



© iStock

CANCER DU SEIN :

des traitements de plus en plus précis

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins, mais aussi le plus étudié. De nombreux progrès thérapeutiques ont été enregistrés ces dernières années, notamment grâce aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie. Objectifs de la recherche : personnaliser les traitements et favoriser la désescalade thérapeutique. Autrement dit, identifier « le bon traitement pour la bonne patiente ».

— MARRAINE : P^R EMMANUELLE CHARAFE-JAUFFRET —



Épidémiologie de la maladie

- **1^{er} cancer en France** chez la femme, en termes d'incidence et de mortalité;
- Près de **60 000 nouveaux cas** et 12 000 décès en 2017;
- **Taux de survie** : 87 % à 5 ans/76 % à 10 ans;
- **Âge moyen au diagnostic** : 63 ans;
- **Environ 10 millions de femmes** de 50 à 74 ans éligibles au programme de dépistage organisé, pour un taux de participation de 50,7 % en 2016.

Le sein est une glande qui évolue tout au long de la vie : les cellules se renouvellent, principalement sous l'influence des hormones comme les œstrogènes et la progestérone. Mais il arrive que la machinerie cellulaire s'emballe et conduise au développement d'une tumeur. Lorsqu'elle est bénigne, il s'agit le plus souvent d'un fibroadénome. Mais il peut aussi s'agir d'un cancer : en France, près d'une femme sur neuf développe un cancer du sein avant 75 ans. Dans 95 % des cas, il se forme à partir des cellules épithéliales qui composent l'essentiel de la glande mammaire. On parle alors d'adénocarcinome. Selon son stade de

En France, près d'une femme sur neuf développe un cancer du sein avant 75 ans.

développement mais aussi ses caractéristiques moléculaires, on distingue plusieurs types de cancers du sein. Et à chacun correspond une prise en charge particulière.

Établir un diagnostic précis

En France, un programme national de dépistage organisé du cancer du sein existe depuis 2004. Objectif : détecter précocement les tumeurs et réduire ainsi la mortalité. Car plus un cancer est diagnostiqué tôt, plus il est facile à traiter. Ce programme s'adresse à toutes les femmes de 50 à 74 ans ne présentant pas de facteur de risque particulier : tous les deux ans, elles sont invitées à passer une mammographie et un examen clinique pris en charge par l'Assurance maladie. « Chaque année, sur

© DR



POINT DE VUE DE LA MARRAINE DU DOSSIER

PR EMMANUELLE CHARAFE-JAUFFRET

Anatomopathologiste, Institut Paoli-Calmettes (Marseille), équipe « Cellules souches épithéliales et cancer » au Centre de recherche en cancérologie de Marseille

Votre équipe est très impliquée en recherche translationnelle. De quoi s'agit-il ?

La recherche translationnelle a pour objectif de vérifier rapidement des connaissances ou des concepts découverts en recherche fondamentale afin de les tester chez l'être humain lors d'essais cliniques. En France, le mode d'organisation des Centres de lutttes de contre le cancer (CLCC), où médecins et chercheurs se côtoient quotidiennement, est très favorable à cette recherche translationnelle.

Sur quel sujet travaillez-vous plus particulièrement ?

Nos recherches portent essentiellement sur les cellules souches du cancer du sein (lire encadré « Témoignage de chercheur » p. 25). Ces cellules ont notamment des capacités de survie, de prolifération et de dissémination accrues. On pense donc qu'elles sont à l'origine des récidives et des métastases. On sait aussi que ces cellules souches du cancer sont plus résistantes aux traitements que les autres cellules cancéreuses. Il y a moins d'une dizaine d'années, nous avons découvert une cible thérapeutique permettant d'agir précisément sur ces cellules. Elle est actuellement testée dans un essai clinique de phase II dans plusieurs pays (essai FRIDA).

Comment accélérer le développement de cette recherche translationnelle ?

Le soutien financier est crucial pour la recherche translationnelle, notamment pour développer des modèles cellulaires et précliniques permettant de valider les concepts thérapeutiques avant de passer directement chez l'homme lors d'essais cliniques. Par ailleurs, il est souvent difficile de trouver des partenaires industriels à cette phase, pour développer une molécule. Or c'est indispensable si l'on veut proposer des essais cliniques innovants dans le futur. Pour favoriser ces collaborations, nous avons créé le réseau SUNRISE qui rassemble tous les acteurs institutionnels et privés qui travaillent en France sur les cellules souches du cancer, tous types de cancers confondus, scientifiques et médecins.



© Istock

→ **La mammographie est un examen médical** qui fait partie du Programme national de dépistage du cancer du sein.

Lorsqu'une anomalie est détectée par mammographie, une échographie permet d'obtenir plus d'informations. Si l'on suspecte une tumeur, une biopsie est réalisée pour un examen d'**anatomopathologie**. Selon les résultats, on distingue alors différents types de cancers :

- Lorsque la tumeur est confinée dans un canal du sein ou un lobule (voir infographie p.23), on parle de cancer *in situ* (stade 0) ; si elle a déjà envahi les tissus avoisinants, c'est un cancer infiltrant. Selon sa taille, l'atteinte des ganglions voire la présence de métastases, on distingue alors différents stades, de I à IV.
- Par ailleurs, selon l'architecture des cellules cancéreuses, l'allure de leur noyau, la proportion de cellules en division, etc., on distingue différents niveaux d'agressivité, appelés grades de I à III.
- Enfin, des examens complémentaires permettent de repérer la présence de récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone dans les cellules cancéreuses, et également de récepteurs à la protéine Her2, un facteur de

1 000 femmes dépistées, on découvre 7 cancers du sein, précise le D^r Brigitte Seradour, radiologue (Marseille). Dans 36 % des cas, la tumeur mesure moins de 1 cm. » Les femmes présentant des facteurs de risque particuliers sont quant à elles suivies individuellement par leur généraliste ou gynécologue.

ANATOMO-PATHOLOGIE : examen des tissus et des cellules réalisé au microscope et à l'aide de différents tests biologiques.



© Istock

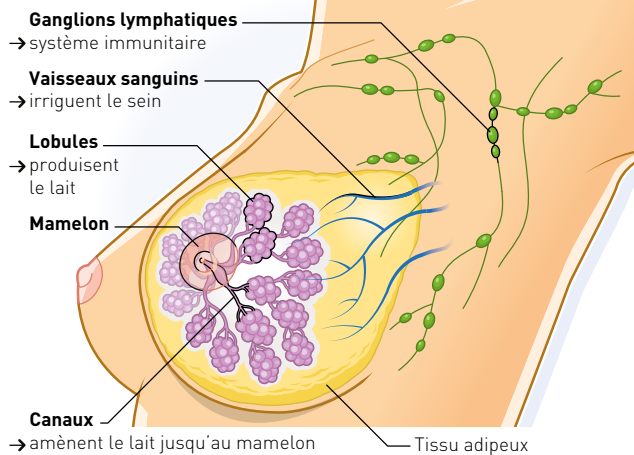
Des facteurs de risques multiples

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, et chaque personne réagit différemment à chaque facteur de risque. Cependant, certains facteurs de risque sont évitables : la consommation d'alcool et/ou de tabac, le surpoids et le manque d'activité physique jouent un rôle important. On peut aussi citer certains traitements hormonaux de la ménopause. Par ailleurs, d'autres facteurs sont impliqués sur lesquels il est malheureusement impossible d'agir puisqu'il s'agit de l'âge, des antécédents personnels et/ou familiaux et des prédispositions génétiques. Les connaître est cependant indispensable pour adapter le rythme et les méthodes de dépistage.

ÉVOLUTION DU CANCER DU SEIN

Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein. Comme dans tous les cancers, la tumeur d'abord locale peut ensuite s'étendre aux tissus voisins, aux ganglions lymphatiques voire à d'autres organes par la circulation sanguine. On parle alors de métastases.

ANATOMIE DU SEIN



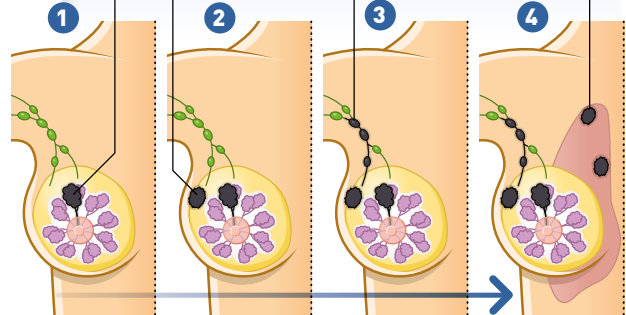
L'ÉVOLUTION D'UN CANCER : LE TRAJET DE LA TUMEUR

1- Les cellules cancéreuses sont confinées à l'intérieur d'un canal ou d'un lobule : **cancer in situ**

2- Les cellules cancéreuses envahissent les tissus avoisinants du sein : **cancer infiltrant**

3- Les cellules cancéreuses atteignent les **ganglions lymphatiques**

4- Les cellules cancéreuses se propagent via la circulation sanguine : **métastases**



© Lorenzo Timon

croissance. Ces hormones et cette protéine stimulent en effet la croissance tumorale. On distingue alors les cancers hormonodépendants (avec des récepteurs aux hormones), les Her2+ (ils ont beaucoup de récepteurs Her2), et les triple négatifs qui n'ont aucun de ces récepteurs (voir encadré p. 24).

Des traitements à la carte

« La prise en charge débute le plus fréquemment par une chirurgie destinée à enlever la tumeur, explique le Pr Gilles Houvenaeghel, chirurgien à l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille). Elle est complétée ensuite par des traitements dits adjuvants : une radiothérapie systématique, sauf si la totalité du sein a été enlevée, puis une chimiothérapie uniquement si le risque de récurrence et/ou de métastases est élevé. » Ce risque s'apprécie en fonction des caractéristiques pathologiques et moléculaires de la tumeur. Ainsi, il est plus élevé pour les cancers infiltrants ou les triple négatifs, par exemple. Dans de rares cas, la chimiothérapie peut être entreprise avant la chirurgie,

TEST GÉNOMIQUE :

recherche de mutations ou d'anomalies retrouvées dans certains gènes des cellules cancéreuses.

HORMONOTHÉRAPIE :

traitement visant à bloquer l'action des hormones sur le développement des cellules cancéreuses.

afin de la rendre plus facile à opérer : on parle alors de traitement néoadjuvant.

Environ la moitié des cancers du sein sont de type hormonodépendants Her2-. Chez ces patientes, « on peut apprécier l'intérêt de la chimiothérapie en utilisant des **tests génomiques** prédictifs qui permettent de préciser chez quelles patientes la chimiothérapie va réellement diminuer le risque de récurrence, poursuit le Pr Houvenaeghel. Ces tests sont d'utilisation très récente en France. Des recherches sont en cours pour préciser leur utilité ». Ainsi en juin dernier, lors du congrès mondial de cancérologie de Chicago, une étude a révélé que la chimiothérapie pouvait être évitable chez 70 % des femmes atteintes d'un cancer hormonodépendant Her2-. En France, cela représenterait 10 000 chimiothérapies évitables chaque année !

Après ces traitements anticancéreux classiques, une **hormonothérapie** et/ou une thérapie ciblée anti-Her2 peuvent être mises en œuvre en fonction des caractéristiques



→ **La chimiothérapie** permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation dans le corps. Les médicaments de chimiothérapie sont administrés le plus souvent par perfusion.



MASTECTOMIE :
ablation partielle ou complète du sein.

TRAITEMENT ANTIANDROGÉNIQUE :
certaines cellules cancéreuses présentent des récepteurs aux hormones mâles, les androgènes, à leur surface. De fait, les androgènes stimulent alors la croissance tumorale. Ces récepteurs peuvent être bloqués par un traitement antiandrogénique.

moléculaires de la tumeur, c'est-à-dire si elle possède des récepteurs aux hormones et/ou à Her2. Si le cancer a déjà atteint le stade métastatique, d'autres thérapies ciblées peuvent être envisagées, pour empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ou limiter la prolifération des cellules malignes.

La recherche sur tous les fronts

« Les techniques chirurgicales progressent, notamment la **mastectomie** avec reconstruction grâce à la chirurgie assistée par robot », rapporte le P^r Houvenaeghel. Les progrès concernent aussi la désescalade thérapeutique : aujourd'hui, lors de l'opération, on analyse systématiquement le ganglion lymphatique le plus proche du sein, appelé ganglion sentinelle, pour voir s'il contient ou non des cellules cancéreuses. Si c'est le cas, la règle est d'ôter toute la chaîne de ganglions (curage ganglionnaire complet). Des recherches sont en cours pour préciser si, chez certaines patientes, il est possible de n'ôter que le ganglion envahi (curage partiel) sans augmenter le risque de récurrence et/ou de métastase.

Dans le domaine de la radiothérapie, « des recherches évaluent actuellement l'intérêt de la radiothérapie à modulation d'intensité, explique le P^r David Azria, de l'Institut du cancer de Montpellier. Le sein est irradié avec des doses variables de rayons, dans les 3 dimensions de l'espace, afin d'épargner au maximum les tissus sains. Par ailleurs, il y a beaucoup d'espoir autour de l'hypofractionnement, qui

Les cancers triple négatifs

Les cancers du sein de type « triple négatif » ont la particularité de ne pas présenter de récepteurs aux hormones féminines (estrogènes et progestérone) ni de surexprimer des récepteurs de type Her2. « De fait, ils ne peuvent être traités ni par hormonothérapie ni par thérapie ciblée anti-Her2, et sont donc plus difficiles à prendre en charge », explique le D^r Christophe Le Tourneau, oncologue et chef du département d'essais cliniques précoces de l'Institut Curie (Paris). Environ 15 % des cancers du sein diagnostiqués chaque année appartiennent à cette catégorie. « Globalement, ce sont des cancers plus agressifs même si certains ont des particularités qui les rendent éligibles à un traitement **antiandrogénique** par exemple, ou que d'autres répondent assez bien à la chimiothérapie. Par ailleurs, l'immunothérapie est assez prometteuse pour ces cancers, mais uniquement chez certaines patientes. » L'objectif pour les chercheurs est d'identifier un marqueur permettant de savoir à l'avance quelles patientes sont les plus à même de pouvoir bénéficier d'une immunothérapie.

TÉMOIGNAGE



D^r Violaine Forissier,
radiothérapeute Institut Paoli-Calmettes
(Marseille), Centre de recherche en
cancérologie de Marseille (CRCM)

Cibler les cellules souches du cancer du sein

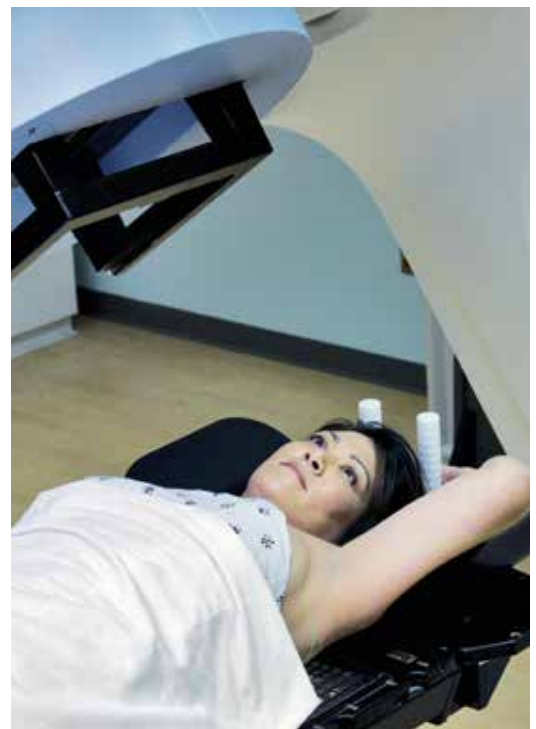
« Au sein d'une tumeur cancéreuse, toutes les cellules ne sont pas identiques. Il y a des cellules matures et d'autres qui sont peu différenciées, que l'on appelle cellules souches du cancer. Elles sont plus résistantes que les autres à la chimiothérapie et la radiothérapie, et ont la propriété particulière de pouvoir donner naissance à une tumeur, mais aussi celle de migrer facilement. Dans une tumeur du sein, généralement 1 à 5 % des cellules sont de ce type. Il est essentiel de les cibler précisément si l'on veut diminuer les risques de récurrence et de métastases. Nous connaissons plusieurs marqueurs pour détecter et caractériser ces cellules souches cancéreuses. Nous avons aussi identifié plusieurs molécules thérapeutiques qui ont été validées au stade préclinique (avant le passage aux essais chez l'homme, NDLR), et des essais cliniques précoces ont pu être lancés. L'objectif est de pouvoir personnaliser la prise en charge des patientes, en proposant un traitement ciblé aux femmes dont la tumeur présente un taux important de cellules souches cancéreuses. »

consiste à diminuer le nombre de séances en utilisant des doses plus importantes de rayons à chaque séance. On s'intéresse aussi à la radiothérapie peropératoire, qui consiste à irradier le sein de l'intérieur, en une seule fois, directement au bloc juste après l'opération. »

Les chercheurs travaillent aussi à l'identification de plusieurs marqueurs tumoraux. Certains marqueurs permettent de prédire si une tumeur va bien répondre à la radiothérapie. D'autres renseignent sur la radiosensibilité de la patiente : ils permettent de connaître le risque de léser les tissus sains. En ligne de mire : une véritable personnalisation des traitements par rayons ainsi qu'une désescalade thérapeutique. Ainsi, « à Montpellier, près de 20 % de nos patientes présentent un faible risque de récurrence et une radiosensibilité individuelle très importante : elles ne reçoivent donc pas de radiothérapie. C'est un vrai gain de qualité de vie. Nous espérons que l'utilisa-

« Les techniques chirurgicales progressent, notamment la mastectomie »

P^r Gilles Houvenaeghel



→ **La radiothérapie** utilise des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses. Elle consiste à diriger précisément ces rayonnements sur la zone à traiter, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.

tion des marqueurs de radiosensibilité individuelle va s'étendre à d'autres centres anticancers », s'enthousiasme le P^r Azria.

Des traitements de plus en plus personnalisés

L'hormonothérapie et les thérapies ciblées ont permis de grands progrès. Des recherches sont en cours pour découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et améliorer les molé-



« Bientôt, nous disposerons d'un vaste panel de médicaments qui seront bien mieux supportés que la chimiothérapie »

D^r Christophe Le Tourneau



© iStock

Surdiagnostic : de quoi parle-t-on ?

D'après l'Institut national du cancer (INCa), le surdiagnostic correspond à « la détection de lésions cancéreuses qui n'auraient pas évolué vers un cancer infiltrant du vivant de la personne », et donc au traitement d'une lésion qui n'aurait pourtant pas mis en péril la vie de la patiente. Ce surdiagnostic est inhérent à tout programme de dépistage, et ce d'autant plus qu'« aujourd'hui, nous n'avons aucun moyen de prédire quel cancer in situ sera évolutif et quel autre ne le sera pas, explique le D^r Brigitte Seradour, radiologue à Marseille et ancienne responsable du Programme de dépistage organisé du cancer du sein. Or il est n'est pas question de prendre le risque de laisser évoluer une tumeur pour voir si elle sera dangereuse ou pas ! » Ce problème de surdiagnostic est mis en exergue par les opposants au programme de dépistage organisé. Malheureusement, leurs voix portent et la défiance gagne du terrain : le nombre de femmes qui participent à ce programme est en baisse depuis quelques années.

VRAI FAUX

www.frm.org



Pour en savoir plus et tester vos connaissances sur le cancer du sein, rendez-vous sur le Vrai/Faux dédié sur www.frm.org

cules déjà disponibles. Autre voie empruntée par les chercheurs : la mise au point d'ADC (pour Antibody Drug Conjugate), des molécules qui associent thérapie ciblée anti-Her2 et chimiothérapie. « Ces combinaisons induisent une cascade d'événements néfastes pour les cellules cancéreuses, explique le P^r Charles Dumontet du Centre de recherche en cancérologie de Lyon. Elles ne s'adressent évidemment qu'aux patientes atteintes d'un cancer Her2+. Une première molécule est déjà sur le marché depuis quatre ans ; d'autres sont en développement. »

Les regards se tournent aussi du côté de l'**immunothérapie** : elle consiste à lever les obstacles développés par les cellules cancéreuses pour ne pas être détruites par le système immunitaire. Une approche qui peut s'avérer très efficace pour certaines patientes atteintes

IMMUNOTHÉRAPIE : thérapie visant à rétablir les mécanismes immunitaires de défense contre les cellules cancéreuses.

d'un cancer triple négatif ou un cancer non hormonodépendant. Aux États-Unis, une patiente atteinte d'un cancer métastatique réfractaire à la chimiothérapie a ainsi pu être soignée grâce à une immunothérapie personnalisée, une première mondiale annoncée début juin ! Mais « des recherches sont nécessaires pour identifier précisément lesquelles parmi ces patientes répondent le mieux à ces nouveaux traitements, précise le D^r Christophe Le Tourneau, oncologue et chef du département d'essais cliniques précoces de l'Institut Curie (Paris). Bientôt, nous disposerons d'un vaste panel de médicaments qui seront bien mieux supportés que la chimiothérapie notamment, mais qui ne profiteront qu'à un nombre restreint de patientes. À nous d'être capables de prédire les meilleures combinaisons et séquences de traitements pour chaque type de patientes. » C'est l'enjeu majeur des années à venir. ■

EN SAVOIR PLUS

S'INFORMER



SITE D'INFORMATION

L'Institut national du cancer (INCa) vient de lancer un nouveau site d'information sur le cancer du sein. Les contenus proposés sont organisés en fonction de l'âge de l'internaute et donc de son risque potentiel d'être concerné par une tumeur du sein, et/ou de sa participation au programme de dépistage organisé. Le site propose aussi une importante foire aux questions.

<https://cancersdusein.e-cancer.fr>

DOSSIER

L'Institut Curie propose un dossier très complet sur les cancers du sein, des facteurs de risque jusqu'au retour au travail après les traitements, en passant par le diagnostic, les thérapies ciblées ou la reconstruction mammaire.

<https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-du-sein-toutes-les-infos>

S'ENTRAIDER

ASSOCIATIONS

Europa Donna France est une association créée en 1998 pour soutenir les patientes. Elle représente toutes les femmes concernées par le cancer du sein et s'associe aux réflexions menées avec les institutions, les professionnels de santé et les autres associations.

www.europadonna.fr

Vivre comme avant est animée par des femmes bénévoles qui ont vécu un cancer du sein. Elles accompagnent les femmes qui, à leur tour, sont atteintes par cette maladie. C'est ce vécu et la rencontre individuelle avec les patientes qui font la singularité et la richesse de cette association.

www.vivrecommeavant.fr

PLATEFORME DE RECHERCHE COLLABORATIVE



Seintinelles est une plateforme de recherche collaborative mettant en relation les chercheurs et les citoyens (malades, anciens malades ou volontaires sains) afin d'accélérer la recherche sur le cancer, et notamment le cancer du sein.

www.seintinelles.com

LIRE

MAGAZINE

Rose magazine est un semestriel gratuit mais haut de gamme qui s'adresse aux femmes malades d'un cancer. Il est édité par l'association Rose, fondée par des malades et des proches de malades. Le magazine présente des portraits de femmes, malades ou soignantes, des conseils pratiques pendant et après la maladie, des témoignages... Le magazine est distribué dans les services de cancérologie des hôpitaux publics et dans les centres Unicancer. Il peut aussi être lu en ligne :

www.rosemagazine.fr

BANDE DESSINÉE



Dans la bande dessinée **La Guerre des tétons**, la jeune dessinatrice Lili Sohn raconte son quotidien contre le cancer du sein qu'elle a surnommé Günther, avec beaucoup d'humour et de couleurs! « Je raconte mon quotidien, mes émotions, mon expérience, mes interactions avec le milieu médical et mes découvertes sur cette maladie [...]. Dessiner me permet de dédramatiser mon quotidien. Je ne veux pas banaliser la maladie, mais plutôt informer », résume-t-elle.

Éd. Michel Lafon, 3 tomes.

À découvrir aussi en ligne : tchaogunther.com