



# Les différentes formes de Cancers du Sein

Pr Anne VINCENT-SALOMON,

Pathologiste

Cheffe du Pole de Medecine Diagnostique et Théranostique

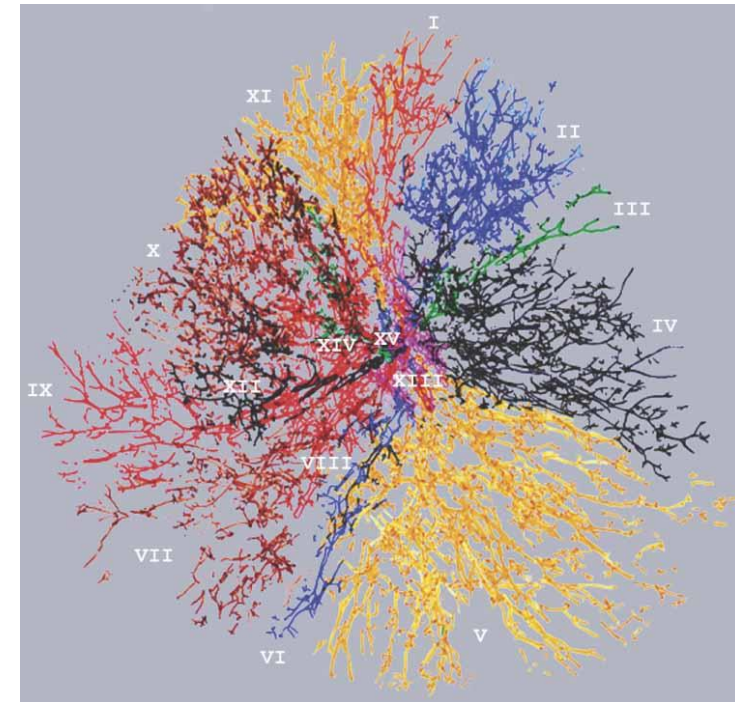
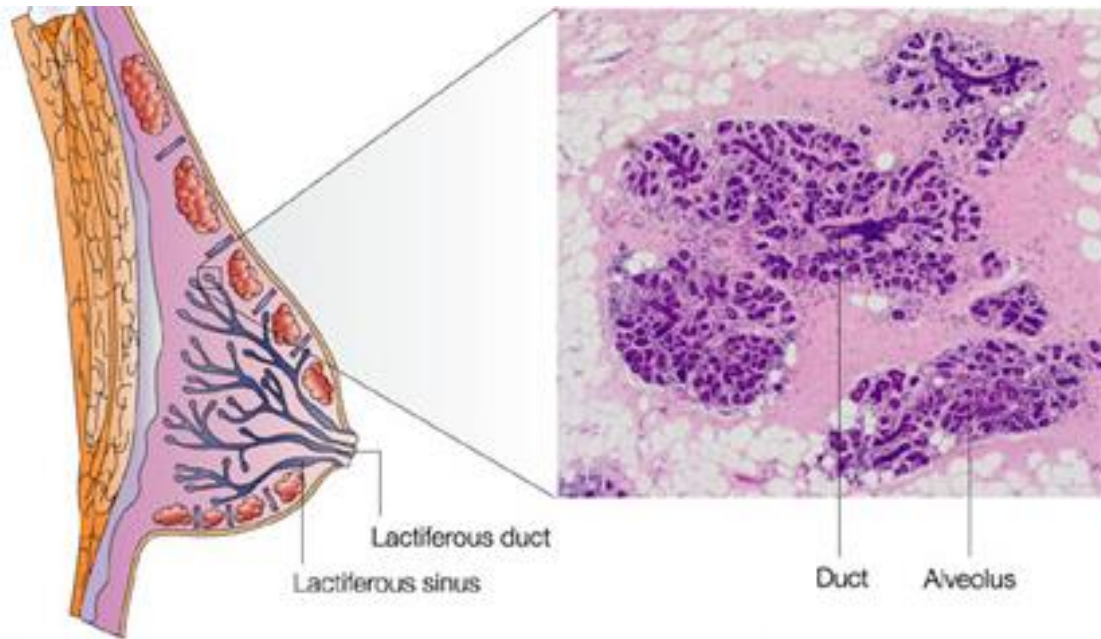
Institut Curie

Paris



# Qu'est ce que la glande mammaire ?

---



# Glande mammaire normale

**Cellule  
myoépithéliale**  
Fabrique l'écorce



**Cellule  
épithéliale :**

- Fabrique le lait pendant l'allaitement
- Peut se transformer en cellule cancéreuse

**Membrane  
Basale**

Ecorce de l'arbre  
galactophorique

# Comment découvre-t-on un Cancer du sein ?

- Du côté des femmes :
  - Une boule dans le sein que l'on sent
  - Une anomalie sur une mammographie de dépistage systématique ou prescrite par le médecin
  - Un écoulement par le mamelon
  - Une modification de la peau du sein
  
- Pour l'équipe médicale:
  - Poser le diagnostic de cancer primaire (dans le sein)
  - Poser le diagnostic de métastase (en dehors du sein)
  - Préciser le pronostic de ce cancer
  - Mettre en évidence les marqueurs spécifiques de ce cancer chez cette femme que nous allons soigner

- AUCUN CANCER N'EST TRAITE SANS DIAGNOSTIC POSE PAR LE MEDECIN PATHOLOGISTE

# Epidémiologie du cancer du sein

---

- Dans le monde :
  - 1,68 millions par an
  - 500 000 décès par an
- en France :
  - 1975 : 19 253 nouveaux cas
  - 2018 : 58 459 nouveaux cas
  
  - 12 146 décès estimés en 2018
  - Âge médian du décès : 74 ans
  
  - Diminution du taux de mortalité :
    - 1,5% par an en moyenne entre 2005 et 2012
  
  - Survie
    - à 5 ans : 87 % ; à 10 ans : 76 %
- 1ère cause de décès par cancer de la femme
- Rare avant 30 ans (5000 cas par an chez des femmes de moins de 35 ans)
- Existe chez l'homme

# Facteurs de risque et causes des cancers du sein

---

- Age > 60 ans
- ATCD :
  - personnel de cancer du sein
  - d'irradiation thoracique
  - familiaux de cancer du sein
- Facteurs environnementaux (perturbateurs endocriniens, chlorure d'aluminium, aspartame ...)
- Première grossesse tardive (> 29 vs < 20)
- Exposition prolongée aux oestrogènes :
  - obésité
  - puberté précoce (< 12 vs > 14 vs) RR 1.5
  - ménopause tardive (> 54 vs < 45) RR 2
  - traitement hormonal substitutif combiné de la ménopause RR 1.4

# Facteurs de risque et causes des cancers du sein

- Parmi les 7 localisations de cancers attribuables à la **consommation d'alcool** :



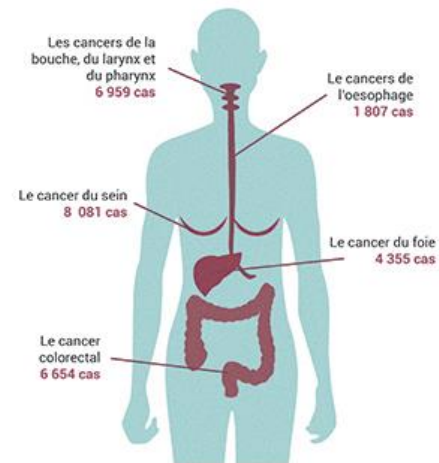
**le cancer du sein est le plus fréquent avec 8 081 cas en lien avec l'alcool**

## L'ALCOOL FAVORISE LE DÉVELOPPEMENT DE 7 LOCALISATIONS DE CANCERS

En 2015, près de **28 000 nouveaux cas** de cancers en France **étaient attribuables à sa consommation** soit 8 % des nouveaux cas de cancers toutes localisations confondues.

L'alcool est ainsi le **2<sup>e</sup> facteur de risque de cancers évitables après le tabac**. Parmi les 7 localisations de cancers attribuables à la consommation d'alcool, le **cancer du sein est le plus fréquent** avec 8 081 cas en 2015.

### LES CANCERS ATTRIBUABLES À LA CONSOMMATION D'ALCOOL EN FRANCE EN 2015



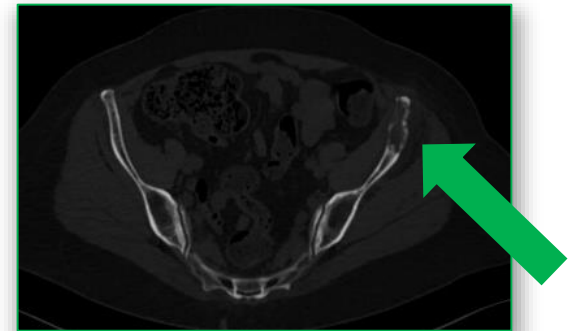
UNE CONSOMMATION D'ALCOOL PARMIS LES PLUS ÉLEVÉES DANS LE MONDE



# Comment faire le diagnostic ?

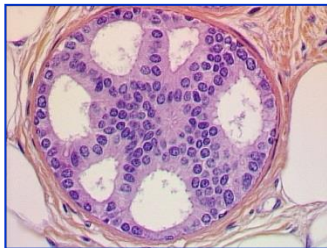
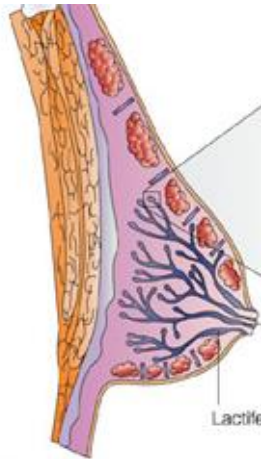
## Réalisation d'une biopsie

- Est-ce un cancer ?
- Est-ce une métastase ?
- De quel type de cancer/métastase s'agit-il ?



## Cancer in situ

Cellules cancéreuses restent dans l'arbre galactophorique = pas de métastase (écorce de l'arbre préservée)



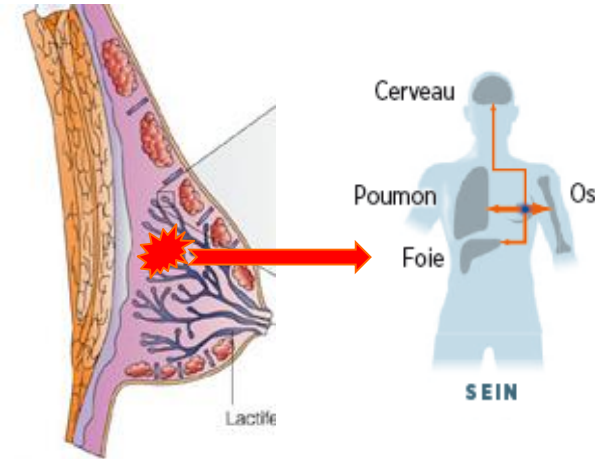
## Cancer infiltrant

Cellules cancéreuses détruisent le tissu du sein = peuvent donner des métastases

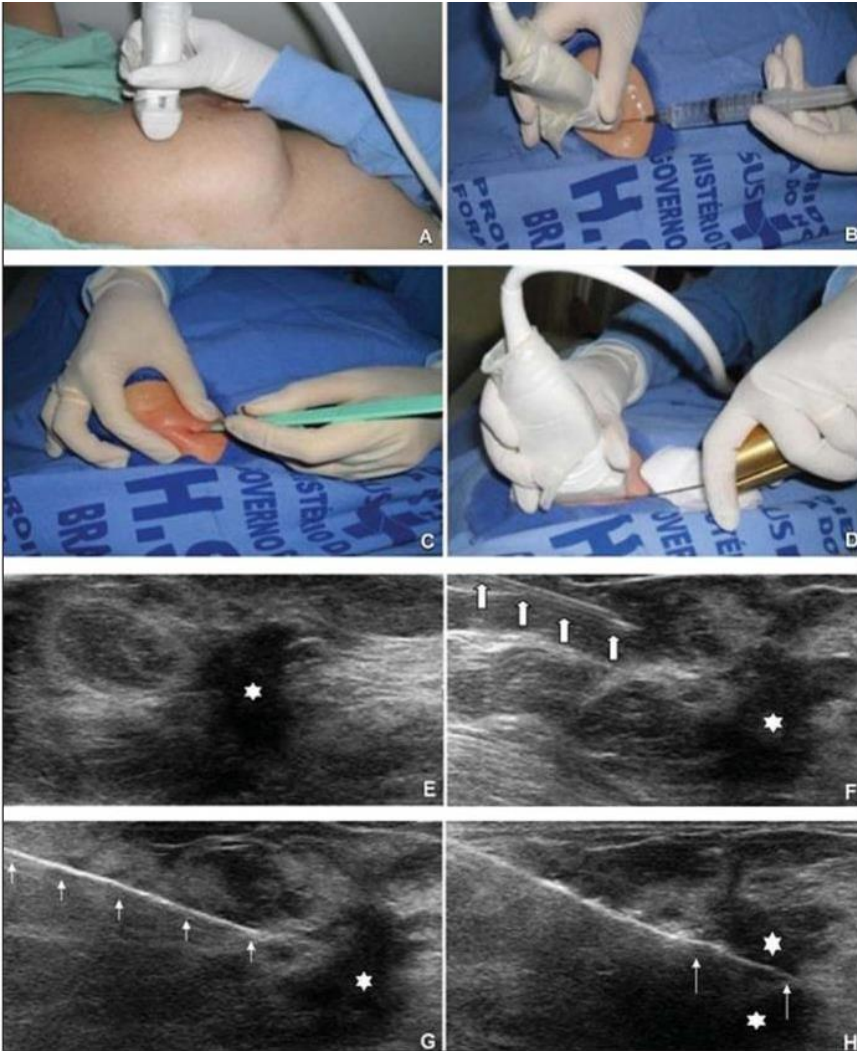


## Cancer métastasé

Cellules cancéreuses sont disséminées dans d'autres organes où elles développent une tumeur à distance du sein



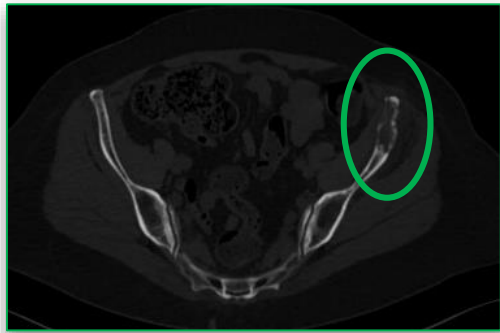
# Biopsie du sein



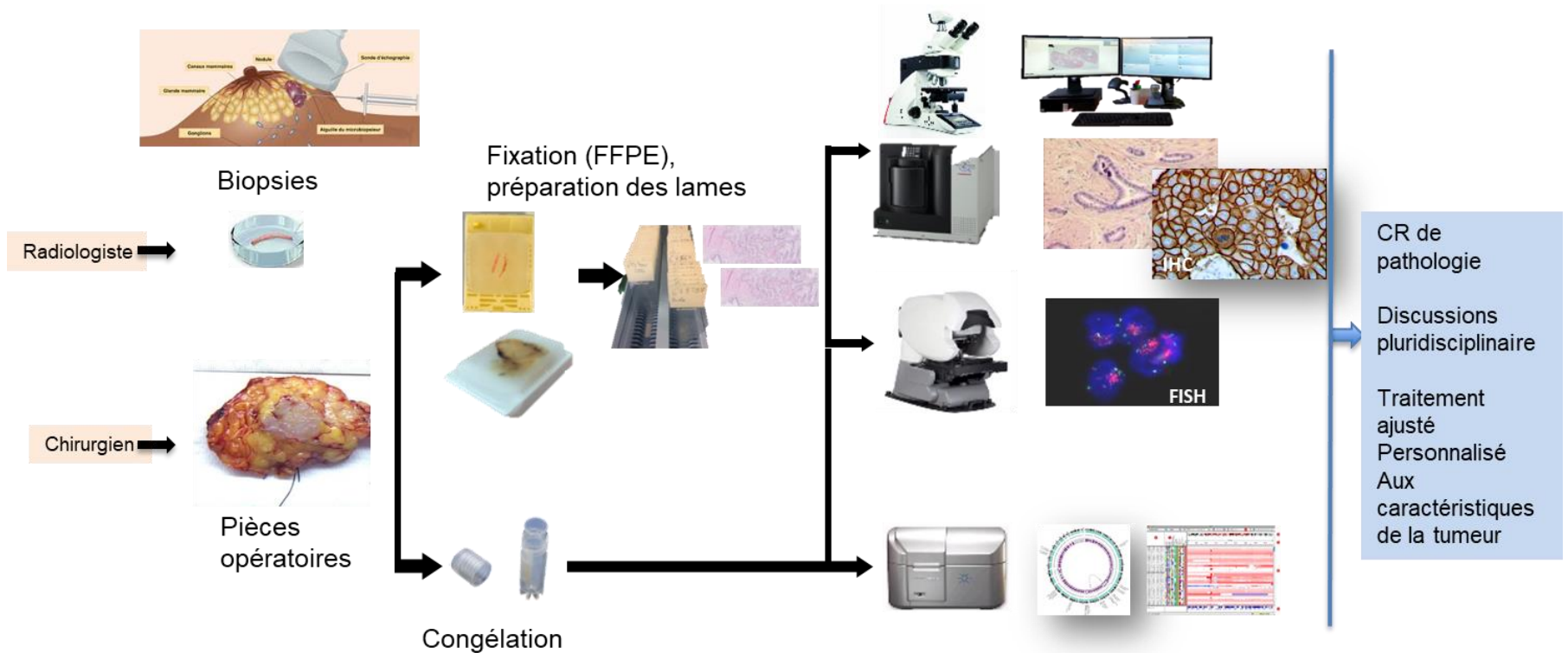
Mise directement en FORMOL  
Pour 6 à 12h.



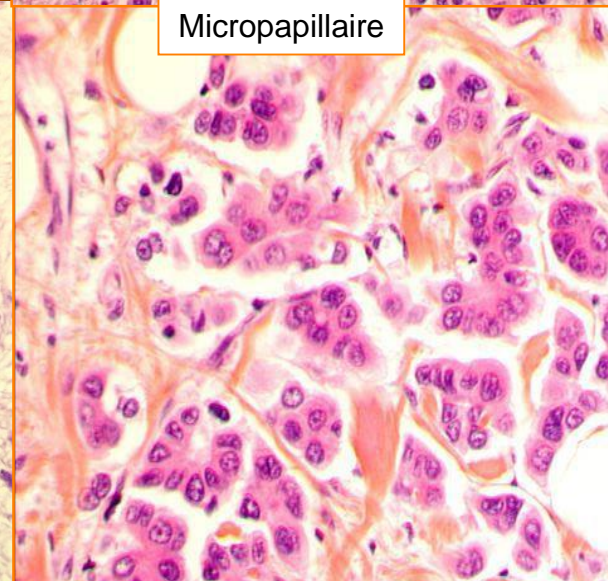
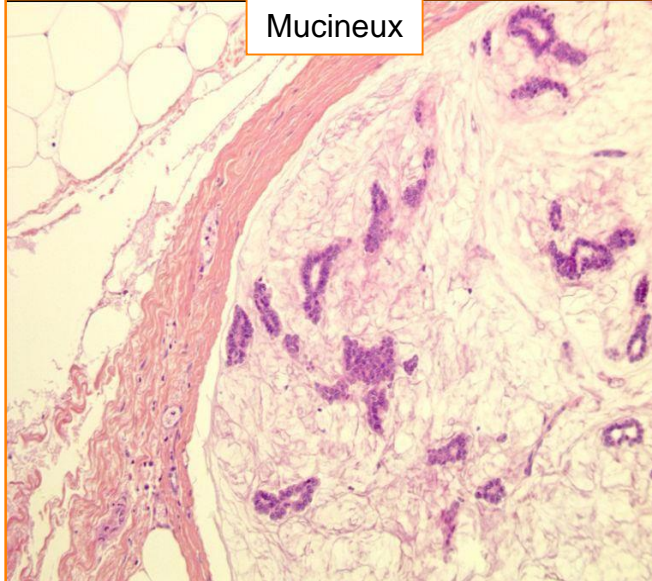
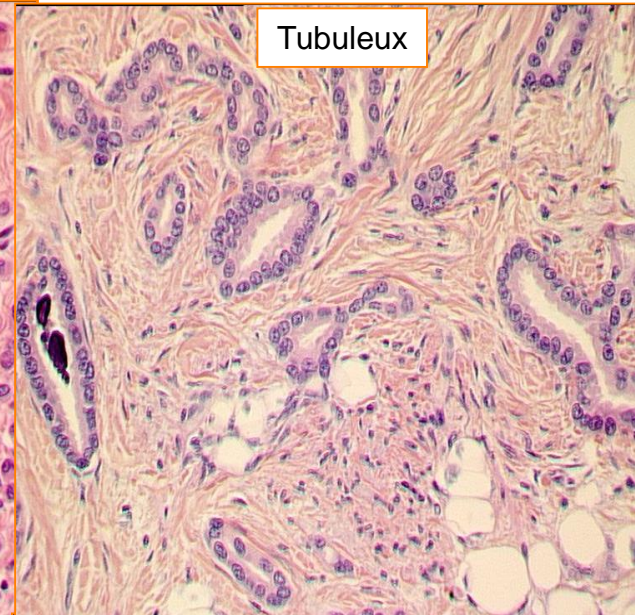
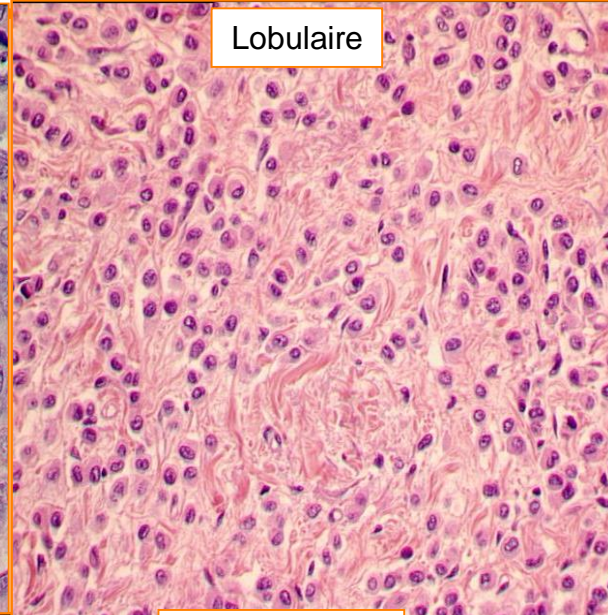
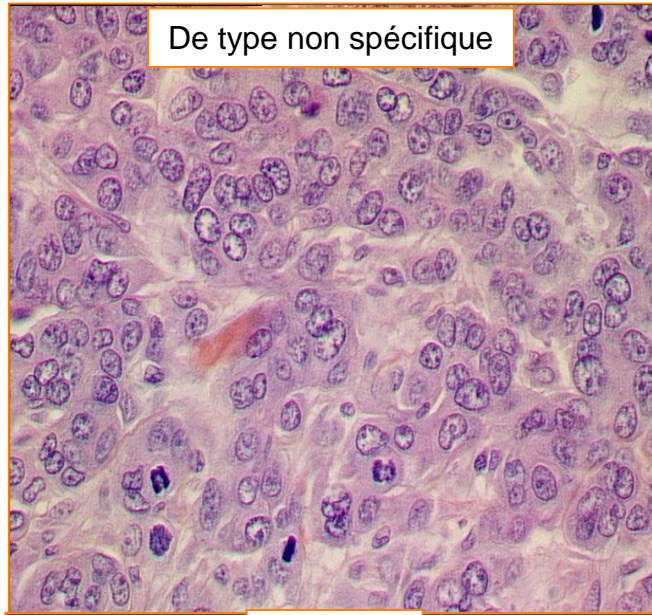
# Biopsie osseuse sous scanner pour prouver qu'il existe une métastase



# Pathologie et biologie



# Diversité des cancers infiltrants du sein

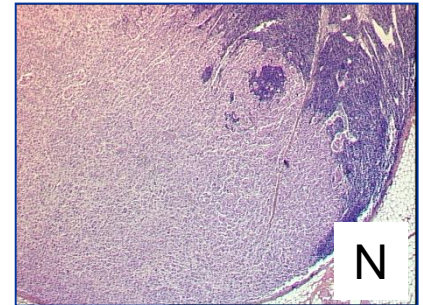


# Quels outils pour définir la gravité du cancer Infiltrant ?

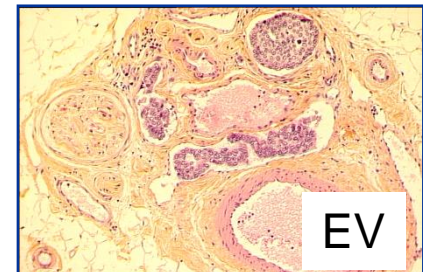
- Taille de la tumeur (T)



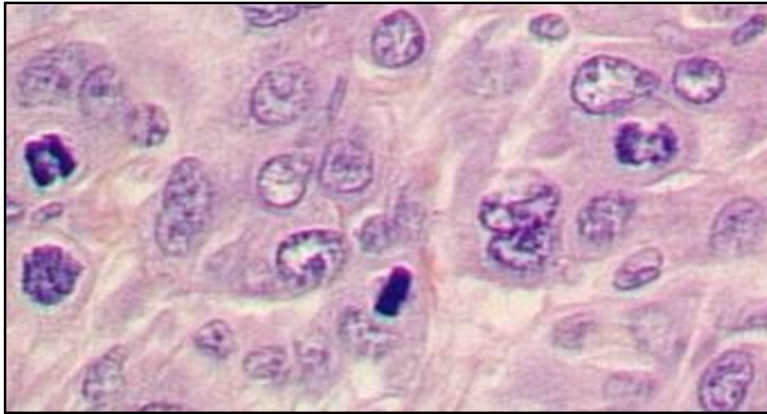
- Statut ganglionnaire (N= ganglion)



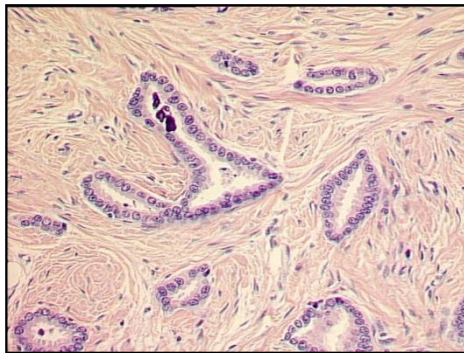
- Invasion des vaisseaux lymphatiques



# Quels outils pour définir la gravité du cancer Infiltrant ?

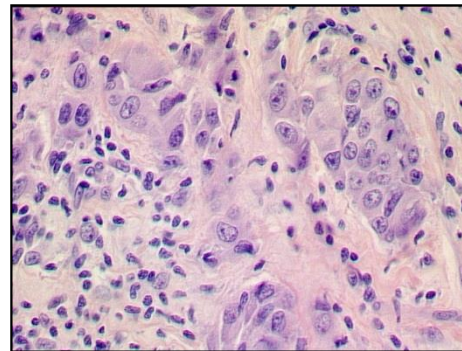


Compter le nombre de cellules qui se divisent ++++



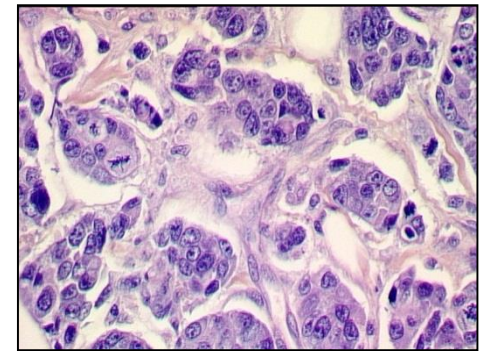
grade I

29%



grade II

41%



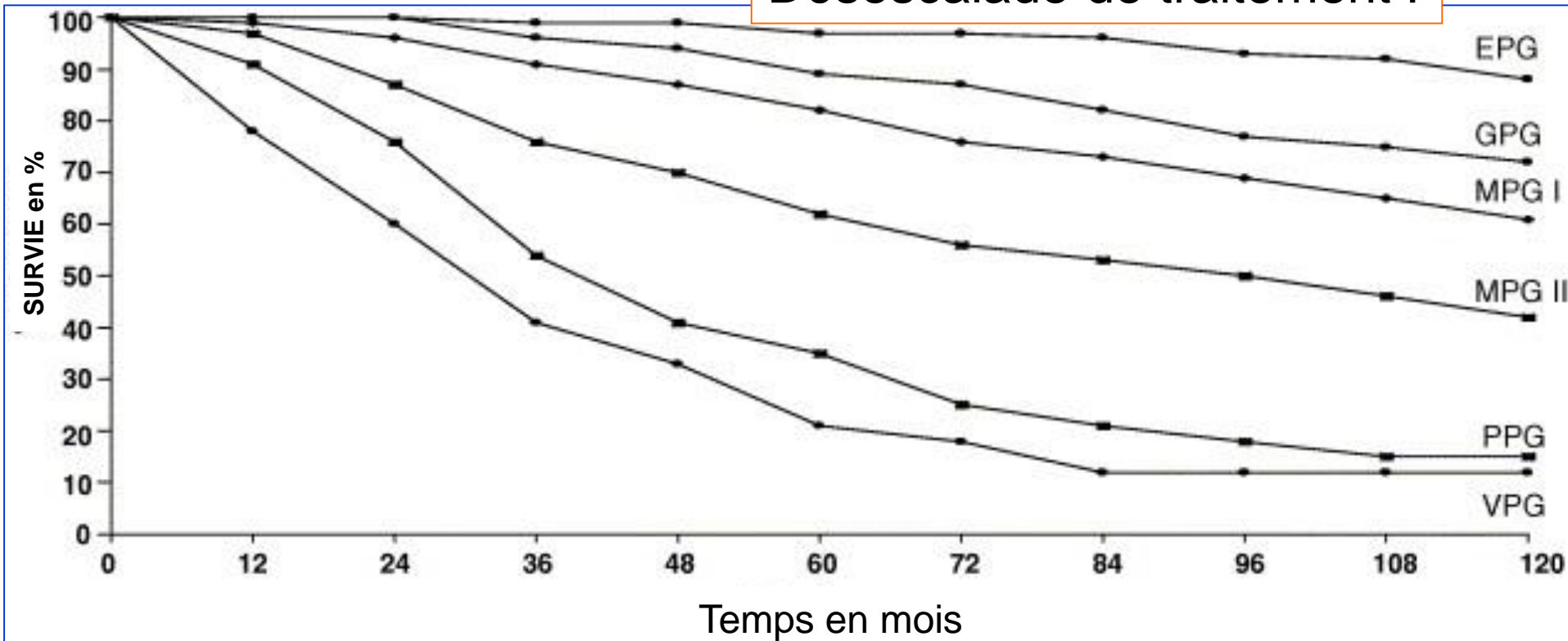
grade III

30%



# Quels outils pour définir la gravité du cancer infiltrant ?

99% de survie à 5ans  
Désescalade de traitement !



**EPG** : Excellent Prognostic Group

**GPG** : Good Prognosis Group

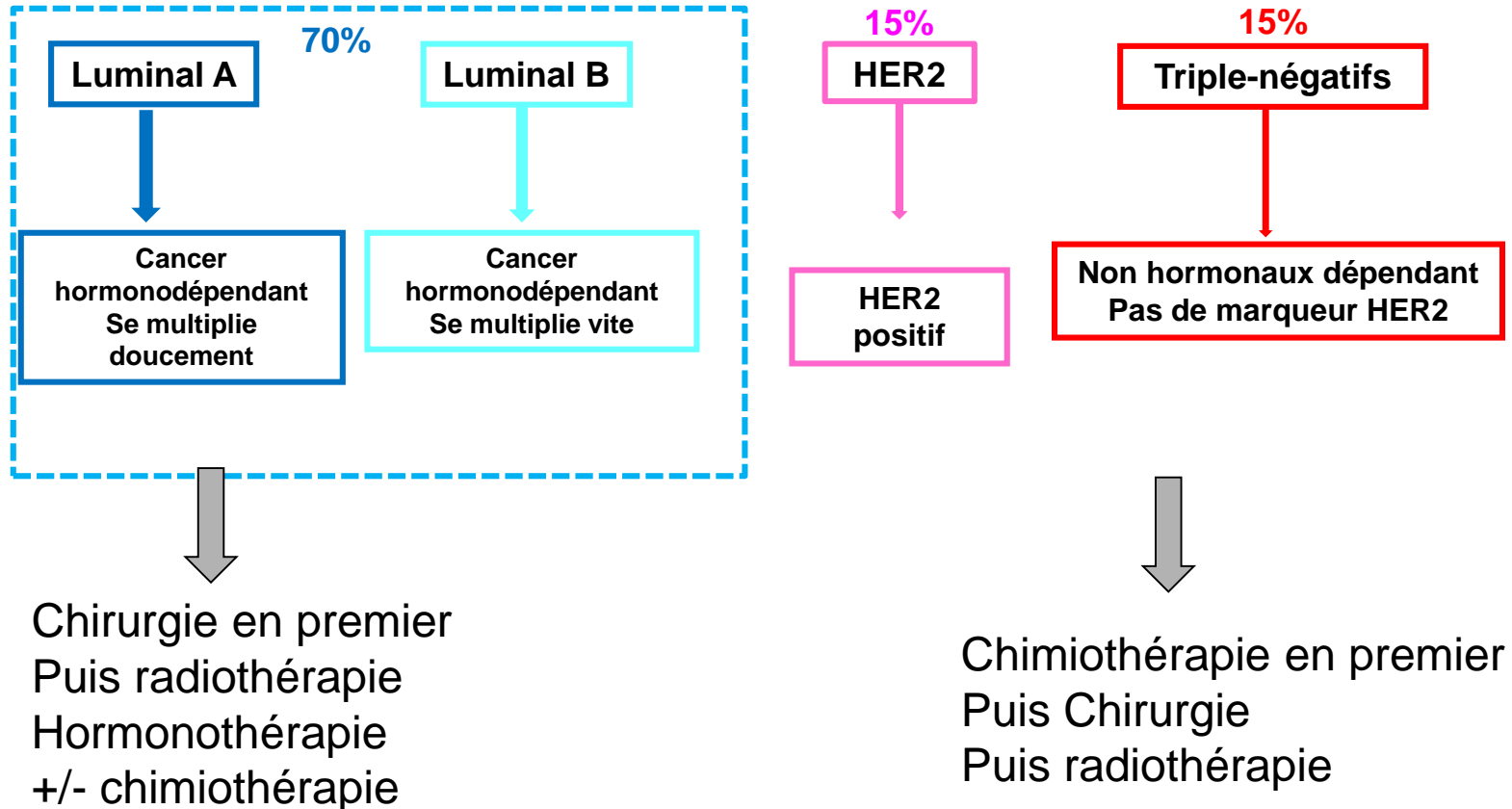
**MGP** : Moderate Prognosis Group

**PPG** : Poor Prognosis Group

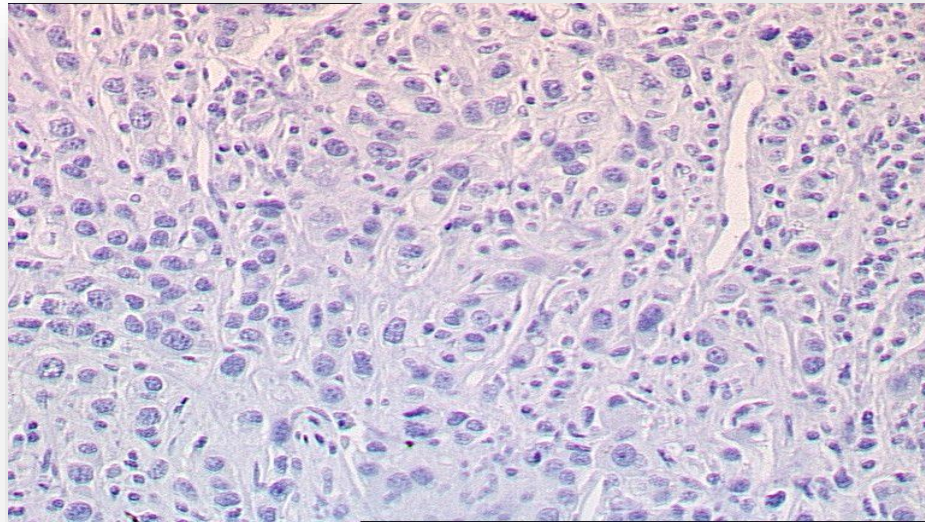
**VPG** : Very Poor Prognosis Group

# Classification des cancers infiltrants du sein (sur la présence de marqueurs = caractéristiques biologiques du cancer)

→ Traitement différents en fonction du type et de la taille du cancer



**Récepteurs hormonaux** : on dit qu'une tumeur est récepteurs hormonaux positive si au moins 10% des cellules tumorales sont positives.



20 à 40 % de tous les cancers du sein sont RO -

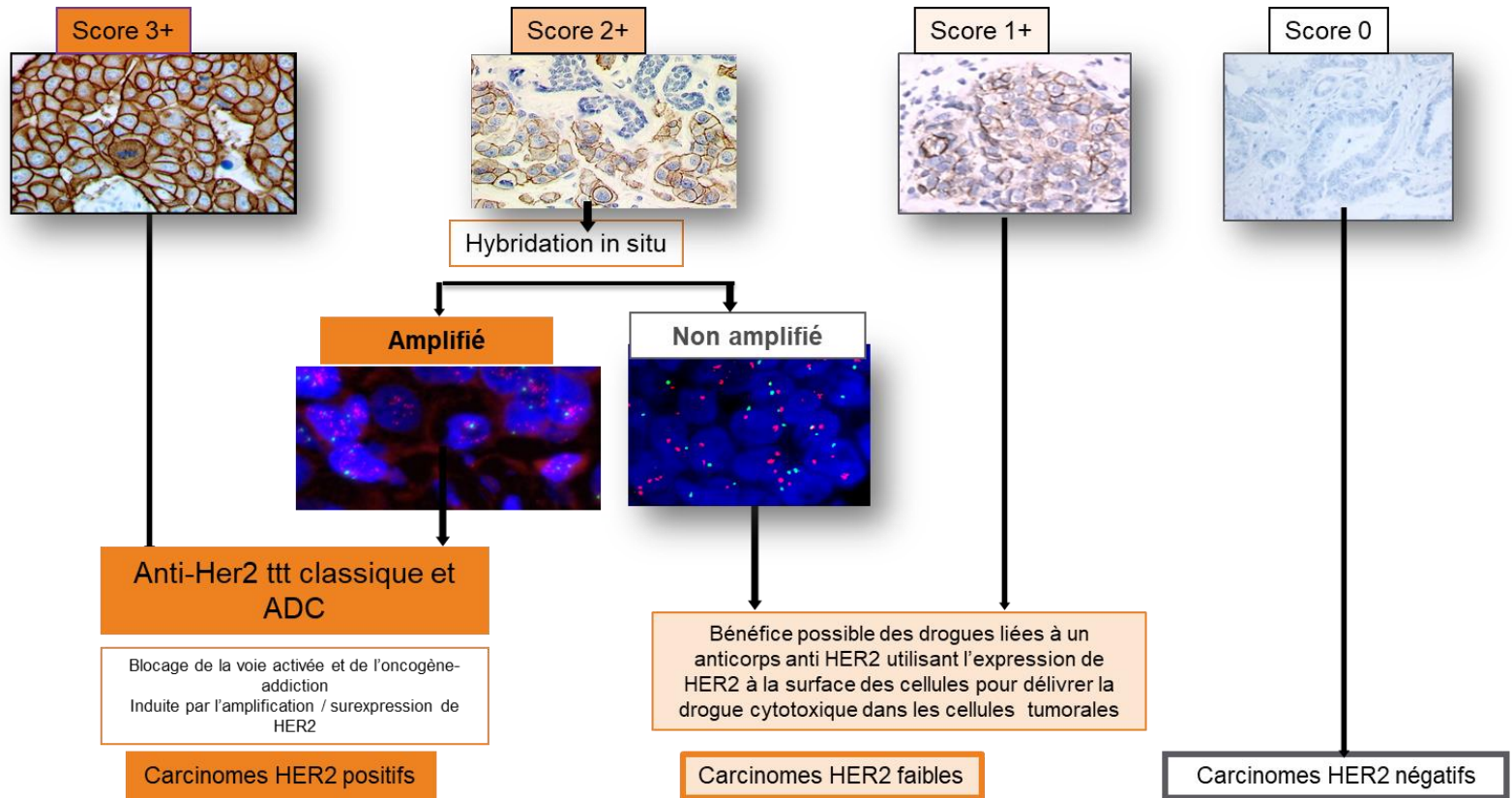


60 à 80 % de tous les cancers du sein sont RO +

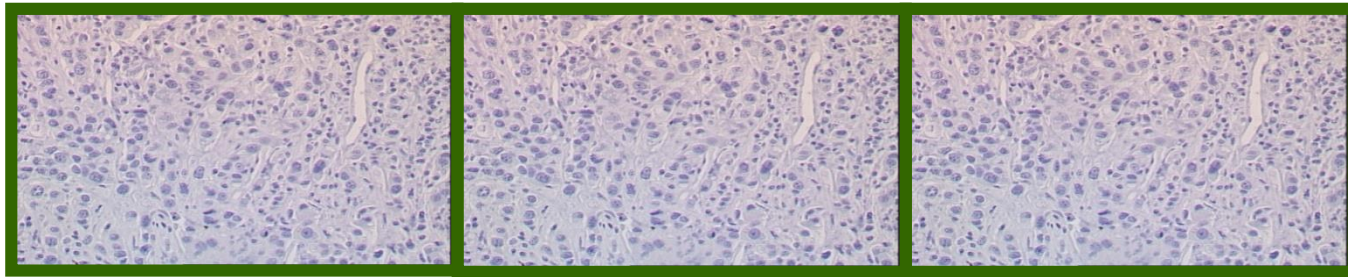


Groupe de cellules négatives

# Statut HER2



# Carcinomes triple négatifs



RO – et RP – (< 10%), HER2 0, 1+ ou 2+ non amplifié **et grade 3**

15 à 20% des carcinomes infiltrants

Définition des sous types histo-moléculaires selon l'AJCC 2018, 8eme édition

# Analyse des caractéristiques biologiques de la métastase

## *Modifications du statut des récepteurs*

- Méta-analyse de 39 études entre 1986 et 2016

Nombre de cas	Changement de statut		
	RO	RP	HER2
Toutes les patientes	19,3%	30,9%	10,3%

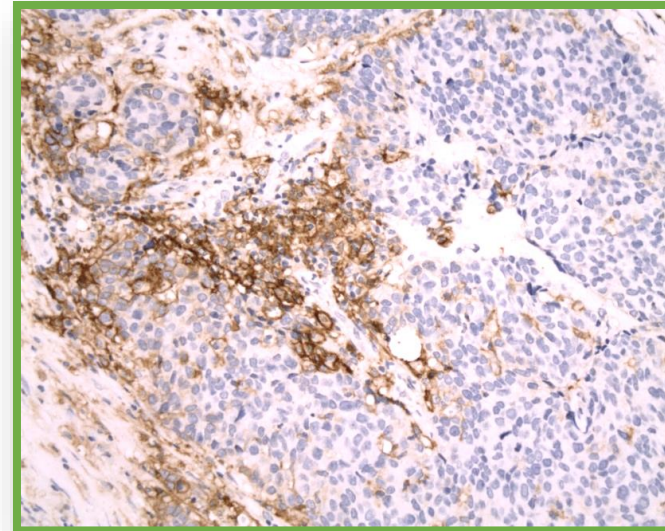
- Métastases axillaires, récurrences loco-régionales et métastases viscérales

# Marqueurs du stroma et des cellules tumorales : PDL1

Contexte : pour les indications d'immunothérapie destinées aux patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique

## - Pembrolizumab

- approuvé par la FDA et l'EMA sur des données de survie sans progression
- expression de PDL1 par les cellules tumorales **et** immunes
- **Biomarqueur validé : CPS  $\geq$  10 (PDL1 IHC clone 22C3)**



# Mutations constitutionnelles de *BRCA1* et 2 à partir d'une prise de sang

- 5% des patientes avec cancer du sein porteuses de mutations constitutionnelles de *BRCA1* ou 2
- Conséquences :
  - défaut de réparation des cassures double brins de l'ADN
  - instabilité génomique et relai par les autres mécanismes de réparation de l'ADN



# L'inhibition de PARP induit la mort des cellules déficientes pour les protéines BRCA

## Cellule Normale



## Cellule tumorale BRCAmutée



Mortalité des cellules tumorales BRCA mutées



Adaptation d'une diapositive du Pr A TUTT

# En résumé, ce qui est validé et utilisé

La chirurgie est centrale pour le traitement

La chimiothérapie n'est pas systématique

La radiothérapie vient compléter le traitement

L'hormonothérapie pour les cancers hormonodépendants

## Sein précoce

- Type histologique
- Grade
- RE, RP, HER2, KI67
- Signatures pronostiques
- BRCA constitutionnel

## Sein avancé

- RE, RP, HER2
- PD1/PDL1
- Tumeur et/ou ctDNA
  - PIK3CA
  - TMB
  - NTRK
- Constitutionnel
  - BRCA
  - PALB2

# Avancées de la recherche

---

- **Désescalade thérapeutique :**
  - **Chirurgicale** : chirurgie ambulatoire, chirurgie partielle du sein, ganglion sentinelle
  - Désescalade de
    - l'hormonothérapie dans les cancers du sein luminaux de petite taille
    - de la radiothérapie dans certaines formes de cancer du sein (in situ)
- **Définition plus fine du pronostic** grâce aux moyens classiques + aux signatures transcriptomiques dans certaines situations bien précises
- **Comprendre la biologie des cancers héréditaires (BRCAness)** pour mieux traiter pour toutes les autres formes non héréditaires de cancer du sein.
- **Maladie métastatique**
  - pour mieux ajuster les traitements
    - mutation du gène *ESR1* dans le sang (**Biopsie liquide**) ADN circulant.
  - L'immunothérapie

