

**ANNEE 2017**

N°

**LE CARCINOME PAPILLAIRE SOLIDE A POLARITE INVERSEE DU SEIN :  
UNE TUMEUR EXCEPTIONNELLE PRESENTANT DES CARACTERISTIQUES  
MORPHOLOGIQUES, IMMUNOPHENOTYPIQUES ET MOLECULAIRES  
DIFFERENTES DES AUTRES LESIONS PAPILLAIRES MAMMAIRES.**

**THESE**

présentée

à l'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine  
et soutenue publiquement le 8 septembre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Nadjla ALSADOUN

Née le 18 décembre 1987

A Lyon



## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

**ANNEE 2017**

N°

**LE CARCINOME PAPILLAIRE SOLIDE A POLARITE INVERSEE DU SEIN :  
UNE TUMEUR EXCEPTIONNELLE PRESENTANT DES CARACTERISTIQUES  
MORPHOLOGIQUES, IMMUNOPHENOTYPIQUES ET MOLECULAIRES  
DIFFERENTES DES AUTRES LESIONS PAPILLAIRES MAMMAIRES.**

**THESE**

présentée

à l'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine  
et soutenue publiquement le 8 septembre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Nadjla ALSADOUN

Née le 18 décembre 1987

A Lyon

Année Universitaire 2017-2018  
au 1<sup>er</sup> **Septembre 2017**

**Doyen :**  
Assesseurs :

**M. Frédéric HUET**  
M. Marc MAYNADIE  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			<b>Discipline</b>
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophtalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN</b>	Oncogénétique
(En attente de validation d'affectation)			
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophtalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2018)			
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie

M.	Denis	<b>KRAUSÉ</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-François	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIE</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
(En attente de validation d'affectation)			
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	<b>BRENOT</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Philippe	<b>CAMUS</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Pharmacologie fondamentale
M.	Maurice	<b>GIROUD</b> (Surnombre jusqu'au 21/08/2018)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Cardiologie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

**PROFESSEURS EMERITES**

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean	<b>FAIVRE</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	<b>POTHIER</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jean-Noël	<b>BEIS</b>	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Gilles	<b>MOREL</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Jean-Pierre	<b>CHARPY</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

### **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVRARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

### **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
Mme	Virginie	<b>ROUXEL</b>	Anglais (Pharmacie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	Toxicologie
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie



L'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

---

### **COMPOSITION DU JURY**

Président : Monsieur le Professeur Laurent MARTIN

Membres : Monsieur le Professeur Pierre FUMOLEAU

Monsieur le Professeur Charles COUTANT

Monsieur le Professeur Sylvain LADOIRE

Monsieur le Docteur Laurent ARNOULD

Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN

## **REMERCIEMENTS**

**A notre président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Laurent MARTIN**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury. Nous vous remercions pour votre soutien, votre disponibilité et vos conseils pour l'exercice de notre métier.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre gratitude.

**Aux membres du jury :**

**Monsieur le Professeur Pierre FUMOLEAU**

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury. Nous vous remercions de l'intérêt porté à ce travail ainsi qu'à la grande expérience en oncologie dont vous nous faites profiter.

Recevez l'expression de notre gratitude et de notre respect.

**Monsieur le Professeur Charles COUTANT**

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury. Nous vous remercions pour votre considération et pour votre implication constante et dynamique dans la formation des internes toutes spécialités confondues.

Recevez l'expression de notre gratitude et de notre respect.

**Monsieur le Professeur Sylvain LADOIRE**

Vous nous faites l'honneur de compter parmi les membres du jury. Nous vous remercions de l'intérêt porté à ce travail et de l'expérience en cancérologie dont vous nous faites profiter.

Recevez l'expression de notre gratitude et de notre respect.

**Monsieur le Docteur Laurent ARNOULD, directeur de thèse**

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail. Vous avez su le diriger et l'encadrer avec dynamisme, enthousiasme et disponibilité. Nous vous en sommes extrêmement reconnaissants.

L'année passée dans votre service a constitué une étape essentielle au cours de mon internat. Bénéficier de votre enseignement et de vos conseils a été une vraie chance et travailler à vos côtés, un réel plaisir.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon plus grand respect.

**Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN**

Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse ainsi qu'à votre précieuse collaboration ayant permis la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

Recevez l'expression de notre gratitude et de notre respect.

**Mes remerciements vont également :**

**A tous les médecins du service d'anatomie pathologique du CHU de Dijon** qui ont contribué à ma formation, pour la qualité de leur enseignement et pour leur sympathie, en particulier Mathilde et Marie-Hélène. Merci à Damien, Emilie et Haingo. Merci également à Tibor et Tony.

**Aux médecins du département de pathologie du Centre Georges-François Leclerc :** Laurent Arnould, Céline, Françoise et Mme Collin. Vous m'avez fait passer une année passionnante et très enrichissante. Votre accueil chaleureux, votre disponibilité et la qualité de votre enseignement m'ont marquée et je vous en suis sincèrement très reconnaissante.

**A toute l'équipe de biologie moléculaire du Centre Georges-François Leclerc,** en particulier Romain, Sandy et Caroline pour votre implication dans ce travail, votre gentillesse et votre disponibilité.

**Aux médecins du service de pathologie du CHU de Martinique :** Professeur Vincent Molinié, Aude et Leïla. L'année passée dans ce service reste inoubliable. Vous m'avez permis d'approcher cette discipline sous un regard neuf, avec passion, énergie et efficacité. Votre sympathie et votre bonne humeur m'ont vraiment enchantée.

**A tous les techniciens et secrétaires des services d'anatomo-pathologie du CHU de Dijon, du CHU de Martinique et du CGFL.** Merci pour votre accueil et votre gentillesse. Un petit clin d'œil à Cindy et ses acolytes pour tous ces bons moments partagés au travail comme en dehors. Merci à toute l'équipe du CGFL qui m'a accompagné dans cette dernière année d'internat, merci Cécile pour ta bonne humeur et tes attentions !

**A toute l'équipe du service d'hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalier de Mâcon,** merci à Marie pour ta pédagogie et ta gentillesse.

**A toute l'équipe du service de Médecine Légale du CHU de Dijon** pour ces six mois extraordinaires ! A Séverine, partager ton bureau et travailler à tes côtés a été un réel plaisir ! A Bruno, une de mes plus belles rencontres professionnelles. A nos incroyables semaines d'astreintes et nos Friday afternoon, of course ! Merci pour tout ce que tu m'as appris, ta présence et ta confiance.

**A tous mes co-internes** pour toutes ces heures passées ensemble au travail et à toutes nos péripéties de macroscopistes par excellence. Merci pour ces soirées dans Dijon toujours sympas et pour nos incroyables virées dans le grand Est aux cours de DES, souvent bien arrosés... de bonne humeur!

**A tous les médecins** que j'ai pu côtoyer au cours de ces études et qui ont partagé avec moi leurs connaissances.

### **Aux copains de Dijon :**

**A Suze et Maud « PARCE QUE J'AIME ».** A notre rencontre et à cette coloc à Saint Fiacre qui nous a unies à jamais pour le meilleur et pour... le meilleur ! Les années d'internat à vos côtés ont juste été MAGIQUES remplies de bonheur et de folie ! Tous ces fous rires, ces confidences, ces soirées complètement improbables, ces festins à base de foie gras et de houmous ! Merci à vous deux d'avoir toujours été là et de m'avoir soutenue tout le long, chacune à sa manière, en particulier dans cette dernière année.

**A Ophilou, Amande, Jaudon, Jess, Siavoshe et Chapelle,** des vrais coups de cœur amicaux. Ce grain de folie que vous avez tous (ou ce grain tout court en fait) m'a rapidement conquis. Je sais qu'il y a eu des vertèbres en moins dans des piscines sans eau, qu'il y a probablement eu trop de brillât savarin à la truffe, trop de soirées, trop de Céline Dion, trop de représentations de Moskaw, peut-être trop de chouffe, et tout récemment encore, trop d'huîtres (bbhhwweoouu), mais qu'importe, je ne regrette rien et j'en redemande !

**A Cricri,** mon co-interne anaproust de toujours. Merci de m'avoir attendue pour démarrer cet internat d'anapath ! Nos petits afterworks, nos apéros molki et nos parties de ping-pongs (où je t'éclatais tout le temps^^) me manquent !

**A Gilou,** à ce dernier semestre avec toi, complètement...atypique ! Tu as réussi à me faire rire de tout et de rien... (ou pas) et ne serait-ce que pour ça, merci ! Band the knee maintenant !

**A mes colocataires de Saint Fiacre Aylin et Sven,** et aux anciens, **Aylin** merci pour ton enthousiasme et ton énergie débordante !

### **Aux copains de l'externat à Lyon :**

**A Florine, Kant et Thomonch.** Votre amitié m'est chère. Merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue. Florine, reviens vite car tu manques sérieusement par ici ! Kant, j'attends toujours qu'on parte sur l'Etna ou sur un autre volcan ! Et Thomonch, merci pour ces innombrables fous rires tout au long de nos études (olala surtout les conf) et au cours de nos voyages complètement barrés ! **A Alix et Nico** (Pr Bremond pardon) pour avoir véhiculé tant de bonne humeur dans nos vies d'étudiants !

**A Margaux**, mon petit faisceau bien sûr ! Nos internats respectifs nous ont éloignées, mais je garde précieusement en tête tous nos moments passés ensemble ! Merci les TP de bactério et d'histo quand même... TMTC ! Et surtout merci pour tous ces moments de joie, de légèreté et de folies qui me rendent tellement nostalgique !

**A Fanny** ma poule, pour ta détermination et ton énergie qui sont exemplaires ! Merci Laënnec de nous avoir réunies ! Fanio, sache que tes conseils m'ont toujours accompagnée dans les moments clés : « Allé, donne tout ce que t'as pas ma poule » ... et vivement qu'on reparte à Roma j'te le dis !

**A Syrine**, pour ton audace, ta folie et ton soutien absolu ! Et comment ne pas te remercier pour tous ces voyages que l'on a partagés, qui nous ont permis d'échapper à notre quotidien d'interne et de découvrir ensemble des endroits magnifiques sur Terre ! J'espère que nous en sommes qu'au début du livre des voyages et que pleins d'aventures nous attendent encore !

#### **Aux copains présents avant le début de l'aventure Médecine :**

**A Kika et Hélène** pour ce trio que nous avons formé dès le plus jeune âge (OMG ça remonte !) Merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années et ce, depuis les tout débuts !

**A Guigui**, pour ton courage et ta force !

**A Fabio**, pour ta présence et ta bonne humeur ricchi !

#### **Aux copains de la Martinique :**

**A Emilie, Audrey, et Marine N**, à notre amitié et à cette belle équipe que nous avons formée, à nos soirées salsa de folie sur toute l'île ! Vous me manquez beaucoup.

**A Max, Marine T, et Jordane**, mes colocs de l'impasse Saint James avec qui l'année fut vraiment chouette.

**A Amr et Guillaume**. Pour votre bonne humeur et votre sympathie que j'ai connues trop tard ! A très vite j'espère.

**A Emma et Polo**, en souvenir de nos excursions et de notre magnifique croisière à Sainte Lucie !

**A Christelle et Nizar**, des collègues en or !

**Madinina, ou ka mantjé mwen.**

**A ma famille :**

**A mes parents,** pour tout.

Pour votre soutien et votre amour. Pour ces choix que vous avez faits et ce courage dont vous avez fait preuve au cours de votre vie. C'est tout ça qui m'a permis d'arriver jusque-là et je vous en suis plus que reconnaissante. Je vous aime.

**A mes deux chères sœurs,** pour votre présence et votre soutien inconditionnel. A nos embrouilles et à nos fous rires ! J'ai de la chance de vous avoir.

**A Ryme, Jihanne et Elias,** mes petits amours de neveux et nièces.

**A mes tantes adorées et au reste de ma famille.**



## SERMENT D'HIPPOCRATE

*« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».*

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	17
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	18
<b>ARTICLE</b> .....	25
<b>ABSTRACT</b> .....	27
<b>INTRODUCTION</b> .....	28
<b>MATERIEL AND METHODS</b> .....	29
Cases .....	29
Morphology and immunochemistry.....	30
Statistical analysis .....	31
<b>RESULTS</b> .....	32
Clinicopathologic features .....	32
Immunohistochemical features .....	33
Molecular analysis .....	34
<b>DISCUSSION</b> .....	35
<b>CONCLUSION</b> .....	39
<b>CONCLUSIONS SIGNEES</b> .....	40
<b>REFERENCES</b> .....	43
<b>ANNEXES</b> .....	62
Annexe 1 .....	62
Annexe 2.....	63
Annexe 3.....	63

# TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

## TABLEAUX ET FIGURES DE L'INTRODUCTION GENERALE

<b>Tableau A</b> : Classification des lésions papillaires du sein.....	20
<b>Figure A</b> : Carcinome papillaire de la thyroïde dans sa variante à cellules hautes.....	21
<b>Tableau B</b> : Liste des études sur les CPSPI.....	22
<b>Figures B-C-D</b> : Papillome avec hyperplasie canalaire simple ; Carcinome papillaire enclos et Carcinome micropapillaire infiltrant. ....	23

## TABLEAUX ET FIGURES DE L'ARTICLE

<b>TABLES</b> .....	49
<b>Table 1</b> : Details of antibodies used in current study .....	49
<b>Table 2</b> : Clinicopathologic features of SPCR in study .....	50
<b>Table 3</b> : Immunohistochemical features of SPCR, EPC, IMPC and IDPUDH. ....	51
<b>Table 4</b> : Main histological and immunohistochemical findings of SPCR, IMPC, EPC and IDPUDH in current study.....	52
<b>Table 5</b> : Gene variations for all cases of papillary and micropapillary breast lesions in current study.....	53
<b>FIGURES</b> .....	54
<b>Figure 1</b> : Low power view of SPCR.....	54
<b>Figure 2</b> : Low power view of various patterns in SPCR.....	55
<b>Figure 3</b> : Cytological features of tumor cells in SPCR .....	56
<b>Figure 4</b> : Nuclear reverse polarity in SPCR .....	57
<b>Figure 5</b> : Eosinophilic secretions in SPCR.....	58
<b>Figure 6</b> : Immunohistochemical findings in SPCR .....	59
<b>Figure 7</b> : Immunostaining with IDH1/2 mutant antibody (MsMab-1) in SPCR.....	60
<b>Figure 8</b> : Heatmap of all cases in current study.....	61

## LISTE DES ABREVIATIONS

AR: Androgen Receptor

CK5/6: Cytokeratin 5/6

CK7: Cytokeratin 7

DNA: Desoxyribonucleic acid

EPC: Encapsulated Papillary Carcinoma

ER: Estrogen Receptor

FFPE: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded

GCDFP-15: Gross cystic disease fluid protein-15

HR: Hormonal Receptor

HES: Hematoxylin Eosin Saffron

IDPUDH: IntraDuctal Papilloma with Usual Ductal Hyperplasia

IDH: Isocitrate deshydrogenase

IHC: Immunohistochemistry

IMPC: Invasive MicroPapillary Carcinoma

NGS: Next Generation Sequencing

SPCRP: Solid Papillary Carcinoma with Reverse Polarity

PI3K: Phosphatidyl inositol 3-kinase

PR: Progesterone Receptor

PRUNE2: Prune homolog 2

RNA: Ribonucleic acid

rRNA: Ribosomal ribonucleic acid

TTF1: Thyroid Transcription factor-1

## **INTRODUCTION GENERALE**

Les lésions papillaires du sein, bénignes et malignes, représentent environ 5% des lésions rencontrées en pathologie mammaire (1). Morphologiquement, ce sont des lésions caractérisées par une prolifération d'architecture dite papillaire. Celle-ci est définie par la présence de papilles, c'est-à-dire de projections « en doigt de gant », centrées par un axe fibreux ou fibro-vasculaire et tapissées par un épithélium. Lorsque cet axe fibro-vasculaire est absent, on parle de micropapilles. Ces caractéristiques peuvent être assez aisément reconnues par le pathologiste.

Toutefois, des difficultés accompagnent souvent le diagnostic de ces lésions papillaires du sein, et font parfois de ce groupe lésionnel, un enjeu diagnostique pour le pathologiste. En effet, ces lésions papillaires représentent un ensemble assez hétérogène constitué d'entités morphologiquement proches, dont la prise en charge et le pronostic diffèrent. La dichotomie usuelle entre une lésion papillaire bénigne et maligne est parfois très peu évidente sur le simple aspect morphologique. La tâche peut s'avérer d'autant plus difficile lorsque ces lésions sont rencontrées sur prélèvements biopsiques. C'est ainsi que l'immunohistochimie, en combinaison à la présentation clinique et aux critères morphologiques, permet d'orienter vers un diagnostic et de l'affirmer.

Le diagnostic de certaines de ces lésions papillaires du sein est basé sur la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (4<sup>ème</sup> édition, 2012) (2). Néanmoins, cette classification ne tient pas toujours compte des lésions de rencontre exceptionnelle. Une récente publication (3) faisant le point sur l'ensemble des différentes lésions papillaires mammaires propose ainsi une classification détaillée et complète, figurant ci-dessous.

**Tableau A** : Classification des lésions papillaires du sein.

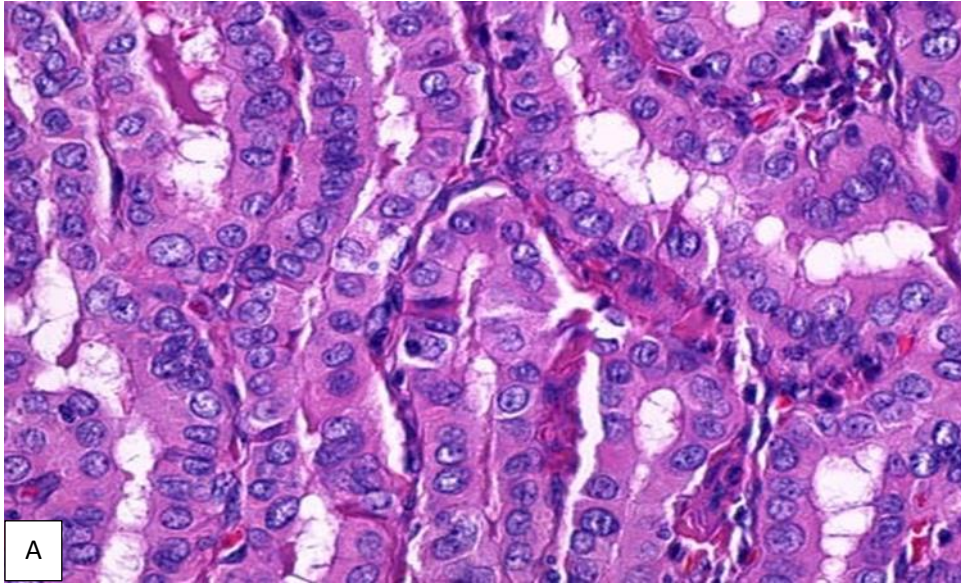
<b>Table 1: Classification of Papillary Lesions of the Breast</b>		
<b>Hyperplasia</b>	<b>Benign, Presumed Neoplastic</b>	<b>Neoplastic-Malignant</b>
Papillary pattern of epitheliosis or intraductal hyperplasia of usual type (papillary hyperplasia)	Nipple adenoma, florid papillomatosis of the nipple	Low-grade papillary DCIS NST
Juvenile papillomatosis	Large duct papilloma Peripheral duct papilloma	Low-grade, endocrine DCIS papillary type Encapsulated papillary carcinoma a, Classical type, b, Apocrine variant c, With coexisting invasive ductal carcinoma NST
Papillary apocrine metaplasia	Sclerosing papilloma/CSL	Solid papillary carcinoma a, In situ b, Expansile invasion c, With coexisting invasive ductal carcinoma NST
	The above lesions with superimposed, lowgrade, neoplastic “atypia”	Invasive papillary carcinoma
	Unusual entities: papillary adenomyoepithelioma, etc	<b>Breast tumor resembling tall cell variant of papillary carcinoma of the thyroid</b>

Abbreviations: CSL, complex sclerosing lesion; DCIS, ductal carcinoma in situ; NST, no special type.

Tableau tiré de l'article d'Agoumi et al. *Archive Pathology & Laboratory Medicine*, 2016 (3)

Parmi les lésions mentionnées ci-dessus, l'une d'entre elle a particulièrement attiré notre attention.

Il s'agit d'une tumeur papillaire initialement dénommée « breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma », décrite pour la première fois en 2003 par Eusebi et al. (4). Cette tumeur présente des caractéristiques morphologiques étrangement proches de ceux du carcinome papillaire de la thyroïde dans sa variante à cellules hautes (Figure A). La prolifération est en effet d'architecture papillaire, formée de papilles plus ou moins compactes et dessine parfois des follicules pouvant être centrés par des dépôts éosinophiles d'aspect « colloid-like ». Les cellules tumorales sont cubo-cylindriques et dotées d'un cytoplasme abondant, éosinophile renfermant des noyaux incisurés. Cette ressemblance avec le carcinome papillaire thyroïdien à cellules hautes a soulevé en premier lieu et à juste titre, l'hypothèse d'une métastase mammaire d'origine thyroïdienne. Pour autant, cette première série de cinq cas rapportés par Eusebi et al. n'a pas permis de conforter cette hypothèse puisqu'aucun des marqueurs thyroïdiens testés en immunohistochimie (Thyroglobuline et TTF1) n'était positif.



**Figure A** : Aspect d'un carcinome papillaire de la thyroïde dans sa variante à cellules hautes.  
Photographie tirée de l'article de LiVolsi, V.A. *Endocr Pathol* (2010) 21: 12 (5)

Les études qui ont suivi n'ont cessé de souligner l'absence de lien entre ce cancer thyroïdien et cette tumeur du sein (6-10). Il a d'ailleurs été proposé de renommer cette tumeur (9) par « tall cell variant of papillary breast carcinoma » pour plus de simplicité dans la nomenclature et afin d'éviter toute confusion. Ces études ont eu pour but d'explorer les caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques de ces tumeurs afin d'en faciliter leur reconnaissance.

Grâce à l'émergence de techniques d'analyse moléculaire performantes, une étude récente menée par Chiang et al. (11) portant sur une série de treize cas a montré la présence d'une mutation somatique du gène *IDH2* dans dix des treize tumeurs analysées, associée pour huit d'entre elles à une mutation du gène de la voie de signalisation *PI3K*. L'équipe de Chiang a choisi par ailleurs, de renommer cette tumeur « solid papillary carcinoma with reverse polarity » qu'il est possible de traduire en français par carcinome papillaire solide à polarité inversée (CPSPI).

A ce jour, une trentaine de tumeurs correspondant à cette entité a été rapportée (tableau B).



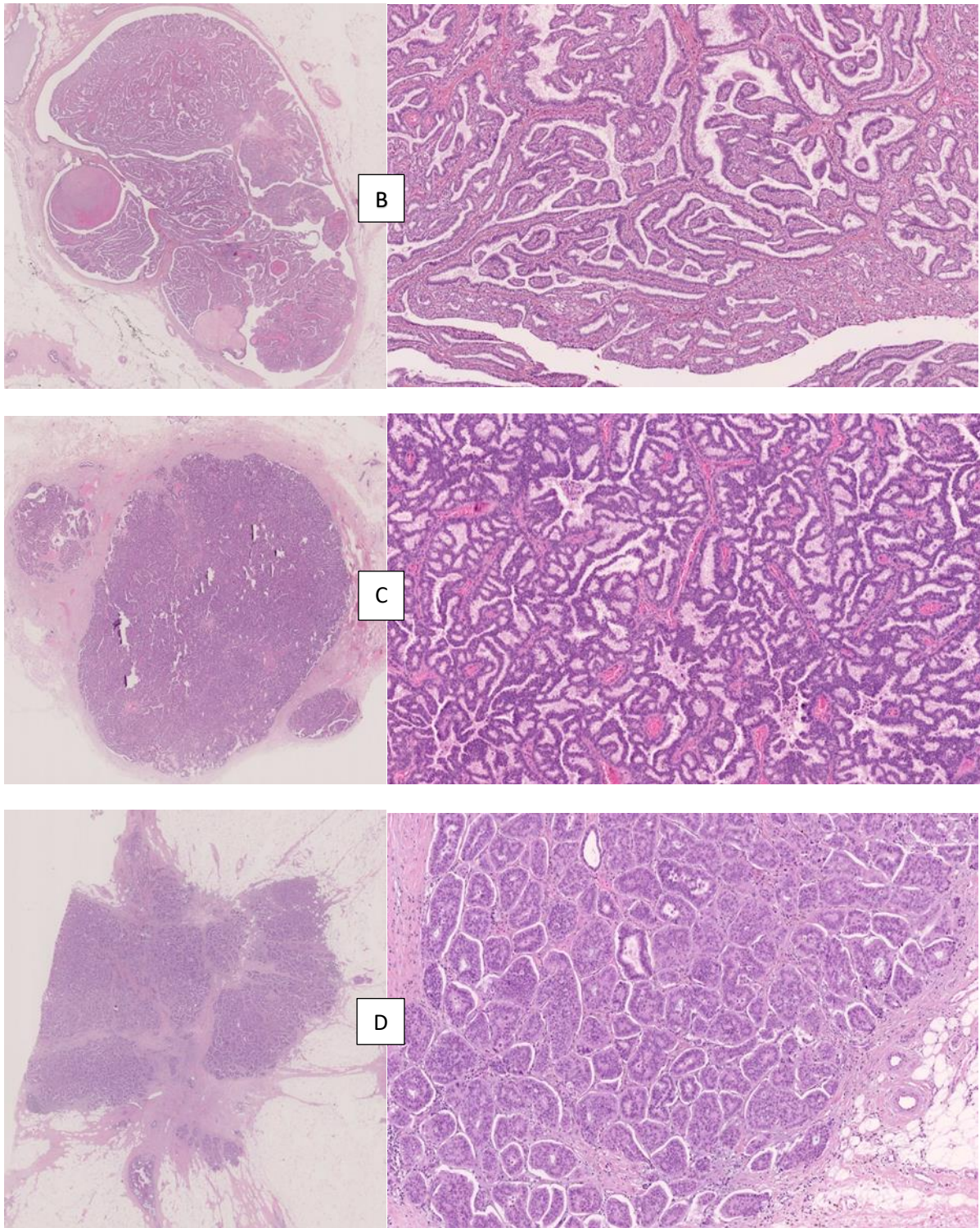
**Tableau B** : Liste des études sur les carcinomes papillaires solides à polarité inversée du sein rapportés dans la littérature.

Auteur, année, (référence)	Nombre de cas	Techniques	Particularité des résultats
Eusebi et al., 2003 (4)	5	Morphologie et IHC	Première étude descriptive morphologique et immunohistochimique Aucun lien avec la thyroïde
Cameselle-Teijeiro et al., 2006 (6)	1	Morphologie et IHC	N+ et métastase osseuse Association à du CIS avec comédonécrose
Tosi et al., 2007 (7)	4	Morphologie et IHC	1 cas N+
Chang et al., 2009 (8)	1	Morphologie et IHC	Cas additionnel
Masood et al., 2012 (9)	1	Morphologie et IHC et	Cas additionnel
Colella et al., 2015 (10)	1	Morphologie et IHC	Cas additionnel
Chiang et al., 2016 (11)	13	Morphologie, IHC, Moléculaire et étude fonctionnelle in vitro	Mutation du gène <i>IDH2</i> Autres mutations décrites : gènes <i>TET2</i> , <i>PI3K</i> Corrélation phénotypique-génotypique
Bhargava et al., 2017 (12)	3	Morphologie, IHC, Moléculaire (NGS)	Mutation gènes <i>ATM</i> (2/3), <i>IDH2</i> (2/3) et <i>PI3K</i> (1/3)
Foschini et al., 2017 (13)	13	Morphologie, IHC, evolution clinique	2 cas N+, 1 cas de récurrence locale Faible potentiel d'agressivité de ces tumeurs

Abréviations: CIS: Carcinome in situ, IHC: Immunohistochimie, NGS: Next Generation Sequencing, N : Node

Le comportement de ces tumeurs semble indolent d'après l'ensemble des cas rapportés puisqu'on ne dénombre que quatre cas d'évolution métastatique ganglionnaire (6,7,13) dont un associé à une atteinte métastatique osseuse (6).

L'objectif principal de notre étude a été de rapporter neuf nouveaux cas de cette entité rare et d'en étudier les caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires. L'objectif secondaire a été de comparer cette tumeur à d'autres tumeurs papillaires et micropapillaires du sein, bénignes ou malignes, morphologiquement proches telles que les papillomes avec hyperplasie canalaire simple (figure B), les carcinomes papillaires enclos (figure C) et les carcinomes micropapillaires infiltrants (figure D).



**Figures B-C-D :** Vues à faible et moyen grossissement des tumeurs du sein témoins étudiées, papillaires ou micropapillaires. B- Papillome avec hyperplasie canalaire simple ; C- Carcinome papillaire enclos, D- Carcinome micropapillaire infiltrant.

Ce travail est présenté sous la forme d'un article.

Un résumé de l'étude a été soumis et accepté sous la forme d'une communication orale au Carrefour de Pathologie 2017 à Paris (Annexe 1). Un résumé a également été soumis au congrès de l'USCAP 2018 à Vancouver (Annexe 2). Enfin, ce travail a été soumis dans la revue scientifique *Modern Pathology* (Annexe 3).

## REFERENCES INTRODUCTION GENERALE

1. Guinebretière J-M. Proliférations papillaires du sein- Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie. juin 2013;(57):39.
2. Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan P, Van de Vijver M. WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition - WHO - OMS.
3. Agoumi M, Giambattista J, Hayes MM. Practical Considerations in Breast Papillary Lesions: A Review of the Literature. *Arch Pathol Lab Med.* août 2016;140(8):770-90.
4. Eusebi V, Damiani S, Ellis IO, Azzopardi JG, Rosai J. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 5 cases. *Am J Surg Pathol.* August 2003;27(8):1114-8.
5. LiVolsi VA. Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): a review. *Endocr Pathol.* March 2010;21(1):12-5.
6. Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Barreiro-Morandeira F, Ruiz-Ponte C, Reyes-Santías R, Chavez E, et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a case report. *Int J Surg Pathol.* janv 2006;14(1):79-84.
7. Tosi AL, Ragazzi M, Asioli S, Del Vecchio M, Cavalieri M, Eusebi LHU, et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 4 cases with evidence of malignant potential. *Int J Surg Pathol.* janv 2007;15(1):14-9.
8. Chang SY, Fleiszer DM, Mesurolle B, El Khoury M, Omeroglu A. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Breast J.* oct 2009;15(5):531-5
9. Masood S, Davis C, Kubik MJ. Changing the term « breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma » to « tall cell variant of papillary breast carcinoma ». *Adv Anat Pathol.* mars 2012;19(2):108-10
10. Colella R, Guerriero A, Giansanti M, Sidoni A, Bellezza G. An additional case of breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg Pathol.* mai 2015;23(3):217-20.
11. Chiang S, Weigelt B, Wen H-C, Pareja F, Raghavendra A, Martelotto LG, et al. IDH2 Mutations Define a Unique Subtype of Breast Cancer with Altered Nuclear Polarity. *Cancer Res.* 15 déc 2016;76(24):7118-29.
12. Bhargava R, Florea AV, Pelmus M, Jones MW, Bonaventura M, Wald A, et al. Breast Tumor Resembling Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Solid Papillary Neoplasm With Characteristic Immunohistochemical Profile and Few Recurrent Mutations. *Am J Clin Pathol.* 1 avr 2017;147(4):399-410.
13. Foschini MP, Asioli S, Foreid S, Cserni G, Ellis IO, Eusebi V, et al. Solid Papillary Breast Carcinomas Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Neoplasms: A Unique Invasive Tumor With Indolent Behavior. *Am J Surg Pathol.* 17 avr 2017;

## **ARTICLE**

**SOLID PAPILLARY CARCINOMA WITH REVERSE POLARITY OF THE BREAST HARBORS SPECIFIC MORPHOLOGIC, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MOLECULAR PROFILES IN COMPARISON WITH OTHER BENIGN OR MALIGNANT PAPILLARY LESIONS OF THE BREAST.**

**A COMPARATIVE STUDY OF 9 ADDITIONAL CASES.**

**Nadjla Alsadoun (1), Gaëtan Mac Grogan (2), Caroline Truntzer (1), Magali Lacroix-Triki (3), Isabelle Bedgedjian (4), Marie-Hélène Koeb (5), Elsy El Alam (6), Dan Medioni (7), Michel Parent (8), Pascal Wuithier (9), Isabelle Robert (10), Romain Boidot (1), Laurent Arnould (1).**

(1) Département de Biologie et Pathologie des Tumeurs, Centre Georges-François Leclerc, 1 rue Professeur Marion, 21000 Dijon, France

(2) Département de Biopathologie, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux, France

(3) Département de Pathologie, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France

(4) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, 25030 Besançon Cedex

(5) Cypath Lyon, 201 route de Genas, 69100 Villeurbanne, France

(6) Département de Pathologie, Institut Curie, Saint Cloud, 35 rue Dailly, 92210 Saint Cloud France

(7) Medipath Cannes-Antibes-Grasse, 80 allée des ormes, 06250 Mougins, France

(8) Pathologie Nord Unilabs, 60 boulevard Jean Baptiste Lebas, 59000 Lille, France

(9) Centre de Pathologie, 13 rue Carnot, 65000 Tarbes, France

(10) Atalante Pathologie, 10 rue J-Louis Bertrand –BP11633, 35016 Rennes cedex, France

The authors declare no conflict of interest.

**Address for correspondence :** N. Alsadoun, Département de Biologie et Pathologie des Tumeurs, Centre Georges-François Leclerc, 1 rue Professeur Marion, 21000 Dijon, France, Email : nalsadoun@cgfl.fr

## ABSTRACT

Solid papillary carcinoma with reverse polarity (SPCRP), initially named breast tumor resembling the tall cell variant of thyroid papillary carcinoma, is a rare breast cancer of favorable prognosis that can be difficult to diagnose. We report here nine additional cases of SPCRPs, we describe its morphologic, immunohistochemical and molecular profiles in comparison to other types of papillary and micropapillary lesions of the breast that are intraductal papilloma with usual ductal hyperplasia (IDPUDH), encapsulated papillary carcinoma (EPC) and invasive micropapillary carcinoma (IMPC). We studied nine SPCRPs, six IMPCs, six EPCs and six IDPUDHs. We found that SPCRPs harbor specific morphologic features as cuboid or tall cells with abundant eosinophilic cytoplasm located at the basal pole giving the impression of reverse nuclear polarity. Nuclei were of low grade, sometimes grooved. Immunohistochemistry (IHC) demonstrated the lack of myoepithelial cells along their fibrovascular stalks (9/9), as in EPC, questioning their invasive nature. Seven of nine SPCRPs showed a low Ki67 proliferative index (Ki67<5%). SPCRPs showed expression of CK5/6 (8/9) as in IDPUDH, expression of calretinin (9/9) and a low or lack of hormonal receptor (HR) expression (7/9) that were not observed in other papillary and micropapillary breast tumors. By whole exome analysis, seven of nine SPCRPs (78%) harbored a hotspot mutation in *IDH2* (R172) that was totally absent in other groups of IMPC, EPC and IDPUDH. Six of nine SPCRPs (67%) also harbored *PRUNE2* mutation, including the two wild-type *IDH2* cases. We also demonstrated for the first time in SPCRPs immunostaining with a specific antibody IDH1/2 mutant R132/R172 (7/9) that can highlight *IDH2* mutation. Moreover, transcriptomic analysis of SPCRPs showed that Glypican 1 pathway was significantly enriched. Our findings support the fact that SPCRPs are a singular breast neoplasm that can be distinguished from other papillary and micropapillary breast tumors.

## INTRODUCTION

Papillary lesions of the breast constitute a heterogeneous group of neoplasms including benign, atypical and malignant lesions (in situ or invasive). They represent about 5% of all breast lesions (1). They are characterized by a specific architecture composed of papillae, centered by fibrovascular cores and lined by epithelial cells with or without underlying myoepithelial cells. Some of them are made of micropapillae that are devoid of fibrovascular cores (2). These features are usually well recognized. Nevertheless, evaluation of papillary lesions remains problematic for most pathologists, because there are overlap features between these different lesions. Thereby, to separate these lesions with different prognoses, IHC is very useful or even essential. These tumors also display various genetic alterations but they are till now not commonly used in the routine practice.

In 2003, Eusebi et al (3) first reported five cases of a very rare breast papillary lesion, initially named breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma (PTC) because of its resemblance with PTC. None of these five cases expressed thyroid specific markers. Thanks to molecular studies that followed, it has been proven that these tumors were definitely not related to PTC, especially with lack of *BRAF* or *RET* alterations (4). Since 2003, thirty seven additional cases of this rare breast tumor were reported (5–12). These tumors harbor specific histological and immunohistochemical features (2) and often consist of circumscribed solid nodules of epithelial cells arranged in nests or papillae. Epithelial cells are characterized by eosinophilic, cuboidal or tall cytoplasm, with altered nuclear polarity and nuclear grooves. The lack of myoepithelial cells between fibrovascular cores and epithelial cells is another distinctive feature. These tumors are considered as low grade invasive carcinomas because lymph node invasion has been reported in only four cases (5,6,12) with one associated to bone metastasis (6). Recently, Chiang et al. (10) analyzed a series of thirteen SPCRPs at the molecular level and identified a somatic mutation of the *IDH2* gene (Isocitrate Dehydrogenase 2) at R172 in ten of them. They also described a concomitant mutation in the *PIK3CA* gene in eight of these ten tumors, and one *TET2* gene mutation associated with a *PIK3CA* gene mutation in a wild-type *IDH2* case. They proposed to name this entity solid papillary carcinoma with reverse polarity (SPCRP).

The purpose of the present study is to report nine additional SPCRP cases, and to focus on their macroscopic, microscopic and immunophenotypic features in comparison with two types

of frequent papillary lesions and one type of micropapillary lesion of the breast that are encountered in current practice. These differential diagnoses studied were intraductal papilloma with usual ductal hyperplasia (IDPUDH), encapsulated papillary carcinoma (EPC) and invasive micropapillary carcinoma (IMPC).

We also analyzed and compared these SPCRPs and the three control groups mentioned above in terms of genetic mutations and transcriptomic signatures by using next generation sequencing (NGS) to confirm the specific mutations previously described (9,10) and to search for other specific genetic alterations.

## **MATERIEL AND METHODS**

### **Cases**

Nine tumors diagnosed as SPCRP were retrieved from the consultation cases files of three authors (LA, GM, and MLT). These cases (cases 1 to 9) came from different laboratories in France, between 2008 and 2017. Slides were reviewed, tumors were evaluated for their morphologic appearance and cases were included in the study.

To compare, six cases of IMPC (10 to 15), six of EPC (16 to 22) and six of IDPUDH (22 to 27) were haphazardly collected from databases of the Centre George-Francois Leclerc pathology department and were included in the study.

Data on patient age at the time of diagnosis, breast side, gross inspection, tumor size, lymph node status, lymphovascular invasion, patients' management, recurrence and follow up were collected for all these 27 breast lesions.

The samples from the tumor archives of each participating laboratory were centralized in the Centre Georges-François Leclerc for which the French authorities authorized for scientific research (AC-2014-2260). The study was approved by the ethical and scientific committee of the Centre Georges-François Leclerc.



## **Morphology and immunochemistry**

Immunohistochemical analysis was performed using an automatic stainer (Ventana Benchmark XT system®, Roche™) with UltraView Universal DAB detection for each antibody. Antibodies used were: Cytokeratin (CK) 5/6 and 7 (CK5/6, CK7), p63, Calponin, Estrogen receptor (ER), Progesterone receptor (PR), Androgen receptor (AR), Gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15), TTF1, Calretinin, Ki67.

Due to the recent publication by Chiang et al, a complementary immunohistochemical test was performed in the present series, using IDH1/2 mutant (R132/R172) antibody (clone MsMAB-1, Merck Millipore) which is a specific antibody able to recognize the IDH2 mutant protein. Evaluation of immunolabeling was made for this last antibody by calculating a H-score (% of positive stained cells X intensity of the staining grade from 0 to 3, results of H-score must be ranged between 0 and 300).

All antibodies used and details regarding pretreatment, clones, dilutions, incubation times are summarized in **Table 1**.

## **Molecular analysis**

### ***DNA and RNA extraction***

Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumors were analyzed by one pathologist to determine the tumor cell content. Samples were macrodissected to obtain a tumor cell content of 80% at least. DNA was extracted using the Maxwell-16 FFPE Plus LEV DNA purification kit (Promega) according to the manufacturer's protocol. DNA quality was assessed by spectrophotometry with absorbance at 230, 260 and 280 nm. DNA was quantified using a fluorimetric assay with a Qubit device.

RNA was extracted using the Maxwell-16 LEV RNA FFPE Purification kit (Promega) according to the manufacturer's protocol. RNA quality and quantity were assessed by spectrophotometry with absorbance at 230, 260 and 280 nm.

### ***Exome analysis***

Two hundred nanogram of genomic DNA were fragmented with a Coveris device to obtain fragments around 300 bp. Then, libraries were constructed and captured by using SureSelect

Human All Exon v6 kit (Agilent), following the manufacturer's protocol. Paired-end (2x151 bases) sequencing was performed on a NextSeq500 device (Illumina). Obtained sequences were aligned and annotated with the human Hg19 genome based on the SureSelect Human all Exon v6 manifest by using BWA and GATK algorithms. Only sequences with a read depth of 10x, a mutation allele frequency superior to 5%, and a frequency in the general population inferior to 1% were conserved for the analysis.

### ***RNA sequencing***

RNA depleted of rRNA was used for the library preparation with a TruSeq RNA library Prep kit according to the manufacturer's instructions (Illumina). RNA sequencing was performed on a NextSeq500 device (Illumina). The libraries were sequenced with paired-end 76-base pair 'reads'. Analysis was performed with the splice junction mapper TopHat for Illumina on the human Hg19 genome. The files generated were processed with Cufflinks software to obtain annotated expressed genes in each studied subtype.

### **Statistical analysis**

Statistical analysis was performed using the open-source software R (<https://cran.r-project.org/>).

Calculations were performed using HPC resources from PSIUN CCUB (Centre de Calcul de l'Université de Bourgogne).

### ***Exome analysis***

Gene mutations (whatever the nucleotide change) present in too many or too few patients were retrieved from the analysis (arbitrary thresholds were chosen). By this way, 1191 mutations were kept for further analysis. To select mutations specific to SPCRP and control samples, only mutations respectively detected in more than 2/3 of the SPCRP samples (resp. 1/3 of the control samples) and less than 10% (resp. 1/3) in the other diagnostic group were kept.

### *RNA sequencing*

RNA-Seq data were aligned to the transcriptome and reference genome with TopHat 2.1.1. The reference genome was downloaded on the UCSC Genome Browser (hg19).

Fragments per kilobase of transcript per million (FPKM) were calculated using Cufflinks 2.2.1. Differential genes were selected using the Cuffdiff program from Cufflinks. Only genes with a FDR-adjusted p-value under 0.05 were kept; by this way, 100 genes were selected (13).

## **RESULTS**

### **Clinicopathologic features**

A total of nine cases of SPCRPs were retrieved. Six cases of each tumor controls were selected (6 EPC, 6 IMPC and 6 IDPUDH).

These nine SPCRPs occurred in women aged from 52 to 75 years (mean = 65,8 years old). Three of the SPCRPs were discovered by mammography screening. For two patients, a single nodule was detected by palpation on physical examination. Information means of detection was not available for the other 4 SPCRPs remaining cases. Five SPCRPs were localized in the left breast, four others in the right breast. Tumor size ranged from 9 to 40 mm (mean = 17 mm). Patient management always consisted in segmental resection, one patient had a sentinel lymph node procedure. No patient had radiotherapy nor chemotherapy. Clinicopathologic findings of SPCRPs are listed in **Table 2**.

On macroscopic inspection, the six SPCRPs always consisted of a relatively well circumscribed single nodule. Only one SPCRPs was described as slightly irregular.

On microscopical examination, all the tumors showed a well-delimited lesion. A solid papillary architecture (7/9) and a cystic architecture (2/9) were observed (**Figure 1A-B**). The solid papillary architecture consisted in nests either closely packed either separated by a dense fibrous stroma (**Figure 2A-B-C**). Papillae were always observed, lined by neoplastic cells and centered by fibrovascular cores, sometimes containing foamy macrophages (3/9). In some areas of the tumor, a gyrate architecture was identified with concentric arrangement of the rows of epithelial cells.

In each SPCR, neoplastic cells were columnar to cuboidal, and were positioned back to back. Cytoplasm was abundant, eosinophilic or clear. Nuclear atypia of low to mild grade were described. Nuclei were ovoid, sometimes grooved (**Figure 3**), with rare nuclear pseudoinclusions. One of the cases (case 9) showed small nucleoli. For all cases, chromatin was clear and no or rare mitotic figures or prominent nucleoli were observed. In each SPCR, nuclei were localized at the apical side of the cytoplasm, far away from the basal layer, giving the impression of reverse polarity (**Figure 4A-B**). In all SPCRs, myoepithelial cells surrounding the nodule or surrounding fibrovascular cores were always absent. Eosinophilic and dense secretions were noted in three of nine cases SPCRs (**Figure 5**). No psammoma bodies nor necrotic areas were observed.

For EPC, IMPC and IDPUDH, mean age for each tumor group was respectively of 69; 67,5 and 60 years.

The six cases of EPC and IDPUDH also consisted of a well-delimited intraductal or intracystic epithelial tumor, containing separated papillae or nests of cuboidal to columnar epithelial cells. The six cases of EPC showed nuclei of low to mild grade. All IDPUDHs showed myoepithelial cells, interposed between the fibrovascular cores and the epithelial cell layer.

For the six IMPCs, the tumor showed more irregular margins, the tumor cells were arranged in micropapillae separated from the stroma by an empty clear space and forming clusters of carcinomatous cells, without stromal cores. Nuclear polarity abnormalities sometimes mimicking inverted polarity were described in the six cases of IMPC.

Both EPCs and IMPCs were devoid of myoepithelial cells.

### **Immunohistochemical features**

Tumor cells of SPCR showed a diffuse and strong cytoplasmic expression with CK7 (9/9 cases-diffuse). Eight of nine cases of SPCR showed positive staining with CK5/6 except for one case (case 9). Myoepithelial markers, p63 and Calponin, were negative in 100% of SPCR (0/9), 100% of EPC (0/6) and 100% of IMPC (0/6). Contrariwise, immunostaining with both markers was observed in the IDPUDH cases (6/6), along the fibrovascular cores or in the capsule surrounding the lesion. Breast origin supported by GCDFF-15 staining was seen in 78 % SPCRs (7/9 cases-focal) and in 78% of other groups tumors (14/18). Rare

scattered reactivity for hormonal receptors (ER, PR) not exceeding more than 5% of nuclei was identified in seven of nine cases of SPCR (78%). Expression of AR was absent or low ( $\leq 10\%$ ) in 78% of SPCR. The eighteen other papillary breast tumors studied showed a higher hormonal receptor expression of, ranging from 60% to 100% of positive tumor cells. TTF1 was negative for all breast tumors studied (100%, 27/27). Seven SPCR (78%) had a low Ki67 proliferation index valued at 1 or 2%. Two SPCR showed higher Ki67 rate, case 4 and case 9 with 6% and 15% tumor cell positivity, respectively. IMPCs showed the highest Ki67 proliferation rate, then EPCs and to finish IDPUDH, with respectively mean Ki67 values estimated at 28%, 7 % and 2%. All SPCRs showed calretinin expression (9/9 - six cases strong and diffuse; three cases focal). Eighty nine percent (16/18) of remaining cases of EPC, IMPC and IDPUDH were negative for calretinin. Two of six IDPUDH (33%) showed focal and weak calretinin staining.

Main SPCR immunohistochemical features are illustrated in **Figure 6(A-G)** and all immunohistochemical results are detailed in **Table 3**.

#### ***IDH2 expression***

We observed a strong and diffuse positive staining of tumor cells in seven SPCR (7/9) with the IDH1/2 mutant antibody (**Figure 7**) with a H-score ranging from 120 to 300 (mean H-score: 191). The six EPC and the six IMPC were negative with this IDH2 mutant antibody (H-score ranging from 0 to 2). We noted a weak and focal staining for two cases of IDPUDH (cases 23 and 24) with a mean H-score at 9 (H-score ranging from 2 to 40). Normal breast epithelial cells surrounding proliferation were not stained by this antibody.

Main differences including both pathologic and immunohistochemical features between these 4 groups are summarized in **Table 4**.

### **Molecular analysis**

#### ***Genetic and transcriptomic profiles of SPCR***

Exome analysis of the nine SPCRs (cases 1 to 9) and the eighteen control samples (IMPC: cases 10 to 15, EPC: cases 16 to 21 and IDPUDH: cases 22 to 27) revealed that *IDH2* harbored a hotspot mutation located on the Arginine 172 (changed in Glycine, Serine or Threonine) that was observed in 78% (7/9) of SPCR and not in any controls. All gene variations are summarized in **Table 5**.

Four other genes were more often altered in SPCRPs than in the control groups. Among these genes, we found *PDXDC*, that showed variations in 67% (6/9) of SPCRPs and in 6% (1/18) of controls, with a recurrent splicing mutation observed in four SPCRPs. *PRUNE2* showed variations in 67% (6/9) of the SPCRP and in 11% (2/18) of the controls, with a recurrent splicing mutation observed in three SPCRPs. We also identified *FBN3* that harbored variations in 67% (6/9) of SPCRP and in 11% (2/18) of tumors controls. The *ACACB* gene harbored variations in 56% (5/9) of SPCRP and in 6% (1/18) of controls. All SPCRP showed an alteration in, at least, one of these genes. Furthermore, we observed that SPCRP had recurrent splicing mutations in two genes (*PDXDC1* and *PRUNE2*) and that 100% of SPCRP harbored at least one splicing variation. We also analyzed variations in *TET2* and *PIK3CA* genes. In all samples, we identified three mutations in *TET2* with only one in an *IDH2* wild-type SPCRP. Concerning *PIK3CA*, 67% (6/9) of SPCRP had an activating mutation and 44% (8/18) of controls. Concomitant mutation in *PIK3CA* and *IDH2* genes were identified in 56% of SPCRP (5/9 cases).

Transcriptomic analysis revealed that SPCRP presented a specific RNA expression profile of 79 overexpressed genes compared to controls (**Figure 8**). The pathway enrichment analysis, performed with these 79 genes by the Enrichr website, highlighted that, in the NCI-Nature 2016 database, only one pathway was significantly (adjusted  $p=0.006$ ) enriched in SPCRP group: the Glypican 1 network.

## DISCUSSION

SPCRP represent a specific group of rare breast neoplasms consisting of papillary architecture, which may resemble morphologically to other benign or malignant breast lesions. In this study, we characterize, in comparison with IDPUDH, EPC and IMPC, the morphologic, immunohistochemical and genomic profiles of SPCRP. From these three perspectives, we show that SPCRP was different from the other papillary breast lesions studied. In terms of genetic alterations, thanks to whole exome analysis by NGS, we confirm one noticeable genetic alteration in SPCRP, totally absent in others tumor controls, which is an *IDH2* hotspot mutation at R172 (7/9 cases). We identified other gene variations like

*PRUNE2*, *FBN3*, *ACACB* and *PDXDC* that were also significantly present in SPCRPs compared to the other tumor controls. From the transcriptomic analysis, a specific RNA expression profile of 79 overexpressed genes was identified compared to controls.

On microscopic examination, SPCRPs have effectively a papillary, solid or cystic architecture, as can be observed in IDPUDH and EPC. In SPCRPs, papillary cores are lined by cuboidal to columnar epithelial cells. Nuclei often have grooves, clearing aspects and some pseudoinclusions. Sometimes, scattered eosinophilic secretions are seen within the proliferation. Historically, this is precisely those histological and cytological features that resemble the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma, suggesting a possibility of metastasis from the thyroid. Eusebi et al first drew attention on these histologic features close to PTC (3). This resemblance has been addressed with in previous studies (5,6). Thyroid markers such as TTF1 and Thyroglobulin enabling to characterize nearly 100% of PTC (14), were tested on all SPCRPs and were always negative in previous studies (3,5,6,8–12,15). Otherwise, in the present study, neither *BRAF* nor *RET* mutations were identified in our series of SPCRPs, as in the Hameed et al study (4), with a special focus on *BRAF*<sup>V600E</sup> that had been recently described as frequently associated to the tall variant of PTC (16). Extensive molecular analysis of PTC did not reveal altered genes in common with SPCRPs except *PIK3CA* (17). Despite this resemblance, the hypothesis of any link between thyroid carcinoma and SPCRPs has definitely been abandoned.

One of the striking morphologic features that can be helpful to recognize SPCRPs is the nuclear reverse polarity of the epithelial cells. This finding is recurrent in the SPCRPs studied and is not present in the comparative groups of our study (0/6 IDPUDH, 0/6 EPC and 0/6 IMPC). To note, on microscopy, IMPCs display abnormalities of polarity but not strict reverse nuclear polarity that is defined by the presence of nuclei near the apical layer. In a series of 13 SPCRPs, Chiang et al (10) also noticed that nuclei were present at the apical side rather to basal pole of the cells. In the present study, SPCRPs transcriptomic analyses revealed a Glypican 1 pathway enrichment (NCI-Nature 2016 database). Glypicans are a family of proteoglycans implicated in cellular growth and differentiation control (18) and has been described in breast cancer with different conclusions (19,20) but the understanding functions are still limited. The control of cell polarity in zebrafish by one of the glypican family members has been established in a functional study (21). The significant enrichment of this pathway in SPCRPs could partially explain the polarity alteration of these tumors but needs to be explored in more detail.

From an immunohistochemical perspective, SPCRPs are defined by the lack of any myoepithelial cell and therefore, by the absence of immunostaining with myoepithelial markers (p63 and Calponin). This point is crucial to diagnose SPCRPs and may support the hypothesis, although controversial, that SPCRP is not strictly speaking an in situ carcinoma, at least like EPC (22). They also present a low Ki67 proliferation index and a low hormonal receptor rate. Another interesting point in this study was the unexpected immunostaining with Calretinin. In this study, most of SPCRPs were stained by this antibody (7/9 cases). We also observed that two IDPUDH were positive with calretinin. Calretinin is a calcium binding-protein, widely used to identify mesothelial origin, especially mesothelioma or some ovarian sex cord tumors. Calretinin expression has already been reported in normal breast tissues and breast carcinoma (23). In three studies, this marker was associated to breast carcinoma of worse prognosis, especially of basal-like phenotype (24–26).

To the best of our knowledge, this is the first study that compares SPCRPs and other breast papillary and micropapillary lesions on three overriding and complementary perspectives. The rarity of cases of SPCRP reported in literature, the absence of this entity in the 2012 WHO Classification of Breast tumors (27) suggests that they were actually not well known. The point is that they effectively share common characteristics with other papillary lesions, besides the papillary pattern. To begin, we observed in IDPUDH, as in SPCRP, grooved nuclei and pseudo inclusions. These cytological aspects had already been described arising in papilloma with usual hyperplasia (28). IDPUDHs, as SPCRPs, express CK5/6 and have a low ki67 proliferation index. The main difference is the presence of myoepithelial cells in IDPUDHs. Malignant lesions like EPC and IMPC have in common with SPCRP the lack of myoepithelial cells, emphasized by the absence of calponin and p63 immunostaining. The main difference between these lesions and SPCRP is the CK5/6 expression and the strong hormonal receptor positivity.

Thanks to the whole comparative analysis of these four close groups (SPCRP, IDPUDH, EPC and IMPC), we highlighted in terms of molecular data, some specific features supporting the singularity of SPCRPs.

Indeed, one of the most interesting findings highlighted by the molecular analysis of the four types of papillary and micropapillary breast lesions, is certainly that SPCRPs harbored a recurrent *IDH2* hotspot mutation at R172 (7/9 cases) whereas no other papillary breast lesion studied in this series harbored it. Thereby this particular *IDH2* mutation appears as a



distinctive criterion and could characterize SPCRPs. This result perfectly agrees with those of Chiang et al (10). They recently described *IDH2* mutations in ten of thirteen SPCRPs and defined it with concomitant PI3K alteration as a molecular signature through their functional study. Recently, Bhargava et al also highlighted this mutation in two of three SPCRPs (9). *IDH2* mutation is not frequent in breast pathology and has been described in several malignant tumors such as gliomas (29), myeloid malignancies (30), but also intrahepatic cholangiocarcinoma (31), cartilaginous and bone tumors (32–34). Usually, IDH gene encodes for one enzyme that catalyzes the conversion of Isocitrate into alpha ketoglutarate (alphaKG) (35). When the mutation occurs at arginine 172 in gene encoding for IDH2, a function gain is seen. The enzyme is then able to produce an oncometabolite 2-hydroxyglutarate (2-HG). Comprehensive studies demonstrated that the production of this oncometabolite leads to a block in cellular differentiation in tumor (36) or increase of stem cells in leukemia (37).

Faced with this particular mutation found in our SPCRPs series, and previously described in two recent studies (9,10), we sought to find a simpler way to identify IDH2 mutations by immunohistochemistry. Indeed, we are the first to describe positivity for an IDH1/2 mutant antibody (MsMab-1), in correlation with the genomic mutation. Indeed, we tested this multispecific antibody of the IDH1/2 mutant protein (at arginine 172) on the twenty-seven breast tumors. All of SPCRPs harboring an *IDH2* mutation were stained by MsMab-1, with a H-score >100. The other *IDH2* wild-type SPCRPs and tumor controls (EPC, IMPC and IDPUDH) were negative for this staining, except for one EPC (1/6) and two IDPUDH (2/6) that were weakly labelled (H-score < 40). These results demonstrated a strong correlation between IHC and exome data, and can be useful to determine *IDH2* mutations before DNA sequencing. To note, the MsMab-1 efficiency has been reported in two others studies, demonstrating positivity in giant cell tumor of bone (32,38) and in osteosarcoma (34).

We identified *PRUNE2* gene mutations in 67 % SPCRPs (6/9 cases), including the two *IDH2* wild-type SPCRPs, and also in two cases of IDPUDH. *PRUNE2* gene has been explored in prostate cancer (39) and parathyroid carcinoma (40), and could suppress the cellular transformation. (41)

The PIK3 cell signaling pathway is often dysregulated and activated in human cancers, and in more than in a half of breast invasive tumor (42). We identified *PIK3CA* or *PIK3R1* alterations in all our study groups, regardless of malignancy. Indeed, this alteration does not appear specific, and we identified it in 67 % of SPCRPs and in 44% of the remaining cases

(33% IDH2, 83 % of EPC and 16% of IMPC). Troxell et al identified *PI3KCA* alteration in papillary neoplasms of the breast with a high prevalence, especially for papilloma with usual ductal hyperplasia (43). In our series, we also identified a *TET2* mutation occurring in one *IDH2* wild-type SPCR similar to the one described in Chiang et al's study. However, *TET2* mutation was also present in two other papillary breast lesions in our series.

Concerning the prognosis of SPCRs, despite the low number of available follow up information on SPCR patients, apart from a recent study, four patients presented lymph node metastasis (5,6,12) with one associated to bone metastasis (6). The low prevalence of reported metastasis in literature, subject to the current number of reported cases, but also the low Ki67 proliferation index, the well-delimited morphology and the absence of necrosis or mitoses, strongly suggest that SPCRs are of favorable prognosis. Further studies are warranted to better assess prognosis of SPCRs. However, in the event of an unlikely metastatic evolution, the presence of an *IDH2* mutation in SPCR could enable the use of IDH2 inhibitors currently under development for hematologic malignancies (44).

## CONCLUSION

In summary, despite the small number of SPCR cases in this series, it represents the third largest described in the literature. We highlight microscopic, immunohistochemical and molecular specific features that distinguish SPCRs from others breast papillary and micropapillary lesions. Reverse nuclear polarity, nuclear grooves, lack of myoepithelial cells, low or negative hormonal receptor expression, positivity for CK5/6, calretinin and IDH2 mutant antibody together represent the hallmark of these tumors. In addition, SPCRs harbor frequent specific mutations as *IDH2* (R172) and *PRUNE2* that can help in the diagnosis of this rare and intriguing entity.

## **CONCLUSIONS SIGNEES**

**THESE SOUTENUE PAR Mlle ALSADOUN Nadjla**

### CONCLUSIONS

Le carcinome papillaire solide à polarité inversée du sein est une tumeur mammaire exceptionnelle et est, de ce fait, peu connue et peu décrite. A travers une série de neuf cas collectés en France depuis différents services de pathologie, notre travail nous a permis :

- D'une part de décrire précisément cette tumeur rare en dressant un profil complet regroupant à la fois des critères morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires.
- D'autre part de distinguer cette tumeur des autres tumeurs papillaires du sein bénignes ou malignes plus fréquemment rencontrées, représentées par les papillomes avec hyperplasie canalaire simple, les carcinomes papillaires enclos et les carcinomes micropapillaires invasifs, bien que des caractéristiques notamment morphologiques et immunohistochimiques puissent être communes ou voisines.

C'est ainsi que nous avons pu mettre en exergue à travers cette étude, outre le caractère papillaire, des particularités morphologiques tels qu'un cytoplasme abondant éosinophile des cellules tumorales, des noyaux de bas grade à polarité inversée, parfois incisés, une absence de cellules myoépithéliales. Du point de vue immunohistochimique, nous avons montré que ces tumeurs présentaient un faible taux d'expression des récepteurs hormonaux, un faible index de prolifération, une expression des cytokératines de haut poids moléculaire. Nous avons décrit pour la première fois que ces tumeurs exprimaient la calrétinine, qui est plutôt un marqueur de mauvais pronostic dans les cancers du sein.

L'analyse moléculaire (analyse d'exome par NGS) réalisée sur ces tumeurs a permis de montrer dans la grande majorité d'entre elles la présence d'une mutation spécifique du gène *IDH2* (R172). Nous avons été les premiers à montrer que cette mutation pouvait être mise en évidence dans ces tumeurs de façon simple, par immunohistochimie, en utilisant un anticorps spécifique (anticorps anti-IDH1/2 muté R132/R172) capable de reconnaître le produit d'expression du gène *IDH2* muté. D'autres mutations qui n'ont jamais été rapportées ont été également identifiées comme celle du gène *PRUNE2*.

Les données issues du transcriptome (RNA sequencing) ont quant à elles mis en évidence un enrichissement de la voie du Glypican 1 (Glypican 1 network) qui pourrait éventuellement expliquer la polarité particulière des cellules tumorales.

Ainsi, ce profil tout à fait original conduit à le distinguer des autres tumeurs papillaires mammaires plus fréquentes. Il permet également au pathologiste, en tenant compte de la présentation clinique, d'évoquer et de porter le diagnostic de carcinome papillaire solide à polarité inversée du sein avec certitude et de classer cette lésion, pourtant négative pour les récepteurs hormonaux, parmi les tumeurs de pronostic favorable.

Le Président du jury,



Pr. L. MARTIN

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 22 AOUT 2017

Le Doyen



Pr. F. HUET

## **REFERENCES**

1. Guinebretière J-M. Proliférations papillaires du sein- Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie. juin 2013;(57):39.
2. Agoumi M, Giambattista J, Hayes MM. Practical Considerations in Breast Papillary Lesions: A Review of the Literature. Arch Pathol Lab Med. août 2016;140(8):770-90.
3. Eusebi V, Damiani S, Ellis IO, Azzopardi JG, Rosai J. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 5 cases. Am J Surg Pathol. août 2003;27(8):1114-8.
4. Hameed O, Perry A, Banerjee R, Zhu X, Pfeifer JD. Papillary carcinoma of the breast lacks evidence of RET rearrangements despite morphological similarities to papillary thyroid carcinoma. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. sept 2009;22(9):1236-42.
5. Tosi AL, Ragazzi M, Asioli S, Del Vecchio M, Cavalieri M, Eusebi LHU, et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 4 cases with evidence of malignant potential. Int J Surg Pathol. janv 2007;15(1):14-9.
6. Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Barreiro-Morandeira F, Ruiz-Ponte C, Reyes-Santías R, Chavez E, et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a case report. Int J Surg Pathol. janv 2006;14(1):79-84.
7. Chang SY, Fleiszer DM, Mesurolle B, El Khoury M, Omeroglu A. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Breast J. oct 2009;15(5):531-5.
8. Colella R, Guerriero A, Giansanti M, Sidoni A, Bellezza G. An additional case of breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Int J Surg Pathol. mai 2015;23(3):217-20.
9. Bhargava R, Florea AV, Pelmus M, Jones MW, Bonaventura M, Wald A, et al. Breast Tumor Resembling Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Solid Papillary Neoplasm With Characteristic Immunohistochemical Profile and Few Recurrent Mutations. Am J Clin Pathol. 1 avr 2017;147(4):399-410.
10. Chiang S, Weigelt B, Wen H-C, Pareja F, Raghavendra A, Martelotto LG, et al. IDH2 Mutations Define a Unique Subtype of Breast Cancer with Altered Nuclear Polarity. Cancer Res. 15 déc 2016;76(24):7118-29.
11. Masood S, Davis C, Kubik MJ. Changing the term « breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma » to « tall cell variant of papillary breast carcinoma ». Adv Anat Pathol. mars 2012;19(2):108-10.
12. Foschini MP, Asioli S, Foreid S, Cserni G, Ellis IO, Eusebi V, et al. Solid Papillary Breast Carcinomas Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Neoplasms: A Unique Invasive Tumor With Indolent Behavior. Am J Surg Pathol. 17 avr 2017;

13. Gendoo DMA, Ratanasirigulchai N, Schröder MS, Paré L, Parker JS, Prat A, et al. Genefu: an R/Bioconductor package for computation of gene expression-based signatures in breast cancer. *Bioinforma Oxf Engl*. 1 avr 2016;32(7):1097-9.
14. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. juin 2002;10(2):97-102.
15. Chang SY, Fleiszer DM, Mesurolle B, El Khoury M, Omeroglu A. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Breast J*. oct 2009;15(5):531-5.
16. Villar-Taibo R, Peteiro-González D, Cabezas-Agrícola JM, Aliyev E, Barreiro-Morandeira F, Ruiz-Ponte C, et al. Aggressiveness of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma is independent of the tumor size and patient age. *Oncol Lett*. mai 2017;13(5):3501-7.
17. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 23 oct 2014;159(3):676-90.
18. Filmus J, Capurro M, Rast J. Glypicans. *Genome Biol*. 2008;9(5):224.
19. Matsuda K, Maruyama H, Guo F, Kleeff J, Itakura J, Matsumoto Y, et al. Glypican-1 Is Overexpressed in Human Breast Cancer and Modulates the Mitogenic Effects of Multiple Heparin-binding Growth Factors in Breast Cancer Cells. *Cancer Res*. 15 juill 2001;61(14):5562-9.
20. Fernández-Vega I, García O, Crespo A, Castañón S, Menéndez P, Astudillo A, et al. Specific genes involved in synthesis and editing of heparan sulfate proteoglycans show altered expression patterns in breast cancer. *BMC Cancer*. 17 janv 2013;13:24.
21. Topczewski J, Sepich DS, Myers DC, Walker C, Amores A, Lele Z, et al. The zebrafish glypican knypek controls cell polarity during gastrulation movements of convergent extension. *Dev Cell*. août 2001;1(2):251-64.
22. Rakha EA, Ahmed MA, Ellis IO. Papillary carcinoma of the breast: diagnostic agreement and management implications. *Histopathology*. nov 2016;69(5):862-70.
23. Lugli A, Forster Y, Haas P, Nocito A, Bucher C, Bissig H, et al. Calretinin expression in human normal and neoplastic tissues: a tissue microarray analysis on 5233 tissue samples. *Hum Pathol*. oct 2003;34(10):994-1000.
24. Taliano RJ, Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, et al. Calretinin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast is associated with basal-like subtype and unfavorable prognosis. *Hum Pathol*. déc 2013;44(12):2743-50.
25. Farrag MS, El-Karef AA, Amin MM, Helal NM, Ali OF, Farrag NS. Calretinin expression as a reliable prognostic marker in different molecular subtypes of breast carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol*. mars 2017;60(1):8-14.
26. Micello D, Bossi A, Marando A, Dainese E, Sessa F, Capella C. Expression of calretinin in high-grade hormone receptor-negative invasive breast carcinomas: correlation with histological and molecular subtypes. *Virchows Arch Int J Pathol*. 26 mai 2017;



27. Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan P, Van de Vijver M. WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition - WHO - OMS
28. MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. *Virchows Arch Int J Pathol.* nov 2003;443(5):609-17.
29. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 19 févr 2009;360(8):765-73.
30. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, Pollyea DA, Chan SM, Swords R. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies. *Leukemia.* févr 2017;31(2):272-81.
31. Borger DR, Zhu AX. IDH mutations: new genetic signatures in cholangiocarcinoma and therapeutic implications. *Expert Rev Anticancer Ther.* mai 2012;12(5):543-6.
32. Kato Kaneko M, Liu X, Oki H, Ogasawara S, Nakamura T, Saidoh N, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation is frequently observed in giant cell tumor of bone. *Cancer Sci.* juin 2014;105(6):744-8.
33. Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol.* juill 2011;224(3):334-43.
34. Liu X, Kato Y, Kaneko MK, Sugawara M, Ogasawara S, Tsujimoto Y, et al. Isocitrate dehydrogenase 2 mutation is a frequent event in osteosarcoma detected by a multi-specific monoclonal antibody MsMab-1. *Cancer Med.* déc 2013;2(6):803-14.
35. Clark O, Yen K, Mellinghoff IK. Molecular Pathways: Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 avr 2016;22(8):1837-42.
36. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature.* 15 févr 2012;483(7390):474-8.
37. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell.* 14 déc 2010;18(6):553-67.
38. Kato Kaneko M, Ogasawara S, Kato Y. Establishment of a multi-specific monoclonal antibody MsMab-1 recognizing both IDH1 and IDH2 mutations. *Tohoku J Exp Med.* 2013;230(2):103-9.
39. Salameh A, Lee AK, Cardó-Vila M, Nunes DN, Efstathiou E, Staquicini FI, et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 juill 2015;112(27):8403-8.
40. Yu W, McPherson JR, Stevenson M, van Eijk R, Heng HL, Newey P, et al. Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and

mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):E360-364.

41. Soh UJK, Low BC. BNIP2 extra long inhibits RhoA and cellular transformation by Lbc RhoGEF via its BCH domain. *J Cell Sci.* 15 mai 2008;121(Pt 10):1739-49.
42. Jacob T, Gray JW, Troxell M, Vu TQ. Multiplexed imaging reveals heterogeneity of PI3K/MAPK network signaling in breast lesions of known PIK3CA genotype. *Breast Cancer Res Treat.* oct 2016;159(3):575-83.
43. Troxell ML, Levine J, Beadling C, Warrick A, Dunlap J, Presnell A, et al. High prevalence of PIK3CA/AKT pathway mutations in papillary neoplasms of the breast. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* janv 2010;23(1):27-37.
44. DiNardo CD, Stone RM, Medeiros BC. Novel Therapeutics in Acute Myeloid Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet.* 2017;37:495-503.

## **TABLES AND FIGURES**

## TABLES

**Table 1: Details of antibodies used in current study**

Antibodies	Clone	Dilution	Antigen retrieval	Kit detection	Manufacturer	Automatic stainer	Staining pattern
<b>CK5/6</b>	D5/16B4	1/25e	Ph 8,4	Ultraview DAB	Life technologie	Benchmark XT	Cytoplamic
<b>CK7</b>	OV/TL-12/30	1/75e	Ph 8,4	Ultraview DAB	Agilent (Dako)	Benchmark XT	Cytoplamic
<b>p63</b>	4A4	prediluted	Ph 8,4	Ultraview DAB	Roche	Benchmark XT	Nuclear
<b>Calponin</b>	CALP	1/500e	Ph 6	Ultraview DAB	Agilent (Dako)	Benchmark XT	Cytoplamic
<b>ER</b>	SP1	prediluted	Ph 8,4	Ultraview DAB	Roche (Ventana)	Benchmark XT	Nuclear
<b>PR</b>	1 E 2	prediluted	Ph 8,4	Ultraview DAB	Roche (Ventana)	Benchmark XT	Nuclear
<b>AR</b>	SP107	prediluted	Ph 8,4	Ultraview DAB	Roche (Ventana)	Benchmark XT	Nuclear
<b>TTF1</b>	8G7G3/1	1/200e	Ph 8,4	Ultraview DAB	Microm	Benchmark XT	Nuclear
<b>Calretinin</b>	PAD: DC8	1/50e	Ph 8,4	Ultraview DAB	Life technologie	Benchmark XT	Cytoplamic
<b>GCDFP-15</b>	D6	1/60e	Ph 6	Ultraview DAB	Eurogentech	Benchmark XT	Cytoplamic
<b>Ki67</b>	MIB1	1/50e	Ph 8,4	Ultraview DAB	Agilent	Benchmark XT	Nuclear
<b>IDH2</b>	MsMab-1	1/50e	Ph 8,4	Ultraview DAB	Merck Millipore	Benchmark XT	Cytoplamic

Abbreviations : AR: Androgen receptor, CK: Cytokeratin, ER: Estrogen receptor, GCDFP-15: Gross Cystic Disease Fluid Protein 15, IDH2: Isocitrate Deshydrogenase 2, PR: Progesterone receptor, TTF1 : Thyroid Transcription Factor 1

**Table 2: Clinicopathologic features of SPCR in study**

Cases	Age	Discovery	Laterality	Size (mm)	Macroscopy	Vascular invasion	Metastasis at diagnosis (N or M)	Treatment	Follow-up
1	63	Mammography	Left	16	White nodule	absent	Absent	Segmental resection	NA
2	70	Palpable nodule	Left	11	NA	absent	Absent	Segmental resection	Lost since 2014
3	72	Mammography	Right	10	Nodule	absent	Absent	Segmental resection	Lost since 2013
4	64	NA	Left	15	NA	absent	Absent	Segmental resection	NA
5	71	NA	Left	9	Nodule	absent	Absent	Segmental resection	NA
6	52	Palpable nodule	Right	40	NA	absent	Absent	Segmental resection	NA
7	69	Mammography	Left	10	White irregular nodule	absent	Absent	Segmental resection and SN	A/W at 53 months
8	57	NA	Right	12	NA	absent	Absent	Segmental resection	NA
9	75	NA	Right	30	Papillary lesion	absent	Absent	Segmental resection	NA

Abbreviations : A/W : Alive and well, N: Node, NA : Non available, M: Metastasis, SN : Sentinel node

**Table 3: Immunohistochemical features of SPCRP, EPC, IMPC and IDPUDH.**

Cases*	CK5-6	CK7	P63	Calponin	ER %	PR %	AR %	TTF1	Calretinin	GCDFP-15	Ki67 %	IDH2-mutant (MsMa-b1) H-score
1	+	+	-	-	60	10	80	-	+	+ focal	2	0
2	+	+	-	-	-	-	15	-	+	+ focal	1	140
3	+	+	-	-	2	-	10	-	+	+ focal	1	200
4	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	6	300
5	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+ focal	1	120
6	+	+	-	-	20	20	1	-	+	+ focal	1	230
7	+ focal	+	-	-	-	-	-	-	+	-	1	300
8	-	+	-	-	5	-	8	-	+	+ focal	2	50
9	+	+	-	-	1	1	-	-	+	+ focal	15	0
10	-	+	-	-	100	100	100	-	-	+ focal	50	0
11	-	+	-	-	90	80	60	-	-	-	35	0
12	-	+	-	-	90	90	90	-	-	+ focal	15	0
13	-	+	-	-	100	80	100	-	-	+	8	0
14	-	+	-	-	90	60	80	-	-	-	40	0
15	-	+	-	-	100	100	100	-	-	-	20	0
16	-	+focal	-	-	100	100	100	-	-	+	8	0
17	-	+++	-	-	100	95	100	-	-	+	6	0
18	-	+focal	-	-	100	80	80	-	-	+ focal	5	0
19	-	+focal	-	-	100	90	100	-	-	-	5	NA
20	-	+focal	-	-	100	100	100	-	-	+	10	NA
21	-	+focal	-	-	100	80	100	-	-	+focal	10	2
22	+	+	+	+	90	40	80	-	-	+focal	<1	40
23	+	+	+	+	60	90	70	-	+focal	+	<1	15
24	+ focal	+	+	+	100	90	90	-	-	+focal	5	0
25	+	+	+	+	80	60	80	-	-	+	1	0
26	+	+	+	+	80	90	100	-	-	+focal	6	NA
27	+	+	+	+	80	30	90		+focal	+focal	2	0

Cases\*: 1 to 9 = SPCRP; 10 to 15 = IMPC; 16 to 21 = EPC and 22 to 27 = IDPUDH

Abbreviations: AR: Androgen receptor, CK: Cytokeratin, ER: Estrogen receptor, GCDFP-15: Gross Cystic Disease Fluid Protein 15, IDH2: Isocitrate Deshydrogenase 2, NA: Not Assesable, PR: Progesterone receptor, TTF1: Thyroid Transcription Factor 1

**Table 4: Main histological and immunohistochemical findings of SPCR, IMPC, EPC and IDH1/2 in current study**

	<b>SPCRP (x/9)</b>	<b>IMPC (x/6)</b>	<b>EPC (x/6)</b>	<b>IDH1/2 (x/6)</b>
<b>Architecture</b>	papillary (9/9)	micropapillary (6/6)	papillary (6/6)	papillary (6/6)
<b>Epithelial cell pattern</b>	one population cell organized	one population cell organized	one population cell organized	two population cell jumbled
<b>Nuclear reverse polarity</b>	present (9/9)	absent (6/6)	absent (6/6)	absent (6/6)
<b>Myoepithelial cells markers (p63 &amp; Calponin)</b>	absent (0/9)	absent (0/6)	absent (0/6)	present (6/6)
<b>CK5/6</b>	positive (8/9)	negative (6/6)	negative (6/6)	positive (6/6)
<b>CK7</b>	positive (9/9)	positive (6/6)	positive or focal (6/6)	positive (6/6)
<b>Calretinin</b>	positive (9/9)	negative (6/6)	negative (6/6)	focal positivity (2/6)
<b>ER %</b>	low (<10%) (7/9)	high (≥80%) (6/6)	high (≥80%) (6/6)	high (≥80%) (5/6)
<b>Ki67%</b>	≤5% (7/9)	≥20% (4/6)	≥5 % (6/6)	≤5% (5/6)
<b>IDH1/2 mutant MsMab-1</b>	strongly positive (7/9)	negative (6/6)	negative (6/6)	negative or weak (2/6)

Abbreviations: CK5/6 and CK7: Cytokeratins 5/6 and 7; ER: Estrogen receptor; IDH2: Isocitrate Deshydrogenase 2

**Table 5: Gene variations for all cases of papillary and micropapillary breast lesions in current study.**

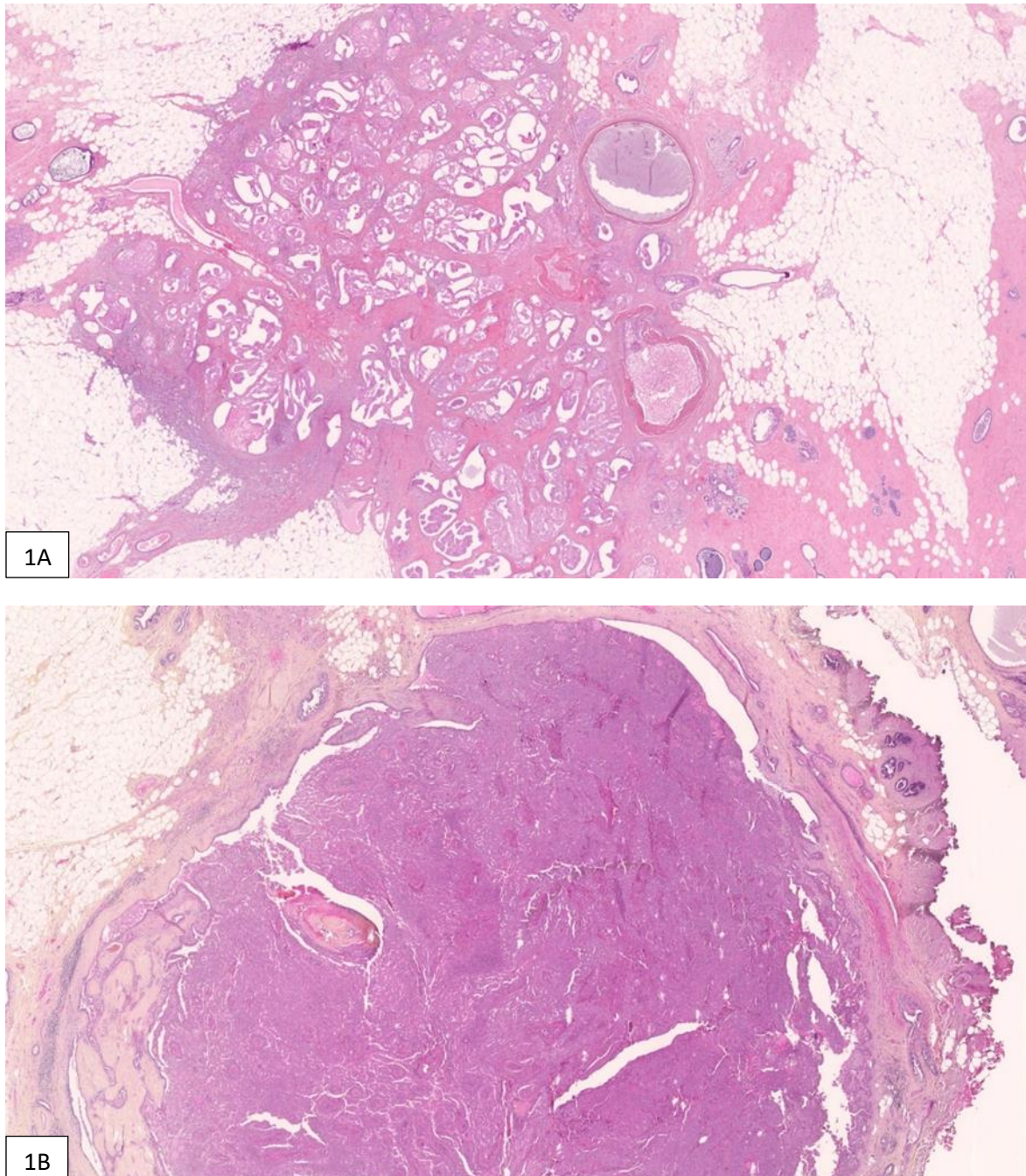
Gene	Variation	Putative Impact*	Case n°	Control n°
<i>ACACB</i>	p.R189Q	Neutral	3	
	p.D793N	Neutral	2	
	p.H1240N	Deleterious		18
	p.D1481V	Deleterious	7	
	p.D2409N	Deleterious	1	
	c.1117+4G>A	Splicing	4	
<i>FBN3</i>	p.R233G	Deleterious	4	
	p.L308V	Neutral	7	
	p.T1105M	Neutral	3	
	p.R1386C	Deleterious	6	
	p.R1438Q	Neutral	8	
	p.V2594I	Neutral	3	14
	p.P2789Q	Neutral	3	14
	p.G2616R	Neutral		22
	c.168-5C>T	Unknown	8	
c.6032-3C>A	Splicing	2		
<i>IDH2</i>	p.R172G	Deleterious	5, 6, 7	
	p.R172S	Deleterious	2, 3, 4	
	p.R172T	Deleterious	8	
<i>PDXDC1</i>	p.G145E	Deleterious		26
	p.A147V	Neutral	6	
	p.G508D	Neutral	2	
	c.21+3C>G	Splicing	3, 4, 5, 7	
<i>PRUNE2</i>	p.D99N	Neutral		24
	p.W1316*	Deleterious	3	
	p.P1495L	Neutral	2	
	p.E1877K	Neutral	3	
	p.G1900R	Neutral	8	
	p.E1957_Q1961del	Unknown	1	
	c.509-2A>G	Splicing	9	
	c.757-7G>A	Unknown		20
	c.9051-1G>T	Splicing	4	
c.9051-3delT	Splicing	1, 3, 4		

\*prediction of pathogenicity obtained with the PROVEAN website

Cases : 1 to 9: SPCRP; 10 to 15: IMPC; 16 to 21: EPC; 22 to 27: IDPUDH

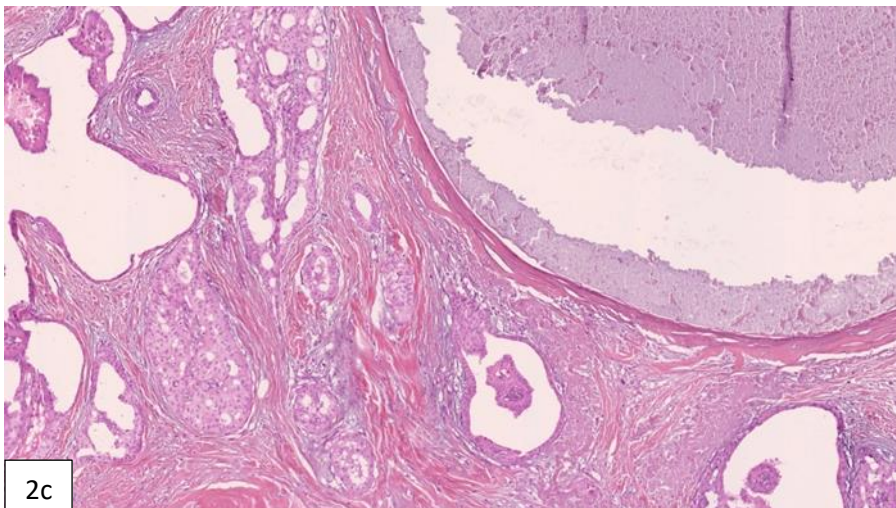
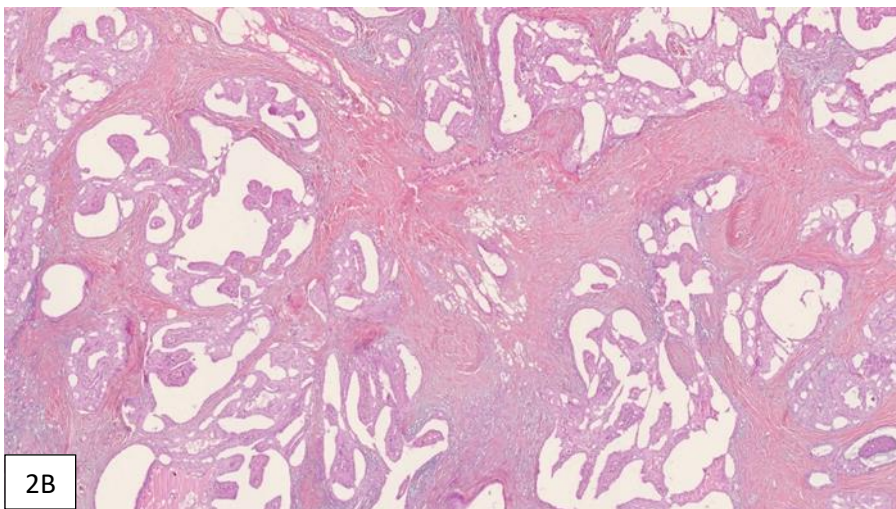
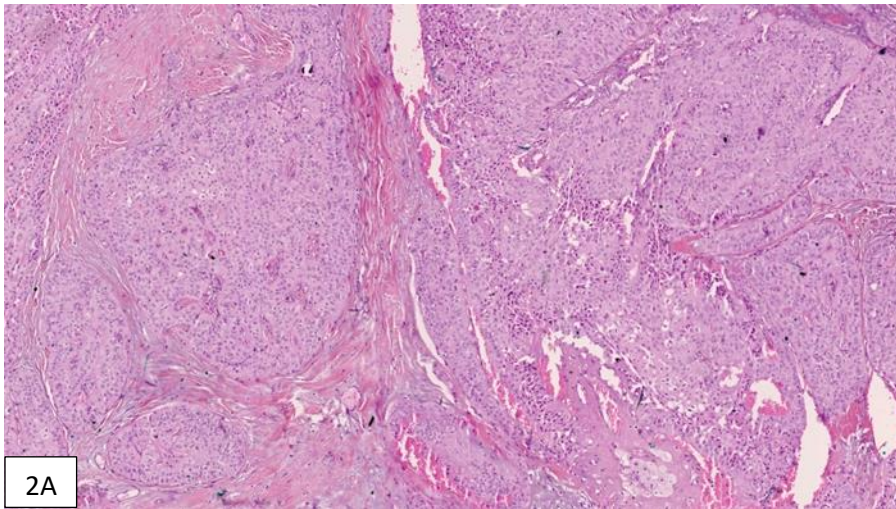


## FIGURES



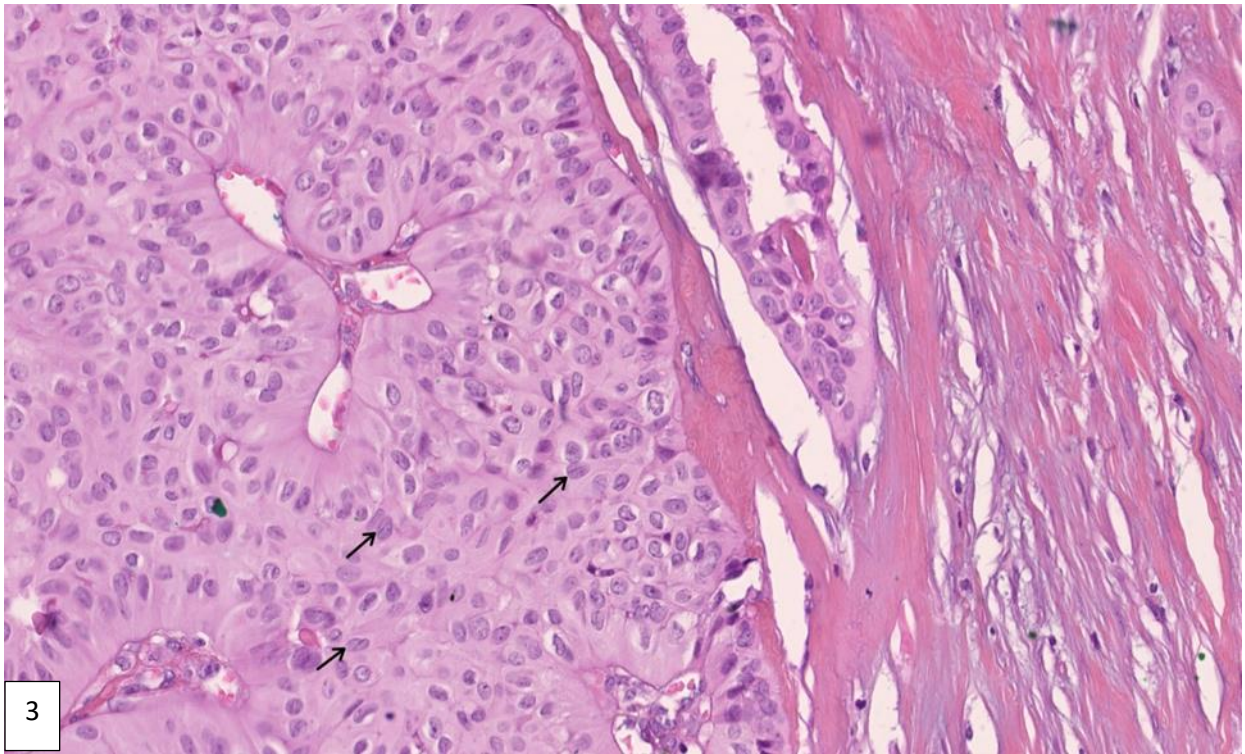
### **Figure 1: Low power view of SPCRP**

Low power view of SPCRP showing a unique well-delimited nodule (A) of cystic architecture (B) or solid architecture (hematoxylin-eosin-saffron).



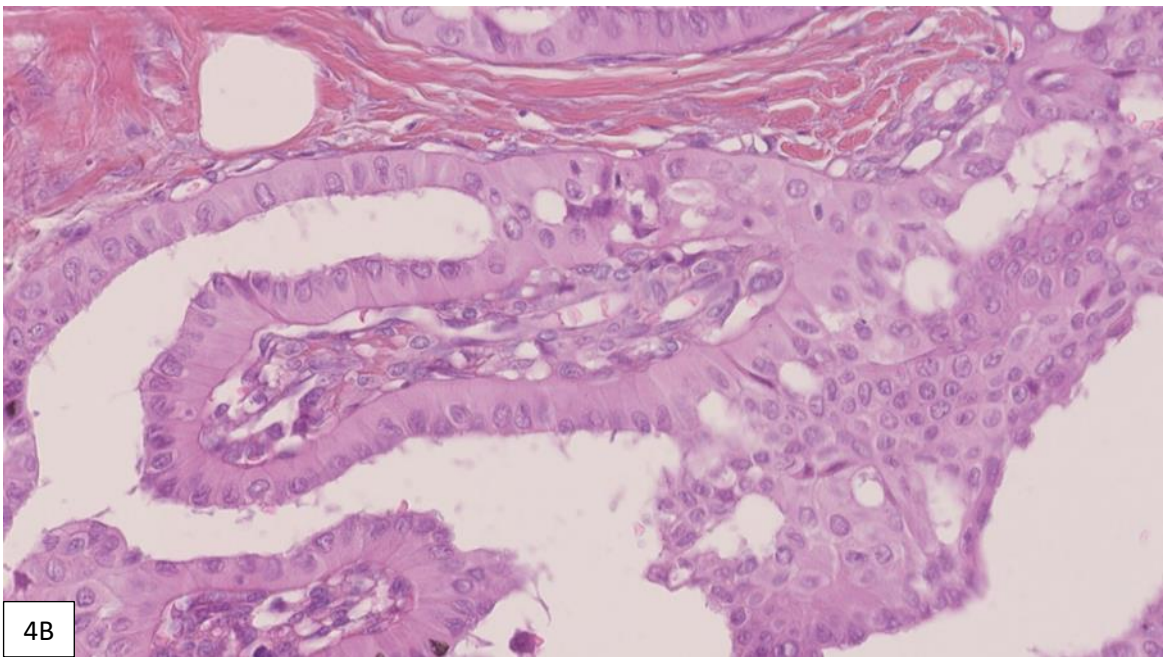
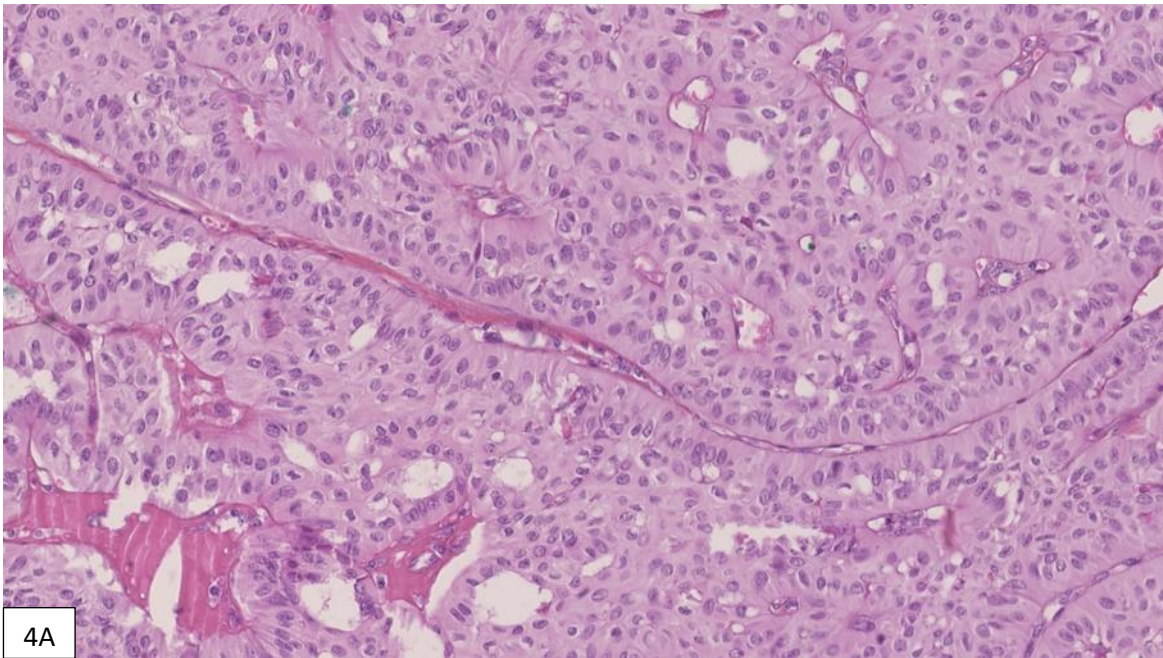
**Figure 2: Low power view of various patterns in SPCR**

Low power view showing various patterns in SPCR. (A) Solid pattern with nests consisting of neoplastic cells closely packed. (B) Nests or glandular structures separated by dense fibrous stroma. (C) Papillary and glandular structures separated by fibrous stroma (hematoxylin-eosin-saffron).



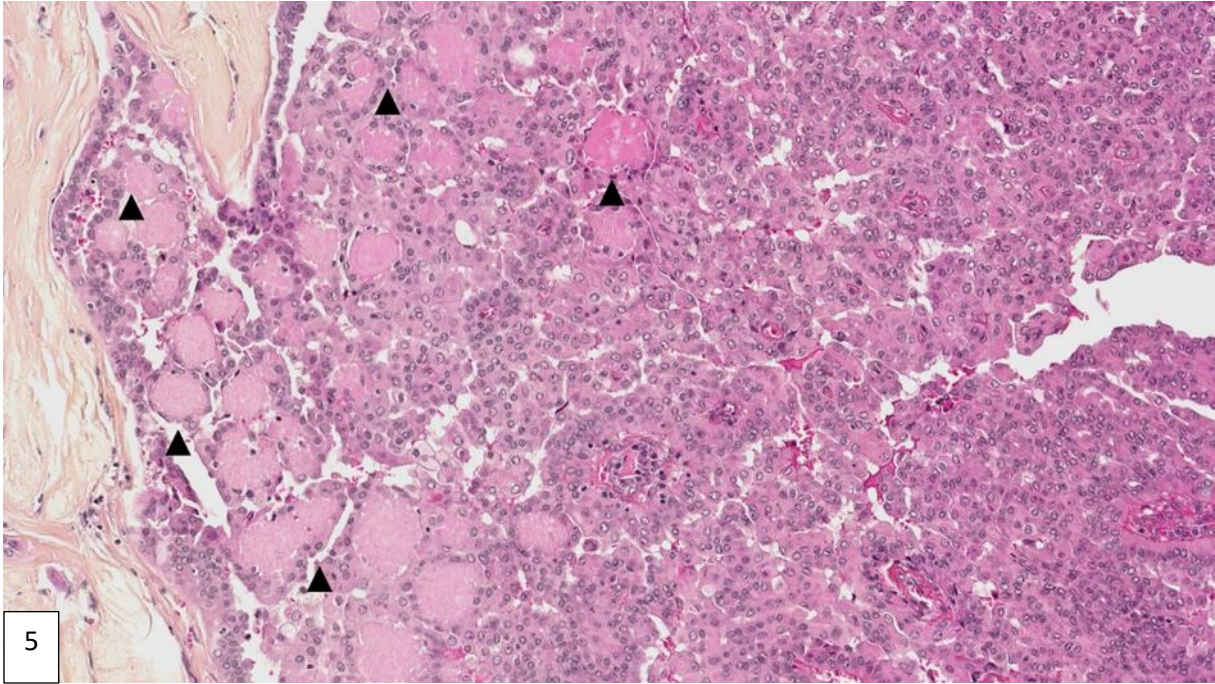
**Figure 3: Cytological features of tumor cells in SPCR**

High power view showing tumor cells of low grade nuclear atypia, with abundant eosinophilic cytoplasm and ovoid nuclei some with groove (arrows) (hematoxylin-eosin-saffron).



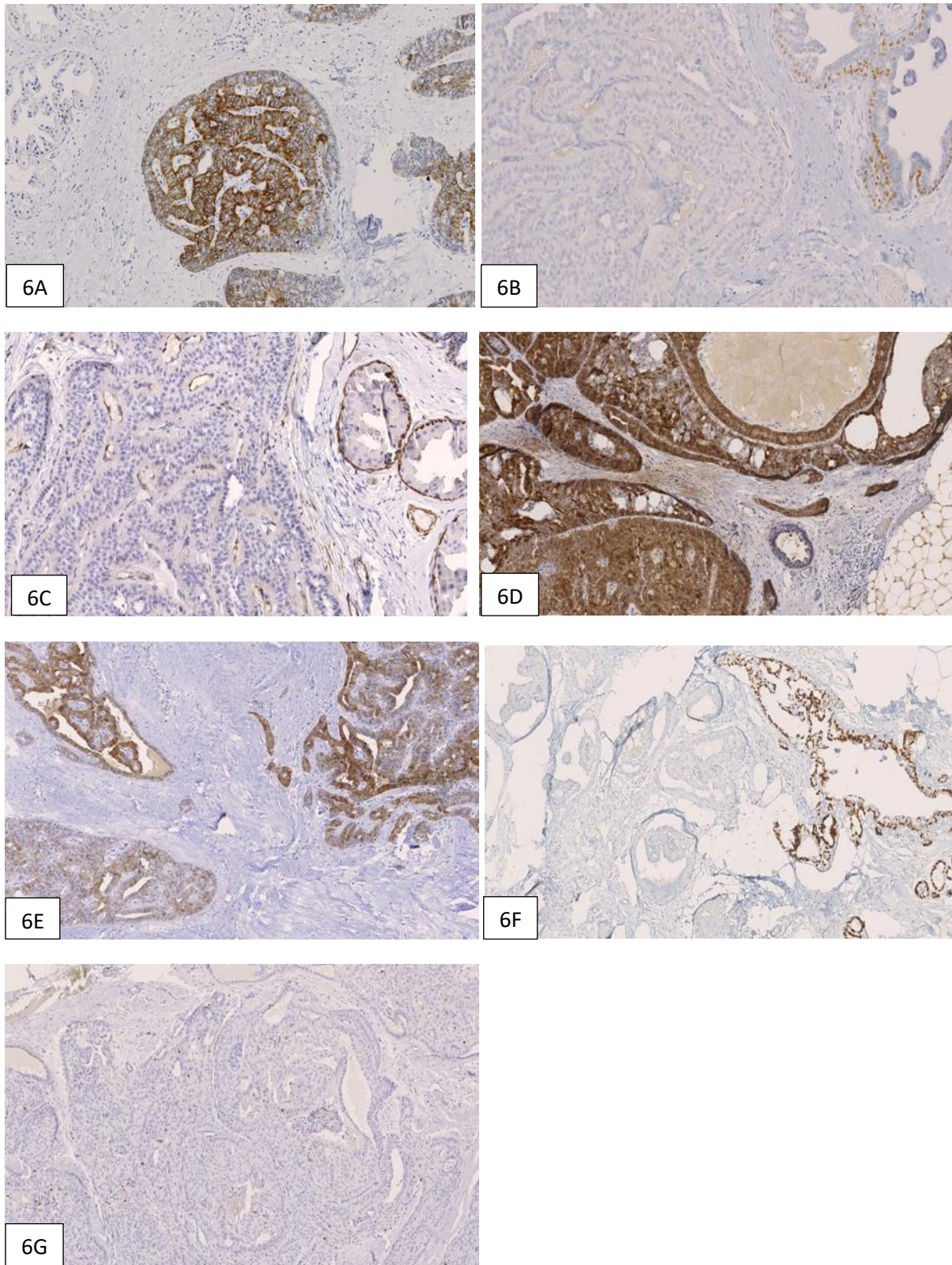
**Figure 4 : Nuclear reverse polarity in SPCRPs**

Mild power view (A) and higher power view (B) showing neoplastic cells of SPCRPs with reverse nuclear polarity. The cytoplasm is located near the basal layer and the fibrovascular cores whereas the nucleus is located is at the opposite side of the cell (hematoxylin-eosin-saffron).



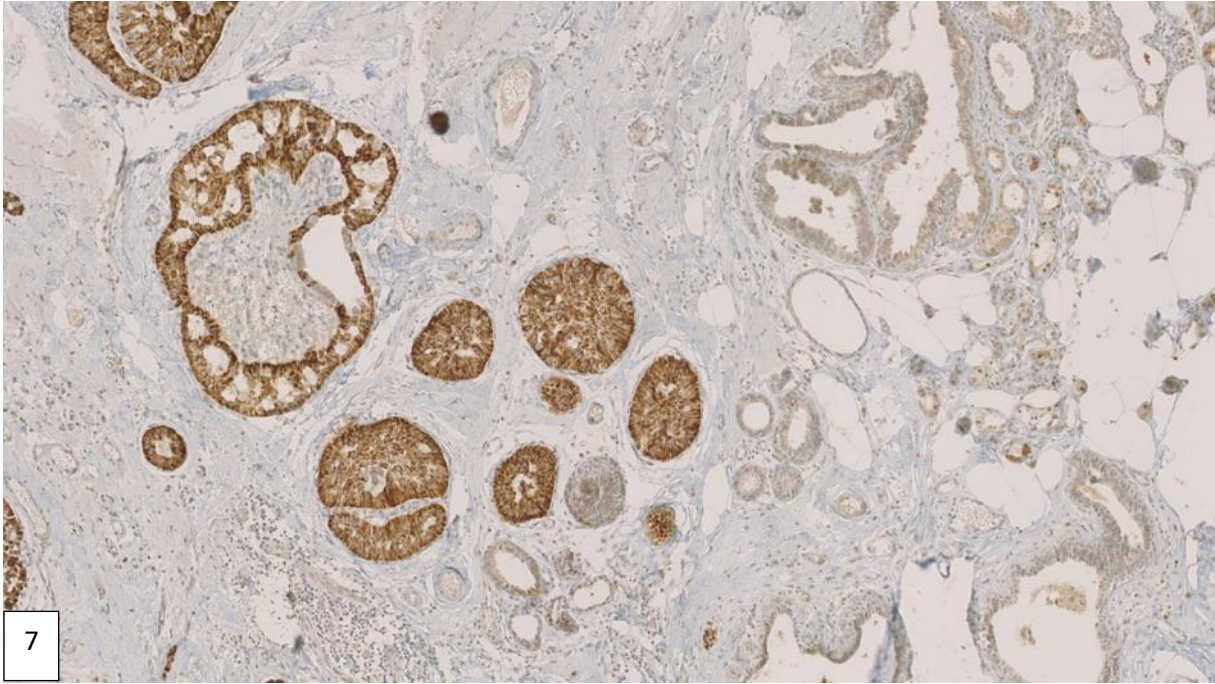
**Figure 5: Eosinophilic secretions in SPCR**

Eosinophilic and dense secretions (arrows) (hematoxylin-eosin-saffron).

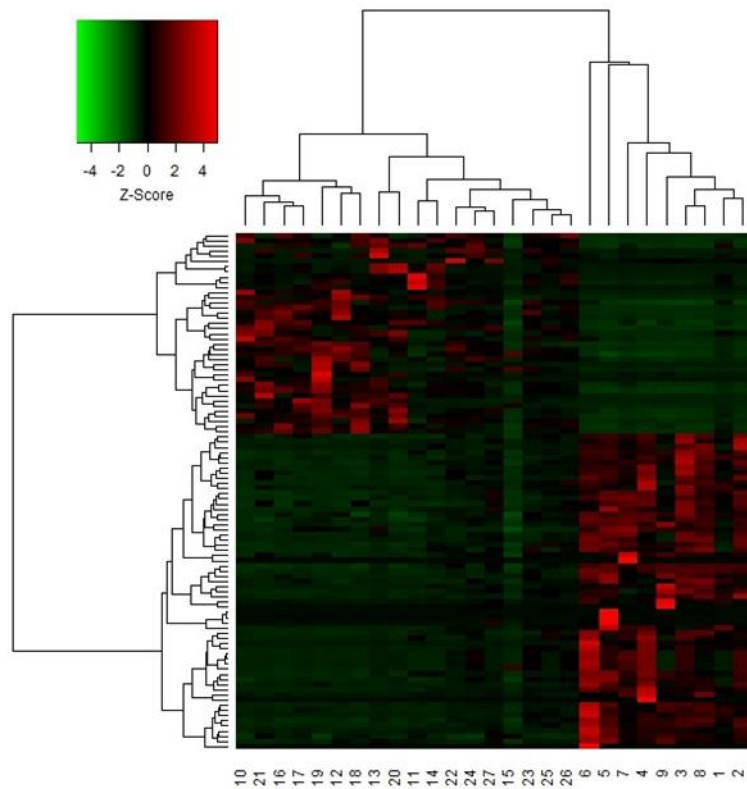


**Figure 6: Immunohistochemical findings in SPCR**

(A) Diffuse and strong cytoplasmic immunostaining in tumor cells for CK5/6. Negativity for myoepithelial markers p63 (B) and calponin (C). Diffuse (D) and heterogeneous (E) immunostaining for calretinin. (F) Low or weak nuclear immunostaining for estrogen receptor in tumor cells. (G) Low ki67 proliferation index in tumor cells.



**Figure 7: Strong immunostaining with IDH1/2 mutant antibody (MsMab-1) in SPCRP**  
Tumor cells of SPCRP showing a strong cytoplasmic immunostaining for MsMab-1 (IDH2 mutant antibody).



**Figure 8: Heatmap of all cases in current study**

This heatmap represent the selected genes by RNAseq in rows and patients in columns. Column names correspond to the sample identification numbers. Green cells correspond to under-expressed genes and red to over-expressed genes. SPCR cases (from 1 to 9) show the same group of over-expressed genes. Patients from 10 to 27, except patient 15, harboring other papillary lesions, show different over-expressed genes. Those of SPCR over-expressed are under-expressed.

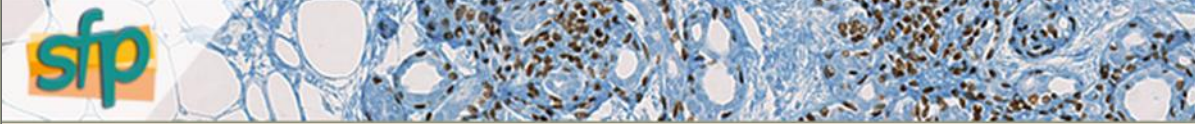


# ANNEXES

## Annexe 1

Accueil | Journal | La spécialité | La société | Modalités d'inscription | Contact

Société Française de Pathologie



### Resultat de votre soumission n°2446

Titre : Le carcinome papillaire solide à polarité inversée du sein est une entité morphologique, immunophénotypique et moléculaire différente des autres lésions papillaires mammaires

Cher(e) collègue,

Nous avons le plaisir de vous annoncer que votre proposition de communication pour le Carrefour de Pathologie 2016 a été acceptée comme communication orale par le comité de sélection de la SFP et/ou de la SFCC.

Rappel : Vous devez être inscrit au congrès pour présenter votre communication.

Nous enverrons dans un second temps des informations plus précises sur le jour de passage, l'horaire et le format de présentation qui se déroulera le lundi 20 Novembre ou le mardi 21 Novembre. Vous aurez 7 mn de présentation et 2 minutes de discussion. Un prix pour la meilleure communication orale sera remis le mercredi 22 Novembre à 11h30 lors de la séance plénière SFP.

Retrouvez le programme, les inscriptions en ligne et toutes les informations pratiques sur le site [www.sfpathol.org](http://www.sfpathol.org) rubrique Carrefour.

En vous remerciant de cette intéressante contribution au congrès et dans l'attente de vous rencontrer au Palais des Congrès, Paris, Porte Maillot, nous vous prions de croire, cher(e) collègue, à l'assurance de nos sentiments dévoués.

Pr Thierry Molina Pr Frédérique Penault-Llorca  
Président du Comité d'organisation Présidente du Conseil Scientifique

<http://www.sfpathol.org>

## **Annexe 2**

13<sup>th</sup> Jul 2017

Dear Nadjla,

Thank you for submitting your abstract to the USCAP 2018 Annual Meeting.

Your abstract, "Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast displays morphologic, immunohistochemical and molecular profiles characteristics in comparison to other benign or malignant papillary lesions of the breast. A comparative study of nine additional cases.", has been assigned ID # 8.

Please reference this ID number in any communications to the organizers.

Regards,

USCAP Education Team  
[education@uscap.org](mailto:education@uscap.org)

## **Annexe 3**

24<sup>th</sup> Jul 2017

Manuscript number: MP-2017-0630

Dear Dr. ALSADOUN,

Thank you for submitting your Original Article to Modern Pathology by authors: Nadjla Alsadoun Gaëtan MacGrogan, Caroline Trunzer, Magali Lacroix-Triki, Isabelle Bedgedjian, Marie-Hélène Koeb, Elsy El Alam, Dan Medioni, Michel Parent, Pascal Wuithier, Isabelle Robert, Romain Boidot, Laurent Arnould

We subject all manuscripts to peer-review, and therefore we will be forwarding your manuscript to a panel of referees for their comments.

This process normally takes between four to six weeks to complete, after which we will contact you with our decision. If you have any queries before this time, please feel free to contact Catherine Ketcham at the Editorial office ([modpath@comcast.net](mailto:modpath@comcast.net)). It will help if you provide your manuscript reference number listed above.

Again, thank you for your submission.

Yours sincerely,

Modern Pathology Journal Office

**TITRE DE LA THESE : LE CARCINOME PAPILLAIRE SOLIDE A POLARITE INVERSEE DU SEIN : UNE TUMEUR EXCEPTIONNELLE PRESENTANT DES CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES, IMMUNOPHENOTYPIQUES ET MOLECULAIRES DIFFERENTES DES AUTRES LESIONS PAPILLAIRES MAMMAIRES.**

**AUTEUR : NADJLA ALSADOUN**

**RESUME :**

**CONTEXTE :** Le carcinome papillaire solide à polarité inversée du sein (CPSPI), anciennement dénommée «tumeur du sein ressemblant au carcinome papillaire de la thyroïde dans sa variante à cellules hautes» est une tumeur mammaire très rare, peu décrite, de bon pronostic, dont le diagnostic est difficile. L'objectif de ce travail a été d'analyser cette tumeur rare du point de vue morphologique, immunohistochimique et moléculaire, en la comparant aux autres lésions papillaires du sein, morphologiquement proches, bénignes ou malignes.

**METHODES :** Neuf cas de CPSPI diagnostiqués entre 2008 et 2017 ont été collectés depuis différents services de pathologie en France. Six cas de papillome avec hyperplasie canalaire simple (PHCS), six cas de carcinome papillaire enclos (CPE), et six cas de carcinome micropapillaire (CMP) ont été sélectionnés et ont servi de témoins. Toutes ces tumeurs ont bénéficié d'une analyse morphologique puis d'une étude immunohistochimique extensive et moléculaire (Exome et RNA sequencing en NGS).

**RESULTATS :** Morphologiquement, les neuf CPSPI sont des tumeurs bien limitées, d'architecture papillaire et solide. Elles sont constituées de cellules éosinophiles cubo-cylindriques munies de noyaux aux atypies de bas grade, présentant une polarité inversée (9/9), non retrouvée parmi les autres tumeurs papillaires étudiées. En immunohistochimie, la Cytokératine 5/6, une cytokératine de haut poids moléculaire (CKHPM) est exprimée dans les CPSPI (8/9), tout comme dans les PHCS, et est négative dans les CPE et CMP. Aucune cellule myoépithéliale n'est mise en évidence à l'aide de la p63 et de la calponine dans les neuf CPSPI, comme dans l'ensemble des CPE et CMP étudiés. Ces CPSPI n'expriment que faiblement les récepteurs aux œstrogènes (RE), à la progestérone (RP) et aux androgènes (RA) (7/9 à moins de 10%), alors que les autres tumeurs les expriment plus fortement (18/18 à plus de 60% pour les RE). Leur index de prolifération est faible ( $\leq 5\%$  pour 7/9 CPSPI). L'ensemble des CPSPI montre un marquage intense avec la calrétinine (9/9), qui est très faible voire absent pour les autres tumeurs (négatif pour 16/18). Les données issues de l'exome par NGS montrent la présence d'une mutation spécifique du gène *IDH2* (R172) dans 7 des 9 CPSPI analysés, et totalement absente dans les autres tumeurs papillaires. Un anticorps anti-*IDH2* muté a ensuite été testé sur l'ensemble des 27 tumeurs, et seuls les 7 CPSPI *IDH2* mutés montraient un immunomarquage positif. Une mutation du gène *PRUNE2* a également été identifiée dans 6 des 9 CPSPI, dont les deux CPSPI *IDH2* non mutés. A noter que ces mutations *IDH2* et *PRUNE2* sont très exceptionnelles dans les tumeurs du sein (base Cosmic).

**CONCLUSION :** Ces résultats montrent que les CPSPI sont des tumeurs papillaires du sein particulières présentant des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires tout à fait originales. Leur aspect morphologique est défini par la présence de cellules éosinophiles munies de noyaux à polarité inversée et parfois incisés. L'expression des CKHPM, de la calrétinine, l'absence de marqueurs myoépithéliaux, la faible expression des récepteurs hormonaux, leur caractère peu proliférant et la présence d'une mutation particulière des gènes *IDH2* et/ou *PRUNE2* permettent de les différencier des autres tumeurs papillaires mammaires et de porter le diagnostic avec certitude.

**MOTS CLES : CANCER DU SEIN ; LESIONS PAPILLAIRES ; BIOLOGIE MOLECULAIRE ; IMMUNOHISTOCHEMIE ; IDH2**