaient un indice prolifératif Ki67 qui dépassait les 20%. La médiane était de (25+/- 19,8) et la moyenne de 28,2.

Notre étude qui a permis la détermination de la moyenne de positivité de 28,2 dans notre structure, nous permettra la possibilité d'utiliser ce chiffre comme cut-off point possible pour déterminer le statut prolifératif des carcinomes mammaires de notre région.

Nos résultats sont supérieurs à ceux décrits dans la littérature. Une étude Egyptienne (61) a trouvé une moyenne de 15,2, en Belgique (56) une moyenne de 20 a été retrouvée et une étude Suisse (60) en 2009 a trouvé que seulement 26,9% de la totalité des indices prolifératifs ki67 étudiés étaient > à 20%.

En revanche, notre moyenne de 28 est similaire à l'étude Belge qui a ciblé des femmes d'origine Marocaine (56) avec une moyenne de 27 et une étude Iranienne avec une moyenne de 26,6.

Notre pourcentage de 68% est aussi comparable à l'étude de Fès(70) qui a trouvé que 75% de l'échantillon avait un Ki67 >14%.

### **3. Les critères pronostics et classification moléculaire :**

Les sous-types moléculaires n'ont pas montré une différence statistique significative concernant la présence des embolus vasculaires. Par contre, la moyenne d'âge, la taille tumorale au diagnostic, le Grade histopronostique SBR modifié et l'envahissement ganglionnaire ont différé d'un sous-type moléculaire à l'autre.

Dans notre étude, les types avec récepteurs hormonaux positifs avaient un meilleur pronostic que les récepteurs hormonaux négatifs. Le type Her2 enrichi semble être le plus agressif puisqu'il présente le plus de tumeurs Grade II et III, des tailles tumorales supérieures à 5 cm, une association avec les embolus vasculaires et un envahissement ganglionnaire. Suivi par le type triple négatif qui survient à un âge plus précoce et qui présente des tumeurs Grade SBR modifié III le plus. Les sous types moléculaires avec Récepteurs hormonaux positifs présentent le moins de facteurs de mauvais pronostic. Le type Luminal A semble avoir le meilleur pronostic,

en comparaison avec le type Luminal B qui a un pourcentage plus élevé de tumeurs avec une taille supérieure à 2 cm, une association avec emboles vasculaires et le plus grand potentiel d'envahissement ganglionnaire.

Ainsi, au total: Les types triples Négatifs et Her2 enrichi sont les plus agressifs et présentent le plus de facteurs de mauvais pronostic, et le type Luminal A est le moins agressif et présentent le moins de facteurs de mauvais pronostic. Ces conclusions concordent bien avec les décrits de la littérature(22-3,43-4).

En ayant une vue globale sur nos tumeurs où le Luminal B est le plus fréquent et où les pourcentages du Luminal A sont moins fréquents, on peut déduire l'agressivité et le mauvais pronostic des carcinomes mammaires rencontrés dans notre région avec un diagnostic à un âge plus jeune et une grande tendance d'envahissement ganglionnaire.

**Tableau XXXVIII: L'association des facteurs pronostiques clinco-pathologiques et la classification moléculaire**

Sous type	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Négatif	Luminal X
Emboles+ (%)	53,5%	58,1%	63 ,5%	53,9%	37,7%
Grade I	4,6%	2,1%	0%	2,3%	8,2%
Grade II	80,6%	73,6%	56,6%	52,3%	56,2%
Grade III	14,8%	24,3%	43,4%	45,5%	35,6%
Age moyen	50,74	48,93	48,71	48,18	48,97
La taille T1	11,3%	11,7%	2,7%	8,6%	11,9%
La taille T2	48,8%	52,4%	27%	40%	35,6%
La taille T3	11,3%	13,9%	27%	14,3%	20,3%
La taille T4	29%	22%	43,3%	37,1%	32,2%
N0 (%)	46,9%	27,5%	13%	50,8%	29,5%
N1, N2, N3 (%)	53,1%	72,5%	87%	49,2%	70,5%

#### 4. Recommandations :

Dans la région de Marrakech et en suivant les récentes recommandations internationales de classification moléculaire, le sous-type Luminal B est le plus fréquent.

Une discordance a été remarquée entre les différentes études Marocaines, qui est probablement due à la non standardisation des études avec les recommandations internationales récentes. Ainsi, on suggère :

- L'utilisation d'un guideline prédéfini et standardisé qui suit les dernières recommandations récentes de St Gallen 2015, pour classer les carcinomes mammaires infiltrants (Annexe 4).
- D'élargir notre étude sur le plan national pour avoir un profil précis des carcinomes mammaires infiltrants Marocains.
- De mener une étude génétique plus approfondie sur les carcinomes mammaires et en étudiant leurs profils moléculaires par séquençage nouvelle génération(NGS) pour mieux préciser l'hétérogénéité inter et intra-tumorale.

En réalisant notre étude, on a remarqué le manque d'un grand nombre d'informations cliniques et radiologiques qui n'ont pas été communiquées par les cliniciens, ainsi qu'une gestion de la phase pré-analytique non optimale avec des problèmes de retard de fixation fréquents. Devant ces observations, nos recommandations seront les suivantes :

- Sensibiliser les chirurgiens, cliniciens et radiologues sur l'importance des données cliniques pour une meilleure lecture histo-pathologique et immuno-histochimique.
- Sensibiliser le personnel paramédical et essentiellement des blocs opératoires sur l'importance du respect de la phase pré-analytique par la mise en place de journées de formation et des posters affichés au bloc opératoire.
- Adhérer le laboratoire d'anatomie pathologique dans des protocoles d'assurance qualité optimale.

- Mettre en place une formation de techniciens spécialisés en Anatomie Pathologique et assurer leur formation continue.
- Proposer un compte rendu anatomopathologique standardisé, comportant tous les facteurs pronostics immuno-histochimiques, et nécessaires à la prise en charge anatomopathologique adéquate des patients atteints de carcinomes mammaires infiltrants.



*CONCLUSION*

La classification moléculaire est très importante pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients atteints de carcinomes mammaires infiltrants. L'immunohistochimie comme substitutif de l'étude génétique par micro-array a révolutionné la stratégie thérapeutique en étant plus accessible et moins chère.

L'approche de la classification moléculaire des cancers mammaires au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech, donne un aperçu sur le profil moléculaire dans la région du sud Marocain et doit être élargie à toutes les régions Marocaines.

Il est nécessaire de standardiser les critères et outils diagnostics sur le plan national, tout en se basant sur les recommandations internationales.

Les carcinomes mammaires de la région de Marrakech ont un profil très agressif et non concordant avec les décrits internationaux. Le type Luminal B qui est de pronostic plus défavorable par rapport au Luminal A, est le plus fréquent dans notre région. Alors, il est nécessaire d'améliorer nos stratégies diagnostiques et thérapeutiques qui doivent être plus adéquates à notre spécificité régionale.

Il est nécessaire de prendre en compte le jeune âge de nos patients et la taille tumorale importante au moment du diagnostic ce qui doit nous pousser à repenser à nos stratégies de dépistage du cancer mammaire dans notre région.

La majorité des carcinomes mammaires rencontrés dans notre région présentent des récepteurs hormonaux et un Herceptest positifs et peuvent bénéficier tous d'une hormonothérapie et/ou thérapie ciblée. Une prise en charge adéquate et dans de brefs délais peut changer le pronostic des tumeurs mammaires rencontrées dans notre région et améliorer la survie.





*ANNEXES*

## Annexe 1 :

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	<p><b>'Luminal A-like'</b></p> <p><i>all of:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER and PgR positive</li> <li>HER2 negative</li> <li>Ki-67 'low'<sup>a</sup></li> <li>Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)<sup>b</sup></li> </ul>	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories. <sup>a</sup> A level of <14% best correlated with the gene-expression definition of Luminal A based on the results in a single reference laboratory [23]. Similarly, the added value of PgR in distinguishing between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like' subtypes derives from the work of Prat et al. which used a PgR cut-point of ≥20% to best correspond to Luminal A subtype [24]. Quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	<p><b>'Luminal B-like (HER2 negative)'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER positive</li> <li>HER2 negative</li> <li><i>and at least one of:</i></li> <li>Ki-67 'high'</li> <li>PgR 'negative or low'</li> <li>Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available)<sup>b</sup></li> </ul> <p><b>'Luminal B-like (HER2 positive)'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER positive</li> <li>HER2 over-expressed or amplified</li> <li>Any Ki-67</li> <li>Any PgR</li> </ul>	'Luminal B-like' disease comprises those luminal cases which lack the characteristics noted above for 'Luminal A-like' disease. Thus, either a high Ki-67 <sup>a</sup> value or a low PgR value (see above) may be used to distinguish between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like (HER2 negative)'.
Erb-B2 overexpression	<p><b>'HER2 positive (non-luminal)'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 over-expressed or amplified</li> <li>ER and PgR absent</li> </ul>	
'Basal-like'	<p><b>'Triple negative (ductal)'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER and PgR absent</li> <li>HER2 negative</li> </ul>	There is an 80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype. Some cases with low-positive ER staining may cluster with non-luminal subtypes on gene-expression analysis. 'Triple negative' also includes some special histological types such as adenoid cystic carcinoma.

<sup>a</sup>A majority of the Panel voted that a threshold of ≥20% was indicative of 'high' Ki-67 status. Others, concerned about the high degree of inter-laboratory variation in Ki-67 measurement [26] and the possibility for undertreatment of patients with luminal disease who might benefit from chemotherapy, would use a lower (local laboratory specific) cut-point to define Ki-67 'high' or use multi-gene-expression assay results, if available.

<sup>b</sup>This factor was added during Panel deliberations after circulation of the first draft of the manuscript, to reflect a strong minority view. Although neither the 21-gene RS nor the 70-gene signature was designed to define intrinsic subtypes, a concordance study noted that over 90% of cases with a low RS and almost 80% of those with a 70-gene low-risk signature were classified as Luminal A [95].

**Figure 49: La classification moléculaire des carcinomes mammaires selon les recommandations de la conférence de St Gallen2013**

## Annexe 2 :

### **St Gallen 2015 clinicopathological subtyping**

ER-positive HER2-negative cancers with both, low proliferation and PgR  $\geq 20\%$  were classified as luminal A-like. Low proliferation was defined as Ki67-LI  $< 20\%$ , the lower limit of the recommended range [8] or a mitotic activity index  $< 10/1.59 \text{ mm}^2$  [20, 21]. As PgR status may impact prognosis [22–24], ER-positive tumors with PgR  $< 20\%$  were classified as ‘luminal B-like (HER2 negative) PgR low’ without further proliferation assessment. All other ER- and PgR-positive tumors were classified as luminal B-like (HER2 negative). Except for invasive lobular tumors, special-type cancers were not included in the luminal definition but classified according to their hormonal receptor status in special-type hormonal responsive and hormonal nonresponsive.

Figure 50: La classification moléculaire selon les recommandations de St Gallen 2015

## Annexe 3 :

### Fiche d'exploitation

Numéro d'Anapath :.....

Numéro d'IHC : .....

L'âge : .....

Statut hormonal : Pré-ménopause  Post-ménopause

Type de prélèvement: Biopsie  Pièce opératoire

Etude histologique: Interne  Externe

Type histologique : Canalaire :  Lobulaire :  Autres :

Taille Tumorale : T1  T2  T3  T4

Atteinte ganglionnaire : N0 :  N1, N2, N3 :

Le Grade : G1 :  G2 :  G3 :

Emboles vasculaires : Présents :  Absents :

Etude IHC :

RO :

Présents :  Absents :  (%) \_\_\_\_\_ Intensité : \_\_\_\_\_

RP :

Présents :  Absents :  (%) \_\_\_\_\_ Intensité : \_\_\_\_\_

Ki67 : (%) \_\_\_\_\_

HER2 :

Négatifs:  Positifs:

0-1 :

2 :  CISH (+):  (-)

3 :

Classification Intrinsèque

Luminal A

Luminal B

Luminal X

Her2 enrichi

Triple Négatif

## Annexe 4 :

### Compte rendu du Panel Sein

N° d'Anapath :

N° RH :

Renseignements cliniques :

Matériel utilisé : Tissu fixé au formol et inclus en paraffine. (Biopsie) (Pièce Opératoire)

L'étude immunohistochimique par immunoperoxydase (Technique standardisée: Dako Autostainer Link 48) après restauration Antigénique au bain Marie montre :

- Une (Présence) (Absence) d'expression nucléaire (Faible) (Moyenne) (Forte) de \_\_\_ % des cellules carcinomateuses infiltrantes de l'anticorps anti-Œstrogène (clone SP1, Neomarker)
- Une (Présence) (Absence) d'expression nucléaire (Faible) (Moyenne) (Forte) de \_\_\_ % des cellules carcinomateuses infiltrantes de l'anticorps anti-Progestérone (clone SP2, Neomarker)
- Une (Présence) (Absence) d'expression nucléaire (Faible) (Moyenne) (Forte) de \_\_\_ % des cellules carcinomateuses infiltrantes de l'anticorps anti-Ki67 (clone MIB-1)
- Une (Présence) (Absence) d'expression nucléaire de \_\_\_ % des cellules carcinomateuses infiltrantes de l'anticorps anti-Her2 (Kit Hercep Test)
  - o Her2 (0,1+)
  - o Her2 (3+)
  - o Her2 (2+) Etude par CISH / FISH Nécessaire.

Conclusion:

Aspect morphologique et immunohistochimique d'une prolifération carcinomateuse avec la classe moléculaire suivante : « Selon les recommandations de ST Gallen 2015 »:

Luminal A	Luminal B	Her2 enrichi	Triple Négatif
ER >1% et PR >20% et HER2 négative et Ki-67 < 20%.	-ER>1% et HER2 négatif avec: Ki-67 ≥ 20% ou PR < 20%. -ER positif et HER2 positive, quelques soient Ki-67 et PR.	ER et PR <1% et HER2 positif. (Her2 positif si 3+ ou 2+ avec CISH +)	ER-négatif et PR-négatif et HER2-Négatif



*RÉSUMÉS*

## Résumé:

Les carcinomes mammaires invasifs sont la pathologie maligne la plus fréquente chez la femme Marocaine. L'objectif de notre étude est de présenter une approche de classification moléculaire dans la région de Marrakech grâce à une description du profil hormonal Estro-Progestatif, Prolifératif et Her2 de ces tumeurs.

Notre étude était rétrospective. Elle s'est étalée sur 84 mois et a porté sur 802 patients colligés au CHU Mohammed VI de Marrakech pour le diagnostic et le suivi. Les tumeurs ont été analysées histologiquement et classées après une étude immunohistochimique selon les récentes recommandations de St Gallen 2015. Une corrélation des facteurs cliniques, histologiques et pronostiques a été aussi réalisée.

Nos résultats étaient répartis comme suit : 54,7% des tumeurs étaient du groupe Luminal B, 14,6% Luminal A, 7,7% Her2 enrichi, 13% Triple Négatif et 10,1% Luminalx « Récepteurs Hormonaux positifs non classés A ou B ». Le Luminal B était le sous-type moléculaire le plus fréquent dans notre région contrairement à plusieurs études Marocaines et Internationales, suivi par le Luminal A qui était le moins associé avec des facteurs de mauvais pronostic. Les types Her2 et Triple Négatifs ont eu une tendance plus agressive et étaient le plus associées avec des facteurs de mauvais pronostic cliniques, histologiques et immunohistochimiques.

Le groupe Luminal B qui est plus fréquent dans notre région, est différent du Luminal A et il est de pronostic péjoratif. La majorité des carcinomes mammaires rencontrés dans notre région présentent des récepteurs hormonaux et un Herceptest positifs et peuvent bénéficier tous d'une hormonothérapie et/ou thérapie ciblée. Une prise en charge adéquate et dans des brefs délais peut changer le pronostic des tumeurs mammaires rencontrées dans notre région et améliorer la survie.

## Summary:

Breast cancer is the most frequent malignancy among women in Morocco. In this study, we provide an approach on the molecular invasive breast carcinoma subtypes in the region of Marrakesh.

We analyzed 802 breast invasive carcinoma cases diagnosed at the pathology laboratory of the Mohamed VI University hospital, Marrakesh between January 2010 and December 2016. Molecular subtypes were determined and their associations with the clinico-pathological characteristics of the tumors and prognostic factors were examined.

The mean age at diagnosis was 49,1 years. Invasive ductal carcinoma was the predominant histological type (80%), followed by lobular invasive carcinoma (7,52%). 89,3% of our patients were diagnosed with tumors of more than 2 cm. Histological grade II tumors were the most frequent (68.9%), followed by advanced histological grade (28,1%). Lymph node positive tumors were observed in 67.2% of cases. Most tumors were hormone receptor positive (74,6%) and 27% were HER2 positive. Unlike most international molecular profiles Luminal B was the most common molecular subtype (54, 7%) followed by Luminal A (14, 6%), Triple Negatif (13%) and HER2 (7,7%). Luminal B subtype had a poorer prognosis than Luminal A, Compared with Triple Negative, HER2 subtype tend to spread more aggressively and are associated with poorer prognosis.

Unlike Western countries, breast cancer occurs at an earlier age and is diagnosed at a more advanced stage in Marrakesh. In this region, hormone receptor-positive tumors are predominant and so the majority of breast cancer patients should benefit from hormone therapy. HER2 subtype presents an aggressive tendency, suggesting the importance of anti-HER2 therapy. This study will contribute in developing appropriate screening and cancer management strategies in Morocco.



## ملخص

يتصدر سرطان الثدي قائمة أنواع الأمراض السرطانية التي تصيب النساء المغربيات . في هذا الصدد نهجنا بحثنا لمقاربة التصنيف الجزيئي لسرطان الثدي بمراكش، مع وصفنا للجانب الهرموني و التكاثري و مدى امكانية احتواء السرطان على الـHER 2. دراستنا عبارة عن دراسة استرجاعية تضم 802 حالة لسرطان الثدي المدروسة بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش ما بين يناير 2010 و دجنبر 2016. كل الاورام التي تم تشريحها صنفت بعد دراسة مناعية نسيجية و كيميائية حسب توصيات St Gallen 2015، مع أخذ بعين الاعتبار العوامل السريرية النسيجية و التشخيصية لهذه الاورام.

نتائج دراستنا كانت كالتالي :

54,5% من الاورام كانت من صنف Luminal B و 14,6% كانت من صنف Luminal

A.

7,7% من الاورام كانت من صنف الـHER 2. و 13% من الاورام كانت من صنف

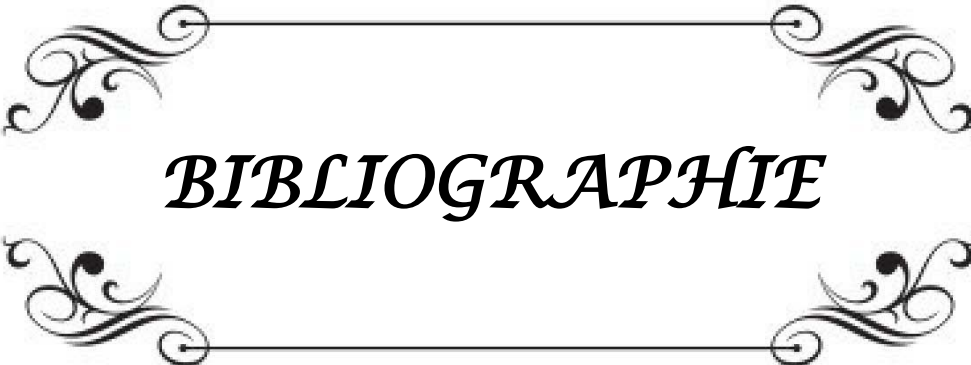
(Triple Negatif/تلائي السلبية )

10,1% من الاورام تعذر تصنيفها حسب صنف Luminal A او B ، لذا تم تصنيفها

Luminal X

حسب دراستنا، شكل Luminal B الصنف الاكثر تواجدا بجهة مراكش خلافا لنتائج عدة دراسات مغربية و عالمية، كما أنه يعتبر مقارنة بالصنف Luminal A الصنف الاكثر خطورة

نخلص من خلال دراستنا هذه أن معظم اورام الثدي الخبيثة التي نصادفها في جهة مراكش تملك جهازات استقبال هرمونية و جهازات استقبال الـHER 2. مما يؤهلها للاستفادة من العلاج الهرموني و الموجه وكذا مضادات الـHER2. هذه الانواع من العلاجات تمكن من تحسين نسب المعيشة في حالة الاصابة بسرطان الثدي. إذا ما تم استعمالها في حالات تم تشخيصها مبكرا.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.**  
Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase.  
International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2014;11.
2. **Société française de sénologie et de pathologie mammaire, Paris F, Fourquet A.**  
Acquis et limites en sénologie.  
34es Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. 2012;  
14-16 (10): 535.
3. **Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B.**  
Meta-analysis of gene-expression profiles in breast cancer: toward a unified  
understanding of breast cancer sub-typing and prognosis signatures.  
Breast Cancer Research. 2008;10(4): 65.
4. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).**  
Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence. and  
15-year survival: an overview of the randomised trials.  
Lancet (London, England). 1984;365(9472):1687-717.
5. **Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H.**  
Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical  
implications.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2001(11);98(19):10869-74.
6. **Sorlie T.**  
Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities.  
European Journal of Cancer. 2004(12);40(18):2667-75.
7. **Moldovan L, Mitroi A, Petrescu CM, Aschie M,**  
Classification of breast carcinomas according to gene expression profiles.  
Journal of Medicine and Life. 2013;6(1):14-7.
8. **Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF.**  
The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms.  
BMC Genomics. 2006;27 (4):96.
9. **Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K.**

- Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2006;295(21); (7):2492.
10. **Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J.**  
Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2009 (5) 20;101(10):736-50.
11. **Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G.**  
Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2009;2(5):444-55.
12. **Wasielewski R, Mengel M, Nolte M, Werner M, Werner M.**  
Influence of Fixation, Antibody Clones, and Signal Amplification on Steroid Receptor Analysis. Breast Journal. 1998 Jan;4(1):33-40.
13. **Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH.**  
Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2013; 1 (11);31(31):3997-4013.
14. **MacGrogan G, Mathieu MC, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Roger P.**  
Recommandations du GEFPICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: Mise à jour 2014. Annales de Pathologie. 2014;34(5):366-72.
15. **Parache RM, Migeon C.**  
Les récepteurs hormonaux par immunohistochimie dans les carcinomes mammaires. Revue française des laboratoires. (N ° 286):149-55.
16. **Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S.**  
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2010;134(7):48-72.
17. **MacGrogan G, Mathieu M-C, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Roger P.**  
Recommandations du GEFPICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein : mise à jour 2014.

- Annales de Pathologie. 2014;(10);34(5):366-72.
18. **Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A Obermann E, Ohlschlegel C, Padberg B, Rakozy C, Sancho Oliver S, Schobinger-Clement S, Schreiber-Facklam H, Singer G, Tapia C, Wagner U, Mastropasqua MG, Viale G, Lehr HA..**  
How Reliable Is Ki-67 Immunohistochemistry in Grade 2 Breast Carcinomas  
A QA Study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists.  
PLoS One. 2012; 25;7(5): 37379.
  19. **Ross MH, Pawlina W.**  
Histology – A Text and Atlas.  
6th Edition Lippincott Williams et Wilkins – Wolters Kluwer. 2011: 1-996.
  20. **Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S.**  
American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline  
recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone  
receptors in breast cancer.  
Journal of Clinical Oncology. 2010;1(6);28(16):2784-95.
  21. **Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH.**  
Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer:  
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice  
guideline update.  
Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2014;138(2):241-56.
  22. **Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M.**  
Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen  
International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015.  
Annals of Oncology Off Journal of European Society Medical Oncology. 2015;26(8):1533-46.
  23. **Grogan MAC, Vincent-salomon A.**  
Association Marocaine de pathologie Académie Internationale de Pathologie. 2011.
  24. **Cardiff RD, Wellings SR.**  
The comparative pathology of human and mouse mammary glands.  
Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia. 1999;4(1):105-22.
  25. **Mills S. E. Sternberg S.**  
Histology for Pathologists.  
2017:14(1):9.

26. **Fouad A, Yousra A, Kaoutar Z.**  
Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc.  
PanAfrican medical journal. 2012;8688:1-14.
27. **Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V.**  
Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers.  
Cancer Biology Therapy. 2010 ;15 (10):955-60.
28. **C. W, J. B, Wittekind C, Bertolini J.**  
TNM system 2010 amendments in the new 7th edition of the TNM classification of malignant tumours.  
Onkologe. 2010;16(2):175-80.
29. **Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., Trotti A.**  
AJCC Cancer Staging Manual.  
7th Edition. Springer. 2009.
30. **Egner JR.**  
AJCC Cancer Staging Manual.  
JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2010: 304: 1726.
31. **Elston CW, Ellis IO.**  
Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.  
Histopathology. 1991;(11);19(5):403-10.
32. **Orbo a, Stalsberg H, Kunde D.**  
Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics.  
Cancer. 1990;66(5):972-7.
33. **Maass H, Engel B, Trams G.**  
Steroid hormone receptors in human breast cancer and the clinical significance.  
Journal of Steroid Biochemistry. 1975;6(5):743-9.
34. **Wittlif JL.**  
Steroid-Hormone Receptors in Breast Cancer.  
Cancer. 1984;53(3):630-43.
35. **Allegra JC, Lippman ME, Simon R, Thompson EB, Barlock A, Green L.**

- Association between steroid hormone receptor status and disease-free interval in breast cancer. Cancer Treatment Report. 1979;63(8):1271-7.
36. **Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V.**  
Ki67 Expression and Docetaxel Efficacy in Patients With Estrogen Receptor-Positive BreastCancer.  
Journal of Clinical Oncology. 2009;(6); 10; 27(17):2809-15.
37. **Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA.**  
Molecular portraits of human breast tumours.  
Nature. 2000;17(8);406(6797):747-52.
38. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C.**  
Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.1.  
Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.  
European Journal of Cancer. 2013;33.
39. **Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M.**  
Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.  
International Journal of Cancer. 2014;136(5):359-86.
40. **Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J.**  
Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies.  
PLoS Med. 2010; 25;7(5):1000279.
41. **El Fatemi H, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A.**  
Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco.  
Diagnostic Pathology. 2012;7(1):170.
42. **Preat F, Simon P, Noel J-C.**  
Differences in breast carcinoma immunohistochemical subtypes between immigrant Arab and European women.  
Diagnostic Pathology. 2014; 4(2);9:26.
43. **Bennis SS, Abbass FF, Akasbi YY, Znati KK, Amrani KK, Elmesbahi OO.**  
Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: retrospective study.

- BioMed Central Research Notes. 2012;5(1):436.
44. **Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M.**  
First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260 cases.  
BioMed Central Womens Health. 2017;9;17(1):3.
45. **Clarke CA, Keegan THM, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH.**  
Age-specific incidence of breast cancer subtypes: Understanding the black-white crossover.  
Journal of National Cancer Institute. 2012;104(14):1094-101.
46. **McCormack VA, Joffe M, van den Berg E, Broeze N, Silva IDS, Romieu I.**  
Breast cancer receptor status and stage at diagnosis in over 1,200 consecutive public hospital patients in Soweto, South Africa: a case series.  
Breast Cancer Research. 2013; 17(10);15(5): 84.
47. **Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernández-Suarez G, García O, Silva C, Romero A.**  
High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women.  
Carcinogenesis. 2016 ;37(7):669-76. {Bibliography}
48. **Ahn HJ, Jung SJ, Kim TH, Oh MK, Yoon H-K.**  
Differences in Clinical Outcomes between Luminal A and B Type Breast Cancers according to the St.Gallen Consensus 2013.  
Journal of Breast Cancer. 2015;(6);18(2):149-59.
49. **Li A, Zhou S, Li M, Xu Y, Shui R, Yu B.**  
Clinicopathologic Characteristics of Oestrogen Receptor-Positive/Progesterone Receptor Negative/Her2-Negative Breast Cancer According to a Novel Definition of Negative Progesterone Receptor Status: A Large Population-Based Study from China.  
PLoS One. 2015; 4;10(5): 0125067.
50. **Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Möbus V.**  
13th st. Gallen international breast cancer conference 2013: primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus – opinion of a german team of experts (zurich 2013).  
Breast Care (Basel). 2013;(6);8(3):221-9.
51. **Fourati A, Boussem H, May MVEL, Goucha A, Dabbabi B, Gamoudi A.**  
Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer.  
Asian Pacific Journal of Clinical Oncology. 2014;10:69-74.





52. **Cherbal F, Gaceb H, Mehemmai C, Saiah I, Bakour R, Rouis AO.**  
Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: A population-based study.  
*Breast Disease* 2015;1(6);35(2):95–102.
53. **Su Y, Zheng Y, Zheng W, Gu K, Chen Z, Li G.**  
Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women : a population-based cohort study. 2011.
54. **Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E.**  
Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study.  
*Gynecologic Oncology*. 2013;(9);130(3):609–14.
55. **Almasri NM, Al Hamad M.**  
Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma in Jordan.  
*Breast Cancer Research*. 2005;7(5):598–604.
56. **Preat F, Simon P, Noel J-C.**  
Differences in breast carcinoma immunohistochemical subtypes between immigrant Arab and European women.  
*Diagnostic Pathology*. 2014;9:1–5.
57. **Masood S, Vass L, Ibarra JA, Ljung B-M, Stalsberg H, Eniu A.**  
Breast pathology guideline implementation in low- and middle-income countries.  
*Cancer*. 2008; 15(10);113(S8):2297–304.
58. **Runnak MA, Hazha MA, Hemin HA, Wasan AA, Rekawt RM, Michael HD.**  
A population-based study of Kurdish breast cancer in northern Iraq: hormone receptor and HER2 status. A comparison with Arabic women and United States SEER data.  
*BioMed Central Women's Health*. 2012; 22(6);12:16.
59. **Aiad HA, Wahed MMA El, Asaad NY, El-Tahmody M, Elhosary E.**  
Immunohistochemical expression of GPR30 in breast carcinoma of Egyptian patients: an with immunohistochemical subtypes.  
*Acta Pathologica Microbiologica Immunologica Scandinavica*. 2014;122(10):976–84.

60. **Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A.**  
Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: Clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland.  
Annals Oncology. 2009;20(4):628-35.
61. **Salhia B, Tapia C, Ishak EA, Gaber S, Berghuis B, Hussain KH.**  
Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology.  
BioMed Central Women's Health. 2011;30(9):11:44.
62. **Kheirelseid EHA, Boggs JME, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ.**  
Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study.  
BioMed Central Cancer. 2011; 28(8);11:383.
63. **Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E, Singh B, Cangiarella J.**  
Breast Cancer in Young Women.  
Journal of the American College of Surgeons. 2008;206(6):1193-203.
64. **Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA.**  
Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease.  
Journal of the American College of Surgeons. 2009;208(3):341-7.
65. **Chouchane L, Boussen H, Sastry KSR.**  
Breast cancer in Arab populations: molecular characteristics and disease management implications.  
Lancet Oncology. 2013;14(10): 417-24.
66. **Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A.**  
ONCOPOOL – A European database for 16,944 cases of breast cancer.  
European Journal of Cancer. 2010;46(1):56-71.
67. **Parise CA, Bauer KR, Caggiano V.**  
Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity.  
Critical Reviews in Oncology/Hematology 2010;(10);76(1):44-52.
68. **Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Warwick J.**  
Tumor Size and Breast Cancer Detection: What Might Be the Effect of a Less Sensitive Screening Tool Than Mammography .  
Breast Journal. 2006;12(1): 91-5.

69. **Dickens C, Pfeiffer RM, Anderson WF, Duarte R, Kellett P, Schüz J.**  
Investigation of breast cancer sub-populations in black and white women in South Africa.  
Breast Cancer Research Treatment. 2016;160(3):531–7.
70. **El Fatemi H, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A.**  
Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco.  
Diagnostic Pathology. 2012;7(12):170.
71. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) EBCTCG, Davies C, GodwinJ, Gray R, Clarke M, Cutter D.**  
Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials.  
Lancet (London, England). 201127;3(8);78(9793):771–84.
72. **Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N.**  
Ki67 assessment in breast cancer: an update.  
Pathology. 2017;49(2):166–71.

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

# النمط الهرموني ، التكاثري وال Her2 لسرطان الثدي مع مقارنة لتصنيفه الجزيئي

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 16 / 05 / 2017

من طرف

**السيدة مريم طرايف**

المزداة في 11 أبريل 1990 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي - التصنيف الجزيئي - Ki67 - جهازات الاستقبال الهرمونية - HER2

## اللجنة

الرئيسة

**م. خوشاني**

السيدة

أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة

المشرف

**ح. رايس**

السيدة

أستاذة مبرزة في التشريح المرضي

**غ. بلبركة**

السيدة

أستاذة مبرزة في علم الأورام الطبية

**أ. بصير**

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض النساء والتوليد

**ك. هارو**

السيد

أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد

الحكام