



Cancer du Sein chez l'homme

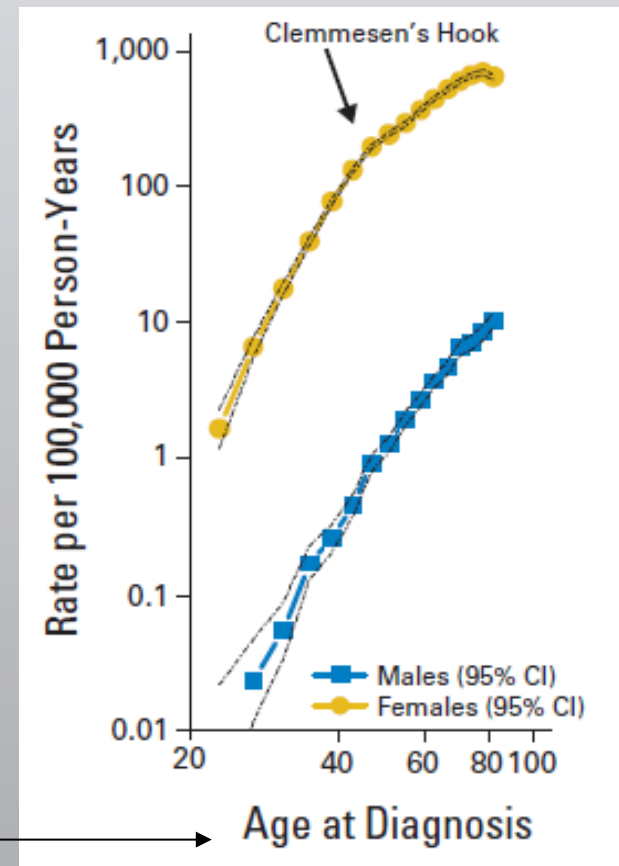
XIIIes Journées de Sénologie
Interactive de l'Hôpital Saint Louis

Le 01.10.2010

Coraline DUBOT

Introduction

- 0,6 à 1% des cancers du sein
- Moins de 1% des cancers de l'homme
- Aux USA:
 - entre 1973-1978 et 1994-1998: 26% d'augmentation de l'incidence
 - à partir de 2000: diminution d'incidence pour les cancers du sein (SEER)
 - De $-1.16\%/an$ pour les femmes
 - De $-0.27\%/an$ pour les hommes (NS)
- L'incidence augmente avec l'âge

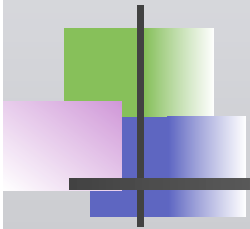




Introduction

- Profil du cancer du sein chez l'homme proche du type de cancer du sein de la femme ménopausée mais:
 - Age de survenue + tardif
 - Stade + avancé
 - Grade moins élevé
 - + de positivité des RE et RP
 - Pronostic différent?
- ↓ mortalité par cancer du sein mais femmes > hommes (*Anderson JCO 2010, base de données SEER*)
 - ↓ 42% pour la femme
 - ↓ 28% pour l'homme

Expérience de l'Hôpital Saint Louis



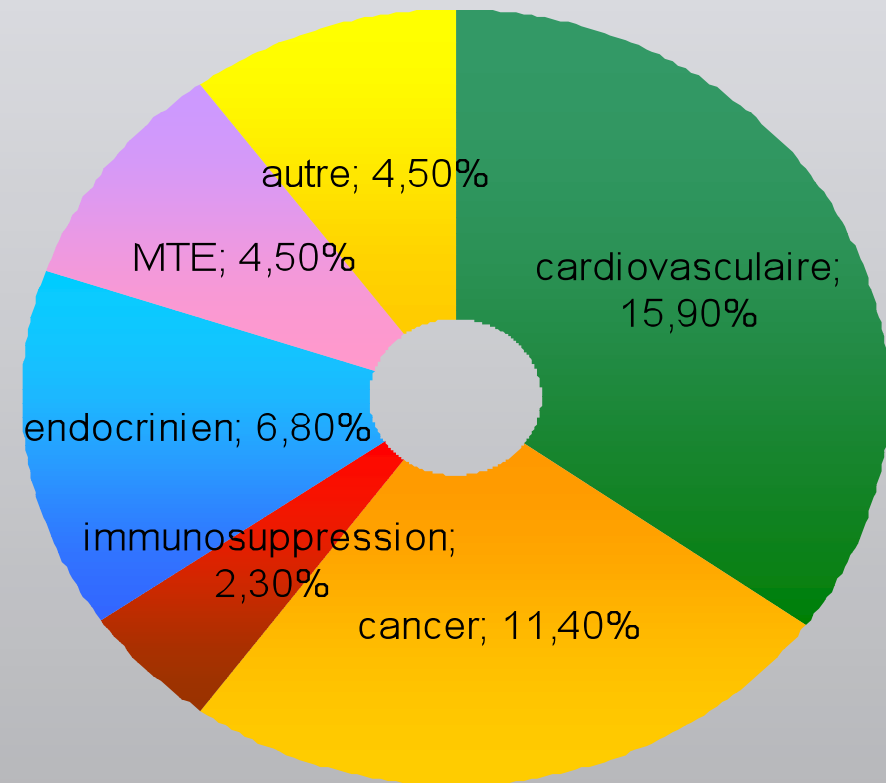


Matériel et méthodes

- 44 patients traités entre 1984 et 2010 à l'hôpital Saint Louis dans le Centre des Maladies du Sein
- 37 patients: Relecture des lames en 2010, par un pathologiste spécialisé dans le cancer du sein, puis nouvelle IHC:
 - RH: RE, RP, **RA**
 - Prolifération: Ki67
 - Her2

Antécédents

- Age moyen au diagnostic: 64.7 ans
- **Délai** moyen au diagnostic: 18.1 mois
- Terrain :
 - Aucun ATCD= 54.6%
 - Cardiovasculaire=7/44=15.9%
 - Cancer=5/44=11.4%
 - Immunosuppression =1/44=2.3%
 - Endocrinien=3/44=6.8%
 - MTE=2/44=4.5%
 - Autre=2/44=4.5%



Répartition des ATCD pour les 56.4% des patients qui en présentaient



Facteurs de risque

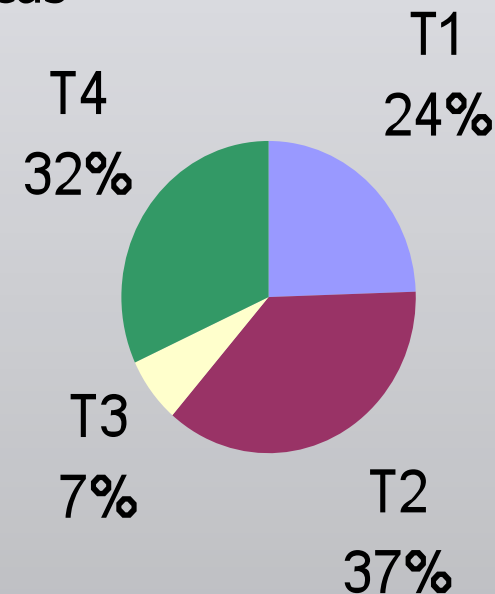
- 19 patients=43.2%
 - Endocrinien (hypogonadisme, adénome hypophysaire, diabète):
5/19=26.3% soit 11.4% du total
 - ATCD personnel de cancer (prostate ou hémopathie maligne avec irradiation thoracique): 3/19=15.8% soit 6.8% du total
 - Immunosuppression (greffes): 3/19=15.8% soit 6.8% du total
 - Profession : 2/19=10.5% soit 4.5% du total
 - Autre (obésité): 3/19=15.8% soit 6.8% du total

- ATCD Familial
 - Cancer du sein (1 à 4 ATCD familiaux): 8/44=18.2%
 - Mutation BRCA:0
 - Autres cancers (1 à 2 ATCD) : 4/44=9.1%

- ? Gynécomastie clinique: 7/44=15.9%

Présentation clinique

- Masse para-aréolaire dans 69% des cas
- Taille tumorale (41):
 - T1= 10 (24.4%)
 - T2= 15 (36.6%)
 - T3= 3 (7.3%)
 - T4= 13 (31.7%)
- Adénopathies (N):
 - N0=31/44= 70.5%
 - N1= 10/44= 22.7%
 - N2= 2/44= 4.5%
- Métastases (M): M1= 5/44= 11.4%
 - Localisation: non viscéral (2.3%), viscéral (2.3%), les 2 (6.8%)
- PEV: PEV 0: 37/42= 88.1%; PEV 1: 4/42= 9.5%; PEV 2: 1/42= 2.4%





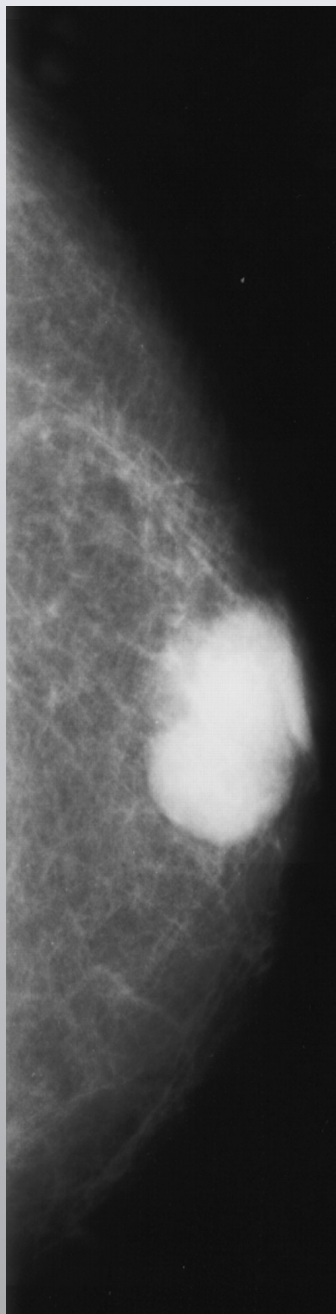
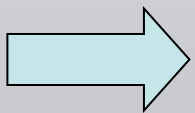
Cancer du sein inflammatoire



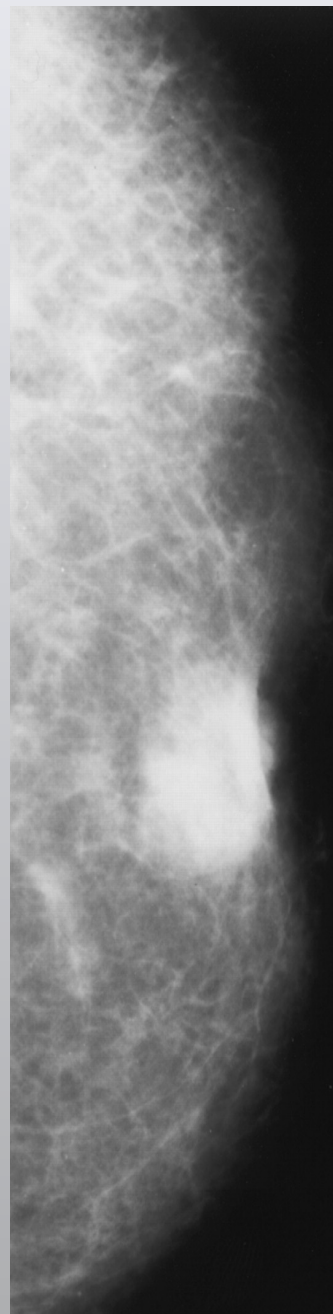
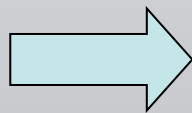
Imagerie: données disponibles

- Mammographie:21/44
 - Image souvent excentrée
 - Limites irrégulières, spiculées
 - Microcalcifications
- Echographie: 17/44
- IRM:0/44

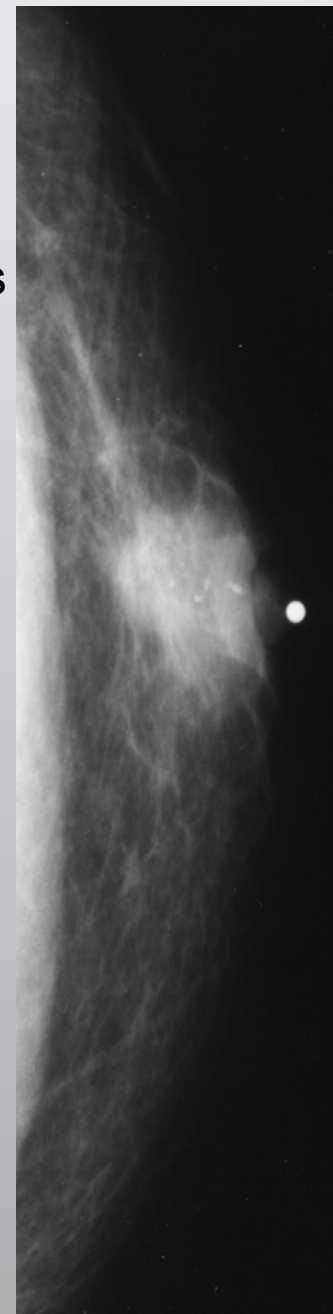
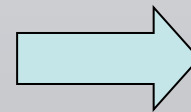
Masse
arrondie
rétroaréolaire
à contours
assez bien
délimités



- Masse
rétroaréolaire
mal limitée
- Rétraction
aréolaire



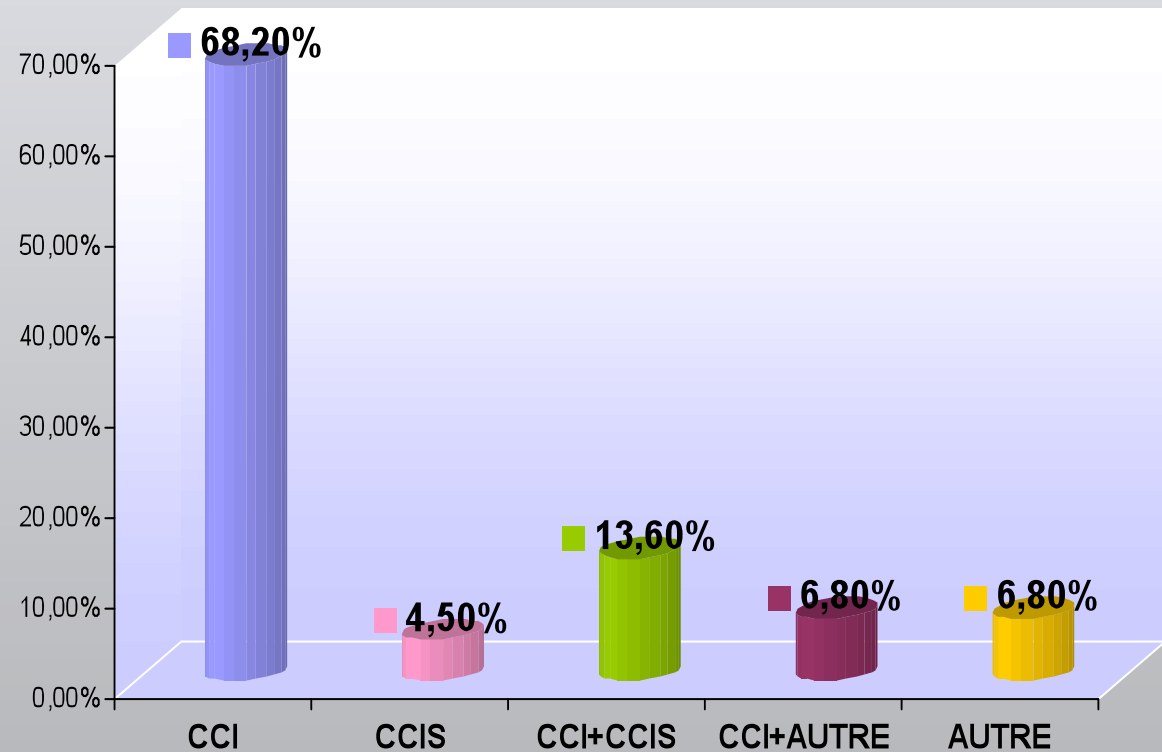
-Masse mal
limitée
-Micro-
calcifications
-Rétraction
mamelon



Anatomopathologie

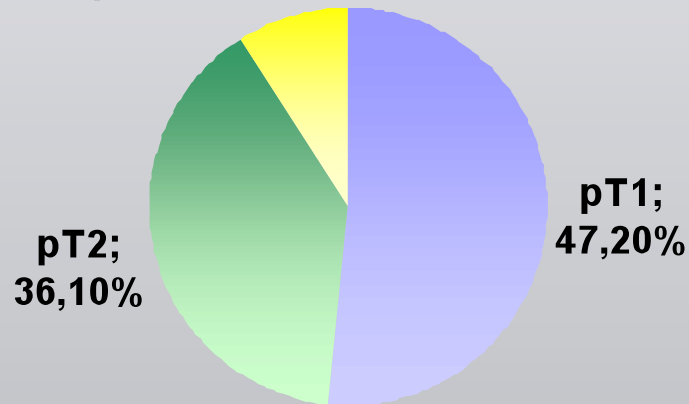
Type histologique (n=44)

- **CCI=30 (68.2%)**
- CCIS=2 (4.5%)
- CCI+CCIS=6 (13.6%)
- CCI+autre= 3 (6.8%)
- Autre= 3 (6.8%):
 - cystadénocarcinome papillaire microinvasif
 - sarcome indifférencié
 - ADK peu différencié



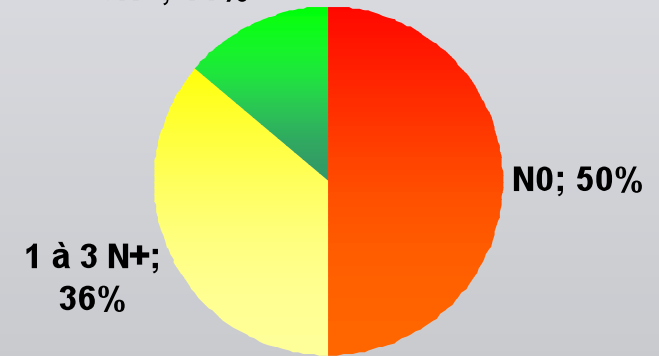
T, N et grade histologiques

pT3; 8,30%



Taille histologique

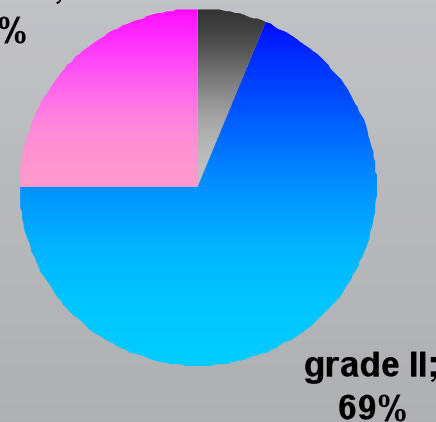
>3N+; 14%



N histologique

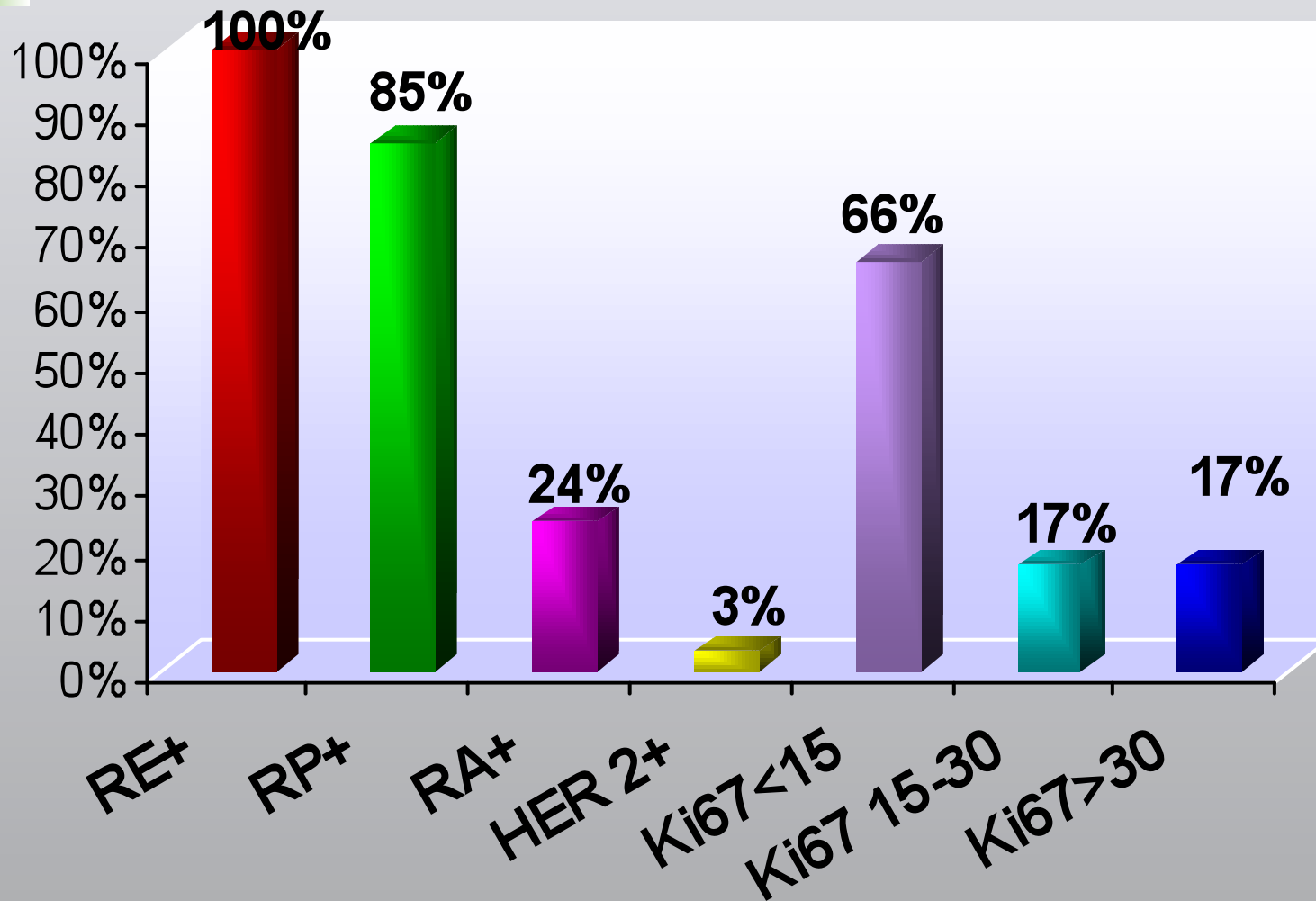
grade III;
25%

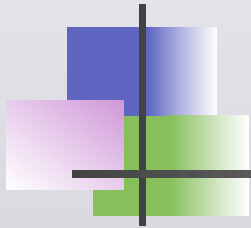
grade I; 6%



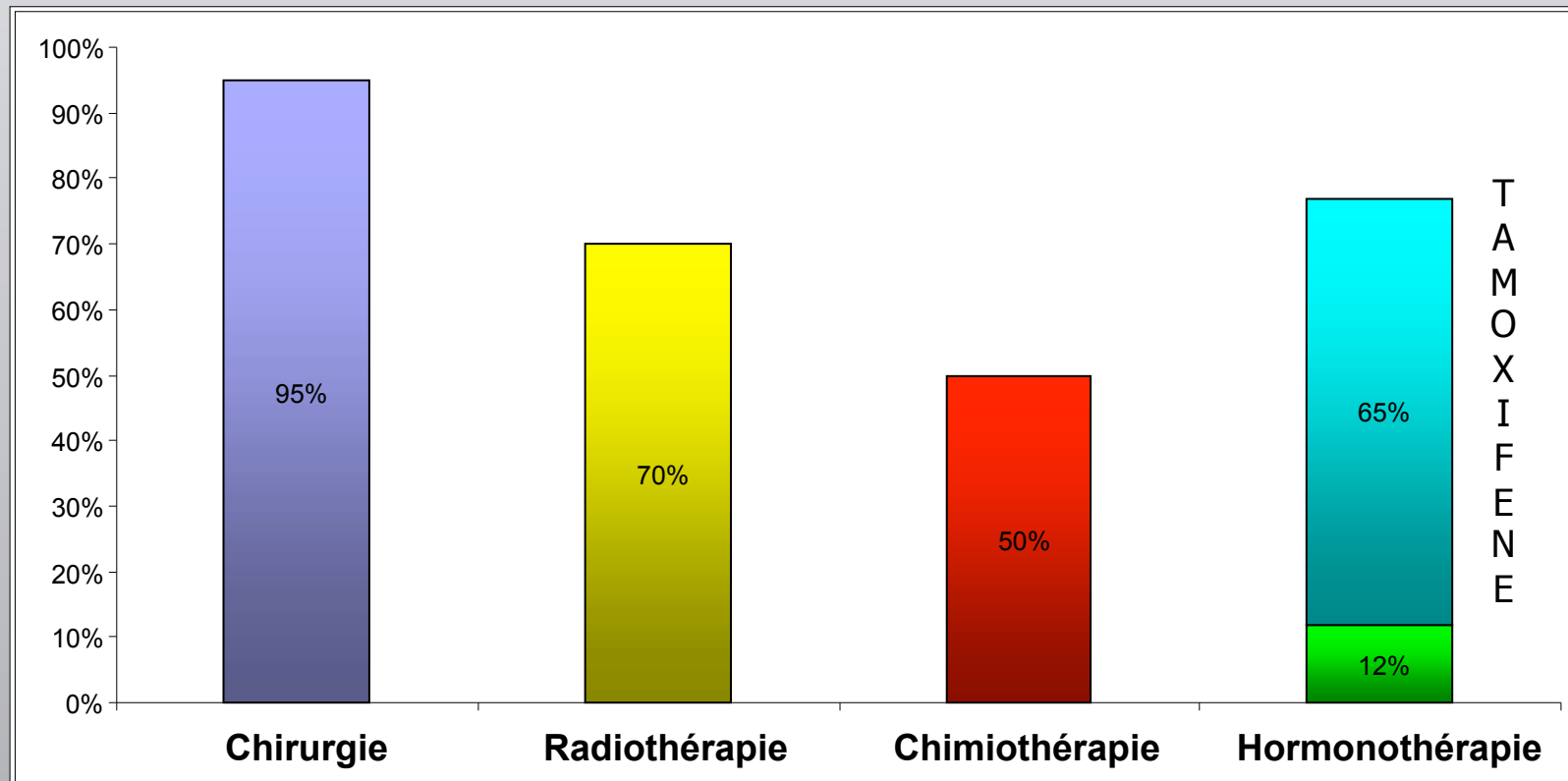
Grade

Immunohistochemie





Traitements



Mastectomie+curage
95% (42/44)

70% (31/44)

50% (22/44)

77%
(31/40)

Tamoxifène
65% (26/40)

T
A
M
O
X
I
F
È
N
E



Évolution

- Suivi médian: 70.6 mois
- Rechute locorégionale:
 - $6/40=15\%$
 - Médiane: 40.2 mois
- Rechute métastatique:
 - $12/40=30\%$
 - Médiane: 37.6mois
- Médiane de survie globale: 61.9mois (5.2ans)
- Nb moyen de lignes de chimiothérapie en métastatique: 3.5
- Nb moyen de lignes d'hormonothérapie en métastatique: 1.9
- Cancer secondaire : $5/44 = 11.4\%$



Discussion

Revue de la littérature



Facteurs de risque

- Hyper oestrogénie relative:
 - Obésité RR = 1,63 à 5,45
 - Cirrhose RR = 4 (Sorensen HT 1998)
 - Anomalie testiculaire: Cryptorchidie, orchite, hernie inguinale congénitale, traumatisme testiculaire
 - Syndrome de Klinefelter (47 XXY)
 - Infertilité
 - Acromégalie RR= 4
- Gynécomastie ? (Guenel P 2004)
- ATCD de cancer de la prostate RR = 2 (Thellenberg 2003), dû au blocage androgénique?
- ATCD familiaux OR = 3,98 (Rosenblat 1991)
- BRCA
 - 34% de mutations BRCA1/2 identifiées dans les familles présentant un cas de cancer du sein chez l'homme (Evans et al. Familial Cancer 2008)
 - Lien BRCA2 authentifié (Giordano 2002)
- Facteurs environnementaux
 - ATCD d'irradiation
 - Travail au contact de fortes sources de chaleur (Lenfant-Pejovic 1990)
 - Exposition aux hydrocarbures polycycliques (Hansen 2000)

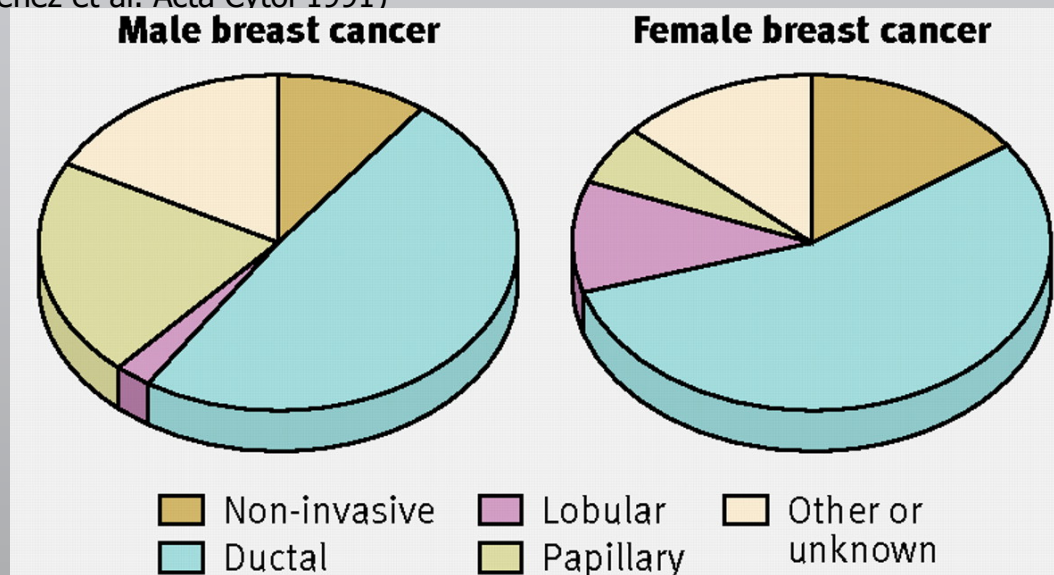


Diagnostic clinique

- 85% des cas (Giordano 2002): nodule palpable indolore unilatéral; 69% dans notre étude
- Comparativement au cancer du sein de la femme (Giordano 2004):
 - Âge moyen au diagnostic: 67 ans (+5/femmes), 64.7 ans
 - Davantage de stades avancés chez l'homme:
 - Taille plus volumineuse (9,8% de T< 1 cm versus 20%)
39% de T3T4
 - Davantage de ganglions envahis 37,7% versus 29,2%
50% N+

Anatomopathologie

- 10% non invasifs: CCIS principalement (Stalsberg et al. Cancer Cause Contr 1993)
- Invasifs:
 - 64-93% **CCI** (Contractor et al. World J Surgic Oncol 2008)
 - 2,6-5% Carcinomes papillaires (Contractor et al. 2008)
 - Très rares carcinomes lobulaires (Koc et al. Jpn J Clin Oncol 2001)
 - Carcinome papillaire intrakystique (Brahmi et al. Cases J 2009; Romics et al. J Med Case reports 2009)
- 1 cas de sarcome mammaire dans notre série: sous type rare mais déjà décrit (Jimenez et al. Acta Cytol 1991)



Niewoehner et al.
BMJ 2008

Récepteurs Hormonaux

	N	RE+	RP+
Avisar et al. Clin Breast Cancer 2006	18	94%	-
Ferreira et al. Histopathology 2008	30	87%	87%
Giordano et al. Cancer 2004	2537	55%	48%
Nahleh et al. Cancer 2007	612	60%	53%
Shah et al. Ann Saudi Med 2009	32	80%	70%
Stalsberg et al. Cancer Cause Contr 1993	282	87%	76%
Notre étude	44	100%	85%

Plus de positivité des RH que chez la femme (Giordano 2002,2004)

- Davantage de tumeurs RE+ : >90% vs 76%
- Davantage de tumeurs RP+ : 81,2% vs 66,7%
- L'expression des RE augmente avec l'âge (Giordano 2004)



Récepteur aux Androgènes

Munos de Toro et al. J Steroid Biochem Molec Biol 1998	N=18	RA = 38.5% ↑âge au diagnostic si RA+
Pich et al. Br J Cancer 1999	N=47	RA = 34%
Kwiatkowska et al. Clin Cancer Research 2003	N= 43	RA = 38.5%
Rayson et al. Cancer 1998	N=77	RA = 95%
Andre et al. Acta Oncol 2001	N=47	RA = 0
Notre étude	N=44	RA = 24%

Grande variabilité due à la différence des techniques: pour une même population de 33 cas cancers du sein chez l'homme 70% de AR+ en méthode ligand vs 18% en IHC (Krishan et al. Cytometry 2004)



Rôle des RA?

In vitro:

- Etudes contradictoires montrant que AR stimule ou inhibe la prolifération de lignées cellulaires de cancer du sein (Birell et al. J steroid Bioch Mol Biol 1995)
- Mise en évidence d'un cross-talk entre les voies de signalisation de RA et Her2 dans des tumeurs RE- (Naderi Neoplasia 2008)

■ Chez l'homme:

■ Rôle protecteur?

Une exposition diminuée aux androgènes favoriserait un développement + précoce du cancer du sein (Munoz de Toro, Birell)

■ Facteur pronostique?

Une étude a montré que l'expression de RA est un facteur indépendant de mauvais pronostic: ↓ SSR et ↓ SG (Kwiatkowska 2003)

Dans notre étude, les 8 patients RA+ ont:

Ki67>30 pour 50% d'entre eux et N+ pour 75%

- D'autres études n'ont pas retrouvé de corrélation (Pich 1999)



Rôle des RA chez la femme?

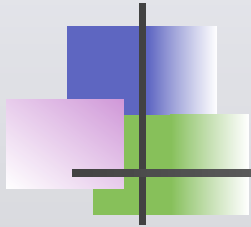
- Chez la femme, l'expression de RA semble être un facteur de bon pronostic pour les tumeurs RE+ (Castellano et al. 2010)
 - RA+ associé à
 - Petite taille tumorale
 - N-
 - Faible grade
 - PR+, ER+
- Dans une étude sur 413 tumeurs (Park et al. 2010)
 - 50% des tumeurs RE- expriment RA
 - RA+ est corrélé à Her2+ dans les tumeurs RE-
 - RA est exprimé dans 2/3 des tumeurs triples négatives: nouvelle cible?



Index de prolifération: Ki67

Munos de Toro et al. <i>J Steroid Biochem Molec Biol</i> 1998 N=18	Ki 67= 38.3% Corrélation positive entre prolifération et ER+
Notre étude N=44	Ki 67 élevé = 17%

- Chez l'homme, tumeurs moins agressives:
 - Faible grade
 - Faible prolifération



HER2

Avisar et al. Clin Breast Cancer 2006	N=18	Her2=56%
Shah et al. Ann Saudi Med 2009	N=32	Her2=30%
Bloom et al. Am J Surg 2001	N=58	Her2=1.7% FISH=0
Giordano et al. Ann Intern Med 2002	N=511	Her2=37%
Kouchkar et al. Ann Pathol 2004	N=40	Her2=0%
Notre étude	N=44	Her2=3%

- Chez la femme: 15-20% de cancers HER2+
- Chez l'homme, très variable d'une étude à l'autre:
 - Bloom et al.: pour une même population, 35% à 1.7% de Her2+ selon la technique
 - Une faible expression de Her2 paraît compatible avec le profil de tumeurs RH+, bas grade, faiblement proliférantes



Pronostic

- Survie globale à 5 ans= 63%
- Survie globale à 10 ans= 41%
- Facteurs pronostiques (Giordano Cancer 2004)
 - Âge <65>: HR = 1,59 (1,35-1,87)
 - Taille tumorale <2>: HR = 1,4 (1,20-1,62)
 - N (-/+) : HR = 1,50 (1,29-1,74)
 - Grade, RH: ne sont pas des facteurs pronostiques indépendants
- Risque de second cancer après cancer du sein chez l'homme: Dans notre étude 11.4%
 - 34% de cancers en excès selon données de 3409 hommes atteints (Hemminki et al. 2005)
 - Rôle BRCA?

A stade égal la survie est moins bonne chez les hommes:

Les cancers du sein chez l'homme sont-ils sous-traités?

- Tamoxifène en adjuvant pour 39% des hommes entre 1986 et 1999 (Oregon data base, Onami et al. 2010)
- Mauvaise tolérance du tamoxifène chez l'homme (Anelli Cancer 1994)
- Terrain + fragile (âge, comorbidités)



Traitements locorégionaux

Chirurgie

- Mastectomie simple
- Chirurgie conservatrice?
 - 1 étude, 7 patients, pas de rechute locale après un suivi de 67 mois (Golshan et al. Breast 2007)
- Ganglion sentinelle (Cimmino J Surg Oncol 2004)

Radiothérapie

- Pas d'étude randomisée mais: meilleur contrôle local, sans bénéfice en survie (Onami Maturitas 2010)
- Irradiation de la paroi et aires ganglionnaires
 - Au minimum si $\geq 4N+$ ou T3,T4
 - En pratique si $T \geq 1\text{cm}$
- CMI pour les tumeurs centrales ? (Giordano 2002)



Traitements médicaux

- Aucun essai randomisé ⇒ Même attitude thérapeutique que chez la femme
- **Hormonothérapie:**
 - Standard= Tamoxifène, 5ans en adjuvant
 - Des études rétrospectives cas-témoin ont montré une amélioration de la survie: 61% versus 44% (Ribeiro BJC 1992)
 - Peu de données sur les inhibiteurs de l'aromatase
- **La chimiothérapie:**
 - Indications: N+ ou N- avec facteurs de mauvais pronostic
 - La survie semble améliorée (études cas témoins):
 - 24 pts N+ traités par CMF, 80% de survie à 5 ans (Bagley CS 1987)
 - Sur 156 pts, 32 pts recevant: anthracyclines (84%), taxanes (9%), CMF (16%); 86% de survie à 5 ans pour les N- et 70% pour les N+ (Giordano Cancer 2005)



Traitements médicaux

- En situation **métastatique**:
 - Hormonothérapie en 1^è intention: tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase
 - Chimiothérapie
 - Cytotoxiques classiques
 - Nouvelles drogues: association gemcitabine+*nab*-paclitaxel Abraxane® sur 2 cas (Montero Am J Ther 2009)
 - Thérapies ciblées:
 - Trastuzumab + anastrozole en maintenance (Carmona Bayonas 2007)



Merci de votre attention
