

Intérêt pratique des classifications moléculaires

Dr Florian Clatot

Oncologie médicale – Centre Henri
Becquerel

Cas clinique

Mme R, 69 ans, aux antécédents de DNID, HTA et obésité, vous consulte suite à une mammographie de dépistage classée ACR5 à gauche et ACR2 à droite.

A l'examen clinique les seins sont volumineux (95 E) vous ne palpez pas de tumeur mais une adénopathie axillaire gauche d'environ 1cm, mobile, ferme et indolore.

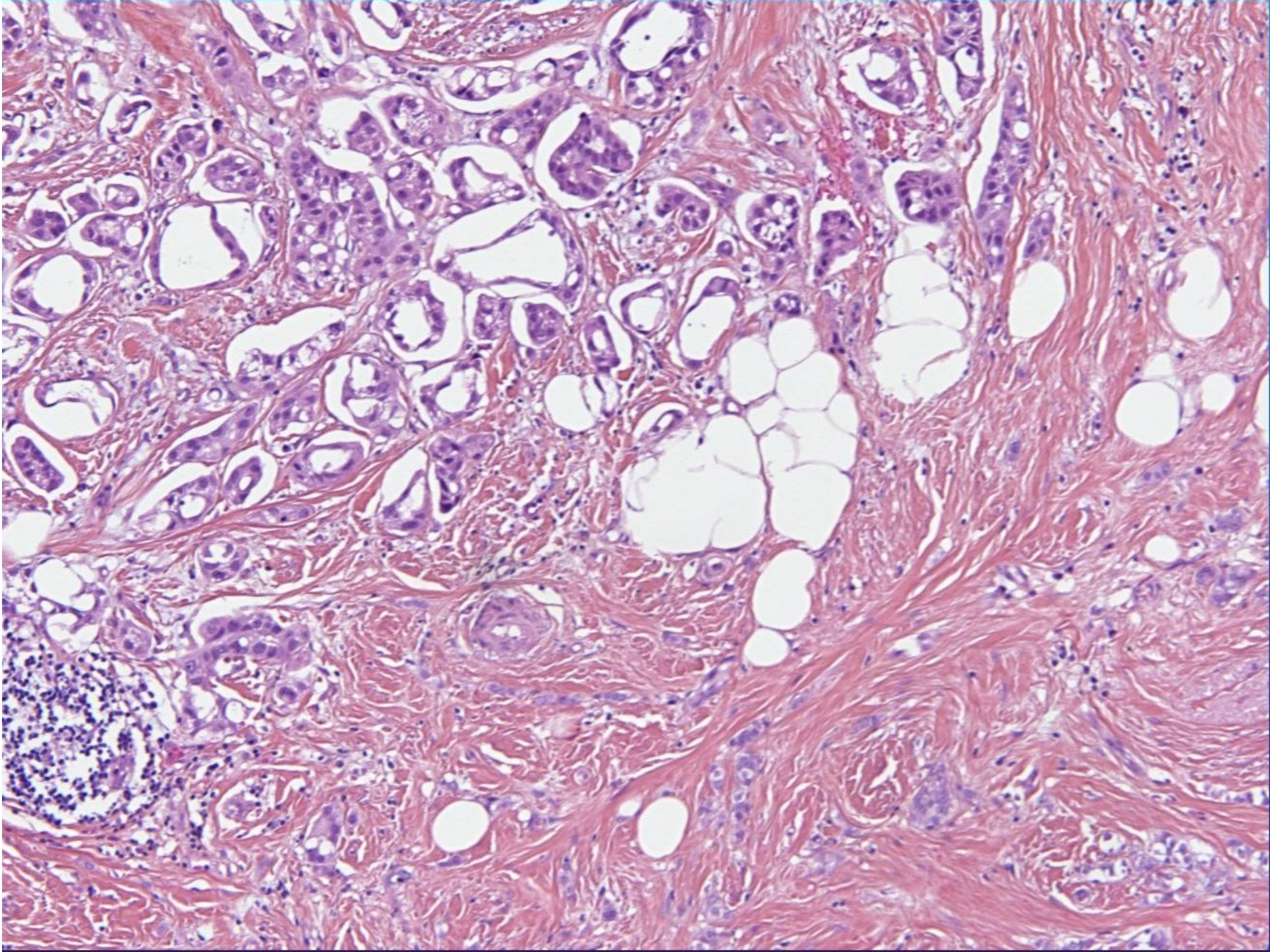
Elle se sent « comme d'habitude » et ne comprend pas pourquoi le radiologue avait l'air inquiet.

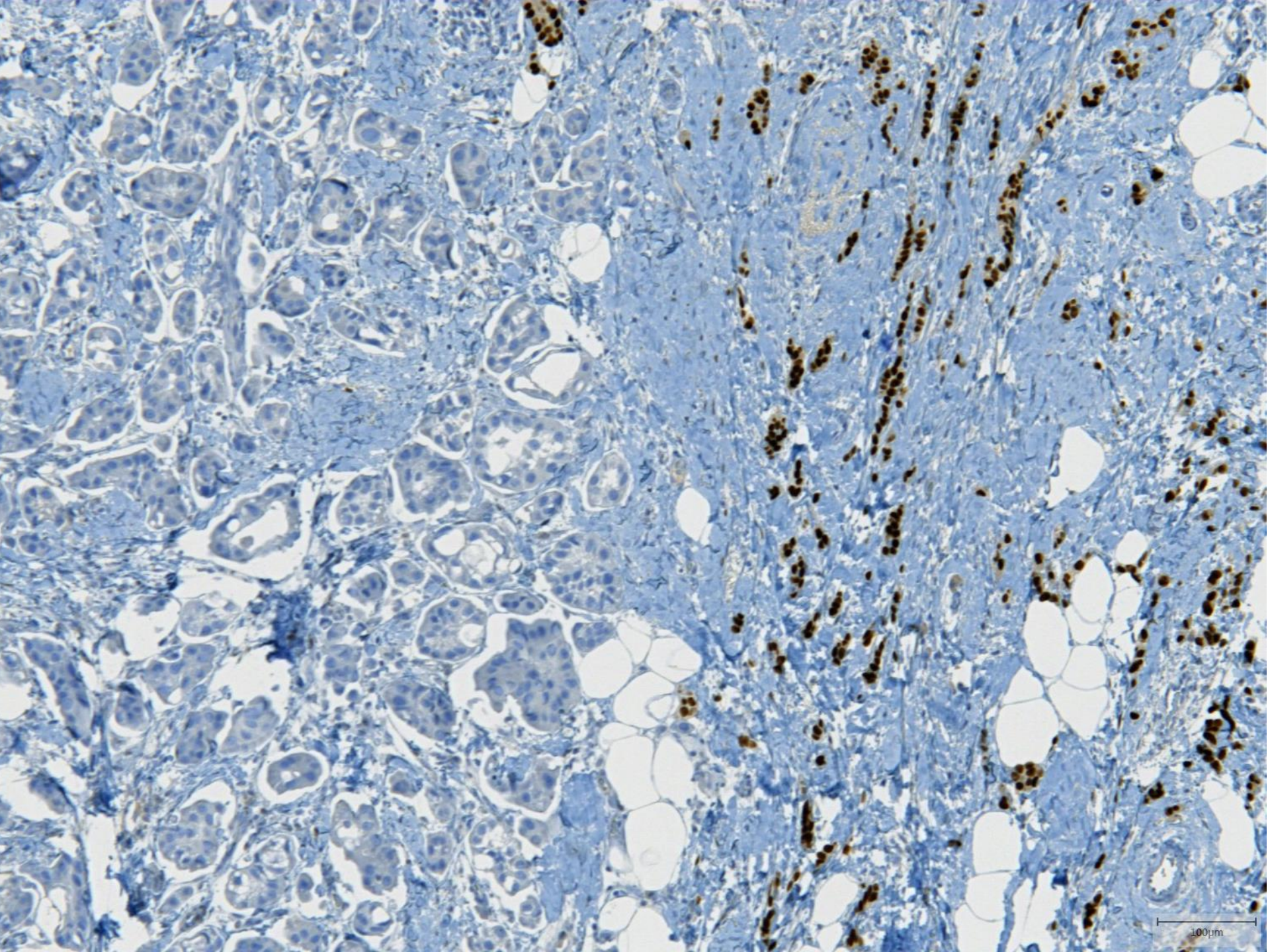
QCM 1 : Mme R. est inquiète et s'est renseignée sur Internet... Parmi ce qu'elle a lu, quelles sont les affirmations vraies concernant le cancer du sein?

- A - Chez la femme il est plus fréquent que le cancer du colon
- B - Son incidence augmente depuis la réalisation du dépistage organisé
- C - La survie à 5 ans est de l'ordre de 50% tous stades confondus
- D - C'est la première cause de décès par cancer chez la femme avant le cancer du poumon
- E - Il touche les femmes de plus de 50 ans dans au moins 80% des cas

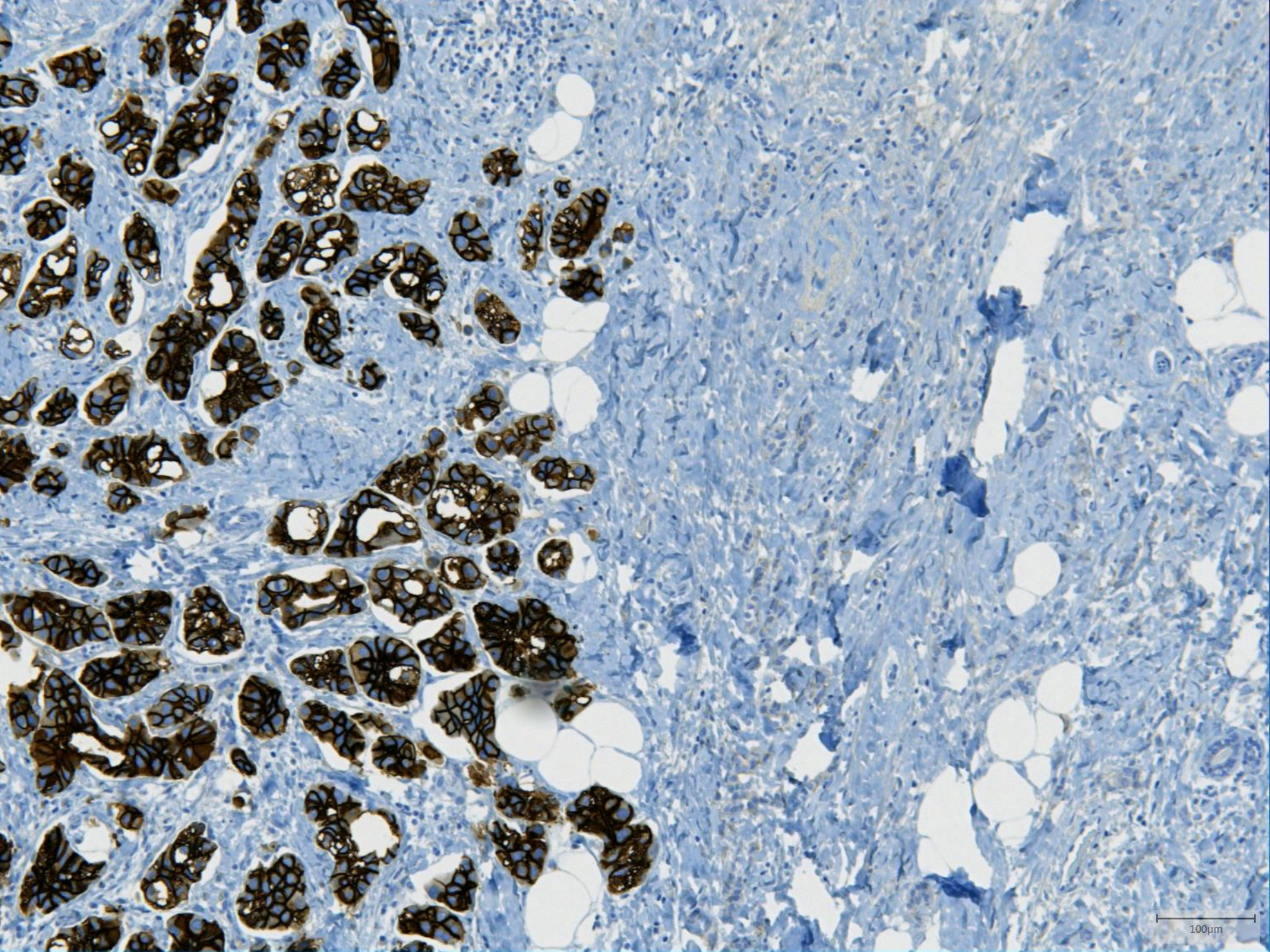
QCM 2 : une biopsie est réalisée. Concernant les résultats histologiques dans le cancer du sein, quelles sont les propositions vraies?

- A - Le type histologique le plus fréquent est le carcinome canalaire invasif.
- B – La recherche de l'expression des récepteurs hormonaux aux androgènes est systématique.
- C – La recherche de l'expression des récepteurs hormonaux à la progestérone est systématique.
- D – Le grade tumoral de Scarff, Bloom et Richardson varie de 1 à 4, 1 étant le plus bas grade.
- E – Les cellules tumorales de cancer du sein surexpriment l'oncoprotéine HER2 dans environ 15% des cas.





100µm



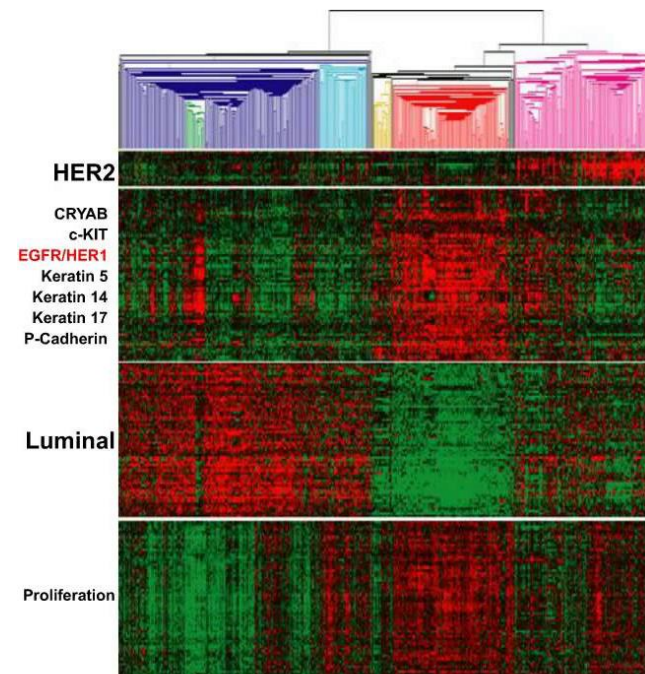
100µm

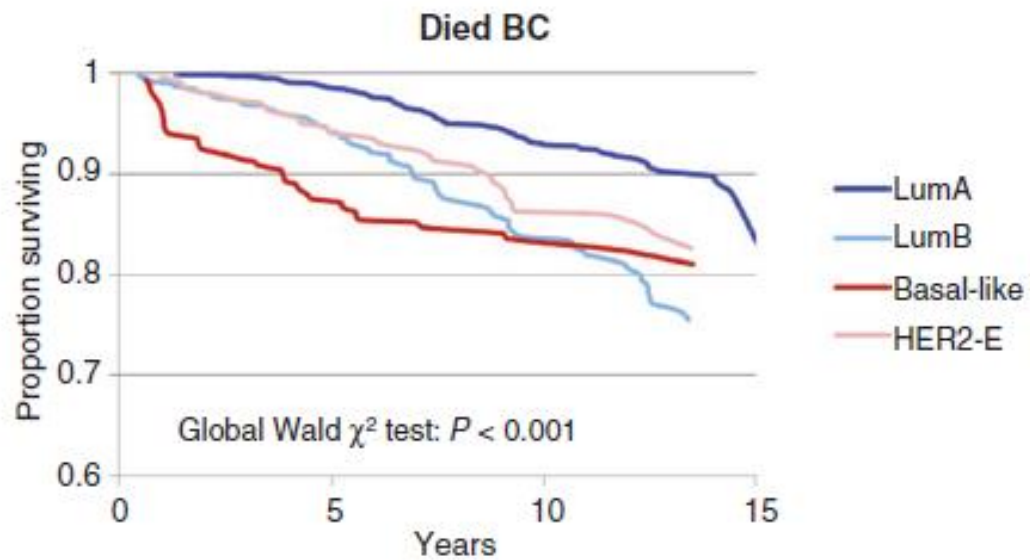
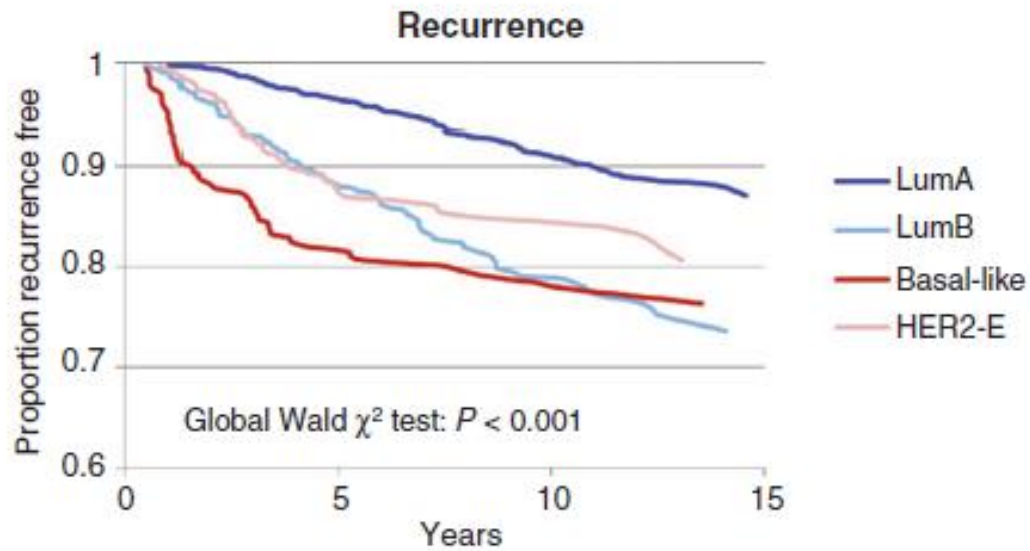
Classification biologique : marqueurs utilisés en routine

- Existence de récepteurs hormonaux (RH)
 - RH+ : 80% des tumeurs
 - Oestrogène : stimule la croissance tumorale
- Existence d'une sur-expression de Her2
 - Her2 +++ : 15% des tumeurs, mauvais pronostic sans ttt
 - « Ciblage tumoral » anti-Her2, protocoles de recherche ++
- Index de prolifération Ki 67 (0-100%)
 - <10 % : faible prolifération
 - >10% : forte prolifération

Classification moléculaire

- 4 classes
 - RH+, Her2-, Ki67 bas : Luminal A
 - RH+, Her2+/-, Ki67 haut : Luminal B
 - RH-, Her2+ : HER2 amplifié, 15%
 - RH-, Her2- : Triple négatif, 15%





QCM 3 : La biopsie confirme la présence d'un carcinome canalaire invasif de grade 3, RE+ RP+ HER2+++.
Quel est le traitement de première intention?

- A – Chimiothérapie néoadjuvante associée à du TRASTUZUMAB puis radiothérapie de clôture en cas de réponse complète
- B – Mammectomie et curage axillaire
- C – Tumorectomie et curage axillaire
- D – Tumorectomie et ganglion sentinelle
- E – Radiothérapie stéréotaxique ciblée sur la lésion mammaire et le ganglion axillaire

QCM 4 : Sur la pièce opératoire de Mme R, quels sont les facteurs de mauvais pronostic que vous pouvez identifier?

A – Grade SBR élevé

B – Taille tumorale

C – Présence d'embolies lymphatiques

D – Expression des récepteurs hormonaux

E – Ki67 bas

Chimiothérapie des cancers localisés

- Bénéfice en survie relative à 10 ans
 - **33%** en survie relative
 - Ex: Diminution d'un risque de 40% de mortalité sans chimio à 28% avec
 - Vrai qqsoit l'âge (<70 ans) et les caractéristiques tumorales
- Nombre limité de protocoles validés
 - Ex : 3 FEC+3 TXT, 6 FEC, 3 FEC + 12 Taxol hebdo
- Uniquement voie IV
- Toxicité non négligeable (alopécie, asthénie...)

QCM 5 : Le traitement retenu est 3 FEC100 puis 3 TAXOTERE associé au TRASTUZUMAB pendant 1 an. Quels sont les effets secondaires aigus possibles de la chimiothérapie (3 FEC et 3 TAXOTERE) ?

A – Alopécie

B – Neutropénie

C – Baisse de la FEVG

D – Onycholyse

E - Mucite

QCM 6 : Quels sont les effets secondaires aigus possibles du TRASTUZUMAB?

A – Alopecie

B – Neutropenie

C – Baisse de la FEVG

D – Onycholyse

E - Mucite

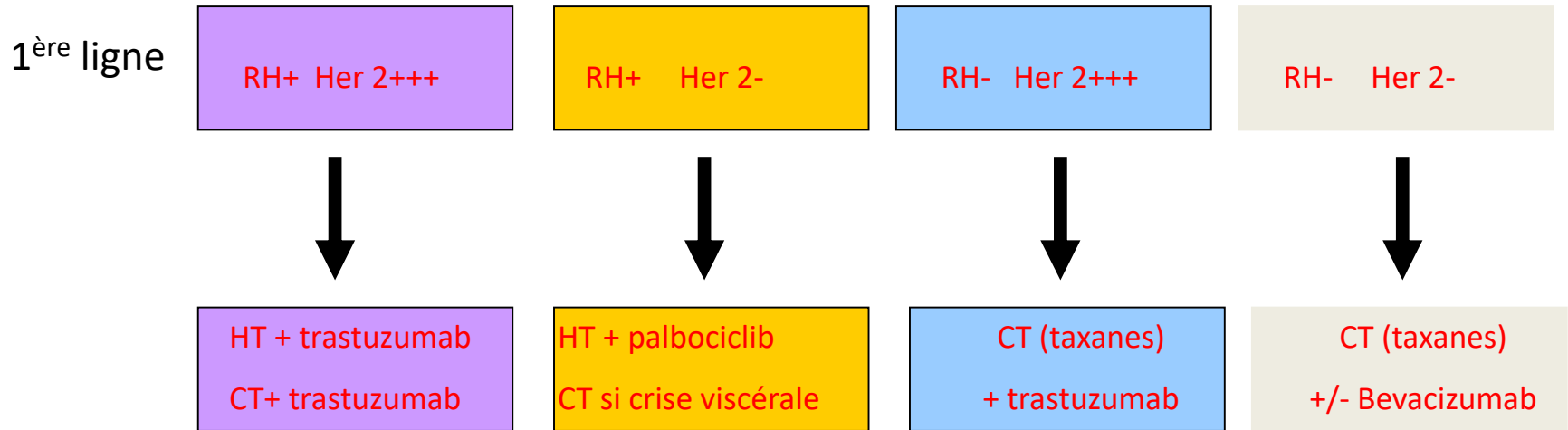
QCM 7 : Vous revoyez la patiente à la fin de la radiothérapie pour lui prescrire une hormonothérapie adjuvante. Quelles sont les propositions vraies?

- A – L'hormonothérapie de première intention est un anti-oestrogènes (Tamoxifène)
- B - L'hormonothérapie de première intention est un inhibiteur de l'aromatase
- C - L'hormonothérapie de première intention est un progestatif microdosé
- D – La durée minimale du traitement est de 5 ans
- E – Le traitement peut être administré par injections intramusculaires une fois tous les 3 mois

Hormonothérapie des cancers localisés

- Uniquement en cas de RH+
- Efficacité d'environ 25% en risque relatif
- Prise orale quotidienne pendant 5 ans
- Avant la ménopause
 - Emploi d'un compétiteur des oestrogènes
 - Tamoxifène
- Après la ménopause
 - Emploi d'une molécule éliminant la production résiduelle d'œstrogène
 - Anti-aromatase

Arbre décisionnel sein métastatique



2^{ème} ligne :

Si RH+ : Everolimus + Exemestane, faslodex +/- palbociclib

Si Her2+++ : TDM-1 ou pertuzumab ou lapatinib

Sinon : Chimiothérapie

A tout moment : primum non nocere

Quelles thérapeutiques ?

	Cancer localisé	Cancer métastatique
Chirurgie	+++ Traitement de référence	+/- Chirurgie de « propreté » Rarissime : chirurgie des métas
Radiothérapie	+++ Après chirurgie: limite récives	+ Flash antalgique Radiothérapie hémostatique
Chimiothérapie	++ Selon critères d'agressivité	+++ Améliore la durée et qualité de vie
Thérapie Ciblée	++	+++
Hormonothérapie	++	+++ Améliore la durée et qualité de vie. Toxicité faible

Focus dépistage organisé

- Cancer colo-rectal
- Cancer du sein
- Cancer du col utérin

Cancer colo rectal

- Rationnel fort :
 - Carcinogénèse lente
- Efficacité : baisse de 20 à 30 % en SG
- Adhésion faible : 1/3

En pratique

- Risque moyen
 - Recherche de sang dans les selles/2ans
 - 50 à 74 ans
- Risque élevé
 - Atcds personnels (polype, MICI)
 - Atcds familiaux (1 proche poly/K avt 65 ans ou 2 proches qq's âge)
 - Coloscopie

Cancer du sein

- Rationnel plus faible
 - Pas de stade in situ systématique
- Efficacité très débattue
 - De 0 à 20 % en SG
 - Amélioration de la SG liée au dépistage ?
 - Amélioration de la SG liée à l'organisation des soins ?
- Evolutions techniques majeures
 - Problèmes de faux positifs
- Adhésion
 - 51%
 - 10% de « dépistage » en individuel

En pratique

- Risque moyen
 - Mammographie double incidence/2ans
 - +/- échographie
 - 50 à 74 ans
- Risque élevé
 - Suivi dans centre référent

Cancer du col

- Rationnel très fort
 - Infection à HPV
 - 1200 décès/an
- Efficacité majeure
 - 35 à 65% en SG selon modalité de suivi
- Problème social majeur
- Adhésion
 - 40% de femmes sans FCV < 3 ans
- Cas de la vaccination
 - 85% de femmes sans vaccination à 16 ans
 - Près de 100% d'efficacité...
 - Effets secondaires : 1-2 pour 100 000