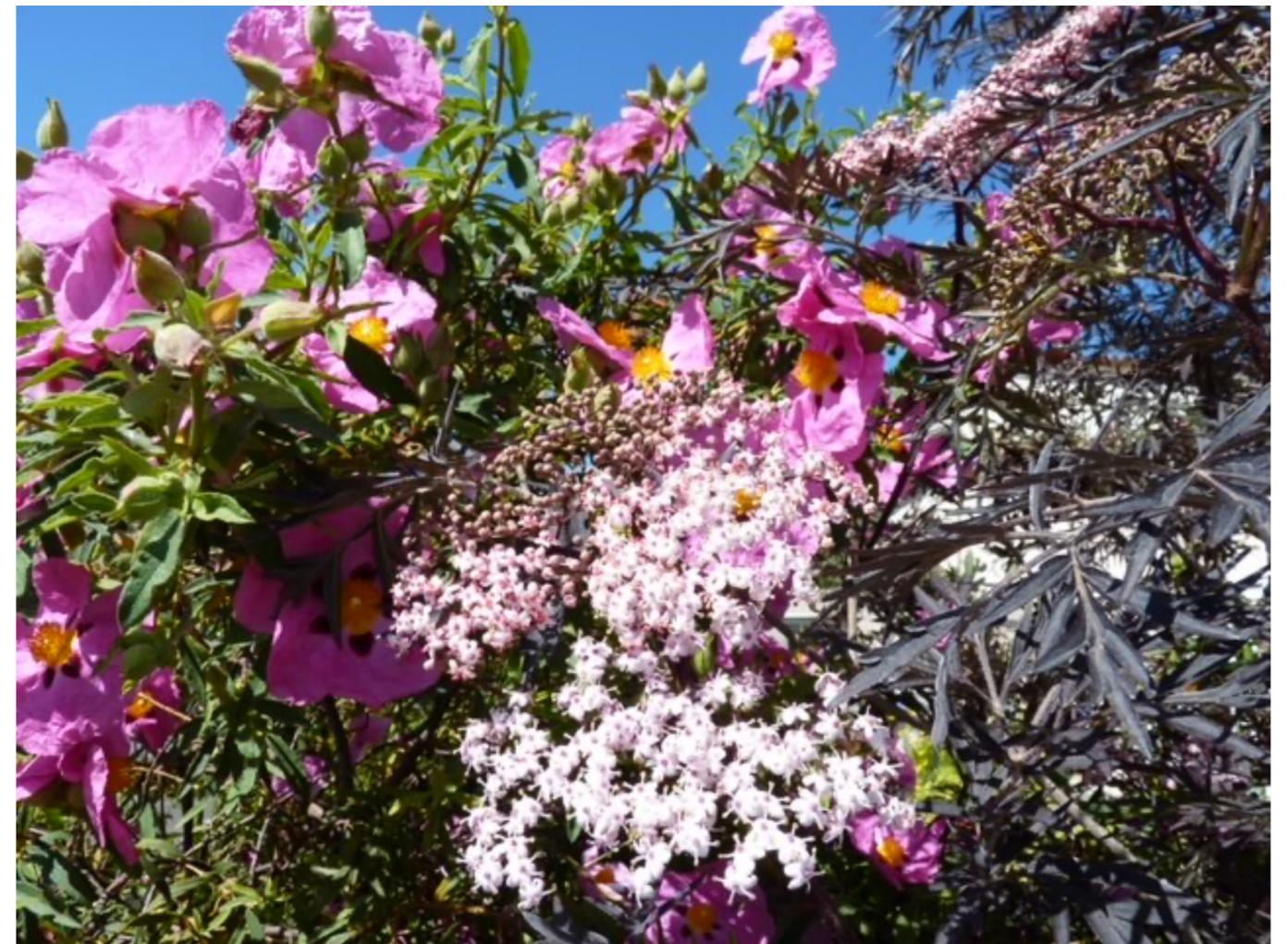


6. Cancer : maladie génétique

- Génome
- Physiopathologie des cancers ou cancérogénèse
- diagnostic de certitude
- classification anatomo-pathologique des tumeurs



Le cancer est une maladie génétique

Pour avancer, échapper aux tourbillons (de la vie) : des supports (des gènes) en bonne place, en bon état ++



6.1 Génome

Séquençage

- Tout le matériel génétique d'un individu constitue son génome. Ce génome est spécifique à chaque individu, sauf à avoir un frère ou une soeur jumeau véritable.
- Le génome est donc l'ensemble de l'ADN qui constitue nos chromosomes
- Un gène, fragment de ce génome, correspond à une information particulière qui aboutit à la production, dans la cellule, d'un composant nécessaire à son fonctionnement : une protéine.
- On dénombre environ 20000 gènes codant des protéines. Chaque protéine a une fonction spécifique.
- L'examen génétique qui consiste à lire « décortiquer » l'ADN (d'une cellule normale, d'une tumeur...) s'appelle le séquençage
 - l'ADN est en effet organisé en séquences ou ordre d'enchaînement des nucléotides
 - Nucléotide : unité de construction des acides nucléiques (ARN, ADN)

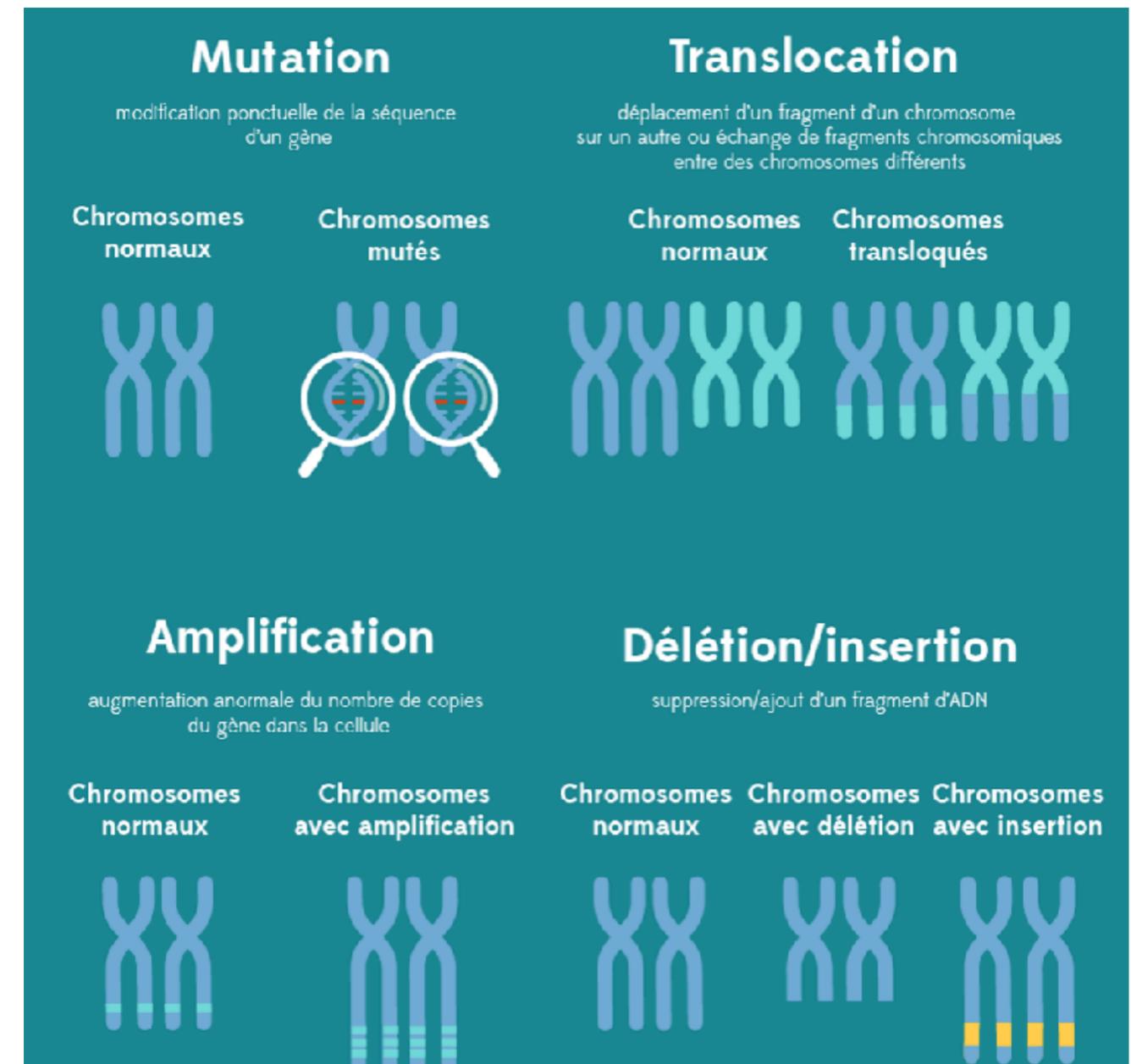
Séquençage

A permis l'identification d'un nombre croissant de gènes liés à des pathologies génétiques

- 1988 : initiation du projet Génome humain
- 2022, un consortium de plus de 100 Chercheurs publie le 1^{er} génome complet d'un même individu :
 - 19969 gènes codants
 - dont 3604 n'étaient pas encore connus
- 2025, le plan France Médecine Génomique pour améliorer l'accès au diagnostic génétique

Le cancer au niveau d'une cellule :

Il résulte de l'**accumulation**,
dans le génome, d'altérations
moléculaires



La cellule cancéreuse

Les altérations moléculaires



- Majoritairement, ces anomalies moléculaires sont **acquises** (90% des cas) :
 - elles apparaissent dans une cellule jusque-là saine, en venant toucher des gènes impliqués dans le processus de contrôle de la croissance et de la mort cellulaires
 - à savoir les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs ou les gènes de réparation de l'ADN.
 - elles s'accumulent au cours du processus de cancérisation
 - elles ne sont pas retrouvées dans les autres cellules - saines - de l'organisme.
- Néanmoins, dans environ 10% des cas, une de ces anomalies est présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme. Elles font partie du patrimoine génétique et peuvent donc être transmises.
 - On parle d'anomalies **constitutionnelles** ; de prédisposition héréditaire.

Altérations moléculaires

Représentation

- Séquençage des cellules cancéreuses
- 3 mutations que nous désignerons par

α

β

γ

CELLULE
CANCEREUSE



Altérations moléculaires

Séquençage des cellules normales

- De cette Personne et des Apparentés ; après une simple prise de sang
- Aucune mutation retrouvée : anomalies moléculaires acquises
- Mutation alpha retrouvée dans toutes les cellules : anomalie moléculaire constitutionnelle.

α



**CELLULE
NORMALE**

Altérations génétiques constitutionnelles

Situations où le quota
d'anomalies nécessaires à la
transformation de la cellule
normale en cellule cancéreuse
est atteint plus rapidement que
dans la population normale.



α Est déjà à l'intérieur

β γ Deux retardataires

Conseil génétique spécialisé

Des signes cliniques sont évocateurs de ces formes héréditaires, familiales de cancers et doivent inciter à recourir à un conseil génétique spécialisé :

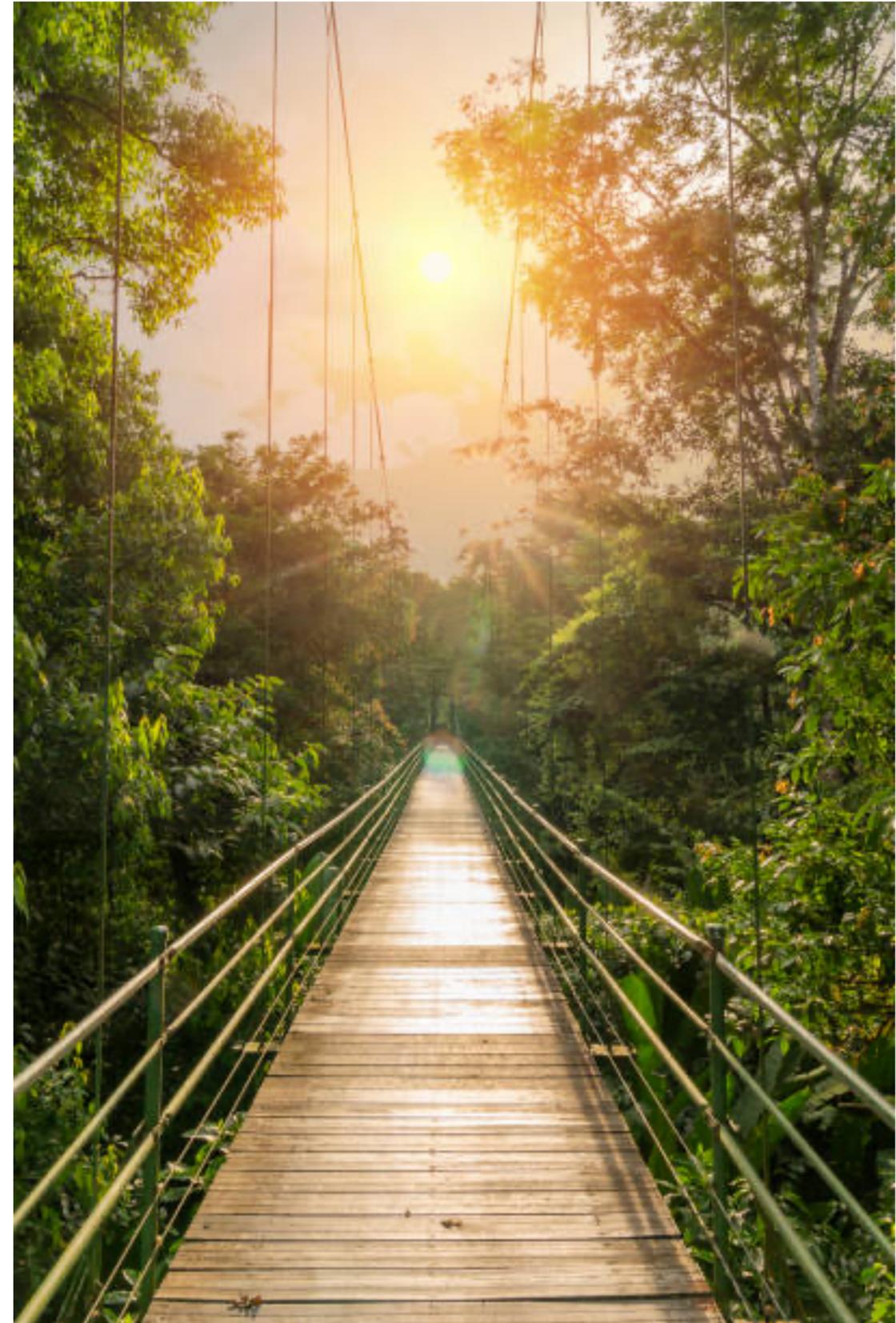
- Excès de cas de cancers dans une même branche parentale
- Précocité de survenue du cancer
- Formes bilatérales et multimodales pour les organes doubles



Le cancer est une maladie de nos gènes

Acquise (90% des cas) plus rarement constitutionnelle

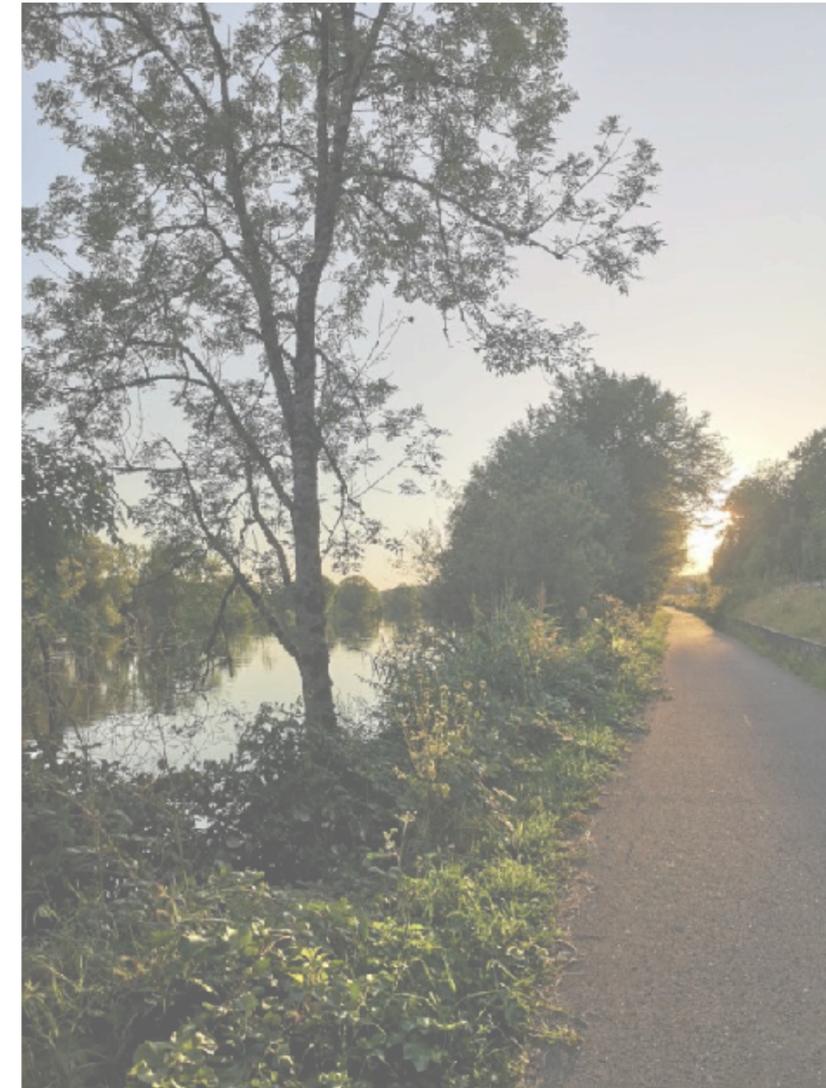
Gènes soumis aux aléas de la vie
Leur analyse de plus en plus fine corrobore l'innovation thérapeutique



6.2 Physiopathologie des cancers

La cancérogénèse est la conjonction :

- De facteurs environnementaux, comportementaux (exposition à des agents cancérigènes)
 - On met le doigt sur l'épigénétique.
- De conditions biologiques intrinsèques, largement influencées par le patrimoine génétique constitutionnel
- Du vieillissement



La cellule cancéreuse

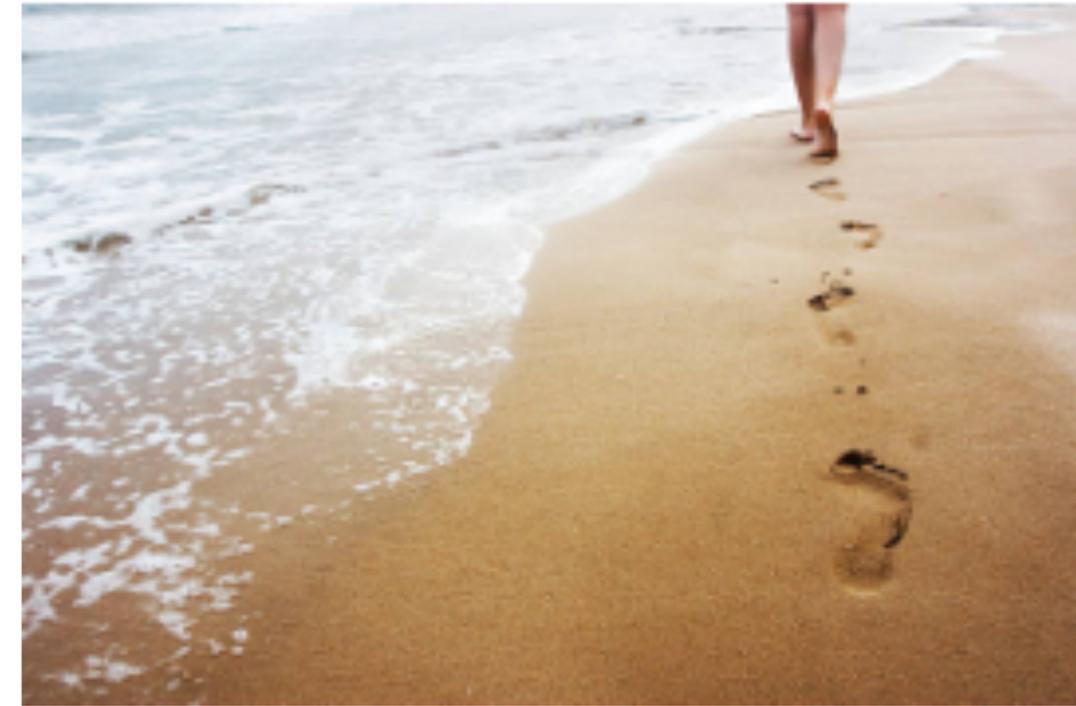
La cancérisation d'une cellule résulte d'altérations de son génome :

- Altérations de séquences (structure) d'ADN ou altérations génétiques
- Modifications d'activité des gènes (sans altération de structure) ou modifications épigénétiques
- Contrairement aux altérations génétiques, les modifications épigénétiques sont longtemps réversibles ++ « le temps de... »





6.2.1 La cellule



- Plus petit dénominateur commun des êtres vivants
- C'est dans son noyau que se trouve le matériel génétique (ADN) hérité de chaque Parent au moment de la fécondation
- Les informations indispensables au fonctionnement de toute cellule, donc de l'organisme, sont à retrouver sur l'ADN de notre génome, notre « véritable carte d'identité ».

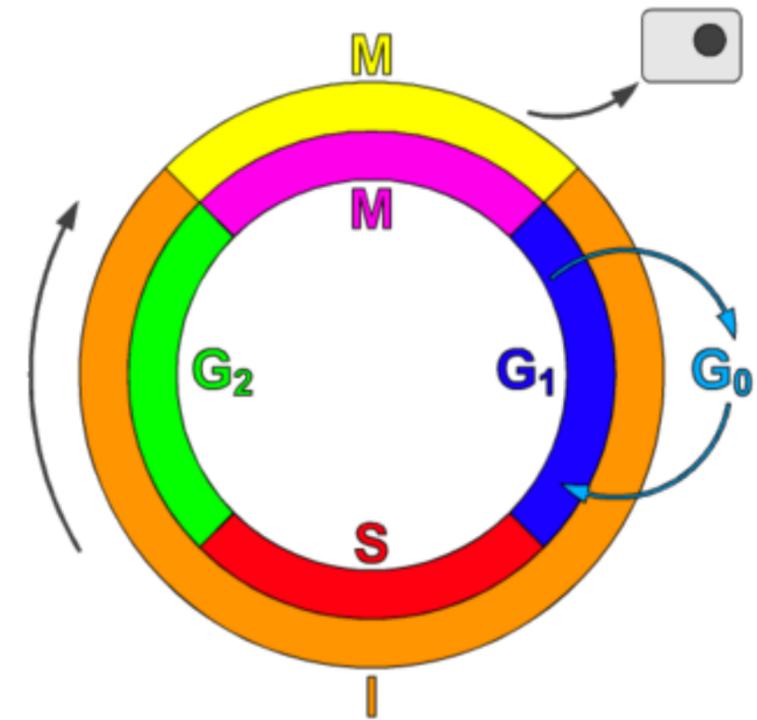
La cellule

- L'organisme humain compte(raie) 10^{14} cellules et fonctionne grâce à un **équilibre constant** entre la production de nouvelles cellules et la destruction des cellules vieillissantes.
- S'apparente à une véritable usine miniature qui dispose de ses propres systèmes de fabrication, de stockage, de transport et de communication.
- Ces systèmes permettent à la cellule de se développer, de se différencier, de se diviser et de mourir, le tout de façon programmée et contrôlée. Les cellules remplissent la fonction qui leur est assignée par leur code (épi-)génétique.



Le cycle cellulaire

- Quiescence ou G0 (cellules hors cycle, au repos)
 - 4 phases d'activation (G1,S,G2,M) sous la dépendance de kinases spécifiques, elles-mêmes sous contrôle de cyclines sensibles aux signaux intra-cellulaires
- La durée du cycle cellulaire est très variable. Pour un même tissu, toutes les cellules ne sont pas en cycle (cellules en cycle + cellules en G0)
- G0 est déterminant en thérapeutique.
 - Le passage des cellules de G0 dans le cycle cellulaire sous-tend grandement l'efficacité des traitements anti-cancéreux.



Le cycle cellulaire

Sous contrôle de 2 mécanismes : division cellulaire et apoptose

- La division cellulaire (accélérateur) - et la genèse de nouvelles cellules
- L'apoptose : mort (frein) des cellules sénescents ou lésées
- Tout gène ayant un pouvoir transformant (transformer = altérer, modifier) dès lors qu'il est muté ou surexprimé est un oncogène



Le cancer est lié à des altérations génétiques des oncogènes

La cellule, c'est la voiture
Le noyau, c'est le moteur
Les oncogènes désignent le frein et l'accélérateur

- si l'accélérateur ou le frein fonctionne mal, l'accident n'est pas loin.
- et si cette harmonie de nos oncogènes s'appelait l'Épigénétique



La division cellulaire/processus normal

Ex. de p53 (anti-oncogène ou gardien de notre génome)

- Dans une cellule normale, l'expression de p53 est très faible mais elle augmente rapidement dans une cellule soumise à un stress
- Sous l'effet d'agressions extérieures (virus, agent chimique...), la molécule d'ADN (nos gènes) subit des altérations.
- p53 monte alors au créneau et fait un bilan des dégâts :
 - La molécule d'ADN n'est pas réparable. Les cellules altérées sont programmées pour mourir (apoptose). La voiture part à la casse.
 - La molécule d'ADN est réparable : p53 bloque le cycle cellulaire ; le temps pour les enzymes de procéder aux réparations. La voiture passe par un garage, avant de reprendre la route.

La division cellulaire/processus cancéreux

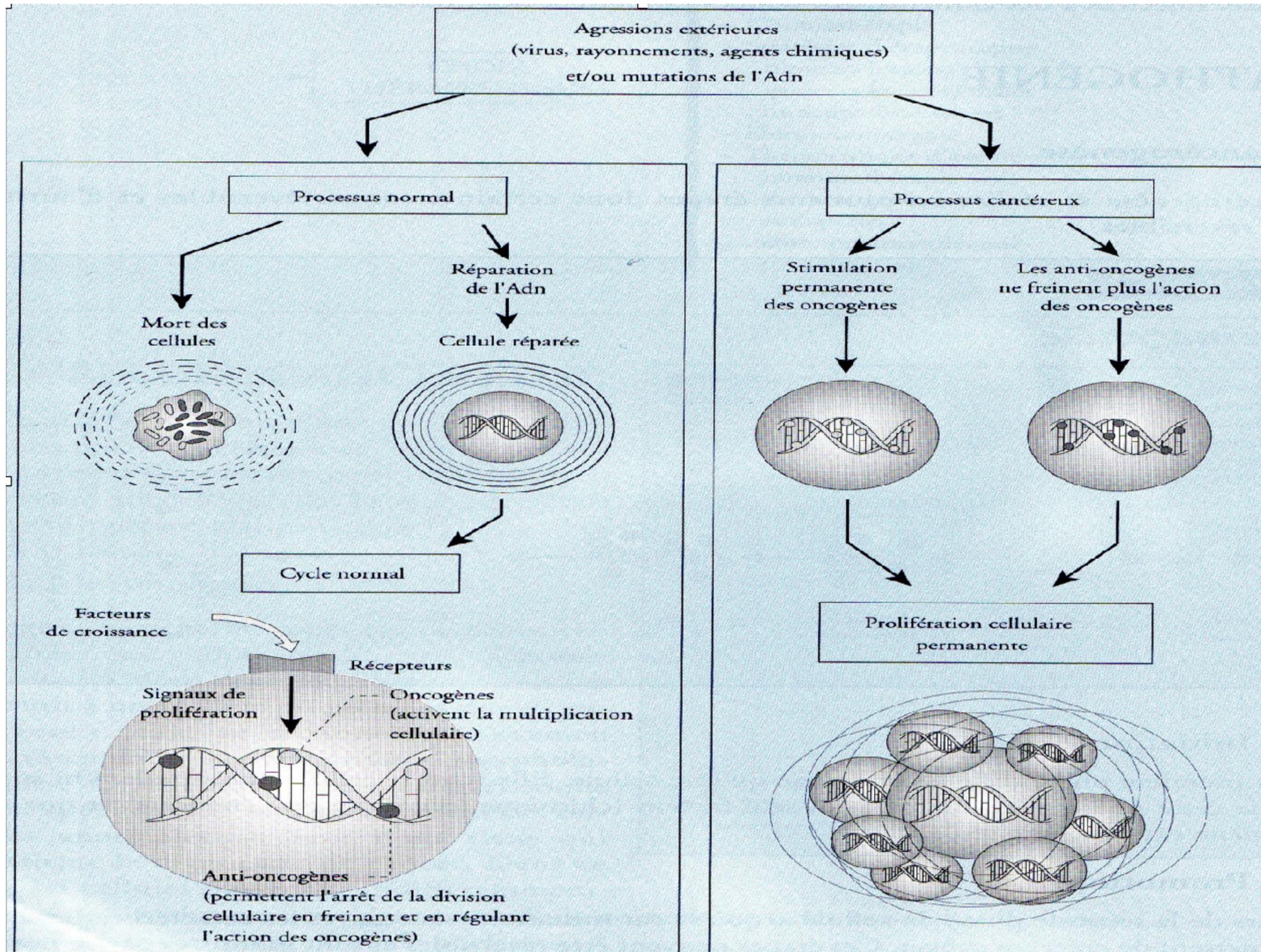
Gardons l'exemple de p53 (anti-oncogène, gardien de notre génome)

- l'agression extérieure porte sur p53
- p53 ainsi muté (altéré) devient inefficace ; d'où une prolifération permanente, anarchique de cellules modifiées
 - C'est le début de la cancérogenèse.
- P53 : oncogène muté dans 50% des cancers humains
 - 90% des carcinomes sévères ovariens de haut grade
 - 10% des cancers de la thyroïde

Anomalies moléculaires

Des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

- Les anomalies affectant ces gènes modifient la quantité et/ou la fonction des protéines impliquées dans la croissance, la division cellulaire et la réparation de l'ADN.
- Citons parmi les **oncogènes** :
 - Le gène **RAS** code pour la protéine ras qui régule la division cellulaire. La mutation de ras va ainsi conduire à la perte de contrôle de la division cellulaire
 - HER2 amplifié dans les cancers du sein et de l'estomac
 - KRAS : cancers du poumon, du pancréas



La cancérogenèse

Une accumulation d'altérations génétiques

- Est nécessaire dans une même cellule pour entraîner sa transformation en cellule maligne
- La cellule ne subit pas passivement ces dommages :
 - Il existe des voies de réparation de l'ADN :
 - N'oublions pas que l'intégrité de notre génome est nécessaire à notre (sur-)vie.
 - Rappelons-nous que le 1/3 de nos gènes est affecté à la sauvegarde du génome.



Cancérogénèse et voies de réparation de l'ADN

Cancers du sein et/ou des ovaires mutés BRCA

- 6 voies de réparation connues, chacune spécifique d'un type particulier de lésion de l'ADN
 - À chacune, ses protéines de réparation préférentielles : PARP1, BRCA1, BRCA2...
- Les cancers du sein et/ou de l'ovaire mutés BRCA :
 - Les gènes BRCA1-2 encodent les protéines impliquées dans la réparation des cassures double-brins de l'ADN
 - Dans les cancers sus-cités, les gènes BRCA mutés sont inefficaces
 - Ces cancers se développent volontiers précocement, rapidement.

6.2.2 processus cellulaire

étapes, échelons.

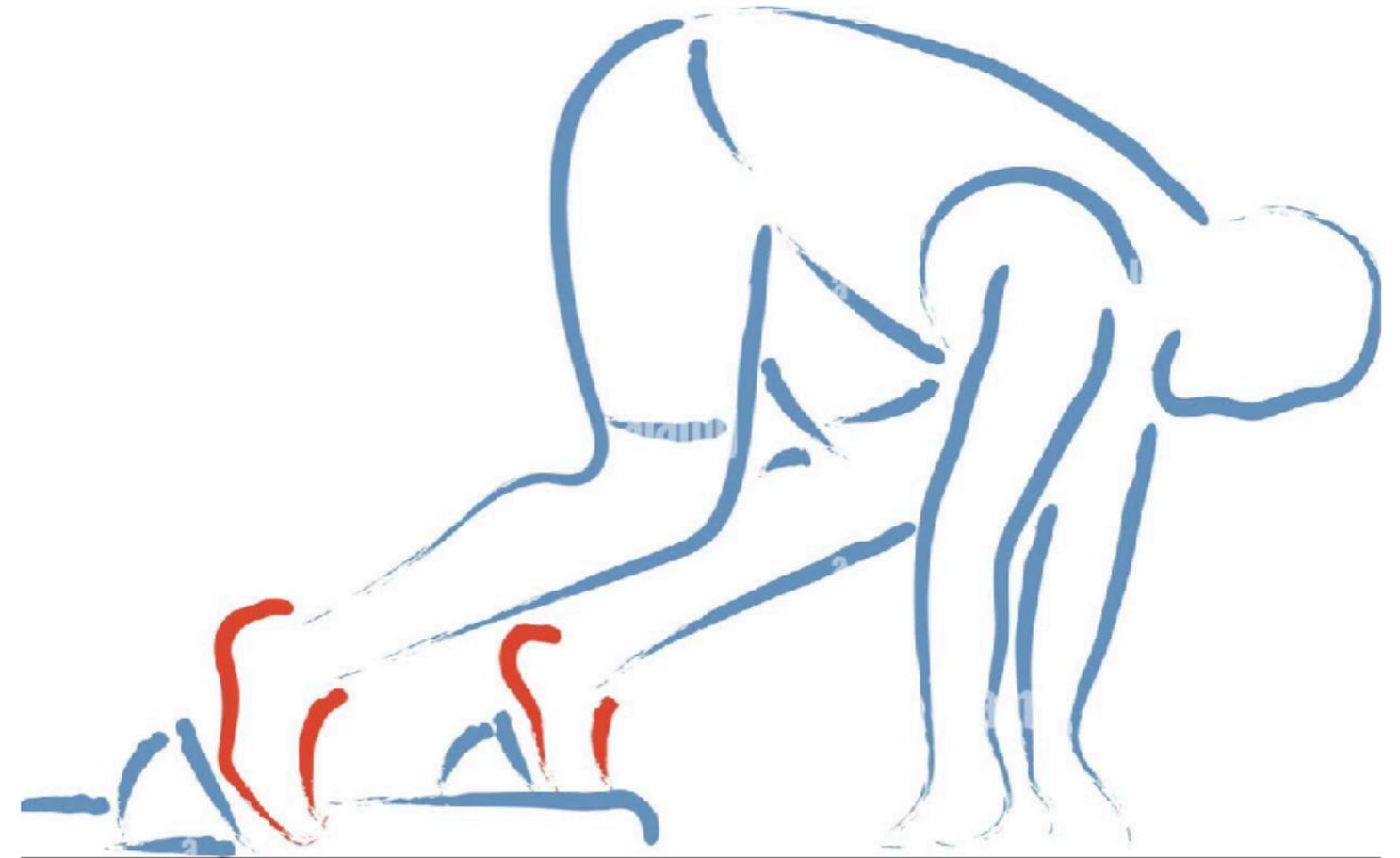
- Ou le passage d'un développement harmonieux à une prolifération anarchique d'individus (cellules) au sein d'une communauté (tissu)
- Processus cellulaire en 3 étapes :
 - Initiation
 - Promotion
 - progression
- Avec ses modes d'expression aux échelons cellulaire, tissulaire et clinique



Cancérogenèse Initiation

Étape ponctuelle correspondant à l'altération du génome d'une cellule normale, altération lui donnant la possibilité d'échapper aux régulations cellulaires.

L'altération intéresse un oncogène



La cellule est dans les starting block

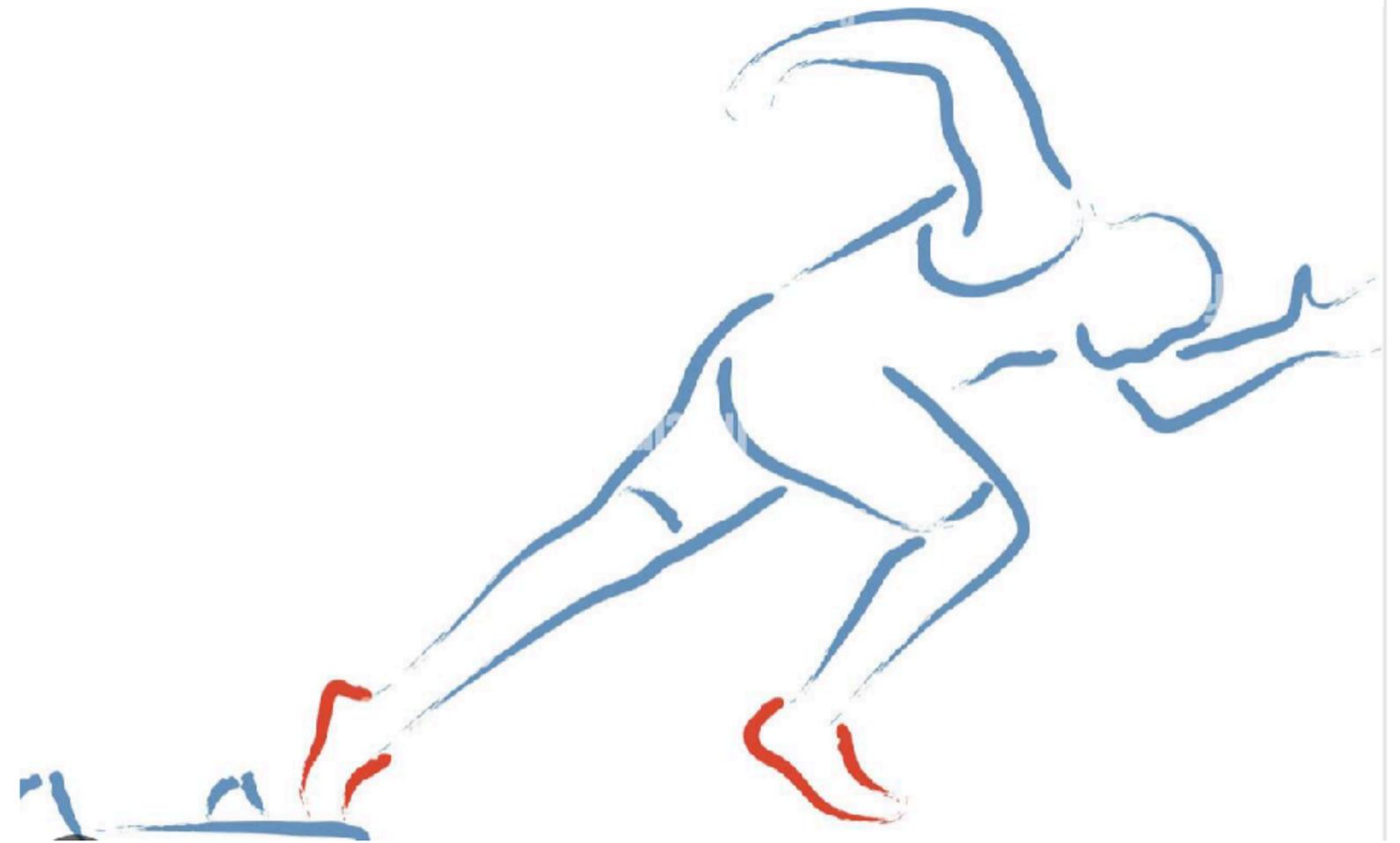
Cancérogénèse/initiation

L'initiation n'apparaît pas comme une étape cruciale

- La cellule initiatrice n'est pas affectée passivement par l'accumulation des lésions induites par les agents pathogènes
- Elle réagit :
 - en éliminant les cellules lésées, en activant les systèmes de réparation de l'ADN
 - En demandant du renfort : un système de communication inter-cellulaire renforce l'apoptose des cellules initiées.
- Le processus de cancérogénèse (d'initiation) est ainsi contrebalancé par des mécanismes de défense efficaces dans la cellule, les tissus, l'organisme
 - C'est la preuve de l'efficacité de l'immuno-surveillance.

Cancérogenèse Promotion

La Promotion débute quand le promoteur « facteur cancérigène » stimule la prolifération des cellules initiées ; prolifération donnant naissance à un clone
Le cancer a une origine monoclonale.



Cancérogenèse : initiation/promotion

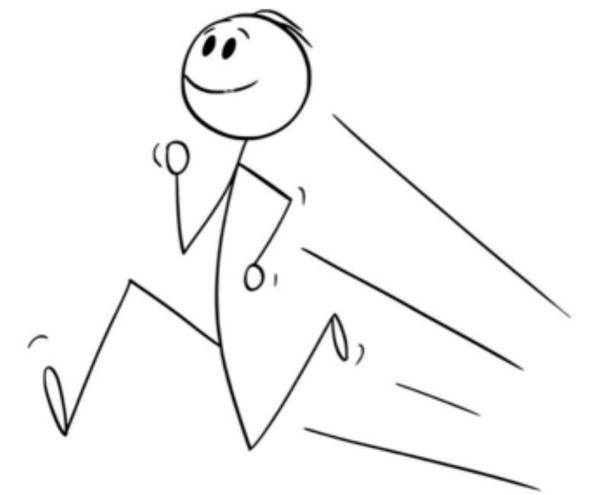
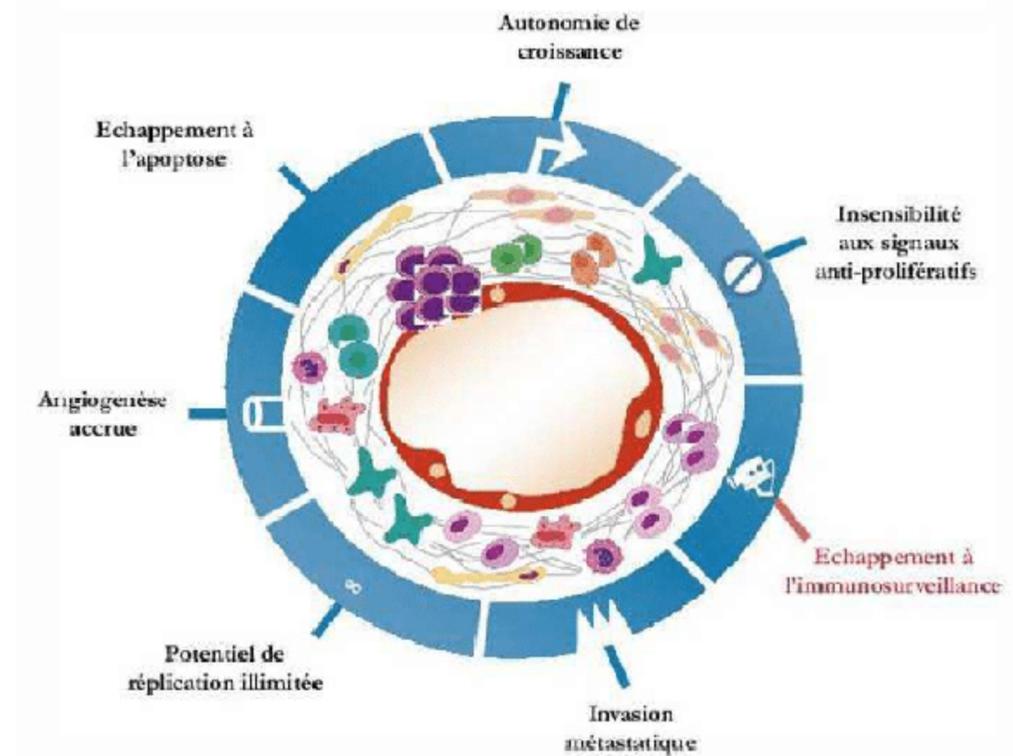
À travers le tabagisme

- L'initiation détermine, au niveau des cellules souches bronchiques, des lésions irréversibles, qui persistent toute la durée de la vie, alors que la promotion cesse après le retrait du promoteur, c'est-à-dire du tabac.
- Or, après l'arrêt du tabagisme, l'incidence du cancer des bronches diminue rapidement, pour se stabiliser en moyenne 5 à 10 ans après l'arrêt à un niveau égal à 5 - 10% du niveau initial (pendant le tabagisme).
- À partir de ces données, les Auteurs de cette étude ont estimé que l'effet de promotion correspondait à 80-90% de l'effet cancérigène du tabac et l'effet génotoxique (l'initiation) à 5-10%.
- La promotion est donc l'effet très largement prédominant ; celui sur lequel il faut continuer à mener le combat !

Cancérogénèse

Progression

- La progression débute lorsque la cellule, ainsi transformée, acquiert le pouvoir de se diviser sans être stimulée
- Elle exploite « sur le terrain » ses nouvelles caractéristiques comme :
 - Le pouvoir invasif avec digestion par des métalloprotéases (enzymes glutons) des membranes tissulaires
 - La néo-angiogénèse (fabrication de nouveaux vaisseaux)
 - Et bien d'autres...
- La prolifération cellulaire est autonome et les caractéristiques cellulaires transmises de façon stable aux cellules filles.



Cancérogénèse

Progression

- Le pourcentage de lésions potentiellement cancéreuses donnant naissance à un cancer invasif est très faible
- En cause :
 - le caractère multi-factoriel et en plusieurs étapes de la cancérogénèse
 - Nos moyens de défense



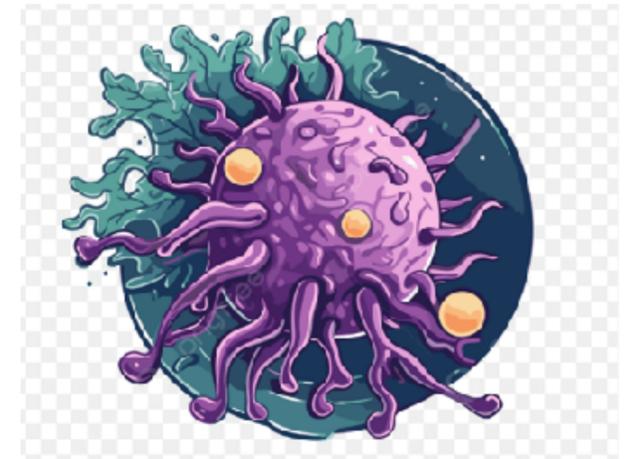
Histoire naturelle des cellules cancéreuses

- La cellule cancéreuse se distingue +/- de la cellule normale du tissu d'origine :
 - Déviations morphologiques : cellule + grande, noyau + gros à chromatine irrégulière
 - Conservation de propriétés spécifiques (du tissu d'origine)
- Cette conservation peut être exploitable au plan :
 - Diagnostique : production de kératine (épithélium malpighien) et cancers épidermoïdes
 - Thérapeutique : hormono-sensibilité (via des récepteurs hormonaux membranaires) et cancer du sein par exemple.

HN des cellules cancéreuses

Acquisition de propriétés nouvelles

- Antigéniques : immuno-marquage en Anatomie pathologique ; ciblage thérapeutique
- Sécrétoires : sécrétion inappropriée d'enzymes, d'hormones (accompagnant certains syndromes paranéoplasiques)
 - Ex. du syndrome de Schwartz-bartter ou sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, responsable d'une hyponatrémie de dilution (troubles du comportement)
- 2 sont **fondamentales, transmises de façon stable** au cours du cycle cellulaire (invasion et dissémination).

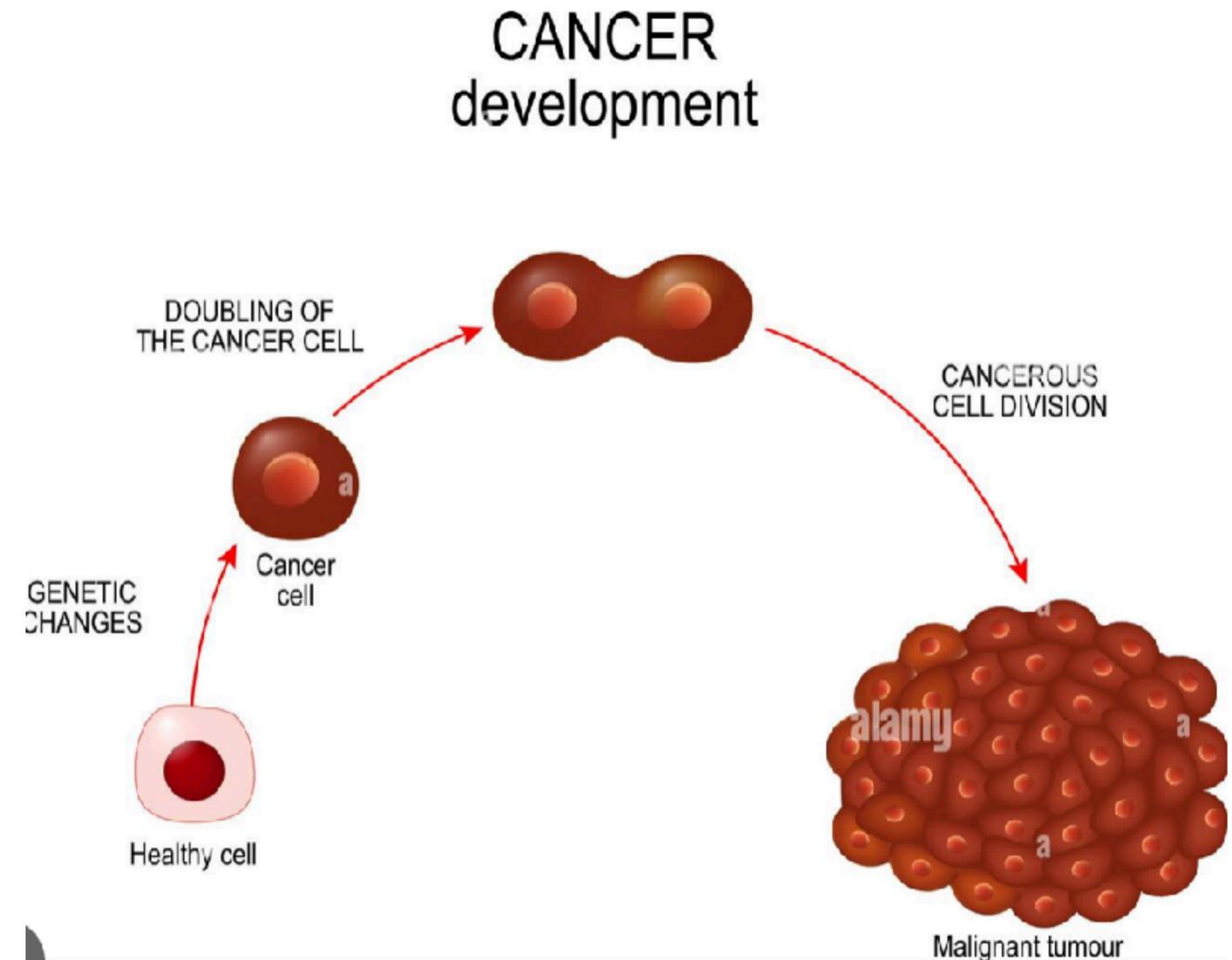


Autopsie
d'une cellule
Folle

Le cancer est ainsi...

Et tout à la fois

- Une cellule
- Un clone
- Une tumeur
- Qui reste majoritairement détectée au stade symptomatique.



6.2.3 Vie cachée et émergence clinique du cancer



- Intervalle obligé entre le moment où le cancer prend naissance au niveau cellulaire et celui où il devient cliniquement détectable
- La durée de cette période de latence dépend d'au moins 3 facteurs : la croissance tumorale (TD), les relations hôte-tumeur (défenses immunitaires), la précocité des signes d'appel (topographie tumorale)
 - Dans un cancer dont le TD serait de 3,5 mois, le délai pour passer de 1 cellule à 10^9 cellules (détection - nodule de 1 cm^3) avoisinerait 9 ans et le délai pour passer de 1 à 10^{12} cellules (+ 10 TD ou jusqu'au décès) 11,5 à 12 ans. Dès lors, le diagnostic de cancer paraît bien tardif par rapport à son début réel.
 - Ces données s'appliquent aussi aux métastases qui peuvent être infra-cliniques (bilan d'extension normal) lors du diagnostic de la tumeur primitive, et se révéler plus ou moins rapidement sur les examens de surveillance.
 - Cette observation explique la prescription de traitements systémiques **adjuvants** dans les cancers localisés mais à potentiel métastatique élevé.

Cancer : cinétique tumorale

Cellules normales et guide de fonctionnement

- Un Être humain est constitué d'environ 10^{14} cellules de plus de 200 types différents
- Chaque jour, nous produisons (et parallèlement supprimons) 60×10^9 cellules dans les tissus sains constitués de cellules à renouvellement rapide : moelle osseuse, peau, muqueuses digestives.
 - Chacune de ces cellules suit un programme précis qui guide son fonctionnement et qui est écrit par 23000 gènes
- Plus nous vieillissons, plus nos cellules doivent se régénérer et sont ainsi exposées à la survenue d'erreurs, dont leur cancérisation
 - Le vieillissement peut être accéléré par l'environnement (exposition au tabac, à l'alcool, à la pollution atmosphérique...) - par une prédisposition familiale.

Cinétique tumorale

Ordre de grandeur

Phase pré-clinique : 3 à 4 X plus longue que la phase clinique

Une tumeur de 1 g (1 cm³) ou 1 cm (visible en imagerie) : environ 1 milliard de cellules (10⁹), ce qui correspond à 30 divisions cellulaires (doublements)

Une tumeur de 1 kg (10¹² cellules) correspond à 40 TDT

Les métastases croissent régulièrement plus vite que les cancers primitifs.

Croissance tumorale	TdT	Exemples de tumeurs
Très rapide	< 50 jours	Embryonnaires : 27 j. Sarcomes : 41 j.
Rapide	> 50 et < 100 j.	EOA épidermoïde (poumon..) : 82 j.
Lente	> 100 j.	Adénocarcinome (côlon..) : 166 j.

Croissance tumorale

Nombre de cellules

10^{12}

10^9

Décès

Diagnostic

Phase infra-clinique

Phase clinique

1

Initiation

30 temps de doublement

10 temps de doublement

Temps

Phase pré-clinique

C'est aussi le domaine

- de la prévention
 - du dépistage
 - du diagnostic précoce
- Des axes majeurs de lutte
contre les cancers
Défi inscrit au Plan Cancer

Soyons acteurs(-trices) de notre
cheminement, de nos
comportements, de notre
environnement.



Le dépistage individuel DI

Le dépistage organisé DO

- Bénéficient des avancées technologiques en :
- Radiologie diagnostique grâce à des résolutions d'images plus élevées
 - en intelligence artificielle (IA) pour analyser de grands volumes de données ; détecter des anomalies subtiles, souvent imperceptibles à l'oeil humain
 - DI : le dépistage génétique révolutionne la médecine personnalisée en détectant des mutations héréditaires qui majorent le risque de développer certains cancers.



Identifier les signes avant coureurs du cancer

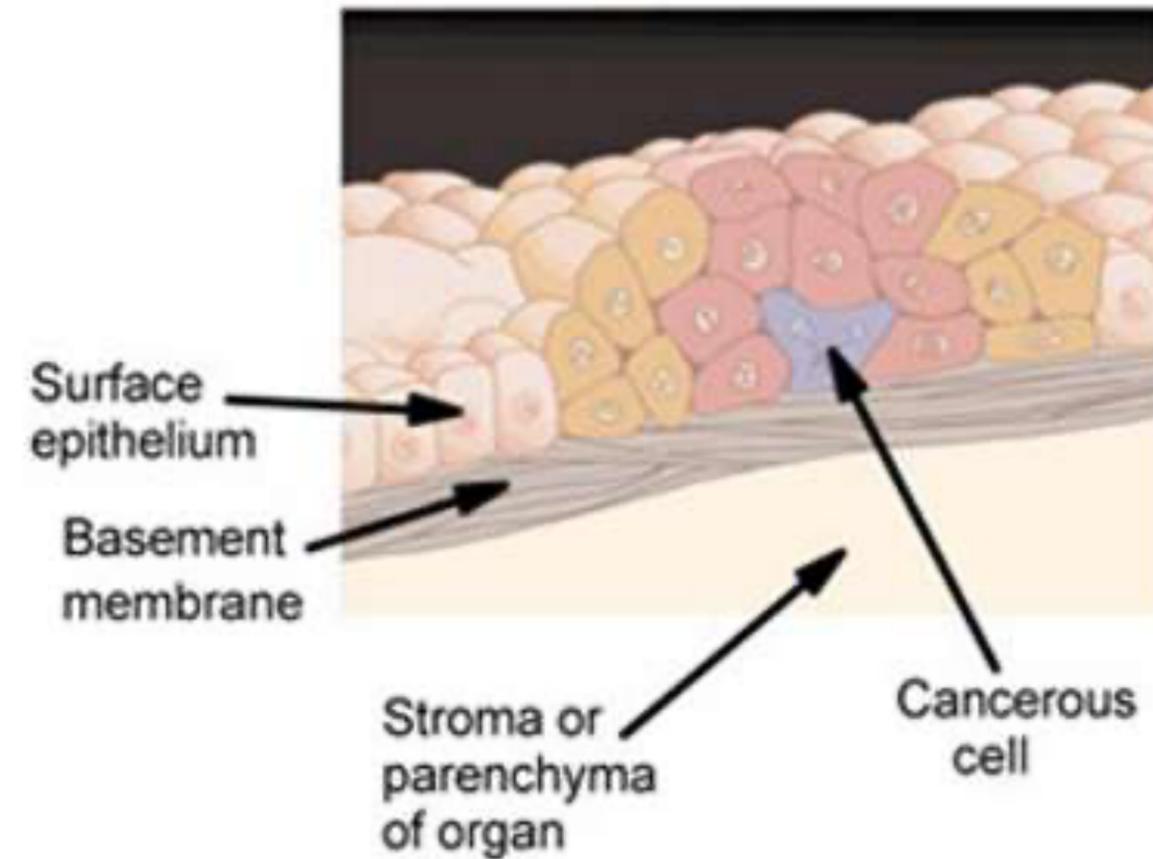
Diagnostic précoce, un enjeu vital

- Un grain de beauté change de forme, une grosseur apparaît, tout saignement (digestif, urinaire, gynécologique...)
- Des troubles persistants quels qu'ils soient : toux, essoufflement, troubles du transit digestif, douleurs...
- Fatigue durable, perte d'appétit ou de poids, une fièvre traînante...
 - Ces symptômes ne sont pas nécessairement liés à un cancer
 - Mais une Règle : ne négliger aucun signe inhabituel \geq 3 semaines +++
 - D'autant plus s'il s'agit d'une Personne âgée (et nous parlons Onco-gériatrie)

Émergence clinique d'une tumeur épithéliale

Possible à divers stades d'extension
Validée par une signature histologique (biopsie)

- États pré-cancéreux : hyperplasie, dysplasie ; réversibles par éviction des facteurs cancérigènes
- Carcinome (Ca.) in situ CIS
- Ca. Infiltrant franchit la membrane basale de l'épithélium et peut coloniser les relais ganglionnaires, donner des métastases
 - L'infiltration est un tournant dans l'histoire de la maladie



En franchissant la membrane basale, les cellules cancéreuses ont accès aux vaisseaux lymphatiques et sanguins.

Du symptôme, du signe révélateurs à la décision thérapeutique

Diagnostic

- Le symptôme est perçu par le Malade ; le signe est une manifestation objective
- Interrogatoire
 - ATCD personnels, familiaux (predisposition génétique ?) ; prise de médicaments
- Examen clinique :
 - D'une tumeur accessible (taille, mobilité)
 - Guidé par l'histoire naturelle du cancer et COMPLET dans tous les cas
- Examens complémentaires :
 - Centrés sur la tumeur et ses potentielles extensions ganglionnaires et/ou à distance
 - Scanner, IRM, scintigraphie osseuse, pet-scan.....
- Preuve histologique (nous y reviendrons).
- Stade tumoral : la classification TNM



Cancers du sein



Cancer de la langue



Adénopathie sous-digastrique



Cancer du poumon: le dépist...



Cancer de peau

Échelle de performance OMS

- OMS 0 : Personne normale ; activité physique intacte ; efforts possibles sans limitation
- OMS 1 : réduction des efforts ; autonomie complète
- OMS 2 : Personne encore autonome ; mais fatigable. Nécessité de se reposer > 6 heures/j.
- OMS 3 : Personne dépendante. Ne fait pas sa toilette seule. Lever possible.
- OMS 4 : dépendance totale ; état quasi grabataire

0	Activité normale
1	Réduction minimale de l'activité
2	Incapacité de travailler Alitement < 50% du temps de veille
3	Alitement >50% du temps de veille
4	État grabataire

Test d'autonomie simplifié

En Gériatrie

La Personne doit être capable de tenir debout, sans Aide, sans soutien, sur un pied pendant ≥ 5 sec.

Ce test a une excellente signification pronostique de l'état de santé en général, et du risque de chute.



HN des cancers

Classification TNM et T

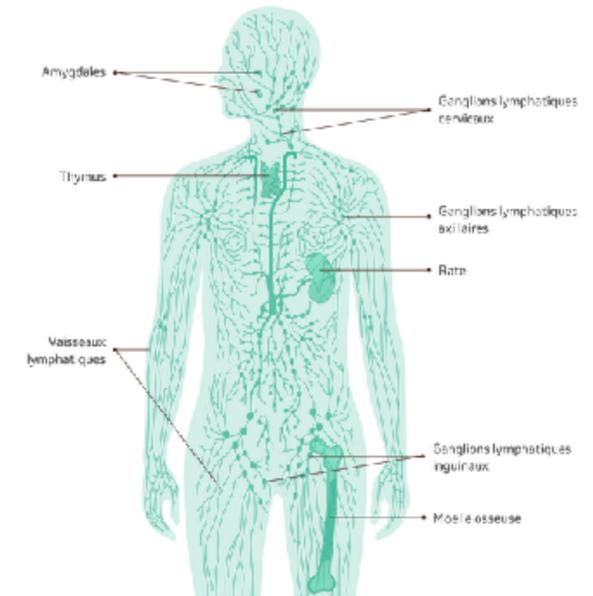
- La classification TNM symbolise la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive T, les ganglions voisins N, les tissus à distance M
 - cTNM : classification pré-opératoire
 - pTNM : classification post-opératoire
- T0 : tumeur primitive non identifiée
- Tis : cancer in situ
- T1 à T4 : en fonction de la taille ou du degré d'infiltration dans les tissus adjacents



HN des cancers

Progression régionale ou ganglionnaire (N0 à N3)

- Les cellules cancéreuses colonisent les vaisseaux lymphatiques, puis migrent jusqu'aux premiers relais ganglionnaires qui jouent leur véritable rôle de filtre
- Progressivement les différents relais sont atteints puis le canal thoracique qui déverse alors les cellules néoplasiques dans la circulation sanguine
- L'atteinte ganglionnaire constitue un tournant dans l'histoire naturelle de la maladie, réduisant de moitié la probabilité de survie.
 - L'atteinte ganglionnaire pèse sur le pronostic par mise à mal de ce lieu de défense immunitaire



HN des cancers

Progression générale ou métastatique à distance (M)

- Les cellules cancéreuses empruntent la circulation sanguine
- Tous les organes peuvent être atteints :
 - Très souvent : foie, poumons, os, cerveau...
 - Exceptionnellement : coeur, muscles, rate...
- Par rapport à l'identification de la tumeur primitive, les métastases sont dites :
 - Révélatrices (5 à 10% des cas)
 - Synchrones (10 à 20% des cas)
 - Métachrones (ménageant un délai d'apparente guérison - entre le traitement de la TP et leur apparition)
- Les métastases s'enrichissent en gènes engagés dans les processus de migration et de résistance des cellules cancéreuses.
 - La généralisation du cancer est la cause du décès dans la majorité des cas.

HN des cancers

- Les 2 voies de propagation lymphatique (N) et sanguine (M) coexistent volontiers :
 - La métastase ganglionnaire sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier) est synonyme de cancer généralisé
- Autres voies de propagation:
 - Les conduits : voies urinaires, bronches...
 - Les méninges et le liquide céphalo-rachidien (LCR)
 - Les séreuses (plèvre, péritoine)
 - La biopsie et :
 - Son risque d'essaimage
 - L'exacerbation du potentiel évolutif d'un naevus cutané
 - Le risque hémorragique d'une tumeur vasculaire (angiome)
- Certains cancers ne donnent pas de métastases :
 - Épithélioma (EOA) cutané de type baso-cellulaire
 - EOA limité à la corde vocale (en l'absence de vascularisation)
 - glioblastome (tumeur cérébrale)



6.3 Diagnostic de certitude

Rôle de l'Anatomo-pathologiste, du Biologiste moléculaire, de l'Onco-généticien.

- Biopsie tissulaire (prélèvement tumoral) et **signature anatomo-pathologique** : geste de base
 - Cytologie (étude de cellules) et histologie (étude du fragment tissulaire)
 - Classification anatomo-pathologique des tumeurs
- Classification de plus en plus dynamique
 - Enrichie de **données moléculaires, génomiques** (tests génétiques)
 - à visée théranostique
 - qui vont influencer le traitement
 - Ex. dans le cancer du sein
- Biopsie liquide et monitoring thérapeutique
 - Ex. dans le cancer bronchique



Biologie moléculaire

Dans le cancer du sein

- Le grade
- L'index Ki-67
- La recherche du facteur de croissance HER-2
- Les récepteurs hormonaux



Cancer du sein

Grade et Ki-67

- Le grade est établi sur 3 critères tumoraux : différenciation, taille des noyaux, mitoses
 - les cancers dont l'aspect tissulaire est proche du tissu normal sont dits de faible grade ; ce sont les moins agressifs
 - Du grade 1 au grade 3, en s'éloignant du tissu normal
- Ki-67 : Ag exprimé pendant la division cellulaire ; qui permet donc de comptabiliser les cellules en mitose (% de cellules en division sur le nombre total de cellules)
 - Un taux élevé traduit une agressivité tumorale mais également une chimio-sensibilité

Cancer du sein

HER2 et récepteurs hormonaux (RH)

- HER2 : oncogène surexprimé dans 15% des cancers du sein ; cancers très proliférants mais sensibles aux anticorps anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab)
- Les cellules mammaires normales ont des récepteurs qui reconnaissent les oestrogènes et la progestérone et jouent ainsi un rôle majeur dans le développement du sein normal.
- Si le cancer garde des RH fonctionnels, les hormones naturelles de la Patiente vont participer à la stimulation tumorale ; d'ou le développement de l'hormonothérapie (anti-oestrogènes, anti-progestérone)

Biologie moléculaire

Affine la prise en charge des cancers du sein

- Repose sur des critères histologiques et prend en compte le grade, la présence ou non de récepteurs hormonaux, d'embols vasculaires, d'une surexpression de HER-2 et l'indice de prolifération Ki67.
- Tumeurs de type luminal a : expriment fortement les récepteurs hormonaux, ne sur-expriment pas HER-2 et sont peu proliférantes ; ont le meilleur pronostic
- Tumeurs de type luminal b : expriment +/- intensément les RH, expriment ou non HER-2, avec Ki67 élevé.
- Tumeurs triple négatives (RE/RP/HER-2)
- Tumeurs de type non luminal sur-exprimant HER-2.

Tests génomiques à visée thérapeutique

Il s'agit d'une analyse, à partir de la tumeur elle-même, de caractéristiques génétiques dont le résultat va personnaliser le traitement.



Cancer du sein

Tests génomiques - Application



- Au nombre de 4 : Oncotype DX, Pam 50, Mammaprint, Endo predict
- Oncotype DX examine l'activité d'un groupe de 12 gènes dans le DCIS, de 21 gènes dans le cancer invasif de stade précoce ; avec détermination d'un Recurrence Score (RS) sur lequel s'appuyer pour valider ou non :
 - Une radiothérapie post-tumorectomie dans le DCIS
 - Une chimiothérapie dans le cancer invasif de stade I, II ou IIIA ; RH+ ; HER-2- ; N+/N-

Le diagnostic de cancer

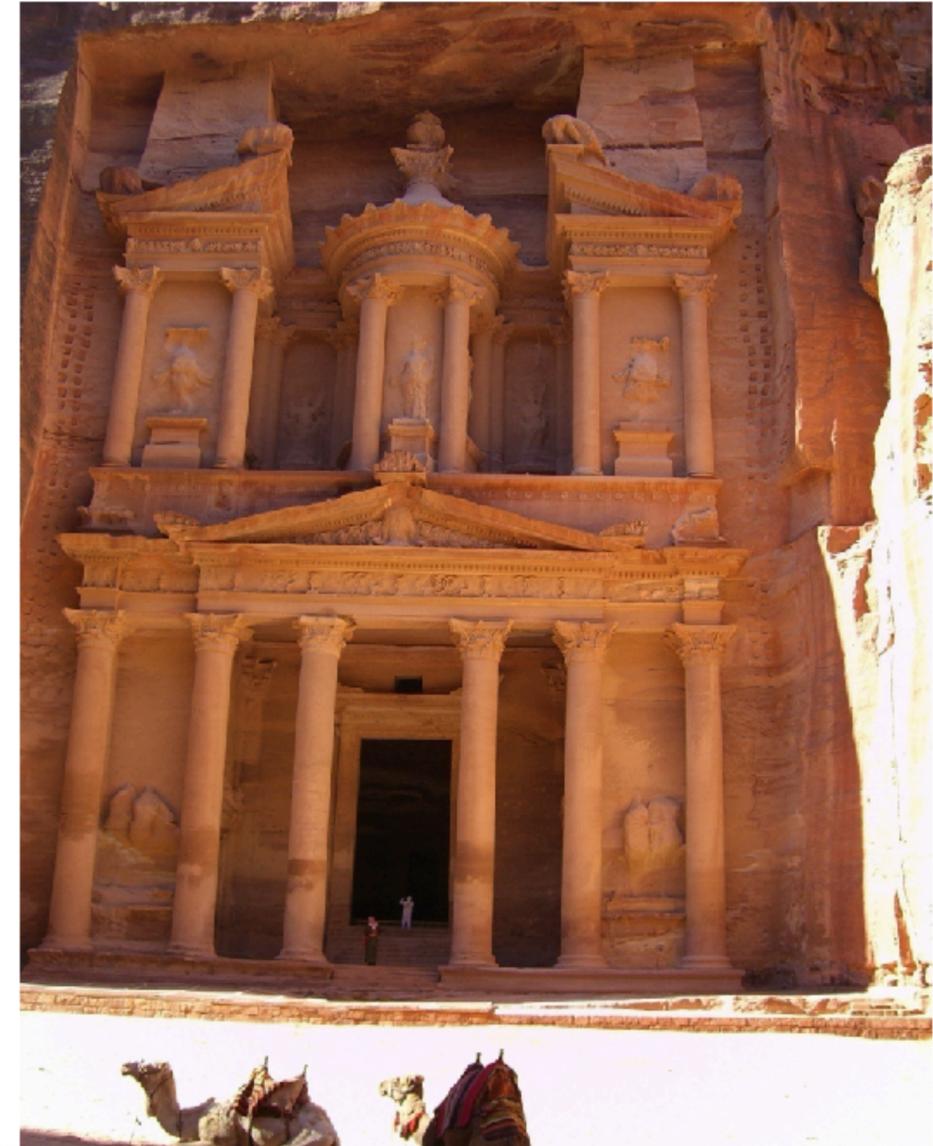
Biopsie.....liquide

- Le diagnostic de cancer s'appuie sur une biopsie de la tumeur, biopsie qui permet également de rechercher des anomalies génomiques et moléculaires
- Mais :
 - Si la biopsie est nécessaire, elle est aussi un geste invasif, volontiers douloureux lorsque la tumeur (pulmonaire ou osseuse par ex.) est difficilement atteignable ou nécessite des prélèvements à répétition (Sujets âgés, fragiles)
 - Des anomalies moléculaires nouvelles accompagnent la progression tumorale et peuvent avoir un impact thérapeutique. Elles sont détectables dans l'ADN tumoral circulant, obtenu par une simple prise de sang
- 01/2024 : la biopsie liquide est faite dans le cancer bronchique à petites cellules
 - Au diagnostic initial
 - En cas de progression
 - Pour un monitoring thérapeutique en temps réel
 - Les indications de biopsie liquide s'ouvrent aux autres tumeurs +++



6.4 Classification anatomo-pathologique des tumeurs malignes

- Des épithéliums ou épithéliomas ou carcinomes (les plus fréquents)
- Du tissu conjonctif ou sarcomes
- Du système nerveux
- Autres tumeurs malignes



Tumeurs des épithéliums ou épithéliomas ou carcinomes

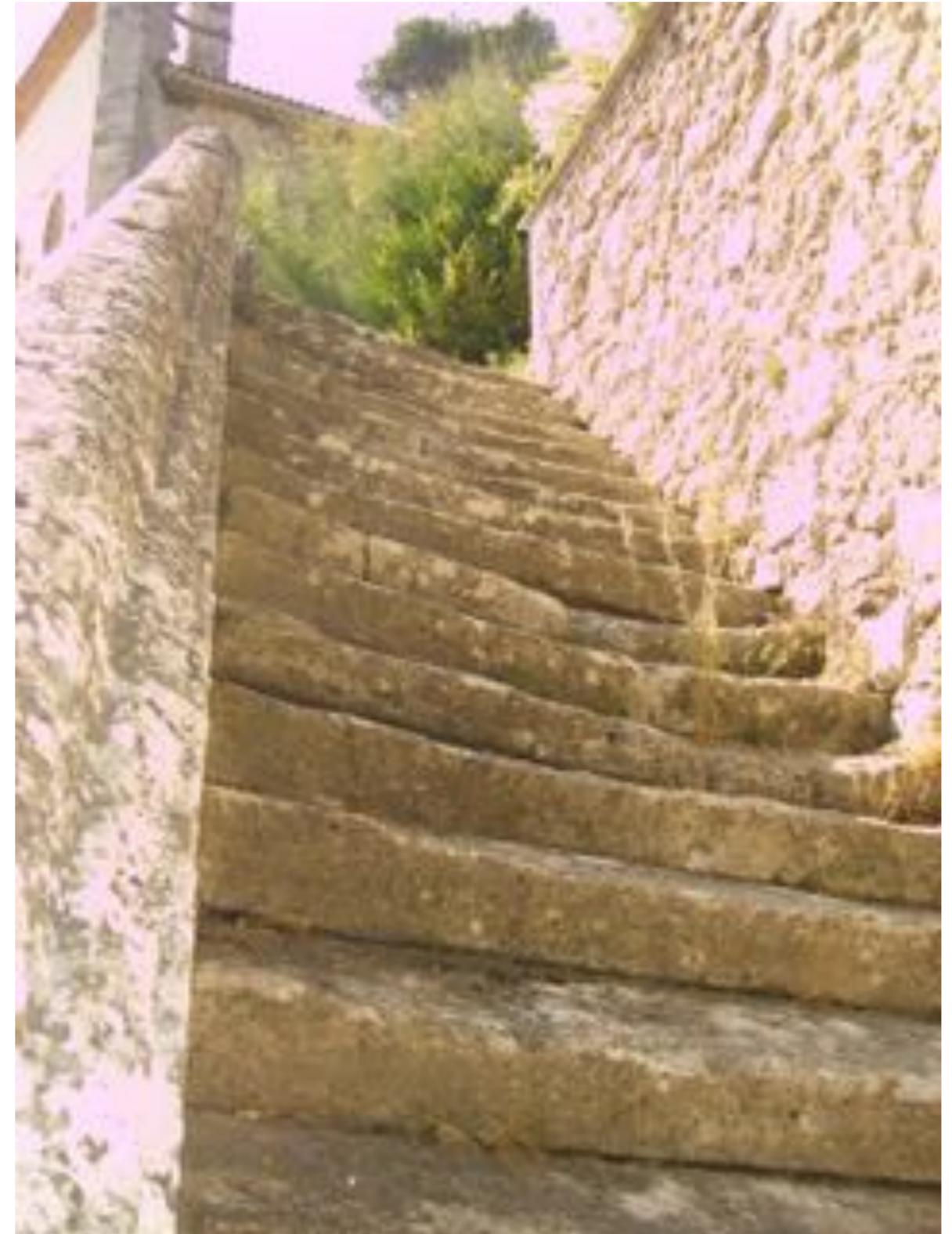
Carcinome désigne une tumeur maligne épithéliale ; 3 types d'épithélium

- Malpighien : Carcinome épidermoïde ou malpighien.
 - Peau, sphère ORL, bronches, canal anal, appareil génital...
- Glandulaire : Adénocarcinome
 - sein, côlon, estomac...
 - T. des glandes et tissus endocrines : hypophyse, thyroïde, pancréas, surrénales
 - Tumeurs neuro-endocrines TNE bien différenciées (T. carcinoïdes), peu différenciées (carcinome pulmonaire à petites cellules)
- Transitionnel ou urothélial : vessie, uretère

TM du tissu conjonctif (TC)

Sarcomes des tissus mous et de l'os

- TC commun : fibrosarcome
- Tissu adipeux : liposarcome
- Muscle lisse : léiomyosarcome
- Muscle strié : rhabdomyosarcome
- Os : ostéosarcome
- Cartilage : chondrosarcome
- Vaisseaux sanguins : angiosarcomes
- T. stromale gastro-intestinale (GIST)
- Pleural/péritonéal : mésothéliome sarcomatoïde



TM du tissu

- **Nerveux :**
 - Méningiome
 - Nerf périphérique : schwannome malin
 - Tissu de soutien du SNC : glioblastome
- **Mésothélial :**
 - Plèvre, péricarde, péritoine
 - Mésothéliome malin



TM du tissu

- **Mélanique** : mélanome malin
- **Germinal (testiculaire)** : séminome, carcinome embryonnaire, choriocarcinome et tératome malin
- **Placentaire** : choriocarcinome
- **hématopoïétique** :
 - Lymphoïde : leucémie, lymphome, m. de Hodgkin, myélome multiple, syndromes lymphoprolifératifs,
 - Myéloïde : leucémie, syndromes myéloprolifératifs et myélodystrophiques.



Cancer d'origine indéterminée

- Maladie cancéreuse métastatique en l'absence de tumeur primitive identifiée à l'issue du bilan pré-thérapeutique
- 2-3% seulement des tumeurs malignes en raison des progrès de l'anatomo-pathologie et de l'imagerie
- TM identifiée au cours de l'évolution chez 15% des Malades
- TP retrouvée dans 50% des cas aux études autopsiques.

