



Biomarqueurs en pathologie mammaire:

récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et Her-2

Dr Lucie Tixier-Devès

Récepteurs hormonaux et Her 2

Mode de détection et règles de lecture

Récepteurs hormonaux RH

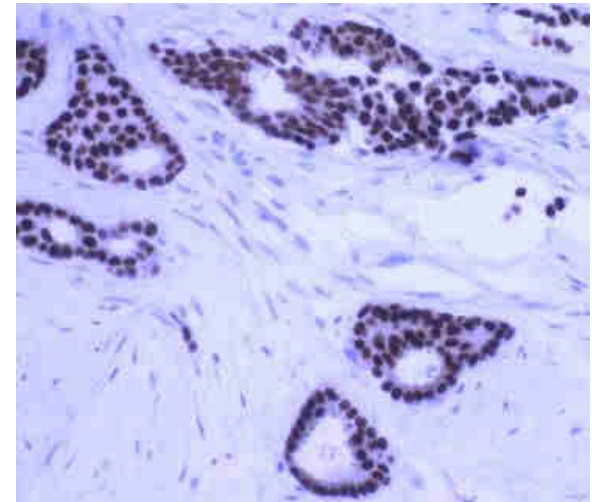
- Récepteurs aux oestrogènes RE
- Récepteurs à la progestérone RP
- Principe: les cellules tumorales peuvent présenter dans leurs noyaux des récepteurs aux hormones circulantes.

Récepteurs hormonaux RH

- Mis en évidence par immunohistochimie (IHC)
- Sur coupe de tissu fixé et inclus en paraffine

RH: règles d'interprétation

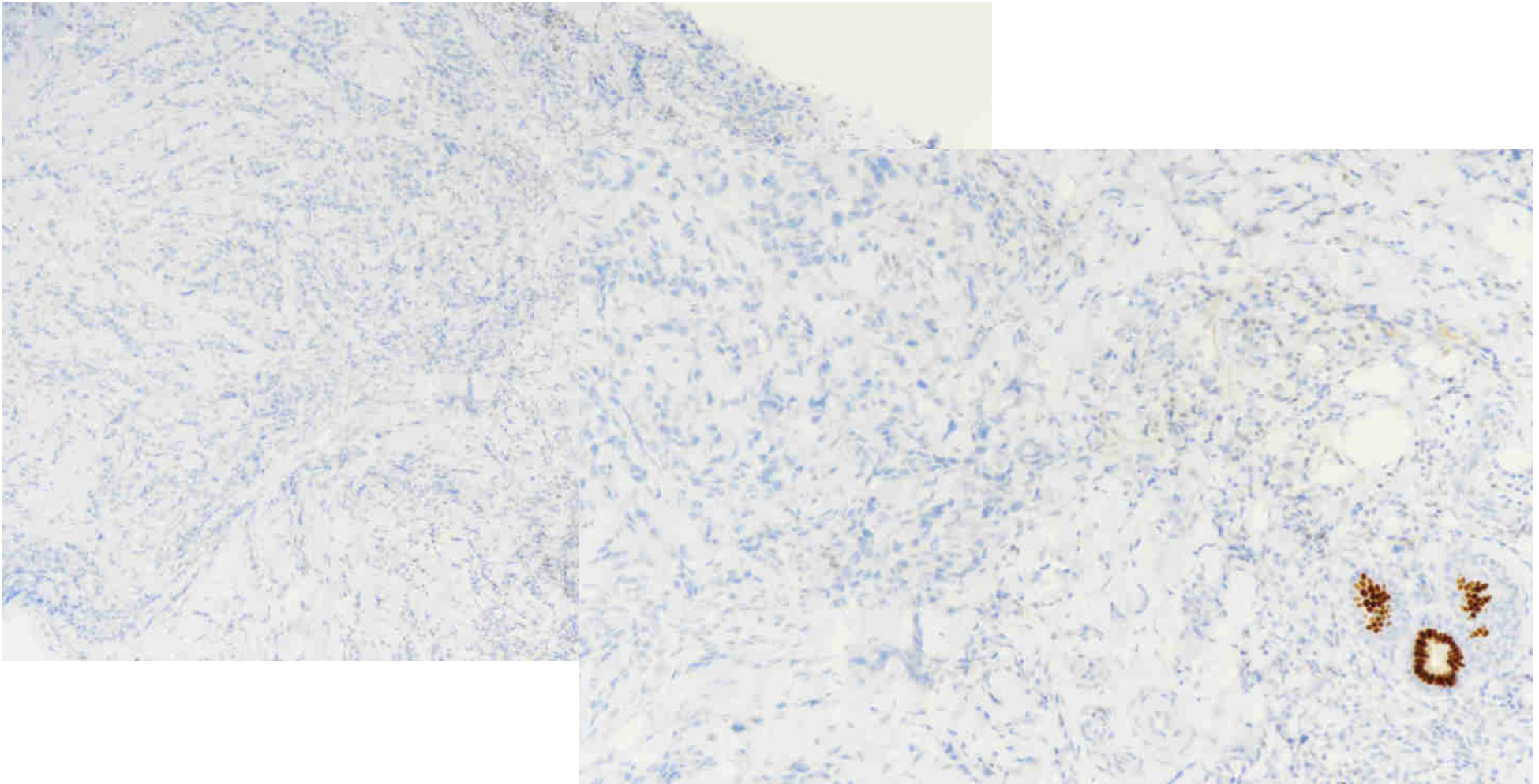
- Identiques pour RE et RP
- Marquage nucléaire
- Uniquement dans le contingent infiltrant
- Résultat indique le pourcentage de cellules tumorales marquées ainsi que l'intensité du marquage (faible/modérée/forte)



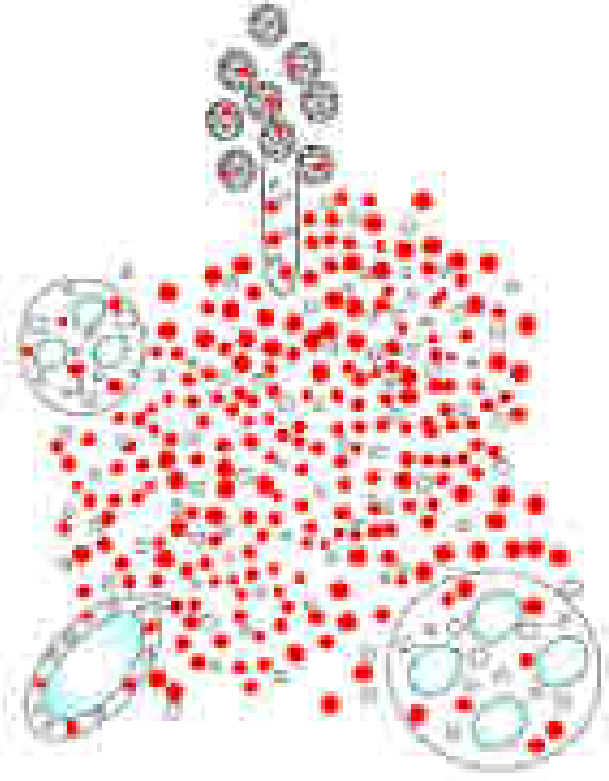
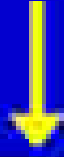
RH: règles d'interprétation

- Le seuil de positivité = 10 % de cellules marquées, quelque soit l'intensité.
- La présence d'un témoin (interne ou externe) positif est obligatoire en particulier en cas de résultat nul.

Témoin interne

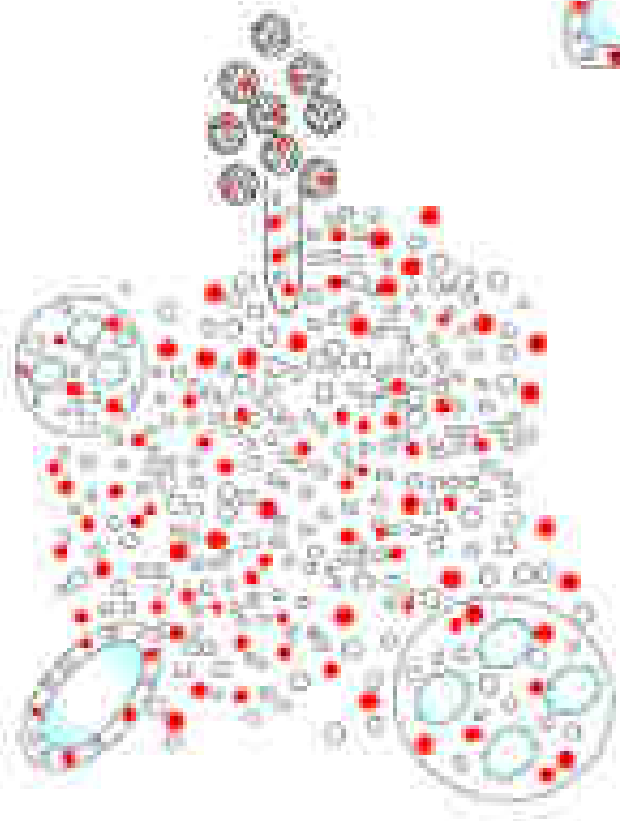


**75% des noyaux
sont marqués**



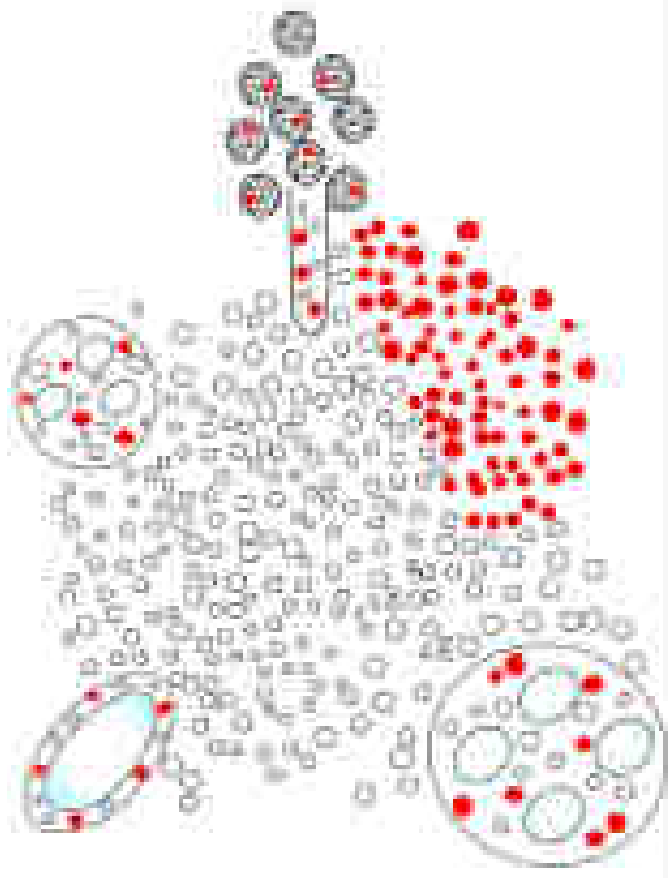
**50% des noyaux
sont marqués**





**25% des noyaux
sont marqués**

↓

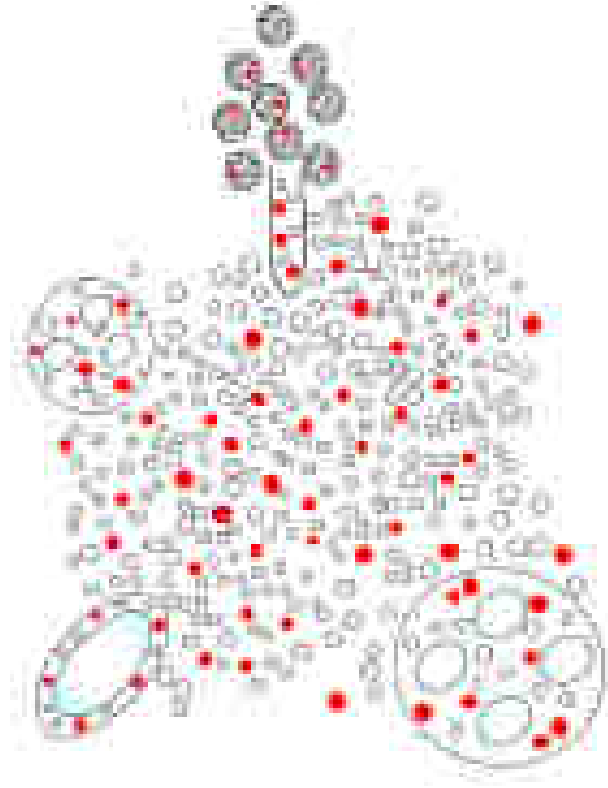


**25% des noyaux
sont marqués**

↑

*(permet d'expliquer
les discordances Bp
Po)*

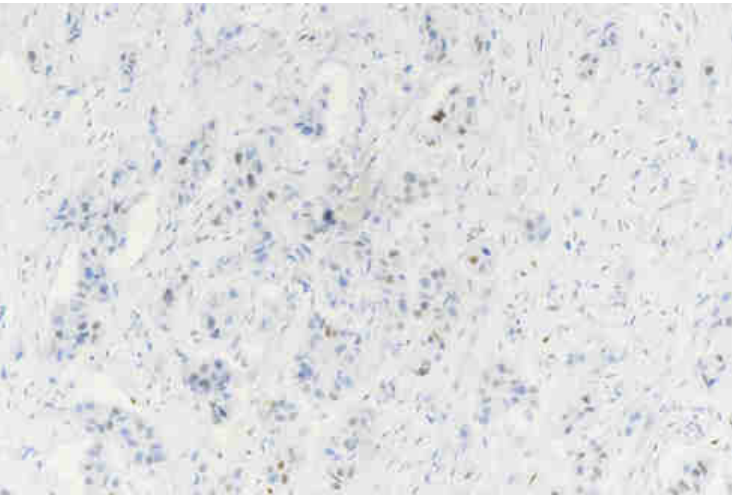
**10% des noyaux
sont marqués**



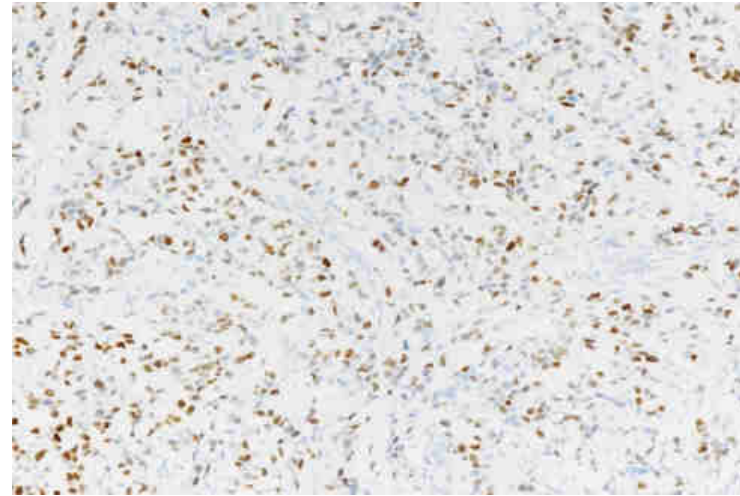
**0% des noyaux
sont marqués**



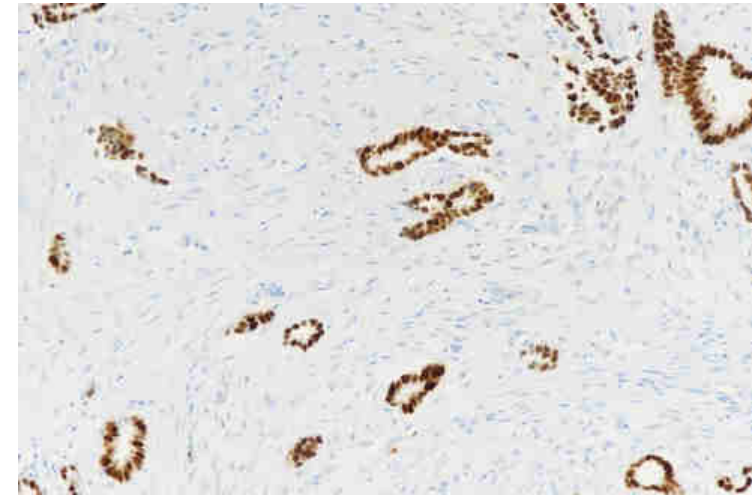
RH: intensité



faible



modérée



forte

RH: score de Allred

- Score de 0 à 8
- Combinaison du pourcentage de cellules marquées et de l'intensité

RH: score de Allred

% de cellules marquées

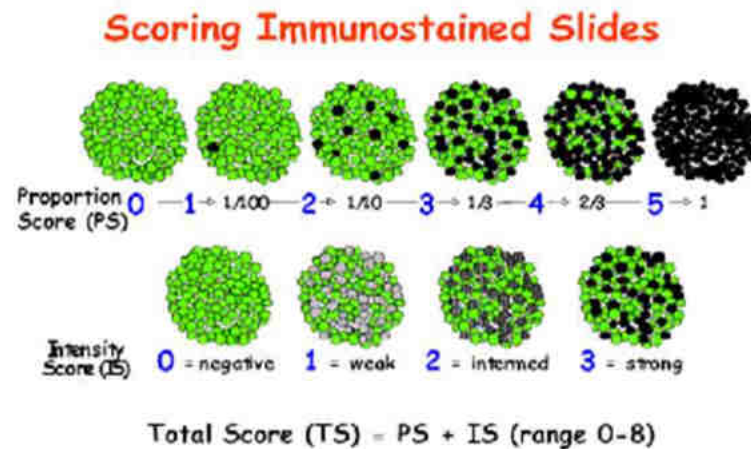
- 0: 0%
- 1 : < 1%
- 2: de 1 à 10%
- 3: de 11 à 33%
- 4: de 34 à 66%
- 5 : > 67%

Intensité du marquage

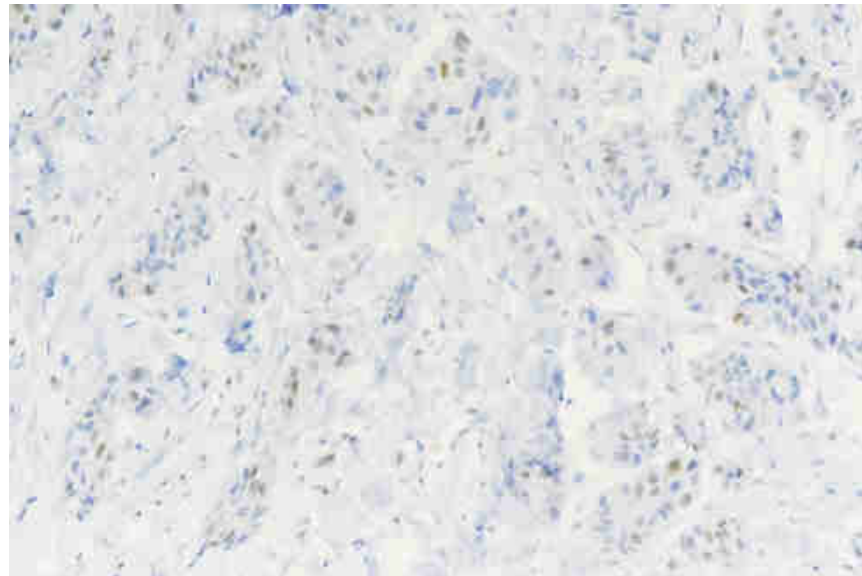
- 0: absence de marquage
- 1: marquage faible
- 2: marquage modéré
- 3: marquage fort

RH: score de Allred

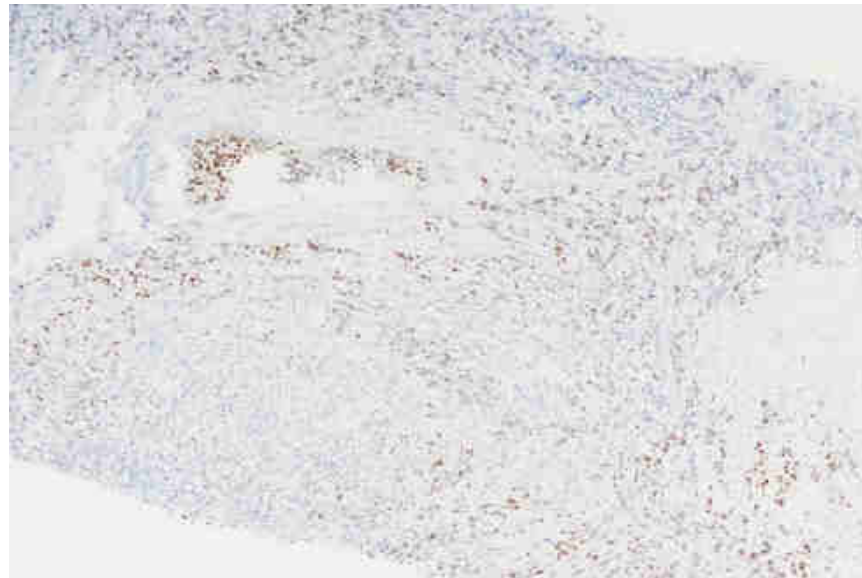
- Addition de 2 scores précédents.
- Positif à partir de 3.



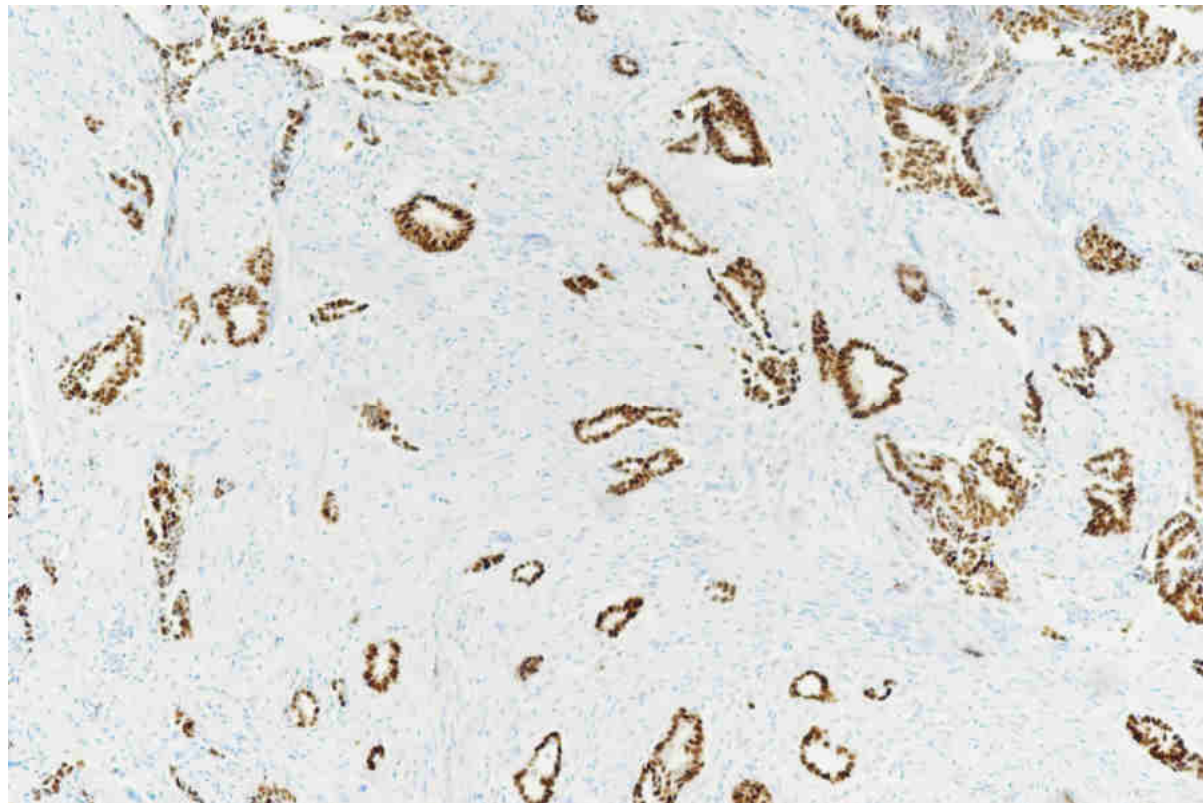
5% + AR 3



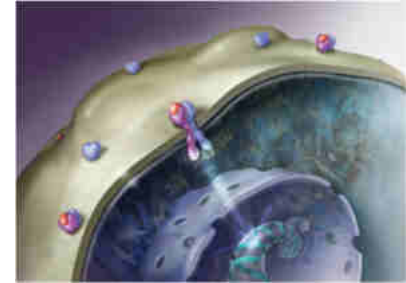
30% ++ AR 5



100% +++ AR 8



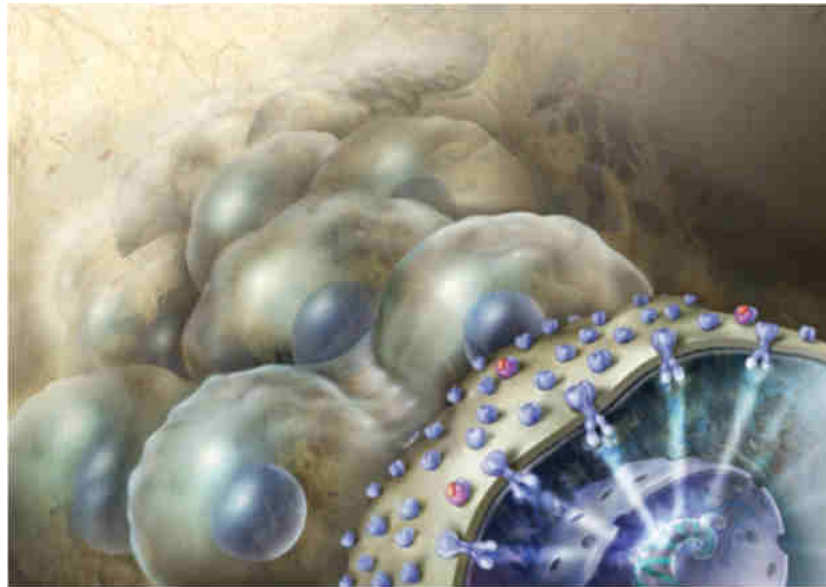
HER-2: définition



- Chaque cellule épithéliale normale du tissu mammaire contient 2 copies du gène Her 2, situé sur le chromosome 17.
- La protéine Her 2 est située à la surface de la cellule; sa quantité varie en fonction du nombre de copies du gène présent.
- Cette protéine est un récepteur à un facteur de croissance.

HER-2: définition

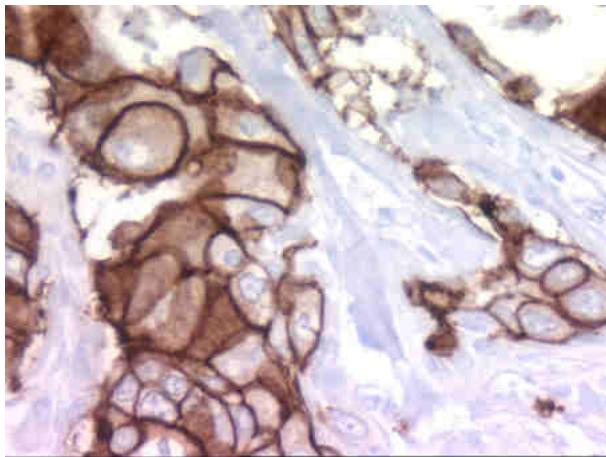
- Lorsque le processus cancéreux apparaît, un changement anormal se produit qui résulte en une augmentation du nombre de copies du gène HER2 et donc de la quantité de protéine HER2 à la surface de la cellule



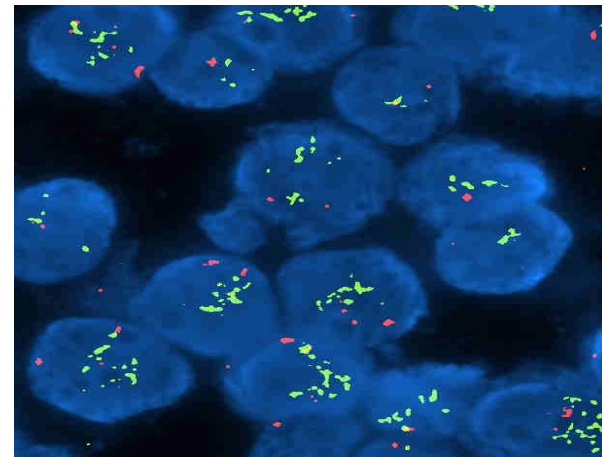
Her 2

- La surexpression du gène Her 2 peut être mise en évidence de 2 manières:

IHC



Hybridation in situ



Her 2/ IHC

- Sur coupes de tissu fixé et inclus en paraffine.
- Uniquement sur le contingent infiltrant
- Marquage cytoplasmique

Her 2 IHC

- L'évaluation prend en compte:
 - le **pourcentage** de cellules tumorales marquées
 - le caractère **complet ou incomplet** du marquage
 - l'**intensité** du marquage

Her 2: IHC

- Résultat donné sous forme de score:

- Score 0
 - Score 1+
 - Score 2+
 - Score 3+
- NEGATIF
- FISH
- POSITIF
-
- ```
graph LR; S0[Score 0] --- BRACKET[]; S1[Score 1+] --- BRACKET; BRACKET --- NEGATIF[NEGATIF]; S2[Score 2+] --- ARROW1[] --- FISH[FISH]; S3[Score 3+] --- ARROW2[] --- POSITIF[POSITIF];
```

# Her 2: nouvelles recommandations

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

A S C O S P E C I A L A R T I C L E

## Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update

*Antonio C. Wolff, M. Elizabeth Hale Hammond, Kimberly H. Allison, Brittany E. Harvey, Pamela B. Mangu, John M.S. Bartlett, Michael Bilous, Ian O. Ellis, Patrick Fitzgibbons, Wedad Hanna, Robert B. Jenkins, Michael F. Press, Patricia A. Spears, Gail H. Vance, Giuseppe Viale, Lisa M. McShane, and Mitchell Dowsett*



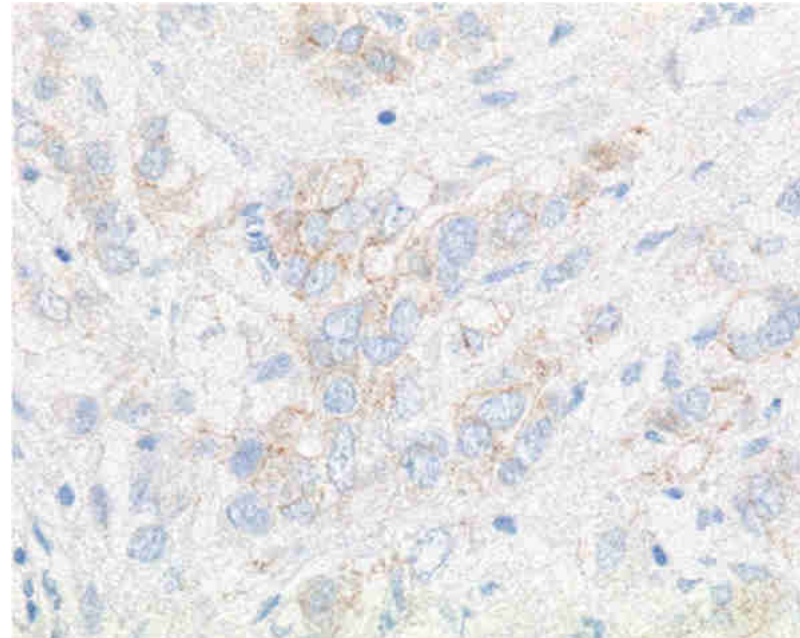
## Her 2: score 0

- Absence de marquage ou marquage faible (complet ou incomplet) de moins de 10% des cellules tumorales



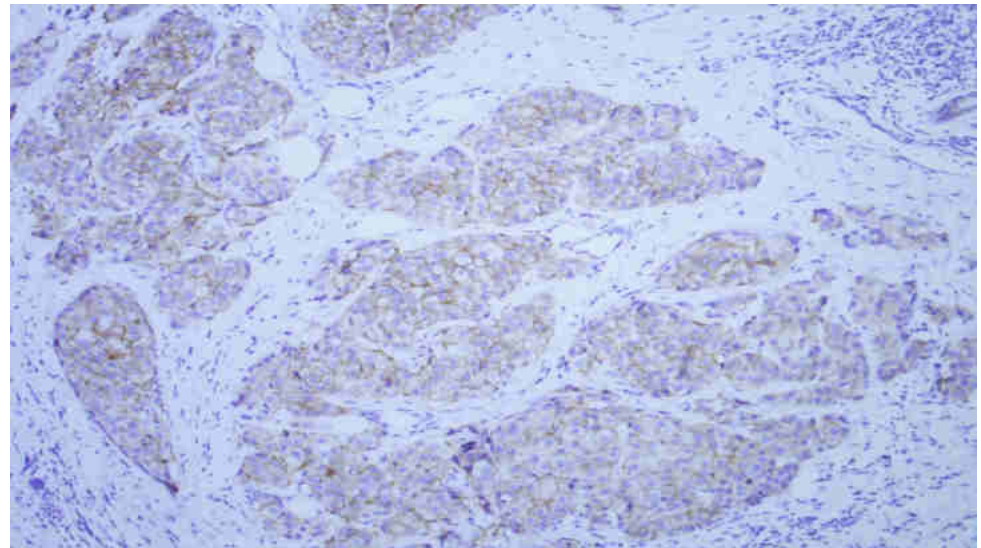
## Her 2: score 1+

- Marquage faible (ou modéré) et incomplet de plus 10% des cellules



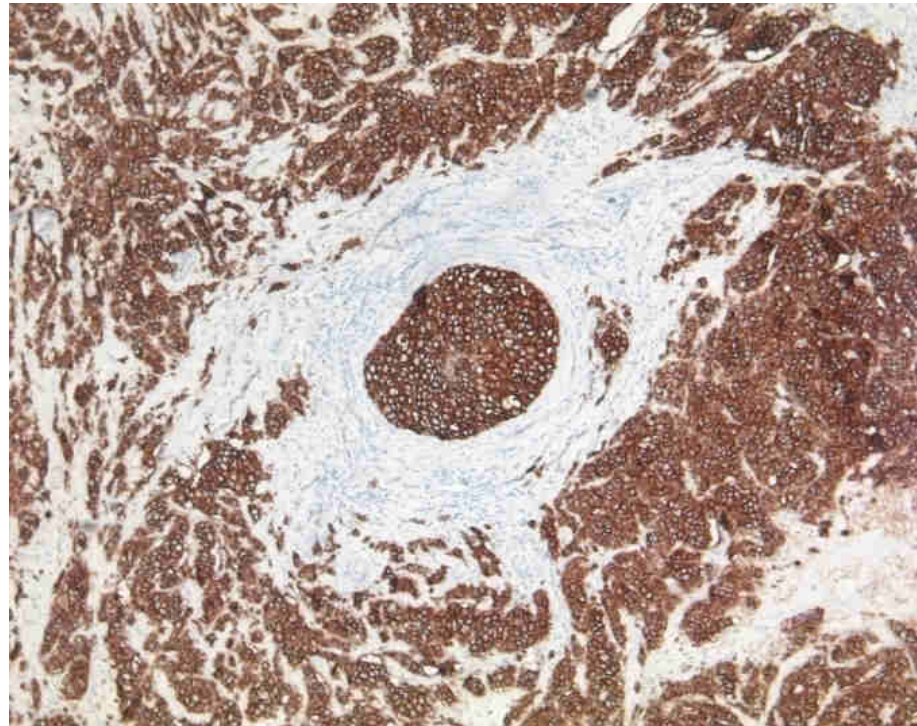
## Her 2: score 2+

- Marquage complet d'intensité faible à modérée de plus de 10% des cellules



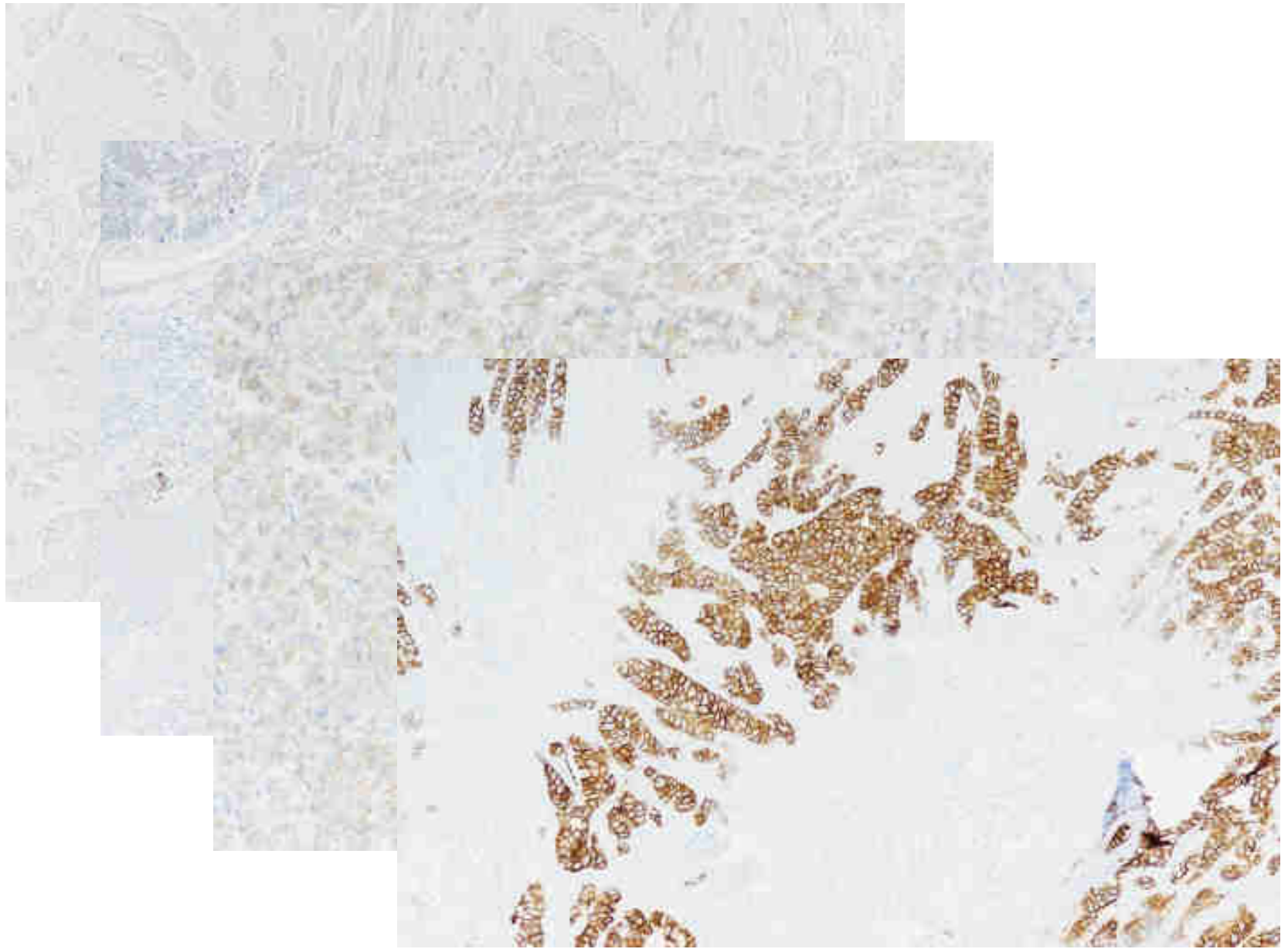
## Her 2: score 3+

- Marquage fort et complet de plus de 10% des cellules

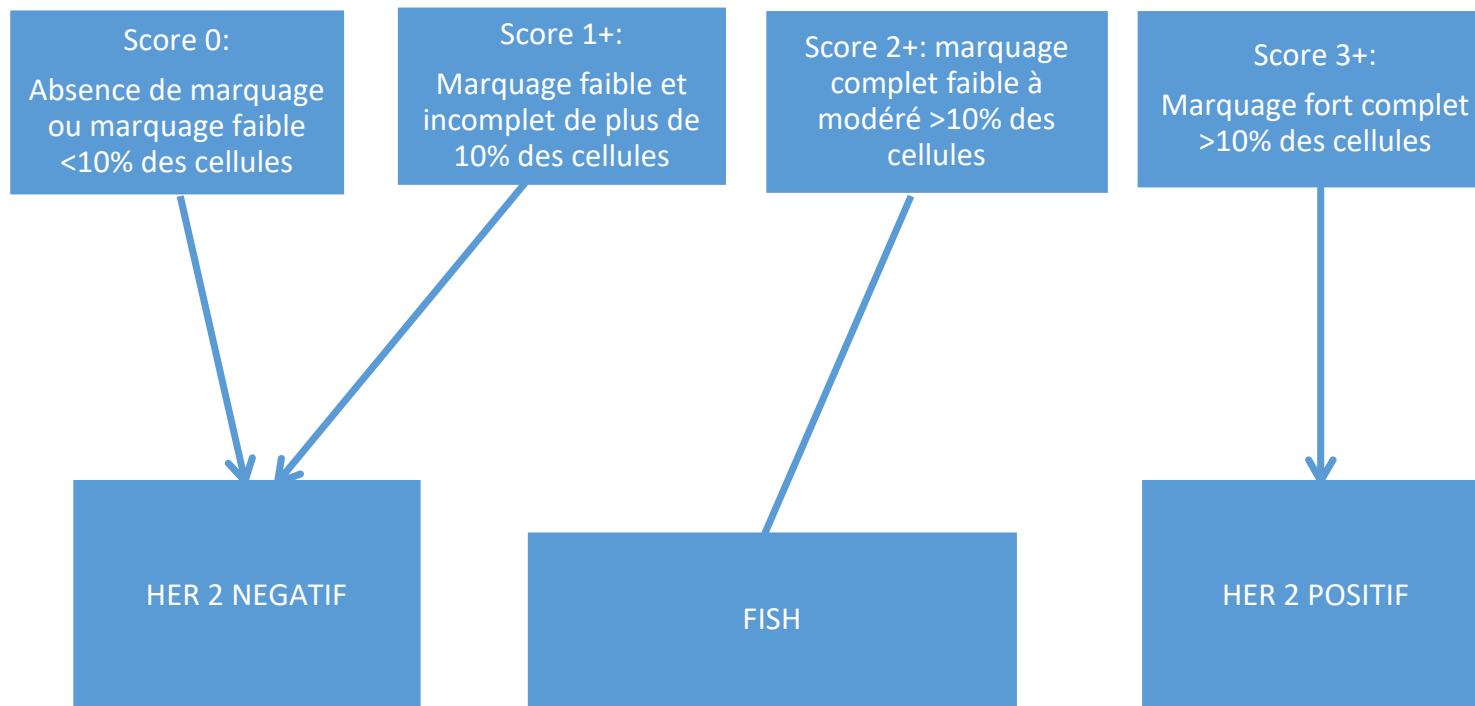


# Her 2 IHC

- Témoin triple nécessaire:
  - validation de la technique
  - calibration de l'intensité
- Contrôle qualité interne et externe fréquents



# Her 2 synthèse des nouvelles recommandations



# Biomarqueurs dans le cancer du sein

Facteurs pronostiques



# Contexte: épidémiologie

- Cancer du sein: le plus fréquent chez la femme
- 54000 nouveaux cas par an
- 12000 décès par an
- Taux de survie de 87% à 5 ans

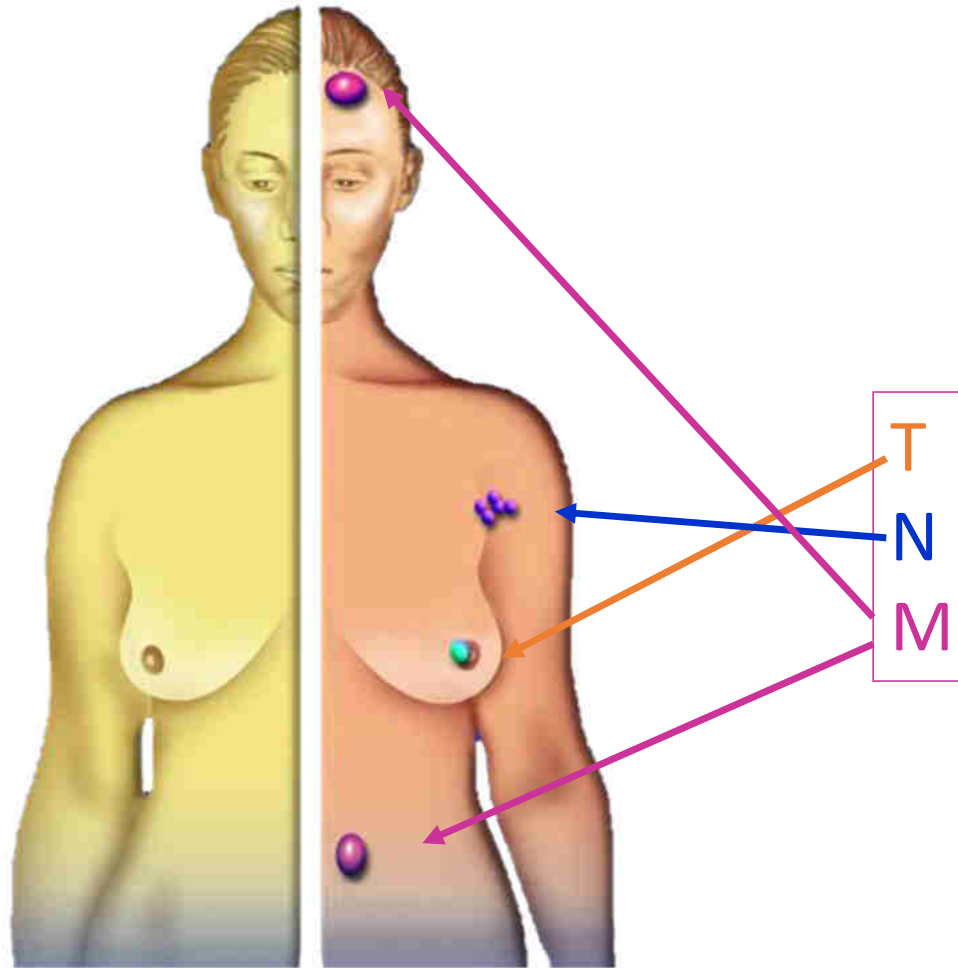


# Contexte

- Maladie hétérogène avec possibilités thérapeutiques variables:
  - chirurgie (conservatrice ou non)
  - radiothérapie
  - chimiothérapie
  - hormonothérapie
- Le choix du traitement et la séquence décidés en RCP en fonction de critères de gravité cliniques et d'autres propres à la tumeur

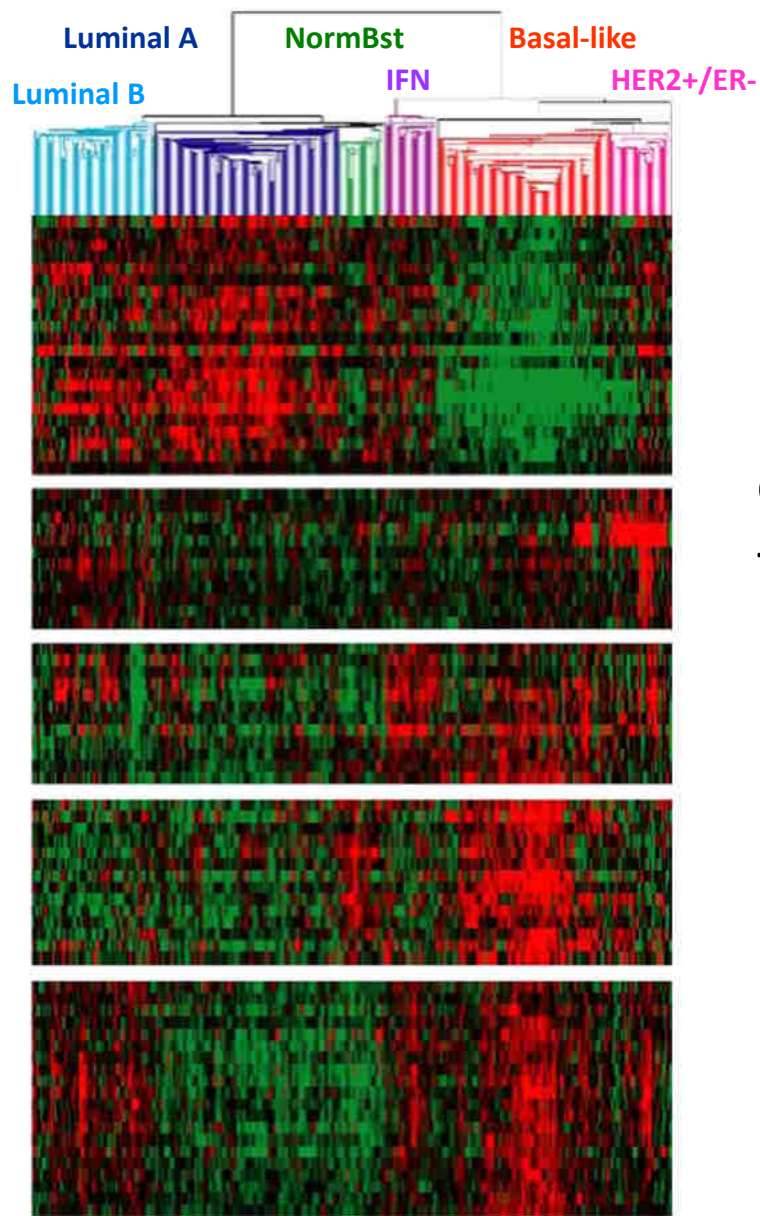
# Facteurs de gravité "classique"

- Age
- Taille
- Le statut ganglionnaire
- Type histologique
- Grade
- Emboles tumoraux



# Place des biomarqueurs: classification intrinsèque

- En 2000, la classification des cancers du sein par Perou et Sorli en fonction de leurs caractéristiques moléculaires va ajouter de puissants facteurs pronostiques



## Classification intrinsèque de Perou et Sorlie

En 2000, Perou et Sorlie décrivent une classification des cancers du sein en fonction de leurs caractéristiques moléculaires

# Classification intrinsèque au quotidien

- Tumeur de type luminal:

- luminal A: RE et RP +  
ki67 bas  
her 2 négatif

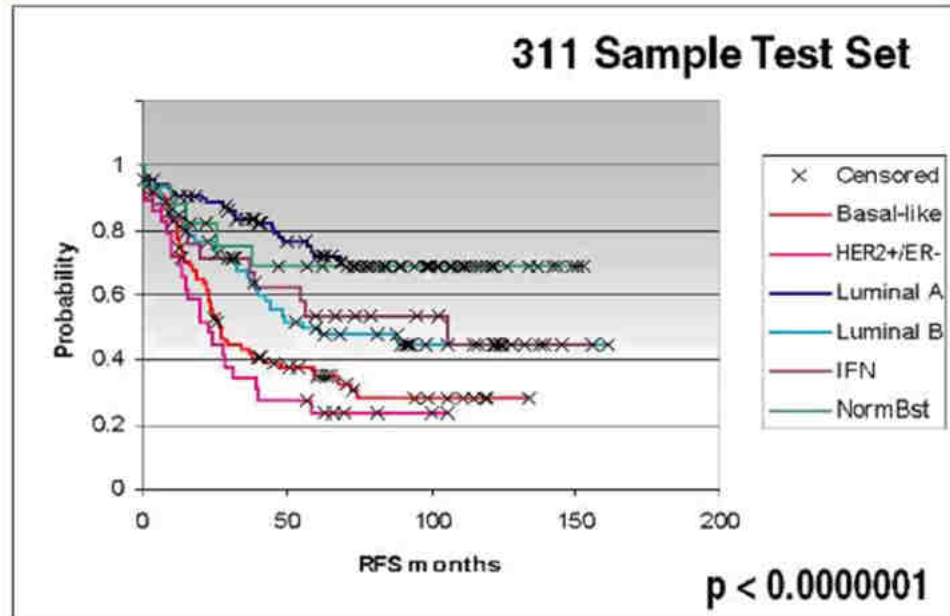
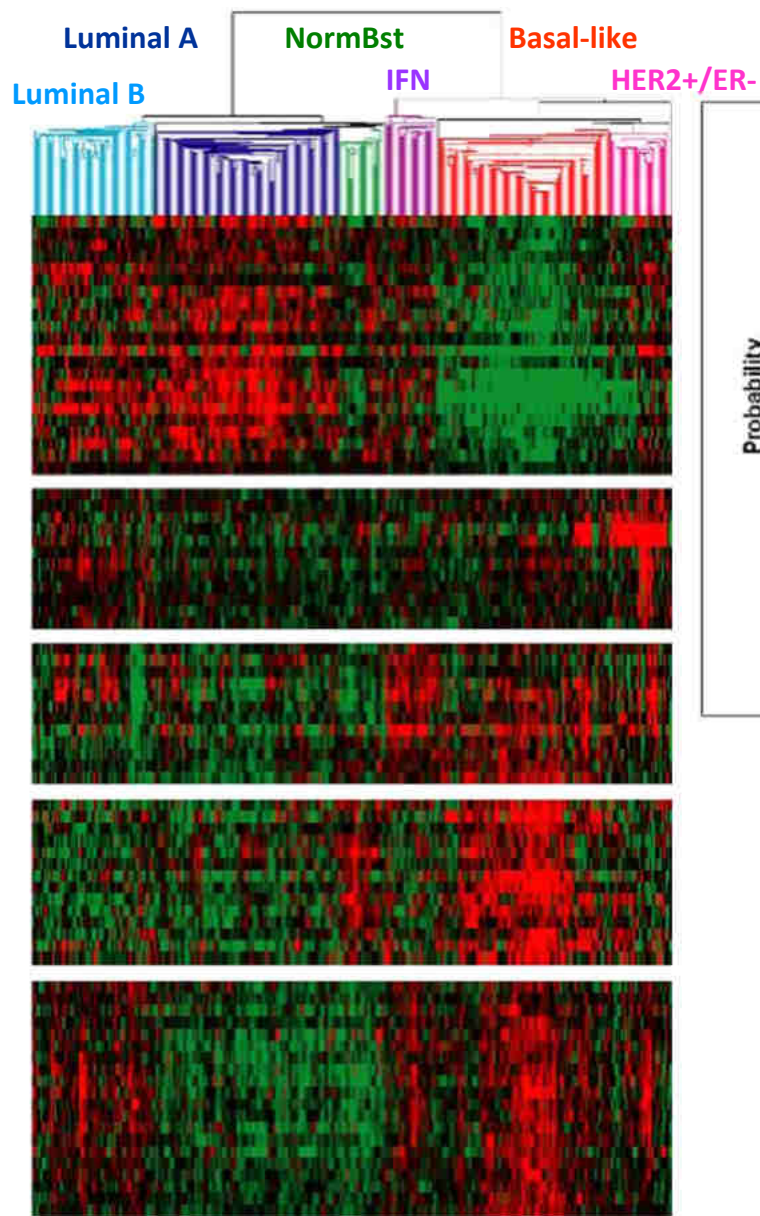
- luminal B: RE +  
RP – et/ou Ki67 élevé  
Her 2 + ou –

- Tumeur de profil triple négatif:

- RE/RP et Her 2 négatifs

- Tumeur Her 2 enrichie:

- RE et RP –  
Her 2 +



Rôle pronostique des biomarqueurs dans le cancer du sein

# Biomarqueurs dans le cancer du sein:

Facteurs prédictifs et implications thérapeutiques

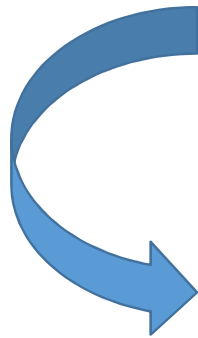


# Définition

- Facteur prédictif: facteur permettant de prédire l'efficacité d'un traitement.

# RH: facteurs prédictifs

- Récepteurs présents à la surface des cellules tumorales.
- L'activation de ces récepteurs par les hormones circulantes entraîne une prolifération des cellules tumorales.



BLOQUER CES RECEPTEURS

# Hormonothérapie: principe

- Blocage des récepteurs présents en surface des cellules tumorales et ainsi les priver en œstrogènes et/ou progestérone

# Hormonothérapie: principe

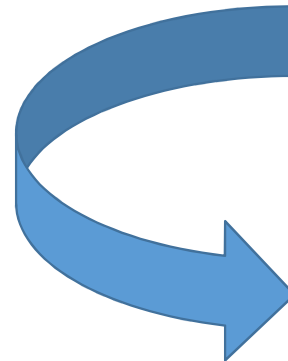
- Inhibiteur de l'aromatase (blocage de la synthèse des œstrogènes)
- Anti-œstrogènes (qui inhibent la liaison des œstrogènes avec leur récepteur)
- Agoniste de la LHRH
- Castration physique

# Her 2: facteur prédictif

- Surexpression d'Her 2 correspond à un nombre de protéine Her 2 augmenté à la surface des cellules tumorales
- Or cette protéine est un récepteur à des facteurs de croissance cellulaire



Prolifération des cellules  
cancéreuses



BLOQUER CES RECEPTEURS

# Traztuzumab: Herceptin®

- Anticorps monoclonal bloquant la protéine membranaire Her 2 à la surface des cellules tumorales, empêchant ainsi la liaison avec des facteurs de croissance et bloquant ainsi la prolifération cellulaire.

# Biomarqueurs dans le cancer du sein: rôle pronostique et prédictif

- Tumeur de type luminal:

- luminal A:

- RE et RP +

- ki67 bas

- her 2 négatif

- Hormonothérapie

- luminal B: RE +

- RP – et/ou Ki67 élevé

- Her 2 + ou –

- Hormonothérapie  
+/- Chimiothérapie  
+/- Trastuzumab

- Tumeur de profil triple négatif:

- RE/RP et Her 2 négatifs

- Chimiothérapie

- Tumeur Her 2 enrichie:

- RE et RP –

- Her 2 +

- Chimiothérapie  
+ Trastuzumab

# Conclusion

- Evaluation des récepteurs hormonaux et Her2 **obligatoire** lors de tout diagnostic de cancer du sein.
- Biomarqueurs permettent un traitement personnalisé, adapté à chaque type de tumeur.
- Importance de la **qualité** des techniques, le résultat ayant un impact direct sur le choix du traitement administré à chaque patiente.



# QCM 1

## Quelles sont les affirmations justes?

- a. En France, le seuil de positivité des récepteurs hormonaux est de 1%
- b. Les tumeurs ayant des récepteurs hormonaux négatifs sont de meilleur pronostic
- c. Chaque patiente atteinte d'un cancer du sein bénéficie d'un traitement par hormonothérapie
- d. Une patiente ayant une tumeur avec des récepteurs aux œstrogènes positifs et à la progestérone négatifs peut être traitée par hormonothérapie
- e. La détection IHC des récepteurs hormonaux se fait sur tissu congelé

## Quelles sont les affirmations justes?

- a. En France, le seuil de positivité des récepteurs hormonaux est de 1%
- b. Les tumeurs ayant des récepteurs hormonaux négatifs sont de meilleur pronostic
- c. Chaque patiente atteinte d'un cancer du sein bénéficie d'un traitement par hormonothérapie
- d. Une patiente ayant une tumeur avec des récepteurs aux œstrogènes positifs et à la progestérone négatifs peut être traitée par hormonothérapie
- e. La détection IHC des récepteurs hormonaux se fait sur tissu congelé

## QCM 2

**Quelles tumeurs du sein peuvent bénéficier d'un traitement par Traztuzumab (Herceptin®) ?**

- a. Celles ayant un marquage par immunohistochimie anti Her2 coté 3+
- b. Toutes les tumeurs du sein
- c. Celles ayant un marquage par immunohistochimie anti Her2 coté 1+, 2+ ou 3+
- d. Celles ayant un marquage par immunohistochimie anti Her2 coté 2+ avec une amplification de gène Her 2 mise en évidence par FISH
- e. Uniquement les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux.

## Quelles tumeurs du sein peuvent bénéficier d'un traitement par Traztuzumab (Herceptin®) ?

- a. Celles ayant un marquage par immunohistochimique anti Her2 coté 3+
- b. Toutes les tumeurs du sein
- c. Celles ayant un marquage par immunohistochimique anti Her2 coté 1+, 2+ ou 3+
- d. Celles ayant un marquage par immunohistochimique anti Her2 coté 2+ avec une amplification de gène Her 2 mise en évidence par FISH
- e. Uniquement les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux.