



Analyse de l'expression de l'oncogène HER2 dans les cancers du sein

J.-P. Rey, S. Fournier, C. Duc, C. Girardet, ICHV, Sion; M. Stalder, CONSILIA, Sion

Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme avant 65 ans dans les pays occidentaux. La fréquence des cancers du sein est en constante augmentation depuis 20 ans (progression de 2.4 % par an). Ce cancer atteint jusqu'à 1 femme sur 11 avant l'âge de 75 ans.

Dans les cancers du sein, la taille de la tumeur, l'analyse des ganglions loco-régionaux et le grade histologique déterminent le pronostic et le risque de récurrence et orientent le traitement. L'analyse des récepteurs oestrogéniques et progestatifs par immunomarquage sur les coupes histologiques est cruciale aussi pour la prise en charge thérapeutique.

Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du cancer du sein a permis de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles. L'une de ces cibles est l'oncoprotéine HER2. Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des facteurs de croissance épidermique de type tyrosine kinase. Le gène qui code pour cette protéine est amplifié dans 20 à 30 % des cancers du sein. Cette amplification qui conduit à une surexpression de la protéine HER2 est associée à un pronostic clinique défavorable pour la patiente [1].

Depuis quelques années, les femmes avec un cancer métastatique montrant une amplification du gène HER2 peuvent bénéficier d'un traitement qui associe une nouvelle molécule, le trastuzumab (Herceptin, Roche) à une chimiothérapie classique. Cette association trastuzumab-chimiothérapie permet d'améliorer la survie globale chez ces femmes. Des études récentes viennent de démontrer la valeur de cette molécule dans les traitements adjuvants après cancer du sein localisé, avec une diminution significative du risque de récurrence en association avec la chimiothérapie adjuvante [2].

L'Herceptin est un anticorps monoclonal, murin, humanisé, dirigé contre le domaine extracellulaire de la protéine HER2. Cet anticorps est donc conçu pour cibler et bloquer le fonctionnement de la protéine HER2.

Mise en évidence du HER2

Le statut HER2 des tumeurs mammaires est maintenant un test de routine demandé aux pathologistes de l'ICHV.

Les méthodes de détermination du statut HER2 sont l'immunohistochimie (IHC) et la méthode de fluorescence in situ (FISH).

Nous utilisons un algorithme appliqué dans la plupart des pays européens pour le statut HER2, avec en premier lieu l'analyse en immunohistochimie et, dans un deuxième temps, si nécessaire, l'analyse par FISH.

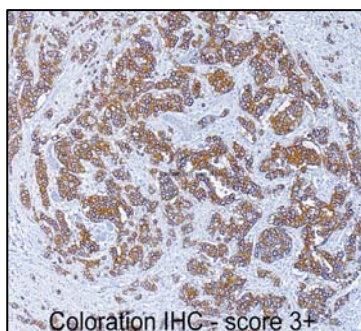


Figure 1: HER2 en immunohistochimie

a) Immunohistochimie :

Nous effectuons la recherche de la surexpression du gène HER2 par immunohistochimie avec mise en évidence de la protéine à l'aide d'un anticorps spécifique anti-HER2 (Herceptest, Dako, approuvé FDA). Par rapport au test FISH, le test IHC présente les avantages suivants : facilité, rapidité d'emploi, coût avantageux.

Le test IHC détecte directement la surexpression de la protéine HER2. Les résultats obtenus sont classés comme négatifs (score 0 et 1+), faiblement positifs (score 2+) et fortement positifs (score 3+) [Figure 1]. L'intensité 3+ est considérée comme positive. Les tests 2+ doivent être analysés par FISH (20 % des spécimens ayant un score 2+ montrent une réelle amplification par FISH).

b) FISH (Fluorescent In Situ Hybridation):

Le principe du test FISH (Abbott, Vysis) est celui d'une hybridation de l'ADN du patient avec une sonde ADN fluorescente reconnaissant le gène HER2 et une deuxième sonde ADN reconnaissant le centromère du chromosome 17 (le gène HER2 est situé sur le chromosome 17q21-q22). L'énumération des signaux émis par les 2 sondes (HER2 et centromère 17) s'effectue en examinant les noyaux de la tumeur au microscope et permet d'obtenir un ratio du nombre de copies du gène HER2 par rapport à celui du chromosome 17. Un ratio supérieur à 2 est considéré comme positif [Figure 2].

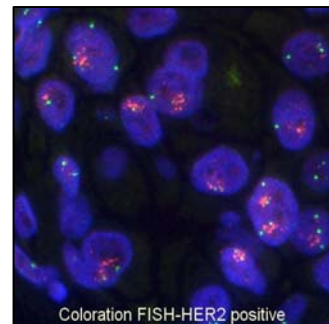


Figure 2: L'expression de HER2 en FISH

Conclusion

L'analyse du statut HER2 est devenue un test incontournable dans la prise en charge et le traitement des tumeurs du sein.

Références

- [1] Burstein HJ, The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers, *New Engl J Med* 2005; 353: 1652-1654.
- [2] Hortobagyi GN, Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer, *New Engl J Med* 2005; 353: 1734-1736.

Personnes de contacts

Dr Jean-Philippe Rey Biologiste, responsable du laboratoire de biologie moléculaire	Tél. 027 603 4764
Mme Sabine Fournier Laborantine responsable du laboratoire d'immunohistochimie	Tél. 027 603 4763
Dr Christophe Duc Médecin-Adjoint, histocytopathologie	Tél. 027 603 4753
Dr Christophe Girardet Médecin-Chef, histocytopathologie	Tél. 027 603 4750
Dr Michèle Stalder Médecin-Chef, hématologie	Tél. 027 603 4810