



Les cancers héréditaires du sein vus par le pathologiste

Anne Vincent-Salomon, Guillaume Bataillon, Lounes Djerroudi

► To cite this version:

Anne Vincent-Salomon, Guillaume Bataillon, Lounes Djerroudi. Les cancers héréditaires du sein vus par le pathologiste. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.78 - 84. 10.1016/j.annpat.2020.02.023 . hal-03490423

HAL Id: hal-03490423

<https://hal.science/hal-03490423>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Les cancers héréditaires du sein vus par le pathologiste

Title: Hereditary breast carcinomas pathologist's perspective

Anne Vincent-Salomon¹, Guillaume Bataillon², Lounes Djerroudi²

- 1) Institut Curie, Université Paris Sciences Lettres, INSERM U934, Département de Médecine Diagnostique et Théranostique, Service de Pathologie, 26 rue d'Ulm 75005 PARIS, France.
- 2) Institut Curie, Université Paris Sciences Lettres, Département de Médecine Diagnostique et Théranostique, Service de Pathologie, 26 rue d'Ulm 75005 PARIS, France.

Auteur correspondant : Anne Vincent-Salomon

anne.salomon@curie.fr

Abstract :

Les cancers du sein survenant dans un contexte de mutation héréditaire d'un gène de prédisposition représentent 5 à 10% de tous les cancers du sein dont 20-25% sont dus à une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. L'autorisation de mise sur le marché des inhibiteurs de PARP pour les patientes atteintes de cancer du sein et porteuses de mutations héréditaires de *BRCA1* et 2 a été obtenue récemment. Compte-tenu de la fréquence annuelle des cancers du sein, un repérage morphologique pourrait faciliter le parcours de soin des patientes pour limiter la recherche de mutations de *BRCA1* et 2 aux patientes dont les tumeurs présenteraient des caractéristiques bien spécifiques. Or seules quelques particularités morphologiques ont été reconnues et diffèrent en fonction des gènes mutés. Les cancers du sein survenant dans le cadre d'une mutation du gène *BRCA1* sont dans 85% des cas des carcinomes infiltrants de type non spécifique de haut grade avec des contours bien limités, ils comportent de nombreux lymphocytes dans le stroma et sont de phénotype triple-négatif. Les carcinomes associés aux mutations des gènes *BRCA2* et des gènes plus récemment reconnus comme associés à un risque de développement de cancer du sein (*CHECK2*, *BMP1A*, *BRIP1*, *PALB2*, *MUTYH*) sont le plus souvent des carcinomes infiltrants de type non spécifique bien que d'autres types histologiques soient possibles, de grade III, de phénotype luminal B. Les cancers du sein survenant dans un contexte de mutation constitutionnelle de *TP53* surviennent chez des femmes de moins de 35 ans, de type histologique non spécifique et avec une amplification de *HER2* dans deux tiers des cas. Ceux associés à une mutation de *PTEN* sont volontiers de type apocrine. Enfin, très rarement, certains cancers du sein de type lobulaire peuvent survenir dans un contexte de mutation constitutionnelle du gène *CDH1* qui code pour la protéine E-cadhérine.

Les caractéristiques morphologiques et phénotypiques peuvent faire évoquer au pathologiste un carcinome du sein survenant dans un contexte de mutation héréditaire. Néanmoins, à l'heure actuelle les seules situations où un tri morphologique permet d'accélérer l'analyse génétique sont celles d'un carcinome infiltrant de type non spécifique de phénotype triple-négatif chez une femme de moins de 50 ans ou celle d'un diagnostic de cancer du sein HER2 amplifié chez une femme de moins de 31 ans (critères de Chompret).

Le contexte familial et les antécédents personnels ont une grande importance dans les arbres décisionnels d'indication de consultation de génétique. Malheureusement, jusqu'à ce jour, aucun anticorps de qualité n'a pu être mis au point contre *BRCA1* et 2 pour aider le pathologiste à identifier les

cas héréditaires. L'analyse immunohistochimique de RAD51 pourrait permettre de faciliter l'identification des tumeurs éventuellement sensibles aux inhibiteurs de PARP.

Des progrès pour identifier les cancers héréditaires sont attendus grâce au développement d'algorithmes d'intelligence artificielle à partir des lames histologiques digitalisées.

Abstract:

Breast cancers occurring in the context of a hereditary mutation of a predisposition gene represent 5 to 10% of all breast cancers, 20 to 25% of which being due to a mutation in the *BRCA1* or *BRCA2* genes. Authorization to market PARP inhibitors for breast cancer patients with hereditary *BRCA1* and *2* mutations has recently been obtained. Given the annual frequency of breast cancer, morphological identification could facilitate the patient care process to limit the search for *BRCA1* and *2* mutations to patients whose tumors have very specific characteristics. However, only a few morphological features have been recognized and differ depending on the mutated genes. Breast cancer occurring as part of a mutation in the *BRCA1* gene is in 85% of cases of high-grade non-specific type invasive carcinomas with very limited contours, contain numerous lymphocytes in the stroma and are of triple-negative phenotype. Carcinomas associated with mutations in the *BRCA2* genes and genes more recently recognized as associated with a risk of development of breast cancer (*CHECK2*, *BMP1A*, *BRIP1*, *PALB2*, *MUTYH*) are most often non-specific invasive carcinomas, although other histological types are possible, grade III, luminal B phenotype. Breast cancer occurring in the context of a constitutional mutation of *TP53* occurs in women under 35 years old, are of non-specific histological type and with an amplification of *HER2* in two thirds of the cases. Those associated with a *PTEN* mutation are readily of the apocrine type. Finally, very rarely, certain lobular-type breast cancers can occur in the context of a constitutional mutation of the *CDH1* gene which codes for the protein E-cadherin.

The morphological and phenotypic characteristics may suggest to the pathologist a carcinoma of the breast occurring in a context of hereditary mutation. However, at the present time the only situations where a morphological sorting makes it possible to accelerate the genetic analysis are those of an invasive carcinoma of non-specific type of triple-negative phenotype in a woman of less than 50 years or that of a diagnosis of *HER2* breast cancer amplified in a woman under 31 years of age (Chompret criteria).

Family background and personal history are of great importance in the genetic counseling indication decision trees. Unfortunately, to date, no quality antibody has been developed against *BRCA1* and *2* to help the pathologist identify hereditary cases. The immunohistochemical analysis of RAD51 could

facilitate the identification of tumors possibly sensitive to PARP inhibitors.

Progress to identify hereditary cancers is expected thanks to the development of artificial intelligence algorithms from digitized histological slides.

Mot-clés : cancer du sein ; BRCA1 ; BRCA2 ; Triple-négatif ; luminal B ; type non spécifique, inhibiteurs de PARP

Key words: breast cancer; *BRCA1*; *BRCA2*; Triple-Negative; Luminal B ; Non-specific-type; PARP-inhibitors.

Introduction :

Cinq à dix pourcent des cancers du sein surviennent dans un contexte fortement évocateur d'une transmission héréditaire d'une mutation d'un gène de prédisposition au développement d'un cancer. Mais seulement 20 à 25% des cancers héréditaires sont dus à des mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. *BRCA1* et *BRCA2* ont été les premiers gènes identifiés en 1994 comme responsables d'une transmission héréditaire autosomique dominante du risque de développer un cancer du sein [1]. D'autres gènes tels que *TP53*, *PTEN*, *STK11* et *CDH1* sont responsables d'environ 5% des cancers héréditaires du sein. D'autres gènes de prédisposition ont ensuite été découverts comme *ATM*, *PALB2*, *CHECK2*, avec une pénétrance plus modérée (Figure 1). Ces gènes sont, pour la plupart, des gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN indispensable au maintien de l'intégrité du génome.

Les fonctions normales des gènes de prédisposition au cancer du sein, *BRCA1/2* (ou autres), sont donc de participer aux mécanismes de réparation de l'ADN des cassures double brin par recombinaison homologue. Les cassures double-brin surviennent au cours de la réplication de l'ADN et la perte de la fonction suppresseur de tumeur de *BRCA1* et *BRCA2* semble essentielle dans la carcinogenèse du sein et de l'ovaire. Il n'est néanmoins pas compris pourquoi l'altération de ces gènes prédispose surtout aux cancers du sein et de l'ovaire. Et à ce jour environ 50% des cancers du sein survenant dans un contexte fortement évocateur d'une prédisposition héréditaire, restent inexpliqués c'est-à-dire sans mutation identifiée pouvant être responsable de la prédisposition.

De nouvelles thérapies, les inhibiteurs des PARP (poly-ADP-ribose-polymérase-1) ciblent et inhibent les voies de réparation simple brin de l'ADN, voie complémentaire de réparation par recombinaison homologue. Dans les tumeurs ayant un défaut de réparation de l'ADN double brin du à une mutation germinale (héréditaire) ou somatique (tumorale) d'un des gènes de prédisposition, l'utilisation de ces traitements inhibiteurs des PARP entraînent également une impossibilité de réparer les cassures simple brin et donc une accumulation de mutations non compatibles avec la survie cellulaire aboutissant à l'apoptose des cellules tumorales. Il s'agit du principe de la létalité synthétique [2, 3].

La mise en évidence d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* fait actuellement partie des tests prédictifs de réponse aux inhibiteurs de PARP. Il faut noter que des mécanismes épigénétiques comme la méthylation de l'ADN contribuent également à l'altération des fonctions de *BRCA1* et 2. Dans le cancer de l'ovaire, la présence de mutation somatique de *BRCA1/2* est prédictive de l'efficacité du traitement.

Dans les cancers du sein, jusqu'à présent, seule la présence d'une mutation germinale/constitutionnelle a montré sa valeur prédictive.

Néanmoins, l'analyse par séquençage de l'ADN tumoral est préconisée en fonction du contexte familial et de la présentation anatomo-clinique de la maladie, étant donné la charge de travail que représente pour les oncogénéticiens la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein, incompatible avec les délais de prise en charge optimaux des patientes en consultation.

Identifier des spécificités morphologiques et phénotypiques des carcinomes associés à la mutation d'un gène de prédisposition, permettrait de trier les patientes auxquelles est proposée la détection de mutation par séquençage des gènes de prédisposition.

Dans cette revue, nous présenterons les caractéristiques morphologiques et moléculaires des carcinomes développés dans un contexte de mutations héréditaires d'un gène de prédisposition. Après les formes associées aux gènes *BRCA1* et *2*, nous évoquerons les formes associées aux gènes *PTEN*, *TP53*, *CDH1* ...

L'utilisation des techniques de séquençage parallèle massif a permis la description du répertoire des mutations somatiques (c'est-à-dire survenant dans la tumeur) en fonction de la classe moléculaire de cancer du sein. Certains gènes de prédisposition au cancer peuvent ainsi être mutés et participer à la carcinogénèse en l'absence de mutation héréditaire. De façon plus récente, des associations de polymorphismes génétiques constitutionnels constituent des marqueurs de risque accru de cancer du sein [4] et sont utilisés dans le cadre d'essais cliniques pour ajuster le dépistage des cancers du sein. Il n'y a à priori que très peu de données concernant les spécificités morphologiques des cancers du sein qui leur sont associées.

1- Les cancers du sein associés à une mutation de *BRCA1*

Le gène *BRCA1* est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q21, comporte 23 exons et code pour une protéine de 1863 acides aminés. Cette protéine comporte un domaine RING de fixation aux autres protéines, situé en N-terminal. La plupart des mutations siègent soit dans le domaine RING, soit entre les exons 11 à 13 soit dans le domaine C-terminal (domaine BRCT).

La fréquence de mutations héréditaires de *BRCA1* est de l'ordre de 3 à 4% dans la population de patientes atteintes de cancer du sein.

Le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire chez les patientes mutées pour *BRCA1* varie en fonction de la position de la mutation sur le gène avec un risque est plus élevé si la mutation est en C-terminal. Des facteurs modificateurs interviennent aussi dont certains sont en lien avec le mode de vie, des facteurs reproductifs et des polymorphismes constitutionnels.

L'incidence des cancers du sein dans la population mutée *BRCA1* est de 46% et celle des cancers de l'ovaire de 12%.

Les patients porteurs de mutation de *BRCA1* ont un risque accru de développer d'autres cancers au niveau de la trompe. Il serait possible également que la mutation *BRCA1* augmente le risque de cancer de l'estomac, du colon, du pancréas, hépato-biliaire. Le risque de cancer du sein chez les hommes est très faible [5].

Aspect macroscopique :

Les tumeurs sont plus volontiers arrondies et lobulées refoulant le parenchyme mammaire normal.

Aspect microscopique et phénotype (Tableau 1 et Figure 2) :

Le type histologique le plus fréquent est le type non spécifique, de haut grade avec un score 3 d'anisocaryose, un index mitotique élevé et une absence de différenciation glandulaire. 15% des tumeurs sont des cancers infiltrants de type non spécifique avec des aspects médullaires, c'est-à-dire associée à un stroma très riche en lymphocytes, une tumeur très indifférenciée avec des

atypies cyto-nucléaires marquées. Il existe aussi une surreprésentation des cancers de type métaplasique [6].

Dans 80 à 85% des cas, les tumeurs sont de phénotype triple négatif, c'est-à-dire n'exprimant pas les récepteurs aux oestrogènes (RO <10%), le récepteur à la progestérone (RP < 10%) ni HER2. Les tumeurs récepteurs aux oestrogènes positives sont pour la plupart luminal B, c'est-à-dire récepteurs aux oestrogènes positifs avec une expression moins élevée des récepteurs à la progestérone (< 20% de cellules positives) et une forte prolifération mais 9% des cas peuvent être luminal A.

Il n'y a que de très exceptionnels cancers *HER2* amplifié chez les patientes porteuses de mutations héréditaires de *BRCA1* [7, 8].

Enfin, il est rare d'observer des lésions de carcinome in situ de type canalaire autour des lésions de carcinome infiltrant chez une patiente mutée *BRCA1* [9].

Anomalies moléculaires et phénotypiques caractéristiques :

Les tumeurs *BRCA1* mutées sont presque dans 100% des cas associées à des mutations de *TP53*. L'expression des gènes impliqués dans la prolifération, l'adhésion, l'angiogenèse, la motilité cellulaire, la transcription et la réparation de l'ADN sont anormales.

Elles présentent une sous-expression de *BCL2*, *CK8/18*, *CCND1* et une forte expression de *HIF1a*, *EGFR*, *Cyclin A* et *E*, *p63*, *p-cadhérine*, *caveoline 1*, *laminine* et *vimentine*[10-12].

2- Les cancers du sein associés à une mutation de *BRCA2*

Le gène *BRCA2* est localisé sur le bras long du chromosome 13 en 13q13.1, comporte 27 exons et code pour une protéine de 3418 acides aminés. La protéine possède des domaines de liaison aux autres protéines impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN en particulier au centre avec un domaine de liaison à *RAD51*. Le domaine OB (oligonucléotide/oligosaccharide-binding domain) a une forte affinité de liaison avec l'ADN simple-brin.

La fréquence de mutations héréditaires de *BRCA2* est de l'ordre de 3,4% dans la population de patientes atteintes de cancer du sein.

L'incidence des cancers du sein dans la population mutée *BRCA2* est de 52% et celle des cancers de l'ovaire de 6%.

Les patients porteurs de mutation de *BRCA2* ont un risque accru de développer d'autres cancers au niveau de la trompe, de la prostate et du pancréas. Il serait possible également que la mutation *BRCA2* augmente le risque de cancer du col de l'utérus, l'estomac, et hépato-biliaire.

Le risque de cancer du sein chez les hommes est démontré. La découverte d'un cancer du sein chez un homme doit faire rechercher une mutation de *BRCA2*.

Le risque de développer un cancer chez les porteurs de mutation de *BRCA2* est également modulé par des facteurs liés au mode de vie, des facteurs reproductifs et des polymorphismes génétiques constitutionnels

Aspects macroscopiques :

Les tumeurs développées chez des patients porteurs de mutation *BRCA2* ne sont pas distinguables des cancers sporadiques au niveau de leur aspect macroscopique.

Aspects histologiques :

Les tumeurs *BRCA2* sont de type histologique plus variés (type non spécifique, mucineux, tubuleux, lobulaire) que les tumeurs *BRCA1*. Le stroma riche en lymphocytes mais moins dense que les tumeurs *BRCA1* mutées.

Dans les mastectomies prophylactiques, des lésions de carcinome lobulaire in situ sont identifiables.

Les tumeurs *BRCA2* sont lumineuses A (35% des cas) ou lumineuses B et peuvent être associées à une amplification de *HER2* (Tableau 2).

Anomalies moléculaires et phénotypiques caractéristiques :

Les tumeurs *BRCA2* mutées ont 50% de mutations de *TP53*. L'expression des gènes impliqués dans la prolifération, l'adhésion, la transduction du signal, et la production de matrice extracellulaire sont anormales.

Elles présentent une sur-expression de BCL2, CK8/18, CCND1 et une forte expression de HIF1a, EGFR, Cyclin A et E, p63, p-cadhérine, caveoline 1, laminine et vimentine [13].

3- Lésions et cancers du sein dans le contexte d'une mutation héréditaire du gène *PTEN* ou Syndrome de Cowden

Le gène *PTEN* est localisé en 10q23.3. Le syndrome de Cowden est un syndrome autosomique dominant de pénétrance variable et liée à l'âge.

Les patientes atteintes de ce syndrome marqué par des lésions cutanéomuqueuses (trichilemmome > ou = à 2, kératoses acrales, papules papillomateuses, lésions muqueuses) des désordres du spectre autistique, une macrocéphalie ainsi que des lésions bénignes comme des hamartomes, lipomes ou des fibromes peuvent développer des cancers du sein, de la thyroïde, de l'endomètre, et des lésions bénignes du sein (de type de maladie fibrokystiques, fibroadénomes et hamartomes).

Les cancers du sein associés au syndrome de Cowden sont décrits comme de type apocrine, c'est-à-dire constitués d'une prolifération de cellules carcinomateuses aux cytoplasmes abondants, granuleux et éosinophiles aux limites cytoplasmiques bien visibles. Les noyaux sont volumineux, arrondis avec un nucléole central, avec une activité mitotique modérée ou haute et expriment les récepteurs aux androgènes. L'architecture est le plus souvent solide [14, 15].

4- Les cancers du sein dans le contexte de la mutation héréditaire du gène *TP53* ou Syndrome de Li-Fraumeni

Les cancers du sein dans le syndrome de Li Fraumeni représentent 29,5% des tumeurs que ces patients développent [16]. Les tumeurs sont en majorité infiltrantes de type non spécifique mais peuvent aussi être in situ. L'âge médian au diagnostic est de 32 ans. La caractéristique majeure de ces tumeurs est d'être *HER2* amplifiée dans 63% des cas, et dans 84% des cas les récepteurs aux œstrogènes sont exprimés. Les tumeurs sont *HER2* amplifiées et récepteurs aux oestrogènes positifs dans 53% des cas (*HER2*-luminale B) [17].

Les carcinomes in situ de type canalaire sont également de haut grade et HER2 amplifiés dans 73% des cas.

Les cancers du sein de l'homme dans le syndrome de Li Fraumeni sont peu communs.

Les tumeurs phyllodes malignes sont aussi souvent associées au Syndrome de Li Fraumeni.

La prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein dans ce contexte est particulière et adaptée au défaut de *TP53*. Elle inclut une contre-indication de la radiothérapie, la limitation des irradiations liées à l'imagerie, la surveillance radiologique se faisant par d'autres moyens que des mammographies. Le traitement chirurgical sera plus volontiers une mastectomie totale. Certaines chimiothérapies cytotoxiques seront également évitées en raison du risque d'hématotoxicité accrue en cas de syndrome de Li Fraumeni [18].

5- Les cancers du sein dans le contexte d'une mutation héréditaire du gène *CDH1*

Les cancers du sein associés à une mutation du gène *CDH1*, codant pour la protéine E-cadhérine, sont des carcinomes infiltrants de type lobulaire [19, 20].

Le gène *CDH1* est localisé sur le bras long du chromosome 16 en 16q22.1 et comporte 16 exons. La protéine E-cadhérine est une protéine transmembranaire d'adhérence inter-cellulaire surtout exprimée au pôle baso-latéral de la membrane cellulaire. Son domaine intra-cytoplasmique interagit avec de nombreuses protéines dont les caténines. Son rôle est majeur dans le maintien de la forme, la polarité et la motilité cellulaires. La E-cadhérine par ses interactions intra-cellulaires, participe à la régulation de la survie cellulaire, du réseau des microtubules et de l'organisation du cytosquelette d'actine.

Les femmes porteuses de mutations héréditaires du gène *CDH1* ont un risque de développer un cancer du sein de l'ordre de 40% au cours de leur vie. La fréquence de cette mutation est très rare, de l'ordre de 1%, pour les patientes avec un carcinome lobulaire infiltrant du sein à un âge jeune (avant 50 ans ou bilatéral) ou dans un contexte familial de cancers de type lobulaire sans histoire familiale de cancer gastrique.

Des carcinomes lobulaires infiltrants du sein peuvent également être observés chez des femmes porteuses de mutations héréditaires de *CDH1* dans un contexte de carcinomes gastriques diffus héréditaires.

Les cancers lobulaires développés dans un contexte de mutation héréditaire n'ont pas de particularité morphologique par rapport aux carcinomes lobulaires sporadiques, y compris la perte d'expression de la protéine E-cadhérine qui est identique à celle observée dans les carcinomes lobulaires sporadiques (Figure 3).

6- Les cancers du sein dans le contexte d'une mutation des gènes *ATM*, *CHECK2* et *PALB2*

Les cancers du sein survenant dans un contexte de mutation des gènes *ATM* et *CHECK2* sont plus volontiers des carcinomes infiltrants de type non spécifique, avec peu de lymphocytes intra-tumoraux et sont de grade III luminal B [21].

Les femmes porteuses de mutations héréditaires de *PALB2* développent des carcinomes mammaires invasifs de type non spécifique ayant comme seule particularité de n'avoir que très peu de stroma collagène. Les patientes sont également à risque de développer des seconds cancers du sein et surtout du pancréas.

Conclusion :

Les particularités morphologiques des carcinomes infiltrants du sein survenant dans un contexte de prédisposition héréditaire ont été décrites mais sont peu nombreuses. Les carcinomes survenant dans un contexte héréditaire de mutation de *BRCA1* sont de type non spécifique et exceptionnellement d'un autre type histologique, ils sont de haut grade avec un stroma riche en lymphocytes dans 85% des cas et de phénotype triple-négatif sans amplification d'*HER2*. Les carcinomes développés dans le contexte d'autres mutations héréditaires *BRCA2*, *CHECK2*, *ATM*, *PALB2* sont volontiers de grade 3, de type non spécifique et luminaux B. Les carcinomes survenant dans un contexte de mutation héréditaire de *TP53* surviennent chez des femmes jeunes de moins de 50 ans et sont amplifiés pour *HER2* dans plus de 70% des cas.

L'utilisation de traitements tels que les inhibiteurs de PARP pour les patientes dont les tumeurs présentent un défaut de recombinaison homologue implique de rechercher une mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition (à l'heure actuelle *BRCA1* ou 2). Les caractéristiques morphologiques sont, à l'heure actuelle, insuffisantes pour identifier les patientes les plus à risque d'être porteuses d'une mutation. Or, compte-tenu du nombre de patientes atteintes de cancer du sein par an, il conviendrait de trouver des stratégies permettant de fluidifier les parcours de soin [15].

Tableau 1 : Principales différences morphologiques et moléculaires entres les tumeurs survenant dans le contexte de mutations héréditaires des gènes *BRCA1* et *BRCA2* (Tableau adapté de Shaaban et al, du chapitre « Genetic syndromes of the breast, 5th edition, WHO Classification of breast tumours »)

Table 1: Key molecular and pathological differences between tumors developed in patients with hereditary *BRCA1* or *BRCA2* mutations (Table adapted from Shaaban et al chapter « Genetic syndromes of the breast, 5th edition, WHO Classification of breast tumours »)

Caractéristiques morphologiques et phénotypiques	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Contours tumoraux	bien définis	refoulants
TILs (lymphocytes du stroma)	abondants	moins abondants que les <i>BRCA1</i>
Nécrose	fréquente	possible
Emboles lymphatiques	fréquents	peu fréquents
Grade	haut grade	le plus souvent 3 mais peut être 2
Types histologiques	non spécifique (riche en lymphocytes) et métaplasique	non spécifiques, mucineux, tubuleux, lobulaires
Carcinome in situ	rare	possible
HER2	jamais amplifié	peut être amplifié
Phénotype	Triple négatif	luminal B
Prolifération Ki67	élevé	variable
Type moléculaire	Triple négatif et basal-like	luminal (A et B), HER2 enrichi possible.
Profil d'expression de gènes	Gènes de prolifération, d'adhésion cellulaire, angiogenèse, motilité	Gènes de prolifération, adhésion cellulaire, transduction du signal matrice extracellulaire.
	BCL2 négatif; CK8/18 négatif CCND1 négatif, cycline A et E hauts	Bcl2 fort
Mutations	<i>TP53</i> très fréquentes > 90%	

Références :

1. Melchor L, Benitez J: **The complex genetic landscape of familial breast cancer.** *Hum Genet* 2013, **132**(8):845-863.
2. Lord CJ, Ashworth A: **PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic.** *Science* 2017, **355**(6330):1152-1158.
3. Dedes KJ, Wilkerson PM, Wetterskog D, Weigelt B, Ashworth A, Reis-Filho JS: **Synthetic lethality of PARP inhibition in cancers lacking BRCA1 and BRCA2 mutations.** *Cell Cycle* 2011, **10**(8):1192-1199.
4. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, Devilee P, Meindl A, Couch FJ, Southey M *et al*: **Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk.** *N Engl J Med* 2015, **372**(23):2243-2257.
5. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, Bennett LM, Haugen-Strano A, Swensen J, Miki Y *et al*: **BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas.** *Science* 1994, **266**(5182):120-122.
6. Lakhani SR: **The pathology of hereditary breast cancer.** *Dis Markers* 1999, **15**(1-3):113-114.
7. Curtit E, Benhamo V, Gruel N, Popova T, Manie E, Cottu P, Mariani O, Stoppa-Lyonnet D, Pivot X, Stern MH *et al*: **First description of a sporadic breast cancer in a woman with BRCA1 germline mutation.** *Oncotarget* 2015, **6**(34):35616-35624.
8. Nones K, Johnson J, Newell F, Patch AM, Thorne H, Kazakoff SH, de Luca XM, Parsons MT, Ferguson K, Reid LE *et al*: **Whole-genome sequencing reveals clinically relevant insights into the aetiology of familial breast cancers.** *Ann Oncol* 2019, **30**(7):1071-1079.
9. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, Bishop T, Benitez J, Rivas C, Bignon YJ *et al*: **Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype.** *Clin Cancer Res* 2005, **11**(14):5175-5180.
10. Freneaux P, Stoppa-Lyonnet D, Mouret E, Kambouchner M, Nicolas A, Zafrani B, Vincent-Salomon A, Fourquet A, Magdelenat H, Sastre-Garau X: **Low expression of bcl-2 in Brca1-associated breast cancers.** *Br J Cancer* 2000, **83**(10):1318-1322.
11. Manie E, Vincent-Salomon A, Lehmann-Che J, Pierron G, Turpin E, Warcoin M, Gruel N, Lebigot I, Sastre-Garau X, Lidereau R *et al*: **High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors.** *Cancer Res* 2009, **69**(2):663-671.
12. Turner NC, Reis-Filho JS: **Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype.** *Oncogene* 2006, **25**(43):5846-5853.
13. Bane AL, Pinnaduwege D, Colby S, Reedijk M, Egan SE, Bull SB, O'Malley FP, Andrulis IL: **Expression profiling of familial breast cancers demonstrates higher expression of FGFR2 in BRCA2-associated tumors.** *Breast Cancer Res Treat* 2009, **117**(1):183-191.
14. Banneau G, Guedj M, MacGrogan G, de Mascarel I, Velasco V, Schiappa R, Bonadona V, David A, Dugast C, Gilbert-Dussardier B *et al*: **Molecular apocrine differentiation is a common feature of breast cancer in patients with germline PTEN mutations.** *Breast Cancer Res* 2010, **12**(4):R63.
15. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, Macgrogan G, Bergh J, Cameron D, Goldstein D *et al*: **Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis.** *Oncogene* 2005, **24**(29):4660-4671.
16. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Consolino E, Brugieres L *et al*: **Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers.** *J Clin Oncol* 2015, **33**(21):2345-2352.

17. Rath MG, Masciari S, Gelman R, Miron A, Miron P, Foley K, Richardson AL, Krop IE, Verselis SJ, Dillon DA *et al*: **Prevalence of germline TP53 mutations in HER2+ breast cancer patients.** *Breast Cancer Res Treat* 2013, **139**(1):193-198.
18. Hoang LN, Gilks BC: **Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: Moving Beyond BRCA1 and BRCA2.** *Adv Anat Pathol* 2017, **25**(2):85-95.
19. Corso G, Pravettoni G, Galimberti V, Veronesi P: **Clinical implication of E-cadherin deficiency in lobular breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2018, **173**(3):751-752.
20. Corso G, Intra M, Trentin C, Veronesi P, Galimberti V: **CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer.** *Fam Cancer* 2016, **15**(2):215-219.
21. Renault AL, Mebirouk N, Fuhrmann L, Bataillon G, Cavaciuti E, Le Gal D, Girard E, Popova T, La Rosa P, Beauvallet J *et al*: **Morphology and genomic hallmarks of breast tumours developed by ATM deleterious variant carriers.** *Breast Cancer Res* 2018, **20**(1):28.

Légendes

Figure 1 : Etiologie des cancers du sein. Adaptée de Melchior et Benitez (Hum Genet 2013)

- a. Répartition cancers sporadiques et cancers héréditaires
- b. Gènes actuellement identifiés comme responsables des différents types de cancers héréditaires

Figure 2

Exemple d'un carcinome infiltrant triple-négatif et basal-like survenant dans un contexte de mutation héréditaire de *BRCA1*

- a : aspect macroscopique de la tumeur aux contours bien limités.
- b : aspect histologique des contours bien limités de la tumeur (HES Gx5).
- c : stroma tumoral riche en lymphocytes (HES Gx40).
- d, e f : Phénotype triple négatif. Analyse immuno- histochimique des récepteurs aux oestrogènes (d) ; des récepteurs à la progestérone (e) ; de HER2 (f)
- g, h, i : phénotype basal-like : expression immunohistochimique de la kératine 14 (g); expression immunohistochimique de l'EGFR (h) ; expression immunohistochimique des kératines 8/18 (i).

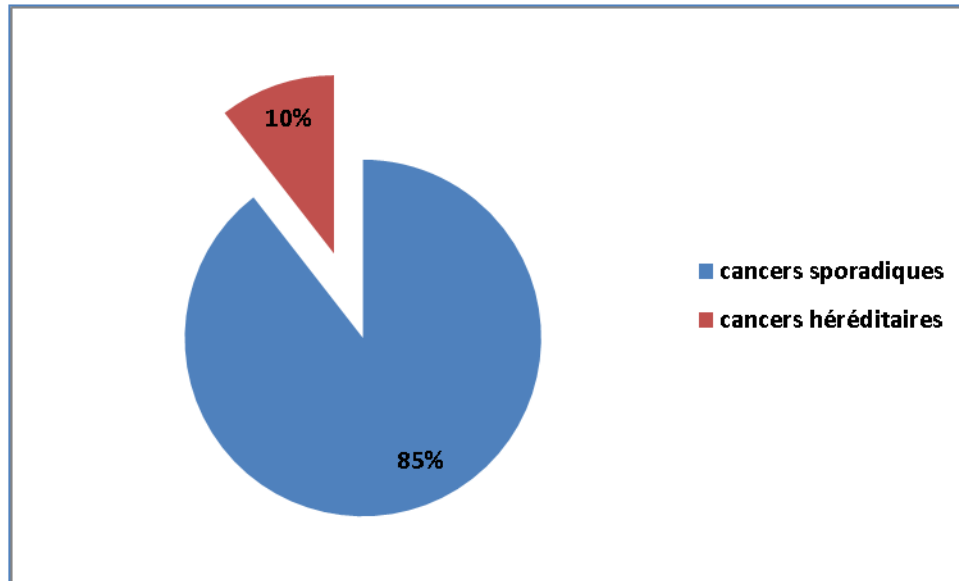
Figure 3 :

Exemple d'un carcinome infiltrant de type lobulaire

- a. HES montrant une prolifération de cellules carcinomateuses infiltrantes à cellules indépendantes d'un carcinome lobulaire (Gx40).
- b. Immunohistochimie à l'aide de l'anticorps anti –E-cadhérine (clone HECD1, Zymed Laboratories Inc., 1/50) ; Les cellules carcinomateuses lobulaires sont E-cadhérine négatives en présence d'un témoin interne positif (glande normale résiduelle).

Figure 1

a



b

