

# EVALUATION QUANTITATIVE DE LA DISTRIBUTION SPATIALE HÉTÉROGÈNE DU KI-67 ET DE LA CYCLINE D1 DANS LE CARCINOME MAMMAIRE ER+ : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE.

MOHAMMEDI L., DJILALI-DOULA F., MESLI F., SENHADJIR.

Laboratoire de Biopathologie Cellulaire et Moléculaire, Département de biologie, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université Oran 1 Ahmed Ben Bella, BP 1524 El M'Naouer, Oran 31000, Algérie.

## INTRODUCTION

Les résultats des études cliniques dans le cas des carcinomes mammaires restent controversées. Ceci peut être expliqué en partie, par l'hétérogénéité intratumorale installée au cours de la cancérisation. Cette hétérogénéité intrinsèque à la tumeur est due le plus souvent à des cellules souches cancéreuses présentant des comportements phénotypiques différents et par conséquent une réponse différente aux interventions systémiques<sup>1</sup>.

## BUT

Le présent travail consiste à démontrer l'existence de l'hétérogénéité intratumorale à l'aide des outils stéréologiques chez des patientes atteintes d'un carcinome canalaire infiltrant mammaire. Deux marqueurs ont été choisis : Ki-67 pour sa valeur pronostique individuelle et Cycline D1 pour ses propriétés oncogéniques<sup>2</sup> dans le cancer du sein notamment ER+.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Matériel biologique

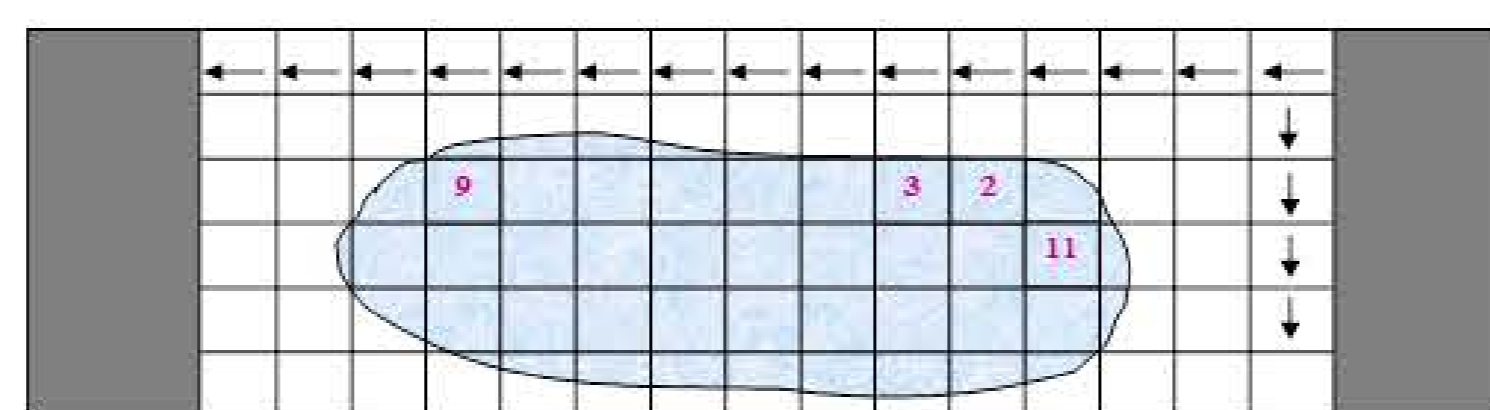
- 51 patientes atteintes d'un carcinome canalaire infiltrant,
- Grade SBR III,
- Tumeurs ER+ 20-40mm.

### Immunomarquage

2 lames par bloc ont été montées, une pour le marquage au ki-67 (Mib-1, anticorps monoclonal de souris) et l'autre pour le marquage à la cycline D1 (anticorps monoclonal de souris Anti-Human Cyclin D1, clone DCS-6). La détection du marquage a été réalisée par la technique d'immunopéroxydase indirecte

### Méthode d'échantillonnage

Une méthode d'échantillonnage aléatoire a été effectuée en balayant la lame de droite à gauche et de haut en bas, subdivisant les lames en plusieurs champs microscopiques<sup>3</sup>.



### Masque de mesure

Seuls les noyaux touchant les 2 bords droits et inférieurs du cadre sont pris en compte pour le comptage.



### Acquisition d'images

Le microscope optique utilisé est équipé d'une caméra (OPTIKA Vision Lite 1.04 OPTIKAM B5) connectée à un micro-ordinateur. Chaque image acquise représente un champ microscopique.

### Paramètres recherchés

Les paramètres étudiés sont l'index de marquage (IM) et le coefficient de variation (CV) de l'expression des marqueurs Ki-67 et Cycline D1.

$$IM (\%) = (nM_i / nT_i) \times 100$$

i : champs, nM : nombre de cellules marquées, nT : nombre totales des cellules.

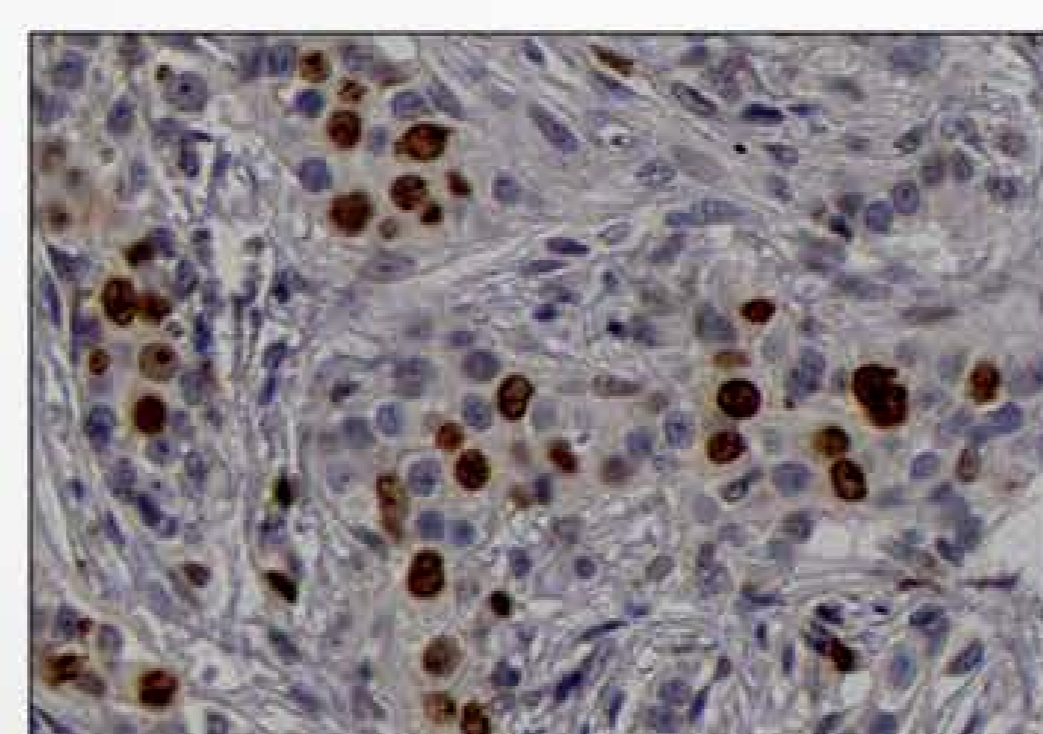
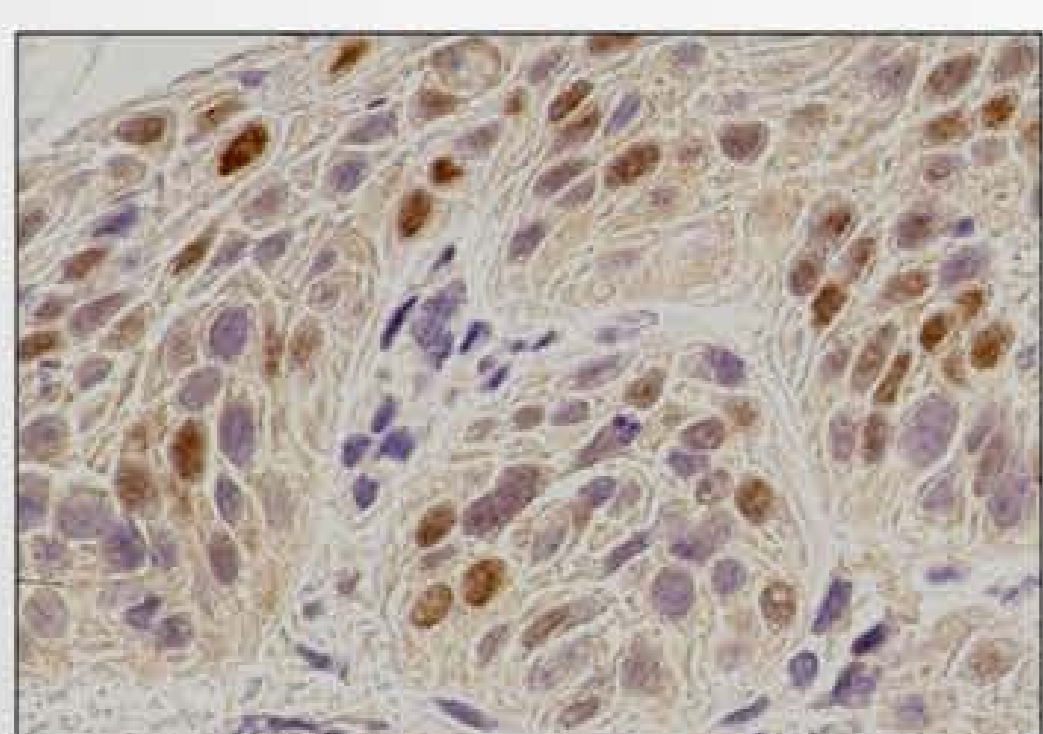
$$CV = \delta / \mu$$

(δ : Ecart type ; μ : Moyenne)

## RÉSULTATS

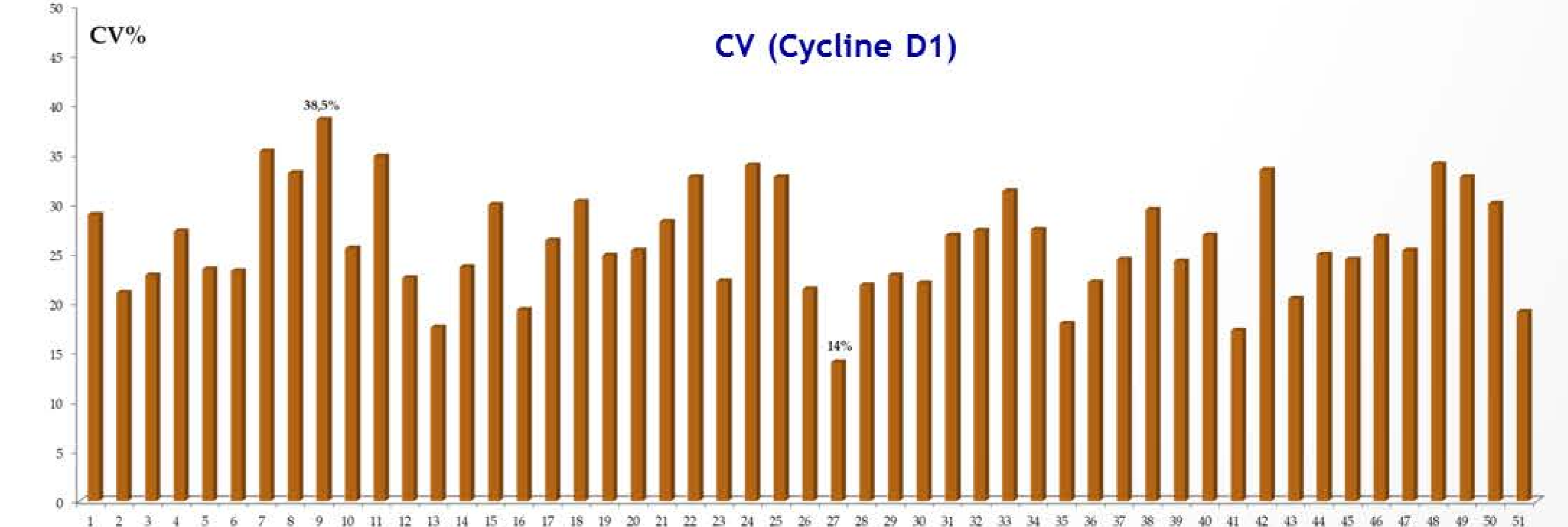
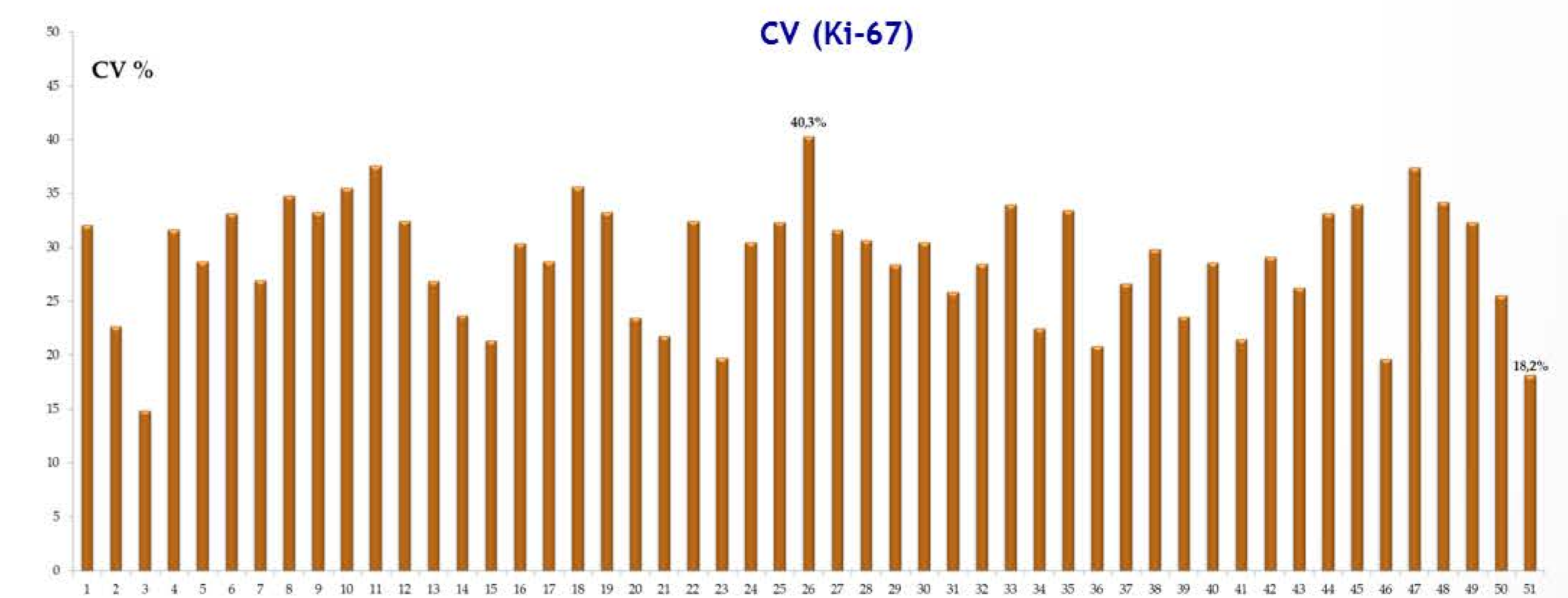
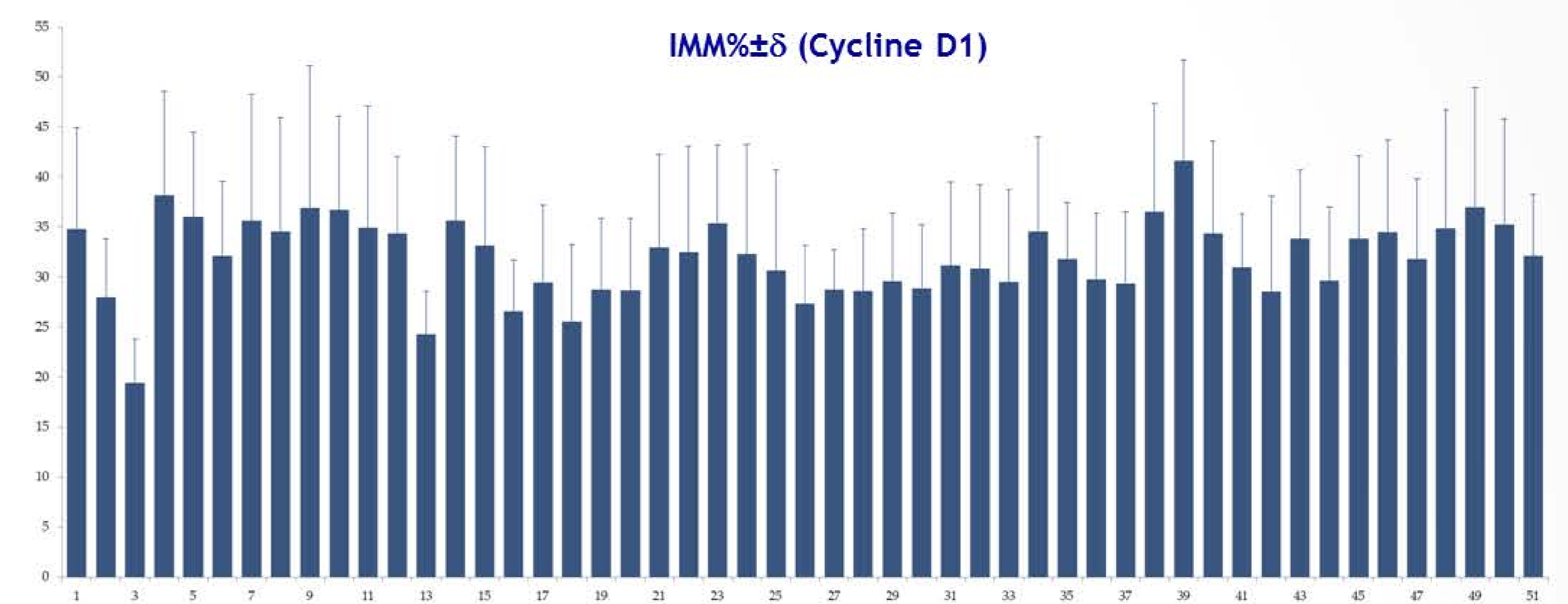
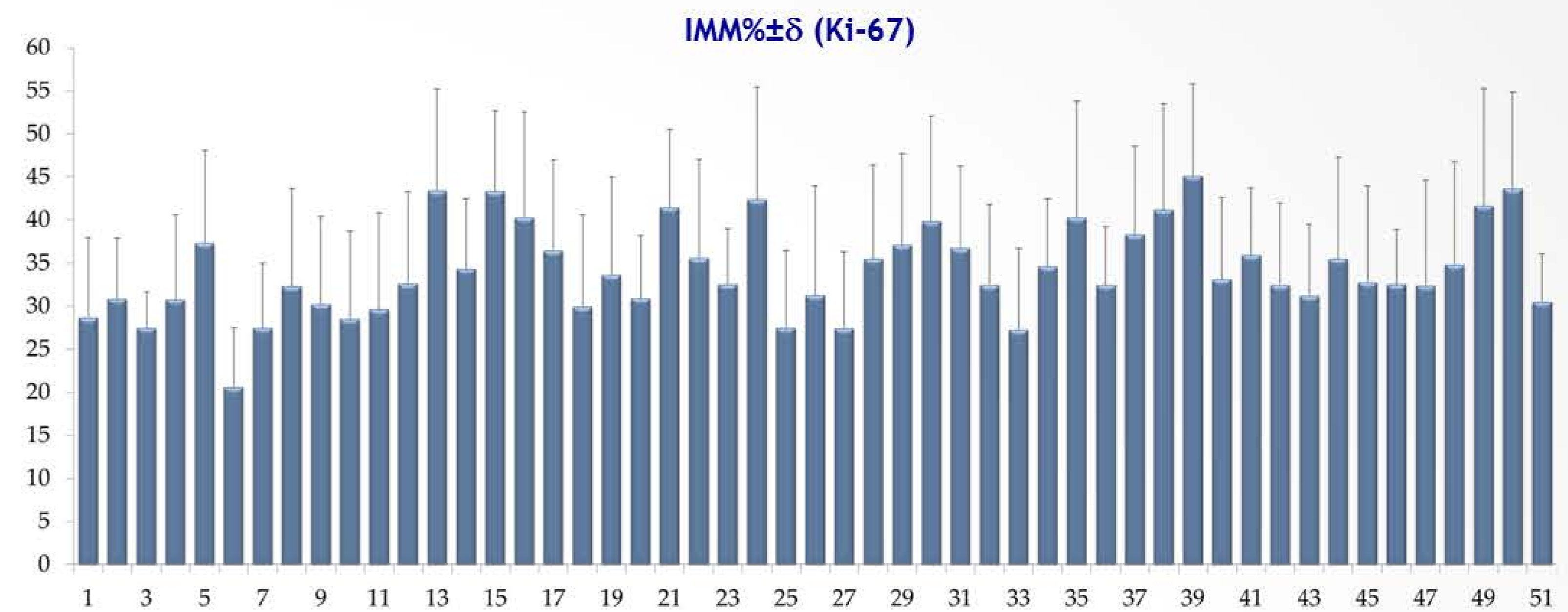
Champs microscopiques analysés par lame : entre 8 et 13.  
537 champs sauvegardés et 52700 cellules comptées.

Les lames marquées au Ki-67 et à la Cycline D1 présentent des noyaux colorés et expriment une activité nucléaire variable d'un champ à l'autre.



Marquage nucléaire associé à une coloration à l'hématoxyline de Mayer's (Gx40).

A : marquage au Ki-67 ; B : marquage à la Cycline D1.



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La présente étude a permis de mettre en évidence la présence d'une hétérogénéité intrinsèque à la tumeur qui constitue un des principaux facteurs de la mauvaise réponse des femmes atteintes de cancer du sein à une thérapie. Dans le but de clarifier ce problème de l'hétérogénéité intratumorale, nous avons entrepris ce travail lequel, dans son ensemble, constitue essentiellement une approche méthodologique permettant de façon plus aisée l'étude de la répartition des différentes sous-populations discriminées selon leur mode d'expression moléculaire. Dans la perspective d'une meilleure prise en charge, l'hétérogénéité intratumorale devrait être couramment définissable et quantifiable à l'avenir afin de guider le traitement des patientes et l'orienter vers des approches thérapeutiques spécifiques pour un patient donné. Ce domaine attend des progrès à venir et les méthodes doivent s'orienter vers une compréhension et une détermination plus précise de ce problème d'hétérogénéité tumorale.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Schackleton M., Quintana E., Fearon ER., Morrison SJ. (2009) Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. Cell 132,832-9.
- Elsheikh S., Andrew R., Mohammed A. et al. (2008) CCND1 amplification and cyclin D1 expression in breast cancer and their relation with proteomic subgroups and patient outcome Breast Cancer Res. Treat. 109:325-335.
- Oguz E.O., Konkur E.S. et Sari M. (2007) SHTEREO I simple Windows based software for stereology. Volume and number estimations. Image Analysis and Stereology, 26:45-50.