

CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME

DELPHINE LABOJKA
Responsable Méthodes et Process

Dr PATRICK MALAMUD
Cancérologue, Médecin-conseil

Dr XUÂN-VIẾT PHAM
Rhumatologue, Médecin-conseil



Rappels et
données actuelles
03

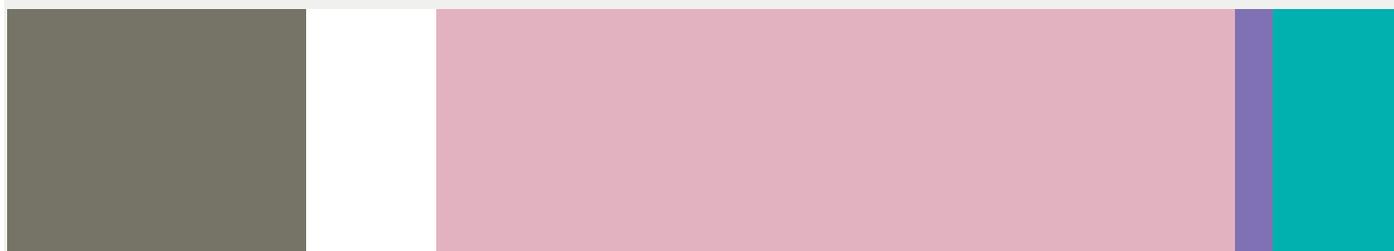
Anatomie, histologie et
physiologie du sein
04

Anatomopathologie et classification
des cancers du sein
05

Immunohistochimie
et profils génétiques
08

Éléments du pronostic
et traitements
09

Conclusion
10



Cancer du sein chez la femme – Rappel et données actuelles

Le cancer du sein chez la femme est un véritable enjeu de santé publique. Tous les médecins, quelle que soit leur spécialité, ont été confrontés plus ou moins directement à une patiente porteuse de cette tumeur. C'est la seconde localisation la plus fréquente, tous cancers confondus à travers le monde. Il est responsable de plus de 520.000 décès¹ chaque année, soit la 5^{ème} cause de décès mondiale. Le cancer du sein représente 25 % des cancers diagnostiqués dans le monde et 31,5 % de l'ensemble des tumeurs malignes recensées en France métropolitaine. Les chiffres traduisent toutefois une réalité très hétérogène de la pathologie tumorale, notamment une grande disparité géographique et ethnique. De récentes données épidémiologiques en cancérologie concernant cet organe, ainsi que des nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques, ont conduit à réévaluer l'appréciation du risque lié au cancer et notamment celui du sein.

LE CANCER DU SEIN EN QUELQUES CHIFFRES

1

FEMME SUR

8

RISQUE DE DÉVELOPPER
UN CANCER DU SEIN AU
COURS DE SA VIE

12 000

DÉCÈS PAR AN EN FRANCE

Afin de mettre en perspective l'étendue du cancer du sein, il semble important de rappeler quelques chiffres : 1 femme sur 8 risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie, 1 femme sur 28 risque de décéder d'un cancer du sein. D'après les données épidémiologiques de 2012, 6,3 millions de femmes¹ dans le monde ont été diagnostiquées au cours des 5 dernières années. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et est responsable d'un taux de décès de près de 15 % soit 12,9 pour 100 000 en taux de décès standardisé par âge. En France, cela représente 12 000 décès par an (mortalité²), et près de 50 000 nouveaux cas diagnostiqués par an (incidence³). Dans le monde près de 1 700 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, soit un taux d'incidence standardisé par âge de 43,1 pour 100 000.

Cependant, il est constaté une baisse de la mortalité du cancer du sein dans les pays à haut niveau de vie (moins 22,2 % en 12 ans) attribuable aux progrès réalisés dans plusieurs domaines, notamment le **dépistage systématique** et les **améliorations thérapeutiques**. La baisse de l'incidence constatée depuis 2005 est plus délicate à expliquer. Selon l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), elle serait due en partie à la diminution des prescriptions des traitements de la ménopause en France.

¹ GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance: <http://globocan.iarc.fr>

² Mortalité : Nombre de personnes décédées d'une maladie donnée, dans un territoire particulier, au cours d'un intervalle de temps choisi. En l'occurrence, il s'agit du nombre de femmes décédées d'un cancer du sein en France au cours de l'année 2012.

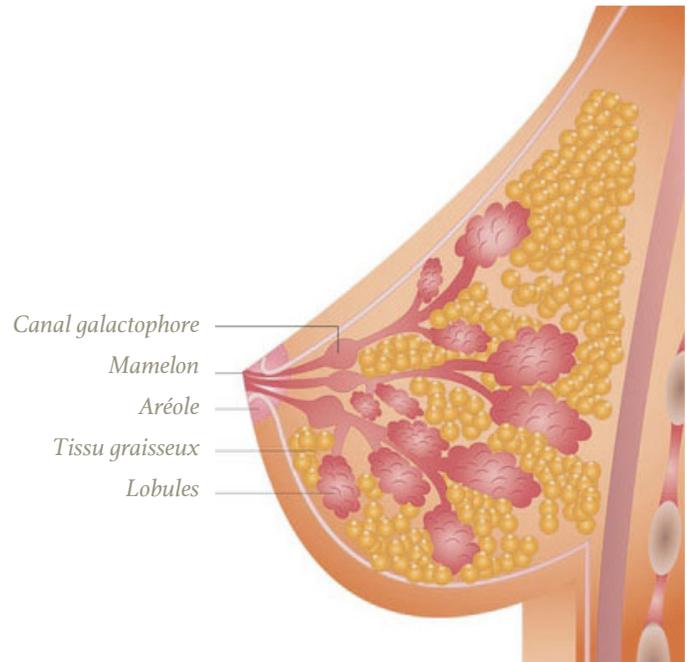
³ Incidence : Ce terme désigne le nombre de nouveaux cas d'une maladie donnée, dans un territoire particulier, au cours d'un intervalle de temps choisi. En l'occurrence, il s'agit du nombre de nouveaux cas de cancers du sein enregistré en France au cours de l'année 2012.

Anatomie, histologie et physiologie du sein

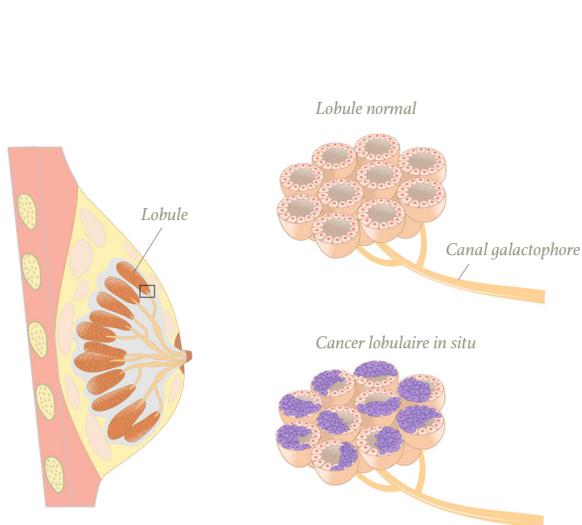
La fonction (physiologie) d'un sein est la lactation. Le sein est soumis à des stimulations hormonales cycliques notamment par les œstrogènes (jusqu'à la ménopause) qui constituent un des principaux facteurs favorisant l'émergence d'un cancer du sein.

Le sein est constitué de deux structures anatomiques essentielles : les **lobules** et les **canaux galactophores**. Ces deux structures pourront être touchées par une tumeur et sont à distinguer lors de la découverte d'un cancer du sein. Il sera dit « lobulaire », s'il se développe aux dépens des lobules, ou « canalaire », aux dépens des canaux.

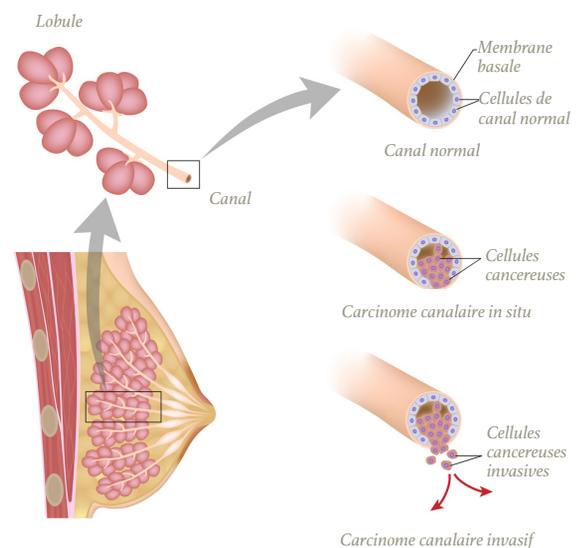
Chaque canal galactophore est revêtu d'un épithélium monostratifié qui repose sur une **membrane basale**. 80 % des cancers du sein proviennent de cet épithélium. Les lobules qui sécrètent le lait sont à l'origine des 20 % restants.



ANATOMIE SCHÉMATIQUE DU SEIN



CANCER LOBULAIRE DU SEIN IN SITU



EVOLUTION D'UN CANCER CANALAIRE DU SEIN

CLASSIFICATION PRINCIPALE

La classification retenue est

la classification pTNM (p = examen anatomopathologique). Elle est recommandée pour analyser l'éventuel sur-risque présenté par la proposante à l'assurance. Elle résulte d'un examen **anatomopathologique**, autrement dit un examen macroscopique, microscopique et histologique contrairement à la classification cTNM reposant sur l'examen clinique et/ou les examens d'imagerie. En l'absence de traitement néo-adjuvant, la classification clinique ne donne pas l'information la plus fiable sur la sévérité de la tumeur dans le cadre de la tarification. Depuis maintenant 25 ans, l'examen anatomo-pathologique est complété par une **analyse immuno-histochimique**.

La classification pTNM se base sur l'analyse de trois zones distinctes :

- **pT** : La *zone tumorale* et son environnement immédiat,
- **pN** : La *zone locorégionale*, les chaînes ganglionnaires drainant l'organe atteint et les structures anatomiques de voisinage (Node : ganglion, en anglais),
- **pM** : L'*atteinte à distance* (existence ou non de métastases).

Il convient de prendre garde aux abus de langage : il est souvent fait référence aux « ganglions métastatiques », bien qu'il s'agisse en réalité d'une « **atteinte des ganglions locorégionaux** » et non de métastases qui, par définition, doivent être situées dans des zones anatomiques indépendantes du site originel.

La **classification pT** représente la taille de la tumeur infiltrante dans sa plus grande dimension, par mesure sur la pièce opératoire et est connue au dixième de millimètre près ; les limites tumorales sont caractérisées avec précision.

La **classification pN** représente l'envahissement des ganglions lymphatiques locorégionaux après examen histologique. L'atteinte des **ganglions locorégionaux** peut être établie à quelques dizaines de cellules près. En pratique, seule la chaîne axillaire est explorée sauf s'il existe une suspicion clinique d'envahissement des deux autres chaînes drainant le sein : la chaîne « mammaire interne » ou « thoracique externe » [synonyme] et la chaîne sous-claviculaire.

La **classification pM** représente l'existence ou non de métastases à distance avec preuve histologique.

CLASSIFICATIONS COMPLÉMENTAIRES

Deux autres classifications complètent la classification pTNM :

PEV ou « Poussée EVolutive »
(cancer du sein inflammatoire)

- PEV I : Temps de doublement rapide (moins de 6 mois) ;
- PEV II : Signes cliniques d'inflammation tumorale et péri-tumorale ;
- PEV III : Mastite carcinomateuse, inflammation de l'ensemble du sein.

Le grade SBR (Scarff, Bloom and Richardson) a été le premier système de classement pronostique lié à l'histologie comprenant plusieurs items.

| Item mesuré | SCORE | | |
|--|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Différenciation tubulaire | > 75 % | 10 à 75 % | < 10 % |
| Pléomorphisme nucléaire (anomalies du noyau) | Faible | Modéré | Partout intense |
| Index mitotique | 1 mitose pour 10 champs | 1 à 5 mitoses pour 10 champs | + de 5 mitoses pour 10 champs |

| → Le total des appréciations va de 3 à 9 | | |
|--|---|---------------|
| Total de 3 à 5 | = | Score SBR I |
| Total de 6 ou 7 | = | Score SBR II |
| Total de 8 ou 9 | = | Score SBR III |

Le premier item apprécie la capacité des cellules tumorales à se différencier en tubules, c'est-à-dire la configuration des cellules non malignes.

Le deuxième item s'intéresse aux anomalies nucléaires. Elles sont variées en nombre et en forme des nucléoles, morphologie du noyau, anomalies de coloration, etc...

Le troisième item, quant à lui, concerne le nombre de mitoses vues sur un certain nombre de champs parfaitement définis. Il renseigne sur la capacité de croissance et sur l'agressivité de la tumeur examinée.

Selon le total des scores obtenus par les trois items, le SBR est déterminé selon trois grades : I, II et III. A l'heure actuelle, on oppose les cancers du sein **SBR I** à ceux classés **SBR II ou III**.

LA CLASSIFICATION DES CANCERS IN-SITU

Les cancers dits **in-situ** (pTis) caractérisent des tumeurs **ne dépassant pas la membrane basale** et ayant une extension limitée à l'espace intra-canauxaire ou intra-lobulaire. Toutefois, ces tumeurs peuvent avoir un volume très important avec une taille pouvant atteindre plusieurs centimètres. Les cancers du sein **in-situ** relèvent d'une classification spécifique — **classification de Van Nuys** — avec un index pronostique et une classification par groupe.

| CRITÈRE | 1 point | 2 points | 3 points |
|---------|---------|------------------------|-----------|
| Taille | ≤ 15 mm | 16 - 40 mm | > 40 mm |
| Grade | I - II | Grade I - II + nécrose | Grade III |
| Marges | ≥ 10 mm | Entre 1 et 9 mm | < 1 mm |
| Âge | > 60 | 40 - 60 | < 40 |

Index pronostic de Van Nuys ; éléments du score

| | | Schémas thérapeutiques les plus employés |
|----------------|------------|--|
| 4 - 6 points | Groupe I | Excision sans radiothérapie |
| 7 - 9 points | Groupe II | Excision + radiothérapie |
| 10 - 12 points | Groupe III | Excision + ganglion sentinelle + mastectomie ? |

Groupes de Van Nuys suivant le score

Les tumeurs classées dans les **groupes I et II** doivent être considérées comme complètement **guéries** après le traitement. En revanche, les tumeurs classées dans le **groupe III** peuvent être agressives avec possibilité de micro-infiltrations et de migration par les voies lymphatiques. C'est pourquoi une **procédure dite du ganglion sentinelle** est souvent réalisée et une intervention radicale de type mastectomie envisagée.

Immunohistochimie et profils génétiques

VIGILANCE : Ce chapitre traite uniquement des gènes de la tumeur ou « gènes tumoraux » qui ne sont pas transmis de manière héréditaire. Ce sont des anomalies acquises.

L'immunohistochimie et le profil génétique de la tumeur complètent les classifications précédentes (pTNM, PEV et SBR).

L'immunohistochimie permet de rechercher des récepteurs antigéniques qui se situent soit dans le noyau de la cellule, soit dans le cytoplasme, ou encore sur la membrane cellulaire. Concernant les cancers du sein, la recherche est effectuée dans le noyau et sur la membrane cellulaire :

- *Dans le noyau*, sont recherchés les récepteurs aux œstrogènes (RO ou RE), les récepteurs à la progestérone (RP) et l'expression nucléaire du gène Ki67 ;
- *Sur la membrane* cellulaire, la présence et l'abondance des récepteurs Her-2 ou c-erb-B2 sont examinées.

La recherche de ces récepteurs est fondamentale car elle permet d'adapter le traitement et, en cas de positivité de discuter de l'introduction d'une **hormonothérapie** (comme le Tamoxifène pour les RE+ ou Récepteurs Œstrogènes positifs, par exemple) qui améliore nettement le pronostic du cancer du sein. Le récepteur membranaire Her-2 est également important à connaître car, quand il est surexprimé, un traitement spécifique par Herceptin™ est indiqué.

Le « **profilage génétique** » ne concerne pas le génome de l'individu. Il ne s'agit donc pas de l'analyse des gènes d'une personne mais ceux de la **tumeur**. Il existe plusieurs techniques de profilage génétique qui permettent à présent d'analyser plus d'un million de gènes d'une tumeur et de mettre en évidence leurs surexpressions.

Ces techniques ont permis de distinguer un certain nombre de profils dont quatre principaux phénotypes :

- **Les cancers du sein RE+** constituent 80 % des cancers du sein :
 - Luminal A (60 % des cas),
 - Luminal B (20 % des cas) ;
- **Les cancers du sein RE-** constituent 20 % des cancers du sein :
 - Basal ou « triple négatif » (10 % des cas) ;
 - Her 2 (10 % des cas).

Ces profils génétiques tumoraux sont importants car ils constituent un facteur pronostique essentiel des tumeurs du sein. D'autres nouveaux profils génétiques ont été découverts, dans les RE- par exemple : *Claudin low, Interferon rich, Mol apocrine Her2+ / Her2-*. Ces classifications moléculaires seront utilisées de manière plus systématique dans les années à venir.

Éléments du pronostic et traitements

Les éléments classiques du pronostic du cancer du sein sont ceux qui ont été cités précédemment c'est-à-dire, la taille de la tumeur (représentant le nombre de cellules malignes), l'envahissement ganglionnaire, le grade SBR et l'immunohistochimie avec la recherche des récepteurs hormonaux, du récepteur Her2 et de l'expression nucléaire du gène Ki67.

A court ou moyen terme, les profils génétiques tumoraux s'ajouteront à ces éléments du pronostic.

Ces derniers orienteront le choix de la stratégie thérapeutique qui se fait systématiquement en France lors d'une **réunion de concertation pluridisciplinaire** (RCP), rendue obligatoire par la Haute Autorité de Santé (HAS) et qui rassemble tous les médecins et chirurgiens concernés. Cette RCP donne lieu à un compte rendu, pièce incontournable dans l'étude d'un dossier d'assurance.

Dans la stratégie thérapeutique, la procédure du **ganglion sentinelle** tient une place prépondérante. Cette procédure est réservée aux tumeurs infiltrantes de 2 cm de diamètre au maximum et aux tumeurs in situ de haut grade. Cette démarche n'est pas à visée pronostique mais elle permet de diminuer les complications liées au curage ganglionnaire, source de séquelles importantes dans ce type de cancer (le syndrome du « gros bras » ou lymphœdème). Le curage ganglionnaire ne sera pas effectué si le ganglion sentinelle n'est pas envahi, et la tumeur sera alors classée **pN0(sn)** (« sn » = sentinel node). En revanche, si l'analyse histologique révèle un envahissement, un curage axillaire sera réalisé. En cas d'absence d'envahissement au curage, la tumeur sera tout de même classée pN1 car le ganglion sentinelle était envahi.

TARIFICATION

La survie des patients varie selon les différents éléments pronostiques du cancer du sein et notamment les récepteurs hormonaux. Les tumeurs RE+, par exemple, ont un meilleur pronostic que les RE- dans les

5 premières années après la découverte du cancer, toutefois les courbes « s'inversent » après 5 ans, et ce sont alors les cancers du sein exprimant les récepteurs oestrogènes (RE+) qui présentent le plus fort taux de rechute.

Concernant la tarification, la mortalité « spécifique » des cancers du sein diminue avec le temps. La tarification ne doit donc pas se faire en terme de surmortalité mais en extra-mortalité (ou « pour-millage », ‰).



CONCLUSION

Les classifications, marqueurs spécifiques, les différents éléments de diagnostic ainsi que les traitements prescrits et leur chronologie permettent l'appréciation du risque lié au cancer du sein.

Les équipes R&D de SCOR Global Life se consacrent aux domaines spécifiques de l'évaluation des risques et de la gestion des sinistres. Fortes de cette expertise, nos équipes travaillent en étroite collaboration avec nos partenaires afin de les aider à développer des stratégies de sélections spécifiques.

N'hésitez pas à contacter les équipes locales et à consulter nos différentes publications médicales sur www.scor.com.





Editeur
Paolo De Martin

life@scor.com

© Juin 2016 - ISSN : 2417-5021

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage, sur quelque support que ce soit, sans autorisation de l'Éditeur. SCOR fait ses meilleurs efforts pour assurer l'exactitude de l'ensemble des informations fournies et décline toutes responsabilités en cas d'imprécision, inexactitude ou omission.

Crédit photos © Nathalie Oundjian © Shutterstock

SCOR Global Life

SCOR Global Life
5, avenue Kléber - 75795 Paris Cedex 16
France

www.scor.com