

Conférence introductive - Le cancer du sein - Quelques actualités de 2013

S. UZAN
(Paris)

Résumé

Comme chaque année, les actualités et les publications sont nombreuses dans le domaine du cancer du sein et nous avons fait porter notre choix « pragmatique » sur :

- la perspective du plan cancer 3 ;*
- le dépistage qui reste insuffisamment implanté en France ;*
- la place « prometteuse » de la recherche de cellules tumorales dans le sang circulant dans l'évaluation pronostique et les choix thérapeutiques.*

Bien entendu, comme chaque année, si l'actualité l'exige, nous évoquerons d'autres points lors de cette session.

Mots clés : cancer du sein, dépistage, cellules tumorales

Hôpital Tenon - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -
4 rue de la Chine - 75020 Paris
Institut universitaire de cancérologie Pierre et Marie Curie - UPMC - 91 boulevard de
l'Hôpital - 75013 Paris

Correspondance : uzan.serge@yahoo.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION - LA PERSPECTIVE DU PLAN CANCER 3

Le plan cancer 3 n'est pas encore rédigé et, à l'heure où nous écrivons ce texte, le rapporteur désigné par le Président de la République, à savoir le Pr Jean-Paul Vernant, termine ses consultations avec un groupe d'audition auquel l'auteur de ces lignes a participé.

Les grands principes de ce plan cancer sont définis dans les extraits ci-dessous.

Lors des Journées du Collège national des gynécologues et obstétriciens français, nous pensons que ce rapport sera publié et il sera présenté aux congressistes. Il faut d'ailleurs noter que ce rapport sera préliminaire et définira les grandes lignes de l'élaboration des propositions du plan cancer proprement dit.

I. PRIORITÉS DU PLAN CANCER 3 : EXTRAITS

I.1. La prévention

La prévention primaire : l'information et l'épidémiologie.

L'information doit être ciblée pour être efficace.

La prévention secondaire, le dépistage.

Il veillera aussi à réduire les inégalités dans l'information, le dépistage, l'éducation, l'accès aux soins, les traitements.

1.2. La recherche

- **Premier objectif, le développement de la médecine personnalisée.** Il suppose que l'État mette en place des infrastructures technologiques souvent très lourdes. Notamment le séquençage à haut débit.

Cette médecine aussi nécessite des lieux de stockage des données et la présence d'un personnel hautement qualifié. Je pense notamment aux bio-informaticiens qui doivent analyser et interpréter les données.

- **La recherche sera également tournée vers un autre objectif, celui des structures de recherche et de soins rapprochées** - je n'ai pas dit regroupées - et coordonnées. Les patients sont les acteurs de leur propre traitement. Ils doivent avoir accès aux soins innovants. Ils doivent aussi, s'ils le souhaitent, participer aux essais cliniques.

1.3. La prise en charge

D'abord, **le vieillissement de la population.**

Le deuxième phénomène, c'est la **mutation des thérapeutiques.**

Le XXI^e siècle sera celui de la médecine et des techniques dites « non invasives », c'est-à-dire l'imagerie, des ultrasons, mais aussi des médicaments innovants, aux chimiothérapies administrées par voie orale.

L'accès pour tous à des soins de qualité est donc une priorité.

Le cancer va devenir ainsi une maladie chronique avec une prise en charge, de plus en plus, à domicile. Dès lors, nous devons repenser les lieux d'accueil des patients afin qu'ils soient d'abord multidisciplinaires et articulés avec la médecine de ville ; associer davantage le médecin traitant dans la prise en charge hors de l'hôpital.

1.4. La formation

Il convient donc de **faciliter les passerelles entre les spécialités médicales.** La ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche formulera sur ce double sujet des propositions dans le cadre du troisième plan cancer.

La formation, c'est aussi celle du médecin généraliste dont on voit qu'il va jouer un rôle de plus en plus grand dans le suivi et le traitement de la maladie.

Il convient donc dans le cadre de la formation des médecins d'intégrer cette sensibilisation à la situation du patient atteint d'un cancer davantage qu'aujourd'hui. Je salue l'initiative prise par certaines universités de développer, d'ores et déjà un enseignement en présence de patients, de leurs familles. Ils seront non seulement soutenus mais généralisés. **Le futur plan cancer sera aussi un plan de formation.**

Enfin, la cancérologie a besoin d'**infirmiers cliniciens**, qu'ils soient coordonnateurs de soins ou intervenant à domicile et participant à la prise en charge médicale et psychologique des patients et de leurs familles

C'est un nouveau métier dont la création devra s'inscrire dans ce nouveau plan cancer.

1.5. La vie pendant et après le cancer

Une campagne d'information sera donc lancée par le ministère du Travail sur la reprise d'une activité pour les salariés, qu'ils soient malades ou guéris.

Là encore, nous devons accueillir davantage, améliorer l'encadrement et le suivi, permettre aux enfants touchés par la maladie d'entrer à l'hôpital ou au domicile, tout en suivant l'enseignement de leur établissement ou, en tout cas, en bénéficiant d'un accompagnement scolaire.

II. LE DÉPISTAGE [1, 2]

Le dépistage reste en France sous-utilisé du moins si l'on en croit les statistiques publiées.

Ces statistiques sont probablement pessimistes par rapport à la réalité, puisqu'elles ne tiennent pas compte de l'importance élevée du dépistage individuel qui fait que les patientes ne participent pas aux campagnes de dépistage de masse.

L'exemple le plus frappant en est la ville de Paris, le pourcentage de participation des Parisiennes aux campagnes de dépistage est très faible, mais si on le rapporte à des enquêtes qui ont été réalisées concernant la pratique de mammographie individuelle chez les patientes de la tranche d'âge concernée, on constate en fait que les chiffres sont largement supérieurs.

Quoi qu'il en soit, le dépistage en France reste souvent dans des chiffres de population concernée voisins de 50 à 60 %, ce qui est insuffisant.

Parmi les causes potentielles de cette participation insuffisante, citons :

- la réalité de l'impact favorable du dépistage sur la mortalité par cancer du sein. Les chiffres que nous allons présenter confirmer cette réduction même si son niveau varie selon les publications ;
- les effets négatifs en termes d'exams et de gestes inutiles liés à des faux positifs et l'on reverra également que ce point a été largement amélioré par la stratégie de relecture des mammographies et par des recommandations adaptées aux situations douteuses ;
- enfin un des reproches est le risque de « sur-diagnostic » de cancer du sein, c'est-à-dire de diagnostic de cancers qui n'auraient été ni diagnostiqués ni n'auraient eu de retentissement sur la vie de la patiente. Le risque est probablement surestimé. C'est également un point sur lequel nous reviendrons dans cet exposé.

Au total, il paraît aujourd'hui anormal de ne pas proposer un dépistage du cancer du sein pour les patientes entre 50 et 74 ans. Une question que nous aborderons également est celle de la question du dépistage chez les patientes entre 40 et 50 ans. Cette question est complétée par la recherche de facteurs pouvant justifier un tel dépistage dans cette tranche d'âge. Nous reviendrons également sur ce point.

Par contre, le dépistage des patientes à très haut risque de cancer du sein et la mise en route de campagne de surveillance de ces patientes ont fait d'importants progrès ces dernières années. Cette stratégie repose sur la mise en place de centres labélisés pour le dépistage et la prise en charge des patientes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire, et également sur une stratégie de propositions thérapeutiques et de surveillance qui est aujourd'hui mieux élaborée.

Si l'on considère l'évolution des chiffres concernant le cancer du sein, on constate que s'il y a une augmentation de la fréquence observée (en partie liée aux progrès diagnostiques), on observe une stagnation voire une baisse de la mortalité.

Ces chiffres ont été constatés non seulement au niveau national mais également au niveau européen.

Le dépistage permet de réduire le risque de mortalité [3, 4] avec des méta-analyses qui sont robustes et qui ont pris comme population de référence, soit la population de référence de chaque essai, soit une population de référence globale calculée sur l'ensemble des essais. Dans les deux cas, on observe une réduction de 20 % à 23 % de la mortalité avec un résultat parfaitement significatif puisque l'intervalle de confiance se situe entre 0,75 et 0,85.

Notons que s'il existe quelques essais où cet intervalle de confiance dépasse 1, dans la plupart des cas il est inférieur au chiffre que nous venons de citer.

Il est intéressant d'analyser les recommandations des deux principales associations américaines qui sont l'*American Cancer Society* (ACS) et la *US Preventive Services Task Force* ; la première recommandation datant de 2013, la seconde de 2009.

Schématiquement les deux recommandations montrent que l'auto-examen mammaire n'est pas suffisamment performant mais que par contre, l'examen des seins lors des consultations médicales doit être recommandé, en particulier à partir de l'âge de 40 ans et précédant la mammographie.

Le début du dépistage est recommandé à partir de 40 ans pour l'*American Cancer Society* (en 2013) et à partir de 50 ans pour la *US Preventive Services Task Force* en 2009.

Ils recommandent alors un dépistage tous les 2 ans. Cette proposition entre 50 ou 74 ans tous les deux ans est similaire à celle des autorités françaises.

Les chiffres présentés dans cet article sont tout à fait renforcés par une méta-analyse réalisée en Europe qui montre une réduction de 26 % de la mortalité avec un intervalle de confiance de 13 à 36 %, et ce, pour un dépistage suivi pendant 6 à 11 ans.

Il faut noter que cette réduction est plus importante (38 à 48 %) pour les patientes incorporées dans la période la plus récente du dépistage. Ils le sont encore plus dans la période de procédure du dépistage, ce qui démontre de façon indiscutable son intérêt.

Il a été également démontré que le dépistage permettait d'observer des lésions dont la taille est plus petite lors du diagnostic, l'envahissement ganglionnaire plus réduit permettant ainsi des traitements conservateurs plus fréquents et une réduction des traitements « lourds », en particulier de chimiothérapie [5].

Cette démonstration a été apportée dans une étude portant sur la population de Rhode Island, population particulièrement bien dépistée depuis 1987. Dans cette population on observe une réduction de la

taille des tumeurs au stade lors de leur découverte (de 23,7 à 19,3 mm). On observe également une réduction du grade du cancer : le pourcentage de cancer au grade 3 passe de 57 à 37 %, enfin on peut réaliser plus souvent des chirurgies conservatrices (71 % contre 38 %). Enfin et surtout la mortalité est passée de 37,3 % à 22,6 %. Globalement dans cette étude portant sur une population parfaitement dépistée, la réduction de la mortalité est de 39 % et elle atteint 41 % pour une période plus longue entre 1990 et 2008.

Cette étude démontre que l'objectif initial des autorités de Rhode Island qui était de réduire la mortalité de 50 % n'est pas loin d'être atteint grâce à cette stratégie de dépistage qui concernait des femmes ayant au minimum 40 ou 50 ans. En effet, toutes les patientes n'entraient pas dans la campagne de dépistage avant 50 ans et c'est donc en observant et en analysant l'ensemble des données concernant les patientes qu'ils ont pu établir l'impact du dépistage autrement que par une étude randomisée. Notons que les auteurs de cette étude recommandent désormais de débiter le dépistage à 40 ans.

La question du début du dépistage entre 40 et 49 ans est une question importante et c'est pourquoi de nombreux auteurs ont essayé de mettre en évidence des facteurs de risque rendant plus efficiente la mammographie de dépistage avant 50 ans.

Une étude récente (2013) a réalisé une méta-analyse de l'ensemble des facteurs de risque [6] permettant d'optimiser l'indication de mammographie entre 40 et 50 ans. Schématiquement les auteurs démontrent que le risque est multiplié par deux et justifierait un dépistage chez les patientes ayant un antécédent familial au premier degré de cancer du sein et ayant une densité mammaire de catégorie 3. La combinaison de ces deux facteurs multiplie globalement par deux le risque de cancer du sein et constituerait une population chez qui le dépistage serait utile.

Notons que le risque de cancer du sein se situe entre 1,5 et 2 fois le risque standard lorsqu'il y a un antécédent de biopsie mammaire ou un antécédent familial de cancer du sein au second degré, ou une densité mammaire de catégorie 3, mais dans ce cas-là l'indication de la mammographie systématique n'est pas évidente.

Notons que l'attitude la plus fréquemment utilisée en France (sans qu'elle soit réellement justifiée) consiste à démarrer le dépistage de masse à 50 ans mais à réaliser un dépistage individuel entre 40 et 50 ans. Ce dépistage est schématiquement basé sur l'existence de facteurs de risques ou d'éléments individuels, mais il faut reconnaître que cette stratégie est souvent « artisanale ». Chez les sujets n'ayant aucun facteur de risque, on propose d'effectuer une première

mammographie à 40 ans et d'en réaliser une ou deux supplémentaire avant 50 ans, tout en sachant que cette attitude n'a pas de justification « statistique ». Elle a surtout pour justification de ne pas avoir à faire face à un cancer du sein à 48 ans chez une patiente n'ayant jamais eu de mammographie ! Il est par contre évident que les patientes qui reçoivent un traitement hormonal, qu'il soit de la péri-ménopause ou contraceptif à cette période, justifient la mise en place d'un dépistage à partir de 40 ans.

La question du sur-diagnostic [7] est souvent soulevée et généralement sert d'argument contre le dépistage.

Le sur-diagnostic consiste à mettre en évidence des cancers qui en fait n'auraient eu aucun impact sur la vie de la patiente. Il s'agit le plus souvent de cancer *in situ* diagnostiqué par les campagnes de dépistage.

Une étude récente de 2012 montre qu'en fait, ce sur-diagnostic est dans la plupart des études absent ou à peine significatif. Quoi qu'il en soit, la plupart des études montre que ce sur-diagnostic ne dépasse pas 10 % des lésions trouvées et ne justifie pas le rejet du dépistage.

L'autre argument contre le dépistage est bien sur celui de son coût (coût médical et financier des faux positifs) mais il s'agit là d'un problème de société.

Rappelons qu'il est actuellement établi qu'il faut pratiquer un dépistage chez 400 patientes entre 50 et 70 ans pour éviter une mort par cancer du sein... [8].

En conclusion, on peut aujourd'hui dire :

- que le dépistage doit systématiquement être proposé entre 50 et 74 ans ;
- qu'il doit vraisemblablement être poursuivi chez les patientes au-delà de 74 ans lorsqu'elles ont un état général de bonne qualité ;
- que chez les patientes entre 40 et 50 ans, il se justifie chez les patientes ayant des facteurs de risque, qu'ils soient familiaux ou d'aspect mammographique de la densité mammaire, qu'il est plus discutable chez les patientes n'ayant aucun facteur de risque ou aucun traitement mais qu'il paraît logique d'avoir réalisé au moins une ou deux mammographies à partir de 40 ans et avant 50 ans.

III. CELLULES TUMORALES CIRCULANTES [9-11]

Si l'on se réfère à l'apparition de greffes tumorales en particulier dans des sites métastatiques par la présence de cellules tumorales circulantes, il paraît logique d'étudier cette question, non seulement en termes pronostiques mais également en termes thérapeutiques pour des choix de stratégie de traitements complémentaires généraux.

En fait cette question qui pourrait paraître simple est complexe, du fait des questions concernant la technique de mise en évidence de ces cellules tumorales, leur caractérisation, leurs évaluations quantitatives et l'étude des différents types de cellules circulantes, correspondant à des stades différents de maturité de la cellule tumorale.

Le premier problème est celui de l'enrichissement et de l'identification des cellules tumorales circulantes dans le sang des patientes.

Notons que les cellules peuvent avoir 2 types de phénotypes, le phénotype épithélial, c'est-à-dire ressemblant à celui de la tumeur ou un phénotype épithélial/mésenchymal. L'enrichissement du prélèvement peut reposer sur les propriétés physiques, en particulier la taille des cellules tumorales circulantes, ou leurs propriétés biologiques. Après cette phase d'enrichissement, on doit procéder à une phase d'identification en utilisant un certain nombre de techniques qui sont décrites dans des articles dont on recommande la lecture.

Globalement, la recherche de ces cellules tumorales permet de prédire le risque de survenue de métastases et de prédire la durée de vie sans récurrence (mais cela est plus discuté) ou la durée globale de survie.

On peut même espérer que l'évolution du compte des cellules tumorales lors de certaines thérapeutiques, en particulier la chimiothérapie, permettra de préjuger de l'efficacité de ces thérapeutiques.

Une publication récente française par l'équipe de l'institut Curie [12, 13] a montré que la présence de cellules tumorales circulantes était capable de prédire la survenue de métastases et la survie sans récurrence. Ils ont également démontré que c'est la recherche de ces cellules tumorales circulantes avant la chimiothérapie néoadjuvante qui était plus performante qu'après la réalisation de ce traitement, mais ils ont également démontré que cette valeur pronostique concernait les premières années après le traitement, mais que cette valeur prédictive disparaissait au-delà de 70 mois environ. Ceci signifiant que cette recherche de cellules tumorales peut être intéressante pour une valeur prédictive, pronostique à court ou moyen, mais probablement pas (ou

moins) à long terme. Cette publication a été réalisée dans le cadre de l'essai Remagus de chimiothérapie néoadjuvante en première ligne chez les patientes atteintes de cancer du sein. Ces résultats sont à rapprocher de ceux observés avec la mise en évidence de cellules tumorales isolées dans la moelle osseuse. Ces deux phénomènes, présence de cellules tumorales dans le sang ou dans la moelle osseuse, peuvent permettre d'évaluer la maladie résiduelle persistante après les traitements primitifs et seraient un excellent prédicteur de récurrence.

Au même titre que l'on peut rechercher des cellules tumorales circulantes, d'autres études ont porté sur la recherche d'ADN, en particulier une publication récente de l'université de Cambridge [14, 15] qui est une excellente illustration de ce concept. Cette équipe a étudié le DNA circulant portant des altérations spécifiques de la tumeur chez 30 patientes. Ils ont montré que premièrement il pouvait être individualisé chez 29 patientes sur 30 alors que le CA 15/3 était modifié et que des cellules tumorales circulantes étaient identifiées chez 87 % et 78 % des patientes. Ils démontraient ainsi que le DNA correspondant à la tumeur pouvait être un marqueur qui non seulement était présent chez presque toutes les patientes, mais qui en plus était un marqueur de la réponse au traitement le plus précoce chez plus de 50 % des patientes.

Tous ces éléments constituent des voies de recherche pour l'avenir et permettront globalement de disposer d'éléments pronostiques, d'éléments prédictifs et d'éléments d'évaluation de la réponse à des traitements particuliers généraux.

CONCLUSION

En conclusion, comme chaque année le cancer du sein fait l'objet de nombreux progrès en termes de dépistage et de traitement.

Seule la prévention reste le « parent pauvre ». Espérons avoir matière à en parler l'an prochain.

Bibliographie

- [1] Brawley OW. Risk-based mammography screening: an effort to maximize the benefits and minimize the harms. *Ann Intern Med* 2012;156:662-663.
- [2] Smith RA, Duffy SW, Tabár L. Breast cancer screening: the evolving evidence. *Oncology (Williston Park)* 2012 May;26(5):471-5, 479-81, 485-6.
- [3] Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, Lynge E. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 2012;19(1):33-41.
- [4] Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012; 19(1):14-25.
- [5] Coburn NG, Cady B, Fulton JP, Law C, Chung MA. Improving size, lymph node metastatic rate, breast conservation, and mortality of invasive breast cancer in Rhode Island women, a well-screened population. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:831-837.
- [6] Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravestejn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Miglioretti DL. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156(9):635-648.
- [7] Yen AM, Duffy SW, Chen TH, Chen LS, Chiu SY, Fann JC, Wu WY, Su CW, Smith RA, Tabár. Long-term incidence of breast cancer by trial arm in one county of the Swedish two-county trial of mammographic screening. *Cancer* 2012 Dec 1;118(23):5728-32.
- [8] Beral V, Alexander M, Duffy S, Ellis IO, Given-Wilson R, Holmberg L, Moss SM, Ramirez A, Reed MW, Rubin C, Whelehan P, Wilson R, Young KC. The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer. *J Med Screen* 2011;18:210-212.
- [9] Bidard FC, Mathiot C, Delalogue S, Brain E, Giachetti S, de Cremoux P, Marty M, Pierga JY. Single circulating tumor cell detection and overall survival in non-metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2010;21:729-733.
- [10] Tobias M, Gorges TM, Pantel K. Circulating tumor cells as therapy-related biomarkers in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62:931-939.
- [11] Coumans FA, Siesling S, Terstappen LW. Detection of cancer before distant metastasis. *BMC Cancer* 2013 mai 13;13(1):283.
- [12] Bidard FC, Belin L, Delalogue S, Lerebours F, Ngo C, Reyal F, Alran S, Giacchetti S, Marty M, Lebofsky R, Pierga JY. Time-dependent prognostic impact of circulating tumor cells detection in non-metastatic breast cancer: 70-month analysis of the REMAGUS02 Study. *Int J Breast Cancer* 2013:130470.
- [13] Bidard FC, Hajage D, Bachelot T, Delalogue S, Cerveau E, Campone M, Cottu P, Beuzeboc P, Rolland E, Mathiot C, Pierga JY. Assessment of circulating tumor cells and serum markers for progression-free survival prediction in metastatic breast cancer: a prospective observational study. *Breast Cancer Res* 2012 Feb 13;14(1):R29.
- [14] Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin SF, Dunning MJ, Gale D, Forshew T, Mahler-Araujo B, Rajan S, Humphray S, Becq J, Halsall D, Wallis M, Bentley D, Caldas C, Rosenfeld N. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1199-209.
- [15] Janni W, Porte B, Kasprovicz N, Scholz C, Hepp P. DTCs in breast cancer: clinical research and practice. *Cancer Res* 2012;195:173-8.

