

Cancers du sein Djerba 2012

Marc Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis Paris

Données épidémiologiques

- Les chiffres du cancer du sein
- Les facteurs de risques connus
 - Vie « hormonale »
 - Hérité
 - Maladies bénignes à risque
 - Environnement



Le cancer du sein: incidence en France

- 52 588 cas de cancers du sein (estimation 2010)
- 100/ 100 000 femmes
- 36,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins
- Le taux d'incidence standardisé a presque doublé en 25 ans passant de 56,8 en 1980 à 101,5 en 2005
- Le taux d'évolution a été de + 2,4% par an de 1980 à 2005, légèrement moins important entre 2000 et 2005 (+2,1%)

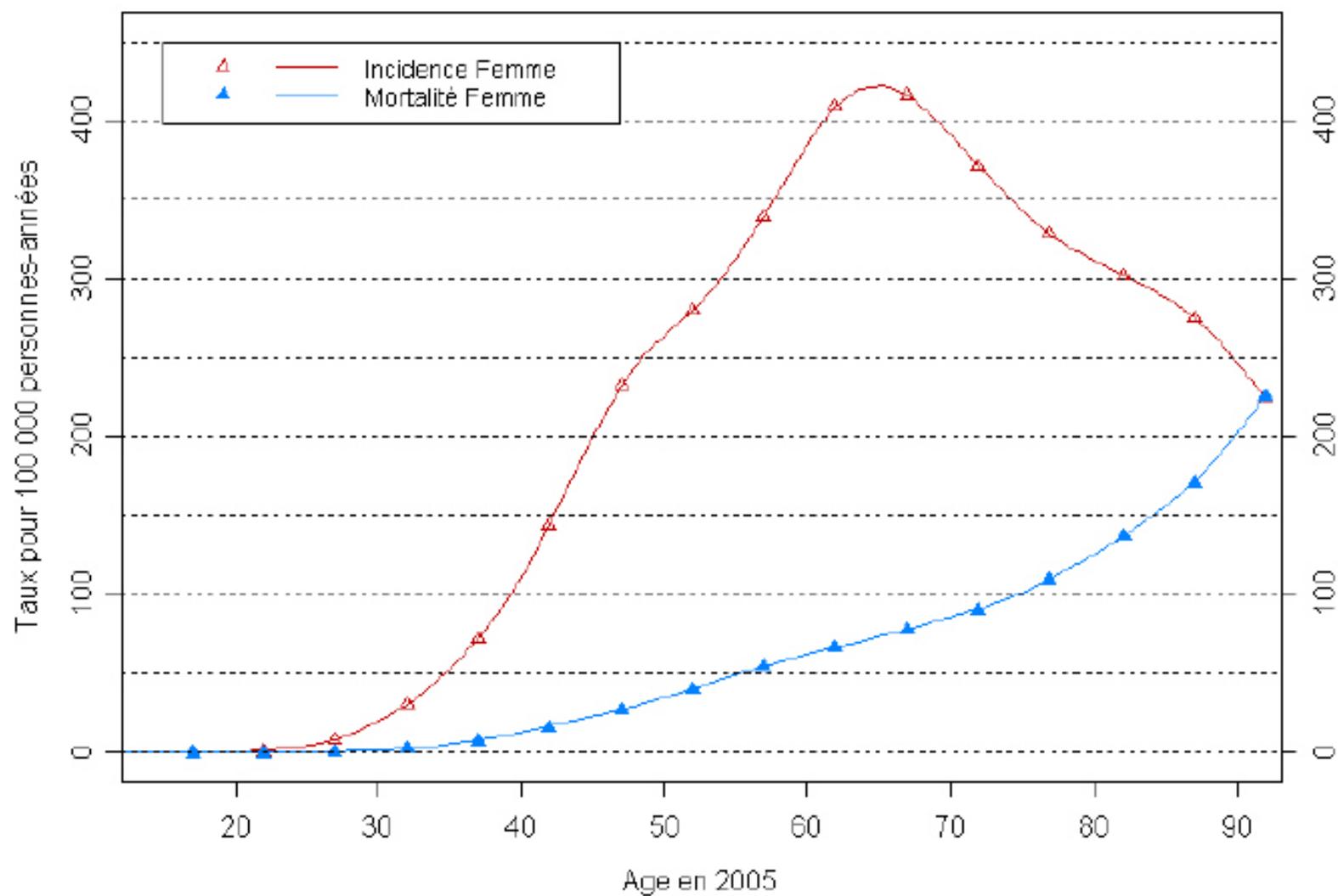
Épidémiologie: mortalité en France (1)

- En France:
 - 11 289 décès en 2010
 - 16,2 pour 100 000 femmes
 - 18,9% des décès par cancer
 - La mortalité qui était restée stable depuis 1980 amorce une décroissance en 2000, le taux d'évolution annuel de la mortalité est de moins 0,4% sur la période 1980-2005 alors qu'il est de moins 1,3% sur la période 2000-2005

Épidémiologie: mortalité en France (2)

- Le taux de mortalité augmente avec l'âge:
 - 10/ 100 000 entre 35 et 40 ans
 - 80/ 100 000 vers 65 ans
 - 150/ 100 000 au delà de 80 ans
- Cependant la mortalité par cancer du sein représente 30% de la mortalité par cancer chez les femmes entre 35 et 55 ans

Figure 1: Incidence et Mortalité par âge en 2005



Comparaisons Inter Pays

- L'incidence est la plus forte en Amérique du nord et la plus faible dans les pays en développement et d'Asie
- Les migrations ont permis de mettre en évidence le rôle essentiel de l'environnement
- Les migrants acquièrent en une génération le niveau de risque du pays où ils vivent

Étude EUROCARE

- L'étude EUROCARE a mis en évidence en France une survie à 5 ans de 83,1 % ce qui la place au quatrième rang en Europe ou la moyenne de survie est de 79,4% (88%-69,2%)
- La différence de survie entre les différents pays est directement liée au stade lors du diagnostic

Coleman MP , Annals oncology 2003 ; 14 supp 5 v128-v149

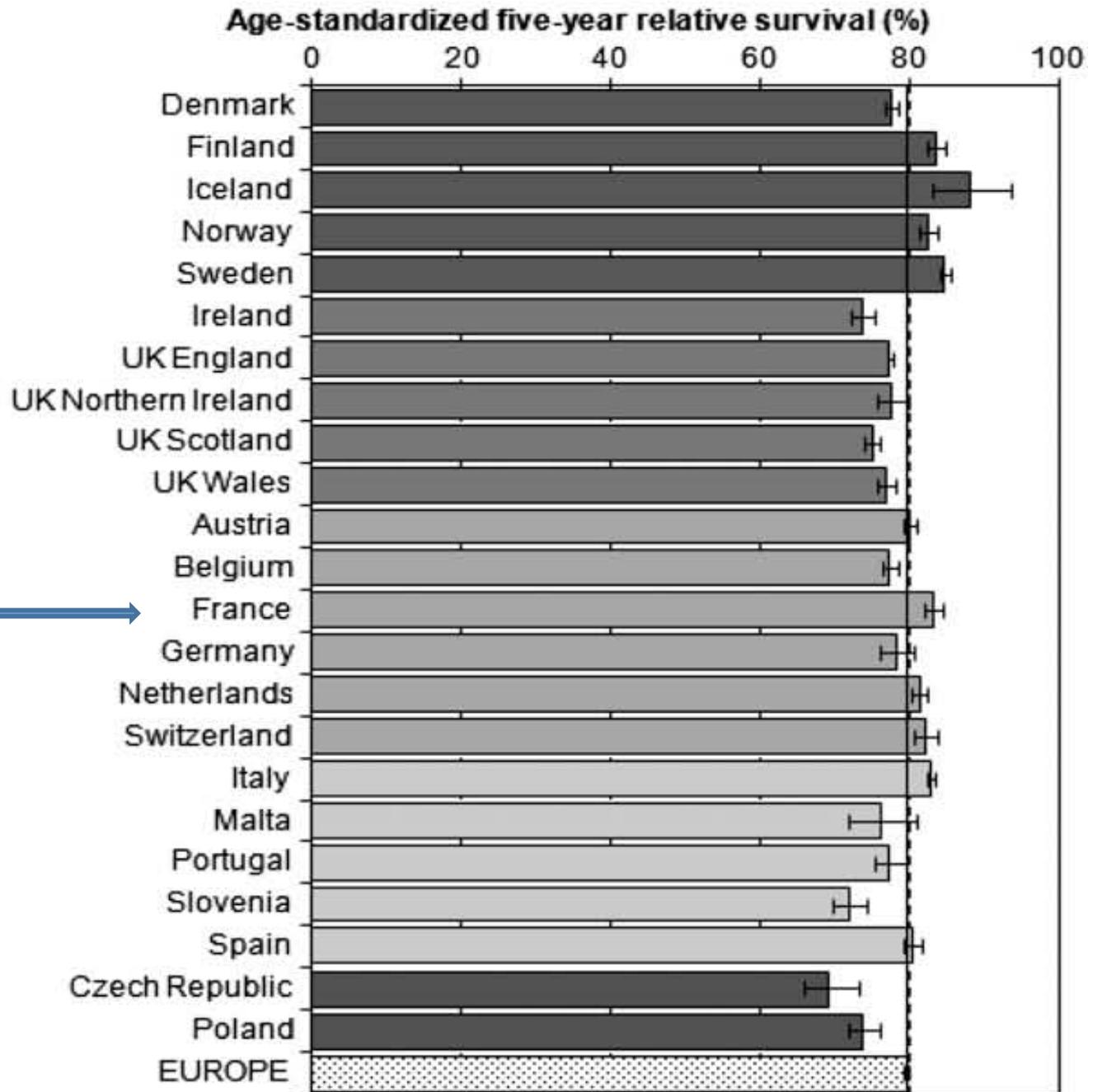
EUROCARE 4 Eur J Cancer. 2009,45:931-91

Étude

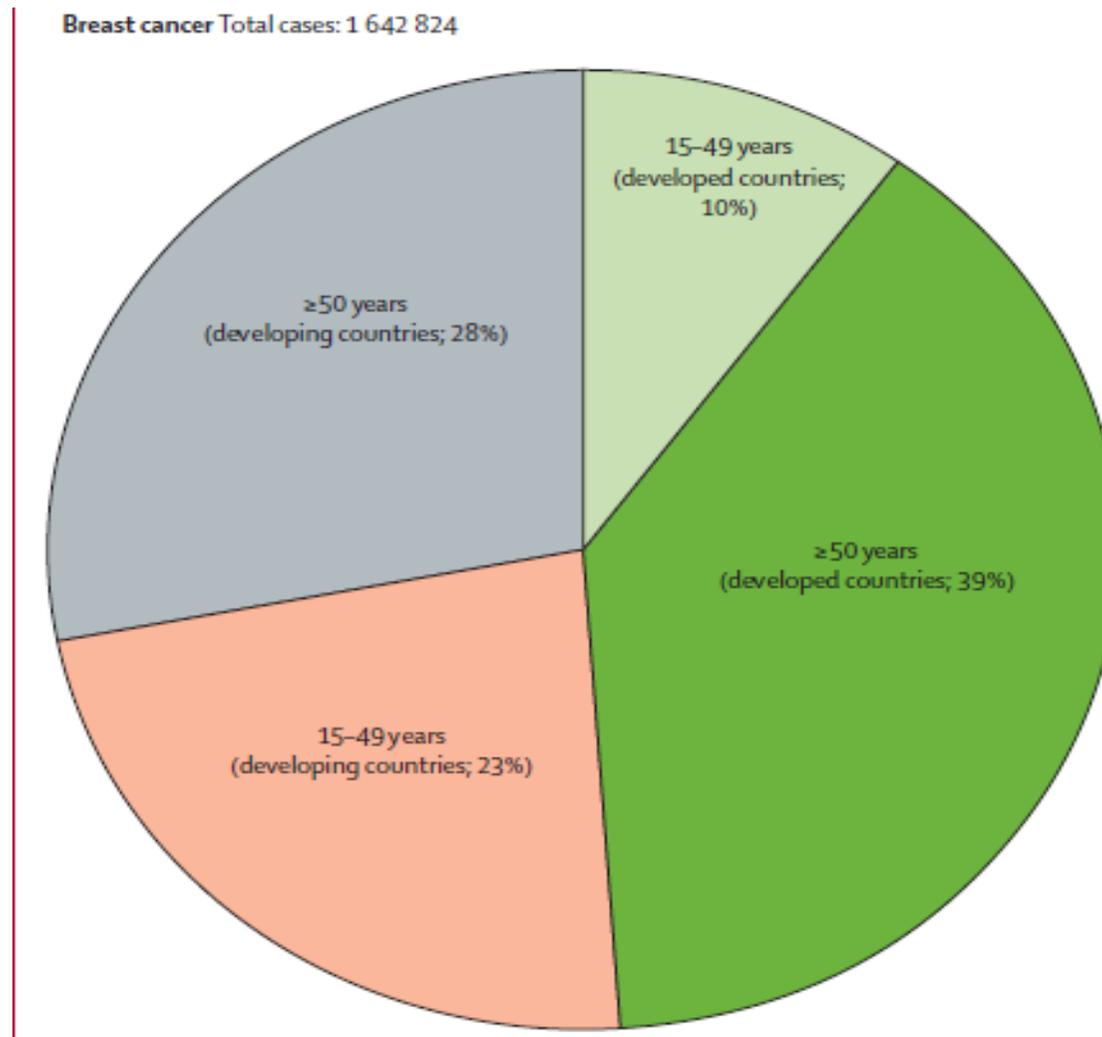
EUROCARE 4:

survie à 5 ans de patientes atteintes de cancer du sein diagnostiqués entre 1995 et 1999 et suivis jusqu'en 2003
Survie globale en Europe de 79% contre 76% pour 1990-1994

France: 83,1%



Cancer du sein: répartition mondiale, âge et statut économique



MH Forouzanfar
Lancet 2011: 378:
1461-1484

Cancer du sein: perspective mondiale

- Globalement le nombre de cancers du sein a été multiplié par 2,6, avec un taux d'accroissement annuel de 3,1% entre 1980 et 2010
- Plus des 2/3 des cas surviennent chez des femmes de plus de 50 ans et majoritairement dans les pays économiquement développés
- Entre 15 et 49 ans on note deux fois plus de cancer du sein dans les pays en développement/ pays développés (367 000 cas)
- Forte augmentation de l'incidence en Asie, au Moyen orient et en Amérique centrale

Probabilités de développer un cancer du sein au cours de sa vie

- 2%: Niger, Bangladesh, Guatemala, RD Congo
- >13%: Danemark, Belgique, Israël
- Asie: de 2 à 5%
- Caraïbes: 6,7%
- Europe centrale: 6,6%
- Europe de l'est: 5,3%
- Europe de l'ouest: 9,7%
- Amérique du nord: 12,3%
- Afrique du nord, moyen orient: 3,9%

Décès par cancer du sein

- Élévation de 250 000 cas en 1980 à 425 000 en 2010, 1,8% d'élévation par an
- Risque de décès par cancer du sein la plus faible en Mongolie, en Arabie Saoudite en Gambie et au Bengladesh (<0,4%)
- Risque 3,3% au Danemark, 3,2% en Uruguay, 3% en Argentine
- Diminution globale du rapport mortalité/incidence (thérapeutique, dépistage)
- Âge médian de décès par cancers dans les pays en développement: 54 ans

Données en Tunisie

- 11 000 nouveaux cas de cancers par an, 6000 chez les hommes, 5000 chez les femmes
- Le cancer du sein est le premier cancer chez les femmes: 2200 nouveaux cas par an
- 30% des causes de mortalité chez les femmes entre 15 et 49 ans
- Âge moyen au diagnostic 50 ans (9% avant 35 ans)
- Taille moyenne de la tumeur lors du diagnostic entre 40 et 45 mm
- 15% de formes métastatiques d'emblée et 30% de formes localement avancées



Facteurs de risque

Épidémiologie et cancer du sein

	Risque faible	Risque élevé	RR
Sexe	Hommes	Femmes	150
Âge	30-34	70-74	17
Règles	> 14	< 12	1,5
Ménopause	< 45	> 55	2
Âge et Grossesse	< 20	> 30	1,9-3,5

Épidémiologie et cancer du sein

	Risque faible	Risque élevé	RR
Enfants	> 5	0	1,4
Allaitement	> 16 m	0	1,37
Ovariectomie	< 35		3
BMI/ ménopause	< 22,9	> 30,7	1,6
ATCD fam	non	oui	2-4

Épidémiologie et cancer du sein

	Risque faible	Risque élevé	RR
Contraception	Jamais	En cours	1,24
		Auparavant	1,01
THS	Jamais	En cours	1,2-1,4
		Auparavant	1
Densité mammos	0	> 75	1,8-6
Estradiolémie	basse	haute	1,8-5
Densité osseuse	basse	haute	2,7-3,5

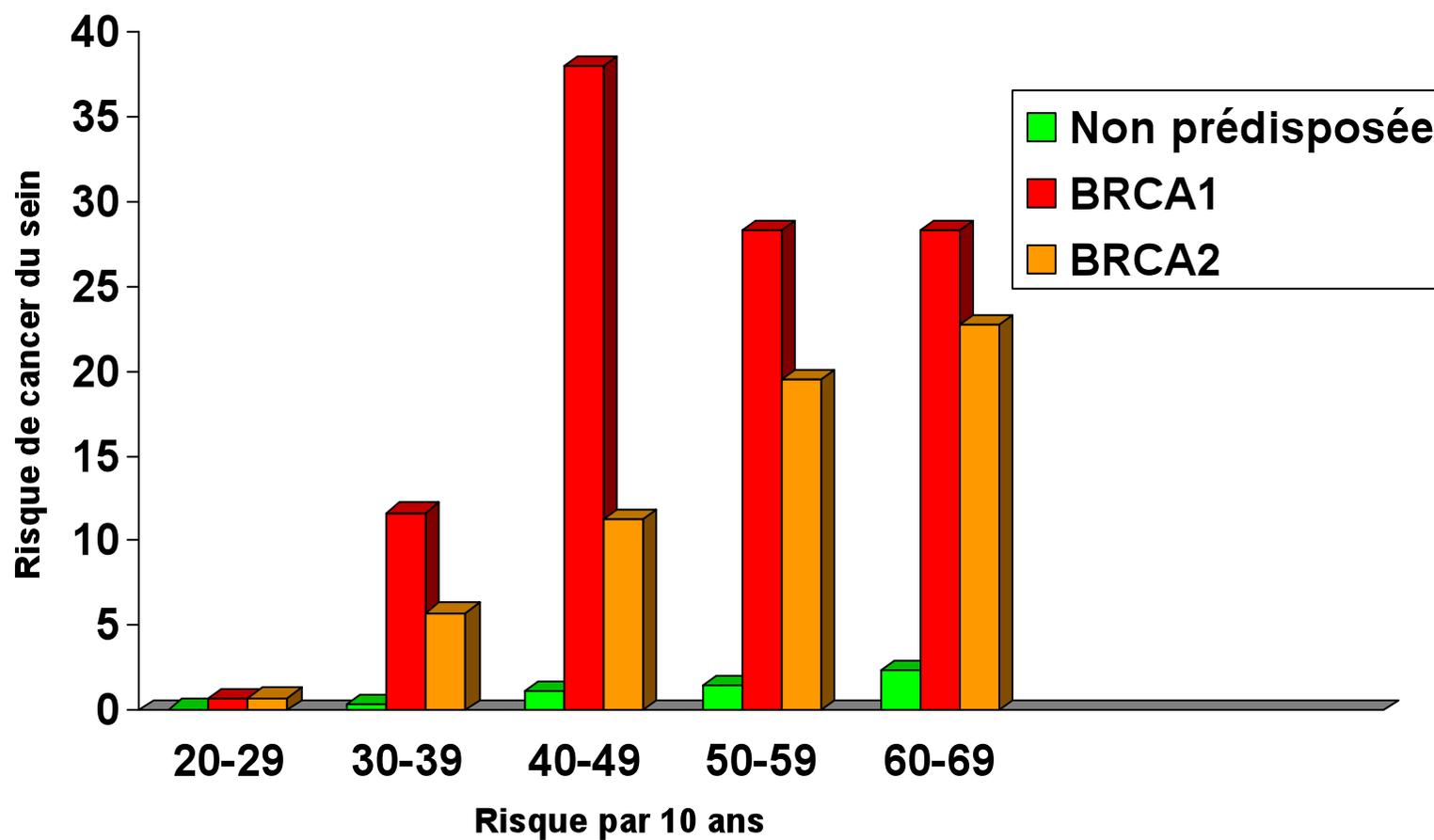
Antécédents familiaux et risque de cancer du sein

Apparenté atteint	Risque relatif
Mère	1,7- 4
Sœur	2- 3
Sœur préménopausique	3,6- 5
Sœur postménopausique	2
Sœur bilatéral, < 40 ans	11

BRCA1/2 et cancer du sein

- En cas de mutation BRCA1: 65% (44-78) de risque de développer un cancer jusqu'à l'âge de 70 ans, risque accru de cancer du sein controlatéral
- 40% de risque de développer un cancer de l'ovaire
- Pour BRCA2: risque de 45% pour le cancer du sein et de 11% pour le cancer de l'ovaire

Risque de cancer du sein par tranche de 10 ans et mutations *BRCA*



d'après Antoniou et al, 2003

Pathologie mammaire à risque de cancers infiltrants

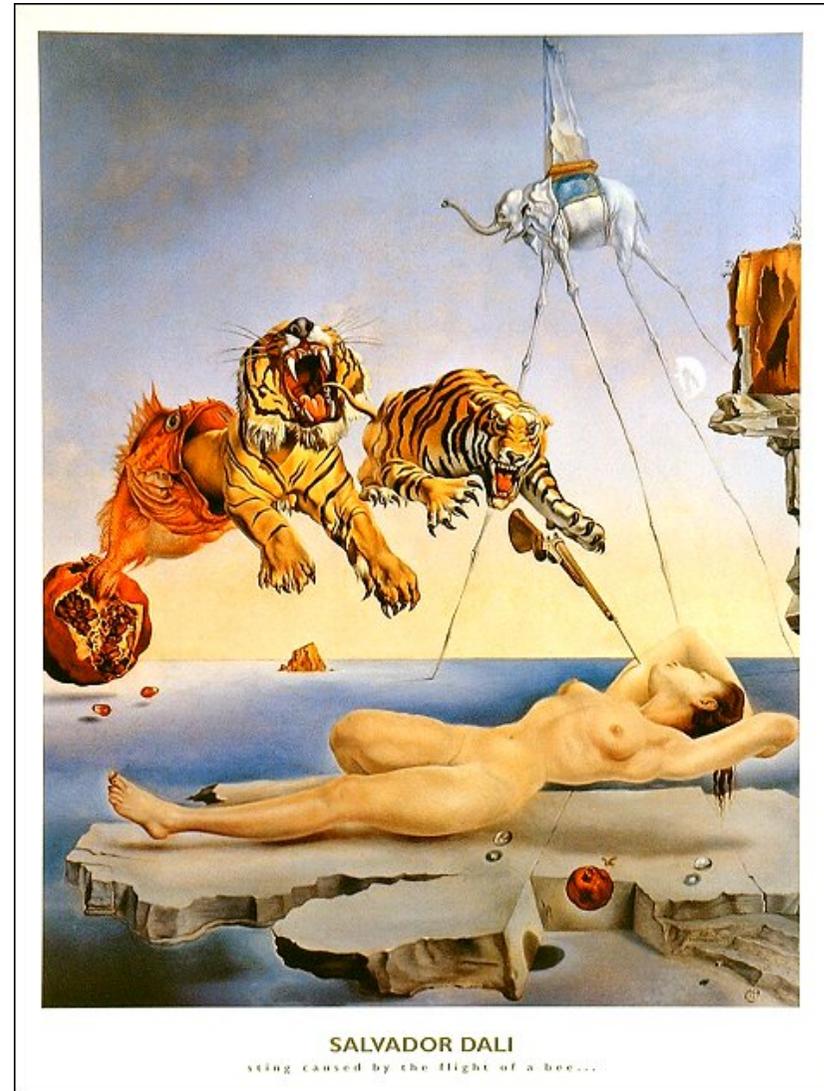
- CCIS, CLIS (risque x par 8 à 10)
- Hyperplasie épithéliale lobulaire ou canalaire atypique (risque x 4 à 5)
- À un moindre degré: les adénofibromes complexes, l'hyperplasie sans atypie, l'adénose sclérosante, le papillome solitaire, et probablement le nodule d'Aschoff (cicatrice radiaire) (risque x 1,5 à 2)

Densité mammaire et risque de cancer du sein

- 3 études cas témoins menées au Canada dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein
- 1112 dossiers analysables
- Risque de cancer: **OR = 4,7 (3-7,4)** en comparant les seins radiologiquement dense ($\geq 75\%$) aux seins clairs ($\leq 10\%$)
- Le risque attribuable à la densité ($> 50\%$ de la surface du sein) est de 16% et de 26% avant 56 ans

Épidémiologie

- Facteurs environnementaux:
 - Alimentation
 - Xénoestrogènes
 - Tabac
 - ...



Matières grasses et cancer du sein

- Difficultés méthodologiques: corrélations entre matières grasses et:
 - Apport calorique global
 - Développement économique
 - Faible parité
 - Grossesses tardives
 - Grande taille

Matières grasses et cancer du sein

- Les comparaisons comparent souvent des populations plus homogènes qu'il n'y paraît:
 - Comparaison entre fortes et très fortes consommations aux USA
 - Comparaison entre faibles et très faibles consommations en Asie
- Les études rétrospectives sont sujettes à de nombreux biais y compris idéologiques
- Les études prospectives nécessitent un suivi long et onéreux
- Les études d'intervention sont souvent irréalistes

Matières grasses et cancer du sein

- Les calculs sur les consommation de matières grasses sont fondées sur la quantité de matières grasses disponibles à l'échelle d'une nation et non sur les quantités réellement consommées à l'échelle individuelle
- Il existe plutôt une diminution sur ces dernières décade dans les pays occidentaux, de la part des matières grasses dans l'alimentation
- Les matières grasses ne sont pas consommées seules mais en association avec d'autres nutriments
- Il existe des interférences avec les xénoestrogènes environnementaux

Matières grasses et cancer du sein

- Les taux de cancer du sein et/ou la mortalité par cancer du sein ne sont pas plus bas:
 - Chez les adventistes (JNCI 1980; 65: 1097-1107, Cancer 1989; 64: 582-90)
 - Chez des religieuses britanniques (Lancet 1982; 1: 946-9)
 - Chez les végétariens (Am J Clin Nutr 1999; 70: 516S-524S)

Matières grasses et cancer du sein: études cas témoins

- Méta-analyse de 12 études cas/témoins regroupant 4312 cas de cancer du sein:
 - RR = 1,35 pour 100 g d'augmentation de la consommation de matières grasses par jour (RR = 1,48 après la ménopause et 1,13 avant)

Études prospectives de cohortes (1)

Études	N	suivi	RR/MG	RR/MGS
NHS 1996	89 494	8	0,86(0,67-1,08)	0,86(0,73-1,02)
NHS	88 795	14	0,97(0,94-1)	0,94(0,88-1,01)
Canada	56 837	5	1,3(0,9-1,88)	1,08(0,73-1,59)
NYSC	17 401	7	1 (0,59-1,70)	1,12(0,78-1,61)
Iowa	32 080	4	1,13 (0,84-1,51)	1,10(0,83-1,46)

Études prospectives de cohortes (2)

Études	N	suivi	RR/MG	RR/MGS
Hollande	62 573	3	1,08 (0,73-1,59)	1,39 (0,94-2,06)
Adventistes	20 341	6	-	1,21 (0,81-1,81)
Suède	61 471	6	1 (0,76-1,32)	1,09 (0,83-1,42)
BCDDP	40 022	5	1,07 (0,86-1,32)	1,12 (0,87-1,45)
Californie	115526	2	0,8 (0,6-1,2)	0,8 (0,6-1,2)

Matières grasses et cancer du sein

- Au total: pas d'association mise en évidence dans les études de cohortes
- Étude « poulée » : 337 819 femmes dont 4980 atteintes d'un cancer du sein
- RR = 1,05 (0,94-1,16)
- RR = 1,07 (0,95-1,20) AG saturés
- RR = 1,01 (0,88-1,16) mono-insaturés
- RR = 1,07 (0,97-1,17) poly-insaturés
- RR = 0,99 (0,87-1,13) MG d'origine animale
- RR = 1 (0,88-1,13) MG d'origine végétale

Études d'intervention: WHI

- Essai randomisé d'intervention mené de 1993 à 2005 parmi 48 835 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans
- Réduire les apports de MG à 20% de la ration calorique et augmenter les consommations de fruits et de légumes
- **HR = 0,91 (0,83-1,01)**
- Pas de réduction significative de l'incidence des cancers du sein

Fibres

Études	RR	IC
Willett WC	0,90	0,77-1,07
Mattisson I	0,58	0,4-0,84
Rohan TE	0,68	0,46-1
Terry P	0,92	0,78-1,09

Hydrates de carbone

- Risque accru en cas de fortes consommations de boissons sucrées: OR = 2,6 (1,2-5,8) Witte JS BCRT 1997, 42: 243-251)
- Risque accru en cas d'index glycémique élevé: OR = 1,36 (1,14-1,64) Augustin LS Ann Oncol 2001, 12: 1533-1538
- Risque accru pour les fortes consommations: OR= 2,22 (1,63-3,04) Romieu CEBP 2004; 13:1283-9
- Pas d'association avant la ménopause, risque augmenté après la ménopause HR = 1,87 (1,18-2,97) Sivera SA Int J Cancer 2005, 114: 653-8
- 2659 femmes atteintes en Italie comparées à 2658 témoins: OR = 1,19 (IC:1,02-1,39) Tavani A Ann Oncol 2006

Hydrates de carbone : études prospectives

Études	KS	Total	Pré méno	Post méno
Holmes	4092	NS		
Jonas	1442			NS
Folsom	2031			NS
Silvera	1461	NS	1,87*	0,78
Cho	714		1,47*	
Higginbottram	946	NS	2,35*	

Viandes, lait, fromages et cancer du sein (méta-analyse)

- Viandes: RR = 1,17 (1,06-1,29)
- Lait : RR = 1,12 (0,88- 1,23)
- Fromage RR = 1,26 (0,96-1,66)

Boyd NF, BJC 2003, 89: 1672-1685

Produits laitiers

- 8 études prospectives regroupant 351 041 femmes dont 7379 atteintes:
- Pour 100 g de consommation en plus par jour les RR variaient en fonction des produits laitiers entre 0,97 et 1,03 atteignant 1,16 pour les fromages (NS)

Missmer SA Int J Epidemiol 2002; 31:78-85

Produits laitiers

- Forte consommation = forte consommation de matières grasses?
- Les produits laitiers contiennent des pesticides qui agissent comme xénoestrogènes?
- Les produits laitiers contiennent des facteurs de croissance (IGF1) qui favorisent la croissance tumorale?
- Le calcium, la vitamine D et l'acide linoléique pourraient à l'inverse avoir des effets « anti-carcinogènes »

Poisson et cancer du sein

- Étude EPIC : 4776 cancers du sein apparus parmi 310 671 femmes
- 6,4 ans de médiane de suivi
- HR = 1,01 (0,99-1,02)
- Pas de différence en fonction de la ménopause
- Rôle du mode de cuisson?
- Rôle des xénoestrogènes, des métaux lourds?

Fruits, légumes et cancer du sein

- Méta-analyse de 12 études cas/témoins: (Howe GR) effet protecteur des fortes consommations/ faibles
- Méta-analyse de 26 études (Gandini EJC 2000):
 - Légumes: RR = 0,75 (IC: 0,66-0,85)
 - Fruits: RR = 0,94 (0,79-1,11)
 - Effet protecteur(?) des fortes consommation de vitamine C (RR = 0,80 IC: 0,68-0,95) et de bêta-carotène: RR = 0,82 (IC 0,76-0,91)

Fruits légumes et cancer du sein

- Revues de 8 études prospectives: 7377 femmes atteintes parmi 351 825 femmes étudiées:
- Fruits: RR = 0,93 (0,86-1,00)
- Légumes: RR = 0,96 (0,89-1,04)
- Aucun bénéfice mis en évidence quel que soit le type ou la variété de fruit ou de légume étudié

Fruits légumes et cancer du sein

- Étude EPIC, 285 526 femmes âgées de 25 à 70 ans et suivies entre 1992-1998 et 2002
- 3659 cancers du sein apparus
- Pas d'association observée:
 - Légumes: RR = 0,98 (0,84-1,14)
 - Fruits: RR = 1,09 (0,94-1,25)
 - Jus de fruits et de légumes: RR = 1,05 (0,92-1,2)

Alcool et cancer du sein

- Méta-analyse de 53 études incluant 58 515 femmes atteintes et 95 067 témoins
- RR = 1,32 (1,19 – 1,45) $p < 0,00001$ pour 35 à 44 g d'alcool par jour, RR = 1,46 (1,33-1,61) pour 45 g et plus.
- Élévation de 7% par 10 g d'alcool
- Interférence entre alcool et THS

CGHFBC, BJC, 2002; 87: 1234-1245

Café et cancer du sein

- Pas d'effet délétère
- Étude prospective en France sur 4396 femmes, suivi 6 ans, 95 cancers du sein apparus: pas de lien (Hirvonen T Ann Epidemiol 2006)
- Effet protecteur avant la ménopause? OR = 0,62 (Baker J Nutr 2006)
- Effet protecteur en cas de mutation BRCA1/2 ? : 1690 femmes avec mutation OR = 0,31 (0,13-0,71) pour 6 tasses par jour p = 0,02 (Int J Cancer 2006; 118: 103-7)

Facteurs alimentaires et cancer du sein

- Bien peu de certitudes, en tous cas pas assez pour imposer aux femmes un type d'alimentation
- Éviter le type d'alimentation qui prévaut en Amérique du Nord et en Europe du Nord pour privilégier une alimentation de type Hispano-gréco-italienne?
- Réduire la consommation d'alcool surtout chez les femmes ménopausées qui prennent un THS

DDT, PCB: Xénoestrogènes

- Résultats contradictoires mais à suivre +++
- Les xénoestrogènes d'origine chimique s'accumulent dans l'organisme, ils sont lipophiles, ont une durée de vie prolongée et sont difficilement éliminés par l'organisme qui les stocke dans les tissus graisseux
- Ce sont les pesticides organochlorés (DDT), les biphényles polychlorés (PCB), les composés phénoliques...

Xénoestrogènes

- Pouvoir génotoxique chez des femmes prédisposées par le biais de métabolites actifs (voie du 16- α -hydroxyestrone)
- Bioaccumulation (X par 25 000 000 entre l'eau d'un lac et ce qui est observé chez un oiseau prédateur)
- Problème de la période d'exposition (exemple du distilbène)

Teinture de cheveux et cancer du sein

Études	Nbres	RR	IC
Toutes	14	1,04	0,98-1,09
Cohortes	2	1,01	0,95-1,08
Cas-témoins	12	1,07	0,98-1,15
- population	7	1,12	1,01-1,23
- hôpital	5	0,96	0,84-1,11
Permanententes	9	1	0,94-1,05
>200/vie	9	0,99	0,89-1,11

Takkouche, JAMA 2005; 293:2516-2525

Tabac et cancer du sein

- Méta-analyse de 53 études incluant 58 515 femmes atteintes et 95 067 témoins
- Pas d'association retrouvée:
 - RR = 1,03 (0,98-1,07)
 - RR = 0,99 (0,92-1,05) pour les fumeuses en cours

CGHFBC, BJC, 2002; 87: 1234-1245

Tabac et cancer du sein (1)

- Effets variables en fonction de l'âge, de la ménopause et de la grossesse?
- Étude rétrospective 700 patientes appariées à 685 témoins
- Avant la ménopause risque accru en cas de tabagisme avant une première grossesse mais uniquement si le tabac est débuté dans les cinq premières années suivant la puberté: RR = 1,69 (1,13-2,51) et parmi les nullipares fumant plus de 20 cigarettes par jour RR = 7,08 (1,63-30,8)

Tabac et cancer du sein (2)

- Après la ménopause:
- Pas de lien entre cancer du sein et tabac mis en évidence dans aucun sous-groupe
- Réduction du risque de cancer du sein observé chez les femmes ayant débuté le tabac après une grossesse RR= 0,58 (0,36-0,91) et chez celle qui ont présenté une augmentation de leur BMI depuis leur jeunesse RR = 0,49 (0,27-0,89)

Tabac et cancer du sein

- Pas d'augmentation du risque y compris en cas de tabagisme avant une première grossesse
- RR = 1,06 (0,72-1,56)
- Métaanalyse de cette étude + 11 autres:
- RR = 1,07 (0,94-1,22)

Lawlor DA BJC 2004; 91: 512-518

Facteurs professionnels

Facteurs de risque	RR (IC)	Auteurs
Hôtesse de l'air (Islande)	4,1 (1,70-8,50)	Rafnsson 2001
Travail de nuit	1,51 (1,36-1,68)	Megdal 2005 Schernhammer 2001
Infirmières de nuit (Norvège)	2,21 (1,10-4,45)	Lie 2006
Hôtesse de l'air (Finlande)	1,87 (1,15-2,23)	Pukkala 1995 Mawson 1998

Rythmes circadiens et cancer du sein

- L'exposition à la lumière la nuit va diminuer la production de la mélatonine
- La diminution de la production de la mélatonine va induire une production excessive d'estrogènes
- L'exposition à la lumière perturbe les gènes de l'horloge qui interfèrent avec le contrôle du cycle cellulaire
- Moins de cancer du sein chez les aveugles: étude norvégienne HR = 0,64 (0,21-1,49) (BJC 2001)

Dépistage du cancer du sein

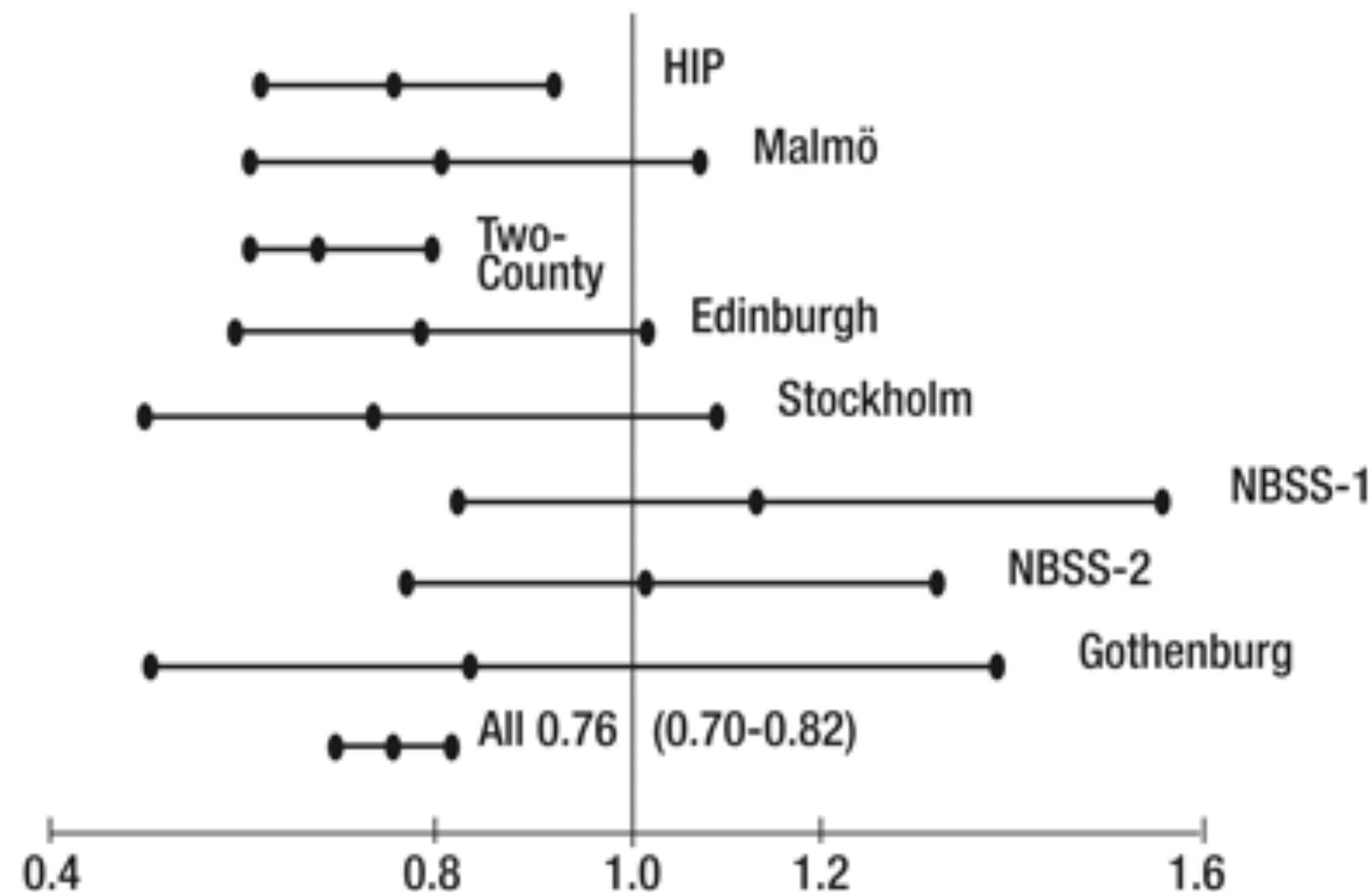
- C'est un problème de santé publique
- Volonté politique de réduire la mortalité liée à cette affection
- **Décision d'organiser le dépistage à l'échelle de la Nation (France) en 2004**



Dépistage organisé: est-ce efficace?

- Des essais randomisés ont été menés essentiellement dans les pays scandinaves et en Amérique du Nord
- Au total une réduction de la mortalité de 25% (11-38%) a été mise en évidence
- Le dépistage permet de diagnostiquer des cancers de petite taille (< 1 cm) dont le risque métastatique est très faible
- Il permet des traitements moins agressifs

Relative Rate of Breast Cancer Death in the Eight Randomized Trials of Breast Cancer Screening



Dépistage organisé: en pratique

- Femmes 50-74 ans, invitées tous les 2 ans (fichiers assurance maladie) ; gratuité, tiers payant
- Radiologues participant au programme : convention, formation, contrôle de qualité
- Examen clinique, 2 clichés/ sein
- Possibilités de clichés supplémentaires pris en charge
- Échographie et/ou ponctions/biopsies payantes

Résultats 2007

- 8% d'anomalies mises en évidence à la mammographie, 40% d'entre elles confirmées après bilan soit 3,4% des femmes dépistées
- 96% des mammographies revues en deuxième lecture
- 1,4% des femmes rappelées pour anomalie
- 14 500 cancers dépistés (6,7 cancers pour 1000 femmes dépistées)
- 9% dépistés par la deuxième lecture
- 35% des nouveaux cas de cancers infiltrants des femmes françaises de 50 à 74 ans

Faut-il dépister avant 50 ans?

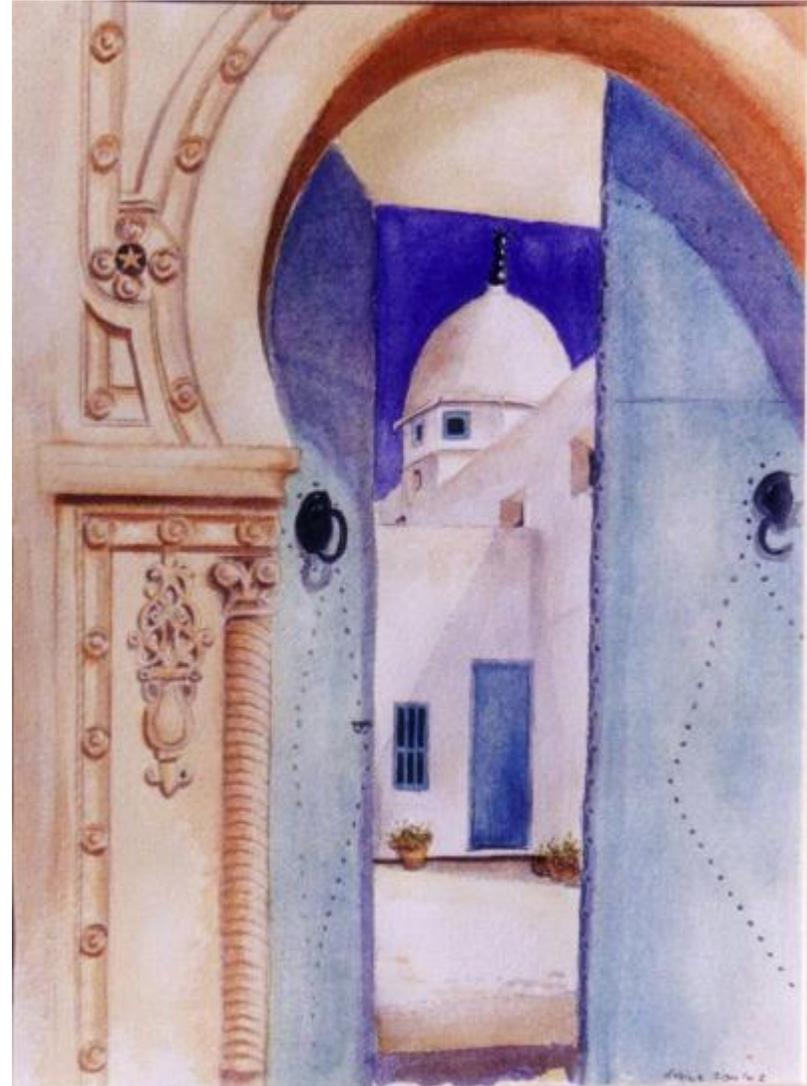
- Environ 10 000 cas de cancer du sein par an avant 50 ans
- Résultats contradictoires des études sur l'efficacité pour réduire la mortalité
- Moindre sensibilité de la mammographie
- Mais études anciennes mal conçues
 - Mammographie numérique + échographie systématique
 - Rythme annuel ou tous les 18 mois
 - coût

Choix du diagnostic précoce en Tunisie

- Choix pragmatique de **l'examen clinique des seins** pratiqué par un professionnel de santé: médecin, sage femme
- Si anomalie proposition d'effectuer une mammographie
- Réduire la taille de la tumeur lors du diagnostic
- Vaincre les résistances et les tabous!
- Problèmes sociaux-culturels et de coûts

Cancer du sein, nécessité de facteurs prédictifs/ pronostiques

- Classification TNM
- Classification PEV
- type histologique : invasif / non invasif
 - canalaire 80%
 - lobulaire 10%
 - autres...
- grade
- Emboles vasculaires
- RE, RP
- HER2



Cancer du sein et survie en l'absence de traitements complémentaires

- 30% de métastases à 10 ans en l'absence d'envahissement ganglionnaire
- 65% de métastases en cas de N +
- 5% de survie à 5 ans en cas de métastases

Cancer du sein

- 70% des malades N- et 35% des malades N+ sont traitées pour « rien » tant par chimiothérapie que par hormonothérapie
 - Faute de facteurs prédictifs performants
 - En raison d'un seuil de positivité trop bas et d'un mode de détermination des récepteurs hormonaux pas toujours performant
- L'envahissement ganglionnaire reste le principal facteur prédictif

Facteurs prédictifs

- Pour les cancers N-, les facteurs prédictifs les plus importants de la rechute ultérieure, restent la taille tumorale, le grade histopronostique de Scarff et Bloom et la présence ou l'absence de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone
- Les embolies vasculaires et l'âge de la patiente sont également des facteurs prédictifs importants
- La surexpression de CerbB2

Nouvelles classifications moléculaires

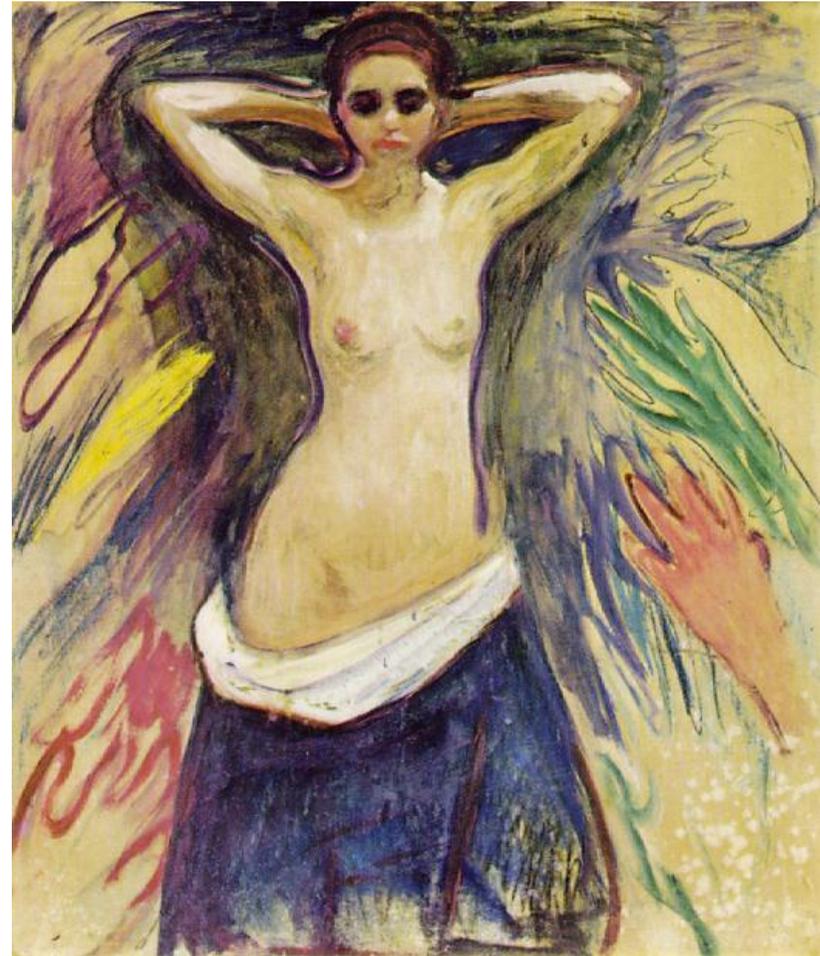
- **Luminal A** : bas grade, RE+++ , bon pronostic
- **Luminal B** : moins bien différenciés et plus proliférants que Luminal A, RE+, pronostic un peu moins bon
- **HER2** : amplification et/ou surexpression HER2, plus agressifs, sensibles trastuzumab
- **Basal** : haut grade, RE- RP- HER2-, agressifs, chimiosensibles
- **Normal** : profil de sein « normal »; mal défini

Génomique

- Il semble que seule l'étude globale d'un grand nombre de paramètres moléculaires puissent rendre compte du phénotype et de l'évolutivité de chaque tumeur. Ces dernières années les techniques utilisant des puces à ADN se sont développées. Elles permettent l'étude de milliers de gènes au niveau d'un échantillon tumoral et l'obtention d'un profil d'expression génique qui devrait permettre la sélection de traitements adaptés pour chaque tumeur

Traitements du cancer du sein

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Hormonothérapie
- Thérapeutiques ciblées



Traitement local du cancer du sein

- Avant 1980 le cancer du sein était analysé comme une maladie locale pouvant être guéri par des traitements locaux.
- Depuis, le cancer du sein est essentiellement perçu comme une maladie générale d'emblée

Traitement local du cancer du sein

- Ablation du sein (mastectomie):
 - - Halsted :exérèse du sein, du muscle pectoral et curage axillaire complet
 - Halsted élargi: idem + curage susclaviculaire et chaîne mammaire interne
 - Patey: exérèse du sein et curage axillaire

Traitement local du cancer du sein

- Traitements conservateurs :
 - quadrantectomie isolée
 - irradiation exclusive
 - tumorectomie irradiation
 - Associé à un curage ganglionnaire
 - **Place du ganglion sentinelle**

Traitement local du cancer du sein

- les traitements conservateurs doivent:
 - être curatifs
 - donner un bon résultat esthétique
 - améliorer la qualité de vie
 - permettre une surveillance locale

Traitement conservateur du cancer du sein

- **INDICATIONS :**

- tumeurs de moins de trois centimètres, non rétroaréolaires, sans microcalcifications diffuses à la mammographie
- On tient cependant compte du volume du sein et de la possibilité « technique » de retirer des tumeurs plus volumineuses, il est possible de retirer la plaque aréolo- mamelonnaire
- On fait de plus en plus de chimiothérapie première pour diminuer le volume tumoral et pouvoir garder le sein

Traitement conservateur du cancer du sein

- RECHUTES LOCALES PLUS FREQUENTES SI :
 - exérèse en zone tumorale
 - composante in situ importante
 - âge jeune
 - grade III , emboles vasculaires

Traitement conservateur du cancer du sein

- SELECTIONNER LES INDICATIONS DES TRAITEMENTS CONSERVATEURS
- RECHUTES LOCALES :
 - à éviter car :
 - premier risque de métastaser
 - toujours traumatisantes

Traitements conservateurs du cancer du sein

- chimiothérapie première:
- Buts:
 - Améliorer la survie: pas de bénéfice
 - Augmenter le % de conservation mammaire
 - Risque de rechute probablement trop important pour les tumeurs très volumineuses pour lesquelles une mastectomie post chimiothérapie restera nécessaire
 - Évaluation clinique mammographie/échographie, IRM+++

Radiothérapie

- Systématique en cas de traitement conservateur
 - 45 à 50 gys sur l'ensemble du sein
 - 20 gys de surdosage/ lit tumoral
 - Irradiation des aires ganglionnaires (45 gys) si N+ (CMI?)
- Après Patey
 - Irradiation de la paroi et des aires ganglionnaires si N+

Cancers du sein: traitements complémentaires, historique

- Chimiothérapie:
 - Introduite à la fin des années 1970 (efficacité en situation métastatique, leucémie-LNH, modèles animaux)
 - Protocole CMF: gain de survie de 20% à 20 ans
- Hormonothérapie:
 - Introduite en adjuvant au début des années 1980
 - Récepteurs hormonaux, tamoxifène
 - Gain de 10% à 10 ans
 - Efficacité si RE +, \forall l'âge, 5 ans > 2 ans

Modalité des traitements adjuvants

- Consensus USA:
 - La chimiothérapie améliore la survie des malades N- et N+
 - 4 à 6 cures de chimiothérapie sont nécessaires
 - Les anthracyclines apportent un bénéfice supplémentaire par rapport CMF
 - Les chimiothérapies à base de taxanes apportent un bénéfice supplémentaire pour les malades N+

Modalité des traitements adjuvants

- Consensus USA:
 - Les traitements doivent être proposés dès que la tumeur fait plus d'un centimètre
 - Le tamoxifène doit être proposé si les RE sont positifs
 - La chimiothérapie doit être proposée à toutes les patientes

Modalité des traitements adjuvants

- Consensus Europe:
 - Définition de facteurs de risque pour les malades N-
 - Bas risques: T < 1cm , RE +, grade I, âge > 35 ans
 - Risque intermédiaire: T entre 1 et 2 cm, RE +, grade I ou II, \forall l'âge
 - Haut risque: T > 2 cm ou RE -, ou grade III ou moins de 35 ans

Modalité des traitements adjuvants

- Bas risque: surveillance
- Risque intermédiaire: hormonothérapie \pm chimio ou castration
- Haut risque: chimiothérapie
- Pour les malades N+: chimiothérapie + hormonothérapie si RE +
- Chimiothérapie à prendre en considération: CMF, AC, FEC ou FAC, FEC-Taxanes

Avancées thérapeutiques actuelles

- Chimiothérapie: place des taxanes pour les malades N+ : TAC > FAC en survie sans rechute, 75% versus 68% à 5 ans ($p = 0,001$) et en survie globale 87% versus 81% ($p = 0,008$)
- Hormonothérapie: place des inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes ménopausées: (anastrozole, letrozole, exemestane): amélioration de la survie sans rechute

Avancées thérapeutiques

- Trastuzumab (herceptin):
15 à 20% des cancers du sein surexpriment CerbB2 (EGFR2) cette surexpression accélère la cancérogenèse. Facteur de croissance.
- Facteur de mauvais pronostic et de chimio (hormono)résistance
- Mise au point d'un anticorps monoclonal anti HER2

Herceptin en adjuvant

Études	Traitements	SSR HR	IC
HERA	Chimio \Rightarrow herceptin un an	0,54	0,43-0,67
NCCTG NSABP	AC \Rightarrow P \pm herceptin (après ou avec Paclitaxel)	0,48	0,39-0,60
BCIRG	AC \Rightarrow TH vs AC \Rightarrow T	0,49	0,37-0,65
	TCH vs AC \Rightarrow T	0,61	0,47-0,79
FINHER	T ou NVB \pm H \Rightarrow 3 FEC	0,42	0,21-0,83

Herceptin

- Majoration de la toxicité cardiaque 0,6% à 3%
- L'herceptin[®] est proposé pour une durée de un an à raison d'une injection toutes les trois semaines
- Une surveillance régulière de la fonction cardiaque par la mesure de la FEVG est indispensable

Conclusion

- Pour les malades N- : la majorité est guérie par les traitements locorégionaux
 - Quels sont les patientes qui nécessitent une chimiothérapie et sur quels critères (nécessité de valider les signatures géniques)
 - Quels sont les malades N- qui nécessitent des traitements plus intensifs: anthracyclines à forte dose taxanes... (CerbB2 +++, triple négatif...)

Conclusion

- Pour les patientes N+ , les progrès accomplis restent insuffisants et nécessitent de nouvelles pistes de recherche:
 - Nouvelles molécules (nouveaux taxanes...)
 - Nouveaux essais sur le concept d'intensité de dose et sur la durée des traitements
 - Essais intégrant la pharmacogénomique et les facteurs prédictifs de réponse
 - Intégration des thérapies ciblées (VEGF, IGF, voies de la signalisation....)

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**

LE SEIN

DU NORMAL
AU PATHOLOGIQUE :
ÉTAT DE L'ART



3^e édition

Sous la direction de

Marc ESPIÉ et André GORINS



Editions
ESKA