

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech*

Quatrième partie  
**Pathologies mammaires  
et cancer du sein**



*35<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2011*



# Quelques orientations récentes dans la prise en charge des cancers du sein

S. UZAN \*, C. BÉZU, R. ROUZIER  
(Paris)

## *Résumé*

*Cet exposé se propose d'évoquer quelques tendances dans la prise en charge des cancers du sein au cours de l'année 2011 :*

- la tendance épidémiologique avec une augmentation de la fréquence des cancers du sein, mais une stagnation voire une baisse de la mortalité ;*
- l'importance de la décision diagnostique et thérapeutique dans la qualité des soins, en particulier à travers la qualité des réunions de concertation pluridisciplinaires ;*
- la place de l'IRM de plus en plus importante dans la stratégie diagnostique des cancers du sein ;*
- en matière de chirurgie, un apparent paradoxe entre une prise en charge de plus en plus simplifiée et minimaliste des lésions cancéreuses d'une part, et une chirurgie de plus en plus étendue (mastectomie bilatérale) pour la prévention du cancer du sein d'autre part, en particulier chez les patients à haut risque ;*

Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

\* Correspondance : serge.uzan@tnn.aphp.fr

*– concernant les traitements antihormonaux, d'une part un élargissement des indications des anti-aromatases à la prévention des cancers du sein chez les patients à haut risque, et d'autre part les analyses de cohorte qui reviennent sur l'usage exclusif et large des anti-aromatases dans la prévention des récives et des métastases chez les patients traités.*

*Mot clé : cancer du sein*

### **Déclaration publique d'intérêt**

L'auteur déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

### **Introduction**

Cette conférence d'introduction a pour objectif de mettre en exergue quelques points récents décrits dans la littérature et faisant l'objet de quelques modifications de stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

**Les analyses épidémiologiques les plus récentes montrent une augmentation de la fréquence des cancers du sein chez la femme, avec 53 000 nouveaux cas en estimation pour 2011 contre 40 000 il y a une quinzaine d'années, mais par contre une stabilisation voire une légère réduction des décès avec une estimation prévisionnelle à 11 500 décès pour 2011.**

Ces chiffres sont tirés de l'estimation InVS [1] et sont à comparer à la fréquence des autres cancers : colon-rectum, qui, chez la femme est de 19 000 cas et 8 300 décès ; 12 000 cancers du poumon, mais 8 100 décès ; le col de l'utérus et le corps de l'utérus avec des fréquences respectives de 2 800 et 6 800 pour respectivement 1 000 et 2 080 décès.

Le cancer de l'ovaire reste stable dans sa fréquence, mais avec une mortalité toujours assez élevée (4 620 cas pour 3 150 décès).

L'ensemble de ces chiffres est reporté dans le tableau global d'estimation de l'InVS (Tableau 1).

Tableau 1 - Estimation de l'InVS

Estimation pour 2011 Réf : INVS				
Localisation	Homme		Femme	
	Cas	Décès	Cas	Décès
Lèvres, cavité orie, pharynx	7 600	2 250	3 100	720
Œsophage	3 140	2 680	1 140	760
Estomac	4 220	2 810	2 220	1 620
Colon rectum	21 500	9 200	19 000	8 300
Foie	6 400	1 830		
Pancréas	4 480	4 560		
Larynx	2 720	830	510	130
Poumon	27 500	21 000	12 000	8 100
Mélanome de la peau	4 680	900	5 100	720
Sein			53 000	11 500
Col de l'utérus			2 810	1 000
Corps de l'utérus			6 800	2 080
Ovaire			4 620	3 150
Prostate	71 000	8 700		
Testicule	2 320	90		
Vessie	9 100	3 500	1 880	1 170
Rein	7 400	2 550	3 680	1 290
Système nerveux central	2 680	1 700	2 090	1 300
Thyroïde	1 630	140	4 970	230
Lymphome malin non hodgkinien	6 400	1 990	5 300	1 680
Maladie de Hodgkin	920	170	920	120
Myérome multiple et maladie immunoproliférative	3 210	1 590	2 720	1 460
Leucémie aiguë	1 970	1 740	1 810	1 480
Leucémie lymphoïde chronique	2 140	610	1 650	450
Tous cancers	207 000	84 500	158 500	63 000

**L'amélioration de la qualité des soins passe par une amélioration de la qualité des réunions de concertation pluridisciplinaires, et plus généralement de la stratégie de prise en charge des cancers du sein.**

On observe une plus grande attention des équipes dans l'élaboration du plan de traitement, et même du plan de surveillance.

Ces éléments faisaient partie des recommandations de l'INCa et montrent que, si le lien entre le patient et le médecin responsable est très important, le rôle de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et de l'élaboration d'un référentiel est essentiel [2].

Il faut d'ailleurs insister sur le fait que la proposition diagnostique et thérapeutique doit être le plus souvent pré- et post-chirurgicale.

Toutes les solutions possibles doivent être envisagées, ce qui suppose une excellente connaissance des référentiels. Elles doivent être basées sur l'ensemble des données concernant le patient, d'où l'importance du recueil exhaustif de ces données dans le dossier patient.

Ces éléments doivent être explicités, discutés et partagés.

Une RCP de bonne qualité est également basée sur la présence d'un certain nombre de responsables et de spécialistes dont la participation est obligatoire. C'est le cas en particulier des chirurgiens, des radiologues, des anatomopathologistes, des radiothérapeutes, des oncologues, et chaque fois que nécessaire, des avis des généticiens, des plasticiens, des psychologues (dont la présence est permanente dans la quasi-totalité des réunions de concertation pluridisciplinaires) et parfois de certaines autres disciplines médicales telles que l'endocrinologie (en particulier dans les questions concernant la préservation de la fertilité).

Il est important, et ceci a été évoqué dans une étude réalisée par notre groupe [3], d'évaluer l'adéquation de nos décisions au référentiel utilisé pour la prise en charge des cancers du sein, le danger étant celui d'une dérive progressive des décisions, s'éloignant « insensiblement » du référentiel. Cette étude que nous présentons a consisté à analyser les 200 derniers dossiers de patientes opérées en sénologie dans le service de l'hôpital Tenon. Tous les dossiers ont été discutés au moins une fois en RCP, dans 100 % des cas en postopératoire, et dans 74 % des cas en préopératoire.

Si l'on reprend l'ensemble des décisions et qu'on les compare au référentiel, le nombre de décisions non conformes au référentiel est extrêmement faible (4 sur 200) et surtout, dans la majorité des cas (3 sur 4), il s'agit là d'une décision motivée par le comité pluridisciplinaire.

Dans un cas, la décision était différente, mais explicable et sans conséquence particulière.

Ce type d'évaluation doit être régulièrement réalisé par les équipes qui doivent ainsi s'auto-évaluer.

Il ressort également de cette étude que la présentation des dossiers en RCP permet de garantir une prise en charge consensuelle des patients, mais la stratégie utilisée pour cette présentation est importante.

Dans notre groupe, le plan de traitement est proposé par le médecin responsable de la patiente, de même que les données la concernant ; le staff confirmant la décision ou la modifiant de façon motivée.

Ceci permet d'assurer un trait d'union entre une RCP parfois dépersonnalisée et le malade qui, ayant fait valoir ses souhaits, ses droits et sa compréhension au responsable, peut ainsi s'exprimer. De nombreuses études vont dans le même sens et il est important de connaître ce risque de dérive pour le prévenir [4-6].

### **Place de plus en plus importante de l'IRM dans la stratégie diagnostique des cancers du sein**

Cette question sera évoquée directement dans les exposés de cette journée, mais il faut rappeler que l'IRM est devenue essentielle chez un certain nombre de patientes jeunes, avec des seins denses, des seins opérés [7]. Elle est également incontournable et fait partie du bilan systématique chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1, BRCA2 comme souligné par de nombreux articles allant dans ce sens [8-10].

### **Un apparent paradoxe entre une chirurgie de plus en plus minimaliste en cas de cancer et une chirurgie maximaliste pour les patientes à haut risque de cancer du sein**

En effet, pour les patientes présentant un cancer, on pratique de plus en plus de tumorectomies et moins de mastectomies, on effectue de plus en plus facilement des oncoplasties plutôt que des mastectomies. Dans certains cas, ces interventions sont précédées d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie néo-adjuvante, surtout dans le domaine de l'exploration du creux axillaire, le ganglion sentinelle, comme cela sera largement évoqué dans cette journée, vient de plus en plus remplacer le curage axillaire. Est également soulevée la question d'un curage complémentaire lorsque le ganglion sentinelle est positif, a fortiori s'il s'agit de simples cellules tumorales ou de micro-métastases.

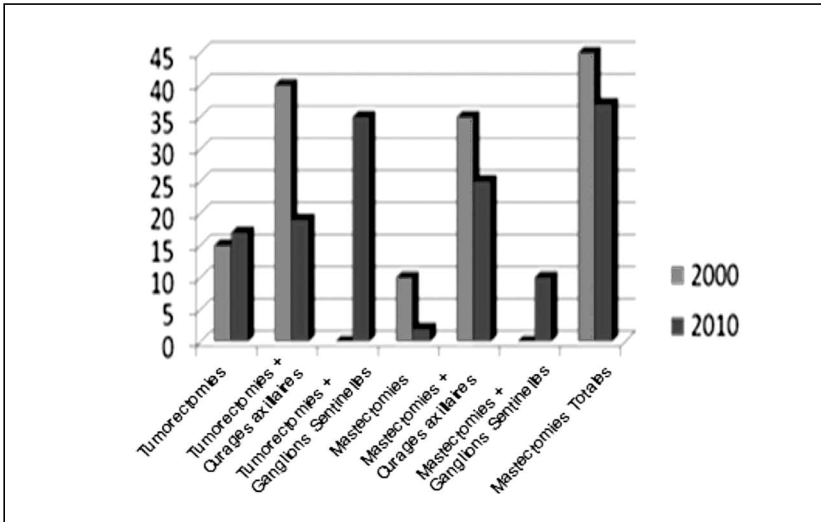
Toujours dans le domaine du cancer, il est probable que l'on verra dans les années à venir utiliser plus largement des techniques de radiologie interventionnelle (comme le système INTACT) pour remplacer les tumorectomies [11].

À l'inverse, comme nous l'avons déjà dit, les tumorectomies sont encore largement pratiquées pour des hyperplasies atypiques alors que le risque de malignité reste inférieur à 20 % (avec donc 80 % de chirurgie non nécessaire), et surtout on pratique de plus en plus de mastectomie prophylactique aussi bien en controlatéral d'un cancer opéré qu'en bilatéral chez les patientes porteuses d'une anomalie type BRCA1 ou BRCA2 [12].

Sur le tableau 2, on observe l'évolution entre 2000 et 2010 des chiffres des différentes interventions dans le service.

Cela a toujours été un objectif que de pouvoir réaliser des tumorectomies sous contrôle radiologique, sous anesthésie locale, et en ambulatoire.

Tableau 2 - Évolution entre 2000 et 2010 des chiffres des différentes interventions dans le service



La première possibilité est l'utilisation des macro-biopsies par mammotome [13]. Nous utilisons pour notre part depuis plus de 10 ans cette technique, mais elle présente quelques inconvénients, en particulier une difficulté d'évaluation de la taille précise de la lésion en cas de malignité, la possibilité de la perte d'informations architecturales, en particulier pour certaines lésions bénignes, malignes ou essentiellement atypiques ; enfin, un taux de sous-estimation des lésions qui varie selon la littérature de 10 à 20 %. On est généralement obligé de réaliser une douzaine de prélèvements.

La seconde technique, qui était une technique de macro-biopsie monobloc, est celle du système SITESELECT que nous avons utilisé et qui permettait d'obtenir une tumorectomie avec des clichés de repérage et la possibilité d'évaluer les marges de sécurité [14]. Cette technique n'a pas pu être poursuivie dans son utilisation dans la mesure où l'industriel qui la mettait sur le marché a arrêté sa production. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers le système INTACT qui est une sorte de pince à sucre permettant de prélever en un temps une zone grossièrement circonférentielle, ou plutôt cylindrique, dont le diamètre varie selon le dispositif utilisé entre 12 et 20 mm. Là aussi il s'agit d'une exérèse monobloc permettant d'étudier les marges et une bonne évaluation histologique sur un seul prélèvement.



Les résultats observés par notre groupe avec cette technique viennent de faire l'objet d'une publication montrant qu'il persiste des sous-estimations, mais que cette technique, outre sa simplicité, permet d'envisager des exérèses complètes *in sano*, y compris de lésions malignes de moins de 10 mm. Un protocole sera prochainement mis en place comparant cette technique à une tumorectomie post-procédure d'exérèse sous contrôle radiologique. Ce protocole aura pour but d'étudier le nombre d'exérèses satisfaisantes selon la taille de la lésion.

Cette chirurgie « ambulatoire » à cicatrice minima est certainement à rapprocher de 2 possibilités qui pourront être particulièrement utiles chez les patientes âgées :

- l'hormonothérapie néo-adjuvante permettant d'obtenir une réduction de la lésion et permettant ainsi d'utiliser de façon satisfaisante cette technique ;
- la radiothérapie partielle réduisant la durée du traitement.

Enfin, la mastectomie prophylactique : certains auteurs ont noté qu'elle était de plus en plus largement utilisée en cas de lésion controlatérale maligne, en particulier chez les patientes jeunes et à haut risque familial, mais il est préférable, avant de voir s'élargir ces indications, de procéder à une évaluation précise du risque controlatéral et une discussion avec la patiente [15].

Par contre, la mastectomie prophylactique bilatérale en cas de mutation génétique, en particulier BRCA1, est de plus en plus largement proposée et comparée aux autres techniques de prévention du risque de cancer du sein, à savoir l'annexectomie bilatérale, la chimio-prévention par Tamoxifène et anti-aromatases [16-18].

Au total, et pour conclure ce chapitre de la chirurgie, il est probable que dans les années à venir, en cas d'hyperplasie atypique, on aura de plus en plus recours à la radiologie interventionnelle et à la caractérisation de l'hyperplasie et de son risque de donner une lésion carcinomateuse.

Chez les patientes à haut risque, à côté de la chimio-prévention et de la surveillance (en particulier par IRM), la mastectomie garde une place importante.

Enfin, en cas de cancer du sein, l'usage de plus en plus large de la tumorectomie et du ganglion sentinelle, voire de la radiothérapie partielle, vont permettre « d'alléger » les traitements.

### **La place des anti-aromatases**

Nous serons assez schématiques sur ce sujet en soulignant 2 éléments importants cette année :

- premièrement, une utilisation de plus en plus large en matière de prévention chez les patientes à haut risque ménopausées [19]. Nous pensons pour notre part que ce passage à l'acte aussi rapide est probablement relativement prématuré si l'on tient compte des effets adverses potentiels des anti-aromatases ;
- deuxièmement, un article récent a attiré l'attention des oncologues sur la toxicité potentielle des anti-aromatases utilisés seuls, en particulier pendant une durée de 7 ans ; toxicité potentielle susceptible de neutraliser l'effet positif et préventif du traitement, ce qui aboutit à une amélioration de la durée sans récurrence ou sans métastase, mais à une survie similaire [20].

Une réflexion importante doit être menée sur l'utilisation mixte du Tamoxifène et des anti-aromatases dans le traitement des patientes atteintes de cancer du sein.

## CONCLUSION

L'évolution permanente des données en matière de cancer du sein oblige le spécialiste qui prend en charge ces pathologies à une « veille permanente des connaissances » à travers la littérature et des journées scientifiques telles que celles du CNGOF.

### Remerciements

Antoine JM, Antoine M, Avenin D, Ballester M, Bazot M, Belaroussi B, Beerblock K, Bézu C, Bigot JM, Bricou A, Burcoveanu D, Chabbert-Buffet N, Challan-Belval C, Chopier J, Cortez A, Coutant C, Cuminet J, Daraï E, Demazeau B, Dubot C, Estes A, Gligorov J, Khalil A, Lesieur B, Lotz JP, Maurin N, Monnier L, Mottier N, Pene F, Rouzier R, Selle F, Seror J, Seince N, Stefanescu D, Touboul C, Touboul E, Zilberman S.

## Bibliographie

- [1] InVS <http://www.invs.sante.fr/>
- [2] INCa <http://www.e-cancer.fr/>
- [3] Touboul C, Bézu C, Coutant C, Ballester M, Chéreau E, Zilberman S, Daraï E, Antoine M, Chopier J, Touboul E, Gligorov J, Rouzier R, Uzan S. Réunion de concertation pluridisciplinaire : évaluation de l'adéquation de nos décisions à notre référentiel pour la prise en charge des cancers du sein. Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, Hôpital Tenon, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI. Soumis pour publication.
- [4] Orgerie MB, Duchange N, Pelicier N *et al.* Decision process in oncology: the importance of multidisciplinary meeting. *Bull Cancer* 2010;97:255-64.
- [5] Nguyen TD, Legrand P, Devie I *et al.* Qualitative assessment of the multidisciplinary tumor board in breast cancer. *Bull Cancer* 2008; 95:247-51.
- [6] Sidhom MA, Poulsen MG. Multidisciplinary care in oncology: medicolegal implications of group decisions. *Lancet Oncol* 2006;7:951-4.
- [7] Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Morassut S, Di Maggio C, Cilotti A, Martincich L, Calabrese M, Zuiani C, Preda L, Bonanni B, Carbonaro LA, Contegiacomo A, Panizza P, Di Cesare E, Savarese A, Crecco M, Turchetti D, Tonutti M, Belli P, Maschio AD; High breast cancer risk Italian 1 (HIBCRI-1) study. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk Italian 1 study): final results. *Invest radiol* 2011 Feb;46(2):94-105.
- [8] Allgood PC, Warwick J, Warren RM *et al.* A case-control study of the impact of the East Anglian breast screening programme on breast cancer mortality. *Br J Cancer* 2008;98:206-209.
- [9] Robson M, Offit K. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *New Engl J Med* 2007;357:154-162.
- [10] Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC *et al.* Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000;215:267-279.
- [11] Seror JY, Lesieur B, Scheuer-Niro B, Zerat L, Rouzier R, Uzan S. Predictive factors for complete excision and underestimation of one-pass en bloc excision of non-palpable breast lesions with the Intact<sup>®</sup> breast lesion excision system. *Eur J Radiol* 2011 Feb 8.
- [12] Graesslin O, Antoine M, Chopier J, Seror JY, Flahault A, Callard P, Daraï E, Uzan S. Histology after lumpectomy in women with epithelial atypia on stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2010 Feb;36(2):170-5. Epub 2009 Oct 6.
- [13] Salem C, Sakr R, Chopier J, Marsault C, Uzan S, Daraï E. Accuracy of stereotactic vacuum-assisted breast biopsy with a 10-gauge hand-held system. *Breast* 2009;18(3):178-82.
- [14] Barranger E, Marpeau O, Chopier J, Antoine M, Uzan S. Site-select procedure for non-palpable breast lesions: feasibility study with a 15-mm cannula. *J Surg Oncol* 2005 Apr 1;90(1):14-9.
- [15] Stucky CC, Gray RJ, Wasif N, Dueck AC, Pockaj BA. Increase in contralateral prophylactic mastectomy: echoes of a bygone era? Surgical trends for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010 Oct;17(S3):330-7.
- [16] Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. *BMC Womens Health* 2010 Oct 20;10:28.
- [17] Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Nov 10;(11).
- [18] Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer-prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. *Breast* 2010 Dec;19(6):462-9.
- [19] Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, McTiernan A, Robbins J, Johnson KC, Martin LW, Winquist E, Sarto GE, Garber JE, Fabian

CJ, Pujol P, Maunsell E, Farmer P, Gelmon KA, Tu D, Richardson H. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. NCIC CTG MAP.3 study investigators. *N Engl J Med* 2011 Jun 23;364(25):2381-91.

[20] Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011 Sep 7;103(17):1299-309.