

Cancer du sein

Dépistage et prise en charge

Chez le même éditeur

Dans la même collection

Guide pratique de l'échographie obstétricale et gynécologique, par G. Grangé, 2^e édition. 2016. 396 pages.

Surveillance fœtale pendant le travail, par C. Vayssière, O. Parant. 2016. 288 pages.

Pathologies maternelles et grossesse, par A. Benachi, D. Luton, L. Mandelbrot, O. Picone. 2014. 488 pages.

Cancers gynécologiques pelviens, par X. Carcopino, J. Levêque, D. Riethmuller. 2013. 460 pages.

La contraception en pratique, par B. Raccah-tebeka, G. Plu-Bureau. 2013. 272 pages.

Manuel de sexologie, par P. Lopès, F.-X. Poudat, 2^e édition. 2013. 376 pages.

Echocardiographie fœtale, par F. BouSSION, P. Pézard. 2013. 464 pages.

Conduites pratiques en médecine fœtale, coordonné par A. Benachi, 2^e édition. 2013. 368 pages.

La colposcopie, par J. Marchetta, Ph. Descamps, 3^e édition. 2012. 184 pages.

Le retard de croissance intra-utérin, par V. Tsatsaris. 2012. 320 pages.

Médicaments et grossesse. Prescrire et évaluer le risque, coordonné par A.-P. Jonville-Bera, T. Vial. 2012. 296 pages.

Endocrinologie en gynécologie et obstétrique, coordonné par B. Letombe, S. Catteau-Jonard, G. Robin. 2012. 296 pages.

Maladies du sein, coordonné par H. Mignotte, 2^e édition. 2011. 216 pages.

Autres ouvrages

Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein – Organogenèse, Tératogenèse (Cours + QCM), par F. Encha-Razavi, E. Escudier. 2012. 192 pages.

Chirurgie plastique du sein. Oncologie, reconstruction et esthétique, par J.-P. Chavoïn. 2012. 228 pages.

Imagerie du sein, par J. Stinès. 2012. 450 pages.

Rééducation et cancer du sein, par J.-C. Ferrandez, D. Serin. 2011. 224 pages.

Chirurgie du cancer du sein. Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction, coordonné par A. Fitoussi. 2010. 304 pages.

Échographie du sein. Indications, techniques et résultats, par A.-M. Dixon, traduit par C. Balleyguier. 2009. 272 pages.

Sous l'égide du Collège national
des gynécologues et obstétriciens français



Conseillers éditoriaux :

Philippe Descamps, François Goffinet, Brigitte Raccah-Tebeka

Cancer du sein

Dépistage et prise en charge

Coordonné par

Jean-Marc Classe

Institut de cancérologie de l'Ouest

Mario Campone

Institut de cancérologie de l'Ouest

Céline Lefebvre-Lacœuille

CHU d'Angers

Elsevier Masson



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-74449-5

ISBN e-book : 978-2-294-74615-4

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Liste des auteurs

Maud Aumont, radiothérapeute, service de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

David Azria, PU-PH, radiothérapeute, pôle de radiothérapie oncologique, Institut du cancer de Montpellier/Val d'Aurelle, Montpellier.

Thomas Bachelot, PU-PH, département d'oncologie médicale, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon.

Marie-Frédérique Bacqué, PU-PH, Faculté de psychologie, Université de Strasbourg.

Emmanuel Barranger, PU-PH, chirurgien, responsable service de chirurgie oncologique, Centre Antoine Lacassagne, Nice.

Hervé Bonnefoi, PU-PH, oncologue médical, médecin coordonnateur, service d'oncologie médicale, Institut Bergonié, Bordeaux.

Pascal Bonnier, PU-PH, chirurgien, service de gynécologie-oncologie, Hôpital Beauregard, Marseille.

Virginie Bordes, chirurgien, service de chirurgie oncologique, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Bérénice Boulet, radiologue, département de radiologie, Institut Claudius Regaud-Institut universitaire du cancer de Toulouse (ICR-IUCT)-Oncopole, Toulouse.

Christel Breton-Callu, radiothérapeute, département de radiothérapie, Institut Bergonié, Bordeaux.

Mario Campone, PU-PH, oncologue médical, service d'oncologie médicale, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Jean-Marc Classe, PU-PH, chirurgien, responsable de service, département de chirurgie oncologique, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Luc Ceugnart, radiologue, département d'imagerie médicale, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille.

Hélène Charitansky, chirurgien, département chirurgie oncologique, Institut Claudius Regaud-Institut universitaire du cancer de Toulouse (ICR-IUCT)-Oncopole, Toulouse.

Marie-Pierre Chauvet, chirurgien, département de sénologie, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille.

Krishna B. Clough, chirurgien, Institut du sein de Paris.

Émilie Cordina-Duverger, docteur en épidémiologie, ingénieur, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Inserm U1018, équipe cancer et environnement, Villejuif.

Bruno Coudert, oncologue médical, responsable du département d'oncologie médicale, Centre Georges-François Leclerc, Dijon.

Charles Coutant, chirurgien, directeur adjoint chargé de l'enseignement, chef de service de chirurgie oncologique, Centre Georges-François Leclerc, Dijon.

Sabrina Croce, pathologiste, département de biopathologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

Bruno Cutuli, radiothérapeute, service de radiothérapie-oncologique, Institut du cancer Courlancy, Reims.

Florence Dalenc, oncologue médical, département d'oncologie médicale, Institut Claudius Regaud-Institut universitaire du cancer de Toulouse (ICR-IUCT)-Oncopole, Toulouse.

Marc Debled, oncologue médical, département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, Bordeaux.

Michel Deghayé, radiologue, Centre d'imagerie médicale, Dammartin-en-Goële.

Capucine Delnatte, médecin en génétique médicale, unité d'oncogénétique, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Isabelle Desmoulin, oncologue médical, département d'oncologie médicale, Centre Georges-François Leclerc, Dijon.

Véronique Diéras, oncologue médical, chef de service recherche clinique oncologie médicale, département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris.

Isabelle Doutriaux-Dumoulin, radiologue, service d'imagerie médicale, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Hélène Espérou, directrice du projet médico-scientifique et de la qualité, Fédération Unicancer, Paris.

Christelle Faure, chirurgien, département de chirurgie, Centre Léon Bérard, Lyon.

Stéphane Ferron, radiologue, département de radioséniologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

Jean-Sébastien Frénel, oncologue médical, département d'oncologie médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Pierre Fumoleau, PU-PH, oncologue médical, directeur général, Centre Georges-François Leclerc, Dijon.

Jean Pascal Fyad, chirurgien plasticien libéral et service de chirurgie, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy.

Sylvia Giard, chirurgien, service de chirurgie sénologique, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille.

Pascal Guénel, épidémiologiste, directeur de recherche Inserm, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Inserm U1018, équipe cancer et environnement, Villejuif.

Nicole Guérin, radiologue, Centre Léon Bérard, Lyon.

Pierre Heudel, oncologue médical, département d'oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon.

Gilles Houvenaeghel, PU-PH, chirurgien, service de chirurgie oncologique, Institut Paoli-Calmettes, Marseille.

Pascal Jézéquel, biologiste médical, département de biopathologie, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Magali Leblanc-Onfroy, radiothérapeute, chef de service de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Claire Lemanski, radiothérapeute, département de radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier/Val d'Aurelle, Montpellier.

Gaëtan MacGrogan, anatomopathologiste, département de biopathologie, Institut Bergonié, Bordeaux.

Carole Massabeau, radiothérapeute, département de radiothérapie, Institut Claudius Regaud-Institut universitaire du cancer de Toulouse (ICR-IUCT)-Oncopole, Toulouse.

Augustin Mervoyer, radiothérapeute, service de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest, site René Gauducheau, Nantes.

Éliane Mery, pathologiste, département d'anatomopathologie, Institut Claudius Regaud-Institut universitaire du cancer de Toulouse (ICR-IUCT)-Oncopole, Toulouse.

Catherine Noguès, médecin oncogénétique clinique, chef de service oncogénétique, Institut Curie, Hôpital René Huguenin, Saint-Cloud.

Claude Nos, chirurgien, Institut du sein de Paris et Hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Laura Salabert, interne des hôpitaux, Institut Bergonié, Bordeaux.

Brigitte Sérador, radiologue, service de sénologie, Hôpital Beauregard, Marseille.

Thomas Sorin, interne des hôpitaux, Institut de cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, Nancy.

Sophie Taieb, radiologue, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille.

Olivier Trédan, PU-PH, oncologue médical, département d'oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon.

Isabelle Treilleux, PU-PH, anatomopathologiste, service d'anatomopathologie, Centre Léon Bérard, Lyon.

Christine Tunon de Lara, chirurgien, département de chirurgie, Institut Bergonié, Bordeaux.

Anne Vincent-Salomon, pathologiste, chef du service pathologie, Institut Curie, Paris.

Préface

Le cancer du sein, ou plutôt les cancers du sein représentent un problème de santé publique majeur dans les pays industrialisés. Depuis 25 ans, l'incidence de ces cancers a doublé, atteignant 50 000 nouveaux cas par an en France. On estime qu'une femme sur huit ou neuf développera un cancer du sein au cours de sa vie.

Les nombreux axes de recherches ont pour objectif de mieux comprendre la grande diversité clinique, histologique et évolutive de ces cancers afin de développer des traitements toujours plus efficaces et mieux adaptés au profil de chaque patiente et de sa tumeur, tout en générant le moins d'effets secondaires possibles. Les grandes avancées de ces dernières années ont permis des évolutions diagnostiques et thérapeutiques majeures.

Dans la première partie, ce livre aborde les outils indispensables pour le diagnostic et la caractérisation des tumeurs du sein menant à la proposition pluridisciplinaire d'un parcours de soin personnalisé. Un état des lieux précis permet de prendre la mesure de l'explosion des connaissances fondamentales et du développement de nouveaux outils moléculaires qui ont permis de déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux marqueurs (génomique et protéomique) à la fois pronostiques et prédictifs de la réponse aux différents traitements.

Dans la deuxième partie, sont détaillés les grands principes de la prise en charge thérapeutique des cancers du sein. Il est primordial d'insister sur la nécessité absolue d'une concertation pluridisciplinaire permettant d'assurer une prise en charge optimale de ces patientes, parfaitement illustrées par les différentes situations cliniques rapportées.

La dernière partie traite des espoirs thérapeutiques et des innovations attendues, tels que l'essor de la chirurgie ambulatoire ou le développement de la radiothérapie peropératoire. Ces grandes évolutions visent à poursuivre la désescalade thérapeutique, dont l'enjeu est d'allier une morbidité minimale et une efficacité optimale.

Il faut remercier Jean-Marc Classe, le promoteur de ce projet qui, avec l'aide de Céline Lefebvre-Laccueille et Mario Campone, a su réunir les plus grands spécialistes de cette question pour écrire un ouvrage simple, complet et didactique qui intéressera tous les praticiens concernés par la prise en charge des cancers du sein.

Professeur Philippe Descamps
Chef du Pôle Femme-Mère-Enfant
CHU Angers

Abréviations

ACR	American College of Radiology	HCA	Hyperplasie canalaire atypique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	HPA	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
AMM	Autorisation de mise sur le marché	HR	<i>Homologous recombination</i>
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	IA	Inhibiteur de l'aromatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology	IMC	Indice de masse corporelle
BCI	Breast Cancer Index	INCa	Institut national du cancer
BDI	Bilan de diagnostic immédiat	InVS	Institut de veille sanitaire
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System	IPAS	Irradiation partielle accélérée du sein
CA	Curage axillaire	IPS	Irradiation partielle du sein
CC	Cancer controlatéral	MCEC	Mastectomie avec conservation de l'étui cutané
CCI	Carcinome canalaire infiltrant	MD	Mutations délétères
CCIS	Carcinome canalaire <i>in situ</i>	MPC	Mastectomie prophylactique controlatérale
CGH	<i>Comparative genomic hybridization</i>	MT	Mastectomie totale
CIRC	Centre international de recherche contre le cancer	NHEJ	<i>Non homologous end joining</i>
CISH	<i>Chromogenic in situ hybridization</i>	OG	Oncogénétique
CLCC	Centre de lutte contre le cancer	OSNA	<i>One step nuclear acid analysis</i>
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant	PAM	Plaqué aréolomamelonnaire
CLIS	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>	PARP	Poly-ADP ribose polymérase
CMI	Chaîne mammaire interne	PCB	Polychlorobiphényles
CNA	Chimiothérapie néoadjuvante	PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
CO	Cancer de l'ovaire	QdV	Qualité de vie
CRI	Cancer radio-induit	RCB	Residual Cancer Burden
CS	Cancer du sein	RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
DD	Dose-dense	RE	Récepteurs d'estrogène
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane	RH	Recombinaison homologue
DFS	<i>Disease free survival</i>	RL	Récidive locale
DI	Dépistage individuel	RLR	Récidives locorégionales
DO	Dépistage organisé	RM	Reconstruction mammaire
DOCS	Dépistage organisé du cancer du sein	RMD	Reconstruction mammaire différée
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	RMI	Reconstruction mammaire immédiate
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>	SBR	Scarff-Bloom-Richardson
EMEA	European Medical Evaluation Agency	SG	Survie globale
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	SIOG	Société internationale d'oncologie gériatrique
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists	SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>	SSA	<i>Single-strand annealing</i>
FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i>	SSR	Survie sans récurrence
GAS	Ganglion axillaire sentinelle	TC	Traitement conservateur
GHM	Groupes homogènes de malades	TILs	<i>Tumor-infiltrating lymphocytes</i>
GWAS	Genome Wide Association Studies	THM	Traitements hormonaux de la ménopause
HAS	Haute Autorité de santé	TTN	Tumeur triple-négative

Épidémiologie des cancers du sein

E. Cordina-Duverger, P. Guénel

Morbidité et mortalité par cancer du sein

Avec près de 1,7 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année à travers le monde, le cancer du sein constitue le cancer féminin le plus fréquent et un problème majeur de santé publique. Il existe toutefois des variations importantes entre les régions du monde. En 2012, les taux d'incidence (nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population) étaient quatre fois plus élevés en Europe (96 cas pour 100 000 femmes par an) ou en Amérique du Nord qu'en Afrique centrale ou en Asie (27 cas pour 100 000 femmes par an). Dans ces dernières régions, le cancer du sein est en forte croissance, de sorte que l'écart avec les autres régions s'atténue rapidement [1]. En France, le taux d'incidence a augmenté de 56,3 à 88,0 cas pour 100 000 entre 1980 et 2012, année au cours de laquelle on évalue à près de 49 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués [2]. Seule une partie de l'augmentation récente des taux d'incidence semble être expliquée par la mise en place des programmes de dépistage systématique.

Le cancer du sein représente la cinquième cause de décès par cancer dans le monde (522 000 décès en 2012) [1]. Les variations de la mortalité par cancer du sein entre régions du monde sont moins importantes que pour l'incidence, du fait d'une meilleure survie après cancer du sein dans les pays développés (mortalité de 6 à 20 pour 100 000 femmes par an). En France, la mortalité par cancer du sein diminue progressivement depuis 1980 de 0,6 % par an en moyenne. On comptait près de 12 000 décès par cancer du sein en 2012.

Facteurs de risque

Les causes du cancer du sein sont multiples, à la fois d'origine génétique et environnementale. Mais, en dépit de très nombreuses études, elles ne sont pas entièrement connues. Les principaux facteurs de risque établis ou suspectés du cancer du sein sont résumés ici.

Âge

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, doublant environ tous les dix ans jusqu'à la ménopause, période au cours de laquelle la courbe d'incidence tend à s'aplatir, en rapport avec l'arrêt de la production d'hormones stéroïdiennes par l'ovaire.

Facteurs reproductifs

Âge aux premières règles et à la ménopause

Les femmes ayant un âge précoce aux premières règles ou une ménopause tardive ont un risque accru de développer un cancer du sein [3]. Pour chaque année supplémentaire de retard à l'apparition des règles, le risque de cancer du sein diminue de 9 % avant la ménopause et de 4 % après la ménopause. Pour chaque année supplémentaire de retard de la ménopause, le risque augmente de 3 %. Les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans ont un risque deux fois plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes ménopausées avant 45 ans [4].

Parité et âge à la première grossesse

Le rôle délétère de la nulliparité dans le cancer du sein est reconnu depuis longtemps (une épidémie de cancer du sein chez les nonnes a été décrite par le médecin Ramazzini à Padoue en 1743). Chez les femmes non nullipares, le risque de cancer du sein est d'autant plus faible que la parité est élevée [3]. Plus récemment, on a montré qu'il existe une augmentation transitoire du risque de cancer du sein après chaque grossesse, précédant la diminution du risque à plus long terme. L'effet global vie entière d'une parité élevée reste toutefois très favorable vis-à-vis du risque de cancer du sein. Enfin, il est reconnu que le risque de cancer du sein augmente avec l'âge à la première grossesse. Cette augmentation serait en rapport avec une différenciation plus tardive des cellules mammaires survenant après la première grossesse à terme, et donc à une durée accrue de la période de vulnérabilité aux cancérogènes.

Allaitement

L'allaitement constitue un facteur protecteur du cancer du sein, d'autant plus marqué que la durée d'allaitement est plus longue. La différenciation de l'épithélium mammaire à son stade final d'évolution et le rallongement de la période anovulatoire chez les femmes en période d'allaitement constituent des explications plausibles de cette association.

Autres facteurs reproductifs

Parmi les autres facteurs reproductifs étudiés (poids de naissance, prématurité, sexe de l'enfant, naissances multiples, etc.), seule l'existence d'une prééclampsie a été associée clairement au cancer du sein dont elle semble constituer un facteur protecteur.

Hormones exogènes

Contraception orale

La prise de contraceptifs oraux augmente faiblement le risque de cancer du sein. Ce risque décroît après l'arrêt de la contraception, et rejoint celui des femmes jamais traitées environ dix ans après l'arrêt. La durée totale d'utilisation, la dose et le

type de contraceptif oral ne semblent pas avoir d'effet. Seuls un petit nombre de cas de cancers du sein sont toutefois attribuables à la prise de contraceptifs oraux du fait de la faible augmentation du risque et des taux de cancer du sein peu élevés dans les tranches d'âge concernées par la contraception [5].

Traitements hormonaux de la ménopause

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) sont associés à un risque accru de cancer du sein. Le risque est plus élevé chez les utilisatrices récentes de THM et persiste quelques années après l'arrêt du traitement, et il augmente avec la durée totale d'utilisation. L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM combinant un estrogène et un progestatif, qui constituent la grande majorité des THM prescrits actuellement. À l'inverse, elle est plus faible voire controversée pour les THM à base d'estrogène seul, mais ces traitements sont rarement prescrits du fait de leur rôle dans le cancer de l'endomètre. Le risque de cancer du sein associé aux THM combinant un estrogène et de la progestérone naturelle n'était pas augmenté dans certaines études effectuées en France où ce type de traitement est prescrit, à l'inverse des traitements utilisant des progestatifs de synthèse [6, 7]. En revanche, le mode d'administration oral ou cutané ne semble pas avoir d'effets différentiels sur le risque de cancer du sein.

Activité physique et facteurs anthropométriques

Les femmes qui maintiennent une activité physique tout au long de la vie ont un risque de cancer du sein diminué par rapport aux femmes inactives [8]. Cette conclusion s'applique aussi bien en pré- qu'en postménopause. Sur la base des données épidémiologiques disponibles, il n'est pas possible de dire si la pratique d'une activité physique à certains âges de la vie (par exemple au cours de la période reproductive) suffit à diminuer le risque de cancer du sein.

En période préménopausique, le surpoids (mesuré en fonction de l'indice de masse corporelle) ainsi que le gain de poids tendent à

diminuer le risque de cancer du sein [9]. On a évoqué la faible densité mammaire et la fréquence accrue de cycles anovulatoires chez les femmes en surpoids comme facteurs explicatifs possibles de cette association négative.

En période postménopausique, l'excès d'adiposité et le gain de poids tendent au contraire à augmenter le risque de cancer du sein [9]. La production d'estrogènes par le tissu adipeux qui devient le principal site de production après la ménopause, et les mécanismes d'insulinorésistance liés à l'adiposité sont les principales causes évoquées pour expliquer cette association.

La taille est également associée positivement au cancer du sein. Cette association serait liée à des paramètres influençant la croissance durant l'enfance et l'adolescence.

Alimentation

Malgré le très grand nombre d'études qui se sont intéressées au rôle de l'alimentation dans le cancer du sein, la consommation d'alcool constitue le seul facteur alimentaire associé de façon bien établie au risque de cancer du sein, bien que l'augmentation du risque soit relativement modeste [10]. La consommation de graisses, sucres et fibres alimentaires, l'apport vitaminique ou la consommation de phytoestrogènes n'ont pas montré d'associations avec le cancer du sein suffisamment consistantes entre les études pour permettre de tirer des conclusions nettes. Des études utilisant des biomarqueurs nutritionnels pourraient permettre d'apporter à l'avenir de nouveaux éléments de connaissance dans ce domaine.

Expositions environnementales et professionnelles

Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale. Les femmes exposées au moment de la puberté semblent être les plus vulnérables. Les informations disponibles proviennent pour l'essentiel des études chez les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki [11] et du suivi à long terme des

personnes exposées aux radiations ionisantes pour raisons médicales. Les études chez les personnes exposées professionnellement sur le long terme à de plus faibles débits de dose n'ont pas permis de mettre en évidence de lien avec le cancer du sein.

Polluants environnementaux – Perturbateurs endocriniens

Les expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles (PCB), le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ou les dioxines, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HPA) ou au bisphénol A ont été suspectées d'entraîner un risque accru de cancer du sein. Cette hypothèse repose en grande partie sur le fait que ces composés sont reconnus comme perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire qu'ils peuvent mimer ou bloquer les effets des hormones endogènes. Les nombreuses études réalisées, fondées sur des dosages de PCB ou de DDT dans le sang ou dans les graisses, n'ont pas montré l'existence d'éléments convaincants en faveur d'une association. Des études, permettant d'évaluer les expositions à des périodes de susceptibilité accrue au cours de la vie (*in utero*, puberté, grossesse), pourraient permettre de mieux cerner le rôle de ces expositions dans le cancer du sein [12].

Autres expositions environnementales

Les études portant sur les expositions environnementales ou professionnelles aux champs électromagnétiques, au cadmium, à l'arsenic, ou à certains solvants n'ont pas permis à ce jour de mettre en évidence d'association claire avec le cancer du sein.

Travail de nuit et perturbations du rythme circadien

Le travail de nuit entraînant des perturbations du rythme circadien a été classé par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) comme cancérigène probable sur la base de preuves limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal [13]. L'augmentation du

risque de cancer du sein chez les infirmières ayant travaillé de nuit rapportée par les premières études épidémiologiques a été confirmée par de nouvelles études portant sur l'ensemble des travailleuses de nuit [14]. Cette association doit être confirmée et précisée par des études permettant de mesurer avec une meilleure précision les perturbations du rythme circadien chez les femmes ayant des horaires de travail décalés.

Facteurs génétiques

L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein chez la mère, la sœur ou la fille multiplie par un facteur 2 à 3 le risque de cancer du sein. Deux grandes catégories de facteurs génétiques permettent d'expliquer l'existence d'un risque familial.

Gènes à haut risque

Les femmes porteuses de mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, des gènes suppresseurs de tumeur, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. Ces mutations ne sont présentes que chez une personne sur mille environ, et ne sont retrouvées que dans 2 à 5 % de l'ensemble des cancers du sein [15]. Parmi les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, l'existence de mutations sur ces gènes à haut risque reste également très minoritaire.

Gènes à faible pénétrance

On appelle variants génétiques communs des variations de nucléotides de l'ADN dont la fréquence est supérieure à 1 % dans la population. Au cours des dernières années, les études d'association pangénomiques (Genome Wide Association Studies [GWAS]) [16] ont permis d'identifier près de 70 variants génétiques communs faiblement associés au risque de cancer du sein. De nombreux autres restent probablement à découvrir. Malgré le risque peu élevé associé à chacun d'eux, ils contribuent globalement de façon importante au risque héréditaire de cancer du sein.

Autres facteurs associés au cancer du sein

Certaines maladies bénignes du sein sont associées au cancer du sein dont elles constituent

en réalité un stade précurseur. La densité mammaire, telle qu'elle est mesurée par mammographie, est fortement associée au cancer du sein et est elle-même influencée par certains facteurs de risque décrits ci-dessus. Elle peut être vue comme un médiateur sur le chemin causal entre ces facteurs de risque et le cancer.

Conclusion

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle dont les causes sont en partie connues grâce au très grand nombre d'études qui lui ont été consacrées, mais dont l'incidence est en augmentation à travers le monde. Le [tableau 1.1](#) indique, pour les facteurs de risque avérés ou probables, les valeurs approximatives des risques relatifs¹ qui leur sont associés. Dans une optique de prévention, on constate que ces facteurs de risque concernent des expositions sur lesquelles il n'est pas toujours possible d'intervenir (l'âge aux premières règles, la parité, etc.). Il faut également souligner que le nombre de cas de cancer attribuables à l'exposition à un facteur de risque peut être faible malgré des risques relatifs élevés si cette exposition est rarement présente dans la population (exposition à des doses élevées de radiations ionisantes durant l'enfance par exemple). À l'inverse, malgré des valeurs de risques relatifs peu élevés, le nombre de cas attribuables à un facteur de risque peut être appréciable si l'exposition est très fréquente (traitements hormonaux de la ménopause par exemple). C'est donc principalement sur ces derniers que la prévention des cancers du sein doit s'appuyer. Les principaux messages de prévention pouvant conduire à une diminution de l'incidence des cancers du sein dans la population portent ainsi sur la pratique d'une activité physique régulière, l'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause sur de courtes durées, la consommation modérée d'alcool, ou le contrôle de la prise de poids après la ménopause.

¹ Risque relatif : la valeur par laquelle il faut multiplier le risque chez les non-exposés pour obtenir le risque chez les exposés au facteur de risque.

Tableau 1.1. Facteurs de risque avérés et probables du cancer du sein et ordre de grandeur des risques relatifs associés.

Facteur de risque reconnu ou suspecté	Risque relatif	Groupe à risque
Âge aux premières règles	1,2	Premières règles avant 12 ans (<i>versus</i> ≥ 15 ans)
Âge à la ménopause	2	Ménopause après 54 ans (<i>versus</i> < 45 ans)
Âge à la première grossesse	1,5	Premier enfant après 30 ans (<i>versus</i> < 22 ans)
Parité (nombre de grossesses à terme)	1,4	Nullipare (<i>versus</i> pare)
Antécédents familiaux	≥ 2	Cancer du sein chez une parente du premier degré
Alcool	1,1	Par verre d'alcool supplémentaire par jour
Poids en préménopause	0,9	Pour chaque augmentation de l'IMC de 5 kg/m ²
Poids en postménopause	1,1	Pour chaque augmentation de l'IMC de 5 kg/m ²
Activité physique	1,1	Manque d'activité physique (<i>versus</i> activité physique modérée)
Exposition aux radiations ionisantes	> 10	Exposition à des doses élevées avant 20 ans
Contraceptifs oraux	1,2	Utilisation récente
Traitement de la ménopause	1,4	Utilisation récente et prolongée d'estroprogestatifs
Travail de nuit	1,3	Travail de nuit avec perturbation du rythme circadien

IMC : indice de masse corporelle.

Références

- [1] Globocan, Ferlay J, Soerjomataram I. In: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France, 2013; 2012. <http://globocan.iarc.fr>. Available from.
- [2] InVS. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Réseau Francim SdbdHcdLH, Institut de veille sanitaire (InVS), Institut national du cancer (INCa); 2013.
- [3] Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72(2) : 107–15.
- [4] Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004; 23(38) : 6379–91.
- [5] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017) : 1713–27.
- [6] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(1) : 103–11.
- [7] Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy : a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013; 8(11) : e78016.
- [8] Henderson KD, Prescott J, Bernstein L. Breast Cancer Epidemiology, chapter 7, Physical activity and Anthropometric Factors : Springer; 2010.
- [9] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612) : 569–78.
- [10] Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women : a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279(7) : 535–40.
- [11] Land CE, Tokunaga M, Koyama K, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat Res* 2003; 160(6) : 707–17.
- [12] Rudel RA, Attfield KR, Schifano JN, et al. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 2007; 109(12 Suppl) : 2635–66.
- [13] Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007; 8(12) : 1065–6.
- [14] Menegaux F, Truong T, Anger A, et al. Night work and breast cancer : a population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer* 2013; 132(4) : 924–31.
- [15] Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a

population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006; 66(16) : 8297–308.

[16] Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 indi-

viduals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet* 2015; 47(4) : 373–80.

Prédisposition génétique au cancer du sein

C. Noguès

Introduction

Aujourd'hui, en France, l'analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est de pratique médicale courante chez les femmes dont l'histoire personnelle et familiale est évocatrice de prédisposition au cancer du sein (CS) ou de l'ovaire (CO). Le parcours de soins et de suivi des femmes traitées pour un CS et s'inscrivant dans ce type d'histoire comprend dorénavant la proposition d'une prise en charge en oncogénétique, dans le cadre d'un dispositif légal et organisationnel bien codifié [1]. L'identification d'une mutation pathogène chez l'une de ces femmes atteintes permet d'expliquer l'histoire familiale, de guider le suivi compte tenu du niveau de risque de cancer, voire de modifier dans certains cas la stratégie thérapeutique habituelle. Elle permet d'offrir à leurs apparentés un test ciblé, afin d'en déduire des recommandations personnalisées de prise en charge adaptée au risque de cancer du sein et de l'ovaire [2].

Une mutation délétère n'est cependant identifiée que chez environ 10 % des cas [3]. Pourtant, l'existence d'une prédisposition génétique au cancer reste vraisemblable dans la plupart des familles présentant de nombreux cas de cancers et/ou lorsqu'un cancer a été diagnostiqué à un très jeune âge. Une analyse *BRCA1/2* négative n'exclut donc pas la présence d'un risque élevé de cancer dans ces familles et les conseils de prise en charge en sont compliqués. Des recommandations récentes de la Haute Autorité de santé (HAS) [4] concourent à l'amélioration de cette évaluation du risque en attendant une amélioration des connaissances. La découverte d'autres gènes de

susceptibilité pourrait s'accélérer avec l'essor des technologies de séquençage à haut débit.

Bases biologiques

Gènes en cause

Les anomalies des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ont été identifiées il y a une vingtaine d'années comme étant responsables d'histoires familiales de cancers du sein et/ou de l'ovaire. La transmission de cette prédisposition se fait selon un modèle mendélien autosomique dominant, indiquant que les hommes sont tout autant concernés que les femmes. Le risque de transmission d'un individu porteur à sa descendance est de 50 %.

Ces gènes, suppresseurs de tumeur, participent au système de réparation homologue de l'ADN, impliqué dans la réparation des cassures double-brin (figure 2.1). L'altération constitutionnelle d'un des allèles de ces deux gènes facilite la cancérogenèse car lors de l'altération somatique du deuxième allèle, le système antitumoral de l'individu est fragilisé (théorie de Knudson).

Le gène *BRCA1* se situe sur le bras long du chromosome 17. Il intervient dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue (RH). Le gène *BRCA2*, localisé sur le bras long du chromosome 13, interagit avec *RAD51* notamment dans la voie de réparation par RH.

À ce jour 718 mutations délétères (MD) différentes du gène *BRCA1* (3 895 familles) et 724 pour *BRCA2* (2 575 familles) sont rapportées dans les bases françaises. Connaître la MD en cause dans une famille permet la réalisation d'un test ciblé sur l'anomalie spécifique pour les apparentés.

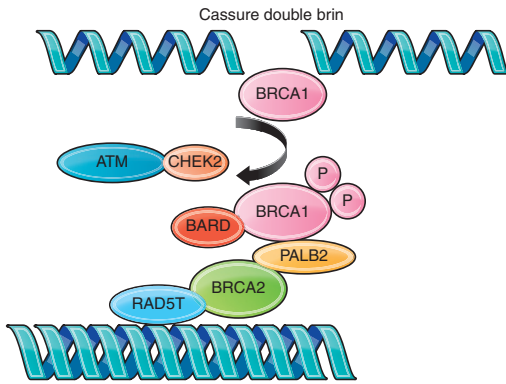


Figure 2.1. Voie de réparation de recombinaison homologue des cassures double-brin.

D'après King MC. *Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2*. Trends Genet. 2000; 16 : 69-74.

Support des projets de traitements ciblés

Les tumeurs des femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle (ou germinale) de BRCA contiennent une perte somatique du deuxième allèle BRCA. Il en résulte une perte de la fonction de BRCA1/2 avec déficience de la recombinaison homologue. Cette altération induit l'activation de systèmes de réparation moins fidèles, comme celui de réparation simple-brin par excision de base, impliquant l'action des protéines PARP-1 et PARP-2 (poly-ADP ribose polymérase). L'intérêt de l'approche – appelée létalité synthétique – par inhibition des PARP dans les tumeurs présentant une déficience de la recombinaison homologue et conduisant à une cytotoxicité sélective puis à l'apoptose, a été validé sur des modèles *in vitro* et *in vivo*. Plusieurs signatures génomiques sont en cours de développement (phénotype « HRness ») mais les mutations BRCA sont actuellement le seul biomarqueur de sensibilité aux inhibiteurs de PARP [5].

L'olaparib est le premier inhibiteur de PARP pour lequel ce concept a été validé cliniquement dans le cancer de l'ovaire en rechute. Pour le CS triple-négatif à haut risque de rechute, des évaluations sont en cours en monothérapie chez les patientes BRCA en situation métastatique et en situation adjuvante après chimiothérapie.

Données épidémiologiques concernant BRCA1/BRCA2

Les mutations constitutionnelles délétères de BRCA1 ou BRCA2 sont rares, elles sont responsables de seulement 2 à 4 % des cancers du sein (CS) et 5 à 15 % des cancers de l'ovaire (CO).

Risques tumoraux

Les femmes indemnes porteuses d'une mutation délétère sur l'un de ces gènes sont à très haut risque de développer l'un ou l'autre de ces cancers au cours de leur vie. Ces risques sont plus élevés, et les cancers surviennent plus précocement avec BRCA1 [6, 7].

Les risques cumulés de CS à 70 ans associés à une mutation sur ces gènes sont estimés à environ 60 % pour BRCA1 pour Chen [6], et à environ 50 % pour BRCA2. L'âge médian au diagnostic est de 40–42 ans pour BRCA1 et de 43–45 ans pour BRCA2 [7].

Les risques cumulés de CO à 70 ans sont estimés à environ 40 % pour BRCA1 et environ 15 % pour BRCA2.

Chez les femmes atteintes d'un premier CS, le risque de CS controlatéral est très élevé par rapport au cas de CS sporadique. Il serait quatre fois plus élevé [8]. Le risque cumulé à cinq, dix et 15 ans de développer un CS controlatéral est évalué à environ 10 %, 20 % et 29 % pour une patiente BRCA1 et environ 4,5 %, 13 % et 19 % pour une patiente BRCA2. L'âge médian au diagnostic est de 46–48 ans pour les BRCA1 et de 51–54 ans pour les BRCA2. Le risque de CS controlatéral est plus élevé lorsque le premier cancer est survenu à un âge précoce [9].

Par ailleurs, si le risque de récurrence homolatérale est similaire à celui des sporadiques pour les cinq premières années de suivi, il semble plus élevé ensuite [10].

Phénotype tumoral

Les cancers médullaires sont plus fréquents chez les BRCA1 (9,4 % *versus* 2,2 % chez les BRCA2), et les cancers lobulaires plus fréquents chez les BRCA2 (8,4 % *versus* 2,2 % chez les BRCA1). Néanmoins, les histologies canalaire restent les plus fréquentes chez les BRCA1 et les BRCA2 (respectivement de 80 % et 83 %).

Les tumeurs RE/RP négatives (76 % *versus* 29 %) et triple-négatives (68 % *versus* 16 %) sont plus fréquentes chez les BRCA1.

Pronostic

À caractéristiques histopronostiques égales, le pronostic des CS chez les femmes BRCA1/2 semble similaire à celui des cancers sporadiques en termes de survie globale. Des études prospectives en cours comparent le pronostic des tumeurs BRCA aux tumeurs sporadiques [11–13].

Après ajustement sur les facteurs pronostiques connus, les CO développés dans un contexte de mutation BRCA1 ou BRCA2 ont une survie globale significativement plus élevée que les cas sporadiques. Les taux de survie globale sont plus élevés chez les BRCA2 que les BRCA1.

Circuits de l'oncogénétique

Parcours (figure 2.2)

La consultation d'oncogénétique s'intègre aujourd'hui dans le parcours d'un patient présentant un cancer du sein ou de l'ovaire chez lequel l'histoire personnelle

et/ou familiale et, dans certains cas, les caractéristiques tumorales conduisent à s'interroger sur l'existence d'un facteur génétique de prédiposition. La consultation d'oncogénétique (OG) permet également de répondre aux interrogations sur le risque tumoral de personnes indemnes ayant une histoire familiale de cancer du sein et de les conseiller sur les modalités de leur prise en charge.

Il existe des consultations d'oncogénétique sur tout le territoire français, dont les coordonnées sont disponibles sur le site de l'Institut national du cancer (INCa : 126 sites en 2013). La prescription et la réalisation d'analyse constitutionnelle des gènes BRCA1 et BRCA2 à la recherche d'une mutation se fait, en France, dans le cadre d'un circuit dédié (consultation d'oncogénétique, laboratoire OG, équipes pluridisciplinaires de prise en charge), garantissant l'information sur les enjeux et limites des analyses génétiques, l'autonomie de la réflexion et l'accompagnement. Des circuits rapides ont été mis en place quand les conditions de prise en charge le nécessitent (tests thérapeutiques pour traitements par inhibiteurs de PARP,

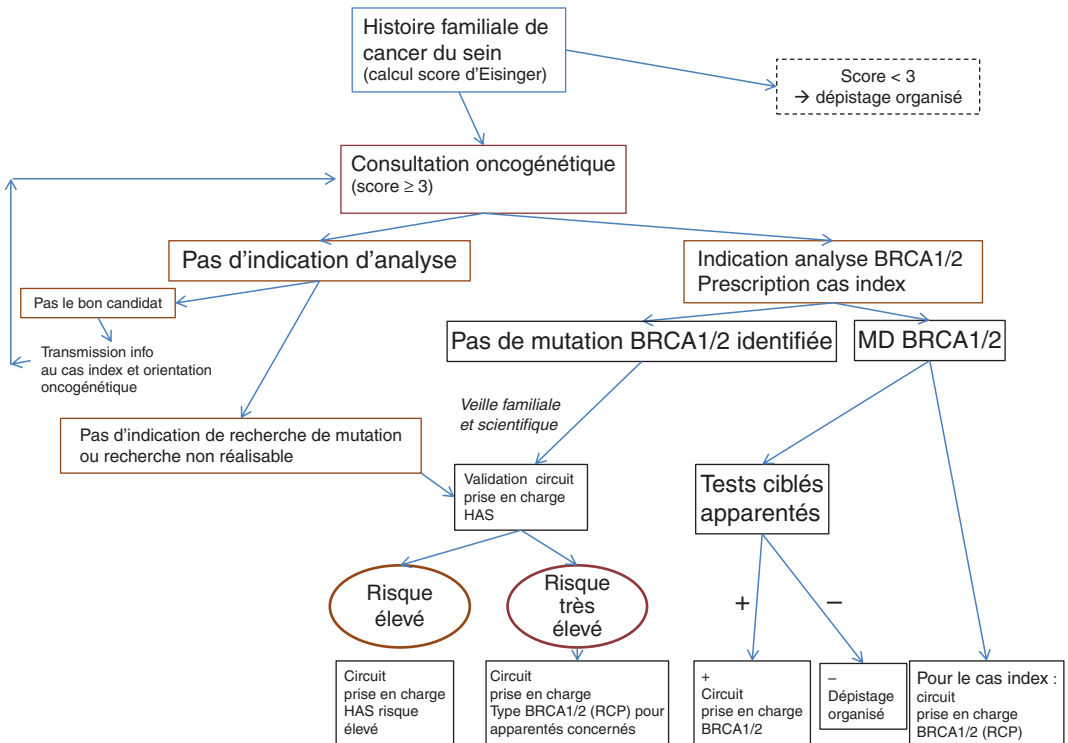


Figure 2.2. Parcours des personnes avec histoire familiale de cancer du sein.

nature du geste chirurgical après chimiothérapie néoadjuvante). Enfin, des réseaux régionaux pluridisciplinaires de prise en charge des personnes prédisposées complètent le dispositif [1, 3].

Il est souhaitable d'adresser en consultation d'oncogénétique pour une première analyse BRCA1/2 familiale le meilleur cas index, c'est-à-dire la personne ayant le phénotype le plus évocateur d'une prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire. Sauf rares exceptions, la première analyse familiale doit être faite dans la mesure du possible chez une patiente ayant développé une tumeur. La recherche d'anomalie délétère sur ces deux gènes consiste jusqu'à présent en un séquençage à la recherche de mutations ponctuelles, ainsi qu'une analyse en multiplex à la recherche de réarrangements de grande taille. La découverte d'une mutation délétère doit systématiquement être vérifiée sur un second prélèvement. La mise en évidence d'une mutation délétère dans une famille permet la réalisation de tests ciblés sur cette anomalie spécifique pour les apparentés.

L'un des rôles de l'oncogénéticien est de s'assurer de la transmission de l'information dans la famille. La loi française rend obligatoire depuis juin 2013 pour les personnes ayant une analyse génétique à but médical de transmettre les résultats à leur parentèle. En cas de difficulté et/ou de refus, cette information doit s'effectuer par l'intermédiaire du médecin [14].

Indications de consultation

Deux types de critères peuvent évoquer la possibilité d'une prédisposition héréditaire : les critères individuels et les critères familiaux. Les critères individuels sont caractérisés par la précocité d'un diagnostic, la multiplicité des atteintes primitives tumorales ou le type de tumeur. Les critères familiaux sont caractérisés par la multiplicité, au sein d'une même branche parentale, de CS ou de CO. Les critères d'âge au diagnostic chez les apparentés sont introduits pour augmenter la sensibilité des indications d'étude génétique.

Les critères d'indication de consultation d'OG les plus consensuels comprennent :

- des critères avant tout familiaux, reposant sur l'existence d'au moins deux ou trois cas de CS dans une même branche (voir encadré 2.1 pour

ENCADRÉ 2.1

Critères individuels d'indication de consultation d'oncogénétique

- ▶ Cancer du sein avant 36 ans.
- ▶ Cancer du sein médullaire.
- ▶ Cancer du sein triple-négatif avant 51 ans.
- ▶ Cancer du sein chez l'homme, quel que soit l'âge.
- ▶ Cancer de l'ovaire et cancer du sein chez une même patiente, quels que soient les âges de survenue.
- ▶ Cancer de l'ovaire avant 71 ans (hors mucineux, *borderline*, tumeurs germinales).

les principaux critères familiaux d'analyse BRCA1/2);

- en l'absence d'histoire familiale évocatrice, les critères individuels suivants : cancer du sein avant 36 ans, médullaire, triple-négatif avant 51 ans, chez l'homme quel que soit l'âge, cancer de l'ovaire (hors mucineux, *borderline*, tumeurs germinales).

Le score d'Eisinger, score familial développé sur des critères volontairement simples pour être facilement utilisable en pratique, permet d'aider à l'orientation en consultation d'oncogénétique [15].

Score d'Eisinger (tableau 2.1)

Au cours de la consultation d'OG, la probabilité *a priori* de la prédisposition suspectée en tenant compte de l'informativité générale de la famille (taille, nombre et âge au diagnostic des femmes atteintes, nombre et âge des femmes indemnes) est précisée, et l'indication d'une analyse génétique est confirmée.

Prise en charge individuelle dans les familles où une mutation BRCA1/2 est identifiée

Femmes porteuses d'une mutation délétère BRCA1/2 (analyse cas index positive ou test ciblé positif)

Ces patientes à très haut risque doivent bénéficier de modalités de dépistage et de prévention selon

Tableau 2.1. Score d'Eisinger permettant d'orienter vers une consultation d'oncogénétique [15].

Antécédent familial	Cotation
Mutation BRCA1/2 dans la famille	5
Cancer du sein : femme avant 30 ans	4
Cancer du sein : femme 30–40 ans	3
Cancer du sein : femme 40–50 ans	2
Cancer du sein : femme 50–70 ans	1
Cancer du sein : homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Score d'Eisinger : les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle).

Interprétation : score = 5 ou plus : excellente indication ; score = 3 ou 4 : indication possible ; score = 1 ou 2 : utilité médicale faible.

les recommandations de l'Institut national du cancer (en cours de réévaluation) [2].

Les propositions (en particulier de chirurgie prophylactique) sont énoncées dans le cadre d'une démarche pluridisciplinaire concertée et partagée.

Prise en charge du risque mammaire

- Dépistage : palpation mammaire tous les six mois à partir de l'âge de 20 ans, avec bilan d'imagerie annuel par **IRM mammaire**, **mammographie** (deux incidences par sein), **échographie mammaire** à partir de l'âge de 30 ans. Les trois examens doivent être réalisés dans une même structure pouvant prendre en charge les prélèvements à effectuer, débiter par l'IRM mammaire, plus sensible, et être réalisés dans un intervalle de temps limité.
- Prévention primaire : seule la prévention du risque mammaire par **mastectomie prophylactique** est proposée en France. C'est une option choisie par moins de 10 % des femmes françaises porteuses d'une mutation BRCA1/2 (données de 2012, Cohorte nationale BRCA (GENEPSO) non publiées), mais qui diminue le risque de cancer du sein de plus de 90 %. Cette option est envisageable à partir de l'âge de 30 ans. Une reconstruction mammaire doit être systématiquement proposée.

Aux États-Unis et au Royaume-Uni notamment, il est possible de prescrire une hormonoprévention par tamoxifène, raloxifène ou exé-

mestane [16, 17]. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ni de recommandations d'experts en ce sens en France jusqu'à présent, mais l'intérêt de cette approche est en cours de discussion.

Prise en charge du risque ovarien

- Dépistage : examen gynécologique annuel, associé à une échographie endovaginale par voie endovaginale annuelle après 35 ans.
- Prévention primaire : une annexectomie prophylactique bilatérale (ablation des trompes et des ovaires) est recommandée à partir de 40 ans pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Ces recommandations sont évidemment variables en fonction de l'histoire familiale et personnelle des patientes. De nombreuses équipes diffèrent à 45-50 ans cette recommandation pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2.

La réduction de fréquence du cancer du sein (de l'ordre de 50 %) et celle de sa mortalité qui sont rapportées en cas d'annexectomie augmentent encore l'impact de cette intervention [18].

Pour les femmes déjà atteintes d'un cancer

Après le traitement, un renforcement de la surveillance mammaire avec ajout d'une IRM mammaire à la surveillance habituelle des femmes traitées pour un cancer du sein est requis. Une chirurgie prophylactique mammaire controlatérale est également discutée. L'annexectomie bilatérale reste recommandée selon les modalités d'âge définies ci-dessus.

Après cancer de l'ovaire, le dépistage mammaire approprié sera mis en place, la prévention mammaire pourra être discutée dans certains cas.

Femmes non porteuses de la mutation délétère BRCA1/2 responsable de leur histoire familiale (test ciblé négatif)

Le cas de ces femmes ne nécessite pas de surveillance accrue et reste dans le cadre du dépistage organisé [4].

Prise en charge individuelle dans les familles où l'histoire de cancer reste inexpiquée

En l'absence de mutation identifiée des gènes *BRCA1/BRCA2*, les études les plus récentes confortent l'augmentation du risque de cancer du sein dans les familles à cas multiples de l'ordre de deux à quatre fois plus élevé qu'en population générale et fonction du nombre d'apparentées atteintes [19–21]. Ces études orientent plutôt vers une absence d'augmentation de risque de cancer ovarien dans les histoires familiales de cancer du sein [22].

L'évaluation du risque de cancer dans ces familles et, consécutivement, l'adaptation du niveau de surveillance pour les apparentées est complexe et non consensuelle à l'heure actuelle. L'absence d'identification de mutation sur les gènes *BRCA1/BRCA2* (et éventuellement sur des gènes de prédisposition plus rares) est considérée comme un résultat non informatif dans les familles évocatrices.

Des recommandations récentes de la Haute Autorité de santé (HAS) [4] permettent d'avancer dans la prise en charge de ces familles en structurant, au moins en partie, la démarche d'évaluation de risque, afin de conduire à l'homogénéisation du niveau de surveillance mammaire dans ces familles.

En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger supérieur ou égal à 3 et recherche initiale *BRCA1/BRCA2* non informative (ou non réalisée), et à l'issue d'un processus effectué en consultation d'oncogénétique éventuellement complété par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée, deux intensités de dépistage sont définies : risque élevé ou très élevé de cancer du sein.

Les modalités de surveillance mammaire tiennent compte de ce niveau de risque :

- risque très élevé : cas des femmes *BRCA1/BRCA2*;
- risque élevé : modalités définies par l'HAS avec dépistage débuté cinq ans avant l'âge du cas de cancer du sein le plus jeune dans la famille et **au plus tôt à 40 ans, par mammographie et/ou échographie annuelle jusqu'à 50 ans puis tous les deux ans** dans le cadre du dépistage organisé.

Les femmes concernées sont :

- les femmes ayant eu un cancer du sein (ou de l'ovaire);
- les sœurs, les filles et les nièces (par un frère) des femmes qui ont eu un cancer du sein (ou de l'ovaire), *c'est-à-dire les apparentées au premier degré (ou au second degré par un homme)*.

Dans un tel contexte, à ce jour, l'ensemble des données de la littérature ne conduit pas à recommander de dépistage ovarien particulier ou de chirurgie préventive. Quoi qu'il en soit, les alternatives de **chirurgies prophylactiques** ne doivent pas être réalisées en deçà d'un seuil de risque cumulé de 20 % pour le cancer du sein, 2 à 3 % pour le cancer de l'ovaire. Là encore, les décisions (en particulier de chirurgie prophylactique) sont prises dans le cadre d'une démarche pluridisciplinaire concertée et partagée.

Conclusion

En France, depuis plus de dix ans, le nombre de consultations d'oncogénétique et, parallèlement, celui des prescriptions de tests génétiques ne cessent de croître de plus de 10 % par an, témoignant par là même d'un adressage toujours amélioré de ces familles et d'un élargissement des critères d'accès. Ainsi, en 2013, environ 10 000 femmes ayant eu un CS ou un CO ont consulté un oncogénéticien dans l'un des 126 centres du Réseau national du groupe génétique et cancer soutenu par l'INCa, et ont réalisé des prélèvements dans les laboratoires de diagnostic du même réseau. Près de 4 000 apparentées à des familles *BRCA1/2+* ont été testées de façon ciblée [3].

Au cours des dix dernières années, 17 443 personnes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* ont été identifiées dans le cadre du dispositif d'oncogénétique [3] : 42 % d'entre elles sont des femmes ayant eu un CS/CO, et 58 % sont des personnes apparentées. Les femmes porteuses vont devoir bénéficier de prises en charge spécifiques en fonction de leur âge et tout au long de leur vie (renforcement de la surveillance mammaire, chirurgies préventives mammaires et annexielles). Par ailleurs, aucune mutation n'a été identifiée chez près de 50 000 femmes cas index sur la même période; la difficulté étant d'évaluer le risque familial résiduel et d'ajuster le bon niveau de dépistage pour la famille.

Pour l'ensemble des personnes concernées et leur famille, si des progrès constants et significatifs ont été réalisés dans la prise en compte de leur risque et les modalités de prise en charge qui en découlent, le défi à venir consiste d'une part à garantir l'adhésion à ce suivi au long cours et à les aider à diffuser l'information au plus juste dans leur famille et, d'autre part, à expliquer un plus grand nombre de ces histoires familiales par la découverte de nouvelles altérations génétiques dont l'utilité clinique devra être démontrée.

Références

- [1] Institut national du cancer. «Le dispositif national d'oncogénétique». 2015. www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique/le-dispositif-national-doncogenetique.
- [2] Institut national du cancer. «Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2». 2009. www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1050-principales-recommandations-de-prise-en-charge-des-femmes-porteuses-dune-mutation-de-brca1-ou-brca2.
- [3] Institut national du cancer. «Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2013- Consultations et laboratoires». 2014. www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/811-synthese-de-lactivite-doncogenetique-2013-consultations-et-laboratoires.
- [4] Haute Autorité de santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 2. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2014.
- [5] Ung M, Dubot C, Rodriguez M, et al. Inhibition de PARP par l'olaparib : situation actuelle et perspectives d'avenir. *La Lettre du Cancérologue* 2015; 168-73.
- [6] Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25(11) : 1329-33.
- [7] Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(11) : 812-22.
- [8] Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2010; 28(14) : 2404-10.
- [9] Rhiem K, Engel C, Graeser M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families : a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012; 14(6) : R156.
- [10] Valachi A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers : a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(3) : 443-55.
- [11] Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer : a summary of evidence. *Breast Cancer Res* 2010; 119(1) : 13-24.
- [12] Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30(1) : 19-26.
- [13] Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(26) : 3191-6.
- [14] Legifrance : Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information à la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale : www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027592003&categorieLien=id
- [15] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull Cancer* 2004; 91(4) : 219-37.
- [16] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline. juin 2013. update.
- [17] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2012. update, <http://www.nccn.org>.
- [18] Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014; 32(15) : 1547-53.
- [19] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 58 : 1389-99.
- [20] Metcalfe KA, Finch A, Poll A, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2009; 100 : 421-5.
- [21] Møller P, Stormorken A, Holmen MM, et al. The clinical utility of genetic testing in breast cancer kindreds : a prospective study in families without a demonstrable BRCA mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144 : 607-14.
- [22] Ingham SL, Warwick J, Buchan I, et al. Ovarian cancer among 8,005 women from a breast cancer family history clinic : no increased risk of invasive ovarian cancer in families testing negative for BRCA1 and BRCA2. *J Med Genet* 2013; 50 : 368-72.

Programme français de dépistage des cancers du sein généralisé en 2004 : le point en 2015

B. Séradour

Introduction

Le programme français de dépistage des cancers du sein a été initié en 1989 par le Fonds national de prévention de la Caisse nationale de l'assurance maladie. Il a été généralisé en 2004, 15 ans plus tard.

À partir de 1994, un protocole de dépistage national a été adopté, et le contrôle de qualité des appareils de mammographie s'est progressivement étendu. Actuellement, depuis 2008, le taux de participation au programme s'est stabilisé autour de 52 %, mais des progrès considérables ont été accomplis, et toutes les femmes bénéficient des avancées acquises grâce au dépistage organisé. À partir de 2008, la mammographie numérique a progressivement remplacé l'analogique.

Ce chapitre permet d'explicitier ce qui a évolué en 25 ans dans les différents domaines en relation avec le dépistage des cancers du sein : l'information des femmes, la qualité des mammographies et la formation des radiologues, l'évaluation des pratiques par des indicateurs, et au final l'amélioration du pronostic des cancers du sein dépistés.

Information des femmes à partir de 50 ans

Actuellement, près de 9 millions de femmes de 50 à 74 ans, quel que soit leur régime d'assurance maladie, ont connaissance du programme de dépistage et sont invitées à y participer tous les

deux ans. Elles reçoivent donc une information détaillée et équitable sur le dépistage des cancers du sein. Ceci s'ajoute au rôle joué par les campagnes de communication nationales ou régionales, et à celui du médecin traitant. Le taux de participation est passé progressivement de 40 % en 2004 à 52 % environ depuis 2008. L'évolution de la participation par tranches d'âge d'après l'Institut de veille sanitaire (InVS) est rapportée dans la [figure 3.1](#). Si l'on tient compte des femmes de la population cible réalisant un dépistage individuel (DI), la couverture par les deux systèmes en France est de l'ordre de 60 à 65 % [1].

Qualité des mammographies

Des recommandations européennes portant sur le contrôle de qualité technique dans le dépistage ont été publiées dès 1991, puis en 1996. Le contrôle qualité a été initié dans le Bas-Rhin, et dans les Bouches-du-Rhône avec le soutien de l'« Europe contre le cancer ». En 1998, la Direction générale de la santé (DGS) a publié une circulaire sur les modalités du contrôle interne et externe et, à partir d'octobre 2003, le contrôle qualité est devenu obligatoire par la loi pour tous les appareils dans le programme ou hors programme [2]. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) puis l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont été en charge de ce contrôle par des

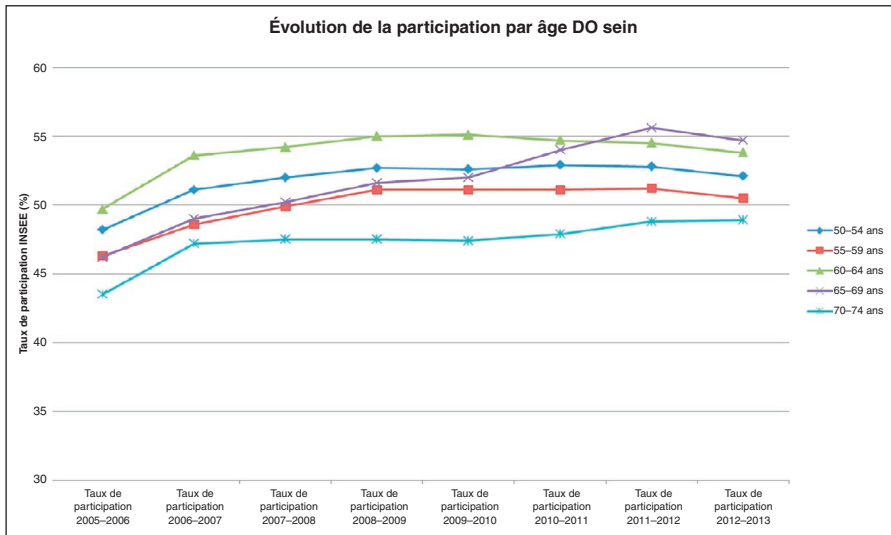


Figure 3.1. Évolution de la participation par âge au programme de dépistage organisé du cancer du sein.

sociétés agréées. Auparavant, le contrôle qualité correspondait à la seule maintenance proposée par les constructeurs.

Depuis 2008, la mammographie numérique est autorisée dans le programme [3]. Les modalités du contrôle qualité ont été validées depuis janvier 2006. Seulement 20 % des dépistages étaient réalisés sur systèmes numériques en 2008 en France, il y en avait 92 % en 2014. Les systèmes de mammographie numérique comprennent des systèmes plein champ et par plaques. Les lectures dans le cadre du programme sont réalisées sur films analogiques ou sur films imprimés (reprographe laser spécifique). Une réflexion est en cours sur les possibilités de passage au « tout numérique », en conservant des procédures de deuxième lecture centralisée. Les améliorations très importantes obtenues depuis une dizaine d'années sur les mammographes, les négatoscopes, les machines à développer ont bénéficié à toute la population en dépistage ou en diagnostic, car les mêmes centres de radiologie effectuent tous ces examens. Au total, près de 2 500 000 mammographies sont réalisées en France chaque année dans le dépistage organisé (DO). Les mêmes principes de qualité sont appliqués dans le secteur libéral et dans le secteur public, et l'exemple de la mammographie sert de guide pour l'ensemble de la radiologie.

Enfin, la base de données du DO permet de repérer si un type de système de mammographie est

défaillant en termes de dose de rayons X ou de qualité d'image, ce qui impacte la détection des cancers [4]. L'ensemble des femmes bénéficie de ces alarmes qui ne peuvent pas venir du DI non évalué.

Formation des acteurs

À partir de 1993, les radiologues et les manipulateurs ont suivi des formations au dépistage, et dès 2001 au contrôle de qualité. En 2002, la formation spécifique à la deuxième lecture a été mise en place. L'association de Formation des médecins spécialistes et de leurs collaborateurs (Forcomed) a formé plus de 5 000 radiologues à la première lecture et 5 000 manipulateurs. Depuis 2008, les formations à la mammographie numérique ont démarré. Ces enseignements visent à améliorer la qualité de la réalisation des mammographies et l'interprétation. Le dépistage est une activité visuelle très particulière, et l'entraînement sur des séries de clichés est nécessaire si le lecteur veut obtenir un bon rapport sensibilité/spécificité. Les 500 mammographies annuelles réglementaires lues par radiologue sont une base minimale mais non suffisante.

Les retours d'information donnés aux radiologues dans les programmes sur leurs performances complètent cette formation.

Enfin, les deuxièmes lecteurs relisant généralement une base de 1 500 dépistages par an doivent

signaler les clichés de mauvaise qualité pour qu'ils soient refaits, et corriger les faux négatifs au mieux. Actuellement, la deuxième lecture détecte toujours entre 8 et 10 % des cancers, et ceci représente un réel bénéfice lié au dépistage organisé. Le programme français est le seul à relire aussi les bilans de diagnostic jugés bénins en première lecture, ce qui permet de détecter 1 à 2 % de cancers supplémentaires.

Évaluation des performances

L'évaluation des résultats du dépistage organisé constitue une différence essentielle avec l'activité du DI dont la qualité ne peut être mesurée. Elle permet d'améliorer les pratiques dans un système de santé décentralisé. L'InVS a publié des résultats nationaux annuels à partir de 1998 [5]. Les plus récents publiés sur leur site correspondent à 2010–2011². Entre 1989 et 2001, le test de dépistage a été modifié, et l'organisation du programme a changé. Au début, le programme de dépistage français a utilisé une mammographie simplifiée, soit une incidence oblique externe par sein. En 2001, le nouveau cahier des charges [6] a institué une mammographie avec deux incidences : de face et oblique, et un cliché complémentaire si nécessaire. L'examen clinique a fait partie du dépistage. La deuxième lecture s'est adressée seulement aux examens non suspects du premier lecteur. La classification américaine BI-RADS (*breast imaging-reporting and data system*) de l'American College of Radiology (ACR) a été recommandée [7]. Une fiche nationale d'interprétation a été adaptée. Le premier lecteur a pu réaliser immédiatement un bilan de diagnostic s'il détectait une image anormale.

Le taux de dépistages positifs correspond actuellement au nombre total de bilans de diagnostic demandés immédiatement ou après deuxième lecture et ne correspond plus au « taux de rappel » des programmes étrangers [8].

Les indicateurs de qualité du programme français ont suivi les indicateurs européens [9].

Actuellement, le taux de dépistages positifs est d'environ 8 % à 9 % avant bilan immédiat, il passe à 3–4 % après le diagnostic. Le nombre de femmes positives en deuxième lecture est d'environ 1,5 %, et le taux de cancers détectés varie de 6 à 7 ‰. Moins de 1 % des femmes dépistées subissent une chirurgie, et dans près de 80 % des cas la biopsie correspond à un cancer (contre 50 % dans les années 1980).

Ce progrès important est lié à l'utilisation des prélèvements percutanés préopératoires. Les bilans de diagnostic correspondent dans 90 % des cas à une échographie.

Ce sont les structures de gestion départementales (ou régionales) qui assurent l'organisation, mais aussi l'évaluation et le suivi du DO. Leurs bases de données servent aussi à des enquêtes.

À titre d'exemple, le délai entre deux mammographies de DO a été mesuré dans 70 départements, et il est plus court et plus régulier qu'en cas de DI [10].

Impact du programme : les cancers dépistés

Les indicateurs concernant les cancers sont relevés plus tardivement que les indicateurs concernant les lectures et mesurent l'efficacité du programme à moyen terme. Les départements possédant un registre des cancers ou un recueil histologique des biopsies mammaires peuvent mesurer l'évolution des stades des cancers ou des facteurs de pronostic dans le programme et hors programme.

Parmi les cancers détectés, on observe 13 à 14 % de cancers *in situ*, et parmi les cancers invasifs 35 à 37 % sont de taille inférieure ou égale à 10 mm. On note que 72 à 75 % des cancers invasifs ne présentent pas d'invasissement ganglionnaire. Les cancers des femmes fidélisées dans le DO sont de meilleur pronostic [10].

Une analyse réalisée par cinq registres des cancers a montré une sensibilité du programme à deux ans de 83 % [11].

Dans l'ensemble, les résultats du programme français sont satisfaisants mais restent hétérogènes d'un département à l'autre. L'impact du passage au numérique a produit globalement une légère augmentation des cancers *in situ*, mais le nombre élevé

² <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein/Indicateurs-d-evaluation/Indicateurs-par-departement-sur-la-période-2010-2011>

de technologies différentes utilisées en France rend difficile l'évaluation par type de système.

Conclusion

Ce résultat a été obtenu dans un système de santé libéral, décentralisé, qui n'était pas réellement conçu pour appliquer des campagnes de santé publique. L'Europe a joué un rôle moteur déterminant, et les radiologues ont su accompagner ce nouveau mode d'exercice. La participation au programme devrait encore augmenter pour atteindre au moins 60 % dans l'ensemble des régions. Le taux de couverture totale de la population cible est voisin de 65 %.

Même si des imperfections persistent, le dépistage du cancer du sein est un succès, car il a permis de détecter des cancers de meilleur pronostic et d'homogénéiser la qualité des pratiques dont profite toute la population dans un esprit d'équité envers les femmes.

Les nouveaux défis du programme sont aussi d'ordre technologique avec les possibilités de dématérialisation des mammographies numériques et une réflexion sur l'intégration de la tomosynthèse.

Le pilotage national et l'expertise devront être renforcés dans l'avenir si l'on veut maintenir la qualité du dispositif de dépistage organisé vu sa grande complexité.

Références

- [1] Hirtzlin I, Barré S, Rudnichi A. Dépistage individuel du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France en 2009. BEH 2012; 35-37 : 410-2.
- [2] Annexe au JO n° 83 du 8 avril 2003, p. 6228, parution au BO du 21-27 avril 2003 : Décision du 27 mars 2003 fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de mammographie analogique.
- [3] Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Arrêté du 24 janvier 2008 portant introduction de la mammographie numérique dans le programme de dépistage organisé des cancers du sein. JO du 5 février 2008.
- [4] Séradour B, Heid P, Estève J. Comparison of direct digital mammography, computed radiography, and film-screen in the French national breast cancer screening program. AJR Am J Roentgenol 2014; 202(1) : 229-36. AJR Am J Roentgenol 2014; 202(2) : 459. Erratum in.
- [5] Rogel A, Lastier D, Salines E. Évaluation du programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France : période 2004-2009. BEH 2012; 35-37 : 399-404.
- [6] Cahier des charges relatif à l'organisation du dépistage des cancers, aux structures de gestion, aux radiologues, annexes à la convention-type entre les organismes d'assurance maladie et les professionnels de santé. Bulletin officiel 2001-43 du 22 au 28 octobre 2001.
- [7] American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). In : 4th Ed Reston, Va : American College of Radiology; 2004.
- [8] Séradour B, Ancelle-Park R. Dépistage organisé des cancers : peut-on comparer les résultats du programme français aux résultats internationaux? J Radiol 2006; 87(9) : 1009-14.
- [9] European community. Health and consumer protection directorate general. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf; 2006.
- [10] Gautier C-P, Rymzhanova R, Tournoux-Facon C. Facteurs de risque et cancers de plus de 20 mm détectés dans le programme français. 36^e Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire, novembre 2014, Forum du Dépistage organisé.
- [11] Exbrayat C, Poncet F, Guldenfels C, et al. Sensibilité et spécificité du programme de dépistage organisé du cancer du sein à partir des données de cinq départements français, 2002-2006. BEH 2012; 35-37 : 404-6.

Dépistage organisé du cancer du sein : éléments de réponse aux controverses récurrentes

L. Ceugnart, M. Deghaye, S. Taieb

Introduction

La diminution de la mortalité spécifique par cancer du sein, démontrée dans les grandes méta-analyses des années 1980, a été à l'origine de la mise en place de programmes de dépistage du cancer du sein dans de nombreux pays dont la France, véritables programmes de santé publique. Des publications récentes ont remis en cause l'intérêt du dépistage en insistant sur les effets négatifs, en particulier le surdiagnostic et l'absence d'impact significatif sur la mortalité. À partir d'une analyse de la littérature et notamment des travaux de synthèse indépendants publiés en 2012, ce chapitre apporte des éléments de réponse aux médecins face aux interrogations légitimes des femmes. Ces études confirment que le dépistage dans la classe d'âge permet une diminution de la mortalité spécifique d'au moins 20 % au prix d'un surdiagnostic estimé entre 1 et 15 %.

Système de dépistage organisé

La mise en place de système de dépistage organisé du cancer du sein (DOCS) a été initiée dans de nombreux pays suite aux études randomisées des années 1970–1980 qui avaient montré une diminution significative de la mortalité spécifique du cancer grâce à la réalisation régulière de mammographies à partir de 40 ou 50 ans. Les campagnes de communication faites sur ce sujet ont mis l'accent sur les bénéfices espérés lors d'une participation régulière au DOCS, en minimisant les potentiels effets indésirables de cette intervention

de santé publique au niveau individuel. Cependant, ces dernières années, la presse grand public s'est fait le relais des polémiques parues dans la presse médicale sur les inconvénients, voire même sur l'inefficacité du dépistage mammographique. Connaître les arguments des détracteurs du DOCS pour pouvoir répondre clairement aux femmes qui s'interrogent mais aussi aux confrères est primordial pour défendre un système qui, malgré ses imperfections, présente des bénéfices incontestables.

Les résultats des essais prospectifs randomisés, et notamment la méta-analyse publiée en 1995 par Kerlikowske et al. [1], avaient montré une diminution du risque relatif de mortalité spécifique par cancer du sein d'environ 30 %. Les polémiques sur le DOCS s'organisent autour de trois grandes problématiques que sont, outre l'impact sur la mortalité spécifique, le surdiagnostic, l'absence de diminution des stades avancés de cancer du sein, et les faux positifs.

Dépistage organisé et mortalité

Les méta-analyses de la collaboration Cochrane publiées la première fois en 2001 et actualisées à plusieurs reprises depuis [2, 3] font état d'une diminution du risque relatif de mortalité de l'ordre de 10 %, soit une vie sauvée pour 2 000 femmes au prix de 200 faux positifs et de dix cas de surdiagnostic. Ces estimations sont donc très différentes des résultats cités

précédemment [1]. Jorgensen et al., dans un travail récent à partir d'une analyse des incidences et mortalité d'une base de données danoise, concluaient même que la baisse de la mortalité était supérieure dans le groupe des femmes « non dépistées » versus « dépistées » respectivement de 2 et 1 % [4]. Plus récemment, la publication de l'actualisation à 25 ans de l'essai randomisé canadien [5] montrait également une absence d'impact du DO sur la mortalité.

Il est acquis depuis longtemps qu'il est illusoire de rechercher une baisse de la mortalité globale puisque les décès par cancer du sein ne représentent que 15 % de la mortalité féminine selon des données nationales publiées par l'INCa [6].

Concernant la mortalité spécifique, les données citées par la collaboration Cochrane doivent être examinées avec précaution puisque celles-ci n'ont pas dérivé directement des résultats des essais randomisés mais de l'« estimation raisonnable » que les auteurs en ont faite, comme l'a signalé l'excellente mise au point réalisée par Duffy dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* de septembre 2012 [7]. Par ailleurs, le nombre de décès évités est toujours rapporté dans les travaux retenus au nombre de femmes invitées dans le programme et non au nombre de femmes réellement dépistées [8]. Au vu des taux de participation qui fluctuent entre 50 et 80 %, les chiffres sont totalement différents, passant d'un décès évité pour 2 000 femmes invitées selon les estimations de la collaboration Cochrane, à un décès évité pour 455 303 femmes réalisant effectivement une mammographie tous les deux ans entre 50 et 59 ans, 60 et 69 ans, 70 et 79 ans respectivement selon Hendrick et al. [8]. Enfin, les décès par cancer du sein apparaissent dans la grande majorité des cas de nombreuses années après la découverte de la maladie. Or, la plupart des travaux mettant en doute l'effet du dépistage manquent du recul nécessaire. L'analyse de la mortalité spécifique dans l'étude suédoise de deux comtés montre en effet que l'impact positif se majore à long terme passant de 26 % à dix ans à 31 % avec un suivi de 29 ans. Ainsi, sur 65 518 femmes ayant réellement participé (85 % des 77 080 invitées), 158 décès ont été évités dans ce groupe, correspondant à une réduction de mortalité équivalant à une vie épargnée pour 300 femmes dépistées pendant dix ans [9].

Surdiagnostic

Définition

La définition du surdiagnostic varie en fonction des auteurs. Pour certains, il correspond à la découverte par le dépistage d'un cancer qui ne sera pas responsable du décès de la personne, pour d'autres à un cancer qui n'aurait pas été diagnostiqué durant la vie en l'absence de dépistage sans notion de décès. Cette dernière définition moins restrictive permet de prendre en compte l'ensemble des effets négatifs (personnels, familiaux ou sociétaux) de la découverte et du traitement d'un cancer.

Le surdiagnostic constitue une problématique qui doit être prise en compte essentiellement du fait des traitements qui en découlent. Le surtraitement correspond au traitement des cancers « surdiagnostiqués » et constitue bien évidemment l'effet indésirable le plus important. En l'absence d'éléments objectifs (imagerie, histologie, biologie...) permettant lors du diagnostic initial de discriminer le cancer à potentiel évolutif de celui qui resterait stable, dans l'état actuel des référentiels français et internationaux et en dehors de situations cliniques exceptionnelles, une prise en charge thérapeutique est systématiquement proposée pour tout cancer du sein prouvé.

Le surdiagnostic n'est pas spécifique au cancer du sein mais est rapporté également pour le poumon, la thyroïde, le rein et surtout la prostate [10]. La réflexion conduite sur cette problématique est menée dans d'autres domaines : elle concerne tous les actes d'investigations radiologiques, biologiques ou fonctionnels qui ne sont pas toujours prescrits à bon escient, et dont les conséquences négatives ne sont pas clairement appréhendées par les médecins, et encore moins par les patients qui sont souvent demandeurs de ces actes.

Estimation

L'estimation du taux de surdiagnostic est très variable dans la littérature variant entre 1 et 75 % [10–13]. Pour les détracteurs du dépistage, le taux est supérieur à 25 %, certains considérant même que tous les carcinomes in situ correspondent à du surdiagnostic. Le taux dépend bien évidemment du type de cancers pris en compte (lésion invasive uniquement ou in situ associée), mais également

de la méthode de calcul : analyse comparative des données d'incidence et mortalité dans des régions ou pays avec et sans campagne de dépistage, dans des temporalités identiques ou différentes, durée du «lead-time bias» (avance au diagnostic engendrée par le dépistage qui augmente artificiellement la durée de survie comparativement à celle d'une patiente ayant une lésion découverte cliniquement).

Les trois principaux éléments mis en avant en faveur du surdiagnostic sont :

- l'augmentation très importante de l'incidence du cancer du sein sur les 20 dernières années, sans baisse de la mortalité, qui ne peut pas être expliquée seulement par l'amélioration thérapeutique. Enfin, dans toutes les études de cohortes se pose le problème de la contamination du groupe témoin par des patientes qui effectuent aussi des mammographies et qui bénéficient donc de celles-ci sans être comptabilisées dans le groupe des femmes «dépistées»;
- l'absence de diminution de l'incidence de cancer à la fin de la période de dépistage;
- l'absence de diminution des stades évolués de cancer du sein.

Ce troisième argument a été rapporté principalement par Autier et al. [14] qui, à partir d'une étude des données publiées des registres de quatre pays (Irlande du Nord, Écosse, États-Unis, Tasmanie), ont montré une stabilité du taux de cancer de stade avancé (taille supérieure à 2 cm, stade II et plus, une adénopathie et plus) malgré plus de sept ans de dépistage et plus de 60 % de participation. Ces résultats sont complètement opposés à ceux publiés par les Anglais à partir de l'analyse de la survie à dix ans de deux cohortes de 7700 patientes traitées pour un cancer infraclinique comparativement à plus de 11 000 femmes ayant eu un cancer «symptomatique» (et non comme l'étude citée ci-dessus à partir d'une analyse des résultats de sept essais randomisés) [15].

Données de l'Euroscreen et de l'analyse indépendante anglaise réalisée et publiée en 2012

Synthèse du groupe de travail Euroscreen [16]

Ce groupe de travail européen regroupe de nombreux épidémiologistes qui pour certains participent à leurs programmes de dépistage national.

La synthèse de leurs analyses communes des données publiées (17 études d'analyse de tendance, 20 études d'incidence de mortalité et 8 études cas-témoins) montre que la diminution de la mortalité induite par les programmes de dépistage organisé est estimée pour les études fondées sur l'étude de l'incidence entre 25 et 38 % en fonction respectivement du statut d'invitées ou de participantes.

En ce qui concerne le surdiagnostic, celui-ci était estimé à partir de 13 études provenant de sept pays européens entre 1 et 10 % en fonction des méthodes d'analyse et d'ajustement au risque de cancer et à l'avance au diagnostic.

En valeur absolue, pour 10 000 femmes invitées à partir de 50 ans et pour les 20 ans suivant, à raison d'une mammographie tous les trois ans (programme anglais), 43 décès seront évités. Cela équivaut à une vie gagnée pour 235 femmes invitées et 180 femmes participantes, bien loin des estimations de la collaboration Cochrane (1 décès évité pour 2 000 femmes invitées). Ces résultats sont concordants avec ceux publiés en 2011 par la Task Force américaine [17]. En contrepartie, dans la même population et sur la même durée, 129 cancers (invasifs et in situ) correspondraient à du surdiagnostic. Cela peut paraître important mais représente pour les 307 000 femmes anglaises de la classe d'âge 50-52 ans un risque cumulé sur les 20 années suivantes qui n'est que de 1 %.

Autres éléments non abordés

Inconvénients du dépistage organisé : problématique des faux positifs

Le risque de faux positifs en première et seconde lecture est estimé dans la littérature entre 3 et 17 % [16]. Ces chiffres ne sont cependant pas transposables dans notre système puisque le radiologue français peut réaliser immédiatement un bilan de diagnostic immédiat (BDI) lors de la découverte d'une anomalie sur un bilan de dépistage. Ainsi, en 2009, on est passé de 7,4 % de dépistage positif avant bilan (qui correspond au taux recommandé au niveau européen) à 1,3 % de bilan diagnostic suspect après BDI [18, 19], ce taux étant similaire à celui estimé par les experts d'Euroscreen [3]. Le véritable taux de rappel français, c'est-à-dire des femmes rappelées après un premier avis rassurant

par le radiologue L1 (mammographie ACR 1 ou 2), correspond aux cas considérés comme suspects par le deuxième lecteur qui sont estimés à moins de 3 % [19].

Effets indésirables : irradiation liée aux mammographies

L'exposition aux rayons X induite par l'acte de mammographie est aujourd'hui parfaitement connue grâce à la mise en place d'un contrôle de qualité indépendant des constructeurs et à l'obligation faite aux radiologues de noter la dose délivrée à la patiente lors de chaque examen radiographique.

Le risque de cancer radio-induit (CRI) a été estimé par des travaux bien évidemment empiriques sur des hypothèses souvent dérivées d'irradiation à fortes doses (exposition nucléaire, radiothérapie) et non sur les faibles doses délivrées en mammographie (2 mGy). Dans la classe d'âge du dépistage, le risque de CRI varie entre 1 à 20 cas pour 100 000 femmes participant régulièrement au programme [20].

Le risque existe de façon plus significative pour les patientes les plus jeunes, et notamment avant 40 ans, argument qui doit être mis en avant pour limiter les explorations aux femmes à haut risque et en cas de signes cliniques suspects.

Avantages du programme de dépistage organisé

À l'instar des inconvénients, il convient de rappeler les impacts très positifs de la mise en place du DOCS en France [18]. En termes de contrôle de qualité, l'obligation pour tout radiologue et manipulateur d'effectuer une formation spécifique au dépistage mais également de procéder à une validation quotidienne, hebdomadaire et semestrielle de la qualité des mammographies permet d'assurer à toutes les femmes une qualité de prise en charge de très haut niveau et identique sur l'ensemble du territoire français.

Enfin, il ne faut pas oublier l'impact positif de la deuxième lecture systématique et gratuite des mammographies considérées comme normales par le premier lecteur qui permet de « récupérer » 10 % des cancers découverts dans le programme, limitant de ce fait le risque de faux négatifs qui n'est évidemment pas nul.

L'évaluation annuelle des résultats des campagnes de dépistage donne aux instances mais aussi aux radiologues, aux cliniciens et aux patientes des résultats actualisés en termes de technique mammographique (analogique *versus* numérique, dose délivrée), de détection, de diagnostic et de suivi des femmes dépistées. L'ensemble des critiques émises par les détracteurs de ce type de programme serait impossible à formuler en l'absence de ce processus d'évaluation (comme en témoigne l'absence d'analyse en France des performances du dépistage individuel).

Conclusion

La mise en place de programme de santé publique de dépistage présente des avantages et des inconvénients. Au vu des travaux indépendants publiés récemment sur le dépistage organisé du cancer du sein entre 50 et 75 ans, il apparaît que les écueils (surdiagnostic, faux positifs, irradiation) ne remettent pas en cause l'intérêt de ce programme qui engendre au minimum une diminution de 20 % du risque relatif de mortalité spécifique.

Références

- [1] Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 1995; 273(2) : 149–54. 11.
- [2] Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. 20, Lancet 2001; 358(9290) : 1340–2.
- [3] Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2011; 19(1). CD001877.
- [4] Jorgensen KJ, Zahl PH, Gotzsche PC. Breast cancer mortality in organized mammography screening in Denmark : Comparative study. BMJ 2010; 340 : c241.
- [5] Miller B, Wall C, Baines C, et al. Twenty five year follow up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian national breast screening study : randomised screening trial. BMJ 2014; 346 : 366–76.
- [6] Aouba A, Eb M, Rey G, et al. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. BEH 2011; 22 : 249–55.
- [7] Duffy S, Paci E. Bénéfices et risques du dépistage du cancer du sein par mammographie. BEH 2012; 35-37 : 406–11.
- [8] Hendrick RE, Helvie MA. Mammography screening : a new estimate of number needed to screen to prevent one breast cancer death. AJR Am J Roentgenol 2012; 198(3) : 723–8.

- [9] Tabar L, Vitak B, Hsiu-Hsi Chen, et al. Swedish two county trial : impact of mammographic screening on breast cancer mortality during three decades. *Radiology* 2011 ; 260(3) : 658–64.
- [10] Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102(9) : 605–13.
- [11] Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology* 2011 ; 260(3) : 621–7.
- [12] Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010 ; 363(13) : 1203–10. 23.
- [13] Zahl PH, Maehlen J, Welch HG. Natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 2311–6.
- [14] Autier P, Boniol Middleton R, et al. Advanced breast cancer incidence following population based mammographic screeninn. *Annals of oncology* 2011 ; 22 : 1726–35.
- [15] Allgood PC, Duffy SW, Kearing O, et al. Explaining the difference in prognosis between screen detected and symptomatic cancers. *British journal of cancer* 2011 ; 104 : 1680–5.
- [16] Paci E, Euroscreen Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012 ; 19(Suppl 1) : 5–13.
- [17] Nelson H, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer : an update for the US preventive task force. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 727. 37.25.
- [18] Ancelle-Park RM, Seradour B, Viguier J, et al. Spécificités et perspectives du programme français de dépistage organisé du cancer du sein. *BEH* 2012 ; 35-37 : 391–4.
- [19] Rogel A, Lastier D, Salines E. Évaluation du programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France : période 2004-2009. *BEH* 2012 ; 35-37 : 399–404.
- [20] Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 2010 ; 257(1) : 246–57.

Anatomie pathologique des cancers du sein en phase précoce

G. MacGrogan

Introduction

L'analyse anatomopathologique des cancers du sein en phase précoce représente la base des décisions médicales prises lors des réunions de concertation pluridisciplinaire. Il importe que les pathologistes apportent des informations précises et détaillées, et que les cliniciens les intègrent selon leur importance respective lors des choix des schémas thérapeutiques.

Rappels

La fonction principale du sein est de fabriquer du lait lors de la lactation. La fabrication du lait a lieu dans les lobules mammaires. Le lait est ensuite évacué par le système galactophorique jusqu'au mamelon. Chaque lobule mammaire est constitué d'un regroupement d'acini. Chaque acinus est bordé par une membrane basale sur laquelle reposent des cellules myoépithéliales et des cellules épithéliales, appelées encore « luminales » car elles sont au contact de la lumière des acini. Ce sont les cellules luminales qui fabriquent le lait.

Les cellules luminales peuvent se transformer et donner naissance à des adénocarcinomes mammaires. Tant que les cellules malignes restent à l'intérieur des acini et de l'arbre galactophorique, il s'agit d'adénocarcinomes in situ qui sont des précancers. À partir du moment où les cellules adénocarcinomeuses franchissent la membrane basale et infiltrant le stroma mammaire, il s'agit d'adénocarcinomes infiltrants, ces derniers représentent le cancer du sein.

Prise en charge macroscopique des pièces opératoires de cancer du sein

La pièce opératoire doit être adressée au laboratoire et orientée par le chirurgien avec au moins trois repères orthogonaux. Si la pièce opératoire renferme un carcinome in situ ou infiltrant, et si le délai entre l'exérèse chirurgicale et la prise en charge anatomopathologique dépasse une heure, le chirurgien ouvre la pièce opératoire par sa face superficielle ou profonde, sans altérer les autres faces, et immerge la pièce dans un volume suffisant de formol neutre tamponné, pour que le formol puisse pénétrer plus rapidement et être au contact direct de la tumeur. Le pathologiste mesure la pièce opératoire dans les trois plans de l'espace. Le pathologiste doit encrer la pièce opératoire et la trancher de manière à repérer facilement sur les coupes histologiques, la berge supérieure, inférieure, interne et externe. Le chirurgien peut également adresser des recoupes séparées, orientées du lit opératoire en identifiant les faces tumorale et antitumorale. Si l'exérèse a été réalisée de manière carcinologique, les berges superficielle et profonde ne sont pas intéressantes à analyser. Si l'exérèse concerne une lésion infraclinique, il est recommandé au pathologiste de réaliser des tranches macroscopiquement sériées et d'inclure la pièce en totalité si celle-ci mesure moins de 5 cm de grand axe, au-delà on peut s'aider de la radiographie de la pièce opératoire, du harpon et/ou du clip pour orienter les prélèvements. Si une ou des tumeurs sont macroscopiquement visibles, le pathologiste les mesure ainsi que la distance les séparant.

Staging pTN de l'AJCC/UICC des cancers du sein

La version 7 du staging pTN de l'American Joint Committee on Cancer/Union internationale contre le cancer (AJCC/UICC) est présentée dans le [tableau 5.1](#) [1].

Remarques concernant le pT

Pour établir un pT correct, la tumeur doit être adressée au laboratoire non morcelée. Dans le cas contraire, le cas est classé pTx. Le pathologiste établit le pT à partir de la mesure macroscopique et/ou microscopique de la tumeur. Si la mesure se fait sur une tumeur après traitement néoadjuvant, le préfixe «y» est ajouté devant le pT. S'il s'agit d'une récidive dans le même sein, le préfixe «r» est ajouté devant le pT. En présence de deux ou plusieurs tumeurs concomitantes dans le même sein, le suffixe «m» est ajouté après le pT. Pour établir que deux tumeurs très proches sont bien distinctes et non une seule tumeur, le pathologiste se fonde sur divers arguments : présence d'un espace libre de carcinome infiltrant d'au moins 5 mm entre les tumeurs, type et/ou grade histologique différent.

Remarques concernant le pN

Il n'y a pas de consensus actuel sur la prise en charge des ganglions sentinelles. Chaque ganglion sentinelle doit être analysé séparément, et des niveaux de coupe séparés de 300 à 500 microns doivent être réalisés et analysés. En dehors d'une procédure du ganglion sentinelle, un curage optimal doit comporter au moins dix ganglions lymphatiques. S'il y a moins de six ganglions analysables, le cas est classé en pNx.

Carcinome *in situ*

Il peut être de deux types : canalaire (CCIS) ou lobulaire (CLIS). Cette terminologie ne fait pas référence au site d'origine, mais à l'aspect morphologique des cellules constituant ces carcinomes. Les cellules de type canalaire sont jointives et forment des structures papillaires, cribriformes, massives. Les cellules de type lobulaire sont dites cohésives et forment des sacs de billes. Les cel-

Tableau 5.1. Staging pTN de l'AJCC/UICC des cancers du sein 7^e édition.

Taille histologique des tumeurs pT	
pTX	Détermination de la tumeur primitive impossible
pTis	CCIS, CLIS, maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
pT1mic	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension
pT1a	0,1 cm < pT ≤ 0,5 cm
pT1b	0,5 cm < pT ≤ 1 cm
pT1c	1 cm < pT ≤ 2 cm
pT2	Tumeur 2 cm < pT ≤ 5 cm
pT3	Tumeur > 5 cm
T4a	Extension à la paroi thoracique : les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral
T4b	Œdème (y compris la « peau d'orange »), ou ulcération du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	À la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire : induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, sans tumeur palpable sous-jacente
Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux pN	
pNx	< 6 ganglions analysables
pN0	0 ganglion envahi
pN0(i+)	Cellules isolées ou micro-amas ≤ 0,2 mm ; micro-amas de moins de 200 cellules sur une coupe histologique
pN1mi	Micrométastases > 0,2 mm ou de plus de 200 cellules et ≤ 2 mm
pN1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires (au moins 1 > 2 mm)
pN2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires (au moins 1 > 2 mm)
pN3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire)

AJCC/UICC : American Joint Committee on Cancer/Union internationale contre le cancer; CCIS : carcinome canalaire *in situ*; CLIS : carcinome lobulaire *in situ*.

lules carcinomateuses du CCIS et du CLIS restent confinées à l'intérieur de l'arbre galactophorique et ne franchissent pas la membrane basale. Le CCIS et le CLIS ne présentent pas de risque métastatique mais peuvent se transformer en carcinome infiltrant. Il s'agit donc de pré-cancers.

Carcinomes canaux in situ

Ils représentent actuellement 20 % des diagnostics de carcinomes mammaires. Leur mode de découverte est mammographique dans plus de 95 % des cas car ils sont le plus souvent associés à des microcalcifications. Le traitement du CCIS passe par son exérèse chirurgicale complète. Les difficultés pour le chirurgien sont que ce carcinome se propage de manière continue et/ou discontinue le long de l'arbre galactophorique à la manière d'une toile d'araignée et qu'on peut se retrouver avec des territoires de CCIS associés à des micro-

calcifications et d'autres zones non calcifiées. La précision du geste chirurgical dépend de la précision du repérage mammographique, et ce repérage se fonde surtout sur la localisation des microcalcifications anormales. Le chirurgien dépend du pathologiste pour le diagnostic de CCIS, l'évaluation de la qualité de l'exérèse chirurgicale et l'évaluation des facteurs de risque histologiques de récurrence du CCIS.

Critères diagnostiques du carcinome canalaire in situ

Le diagnostic de CCIS se fonde sur l'observation d'une prolifération de cellules épithéliales cohésives dans les canaux et les acini comportant des atypies nucléaires. Selon le type d'atypie, la présence de nécrose cellulaire et l'extension lésionnelle, on porte un diagnostic de CCIS ou d'hyperplasie canalaire atypique (HCA) [2] (figure 5.1).

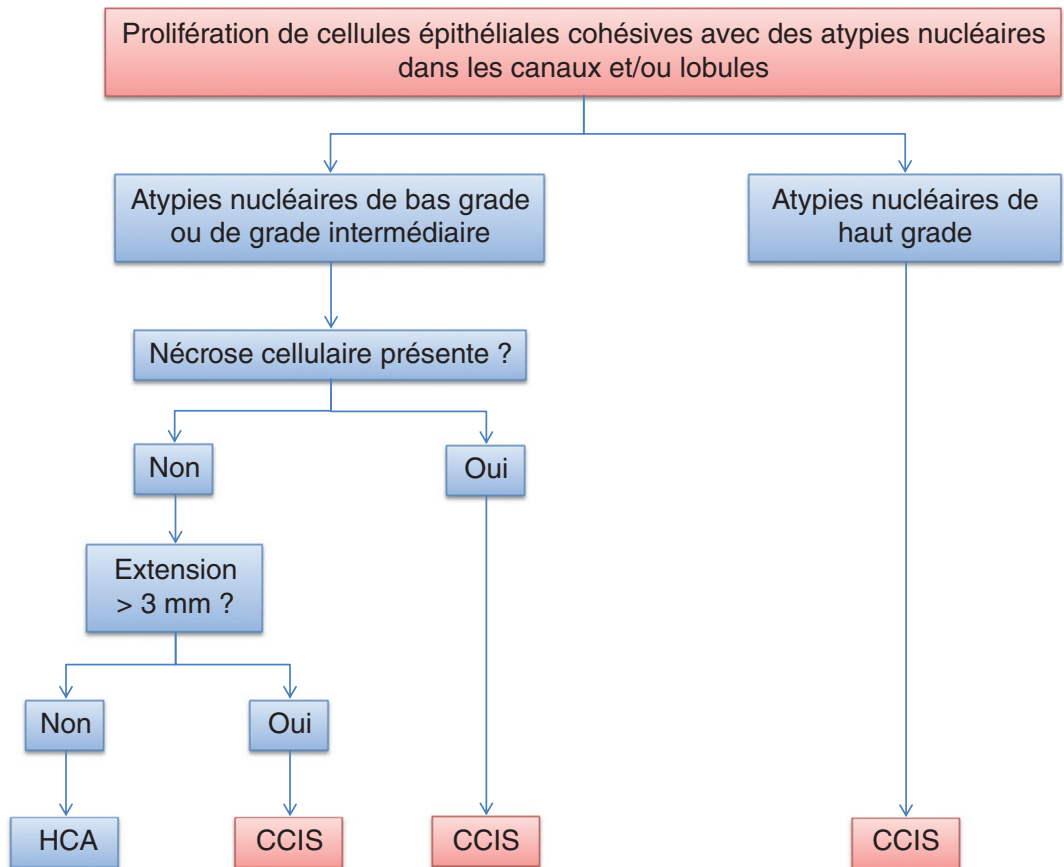


Figure 5.1. Prolifération de cellules épithéliales.
HCA : hyperplasie canalaire atypique ; CCIS : carcinome canalaire *in situ*.

Éléments importants à retrouver dans un compte rendu anatomopathologique de carcinome canalaire *in situ*

Ces éléments sont résumés dans le [tableau 5.2](#).

Taille histologique

C'est un facteur de risque de carcinome infiltrant associé et de récurrence ultérieure. La taille s'apprécie en :

- mesurant la plus grande distance séparant les foyers de CCIS les plus distants sur une tranche avec un double décimètre sur les coupes histologiques ;
- multipliant le nombre de tranches séparant les foyers de CCIS les plus distants sur la pièce opératoire par l'épaisseur des tranches. Si la pièce opératoire a été tranchée de façon sériée, perpendiculairement à son grand axe, l'épaisseur des tranches se calcule en divisant la taille de la pièce opératoire par le nombre de tranches.

Grade nucléaire

Actuellement, 50 % des CCIS diagnostiqués sont de haut grade nucléaire, 40 % sont de grade intermédiaire, et 10 % de bas grade. Le grade nucléaire est un facteur de risque de carcinome infiltrant associé et de récurrence ultérieure. Selon la conférence de consensus de Philadelphie, le grade d'un CCIS

doit correspondre au grade nucléaire le plus élevé retrouvé sur un prélèvement histologique [3] :

- noyaux de bas grade : noyaux d'apparence monotone dont la taille est de 1,5 à 2 fois la taille des noyaux des cellules galactophoriques normales. Leur chromatine est fine, les nucléoles et mitoses sont rares ;
- noyaux de haut grade : noyaux pléomorphes dont la taille est supérieure à 2,5 fois la taille des noyaux des cellules galactophoriques normales. La chromatine est hétérogène, les nucléoles sont proéminents et les mitoses sont visibles ;
- noyaux de grade intermédiaire : ceux que l'on ne peut classer dans les précédentes catégories.

Présence d'une micro-infiltration carcinomateuse

Le CCIS peut devenir micro-infiltrant sous la forme d'un ou de plusieurs petits foyers de carcinome infiltrant dont la taille est inférieure ou égale à 1 mm [1]. Ce phénomène s'observe surtout pour les CCIS de grande taille, de haut grade nucléaire, avec de la nécrose tumorale, avec une importante inflammation stromale autour des lésions de CCIS. Le CCIS micro-infiltrant peut être associé à une plus grande fréquence de cellules tumorales isolées ou de micrométastases ganglionnaires dans les ganglions axillaires, mais les études sont contradictoires. La micro-infiltration carcinomateuse n'a pas d'incidence pronostique.

Marges d'exérèse

C'est le facteur histologique le plus important prédisant le risque de récurrence locale dans le cadre d'une chirurgie conservatrice. La mesure des marges se fait sur coupe histologique, en déterminant la distance minimale séparant les lésions de CCIS des berges chirurgicales, sur la pièce opératoire et sur les recoups chirurgicales orientées adressées à part. Selon les recommandations de l'INCa, si la marge est supérieure ou égale à 2 mm, l'exérèse est considérée comme R0, si la marge est inférieure à 2 mm, l'exérèse est considérée comme R1 *in situ*³.

Corrélations radiohistologiques

Il faut préciser dans le compte rendu :

- le type de prélèvement ;
- si un harpon ou un clip est retrouvé ;

Tableau 5.2. Éléments importants à retrouver dans un compte rendu anatomopathologique de carcinome canalaire *in situ*.

Type de prélèvement
Diagnostic de CCIS
Présence ou non d'une micro-infiltration
Taille histologique
Grade nucléaire
Présence ou non de nécrose au sein des lésions de CCIS
Marges d'exérèse
Corrélations radiohistologiques :
– présence d'un clip/harpon dans la pièce opératoire
– présence et localisation des microcalcifications
– présence ou non de la cicatrice de la macrobiopsie antérieure
– est-ce que l'image histologique explique l'anomalie radiologique ?

CCIS : carcinome canalaire *in situ*.

³ <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/601-cancer-du-sein-in-situ-recommandations-argumentees>

- si des microcalcifications sont retrouvées et là où elles sont localisées : CCIS, HCA, lésions bénignes, etc.;
- si la cicatrice de la macrobiopsie diagnostique est retrouvée ou non sur la pièce opératoire;
- si les anomalies histologiques sont corrélées ou non aux anomalies radiologiques.

Carcinomes lobulaires *in situ*

Carcinome lobulaire *in situ* de type classique

Il est caractérisé par une prolifération de cellules non cohésives avec des atypies nucléaires de bas grade ou de grade intermédiaire. Ces cellules combrent la lumière et distendent plus de la moitié des acini dans un lobule donné. Le mode de découverte est fortuit, lors de l'exérèse ou de la biopsie d'un foyer de microcalcifications retrouvées dans une lésion bénigne (adénose sclérosante, adénofibrome), atypique (métaplasie cylindrique atypique, HCA) ou maligne (CCIS ou carcinome infiltrant). Le CLIS classique, situé à proximité ou au contact d'une berge d'exérèse chirurgicale, ne nécessite pas de réexcision [2].

Carcinome lobulaire *in situ* pléomorphe

Le CLIS pléomorphe est caractérisé par une prolifération de cellules non cohésives avec des atypies nucléaires de haut grade. Son mode de découverte est fortuit. Il est plus souvent associé à un carcinome infiltrant que le CLIS classique, c'est pourquoi il est recommandé de le traiter comme un CCIS [2].

Carcinome lobulaire *in situ* avec nécrose

Le CLIS avec nécrose est caractérisé par une distension importante des acini et des canaux par les cellules carcinomateuses s'accompagnant d'une nécrose centrale des structures impliquées. Cette nécrose en se calcifiant peut être détectée en mammographie. Il est plus souvent associé à un carcinome infiltrant que le CLIS classique, c'est pourquoi il est recommandé de le traiter comme un CCIS [2].

Carcinomes infiltrants

Tableau 5.3. Carcinomes infiltrants : classification OMS 2012.

	Carcinome infiltrant de type non spécifique (CI-TNS)
Types spéciaux	Carcinome lobulaire infiltrant
	Carcinome tubuleux
	Carcinome cribriforme
	Carcinome mucineux
	Carcinome avec aspects médullaires
	Carcinome apocrine infiltrant
	Carcinome à cellules en bague à chaton
	Carcinome micropapillaire infiltrant
	Carcinome métaplasique de type non spécifique
	Carcinome adénosquameux de bas grade
	Carcinome métaplasique de type fibromatosique
	Carcinome épidermoïde
	Carcinome à cellules fusiformes
	Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse
	Carcinome myoépithélial
Types spéciaux rares	Carcinome sur adénomyoépithéliome
	Carcinome adénoïde kystique
	Carcinome avec différenciation neuroendocrine
	Carcinome sécrétant
	Carcinome papillaire infiltrant
	Carcinome à cellules acineuses
	Carcinome mucoépidermoïde
	Carcinome polymorphe
	Carcinome oncocytique
	Carcinome riche en lipides
Carcinome à cellules riches en glycogène	
Carcinome sébacé	
Carcinome à cellules claires riches en glycogène	

OMS : Organisation mondiale de la santé.

Voir le [tableau 5.3](#) et le [tableau 5.4](#).

Tableau 5.4. Éléments importants à retrouver dans un compte rendu anatomopathologique de carcinome infiltrant.

Type de prélèvement
Diagnostic de carcinome infiltrant
Taille histologique
Grade histologique selon Elston et Ellis
Compte des mitoses/mm ²
Présence ou non d'embolies vasculaires péri-tumoraux
Score RCB en cas de chimiothérapie néoadjuvante
Extension/multicentricité
Marges d'exérèse
Statut des ganglions sentinelles et/ou du curage axillaire
Stade pTN
Statut de RE
Statut de RP
Statut de HER2
Index Ki67
Corrélations radiohistologiques pour les lésions infracliniques :
– présence d'un clip/harpon dans la pièce opératoire
– présence et localisation des microcalcifications
– présence ou non de la cicatrice de la macrobiopsie antérieure
– est-ce que l'image histologique explique l'anomalie radiologique ?

RCB : Residual Cancer Burden.

Classification histologique [2]

Le carcinome infiltrant de type non spécifique, encore appelé carcinome canalaire infiltrant, est le type histologique le plus fréquent (80 % des cas), suivi du carcinome lobulaire infiltrant (15 % des cas). Les autres types histologiques sont beaucoup plus rares (5 %).

Carcinome infiltrant de type non spécifique

Le carcinome infiltrant de type non spécifique (carcinome canalaire infiltrant) tient sa dénomination du fait qu'on classe un carcinome infiltrant dans cette catégorie quand il ne présente pas de critères histologiques spécifiques permettant de

le classer dans les autres catégories. Il est donc caractérisé par une grande diversité morphologique selon son degré de différenciation.

Carcinome lobulaire infiltrant

Le carcinome lobulaire infiltrant est caractérisé par la présence de cellules carcinomateuses non cohésives infiltrant le stroma mammaire souvent en file indienne ou de manière éparpillée, encerclant les structures mammaires bénignes préexistantes, s'infiltrant entre les adipocytes. Ces tumeurs n'ont souvent pas de stroma propre et préservent l'architecture normale du sein, ce qui rend leur détection clinique ou radiologique plus difficile. On en distingue plusieurs sous-types. Le sous-type classique est le plus commun, constitué des cellules avec des noyaux peu ou modérément atypiques, peu mitotiques, exprimant fortement le REα et le RP, ne surexprimant pas HER2. Le sous-type pléomorphe, de plus mauvais pronostic, est caractérisé par des atypies nucléaires marquées, et est fréquemment RE et RP négatif, avec HER2 surexprimé. Les sous-types à cellules en bague à chaton et massifs sont également de plus mauvais pronostic que la variante classique.

Carcinome micropapillaire infiltrant

Le carcinome micropapillaire infiltrant est constitué d'amas de cellules carcinomateuses à polarité inversée entourées d'un espace clair de rétraction les séparant du stroma mammaire adjacent. Ce type de carcinome exprime REα et est plus souvent associé à des embolies vasculaires et à des métastases ganglionnaires que le type non spécifique. Mais à stade et grade égal, il est caractérisé par le même pronostic que le carcinome infiltrant de type non spécifique.

Carcinomes luminaux de bon pronostic

Ce sont des carcinomes dont les cellules tumorales expriment fortement le REα.

Carcinome tubuleux

Le carcinome tubuleux est un carcinome infiltrant très bien différencié, constitué de tubes ronds ou angulés à une seule couche de cellules régulières sans mitose entourée d'un stroma fibreux abondant. Ce carcinome est souvent de petite taille et de très bon pronostic.

Carcinome mucineux

C'est un carcinome infiltrant comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, au sein desquelles flottent des îlots de cellules malignes. Le terme « carcinome mucineux » doit être réservé à la forme pure, qui seule bénéficie d'un bon pronostic.

Carcinome cribriforme infiltrant

Le carcinome cribriforme infiltrant comporte des amas de cellules carcinomateuses, avec des atypies nucléaires le plus souvent de bas grade, polarisées autour d'espaces clairs arrondis. Il s'agit d'un carcinome de bon pronostic, souvent associé au carcinome tubuleux.

Carcinomes triple-négatifs

Ils n'expriment pas le RE α , ni le RP, et ne surexpriment pas HER2.

Carcinome avec faits médullaires

Le carcinome avec faits médullaires est caractérisé par sa bonne circonscription par rapport au stroma mammaire adjacent, la présence de travées peu différenciées faites de cellules avec un grade nucléaire élevé, un compte mitotique élevé, un stroma peu abondant siège d'un important infiltrat lymphocytaire. Ce type de carcinome se voit plus souvent chez les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène *BRCA1*. Il est de meilleur pronostic que le type non spécifique à stade et grade égaux.

Carcinomes métaplasiques

Les carcinomes métaplasiques comportent un contingent adénocarcinomateux identifiable morphologiquement ou par immunohistochimie, et un contingent métaplasique épidermoïde ou sarcomatoïde. Ces différents aspects peuvent coexister au sein d'une même lésion. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs où l'on distingue :

- le carcinome adénoquameux de bas grade, caractérisé par des structures glanduliformes et des travées souvent en métaplasie malpighienne infiltrant un stroma desmoplastique. Ces tumeurs présentent surtout un potentiel de récurrence locale et de transformation en carcinome métaplasique à cellules fusiformes ;
- le carcinome adénoquameux de haut grade, constitué de travées et structures glanduliformes

associées à des plages de métaplasie épidermoïde plus ou moins complète. Ces tumeurs sont souvent de grade III ;

- les carcinomes avec métaplasie mésenchymateuse homologue (à cellules fusiformes) ou hétérologue (chondro-, ostéo-, rhabdomyosarcomateux). Il s'agit de tumeurs où l'on reconnaît des structures adénocarcinomateuses associées à un contingent de cellules stromales avec des atypies nucléaires et des mitoses. Ces cellules stromales peuvent fabriquer de l'os, du cartilage, ou présenter des caractéristiques de rhabdomyoblastes. Ces tumeurs sont souvent de grade III ;
- le carcinome à cellules fusiformes, appelé encore myoépithéliome malin. Il s'agit d'une tumeur développée souvent en périphérie d'un kyste inflammatoire et fait d'une prolifération de cellules fusiformes peu atypiques mais comportant des mitoses. Ces cellules présentent les mêmes caractéristiques immunohistochimiques que les cellules myoépithéliales (p63 et actine muscle lisse [AML] positives) ;
- le carcinome apocrine infiltrant, fait de cellules de grande taille, au cytoplasme abondant éosinophile et granuleux, au noyau volumineux, arrondi, nucléolé. Ces cellules n'expriment pas le RE α , ni le RP, mais ont des récepteurs à l'androgène positifs.

Tumeurs triple-négatives de bon pronostic

Carcinome adénoïde kystique

Le carcinome adénoïde kystique est caractérisé par la présence dans toutes les cellules d'une translocation t(6;9)(q22;p23) impliquant les gènes *MYB* et *NFIB*. Il est constitué de massifs cellulaires et d'amas dans lesquels on retrouve une majorité de cellules basaloides, présentant des noyaux peu atypiques et des cytoplasmes peu abondants, bordant par places des cavités comblées par une substance anhiste ou hyaline. Ces cellules expriment des marqueurs myoépithéliaux (p63, AML). Un deuxième type cellulaire est représenté par des cellules cubiques au cytoplasme éosinophile bordant des espaces glandulaires au sein des massifs. Ces cellules expriment des cytokératines de haut poids moléculaire et le c-Kit. Le carcinome adénoïde kystique présente surtout un potentiel de récurrence locale et donne rarement des métastases pulmonaires.

Carcinome sécrétant

Le carcinome sécrétant est caractérisé par la présence dans toutes les cellules d'une translocation t(12; 15)(p13; q25) impliquant les gènes *ETV6* et *NTRK3*. Il se présente sous la forme de massifs pleins ou microkystiques et de structures tubulaires. Les cellules tumorales ont des cytoplasmes abondants et granuleux, des noyaux peu atypiques, non mitotiques. La sécrétion tumorale (bleu alcian ou PAS positive) est localisée dans des vacuoles intracytoplasmiques et dans les lumières des structures microkystiques et des tubules. Ce carcinome, fréquemment observé chez les femmes jeunes et les adolescentes, est d'excellent pronostic.

Facteurs pronostiques anatomopathologiques

Taille histologique

La taille histologique correspond au plus grand diamètre de la tumeur mesurée macroscopiquement ou microscopiquement grâce à un double décimètre. Elle permet d'établir le pT de la classification AJCC/UICC. Pour les tumeurs RE positives et ne surexprimant pas HER2, la taille est étroitement corrélée au risque d'envahissement des ganglions axillaires. Plus la tumeur est de grande taille, plus le nombre de ganglions axillaires métastatiques est élevé. De même, dans cette classe de tumeurs, la taille est étroitement corrélée au risque métastatique à distance et de décès lié au cancer. Ceci est surtout vrai pour les tumeurs mammaires palpables mais est moins sûr pour les cancers infracliniques. En revanche, ces relations entre taille et risque d'envahissement ganglionnaire et risque de décès à distance ne sont pas retrouvées pour les tumeurs triple-négatives, les tumeurs basales et les tumeurs survenant chez les patientes porteuses de mutations constitutionnelles de BRCA1. La relation est également moins claire pour les tumeurs RE négatives surexprimant HER2.

Envahissement des ganglions axillaires

L'envahissement des ganglions axillaires s'évalue par l'analyse microscopique des ganglions sentinelles et des ganglions du curage axillaire. Il existe une corrélation entre le nombre de gan-

glions axillaires métastatiques et le risque métastatique à distance et de décès lié au cancer. De même, la taille des métastases ganglionnaires permet de les classer en cellules tumorales isolées, micrométastases et macrométastases, et est un facteur pronostique de rechute à distance. La taille des événements métastatiques et le nombre de ganglions sentinelles métastatiques sont également des facteurs prédictifs d'envahissement des ganglions axillaires non sentinelles.

Grade histologique d'Elston et Ellis

Le grade histologique d'Elston et Ellis [4] s'établit en tenant compte de trois facteurs :

- la différenciation tubuloglandulaire à partir de laquelle on établit un score de 1 à 3 en fonction de la proportion de structures glandulaires ou polyadénoïdes au sein de la prolifération tumorale :
 - score 1 : bien différencié (> 75 % de la surface tumorale),
 - score 2 : moyennement différencié (10–75 % de la surface tumorale),
 - score 3 : peu différencié (moins de 10 % de la surface tumorale);
- le pléomorphisme nucléaire, apprécié sur la population cellulaire prédominante :
 - score 1 : noyaux à la fois réguliers entre eux et dont la taille est inférieure à deux fois la taille des noyaux des cellules normales,
 - score 3 : noyaux réguliers entre eux mais dont la taille est supérieure à trois fois celle des noyaux des cellules normales ou irrégulières avec une variation de taille allant d'une à trois fois celle des noyaux des cellules normales,
 - score 2 : tout ce qui ne relève pas des scores 1 et 3;
- le compte mitotique qui est établi en comptant le nombre de mitoses retrouvées sur dix champs microscopiques au grossissement 400. En fonction du nombre de mitoses et du diamètre du champ microscopique, un score est attribué de 1 à 3.

La somme des trois scores varie de 3 à 9 et permet d'attribuer le grade d'Elston et Ellis :

- grade 1 : pour une somme allant de 3 à 5;
- grade 2 : pour une somme allant de 6 à 7;
- grade 3 : pour une somme allant de 8 à 9.

Globalement, il y a environ 20 % de tumeurs de grade 1, 35–50 % de tumeurs de grade 2, 35–50 %

de tumeurs de grade 3. Le grade d'Elston et Ellis est un facteur pronostique indépendant de survie sans métastase et de décès spécifique lié au cancer, surtout pour les tumeurs RE positives. Les tumeurs de grade 3 sont plus chimiosensibles que les tumeurs de grade 1. Les tumeurs triple-négatives de phénotype basal sont le plus souvent de grade 3.

Index mitotique

L'index mitotique est également établi en comptant le nombre de mitoses retrouvées sur dix champs microscopiques au grossissement 400 et en reportant le nombre obtenu par mm^2 [5]. Le seuil de 6 mitoses/ mm^2 est utilisé pour départager les tumeurs de mauvais pronostic (≥ 6 mitoses/ mm^2) de celles de bon pronostic (< 6 mitoses/ mm^2). Ceci est surtout vrai pour les tumeurs RE positives et/ou de grades histologiques 1 et 2, mais ne l'est pas pour les tumeurs RE négatives et/ou de grade 3.

Emboles vasculaires

Les emboles vasculaires se recherchent dans les structures vasculaires principalement capillaires situées autour de la tumeur. Leur présence est un facteur de mauvais pronostic pour les tumeurs avec ou sans envahissement des ganglions axillaires [6].

Infiltrat inflammatoire

L'infiltrat inflammatoire fait de lymphocytes T CD8 positifs est associé à une meilleure survie dans les cancers du sein triple-négatifs ainsi que dans les tumeurs HER2 surexprimées/amplifiées RE négatives ou RE positives, mais pas dans les tumeurs RE positives HER2 non surexprimées [7].

Marges d'exérèse

Les marges d'exérèse représentent un facteur histologique prédisant le risque de récurrence locale dans le cadre d'une chirurgie conservatrice. La mesure des marges se fait sur coupe histologique, en déterminant la distance minimale séparant les lésions de carcinome infiltrant et/ou de carcinome in situ des berges chirurgicales, sur la pièce opératoire et sur les recoupes chirurgicales orientées adressées à part. Selon les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et de l'ASTRO (Association américaine de radiothérapie oncologique) 2014, si le carci-

nome infiltrant n'est pas au contact de l'encre utilisée pour repérer les berges d'exérèse, l'exérèse est considérée comme R0, dans le cas contraire l'exérèse est considérée comme R1 infiltrant [8]. Dans ce dernier cas, le risque de récurrence tumorale ipsilatérale est au minimum doublé, et ni la radiothérapie ni les traitements systémiques adjuvants ne peuvent diminuer ce risque. De même, si le CCIS accompagnant le carcinome infiltrant n'est pas au contact de l'encre, l'exérèse est considérée comme R0, dans le cas contraire l'exérèse est considérée comme R1 *in situ*.

Évaluation de la réponse histologique

L'évaluation de la réponse histologique après chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique de survie. Les tumeurs avec réponse histologique complète ont un meilleur pronostic que les autres. Pour apprécier la réponse histologique post-thérapeutique, il faut repérer la tumeur résiduelle ou le lit tumoral sur la pièce opératoire. En cas de réponse clinique complète, la mise en place d'un clip ou d'un harpon en préopératoire facilite grandement le repérage du lit opératoire par le pathologiste. La réponse pathologique complète se définit, après échantillonnage approprié de la pièce opératoire, comme l'absence de tout carcinome infiltrant résiduel, que ce soit au site de la tumeur primaire ou au niveau des ganglions du creux axillaire. Le score de réponse histologique le plus utilisé actuellement est le score RCB (Residual Cancer Burden) de Symmans et al., allant de 0 à 3 [9]. Le score RCB 0 correspond aux tumeurs de très bon pronostic, et le score RCB 3 aux tumeurs de plus mauvais pronostic. Ce score s'établit en se connectant sur le site du MD Anderson⁴ et en renseignant les données suivantes :

- la taille (mm) en deux dimensions de la tumeur primaire résiduelle. Il s'agit de la distance microscopique séparant les amas carcinomateux les plus distants;
- la cellularité tumorale globale, incluant le carcinome infiltrant et le carcinome in situ (en pourcentage de surface tumorale);
- la proportion de cancer qui est du carcinome *in situ*;

⁴ <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

- le nombre de ganglions lymphatiques métastatiques;
- le diamètre (mm) de la plus grande métastase ganglionnaire.

Un score combinant le RCB, le grade histologique, le Ki67 et le statut du RE post-thérapeutique est en cours de validation mais paraît être encore plus discriminant sur le plan pronostique que le score RCB isolé.

Facteurs immunohistochimiques prédictifs et pronostiques

Récepteurs hormonaux

Récepteur à l'estrogène α (RE)

C'est un facteur de transcription nucléaire *via* des sites de liaisons spécifiques au niveau de l'ADN appelés ERE (*estrogen responsive elements*). Il est exprimé dans 85 % des cancers du sein. Il s'agit d'une protéine centrale dans la biologie des cancers du sein dits luminaux. Les cancers du sein exprimant le RE sont sensibles aux traitements hormonaux (*selective estrogen receptor modulator* [SERM], anti-aromatases, *selective estrogen receptor degradation* [SERD]). C'est également un facteur pronostique [10]. Les cancers du sein RE négatifs font des métastases viscérales dans un délai court, avant six ans [11]. Mais au-delà de ce délai, les rechutes métastatiques sont exceptionnelles. Les cancers du sein RE positifs font des métastases viscérales moins souvent dans les années suivant le diagnostic de la tumeur primaire, mais le risque métastatique persiste toute la vie. Le mode de détection usuel de RE se fait par immunohistochimie. Le seuil de positivité de 10 % de cellules marquées est utilisé en France pour définir une tumeur RE positive.

Récepteur à la progestérone (RP)

C'est aussi un facteur de transcription nucléaire. Il est exprimé dans 67 % des cancers du sein. Son expression est induite par le RE et traduit une voie RE fonctionnelle. Il s'agit d'un facteur pronostique, son absence d'expression est associée à une augmentation de la fréquence des métastases à distance. Il est plus souvent exprimé dans les cancers de phénotype luminal A, par rapport aux cancers de phénotype luminal B [12]. Le mode de détection usuel de RP se fait par immunohistochimie. Le seuil de positivité de 10 % de cellules marquées est utilisé en France pour définir une tumeur RP positive.

Récepteur à l'androgène (RA)

C'est également un facteur de transcription nucléaire. Il est exprimé dans 78 % des cancers du sein. Il entre en compétition avec RE et module l'effet de RE dans le sein normal mais également dans les cancers du sein de phénotype luminal. Dans ce groupe de tumeurs, son expression est associée à une survie meilleure et à des facteurs de bon pronostic. Il est également exprimé dans les cancers du sein RE négatifs et surexprimant HER2, ainsi que dans une proportion de tumeurs triple-négatives. Ces deux dernières catégories de tumeurs sont encore appelées tumeurs moléculaires apoclines [13]. Il a été montré dans ces tumeurs que le RA active les ERE à la place du RE. Le mode de détection usuel de RA se fait par immunohistochimie. Le seuil de positivité de 10 % de cellules marquées est utilisé en France pour définir une tumeur RA positive.

Oncoprotéine HER2

HER2 appartient à la famille des récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance *epidermal growth factor receptor* (EGFR). HER2 ne possède pas de site de liaison propre pour les facteurs de croissance, mais il est le partenaire privilégié d'hétérodimérisation des autres récepteurs de la même famille (HER1, HER3, HER4) lorsque ceux-ci sont activés. HER2 possède des sites tyrosine kinase au niveau de son domaine intracytoplasmique qui sont activés par phosphorylation lors de la formation d'hétérodimères HER2/HER1, HER2/HER3, HER2/HER4. L'activation de HER2 entraîne une activation des voies de signalisation intracytoplasmiques, PI3K favorisant la survie et MAPK favorisant la prolifération cellulaire. Dans 10 à 15 % des cancers du sein, le gène codant pour HER2 situé sur le chromosome 17 en 17q21-22 est amplifié. Cette amplification se traduit par une surexpression de la protéine HER2 et a un effet oncogénique. Les cancers du sein présentant ce phénomène ont un plus mauvais pronostic par rapport aux autres cancers. Mais l'introduction de thérapies ciblées anti-HER2, très efficaces, a changé le pronostic de ces patientes. On peut détecter la surexpression protéique par immunohistochimie et l'amplification génique par hybridation *in situ*. Les critères d'éligibilité aux thérapies anti-HER2 selon le Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques

dans le cancer du sein (GEFPICS) 2014 [14] sont présentés dans le [tableau 5.5](#).

Index de prolifération Ki67

Ki67 est une protéine intranucléaire qui est exprimée tout au long du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase M. La détection par immunohistochimie des cellules carcinomateuses infiltrantes exprimant Ki67 dans un tumeur du sein permet d'évaluer son niveau de prolifération. Le pourcentage de cellules tumorales Ki67 positives peut s'apprécier de manière semi-quantitative ou mieux en comptant le nombre de cellules positives sur 1000 cellules tumorales [15]. Il n'y a pas de consensus sur le seuil à adopter pour différencier les tumeurs faiblement proliférantes des tumeurs proliférantes. Le seuil de 14 % est à été utilisé pour distinguer les tumeurs luminales A des tumeurs luminales B [16]. Plus récemment, la conférence de Saint-Gallen a adopté le seuil de 20 % pour différencier les tumeurs de bon pronostic (< 20 %) des tumeurs de mauvais pronostic à court terme (≥ 20 %), ainsi que les tumeurs luminales A des tumeurs luminales B [17]. Ki67 est le plus souvent corrélé au grade et au compte mitotique. Cependant, il faut accepter que dans un faible nombre de tumeurs il y ait une discordance entre ces différents facteurs, en particulier pour certaines tumeurs de grade histologique II avec un compte mitotique bas et un index Ki67 supérieur à 20 %.

Classification phénotypique des cancers du sein

La publication en 2000 d'un article sur les portraits moléculaires des tumeurs du sein d'une équipe de chercheurs de l'université de Stanford a révolutionné l'approche de la pathologie mammaire. En classant les tumeurs en fonction de *patterns* d'expression des gènes, grâce à la technique du cDNA-array, les auteurs ont ouvert la voie à une approche complètement nouvelle de la pathologie mammaire [18]. Un certain nombre d'informations apportées par le transcriptome peuvent être transposées au matériel et aux outils de l'anatomopathologie, c'est-à-dire aux tumeurs fixées au formol et incluses en paraffine et à l'analyse morphologique et immunohistochimique (IHC) des cancers du sein. La conférence de consensus de Saint-Gallen en 2013 a entériné cette idée en

Tableau 5.5. Critères d'éligibilité à un traitement anti-HER2.

Statut HER2	
Statut HER2 positif	<p>IHC 3+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> – marquage membranaire complet intense de plus de 10 % des cellules tumorales <p>FISH positive (amplification du gène <i>HER2</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le nombre de copies du gène <i>HER2</i> est ≥ 6 – le nombre de copies du gène <i>HER2</i> est ≥ 4 et < 6 avec un rapport HER2/CEP17 ≥ 2
Statut HER2 équivoque	<p>IHC 2+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> – marquage membranaire complet d'intensité modérée de plus de 10 % des cellules tumorales – marquage membranaire complet <i>intense</i> ≤ 10 % des cellules tumorales – marquage incomplet basolatéral ou micropapillaire, visible aux grossissements 4 ou 5, de plus de 10 % des cellules tumorales <p>FISH équivoque :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le nombre de copies du gène <i>HER2</i> est ≥ 4 et < 6 avec un rapport HER2/CEP17 < 2
Statut HER2 négatif	<p>IHC 1+ :</p> <ul style="list-style-type: none"> – marquage membranaire d'intensité faible, non perceptible aux grossissements 4 ou 5, de plus de 10 % des cellules tumorales <p>IHC 0 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – absence de marquage ou marquage membranaire d'intensité faible ou modéré de ≤ 10 % des cellules tumorales <p>FISH négative (absence d'amplification du gène <i>HER2</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le nombre de copies du gène <i>HER2</i> est < 4

FISH : *fluorescent in situ hybridization*; IHC : immunohistochimie. D'après Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, et al. 2014 update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France. *Ann Pathol.* 2014; 34(5):352-65.

proposant de classer les tumeurs en fonction de critères immunohistochimiques avec un traitement adapté à chaque classe immunohistochimique (figure 5.2) [17]. Quatre marqueurs immunohistochimiques principaux (RE, RP, HER2 et Ki67) et trois marqueurs accessoires (RA, CK5 et nestine) permettent de classer les cancers du sein en six classes immunophénotypiques pour lesquelles il existe un traitement systémique adapté.

Phénotype luminal A

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique I ou II, exprimant fortement en IHC RE et RP. Ces tumeurs ne surexpriment pas HER2 et elles ont un index de prolifération Ki67 bas. On retrouve dans cette catégorie de tumeurs les carcinomes infiltrants de type non spécifique, les carcinomes lobulaires infiltrants, les carcinomes tubuleux, les carcinomes mucineux, les carcinomes cribriformes infiltrants :

- RE et RP $\geq 10\%$;
- Score HER2 0, 1+ ou 2+ non amplifié ;
- et Ki67 $< 20\%$.

Suite aux travaux d'Iwamoto [19], il semblerait que le seuil de RE et/ou RP supérieur ou égal à 10 % soit plus approprié que le seuil de 1 % recommandé par l'ASCO. Le seuil de 20 % utilisé pour Ki67 permet de mieux séparer les tumeurs proliférantes des autres tumeurs du sein [17].

Phénotype luminal B HER2 négatif

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique II ou III. On note à leur niveau une expression plus faible de RE et de RP, et un index de prolifération Ki67 élevé [20]. On retrouve dans cette catégorie de tumeurs les carcinomes infiltrants de type non spécifique, les carcinomes lobulaires infiltrants, les carcinomes micropapillaires infiltrants et certains carcinomes mucineux :

- RE et/ou RP $\geq 10\%$;
- score HER2 0, 1+, 2+ non amplifié ;
- et Ki67 $\geq 20\%$.

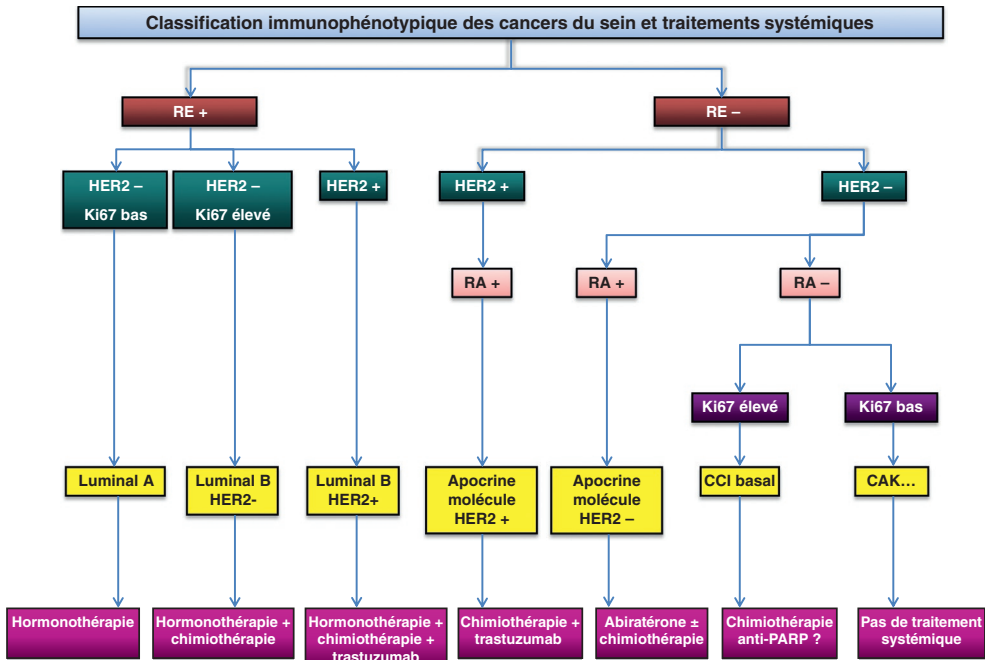


Figure 5.2. Classification et traitements des cancers du sein.

CCI : carcinome canalaire infiltrant; CAK : carcinomes adénoïdes kystiques.

Phénotype luminal B HER2 positif

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique II ou III. On note à leur niveau une expression plus faible de RE et de RP et un statut HER2 positif, quel que soit le niveau de Ki67. Sont retrouvés dans cette catégorie de tumeurs : les carcinomes infiltrants de type non spécifique, beaucoup plus rarement les carcinomes lobulaires infiltrants, les carcinomes micropapillaires infiltrants, et certains carcinomes mucineux :

- RE et/ou RP $\geq 10\%$;
- score HER2 3+ ou HER2 2+ amplifié.

Phénotype non luminal HER2 positif

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique II ou III. On note à leur niveau une absence d'expression de RE et de RP et un statut HER2 positif, quel que soit le niveau de Ki67. Ces tumeurs expriment très fréquemment le RA, elles sont de ce fait appelées par certains auteurs tumeurs moléculaires apocrines HER2 positifs [13]. On retrouve dans cette catégorie de tumeurs les carcinomes infiltrants de type non spécifique et les carcinomes lobulaires infiltrants pléomorphes :

- RE et RP $< 10\%$;
- score HER2 3+ ou HER2 2+ amplifié.

Phénotype moléculaire apocrine HER2 négatif

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de grade histologique I, II ou III. On note à leur niveau une absence d'expression de RE et de RP et un statut HER2 négatif, quel que soit le niveau de Ki67. Ces tumeurs expriment le RA, elles sont de ce fait appelées par certains auteurs tumeurs moléculaires apocrines HER2 négatifs [13]. On retrouve dans cette catégorie de tumeurs les carcinomes apocrines infiltrants, les carcinomes infiltrants de type non spécifique, les carcinomes lobulaires infiltrants de type pléomorphe ou histiocytoïde :

- RE et RP $< 10\%$;
- RA $\geq 10\%$;
- score HER2 0, 1+, 2+ non amplifié.

Phénotype basal

Il s'agit de carcinomes infiltrants du sein de phénotype quadruple-négatif, c'est-à-dire n'exprimant pas le RP, ni le RE, ni le RA, et ne surexprimant pas HER2. La majorité de ces tumeurs correspondent à des carcinomes infiltrants de type non spécifique de grade histologique III avec un index de prolifération Ki67 élevé. Cette catégorie inclut également les carcinomes avec aspects médullaires et les carcinomes métaplasiques. C'est dans cette catégorie de tumeurs que l'on retrouve le plus de patientes avec des mutations germinales de BRCA1. On retrouve également fréquemment des altérations somatiques de l'expression de BRCA1 dans ces tumeurs par méthylation du promoteur ou surexpression d'inhibiteurs de BRCA1. Une minorité de ces tumeurs correspondent à des formes rares de bon pronostic de cancers du sein, le plus souvent avec un index de prolifération bas de type carcinome sécrétant et carcinome adénoïde kystique. En dehors du phénotype quadruple-négatif, aucun marqueur basal n'est optimal. L'étude de Won et al. a identifié ceux présentant le meilleur rapport spécificité/sensibilité, il s'agit de CK5, nestine, INPP4B et c-Kit [21] :

- RE et RP $< 10\%$;
- RA $< 10\%$;
- score HER2 0, 1+, 2+ non amplifié ;
- INPP4B $\leq 5\%$ ou nestine $\geq 1\%$ ou CK5 $\geq 1\%$ ou c-Kit $\geq 20\%$.

Références

- [1] AJCC. Cancer Staging Manual. 7 ed. Chicago IL : Springer ; 2009.
- [2] WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon : IARC ; 2012.
- [3] Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee Cancer 1997 ; 80(9) : 1798–802.
- [4] Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era : the role of histological grade. Breast Cancer Res 2010 ; 12(4) : 207.
- [5] Lende TH, Janssen EA, Gudlaugsson E, et al. In patients younger than age 55 years with lymph node-negative breast cancer, proliferation by mitotic activity index is prognostically superior to adjuvant!. J Clin Oncol 2011 ; 29(7) : 852–8.
- [6] De MI Bonichon F, Durand M, et al. Obvious peritumoral emboli : an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. Eur J Cancer 1998 ; 34(1) : 58–65.

- [7] Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann Oncol* 2014; 25(8) : 1536–43.
- [8] Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer : American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/ American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(14) : 1502–6 10.
- [9] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28) : 4414–22 1.
- [10] Ali S, Coombes RC. Estrogen receptor alpha in human breast cancer : occurrence and significance. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5(3) : 271–81.
- [11] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(20) : 1938–48 11.
- [12] Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014; 16(3) : R65.
- [13] Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005; 24(29) : 4660–71 7.
- [14] Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al. Mise à jour 2014 des recommandations du GEPFICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France. *Ann Pathol* 2014; 34(5) : 352–65.
- [15] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer : recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22) : 1656–64 16.
- [16] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10) : 736–50 20.
- [17] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9) : 2206–23.
- [18] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797) : 747–52 17.
- [19] Iwamoto T, Booser D, Valero V, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2012; 30(7) : 729–34. 1.
- [20] Prat A, Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(2) : 203–9. 10.
- [21] Won JR, Gao D, Chow C, et al. A survey of immunohistochemical biomarkers for basal-like breast cancer against a gene expression profile gold standard. *Mod Pathol* 2013; 26(11) : 1438–50.

De la classification moléculaire du cancer du sein à la réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire

P. Jézéquel

Introduction

L'hétérogénéité et la complexité des altérations somatiques du cancer du sein sont à l'origine de la difficulté de sa prise en charge. L'amélioration ou l'optimisation thérapeutique ne sont envisageables que comme les conséquences positives de l'identification des sous-types du cancer du sein reliés à des options thérapeutiques efficaces; c'est-à-dire que l'on ait accès à une médecine personnalisée. Dans ce cadre, les options de traitements seront sélectionnées en fonction de marqueurs pronostiques caractéristiques du sous-type identifié. Historiquement, pour le cancer du sein, c'est l'immunohistochimie (IHC) qui a fourni ces premiers paramètres. Il s'agissait des récepteurs hormonaux (aux estrogènes [RE] et à la progestérone [RP]) et du récepteur HER2 (de l'EGFR2); leur positivité permettant, respectivement, la prescription d'une hormonothérapie ou d'une thérapie ciblée par anticorps anti-HER2. Aujourd'hui, selon les recommandations de Saint-Gallen en Europe et du National Comprehensive Cancer Network aux États-Unis, la prise en charge globale du cancer du sein non métastatique utilise ces marqueurs ainsi que la taille tumorale mesurée par le pathologiste, le type histologique, le grade histopronostique, et le statut ganglionnaire, en prenant en compte l'âge de la patiente.

Depuis une quinzaine d'années, la capacité de recherche de nouveaux marqueurs a été démultipliée par l'arrivée de techniques de criblage à haut débit des différents compartiments moléculaires (génomique, transcriptome, protéome...) et grâce à l'identification de l'information génétique complète contenue dans le génome, même s'il reste encore du travail à effectuer à ce niveau. Par exemple, on peut aujourd'hui étudier en simultané l'expression de dizaines de milliers de gènes à l'aide d'outils appelés «puces à ADN» ou d'une technique de séquençage à haut débit des ARN, dite «RNAseq». Ainsi, la recherche de transfert dispose de moyens performants pour découvrir de nouveaux espaces de connaissance et de réflexion, et repousser l'inconnu, au bénéfice des patients. Beaucoup d'espoirs sont placés dans ces techniques afin de parvenir à une classification moléculaire du cancer du sein utilisable en routine clinique.

Classification moléculaire du cancer du sein

Techniques de criblage à haut débit

Les catégorisations utilisées dans le [tableau 6.1](#) ci-après permettent de rappeler quelques notions utiles pour la compréhension de ce chapitre. Nous n'évoquerons ici rapidement, et en

Tableau 6.1. Exemples illustrant le monde des « omiques ».

Molécules	Ensemble	Méthodes d'exploration de ces ensembles	Exemples de techniques de criblage à haut débit
ADN	Génome	Génomique informationnelle	– Séquençage à haut débit (NGS) – Puces CGH (à nucléotides uniques)
ARN	Transcriptome	Transcriptomique	– Puces à ADN (d'expression) – Séquençage à haut débit (RNAseq)
Protéines	Protéome	Protéomique	– Spectrométrie de masse – Électrophorèse bi-dimensionnelle – Puces à anticorps

NGS : *next generation sequencing*; CGH : *comparative genomic hybridization*.

termes simples, que les puces à ADN et les puces CGH (*comparative genomic hybridization*) dont les utilisations seront illustrées par la suite. Le lecteur intéressé par les aspects techniques et analytiques de ces outils pourra consulter l'importante documentation disponible constituée d'articles scientifiques, de livres et de notes de fabricants industriels.

Puces à ADN

Les puces à ADN, permettant d'évaluer l'expression de gènes par la mesure de leur taux d'ARN, sont aujourd'hui produites par quelques sociétés qui proposent les plates-formes complètes adaptées à leur utilisation (station de lavage et d'hybridation, scanner à fluorescence et PC). Les puces à ADN, grâce à une extrême compacité, sont constituées de dizaines de milliers de courtes séquences nucléotidiques spécifiques et complémentaires de gènes, greffées et ordonnées sur un support solide de type verre ou silicium. C'est l'hybridation spécifique entre l'acide nucléique monobrin extrait du tissu et sa cible monobrin à un endroit donné de la puce, quantifiée par le marquage à l'aide d'un fluorophore, qui permet d'obtenir le taux d'expression des gènes. Les travaux qui seront évoqués dans la suite de ce chapitre ont été réalisés à partir de macrodissections tumorales, c'est-à-dire que l'échantillon biologique était composé de tissu tumoral majoritaire et de tissu sain constituant le microenvironnement tumoral. Ces manipulations réalisées sur des cohortes de patientes dans le cadre de projets de recherche produisent des tableaux de données brutes que les bio-informaticiens et biostatisticiens traitent ensuite.

Puces CGH

Les puces CGH ou encore puces à nucléotides uniques (à SNP : *single nucleotide polymorphism*) permettent de mettre en évidence des amplifications et des délétions de l'ADN. Avec elles, il s'est ouvert l'ère de la cytogénétique à haute résolution et à haut débit.

Historique

Début 2000, Perou et Sorlie ont été les premiers à mettre en évidence des sous-types moléculaires du cancer du sein [1–3]. Ils ont d'abord criblé le transcriptome de 78 tumeurs du sein, de quatre tissus sains du sein et de trois tumeurs du sein bénignes à l'aide de puces à ADN permettant de mesurer l'expression génique de 8 102 gènes. La recherche d'homologies d'expression par classification hiérarchique (*clustering*) entre les profils des différents échantillons biologiques a été effectuée à l'aide de 1753 gènes (sous-groupe de gènes intrinsèques : *intrinsic gene subset*). Le dendrogramme de l'analyse montrait une partition de la cohorte en plusieurs sous-groupes de patientes (*clusters*) appelés : *basal-like*, *HER2-E* (*HER2-enriched*), *normal breast-like* (associé aux tissus sains et tumeurs bénignes) et *luminal*. Ce travail fut affiné dès l'année suivante, où le sous-type luminal fut scindé en luminal A, B et C [3]. Aujourd'hui, seuls cinq sous-types moléculaires demeurent. Il s'est avéré que le sous-type luminal C était issu d'une partition trop dépendante des données (*overfitting*) de Perou et Sorlie. La réalité du sous-type *normal breast-like* est encore discutée.

Ces sous-types de tumeurs, au-delà de spécificités moléculaires mises en évidence par les profils d'expression, présentent entre eux des différences au niveau de l'incidence, de la survie et de la réponse aux traitements [4]. Le sous-type luminal A est associé au meilleur pronostic par rapport aux trois autres. Les analyses par IHC des sous-types moléculaires ont globalement montré que luminal A et luminal B étaient positifs pour le RE, que HER2-*E* était positif pour HER2, et que *basal-like* était négatif pour les récepteurs hormonaux (RE et RP) et HER2. Seul luminal A montre un faible taux de prolifération (Ki67 <14 %) par rapport à *basal-like*, HER2-*E* et luminal B. Actuellement, le sous-typage moléculaire du cancer du sein, même s'il a permis la progression de la connaissance des mécanismes moléculaires, n'a pas encore produit de technique «gold standard» utilisable en routine clinique permettant une prise en charge optimale des patientes. De nombreuses équipes continuent de disséquer d'un point de vue moléculaire les tumeurs du sein, en utilisant de nouvelles cohortes de patientes ou des données poolées dans le cadre d'études *in silico*. Choisir un compartiment plutôt qu'un autre est une forme de pari, et la plupart des chercheurs s'engagent ainsi dans une voie : transcriptomique, protéomique... Mais il est encore impossible de prédire aujourd'hui sous quelle forme, s'il existe, se présentera l'idéal tant attendu. D'autres équipes développent des analyses intégrées en associant le criblage à haut débit en parallèle de différents compartiments biologiques. Cette méthodologie associant génomique (puces CGH) et transcriptomique (puces à ADN) a permis à un groupe international d'isoler dix sous-types (*IntClust [integrative cluster]* 1 à 10) de cancers du sein présentant un lien avec l'évolution de la maladie et la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante [5, 6].

À côté de ces signatures, il existe des signatures purement pronostiques, dont beaucoup reposent sur la prolifération. De nombreux articles de revues précisent et comparent les différentes signatures en cours de validation dans le cancer du sein [7]. Les travaux les plus avancés concernent deux signatures à visée pronostique pour des tumeurs positives pour le RE : MammaPrint® (70 gènes) et Oncotype DX® (21 gènes dont 5 domestiques). L'évaluation de leurs niveaux de preuve pour une utilisation clinique est actuelle-

ment dans sa dernière étape qui consiste en deux essais prospectifs de phase III : MINDACT pour MammaPrint® et TAILORx pour Oncotype DX®.

Réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire

En raison des apports en pratique médicale des techniques dites «omiques», les RCP d'oncologie devront inclure de plus en plus souvent des biologistes moléculaires et spécialisés en génomique parmi les praticiens. Les sous-types moléculaires du cancer du sein d'utilité clinique constitueront bientôt de nouveaux paramètres biologiques d'optimisation de la prise en charge des patientes. Ils pourront être utilisés seuls ou intégrés dans des algorithmes décisionnels.

Une des premières retombées des criblages à haut débit du transcriptome a été l'apparition de combinaisons de gènes apportant une information pronostique (MammaPrint®, Oncotype DX®). Un nouvel exemple récent est fourni par le test Prosigna® pour le cancer du sein. Son algorithme prend en compte le sous-type PAM50 de la tumeur, la taille tumorale, un score génique de prolifération, et le statut ganglionnaire. Il fournit ainsi un score de risque de récurrence à dix ans, et se place en concurrence des deux tests évoqués ci-avant.

Une autre retombée – et sans doute celle attendue avec le plus d'impatience –, est la prédiction de réponse aux traitements ciblés sous forme de «chimiogramme». Actuellement, allant dans ce sens, des RCP moléculaires du cancer du sein sporadique se déroulent dans le cadre d'essais cliniques; SHIVA promu par l'Institut Gustave Roussy et SAFIR par Unicancer [8, 9]. Pour SAFIR02, des plates-formes CGH et de séquençage ciblé à haut débit explorent l'ADN de métastases du cancer du sein et du poumon. Le but de ce protocole est de comparer le bras traité par thérapie ciblée avec cibles identifiées, au bras sans cible identifiée traité par chimiothérapie de maintenance standard. Un comité de décision thérapeutique pluridisciplinaire, que l'on peut assimiler à un comité de RCP, analyse les résultats de ces criblages moléculaires et oriente vers un bras en choisissant le traitement à dispenser.

Conclusion

Au bénéfice des patients, la pratique médicale en oncologie ne cesse d'évoluer en s'appropriant de nouveaux traitements et de nouveaux outils; parmi ceux-ci, les retombées de la recherche de transfert visant à identifier pour chaque patient le traitement le plus adapté à son sous-type de tumeur. Pour l'instant, la complexité du cancer du sein impose une complexité des méthodes utilisées pour son décryptage moléculaire. Les résultats de ces investigations dans le cadre de la routine clinique et de la prise de décision nécessiteront d'être expliqués et confrontés aux autres données clinico-biologiques lors de RCP moléculaires à visée de médecine personnalisée où l'expertise de chacun concourt à l'efficacité thérapeutique.

Références

- [1] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 : 747–52.
- [2] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 : 747–52.
- [3] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 : 10869–74.
- [4] Prat A, Perou CM. Deconstructing portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011; 5 : 5–23.
- [5] Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486 : 346–52.
- [6] Ali HR, Rueda OM, Chin SF, et al. Genome-driven integrated classification of breast cancer validated in over 7,500 samples. *Genome Biol* 2014; 15 : 431.
- [7] Arango BA, Rivera CL. Glück. Gene expression profiling in breast cancer. *Am J Transl Res* 2013; 5 : 132–8.
- [8] André F, Bachelot T, Commo F, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer : a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol* 2014; 15 : 267–74.
- [9] Le Tourneau C, Kamal M, Trédan O, et al. Designs and challenges for personalized medicine studies in oncology : focus on the SHIVA trial. *Target Oncol* 2012; 7 : 253–65.

Facteurs tumoraux pronostiques

O. Tredan, T. Bachelot, P. Heudel

Introduction

Les facteurs pronostiques étudiés et validés dans le cancer du sein localisé sont très nombreux. Seuls ceux ayant fait l'objet d'une validation prospective et d'une analyse statistique pertinente peuvent être pris en considération. Les paramètres clinico-pathologiques et les données immunohistochimiques doivent tout d'abord faire l'objet d'une standardisation des procédures préanalytiques (exemple : procédés de fixation et de préparation des tissus). La méthodologie classiquement utilisée pour évaluer ces facteurs pronostiques est adaptée aux données censurées (relatives aux patientes sans événement au moment de l'analyse) et compare des courbes de survie (typiquement survie sans rechute selon la méthode de Kaplan et Meier). L'expression de l'effet pronostique se fait en termes de risque relatif. Pour s'assurer de la pertinence clinique d'un facteur pronostique, il doit faire l'objet d'une analyse multifactorielle (multivariée) afin que la signification obtenue soit indépendante des autres facteurs déjà connus/décrits. Ainsi, la grande majorité des facteurs pronostiques utilisés dans le cadre du cancer du sein localisé s'avère être facilement accessible et quantifiable de façon reproductible; ils apportent chacun une information supplémentaire et indépendante.

Caractéristiques tumorales

Depuis plusieurs décennies, il est bien établi que les limites d'exérèse de la tumeur doivent être saines. En ce qui concerne le carcinome infiltrant, il est manifeste que les berges ne doivent pas être

envahies [1], cependant une résection *in sano* doit être considérée moins comme un facteur pronostique que comme un standard de traitement chirurgical optimal.

La taille tumorale a été corrélée à de nombreux autres facteurs pronostiques, notamment le statut ganglionnaire, mais reste tout de même un facteur indépendant. Ainsi, dans une étude avec un très long suivi, il apparaît que la survie sans rechute à 20 ans est de 88 % lorsque la tumeur est infracentimétrique, 72 % lorsque la tumeur mesure entre 11 et 30 mm, et 59 % lorsque la tumeur mesure entre 31 et 50 mm [2].

Sur la base des classifications histologiques, il existe plus de 20 sous-groupes de carcinomes mammaires différents. Cette classification permet également une approche pronostique. En effet, l'excellent pronostic des carcinomes tubuleux contraste avec le risque habituel de rechute d'autres carcinomes. À l'opposé, le carcinome métaplasique a été récemment évalué et comparé aux formes communes de carcinomes canalaire, et il apparaît que la survie spécifique à cinq ans est seulement de 78 % (contre 93 % dans les formes de carcinome canalaire) [3]. Il n'est pas certain, en revanche, que le pronostic des carcinomes lobulaires soit différent des carcinomes canalaire, même si leur mode de rechute métastatique est distinct.

Le grade histologique est un facteur pronostique robuste [2] et largement utilisé. La classification de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) permet ainsi d'isoler un groupe de patientes avec un grade élevé qui présente un risque relatif augmenté de rechute (RR = 4,4 pour le groupe SBR 3 comparé au groupe SBR 1) [4]. Le grade reste associé à la survie dans des sous-groupes de patientes donnés, comme par exemple les tumeurs RH positives,

sans surexpression d'HER2 (RR = 2) [5]. L'activité mitotique, qui est appréciée partiellement dans le score SBR, peut également être évaluée plus précisément par le nombre de mitoses, en les dénombrant sur dix champs au grossissement 400. Cet index mitotique présente un intérêt pronostique certain [6].

L'invasion vasculaire (comprenant l'invasion des vaisseaux sanguins et lymphatiques) péritumorale est également un facteur pronostique plusieurs fois retrouvé : leur présence est associée à un risque de métastases augmenté [2]. Pour ces emboles vasculaires, plusieurs questions restent encore à définir, notamment sur l'homogénéisation de la technique de détection, l'impact des emboles vasculaires lymphatiques par rapport aux emboles vasculaires sanguins, ou encore le niveau d'extension de l'invasion vasculaire.

L'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostique le plus important. Il existe une relation directe entre le nombre de ganglions envahis et le risque de rechute. Avec plus de quatre ganglions envahis, la survie sans rechute à cinq ans est inférieure à 40 % [7]. Alors que dans la plupart des essais cliniques, les patientes sont stratifiées par groupe de sujets ayant un nombre de ganglions envahis homogène (0 N+, comparé à 1-3 N+, comparé à 4-9 N+, comparé à plus de 10 N+) [7], il semble qu'il existe un continuum entre la présence de quelques cellules tumorales isolées, les micrométastases ganglionnaires et les macrométastases ganglionnaires. En ce qui concerne les micrométastases ganglionnaires (entre 0,2 et 2 mm de diamètre), il existe une différence de survie, certes limitée mais réelle, entre le groupe de patientes présentant ce type d'atteinte et le groupe de patientes sans atteinte ganglionnaire [8]. L'interprétation de la présence de ces micrométastases ganglionnaires dans la pratique courante reste sujette à débat.

Analyses immunohistochimiques

Dans la pratique habituelle, l'évaluation des récepteurs stéroïdiens et de HER2 doit être systématique. En ce qui concerne les récepteurs hormonaux, plusieurs systèmes de quantification ont été testés afin d'optimiser le pouvoir pronostique de l'expression des récepteurs aux estrogènes et

à la progestérone. Globalement, le pourcentage de cellules permet une première approximation. En fonction des recommandations de Saint-Gallen, les tumeurs peuvent être séparées en trois groupes :

- non sensibles lorsque le pourcentage de cellules marquées est de 0 ;
- de sensibilité incertaine lorsque le pourcentage de cellules marquées est compris entre 1 et 9 % ;
- sensibles lorsque le pourcentage de cellules marquées est supérieur à 10 %.

Cette évaluation en fonction du pourcentage de cellules tumorales marquées est souvent complétée par une quantification de l'intensité du marquage, par exemple dans le score d'Allred [9]. Depuis des séries anciennes, il est connu que l'absence de récepteurs aux estrogènes (RE) est associée à un mauvais pronostic, même pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire [10]. En ce qui concerne les récepteurs à la progestérone (RP), en eux-mêmes, leur pouvoir pronostique reste débattu [11]. Il apparaît cependant nettement que l'absence d'expression de RE et de RP est un facteur robuste de mauvais pronostic.

L'expression de HER2 doit être évaluée par des analyses immunohistochimiques (IHC) et éventuellement par des techniques d'hybridation in situ lorsque le score IHC est ambigu. La surexpression d'HER2 (+++ pour plus de 10 % des cellules) et/ou l'amplification du gène *HER2* sont connues pour être des facteurs de mauvais pronostic [12]. Les tumeurs exprimant HER2 à ++ sont également de moins bon pronostic que les tumeurs sans expression de HER2 [13]. L'utilisation des traitements anti-HER2 pour les tumeurs avec surexpression d'HER2 permet d'améliorer de façon très significative la survie des patientes, ce qui tend maintenant à faire de cette surexpression un marqueur de survie prolongée.

Beaucoup d'autres marqueurs en IHC ont été associés au pronostic, notamment ceux liés à la prolifération cellulaire et/ou à l'apoptose. Ki67 est une protéine impliquée dans les étapes précoces de la synthèse de l'ARN ribosomale. Son expression a été souvent corrélée de façon indépendante à la survie [14], et un seuil de plus de 10-14 % est souvent considéré comme un facteur de mauvais pronostic [15]. Cependant, la reproductibilité interobservateur, et parfois même

intra-observateur, pourrait limiter l'utilisation systématique de ce biomarqueur à visée pronostique. D'autres marqueurs de prolifération cellulaire ont été testés, comme KiS2 qui permettrait de mettre en évidence le pourcentage de cellules cancéreuses en phase S du cycle cellulaire. Les protéines régulatrices de l'apoptose, comme bcl-2 ou p53, lorsqu'elles sont exprimées anormalement, pourraient être des biomarqueurs pronostiques, mais leur utilité clinique est contestée.

La néoangiogenèse tumorale qui participe à l'agressivité des cancers peut également être étudiée par IHC. La densité microvasculaire ou l'expression de la famille des *vascular endothelial growth factors* et/ou de leurs récepteurs pourraient également être utilisées comme facteur pronostique [16]. De même, l'existence de zones hypoxiques au sein de la tumeur a été associée à une agressivité tumorale accrue; cependant l'utilisation de tous ces biomarqueurs n'est pas recommandée en routine.

La protéase dégradant la matrice extracellulaire appelée *urokinase plasminogen activator* (uPA) interagit avec une autre protéine, le *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), et est impliquée dans les processus d'invasion tumorale. Leur niveau d'expression a été validé comme un facteur pronostique péjoratif indépendant dans plusieurs cohortes de patientes [17], et est donc particulièrement intéressant à analyser pour les tumeurs RE positives de grade 2. Ce test est donc utilisé en routine par certains cliniciens européens, mais peu fréquemment en France.

Conclusion et perspectives

Il existe de nombreux facteurs pronostiques pour le cancer du sein localisé. La plupart de ceux décrits dans ce chapitre sont intégrés quotidiennement dans les processus de décision. Cependant, c'est également par leur capacité à prédire les réponses aux traitements (facteurs prédictifs, cf. chapitre 8) que les biomarqueurs sont intéressants afin de mieux sélectionner les traitements. En effet, l'expression de RE ou de HER2 fait prescrire de l'hormonothérapie ou du trastuzumab; un Ki67 fortement exprimé est associé à une bonne réponse à la chimiothérapie.

Il est donc important de développer et d'étudier de nouveaux outils afin de compléter les informations déjà apportées par les facteurs utilisés en routine. De nombreuses pistes sont en cours d'exploration. Il peut s'agir de nouveaux concepts, comme l'étude du microenvironnement tumoral. Ainsi, l'infiltration stromale de la tumeur par certaines cellules immunitaires, comme des sous-populations lymphocytaires, pourrait être utile afin de sélectionner des tumeurs de très bon pronostic [18]. Il peut s'agir également de nouvelles technologies dites « omiques ». Ainsi, des puces d'expression multigénique sont en cours de développement et de validation dans des essais cliniques prospectifs de vaste ampleur. Les données rétrospectives actuellement disponibles ont tout de même confirmé le pouvoir pronostique de ces nouvelles approches (signatures MammaPrint®, OncotypeDX®, EndoPredict®, Prosigna®).

Références

- [1] Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74(6) : 1746–51.
- [2] Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma : analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11) : 2090–100.
- [3] Nelson RA, Guye ML, Luu T, et al. Survival outcomes of metaplastic breast cancer patients : results from a US population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(1) : 24–31.
- [4] Le Doussal V, Tubiana Hulin M, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989; 64(9) : 1914–21.
- [5] Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14(16) : 5158–65. 15.
- [6] Genestie C, Zafrani B, Asselain B, et al. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer : major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. *Anticancer Res* 1998; 18(1B) : 571–6.
- [7] Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update *Cancer* 1983; 52(9) : 1551–7.

- [8] Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(5) : 412–21.
- [9] Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, et al. St Gallen Expert Panel Members. First-select the target : better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17(12) : 1772–6.
- [10] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8) : 2672–85.
- [11] Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br J Cancer* 1996; 73(12) : 1545–51.
- [12] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244(4905) : 707–12. 12.
- [13] Ménard S, Balsari A, Tagliabue E, et al. Biology, prognosis and response to therapy of breast carcinomas according to HER2 score. *Ann Oncol* 2008; 19(10) : 1706–12.
- [14] Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients : results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(2) : 539–52.
- [15] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer : prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11(2) : 174–83.
- [16] Adams J, Carder PJ, Downey S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer : comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res* 2000; 60(11) : 2898–905.
- [17] Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, et al. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer : validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res* 2014; 16(4) : 428. 22.
- [18] Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials : ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014; 32(27) : 2959–66. 20.

Facteurs prédictifs de réponse au traitement

J.-S. Frénel, M. Campone

Introduction

L'accélération du développement de nouveaux médicaments en oncologie rend désormais l'arsenal thérapeutique beaucoup plus complexe. Administrer le bon traitement au bon patient devient un enjeu thérapeutique et économique crucial. Les biomarqueurs tumoraux prédictifs sont utilisés pour prédire la réponse ou non à une thérapie donnée. Dans un contexte de cancer du sein localisé, la situation clinique idéale pour identifier ce type de marqueurs est le modèle néoadjuvant où la thérapie est administrée sur une tumeur en place, dans son microenvironnement, et à l'intérieur d'un système immunitaire plus ou moins compétent.

Dans ce chapitre, il sera question successivement des biomarqueurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie, à l'hormonothérapie et aux thérapies anti-HER2. Les facteurs de première génération, deuxième et troisième générations seront distingués en fonction de leur ancienneté.

Prédire la réponse à la chimiothérapie

Facteurs de première génération

Le grade SBR mis au point par Scarff-Boon-Richardson est un système d'analyse évaluant trois paramètres associant l'architecture de la tumeur, son irrégularité cellulaire et sa prolifération. Les tumeurs de grade III répondent mieux à la chimiothérapie que les tumeurs de grade I ainsi que les tumeurs avec un index mitotique élevé.

Facteur de deuxième génération

Ki67

La protéine Ki67, exprimée durant le cycle cellulaire, représente le marqueur de prolifération le plus étudié. Son expression est analysée en IHC (seuil sur le pourcentage de cellules tumorales). Plus elle est élevée, plus la tumeur est proliférative. La surexpression au diagnostic est un facteur pronostique défavorable mais un facteur prédictif parfois indépendant de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Elle est également associée à un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante et dans quelques études au bénéfice du rajout des taxanes à un protocole à base d'anthracyclines [1, 2].

Urokinase plasminogen activator (uPA) et plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

Urokinase plasminogen activator et son inhibiteur *plasminogen activator inhibitor-1* sont des enzymes protéolytiques qui jouent un rôle important dans la dégradation de la matrice extracellulaire et la régulation des protéines d'adhésion impliquées dans la liaison tumorale à la matrice et la migration cellulaire. uPA/PAI-1 sont mesurés sur des échantillons protéiques tissulaires congelés. Chez les patientes pN0, les biomarqueurs uPA/PAI-1 ont une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie à base de CMF (cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracile) avec un niveau de preuve élevé. Ce protocole n'est néanmoins plus le standard thérapeutique. Cette conclusion repose sur une étude prospective incluant 182 patientes pN0 avec des taux élevés d'uPA ou de PAI-1, randomisées entre chimiothérapie à base de CMF ou observation [3]. Lorsque la

chimiothérapie est à base d'anthracyclines, uPA/PAI-1 présenteraient une valeur prédictive mais avec un niveau de preuve bas [4].

Facteur de troisième génération

Oncotype DX® quantifie l'expression de 21 gènes dont 16 gènes cibles par *reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction* (RT-qPCR) sur du tissu tumoral fixé et inclus en paraffine. Les 16 gènes incluent principalement des gènes associés à la prolifération, à l'expression d'HER2, récepteurs aux estrogènes (RP) et à la progestérone (RP). Le test donne une valeur de *recurrence score* (RS) qui correspond à un niveau de risque de rechute pour chaque tumeur analysée classée en risque bas, intermédiaire, ou haut. Chez les patientes pN0, RO+ sous tamoxifène, le test Oncotype DX® présenterait une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie adjuvante à base de CMF avec un niveau de preuve intermédiaire. Cette conclusion repose sur une étude rétrospective comparative évaluant 651 patientes pN0 RO+ sous tamoxifène en présence ou en l'absence de chimiothérapie (à base de CMF ou de MF) [5]. Dans le groupe à RS élevé, lorsque la chimiothérapie est ajoutée au tamoxifène, la survie sans métastases à distance à dix ans passait de 60 % à 88 % (RR = 0,26 [0,13-0,53]). Ce bénéfice est nettement moins clair dans le groupe à RS intermédiaire (survie sans métastases à distance à dix ans de 89,1 % *versus* 90,9 % ; RR = 0,61 [0,24-1,59]) et dans le groupe à RS faible (survie sans métastase à dix ans de 95,6 % *versus* 96,8 % ; RR = 1,31 [0,46-3,78]). Ce test permettrait donc de réserver la chimiothérapie à base de CMF à une catégorie de patientes à haut risque de récurrence ou à risque intermédiaire avec un niveau de preuve intermédiaire. Des essais prospectifs randomisés sont en cours pour définitivement résoudre cette question (RxPONDER).

Prédire la réponse à l'hormonothérapie

Facteurs de première génération : récepteurs aux estrogènes et à la progestérone

Le dosage par immunohistochimie des RH est pour l'instant le seul paramètre biologique utilisé

pour indiquer ou non une hormonothérapie. En raison d'une variabilité pouvant atteindre 20 %, le seuil de positivité, classiquement à 10 % de cellules tumorales, a été ramené à 1 % par la conférence de Saint-Gallen et les recommandations de l'ASCO [6, 7]. Il existe une relation quantitative entre le bénéfice associé à l'hormonothérapie et la concentration en RO [8, 9]. Cependant, il n'existe pas de seuil de positivité reconnu en dessous duquel on puisse exclure l'intérêt d'un traitement hormonal, ce traitement peut donc être prescrit si au moins 1 % des cellules expriment des RH. La valeur prédictive négative de réponse à l'hormonothérapie est excellente, alors que la valeur prédictive positive est plus limitée. L'analyse des récepteurs hormonaux comprend classiquement une analyse conjointe des RE et des RP. Certaines tumeurs présentent un phénotype RO+/RP-. Or, l'expression des RP nécessite une voie ER fonctionnellement intacte, si bien que la réponse de ces tumeurs à l'hormonothérapie semble moins bonne. Une méta-analyse de 2011 n'a pas mis en évidence de différence de bénéfice du tamoxifène pour des patientes RP- ou RP+ mais avec des limites concernant le mode de détermination des RP dans l'ensemble des études incluses [10]. En revanche, une étude a montré dans un contexte de préménopause qu'une faible expression des RP était associée à une efficacité moindre du tamoxifène [11].

Facteurs de deuxième génération : Ki67

Le Ki67 est le biomarqueur pharmacodynamique le plus utilisé dans le cadre des essais thérapeutiques néoadjuvants. L'usage du Ki67 comme biomarqueur prédictif de réponse à l'hormonothérapie résulte de larges essais randomisés d'hormonothérapie adjuvante et néoadjuvante. Les données ont démontré que la variation du Ki67 après 15 jours d'hormonothérapie était un facteur prédictif puissant de la réponse au traitement [12]. L'expression de Ki67, mesurée après deux à quatre semaines d'hormonothérapie néoadjuvante, est associée à la survie sans rechute sous hormonothérapie [13, 14]. Ce paramètre semble être un facteur mixte à la fois pronostic et prédictif de réponse à l'hormonothérapie.

Facteurs de troisième génération

À ce jour, les signatures multigéniques disponibles ne permettent pas de prédire la réponse à l'hormonothérapie.

Prédire la réponse aux thérapies anti-HER2

Les tumeurs HER2 positives bénéficient de l'adjonction d'une thérapie anti-HER2 en contexte adjuvant ou néoadjuvant. Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2. Récemment, le pertuzumab (Perjeta®) a reçu son autorisation de mise sur le marché en contexte néoadjuvant. Cet anticorps monoclonal inhibe la dimérisation du récepteur HER2 et potentialise l'efficacité du trastuzumab et de la chimiothérapie. La surexpression de la protéine HER2 à la surface cellulaire ou l'amplification du gène *HER2* sont les facteurs principaux de la réponse à ces thérapeutiques et conditionnent leur prescription. Ils ont une très bonne valeur prédictive négative.

Il existe deux techniques pour réaliser la recherche du statut HER2. La technique d'immunohistochimie est toujours réalisée en premier. Le résultat est exprimé selon une graduation de 0 à 3+. En cas de résultat 0 ou 1+, la tumeur est dite HER2 négative. En cas de résultat 3+, la tumeur est dite HER2 positive. En cas de score intermédiaire (2+) un complément d'analyse en hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou hybridation chromogénique in situ (CISH) détermine le nombre de copies du gène. Récemment, une nouvelle catégorie a été introduite pour répondre à la pratique clinique : les tumeurs HER2 équivoques. Pour ces tumeurs, un traitement anti-HER2 peut être considéré [15].

Références

- [1] Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009; 27 : 2809–15.
- [2] Jacquemier J, Boher JM, Roche H, et al. Protein expression, survival and docetaxel benefit in node-positive breast cancer treated with adjuvant chemotherapy in the FNCLCC-PACS 01 randomized trial. *BCR* 2011; 13 : R109.
- [3] Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 : 913–20.
- [4] Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, et al. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121 : 615–24.
- [5] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23) : 3726–34. 10.
- [6] Zafrani B, Aubriot MH, Mouret E, et al. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma : comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology* 2000; 37 : 536–45.
- [7] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 : 2784–95.
- [8] Heuson JC, Longeval E, Mattheiem WH, et al. Significance of quantitative assessment of estrogen receptors for endocrine therapy in advanced breast cancer. *Cancer* 1977; 39 : 1971–7.
- [9] Byar DP, Sears ME, McGuire WL. Relationship between estrogen receptor values and clinical data in predicting the response to endocrine therapy for patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1979; 15(3) : 299–310.
- [10] Early Breast Cancer Trialists, Collaborative G, Davies C, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378 : 771–84.
- [11] Stendahl M, Ryden L, Nordenskjold B, et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(15) : 4614–8. 1.
- [12] Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Short-term changes in Ki67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 2005; 11 : 951.15,2 Pt 2, s-8 s.
- [13] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer : recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22) : 1656–64. 16.
- [14] Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(2) : 167–70. 17.
- [15] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer : American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31) : 3997–4013. 1.

Imagerie : du diagnostic à la prise en charge thérapeutique

I. Doutriaux-Dumoulin, L. Ceugnard

Introduction

Le radiologue-sénologue est un acteur à part entière de la prise en charge du cancer du sein. En participant au dépistage, qu'il soit organisé ou individuel, ou lors du bilan d'une anomalie clinique, il est le plus souvent en première ligne lors de la découverte d'un cancer du sein et assure la validation du diagnostic par la réalisation de prélèvements percutanés. L'imagerie n'est plus seulement diagnostique mais tient également une place centrale dans la mise en place de la stratégie thérapeutique.

Diagnostic

Imagerie

Une corrélation précise des données clinico-radiologiques est nécessaire à toutes les étapes diagnostiques.

Mammographie

Les incidences standard du dépistage, face et oblique externe, sont complétées par une incidence profil (topographie lésionnelle, microcalcifications sédimentaires), des clichés localisés (élimination d'une image construite, analyse des contours), ou en agrandissement face et profil (morphologie et extension des microcalcifications). La tomosynthèse permet d'obtenir des coupes millimétriques au moyen d'une exposition supplémentaire de la glande mammaire,

améliore la détection des lésions suspectes en éliminant le phénomène des superpositions [1].

Échographie mammaire

Effectuée en complément de la mammographie, l'échographie mammaire nécessite un appareillage adapté à l'exploration des organes superficiels : sonde linéaire multifréquentielle à large bande passante avec une fréquence minimale de 10 MHz. L'ajustement des paramètres (gain, distance focale) et l'utilisation des modes harmonique (meilleure résolution en contraste) ou « compound » (amélioration de la résolution spatiale et en contraste) permettent d'optimiser la détection et la caractérisation des lésions. L'élastographie évalue les propriétés élastiques des tissus. Elle s'utilise en complément du mode B en aide à la caractérisation lésionnelle.

IRM mammaire

Elle est utile en complément d'un bilan conventionnel ne permettant pas de conclure (catégorie 0 du BI-RADS [*breast imaging-reporting and data system*] de l'American College of Radiology) et ne doit pas se substituer à une indication de biopsie d'une lésion ACR 4 ou 5.

Les examens d'imagerie doivent faire l'objet d'un compte rendu structuré intégrant la clinique, la comparaison aux examens antérieurs, et se conclure par une synthèse donnant la conduite à tenir. L'utilisation de la terminologie appropriée selon le lexique développé par l'ACR et la classification globale selon les catégories du BI-RADS (ACR) sont recommandées [2, 3] (tableau 9.1).

Tableau 9.1. Classification BI-RADS de l'ACR : catégorie d'évaluation.

Catégorie d'évaluation	Définition	Probabilité de malignité	Bonnes pratiques
Catégorie 0/ACR 0	Bilan mammographique et/ou échographique en cours de classification	En attente d'une comparaison avec bilans antérieurs ou évaluation additionnelle (IRM mammaire)	Nécessite une synthèse de l'ensemble du bilan après réalisation des examens complémentaires
Catégorie 1/ACR 1	Normale	0 %	
Catégorie 2/ACR 2	Présence d'anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire	≈ 0 %	
Catégorie 3/ACR 3	Présence d'une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance rapprochée est conseillée Un diagnostic histologique pourra être recommandé dans certaines circonstances cliniques (bilan extension d'un cancer du sein)	< 2 %	Analyse précise de tous les signes séméiologiques mammographiques et/ou échotaxiques et/ou IRM. Un seul critère péjoratif doit faire classer en catégorie 4 Modalités de surveillance : – masse : 4 mois, 1 an, 2 ans – microcalcifications : 6 mois, 1 an, 2 ans
Catégorie 4/ACR 4	Anomalie indéterminée ou suspecte Nécessite une vérification histologique préférentiellement par biopsie percutanée	3–95 %	Gestion du résultat histologique avec validation de la concordance radiohistologique
Catégorie 5/ACR 5	Anomalie évocatrice de cancer Diagnostic histologique par biopsie percutanée afin de déterminer la stratégie thérapeutique	> 95 %	Gestion du résultat histologique avec validation de la concordance radiohistologique
Catégorie 6/ACR 6	Cancer histologiquement prouvé	100 %	Bilan d'extension locale : synthèse des différentes modalités d'imagerie

ACR : American College of Radiology; BI-RADS : *breast imaging-reporting and data system*.

Prélèvements

Que la tumeur soit ou non palpable, le diagnostic de malignité préthérapeutique permet de planifier et d'optimiser la stratégie thérapeutique.

Mode de guidage

Le mode de guidage est celui où l'on voit le mieux la lésion : sous échographie, sous stéréotaxie ou sous IRM. Différents types de prélèvements sont possibles : cytoponction à l'aiguille fine (analyse ganglionnaire axillaire), microbiopsie 18 à 14 G pour les masses, le plus souvent sous repérage

échographique, et macrobiopsie assistée sous aspiration de calibre 10 à 7 G sous repérage stéréotaxique pour les microcalcifications, sous échographie en seconde intention pour les masses ou distorsion (après microbiopsie non contributive), enfin sous IRM en l'absence de cible mammographique ou échographique.

Gestion des prélèvements mammaires

Le contrôle rigoureux de la qualité à toutes les étapes des prélèvements est indispensable.

Avant le geste

Les biopsies mammaires sont des gestes interventionnels de niveau 1 facilement réalisables en ambulatoire, après information de la patiente et interrogatoire à la recherche d'éventuelles contre-indications aux anesthésiques locaux, allergie aux latex ou d'une pathologie de l'hémostase [4]. Un bilan d'hémostase n'est pas nécessaire. Il est classique de demander aux patientes de ne pas prendre d'aspirine dans les huit jours précédant le geste de biopsie. L'arrêt systématique des antiagrégants plaquettaires n'est plus recommandé [5]. Chez les patientes sous antivitamines K (AVK), un dosage récent de l'*international normalized ratio* (INR) est recommandé (INR inférieur à 1,5 : pas de risque; INR compris entre 2 et 3 : risque modéré). Si besoin, il faut adapter le traitement anticoagulant avec relais par une héparine de bas poids moléculaire.

Le radiologue doit disposer de l'ensemble du dossier clinique et imagerie.

Gestion des résultats anatomopathologiques

Le compte rendu de biopsie doit mentionner la topographie précise de la ou des lésions biopsiées et le type de matériel de biopsie utilisé. La fiabilité de la balistique doit être prouvée par des clichés échographiques aiguille en place (figure 9.1) ou des radiographies des prélèvements en cas de microcalcifications. Le compte rendu doit mentionner la concordance radiohistologique. Lorsque le résultat histologique est jugé non représentatif, la conduite à tenir doit figurer dans la conclusion.

Bilan d'extension locorégionale

Une évaluation précise et exhaustive de la taille et du nombre des lésions est un préalable à une prise en charge thérapeutique optimale : chirurgie conservatrice ou radicale, exploration axillaire par ganglion sentinelle ou curage, chimiothérapie néoadjuvante. L'imagerie doit donc répondre de façon précise à trois questions :

- quelles sont la taille et la topographie du cancer ?
- quel est le nombre de lésions néoplasiques homo- et controlatérales et leur topographie ?
- quel est le statut ganglionnaire ?

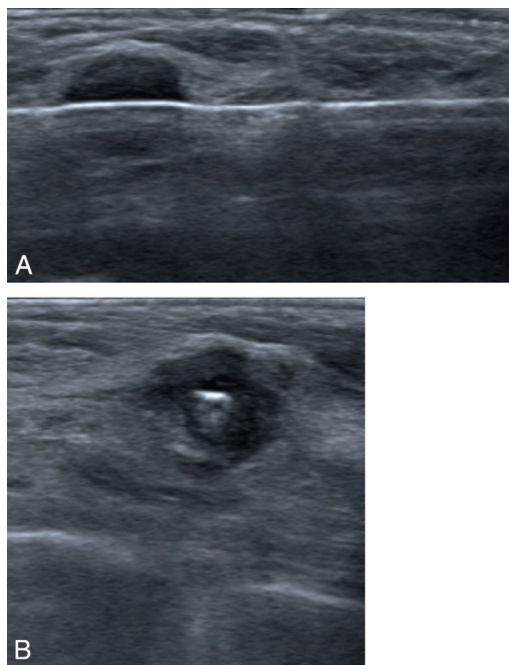


Figure 9.1. Validation de la balistique sous échographie.

Microbiopsie 16 G échoguidée.

A. Coupe longitudinale.

B. Coupe transversale permettant de confirmer le positionnement intralésionnel de l'aiguille.

Le bilan préthérapeutique standard associe mammographie et échographie. La multiplication des examens n'est pas toujours nécessaire et peut s'avérer délétère, induisant surcoût, allongement des délais de prise en charge, et majoration de l'anxiété de la patiente.

Taille et topographie du cancer

Objectif : optimiser la chirurgie en diminuant le nombre de réinterventions pour marges non saines.

Lorsqu'il existe des microcalcifications, les clichés en agrandissement face et profil précisent au mieux l'extension.

À l'échographie, la concordance avec la taille histologique est meilleure si l'on prend en compte la couronne hyperéchogène périphérique (figure 9.2). Une discordance de taille radioclinique ou mammoéchographique doit inciter le clinicien à demander une réévaluation radiologique, et constitue une bonne indication d'IRM mammaire.

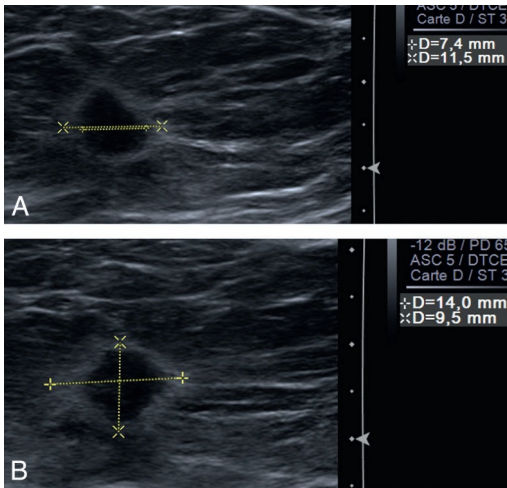


Figure 9.2. Masse catégorie 5 du BI-RADS (ACR).

Taille histologique : 14 mm. Taille échographique (A, B) : mesure prenant en compte le halo hyperéchogène : 14 mm × 11 mm × 9 mm (meilleure concordance radiohistologique); mesure sans le halo 8 × 7 mm (sous-estimation de la taille lésionnelle).

Le **compte rendu** doit mentionner le côté, la localisation et le siège en profondeur (antérieur, médian ou postérieur) pour chaque lésion. À l'échographie, le rayon horaire et la distance au mamelon doivent être précisés. La corrélation clinique/mammographie/échographie doit figurer dans la conclusion.

L'IRM présente des performances globales supérieures au triplet clinique/mammographie/échographie pour l'évaluation de la taille lésionnelle [6, 7]. En l'absence de prise de contraste additionnelle en périphérie de la lésion tumorale, l'évaluation de la taille tumorale la plus fiable est sur la séquence T2 avec un taux de surestimation de 13,9 % [8] (figure 9.3). Cependant, le résultat de deux essais randomisés prospectifs n'a pas validé l'impact de l'IRM préopératoire en termes de diminution du nombre de réinterventions pour marges non saines [9, 10]. Une publication plus récente [11] évaluant l'IRM préopératoire objective moins de reprise chirurgicale comparative-ment au groupe contrôle sans IRM (29 % *versus* 45 %). Dans ce travail, les onze chirurgiens participant à l'étude ont opéré le même nombre de patientes dans les deux bras (avec et sans IRM), limitant ainsi le biais dû au caractère opérateur-dépendant de la taille des exérèses chirurgicales.

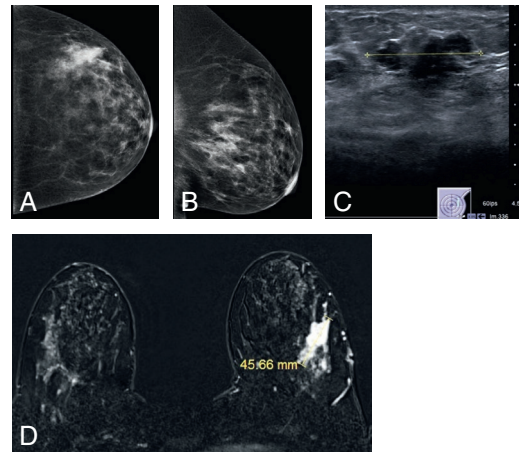


Figure 9.3. Surestimation de la taille lésionnelle par IRM.

Stade T2N0, carcinome infiltrant de type non spécifique (TNS), sein gauche, taille échographique : 28 mm. IRM préopératoire avant décision de chirurgie de type oncoplastie. A, B. Mammographie. C. Échographie. D. Taille lésionnelle IRM : 46 mm (surestimation). Taille histologique : 27 mm.

L'analyse par sous-groupe histologique plaide, en revanche, en faveur de l'IRM préopératoire pour les carcinomes infiltrants de type lobulaire (CLI) [12, 13]. Le bénéfice en ce qui concerne le nombre d'interventions n'est cependant pas formellement validé en termes d'impact clinique en rappelant l'absence de différence significative en nombre de rechutes locales des carcinomes lobulaires infiltrants par rapport au type canalaire pouvant s'expliquer par leur bonne réponse aux traitements adjuvants.

L'apport de l'IRM préopératoire dans la prise en charge des carcinomes in situ n'est pas validé [14, 15]. L'existence de sur- et sous-estimation de la taille des carcinomes in situ par IRM ne permet pas de valider de mastectomie à la seule vue des résultats de l'IRM.

Nombre de lésions néoplasiques homo- et controlatérales et leur topographie

Objectif : traitement optimal avec, en corollaire, une diminution des récives locales et controlatérales.

La présence d'une multifocalité (lésions néoplasiques dans le même quadrant) ou d'une

multicentricité (lésions dans des quadrants différents) modifie potentiellement l'acte chirurgical. Cependant, en fonction du volume mammaire, de la distance, et de la disposition des lésions, une chirurgie conservatrice peut être discutée (figure 9.4 et figure 9.5). Il paraît aujourd'hui plus adéquat de parler de « cancers multiples » comme le propose l'American Joint Comitee of Cancer (AJCC).

La mammographie permet de dépister les lésions multiples dans la majorité des cas. L'échographie mammaire, principalement dans les seins denses, permet de retrouver jusqu'à 15 % de lésions additionnelles homolatérales et 4 % controlatérales [16].

Si l'IRM présente une sensibilité supérieure au triplet clinique/mammographie/échographie pour la détection de multifocalité ou multicentricité ou de cancers controlatéraux [17-19], sa place dans le *staging* initial reste controversée en l'absence de données fiables sur l'impact clinique de la découverte de lésions additionnelles [20]. L'apport de l'IRM préthérapeutique est probablement diminué du fait de l'impact bénéfique

des traitements adjuvants généraux [20]. La réalisation systématique d'une IRM mammaire préopératoire n'est pas validée. L'IRM ne doit pas remplacer un bilan conventionnel optimal (tableau 9.2).

La mise en évidence de lésions additionnelles IRM complique souvent la décision thérapeutique et peut être source d'un retard de prise en charge. Dans une série de 615 patientes éligibles à une chirurgie conservatrice sur la base de la clinique et du bilan conventionnel (carcinomes infiltrants canaux [76 %] et lobulaires [20 %]), l'IRM préopératoire n'a pas apporté de renseignement complémentaire dans 85 % des cas. Le taux de lésions additionnelles malignes était de 15,5 % dont cinq cancers controlatéraux (0,7 %) [21].

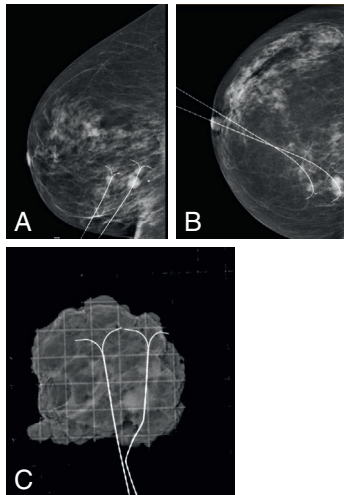


Figure 9.4. Carcinome infiltrant de type non spécifique (TNS) trifocal contigu.

L'union des quadrants internes du sein droit est confirmée par l'IRM mammaire. Chirurgie oncoplastie envisagée après double repérage préopératoire.

A. Profil.

B. Face.

C. Radiographie pièce opératoire.

Anatomopathologie : marge saine > 2 mm. Validation de l'acte chirurgical.

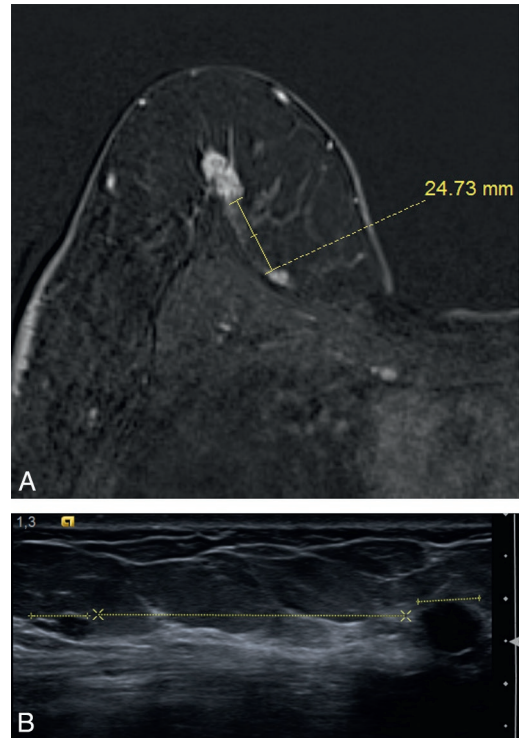


Figure 9.5. Carcinome lobulaire infiltrant.

Union des quadrants supérieurs droits TONO (55 ans, 19 mm).

A. IRM préopératoire : masse additionnelle ACR 5, 8 mm quadrant supéro-interne droit, distante de 25 mm.

B. Échographie ciblée : deuxième masse. Microbiopsie : carcinome lobulaire bifocal.

Modification de la stratégie chirurgicale : lésion bifocale, union des quadrants supérieurs : chirurgie de type oncoplastie.

Tableau 9.2. IRM mammaire : bilan d'extension locale d'un cancer du sein.

Recommandations françaises et européennes [6, 22].

Indications (HAS et EUSOMA 2010)	Bonnes pratiques
<ul style="list-style-type: none"> – Carcinome lobulaire invasif – Haut risque familial de cancer du sein – Discordance de taille entre clinique, mammographie et échographie, avec impact thérapeutique attendu – Éligibilité à une irradiation partielle du sein – Éligibilité à une chimiothérapie néoadjuvante – Choix thérapeutique difficile (chirurgie oncoplastique) – Femme de moins de 40 ans – Maladie de Paget du mamelon avec mammo-écho ACR 1 ou 2 	<ul style="list-style-type: none"> – Information de la patiente sur les inconvénients de l'IRM (faux positif) – Interprétation en connaissance des données de l'imagerie mammographie-échographie – Le radiologue doit assurer la gestion des lésions additionnelles IRM – Une synthèse de l'ensemble du bilan d'imagerie doit être fournie, mentionnant l'indication éventuelle de biopsie sous IRM – L'accès à la biopsie sous IRM doit être formalisé

EUSOMA : European Society of Breast Cancer Specialists ; HAS : Haute Autorité de santé.

La gestion des images additionnelles découvertes par l'IRM pour être optimale doit être réalisée par le même radiologue ou, au minimum, dans la même équipe (figure 9.6). Pour être performante, l'échographie ciblée de seconde intention impose de connaître les données de l'IRM. La lecture des séquences injectées natives dans les différents plans de l'espace permet de se repérer par rapport aux structures peau, graisse, glande, muscle [23]. La pose de marqueurs (clips) au sein des lésions biopsiées et la validation de la concordance écho-IRM pour les lésions bénignes sont garantes de la gestion correcte des lésions additionnelles IRM [24]. Dans une série rétrospective de 519 anomalies IRM, l'échographie de seconde intention identifie une cible concordante dans 62 % des masses et 31 % des rehaussements non

masses [25]. Après biopsie échoguidée bénigne, l'IRM de contrôle a montré l'absence de concordance IRM/échographie pour dix lésions dont cinq cancers diagnostiqués secondairement par biopsie sous IRM. L'absence de traduction échographique n'élimine pas un cancer. Dans cette série, 19 % (34/169) des anomalies sans corrélation échographique biopsiées sous IRM étaient néoplasiques [25].

Les procédures de biopsies sous IRM restent d'organisation difficile du fait d'un accès machine limité. La validation des résultats bénins est également plus difficile que sous guidage mammographique ou échographique et nécessite un contrôle IRM rapproché comprenant une séquence spécifique pour la visualisation du clip. Une équipe hollandaise propose une alternative pratique à la biopsie sous IRM [26]. À partir d'une cohorte de 690 patientes éligibles à un traitement conservateur ayant bénéficié d'une IRM préopératoire, 121 lésions additionnelles IRM (17,5 %) ont été classées en trois catégories : multifocales (lésion additionnelle dans les 3 cm autour de la lésion index), multicentriques (lésion additionnelle à plus de 3 cm) et controlatérales. L'échographie ciblée post-IRM a permis de confirmer la malignité dans 22 % des cas. Pour 81 anomalies additionnelles IRM, aucune preuve histologique n'a pu être obtenue en préopératoire. Si ces anomalies étaient situées à moins de 3 cm de la lésion index, une chirurgie plus large était réalisée. Dans 80 % de ces cas, l'histologie de la pièce opératoire confirmait la multifocalité, et les auteurs concluaient à l'absence d'intérêt de la biopsie sous IRM dans cette situation. Les lésions additionnelles sans preuve histologique multicentriques ou controlatérales ont été suivies annuellement par bilan conventionnel (et IRM pour 16 d'entre elles) sur 57 mois en moyenne après la radiothérapie, sans lésion maligne détectée. Avec cette stratégie, l'IRM préopératoire a modifié le geste chirurgical dans 9,6 % des cas. Les lésions additionnelles multifocales étaient plus souvent malignes que les lésions multicentriques ou controlatérales avec une valeur prédictive positive (VPP) respectivement de 77,8 % versus 33,3 % versus 19,2 %.

Une synthèse de l'imagerie multimodalité doit être fournie dans le compte rendu d'imagerie mentionnant pour chaque lésion :

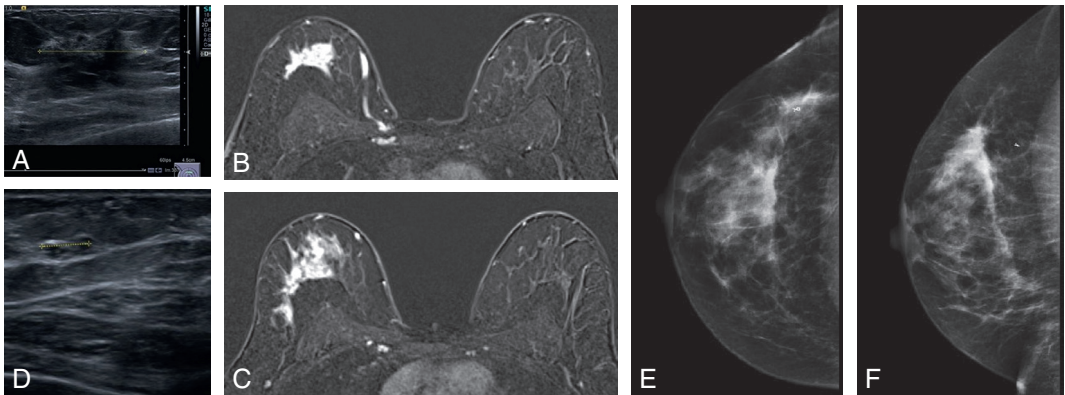


Figure 9.6. Échographie ciblée post-IRM.

Patiente de 32 ans, stade T2N0, union des quadrants supérieurs, carcinome infiltrant de type non spécifique (TNS) grade 3.

A. Échographie : 25 mm.

B. IRM avant chimiothérapie néoadjuvante.

C. Masse et rehaussement non masse étendu.

D. Échographie ciblée post-IRM : microbiopsie et pose de clip.

E, F. Mammographie face et profil. Clip postmicrobiopsie.

Histologie : composante *in situ* à distance de la composante infiltrante. Modification de la stratégie chirurgicale : indication de mastectomie.

- le type d'image et la concordance entre les différentes modalités d'imagerie, la taille et la localisation en utilisant les rayons, la distance au mamelon et en profondeur, la distance par rapport à la plaque aréolomamelonnaire ;
- pour les lésions multiples, les distances interlésions et leur disposition (segmentaire ou sur un même rayon).

Dans les cas de lésions multiples complexes, une discussion du dossier avec le chirurgien permet de valider la nécessité de preuve histologique des lésions additionnelles, ce qui n'est utile que si cela doit modifier la stratégie chirurgicale.

Nouvelle technique : angiommammographie et tomosynthèse

L'**angiommammographie** consiste à étudier en mammographie la néoangiogenèse (principe identique à l'IRM) des lésions néoplasiques après injection par voie intraveineuse d'un produit de contraste iodé et réalisation de deux clichés de mammographie (l'un réalisé en basse tension et l'autre en haute tension) par incidence. La soustraction des deux clichés permet d'obtenir une image sur laquelle ne persistent que les ano-

malies qui se rehaussent. Cette modalité est en cours de développement et semble avoir un potentiel intéressant dans le bilan local d'un cancer du sein [27–29], permettant un bilan exhaustif de la maladie locale bilatérale à moindre coût, et avec un taux de faux positifs inférieur à l'IRM. Ces résultats nécessitent cependant d'être validés par des études complémentaires.

La place de la **tomosynthèse** dans le bilan d'extension préopératoire n'est pas encore définie. Mariscotti et al. [30] ont évalué l'apport de la tomosynthèse et de l'IRM en complément du bilan conventionnel dans le bilan préopératoire sur une série prospective de 200 cancers du sein. Les auteurs concluent à un gain en sensibilité non significatif de l'IRM chez les patientes ayant bénéficié d'un bilan d'extension associant tomosynthèse, mammographie et échographie.

Statut ganglionnaire

Objectif : réorienter les indications de ganglion sentinelle (GS) vers un curage axillaire d'emblée en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire.

À ce jour, l'échographie axillaire est l'examen le plus « coût-efficacité » performant pour innocenter un ganglion palpable ou détecter des ganglions

axillaires pathologiques non palpables. La sensibilité de l'échographie axillaire est très variable dans la littérature (de 48 à 87 %).

En imagerie, la tomographie par émission de positons (TEP), plus performante pour l'extension ganglionnaire, n'est pas réalisée en routine dans le bilan d'extension des cancers du sein localisés. Les aires ganglionnaires axillaires et mammaires internes sont bien analysées en IRM ou en scanner lorsque celles-ci sont indiquées en préthérapeutique.

L'intérêt de l'analyse de la chaîne mammaire interne (CMI) est plus controversé. L'atteinte isolée de la CMI, en l'absence d'une atteinte axillaire, est rare, inférieure à 3 %. Les ganglions mammaires internes sont situés en parasternal entre les 2^e, 3^e, 4^e et 5^e espaces intercostaux. Ils sont facilement repérables en IRM.

L'exploration échographique axillaire doit suivre le principe du ganglion sentinelle, suivant la ligne axillaire de la partie inférieure de l'aisselle (base des poils) jusqu'aux régions sous- et sus-claviculaires.

À l'étage moyen de Berg, en dehors du muscle pectoralis, il est nécessaire de rechercher les ganglions situés plus en profondeur dans la région interpectorale, entre les muscles major et minor pectoralis.

L'exploration échographique des aires ganglionnaires pour être performante nécessite une bonne expérience et du temps [31]. L'utilisation du mode harmonique et du Doppler couleur est une aide à la détection des ganglions. L'élastographie n'a pas fait ses preuves dans cette indication. Le premier signe échographique d'atteinte ganglionnaire est un épaississement focalisé ou diffus du cortex. En l'absence de consensus quant à la valeur seuil pathologique, la réalisation de prélèvements peut être proposée pour un cortex supérieur à 3 mm (ou 2,5 mm si épaississement focalisé) (figure 9.7). Les signes prédictifs de malignité sont la disparition ou le caractère excentré du hile, la forme ronde, des contours irréguliers ou des vaisseaux pénétrants en étude Doppler.

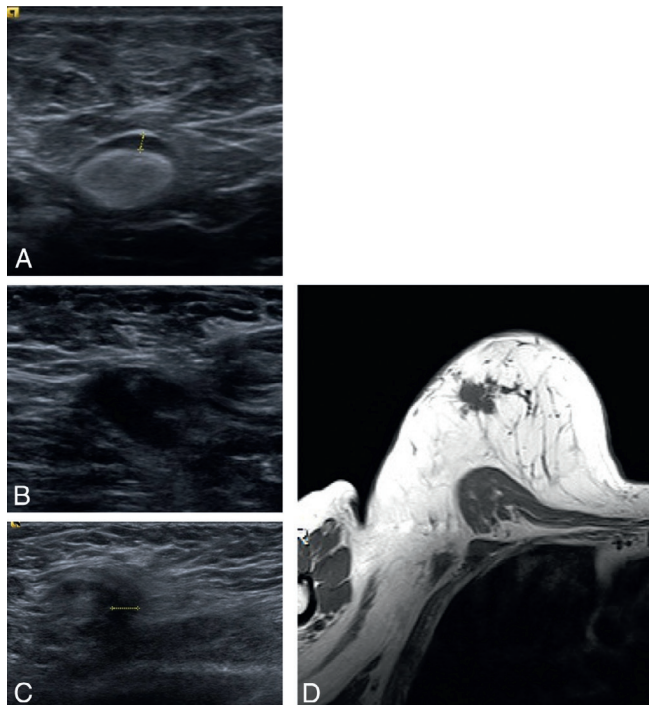


Figure 9.7. Aspect échographique des ganglions.

A. Ganglion de morphologie normale. Cortex de moins de 2,5 mm.

B. Ganglion axillaire suspect : hile excentré. Épaississement cortical > 2,5 mm. Cytologie positive.

C, D. Ganglion envahi. Contour irrégulier.

Les prélèvements cytologiques à l'aiguille fine (21 à 23 G), avec ou sans aspiration, sont de réalisation simple, rapide; ils sont peu invasifs et peu coûteux. Fiabiles, ils sont cependant opérateur-dépendants et nécessitent, pour obtenir du matériel contributif, une bonne expérience du radiologue mais aussi du cytopathologiste. Les faux négatifs de la cytoponction ganglionnaire sont liés aux micrométastases. Les bénéfices de la microbiopsie ganglionnaire au pistolet automatique, dont la mise en œuvre est plus longue, ne sont pas prouvés.

Repérage préopératoire

La chirurgie des lésions infracliniques nécessite un repérage pour guider le geste chirurgical et optimiser l'exérèse du volume glandulaire. Différentes techniques peuvent être utilisées : pose d'un fil métallique (harpon), injection d'un colorant ou d'un radio-isotope par injection de nanocolloïde marqué au Tc99 (*radioguided occult lesion localization* [ROLL]) ou par implant marqué à l'iode-125 (*radioactive seed localisation* [RSL]) [32–34].

Le mode de guidage est fonction de la traduction de la lésion en imagerie. Le guidage échographique est rapide et précis. Le guidage stéréotaxique est souvent moins précis en profondeur compte tenu de l'effet accordéon à la décompression de sein. Plusieurs repères, en particulier pour des plages de calcifications étendues, peuvent être nécessaires. Ce type de prise en charge complexe avec repérages multiples doit être validé en concertation avec le chirurgien. La technique chirurgicale emportant la glande de la peau au pectoral, il pourra être judicieux de matérialiser les limites interne, externe, supérieure et inférieure d'une plage de microcalcification étendue. Deux clichés mammographiques orthogonaux face et profil montrant la position du ou des repères par rapport à la lésion seront transmis au chirurgien.

Radiographie de la pièce opératoire

La radiographie de la pièce opératoire est l'examen de référence pour valider l'exérèse des lésions

non palpables en peropératoire. La pièce opératoire doit être orientée par le chirurgien à l'aide de fils ou clips selon une procédure préétablie avec le pathologiste. L'utilisation d'appareils numériques dédiés à l'examen des pièces opératoires facilite l'analyse radiologique grâce à un facteur d'agrandissement supérieur aux clichés agrandis standard. La pièce opératoire doit être radiographiée selon au moins une incidence, ce qui permet de proposer une recoupe en cas de topographie excentrée de la lésion. L'interprétation de la radiographie de la pièce opératoire doit être comparée aux clichés préopératoires ou aux clichés de repérage pour faciliter l'orientation des recoupes chirurgicales si besoin. La radiographie de la pièce opératoire est néanmoins peu performante pour l'évaluation des marges en peropératoire [35, 36]. En l'absence de traduction mammographique, l'échographie de la pièce opératoire valide l'exérèse lésionnelle [37].

Bilan d'extension à distance

En dehors de signes cliniques d'appel, il existe un consensus pour ne pas proposer de bilan d'extension d'emblée systématique avant la prise en charge chirurgicale conservatrice d'une lésion T1 ou T2 sans atteinte ganglionnaire axillaire clinique ou radiologique. Il sera proposé en cas de signe d'appel clinique ou avant traitement de chimiothérapie néoadjuvante.

Le bilan d'extension associe une exploration thoracoabdominale et osseuse dont les modalités sont variables :

- radiographie thoracique et échographie hépatique associée à une scintigraphie osseuse;
- ou tomодensitométrie thoracoabdominale associée à une scintigraphie osseuse;
- ou examen TEP-TDM au 18-FDG seul. Cette option sera privilégiée dans les cancers de stade IIB (T2N1 ou T3N0) ou IIIA (T0-T1-T2 N2 ou T3N1 ou N2) [38, 39].

Le CA 15-3 est le marqueur tumoral le plus sensible pour le cancer du sein. Il est en moyenne d'autant plus élevé que le stade est avancé, mais sa sensibilité reste faible. Un taux de CA 15-3 élevé n'est par ailleurs pas un facteur pronostique indépendant. Il n'y a pas de consensus sur la place des marqueurs sériques

dans le cadre du bilan diagnostique et préthérapeutique. Son dosage dans le bilan d'extension des cancers du sein non métastatiques n'est pas un standard.

Conclusion

Le rôle du radiologue dans la prise en charge du cancer du sein est primordial, fournissant un bilan exhaustif des lésions, définissant avec précision leur taille, leur localisation, la distance inter-lésionnelle et apportant la preuve histologique de toute anomalie BI-RADS 3, 4 ou 5 (ACR). Certaines équipes organisent une réunion de concertation pluridisciplinaire préthérapeutique dont l'objectif est de valider l'exhaustivité du bilan d'extension locale dont dépendra la prise en charge initiale. Les examens d'imagerie doivent faire l'objet d'un compte rendu structuré et précis permettant une compréhension de la situation locorégionale par tous les intervenants.

Références

- [1] Lei J, Zhang L, Wang Y, et al. Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant breast lesions : a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24 : 595–602.
- [2] ACR BI-RADS-mammographie et échographie. In : Deuxième édition française basée sur la 4^e édition américaine, 2004.
- [3] ACR BI-RADS. Atlas. In : 5^e ed. juillet 2013.
- [4] Société française de radiologie, Guide pratique en radiologie interventionnelle. Rubrique recommandations générales. www.gri.radiologie.fr.
- [5] HAS. Du bon usage des agents antiplaquettaires, www.has-sante.fr; 2012.
- [6] Haute Autorité de santé (HAS). Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein, rapport d'évaluation technologique; mars 2010; <http://www.has-sante.fr>.
- [7] Deurloo E, Klein Zeggelink W, Tertstra H, et al. Contrast enhanced MRI in breast cancer patients eligible for BCT : complementary value for subgroups of patients. *Eur Radiol* 2006; 16 : 692–701.
- [8] Thomassin-Naggara I, Siles P, Trop I, et al. How to measure breast cancer tumoral size at MR imaging? *Eur J of Radiology* 2013; 82(12) : e780–800.
- [9] Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). *Lancet* 2010; 375(9714) : 563–71 13.
- [10] Peters N, Va Esser S, Van den Bosch A, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with non palpable breast cancer : The MONET – randomised controlled trial. *Eur Jour Cancer* 2011; 47(6) : 879–86.
- [11] Sung JS, Li J, Da Costa G, et al. Préopérative breast MRI for early breast cancer : effect on surgical and long-term outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202(6) : 1376–82.
- [12] Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer : meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 2013; 257(2) : 249–55.
- [13] Fortune-Greeley A, Wheeler S, Meyer AM, et al. Préopérative breast MRI and surgical outcome in elderly women with invasive ductal and lobular carcinoma : a population based study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143 : 203–12.
- [14] Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assement of patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 2010; 17 : 2395–400.
- [15] Kropcho LC, Steen ST, Chung AP. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2012; 18(2) : 151–6.
- [16] Moon WK, Noh DY, GI JG. Multipfocal, multicentric and contralateral breast cancers : Bilateral whole breast US in preoperative evaluation of patient. *Radiology* 2002; 224 : 569–76.
- [17] Plana MN, Carreira C, Muriel A, et al. MRI in the preoperative assessment of patient with primary breast cancer : systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22(1) : 26–38.
- [18] Brennan M, Houssami N, Lord S, et al. MRI screening of contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer : systematic review and meta analysis of incremental cancer detection and impact of surgical management. *J Clin Oncol* 2009; 27(33) : 5640–9.
- [19] Houssami N, Turner R, Macaskil P, et al. An individual person data méta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol* 2014; 32 : 392–401.
- [20] Nichols H, Berrington de gonzales A, Lacey J, et al. Declining incidence of Contralateral breast cancer in USA from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 2011; 29(12) : 1564–9.
- [21] Pengel KE, Loo CE, Wesseling J, et al. Avoiding preoperative breast MRI when conventional imaging is sufficient to stage patients eligible for breast conserving therapy. *Eur J Radiol* 2014; 83(2) : 273–8.
- [22] Sardanelli F, Boetes C, Borsch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast : recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46(8) : 1296–316.
- [23] Park VY, Kim MJ, Kim EK, et al. Second-look US : how to find breast lesions with a suspicious MR imaging appearance. *Radiographics* 2013; 33(5) : 1361–75.
- [24] Thomassin-Naggara I, Lalonde L, et al. A plea for the biopsy marker : how, why and why not clipping after breast biopsy? *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3) : 881–93.

- [25] Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, et al. Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended. *Am J Roentgenol* 2009; 193(4) : 1025–9.
- [26] Elshof L, Rutgers E, Deurloo E, et al. A practical approach to manage additional lesion at préoperative breast MRI in patients eligible for breast conserving therapy : results. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124 : 707–15.
- [27] Dromain C, Thibaut F, Muller S, et al. Dual contrast enhanced digital mammography : initial clinical results. *Eur Radiol* 2011; 21 : 565–74.
- [28] Jochelson M, Dershaw D, Sung J, et al. Bilateral contrast enhanced dual energy digital mammography : feasibility and comparaisn with conventionnal digital mammography and MRI in women with known breast carcinoma. *Radiology* 2013; 266 : 743–51.
- [29] Fallenberg E, Dromain C, Diekmann F, et al. Contrast enhanced spectral mammography versus MRI : Initial resultats in the detection of breast cancer and assesment of tumor size. *Eur Radiol* 2014; 24 : 256–64.
- [30] Mariscotti I. G, Houssami N, Durando M, et al. Accuracy of mammography, digital breast tomosynthesis, ultrasound and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer.. *Anticancer Res* 2014; 34(3) : 1219–25.
- [31] Cho N, Moon WK, Han W, et al. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer : node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193 : 1731–7.
- [32] Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localization of impalpable breast lesion. *Breast J* 2011; 20(3) : 246–53.
- [33] Lovrics PJ, Goldsmith CH, Hodgson N, et al. Multicentered, randomized, controlled trial comparing radioguided seed localization to standard wire localization for nonpalpable, invasive and in situ breast carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 : 3407–14.
- [34] Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE, et al. Radioactive seed localisation of breast lésions : an adequate localization method without seed migration. *Breast J* 2011; 17(6) : 594–601 JTH.
- [35] Rua C, Lebas P, Michelet P, et al. Évaluation des marges radiologiques des pièces de zonectomie. *J Radiol* 2012; 93 : 921–7.
- [36] Fouché CJ, Tabareau F, Michenet P, et al. Évaluation radiologique du statut des marges de résection dans le carcinome in situ du sein : une étude diagnostique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40 : 314–22.
- [37] Londero V, Zuiani C, Panozzo M, et al. Surgical spécimen ultrasound : is it able to predict the status of résection margins after breast-conserving surgery? *Breast J* 2010; 19 : 532–7.
- [38] Guide du bon usage des examens d'imagerie. Société française de radiologie : <http://gbu.radiologie.fr/>.
- [39] Groheux D, Espié M, Giachetti S, et al. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology* 2013; 266 : 388–405.

Principes des chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes des cancers du sein localisés

I. Desmoulins, B. Coudert, C. Coutant, P. Fumoleau

Introduction

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène. La classification actuelle des cancers du sein repose sur l'analyse immunohistochemique des récepteurs hormonaux et d'HER2 ayant permis d'identifier trois groupes de tumeur : les tumeurs luminales A et B (RE+ et/ou RP+, proliférantes ou non), les tumeurs HER2 positives (RH+ et RH-) et les tumeurs triple-négatives (RE-, RP- et HER2-) réalisant un sous-groupe de plus mauvais pronostic mais sous-groupe lui-même très hétérogène d'un point de vue moléculaire mis en avant par les travaux de Lehmann [1] (voir [tableau 10.1](#) et [tableau 10.2](#)). Ces classifications moléculaires sont donc venues compléter ces dernières années le descriptif histologique classique des tumeurs mammaires [2], confirmant l'hétérogénéité tumorale ainsi que des profils d'évolution clinique différents.

Lenjeu actuel consiste à déterminer parmi ces populations de patientes celles qui pourraient bénéficier réellement de traitements complémentaires, afin d'équilibrer la balance bénéfico-risque c'est-à-dire diminuer le risque de rechute et allonger la survie tout en limitant les toxicités des traitements.

Tableau 10.1. Classification moléculaire du cancer du sein selon Goldhirsch et al. (Saint-Gallen 2011).

Sous-type	Définition clinicobiologique
Luminal A	Luminal A Récepteurs E ± P positifs HER2 négatif Ki67 bas (< 14 %)
Luminal B	Luminal B (HER2 négatif) Récepteurs E ± P positifs HER2 négatif Ki67 élevé Luminal B (HER2 positif) Récepteurs E ± P positifs Quel que soit le Ki67 HER2 surexprimé ou amplifié
Erb-B2 surexprimé	HER2 positif (non luminal) HER2 surexprimé ou amplifié Récepteurs E-P négatifs
Basal-like	Triple-négatif Récepteurs E-P négatifs HER2 négatif

Tableau 10.2. Classification moléculaire du cancer du sein selon Goldhirsch et al. (Saint-Gallen 2011) et type de traitement.

Sous-type	Type de traitement	Remarques
Luminal A	Hormonothérapie seule	Une chimiothérapie est rarement indiquée : envahissement ganglionnaire massif par exemple
Luminal B (HER2 négatif)	Hormonothérapie ± chimiothérapie	L'indication et le choix de la chimiothérapie dépendent de l'intensité de l'expression des récepteurs hormonaux, des autres facteurs de risque et du choix de la patiente
Luminal B (HER2 positif)	Chimiothérapie + anti-HER2 + hormonothérapie	Il n'y a pas de datas permettant de justifier l'absence de chimiothérapie dans ce groupe
HER2 positif (non luminal)	Chimiothérapie + anti-HER2	Les patientes à très faible risque (pT1a et ganglions indemnes) peuvent bénéficier d'une simple surveillance sans traitement systémique adjuvant
Triple-négatif (ductal)	Chimiothérapie	
Sous-types spéciaux ^a : – sensibles à l'hormonothérapie – non sensibles à l'hormonothérapie	– Hormonothérapie – Chimiothérapie	Médullaires et adénoïdes peuvent ne pas nécessiter de chimiothérapie en cas de ganglions indemnes

^a Sensibles à l'hormonothérapie : cribriformes, tubuleux, mucineux. Non sensibles : apocrines, médullaires, adénoïdes et métaplasiques.

Chimiothérapie adjuvante

Critères décisionnels

La décision de chimiothérapie adjuvante repose à la fois sur les caractéristiques tumorales mais aussi sur la patiente. Deux types de facteurs sont ainsi décrits : des facteurs pronostiques (qui prédisent l'évolution en l'absence de traitement), et des facteurs prédictifs (identifiant la réponse à un traitement spécifique).

Parmi les facteurs pronostiques, et en dehors des caractéristiques histologiques standard longtemps utilisées comme facteurs décisionnels (taille tumorale, statut ganglionnaire, type histologique, grade, RH, HER2), d'autres marqueurs ont été récemment analysés, et notamment les marqueurs de prolifération comme le Ki67. Une analyse des études parues entre 1990 et 2010 a été publiée [3], confirmant le Ki67 comme un facteur pronostique indépendant pour la *disease free survival* ou DFS (*hazard ratio* [HR] = 1,05–1,72) avec cependant une réserve quant à la standardisation des techniques et du score; les données

de cette revue ne confirment en revanche pas le Ki67 comme facteur prédictif à long terme de la chimiothérapie, même s'il est associé à un meilleur taux de réponse histologique complète en situation néoadjuvante. Par ailleurs, une méta-analyse récente des données d'expression génique des cancers du sein RH+/HER2- a confirmé que la prolifération représentait le paramètre le plus important pour la survie [4].

De nombreuses recommandations sont ainsi régulièrement publiées (RCP Saint-Paul-de-Vence, Saint-Gallen).

Ces recommandations pourront dans l'avenir être modulées par l'arrivée des signatures génomiques (Oncotype DX®, PAM50, MammaPrint®). Les résultats de l'étude prospective, randomisée MINDACT (EORTC Protocol 10041-BIG 3-04), qui comparait une étude de signature génomique de 70 gènes aux critères clinicopathologiques pour décider d'une chimiothérapie adjuvante chez des patientes sans atteinte ganglionnaire, sont attendus et pourraient peut-être venir modifier le paysage des recommandations de traitement adjuvant.

Historique

La chimiothérapie des cancers du sein localisés est en constante évolution depuis de nombreuses années. Depuis les travaux dans les années 1960 de Fisher [5] puis de Bonadonna en 1976 [6], portant notamment sur l'utilisation du CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile [5-FU]), de nombreuses études ont été réalisées permettant l'avènement de nouvelles molécules qui ont progressivement trouvé leur place dans l'arsenal thérapeutique du traitement adjuvant des cancers du sein.

Ère primaire : les anthracyclines

D'abord utilisées en phase métastatique, les anthracyclines ont ensuite été étudiées en phase précoce des cancers du sein. Elles ont été comparées au CMF suivant différents régimes associant 5-FU, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC), 5-FU, épirubicine et cyclophosphamide (FEC) ou doxorubicine et cyclophosphamide (AC).

Fisher et al. ont montré dans deux études du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) que quatre cycles d'AC étaient équivalents en termes de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG) à six cycles de CMF [7, 8]. Par la suite, plusieurs essais randomisés ont montré une efficacité supérieure des régimes à base d'anthracyclines sur le CMF.

Martin et al., dans l'étude du GEICAM, testaient l'efficacité de la doxorubicine *versus* méthotrexate en combinaison au cyclophosphamide et 5-FU intraveineux, montrant un bénéfice en termes de DFS et SG, surtout chez les patientes sans atteinte ganglionnaire ($p = 0,041$ et $0,034$ respectivement) [9].

En 2005, Levine et al. mettaient à jour les données de l'étude canadienne MA5. Entre 1989 et 1993, 710 patientes avec atteinte ganglionnaire étaient randomisées dans deux groupes recevant soit du CMF, soit du CEF. En 1997, il existait une amélioration significative à 59 mois de suivi en termes de rechute et de SG. À dix ans, les résultats sont confirmés : RFS à 52 % pour le bras CEF contre 45 % dans le bras CMF ($p = 0,007$) et SG respectivement à 62 % contre 58 % ($p = 0,085$) [10].

La place des anthracyclines a enfin été confortée par les résultats de la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).

L'analyse à 15 ans a confirmé les données à cinq ans, avec une réduction de la mortalité par cancer de 38 % pour les patientes de moins de 50 ans et de 20 % pour les patientes âgées de plus de 50 ans, quels que soient le statut ganglionnaire, la prise de tamoxifène et le statut RE+ [11].

La durée optimale de traitement, à savoir six cycles de FEC, a été validée dans une étude française *versus* trois cycles [12].

On attend pour les patientes porteuses d'un cancer du sein localisé sans atteinte ganglionnaire les données de l'étude française PACS05 testant une chimiothérapie de type FEC100, six cycles *versus* quatre cycles [13].

Chimiothérapie adjuvante moderne : l'avènement des taxanes

Suite à la démonstration de leur efficacité dans les cancers du sein métastatiques, ils sont logiquement venus renforcer l'arsenal thérapeutique en situation adjuvante.

Buzdar et al. ont publié en 2002 un essai sur 524 patientes traitées en adjuvant et randomisées selon deux bras : un premier bras standard de huit cycles de FAC contre un deuxième bras où les patientes recevaient quatre cycles de paclitaxel 250 mg/m² en 24 heures, suivis de quatre cycles de FAC. La SSP à 48 mois était de 0,83 dans le bras FAC *versus* 0,86 pour le bras paclitaxel ($p = 0,09$), n'atteignant pas de différence significative, mais avec une tendance à l'amélioration de la survie pour le bras « taxanes » [14].

Henderson et al., en 2003, ont publié les données de l'étude CALGB9344, qui testait d'une part trois régimes de traitement par anthracyclines (60, 75 et 90 mg/m²) suivis ou non par quatre cycles de paclitaxel à 175 mg/m² après chirurgie pour des patientes avec atteinte ganglionnaire. S'il n'y avait pas d'impact de la dose d'anthracycline utilisée, en revanche l'adjonction de paclitaxel permettait d'améliorer la SSP pour toutes les patientes mais de façon plus significative pour les patientes RH négatifs (HR = 0,72 *versus* HR = 0,91) [15].

Toujours en séquentiel, l'essai du NSABP B28 a confirmé les données précédentes. Entre août 1995 et mai 1998, 3 060 patientes avec atteinte ganglionnaire ont reçu quatre cures d'AC suivies ou non par quatre cycles de paclitaxel de 225 mg/m²

pendant 24 heures. Il y avait une tendance nette vers une diminution du risque de rechute dans le bras paclitaxel ($RR = 0,83$; $p = 0,006$). En revanche, il n'y avait pas d'effet sur la SG ($RR = 0,93$; $p = 0,46$). Aucune interaction n'a été constatée entre l'effet des taxanes et le statut RH ou l'administration de tamoxifène [16].

Par la suite, Sparano et al. ont comparé le paclitaxel et le docétaxel administrés de façon hebdomadaire ou toutes les trois semaines après quatre cycles d'AC chez des patientes avec ou sans atteinte ganglionnaire mais à haut risque de rechute. L'utilisation du paclitaxel hebdomadaire faisait mieux en termes de survie sans rechute et de survie globale avec, cependant, un risque de neuropathie plus important [17]. Ces données ont été remises à jour en 2015, toujours en faveur à 12 ans du bras paclitaxel hebdomadaire, que ce soit en survie sans rechute ou en SG ($HR = 0,84$; $p = 0,011$ et $HR = 0,87$; $p = 0,09$, respectivement) ainsi que pour le bras docétaxel toutes les trois semaines ($HR = 0,79$; $p = 0,001$ et $HR = 0,86$; $p = 0,054$, respectivement). Cet effet du paclitaxel hebdomadaire était plus important encore dans le groupe de cancer du sein triple-négatif ($HR = 0,69$; $p = 0,01$ et $HR = 0,69$; $p = 0,019$) [18].

En 2005, Martin et al. ont publié les résultats de l'étude du BCIRG001 qui comparait chez les patientes avec atteinte ganglionnaire six cycles de TAC (docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide) à six cycles du classique FAC. Le risque de rechute était diminué de 28 % dans le bras TAC ($p = 0,001$), le taux de survie globale était de 87 % *versus* 81 %, entraînant une réduction du risque de décès de 30 % dans ce même bras ($p = 0,008$). En revanche, le taux de neutropénie fébrile était significativement augmenté aussi dans ce même bras (24,7 % *versus* 2,5 %; $p < 0,001$) [19]. Le suivi à dix ans de cette étude a confirmé l'ensemble de ces données avec maintien du bénéfice à la fois en SSP et en SG (respectivement, 62 % *versus* 55 %, $p = 0,0043$ et 76 % *versus* 69 %, $p = 0,002$) [20].

Les résultats du PACS01 ont été publiés en 2006. Cette étude française testait le docétaxel en séquentiel des anthracyclines; les patientes étaient randomisées pour recevoir soit six cycles de FEC100, soit trois FEC100 suivis de trois cycles de docétaxel. Le critère de jugement principal était la survie à cinq ans. Le traitement séquentiel a atteint son objectif (73,2 % *versus* 78,4 %;

$p = 0,012$) chez ces patientes N+, mais il a également montré une amélioration de la survie globale avec un risque relatif de décès de 0,73 ($p = 0,017$) avec un profil de toxicité correct [21].

De même, en 2006, Jones et al. ont publié les données d'une étude comparant quatre cycles d'AC à quatre cycles de TC toutes les trois semaines. La DFS à cinq ans était améliorée dans le bras TC (86 % *versus* 80 %, $HR = 0,67$; $p = 0,015$), alors qu'il n'y avait pas d'effet significatif sur la survie globale. Les profils de tolérance et les effets secondaires étaient différents [22].

L'étude du BCIRG-005 a montré par la suite une équivalence du traitement concomitant ou séquentiel avec des profils de toxicité également différents. Le docétaxel était administré soit après quatre cycles d'AC toutes les trois semaines pour quatre cycles, soit en concomitant sous forme de six cycles de TAC. Les patientes étaient stratifiées selon l'importance de l'atteinte ganglionnaire et le statut des récepteurs hormonaux. La survie sans rechute à cinq ans était similaire dans les deux groupes (79 %, $HR = 1,0$; $p = 0,98$) ainsi que la survie globale (88 % *versus* 89 %; $p = 0,37$) [23].

En 2010, Martinet al. ont testé de nouveau le TAC *versus* FAC, mais chez les patientes sans atteinte ganglionnaire. Il y avait 1060 patientes randomisées pour l'un des deux traitements administrés toutes les trois semaines et pour six cycles. Les patientes présentaient au moins un facteur de risque de rechute selon Saint-Gallen 1998. L'objectif principal était la survie sans rechute à cinq ans. Cet objectif a été atteint avec une réduction du risque de rechute de 32 % dans le bras docétaxel ($HR = 0,68$; $p = 0,01$). Ce résultat était indépendant du statut des récepteurs hormonaux, ménopausique, ou du nombre de facteurs de risque de rechute. Dans le bras TAC, le recours aux G-CSF a permis de limiter les toxicités, notamment en termes de risque de neutropénie fébrile [24].

Deux méta-analyses ont validé l'ensemble de ces données. D'abord Bria et al. dans une analyse de 15500 patientes ont montré que l'ajout de taxanes dans le schéma de chimiothérapie adjuvante augmentait de façon significative la survie sans récurrence dans la population globale ($RR = 0,86$; $p < 0,00001$) et dans la population avec envahissement ganglionnaire ($RR = 0,84$; $p < 0,00001$) ainsi qu'une augmentation de la survie globale dans les deux groupes ($RR = 0,87$;

$p < 0,0001$ et $RR = 0,84$; $p < 0,0001$, respectivement) [25]. Puis, de Laurentiis et al. ont inclus 13 études et 22 903 patientes. Le risque relatif de survie sans récurrence et celui de survie globale étaient respectivement de 0,83 ($p < 0,00001$) et 0,85 ($p < 0,0001$) pour les taxanes. Ce résultat était obtenu quel que soit le statut ganglionnaire, le statut des récepteurs hormonaux, le type de taxanes, ou encore le statut ménopausique de la patiente [26].

Comme les anthracyclines, l'utilisation des taxanes induit un bénéfice absolu en SSR et SG de 5 et 3 %. Ce bénéfice, en association aux anthracyclines, existe quel que soit le statut ganglionnaire de la patiente. Les schémas séquentiels semblent meilleurs, y compris en termes de toxicités. Le bénéfice semblerait plus important pour les tumeurs prolifératives, avec peut-être un apport plus net de la forme hebdomadaire du paclitaxel pour les tumeurs triple-négatives.

Après les anthracyclines et les taxanes ?

La capécitabine a actuellement une place prépondérante dans le traitement des cancers du sein métastatiques. Quelques essais ont tenté de la positionner en situation plus précoce des cancers du sein.

En 2009, dans un essai ouvert de Joensuu, 1 500 patientes avec atteinte ganglionnaire ou à haut risque de rechute ont été randomisées pour recevoir trois cycles de capécitabine associée au docétaxel suivis par trois cycles d'EC et capécitabine ou le même traitement sans capécitabine. L'objectif principal était la survie sans rechute. À trois ans, on note une amélioration significative de la survie dans le bras capécitabine (93 % *versus* 89 %, $HR = 0,66$; $p = 0,020$). Cette tendance est cependant à modérer par les toxicités liées à la capécitabine, qu'elles soient digestives ou cutanéomuqueuses [27]. L'étude de Kelly et al. en 2012 n'a pas confirmé ces données de survie mais seulement la toxicité [28]. Enfin, Martin et al., dans l'étude GEICAM/2003-10, testaient la capécitabine chez les patientes N+ après chirurgie. Ils incluaient 1 384 patientes qui ont été randomisées pour recevoir quatre EC suivis de quatre docétaxel (EC-T), ou quatre ET suivis de quatre cycles de capécitabine (ET-X).

L'objectif principal, qui était la survie sans maladie, a été atteint (86 % *versus* 82 %, $HR = 1,30$; $p = 0,03$). En revanche, il n'y avait pas d'amélioration de la survie globale. Les toxicités selon les bras étaient différentes avec, chose notable, une alopecie plus courte dans le bras capécitabine [29].

La capécitabine n'est actuellement pas validée dans le traitement adjuvant des cancers du sein.

Chimiothérapie adjuvante et dose-dense

En 2003, Citron et al. ont randomisé 2 005 patientes selon quatre régimes de chimiothérapie, à base d'anthracycline, docétaxel et cyclophosphamide donnés de façon séquentielle ou concomitante, toutes les deux ou trois semaines. Un des objectifs était d'apprécier l'efficacité de la dose-dense (DD) sur les paramètres de survie. La SSP était significativement améliorée dans les bras dose-dense (82 % *versus* 75 %, $HR = 0,74$; $p = 0,010$). En revanche, il n'y avait pas de différence entre traitement séquentiel ou concomitant [30].

Deux méta-analyses ont récemment été publiées. La première a inclus quatre études regroupant 3 418 patientes traitées pour des cancers du sein à haut risque. Une amélioration de la SSP par les régimes de chimiothérapie dose-dense a été mise en évidence ($HR = 0,83$; $p = 0,005$) indépendamment du statut des récepteurs hormonaux, sans impact majeur sur la toxicité mais aussi sans amélioration de la SG ($HR = 0,86$; $p = 0,06$) [31]. La méta-analyse de Petrelli et al., en 2015, a regroupé huit études de phase III représentant 17 188 patientes avec un cancer du sein à haut risque de rechute. La SSP mais également la SG étaient améliorées ($HR = 0,84$; $p < 0,0001$ et $HR = 0,86$; $p = 0,0001$, respectivement). Surtout, cette différence en SG était particulièrement marquée chez les patientes triple-négatives alors qu'il n'y avait pas d'impact du régime DD pour les patientes exprimant les récepteurs aux hormones [32].

Ce régime de chimiothérapie dose-dense, s'il n'est pas actuellement pratiqué par toutes les équipes, peut cependant être utilisé, particulièrement dans les sous-groupes de patientes de mauvais pronostic, dont le sous-groupe de patientes triple-négatives.

Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante est indiquée de façon formelle dans les cancers du sein inflammatoires, forme rare et agressive qui contre-indique tout traitement local d'emblée. Mais elle est également pratiquée dans les formes localement avancées (T4d et/ou N3) et pour les tumeurs plus petites à visée conservatrice. Elle permet d'augmenter le taux de conservation mammaire, sans modification cependant de la SSR ou de la SG. Elle permet par ailleurs un contrôle plus précoce de la maladie micrométastatique et réalise un excellent modèle *in vivo* permettant d'évaluer de façon précoce la réponse au traitement et le développement de nouvelles molécules en préclinique notamment [33].

Si la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas d'impact prouvé sur la survie par rapport à la chimiothérapie adjuvante, en revanche, il existe un réel bénéfice sur la survie de la réponse pathologique complète, plus marquée dans certains sous-groupes que sont les tumeurs surexprimant HER2 ou les tumeurs triple-négatives [34].

Place des anthracyclines

L'étude du NSABP B-18 a randomisé 1523 femmes pour recevoir quatre cycles d'AC en pré- ou post-chirurgie. La chimiothérapie néoadjuvante a permis de diminuer la taille tumorale dans 80 % des cas, un *down-staging* ganglionnaire (réponse clinique ganglionnaire pour 89 % des patientes N+) et 12 % de chirurgie conservatrice en plus. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative en termes de SSP ou de survie globale ($p = 0,99$ et $0,83$ respectivement). La survie était significativement améliorée chez les patientes qui obtenaient une réponse histologique complète (RFS : 89,7 % ; $p < 0,0001$) [35].

Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de l'EORTC 10902, qui randomisait 698 patientes pour recevoir quatre cycles de FEC en pré- ou postopératoire. À quatre ans, il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de traitement en termes de survie globale (HR = 1,16 ; $p = 0,38$), de survie sans progression (HR = 1,15 ; $p = 0,27$) ou de rechute locale (HR = 1,13 ; $p = 0,61$) [36].

La méta-analyse de Mauri et al. a confirmé tous ces résultats. Neufs essais randomisés ont été poolés regroupant 3946 patients. Aucune différence

significative n'a été constatée en termes de risque de décès (RR = 1), de progression (RR = 0,99), ou de risque de rechute à distance (RR = 0,94). En revanche, il y avait plus de risque de récurrence locorégionale dans le bras de chimiothérapie néoadjuvante, particulièrement si les patientes ne recevaient qu'une radiothérapie sans geste chirurgical [37].

Place des taxanes

Les essais de chimiothérapie néoadjuvante incluant les taxanes ont constitué une étape importante dans le développement des traitements préopératoires. Rastogi et al., en 2008, ont mis à jour les résultats du NSABP-B18, confirmant les données précédentes et, surtout, les résultats du B-27 qui randomisait trois bras de traitement : un bras avec quatre cycles d'AC suivis de la chirurgie, un bras quatre AC puis quatre docétaxel avant chirurgie, et enfin le troisième bras avec quatre AC puis chirurgie et quatre docétaxel adjutants. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois bras en termes de survie sans maladie (bras 2 *versus* bras 1 : HR = 0,92 ; $p = 0,29$; bras 3 *versus* bras 1 : HR = 0,92 ; $p = 0,29$) ou de survie globale ($p = 0,76$). Cependant, l'ajout du docétaxel a permis une nette amélioration de la réponse clinique (91 % *versus* 86 % ; $p < 0,001$) et de la *pathological complete response* ou pCR (26 % *versus* 13 % ; $p < 0,001$) lorsqu'il était administré avant la chirurgie [38] ; l'efficacité des taxanes a été ensuite décrite dans d'autres essais et méta-analyses, confirmant sa place en situation néoadjuvante.

Cuppone et al. ont ainsi montré que l'ajout des taxanes en néoadjuvant à un régime à base d'anthracyclines permettait d'augmenter le taux de traitement conservateur (RR = 1,11 ; $p = 0,012$) et le taux de réponse complète [39].

Si la capécitabine en adjuvant avait donné quelques signaux d'efficacité en termes de survie et malgré des toxicités parfois limitantes digestives ou cutanées, son utilisation en situation néoadjuvante n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration significative de la survie [40].

Platine, dose-dense et cancer du sein triple-négatif

Les cancers du sein triple-négatifs (RE-, RP- et HER2-) constituent un sous-groupe de cancers du

sein agressifs, inaccessibles aux thérapies ciblées. La chimiothérapie classique est actuellement la seule ressource thérapeutique.

Si, dans ce sous-groupe, les anthracyclines et les taxanes sont utilisés de façon standard, permettant d'obtenir un de taux de réponse histologique complète correct chez un tiers des patientes, des études ont cependant cherché à améliorer cette réponse en utilisant soit les anthracyclines en dose-dense, soit d'autres molécules de chimiothérapie, et notamment les sels de platine. Le rationnel d'utilisation de cette famille de chimiothérapie est directement lié aux caractéristiques de ces tumeurs, impliquant notamment les mécanismes de défaut de réparation de l'ADN.

En 2014, von Minckwitz et al. ont publié un essai de phase II (GeparSIXTO) testant le carboplatine en néoadjuvant pour des tumeurs surexprimant HER2 ou triple-négatives à un régime de taxanes et d'anthracyclines, et une thérapie ciblée, le bévécizumab. Le taux de réponse histologique complète est significativement amélioré pour les patientes triple-négatives (53,2 % versus 36,9 % ; $p = 0,005$) [41]. Par la suite, et dans cette même population du GeparSIXTO, la mise en évidence de facteurs prédictifs de réponse au carboplatine a été faite notamment en évaluant les TILs (*tumor-infiltrating lymphocytes*) [42].

L'efficacité du régime de chimiothérapie associant anthracyclines et cyclophosphamide donné selon un mode dose-dense a été évaluée chez 267 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. LAC-DD était comparé au régime traditionnel de chimiothérapie EC-T. Chez les patientes triple-négatives, le taux de réponse complète histologique était plus important dans le bras intensifié mais de façon non significative (48 % versus 24 % ; $p = 0,087$) ; la SSP était en revanche meilleure ($p = 0,019$) [43].

Sikov et al., dans l'étude CALGB 40602 (Alliance), ont évalué dans une phase II en ouvert 2×2 l'impact de l'addition du carboplatine et/ou du bévécizumab chez 443 patientes atteintes de cancer du sein triple-négatif stade II ou III. Les patientes ont reçu 12 semaines de paclitaxel hebdomadaire suivi de quatre cycles toutes les deux semaines d'un schéma doses-dense de doxorubicine et cyclophosphamide. Les patientes étaient randomisées pour recevoir du carboplatine (AUC6) pour quatre cycles toutes les trois

semaines et/ou du bévécizumab toutes les deux semaines pour neuf cycles. Les analyses ont porté sur la réponse histologique complète mammaire et axillaire, les traitements réalisés et les toxicités. Les neutropénies et thrombopénies de grade supérieur à 3 ont été plus importantes dans le bras carboplatine, alors qu'il y avait plus d'hypertension, de saignements, d'infections, de manifestations thromboemboliques et de complications postopératoires pour le bévécizumab. Les patientes qui recevaient le carboplatine et/ou le bévécizumab ont eu plus d'adaptation de doses et d'arrêts de traitement, en lien avec ces toxicités. L'addition du carboplatine montrait une augmentation de la réponse histologique complète à la fois pour le sein et pour la réponse axillaire (60 % versus 44 % ; $p = 0,0018$ et 54 % versus 41 % ; $p = 0,0029$, respectivement) alors que le bévécizumab n'améliore que le taux de réponse mammaire (59 % versus 48 % ; $p = 0,0089$). En revanche, l'étude n'est pas assez puissante pour obtenir des données de survie, et il sera nécessaire à l'avenir de pouvoir identifier de façon plus précise les sous-groupes de patientes qui bénéficient de ce régime de traitement [44].

Conclusion

Les régimes de chimiothérapie actuels, adjuvants ou néoadjuvants et hors thérapie ciblée, basés sur l'association anthracyclines-taxanes permettent un bénéfice absolu en termes de survie aux alentours de 10 %. Cependant, certaines de ces patientes ne bénéficient pas de ces chimiothérapies et sont donc potentiellement exposées à des toxicités importantes alors qu'elles sont déjà guéries par les autres traitements locorégionaux que sont la chirurgie ou la radiothérapie ou même l'hormonothérapie.

L'avenir est donc à la sélection des patientes au-delà des critères cliniques et histopathologiques standard. Les progrès en termes d'analyses moléculaires et génomiques des tumeurs vont probablement permettre de mieux identifier les patientes à bas risque pour lesquelles la chimiothérapie n'apporte aucun bénéfice, mais aussi et surtout les patientes à haut risque pour lesquelles une meilleure cartographie tumorale conduira à une adaptation des choix thérapeutiques

validant le concept du bon traitement pour la bonne patiente. Si c'est déjà le cas pour certaines thérapies ciblées comme les anticorps monoclonaux pour les tumeurs surexprimant HER2 ou même l'hormonothérapie depuis plusieurs années pour les tumeurs lumineales, la chimiothérapie pourra également être adaptée, notamment dans les tumeurs triple-négatives, sous-groupe extrêmement hétérogène.

Références

- [1] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121(7) : 2750–67.
- [2] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797) : 747–52. 17.
- [3] Luporsi E, Andre F, Spyrtatos F, et al. Ki-67 : level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer : analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3) : 895–915.
- [4] Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14(16) : 5158–65. 15.
- [5] Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast : results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168(3) : 337–56.
- [6] Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294(8) : 405–10. 19.
- [7] Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors : results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8(9) : 1483–96.
- [8] Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19(4) : 931–42. 15.
- [9] Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer : a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14(6) : 833–42.
- [10] Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer : update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23(22) : 5166–70. 1.
- [11] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472) : 1687–717. 14.
- [12] Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients : 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(2) : 298–305. 15.
- [13] Kerbrat P, Coudert B, Asselain B, et al. Abstract P1-13-04 : Optimal duration of adjuvant chemotherapy for high risk node negative breast cancer patients : 6-year results of the prospective randomized phase III trial PACS 05. *Breast Cancer Res Treat* 2012.
- [14] Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer : preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8(5) : 1073–9.
- [15] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6) : 976–83. 15.
- [16] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23(16) : 3686–96. 1.
- [17] Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(16) : 1663–71. 17.
- [18] Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(21) : 2353–60. 20.
- [19] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(22) : 2302–13. 2.
- [20] Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer : 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(1) : 72–80.

- [21] Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients : the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(36) : 5664–71. 20.
- [22] Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(34) : 5381–7. 1.
- [23] Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer : BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(29) : 3877–84. 10.
- [24] Martin M, Segui MA, Anton A, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(23) : 2200–10. 2.
- [25] Bria E, Nistico C, Cuppone F, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer : pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106(11) : 2337–44. 1.
- [26] De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer : a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(1) : 44–53. 1.
- [27] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(12) : 1145–51.
- [28] Kelly CM, Green MC, Broglio K, et al. Phase III trial evaluating weekly paclitaxel versus docetaxel in combination with capecitabine in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(9) : 930–5. 20.
- [29] Martin M, Ruiz SA, Ruiz BM, et al. Epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel versus epirubicin plus docetaxel followed by capecitabine as adjuvant therapy for node-positive early breast cancer : results from the GEICAM/2003-10 study. *J Clin Oncol* 2015; 33(32) : 3788–95. 10.
- [30] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer : first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8) : 1431–9. 15.
- [31] Lemos DI, da Silveira Nogueira Lima JP, Passos Lima CS, et al. Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer : a systematic review with meta-analysis. *Breast* 2012; 21(3) : 343–9.
- [32] Petrelli F, Cabiddu M, Coiu A, et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 151(2) : 251–9.
- [33] Bardia A, Baselga J. Neoadjuvant therapy as a platform for drug development and approval in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(23) : 6360–70. 1.
- [34] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer : the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938) : 164–72. 12.
- [35] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8) : 2672–85.
- [36] Van der Hage JA, van't Veer L, Julian JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer : results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19(22) : 4224–37. 15.
- [37] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3) : 188–94. 2.
- [38] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy : updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5) : 778–85. 10.
- [39] Cuppone F, Bria E, Carlini P, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer : meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2008; 113(2) : 238–46. 15.
- [40] Li Q, Jiang Y, Wei W, et al. Clinical efficacy of including capecitabine in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8(1). e53403.
- [41] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66) : a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7) : 747–56.
- [42] Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33(9) : 983–91. 20.
- [43] Giacchetti S, Porcher R, Lehmann-Che J, et al. Long-term survival of advanced triple-negative breast cancers with a dose-intense cyclophosphamide/anthracycline neoadjuvant regimen. *Br J Cancer* 2014; 110(6) : 1413–9. 18.
- [44] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer : CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(1) : 13–21. 1.

Thérapie ciblée anti-HER2 : principes, validation, indication

CHAPITRE

11

V. Diéras

Introduction

Approximativement, 15 à 20 % des cancers du sein présentent une amplification du gène *HER2* (*human epidermal growth factor*) ou une surexpression de la protéine. Avant l'avènement des thérapies ciblées anti-HER2, les femmes présentant un cancer du sein HER2 positif au stade précoce présentaient un pronostic plus défavorable que celles qui présentaient une tumeur HER2 négative, avec une survie sans rechute plus courte, une incidence élevée de métastases et une mortalité accrue [1].

Le trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal humanisé ciblant le domaine extracellulaire du récepteur HER2, a démontré une efficacité importante en association avec la chimiothérapie en phase métastatique [2]. En conséquence, cette approche a été évaluée en phase précoce adjuvante dans de grands essais randomisés. L'addition du trastuzumab à un protocole de chimiothérapie adjuvante diminue de plus de 35 % le risque de rechute et améliore la survie globale.

Trastuzumab

Validation : les grands essais trastuzumab adjuvants

En situation adjuvante, les essais cliniques ont évalué le trastuzumab (Herceptin®) en association avec la chimiothérapie en administration séquentielle ou concomitante.

L'étude HERA a évalué chez 5 102 patientes, après administration d'une chimiothérapie adjuvante,

l'addition du trastuzumab pendant un ou deux ans selon divers protocoles [3]. Les patientes étaient randomisées entre trastuzumab *versus* contrôle après chimiothérapie, soit un délai médian de huit mois. Pour être éligibles, les patientes devaient présenter une tumeur avec envahissement ganglionnaire (N+) ou, en l'absence d'envahissement ganglionnaire (N-), une tumeur supérieure à 1 cm. Avec un suivi médian de quatre ans, l'administration de trastuzumab pendant un an conduit à une diminution de risque de récurrence de 24 % (RR = 0,76; $p < 0,0001$) [4]. Cependant, après publication des résultats, du fait d'un *cross-over* important (65 %), le bénéfice en survie globale n'est devenu apparent qu'après l'évaluation à quatre ans (RR = 0,85; $p = 0,11$). Une actualisation avec un suivi médian de huit ans confirme le bénéfice en survie sans récurrence (RR = 0,76; $p < 0,0001$) et survie globale (RR = 0,76; $p = 0,0005$) de l'administration de trastuzumab pendant un an après une chimiothérapie adjuvante [5].

Les essais du NCCTG N9831 et du NSABP B31, bien que conçus initialement comme des essais différents, ont été analysés conjointement pour permettre une analyse plus précoce. Ils présentaient des critères d'éligibilité similaires, bien que le N9831 inclût des femmes présentant un cancer du sein N- à haut risque [6, 7]. Les femmes étaient randomisées entre chimiothérapie quatre cycles AC (adriamycine-cyclophosphamide) suivies de paclitaxel *versus* la même chimiothérapie mais avec introduction du trastuzumab avec le paclitaxel et continuée pendant un an au total. L'analyse conjointe de ces deux populations a démontré un bénéfice significatif en survie sans récurrence (RR = 0,52; $p < 0,001$) et une

réduction de risque de décès de 39 % (RR = 0,61 ; $p < 0,001$) avec l'introduction du trastuzumab *versus* chimiothérapie seule [7].

Dans l'essai du BCIRG 006, les femmes recevaient une chimiothérapie par AC (adriamycine-cyclophosphamide) suivie de docétaxel, la même chimiothérapie avec trastuzumab pendant un an, ou docétaxel plus carboplatine et trastuzumab (TCH) [8]. Avec un suivi médian de plus de cinq ans, la survie sans récurrence est améliorée de façon significative avec l'addition de trastuzumab à la chimiothérapie (AC-D : 75 %, AC-DH : 84 %, TCH : 81 %) par rapport au bras contrôle (AC-TH : RR = 0,64 ; $p < 0,001$ et TCH : RR = 0,75 ; $p = 0,04$). Il existe également un bénéfice significatif en survie globale : AC-D 87 %, AC-DH 92 %, TCH 81 % (AC-TH : RR = 0,63 ; $p < 0,001$ et TCH : RR = 0,77 ; $p = 0,038$). L'étude n'était pas conçue pour comparer directement les bras AC-DH et TCH.

Le seul des six essais ne démontrant pas un bénéfice en survie avec le trastuzumab adjuvant est l'essai PACS-04 [9]. Dans cette étude, 528 femmes présentant un cancer du sein HER2+ N+ ont été randomisées entre trastuzumab un an *versus* pas de trastuzumab après une administration de chimiothérapie à base d'anthracyclines avec ou sans docétaxel. Il n'a pas été observé de différence significative en survie sans récurrence et survie globale avec l'addition de trastuzumab. Ces résultats négatifs peuvent être dus à l'effectif plus faible avec manque de puissance statistique et l'administration séquentielle après chimiothérapie.

L'ensemble de ces essais et l'actualisation sont en faveur d'un schéma d'administration du trastuzumab de façon concomitante à la chimiothérapie [10].

Durée du trastuzumab adjuvant

Dans l'essai HERA, l'administration de trastuzumab pendant deux ans n'apporte pas de bénéfice supplémentaire, et il existe plus d'événements cardiaques [5].

L'essai FINHER évaluant une durée plus courte de trastuzumab a démontré un avantage en survie en faveur du trastuzumab chez 232 patientes avec un cancer du sein HER2+ par rapport à la chimiothérapie seule [11]. Cet essai a randomisé l'administration hebdomadaire de trastuzumab

pendant neuf semaines en association avec une chimiothérapie (docétaxel ou vinorelbine), suivie de l'administration de trois cycles de FEC. Les analyses exploratoires ont montré une amélioration significative de la survie sans métastases chez les femmes traitées par docétaxel-trastuzumab par rapport à celles ayant reçu du docétaxel seul ou vinorelbine et trastuzumab (RR = 0,31 ; $p = 0,020$).

L'étude PHARE, qui comparait l'administration de trastuzumab 12 mois *versus* six mois, n'a pas permis de conclure à la non-infériorité de l'administration de trastuzumab six mois *versus* 12 mois [12].

D'autres études évaluent la durée d'administration de trastuzumab : étude SOLD (schéma FINHER 9 semaines *versus* 1 an), SHORT-HER (9 semaines *versus* 12 mois) et PERSEPHONE (6 mois *versus* 12 mois).

Traitement adjuvant des petites tumeurs inférieures à 1 cm

Les analyses rétrospectives suggèrent que les petites tumeurs inférieures à 1 cm HER2+ présentent un pronostic plus sévère que celles HER2- [13-15]. Les analyses en sous-groupes des grands essais randomisés ont démontré un bénéfice du trastuzumab quelle que soit la taille de la tumeur. Actuellement, les différents référentiels de traitements internationaux préconisent l'administration de trastuzumab pour les tumeurs supérieures à 5 mm [16]. Récemment, une étude de phase II non randomisée a évalué l'administration de paclitaxel hebdomadaire 12 semaines associé au trastuzumab pour une durée d'un an chez des femmes présentant une tumeur du sein HER2+ N0 de taille inférieure à 3 cm. Avec un recul médian de quatre ans, la survie sans récurrence à trois ans est de 98,7 % [17]. Dans une population à faible risque, cette option thérapeutique sans anthracycline semble valide.

Traitements néoadjuvants

Compte tenu de l'activité importante du trastuzumab en situation métastatique, l'administration de trastuzumab en situation néoadjuvante a été évaluée très rapidement. L'étude monocentrique du centre médical MD Anderson aux États-Unis, randomisant les patientes entre chimiothérapie avec ou sans

trastuzumab, a démontré un taux élevé de réponse complète histologique chez les patientes recevant le trastuzumab (65,2 %) [18]. Une actualisation des résultats est en faveur d'un bénéfice en survie sans récurrence avec l'addition de trastuzumab, suggérant que l'obtention d'une réponse complète histologique pourrait prédire la survie à long terme [19].

Secondairement, d'autres larges études ont été reportées.

L'étude NOAH évaluant l'addition de trastuzumab à une chimiothérapie doxorubicine-paclitaxel suivie de paclitaxel et de CMF (cyclophosphamide-méthotrexate et 5-FU) chez des patientes à haut risque montre un doublement du taux de réponse complète histologique avec le trastuzumab (43 % *versus* 23 %, $p = 0,002$) [20]. De plus, l'actualisation des données a montré un bénéfice en survie sans récurrence et survie globale avec le trastuzumab et une corrélation avec la survenue d'une réponse complète histologique, permettant l'enregistrement du trastuzumab en situation néoadjuvante [21].

Dans l'étude GEPARQUATTRO, le sous-groupe de patientes présentant un cancer du sein HER2+ a reçu une chimiothérapie néoadjuvante par EC (épirubicine-cyclophosphamide) suivie par docétaxel avec ou sans capécitabine-trastuzumab [22]. Un doublement du taux de réponse complète histologique a été observé avec le trastuzumab. Dans l'essai TECHNO, l'addition de trastuzumab a également entraîné une augmentation du taux de réponse complète histologique [23].

Indications du trastuzumab en adjuvant et néoadjuvant

Actuellement, il existe une indication de trastuzumab associé à une chimiothérapie pour toute tumeur surexprimant HER2 d'une taille supérieure à 5 mm. Le schéma standard comporte une chimiothérapie séquentielle à base d'antracyclines et de taxanes. Une option sans antracycline (docétaxel, carboplatine ou paclitaxel) représente une option valide en cas de risque cardiovasculaire. À ce jour, la durée optimale de trastuzumab est d'un an. Le trastuzumab doit être administré de façon concomitante avec le taxane. Ces traitements peuvent être administrés en situation adjuvante ou néoadjuvante.

Perspectives : autres thérapeutiques anti-HER2

Lapatinib

Le lapatinib (Tyverb®) est une petite molécule, inhibitrice du site tyrosine kinase du récepteur HER2, dans sa portion intracellulaire. Son mécanisme d'action est donc différent de l'anticorps trastuzumab et apparaît complémentaire, surtout en cas de perte de la partie extracellulaire du récepteur. En situation métastatique, le double blocage du récepteur par l'association trastuzumab-lapatinib est supérieur au lapatinib seul. L'essai NEOALTTO a randomisé 400 patientes entre trastuzumab, lapatinib, trastuzumab plus lapatinib, pendant six semaines suivies par 12 semaines de paclitaxel hebdomadaire [24]. Le taux de réponse complète histologique a été plus élevé dans le bras paclitaxel avec double blocage trastuzumab-lapatinib (51,3 % *versus* 29,5 % ; $p < 0,0001$), bien que plus de 30 % des patientes aient dû interrompre le lapatinib du fait de diarrhées importantes.

L'essai GEPARQUINTO a randomisé 620 patientes entre quatre cycles EC (épirubicine-cyclophosphamide) suivis de quatre cycles de docétaxel avec trastuzumab ou lapatinib. Un taux de réponse complète histologique plus élevé a été observé dans le bras trastuzumab (30,3 % *versus* 22,7 %) [25].

L'essai ALTTO a évalué l'apport du lapatinib en situation adjuvante, administré soit seul pendant un an, soit en association avec le trastuzumab pendant un an, soit en administration séquentielle (trastuzumab 6 mois puis lapatinib 6 mois), le bras contrôle étant le trastuzumab pendant un an. Le traitement ciblé anti-HER2 pouvait être administré de façon concomitante ou séquentielle à la chimiothérapie. Le critère principal était la survie sans récurrence. En août 2011, l'Independent Data Monitoring Committee (IDMC) a recommandé d'interrompre le bras lapatinib en monothérapie, du fait d'une analyse de futilité, avec une forte probabilité que le lapatinib ne soit pas non inférieur au trastuzumab. Avec un suivi médian de 4,5 ans, les résultats de l'étude ALTTO ont été présentés à l'ASCO 2014 : il n'y a aucune différence significative entre les trois bras (trastuzumab, en association ou en séquentiel) tant en termes de

survie sans récurrence que de survie globale [26]. Il faut noter que les résultats de survie globale sont excellents, avec un taux de survie de 95 % à cinq ans. Différentes hypothèses peuvent être évoquées : l'absence de différence liée à une population de très bon pronostic (40 % de tumeurs N-, 46 % de tumeurs de moins de 2 cm, 56 % de RH+); les traitements actuels (chimiothérapie et hormonothérapie) ont été optimisés depuis les premiers essais; dans les bras lapatinib, que ce soit en combinaison ou en séquentiel, il y a eu de très nombreuses réductions de doses du lapatinib du fait de diarrhées et de réactions cutanées.

L'étude TEACH a randomisé 3000 femmes entre lapatinib ou placebo après traitement adjuvant ou néoadjuvant sans trastuzumab [27]. Avec un suivi médian de quatre ans, il y a eu moins d'événements de récurrence dans le bras lapatinib, mais cela ne permet pas de conclure sur une étude positive selon les critères du protocole. Ces données, avec celles de la fermeture du bras lapatinib dans le protocole ALTO, et du taux de réponse plus bas dans le bras lapatinib en monothérapie dans l'essai NEOALTO, suggèrent que le lapatinib en monothérapie ne représente pas une option de traitement valide dans les stades précoces.

Pertuzumab

Le pertuzumab (Perjeta[®]) est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur HER2 sur un épitope différent du trastuzumab. Il empêche la dimérisation des récepteurs HER2 et HER3, hétérodimères particulièrement actifs dans la signalisation HER2. Les données précliniques et les données de l'étude CLEOPATRA en première ligne métastatique confirment la synergie du double blocage HER2 par trastuzumab-pertuzumab *versus* trastuzumab seul [28].

L'étude NEOSPHERE a randomisé 417 patientes entre quatre cycles de docétaxel plus trastuzumab (TH), docétaxel avec pertuzumab (TP), docétaxel et double blocage (THP), ou le double blocage trastuzumab-pertuzumab sans chimiothérapie (HP) [29]. Le double blocage avec chimiothérapie est associé à un taux de réponse complète histologique significativement plus élevé (45,9 % *versus* 29 %; $p = 0,014$).

L'étude APHINITY compare une chimiothérapie standard (avec ou sans anthracyclines) plus

trastuzumab avec ou sans pertuzumab. Les résultats de cette étude sont attendus d'ici 2017. Il faut souligner que dans l'essai la population N- a été limitée à 20 %.

Récemment, l'European Medical Evaluation Agency (EMA) a validé l'utilisation du pertuzumab en situation néoadjuvante dans les cancers du sein HER2+.

Trastuzumab emtansine (T-DM1)

Le trastuzumab emtansine (Kadcyla[®]) ou T-DM1 est un anticorps drogue conjugué comprenant une molécule de trastuzumab relié à un agent cytotoxique, un dérivé de la maytensine. Le T-DM1 se fixe sur le récepteur HER2, le complexe est internalisé dans la cellule puis la molécule cytotoxique libérée dans le cytoplasme, permettant ainsi un ciblage de la chimiothérapie uniquement sur les cellules tumorales HER2+. Il en résulte une activité importante, surtout dans les formes résistantes, et une très bonne tolérance [30]. Le T-DM1 est le traitement de référence en situation métastatique après échec d'une association taxane-trastuzumab. L'étude KATHERINE évalue le rôle du T-DM1 *versus* trastuzumab chez les patientes avec une tumeur HER2+ ne présentant pas de réponse complète histologique après traitement néoadjuvant associant chimiothérapie et thérapeutique ciblée anti-HER2. D'autres études évaluent le T-DM1 en situation néoadjuvante et adjuvante (KRISTINE et KAITLIN).

Bévacizumab

Il existe une corrélation entre la surexpression de HER2 et l'expression de VEGF. Les données précliniques et cliniques de phase II suggèrent une synergie de cette approche de blocage de deux voies distinctes. L'essai BETH évaluait l'apport du bévacizumab (Avastin[®]) à une thérapeutique standard chimiothérapie trastuzumab en situation adjuvante. Les résultats ne montrent pas de bénéfices supplémentaires à l'addition de bévacizumab au schéma standard.

Conclusion

Le trastuzumab a réellement révolutionné la prise en charge des patientes présentant une tumeur

de sein surexprimant HER2. Son administration au stade précoce a permis de réduire le risque de récurrence de 35 % et la mortalité de 50 %. Il reste cependant des situations où, malgré ce traitement adjuvant, des récurrences surviennent, d'où la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques. Les agents ayant démontré une efficacité importante au stade métastatique sont à l'heure actuelle en évaluation dans ces stades précoces. La multiplication de ces approches doit amener à poursuivre de façon très incitative l'étude des biomarqueurs prédictifs de la sensibilité et/ou de la résistance pour une meilleure sélection des patientes.

Un autre défi pour les années à venir consistera à caractériser les populations de patientes pouvant bénéficier d'une désescalade thérapeutique (chimiothérapie sans anthracycline, traitement ciblé sans chimiothérapie).

Références

- [1] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244 : 707-12.
- [2] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344 : 783-92.
- [3] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 : 1659-72.
- [4] Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer : a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 : 236e44.
- [5] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382 : 1021e8.
- [6] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 : 1673-84.
- [7] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer : joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29(25) : 3366-73.
- [8] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365 : 1273e83.
- [9] Spielmann M, Roche H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer : results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 6129e34.
- [10] Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 4491-7.
- [11] Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer : final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 5685-92.
- [12] Pivrot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 : 741-8.
- [13] Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 5700-6.
- [14] Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 5693-9.
- [15] Cabel L, Péron J, Cottu PH, et al. Prognosis of t1ab node-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive breast carcinomas. *J Clin Oncol* 2015; 33(3) : 291 20.
- [16] Banerjee S, Smith IE. Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol* 2010; 11 : 1193-9.
- [17] Tolane SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(2) : 134-41.
- [18] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy : results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 3676-85.
- [19] Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer : an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13 : 228-33.
- [20] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant

- chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) : a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375 : 377–84.
- [21] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH) : follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014; 15(6) : 640–7.
- [22] Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer : results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28 : 2024–31.
- [23] Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer : results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 3351–7.
- [24] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO) : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9816) : 633–40.
- [25] Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (Gepar Quinto, GBG 44) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 : 135e44.
- [26] Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone, trastuzumab alone, their sequence or their combination in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014; 32 : 5 s (suppl; abstr LBA4).
- [27] Goss P, Smith IE, et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer : a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 : 88–96.
- [28] Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 : 109–19.
- [29] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere) : a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 : 25e32.
- [30] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367 : 1783–91.

Hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein

M. Debled, L. Salabert

Introduction

En 1948, Ralston Paterson du Christie Hospital de Manchester a initié la première étude randomisée dans le cancer du sein : une irradiation ovarienne était réalisée en complément de la chirurgie mammaire chez une femme sur deux, le traitement étant alloué initialement au hasard à l'aide d'enveloppes fermées et mélangées puis, secondairement, selon le mois de naissance des patientes [1]. De très nombreuses autres études randomisées furent par la suite réalisées, visant à évaluer l'intérêt de la castration ovarienne puis évaluant à partir des années 1980 le tamoxifène.

Les résultats sont apparus cependant inconstants, ce qui a conduit les investigateurs des principaux essais randomisés portant sur le tamoxifène et sur la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein à se réunir fin 1984 à l'aéroport d'Heathrow pour partager leurs résultats et permettre la réalisation d'une première méta-analyse démontrant le bénéfice de chacun de ces traitements. Ces analyses se sont ensuite poursuivies sur un rythme quinquennal permettant au Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) de définir les grandes lignes thérapeutiques des cancers du sein opérés d'emblée.

Ces dix dernières années, de nouveaux résultats d'études de grande ampleur ont permis d'affiner les indications thérapeutiques, particulièrement en ce qui concerne l'hormonothérapie adjuvante.

Acquis des méta-analyses [2-8]

Les informations les plus essentielles des méta-analyses peuvent être résumées ainsi :

Tamoxifène

Dans les tumeurs exprimant les récepteurs des estrogènes (RE), l'administration de cinq ans de tamoxifène réduit le risque relatif de rechute (RR) de $39 \pm 3\%$: il est de $47 \pm 3\%$ durant les quatre premières années. Ce bénéfice se poursuit entre la cinquième et neuvième année, avec une réduction supplémentaire de $32 \pm 6\%$. Il n'est pas observé de bénéfice au-delà.

La réduction du RR porte sur les rechutes locales (RR de $46 \pm 7\%$), le risque de rechute controlatérale ($38 \pm 7\%$), et les événements métastatiques ($37 \pm 3\%$).

La mortalité par cancer du sein est réduite de $30 \pm 5\%$ durant les 15 années suivant l'initiation du traitement ($29 \pm 5\%$ durant les quatre premières années, $34 \pm 5\%$ durant la période 5-9 ans, $32 \pm 8\%$ durant la période 10-14 ans).

Le tamoxifène est efficace même en cas de tumeur exprimant faiblement les RE (10-19 fmol/mg de protéines). Cette efficacité est cependant moindre qu'en cas de forte expression des RE. Il n'y a pas de données selon l'analyse des RE en immunohistochimie. Il n'est pas observé d'impact du tamoxifène sur le risque de rechute en absence d'expression des RE, y compris pour le risque de cancer controlatéral.

La réduction du RR est indépendante du récepteur de la progestérone (statut ou niveau), de l'âge ou du statut ménopausique, du statut ganglionnaire, ou encore de l'administration d'une chimiothérapie.

La mortalité non liée au cancer est peu modifiée par le tamoxifène, même s'il est observé une petite augmentation du nombre absolu de décès par cancer de l'utérus ou d'origine thromboembolique (augmentation du nombre absolu de 0,6 % à

dix ans, pour chaque, uniquement après 55 ans). Il n'est pas observé d'impact (positif ou négatif) sur la mortalité d'origine cardiovasculaire.

Une durée de cinq années de traitement est plus efficace qu'un traitement à deux ans : le RR est de $26 \pm 2\%$ pour les rechutes dans les études comparant un à deux ans de traitement et l'absence d'hormonothérapie. Les études comparant cinq ans et un à deux ans de traitement montrent une réduction du RR supplémentaire de $18 \pm 3\%$ pour les rechutes.

Place de la suppression ovarienne (patientes non ménopausées) [9]

La suppression (agoniste de la *luteinizing hormone releasing hormone* [LHRH]) ou la castration ovarienne permet une réduction du risque de rechute de $17 \pm 4\%$ et de $13 \pm 4\%$ pour le risque de décès en absence de tamoxifène. Cette réduction est de 25 à 29 % pour le risque métastatique et de 29 % pour le risque de décès en absence de tout autre traitement adjuvant (tamoxifène ou chimiothérapie susceptible d'induire un arrêt de sécrétion ovarienne).

Une seule étude, de très petite taille, a comparé la suppression ovarienne et le tamoxifène en situation adjuvante chez les patientes non ménopausées, ne permettant aucune conclusion solide.

En 2007, la méta-analyse évaluant l'impact des agonistes de la LHRH en plus du tamoxifène a montré une réduction du RR non significative de 15 % ($p = 0,20$) pour les rechutes, et une réduction non significative de 16 % ($p = 0,33$) pour le risque de décès.

Place des inhibiteurs de l'aromatase (patientes ménopausées)

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) ont été commercialisés en 1996 en situation métastatique, puis en 2004 en phase adjuvante. La méta-analyse publiée en 2015 permet de faire le point par rapport au tamoxifène en situation adjuvante, alors qu'aucune des deux études princeps, ATAC et BIG 1-98, n'a montré individuellement de bénéfice en survie, avec un recul médian de dix ans et de 8,1 ans respectivement [10, 11].

En comparaison à un traitement par cinq années de tamoxifène, un traitement par inhibiteur de l'aromatase (IA) est associé à une réduction du risque de rechute, mais uniquement durant les premières années : une réduction du RR de 36 % est observée la première année, de 20 % entre la deuxième et quatrième année, mais aucun impact significatif n'est observé ensuite. Cette méta-analyse montre une réduction du RR globale de 15 % du taux de décès par cancer à dix ans ($12,1\%$ versus $14,2\%$; $p = 0,009$).

Par rapport à un traitement séquentiel tamoxifène-IA, un traitement par IA d'emblée permet une réduction supplémentaire du risque de rechute la première année (RR = 0,74; $p = 0,002$), sans impact ultérieur. La réduction relative observée du taux de mortalité de 11 % n'apparaît pas statistiquement significative ($2p = 0,11$). Après deux à trois ans d'IA, il n'y a pas de différence que l'on poursuive l'IA ou que l'on passe au tamoxifène, mais l'analyse manque de puissance, portant uniquement sur 2 558 patientes traitées dans l'étude BIG 1-98.

D'une façon générale, les résultats portant sur la comparaison tamoxifène-IA ne montrent pas d'influence de l'âge, de l'indice de masse corporelle, du stade, du grade, du récepteur de la progestérone ou du résultat d'HER2.

Il n'est finalement noté aucune différence pour le taux de décès non liés au cancer du sein. On remarquera toutefois un nombre moindre de cancers de l'endomètre sous IA (0,4 % versus 1,2 %; $p = 0,001$), mais davantage de fractures (risque à cinq ans de 8,2 % versus 5,5 %; $p = 0,0001$).

Quelles nouvelles données ces dernières années ?

L'hormonothérapie est le plus souvent considérée comme un traitement *a minima*, très bien toléré. Son administration par voie orale, l'absence de toxicité immédiate, en particulier sur les follicules pileux et sur le système hématologique, et même sans doute le coût relativement modéré des traitements expliquent sans doute cette réputation.

Cette bonne image ne doit pas masquer une tolérance à moyen et long terme plus difficile. Ainsi, les différentes études qui ont pu être réalisées montrent

des arrêts de traitement dans environ 20 à 30 % des cas au cours des deux ou trois premières années, pouvant atteindre 50 % des cas au terme des cinq ans. Ces difficultés de compliance concernent tout particulièrement les femmes jeunes d'une part, les patientes traitées par IA d'autre part (figure 12.1) [12, 13]. Ceci doit conduire à rediscuter de la prescription très large de l'hormonothérapie adjuvante, dès lors que la tumeur exprime des RE, et de la préférence systématique pour les IA chez les patientes ménopausées.

Les résultats précédemment développés soulignent par ailleurs certaines limites dans l'efficacité des traitements : la réduction du risque de rechute obtenue par cinq ans d'IA ou un traitement séquentiel ne dépasse pas 50 %, sans aucun impact sur les rechutes au-delà des dix premières années, devant conduire à rediscuter de la

durée du traitement. Sur un autre plan, les méta-analyses de l'EBCTCG n'ont pas permis de préciser la place de la suppression ovarienne en plus du tamoxifène chez les patientes jeunes, alors même que le taux d'estradiol s'élève considérablement chez ces femmes jeunes prenant ce médicament.

Différentes études publiées récemment répondent à certaines de ces questions.

Faut-il traiter toutes les patientes opérées d'une tumeur RE positive ?

Les recommandations actuelles consistent à proposer très largement un traitement antihormonal dès lors que la tumeur exprime des RE, indépendamment du pronostic du cancer.

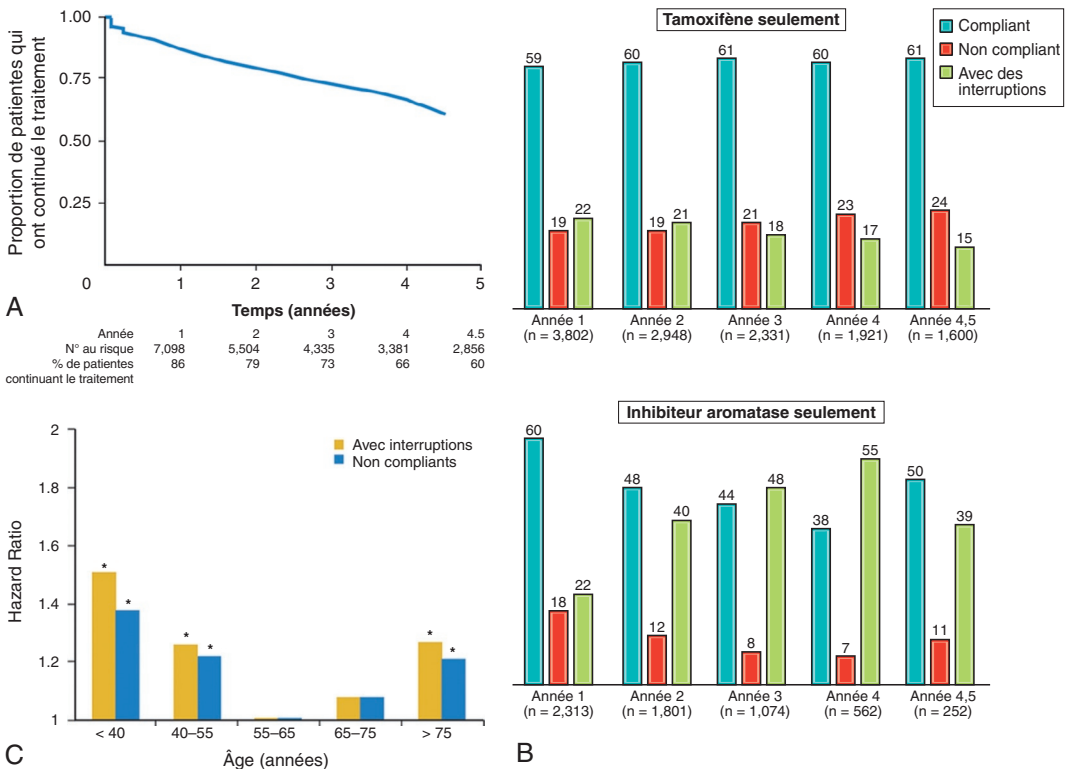


Figure 12.1. Analyse d'une série de 8769 patientes traitées en Caroline du Nord en phase adjuvante (1996–2007) par tamoxifène (43 %), anastrozole (26 %) ou association (30 %) [12].

A. Compliance à l'hormonothérapie.

B. Proportion de patientes ayant interrompu ou adhérent mal (< 80 % des prises théoriques) au traitement parmi celles qui prenaient leur traitement au début de l'année considérée.

C. Arrêt ou mauvaise adhérence (suivi > 80 % des prescriptions) en fonction de l'âge.

Dans une étude rétrospective danoise, la survie de 3200 patientes opérées d'un cancer du sein et n'ayant reçu aucun traitement systématique a été analysée et comparée à la survie d'une population appariée sur l'âge par tranches de cinq ans [14]. Les résultats, validés sur une deuxième cohorte de patientes, montrent, avec un suivi de près de 15 ans, qu'un groupe de patientes ne recevant aucun traitement adjuvant a la même espérance de vie que la population générale : patientes de 60 ans ou plus, opérées d'un cancer du sein de taille inférieure ou égale à 10 mm, sans atteinte ganglionnaire, canalaire de grade I ou lobulaire grade I ou II. La prescription d'une hormonothérapie adjuvante chez ces patientes apparaît donc discutable.

Faut-il systématiquement préférer un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées ?

Les résultats des méta-analyses montrent une supériorité des IA sur le tamoxifène pour le risque de rechute, ce qui a conduit de nombreux oncologues à prescrire systématiquement un IA pour une durée de cinq ans.

Plusieurs points méritent cependant d'être soulignés :

- d'une part, les données actualisées des deux principales études ayant comparé un IA au tamoxifène (ATAC et BIG 1-98) montrent des différences faibles en termes d'efficacité (différence absolue de 2,6 % à dix ans pour les événements métastatiques dans l'étude ATAC et de 1,7 % à huit ans dans l'étude BIG 1-98, sans bénéfice en survie dans aucune des études) (figure 12.2) [10, 11]. Les bénéfices absolus dans les tumeurs sans atteinte ganglionnaire n'ont jamais été montrés pour l'étude ATAC. Dans l'étude BIG 1-98, les résultats observés avec un traitement séquentiel sont équivalents à cinq années d'IA ;
- d'autre part, les myalgies et arthralgies, beaucoup plus fréquentes sous IA, n'ont pas de traitements réellement efficaces et persistent de façon prolongée, expliquant sans doute la moins bonne compliance aux IA, avec en particulier un nombre plus élevé d'arrêts tardifs de traitement [12] ;

- enfin, si à la différence du tamoxifène, il n'y a pas d'augmentation du risque de complications thromboemboliques et de cancers de l'endomètre, le risque de fractures est significativement augmenté, touchant une patiente traitée sur 46 (tableau 12.1) [15].

De fait, les recommandations américaines proposent d'initier l'hormonothérapie soit par un IA soit par du tamoxifène, sans plus de précision [16]. La conférence d'experts de Saint-Gall, qui a eu lieu en mars 2015, précise quant à elle que : «le panel était presque unanime pour affirmer que certaines patientes ménopausées peuvent être traitées par du tamoxifène seul» [16].

Y a-t-il des situations où un traitement qui doit être préféré ?

1. Les patientes à **risque élevé de rechute précoce** bénéficient du traitement par un IA d'emblée [17] : tumeurs avec atteinte ganglionnaire ou invasion vasculaire; tumeurs de grade 3 et/ou n'exprimant pas les récepteurs de la progestérone; surexpression d'HER2.
2. Dans l'étude BIG 1-98 [18], une supériorité du létrozole sur le tamoxifène a été clairement observée chez les patientes opérées d'un **carcinome lobulaire** [19] : la réduction du RR sous létrozole atteint 66 % et 50 % dans les carcinomes lobulaires (selon qu'ils sont classés luminaux B ou A) contre 35 % et 5 % s'il s'agit de carcinomes canaux (luminaux B et A, respectivement). Cet effet différentiel, suggéré également dans l'étude TEAM [20], n'est pas expliqué. Il pourrait être lié à un moindre bénéfice du tamoxifène dans ce type histologique, ce qui a d'ailleurs été très peu analysé par le passé.
3. **Chez les patientes présentant un indice de masse corporelle très élevé**, la supériorité de l'anastrozole sur le tamoxifène n'est pas observée dans l'étude ATAC, et il est même constaté une supériorité du tamoxifène sur l'anastrozole en cas d'obésité dans l'étude ABCSG-12 [21]. Cette relation avec la masse corporelle, qui pourrait s'expliquer par une action anti-aromatase insuffisante en cas d'obésité, n'est cependant pas observée avec le létrozole que l'on sait biologiquement plus puissant que l'anastrozole [22].

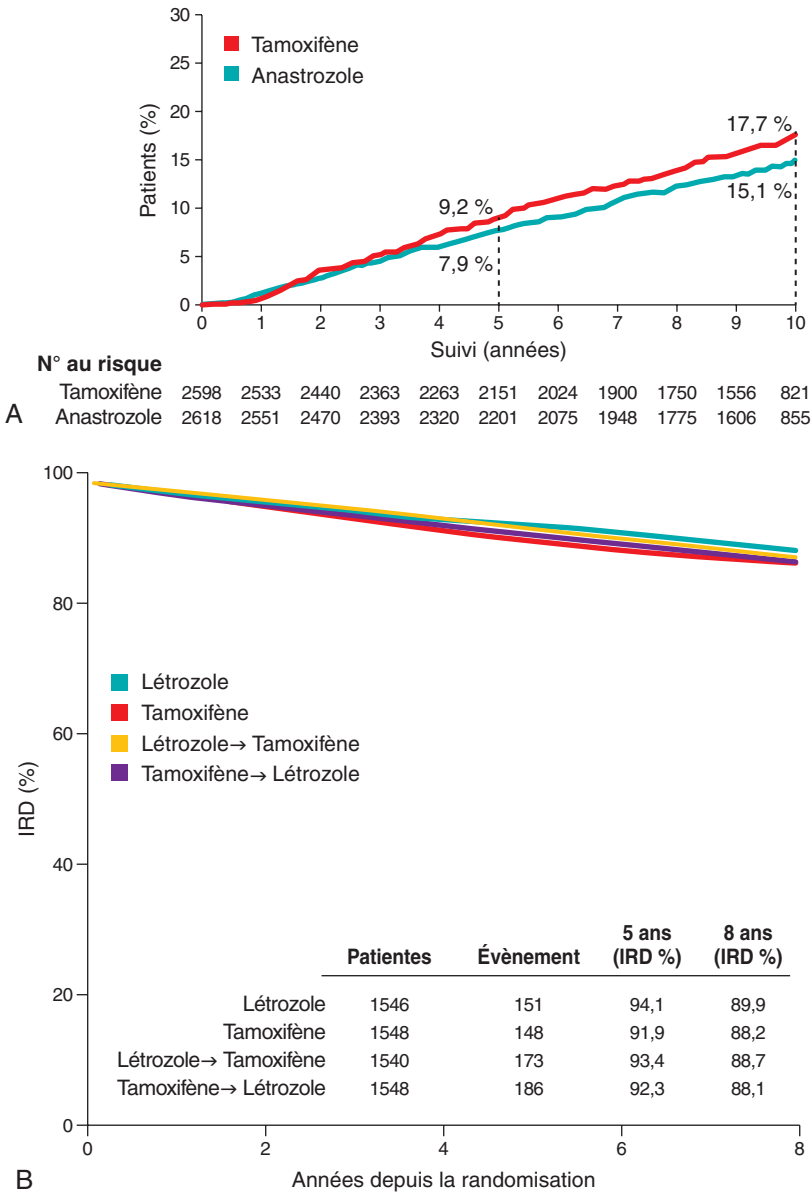


Figure 12.2. Résultat à long terme des études ATAC et BIG1-98 comparant le tamoxifène à un inhibiteur de l'aromatase.

A. Étude ATAC : courbe de rechute à distance (suivi médian : dix ans) [10].

B. Étude BIG 1-98 : courbe de survie sans métastase (suivi médian : huit ans) [11]. IRD : intervalle sans récurrence à distance.

4. Chez les personnes âgées, le type d'hormonothérapie devant être privilégié est une importante question puisque l'incidence de la maladie augmente avec l'âge. L'âge n'est

pas en soi un facteur prédictif d'une meilleure efficacité de l'un ou l'autre des traitements. Il existait initialement quelques inquiétudes sur l'impact potentiel d'une suppression

Tableau 12.1. Effets secondaires et risques des inhibiteurs de l'aromatase/tamoxifène : méta-analyse sur données publiées (suivi médian : 28 à 100 mois) [15].

Effets secondaires	Risque relatif IA/tamoxifène	p	Taux sous tamoxifène	Taux sous IA	Nombre de patientes à traiter
Plus fréquents sous IA					
Événements cardiovasculaires	1,26 [1, 10-1, 43]	<0,001	3,4 %	4,2 %	132
Fractures	1,47 [1,34-1,61]	<0,001	5,2 %	7,5 %	46
Dyslipidémie	2,36 [2,15-2,60]	<0,001	NP	NP	NP
Plus fréquents sous tamoxifène					
Accidents veineux thromboemboliques	0,55 [0,46-0,64]	<0,001	2,8 %	1,6 %	69
Cancers de l'endomètre	0,34 [0,22-0,53]	<0,001	0,5 %	0,1 %	250
Pas de différence entre IA et tamoxifène					
Événements cérébrovasculaires	1,01 [0,81-1,26]	0,93	1,4 %	1,5 %	–
Autres cancers	0,98 [0,85-1,14]	0,83	4,8 %	4,7 %	–
Décès sans rechute	1,04 [0,93-1,16]	0,51	4,1 %	4,2 %	–

IA : inhibiteurs de l'aromatase.

estrogénique maximale sur la fonction cognitive, notamment chez la personne âgée. Les données récentes manquent encore de recul mais sont rassurantes à ce sujet [23, 24]. Il semble donc que la préférence se dirige vers les IA, puisque l'on sait que le risque de cancer de l'endomètre sous tamoxifène augmente avec l'âge, de même que le risque de thrombose veineuse [25]. La prudence est cependant nécessaire vis-à-vis de la majoration de l'ostéoporose.

5. Dans différentes études sur l'hormonothérapie adjuvante, une corrélation entre le risque de rechute et l'observation d'effets secondaires a été observée tant concernant le tamoxifène (bouffées de chaleur) que les IA (arthralgies, signes climatériques), conduisant à des interrogations de **pharmacocinétique et de pharmacogénétique**. Les résultats concernant les

IA sont restés très préliminaires et inconsistants. Les données sont particulièrement intrigantes concernant le tamoxifène qui nécessite une activation métabolique dans l'organisme, principalement une hydroxylation par le cytochrome 2D6*4. Ce cytochrome est cependant partiellement inactif chez 20 % de la population et totalement inactif chez 7 %. Plusieurs études suggèrent fortement que le génotypage du CYP2D6 [26] ou encore l'analyse des concentrations d'endoxifène pourraient permettre de personnaliser l'hormonothérapie [27]. Les résultats contradictoires, observés dans les études BIG et ATAC, limitent l'utilisation de ces dosages, même si ces résultats négatifs peuvent être liés à la réalisation des analyses sur tumeur et non sur tissu sain [28, 29].

Hormonothérapie adjuvante chez les patientes non ménopausées

C'est suite à la méta-analyse publiée en 1998 [5] que l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène est devenue un standard chez les patientes non ménopausées. Par un effet de rétrocontrôle positif, ce traitement entraîne une augmentation du taux de *follicle stimulating hormone* [FSH] et de l'estradiolémie [29], pouvant faire craindre un échappement progressif au traitement.

Deux études randomisées ont été publiées récemment, posant la question d'adjoindre un blocage ovarien chez les patientes non ménopausées sous tamoxifène [30].

La première étude a concerné 345 patientes sans atteinte ganglionnaire et n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante. Avec un suivi médian de dix ans, aucun bénéfice significatif n'apparaît pour la survie sans maladie, la différence absolue étant de 1,8 % à cinq ans et de 1,2 % à dix ans ($p = 0,62$) [31].

La deuxième étude (SOFT) est une étude à trois bras dans laquelle les 3047 patientes incluses ont été randomisées entre tamoxifène, tamoxifène et blocage ovarien, ou encore IA et blocage ovarien [32]. Les résultats ont été publiés avec un recul médian de 5,6 ans avec, là aussi, une différence non significative pour la survie sans rechute entre les patientes traitées par tamoxifène seul ou avec suppression ovarienne : HR = 0,83 (IC 95 % ; 0,66–1,04) ; $p = 0,10$, correspondant à une différence absolue de 1,9 % à cinq ans. Les résultats de l'étude SOFT sont donc négatifs au sens strict. Toutefois, la différence apparaît statistiquement significative en analyse multifactorielle en faveur de la suppression ovarienne : HR = 0,78 (IC 95 % ; 0,62–0,98) ; $p = 0,03$. La différence absolue atteint 4,5 % à cinq ans chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante du fait de facteurs pronostiques péjoratifs. Il existe donc une population de patientes qui bénéficie du blocage ovarien. Les analyses de sous-groupes n'ont pas isolé de facteurs prédictifs d'une plus grande sensibilité à la suppression ovarienne, et on doit donc se fonder sur les facteurs pronostiques pour retenir l'indication de la suppression ovarienne : atteinte ganglionnaire massive, âge inférieur ou égal à 35 ans, et sans doute grade SBR III [16]. L'adjonction d'une suppression ovarienne entraîne toutefois une augmentation de 5 à 10 % des différents effets

secondaires (de tous grades) que l'on observe aussi sous tamoxifène : signes climatériques, sécheresse vaginale, baisse de libido, symptômes musculo-squelettiques, dépression, insomnie, ostéoporose. Le taux d'effets secondaires de grade III ou IV passe de 24 % à 31 %. Aucune donnée sur la toxicité à long terme, en particulier cardiovasculaire, n'est disponible. Suite à ces résultats, la conférence de consensus de Saint-Gallen a souligné que l'instauration puis la poursuite de la suppression ovarienne doivent être soumises au point de vue des patientes et réévaluées en fonction de la tolérance du traitement. Insistons sur le fait que l'étude SOFT a également montré que nombre de patientes peuvent être traitées par le tamoxifène seul avec d'excellents résultats : 98,6 % de survie sans métastase à cinq ans (figure 12.3).

Trois études ont posé la question de remplacer le tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase dès lors que l'on retient l'adjonction d'une suppression ovarienne. Deux d'entre elles ont fait l'objet d'une analyse groupée, les études TEXT et SOFT. Cette analyse a été publiée avec 5,7 ans de recul [33], montrant une amélioration significative de la survie sans métastase dans le sous-groupe de patientes sélectionnées sur des facteurs pronostiques péjoratifs pour recevoir une chimiothérapie : HR = 0,78 (IC 95 % ; 0,62–0,97) ; $p = 0,02$. Ceci correspond à une différence de 1,8 % à cinq ans. Il n'y a cependant aucune différence en survie. On note là encore des effets secondaires plus importants (arthralgies et douleurs osseuses, baisse de libido, sécheresse vaginale, dyspareunies...) à l'origine d'arrêts de traitements dans 16 % des cas contre 11 % sous tamoxifène et suppression ovarienne. La troisième étude, comparant inhibiteur de l'aromatase et tamoxifène en association à une suppression ovarienne, a inclus 1 803 patientes et ne montre aucune tendance en faveur de l'IA avec un suivi médian de huit ans [34]. Le traitement suppression ovarienne-IA ne peut donc certainement pas être considéré comme un standard, mais il peut être discuté chez certaines patientes pour des tumeurs de pronostic très péjoratif [16]. Soulignons toutefois que dans l'étude SOFT, chez les patientes âgées de moins de 35 ans, les courbes de survie sans rechute ne suggèrent aucune supériorité de l'IA par rapport au tamoxifène en association à la suppression ovarienne.

Il faut noter enfin que si un blocage par un agoniste de la LHRH est proposé, un contrôle

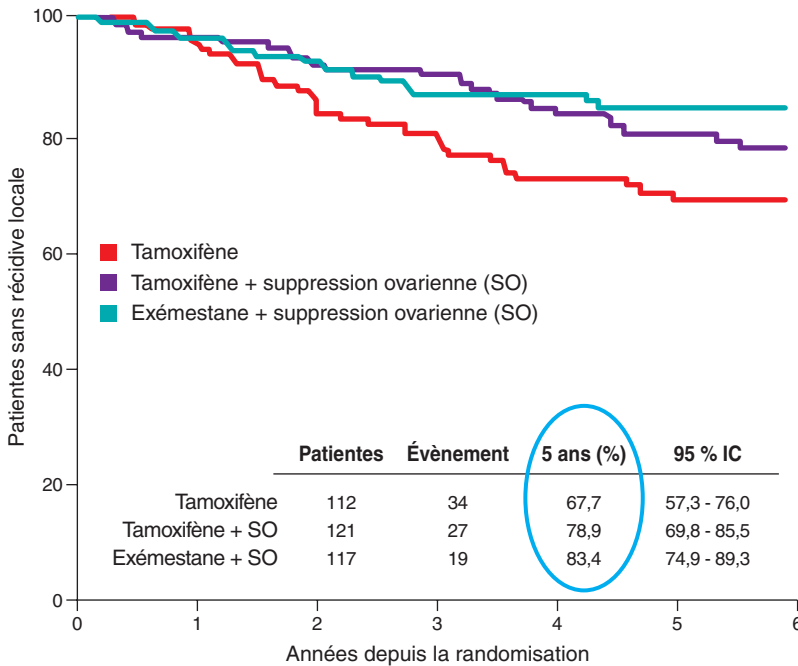


Figure 12.3. Étude SOFT : courbes de survie sans rechute des traitements par tamoxifène, tamoxifène et suppression ovarienne, inhibiteurs de l'aromatase et suppression ovarienne, chez les patientes de moins de 35 ans [32].

biologique de l'efficacité de ce blocage est indispensable, puisque près de 20 % des patientes semblent garder des taux non négligeables d'estradiol [35].

Faut-il prolonger l'hormonothérapie au-delà de cinq ans ?

À la différence des tumeurs RH négatives, le risque de rechute persiste durablement pour les tumeurs RH positives, et plusieurs études randomisées réalisées dans les années 1980–1990 avaient posé la question de maintenir l'hormonothérapie au-delà de cinq ans. Aucun bénéfice significatif n'avait alors été observé, probablement parce que la grande majorité des patientes incluses n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire, facteur pronostique essentiel des rechutes tardives.

Plusieurs résultats ont récemment reconsidéré la question. Ce fut d'abord le cas de trois études randomisées en double aveugle qui ont évalué la place d'un IA après cinq années de tamoxifène. Si une seule de ces trois études montre des résultats statistiquement significatifs, les trois études vont dans le même sens, en faveur du relais par

IA avec des HR de 0,53 (IC 95 % ; 0,29–0,96) [36] ; 0,68 (IC 95 %, NP ; $p = 0,07$) [37] et 0,80 (IC 95 % ; 0,62–1,03) [38]. Ces études ne permettaient pas cependant de préciser si le bénéfice observé (une étude) ou suggéré (deux études) était lié à la durée de traitement ou à l'introduction d'un IA. La réponse est venue secondairement, en 2013, lors de la communication des études ATLAS [39] et ATTOM [40], études randomisées ouvertes qui évaluaient toutes deux la poursuite du tamoxifène au-delà de quatre [40] ou cinq ans [39]. Même si la présentation des résultats est sujette à discussions, l'analyse combinée de ces deux études montre une réduction significative de 15 % de la mortalité par cancer du sein ($p = 0,001$) et de 9 % de la mortalité globale ($p = 0,008$) [40]. Ces résultats suggèrent cependant que le maintien du tamoxifène durant dix ans semble éviter une rechute métastatique pour 90 patientes traitées, tandis que l'on observe une embolie pulmonaire pour 250 patientes traitées et un cancer de l'endomètre pour 66 patientes traitées (tableau 12.2) [39].

Les différentes analyses de sous-groupes qui ont pu être réalisées à partir de ces études ne permettent pas de définir de sous-groupes qui

Tableau 12.2. Bénéfices et effets secondaires d'un traitement prolongé par tamoxifène (ATLAS, suivi médian de plus de 15 ans par rapport au diagnostic initial) [39].

	Tamoxifène 5 ans	Tamoxifène 10 ans	Différence absolue (15 ans)	<i>p</i>	Nombre de patientes à traiter
Bénéfices					
Rechute locale	3,1 %	2,3 %	0,8 %	0,13	125
Rechute controlatérale	4,1 %	3,2 %	0,9 %	0,11	110
Rechute M+	13,6 %	12,5 %	1,1 %	0,06	90
Effets secondaires					
Embolie pulmonaire					
Total	0,5 %	0,9 %	0,4 %	0,01	250
Embolie pulmonaire mortelle	0,2 %	0,2 %	0	0,69	–
Cancers de l'endomètre					
Total	1,6 %	3,1 %	1,5 %	0,0002	66
Décès par cancer de l'endomètre	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,29	–
Cardiopathies ischémiques					
Total	3,4 %	2,7 %	0,7 %	0,02	143
Décès par cardiopathie	4,3 %	4,0 %	0,3 %	0,10	333

bénéficieraient différemment d'une hormonothérapie prolongée que l'on considère l'âge, l'agressivité de la tumeur, ou l'hormonosensibilité.

L'orientation actuelle est donc de proposer de poursuivre l'hormonothérapie aux patientes ayant un risque persistant au-delà des cinq premières années de traitement. Trois facteurs sont aujourd'hui clairement établis : l'atteinte ganglionnaire, la taille tumorale, et l'âge jeune [41–43]. La poursuite du traitement pourra au mieux être discutée au cas par cas avec chaque patiente, qui connaît la tolérance à l'hormonothérapie pour la recevoir déjà, en sachant que selon une méta-analyse, le traitement bénéficiera à une patiente sur 25 en cas d'atteinte ganglionnaire, contre une sur 50 en l'absence d'atteinte [44]. Ce bénéfice est cependant d'autant plus important que le nombre de ganglions envahis est élevé.

Le schéma thérapeutique choisi dépend de différents paramètres. Il faut toutefois souligner que nous ne disposons d'aucune donnée de tolérance

ou d'efficacité concernant un traitement prolongé par IA, même si l'on n'y a pas d'élément d'inquiétude particulier. Chez les patientes non ménopausées, les études disponibles ne montrent pas d'augmentation de risque de cancer de l'endomètre en cas de traitement prolongé par tamoxifène [7, 39]. Pour les patientes traitées par agoniste de la LHRH, il semble raisonnable de raisonner selon les mêmes modalités que pour le traitement par tamoxifène ou IA.

Quelles voies d'avenir ?

Les standards de l'hormonothérapie adjuvante ont été profondément modifiés ces dernières années, tant dans le type de médicament utilisé que dans les schémas de traitement. Des incertitudes et des échecs persistent cependant qui devront être surmontés dans les années à venir.

Il est possible que, dans un avenir proche, de nouvelles données permettent de statuer sur le bénéfice de tests pharmacogénomiques sur le métabolisme du tamoxifène, voire des inhibiteurs de l'aromatase. Si l'importance des variations alléliques des enzymes d'activation du tamoxifène se trouve confirmée, ceci pourrait conduire à rediscuter à nouveau de la prise en charge de ces patientes.

De nombreux autres traitements peuvent avoir un rôle dans la prise en charge des patientes. C'est en particulier le cas des antirésorptifs osseux dont l'efficacité ne peut être ignorée chez les patientes ménopausées. Évalués initialement pour limiter les conséquences osseuses de la suppression estrogénique, les biphosphonates ont en fait montré une activité antitumorale cliniquement significative qui ne peut être ignorée : une réduction du risque de rechute de 14 % (IC 95 % ; 0,78–0,94 ; $2p = 0,002$), et une réduction du risque de décès par cancer du sein de 18 % (IC 95 % ; 0,73–0,93 ; $2p = 0,002$) [45]. Ces résultats viennent d'être confirmés par l'étude ABCSG-18 présentée à San Antonio en 2015 dans laquelle le dénosumab, un autre antirésorptif osseux de type anti-RANK ligand, réduit le risque de rechute du cancer du sein de près de 20 % chez les patientes ménopausées, principalement en cas de tumeur exprimant à la fois les récepteurs des estrogènes et de la progestérone (HR = 0,75 ; $p = 0,013$) [46].

Sur un autre plan, de multiples études moléculaires ont été réalisées sur des prélèvements

tumoraux pour mieux comprendre l'hormono-résistance. Bien que le mécanisme d'action diffère entre le tamoxifène, les IA non stéroïdiens et l'exémestane, aucun résultat n'a permis à ce jour d'adapter l'hormonothérapie aux caractéristiques de la tumeur, hormis peut-être le phénotype lobulaire qui serait moins sensible au tamoxifène. Ces études se poursuivent cependant notamment à l'aide du modèle néoadjuvant [47].

L'objectif essentiel pour les années à venir demeure la diminution des rechutes métastatiques liées à l'apparition d'une hormonorésistance. Différentes études randomisées sont actuellement en cours avec cet objectif principal. C'est le cas de l'étude UNIRAD, étude randomisée de phase III en double aveugle qui évalue l'adjonction de l'évérolimus à l'hormonothérapie pour réduire le risque de rechute chez des patientes avec envahissement ganglionnaire. L'objectif principal est ici de réduire de 30 % la survie sans rechute, ce qui correspond à un gain de 3 % deux ans après l'introduction du traitement (figure 12.4). C'est aussi le cas de l'étude PENELOPE B dont l'objectif est d'améliorer de 33 % la survie sans rechute (soit un gain absolu de 8 % à trois ans) par l'adjonction de palbociclib durant un an, un inhibiteur du cycle cellulaire qui s'administre par voie orale. Il est prévu d'inclure 800 patientes (figure 12.5). Par la recherche et la caractérisation de cellules tumorales circulantes, l'analyse de biopsies liquides pourrait peut-être dans les années à venir orienter le traitement systémique adjuvant [48].

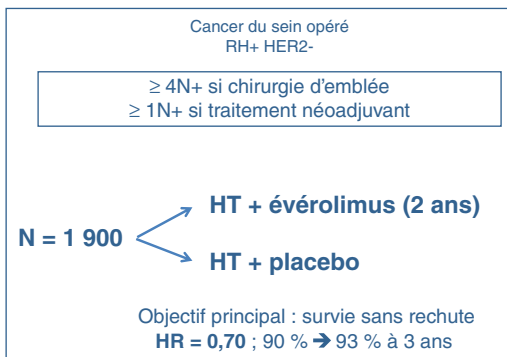


Figure 12.4. Étude UNIRAD.

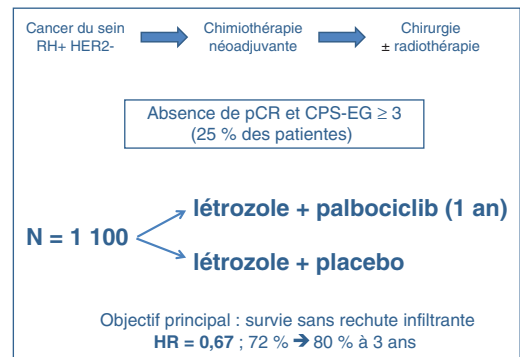


Figure 12.5. Étude PENELOPE B.

pCR : *pathological complete response*; CPS-EG : score de stade clinicopathologique-estrogène/grade.

Conclusion

Ce chapitre permet de faire le point sur les bénéfices et les stratégies thérapeutiques concernant l'hormonothérapie adjuvante dans les cancers du sein. La tolérance, les effets secondaires et les risques ont été peu abordés mais ne peuvent être ignorés.

Les données récentes montrent des arrêts précoces de traitement chez environ un tiers des patientes. Il est peu probable que l'on dispose dans les années à venir de nouvelles hormonothérapies, mieux tolérées. Des progrès doivent en revanche être réalisés pour mieux contenir les effets secondaires des traitements, en particulier les signes climatériques et les symptômes musculosquelettiques. Des améliorations doivent également être réalisées dans l'accompagnement des malades pour une meilleure compliance, par une meilleure information des patientes et des médecins généralistes, et par un encouragement régulier des patientes par des méthodes qui restent peut-être à inventer.

Références

- [1] Paterson R, Russel MH. Clinical trials in malignant disease. Part II-breast cancer : value of irradiation of the ovaries. *J Fac Radiol* 1959; 10 : 130-3.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer : an overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Eng J Med* 1988; 319 : 1681-91.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy : 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339 : 1-15. 71-85.
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer : overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348 : 1189-96.
- [5] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351 : 1451-67.
- [6] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 : 1687-717.
- [7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793) : 771-84.
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer : patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001) : 1341-5.
- [9] LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer : a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574) : 1711-23. 19.
- [10] Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(12) : 1135-41.
- [11] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. BIG 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12(12) : 1101-8.
- [12] Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and non adherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010; 28(27) : 4120-8. 20.
- [13] Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice : a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(2) : 459-78.
- [14] Christiansen P, Bjerre K, Ejlersten B, et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients : a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(18) : 1363-72. 21.
- [15] Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients : a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(17) : 1299-309. 7.
- [16] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Panel Members. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer : St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8) : 1533-46.
- [17] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer : american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32(21) : 2255-69. 20.

- [18] Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, et al. BIG 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007; 18(5) : 859–67.
- [19] Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(25) : 2772–9. 1.
- [20] Van de Water W, Fontein DB, Van Nes JG, et al. Influence of semi-quantitative oestrogen receptor expression on adjuvant endocrine therapy efficacy in ductal and lobular breast cancer - a TEAM study analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49(2) : 297–304.
- [21] Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer : an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(19) : 2653–9. 1.
- [22] Folkert EJ, Dixon JM, Renshaw L, et al. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(24) : 2977–80. 20.
- [23] Le Rhun E, Delbeuck X, Lefeuvre-Plesse C, et al. A phase III randomized multicenter trial evaluating cognition in post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152(3) : 569–80.
- [24] Bakoyiannis I, Tsigka EA, Perrea D, et al. The Impact of Endocrine Therapy on Cognitive Functions of Breast Cancer Patients : A Systematic Review. *Clin Drug Investig* 2016; 36(2) : 109–18.
- [25] Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, et al. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism : a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009; 115(19) : 4442–9. 1.
- [26] Lash TL, Lien EA, Sorensen HT, et al. Genotype-guided tamoxifen therapy : time to pause for reflection? *Lancet Oncol* 2009; 10(8) : 825–33.
- [27] Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A, et al. Individualization of tamoxifen therapy : much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(3) : 289–99.
- [28] Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer : the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(6) : 441–51. 21.
- [29] Rae JM, Drury S, Hayes DF, et al. ATAC trialists. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(6) : 452–60. 21.
- [30] Berliere M, Duhoux FP, Dalenc F, et al. Tamoxifen and ovarian function. *PLoS One* 2013; 8(6) : e66616. 28.
- [31] Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142) : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32(35) : 3948–58. 10.
- [32] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(5) : 436–46. 29.
- [33] Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(2) : 107–18. 10.
- [34] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer : final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015; 26(2) : 313–20.
- [35] Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Estrogen levels in premenopausal (premen) patients (pts) with hormone-receptor positive (HR+) early breast cancer (BC) receiving adjuvant triptorelin (Trip) plus exemestane (E) or tamoxifen (T) in the SOFT trial : SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2014. 32 : 5 s (suppl; abstr 585).
- [36] Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients : results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(24) : 1845–53. 19.
- [37] Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen : intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(12) : 1965–71. 20.
- [38] Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer : NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008; 19(5) : 877–82.
- [39] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer : ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869) : 805–16. 9.
- [40] Gray R, Rea D, Handley K, et al. aTTom : Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2013; 31. (suppl; abstr 5).
- [41] Sestak I, Cuzick J. Markers for the identification of late breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res* 2015; 17 : 10. 27.

- [42] Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol* 2007; 18(1) : 45–51.
- [43] de Mascarel I, Debled M, Brouste V, et al. Comprehensive prognostic analysis in breast cancer integrating clinical, tumoral, micro-environmental and immunohistochemical criteria. Springerplus 2015; 4 : 528. 21.
- [44] Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer : a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(2) : e88238. 20.
- [45] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer : meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001) : 1353–61. 3.
- [46] Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial. Presented at 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2015; San Antonio, Texas. Abstract S2-02.
- [47] Quenel-Tueux N, Debled M, Rudewicz J, et al. Clinical and genomic analysis of a randomised phase II study evaluating anastrozole and fulvestrant in postmenopausal patients treated for large operable or locally advanced hormone-receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2015; 113(4) : 585–94. 11.
- [48] Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2– advanced breast cancer (BC): First results from the randomized, Phase III BELLE-2 trial. Presented at 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2015; San Antonio, Texas. Abstract S6-01.

Nouveaux marqueurs pronostiques et prédictifs dans les cancers luminaux (HER2 négatifs) : signatures et tests multiparamétriques

H. Bonnefoi

Introduction

Trois questions se posent quotidiennement dans le cadre de la prise en charge des cancers du sein luminaux (HER2 négatifs) au stade précoce :

1. le risque de rechute est-il suffisant pour proposer une chimiothérapie adjuvante ?
2. la tumeur est-elle susceptible d'être sensible à cette chimiothérapie ?
3. à quelles patientes faut-il proposer de poursuivre l'hormonothérapie au-delà de cinq ans ?

Les deux premières questions sont discutées lors des réunions de concertation immédiatement après la chirurgie alors que la troisième question se pose par définition à distance de la prise en charge initiale et de la mise en route de l'hormonothérapie. Des tests génomiques permettent d'étudier l'ARN tumoral transcrit par de nombreux gènes soit par PCR quantitative (qRT-PCR), soit par hybridation sur une puce à ADN complémentaire. On emploie souvent le terme de test ou de signature multigénique. De nombreuses études cliniques utilisant ces tests ont été réalisées ou sont en cours afin de répondre à ces trois questions. Ce chapitre présente brièvement les résultats des principales études.

Tests permettant d'évaluer le pronostic afin de proposer ou non une chimiothérapie adjuvante

L'évaluation du pronostic d'un cancer invasif du sein après traitement chirurgical a pour objectif essentiel de décider de proposer ou non une chimiothérapie adjuvante. Pour les patientes opérées pour un cancer luminal (HER2 négatif) et recevant une hormonothérapie adjuvante, on estime qu'un risque de rechute à type de métastase à distance sur une période de dix ans de moins de 10 % ne justifie pas de proposer une chimiothérapie, en raison du risque de décès toxique ou de toxicité gênante et durable [1]. L'évaluation du risque de rechute à distance repose classiquement sur l'analyse de critères clinicopathologiques (cf. chapitre 7). L'objectif est de classer les tumeurs en deux groupes, risque élevé ou risque faible, en s'appuyant sur des recommandations nationales ou internationales, comme par exemple le consensus de Saint-Gallen [2]. Néanmoins, cette stratégie présente plusieurs faiblesses :

- l'évaluation d'au moins un des facteurs clinicopathologiques, l'index de prolifération Ki67 souffre d'une variation interobservateur considérable ;

- la proportion de patientes classées dans la catégorie «risque faible» (sur la base de différentes recommandations nationales ou internationales) est peu importante, ce qui laisse penser qu'une chimiothérapie est proposée à de nombreuses patientes qui n'en ont pas besoin ;
- enfin, les recommandations amènent souvent à l'identification d'une catégorie dite de «risque intermédiaire».

Afin d'essayer de corriger ces faiblesses, de nombreuses études ont été menées en utilisant des tests ou signatures multigéniques. Les méthodes (dont les tests multigéniques employés) et les résultats des principales études sont brièvement présentés ci-dessous et résumés dans le [tableau 13.1](#). Le niveau d'évidence de chaque étude est mentionné en utilisant la classification utilisée pour les marqueurs biologiques et mise à jour en 2009 [3]. Cette classification est résumée sur le [tableau 13.2](#).

Tests de première génération

Cette génération de tests a été développée afin d'être utilisée sans tenir compte des critères clinico-pathologiques.

Le test Oncotype DX® consiste à analyser pour chaque tumeur le transcrite (ARNm) de 21 gènes sélectionnés pour leur importance dans la biologie tumorale. Cette analyse consiste en une quantification du transcrite de chacun de ces gènes par une technique de qRT-PCR. Le résultat du test est exprimé sous forme d'un score de rechute (SR) permettant de classer les cancers en trois catégories : score bas (<18), intermédiaire (18–30), et élevé (>30). Plusieurs études ont démontré la valeur pronostique de ce score [4–7]. Le test Oncotype DX® correspond au niveau d'évidence IB (le niveau d'évidence I est subdivisé en deux catégories IA et IB : IA correspond aux résultats positifs d'une étude prospective dont l'objectif primaire est de tester le marqueur considéré ; IB correspond aux résultats positifs d'une étude rétrospective d'un marqueur en utilisant les échantillons biologiques collectés lors d'une étude prospective, le schéma de ce type d'étude est dit «prospectif-rétrospectif»). On soulignera que le recrutement de l'étude de phase 3 TAILORx concernant les cancers sans envahissement ganglionnaire est terminé. Le schéma de cette étude est présenté sur la [figure 13.1](#).

La signature MammaPrint® consiste à analyser pour chaque tumeur le transcrite (ARN) de 70 gènes par une technique d'hybridation sur une puce à ADN complémentaire. Cette signature permet de calculer un risque génomique et de classer les tumeurs en deux groupes pronostiques : risque élevé ou risque faible. Plusieurs études ont montré la valeur pronostique de ce test dont le niveau d'évidence est IIC [8–11]. On notera qu'environ un tiers des tumeurs correspondent à des situations discordantes : risque clinico-pathologique faible et risque génomique élevé ou l'inverse [9, 12]. Pour l'instant, il n'y a pas de données permettant de savoir s'il est préférable de traiter les cas discordants en tenant compte des critères clinico-pathologiques ou de la signature. Les résultats de l'étude MINDACT, dont le schéma est présenté sur la [figure 13.2](#), seront disponibles dans quelques mois et apporteront des informations précieuses, en particulier en ce qui concerne les cas discordants.

La signature MapQuant DX® utilise une technique d'hybridation sur une puce à ADN complémentaire. Une étude clinique suggère sa valeur pronostique dont le niveau d'évidence est classé IV-VD [13]. Une étude prospective est en cours auprès de patientes âgées (ASTER1).

Tests de deuxième génération (tests multiparamétriques)

Plusieurs scores de rechute intègrent des données liées à une signature et des données cliniques telles que la taille tumorale et/ou le statut ganglionnaire. On emploie le terme de test multiparamétrique.

Le score RSPC (*recurrence score pathology clinical*) utilise le score de rechute calculé avec le test Oncotype DX® (SR) et des critères clinico-pathologiques classiques comprenant l'âge, le grade, la taille de la tumeur [14]. Ce score a été évalué dans le cadre d'une méta-analyse des données des études NSABP B-14 et TransATAC. Les résultats de cette étude suggèrent que la valeur pronostique du score de rechute (SR) peut être améliorée en intégrant les critères clinico-pathologiques classiques comprenant l'âge, le grade, la taille de la tumeur. De plus, le RSPC permet de réduire la proportion de patientes dans le groupe de risque intermédiaire.

Tableau 13.1. Principales études concernant chaque test multigénique ou multiparamétrique.

Étude (référence)	Nombre de patientes	Caractéristiques de la maladie	Objectif de l'évaluation du test	Type d'étude à l'origine des prélèvements	Traitement	Niveau d'évidence
Oncotype DX®						
NSABP B-14 (Paik et al. 2004)	668	RE +, pN-	Pronostic	Prospective (utilisant des prélèvements biologiques archivés)	Tamoxifène	IB
NSABP B-20 (Paik et al. 2006)	651	RE +, pN-	Prédictif de chimiosensibilité		Tamoxifène <i>versus</i> CMF/MF → tamoxifène	
SWOG 8814 (Albain et al. 2010)	367	RE +, pN +	Pronostic et prédictif de chimiosensibilité		Tamoxifène <i>versus</i> CAF → tamoxifène	
TransATAC (Dowsett et al. 2010)	1 231	RE +, pN-	Pronostic		Tamoxifène <i>versus</i> anastrozole	
MammaPrint®						
NKI Amsterdam (Van de Vijver et al. 2002)	295	pT1-2, pN- et pN +	Pronostic	Rétrospective/ observationnelle	10/151 pN- et 120/144 pN+ ont reçu une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie adjuvante	IV-VD
TransBIG (Buyse et al. 2006)	307	pT1-2, pN-	Pronostic	Rétrospective/ observationnelle	Pas de traitement adjuvant	IV-VD
EIO-NKI (Mook et al. 2009)	241	pN +	Pronostic	Rétrospective/ observationnelle		IV-VD
RASTER (Drukker et al. 2013)	427	pT1-4pN0	Pronostic	Prospective/ observationnelle	Traitement selon recommandations nationales par rapport aux critères clinicopathologiques (traitement non imposé par rapport au résultat du test)	IIC
MapQuant®						
(Sotiriou et al. 2006)	634		Pronostic	Rétrospective/ observationnelle		IV-VD

(Suite)

Tableau 13.1. Suite.

Étude (référence)	Nombre de patientes	Caractéristiques de la maladie	Objectif de l'évaluation du test	Type d'étude à l'origine des prélèvements	Traitement	Niveau d'évidence
RSPC						
NSABP B-14 et TransATAC (Tang et al. 2011)	1 735	RE+ pN- et pN+	Pronostic	Prospective (utilisant des prélèvements biologiques archivés)	Tamoxifène ou tamoxifène <i>versus</i> anastrozole	
PAM50 ROR						
Cohorte British Columbia (Nielsen et al. 2010)	786	RE+ pN- et pN+	Pronostic	Rétrospective/ observationnelle	Tamoxifène pour les patientes avec embolies lymphatiques et/ou pN+	IV-VD
TransATAC (Dowsett et al. 2013)	1 017	RE+ pN- et pN+	Pronostic	Prospective (utilisant des prélèvements biologiques archivés)	Tamoxifène <i>versus</i> anastrozole	IB
ABCSG-8 (Gnant et al. 2014)	1 478	RE+ pN- et pN+	Pronostic	Prospective (utilisant des prélèvements biologiques archivés)	Tamoxifène <i>versus</i> tamoxifène → anastrozole	
EndoPredict® (score EPclin)						
ABCSG-6 et 8 (Dubsky et al. 2013)	1 702	RE+ HER2- pN- et pN+	Pronostic	Prospective (utilisant des prélèvements biologiques archivés)	Tamoxifène ou tamoxifène → anastrozole	IB
GEICAM9906 (Martin et al. 2014)	555	RE+ HER2- pN+	Pronostic		FEC <i>versus</i> FEC → paclitaxel hormonothérapie dans les deux groupes	

RE : récepteurs aux œstrogènes; pN : statut ganglionnaire anatomopathologique; RSPC : *recurrence score-pathology-clinical*; PAM50 : *prediction analysis of microarray using 50 genes*; ROR : *risk of relapse*; HER2 : *human epidermal receptor 2*; CMF : cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile; CAF : cyclophosphamide, adriamycine, 5-fluorouracile; FEC : 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide.

Tableau 13.2. Nouvelle définition des niveaux d'évidence des biomarqueurs.

Niveau d'évidence	Catégorie	Schéma de l'étude	Étude de validation disponible
I	A	Prospective (dessinée pour étudier un biomarqueur)	Non nécessaire
	B	Prospective (utilisant des prélèvements biologiques archivés)	Au moins une étude (et résultats concordants)
II	B	Prospective (utilisant des prélèvements biologiques archivés)	Aucune étude ou résultats discordants
	C	Prospective/observationnelle	Deux études ou plus (et résultats concordants) ^a
III	C	Prospective/observationnelle	Aucune ou une étude
IV-V	D	Rétrospective/observationnelle	Non applicable

^a Même en présence de deux études (ou plus) avec résultats concordants, ce type d'étude ne peut pas être classé IB (Simon et al. 2009).

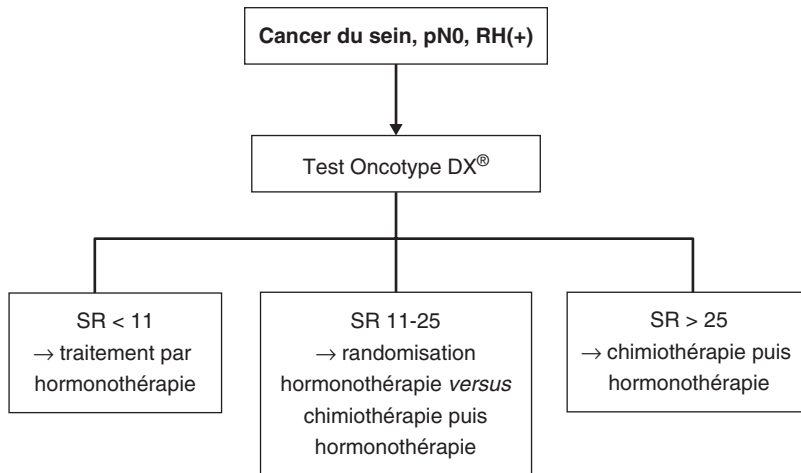


Figure 13.1. Schéma de l'étude TAILORx.

SR : score de rechute.

Le score ROR46 (*risk of relapse 46 genes*) inclut la taille tumorale [15]. Ce score est obtenu grâce à une technique d'hybridation de l'ARN transcrit par 46 gènes en utilisant la plateforme nCounter®. Les scores de rechute ROR46, SR et IHC4 (mesure par immunohistochimie de quatre marqueurs : récepteur aux estrogènes, récepteur à la progestérone, Ki67 et HER2) ont été comparés dans une même étude [15]. On soulignera que la taille tumorale est intégrée dans le score ROR46. Dans cette étude, le score ROR est plus précis que le score SR (y compris lorsque les critères clinicopathologiques sont intégrés dans le calcul du score SR). De plus, le score ROR permet de réduire la proportion de patientes dans le

groupe intermédiaire. La plateforme nCounter®, utilisée pour calculer le score ROR46, permet également de classer les tumeurs dans différents sous-groupes moléculaires. Le risque de rechute à distance pour les patientes avec un cancer pN0 classé luminal B est cinq fois plus important que pour les tumeurs lumineales A. La version commercialisée dénommée Prosigna® est basée sur le test PAM50 (*prediction analysis of microarray using 50 genes*) et permet de calculer le score ROR. La validité analytique de ce test réalisé dans des laboratoires de façon décentralisée a été validée [16].

Le score EPclin intègre des informations génomiques basées sur l'analyse de l'ARN de huit

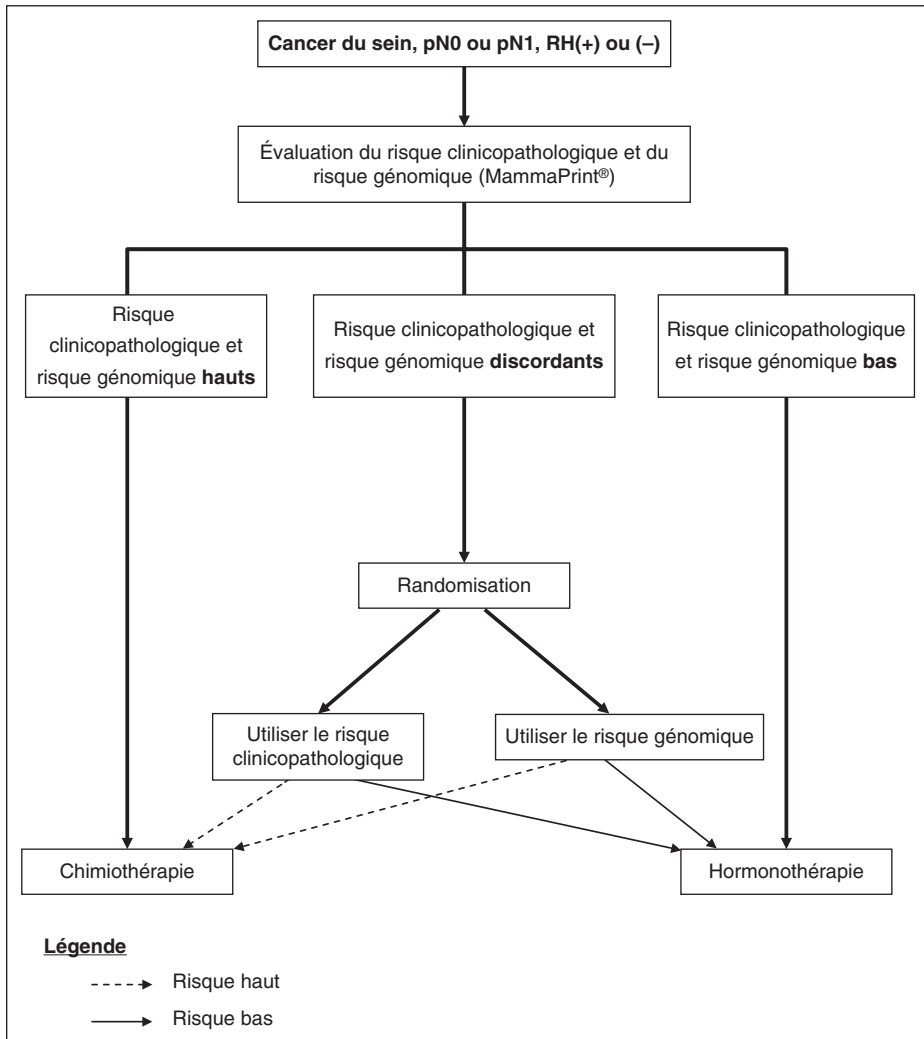


Figure 13.2. Schéma de l'étude MINDACT.

gènes par RT-PCR quantitative (EndoPredict® ou EP) et de deux paramètres cliniques (la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire). Deux publications ont montré la valeur pronostique de ce test dont le niveau d'évidence est IB [17, 18]. Dans la publication du groupe autrichien qui concerne des cancers avec ou sans envahissement ganglionnaire et traités avec une hormonothérapie adjuvante sans chimiothérapie, le groupe avec un score EPclin bas a un risque de métastases à distance à dix ans inférieur à 5 % [17]. L'information la plus intéressante de cette étude concerne le fait que plus de 50 %

des patientes classées «risque intermédiaire ou élevé» sur la base de plusieurs systèmes de recommandations nationales ou internationales ont été reclassées «faible risque» selon le score EPclin. Le risque de rechute à distance à dix ans de ces patientes est de 5 %. L'étude du groupe espagnol concerne des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire traités par chimiothérapie adjuvante et hormonothérapie [18]. Le score EPclin garde une valeur pronostique indépendante dans cette population, mais l'intérêt pratique est moins évident chez ces patientes qui ont toutes reçu une chimiothérapie.

Analyse coût-efficacité

On peut envisager cette analyse à travers deux stratégies. La première consiste à réaliser le test auprès de toutes les patientes présentant un cancer du sein invasif pN0. Plusieurs études ont montré que le résultat de différents tests conduit à diminuer les propositions de chimiothérapie. De nombreuses analyses médicoéconomiques (coût-efficacité) ont été publiées évaluant les effets à long terme des tests en termes de coûts et d'années de vie gagnées. Les résultats de ces études sont contradictoires. Une étude récente réalisée par le groupe de Gustave Roussy conclut que l'utilisation de ces tests de façon systématique a peu de chance d'être « coût-efficace » [19].

La deuxième stratégie consiste à réaliser le test uniquement lorsqu'il y a un doute quant à une indication de chimiothérapie adjuvante. Plusieurs études visant à évaluer le rapport coût-efficacité de cette stratégie sont en cours.

Tests permettant d'évaluer la chimiosensibilité d'une tumeur

Deux études (NSABP-B20 et SWOG 8814/TBCI 0100) ont évalué la valeur potentielle du test Oncotype DX[®] vis-à-vis de la question de la chimiosensibilité des tumeurs (test prédictif de chimiosensibilité et non plus seulement test pronostique) [5, 6]. Le critère de jugement considéré était la survie sans rechute. Dans ces deux études, les patientes recevaient ou non une chimiothérapie adjuvante après un tirage au sort. Les résultats suggèrent que le test Oncotype DX[®] permet de prédire la chimiosensibilité. Néanmoins, la chimiothérapie utilisée dans l'étude NSABP-B20 n'est plus un standard actuel (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile ou cyclophosphamide, méthotrexate), et le nombre de patientes traitées par chimiothérapie dans l'étude SWOG est modeste (219 patientes). Une étude de phase III (RxPONDER) est en cours afin de confirmer la valeur prédictive du test Oncotype DX[®] auprès de patientes présentant un cancer N+.

Les données concernant la valeur potentielle prédictive de chimiosensibilité de MammaPrint[®] [20] et MapQuant DX[®] [21] sont pour l'instant très préliminaires et ne concernent qu'un marqueur de substitution de chimiosensibilité qui est la réponse complète histologique.

Tests permettant d'évaluer le pronostic afin de proposer ou non la poursuite d'une hormonothérapie adjuvante au-delà de cinq ans

En ce qui concerne la question spécifique du risque de rechute tardive (période > 5–10 ans après le traitement chirurgical), plusieurs tests multiparamétriques ont été évalués (IHC4, Oncotype DX[®], Breast Cancer Index [BCI], EndoPredict[®], PAM50). Dans une étude ayant comparé IHC4, Oncotype DX[®] et BCI, BCI était la seule signature pronostique [22]. Dans une étude comparant IHC4, BCI et PAM50 en présence de facteurs cliniques, PAM50 était la seule signature pronostique après analyse multivariée [23]. Dans une autre étude évaluant les scores EP et EPclin, les deux scores étaient pronostiques [24]. Dans une analyse conjointe des études ATAC et ABCSG-8, PAM50 était un facteur pronostique [25]. Ces résultats montrent la « validité clinique » de certaines signatures, mais d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir établir un niveau d'évidence (tableau 13.2) et conclure quant à l'« utilité clinique ».

Conclusion

Plusieurs tests pronostiques sont de niveau d'évidence IB. Ces tests permettent de prédire de manière plus précise le risque de rechute, en particulier en diminuant la proportion de patientes dites « à risque ». Les tests de deuxième génération intégrant des données clinicopathologiques (en particulier la taille tumorale) sont plus précis. Plusieurs études suggèrent que l'utilisation de ces tests permet une désescalade thérapeutique en diminuant le recours à la chimiothérapie adjuvante auprès de 10 à 20 % des patientes. Les résultats des études dites de « coût-efficacité » sont contradictoires quant à un bénéfice éventuel sur la durée de survie (nombre d'années de vie gagnées) lié à l'utilisation de ces tests. On notera néanmoins que ces études n'ont pas pour objectif de prendre en compte l'impact sur la qualité de vie d'une chimiothérapie adjuvante.

Références

- [1] Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy : a good idea that needs to be proven! *J Clin Oncol* 2012; 30 : 1264–7.
- [2] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer : St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26 : 1533–46.
- [3] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 : 1446–52.
- [4] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 : 2817–26.
- [5] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 3726–34.
- [6] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy : a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 : 55–65.
- [7] Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen : a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28 : 1829–34.
- [8] Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer L, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 : 1999–2009.
- [9] Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 : 1183–92.
- [10] Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116 : 295–302.
- [11] Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; 133 : 929–36.
- [12] Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer : a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol* 2007; 8 : 1079–87.
- [13] Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer : understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98 : 262–72.
- [14] Tang G, Cuzick J, Costantino JP, et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer : recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 4365–72.
- [15] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31 : 2783–90.
- [16] Nielsen T, Wallden B, Schaper C, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 2014; 14 : 177.
- [17] Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 : 640–7.
- [18] Martin M, Brase JC, Calvo L, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients : results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16(2) : R38.
- [19] Bonastre J, Marguet S, Lueza B, et al. Cost effectiveness of molecular profiling for adjuvant decision making in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 : 3513–9.
- [20] Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(3) : 551–8.
- [21] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 1275–81.
- [22] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer : a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14 : 1067–76.
- [23] Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 : 1504–11.
- [24] Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109 : 2959–64.
- [25] Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment : a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33 : 916–22.

Chirurgie mammaire dans la prise en charge du cancer du sein non métastatique

S. Giard, M.-P. Chauvet

Introduction

La chirurgie mammaire a pour but d'enlever la tumeur en limitant autant que faire se peut le risque de récurrence locale et fait appel à différentes techniques soit radicales (mastectomie totale), soit conservatrices « conventionnelles » (tumorectomie) ou élargies (techniques oncoplastiques).

Le rationnel oncologique et ses limites

Les données de la littérature, et notamment une méta-analyse [1] regroupant 18 essais de traitement conservateur radiochirurgical *versus* mastectomie totale (MT), ont démontré l'absence de différence sur la survie de ces deux stratégies pour des cancers invasifs unifocaux jusqu'à 5 cm, avec un risque de récurrences locorégionales (RLR) à 20 ans inférieur ou égal à 20 %. En dehors de ces situations, les données ne reposent que sur des séries rétrospectives, plus ou moins appariées, ne permettant donc pas de conclure aussi « fortement » sur l'équivalence des deux modalités de traitement local. À l'inverse, les essais randomisés, anciens, ne tiennent pas compte des modalités thérapeutiques actuelles en chirurgie (prise en compte de l'état des berges d'exérèse, apport des techniques oncoplastiques) ni des développements des traitements adjuvants tant dans leurs modalités que dans leurs indications.

Chirurgie conservatrice

La réalisation de la chirurgie conservatrice, ou du moins sa proposition à la patiente, a trois impératifs minimum :

- obtenir des berges d'exérèse microscopiquement saines ;
- pouvoir reconstituer un galbe mammaire satisfaisant avec le sein restant ;
- associer systématiquement (tout au moins en France et actuellement) une radiothérapie.

Faire une exérèse complète macroscopiquement en reconstituant un galbe mammaire satisfaisant avec le sein restant

Évaluation des possibilités d'exérèse complète macroscopique

Cette évaluation préopératoire dépend du chirurgien qui va « imaginer », après examen clinique de la patiente, l'étendue de l'exérèse qu'il doit réaliser (toute la tumeur avec une zone de sécurité macroscopique habituellement conseillée de 1 cm) et les possibilités techniques qu'il peut proposer pour combler le défaut.

L'étendue de l'exérèse est aisée dans les tumeurs palpables bien limitées par rapport au sein environnant peu dense. Dans les autres circonstances, tumeurs non palpables ou dont les contours sont difficilement palpables dans un sein dense,

l'imagerie (mammographie, échographie) aide à cette évaluation, en sachant que le chirurgien doit savoir évaluer lui-même à partir de cette imagerie l'étendue de son exérèse, les données descriptives des radiologues n'étant pas toujours suffisantes. Ainsi, une tumeur de 4 cm de grand axe sur 2 cm entraînera des défauts de difficulté variable à reconstruire selon que le grand axe est situé sur un axe radiaire ou perpendiculaire. Enfin, l'IRM peut être une aide pour préciser l'étendue de la tumeur dans les cas de discordance radioclinique ou de difficulté d'évaluation par la radiologie conventionnelle. Rappelons que si l'IRM a une très bonne sensibilité, sa spécificité est moindre (risque de faux positifs et donc d'exérèse inutile) et que sa meilleure précision des tailles tumorales ne se traduit pas actuellement par une réduction du risque de reprise pour berges non saines après traitement conservateur et augmente le taux de mastectomies totales (essais COMICE et MONET).

Pendant l'intervention, la « bonne » étendue de l'exérèse est évaluée par la palpation chirurgicale et, pour les tumeurs non ou difficilement palpables, par un contrôle radiographique ou échographique de la pièce opératoire (de nouvelles technologies de marquage peropératoire permettant de distinguer les cellules tumorales du tissu sain sont à l'étude).

L'intérêt de l'évaluation des berges par un examen extemporané microscopique reste discuté : l'exhaustivité d'une telle évaluation en peropératoire est impossible et peut compromettre l'évaluation définitive en faisant perdre du matériel.

Après exérèse peut-on reconstituer un galbe mammaire avec le tissu glandulaire restant ?

Cette évaluation préopératoire dépend de plusieurs facteurs :

- le rapport volume de la tumeur/volume du sein : à volume d'exérèse égal un sein de petite taille sera plus difficile à remodeler qu'un sein volumineux ;
- la localisation de la zone d'exérèse : toujours à volume d'exérèse égal, la déformation sera plus importante et plus « difficile » à minimiser pour des localisations centrales ou inférieures que pour des exérèses des quadrants supéro-externes ;

- l'expérience du chirurgien : sa capacité à anticiper et évaluer la déformation qu'il va provoquer, et surtout sa capacité à corriger cette déformation dans le même temps opératoire.

Comment faire une chirurgie conservatrice ?

Dans la chirurgie conservatrice conventionnelle (tumorectomie), plusieurs principes sont à respecter :

- localisation préopératoire des tumeurs non palpables ;
- abord cutané permettant une exérèse monobloc sans difficulté de la tumeur et un remodelage aisé du défaut par rapprochement glandulaire. Si l'incision directe n'est indispensable qu'en cas d'atteinte cutanée obligeant à une résection de la peau, il faut se rappeler que le défaut de remodelage glandulaire est plus péjoratif en termes de résultat cosmétique qu'une courte cicatrice cutanée ;
- exérèse de la zone tumorale enlevant la glande du plan sous-cutané jusqu'au fascia prépectoral ; contrôle macroscopique (clinique ou par imagerie) des berges d'exérèse latérales (c'est-à-dire celles qui étaient en contact avec la glande mammaire laissée en place) ; recoupe du lit tumoral en regard de la zone jugée limite ; orientation des pièces d'exérèse et des recoups selon un protocole préétabli avec l'équipe des pathologistes, avec en particulier identification des berges (par exemple par encrage immédiat par le chirurgien) susceptibles de reprise en cas d'atteinte microscopique ; clipage du lit tumoral pour faciliter le ciblage des surimpressions radiothérapeutiques ; rapprochement et suture des berges glandulaires, parfois à l'aide de lambeau local de rotation pour ne pas laisser de défaut glandulaire.

Cette chirurgie conventionnelle est suffisante dans environ 80 % des cancers du sein opérés de manière conservatrice. Lorsque l'exérèse glandulaire ne peut être comblée par suture directe sans laisser de déformation importante, la chirurgie conservatrice fait alors appel aux techniques dites oncoplastiques. Il s'agit le plus souvent d'utiliser des schémas décrits en chirurgie esthétique pour réaliser des plasties de réduction, le schéma choisi étant adapté au site d'exérèse de la tumeur.

Globalement, pour les tumeurs situées dans la moitié inférieure du sein, l'exérèse large, fusiforme ou triangulaire à base périphérique emporte la zone tumorale avec la peau à l'aplomb jusqu'au plan du pectoral. Le défaut glandulaire est comblé par la mobilisation de la partie inférieure du sein restant, et la plaque aréolomamelonnaire est repositionnée sur le sommet du nouveau cône glandulaire suivant un axe généralement opposé au site de résection. D'autres types de mammoplastie (dite à pédicule postéro-inférieur) sont utilisables pour les résections de tumeurs volumineuses supra-aréolaires.

Toutes ces mammoplasties thérapeutiques ont en commun certes de permettre des exérèses glandulaires importantes mais sur des seins suffisamment volumineux et ptosés pour faciliter ces remodelages. Leur sécurité oncologique (taux de berges positives et taux de récurrence locale) et chirurgicale (morbidité) ne semble pas différente de la chirurgie conservatrice standard, sous réserve de la qualité des études faites (séries rétrospectives, appariement «historique»...). Leur inconvénient (mais qui peut être finalement ressenti comme un avantage) est d'entraîner une asymétrie mammaire avec un sein traité généralement moins large est moins ptosé que l'autre. Cette asymétrie lorsqu'elle est gênante pour la patiente peut être corrigée par un geste de plastie controlatérale (en même temps ou à distance des traitements oncologiques). Ces mammoplasties thérapeutiques obéissent aux mêmes règles que toute chirurgie conservatrice (évaluation des berges, orientation de la pièce, clipage du lit tumoral...).

Obtenir des berges d'exérèse microscopiquement saines

L'atteinte des berges d'exérèse par du tissu tumoral (invasif ou *in situ*) est un facteur indépendant de risque de récurrence locale (RL) après traitement conservateur radiochirurgical. Des recommandations américaines [2] concluent que le risque de RL après traitement conservateur radiochirurgical est multiplié par deux en cas d'atteinte des berges (présence de cellules tumorales dans l'assise cellulaire encrée de la pièce opératoire), ce risque n'étant pas compensé par une biologie tumorale favorable, l'adjonction d'une hormono-

thérapie ou d'une surimpression par radiothérapie. En revanche, une distance plus large entre la tumeur et la dernière assise cellulaire encrée (marge plus large que la seule absence de cellules tumorales dans l'assise cellulaire périphérique encrée) ne se traduit pas par une diminution du risque de RL même chez les femmes jeunes, ou en cas de biologie tumorale défavorable, dans les cancers lobulaires, ou en cas de contingent *in situ* extensif associé. La conclusion des recommandations américaines est donc qu'une exérèse conservatrice peut être jugée adéquate (et donc ne justifie pas de reprise) dès lors qu'il n'existe pas sur l'examen histologique définitif de la pièce des cellules tumorales (contingent invasif ou *in situ*) dans la dernière assise cellulaire encrée.

En France, les recommandations sont plus nuancées. Le consensus de Saint-Paul-de-Vence 2007 concluait qu'il n'était pas possible de définir une marge optimale validant ou non l'indication d'une reprise. Il proposait, après évaluation microscopique des seules berges latérales (quand l'exérèse était menée de la sous-peau au fascia prépectoral), une reprise chirurgicale systématique uniquement lorsque la marge entre le tissu tumoral, invasif ou canalaire *in situ*, était inférieure à 1 mm, la reprise étant inutile si la marge était supérieure à 5 mm. Pour une marge entre 1 et 5 mm, la décision de reprise ou non devait être discutée au cas par cas. L'existence de lésion de carcinome lobulaire *in situ* non pléomorphe au contact des berges n'était pas une indication de reprise, alors que les données actuelles étaient insuffisantes pour se prononcer s'il s'agissait de lésions de carcinome lobulaire *in situ*. Enfin, pour les carcinomes canauxaux *in situ* purs, les recommandations de l'INCa 2009 proposaient une marge à 2 mm pour décider ou non d'une reprise.

Il faut noter qu'en France, la définition d'une exérèse adéquate en un temps reste l'objet de débats, la définition d'une marge suffisante entre la tumeur (invasive ou canalaire *in situ*) et la section chirurgicale n'étant pas consensuelle.

En cas de berges positives ou limites (dont la définition varie selon les équipes), une reprise chirurgicale plus large est donc proposée, à nouveau conservatrice ou par mastectomie totale. Ce choix dépend de multiples facteurs : importance de l'atteinte des berges (atteinte focale ou berges

massivement envahies), faisabilité technique d'un nouveau geste conservateur, facteurs tumoraux de risque métastatique (par exemple : risque métastatique important faisant passer le risque local au second plan), et avis de la patiente (souhaite-t-elle conserver le sein au risque de se voir proposer une troisième intervention si la reprise conservatrice n'est toujours pas en berges saines?).

Associer à la chirurgie conservatrice une radiothérapie

Si les contre-indications formelles d'une irradiation sont rares (par exemple : anomalie génétique de p53), certaines circonstances peuvent rendre la radiothérapie difficile à réaliser (risque de toxicité, réalisation difficile en pratique) et sont alors à discuter au cas par cas entre chirurgien et radiothérapeute, avant le choix du type de chirurgie : antécédents de radiothérapie thoracique, atteintes coronaires et cardiaques notamment des lésions gauches, insuffisance respiratoire importante, sclérodémie et lupus, troubles mentaux.

L'obtention des trois impératifs minimum d'un bon traitement conservateur est-elle suffisante pour le réaliser effectivement ?

On sait en effet que le jeune âge, la taille, les critères d'agressivité, le profil génomique sont des facteurs de risque de RL mais aussi de risque métastatique, et ce, quel que soit le geste chirurgical réalisé. Quelques études ont comparé le devenir des femmes ayant des critères de haut risque de récurrence locale et de risque métastatique (par rapport aux patientes n'ayant pas ces caractéristiques) en évaluant l'impact d'un traitement local plus ou moins large. Dans une étude [3] de plus de 1 200 tumeurs triple-négatives (traitées à parts égales par conservateur ou radical), le type de chirurgie n'apparaît pas comme facteur de risque de RL. Dans une méta-analyse portant sur le type de chirurgie chez les femmes de 40 ans ou moins [4], le type de chirurgie n'influence pas la survie globale. De même chez des femmes porteuses de mutation BRCA, la survie globale et la survie spécifique à 15 ans sont similaires, quel que soit le type de traitement local réalisé [5].

Au total, le choix systématique d'une mastectomie totale plutôt qu'un traitement conservateur quand il est fait dans de bonnes conditions ne « rattrape » pas une mauvaise biologie tumorale ou le mauvais pronostic lié au jeune âge.

La réalisation ou non d'un traitement conservateur dépend aussi des perceptions de la patiente vis-à-vis de la balance bénéfico-risque entre mastectomie totale et traitement conservateur. Lorsque ce dernier est possible, l'alternative des deux solutions chirurgicales doit lui être proposée, en précisant notamment pour le traitement conservateur l'incertitude initiale sur le résultat histologique définitif des berges et donc la possibilité de réintervention (15 % en moyenne), l'association quasi systématique d'une irradiation mais aussi l'équivalence des deux types de traitement local en termes de risque métastatique et de survie globale. La patiente pourra ainsi faire son choix selon son souhait de préserver ou non son sein, sa peur de la récurrence, son impression de plus grande tranquillité d'esprit en cas de mastectomie totale...

Mastectomie totale

Malgré les nouvelles techniques élargies (mammoplasties thérapeutiques) permettant des exérèses larges tout en demeurant conservateur, la mastectomie totale reste parfois la seule solution locale réalisable :

- quand le rapport volume tumoral/volume du sein ne permet pas un traitement conservateur, par exemple dans les carcinomes canauxaux *in situ* étendus. Dans les cancers invasifs, la solution d'un traitement systémique premier (chimio- ou hormonothérapie) peut amener une réponse suffisante pour permettre un traitement conservateur secondaire ;
- dans le cas de tumeurs multiples de diagnostic préopératoire. L'option d'un traitement conservateur peut cependant être discutée lorsque les foyers multiples sont suffisamment proches les uns des autres pour envisager leur résection monobloc conservatrice en berges saines (une IRM peut alors aider à préciser l'étendue de la résection) ;
- dans les récurrences intramammaires après traitement conservateur même si quelques séries ont montré la possibilité d'un deuxième traitement

conservateur dans des indications très sélectionnées (RL tardive, unique, sans contingent extensif associé, avec une IRM préopératoire précisant le caractère unifocal et limité de la RL);

- dans le cas des cancers inflammatoires où le standard reste une chimiothérapie première suivie d'une mastectomie totale quelle que soit la réponse à la chimiothérapie.

Conclusion

Le traitement conservateur radiochirurgical du cancer du sein reste l'option le plus souvent réalisée en France (70 %), même si la mastectomie totale garde des indications impératives ou peut représenter une option préférée par les patientes. Le futur se fera probablement, comme pour tout traitement oncologique, vers une plus grande personnalisation du choix du traitement local aux critères tumoraux. Cette probable « complexification » dans les indications qui seront affinées rend de plus en plus souhaitable la reconnaissance de la spécialité « chirurgie sénologique » avec notamment une formation technique permettant d'en acquérir tous les aspects, de la tumorectomie aux différentes techniques de reconstruction, en

passant par l'oncoplastie, mais également une formation transversale aux autres spécialités de l'oncologie mammaire pour savoir intégrer le geste local dans une séquence multidisciplinaire.

Références

- [1] Yang SH, Yang KH, Li YP, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2008; 19 : 1039–44.
- [2] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(14) : 1507–15.
- [3] Adkins FC, Gonzales-Angulo AM, Lei X, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast preservation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(11) : 3164–73.
- [4] Pierce LJ, Phillips KA, Groffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers with operable breast cancer : comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121 : 389–98.
- [5] Vila J, Gandhini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients : a systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015; 24(3) : 175–81.

Introduction

Avant la caractérisation moléculaire des cancers infiltrants du sein, l'envahissement ganglionnaire était un facteur pronostique de premier ordre, posant l'indication des traitements systémiques [1]. Le curage axillaire des étages I-II de Berg emportant entre 10 et 15 ganglions était la règle.

La morbidité de ce geste est importante à court terme (lymphocèle, douleur, abcès, hématome) et à long terme (fatigabilité de l'épaule, lymphœdème), altérant la qualité de vie de la moitié des patientes [2, 3].

La technique du ganglion axillaire sentinelle (GAS) a permis un prélèvement ciblé du premier relais ganglionnaire par un geste significativement moins morbide [4, 5].

En plus du prélèvement ganglionnaire guidé (bleu, technétium), le concept de ganglion sentinelle comporte une ultrastadification ganglionnaire anatomopathologique (sections sériées, immunohistochimie) avec les définitions de macrométastase (>2 mm), micrométastase (entre 0,2 et 2 mm) et cellules isolées (< 0,2 mm) [6, 7].

Les premières cohortes prospectives multicentriques, comparant les résultats du ganglion sentinelle aux résultats du curage axillaire, ont montré une bonne concordance des deux techniques et ont défini la notion de faux négatif : situation où le ganglion sentinelle est indemne mais les ganglions non-sentinelles du curage complémentaire métastatiques [8, 9].

Un premier essai randomisé a été publié par l'équipe milanaise de Veronesi en 2003. Il s'agissait d'un essai monocentrique dont l'objectif principal était le taux de récurrence axillaire comparant la technique du GAS au curage axillaire. Après un suivi médian de 46 mois, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de 257 patientes du bras sentinelle plus curage com-

paré aux 259 patientes du bras sentinelle plus ou moins curage avec 167 patientes sans curage axillaire du fait de GAS indemnes [10].

La technique du GAS s'est imposée progressivement au début des années 2000, en remplacement du curage axillaire systématique pour les patientes ayant une tumeur infiltrante du sein unifocale, inférieure à 2 cm, sans adénopathie axillaire suspecte à l'examen clinique, et sans traitement néoadjuvant (T1N0).

Rodier et al. ont publié la première série française multicentrique [11].

La technique a été décrite et recommandée en remplacement du curage axillaire systématique en 2005 dans les recommandations américaines de l'ASCO [12] et dans les recommandations françaises de Saint-Paul-de-Vence [13].

Lessai démontrant la non-infériorité de la technique du GAS par rapport au curage axillaire en termes de survie n'a été publié qu'en 2010 [14].

Indications actuelles de la technique de détection du ganglion axillaire sentinelle

En cas de cancer infiltrant du sein, il est toujours recommandé de commencer l'évaluation axillaire par une échographie avec cytoponction ou biopsie des ganglions suspects, afin d'éviter l'étape du GAS aux patientes présentant des ganglions métastatiques [15].

Carcinome infiltrant, situation chirurgie première

Actuellement, la technique du GAS est recommandée en France pour les carcinomes infiltrants :

- en situation adjuvante;
- chez les patientes sans envahissement axillaire cliniquement suspect;
- en cas de carcinome infiltrant de moins de 5 cm (T1-2);
- en cas de tumeur en place ou préalablement réséquée;
- dans les cas de tumeurs unifocales ou multiples;
- dans les cas de tumeurs non inflammatoires.

Carcinome infiltrant, chirurgie en situation de chimiothérapie néoadjuvante

La question de la détection du GAS peut schématiquement être découpée en deux scénarii :

- avant chimiothérapie néoadjuvante (CNA) : la technique du GAS avant CNA s'apparente à la question de la technique du GAS en cas de tumeur volumineuse. Schématiquement, cette pratique présente l'intérêt d'une connaissance du statut axillaire avant tout traitement pour une éventuelle adaptation des champs d'irradiation, et présente l'inconvénient de proposer un curage axillaire aux patientes dont le GAS était métastatique avant tout traitement mais négativé par la chimiothérapie néoadjuvante [16];
- après CNA : la technique du GAS après chimiothérapie néoadjuvante dépend de l'atteinte axillaire avant tout traitement et de la réponse à la CNA [17]. Deux importants essais prospectifs randomisés récents ont évalué les résultats de la détection du GAS après CNA, chez des patientes présentant initialement un envahissement ganglionnaire axillaire, en incluant un total de 1 241 patientes [18, 19].

Soit l'évaluation axillaire préthérapeutique met en évidence des ganglions métastatiques et la technique du GAS est contre-indiquée à cause de l'important taux de faux négatifs, de plus de 20 % si l'on prélève moins de trois GAS; soit l'évaluation axillaire préthérapeutique ne met pas en évidence de ganglion métastatique, patientes N0, et la technique du GAS est une option au curage axillaire, à la condition d'une détection combinée emportant au moins deux GAS.

En cas de récurrence mammaire

S'il n'y a pas eu d'exploration chirurgicale axillaire lors de la tumeur primitive (carcinome in situ), il est possible de proposer une détection du GAS si la récurrence est sous une forme infiltrante. En revanche, en cas de récurrence infiltrante d'un cancer infiltrant traité initialement par chirurgie mammaire et axillaire, il n'y a pas d'indication validée à réaliser la technique du GAS.

En cas de carcinome canalaire *in situ*

La technique du GAS n'est proposée qu'en cas de tumeur *in situ* étendue avec indication de mastectomie, de façon à ne pas négliger le risque de la découverte d'un petit infiltrant sur la pièce de mastectomie.

Indications actuelles du curage axillaire complémentaire en cas de ganglion axillaire sentinelle métastatique

L'indication d'un curage axillaire complémentaire en cas de GAS détecté et métastatique n'est plus systématique mais dépend de plusieurs paramètres dont la taille de la métastase ganglionnaire : macrométastase, micrométastase, cellules isolées. Les indications de curage axillaire complémentaire dépendent du risque d'envahissement ganglionnaire des ganglions non-sentinelles et de l'impact sur le risque de récurrence axillaire, récurrence métastatique, et sur la survie globale.

Des nomogrammes permettant de mesurer la probabilité de ganglions non-sentinelles métastatiques ont été publiés [20]. Ces outils sont à utiliser en consultation ou en réunion de concertation pluridisciplinaire, comme aide à l'indication d'un curage axillaire complémentaire.

Deux essais prospectifs randomisés ont été ouverts pour répondre à l'impact de l'abstention de curage axillaire complémentaire en cas de GAS micro- ou macrométastatique. L'essai américain ACOSOG Z011 a inclus 420 patientes avec GAS macrométastatiques et 301 patientes avec GAS

micrométastatiques [21]. L'essai italien n'a inclus que des patientes avec GAS micrométastatiques ($n = 931$) [22]. Ces deux essais ont été arrêtés prématurément pour défaut de recrutement, avant que la moitié du recrutement de patientes prévues ne soit obtenue et avant l'obtention de la moitié du nombre d'événements prévus. Ces deux essais indiquent une tendance : le curage axillaire complémentaire en cas de GAS macro- ou micrométastatiques ne semble pas modifier la survie globale ou sans récurrence. Mais du fait des insuffisances méthodologiques, chaque conclusion tirée de ces deux essais majeurs est sujette à caution et à critiques. Il est donc important de discuter systématiquement les options de renoncement au recours du curage axillaire complémentaire en RCP en cas de GAS métastatique.

On distingue deux situations :

- en cas de GAS présentant au moins une macrométastase, l'indication de curage axillaire complémentaire dépend du type de traitement de la lésion mammaire. En cas de mastectomie, il est indiqué de réaliser un curage axillaire complémentaire. En cas de traitement conservateur, dans la limite des critères d'inclusion de l'essai américain ACO-SOG Z011, à savoir moins de trois GAS atteints (ce qui suppose qu'il y ait au moins trois GAS identifiés pour apporter cette information), une indication de radiothérapie du sein et l'indication d'un traitement adjuvant, un curage axillaire complémentaire peut être évité après validation en RCP [23];
- en cas de GAS micrométastatique, voire de cellules isolées, l'indication d'un curage axillaire complémentaire est controversée. Une importante cohorte prospective multicentrique a montré qu'en cas de GAS micrométastatique, le risque de ganglion non-sentinel macrométastatique était de l'ordre de 14 % [24]. Il faut noter que lors des dernières recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2015, les experts européens ont voté à 64 % l'absence d'indication de curage complémentaire dans cette situation en cas de mastectomie.

Un essai national (SERC) est en cours pour continuer d'explorer ces deux situations.

Technique OSNA

Cette technique de biologie moléculaire correspond à la recherche de protéines particulières

(CK19) dans la totalité des ganglions sentinelles qui sont broyés puis analysés. L'expression de la protéine CK19 dans les ganglions axillaires témoigne de la présence de cellules métastatiques du cancer du sein. À la différence de l'analyse anatomopathologique, dont les résultats dépendent de la compétence du médecin anatomopathologique et de l'échantillonnage du ganglion, la technique OSNA (*one step nuclear acid analysis*) est automatisée et standardisée. Elle est réalisable en extemporanée avec un résultat en 30 à 50 minutes selon le nombre de ganglions étudiés.

La cohérence entre l'examen final au microscope (examen «anatomopathologique») et la méthode OSNA a été analysée dans de nombreuses études de cohérence démontrant une très bonne spécificité de l'ordre de 91 à 98 %, une sensibilité supérieure aux méthodes anatomopathologiques, et une concordance de 92 à 99 % avec l'anatomie pathologique définitive [25].

L'évolution des indications de curage axillaire complémentaire peut remettre en question l'intérêt de l'examen extemporané. On retiendra que la technique OSNA permet une meilleure exhaustivité de l'examen des GAS.

La technique OSNA semble en première analyse coûteuse par rapport à l'analyse anatomopathologique classique, faisant intervenir un automate de biologie moléculaire et un temps de manipulateur. Mais, en contrepartie, cette technique fait économiser les réinterventions pour curage axillaire complémentaire, l'information sur l'indication du curage étant connue en extemporanée [26]. Cette question médico-économique comparant l'analyse anatomopathologique conventionnelle en extemporané, l'analyse OSNA en extemporané, et l'absence de toute analyse extemporanée, fait l'objet d'une étude prospective multicentrique nationale en cours (STIC SAGE). À l'instar des recommandations anglo-saxonnes, NICE (Intraoperative tests [RD-100i OSNA system and Metasin test] for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer, NICE diagnostics guidance 8, 2013), les dernières recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2015 ont acté le fait que la technique OSNA était une des options possibles pour l'analyse du GAS.

Références

- [1] Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(14) : 974–84.
- [2] Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125(9) : 1144–7.
- [3] Kuehn T, Klaus W, Darsow M, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients-clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(3) : 275–86.
- [4] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220(3) : 391–8 discussion 8–401.
- [5] Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95 : 279–93.
- [6] Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. *Ann Surg* 1997; 226(3) : 271–6.
- [7] Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17) : 3628–36.
- [8] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339(14) : 941–6. 1.
- [9] Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276(18) : 2182–22. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3 Suppl) : 169S–73S.
- [10] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6) : 546–53.
- [11] Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, et al. Identification of axillary sentinel node by lymphotropic dye in breast cancer. Feasibility study apropos of 128 cases. *Chirurgie* 1998; 123(3) : 239–46.
- [12] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30) : 7703–20.
- [13] Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. *Oncologie* 2005; 7 : 342–79.
- [14] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis : a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6) : 569–75. 9.
- [15] Jain A, Haisfield-Wolfe ME, Lange J, et al. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2) : 462–71.
- [16] Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, et al. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 621–6.
- [17] Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer : results of Ganglion Sentinel et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009; 27(5) : 726–32.
- [18] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer : the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310(14) : 1455–61. 9.
- [19] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA) : a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7) : 609–18.
- [20] Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(10) : 1140–51.
- [21] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis : a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6) : 569–75. 9.
- [22] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01) : a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4) : 297–305.
- [23] Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *32(13)* : 2014; 1365–83. 1.
- [24] Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study : predictive factors of nonsentinel lymph node involvement-groupe des chirurgiens de la Fédération des centres de lutte contre le cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12) : 1814–22.
- [25] Layfield DM, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2010; 98(1) : 4–17.
- [26] Jara-Lazaro AR, Hussain IH, Thike AA, et al. Assessment of suitability of the one step nucleic acid amplification (OSNA) assay as an intraoperative procedure for detection of metastasis in sentinel lymph nodes of breast cancer. *J Clin Pathol* 2014; 67(12) : 1032–7.

Quelle(s) stratégie(s) pour la reconstruction du sein ?

J.-P. Fyad, T. Sorin

Introduction

Après une mastectomie, toutes les femmes ne font pas une demande de reconstruction mammaire (RM). Mais celles qui le font cherchent à retrouver une harmonie, leur féminité, et un apaisement. Le défi n'est pas tant physique (reconstruire une structure anatomique, dans les trois plans de l'espace, la plus naturelle possible) que psychologique. L'enjeu est bien celui de l'acceptation d'un corps « modifié » par d'autres.

Les possibilités techniques sont nombreuses. La question du choix, donc de la stratégie, est *centrale*. Or, il existe peu de consensus. De nouvelles pistes sont sans cesse explorées dans un mouvement général de « désescalade » des traitements.

Ce chapitre ne présente pas d'arbre décisionnel mais relève d'un parti pris assumé : celui d'une prise en charge « à la carte », différente pour chaque patiente, tenant compte de sa demande, et de sa physionomie.

État des lieux : existe-t-il un consensus minimal ?

La reconstruction mammaire améliore-t-elle la qualité de vie ?

La reconstruction mammaire (RM) améliore la qualité de vie (QdV) par ses effets sur l'apparence physique, le bien-être psychosocial et la sexualité [1]. Il faut rappeler cependant qu'un tiers seule-

ment des femmes font le choix de la RM. Ce faible ratio peut résulter de la crainte de nouvelles interventions, de l'absence d'information de la part du chirurgien sénologue ou d'une difficulté d'accès à un chirurgien qualifié. Mais ce peut être aussi un choix assumé. Dans tous les cas, la perception par la patiente de sa propre image corporelle (et notamment de ce qui fait sa féminité) est déterminante pour la QdV.

Y a-t-il une différence de qualité de vie entre reconstruction mammaire immédiate et différée ?

La reconstruction mammaire immédiate (RMI) permet de faire *en partie* l'économie de la période asymétrique, « sans sein », au moins sur le plan physique. En conservant une grande partie de l'enveloppe cutanée (et dans certaines situations, l'aréole et le mamelon), la RMI améliore beaucoup le résultat esthétique, car la forme du sein initial et le placement du sillon sous-mammaire sont conservés. Or, on sait l'importance du résultat esthétique dans la QdV.

C'est probablement pour cela que la QdV d'une RMI *réussie* est légèrement supérieure à celle d'une reconstruction mammaire différée (RMD). Une RMI au résultat esthétique jugé mauvais entraîne en revanche une chute de la QdV par rapport à une mastectomie sans RM. *A contrario*, en RMD, les défauts esthétiques sont mieux acceptés, car après un long processus de deuil du sein natif, le nouveau sein est ardemment désiré [2].

Y a-t-il une différence de qualité de vie entre reconstruction mammaire autologue et prothétique ?

Les patientes bénéficiant d'une RM autologue, c'est-à-dire utilisant sa propre graisse sans prothèse synthétique, sont significativement plus satisfaites que les patientes bénéficiant d'une RM prothétique [3]. En effet, les tissus autologues ont l'avantage d'être plus naturels sur le plan visuel et tactile. Les résultats sont plus durables dans le temps car ils suivent en partie la pose naturelle contralatérale et les modifications de poids [4]. Ce type de reconstruction permet de s'affranchir des complications des implants (plis, coque, rupture). Cependant, la QdV des patientes bénéficiant d'une RM autologue peut être altérée par les séquelles des sites donneurs de lambeaux.

Reconstruction mammaire : jusqu'à quel âge ?

La RM doit être considérée sérieusement chez la femme âgée car même après 65 ans, il existe une amélioration significative de la QdV.

Effets de la radiothérapie

La radiothérapie provoque une fibrose des tissus cutanés et sous-cutanés qui perdent leur souplesse [5]. La rigidité de la peau contrarie la restitution d'un galbe et d'une projection naturels.

La radiothérapie est également un facteur de risque de complications, de mauvais résultats et d'échecs lors des RM prothétiques.

Dans ces situations, l'apport d'un lambeau est utile à la fois pour recréer l'enveloppe cutanée mais aussi augmenter son épaisseur [6].

Reconstruction mammaire immédiate et radiothérapie

Les principales indications de RMI sont les RM qui ne recevront pas de radiothérapie postopératoire (mastectomie prophylactique, carcinome *in situ* étendu, récidive suite à un premier traitement conservateur, petite lésion infiltrante avec

marges positives d'*in situ*). En effet, la radiothérapie détériore fortement le résultat esthétique des RMI (exposition de prothèse et contracture capsulaire; cytotéatonecrose pour les RM autologues). Cependant, il est des situations où la radiothérapie adjuvante, non indiquée *a priori*, est finalement nécessaire après l'analyse de la pièce de mastectomie. Dans ces situations, les RMI autologues résistent mieux aux rayonnements que les RMI prothétiques en termes de résultats esthétiques et de complications (30,1 % *versus* 51,6 %) [7]. La couverture d'une prothèse par un lambeau permet de réduire le taux de complications post-radiques [5].

Demande de reconstruction

La patiente peut se présenter à la consultation sans idée préconçue, laissant le chirurgien libre du choix de la technique. Elle peut au contraire avoir une idée précise de ce qu'elle veut ou ne veut pas. Le chirurgien, grâce à la maîtrise de plusieurs techniques, pourra essayer d'y répondre.

« Je veux le moins de cicatrices possible »

C'est l'avantage principal des reconstructions par prothèses qui sont posées en reprenant la cicatrice de mastectomie.

Les choses sont plus compliquées si la patiente souhaite, en outre, une reconstruction autologue. Les lambeaux laissent des cicatrices très longues (même si elles sont habituellement cachées par les sous-vêtements). La RM par greffes graisseuses peut être une alternative. Le sein doit être de volume petit à modéré, chez une femme en surpoids (IMC > 25), et dont la peau est restée souple et épaisse. Cette technique nécessite entre quatre et six séances de greffe.

En RMI, en revanche, les cicatrices sont habituellement discrètes : horizontales ou obliques en cas d'ablation de l'aréole, péri-aréolaires ou sous-mammaires si l'aréole est conservée. Les cicatrices seront plus étendues si la patiente souhaite en même temps réduire une poitrine trop lourde (grande cicatrice unique ou cicatrice en T inversé).

« J'ai peur des implants mammaires »

Les implants ont des complications connues et documentées après plus de 50 ans d'utilisation. Les deux produits de remplissage disponibles aujourd'hui sont l'eau et le gel de silicone. Ce dernier a fait la preuve de son innocuité sur le plan carcinologique et toxique. C'est surtout le risque de réinterventions (notamment pour changement d'implant) qui doit être discuté. Ainsi, à dix ans, seules 38,4 % des patientes ont encore leur implant d'origine [8]. À cela s'ajoutent le vieillissement asymétrique des seins (le sein reconstruit reste haut) et l'apparition de coques (le sein durcit). Certaines femmes optent ainsi pour une conversion par un lambeau autologue (16 % des RM prothétiques à un délai médian de 64 mois) [8].

Malgré ces éléments, environ 75 % des RM dans le monde utilisent un implant, car ils sont simples d'utilisation et permettent d'obtenir rapidement une symétrie de volume, source de confort vestimentaire. L'utilisation de greffes graisseuses complémentaires permet d'atténuer en partie ces inconvénients. L'emploi de méthodes, utilisant la graisse autologue de la patiente, dérivées des techniques de liposuction pour la reconstruction mammaire, est en cours de développement de façon importante.

« Je veux le résultat le plus naturel »

En RMD, lorsqu'une patiente s'attache fortement au caractère naturel du résultat, le chirurgien s'orientera d'emblée vers une RM autologue. Elle seule permet de recréer un sein souple au toucher, et éventuellement légèrement tombant et mobile lors des changements de position. Pour de petits volumes (bonnets A ou B), elle peut éventuellement être réalisée par des autogreffes de tissu adipeux. Une réduction du sein controlatéral sera souvent nécessaire pour une meilleure symétrie. Si une RM autologue de plus gros volume est voulue par la patiente (bonnets C ou D), ou si la patiente ne présente pas de réserves graisseuses suffisantes, ou encore si la reconstruction nécessite un apport cutané important, un lambeau sera nécessaire. Le choix du lambeau dépendra alors de la physiologie de la patiente (dos ou ventre).

En RMI, grâce à la préservation de l'épiderme cutané (voire de la plaque aréolomamelonnaire [PAM]) et à l'absence de radiothérapie, on obtient souvent de meilleurs résultats.

« Je veux en finir au plus vite »

Une reconstruction de *qualité* nécessite généralement entre trois et six temps opératoires selon la technique choisie et les séquelles radiochirurgicales. Les lambeaux permettent d'obtenir un résultat final rapidement car, en apportant une large palette cutanée, ils s'affranchissent des séquelles de la paroi.

« Je veux changer ma poitrine » ou « Je ne veux pas que l'on touche à l'autre sein »

Une réduction ou une mastopexie controlatérale est souvent demandée. Elle est habituellement nécessaire pour obtenir une symétrie de volume ou de forme.

Le choix de la patiente d'augmenter le volume global de la poitrine fera préférer une reconstruction par implant pour obtenir un aspect « plein » et symétrique du décolleté.

Lorsque la patiente ne souhaite pas de symétrisation, le choix des techniques est plus difficile, et le risque d'asymétrie plus important. Une RM autologue mimera mieux l'aspect relâché d'un sein naturel. *A contrario*, pour un sein restant « haut », on pourra utiliser un implant, avec un bon résultat à court terme.

« J'ai subi une mastectomie bilatérale : quelle reconstruction mammaire me proposez-vous ? »

Les RM bilatérales utilisant deux techniques différentes (autologue *versus* prothétique), après des traitements différents (avec et sans radiothérapie), ou à des temps différents (RMI *versus* RMD) présentent très souvent un certain degré d'asymétrie. Or, dans cette situation, la satisfaction ne dépend pas du type de RM (autologue ou prothétique) mais plutôt de la symétrie. Il est donc préférable d'utiliser la même technique pour les deux côtés.

Les RM par implants ont l'avantage de la simplicité. Les RM par lambeaux sont possibles mais plus difficiles à mettre en œuvre.

« Je souhaite une mastectomie prophylactique bilatérale »

La RMI par prothèses est habituellement la règle. Des greffes graisseuses sont nécessaires pour améliorer le résultat final. Cette indication doit respecter les recommandations de l'INCa (avis oncogénétique, avis psychologique, délai de réflexion, RCP) [9].

Examen clinique : là où tout se joue !

Le temps de l'examen clinique de la patiente apporte son lot de contraintes techniques : tout n'est pas toujours possible ! Parfois la patiente doit faire le deuil d'une partie de sa liberté de choix...

Séquelles radiochirurgicales importantes

L'agressivité du geste curateur (en réduisant la surface du sein et l'épaisseur du tissu graisseux sous-cutané) conditionne grandement le choix de la technique et le résultat final. La radiothérapie fige la peau dans sa rétraction.

Lorsque la peau est trop rare ou trop rigide pour le volume à reconstruire, ou que la cicatrice doit être largement excisée en raison de son caractère inesthétique, un lambeau est nécessaire. Les greffes graisseuses et l'expansion sont des solutions de « rattrapage » parfois possibles.

Les antécédents de chirurgie abdominale sont à prendre en compte quand on envisage un lambeau abdominal.

Silhouette de la patiente

L'examen doit se terminer par l'étude de la silhouette et notamment des éventuelles zones « donneuses » de lambeaux ou de graisse. Une patiente trop mince ou, au contraire, obèse ne pourra pas bénéficier de certaines techniques.

Le volume du sein controlatéral, le souhait de la patiente de limiter la nécessité de modifier le sein controlatéral ou, au contraire, de l'augmenter ou de le réduire, participent aux éléments à prendre en compte.

Conclusion

En reconstruction mammaire, il n'y a pas de proposition thérapeutique univoque. La proposition est par nature *personnalisée* puisqu'elle doit s'adapter aux contraintes de chaque patiente (thérapeutiques, physiques, psychologiques). Elle tient compte également des contraintes organisationnelles des équipes et des limites techniques de chaque chirurgien.

Idéalement, pour que chaque patiente bénéficie du soin qui lui convient, deux conditions sont nécessaires. La première est de considérer la *préservation du schéma corporel* comme un objectif de première importance : penser aux indications idéales de RMI, à l'inversion des séquences de soins (quand cela est possible), ou participer aux protocoles de recherche clinique en faveur de la préservation aréolaire sont des exemples d'implication des équipes dans ce sens. La deuxième est de proposer un large éventail des techniques utilisables en reconstruction, de la prothèse aux lambeaux en passant par la greffe graisseuse.

L'intégration d'un chirurgien qualifié au sein de l'équipe médicochirurgicale est un moyen d'y parvenir. L'étroitesse des liens entre ce chirurgien et les autres membres de l'équipe est un gage de réussite.

Références

- [1] Eltahir Y, Werners LL, Dreise MM, et al. Quality-of-life outcomes between mastectomy alone and breast reconstruction : comparison of patient-reported BREAST-Q and other health-related quality-of-life measures. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132 : 201e–9e.
- [2] Fyad JP, Fourquet A, Gligorov J, et al. Acquis et limites en sénologie. Springer; 2012.
- [3] Eltahir Y, Werners LL, Dreise MM, et al. Which Breast Is the Best? Successful Autologous or alloplastic breast reconstruction : patient-reported quality-of-life outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135 : 43. 50a.
- [4] Petit JY, Rietjens M, Lohsiriwat V, et al. Update on breast reconstruction techniques and indications. *World J Surg* 2012; 36 : 1486–97.

- [5] Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction : a critical review of the litterature. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124 : 395–408.
- [6] Fischer JP, Nelson JA, Au A, et al. Complications and morbidity following breast reconstruction-a review of 16,063 cases from the 2005-2010 NSQIP datasets. *J Plast Surg Hand Surg* 2014; 48 : 104–14.
- [7] Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction : a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127 : 15–22.
- [8] Spear SL, Murphy DK, Allergan Silicone Breast Implant U.S. Core Clinical Study Group. Natrelle round silicone breast implants : Core Study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133 : 1354–61.
- [9] Chirurgie prophylactique des cancers à prédisposition génétique. *Cancer du sein. Recommandations professionnelles* : www.e-cancer.fr/content/download/.../chir_prophy_predi_sein.pdf.

Radiothérapie du sein et des aires ganglionnaires

B. Cutuli

Introduction

Ce chapitre propose une synthèse des indications et des modalités de la radiothérapie (RT) du cancer du sein (CS), en tenant compte des évolutions dues au dépistage, au vieillissement de la population, des évolutions techniques et des nouvelles modalités de traitement.

Les points successivement abordés sont :

- les cancers *in situ* ;
- les cancers infiltrants, après chirurgie conservatrice ou mastectomie ;
- le cas particulier des femmes âgées ;
- les nouvelles modalités de RT.

Cancers *in situ*

Les cancers canaux *in situ* (CCIS) représentent environ 15 % des cancers du sein (CS).

Chirurgie conservatrice

Quatre essais randomisés et une méta-analyse ont confirmé qu'après chirurgie conservatrice, la RT mammaire réduit le risque de récurrence locale (RL) *in situ* ou invasive d'environ 50 %, quels que soient la taille, le grade, l'âge, l'état des berges et l'importance de la marge d'exérèse [1, 2].

Les deux principaux facteurs de risque de RL après traitement conservateur pour un CCIS sont l'âge inférieur à 40 ans et une marge d'exérèse inférieure à 2 mm (voire 1 mm pour certains). Le haut grade nucléaire, le sous-type comédocarcinome

(avec nécrose) et une taille lésionnelle de plus de 2 cm semblent aussi augmenter le risque de RL [3–5].

La RL invasive peut transformer le pronostic d'un CCIS, avec un risque métastatique à long terme de 12 à 15 % [6], et l'essai European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a confirmé que la survie des patientes ayant eu une RL invasive était de 60 % seulement avec 15 ans de recul [3].

L'irradiation mammaire reste donc le standard après chirurgie conservatrice [1, 2].

L'étude de l'ECOG a essayé de sélectionner des patientes « à bas risque » pouvant ne pas être irradiées mais, malgré des critères très restrictifs, les taux de RL ont été d'environ 15 % à dix ans pour des lésions d'une taille médiane de 5 à 6 mm [7].

L'omission de la RT ne peut éventuellement être discutée qu'en réunion de concertation pluridisciplinaire, après une évaluation précise des facteurs de risque, chez des patientes de 60 ans ou plus, ayant une lésion de bas grade de moins de 5 mm, et une exérèse large.

Des tests génomiques sont en cours d'évaluation pour mieux sélectionner les patientes à faible risque de rechute.

Cancers infiltrants

Chirurgie conservatrice

Après tumorectomie ou quadrantectomie, l'irradiation mammaire est toujours indiquée, comme cela est confirmé par plusieurs essais randomisés et méta-analyses [8].

La méta-analyse de 2011 a montré, parmi 10 801 patientes évaluées, une réduction absolue du risque de RL à dix ans par la RT de 15,7 % (de 35 % à 19,3 %, $2p < 0,000001$), avec une diminution de la mortalité spécifique de 25,2 % à 21,4 % (bénéfice absolu de 3,8 %, $2p < 0,00005$) [8].

Facteurs de risque de récurrence locale

Les facteurs de risque de RL sont liés à la patiente (âge jeune), à la tumeur (marges d'exérèse « limites » ou insuffisantes, haut grade nucléaire, composante *in situ* extensive, présence d'emboles) et au traitement (ampleur de l'exérèse chirurgicale, dose totale d'irradiation, adjonction d'une hormonothérapie et/ou chimiothérapie) [9].

Les nouvelles classifications moléculaires ont permis d'identifier des groupes à très bas et haut risque de RL : l'équipe de Boston a rapporté parmi 793 patientes traitées de 1998 à 2001 par association radiochirurgicale conservatrice des taux de RL à cinq ans de 0,8 % pour les tumeurs lumineuses A (RO+ RP+ HER2-), de 1,5 % pour les lumineuses B (RO+ RP+ HER2+++), de 8,4 % pour les tumeurs HER2+ (RO- RP- HER2+++), et de 7 % pour les tumeurs basales (RO- RP- HER2-) [10].

Surimpression ou boost

D'après les données de l'essai EORTC ayant inclus 5318 patientes [11], une surimpression du lit tumoral de 16 Gy équivalents est recommandée après chirurgie conservatrice et irradiation mammaire de 50 Gy (diminution du taux de RL à dix ans de 10,2 % à 6,2 %, surtout chez les femmes jeunes).

Mastectomie

En France, environ 25 % des femmes avec un CS infiltrant sont traitées par mastectomie pour des lésions évoluées et/ou multicentriques, avec environ 50 % d'atteinte ganglionnaire axillaire (pN+) [12, 13].

L'irradiation locorégionale (paroi et aires ganglionnaires) réduit les récurrences de 60 à 70 %, avec en parallèle une augmentation de la survie [14, 15].

Topographie des récurrences locorégionales et pronostic

Environ 60 % des récurrences locorégionales (RLR) surviennent au niveau de la paroi thoracique, 20 à 25 % dans la région sus- ou sous-claviculaire, alors que les récurrences axillaires et mammaires internes sont plus rares (5 % et 2 % environ). Dans environ 20 % des cas, ces RLR concernent plusieurs sites.

Le pronostic des RLR après mastectomie est assez défavorable, avec dans les séries anciennes 60 à 70 % d'évolution métastatique dans les trois ans.

Facteurs de risque de récurrence locorégionale

L'envahissement ganglionnaire axillaire (pN+) reste le principal facteur de risque de RLR. En cas d'envahissement d'un à trois ganglions (pN1), le risque varie entre 9 et 15 % ; si plus de trois ganglions sont envahis (pN2 voire pN3 si plus de dix ganglions), il varie entre 15 et 30 % [15].

En l'absence d'envahissement ganglionnaire (pN0), les facteurs de risque de RLR sont la taille tumorale (en particulier les lésions T3-T4), les emboles, le grade SBR 3, les résections limites ou insuffisantes.

En association avec la radiothérapie locorégionale, les traitements systémiques réduisent le risque de rechute.

Efficacité de la radiothérapie postmastectomie

En 1997, trois essais randomisés (deux danois et un canadien) ont montré que l'irradiation améliorerait le contrôle locorégional, la survie sans récurrence (SSR), et la survie globale (SG) [16, 17]. Le bénéfice en SG était dans les trois essais de 10 % à dix ans. Le premier essai danois (82-b) a inclus 1 708 femmes non ménopausées atteintes d'un CS avec d'importants facteurs de risque (T3 T4 et/ou pN+).

Avec un recul de dix ans, les taux de RLR étaient de 32 % dans le groupe sans RT, et de 9 % ($p < 0,001$) dans le groupe avec RT, avec des taux de survie de 45 et 54 % ($p < 0,001$).

Le deuxième essai danois (82-c) a inclus 1 460 patientes ménopausées avec les mêmes cri-

tères d'inclusion que l'étude 82-b. Les taux de RLR ont été réduits de 35 % à 8 % par la RT, avec une augmentation des taux de survie de 36 % à 45 % ($p = 0,003$).

La dernière méta-analyse de 2014 [18] a confirmé que pour les patientes atteintes d'un cancer à « haut risque », la RT après mastectomie réduit le risque de rechute à cinq ans de 23 % à 6 % (-17 %) et la mortalité à 15 ans de 60,1 % à 54,7 % (-5,4 % ; $p < 0,0002$). Il faut souligner que le bénéfice de la radiothérapie se retrouve quels que soient l'âge, la taille et l'envahissement ganglionnaire.

Modalités de l'irradiation postmastectomie

L'irradiation doit inclure la paroi et les aires ganglionnaires. En pratique, l'irradiation sus- et sous-claviculaire est indiquée pour les pN+ (surtout avec plus de trois ganglions atteints) [19].

Irradiation des aires ganglionnaires

En l'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire (pN0), cette irradiation se discute en cas de taille lésionnelle importante, multicentricité, grade SBR 3 et/ou d'embolies vasculaires, en particulier chez les femmes jeunes, et surtout en cas de tumeur triple-négative ou surexprimant l'oncogène HER2.

L'irradiation axillaire n'est pas indiquée chez les patientes pN0 car, après un curage « satisfaisant » (ayant prélevé au moins huit voire dix ganglions), le taux de rechute axillaire est de l'ordre de 2 %. En cas de pN+, l'irradiation de la partie basse de l'aisselle n'est pas réalisée, mais certains la proposent en cas d'envahissement massif (> 50% des ganglions prélevés).

Irradiation axillaire après ganglion axillaire sentinelle

La technique du ganglion axillaire sentinelle (GAS) s'est développée depuis 20 ans pour des tumeurs considérées à faible risque d'envahisse-

ment ganglionnaire (le plus souvent inférieur à 3–4 cm).

En cas de négativité du GAS, le contrôle local est équivalent au curage. En cas d'atteinte microscopique du GAS (cellules tumorales isolées : pNi+), il n'y a pas d'indication de traitement complémentaire. En cas de micrométastases (0,2–2 mm) voire de macrométastases (> 2 mm), certains essais remettent en question l'intérêt d'un curage complémentaire systématique.

L'essai AMAROS de l'EORTC confirme par ailleurs une équivalence entre curage et radiothérapie axillaire en cas de GAS positif. En effet, parmi 1 425 patientes avec un GAS positif (11 % de cellules tumorales isolées, 29 % de micrométastases et 60 % de macrométastases), les taux de récurrence axillaire à cinq ans sont de 0,43 % après curage complémentaire *versus* 1,2 % après RT axillaire (NS), avec un taux de lymphoedème réduit (5 % *versus* 13 %) [20].

Ce traitement pourrait donc être une alternative intéressante en pratique clinique courante.

La question de la chaîne mammaire interne

Le problème le plus débattu dans l'irradiation locorégionale reste celui de la chaîne mammaire interne (CMI) [21, 22]. Les rares études ayant évalué le risque d'envahissement de la CMI ont montré des taux variant de 6,4 % à 16,3 % pour les pN0 et de 20 % à 41 % pour les pN+ [19, 22]. L'âge et la taille tumorale influencent aussi ce risque.

Une étude multicentrique française ayant inclus 1 334 patientes avec des tumeurs pN+ ou pN0, mais centrales ou internes, a montré des taux de survie à dix ans de 59,3 % et 62,6 % sans et avec irradiation de la CMI [23]. La différence n'est pas significative, mais la puissance de l'essai était insuffisante. La sélection des patientes qui pourraient bénéficier de ce traitement reste discutée [22]. Une atteinte ganglionnaire axillaire, une tumeur de plus de 2 cm, de haut grade, avec embolies et/ou de phénotype triple-négatif, en particulier chez des femmes jeunes, sont des facteurs de risque importants d'atteinte de la CMI. Dans tous les cas, une technique optimale doit être réalisée (dosimétrie 3D) afin de protéger au mieux l'aire cardiaque sous-jacente.

Cancers de la femme âgée

Près de 25 % des patientes atteintes d'un CS en France ont 70 ans ou plus [13]. La méta-analyse a montré que les taux de RL avec et sans RT étaient respectivement de 4 % et 16 % pour les femmes de 60 à 69 ans, et de 3 % et 13 % pour celles au-delà de 70 ans [8]. L'efficacité de la RT chez les femmes âgées a été confirmée dans une étude canadienne ayant inclus 4836 femmes (dont 50 % de 65 ans et plus) avec des tumeurs de stade T1 (80 %) ou T2 (20 %) traitées par chirurgie conservatrice, dont 11 % n'ont pas eu de RT (respectivement 9 et 26 % parmi celles de 65 à 74 ans et plus de 75 ans). Ces patientes avaient un taux de RL de 9 % contre 3 % pour celles irradiées ($p < 0,0001$), avec une diminution du taux de survie de 94 à 91 % ($p < 0,0001$) [24].

Les recommandations de la Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG) et de l'European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) confirment que chez les patientes âgées en bon état général, la RT mammaire doit être réalisée [25].

Nouvelles modalités de la radiothérapie

Le risque de « sous-traitement », en particulier pour les femmes âgées, a conduit depuis une quinzaine d'années à des irradiations « concentrées » ou « hypofractionnées », ainsi qu'à des techniques dites « partielles » avec des doses et des volumes traités variables [26].

Radiothérapie hypofractionnée

Les premières grandes études de radiothérapie hypofractionnée (RT-HF) mammaire ont été réalisées au Canada et en Grande-Bretagne [27–29].

Essai canadien

Après chirurgie conservatrice pour un CS pT1 (80 %) ou pT2 (20 %) N0, 1234 patientes ont été randomisées entre une RT mammaire à 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy et 35 jours, et une RT-HF de 42,5 Gy en 16 fractions de 2,65 Gy et 22 jours.

Les taux de RL à dix ans ont été de 6,7 % et 6,2 %, avec une survie globale identique [29].

Essais anglais

Entre 1998 et 2002, 2236 patientes ont été incluses dans l'essai multicentrique START A (Standardization of Breast Radiotherapy) [27].

Trois modalités d'irradiation (respectivement 50 Gy/25 fr; 41,6 Gy/13 fr; 39 Gy/13 fr) ont été comparées; avec un recul médian de cinq ans, les taux de RL ont été respectivement de 3,6 %, 3,5 % et 5,2 %.

L'essai START B a été conduit de 1999 à 2001 et a inclus 2215 patientes traitées pour un CS pT1-3a pN0-1 par chirurgie conservatrice (92 %) ou mastectomie (8 %); 84 % des patientes avaient 50 ans ou plus, dont 11,5 % plus de 70 ans [28]. Les patientes étaient randomisées entre une RT classique de 50 Gy, 25 fractions et 35 jours, et une RT-HF de 40 Gy, 15 fractions de 2,67 Gy et 21 jours.

Avec un recul médian de six ans, les taux de RL étaient de 2,2 % chez les patientes qui ont reçu la RT classique et 3,3 % chez celles ayant reçu la RT-HF.

En juillet 2012, le groupe de travail INCa-SFSPM (www.e-cancer.fr) a proposé la possibilité d'utiliser après chirurgie conservatrice les trois schémas hypofractionnés validés par ces essais (42,5 Gy/16 fr et 22 jours; 41,6 Gy/13 fr et 25 jours; 40 Gy/15 fr et 21 jours) chez les femmes de 50 ans et plus, avec une lésion pT1 T2 N0 RH + SBR 1 ou 2, sans embolie et avec berges saines (exérèse complète) [21].

Références

- [1] Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monog* 2010; 41 : 162–77.
- [2] Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014; 1 : 1–8.
- [3] Donker M, Litiere S, Werutski G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ : 15-year recurrence rates and outcomes after a recurrence, from EORTC 10583 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31 : 4054–9.
- [4] Tunon de Lara C, Andre G, MacGrogan G, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast : influence of age on diagnostic, therapeutic and prognostic features. Retrospective study of 812 patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 : 1372–9.
- [5] Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 1615–20.

- [6] Cutuli B, Lemanski C, Le Blanc-Onfroy M, et al. Local recurrence after ductal carcinoma in situ breast conserving treatment. Analysis of 195 cases. *Cancer-Radiothérapie* 2013; 17 : 196–201.
- [7] Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 5319–24.
- [8] Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death : metat-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011; 378 : 771–84.
- [9] Jobsen J, Van der Palen J, Riemersma S, et al. Pattern of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89 : 1006–14.
- [10] Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 2373–8.
- [11] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer : 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 3259–65.
- [12] Clough K, Acosta-Marin V, Nos C, et al. Rates of neoadjuvant chemotherapy and oncoplastic surgery for breast cancer surgery : a french national survey. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(11) : 3504–11.
- [13] Cutuli B, Dalenc F, Cottu PH, et al. The impact of screening on clinic-pathological features and treatment for invasive breast cancer : results of two national surveys. *Cancer Radiother* 2015; 19 : 295–302.
- [14] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366 : 2087–106.
- [15] Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients : results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 1205–13.
- [16] Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients wit hor without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy : long term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 2268–75.
- [17] Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy : 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 : 116–26.
- [18] EBCTCG, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality : meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet* 2014; 383 : 2127–35.
- [19] Cutuli B. Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies? *Cancer Radiother* 2012; 16 : 493–502.
- [20] Donker M, Van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS) : phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 : 1303–10.
- [21] Recommandations professionnelles INCa-SFSPM. Cancer du sein infiltrant non métastatique. Questions d'actualité. www.e-cancer.fr.
- [22] Hennequin C, Fourquet A. Controverse sur l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans le cancer du sein. *Cancer Radiother* 2015; 18 : 351–5.
- [23] Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 83 : 860–6.
- [24] Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, et al. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006; 191 : 749–55.
- [25] Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer : updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012; 13 : e148–60.
- [26] Mannino M, Yarnold J. Accelerated partial breast irradiation trials : diversity in rationale and design. *Radiother Oncol* 2009; 91 : 16–22.
- [27] The Start Trialist Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer : a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9 : 331–42.
- [28] The Start Trialist Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer : a randomised trial. *Lancet* 2008; 371 : 1098–107.
- [29] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362 : 513–20.

Carcinome canalaire infiltrant débutant

C. Breton-Callu, S. Croce, M. Debled, S. Ferron, C. Tunon de Lara

Cas clinique 1

Mme A. Catherine, âgée de 56 ans, est adressée par son médecin traitant pour prise en charge d'une lésion mammaire gauche, découverte sur une mammographie réalisée dans le cadre du dépistage organisé (mammographie normale deux ans auparavant).

La lésion est un nodule du quadrant supéro-interne mesurant 6 × 4 mm en échographie et 5 mm en mammographie, classée ACR 4.

La microbiopsie réalisée retrouve un carcinome canalaire infiltrant (CCI) de grade SBR 2 (3-2-1), sans embole, RE 50 % intensité 2, RP 30 % intensité 2 (figure 18.1).

Les antécédents sont : diabète type 2 bien équilibré par antidiabétiques oraux, cholécystectomie et canal

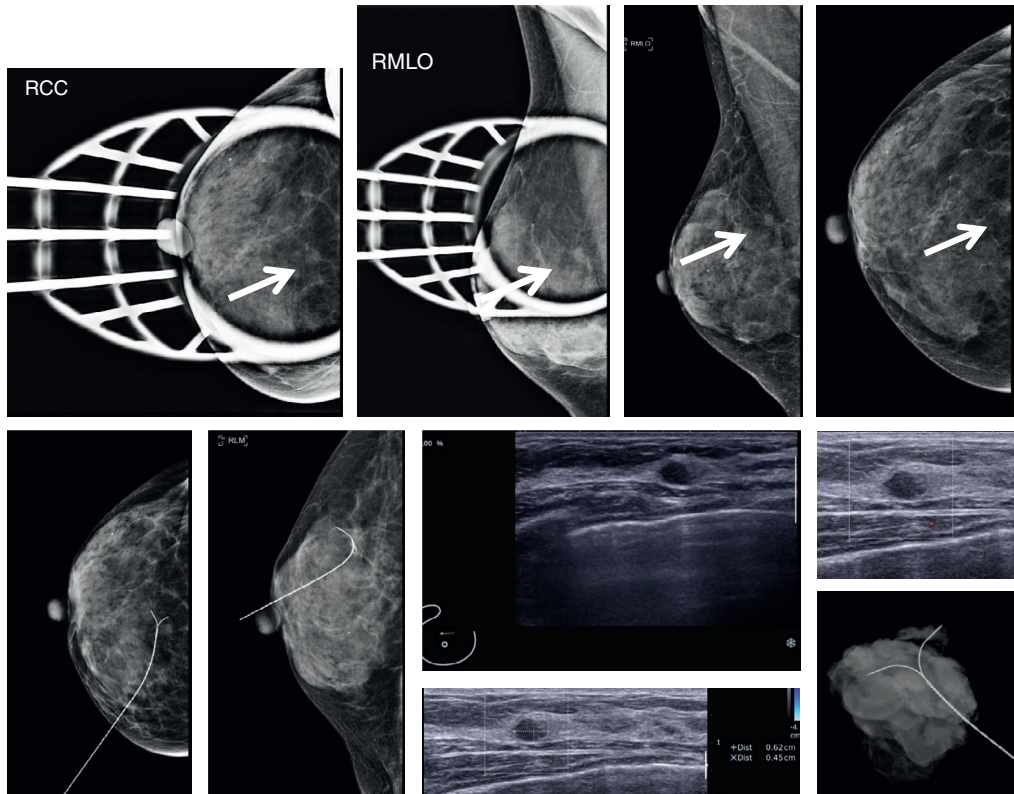


Figure 18.1. Carcinome canalaire infiltrant débutant : radiologie. Patiente âgée de 56 ans, CCI de grade 2 de 5 mm, N0.

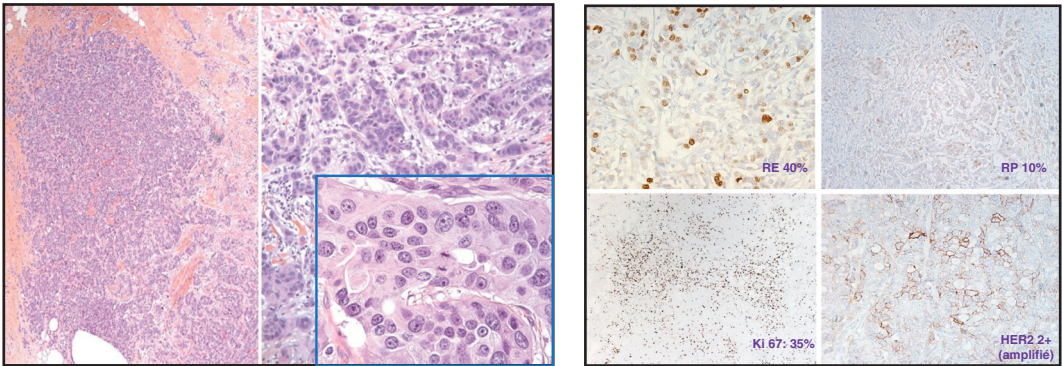


Figure 18.2. Carcinome canalaire infiltrant de grade 3 : histologie.

carpien gauche, trois enfants, ménopause à 50 ans sans THS. Tabagisme occasionnel. Il n'y a pas d'antécédents familiaux de cancer du sein ou des ovaires.

Mme A. Catherine est employée de banque. Elle mesure 162 cm, pèse 63 kg (bonnet de soutien-gorge : 90C).

L'examen clinique est normal, la lésion est classée : cT0N0 du quadrant supéro-interne du sein gauche.

Une chirurgie en ambulatoire est programmée sous la forme d'une tumorectomie après repérage préopératoire et recherche du ganglion sentinelle (GS).

Après cette intervention, l'histologie définitive est : un CCI de grade SBR 3 (3-2-3) de 6 mm, RE 40 %, RP10 %, HER2++ (FISH+), Ki67 35 %, exérèse en berges saines (R0) et 1 GS négatif (figure 18.2).

Réunion de concertation pluridisciplinaire postopératoire

Reprise chirurgicale

Pas de reprise chirurgicale puisque les marges d'exérèse sont saines et le GS négatif.

Indication de chimiothérapie

Le pronostic des tumeurs pT1a (entre 0,1 et 0,5 cm) ou b (entre 0,5 et 1 cm) pN0 HER2 positives reste mal précisé. Alors qu'une analyse rétrospective multicentrique menée en France montre un excellent pronostic des tumeurs inférieures ou égales à 10 mm HER2 surexprimé à 3 +

en cas d'expression des récepteurs hormonaux et en l'absence d'invasion vasculaire [1], d'autres études rétrospectives observent un plus mauvais pronostic que pour des tumeurs de même taille HER2 négatives [2, 3]. Dans le doute, bien que les études évaluant le trastuzumab en situation adjuvante aient généralement exclu les petites lésions, l'impact relatif du traitement est tel qu'un traitement est proposé pour les tumeurs pT1bN0 [4].

L'efficacité du trastuzumab n'a pas été évaluée en l'absence de chimiothérapie, et on choisira donc un schéma dont les très bons résultats et la bonne tolérance ont été montrés dans des études de cohorte : soit l'association trastuzumab-paclitaxel hebdomadaire [5], soit l'association trastuzumab-docétaxel-cyclophosphamide [6]. Le trastuzumab sera ensuite poursuivi pour une durée totale d'une année.

Indication de radiothérapie

On proposera une irradiation en radiothérapie conventionnelle du sein (50 Gy en 25 fractions) associée à une surimpression de 16 Gy en huit fractions, selon les recommandations nationales françaises [7] et les résultats de l'essai de EORTC publiés en 2015 [8].

Indication d'hormonothérapie

Une hormonothérapie sera proposée à cette patiente, les différentes méta-analyses d'Oxford [9] ayant montré un bénéfice significatif à donner une hormonothérapie, même pour des niveaux d'expression du récepteur de l'estradiol relative-

ment bas. Le choix de l'hormonothérapie, tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase, ne doit pas s'appuyer sur la positivité d'HER2 : tant dans l'étude BIG 1-98 que dans l'étude ATAC, HER2 n'apparaît pas comme un facteur prédictif de la supériorité d'une classe médicamenteuse sur l'autre [10, 11]. Le grade 3 est en revanche un facteur de risque de rechute précoce [12] et, de ce fait, on donnera la préférence à un inhibiteur de l'aromatase. Ce traitement sera poursuivi pour cinq ans, ou remplacé après deux à trois ans par du tamoxifène pour une efficacité équivalente à long terme [13], un moindre risque de toxicité cumulative, et un coût inférieur. En l'absence d'atteinte ganglionnaire, le traitement sera interrompu au bout de cinq ans.

Cas clinique 2

Mme B. Maryse, âgée de 66 ans, présente sur sa mammographie une lésion du sein droit, située à l'union des quadrants supérieurs sous la forme d'une désorganisation architecturale étendue sur 30 mm, classée ACR 5, sans adénopathie axillaire suspecte à l'échographie. La réalisation d'une macrobiopsie permet de faire le diagnostic d'un carcinome lobulaire infiltrant (CLI) de grade SBR 2 (3-2-1), pas d'embolie, RE 100 % intensité 3, RP 100 % intensité 3. Une IRM réalisée confirme le caractère unique de la lésion ainsi que son étendue (30 mm).

Les antécédents de la patiente sont : hypertension artérielle traitée, appendicectomie, hystérectomie totale pour fibromes, deux enfants, ménopause à 53 ans, cinq ans de THS (estrogènes seuls), traitement arrêté depuis huit ans. Pas de tabagisme.

Mme B. Maryse est cadre EDF à la retraite. Elle mesure 165 cm, pèse 59 kg (bonnet de soutien-gorge : 90D).

À l'examen clinique, on note un empâtement de l'union des quadrants supérieurs du sein droit postbiopsie, et un petit ganglion réactionnel axillaire infracentimétrique non suspect. La lésion est cependant classée cT0N0.

On réalise un repérage mammographique préopératoire avec recherche du ganglion sentinelle en hospitalisation ambulatoire. La pièce opératoire est orientée.

L'histologie définitive met en évidence un carcinome lobulaire infiltrant (CLI) de grade SBR 2 (3-2-1) de 15 mm, 70 % de CLIS associé. Sur la berge inférieure, la lésion infiltrante arrive au contact de la berge encrée (berge inférieure de l'union des quadrants supérieurs), et le carcinome lobulaire *in situ* arrive à 1 mm de la berge encrée. En immunohistochimie, on constate les résultats suivants : RE 100 % intensité 3, RP 100 % intensité 3, HER2 négatif, Ki67 3 %. Au niveau axillaire, il y a deux ganglions sentinelles macrométastatiques sur trois.

Première réunion de concertation pluridisciplinaire

Reprise chirurgicale

On propose à cette patiente une reprise chirurgicale de la loge de tumorectomie puisque l'exérèse est au contact pour la composante infiltrante sur une berge utile (berge inférieure de l'union des quadrants supérieurs) selon les recommandations ASCO [14]. Par ailleurs, il est proposé de réaliser un curage axillaire complémentaire puisque la présence d'un ou plusieurs ganglions sentinelles supplémentaires pourrait modifier l'indication de chimiothérapie et le protocole de radiothérapie.

La reprise chirurgicale est réalisée, on met en évidence un CLI de 5 mm, dont l'exérèse est complète en marges saines, et 12 ganglions négatifs au curage.

Deuxième réunion de concertation pluridisciplinaire

Indication de reprise chirurgicale

On ne propose pas à la patiente de reprise chirurgicale puisque l'exérèse est complète, la taille du CLIS n'est pas un élément à prendre en compte pour proposer une mastectomie.

Option : si la patiente souhaite une mastectomie, elle doit être informée de l'indication d'une irradiation de la paroi, en raison de l'envahissement ganglionnaire axillaire. Dans ces conditions, une reconstruction mammaire immédiate ne peut pas être réalisée. En revanche, une reconstruction mammaire différée peut être proposée 12 mois après la fin de la radiothérapie.

Indication de chimiothérapie

Les indications de chimiothérapie adjuvante dans une telle situation ont beaucoup évolué. C'est à partir des années 1995 que les prescriptions ont été élargies aux patientes ménopausées, initialement en cas de tumeur RH négative, puis beaucoup plus largement à toutes les patientes au début des années 2000, dès lors qu'il existait des facteurs pronostiques péjoratifs. En reconnaissant l'importance des facteurs prédictifs, la conférence de Saint-Gallen en 2013 a sans doute marqué un tournant : la chimiothérapie ne doit pas être basée uniquement sur la notion du risque de rechute mais également sur sa probabilité d'efficacité. Une atteinte ganglionnaire ne doit pas être en soi une indication de chimiothérapie mais est proposée s'il existe des facteurs de chimiosensibilité, essentiellement la prolifération [15].

La tumeur opérée chez Maryse B. est un carcinome lobulaire dans sa forme classique, faiblement proliférant (score mitotique : 1, Ki67 bas), exprimant fortement les récepteurs hormonaux. Pour ce type de tumeur, une très large analyse rétrospective néerlandaise a montré l'absence d'impact de la chimiothérapie dans une série de 3685 carcinomes lobulaires (HR = 1, IC 95 % ; 0,82–1,21), mais un bénéfice significatif pour les tumeurs canalaire [16]. Il conviendra d'expliquer clairement à la patiente la raison pour laquelle on ne propose pas de chimiothérapie, non pas du fait de l'absence de risque de rechute, mais du fait de l'absence de bénéfice probable à faire une chimiothérapie adjuvante pour une telle tumeur.

Indication de radiothérapie

Il est proposé à cette patiente une irradiation de 50 Gy en 25 fractions sur le sein ainsi que les aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaires droites et mammaires internes en radiothérapie conventionnelle, plus une surimpression de 16 Gy en huit fractions.

La surimpression est indiquée en raison de la taille clinique de la lésion, l'irradiation ganglionnaire sus- et sous-claviculaire en raison de l'envahissement ganglionnaire axillaire, enfin l'irradiation de la chaîne mammaire interne est recommandée car il s'agit d'une lésion à l'union des quadrants supérieurs du sein droit avec un envahissement ganglionnaire axillaire.

Indication d'hormonothérapie

Une hormonothérapie est également proposée. Du fait de l'atteinte ganglionnaire, un inhibiteur de l'aromatase d'efficacité discrètement supérieure au tamoxifène sera préféré [17, 18]. Une étude en cours de publication suggère également une supériorité des inhibiteurs de l'aromatase sur le tamoxifène en cas de phénotype lobulaire [19].

L'hormonothérapie sera prolongée dix ans sur un faisceau d'arguments :

- dix ans d'hormonothérapie par tamoxifène font mieux que cinq ans pour le risque de décès [20] ;
- les études évaluant la poursuite d'une hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase durant cinq ans après cinq années de tamoxifène, pour une réduction significative du risque de rechute [21] ;
- l'atteinte ganglionnaire est le principal facteur de risque de rechute au-delà des cinq premières années [22].

Le traitement pourra consister en cinq ans d'inhibiteur de l'aromatase puis cinq ans de tamoxifène [23], voire dix ans d'un inhibiteur de l'aromatase. Si aucune étude n'a été publiée évaluant l'efficacité et la toxicité de ces schémas, il n'y a pas de toxicité tardive des inhibiteurs de l'aromatase, pas de toxicité croisée connue entre le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase. De plus, les études ATTOM et ATLAS montrent que le maintien dix ans d'un traitement hormonal identique est bénéfique par rapport à cinq ans.

Références

- [1] Rodrigues MJ, Peron J, Frénel JS, et al. Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas : a multicenter retrospective series. *Ann Oncol* 2013 ; 24(4) : 916–24.
- [2] Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(34) : 5693–9. 1.
- [3] Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(34) : 5700–6. 1.
- [4] O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, et al. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer and Tumors ≤ 2 cm : A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. *J Clin Oncol* 2015 ; 33(24) : 2600–8. 20.

- [5] Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(2) : 134–41. 8.
- [6] Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer : a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(11) : 1121–8.
- [7] Besnard S, et al. Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises. *Radiotherapy of invasive breast cancer : French national guidelines. Cancer Radiother* 2012; 16(5–6) : 503–13.
- [8] Bartelink H, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer : 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1) : 47–56.
- [9] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793) : 771–84. 27.
- [10] Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(7) : 1059–65. 1.
- [11] Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al; BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer : supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1) : 23–8.
- [12] Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007; 18(5) : 859–67.
- [13] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12(12) : 1101–8.
- [14] Buchholz TA, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer : American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(14) : 1502–6 10.
- [15] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9) : 2206–23.
- [16] Truin W, Voogd AC, Vreugdenhil G, et al. Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal versus lobular breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(11) : 2859–65.
- [17] Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(12) : 1135–41.
- [18] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12(12) : 1101–8.
- [19] Metzger O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(25) : 2772–9 1.
- [20] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer : ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869) : 805–16. 9.
- [21] Jankowitz RC, Davidson NE. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer : how long is long enough? *Oncology (Williston Park)* 2013; 27(12) : 1210. 6,1224.
- [22] Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(19) : 1504–11. 2.
- [23] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer : american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32(21) : 2255–69. 20.

Forme avancée de carcinome infiltrant

E. Mery, H. Charitansky, F. Dalenc, B. Boulet,
C. Massabeau

Cas clinique 1

Mme D., est âgée de 42 ans, non ménopausée, sans comorbidité.

- Antécédents familiaux : une tante maternelle a présenté un cancer du sein à l'âge de 45 ans.
- T3 clinique (60 mm) N0, de l'union des quadrants externes du sein gauche (bonnet 95B) découvert à l'autopalpation.
- La mammographie montre des seins de densité de type III, avec une surdensité de contours flous de 30 mm, contenant des microcalcifications (voir [figure 19.1A](#), [figure 19.1B](#)).
- En concordance à l'examen clinique, l'échographie mammaire objective une masse hypo-échogène de contours irréguliers, de 40 mm, et dédouane tout ganglion axillaire suspect.

La microbiopsie échoguidée est en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant de grade 3 d'Elston et Ellis (3.3.3), triple-négatif (RE-, RP-, HER2-), avec un Ki67 à 80 %, associé à un carcinome canalaire *in situ* (CCIS) de grade 3 de Van Nuys.

Le bilan d'extension à distance est normal.

L'IRM mammaire confirme le caractère unique de la lésion à gauche (voir [figure 19.2A](#), [figure 19.2B](#)).

Une chirurgie conservatrice de la glande mammaire n'est pas réalisable tenant compte du rapport entre la taille du sein et celle de la tumeur. Une consultation multidisciplinaire est alors organisée dans le but d'envisager ou pas une chimiothérapie néoadjuvante (CNA).



Figure 19.1. Mammographie bilatérale en incidence oblique (A, B).

Seins de densité de type III (dense et hétérogène); asymétrie de densité mal systématisée de l'union des quadrants externes du sein gauche, contenant des microcalcifications, ACR 4.

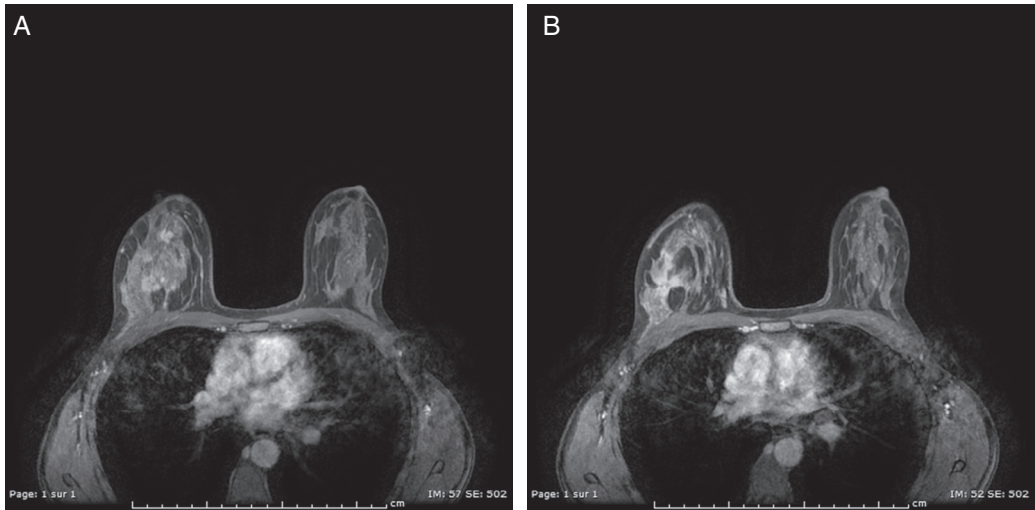


Figure 19.2. IRM mammaire en coupes axiales, pondération T1 (A) et séquence précoce de l'injection dynamique T1 + gadolinium (B).

Masse de contours spiculés de 40 mm, à centre nécrotique non rehaussé, dont la périphérie se rehausse de manière précoce, intense avec discret *wash-out* tardif, ACR 6, centré par le cœl.

Prérequis à la consultation multidisciplinaire (recommandations INCa)

Le chirurgien qui opérera ensuite doit être présent et examiner la patiente en notant le rapport entre le volume mammaire et le volume tumoral initial.

Le bilan locorégional doit être complet afin de s'assurer du caractère unifocal et/ou de l'absence d'un foyer de microcalcifications qui exclurait ensuite tout geste conservateur. En cela, la présence ou tout du moins la concertation avec le radiologue est indispensable.

Le diagnostic anatomopathologique doit être complet afin d'approcher les facteurs prédictifs de chimiosensibilité (CCI *versus* CLI, grade 3 *versus* grade 1, Ki67 haut *versus* bas, RH- *versus* RH+ et HER2+ *versus* HER2-).

La patiente doit exprimer son souhait de conservation mammaire.

Objectif(s) de la chimiothérapie néoadjuvante

Le but principal, et le seul démontré, est la conservation de la glande mammaire. En comparaison avec la chimiothérapie adjuvante, la supériorité de la CNA en termes de survie sans récurrence (SSR) et

de survie globale (SG) n'a jamais été démontrée, et les résultats à long terme sont identiques, à condition qu'un traitement complet (chirurgie et radiothérapie et hormonothérapie s'il y a lieu) soit au décours réalisé [1, 2].

Pendant, ces conclusions font l'objet de débats car elles n'auraient possiblement pas été les mêmes si :

- on avait inclus dans ces essais les femmes ayant les tumeurs les plus chimiosensibles uniquement (en particulier, triple-négative et HER2+);
- les traitements actuels et notamment les thérapies anti-HER2 avaient été délivrés aux patientes. C'est d'ailleurs pour les tumeurs HER2+ que des travaux suggèrent que la chirurgie première peut avoir une influence délétère sur la croissance des micrométastases [3].

À l'issue de la consultation multidisciplinaire, une CNA est décidée (voir encadré 19.1).

ENCADRÉ 19.1

Chimiothérapie néoadjuvante

- ▶ Un clip doit être posé au centre de la tumeur par le radiologue afin de guider le geste chirurgical ultérieur (figure 19.3).
- ▶ Consultation d'annonce :
 - quelle chimiothérapie pour cette tumeur triple-négative (TTN) ?
 - faut-il réaliser, avant le premier cycle, une procédure de ganglion sentinelle du fait du

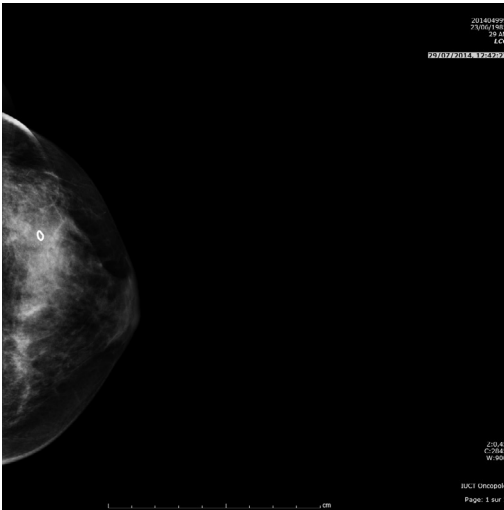


Figure 19.3. Mammographie de contrôle en incidence de face après mise en place de coïl sous échographie.

Repère correctement positionné au centre des microcalcifications.

caractère NO clinique et radiologique, ou bien cette procédure sera-t-elle réalisée au décours ?

– la connaissance de l'existence d'une mutation congénitale de BRCA modifierait-elle d'une part le choix des cytotoxiques et d'autre part l'attitude chirurgicale ?

Quelle chimiothérapie néoadjuvante ?

Les schémas thérapeutiques utilisés en néoadjuvant aujourd'hui sont ceux utilisés en adjuvant. Pour les tumeurs triple-négatives, il n'existe pas de données claires permettant de proposer une classe de cytotoxiques plutôt qu'une autre. Anthracyclines, taxanes et alkylants (cyclophosphamide) doivent être prescrits tous les trois pour six à huit cycles (au total). L'inclusion dans un essai thérapeutique prospectif ne peut être que recommandée. Des données rétrospectives suggèrent un bénéfice des stratégies de chimiothérapie dose-dense pour les tumeurs RE, voire TTN en adjuvant [4] et néoadjuvant [5]. De plus, nous savons depuis la publication de l'étude E1199 [6] que les taxanes ne sont pas totalement identiques dans le traitement adjuvant, le choix des rythmes d'administration se révélant crucial en termes d'efficacité.

Lors du congrès de SABCS 2014, les résultats à dix ans de cet essai ont été rapportés. Chez 1 025 patientes ayant une TTN, c'est le schéma paclitaxel hebdomadaire qui apparaît nettement supérieur aux trois autres (paclitaxel j1 = j21 et docétaxel hebdomadaire ou j1 = j21) en termes de SSR et de SG. Ces résultats, associés à un profil de toxicité favorable, font que la prescription du paclitaxel hebdomadaire peut être considérée comme une option préférable pour le traitement (néo)adjuvant des TTN.

La chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs triple-négatives doit-elle comprendre un sel de platine ?

Les cancers du sein associés à une mutation congénitale de BRCA1 et les cancers du sein dits basaux sporadiques (définis par Sorlie et Perou) partagent de nombreuses caractéristiques biologiques. Ce sont le plus souvent des TTN, de haut grade, associés à des mutations très fréquentes de p53, ayant une forte instabilité génomique et présentant des dysfonctionnements de la machinerie de réparation de l'ADN. Ainsi, les TTN (ou du moins certaines) pourraient être plus sensibles aux alkylants fortes doses et aux sels de platine qui endommagent l'ADN.

Une étude rétrospective polonaise [7] rapporte un taux de pCR impressionnant de 83 % (10/12) après administration de cisplatine en néoadjuvant chez des patientes mutées pour BRCA1. Cependant, l'essai prospectif du GEICAM qui testait l'apport du carboplatine dans le traitement néoadjuvant des TTN en termes de réponse histologique est négatif (pCR à 35 % et 30 % dans le bras sans et avec platine, rétrospectivement) [8]. Le débat est toutefois relancé par deux études de phase II randomisées :

- la GEPARSIXTO où le taux de pCR est de 37,9 % *versus* 58,7 % ($p < 0,005$) dans les bras sans et avec sel de platine respectivement chez 158 patientes ayant une TTN [9] ;
- l'étude du CALBG 40603 où le taux de pCR est de 41 % *versus* 54 % ($p = 0,0018$) dans les bras sans et avec sel de platine chez 443 patientes ayant une TTN [10]. Néanmoins, les données de SSR et SG ne sont pas encore disponibles, et le niveau de preuve est insuffisant pour utiliser un sel de platine en dehors d'une étude clinique.

Y a-t-il une place pour le ganglion sentinelle en situation néoadjuvante et quand ?

Plusieurs études se sont attachées à évaluer la faisabilité du GS en situation de CNA (taux d'identification [TI], taux de faux négatif [FN]), avant ou après la chimiothérapie, en cas d'atteinte ganglionnaire initiale (N1) ou non (N0).

Avant chimiothérapie néoadjuvante, quelques études préliminaires ont montré la faisabilité, au mieux avec une évaluation préalable de la région axillaire par échographie et cytoponction dirigée. L'étude prospective SENTINA, menée chez des patientes N0 et N1, a également confirmé cette faisabilité chez plus de 1000 femmes [11]. Il faut cependant souligner que la réalisation du GS avant CNA ne permet pas l'évaluation du *downstaging* (chez 30 à 40 % des patientes, selon les études, la CNA fait régresser l'atteinte axillaire).

Après chimiothérapie néoadjuvante, les données historiques, rassemblées dans trois méta-analyses, ont permis de montrer la faisabilité de la technique du GS, avec un TI de 90 %, et de FN de 10 % (idéalement en double technique), soit des chiffres standard. Les résultats de l'étude GANEA1 vont dans le même sens, avec un TI et un taux de FN supérieurs en cas de N0 initial : 94,6 % de TI pour les N0 *versus* 81,5 % pour les N1, et 9 % de FN pour les N0 *versus* 15 % pour les N1 [12].

Lors du San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2014, l'accent a été mis sur la technique du GS après CNA des patientes N1 initialement. L'étude prospective ACOSOG 1071 menée chez des patients N1 a confirmé cette faisabilité, à condition de prélever au moins deux ganglions sentinelles et d'utiliser une double technique de détection pour le GS. Dans cette situation, le taux de FN du ganglion sentinelle après CNA est de l'ordre de 12 à 13 % lorsqu'il y a au moins deux GS analysés [12, 13]. L'étude SENTINA comportait aussi une évaluation du GS après CNA. Le taux de FN reste supérieur à 10 % et suggère de prélever au moins trois ganglions sentinelles.

Le repérage du N+ initial permet-il d'améliorer le taux de FN après CNA? Lors du SABC 2014, deux modèles ont été présentés :

- *le tatouage superficiel* : l'étude de Choy et al. montre sur une série de 12 patientes que le

tatouage superficiel des ganglions suspects à l'échographie permet de les retrouver au moment de la chirurgie axillaire dans 100 % des cas. Elle a également mis en évidence une éventuelle migration de l'encre dans des ganglions de proximité chez cinq patientes [14];

- *le clip* : l'étude rapportée par Boughey et al. portant sur les patientes incluses dans ACOSOG Z1071, a montré que le clip mis en place dans le ganglion suspect chez 170 patientes a pu être retrouvé dans le GS chez 107 d'entre elles, avec un taux de faux positifs de 6,8 %, inférieur ($p < 0,05$) à celui retrouvé chez les 355 patientes qui n'avaient pas eu de clip (13,4 %). Lorsque le clip n'était pas retrouvé au cours de la procédure d'exérèse, le taux de faux négatifs était en revanche encore plus élevé (14,3 % contre 19 %) [13].

Ganglion sentinelle après ganglion sentinelle positif : cette situation correspond au bras B de l'étude SENTINA. Il était réalisé une deuxième procédure GS post-CNA après un premier GS positif. Le TI était de 60,8 %, et le taux de FN de 51,6 %. Cette option était donc considérée comme non fiable!

L'arbre décisionnel suivant peut ainsi être proposé (figure 19.4) :

La détection du GS en cas de N+ initial ne peut être réalisée à l'heure actuelle en dehors d'un essai clinique. De plus, la sous-stadification ganglionnaire par le GS peut influencer sur le traitement locorégional, en particulier l'étendue des champs de radiothérapie en cas de N+. La fausse négativité de la stadification axillaire n'a en revanche pas d'impact actuellement sur les traitements systémiques, puisqu'il n'existe pas d'indication de chimiothérapie après CNA.

Y a-t-il un intérêt à proposer à cette patiente une enquête oncogénétique « en urgence » à la recherche d'une mutation BRCA1 ?

Une autre approche exploitant les défauts potentiels de la réparation de l'ADN dans les TTN repose sur l'utilisation des inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP). Cette famille d'enzymes est impliquée dans la réparation des lésions simples

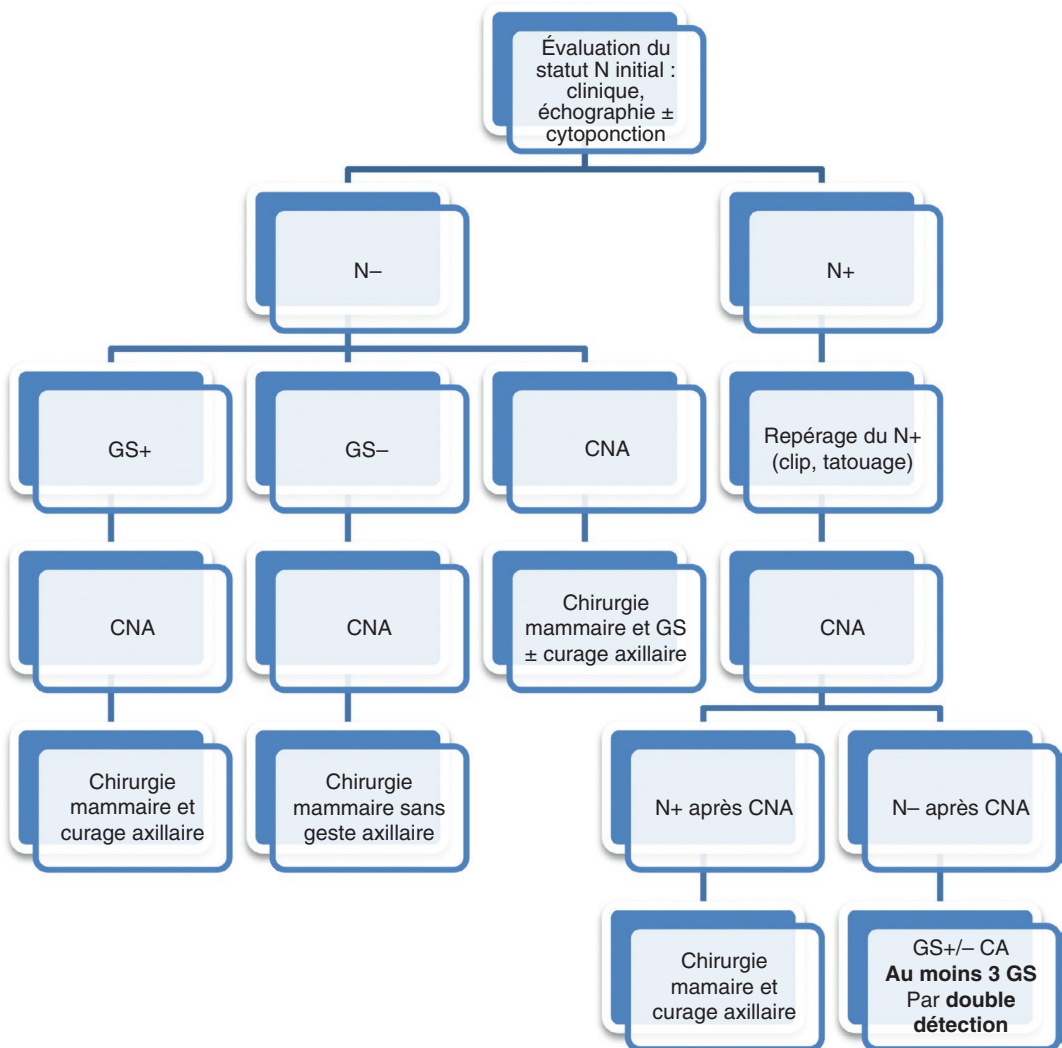


Figure 19.4. Exploration chirurgicale du creux axillaire et chimiothérapie néoadjuvante.

GS : ganglion sentinelle; CNA : chimiothérapie néoadjuvante.

brins de l'ADN par le mécanisme de réparation par excision de base. En cas d'inhibition de PARP, ces lésions dégèrent en lésions double-brin qui ne seront pas réparées correctement si la recombinaison homologe est défectueuse, comme cela est le cas lorsqu'il existe une mutation congénitale de BRCA1 : c'est ce que l'on appelle le phénomène de synergie létale. Des études sont en cours, évaluant l'intérêt des PARPi (et des sels de platine) dans le traitement néoadjuvant des cancers du sein, de femmes porteuses d'une mutation congénitale de BRCA [15]. Ces perspectives sont très intéressantes

et prometteuses mais sous-tendent un enjeu organisationnel majeur des services.

Si la patiente était mutée pour BRCA1, serait-il préférable d'envisager une mastectomie à une chirurgie conservatrice, même en cas de bonne réponse pour réduire le risque de rechute locale ?

Mastectomie ou chirurgie conservatrice ?

La décision finale dans une telle situation clinique doit être prise en concertation avec la patiente.

Toutefois, les données de la littérature (certes, toutes rétrospectives) montrent qu'un traitement conservateur avec mages saines, associé à une radiothérapie de la glande mammaire, est une option possible qui n'entraîne pas de majoration du risque de rechute locale. Par exemple, Kirova et al., au travers d'une série rétrospective incluant 131 femmes avec antécédents familiaux dont 27 avec mutation de BRCA1 ou BRCA2 et comparées à 261 cas contrôles, rapportent des taux de cancers du sein ipsilatéraux identiques après un recul médian de 161 mois, que les femmes soient mutées ou non ($p = 0,13$) [16]. En revanche, le taux de néoplasie dans le sein controlatéral est plus important chez les femmes mutées (40,7 % *versus* 20 % si antécédents familiaux sans mutations retrouvées pour les gènes *BRCA* et 11 % dans le groupe contrôle). D'autres études viennent confirmer cela [17]. Il existe aussi une explication rationnelle biologique : la mutation *BRCA* est un facteur de radiosensibilité.

Cette patiente a reçu trois cycles de FEC100 puis trois cycles de docétaxel au terme desquels elle était en réponse clinique, échographique et IRM complète. Quel est l'intérêt de l'imagerie dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ?

Intérêt de l'imagerie dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

L'évaluation de la réponse se fait toujours par la clinique, la mammographie et l'échographie, mais surtout par l'IRM. Chacune des techniques présente des limites (sur- comme sous-estimation), mais l'IRM serait la technique la plus performante pour évaluer correctement la taille du résidu tumoral (par corrélation entre IRM et histologie) avec des chiffres rendant néanmoins circonspects de l'ordre de 65 % [18–21].

L'évaluation fiable de la réponse tumorale par la mammographie n'est possible que si les seins sont peu denses et que la lésion présente des contours nets [22, 23]. Ainsi, l'évaluation de la réponse en cas de densité mammaire importante, d'asymétrie de densité, de distorsion architecturale ou de microcalcifications lésionnelles est aléatoire

voire impossible. La mammographie peut surestimer si les microcalcifications persistent, alors que la lésion est histologiquement stérilisée, ou si l'image apparaît plus dense du fait de la fibrose postchimiothérapie; elle peut à l'inverse sous-estimer si les remaniements postchimiothérapie deviennent masquants.

Les difficultés d'évaluation de la réponse tumorale en échographie peuvent être liées à une taille de la lésion nettement supérieure à celle de la sonde échographique utilisée, à des contours mal définis de la lésion rendant les mesures imprécises ou à la difficulté de la visualisation de lésions résiduelles de petite taille, notamment en cas de fragmentation tumorale sous traitement [24].

L'IRM est la moins mauvaise des techniques d'imagerie, même si ses performances ont été nettement revues à la baisse par rapport aux premières études réalisées. Le taux de faux négatifs reste en effet de l'ordre de 20 à 30 %. La chimiothérapie modifie la néoangiogenèse tumorale qui apparaît plus tardivement, diminue en intensité puis perdure; ainsi autant en détection les mensurations tumorales doivent être réalisées au temps précoce, autant après CNA elles doivent être réalisées au temps tardif [24]. Une lecture des images effectuée à un temps inadéquat peut induire un faux négatif. Avec les taxanes, connus pour leur action anti-angiogénique, le risque de sous-estimation est encore plus grand, d'autant qu'elles fragmentent les lésions [25].

L'IRM doit toujours être réalisée avant puis après la CNA (en préopératoire). La première IRM correspond au baseline, indispensable à toute comparaison. Elle permet de plus de retrouver un éventuel cancer controlatéral (de l'ordre de 3 %, *N Engl J Med* 2007), de ne pas sous-estimer la taille tumorale de déterminer si la maladie est multifocale (un quadrant), multicentrique (au moins deux quadrants) ou diffuse, ces deux dernières situations contre-indiquant la chirurgie conservatrice au décours de la CNA. En effet, en cas d'atteinte diffuse, la réponse IRM peut être complète, ne retrouvant plus aucune prise de contraste, alors que des zones tumorales restent vivaces (phénomène de fragmentation tumorale) [26].

La diminution du volume tumoral s'évaluera selon les critères RECIST (mesure unidimensionnelle) ou WHO (mesure bidimensionnelle; multiplication des deux plus grands diamètres orthogonaux).

La réponse IRM à la chimiothérapie est de trois types :

- progression ou stabilité tumorale ;
- diminution concentrique de la lésion, voire réponse complète ;
- fragmentation tumorale correspondant à des îlots résiduels disséminés, dont la détection des plus petits peut être difficile en IRM, induisant à nouveau un risque de faux négatifs.

Au total, l'évaluation IRM de la réponse tumorale sera d'autant plus fiable qu'il s'agit d'un CCI (par opposition au CLI), que la lésion initiale est ronde ou ovale (par opposition aux lésions irrégulières), et que sa diminution est concentrique (par opposition à la fragmentation tumorale) [27].

Il est essentiel qu'un coil soit mis en place au centre de la lésion à l'initiation de la CNA afin de guider le geste chirurgical conservateur en cas de réponse complète en imagerie (ce, même en cas de microcalcifications associées qui peuvent, bien que rarement observées, disparaître).

Le chirurgien, qui revoit cette patiente en consultation, décide de réaliser une chirurgie conservatrice avec procédure de ganglion sentinelle. L'analyse histologique de la pièce opératoire est en faveur d'une réponse histologique complète au niveau du sein. Les trois ganglions sentinelles sont sains et ne contiennent pas de cicatrice. Une radiothérapie de la glande mammaire est au décours réalisée :

- quelles sont les spécificités du traitement de la pièce opératoire après CNA ?
- que signifie la réponse histologique en termes de pronostic ?

Quelle prise en charge au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique après chimiothérapie néoadjuvante ?

Évoquer l'évaluation de la réponse à la CNA implique le clinicien, le radiologue, mais également le pathologiste. Les études macroscopique et microscopique permettent de déterminer :

- la chimiosensibilité de la tumeur ;
- la qualité de l'exérèse en cas de chirurgie conservatrice.

La prise en charge au laboratoire sous-entend un dialogue permanent entre les différents intervenants. En effet, le pathologiste doit avoir accès aux renseignements cliniques pertinents : type de CNA, multifocalité, localisation initiale de la tumeur dans le sein, présence ou non d'un repère métallique dans la tumeur... Ces renseignements le guideront aussi bien pour l'étude macroscopique que microscopique.

Sur les pièces opératoires (mastectomie partielle ou totale), le pathologiste recherche soit une zone tumorale persistante, soit une zone fibreuse d'allure cicatricielle associée ou non à un repère métallique si celui-ci a été posé. L'échantillonnage de ces zones doit être le plus exhaustif possible ainsi que les prélèvements sur les berges en cas de chirurgie partielle, afin d'obtenir la vision la plus complète de la réponse thérapeutique. De même, tous les ganglions axillaires sont examinés en totalité.

D'un point de vue microscopique, la réponse thérapeutique peut être partielle ou totale. Les réponses partielles se présentent soit sous une forme tumorale unique, soit sous une forme fragmentée avec « interposition » de tissu sain entre les amas tumoraux, soit sous forme de cellules carcinomateuses isolées, dissociées, mieux visibles grâce à une étude immunohistochimique pancytokératine [28]. La réponse complète est caractérisée par une fibrose lâche, ponctuée de quelques éléments inflammatoires, macrophages ou histiocytes pigmentés d'hémosidérine, sans cellules carcinomateuses isolées.

En cas de chirurgie partielle, il est nécessaire de pouvoir préciser l'état des berges, la présence ou non d'une marge saine entre le reliquat tumoral et la berge chirurgicale et de la quantifier.

Les ganglions axillaires seront analysés un par un à la recherche d'une éventuelle métastase ou cicatrice post-thérapeutique.

Pour évaluer la réponse thérapeutique et standardiser les comptes rendus des pathologistes, différents systèmes de grading sont utilisés intégrant ces différents paramètres :

- le grading de Chevallier et al. [29], en quatre catégories, s'intéresse à la tumeur mammaire et aux ganglions dans le même grade (tableau 19.1) ;
- le grading de Sataloff et al. [30] prend en compte d'une part la tumeur mammaire (quatre

groupes), et d'autre part les ganglions (quatre groupes) (tableau 19.2).

La comparaison de l'utilisation de ces deux classifications [31] montre que pour la survie globale et survie sans récurrence, il y a une différence significative entre le groupe de patientes pCR (Ch 1+2, SA) et le groupe de patientes non pCR, que les tumeurs présentant des modifications postchimiothérapie ont un meilleur pronostic que les tumeurs non modifiées, et qu'une réponse histologique complète au niveau des ganglions est associée à un meilleur pronostic.

Dans les essais cliniques du NSABP, le système de réponse est binaire aussi bien au niveau de la tumeur que des ganglions : présence ou absence de cellules carcinomateuses.

Tableau 19.1. Grading de Chevallier.

G 1	Absence de toute cellule tumorale dans le sein et les ganglions
G 2	Présence d'un carcinome <i>in situ</i> dans le sein, et absence de métastase ganglionnaire
G 3	Présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales comme de la fibrose ou sclérose
G 4	Peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur

Symmans et al. [32] propose un index (Residual Cancer Burden [RCB]) qui combine une évaluation de la tumeur (taille et cellularité) et l'atteinte ganglionnaire (nombre et taille des métastases ganglionnaires). Le résultat est une donnée continue déterminée par le renseignement en ligne d'items sur une formule mathématique sur un site dédié. Les résultats se divisent en quatre groupes allant de la réponse complète à la réponse partielle.

Dans tous les cas, la réponse au traitement peut être également évaluée par l'utilisation du TNM et mentionnée dans le compte rendu en rajoutant la lettre « y » devant le T et le N (ex : ypT2 ypN1a).

Aucun de ces systèmes de grading n'est parfait, il est recommandé d'en utiliser deux, les plus fréquemment choisis en France étant les grading de Chevallier et Sataloff.

D'autres biomarqueurs pronostiques semblent également intéressants à évaluer. Un index mitotique ou un index de prolifération bas, évalué par étude immunohistochimique Ki67/Mib1 et après traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie), est un facteur de bon pronostic avec augmentation de la SSR [33, 34].

L'étude du microenvironnement (et notamment de la réponse immunitaire) sera vraisemblablement dans les années à venir un marqueur à intégrer dans les facteurs pronostiques de la réponse tumorale à la chimiothérapie [35].

Comme la majorité des cancers du sein traités par CNA ne sont pas en réponse histologique complète, le pathologiste doit apprécier l'étendue du reliquat carcinomateux aussi bien au niveau de la tumeur que dans les ganglions. Parmi les

Tableau 19.2. Grading de Sataloff.

	Tumeur		Ganglion
T-A	Effet thérapeutique total ou presque total	N-A	Évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
T-B	Effet thérapeutique > 50 % mais pas total	N-B	Pas de métastase ou d'effet thérapeutique
T-C	Moins de 50 % d'effet thérapeutique	N-C	Évidence d'un effet thérapeutique, mais métastase axillaire toujours présente
T-D	Pas d'effet thérapeutique	N-D	Métastase toujours présente, viable sans effet thérapeutique

différentes classifications proposées pour évaluer cette réponse, celles qui intègrent les données de la tumeur primitive et le statut ganglionnaire montrent une meilleure corrélation avec la survie que celles n'utilisant qu'un seul paramètre [36].

Que signifie la réponse histologique (pCR) en termes de pronostic ?

La notion de la pCR comme un paramètre prédictif de SSR et de SG reste discutée. Le clinicien doit être prudent dans les propos qu'il tient à sa patiente. Une méta-analyse de sept essais néoadjuvants allemands ($n = 6377$ patientes) montre que l'impact pronostique de la pCR sur la SSR et la SG varie en fonction des sous-groupes immunohistochimiques [37]. Il est net et très fort pour les tumeurs triple-négatives (TTN) et HER2+/RH- (*a fortiori*, si du trastuzumab a été délivré), non significatif pour les tumeurs dites luminales B HER2+ (avec ou sans trastuzumab), et moins important pour les tumeurs dites luminales B HER2-. Toutefois, lorsqu'une pCR est obtenue après CNA chez une femme ayant une TTN, comme dans ce cas clinique, l'équipe médicale peut la mettre fortement en confiance; cela est important tout particulièrement pour encourager certains projets de vie, notamment pour les femmes les plus jeunes (par exemple : grossesse).

La surveillance ultérieure sera clinique tous les six mois pendant cinq ans, et radiologique (mammographie et échographie mammaire) une fois par an.

À retenir

- La chimiothérapie néoadjuvante doit être discutée quand le rapport taille sein/tumeur ne permet pas une chirurgie conservatrice.
- La chimiothérapie néoadjuvante se discute en consultation multidisciplinaire avec histologie exhaustive et bilan d'imagerie complet (locorégional et à distance).
- Les critères de conservation mammaire après chimiothérapie néoadjuvante sont :
 - unifocalité, pas de microcalcification étendue (IRM et mise en place d'un repère intralésionnel);
 - chimiosensibilité tumorale;
 - motivation de la patiente.

- Ganglion sentinelle possible (avant ou après chimiothérapie néoadjuvante) si N0 (clinique et échographique).
- La mutation BRCA ne contre-indique pas la chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante.

Cas clinique 2

Mme. P est âgée de 48 ans, non ménopausée, sans comorbidité, bonnet D. L'une de ses grandes tantes maternelles a présenté un cancer du sein après 60 ans.

- T2 clinique (40 mm) N1, du quadrant supéro-externe du sein droit, découvert à l'autopalpation.
- À la mammographie, il existe une opacité stellaire centimétrique du quadrant supéro-externe du sein droit (bonnet 90B) et une image de distorsion architecturale proche, sans microcalcification.

En concordance à la clinique, l'échographie permet de visualiser deux images hypoéchogènes, irrégulières, ACR 5, de 21 mm et 7 mm de grand axe, distantes de 10 mm (figure 19.5). Le ganglion palpable présente un cortex discrètement épaissi à 3,5 mm.

La microbiopsie de la plus volumineuse des images est en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant de grade 2 (3.2.1 d'Elston et Ellis), RE 100 %+++ , RP 70 %+++ et HER2++ sans amplification du gène *HER2* en hybridation *in situ* (ISH). Le Ki67 est estimé entre 15 et 20 %. La cytoponction du ganglion axillaire est sans élément suspect de malignité mais paucicellulaire.

En IRM, présence de deux masses dans le quadrant supéro-externe du sein droit : l'une de 30 mm et l'autre de 10 mm à 15 mm de distance (figure 19.6A, figure 19.6B).

Le bilan d'extension à distance est normal.

En consultation multidisciplinaire (oncologue, radiologue et chirurgien), il est décidé de ne pas réaliser de chimiothérapie néoadjuvante (CNA) compte tenu de la présentation clinicoradiologique (lésions multiples) et des données histologiques laissant présager d'une chimiosensibilité potentiellement faible.

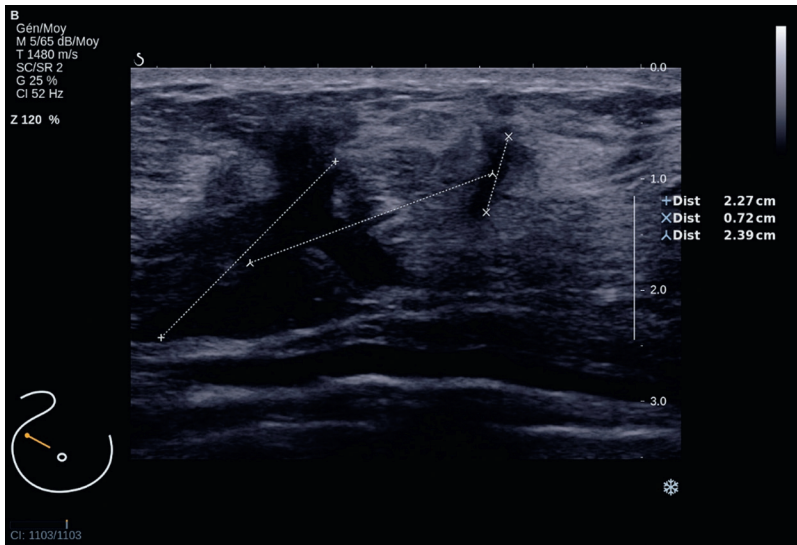


Figure 19.5. Échographie dans l'axe du rayon de 10H du quadrant supéro-externe du sein droit. On retrouve la masse principale ACR 6 hypoéchogène irrégulière de 23 mm et le nodule satellite ACR 5 hypoéchogène à grand axe vertical de 7 mm, l'ensemble s'étendant sur environ 3 cm.

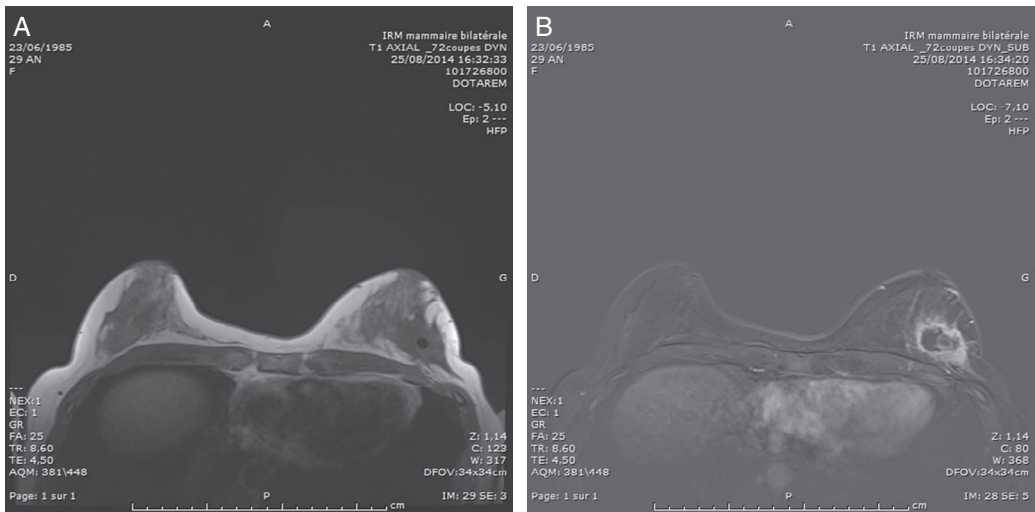


Figure 19.6. IRM mammaire en coupes axiales, séquence précoce de l'injection dynamique T1 + gadolinium. Masse stellaire du quadrant supéro-externe du sein droit de 30 mm ACR 6 (A), coupe sous-jacente (B) masse irrégulière de 10 mm ACR 5 du quadrant supéro-externe plus proche du mamelon. Au total : multifocalité.

Quels sont les paramètres histologiques et immunohistochimiques de sensibilité à une chimiothérapie néoadjuvante ?

La taille tumorale est un paramètre, dans la mesure où la plupart des études menées rapportent des taux de réponses histologiques complètes plus importants pour des tumeurs de petite taille (T2 *versus* T3/T4). La description de la population en termes de taille tumorale (clinique et radiologique) est donc un élément important à prendre en compte dans l'analyse des données.

Les tumeurs de haut grade et à fort taux de mitoses sont associées à des meilleurs taux de réponses histologiques complètes [31].

En ce qui concerne le type histologique, les carcinomes de type lobulaire présentent des taux de réponses cliniques et histologiques à la CNA nettement inférieurs aux carcinomes canaux [38]. Les taux de conservation mammaire sont bien plus bas. Ils ne constituent pas une bonne indication à la CNA, et certains les considèrent même comme une contre-indication à cette stratégie thérapeutique, sauf pour les formes lobulaires pléomorphes.

La présence des récepteurs pour les estrogènes est liée à une moins bonne réponse à la CNA et, inversement, la non-expression apparaît liée à une meilleure réponse clinique et histologique [39].

Des études rapportent que des taux élevés de Ki67 pourraient prédire d'une meilleure réponse à la CNA [40], mais d'autres rapportent des résultats contradictoires [41]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cela : difficulté de lecture du Ki67, seuil différent, hétérogénéité tumorale.

Une chirurgie conservatrice avec procédure de ganglion sentinelle et analyse extemporanée de ce dernier et finalement curage axillaire d'emblée sont effectués. L'examen histologique de la pièce opératoire objective deux lésions qui correspondent bien à du CCI de grade 2 (3.3.1) mesurant 18 et 7 mm, exprimant fortement les RH et HER2 négatif. Le Ki67 est compris entre 25 et 30 %. Les lésions sont associées à des emboles vasculaires et à du CCIS de grade 3 étendu sur la moitié interne de la pièce opératoire

toire 5 N+ sur 12. Marges (supérieure et inféro-interne) non saines vis-à-vis de l'infiltrant et du CCIS.

Une chimiothérapie adjuvante est réalisée avant traitement locorégional.

Consultation d'annonce

À la fin de la chimiothérapie, deux options sont présentées à la patiente. La première correspond au schéma « classique » : mastectomie de complément suivie d'une irradiation de paroi et des aires ganglionnaires. La seconde est dite en « séquence inversée », en réalisant en premier lieu la radiothérapie, sein en place, puis la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et reconstruction mammaire immédiate par lambeau de grand dorsal autologue. (La patiente opérera finalement pour la deuxième option.)

Choix du traitement local (discussion de la séquence des traitements)

Classiquement, les mastectomies avec conservation de l'étui cutané (MCEC) et reconstruction mammaire immédiate (RMI) étaient réservées aux patientes dont la maladie ne faisait pas poser d'indication de traitements adjuvants (carcinome *in situ* étendu, récurrence locale en territoire irradié).

Dans les séries qui ont évalué les résultats de la chimiothérapie et radiothérapie premières, chez les patientes ayant ensuite bénéficié d'une mastectomie, il n'a pas été rapporté de différence significative en SG ou en SSR par rapport aux patientes mastectomisées ayant reçu les mêmes traitements médicaux en adjuvant [42]. Ainsi, débiter la prise en charge par la chimiothérapie et la radiothérapie est une stratégie validée sur le plan carcinologique, particulièrement lorsqu'il est ensuite proposé une mastectomie.

Suite à de récentes études [43, 44], dans une situation où il existe une indication de mastectomie, de chimiothérapie et de radiothérapie, il semble légitime à l'heure actuelle de s'interroger sur l'articulation des traitements entre eux, pour pouvoir éventuellement proposer aux patientes qui le souhaitent, une MCEC associée à une RMI. Cette option doit être compatible avec un respect

de la prise en charge carcinologique, et les possibles complications postopératoires ne doivent pas retarder les traitements médicaux.

La RMI en clôture des traitements, après chimiothérapie et radiothérapie, apparaît donc comme une alternative séduisante pour répondre aux exigences carcinologiques et cosmétiques des patientes devant bénéficier de ces différents traitements.

La chimiothérapie est réalisée selon un protocole choisi par le centre. La radiothérapie est pratiquée sur la glande mammaire, sans *boost*, et, si nécessaire, sur les aires ganglionnaires sus-

claviculaire et mammaire interne à une dose de 50 Gy dans un délai de trois à six semaines après la fin de la chimiothérapie, et elle précède de six à huit semaines la MCEC associée à la RMI.

Il est fortement recommandé, dans cette situation de reconstruction précoce après la fin de la radiothérapie, d'utiliser une technique de lambeau avec ou sans prothèse (autologue) afin de diminuer les risques de complications liés à l'utilisation d'une prothèse seule en territoire irradié [45, 46].

Les différents schémas sont résumés dans l'arbre décisionnel suivant (figure 19.7) :

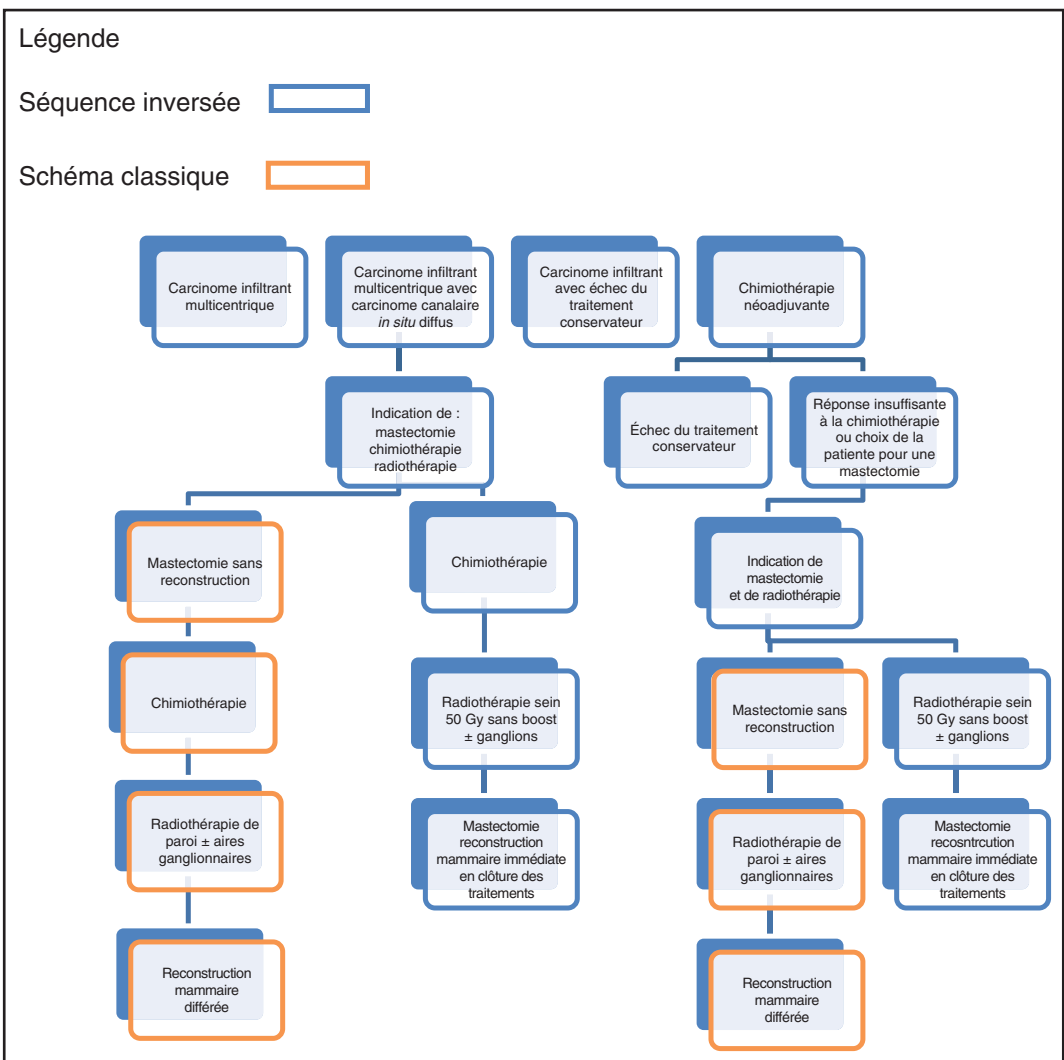


Figure 19.7. Différentes options de séquence des traitements locorégionaux.

Il est évident que cette séquence thérapeutique ne s'adresse pas aux cancers du sein se présentant sous une forme inflammatoire (T4d), ou avec atteinte cutanée (T4b).

À retenir

- Pas de chimiothérapie néoadjuvante si multifocalité et/ou tumeur non chimiosensible (RH+, Ki67 bas, CLI non pléomorphe).
- Inversion de séquence possible si la patiente souhaite une RMI (radiothérapie externe puis chirurgie non conservatrice et RMI).

Références

- [1] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 : 188–94.
- [2] Mieog JS, van der Hage JA, Van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94 : 1189–200.
- [3] Ménard S, Balsari A, Casalini P, et al. HER2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. *Clin Cancer Res* 2002; 8 : 520–5.
- [4] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer : first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8) : 1431–9.
- [5] Giacchetti S, Porcher R, Lehmann-Che J, et al. Long-term survival of advanced triple-negative breast cancers with a dose-intense cyclophosphamide/anthracycline neoadjuvant regimen. *Br J Cancer* 2014; 110(6) : 1413–9.
- [6] Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(16) : 1663–71. 17.
- [7] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(3) : 375–9. 20.
- [8] Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2) : 487–93.
- [9] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66) : a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7) : 747–56.
- [10] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer : CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(1) : 13–21. 1.
- [11] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA) : a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7) : 609–18.
- [12] Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel node biopsy after previous ct for advanced breast cancer : results of ganglion sentinelle et chimiothérapie néoadjuvante, a french prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 726–32.
- [13] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer : the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310(14) : 1455–61.
- [14] Choy N, et al. Correlation of percutaneously biopsied axillary lymph nodes marked with black tattoo ink prior to neoadjuvant chemotherapy with sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Cancer Res* 2015; 75 : P2-01-05.
- [15] Liedtke C, Rody A. New treatment strategies for patients with triple-negative breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27(1) : 77–84.
- [16] Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(1) : 119–26.
- [17] Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(16) : 2437–43.
- [18] Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, et al. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72(2) : 145–52.
- [19] Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, et al. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining post-neoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(11) : 3160–3.
- [20] Lobbes MB, Prevost R, Smidt M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy : a systematic review. *Insights Imaging* 2013; 4(2) : 163–75.
- [21] Jochelson MS, Lampen-Sachar K, Gibbons G, et al. Do MRI and mammography reliably identify candidates for breast conservation after neoadjuvant

- chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2015 May; 22(5) : 1490–5.
- [22] Helvie MA, Joynt LK, Cody RL, et al. Locally advanced breast carcinoma : accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. *Radiology* 1996; 198(2) : 327–32.
- [23] Moskovic EC, Mansi JL, King DM, et al. Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. *Clin Radiol* 1993; 47(5) : 339–44.
- [24] Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, et al. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol* 2006; 16(11) : 2549–58.
- [25] Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiro C, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(10) : 1069–76.
- [26] Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2004; 183(4) : 1159–68.
- [27] Michishita S, Kim SJ, Shimazu K, et al. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy by magnetic resonance imaging in breast cancer patients. *Breast* 2015; 24(2) : 159–65.
- [28] Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer : new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(12) : 1927–34.
- [29] Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16(3) : 223–8.
- [30] Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast : a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995; 180(3) : 297–306.
- [31] Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39(8) : 1221–8.
- [32] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28) : 4414–22. 1.
- [33] Vincent-Salomon A, Rousseau A, Jouve M, et al. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004; 40(10) : 1502–8.
- [34] Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(19) : 1380–8 1.
- [35] Ladoire S, Arnould L, Apetoh L, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating foxp3+ regulatory T cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14(8) : 2413–20. 15.
- [36] Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy : a comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137(8) : 1074.
- [37] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15) : 1796–804.
- [38] Loibl S, Volz C, Mau C, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(1) : 153–62.
- [39] Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy : predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003; 88(3) : 406–12. 10.
- [40] Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008; 13(12) : 1235–45.
- [41] Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(1) : 147–55. 17.
- [42] Broet P, Scholl SM, Fourquet A, et al. Short and long term effect on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy : an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58(2) : 151–6.
- [43] Zinzindohoué C. Performance de la mastectomie reconstruction immédiate par grand dorsal après chimiothérapie et radiothérapie dans les carcinomes infiltrants du sein. SFSPM; 2013. Abstr36.
- [44] Monrigal E, Dauplat J, Gimbergues P. Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(10) : 864–70.
- [45] Godefroy P, Godefroy M, Romita M. Immediate autogenous breast reconstruction in clinically advanced disease. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96(6) : 1039–44.
- [46] Kroll SS, Baldwin B. A comparison of outcomes using three different methods of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90(3) : 455–62.

Forme diffuse de carcinome *in situ*

C. Faure, N. Guérin, I. Treilleux

Cas clinique

Mme B. Florence, âgée de 40 ans, est adressée par son médecin référent. Elle n'a pas d'antécédent médical particulier et n'a jamais été opérée. Elle n'a pas d'antécédent familial de carcinome mammaire ou ovarien. Elle a trois enfants, n'est pas ménopausée, et prend comme moyen de contraception une pilule estroprogestative. Elle ne fume pas.

La patiente consulte son médecin car elle a trouvé une masse palpable dans le quadrant supéro-externe du sein droit un mois auparavant. Un bilan radiologique mammaire complet est prescrit par le médecin.

La mammographie montre l'apparition d'un foyer de microcalcifications étendu sur 20 mm dans le quadrant supéro-externe du sein droit classé ACR 4 suspect. La patiente est adressée pour avis aux radiologues pour indication de macrobiopsie stéréotaxique.

À l'examen clinique, la patiente pèse 70 kg pour 161 cm. Elle présente un bonnet 90B. La palpation du sein droit montre une zone plus dense dans le quadrant supéro-externe, sans anomalie clinique du mamelon et sans adénopathie axillaire suspecte palpable.

Quel bilan radiologique complémentaire doit être proposé ?

Le carcinome *in situ* est une lésion découverte dans 90 % des cas sur une anomalie radiologique lors d'un dépistage. Il s'agit le plus souvent

de microcalcifications. Des clichés mammographiques complémentaires avec agrandissements face et profil doivent être effectués sur ces microcalcifications. Le radiologue doit définir le nombre et l'étendue des foyers de microcalcifications, et la distance entre les foyers s'ils sont multiples.

Il est recommandé de réaliser une échographie complémentaire si le sein est dense, s'il existe d'autres images mammographiques associées telles qu'une masse, une distorsion architecturale ou une asymétrie de densité [1].

En cas de microcalcifications étendues ou de foyers multiples, il est préférable de prélever deux sites distincts, le chirurgien pouvant ainsi poser d'emblée une indication de mastectomie si les lésions sont étendues.

La pose d'un clip en fin de procédure de macrobiopsie est nécessaire si l'exérèse radiologique est complète, permettant ainsi un repérage stéréotaxique préopératoire, et prouvant la bonne localisation de la biopsie chirurgicale s'il est présent sur la radiologie de pièce opératoire.

Un bilan radiologique complémentaire est donc effectué avec clichés mammographiques en agrandissement et une échographie.

L'échographie met en évidence, au niveau du sein droit, une formation lipomateuse de 5 cm dans le quadrant inféro-externe. Dans le quadrant supéro-externe, le radiologue décrit une plage glandulaire non spécifique se modifiant ou se dissociant selon l'orientation de la sonde, cette plage est parsemée de microcalcifications, pas de ganglion axillaire suspect.

Deux clichés mammographiques en agrandissements de face et profil sont effectués sur cette zone, confirmant la présence d'une plage de microcalcifications étendues sur environ 20 mm ACR 4.

Il est préconisé un contrôle histologique par macrobiopsie.

La macrobiopsie est effectuée sous anesthésie locale. Douze prélèvements sont effectués (10 G), avec mise en place d'un clip. La radiographie des prélèvements montre la présence de microcalcifications dans trois des premiers prélèvements. La mammographie face et profil postprocédure montre que le clip est situé à 10 mm en dessous de la zone des microcalcifications initiales et en bonne position sur l'incidence de face.

L'examen anatomopathologique des prélèvements met en évidence un carcinome *in situ* de grade intermédiaire à haut, sans comédonécrose, investissant des foyers d'adénose sclérosante. Il ne semble pas y avoir de micro-invasion patente même après IHC avec les anticorps anti-p63 et anticalponine.

Doit-on proposer la réalisation d'une IRM systématique ?

Il faut noter que dans la littérature concernant ce sujet il y a seulement deux essais randomisés [2, 3] avec, au total, peu de cas de CIS et moins de dix essais non randomisés comportant plus de 100 patientes, le plus souvent monocentriques [4–7].

Ces différentes études, évaluant l'intérêt de l'IRM préthérapeutique dans les CIS, ne montrent pas de diminution des reprises chirurgicales pour marges non saines [2, 4, 6, 7], et peuvent même dans certains cas montrer le contraire [3, 5].

Dans certaines études, l'IRM préthérapeutique conduit à un nombre plus important de mastectomies initiales non justifiées [2, 5]. Le taux de surestimation de la taille des lésions peut atteindre 50 %, notamment pour les lésions de plus de 20 mm [4]. Or, c'est pour ces cas que l'IRM pourrait apparaître intéressante pour orienter le type de traitement chirurgical.

L'IRM permet de détecter, en revanche, plus de lésions multiples homo- ou controlatérales, en augmentant cependant le nombre de biopsies effectuées et le nombre de faux positifs [5].

Pour toutes ces raisons, l'IRM n'est actuellement pas recommandée dans le bilan préthérapeutique d'un CIS [1] sauf :

- chez les patientes à haut risque génétique de cancer du sein [8, 9] ;
- en cas de maladie de Paget avec un bilan conventionnel normal ;

- en cas de discordance radioclinique ou radio-histologique.

Réunion de concertation pluridisciplinaire préthérapeutique : le dossier doit être discuté en RCP avant traitement, en présence d'au moins un chirurgien, un radiologue et un anatomopathologiste, après bilan radiologique complet effectué, ainsi que les différents prélèvements macro- ou microbiopsiques et après obtention des différents résultats anatomopathologiques de ces prélèvements.

Traitement chirurgical conservateur ou mastectomie ?

Doit-on proposer un traitement chirurgical conservateur ou une mastectomie ? L'objectif du traitement est de diminuer au maximum les risques de récidives locales qui, dans la moitié des cas, sont infiltrantes. La survie n'est pas significativement différente dans les essais comparant mastectomie et traitement conservateur. En revanche, le risque de récurrence locale ipsilatérale est supérieur pour le traitement conservateur par rapport à la mastectomie où le risque de récurrence locale est de moins de 5 % [10, 11].

Les caractéristiques de la patiente et de la lésion interviennent dans le choix du traitement chirurgical.

En ce qui concerne les caractéristiques anatomopathologiques de la lésion tout d'abord, la taille tumorale apparaît comme un facteur pronostique indépendant de récurrence locale [12–16].

La méta-analyse de Wang [17] met en évidence la valeur pronostique du grade nucléaire, de la présence de comédonécrose, de la multifocalité sur le risque de récurrence locale. Cette association n'est pas retrouvée dans d'autres études de cohortes rétrospectives comprenant en revanche des effectifs plus faibles [16, 18].

Certains facteurs biologiques sont aussi décrits dans la méta-analyse de Wang [17] car intervenant dans le risque de récurrence locale, comme les récepteurs aux estrogènes ayant plutôt un rôle protecteur, et la surexpression d'HER2 ayant un rôle de majoration de la récurrence locale. Il n'est pas recommandé actuellement d'utiliser ces marqueurs comme facteurs décisionnels [19].

De nombreuses études ont montré la valeur pronostique du statut des marges chirurgicales sur la récurrence locale [12, 13, 20]. La méta-analyse

de Dunne [21] retrouve que le risque de récurrence est significativement diminué en cas de marges supérieures ou égales à 2 mm par rapport à une marge de moins de 2 mm (OR = 0,53 [0,26; 0,96]). Ce risque ne paraît pas significativement différent entre une marge de 2 et 5 mm. *A contrario*, les anciennes publications de Silverstein [12], ayant amené à la création du score de Van Nuys et une méta-analyse plus récente de Wang [17] regroupant plus de 7 000 patientes, retrouvent que les patientes avec des berges saines ont deux fois moins de risque de récurrence locale que les patientes avec des berges atteintes, mais que ce risque diminue avec la marge, avec un risque moins élevé pour une marge à 10 mm comparativement à une marge de 2 mm.

Il faut souligner que dans les essais, l'irradiation ne modifie pas l'effet du statut des marges dans le risque de récurrence locale.

Les recommandations actuelles [1] imposent une marge chirurgicale supérieure ou égale à 2 mm.

Les caractéristiques de la patiente interviennent aussi dans le choix du traitement chirurgical : le jeune âge (seuil inférieur ou égal à 40 ans) est un facteur de risque indépendant de récurrence locale [12, 22] (HR = 1,94 [1, 18, 3, 17], $p = 0,009$ dans l'essai de l'EORTC regroupant plus de 1 000 patientes [23]). Il faut donc discuter, chez ces patientes jeunes, l'indication de mastectomie du fait de leur risque plus élevé de récurrence locale.

Après avoir évalué les risques individuels, si les deux alternatives chirurgicales sont possibles, leurs avantages et leurs inconvénients doivent être exposés à la patiente. Il est important d'expliquer que si un traitement conservateur initial est proposé et que l'examen anatomopathologique définitif à dix jours ne retrouve pas une marge suffisante, une reprise chirurgicale sera nécessaire avec parfois nécessité d'une mastectomie dans un second temps. De même, si un traitement conservateur est proposé, il doit être associé à une radiothérapie, avec un risque de récurrence locale au final plus important que la mastectomie mais une survie globale comparable. La patiente pourra ainsi donner sa préférence.

Technique chirurgicale

Un traitement conservateur chirurgical ne doit être proposé à la patiente que si l'exérèse de la totalité des lésions peut être obtenue avec un

résultat esthétique satisfaisant. Des techniques d'oncoplastie peuvent être utilisées, mais il faut toujours garder à l'esprit qu'une mastectomie avec reconstruction immédiate (RMI) peut être proposée dans un deuxième temps, si les marges d'exérèse sont insuffisantes et que les cicatrices du traitement oncoplastique ne mettent pas en péril cette RMI.

Indications de ganglion sentinelle dans la prise en charge chirurgicale d'un carcinome canalaire *in situ*

Un CCIS pur ne donne théoriquement jamais d'invasissement ganglionnaire. Cependant, les études décrivent une atteinte du ganglion sentinelle dans 0 à 10 % des cas [24–30]. Cela peut s'expliquer le plus souvent par une composante infiltrante sous-diagnostiquée avec des foyers infiltrants occultes non visibles ou non échantillonnés.

La réalisation d'un ganglion sentinelle n'est pas sans conséquences fonctionnelles sur le membre supérieur, avec des douleurs et/ou un lymphœdème dans plus de 5 % des cas dans certaines études.

La recherche du ganglion sentinelle n'est donc recommandée qu'en cas de risque important de sous-estimation de lésions invasives, c'est-à-dire en cas de microcalcifications étendues, de présence d'une masse clinique ou radiologique.

De plus, des microcalcifications étendues nécessitent souvent la réalisation d'un traitement chirurgical oncoplastique qui peut amener à un échec de technique dans un second temps, ou à une mastectomie rendant la réalisation d'un ganglion sentinelle secondairement impossible.

Dans l'essai français CINNAMOME [30], évaluant l'intérêt du ganglion sentinelle chez 228 patientes ayant eu une mastectomie pour un CIS isolé retrouvé sur une macrobiopsie, une composante infiltrante est retrouvée dans 40 % des cas, le ganglion sentinelle est positif dans 14 % des cas, évitant un curage axillaire pour deux tiers des patientes ayant une composante infiltrante. Certes, dans cette série, la taille moyenne du CIS dans la mastectomie est de 69 mm.

Un ganglion sentinelle doit bien sûr être effectué si la biopsie initiale a retrouvé une composante micro-infiltrante ou infiltrante.

La patiente a souhaité un traitement conservateur : il a donc été effectué une tumorectomie du quadrant supéro-externe après repérage stéréotaxique. Un ganglion sentinelle a été proposé dans le même temps du fait de la présence d'une masse clinique.

L'examen anatomopathologique définitif retrouve un carcinome *in situ* étendu sur environ 40 mm de grade nucléaire intermédiaire à haut avec comédonécrose se situant au contact ou à moins de 1 mm des différentes sections (inférieure, interne, superficielle, profonde et externe), sans lésion carcinomateuse infiltrante identifiée. Une micrométastase de moins de 200 microns est retrouvée dans un ganglion sur deux sentinelles.

Réunion de concertation pluridisciplinaire post-thérapeutique : le dossier doit être discuté en présence d'au moins un chirurgien, un radiologue, un anatomopathologiste et un radiothérapeute.

Discussion du traitement chirurgical complémentaire

Les marges chirurgicales sont à moins de 2 mm. Le volume mammaire (90B) ne permet pas une reprise chirurgicale avec essai de deuxième traitement conservateur qui engendrerait un mauvais résultat esthétique. Il s'agit en plus d'une patiente de 40 ans présentant un CCIS de plus de 40 mm de haut grade avec un risque de récurrence locale élevé. Une mastectomie est donc proposée, associée à une reconstruction immédiate qui est techniquement possible (volume mammaire adapté, facteurs de comorbidité non majeurs : pas d'obésité, pas de diabète, patiente non fumeuse...). Les différentes techniques de reconstruction : prothèse, lambeau de grand dorsal ou *deep inferior epigastric perforator flap* (DIEP) devront être discutées en fonction du souhait de la patiente, de son âge, de sa morphologie... Il n'y a pas d'indication de radiothérapie complémentaire si une mastectomie est effectuée pour un CCIS.

Proposer ou non un curage axillaire

Doit-on proposer un curage axillaire à cette patiente ? Si le ganglion sentinelle revient positif et qu'il s'agit de cellules isolées (< 200 microns) ou de

micrométastases ganglionnaires (< 2 mm) associées à un CIS pur, un curage axillaire secondaire ne doit probablement pas être proposé, celui-ci pouvant engendrer une morbidité importante sur le membre supérieur sans bénéfice thérapeutique démontré [31].

La patiente a ensuite eu une mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate par lambeau de grand dorsal sans geste complémentaire ganglionnaire. L'examen anatomopathologique définitif de la mastectomie a retrouvé une cicatrice de foyer opératoire dans le quadrant supéro-externe avec un reliquat carcinomateux à type de carcinome *in situ* de grade nucléaire intermédiaire sans nécrose, formé de plusieurs foyers dont le plus volumineux s'étend sur 13 mm, le mamelon est indemne.

Réunion de concertation pluridisciplinaire post-thérapeutique : le dossier doit être discuté en présence d'au moins un chirurgien, un radiologue, un anatomopathologiste et un radiothérapeute.

Existe-t-il une indication d'hormonothérapie par tamoxifène ?

Deux essais randomisés, NSABP-B24 [32] et UK-ANZ DCIS [33], ont randomisé le traitement par tamoxifène ou placebo après traitement conservateur et radiothérapie pour 900 patientes dans chaque bras pour le NSABP-B24, avec double randomisation de la radiothérapie associée pour 1 500 patientes au total pour UK-ANZ DCIS. Les dernières publications effectuées en 2011, après environ 13 ans de suivi médian pour chacun, montrent que chez les patientes traitées par radiothérapie, le risque de récurrence locale ipsilatérale *in situ* n'est pas modifié de façon significative par le tamoxifène. Pour les récurrences infiltrantes ipsilatérales, les résultats sont discordants. Dans l'essai UK-ANZ DCIS, il n'y a pas d'effet ; dans l'essai NSABP-B24, il y a une réduction significative de 30 % dans le groupe tamoxifène. Il est important cependant de signaler que dans cet essai, 25 % des patientes avaient des berges atteintes ou incertaines. Quand on analyse en sous-groupe *a posteriori*, l'incidence cumulée de récurrences invasives à 15 ans pour les patientes ayant des berges négatives est de 7,4 % dans le groupe placebo et

de 7,5 % dans le groupe recevant du tamoxifène. Les deux essais sont aussi contradictoires sur la survenue de cancers controlatéraux, et il n'y a pas de différence significative en survie dans ces deux essais entre les patientes sous tamoxifène ou placebo.

Dans l'essai NSABP-B24, plus de 30 % des patientes ont interrompu leur traitement, dont 13 % pour effets indésirables. Il est à noter aussi un surrisque non significatif de développer un cancer de l'endomètre dans le groupe avec tamoxifène (HR = 2,09 [0,85–5,13], 15 cas dans le groupe tamoxifène et 7 cas dans le groupe placebo).

Les dernières recommandations INCa [1] concluent donc qu'il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander une hormonothérapie par tamoxifène après chirurgie conservatrice ou mastectomie pour CCIS.

Références

- [1] Recommandations professionnelles INCA – Cancer du sein *in situ* – 2009.
- [2] Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9714) : 563–71.
- [3] Peters NH, Van ES, Van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with non palpable breast cancer : the MO. *Eur J Cancer* 2011; 47(6) : 879–86.
- [4] Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9) : 2395–400.
- [5] Pilewskie M, Kennedy C, Shappell C, et al. Effect of MRI on the management of ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(5) : 1522–9.
- [6] Davis KL, Barth Jr. RJ, Gui J, et al. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS : risk or benefit? *Ann Surg Oncol* 2012; 19(10) : 3270–4.
- [7] Kropcho LC, Steen ST, Chung AP, et al. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma *in situ*. *Breast J* 2012; 18(2) : 151–6.
- [8] Rapport HAS «Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage».
- [9] Recommandations professionnelles INCA – Cancer du sein *in situ* – 2015.
- [10] Chadha M, Portenoy J, Boolbol SK, et al. Is there a role for postmastectomy radiation therapy in ductal carcinoma *in situ*? *Int J Surg Oncol* 2012; 2012 : 423520.
- [11] Kelley L, Silverstein M, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS : a new use for the USC/Van Nuys Prognostic Index. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(2) : 459–62.
- [12] Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg* 2003; 186(4) : 337–43.
- [13] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 2005; 103(6) : 1137–46.
- [14] Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ : ten year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21) : 3381–7.
- [15] Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, et al. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma *in situ* : a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1) : 1–14.
- [16] Holmes P, Lloyd J, Chervoneva I, et al. Prognostic markers and long-term outcomes in ductal carcinoma *in situ* of the breast treated with excision alone. *Cancer* 2011; 117(16) : 3650–7.
- [17] Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, et al. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma *in situ* : a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1) : 1–14.
- [18] Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrences in patients with ductal carcinoma *in situ* after local excision. *J Clin Oncol* 2012; 30(6) : 600–7.
- [19] Recommandations professionnelles INCA – Cancer du sein *in situ* – 2015.
- [20] Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le NC, et al. Carcinome canalaire *in situ* du sein. *Analyse de 882 cas*. *Presse Med* 2004; 33(2) : 83–9.
- [21] Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* 2009; 27(10) : 1615–20.
- [22] Kong I, Narod SA, Taylor C, et al. Age at diagnosis predicts local recurrence in women treated with breast-conserving surgery and postoperative radiation therapy for ductal carcinoma *in situ* : a population based outcomes analysis. *Curr Oncol* 2014; 21(1) : e96–e104.
- [23] Donker M, Litiere S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma *In Situ* : 15- year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(32) : 4054–9.
- [24] Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, et al. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma *in situ*. *Br J Surg* 2014; 101(5) : 488–94.

- [25] Trentin C, Dominelli V, Maisonneuve P, et al. Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy : experience of 733 cases. *Breast* 2012; 21(5) : 635–40.
- [26] Kim J, Han W, Lee JW, et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *Breast* 2012; 21(5) : 641–5.
- [27] Parikh RR, Haffty BG, Lannin D, et al. Ductal carcinoma in situ with microinvasion : prognostic implications, longterm outcomes, and role of axillary evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1) : 7–13.
- [28] Park HS, Park S, Cho J, et al. Risk predictors of underestimation and the need for sentinel node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ by preoperative needle biopsy. *J Surg Oncol* 2013; 107(4) : 388–92.
- [29] Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ : an analysis of 255 cases. *Breast J* 2011; 17(3) : 223–9.
- [30] Tunon de Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, et al. The role of sentinel lymph node biopsy and factors associated with invasion in extensive DCIS of the breast treated by mastectomy : The cinnamome prospective multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(12) : 3853–60.
- [31] NICE 2009 Early and locally advanced breast cancer.
- [32] Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(6) : 478–88.
- [33] Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ : longterm results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(1) : 21–9.

Prise en charge d'un cancer du sein chez la patiente porteuse d'une mutation délétère avérée dans les gènes *BRCA1/2*

V. Bordes, J.-S. Frenel, A. Mervoyer, C. Delnatte

Cas clinique

Mme L. est âgée de 36 ans, sans antécédents. Il lui a été diagnostiqué une mutation délétère du gène *BRCA1* à l'âge de 31 ans. Un suivi annuel est mis en place depuis cinq ans. La patiente est en réflexion concernant une éventuelle chirurgie prophylactique mammaire.

En janvier 2011, le dernier bilan radiologique retrouve une lésion de 7 mm, quadrant supéro-externe sein droit, classée ACR 5. L'examen clinique est normal. La microbiopsie met en évidence un carcinome infiltrant de type canalaire, SBR 2, RO-, RP-, HER2- (voir [figure 21.1](#), [figure 21.2](#), [figure 21.3](#)).

Lors de la première consultation, il est proposé un traitement conservateur de type tumorectomie et ganglion sentinelle. La patiente est informée sur la possibilité d'une mastectomie et du ganglion sentinelle (\pm reconstruction immédiate). Elle opte pour la chirurgie conservatrice.

En février 2011 a lieu la consultation postopératoire. On note la présence d'un carcinome canalaire infiltrant, SBR 2, RH-, 8 mm, HER2-, réséqué en marges saines 2 GS indemnes. En réunion de concertation pluridisciplinaire, il est proposé : validation de la chirurgie, chimiothérapie adju-

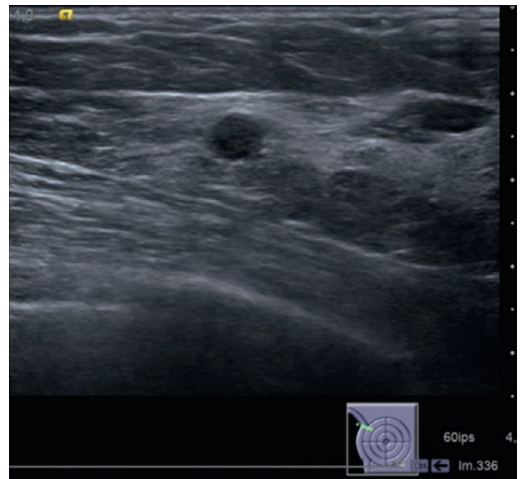


Figure 21.1. Échographie.

vante, radiothérapie. La patiente s'interrogeant toujours sur la mastectomie, il lui est suggéré une alternative : chimiothérapie adjuvante puis mastectomie avec reconstruction immédiate.

Au début de la chimiothérapie sont associés 3 FEC100 et 3 Taxotère®. Lors de la consultation en milieu de chimiothérapie, la patiente choisit la mastectomie bilatérale avec reconstruction immédiate par prothèses un mois après la fin de la chimiothérapie (juillet 2011). Suivi semestriel depuis, sans signe de récurrence.

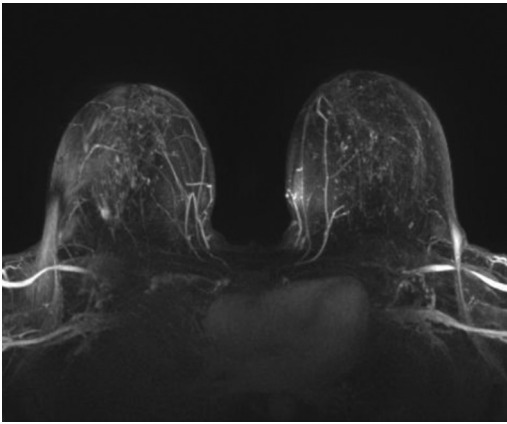


Figure 21.2. IRM.

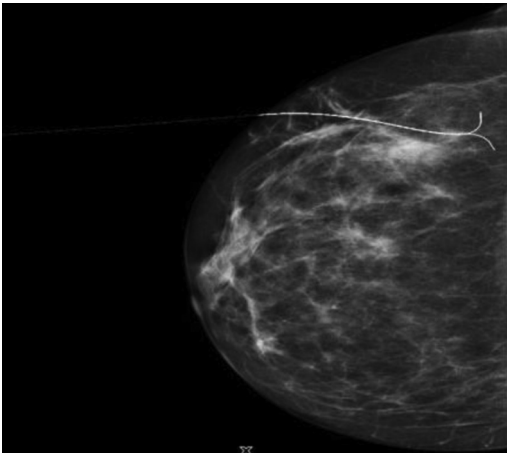


Figure 21.3. Mammographie, agrandissement du sein droit.

En octobre 2014, il est réalisé une annexectomie prophylactique à la patiente âgée de 40 ans.

Discussion : place du traitement conservateur chez la patiente mutée BRCA1/2

Le traitement conservateur des cancers du sein associe une exérèse chirurgicale avec des marges suffisantes et une radiothérapie adjuvante (recommandations INCa et HAS). Le risque de récurrence locale après traitement conservateur chez les patientes non mutées varie de 2 à 20 % selon les auteurs [1, 2], et la survie globale est équivalente à celle après traitement radical [3]. Chez les patientes porteuses d'une mutation dans les

gènes *BRCA*, plusieurs options chirurgicales sont envisageables : la chirurgie conservatrice, la mastectomie ± la mastectomie prophylactique controlatérale (MPC). Plusieurs paramètres doivent être pris en compte pour guider les patientes dans leur prise en charge : le risque de récurrence locale (RL) après traitement conservateur, le risque de cancer controlatéral (CC) et le bénéfice potentiel de la MPC, les facteurs réduisant et augmentant ces risques.

Risque de récurrence locale après traitement conservateur

Dans une méta-analyse récente, Valachis et al. reprennent les données des dix principales études (6 études de cohorte et 4 études cas-témoins) traitant cette problématique. Ils ont inclus 526 patientes mutées et 2320 patientes non mutées. Ils retrouvent un taux de récurrence locale de 17,3 % chez les patientes mutées *versus* 11 % dans le groupe contrôle, sans différence statistiquement significative (RR = 1,45 ; $p = 0,07$) [4]. En revanche, lorsqu'ils étudient ce risque en fonction du délai moyen de survenue, il existe un risque augmenté de RL chez les patientes mutées après sept ans (23,7 % *versus* 15,9 %, $p = 0,003$). L'auteur explique ces résultats par une plus forte proportion de nouveaux cancers dans le sein conservé sur le long terme chez les patientes mutées, comparativement à une récurrence réelle du cancer initial [5]. De plus, Valachis ne retrouve pas de différence significative sur le taux de RL en fonction du gène concerné (*BRCA1 versus BRCA2*, RR = 0,76 ; $p = 0,20$).

Impact pronostique de la récurrence locale

Seulement deux études de la méta-analyse se sont intéressées à la survie globale après chirurgie conservatrice, et deux études à la mortalité spécifique due au cancer. Concernant la survie globale, les résultats des deux études concordent et ne retrouvent pas de différence entre les patientes mutées et non mutées, avec des reculs respectifs de 13,4 ans [6] et 5,3 ans [7]. En revanche, concernant la mortalité due au cancer, les résultats des deux études sont discordants : pour la première, il existe une mortalité due au cancer du sein supérieure chez les patientes mutées (RR = 2,39,

IC 95 % [1,20–4,75]) avec un recul de 116 mois [8], la deuxième étude ne retrouve pas de différence entre les deux groupes avec un recul moyen de 64 mois [7].

Facteurs de risque influençant la récurrence locale chez les patientes mutées

D'après Smith [9], on peut classer les facteurs influençant le risque de récurrence locale des patientes mutées en quatre catégories :

- facteur augmentant le risque : âge jeune lors du diagnostic ;
- diminution de risque incertaine : tamoxifène adjuvant, annexectomie ;
- facteurs diminuant le risque : chimiothérapie adjuvante, radiothérapie du sein traité.

Metcalf [10] retrouve les mêmes résultats dans son étude portant sur 396 patientes mutées, excepté pour l'annexectomie qui, selon lui, diminue le risque de récurrence locale (RR = 0,33 ; IC 95 % [0,13–0,81] ; $p = 0,02$).

Place de la mastectomie prophylactique controlatérale

Le risque de cancer du sein controlatéral est élevé chez les patientes mutées.

Dans la méta-analyse de Valachis [4], on retrouve ces chiffres concernant 807 patientes mutées et 3 163 patientes non mutées. Le risque de cancer controlatéral est de 23,7 % chez les patientes mutées et 6,8 % dans le groupe témoin. Cette différence est significative (RR = 3,56, IC 95 % [2,50–5,08] ; $p = 0,001$). Ce risque est plus élevé chez les patientes mutées BRCA1 par rapport aux patientes mutées BRCA2 (21,1 % versus 15,1 %, RR = 1,42 ; IC 95 % [1,01–1,99] ; $p = 0,04$).

Facteurs influençant la survenue d'un cancer controlatéral

Neuf études [4] présentent les potentiels facteurs de risque de survenue d'un cancer controlatéral.

L'âge jeune au diagnostic du premier cancer est le facteur de risque le plus important. Après 50 ans, il apparaît que ce risque diminue.

En revanche, l'annexectomie et la prise de tamoxifène (chez les patientes RH+) sont des facteurs diminuant le risque de cancer controla-

téral, et la chimiothérapie adjuvante n'aurait pas d'impact.

Impact pronostique de la mastectomie prophylactique controlatérale

Dans l'étude de Evans [11], 105 femmes mutées BRCA1/2 traitées pour cancer du sein entre 1985 et 2010 ont bénéficié d'une mastectomie controlatérale prophylactique et ont été comparées à un groupe de 593 femmes mutées sans chirurgie controlatérale prophylactique. La survie globale à dix ans était de 89 % chez les femmes ayant eu une mastectomie controlatérale prophylactique et 71 % pour les autres ($p < 0,001$). Ce bénéfice restait même significatif en fonction de l'annexectomie prophylactique, du type de mutation, du grade et du stade.

On peut cependant remarquer que les périodes d'inclusion de ces études étaient très étalées dans le temps, et donc qu'une grande variabilité existait dans les traitements adjuvants systémiques.

Traitements adjuvants

Mutation germinale de BRCA

Les gènes *BRCA1/2* encodent des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation de l'ADN. Les systèmes de réparation de l'ADN cellulaire sont complexes, multiples et spécifiques au type de lésion. Dans le cas des cassures double-brin, les mécanismes nommés *homologous recombination* (HR), *non homologous end joining* (NHEJ) et *single-strand annealing* (SSA) sont sollicités. Les cassures double-brin surviennent suite à des cassures d'un seul brin non corrigées avant la réplication de l'ADN, suite à l'exposition à des agents externes tels que les radiations, ou suite à des liaisons entre des bases de deux brins complémentaires. Le HR répare le brin lésé en se basant précisément sur la copie intacte d'ADN à disposition après la réplication. Si le HR ne peut effectuer la réparation, c'est le NHEJ et le SAA qui réparent la cassure en accolant les extrémités des brins, provoquant ainsi davantage d'erreurs dans le code génomique que ne le ferait le HR. Ces voies alternes sont donc considérées comme mutagènes par rapport à la voie HR. Lorsqu'une

cellule hétérozygote pour BRCA perd son unique allèle fonctionnel au cours d'un accident évolutif, l'activité de HR s'arrête au profit des voies alternes telles que le NHEJ et le SSA. L'instabilité génétique qui en découle explique le potentiel carcinogénique de cette mutation.

La radiothérapie et la chimiothérapie vont entraîner des altérations de l'ADN, posant la problématique de l'utilisation de ces traitements chez les patientes mutées BRCA.

Radiothérapie

La radiothérapie entraîne des cassures double-brin de l'ADN. Peu d'auteurs se sont intéressés à la toxicité de la radiothérapie chez les patientes mutées BRCA1/2.

Pierce et al. ont analysé une cohorte de 71 femmes mutées BRCA1/2 comparée à 213 femmes atteintes de cancers sporadiques [7]. Il n'a pas été retrouvé de différence significative à 7,5 ans en termes de toxicité cutanée aiguë ou tardive, de toxicité sous-cutanée, pulmonaire ou osseuse. Une étude plus récente confirme ces résultats. Huszno et al. [12] ont comparé la toxicité des traitements adjuvants (chimiothérapie et radiothérapie) chez 41 patientes mutées *versus* 270 patientes non mutées. Une toxicité accrue de la radiothérapie est observée seulement après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie ($p = 0,016$).

Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (CNA) du cancer du sein associe classiquement des anthracyclines et des taxanes. Quelques auteurs ont étudié l'efficacité de ces traitements chez les patientes mutées BRCA.

Concernant les anthracyclines, deux études retrouvent une efficacité similaire chez les patientes mutées *versus* les patientes non mutées. Chappuis et al. [13], en 2002, ont étudié la réponse clinique et histologique après chimiothérapie néoadjuvante avec quatre cures d'anthracyclines chez 38 patientes (27 non mutées *versus* 11 mutées). Ils ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes en termes de réponse clinique et réponse histologique complète. Le suivi de cette cohorte a été publié en 2009 avec un recul de sept ans, et la survie globale est la même dans les deux

groupes [14]. Hubert et al. retrouvent les mêmes résultats dans une étude plus récente [15] portant sur 22 patientes. Il n'y a pas de différence d'efficacité à la chimiothérapie à base d'anthracyclines en fonction du type de mutation (BRCA1 *versus* BRCA2).

Concernant les taxanes, il y a peu de données. Byrski et al. ont comparé l'efficacité de la CNA chez 41 patientes mutées BRCA1 *versus* 44 patientes non mutées [16]. Dans chaque groupe, les patientes bénéficiaient d'une CNA soit par anthracyclines soit par anthracyclines plus docétaxel. Une moins bonne réponse est observée chez les patientes mutées recevant du docétaxel que chez les autres ($p = 0,001$).

En termes de tolérance, il n'y aurait pas plus d'effets secondaires chez les patientes mutées BRCA [17].

Un nouveau traitement, les anti-PARP est à l'étude actuellement en chimiothérapie adjuvante chez les patientes mutées avec cancer du sein triple-négatif (étude OLYMPIA).

Conclusion

La chirurgie conservatrice est réalisable chez les patientes mutées BRCA dans les mêmes indications que chez les patientes non mutées. Il faut expliquer les deux options et, surtout, en fonction du pronostic de la lésion initiale, parler de la mastectomie controlatérale prophylactique. Concernant les traitements adjuvants, au vu des données dont on dispose, ils doivent être réalisés selon les mêmes modalités que chez les patientes non mutées.

Références

- [1] Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1456–61.
- [2] Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17 : 2326–33.
- [3] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year

- survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366 : 2087–106.
- [4] Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers : a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144 : 443–55.
- [5] Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 2437–43.
- [6] Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120 : 119–26.
- [7] Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2000; 18 : 3360–9.
- [8] Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer : differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004; 6 : R8–17.
- [9] Smith KL, Isaacs C. BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Cancer J* 2011; 17 : 492–9.
- [10] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127 : 287–96.
- [11] Evans DG, Ingham SL, Baildam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140 : 135–42.
- [12] Huszno J, Budryk M, Kolosza Z, et al. The influence of BRCA1/BRCA2 mutations on toxicity related to chemotherapy and radiotherapy in early breast cancer patients. *Oncology* 2013; 85 : 278–82.
- [13] Chappuis PO, Goffin J, Wong N, et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 2002; 39 : 608–10.
- [14] Wong Wong Keet A, Al-Rafae M, Chappuis PO, et al. Long-term outcome after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in BRCA1/2 carriers. *Int J Cancer* 2009; 125 : 2236–8.
- [15] Hubert A, Mali B, Hamburger T, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer. *Fam Cancer* 2009; 8 : 173–7.
- [16] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108 : 289–96.
- [17] Huszno J, Budryk M, Kolosza Z, et al. The risk factors of toxicity during chemotherapy and radiotherapy in breast cancer patients according to the presence of BRCA gene mutation. *Contemp Oncol* 2015; 19(1) : 72–6 (Pozn).

Chirurgie ambulatoire en cancérologie sénologique

H. Espérou

Contexte politique et médicoéconomique

La chirurgie ambulatoire est un mode de prise en charge proposé pour des interventions programmées chez des patients pour lesquels la surveillance hospitalière au-delà de quelques heures n'est pas jugée utile, et dont l'état ne nécessite pas de rester une nuit à l'hôpital. Aux yeux des pouvoirs publics, la chirurgie ambulatoire représente un enjeu majeur pour la maîtrise des dépenses hospitalières. En effet, de façon globale (mais un peu caricaturale), le but est d'économiser les ressources, notamment humaines, liées à une activité hospitalière continue.

Cette volonté de développement de la chirurgie ambulatoire s'est jusqu'à présent traduite par des politiques incitatives visant davantage les établissements de santé que les praticiens ou même les malades et leurs proches, expliquant en partie la proportion relativement faible de réalisation d'actes de chirurgie sénologique en ambulatoire. Les incitations organisationnelles sous forme d'outils d'accompagnement des équipes : auto-diagnostic, retours d'expérience, indicateurs [1, 2] ont concerné en premier lieu d'autres actes de chirurgie que ceux de la chirurgie cancérologique. Les incitations tarifaires sous forme d'un rapprochement des tarifs entre les séjours conventionnels et les séjours ambulatoires, allant jusqu'à l'instauration d'un tarif unique pour certains groupes homogènes de malades (GHM), ont permis de lever le frein financier que constituait pour les établissements le développement de la chirurgie ambulatoire. L'obtention récente en 2015

d'un supplément spécifique pour la technique du ganglion sentinelle, lors d'une tumorectomie, va permettre de reconnaître financièrement et donc de développer la réalisation de cet acte de façon ambulatoire.

La volonté politique se traduit également dans le domaine de la cancérologie à travers le plan cancer 2014–2019 qui affiche le développement de la chirurgie ambulatoire comme une ambition forte avec trois mesures :

- la définition des actes en chirurgie du cancer pouvant être réalisés en ambulatoire ;
- la mise en place d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins ;
- la programmation en 2015 d'un appel à projets dédié pour accompagner les équipes à la conduite du changement.

De fait, le document de la HAS sur les éléments d'appréciation en vue de la prise en charge d'un patient en chirurgie ambulatoire ne liste aucun acte spécifique en cancérologie. Il rappelle qu'indépendamment du domaine concerné, « la décision de réaliser la chirurgie en ambulatoire est prise sur la base du triptyque patient-acte-structure. Il s'agit d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour le patient, d'anticiper les effets secondaires prévisibles et de préparer sa sortie » [3]. Ainsi, la majorité des actes chirurgicaux isolés ou multiples pour cancer du sein peuvent être réalisés en ambulatoire : les mastectomies partielles (avec ou sans geste axillaire), les gestes associés de reconstruction mammaire. Certaines équipes, en partie désormais sur proposition des patients eux-mêmes, réalisent des mastectomies complètes, témoignant du fait que ce n'est pas l'acte qui est « ambulatoire » mais bien la prise en charge.

Ce qui est possible : état des lieux en cancérologie sénologique

Grâce au dynamisme d'équipes pionnières, notamment dans certains centres de lutte contre le cancer, le taux de chirurgie ambulatoire ne cesse d'augmenter en cancérologie, et notamment en chirurgie sénologique. En 2012, la chirurgie ambulatoire ne concernait que dans 9 % des cas des patients atteints de cancer et essentiellement pour l'ablation de tumeurs cutanées et mammaires. Dans les centres de lutte contre le cancer, le taux de chirurgie ambulatoire (évalué à partir des actes marqueurs concernés) est en moyenne de 34 % en 2013. Il est supérieur à celui des autres établissements de soins sur ce secteur d'activité, témoignant de la faisabilité du développement de la chirurgie ambulatoire en cancérologie sénologique (figure 22.1). Dans l'étude prospective conduite par la fédération Unicancer, les experts

français et étrangers sollicités ont estimé qu'à l'horizon 2020, dans les centres de lutte contre le cancer, la moitié des interventions chirurgicales sur le cancer du sein seront faites en ambulatoire. Les conséquences ont été estimées comme conduisant à une augmentation de 135 % des séjours de chirurgie ambulatoire, de 40 % des places de chirurgie, et une diminution de 20 % du nombre de lits de chirurgie en hospitalisation conventionnelle [4].

Ces évolutions impliquent déjà de nombreuses modifications en termes organisationnels, financiers ou de ressources humaines. Comme on l'a vu, l'augmentation du nombre de séjours de chirurgie ambulatoire ne se fait plus à perte pour les établissements de santé sur certains tarifs comme la tumorectomie (à niveau de sévérité 1) grâce au tarif unique et désormais pour certains gestes multiples comme le ganglion sentinelle associé à la tumorectomie. À titre d'exemple, alors que sur l'ensemble des établissements publics et privés à but lucratif moins de 3 % des

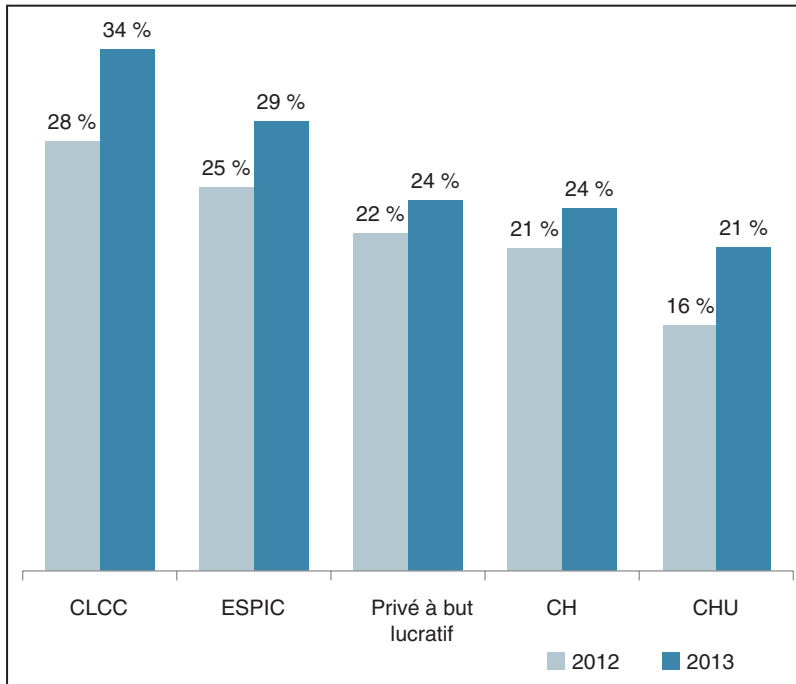


Figure 22.1. Taux de chirurgie ambulatoire comparé par établissement pour les actes marqueurs en sénologie 2012/2013 (direction stratégie et gestion hospitalière Unicancer).

CLCC : centres de lutte contre le cancer ; ESPIC : établissements de santé privés d'intérêt collectif.

Données de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

gestes axillaires sont réalisés en ambulatoire, ce taux est de 10 % dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC) avec plus de 20 % pour quatre d'entre eux. Ces chiffres révèlent le rôle central de la motivation des équipes et leur capacité d'adaptation au changement pour la prise en charge en ambulatoire.

L'acte chirurgical, il faut le souligner, est inchangé, mais les organisations internes et externes sont modifiées. La nécessité de coordonner cinq à six praticiens autour de l'acte opératoire : l'anesthésiste et le chirurgien, mais aussi le radiologue pour le repérage préopératoire, le médecin nucléaire pour l'injection du produit isotopique pour la détection du ganglion sentinelle, le pathologiste pour les examens extemporanés et, éventuellement, le radiothérapeute si on envisage une irradiation du lit tumoral glandulaire en peropératoire, exige une anticipation et une organisation nouvelle mais source d'efficacité pour tous [5]. Le parcours du malade en aval comme en amont doit être lui aussi prévu de façon précise, avec l'intervention spécifique de chaque professionnel de santé. De nombreuses équipes ont mis en place des chemins cliniques décrivant l'ensemble du processus et permettant *in fine* de garantir une qualité et une sécurité des soins accrues. Depuis, la proposition faite par le chirurgien incluant l'évaluation bénéfique/risque en lien avec l'anesthésiste jusqu'à la consultation postopératoire en passant par les entretiens téléphoniques pré- et postintervention par les infirmier(e)s selon des grilles adaptées, c'est l'ensemble du parcours qui est revu en induisant des pratiques nouvelles telles que les modifications de prémédication anesthésique. L'acceptation de ces changements par les professionnels, comme par les malades, est facilitée par les outils personnalisés (livrets, kit, DVD) largement utilisés.

Ces changements d'organisation entraînent le développement d'actions de coordination et de missions nouvelles pour les professionnels des établissements de soins. Les infirmier(e)s d'annonce ou de coordination garantissent la bonne compréhension par le malade des spécificités de l'ambulatoire et assurent le lien avec les professionnels de la ville éventuellement sollicités. Mais, le développement de la chirurgie ambulatoire n'est pas le prétexte à un déplacement inapproprié de la continuité des soins de l'hôpital vers la ville : c'est l'équipe chirurgicale qui reste responsable

de cette continuité. C'est elle qui a initialement évalué le faible risque de complications postopératoires immédiates : douleurs, hémorragies... C'est elle qui a autorisé la sortie au regard de l'état du patient avec les prescriptions adaptées. Elle peut s'appuyer sur des professionnels externes : infirmières libérales, médecin traitant pour des actes simples et prévus, mais en aucun cas elle ne délègue la prise en charge globale du malade. Et c'est dans cet esprit que devra être envisagé le développement de structure d'hébergement de proximité pour accueillir des patients habitant loin, arrivant la veille au soir ou repartant le lendemain matin, dans la perspective d'augmenter les plages horaires pour la prise en charge ambulatoire mais sans reconstituer hors les murs, un service hospitalier de nuit.

L'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins apparaît comme le principal bénéfice du développement de la chirurgie ambulatoire. En effet, la vérification de chacune des étapes du parcours du malade, indispensable pour le laisser retourner à son domicile, conduit à une sécurisation du processus dans son ensemble et de fait une amélioration de la qualité des soins. Celle-ci est reconnue par les patientes elles-mêmes. En effet, les enquêtes de satisfaction réalisées chez des femmes atteintes de cancer du sein démontrent de façon unanime le taux élevé de satisfaction des malades qui, dans leur immense majorité, recommanderaient une telle prise en charge [6, 7]. Ce n'est pas le cancer qui est dédramatisé mais l'intervention elle-même, pouvoir la réaliser en maintenant au mieux les liens familiaux et sociaux permet de diminuer le sentiment de solitude éprouvé par les patientes. Comme les autres composantes du traitement d'un cancer du sein que sont la chimiothérapie et la radiothérapie, la chirurgie peut être réalisée en toute sécurité, sans passer la nuit à l'hôpital. Au-delà de la satisfaction des malades, d'autres outils d'évaluation de la qualité et de la sécurité des soins sont en cours d'expérimentation comme les indicateurs proposés par l'équipe de recherche CLARTÉ : le taux de malades hospitalisés de façon conventionnelle alors qu'était prévu un retour à domicile témoin d'une bonne évaluation du bénéfique/risque pour chaque malade, et le taux de réhospitalisation non prévue à j+30, moins facile à utiliser dans le domaine de la cancérologie.

Conclusion

Le développement de la chirurgie ambulatoire en sénologie est déjà largement amorcé, et cette modalité tend à devenir la prise en charge standard pour la plupart des interventions chirurgicales du cancer du sein. Les malades y trouveront une prise en charge plus personnalisée, les équipes soignantes au sens large, un renforcement de l'exercice collectif, et les pouvoirs publics obtiendront des gains d'efficacité.

Références

- [1] ANAP. Gilles Bontemps, Chirurgie ambulatoire : état des lieux et perspectives; 2011.
- [2] ANAP/HAS, Tarification de la chirurgie ambulatoire en France et à l'étranger : état des lieux et perspectives – Synthèse et recommandations – Juin 2013.
- [3] HAS, Rapport d'évaluation technologique. Éléments d'appréciation en vue de la prise en charge d'un patient : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/tc_chir_ambu_axe2_vf.pdf.
- [4] Unicancer : Soigner les cancers en 2020 : vers des séjours hospitaliers plus courts, des thérapies moins invasives et des traitements réalisés chez soi : <http://www.unicancer.fr/actualites/espace-presse/soigner-cancers-2020-sejours-hospitaliers-plus-courts-therapies-moins-invasives>.
- [5] Mourregot A, Lemanski C, Gutowski M, et al. Traitement en un jour du cancer du sein : chirurgie ambulatoire et irradiation peropératoire. Techniques et résultats préliminaires du Centre Val d'Aurelle – Montpellier. *J Visc Surg* 2014; 151(Suppl 1) : S3–10.
- [6] Intervention F. Dravet Journée nationale de la chirurgie ambulatoire 23 janvier 2014 Paris.
- [7] Marchal F, Dravet F, Classe JM, et al. Post operative care and patient satisfaction after ambulatory surgery for breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 : 495–9.

Traitements du futur dans la prise en charge du cancer : vers un traitement individualisé du cancer du sein

M. Campone

Introduction

Les chapitres précédents ont permis de faire un état des lieux de la prise en charge du cancer du sein à l'aube du XXI^e siècle. Ainsi, la décision d'un traitement adjuvant de chimiothérapie, d'une thérapie anti-estrogénique ou d'une thérapie anti-HER2 repose sur des algorithmes qui sont cliniques et anatomopathologiques exclusivement [1]. Cependant, il s'agit d'une approche globalisée, qui s'applique au plus grand nombre, mais qui est prise en défaut aux deux extrémités de la courbe de Gauss. Une fraction de la population sera sous-traitée ou surtraitée ou encore présentera une toxicité importante.

Il convient par conséquent de mieux individualiser les indications des traitements adjuvants. Si le siècle des Lumières a été le siècle des sciences et des idées, le XXI^e siècle sera probablement le siècle de la médecine individualisée.

Concept de médecine individualisée

La médecine individualisée est une alliance entre le diagnostic et le traitement. Elle se définit comme la médecine qui administre le bon médicament pour la bonne cible tumorale, sans induire de toxicité inacceptable (figure 23.1).

Cette révolution est possible par la convergence de la biologie et de la révolution numérique avec sa capacité à générer et à analyser des ensembles de données : les « big data ». De nombreux experts estiment qu'un patient va générer plus d'1 milliard de données. Ces données sont diverses, volumineuses et hétérogènes ; elles regroupent des données biologiques (cellulaires et moléculaires), médicales classiques, d'imagerie, démographiques et environnemen-

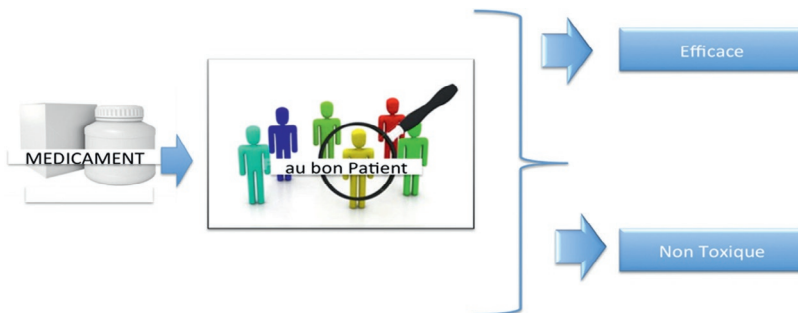


Figure 23.1. Concept de la médecine personnalisée.

tales. L'ensemble de ces données est nécessaire pour faire face à la complexité de la maladie (figure 23.2).

Pour cela, il convient de développer des outils diagnostiques qui permettent de déterminer la réponse d'un patient à une thérapie donnée et/ou de guider le choix du traitement, en identifiant celui qui sera le plus efficace. Il s'agit d'outils dits de prédiction.

Il est donc nécessaire de prendre en considération un certain nombre de paramètres de l'équation à travers les caractéristiques de :

- la tumeur;
- l'individu;
- l'environnement.

En établissant la carte d'identité de la tumeur, de l'individu et de son environnement, il devient possible de prédire pour un patient (figure 23.3) :

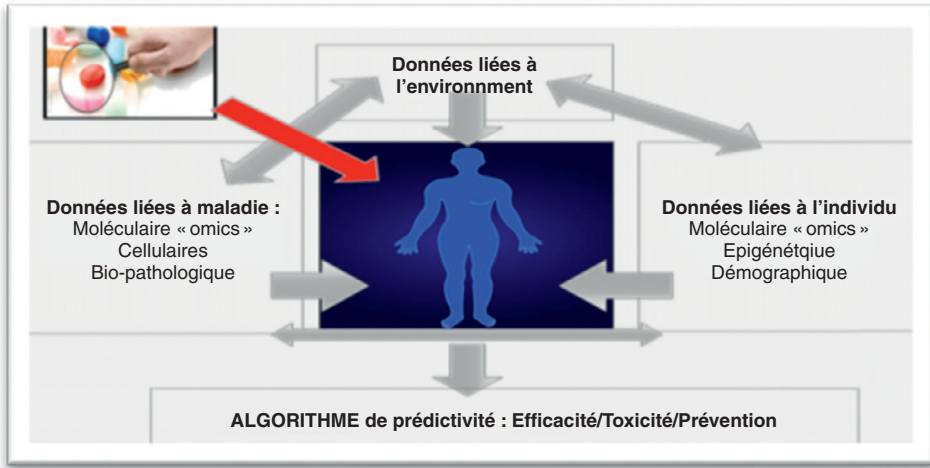


Figure 23.2. Représentation de l'ensemble des données nécessaires pour appréhender la complexité de la maladie.

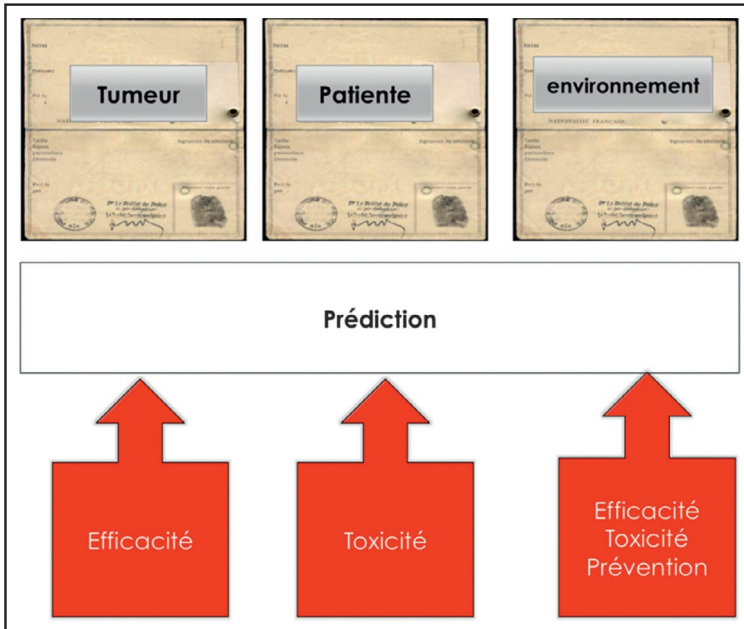


Figure 23.3. Paramètres de prédiction.

l'efficacité et la toxicité d'un traitement ainsi que la probabilité de développer un cancer en fonction des caractéristiques de son environnement.

Cette carte d'identité est rendue possible en raison des progrès importants qui ont été réalisés dans la détermination des anomalies moléculaires (ADN, ARN, protéine, métabolisme...) par les nouvelles techniques dites des « omiques ».

Médecine individualisée et cancer du sein

Tout comme Monsieur Jourdain dans la pièce de Molière *Le Malade imaginaire*, nous faisons de la médecine individualisée bien avant que ne soit créée cette nouvelle discipline de la médecine !

Depuis la fin du XIX^e siècle avec les travaux du chirurgien écossais Beatson, on sait que la croissance tumorale de certains cancers du sein est sous la dépendance des estrogènes.

Dans le milieu du XX^e siècle, le récepteur aux estrogènes a été identifié, et le premier médicament dirigé contre cette cible a été développé : le tamoxifène. Puis, à la fin du siècle, ont été développées les anti-aromatases. Cette classe thérapeutique bloque la production des estrogènes à partir des androgènes en neutralisant l'enzyme qui permet leur conversion (aromatase).

Le récepteur aux estrogènes comme le récepteur à la progestérone ont été les premiers facteurs prédictifs de réponse aux traitements hormonaux.

Nouveaux algorithmes de décision pour décider du meilleur traitement adjuvant

Tout patient atteint d'un cancer doit bénéficier d'un avis émis lors d'une réunion pluridisciplinaire. La pluridisciplinarité correspond à la présence d'au moins trois spécialités de l'oncologie : chirurgie, oncologie médicale et radiothérapie. Elle repose sur le traitement locorégional et adjuvant. Comme nous l'avons vu à travers l'ensemble de cet ouvrage, les algorithmes de décision se fondent sur les données cliniques et pathologiques.

Aujourd'hui, les outils de la médecine personnalisée sont employés selon plusieurs axes pour :

- identifier les patientes qui doivent bénéficier de la chimiothérapie en situation adjuvante (après la chirurgie, prévenir le développement de métastases) ;
- prédire la réponse aux nouveaux médicaments ;
- identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et mettre au point de nouveaux médicaments.

Outils de calcul des risques de rechute

Outils mathématiques du calcul du risque de rechute : AO et NPI

Adjuvant ! Online (AO) et Nottingham Prognostic Index (NPI) permettraient d'estimer, en combinant ces différents critères entre eux, le pronostic de la patiente (AO et NPI) et le bénéfice d'un traitement adjuvant sur la survie (AO).

L'outil AO ne prend pas en compte certains facteurs pronostiques importants, tels que l'expression d'HER2. Les études de validation montrent que les estimations des taux de décès, toutes causes confondues, et du bénéfice attendu des traitements systémiques ne sont pas comparables d'un pays à l'autre. De même, pour certains sous-groupes de patientes, l'extrapolation n'est pas fiable, en particulier pour les femmes les plus jeunes (moins de 35 ans) et les plus âgées (plus de 65 ans).

L'index NPI permet de classer les patientes en six catégories pronostiques mais ne repose que sur trois facteurs histologiques (pT, pN, grade).

Outils de biologie moléculaire : Oncotype DX[®] et MammaPrint[®]

- Oncotype DX[®] quantifie l'expression de 21 gènes sur du tissu tumoral fixé et inclus en paraffine. Les gènes incluent principalement des gènes associés à la prolifération, à l'expression d'HER2, et récepteurs hormonaux. Le test donne une valeur de « risque de rechute ».
- MammaPrint[®] (signature génomique d'Amsterdam) permet l'analyse simultanée de l'expression de 70 gènes par puce à ADN à partir de tissu tumoral congelé.

Cependant, aucun de ces deux outils n'a atteint un niveau de preuve suffisant pour être utilisé en routine, et ils font l'objet d'études prospectives pour valider leur valeur pronostique.

Prédire la réponse aux nouveaux médicaments

Identifier une cible thérapeutique pour un médicament donné, c'est définir la valeur prédictive de la cible à ce même médicament.

Concernant les facteurs prédictifs de la réponse aux traitements, nous ne disposons d'aucun facteur validé pour la chimiothérapie mais uniquement de facteurs prédictifs de la réponse à l'hormonothérapie et aux thérapies anti-HER2.

À propos d'autres cibles en cours d'exploration

La survenue d'un cancer du sein, comme tout cancer, est la résultante d'un long processus qui implique qu'au cours du temps les cellules cancéreuses vont acquérir des propriétés d'agressivité par des mécanismes de mutation, amplification, délétion de son génome (prolifération, résistance aux traitements) et interagir avec son environnement (invasion, dissémination). Les cellules cancéreuses sont alors capables de coloniser d'autres organes et de s'accroître.

Chacune de ces étapes est connue, et il a été identifié les protéines clefs de ce processus.

Mutation des gènes *BCRA1/BCRA2*

Dans une proportion de 5 % des cas, la survenue du cancer du sein est liée à une perte d'activité, par mutation de son gène, de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. Il s'agit des gènes *BCRA1* et *BCRA2*. Les cellules cancéreuses qui portent ces mutations ne sont plus capables de se protéger d'autres mutations par incapacité à se réparer. Il existe au sein des cellules d'autres protéines qui possèdent des propriétés de réparation comme la protéine PARP.

Si une patiente présente une mutation du gène *BCRA1* ou *BCRA2*, les inhibiteurs de PARP semblent démontrer leur grande efficacité. Les études cliniques sont en cours pour confirmer les résultats préliminaires.

Angiogenèse et protéine VEGF

Une des propriétés fondamentales dont dispose une tumeur est sa capacité à constituer un réseau de vaisseaux sanguins qui lui est indispensable pour s'accroître et se disséminer. Cette synthèse de nouveaux vaisseaux appelée angiogenèse est médiée par la protéine VEGF. Il existe actuelle-

ment un anticorps monoclonal, le bévacicumab, qui neutralise cette protéine détruisant ainsi ce réseau vasculaire.

Le bévacicumab [2] a démontré une certaine efficacité dans la prise en charge du cancer du sein métastatique en association avec la chimiothérapie (paclitaxel).

Protéine mTOR et cancers du sein RH positifs

Une autre propriété des cellules cancéreuses est de pouvoir survivre dans un milieu hostile et de pouvoir détourner, à son profit, toute la machinerie de synthèse des cellules normales. Elles mettent en place des circuits internes (voie de communication ou transduction du signal) qui vont court-circuiter les effets thérapeutiques des agents anti-estrogéniques. Il s'agit entre autres de la voie mTOR.

Le fait de bloquer cette protéine rétablit la sensibilité des tumeurs aux anti-aromatases. L'association exémestane (anti-aromatase) plus évérolimus (anti-mTOR) est actuellement une nouvelle arme utilisée dans la prise en charge du cancer du sein [3].

Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour mettre au point de nouveaux médicaments

Le cancer du sein est une maladie hétérogène qui définit plusieurs entités et qui se caractérise selon des données morphologiques, moléculaires et fonctionnelles. En d'autres termes, il n'existe pas *un* cancer du sein mais *des* cancers du sein.

En plus de la classification histologique ou morphologique, il existe une classification moléculaire [4, 5], qui définit deux sous-classes ER positives (luminale A et B) et trois sous-classes ER négatives (*claudin-low*, *basal like*, HER2 enrichi).

On note une certaine correspondance entre cette classification moléculaire et la «classification histologique».

Certaines de ces anomalies moléculaires jouent un rôle clef dans l'initiation (voie oncogénique addictive) et dans la progression tumorale. Elles sont considérées comme des cibles thérapeutiques reconnues (ER, HER2) et potentielles (comme la voie PI3K/Akt/mTOR ou FGFR). Dans le contexte de la médecine personnalisée en oncologie, il convient d'identifier et de caractériser ces ano-

malies pour qu'elles puissent devenir des cibles thérapeutiques dans l'avenir. L'étude SAFIR 01 avait pour objectif principal de déterminer les anomalies moléculaires et leur fréquence dans une population de patientes présentant un cancer du sein métastatique non évolutif, à partir d'une biopsie d'un des sites métastatiques [6].

L'ADN tumoral était extrait du tissu tumoral obtenu par la biopsie et analysé.

Les anomalies les plus fréquemment décrites étaient des mutations de la protéine PI3K (25 %), amplification de *CCDN1* (18 %), amplification de *FGFR1* (12 %). D'autres anomalies étaient présentes mais avec une fréquence supérieure à 5 % : amplification de *AKT2*, *MDM2*, *EGFR*, *IGFR1*. Ainsi, 39 % de la population présentaient une cible pour une thérapie dédiée.

Conclusion

En moins de 100 ans, des progrès notables ont été réalisés, tant sur la connaissance des mécanismes responsables de la survenue d'un cancer du sein que sur l'arsenal thérapeutique. Dans l'avenir, plus de neuf cancers sur dix seront guéris en situation adjuvante. Les progrès technologiques avec des nouveaux outils informatiques combinés aux pro-

grès dans le domaine de la biologie moléculaire nous permettent d'envisager de nouvelles avancées majeures : **permettre de mieux identifier les patients qui bénéficieront des traitements, en leur évitant un surcroît de toxicité, et identifier de nouvelles cibles pour des nouveaux traitements. Il s'agit de la médecine individualisée.**

Références

- [1] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20(8) : 1319.
- [2] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26) : 2666–76.
- [3] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 : 520–9.
- [4] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and pre-clinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121(7) : 2750–67.
- [5] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406 : 747–52.
- [6] André F, Bachelot T, Commo F, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer : a multicentre, prospective trial (SAFIR01/Unicancer). *Lancet Oncol* 2014; 15(3) : 267–74.

Définition du pronostic des cancers du sein aujourd'hui : intégration de l'anatomie et de la biologie

CHAPITRE

24

A. Vincent-Salomon

Introduction

La définition du pronostic des cancers du sein repose actuellement sur des paramètres dits « classiques », tels que la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade, l'âge de la patiente et le phénotype tumoral [1]. Au cours des 15 dernières années, de nombreuses formes moléculaires de cancers du sein ont été identifiées [2-4]. Le pronostic devrait donc idéalement être établi avec des outils adaptés à chaque type. Les signatures moléculaires disponibles dans le commerce peuvent dans certaines situations anatomo-cliniques aider à préciser le pronostic [5].

La diminution de la taille des tumeurs au diagnostic avec la pratique du dépistage par mammographie et l'utilisation de traitements systémiques efficaces entraînent une diminution du risque de récurrence dans les premières années suivant le diagnostic des cancers, y compris les cancers triple-négatifs ou HER2 positifs [6]. L'utilisation de chimiothérapies adjuvantes à base de taxanes puis, dès 2005, de thérapies ciblées anti-HER2 a nettement amélioré le pronostic des cancers du sein. La survie actuelle globale est de l'ordre de 86 % à cinq ans et varie d'un type moléculaire à l'autre [7, 8]. Néanmoins, la large majorité des carcinomes mammaires sont récepteurs aux estrogènes positifs (de type luminal). L'indication de chimiothé-

rapie adjuvante pour les carcinomes triple-négatifs et HER2 positifs est, dans la plupart des cas, simple à poser. En revanche, l'indication de chimiothérapie adjuvante en complément d'une hormonothérapie pour certaines patientes atteintes d'un carcinome luminal peut être délicate à établir, et il est probable qu'un certain nombre d'indications entraîne des surtraitements. L'utilisation des signatures moléculaires a montré la diminution de la prescription de chimiothérapies adjuvantes [9]. Le taux de récurrences des carcinomes luminaux reste constant autour de 10-20 % des cas pendant dix ans. Le défi est donc d'identifier des outils permettant de définir le pronostic des tumeurs lumineuses le plus finement possible et à plus de dix ans.

Paramètres pronostiques classiques

La définition du pronostic avec les paramètres classiques repose sur l'âge (inférieur à 40 ans) qui garde sa valeur pronostique, en particulier parmi les différentes classes moléculaires, la taille, le statut ganglionnaire, éléments anatomiques majeurs de la définition du pronostic. Le grade histopronostique suivant les recommandations d'Elston et Ellis est un paramètre accessible pour tous les

cancers du sein de l'agressivité tumorale [10]. Le grade est établi au microscope sur l'examen d'une coupe colorée par l'hématéine-éosine-safran. Les scores sont établis par l'analyse au microscope de la différenciation, de l'anisocaryose, et de l'index mitotique sur dix champs consécutifs au fort grandissement. Trois classes sont identifiées (grades 1, 2 et 3). Le score de Nottingham est un nomogramme qui intègre le grade histopronostique, la taille, et le statut ganglionnaire. Ce score permet de séparer les cancers du sein en six classes de pronostics différents [8].

L'évaluation de la prolifération soit par la mesure de l'index mitotique soit par l'évaluation du score du Ki67 permet de compléter les paramètres anatomocliniques classiques [11], à condition que cette détermination soit soumise à une standardisation et un contrôle de qualité strict [12].

En particulier, les carcinomes de grade 2 peuvent être séparés en fonction de la prolifération, soit avec le compte des mitoses sur dix champs microscopiques, soit par l'évaluation du Ki67, en deux groupes de pronostics distincts, l'un se rapprochant des carcinomes de grade 1 et l'autre des carcinomes de grade 3 [11].

Signature phénotypique : le score IHC4

Proposé par l'équipe de Dowsett, le score IHC4 est un score qui somme et pondère les paramètres usuels de caractérisation des carcinomes infiltrants : le statut des récepteurs aux estrogènes, à la progestérone et l'index de prolifération Ki67. Cette signature a été comparée aux signatures moléculaires, et sa capacité à discriminer le pronostic est fine et robuste, en particulier à dix ans [13, 14]. Sa valeur pronostique est encore améliorée par l'intégration des paramètres cliniques T et N (IHC4+C) [15]. Néanmoins, le problème de la standardisation de l'immunohistochimie a été soulevé. Il faut toutefois bien noter que ces paramètres sont toujours déterminés par les pathologistes au moment du diagnostic initial de cancer du sein. L'importance de la participation des laboratoires de pathologie aux procédures de contrôle de qualité externe et d'accréditation est indispensable pour garantir la reproductibilité

des informations fournies par ce score. Son coût raisonnable et sa diffusion à la majorité des laboratoires de pathologie ainsi que sa robustesse pour définir le pronostic sont à souligner.

Signatures moléculaires

Une méta-analyse de plus de 2 000 transcriptomes de cancers du sein a permis d'observer les points suivants :

- l'expression des récepteurs aux estrogènes et de HER2 identifie trois grands groupes de carcinomes mammaires de pronostics et de caractéristiques biologiques distincts (ER+; HER2+/RO-; ER- HER2-);
- la prolifération est un paramètre continu parmi les tumeurs de type luminal (ER+);
- les signatures transcriptomiques pronostiques ont un impact discriminant parmi les carcinomes luminaux HER2-, mais leur impact pronostique est moindre pour les carcinomes HER2 et basal-like triple-négatifs;
- la taille et le statut ganglionnaire gardent un poids pronostique parmi les tumeurs lumbales [16];
- le stroma et la réponse immune ont un impact pronostique parmi les carcinomes triple-négatifs et HER2 [17].

Signatures transcriptomiques (tableau 24.1)

Oncotype DX®

Cette signature a été établie en 2007 par Paik et al. à partir de l'analyse par qRT-PCR de 447 tumeurs aux récepteurs aux estrogènes positifs traitées par hormonothérapie adjuvante par tamoxifène [18]. Seize gènes (prolifération, voie d'activation des estrogènes, invasion, et amplicon d'HER2) et cinq gènes de référence permettent de définir un score de risque de rechute en trois classes : basse, intermédiaire et haute. Le test est un test centralisé, réalisé à partir de l'ARN extrait des blocs fixés et inclus en paraffine, après microdissection à l'aiguille pour enrichissement en cellules tumorales. Les patientes dont les tumeurs sont classées « bas risque » sont traitées par de l'hormonothérapie, celles en « haut risque » par de la chimiothérapie.

Tableau 24.1. Comparaison des principaux tests multigéniques commerciaux.

	Oncotype DX®	MammaPrint®	Prosigna® (PAM50)	EndoPredict®
Nombre de gènes	16 + 5 réf.	70	50 + 8 réf.	8 + 3 réf.
Prise en compte de la taille et du N	Non	Non	Oui	Oui
Pour quelles patientes ?	RO +, HER2- N-/+	RO +/- N-/+	Postménopausées HR + HER2- N-/+	RO RP + HER2- N-/+
	T1T2	T1T2 < 5 cm	Stade I ou II	
Classification	Bas, intermédiaire, haut	Bas et haut	Bas, intermédiaire, haut	Bas et haut
Où est faite la technique ?	Centralisée	Centralisée	Locale	Locale
Classification moléculaire	Non	Non	Oui	Non
Échantillons	FFPE	Congelé et FFPE	FFPE	FFPE
Technique	qRT-PCR	<i>Microarray</i>	Technologie nCounter® Mesure directe des molécules d'ARN	qRT-PCR
Validation clinique prospective et rétrospective	Oui NSABP B14 NSABP B20 ECOG 9127 NSABP B28 SWOG 8814	Oui TRANSBIG	Oui NCIC MA12 NCIC MA15 ABCSG-8/ TRANSATAC	Oui ABCSG-6 et 8

FFPE : formalin-fixed, paraffin-embedded; qRT-PCR : quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

La question du traitement pour les patientes dont le risque est classé intermédiaire reste ouverte. Or, il a été récemment évalué que 39 % des patientes ont une tumeur classée «risque intermédiaire». L'essai TAILORx est en cours et apportera une réponse sur l'intérêt de ce test pour la prescription des traitements adjuvants.

MammaPrint®

Cette signature de 70 gènes a été identifiée à partir de l'analyse transcriptomique sur puces d'expression (*microarrays*) de l'ARN extrait d'échantillons congelés de 78 carcinomes mammaires (34 avec rechute et 44 sans rechute) et sans envahissement ganglionnaire, par Van de Vijver et Van Veer en 2002. La signature MammaPrint® de 70 gènes permet d'identifier des tumeurs de haut et de

bas risque de récurrence. La valeur pronostique de cette signature a été confirmée par l'étude de 295 patientes avec ou sans envahissement ganglionnaire, récepteurs aux estrogènes positifs ou négatifs, et ayant ou non reçu de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie. Ce test a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) en 2007 pour les tumeurs de moins de 5 cm, N+ et N. Sa valeur prédictive en adjuvant est en cours d'analyse avec l'essai clinique MINDACT. Sa réalisation initiale était centralisée et à partir de matériel tumoral congelé. Ce test a pu ensuite être réalisé sur du matériel fixé et inclus en paraffine [19].

Grade génomique

La signature MapQuant DX® a été établie à partir de puces d'expression pour déterminer le pronostic

de tumeurs, en particulier de grade 2 [20, 21]. La liste initiale de 97 gènes a été réduite à 7 gènes testés par RT-PCR lorsque le test a été adapté pour du matériel fixé et inclus en paraffine. Sa validation est en cours par l'essai BIG 1-98.

Signatures transcriptomiques intégrant les données anatomiques T et N

PAM50

Cette signature a été développée par RT-PCR quantitative à partir de 50 gènes considérés comme les plus pertinents pour distinguer les différentes classes moléculaires de cancer du sein. Les gènes ont été choisis à partir des signatures transcriptomiques publiées par Sorlie et Perou au début des années 2000.

La signature PAM50 permet de déterminer la classe moléculaire des cancers. De plus, cette signature est intégrée avec la taille tumorale et le statut ganglionnaire pour le calcul d'un score de définition du risque de rechute (ROR).

Trois classes de risques différents sont identifiées. La définition du pronostic avec cette signature persiste à long terme (dix ans) et après traitement par hormonothérapie.

La technologie nCounter® utilisée par ce test est une méthode de mesure quantitative directe de l'ARN exprimé dans le tissu tumoral. Les ARN sont extraits à partir du bloc tumoral fixé et inclus en paraffine. La technique peut être réalisée localement avec l'automate nCounter®. Ce test a reçu l'approbation de la FDA et de l'administration européenne.

EndoPredict® (EP)

Cette signature repose sur l'analyse par RT-PCR de 11 gènes (8 gènes de la signature et 3 gènes contrôles). Elle permet de définir le pronostic des cancers du sein récepteurs aux œstrogènes positifs, HER2 négatifs et traités par hormonothérapie. Cette signature est établie à partir d'ARN extraits de blocs fixés et inclus en paraffine [22]. Le score EPclin de définition du pronostic est obtenu par l'intégration de la taille et du statut ganglionnaire et a été validé par les études des groupes autrichiens ABCSG-6 et ABCSG-8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, $n = 378$ et 1 324 patientes dans chacun des essais).

Évaluation de l'infiltrat lymphocytaire

Ce paramètre est aisé à déterminer puisqu'il repose sur l'analyse des coupes colorées par l'hématéine-éosine-safran. La présence d'un infiltrat lymphocytaire dans le stroma tumoral est associée à un meilleur pronostic pour les carcinomes triple-négatifs et HER2 surexprimés.

La standardisation de l'évaluation de l'infiltrat lymphocytaire a fait l'objet d'une proposition de méthode. En pratique, ce paramètre s'intègre parfaitement à l'analyse morphologique standard [23, 24].

Et le futur ?

Mise en évidence d'altérations génomiques

La mise en évidence d'altérations génomiques à partir de l'ADN tumoral circulant est une méthode séduisante puisqu'elle repose sur une « simple » prise de sang. La technologie d'analyse est encore en phase de test et de développement (comme par exemple les techniques de PCR digitale), mais les techniques de séquençage parallèle massif adaptées permettent déjà son utilisation en pratique clinique dans certaines indications. Plus qu'un outil de définition du pronostic, l'ADN tumoral circulant permet de suivre l'évolution de la maladie et, en particulier, de détecter précocement les rechutes métastatiques. Dans les cancers du sein triple-négatifs, la présence de mutations du gène *TP53* dans plus de 80 % des cas [25] ouvre des perspectives intéressantes de suivi.

Signatures génomiques

Les signatures génomiques fondées sur la mise en évidence d'anomalies de la structure de l'ADN (gains, pertes, amplification, nombre de points de cassures chromosomiques et taille des anomalies) ne sont pas encore largement utilisées ni commercialisées.

- **Pour les triple-négatifs** : signature de BRCA-ness [26]. L'identification de l'altération intratumorale des gènes *BRCA1/2* devient nécessaire

pour les indications de traitement à base d'inhibiteurs de PARP.

- **Pour les luminaux** : signature de complexité génomique [27, 28]. Plusieurs équipes ont montré que la présence d'altérations génomiques complexes est associée à un pronostic plus défavorable. La standardisation de la détermination de ces anomalies et la possibilité d'utilisation d'ADN extrait des blocs fixés et inclus en paraffine restent à obtenir pour une diffusion de l'utilisation de ces approches.

Conclusion

La définition du pronostic des cancers du sein repose sur l'intégration de différents niveaux d'information. Elle s'appuie sur les paramètres issus d'analyses radiologiques et morphologiques initiales incontournables (T et N, phénotype). Affiner le pronostic en fonction des classes moléculaires avec des outils simples, tels que le phénotype et l'infiltrat lymphocytaire, est accessible au

plus grand nombre de patientes, à un coût raisonnable, sous réserve d'une standardisation des pratiques des pathologistes, mais cela reste discuté par les experts [29].

Dans certaines situations, en particulier pour les patientes ménopausées présentant une tumeur de grade 2, de stade T1cN0, récepteurs aux estrogènes positifs, et pour lesquelles les indications de chimiothérapie pourraient être assimilées à un surtraitement, le recours à des signatures moléculaires commerciales fondées sur l'ARN peut avoir sa place. Il conviendra alors de privilégier les signatures aux coûts les plus raisonnables et facilement accessibles, et d'attendre les résultats des essais prospectifs de validation de leur impact en clinique. Il faut bien garder à l'esprit que les analyses de l'expression de l'ARN et les analyses phénotypiques (analyse des protéines) s'intéressent (presque) aux mêmes données biologiques. L'analyse des anomalies de l'ADN apporte un autre niveau d'analyse biologique et trouvera certainement à court terme une place croissante dans le paysage de la définition du pronostic des cancers du sein (figure 24.1).

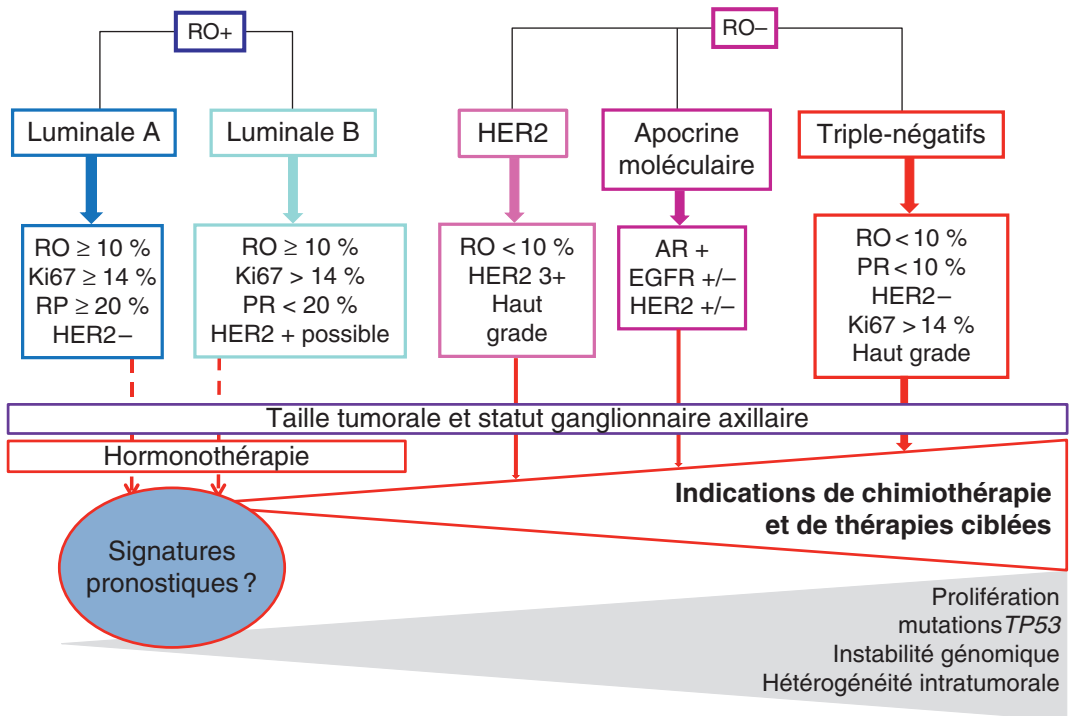


Figure 24.1. Stratégies thérapeutiques en fonction des caractéristiques anatomo-cliniques et biologiques des tumeurs. Place des signatures pronostiques.

Références

- [1] Rakha EA, Pigera M, Shaaban A, et al. National guidelines and level of evidence : comments on some of the new recommendations in the american society of clinical oncology and the college of american pathologists human epidermal growth factor receptor 2 guidelines for breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(11) : 1301–2.
- [2] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(19) : 10869–74.
- [3] de Mascarel I, Debled M, Brouste V, et al. Comprehensive prognostic analysis in breast cancer integrating clinical, tumoral, micro-environmental and immunohistochemical criteria. Springer plus 2015; 4 : 528.
- [4] Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486(7403) : 346–52.
- [5] Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, et al. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer : today and tomorrow. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(3) : 434–44.
- [6] Cossetti RJ, Tyldesley SK, Speers CH, et al. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol* 2015; 33(1) : 65–73.
- [7] Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease : results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013; 31(25) : 3083–90.
- [8] Rakha EA, Soria D, Green AR, et al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+) : a modern clinical decision making tool in breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 110(7) : 1688–97.
- [9] Hassett MJ, Silver SM, Hughes ME, et al. Adoption of gene expression profile testing and association with use of chemotherapy among women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(18) : 2218–26.
- [10] Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era : the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010; 12(4) : 207.
- [11] Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, et al. MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 127(3) : 591–9.
- [12] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer : recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22) : 1656–64.
- [13] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer : a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14(11) : 1067–76.
- [14] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(22) : 2783–90.
- [15] Barton S, Zabaglo L, A'Hern R, et al. Assessment of the contribution of the IHC4+C score to decision making in clinical practice in early breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(11) : 1760–5.
- [16] Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer : toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008; 10(4) : R65.
- [17] Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14(16) : 5158–65.
- [18] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27) : 2817–26.
- [19] Mitterpergher L, de Ronde JJ, Nieuwland M, et al. Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh frozen matched tissue. *PLoS One* 2011; 6(2). e17163.
- [20] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(8) : 790–800.
- [21] Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer : understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4) : 262–72.
- [22] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18) : 6012–20.
- [23] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer : recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2014; 26(2) : 259–71.
- [24] Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer : results from the FinHER trial. *Ann Oncol* 2014; 25(8) : 1544–50.
- [25] Manie E, Vincent-Salomon A, Lehmann-Che J, et al. High frequency of TP53 mutation in BRCA1 and sporadic basal-like carcinomas but not in BRCA1 luminal breast tumors. *Cancer Res* 2009; 69(2) : 663–71.
- [26] Popova T, Manie E, Rieunier G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res* 2012; 72(21) : 5454–62.

- [27] Vollan HK, Rueda OM, Chin SF, et al. A tumor DNA complex aberration index is an independent predictor of survival in breast and ovarian cancer. *Mol Oncol* 2015; 9(1) : 115–27.
- [28] Vincent-Salomon A, Benhamo V, Gravier E, et al. Genomic instability : a stronger prognostic marker than proliferation for early stage luminal breast carcinomas. *PLoS One* 2013; 8(10) e76496.
- [29] Gnant M, Thomssen C, St Harbeck N. Gallen/Vienna 2015 : A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)* 2015; 10(2) : 124–30.

Radiothérapie peropératoire du cancer du sein – Intrabeam®

M. Aumont, M. Leblanc-Onfroy

Introduction

La radiothérapie de l'ensemble du sein après tumorectomie pour la prise en charge d'un cancer du sein précoce est le standard thérapeutique. Elle a montré une diminution significative de la récurrence locale et, par conséquent, une diminution significative de la mortalité spécifique [1].

Pour les patientes à bas risque et âgées de plus de 70 ans, il a déjà été proposé de se passer de la radiothérapie au profit d'une simple hormonothérapie. Ces études n'ont pas mis en évidence de différence en survie mais, en revanche, un risque augmenté de rechute locale de 7 % à cinq ans et de 8 % à dix ans [2, 3].

La radiothérapie garde donc toute sa place dans la prise en charge des cancers du sein de bon pronostic. Dans certains pays, notamment aux États-Unis, l'éloignement géographique et l'accès limité aux soins de radiothérapie ont eu pour conséquence l'augmentation du taux de mastectomie. C'est dans ce contexte que le concept de l'irradiation partielle du sein a émergé dans les années 1990 en proposant de traiter exclusivement le lit de tumorectomie, permettant ainsi de proposer aux patientes présentant un cancer du sein de petit stade une radiothérapie focalisée de courte durée, soit par une irradiation peropératoire, soit par une radiothérapie postopératoire sur cinq jours.

Plusieurs techniques se sont développées : celles postopératoires comme le mammosite [4], l'irradiation partielle conformationnelle 3D ou la curiethérapie, et celles de radiothérapie peropératoire avec les électrons et photons de faible énergie, ces dernières ayant l'avantage de proposer aux patientes un traitement en un jour car réalisé au cours de la chirurgie. Ces techniques sont détaillées dans ce chapitre.

Le rationnel scientifique

Plusieurs études ont démontré que les récurrences locales se situent majoritairement dans 75 % des cas sur le site initial de la tumeur, alors qu'à l'examen sur pièces de mastectomie dans 60 % des cas il est retrouvé des foyers cancéreux occultes, dont 80 % sont à distance de la tumeur primitive.

La récurrence locale ne semble donc pas résulter de ces foyers occultes mais de l'environnement autour du foyer primitif [5-7].

Évaluation de la radiothérapie peropératoire

Deux études évaluent la radiothérapie peropératoire.

La première, l'étude ELIOT [8], est une étude de phase 2 non randomisée qui évaluait 1 822 patientes traitées par radiothérapie peropératoire exclusive par électrons à la dose 21 Gy. Le taux de rechute locale était de 2,3 % après un suivi moyen de 36,1 mois. La survie globale à dix ans était de 89,7 %, et la survie spécifique de 94,6 %. En analyse multivariée, les patientes présentant des critères histopronostiques plus péjoratifs (soit un âge inférieur à 50 ans, une taille tumorale supérieure à 20 mm et un sous-type moléculaire de type luminal B) présentaient un taux de rechute locale plus élevé.

La deuxième, étude de phase 3 randomisée, est l'étude TARGIT A [9], étude de non-infériorité comparant une radiothérapie peropératoire exclusive à la dose 20 Gy, séance unique aux photons de 50 kV (1 721 patientes) à une radiothérapie

classique de l'ensemble du sein postopératoire (1 730 patientes). Dans le bras radiothérapie peropératoire, deux strates étaient prévues : l'une prépathologique (soit deux tiers des patientes) avec une randomisation préchirurgicale et postopératoire (un tiers des patientes), nécessitant une réintervention en cas de randomisation dans le bras radiothérapie peropératoire.

L'étude prévoyait aussi une radiothérapie complémentaire de l'ensemble du sein en cas de critères plus péjoratifs sur les résultats histologiques définitifs dans la strate prépathologique (soit 239 patientes, 15,2 %).

Le taux de rechute locale était de 3,3 % dans le bras TARGIT et de 1,3 % dans le bras standard ($p = 0,042$), mais il n'existait pas de différence significative dans la strate prépathologique 2,1 % *versus* 1,1 %, contrairement au bras postpathologique avec un taux de rechute locale de 5,4 % *versus* 1,7 %.

Les auteurs expliquent cette différence par la réalisation différée de la radiothérapie peropératoire par rapport à la chirurgie initiale.

Les taux de mortalité globale et spécifique restent identiques dans les deux bras, mais l'auteur souligne moins de décès non liés au cancer du sein dans le bras TARGIT (1,4 % *versus* 3,5 % ; $p = 0,008$) en raison d'une protection cardiaque plus importante dans le bras TARGIT. La radiothérapie peropératoire par technique électrons ou photons reste une option thérapeutique pour des patientes bien sélectionnées présentant un cancer du sein T1N0 avec un sous-type moléculaire luminal A.

Tolérance [10]

Pour la radiothérapie peropératoire électrons ou photons, la tolérance est très satisfaisante avec 1,8 % de fibrose de grade 2 dans l'étude ELIOT et dans l'étude TARGIT pas de différence en termes de toxicité avec un taux plus faible de télangiectasies dans le bras peropératoire.

À noter cependant un taux de fibrose de grade 2 plus important dans le bras de rattrapage associant radiothérapie du sein et peropératoire 37 % *versus* 6 % bras peropératoire et 18,5 % dans le bras radiothérapie classique.

Qui peut bénéficier d'une radiothérapie peropératoire ?

[11, 12]

Pour l'application de la radiothérapie peropératoire, on peut s'appuyer sur les recommandations européennes du GEC-ESTRO et internationales de l'ASTRO qui définissent les profils de patientes à qui ce traitement peut être proposé, et celles qui ne doivent pas relever de cette technique. On retient les patientes âgées de plus de 60 ans présentant un carcinome infiltrant de type non spécifique de grade 1 à 2, RH positifs, Cerb2 négatif, composante *in situ* faible, et taille échographique estimée à moins de 20 mm.

Déroulement de la radiothérapie peropératoire Intrabeam®

La réalisation d'une radiothérapie peropératoire se fait de façon tripartite entre le chirurgien, le radiothérapeute, et le physicien médical. Le système utilisé, appelé Intrabeam®, est un accélérateur mobile avec source à rayons X miniaturisée délivrant des photons de basse énergie (50 kV). Son applicateur sphérique permet d'épouser et d'exposer les berges chirurgicales du lit opératoire au rayonnement radial diffusé à partir du centre de la sonde (figure 25.1).

Le choix du diamètre du collimateur se fait en collaboration entre le chirurgien et le radiothérapeute, de façon à obtenir un accolement optimal entre la sphère de l'applicateur et les berges chirurgicales. On dispose pour cela d'un choix multiple de diamètres d'applicateurs allant de 25 à 50 mm de diamètre. Ils vérifient aussi que l'hémostase de la cavité opératoire est parfaite, de façon à limiter le risque d'interface entre l'applicateur et les berges chirurgicales à traiter, ce qui diminuerait l'efficacité du traitement. Il est prescrit 20 Gy à la surface de l'applicateur. La réalisation de la radiothérapie peropératoire ne s'envisage que lorsque la décision est validée en accord avec le radiothérapeute présent au bloc opératoire, c'est-à-dire si les marges d'exérèse sont correctes et les GAS négatifs.

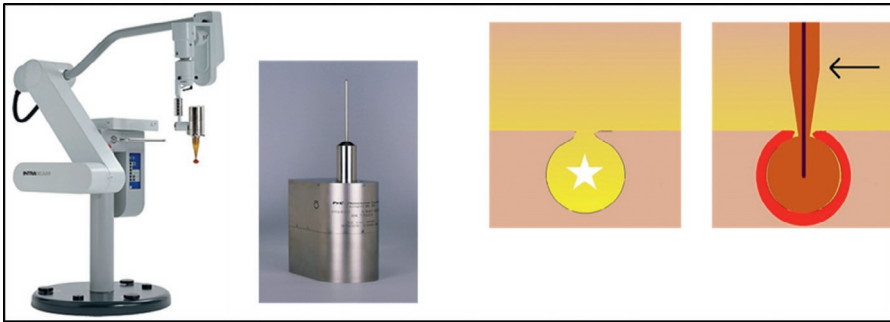


Figure 25.1. Machine Intrabeam®.

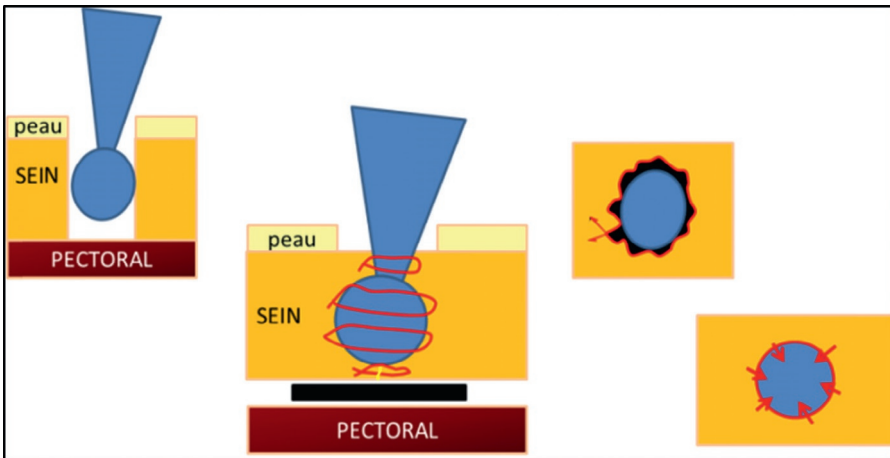


Figure 25.2. Bourses autour de l'applicateur Intrabeam®.

La machine Intrabeam® est amenée aisément à côté de la patiente, grâce à son bras articulé. L'applicateur est positionné dans la cavité opératoire. Les fils des bourses sont serrés pour mouler les parois glandulaires sur la tête sphérique de l'applicateur; la peau est écartée de l'isthme de l'applicateur au moyen de deux écarteurs orthostatiques de Beckmann, de façon à obtenir au moins 10 mm d'espacement entre la base de l'applicateur et la peau (figure 25.2). Ce traitement impose des règles strictes de radioprotection avec réalisation du traitement dans des blocs opératoires aux murs plombés.

patientes relevant d'une indication de chimiothérapie. C'est l'objectif d'évaluation de l'étude de phase 3 randomisée TARGIT B évaluant l'apport du *boost* peropératoire par rapport au *boost* classique par radiothérapie externe chez les patientes à risque.

Elle est proposée dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) sous la conduite du Dr Lemanski par l'équipe de Montpellier proposant en alternative à la mastectomie, un nouveau traitement conservateur avec radiothérapie peropératoire pour les récurrences ipsilatérales tardives (à plus de cinq ans) dans un autre quadrant que la tumeur initiale.

Perspectives d'avenir

La radiothérapie peropératoire peut être utilisée comme *boost* du lit opératoire de façon plus précoce pendant la chirurgie conservatrice chez des

Conclusion

Aujourd'hui, le concept de traitement en un jour du cancer du sein est séduisant. Mais pour assurer

une prise en charge carcinologique qualitative, il ne peut être proposé en traitement exclusif qu'aux femmes présentant un cancer du sein avec un profil à faible risque de récurrence locale. Ce traitement pourrait ainsi se développer largement en France et être systématiquement proposé aux femmes d'au moins 60 ans présentant une tumeur mammaire unique, correspondant à un carcinome infiltrant de type non spécifique de moins de 20 mm, RH +, Cerb2-, grade 1 ou 2, sans embole, sans antécédent personnel de cancer du sein ou de mutation génétique BRCA connue. Ce nouveau concept de prise en charge du cancer du sein répondrait, par ailleurs, à un des axes du plan cancer 2014-2019 et à certains des objectifs du groupe Unicancer [13] qui visent à proposer aux patientes des traitements personnalisés moins morbides, dont l'avantage est de préserver la qualité de vie physique, psychique, sociale, familiale et professionnelle. C'est un enjeu majeur de santé publique.

Références

- [1] Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 4141–9.
- [2] Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 : 963–70.
- [3] Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 : 971–7.
- [4] Belkacemi Y, et al. Partial breast irradiation : high dose rate peroperative brachytherapy technique using the MammoSite. *Cancer Radiother* 2003; 7(Suppl 1) : 129 s–36 s.
- [5] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5 : 165–73.
- [6] Vicini FA, et al. Low-dose-rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy : preliminary results of a pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(2) : 301–10.
- [7] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT) : an innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15 : 84–91.
- [8] Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery : a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124 : 141–51.
- [9] Vaidya JS, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer : 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9917) : 603–13.
- [10] Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer : results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135 : 253–60.
- [11] Polgar C, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery : recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiation Oncol* 2010; 94(3) : 264–73.
- [12] Leonardi MC, et al. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3) : 806–13.
- [13] Étude Unicancer : Quelle prise en charge des cancers en 2020? 2013. Groupe Unicancer.

Principe de surveillance et d'accompagnement des femmes après traitement d'un cancer du sein localisé

P. Bonnier

Introduction

La surveillance des patientes après traitement d'un cancer du sein a de multiples objectifs :

- des **objectifs cancérologiques** permettant d'améliorer la durée de vie :
 - le dépistage d'une récurrence mammaire ou d'un nouveau cancer du sein homolatéral ou controlatéral, dépistage dont les bénéfices sont démontrés,
 - le dépistage d'une évolution métastatique du cancer : elle n'aurait d'intérêt que si une prise en charge précoce apporte un gain de qualité ou de quantité de vie; en l'absence de bénéfice, le dépistage des métastases ne serait d'aucun intérêt,
 - le dépistage de cancers génétiquement liés aux cancers du sein ou de cancers favorisés par les traitements des cancers du sein, si de tels dépistages apportent un bénéfice en termes de gain de vie;
- des **objectifs d'amélioration de la qualité de la vie** :
 - la détection et la prise en charge de complications des traitements locorégionaux ou systémiques, d'apparition précoce ou tardive;
 - la détection et la prise en charge des très nombreuses difficultés engendrées par la survenue d'un cancer et de ses traitements sur tous les aspects de la vie, de l'impact psychologique à la réinsertion familiale et socio-professionnelle, d'un désir de grossesse à une prise de poids, etc. ;

- le gommage autant que faire se peut des multiples mythes erronés entourant les cancers, et plus particulièrement les cancers du sein, rendant ainsi la vie des femmes plus facile.

La surveillance s'adresse à des patientes toutes différentes les unes des autres, dans leur personnalité, leur histoire, leur environnement familial et professionnel, et ayant été atteintes par des cancers de très grande hétérogénéité biologique. Les modalités de surveillance doivent être adaptées aux particularités de chacune, tout en respectant des principes démontrés d'efficacité.

Le principe le plus important devant guider la surveillance est commun à tous les aspects de la médecine; il est pourtant peu respecté, probablement parce que très simple et très complexe à la fois, mêlant des données scientifiques, des croyances non démontrées, l'ignorance de domaines non connus, l'ignorance tout court, des principes de précaution qui ne le sont pas, des aspects de protection médicale juridique, et une sensibilité personnelle subjective. Ce principe est le suivant : « il faut faire ce qu'il faut faire, ni plus ni moins ».

« En faire trop » expose les patientes à de multiples examens inutiles, fastidieux, coûteux, pourvoyeurs de faux positifs particulièrement anxigènes, dont il faudra parfois des années pour démontrer qu'ils ne correspondent en fait à rien de bien grave ou à rien du tout, des années d'anxiété à l'idée de mourir du cancer que l'on croyait guéri. « Ne pas en faire assez » expose les patientes à une augmentation du risque de décès. Ce qui est

injuste. Ce principe nécessite de trouver un juste équilibre, adapté à chacune : là est l'art médical. Il est à la confluence de données scientifiques et du respect de la vie des patientes.

Dépistage des récidives mammaires et des nouveaux cancers homo- et controlatéraux

Les facteurs de risque les plus importants d'avoir un cancer du sein sont :

- avoir déjà eu un cancer du sein ;
- posséder une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* ;
- avoir un risque héréditaire de cancer du sein sans mutation détectée.

Le risque moyen à dix ans d'avoir une récurrence homolatérale est de 10 % et d'avoir un cancer controlatéral est de 10 % ; l'une et l'autre augmentent le risque de métastases. Le risque d'avoir dans sa vie un second cancer du sein en cas de mutation est d'environ 80 %.

Les bénéfices d'un dépistage mammographique tous les deux ans sont démontrés dans la population générale pour laquelle le risque est modéré. Les bénéfices d'un dépistage clinique et radiologique après cancer du sein sont aussi démontrés [1].

Ce dépistage comporte :

- un examen clinique deux fois par an. Il doit être comparatif aux examens cliniques antérieurs, ce qui nécessite la rédaction d'un compte rendu de chaque examen clinique, précisant à titre d'exemple l'existence d'un placard de cytotéatone cicatriciel, une ride postopératoire, une coque résiduelle après lymphocèle axillaire. L'examen clinique est à l'origine de la découverte de nombreuses récidives mammaires. On rappellera aussi qu'il existe des formes essentiellement cliniques de cancers du sein pour lesquels les examens radiologiques sont pris en défaut, soit parce que la tumeur n'est pas encore visible mais qu'un petit méplat, une ride, une adénopathie ou une croûte mamelonnaire non notés au préalable permettent d'évoquer une récurrence ; soit parce que la récurrence est de faible densité et/ou le sein de forte densité et que les examens radiologiques peuvent être faussement rassurants, retardant le diagnostic. Ainsi, la normalité d'examen radiologique ne doit pas

empêcher des prélèvements histologiques en cas d'anomalie clinique ;

- une mammographie annuelle, et dès lors que le sein n'est pas strictement grasseux, une échographie annuelle. Lorsque le sein n'est pas strictement grasseux, il est souhaitable que les mammographies soient réalisées par un radiologue orienté en pathologie mammaire – la majorité ne l'est pas –, afin de limiter les taux de faux négatifs et de faux positifs. Les mammographies doivent systématiquement être relues par le gynécologue en charge de la surveillance de la patiente, sur un négatoscope dédié, avec une loupe, réalisant ainsi une double lecture. Les mammographies doivent systématiquement être comparées aux mammographies des années précédentes, afin de déceler les moindres modifications encore aspécifiques au début de la récurrence, ou de rassurer quant à une image ambiguë en fait ancienne et inchangée. Ceci passe par l'apprentissage de choses simples mais d'obtention difficile : « il faut amener quatre à cinq ans de mammographies lors de chaque consultation » ;
- une IRM annuelle sera proposée en cas de mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2*, et en cas de risque héréditaire fort de cancer du sein sans mutation détectée. Selon l'acceptation de la patiente, l'IRM peut être réalisée de façon concomitante à la mammographie et l'échographie réunies alors en « un seul examen », ou intercalée entre deux mammographies, ce qui impose un examen radiologique tous les six mois. Une IRM annuelle peut aussi être proposée en cas de non-efficacité de la mammographie pour les seins à très forte densité glandulaire. L'IRM doit être réalisée par un radiologue orienté en pathologie mammaire, au risque de multiplier de façon conséquente les faux positifs de gestion difficile et pénible ;
- les marqueurs biologiques CA 15-3 et ACE ne sont d'aucun intérêt dans le dépistage des récidives mammaires et des nouveaux cancers homo- et controlatéraux.

Dépistage d'une évolution métastatique

Il ne serait justifié qu'en cas de démonstration d'un bénéfice sur l'allongement de la durée de la vie ou sur la qualité de la vie, et en l'absence d'ef-

fets délétères importants. Si une telle démonstration ne pouvait être apportée, ce dépistage pourrait s'appuyer sur un consensus professionnel fort.

Ceci est d'autant plus important à considérer que le nombre de patientes actuellement surveillées en France après traitement d'un cancer du sein est proche de 800 000, que la survenue de métastases est certes plus importante dans les cinq à six ans suivant le traitement, mais qu'une métastase peut survenir 10 voire 15 à 20 ans après le diagnostic, et qu'un défaut de stratégie de surveillance d'allure anodine aurait des conséquences importantes, humanistes et économiques, s'il est multiplié pour plusieurs centaines de milliers de femmes pendant plusieurs dizaines d'années.

Nous sommes capables de déterminer la probabilité de risque de métastases pour tous les sous-groupes de patientes et de cancers, de définir les probabilités de délai de survenue de ces métastases, et dans un certain nombre de cas, les organes cibles les plus à risque. **Mais nous n'avons pas été capables d'apporter la démonstration d'un bénéfice du dépistage d'une évolution métastatique.** Deux essais thérapeutiques randomisés ont été réalisés en 1994 [2, 3] en Italie, et une méta-analyse en 2005 concernant 2 563 femmes de ces essais, avec une moyenne de surveillance de dix ans [4]. Les essais ont comparé une population bénéficiant d'un examen clinique tous les trois mois pendant deux ans, puis tous les six mois pendant les trois années suivantes, et une mammographie annuelle, à une population ayant la même surveillance accompagnée d'un bilan sanguin explorant les fonctions hépatiques à chaque consultation, une radiographie des poumons tous les six mois, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse tous les ans. Malgré la détection plus précoce de quelques évolutions métastatiques, l'analyse de la survie en fonction des modalités de surveillance n'a pas montré de différence significative pour les populations globales, ni en fonction de l'âge des patientes, de la taille des tumeurs ou de l'atteinte ganglionnaire axillaire. Il n'a pas été montré d'amélioration de la qualité de vie dans le seul essai étudiant ce paramètre important [2].

Est venu s'ajouter un essai plus récent, débuté en 1990 [5], associant aux examens radiologiques – radiographie du thorax, scintigraphie osseuse et échographie hépatique – un dosage du marqueur CA 15-3 tous les trois mois.

Aucune différence de survie n'a été observée, mais le nombre de patientes incluses est modeste (472) et le suivi court (4,2 années).

Une étude rétrospective observationnelle à propos de 129 patientes a comparé les femmes dont les métastases ont été dépistées par une surveillance clinique, et celles dont les métastases ont été dépistées par scintigraphie, scanner, radiographie du thorax et échographie hépatique, dosage des marqueurs sériques [6]. Il n'existe pas de différence de survie entre les deux populations.

Sur la base des deux premiers essais, de nombreuses recommandations de divers pays ont été rédigées entre 1999 et 2011 [7-15] : toutes recommandent de ne pas utiliser les modalités de surveillance biologique et radiologique.

Et pourtant, de nombreux oncologues chirurgiens et médicaux persistent à recourir à de tels examens. Il faut reconnaître que ces essais ont été réalisés entre les années 1980 et 1990, qu'ils ne comportaient pas le dosage des marqueurs CA 15-3 et ACE et que, depuis, de nouvelles techniques d'imagerie de dépistage se sont développées (scanner et tomographie à émissions de positons), ainsi que de nouvelles molécules de chimiothérapie, d'hormonothérapie et autres thérapeutiques plus ciblées. L'ensemble laissant imaginer pour certains que ce qui était vrai en 1990 ne le serait peut-être plus actuellement.

Marqueurs sériques

Ils ont été étudiés dans de nombreuses études. La sensibilité et la spécificité du marqueur CA 15-3 peuvent atteindre respectivement 50 % et 95 % [16], avec une avance au diagnostic par rapport à la clinique et l'imagerie de quatre à cinq mois [17, 18]. Ces paramètres sont bien moins performants pour les maladies microscopiques, celles qui pourraient être les plus sensibles aux traitements. Les résultats ont toutefois conduit le Groupe européen d'étude des marqueurs tumoraux à recommander le dosage régulier des marqueurs CA 15-3 et ACE, tout en reconnaissant l'absence de démonstration de bénéfices sur la survie [19]. Le lien d'intérêt est évident !

S'il n'y a pas de démonstration d'une efficacité d'une surveillance « intensive », notamment en l'absence d'essais récents, **y a-t-il un consensus actuel professionnel fort ?**

Il est effet habituel et juste de dire en cancérologie que la prise en charge d'une tumeur est d'autant plus efficace qu'elle est précoce et que la tumeur est petite. De nombreuses patientes imaginent qu'un traitement plus précoce serait d'une plus grande efficacité. En situation adjuvante, s'adressant alors à des métastases microscopiques, les chimiothérapies et les hormonothérapies ont amélioré le pronostic global des populations traitées [20]. En situation métastatique, l'obtention d'une rémission complète est accompagnée d'une survie prolongée, et les rémissions complètes s'observent plus fréquemment en cas de petites métastases [21].

Par ailleurs, les thérapeutiques utilisées depuis 15 ans en première ligne métastatique (anti-aromatases, taxanes, vinorelbine, trastuzumab, etc.) semblent avoir allongé la durée de survie des patientes [22] par rapport aux traitements antérieurs. Mais il n'est pas démontré qu'une administration plus précoce améliorerait plus encore la durée de survie, ce d'autant plus que ces drogues sont maintenant utilisées le plus souvent dès la période adjuvante.

Quelques essais randomisés évaluent l'impact de traitements chez des patientes asymptomatiques présentant une élévation des marqueurs sériques sans lésion cliniquement ou radiologiquement détectable (*versus* attente de l'apparition radiologique des lésions puis traitement) [23–25]. Ces deux études aux faibles effectifs (respectivement 61 et 109 patientes) évoquent une amélioration de la survie globale dans le bras avec prise en charge thérapeutique précoce.

En l'absence de corrélations bien établies entre une prise en charge plus précoce de l'évolution métastatique et une amélioration de la survie [26], et ceci quel que soit le profil de la tumeur, **il n'y a pas de consensus professionnel fort évoquant un bénéfice d'un dépistage des métastases**. Bien au contraire, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [27], après une revue des 14 publications réalisées entre 2006 et 2014, a recommandé de **ne pas utiliser les examens radiologiques et biologiques suivants pour le dépistage de la maladie métastatique : bilan biologique complet, marqueurs sériques, scintigraphie osseuse, radiographie des poumons, échographie hépatique, échographie pelvienne, tomodensitométrie, TEP-TDM, IRM.**

Le Southwest Oncology Group (SWOG), en partenariat avec le National Cancer Institute's Clinical Trials Network aux États-Unis met actuellement en place un essai randomisé pour l'évaluation de l'impact des différents marqueurs sériques sur la survie des femmes surveillées.

S'il n'y a pas d'effets bénéfiques démontrés, les effets délétères sont bien établis :

- le dépistage des métastases, forcément anxiogène et coûteux, est inutile pour toutes les patientes guéries, et elles représentent actuellement près de 75 % des femmes traitées [28] ;
- le dépistage, et plus particulièrement le dosage des marqueurs sériques, induit un nombre conséquent de faux positifs – les faux positifs du marqueur CA 15-3 représentent environ 3 à 8 % des patientes suivies avec ces dosages. Ceux-ci entraînent une multiplication en chaîne d'exams inutiles (puisqu'il n'y a pas de maladie métastatique) répétés pendant plusieurs années pour valider le concept de faux positif. Ces faux positifs, outre le fait d'être coûteux (une surveillance ne respectant pas les recommandations coûte jusqu'à quatre fois plus cher que la surveillance recommandée) altèrent de façon importante la qualité de vie des femmes ;
- par ailleurs, dans le cas où le dépistage systématique découvre une évolution métastatique encore asymptomatique, il expose les patientes davantage à une « avance au diagnostic » qu'à un bénéfice thérapeutique : la patiente se sait malade plus précocement, le dépistage raccourcit la durée de vie sans maladie connue, augmente la durée de vie soumise aux traitements, sans pour autant en retirer une augmentation de la survie ;
- enfin, le recours systématique aux examens radiologiques augmente le risque de second cancer du sein.

Dépistage de cancers liés à la survenue d'un cancer du sein ou à ses traitements

Il existe une augmentation du risque relatif de cancer de l'endomètre, plus ou moins importante selon la prise de tamoxifène (RR moyen de 1,5), de cancer de l'ovaire (RR = 1,3, bien supérieur en cas

de mutation de BRCA), du côlon (RR = 1,2), des leucémies et des lymphomes (RR = 1,5), et des sarcomes essentiellement radio-induits (RR = 3,2).

En dehors des cancers du côlon devant être dépistés de la même manière que pour la population générale, il n'existe aucune démonstration d'un bénéfice du dépistage de ces cancers. Il n'existe pas non plus de bénéfice au dépistage des cancers de l'ovaire en cas de mutation de BRCA. Il y a en revanche des effets délétères importants, dont les faux positifs entraînant des examens et des interventions inutiles.

Ainsi, il n'y a pas lieu d'envisager de dépistage de ces cancers, quelle que soit la situation thérapeutique (tamoxifène) ou héréditaire. À ce titre, la réalisation d'une échographie pelvienne annuelle n'apporte aucun bénéfice.

Accompagnement des femmes

Les consultations après traitements d'un cancer du sein ont aussi pour objectif l'amélioration de la qualité de la vie. Ce temps consacré aux femmes, enrichi par l'interrogatoire, l'examen clinique et les discussions avec la patiente, le couple et les accompagnants, peut être plus long que le temps de dépistage d'une rechute du cancer.

Ce temps correspond à la détection et au traitement des complications du traitement mammaire, de la chirurgie axillaire, et des traitements hormonaux. C'est aussi la détection et la prise en charge de toutes les difficultés engendrées par la survenue du cancer et de ses traitements sur mille et un aspects...

Enfin, c'est aller au-devant des femmes pour effacer les mythes entravant la vie de tous les jours.

Détection et traitement des complications du traitement mammaire

La détection et le traitement des complications du traitement mammaire doivent être évalués et pris en charge :

- après traitement conservateur : les douleurs mammaires, les asymétries, les déformations du sein, que le chirurgien trouve parfois modestes mais pouvant affecter les femmes...

- après mastectomie : des douleurs pariétales, un excès cutané disgracieux après ablation insuffisante de peau, une prothèse externe mal adaptée notamment aux activités de la patiente, un désir de reconstruction, une reconstruction pouvant être améliorée... Là encore, le chirurgien peut trouver modeste tel ou tel symptôme mais celui-ci peut être marquant pour la patiente;
- après chirurgie axillaire : un excès cutané et graisseux disgracieux se chargeant d'œdème après ablation insuffisante de peau, une mobilité réduite du membre supérieur, des douleurs résiduelles axillaires ou de la face interne du bras, et surtout l'existence et le degré de gêne entraîné par un lymphoedème, ainsi que la qualité de prise charge de celui-ci. Les femmes doivent être orientées vers des kinésithérapeutes particulièrement spécialisés dans ce domaine, ayant bénéficié d'une formation spécifique et d'une disponibilité suffisante. Trop de femmes sont asservies toute leur vie durant par des séances inutiles de drainage car inefficaces ou non indiquées. Divers manchons de contention peuvent être recommandés en cas d'œdème gênant. Les cures thermales permettent une prise en charge quotidienne pendant deux à trois semaines et une éducation de qualité des patientes. La mesure simple et comparative des diamètres du bras et de l'avant-bras permet de suivre les bénéfices apportés par les traitements, et éventuellement d'apporter des modifications.

Détection et traitement des complications des traitements hormonaux

Les effets secondaires du tamoxifène et des anti-aromatases sont fréquents et nombreux. Ils ne sont pas inéluctables et peuvent être minimes. Ils peuvent survenir rapidement, ou après plusieurs années de traitement. Il est nécessaire de les évaluer et de juger de leurs retentissements sur la vie quotidienne sans les minimiser. Tous les symptômes présentés par les patientes ne doivent toutefois pas être attribués à la prise d'une hormonothérapie. Quand cela est possible, il peut être utile d'interrompre une hormonothérapie pendant quatre à cinq semaines pour juger de la relation de cause à effet entre les symptômes et le traitement.

En cas d'effets secondaires gênants, il est souvent plus logique de modifier l'hormonothérapie, voire de l'interrompre dans les formes de très bon pronostic ou faiblement hormonodépendantes, que de multiplier les prises médicamenteuses.

Les hormonothérapies sont des traitements longs. On s'assurera que de nouvelles pathologies survenues entre-temps ne contre-indiquent pas leur utilisation.

Le développement d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose n'entraîne pas de symptômes avant-coureurs d'une fracture, et leur détection nécessite la réalisation d'une densitométrie osseuse. Une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie n'entraînent pas de signes avant-coureurs d'une thrombose artérielle et nécessite des dosages biologiques annuels.

La détection de difficultés psychologiques, de difficultés dans la vie conjugale et la sexualité, la survenue d'effets secondaires d'une ménopause induite par la chimiothérapie, d'une prise de poids fréquente, de difficultés de réinsertion dans la vie familiale ou professionnelle, d'entrevois des projets de grossesse, des modalités de contraception... tous ces points doivent être abordés au fil des discussions avec les patientes et ses accompagnants. Le médecin pourra alors apporter une aide soit directement, soit en orientant les femmes vers les divers soins de support.

Mythes erronés

On ne sait pas bien d'où ils viennent, mais ils sont inscrits dans la mémoire collective; et ils seront inéluctablement colportés jusqu'à la patiente, entravant alors sa vie quotidienne. Il faut aller au-devant d'eux pour les détruire : à titre d'exemple, il n'existe pas de contre-indication à se teindre les cheveux après chimiothérapie, ni à aller au soleil après radiothérapie, ni à mettre des soutiens-gorge en nylon avec des baleines, ni à se raser ou s'épiler les aisselles et mettre des déodorants, ni même de continuer à jouer au basket-ball, quand bien même aurait été réalisé un curage axillaire, sans modifier une alimentation équilibrée. On ne peut interdire à une maraîchère de biner son potager, à une épicière de porter les cageots de tomates, à la violoniste de jouer Ysaÿe, et à la passionnée de golf de *driver*, sous prétexte qu'un lymphœdème

pourrait apparaître dans 10, 20 ou 30 ans... Les précautions seront en revanche expliquées dès lors qu'un œdème existe.

Arrêt des traitements hormonaux

Il faut en expliquer le rationnel à la patiente, et dès lors la rassurer sur l'absence de prise de risque oncologique, et la diminution des effets secondaires. Enfin, il convient d'expliquer que l'arrêt des traitements n'est pas synonyme de l'arrêt du dépistage mammaire.

Prise en charge de la surveillance

Qui prend en charge la surveillance? Ce sont les acteurs de la prise en charge du cancer, tout particulièrement spécialisés dans ce domaine, en principe autour du médecin généraliste. Cependant, de nombreux médecins traitants se reposent sur la surveillance plus spécialisée, disposant de peu de temps pour aborder tous les thèmes de la surveillance.

La surveillance s'articule alors souvent autour du gynécologue jouant un rôle important. Il veillera à ce qu'elle ne soit pas organisée autour de chaque spécialiste, avec d'immuable rendez-vous donnés d'une année sur l'autre, multipliant des consultations devenues inutiles et redondantes. La surveillance doit être organisée autour des besoins de la patiente, adaptée à ses difficultés, et doit être simplifiée au fil du temps.

Conclusion

La surveillance après traitement d'un cancer du sein justifie la réalisation :

- d'un examen clinique deux fois par an ;
- d'une mammographie et d'une échographie annuelle en respectant les critères de qualité ;
- d'une IRM annuelle dans les cas particuliers de risque héréditaire ou de très forte densité glandulaire ;
- d'un bilan biologique annuel limité à la surveillance des effets secondaires des traitements médicaux en cours.

Il n'y a pas lieu d'envisager d'autres examens dont les effets bénéfiques n'ont pas été démontrés malgré des études récentes prenant en compte le développement de nouvelles techniques d'imagerie et de nouveaux traitements, et dont les effets délétères sont nombreux. Les examens à ne pas réaliser à titre systématique sont : les bilans biologiques complets, le dosage des marqueurs sériques CA 15-3, ACE et autres marqueurs, la scintigraphie osseuse, la radiographie des poumons, l'échographie hépatique, l'échographie pelvienne, la tomodensitométrie, la TEP-TDM et l'IRM.

L'accompagnement des patientes pour une amélioration de la qualité de la vie après le cancer est un temps essentiel des consultations de surveillance. Il est orienté par les discussions avec les patientes.

Références

- [1] Lu WL, Jansen L, Post WJ, et al. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer : a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114(3) : 403-12.
- [2] The Givio investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271(20) : 1587-92.
- [3] Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer followup. *JAMA* 1994; 271(20) : 1593-7.
- [4] Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25(1). CD001768.
- [5] Kokko R, Hakama M, Holli K. Follow-up cost of breast cancer patients with localized disease after primary treatment : a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93(3) : 255-60.
- [6] Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, et al. Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(6) : 522-8.
- [7] Anaes 2000 (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Le cancer du sein. Texte des recommandations. *J Radiol* 2000; 81 : 269-80.
- [8] ASCO 1999, Smith R, Davidson N, et al. American Society of Clinical Oncology. 1998 update of recommended breast cancer surveillance Guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(3) : 1080.
- [9] ASCO 2000, Bast R, Ravdin P, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical. Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6) : 1865-75.
- [10] Australasian 1997, Collins J, Simpson J. Guidelines for the surgical management of breast cancer. Royal Australian College of Surgeons, section of Breast Surgery in New-Zealand. 1997.
- [11] BCCA 2001. British Columbia Cancer Agency. Section 7. Follow-up. British Columbia Cancer Agency. 2001.
- [12] ESMO 2001 (European Society of Medical Oncology). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 : 1047-8.
- [13] ESMO 2005 (European Society of Medical Oncology), Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, et al. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(suppl) : 17-29.
- [14] Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. National Comprehensive Cancer Network. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(2) : 136-222.
- [15] Henry NL, Hayes DF, Ramsey SD, et al. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(4). dju034.
- [16] Mariani L, Miceli R, Michilin S, et al. Serial determination of CEA and CA 15.3 in breast cancer followup : an assessment of their diagnostic accuracy for the detection of tumour recurrences. *Biomarkers* 2009; 14(2) : 130-6.
- [17] Molina R, Zanon G, Filella X, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36(1) : 41-8.
- [18] Di Gioia D, Stieber P, Schmidt GP, et al. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. *Br J Cancer* 2015; 112(5) : 809-18. 3.
- [19] Molina R, Barak V, van Dalen A, et al. Tumor markers in breast cancer – European Group on Tumor. Markers recommendations *Tumour Biol* 2005; 26(6) : 281-93.
- [20] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472) : 1687-717. 14-20.
- [21] Greenberg P, Hortobagyi G, Smith T, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14 : 2197.
- [22] Giordano SH. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100(1) : 44-52.
- [23] Kovner F, Merimsky O, Hareuveni M, et al. Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer patients with tamoxifen : preliminary results of a prospective

- controlled randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35(1) : 80-3.
- [24] Merimsky O, Kovner F, Inbar M, et al. Tamoxifen for disease-negative but MCA-positive breast cancer patients. *Oncol Rep* 1997; 4(4) : 843-7.
- [25] Nicolini A, Carpi A, Michelassi C, et al. «Tumour marker guided» salvage treatment prolongs survival of breast cancer patients : final report of a 7-year study. *Biomed Pharmacother* 2003; 57(10) : 452-9.
- [26] Burzykowski T, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression free survival and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12) : 1987-92. 20.
- [27] Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(7) : 961-5. 1.
- [28] La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports et synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt. octobre 2011.

Deuxième chirurgie conservatrice

C. Nos, K.B. Clough

Introduction

De plus en plus d'articles font état de la possibilité de réaliser un second traitement conservateur (TC) du sein en cas de récurrence locale (RL) mammaire après traitement conservateur initial. Ce second TC repose toujours sur une tumorectomie large de la récurrence, associé parfois à un geste axillaire et/ou à une irradiation partielle du sein. Cependant, dans tous les référentiels nationaux ou internationaux, la mastectomie reste le traitement proposé en cas de RL.

Rappel des recommandations actuelles et pratique réelle (conférence Saint-Paul-de-Vence)

Concernant le sein

La mastectomie totale reste le traitement proposé en première intention face à une RL. Cette recommandation « historique » est appliquée la plupart du temps.

Concernant l'aisselle

En cas de RL invasive d'un cancer initialement invasif (CI), avec ganglion sentinelle négatif, il n'est pas recommandé de réaliser une exploration ganglionnaire systématique chez les patientes N0. Mais, en pratique, les chirurgiens effectuent un curage axillaire (CA), conformément aux recommandations internationales [1].

En cas de RL invasive d'un cancer initialement canalaire *in situ* (CCIS), sans exploration ganglionnaire initiale, il est recommandé, compte tenu de la petite taille habituelle de ces RL d'évaluer le risque de N+ en fonction des critères tumoraux de

la RL. Si ce risque est jugé important (>5–10 %), il est susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique, l'exploration ganglionnaire est alors recommandée. Le CA reste actuellement le geste de référence et, en pratique, ces patientes ont un CA car les recommandations françaises préconisent de ne pas pratiquer un GS sur un sein déjà irradié.

Enfin, en cas de RL type CCIS d'un CI, il n'y a pas lieu d'effectuer d'exploration ganglionnaire, mais en pratique un CA est malheureusement souvent aussi réalisé.

Second traitement conservateur du sein

Pourquoi proposer une mastectomie totale en cas de RL? La RL est perçue comme un échec du traitement conservateur. Si on réalise un second TC, on sait très bien que l'on ne fera pas de nouvelle radiothérapie (ou en tout cas pas de façon complète). On peut craindre aussi de favoriser une éventuelle progression métastatique et, surtout, le chirurgien peut redouter une deuxième RL qui surviendrait précocement après ce traitement chez une patiente mal informée des risques pris en ayant gardé son sein. Qu'en est-il exactement quand on s'intéresse aux données de la littérature et à l'expérience du terrain?

Définir la récurrence locale

On peut distinguer schématiquement quatre périodes :

- celle qui suit la radiothérapie et qui va jusqu'au premier examen d'imagerie de référence, c'est-à-dire 6 à 12 mois après la chirurgie. Si l'on constate déjà une RL, il s'agit plus probablement d'un reliquat du carcinome initial plutôt

que d'une vraie RL. Il faut donc insister sur l'intérêt de la qualité du bilan initial, des staffs de confrontation radiohistologiques, et sur l'intérêt de refaire de l'imagerie, notamment des mammographies en cas d'ablation d'un foyer de microcalcifications avant de faire la radiothérapie complémentaire. À ce titre, si lors des premières mammographies de contrôle réalisées après la radiothérapie, il existe toujours un foyer de microcalcifications correspondant à un CCIS non traité initialement, se pose la question d'une mammectomie ou d'une deuxième excision? *A priori*, si cela est techniquement possible, il est préconisé une deuxième excision en marges saines, puis une nouvelle mammographie qui servira de référence;

- la période de trois ans qui suit la fin des traitements locaux, avec une éventuelle chimiothérapie, où les premiers examens de référence sont strictement normaux avec une RL apparaissant aux examens des deux années suivantes. Cette RL sera qualifiée de précoce. Elle est de mauvais pronostic, sans doute un échec du TC pour des raisons que l'on ignore et l'on se voit mal proposer un second TC pendant cette période;
- la période entre trois et cinq ans post-thérapeutique, voire plus, où les patientes souvent sous hormonothérapie sont examinées tous les six mois et où, en pratique, on fait beaucoup d'examens pour peu de RL;
- enfin la période après cinq ans et/ou l'arrêt de l'hormonothérapie, quand le suivi devient annuel. Si une RL survient, elle pourra être qualifiée de tardive, et c'est particulièrement pendant cette période que se pose la question du second TC.

Enfin, si la récurrence a la même histologie que la maladie initiale on peut parler de vraie RL.

Si l'histologie ou la biologie est différente mais reste celle d'un carcinome mammaire, il s'agit d'un second cancer. La problématique du second TC est *a priori* la même. En revanche, si la RL est de type angiosarcome en territoire irradié, il s'agit d'un cancer radio-induit qui est hors sujet.

Un second traitement conservateur favorise-t-il une évolution métastatique ?

Il est impossible de savoir, faute d'études adéquates, si un second TC influence le risque de rechute métastatique. Toutes les séries comparant un second TC à une mastectomie sont rétrospectives et biaisées : les cas les moins inquiétants ayant un second TC, les cas paraissant les plus graves une mastectomie [2-7]. Il est donc logique que les meilleures survies globales (SG) soient associées aux seconds TC (environ 85 % de SG à cinq ans). Seules deux études, celle d'Alpert [4] et celle de Chen [5], retrouvent une tendance contraire, c'est-à-dire une meilleure SG si le traitement proposé est une mastectomie, mais les différences sont non significatives chez Alpert et significatives seulement pour les « grosses » récidives T2 (< 2 cm) pour Chen (tableau 27.1).

Tous les auteurs ont proposé des seconds TC quand les RL survenaient assez longtemps après l'épisode initial. De façon générale, les facteurs de risque métastatique sont aussi des facteurs de risque de deuxième RL après mastectomie totale ou après second TC (délai court entre le traitement initial et la RL, taille tumorale, récepteurs hormonaux négatifs, prolifération élevée, présence d'embolies). Il apparaît peu probable que le choix du traitement conservateur de la RL, s'il est techniquement réalisable (c'est-à-dire en berges

Tableau 27.1. Risque métastatique et survie après traitement chirurgical de récurrence locale.

Auteurs	Après second traitement conservateur			Après mastectomie totale		
	N	Métastases	SG	N	Métastases	SG
Salvadori 1999	57	20 % à 5 ans	85 % à 5 ans	133	47 % à 5 ans	70 % à 5 ans
Komoike 2005	55		84,2 % à 5 ans	81		75,7 % à 5 ans
Alpert 2005	30		58 % à 10 ans	81		65,7 % à 10 ans
Chen 2008	179		57 % à 10 ans	568		62 % à 10 ans
Botteri (Milan) 2009				121	19 % à 5 ans	73,3 % à 5 ans
Gentilini (Milan) 2012	161	9,3 % à 5 ans	82,2 % à 5 ans			

saines et laissant un sein esthétiquement correct), puisse modifier le pronostic général lorsque les risques de rechute métastatique sont importants.

Quel est le risque de deuxième récurrence locale après un second traitement conservateur ?

Il est de l'ordre de 30 % à cinq ans si l'on fait une tumorectomie seule. C'est à peu près le même que le taux de RL après un premier TC qui n'aurait pas été suivi de radiothérapie (tableau 27.2).

Dans la quasi-totalité des études, le second TC était uniquement chirurgical (sans radiothérapie) [2-4, 7-9].

Les facteurs de risque de deuxième RL après TC sont bien étudiés dans les études milanaises (Institut européen d'oncologie) de Botteri [6] et Gentilini [7]. En analyse uni- et multivariée, deux facteurs uniquement apparaissent significatifs, il s'agit du délai entre la chirurgie initiale et la RL avec un seuil à quatre ans, et de la taille tumorale (pT) de la RL avec un seuil de 2 cm. Ainsi, le taux de deuxième RL est seulement de 15,2 % à cinq ans, avec pT inférieur à 2 cm et délai supérieur à 48 mois. Il est de 31,2 % à cinq ans si pT inférieur à 2 cm et délai inférieur à 48 mois. En revanche, il est de 71,2 % si pT supérieur à 2 cm. Dans cette série, le second TC n'était pas suivi de deuxième RT. Donc, cette équipe s'oriente dorénavant vers un second TC si la récurrence est petite (inférieure à 2 cm), si la patiente le souhaite et si les conditions

locales le permettent, et vers une mammectomie dans les autres cas. Rappelons qu'il existe aussi des deuxièmes RL après mammectomie. Leur taux est de 14,9 % à cinq ans avec 3,3 % de récurrences de paroi et 11,6 % de nodules de perméation [6].

Que deviennent ces patientes ? Après un second TC, la SG était de 82 % à cinq ans, et après mastectomie, elle n'était que de 73 %. Dans le groupe traité par mammectomie, les facteurs de risque qui impactent la SG étaient le délai entre la maladie initiale et la RL, la prolifération élevée, la présence d'emboles. De façon étonnante, le statut ganglionnaire lors de la récurrence n'est pas cité dans ces études.

Second traitement conservateur de l'aisselle

Quelle doit être la prise en charge axillaire en cas de RL invasive d'un cancer invasif dont le prélèvement par GS initial était négatif ? D'après les recommandations françaises il s'agit plutôt de ne rien faire, mais la pratique est inverse puisque beaucoup de curages axillaires sont réalisés dans cette indication. Il faut bien noter que les indications américaines sont plutôt de faire un CA. La recommandation française de ne rien faire repose sur le fait que l'atteinte ganglionnaire axillaire dans cette indication reste rare ou en tout cas mal étudiée. Mais existe-t-il des séries récentes ?

Taux d'atteinte ganglionnaire lors d'une récurrence locale invasive cliniquement isolée

Il existait jusqu'alors peu de données sur les résultats de l'évaluation par CA lors d'une RL invasive. De plus, elles ne concernaient que les RL invasives après CCIS initial car les patientes traitées pour CI avant les années 2000 avaient déjà eu un CA. Il a donc fallu attendre les résultats des séries où le traitement axillaire initial avait été un GS.

Il s'agit donc de publications de second GS mais qui sont souvent biaisées, car les seconds GS étaient souvent réalisés dans des indications diverses (RL type CCIS ou sur des seins non irradiés initialement), et surtout il fallait que les chirurgiens fassent un CA en cas d'absence d'identification du GS. Plusieurs études ont été publiées

Tableau 27.2. Contrôle local après second traitement conservateur.

Auteurs	Nombre de second traitement conservateur	Taux de deuxième récurrence locale après second traitement conservateur
Kurtz 1991	50	38 % à 5 ans
Dalberg 1998	14	33 % à 5 ans
Salvadori 1999	57	19 % à 5 ans
Alpert 2005	30	2/30 (suivi médian de 13,8 ans)
Komoike 2005	55	20 % à 5 ans
Gentilini 2012	161	31,4 % à 5 ans

et, une fois de plus, l'étude milanaise très récemment mise à jour d'Intra est la plus intéressante car elle cible bien le sujet [10]. Le taux de N+ pN1 et pN1(mi) est de 15,6 %. La pratique d'un prélèvement ganglionnaire dans cette indication n'est donc pas dénuée d'intérêt [10-16] (tableau 27.3).

Second ganglion sentinelle en pratique

La réalisation d'un second GS semble pour les experts français poser plus de problèmes qu'il n'en résout, notamment parce que le consensus français en matière de RL mammaire est de ne pas explorer l'aisselle si la patiente est N0. Mais, ce consensus est peu respecté et, malheureusement, trop de CA inutiles sont réalisés en pratique. Ainsi, concernant les indications au second GS, nous sommes complètement en dehors des recommandations françaises, puisque nous nous apprêtons à faire un GS sur un sein cicatriciel, sur un sein irradié et sur une aisselle cicatricielle. Presque toutes les conditions sont réunies pour un échec d'identification. Les auteurs qui s'intéressent à ce sujet sont donc des « passionnés » du GS, utilisant systématiquement les isotopes et, surtout, n'hésitant pas à faire plusieurs images de lymphoscintigraphie pour augmenter leurs taux de détection [10-13, 15, 16] (tableau 27.4).

Tableau 27.3. Taux de N+ en cas de récurrence locale invasive.

Auteurs	Nombre	Taux de N+ si ganglion sentinelle identifié	Taux de N+ si curage axillaire après échec de ganglion sentinelle
Cox 2008	56	9/45 (20 %)	1/2
Intra 2007	65	7/63 (11 %)	1/2
Schrenck 2008	30	3/19 (16 %)	1/11
Port 2007	117	12/64 (19 %)	1/53
Maaskant-Braat 2013	41	3/22 (14 %)	
Intra 2014	211	33/211 (16 %)	

Le taux d'identification du second GS est fonction :

- de l'antécédent de radiothérapie : la réalisation d'une radiothérapie lors du traitement conservateur initial entraîne une diminution du taux d'identification (TI) [11] 86 % *versus* 78 %. Toutefois, en France, toutes les patientes ont été initialement irradiées;
- du nombre de ganglions prélevés lors de la chirurgie initiale : TI = 80 % quand ≤ 2 ganglions prélevés lors du traitement initial, TI = 38 % si ≥ 9 ganglions prélevés dans l'étude de Port [12, 13];
- du délai entre le premier et le second GS, car plus ce délai est long et plus les voies lymphatiques axillaires sont susceptibles d'avoir cicatrisé;
- de la technique d'injection des isotopes;
- du nombre de lymphoscintigraphies faite après l'injection car la migration risque d'être lente et, bien sûr, plus on fera de lymphoscintigraphies, plus on mettra en évidence des drainages extra-axillaires, ce qui peut constituer une source d'information pertinente dans le cas d'une RL;
- probablement du site tumoral : la chirurgie initiale dans le quadrant supéro-externe étant la plus délabrante des voies lymphatiques;
- probablement aussi du type de chirurgie réalisée initialement : tumorectomie simple *versus* chirurgie oncoplastique.

Drainage extra-axillaire lors de la réalisation d'un second ganglion sentinelle

Le taux de drainage extraaxillaire quand on fait un GS dans ces conditions est très variable d'une étude à l'autre car il est fonction des antécédents chirurgicaux initiaux, de la position de la cicatrice, de la radiothérapie initiale, du site d'injection des isotopes péri-tumoral ou sous-cutané ou périaréolaire, de la taille des colloïdes utilisés, du délai injection-chirurgie, et de la qualité des lymphoscintigraphies. Ce taux de drainage extra-axillaire varie de 8 % chez Intra [14] à 43,2 % chez Maaskand-Braat [13]. Dans cette étude, un quart des métastases ganglionnaires identifiées étaient en rapport avec ces drainages extra-axillaires, notamment au niveau de l'aisselle controlatérale.

Tableau 27.4. Résultats de la procédure du second ganglion sentinelle lors du traitement de la récurrence locale sur sein irradié.

Identification du second ganglion sentinelle					
Auteurs	Nombre de seins irradiés	Suivi médian après second ganglion sentinelle (mois)	Taux d'identification	Drainage erratique	Nombre de récurrences axillaires
Port	54	26	74 % (40/54)	5,5 % (3)	0
Cox	41	26	78 % (32/41)	2,5 % (1)	0
Schrenck	15	–	80 % (12/15)	14 % (2)	–
Van der Ploeg	36	39	72 % (26/36)	47 % (17)	0
Maaskant-Braat	41	–	54 % (22/41)	25 % (10/41)	–
Intra	212	48	92 % (196/212)	8 % (17)	7 (3,3 %)

Aucune attitude systématique ne peut être proposée pour un éventuel second GS, et on ne voit pas bien comment progresser sur ce sujet. On risque d'agir au cas par cas. Le bon cas étant une patiente ayant eu peu de GS prélevés initialement, une chirurgie initiale avec peu de cicatrices glandulaires loin du quadrant supéro-externe. La scintigraphie est très importante dans un second GS, dans la mesure où la visualisation de drainage extra-axillaire, notamment dans l'aisselle controlatérale, peut entraîner une modification de l'acte chirurgical. Avant la chirurgie, ou une fois la chirurgie effectuée et l'obtention de marges saines, se pose la question de la seconde irradiation mammaire.

Seconde irradiation mammaire

Elle est exceptionnellement pratiquée. Dans les quelques séries de ré-irradiation référencées, la curiethérapie interstitielle du lit tumoral de la récurrence est la technique d'irradiation la plus souvent utilisée. Elle est essentiellement à bas débit de dose mais, dans les séries les plus récentes, le haut débit de dose fait son apparition. L'implantation du matériel vecteur de curiethérapie est le plus souvent réalisée en peropératoire. La dose moyenne délivrée en curiethérapie à bas débit est de l'ordre de 46 Gy, alors qu'en haut débit elle est de 30 à 34 Gy. Globalement, le taux de seconde RL à cinq ans est de 10 à 15 % (extrêmes : 2 et 26 %). Le taux de survie à cinq ans sans événement est de l'ordre de 50 %, avec un taux de survie globale à cinq ans d'environ 70 %. Les taux de complica-

tions grades 3–4 sont de 5 à 6 %, avec des taux de résultats esthétiques excellents ou bons d'environ 80 %.

Hannoun-Levi et al. (IJROBP 2004) [17] ont analysé les résultats de deux séries de patientes traitées par second TC plus curiethérapie interstitielle à bas débit de dose délivrant une dose totale de 30 Gy avec des implants en un plan (24 patientes) ou 46 Gy en deux à trois plans (45 patientes). Le taux de second contrôle local était meilleur en cas de dose totale délivrée élevée et de volume irradié plus important (11 % *versus* 25 %). En analyse multivariée, le nombre de lignes radioactives (>5) et l'intervalle libre entre tumeur primaire et rechute locale sont considérés comme des facteurs indépendants de meilleur second TC.

La série avec le plus long recul est celle de Guix et al. (IJROBP 2010) [18] qui rapporte les résultats de second TC associant nouvelle tumorectomie à une curiethérapie interstitielle à haut débit de dose (30 Gy en huit fractions). Le suivi médian est de 89 mois. Le taux de survie à dix ans sans événements est de 64 %, alors que le taux de survie globale est de 97 %. Les auteurs ne rapportent aucune complication de grades 3–4.

Conclusion

La mastectomie reste le traitement de référence en cas de RL. L'analyse de la littérature montre toutefois que dans des cas sélectionnés, un second TC peut être proposé. Les données de la littérature sur le second TC s'appuient cependant sur des séries

rétrospectives qui analysent au plus quelques centaines de patientes. Il semble possible de proposer un second TC lorsque tous les facteurs suivants sont réunis :

- tumeur de petite taille dont l'exérèse laissera un sein esthétiquement satisfaisant ;
- tumeur unifocale (l'IRM paraît indispensable) [19] ;
- exérèse en berges saines ;
- délai de plusieurs années (au moins quatre ans entre l'épisode initial et la récurrence) ;
- patiente bien informée.

Chez les patientes N0 avec récurrence invasive, un second GS peut être envisagé avec lymphoscintigraphie, en prévenant la patiente qu'un éventuel prélèvement ganglionnaire dans l'aisselle opposée est possible.

Une irradiation complémentaire du lit tumoral doit être discutée, si possible avant la chirurgie.

La patiente sera prévenue de la possibilité de réintervention en mastectomie totale si tous les critères histologiques ne sont pas réunis sur l'analyse de la pièce opératoire

Références

- [1] Burger AE, Pain SJ, Peley G. Treatment of recurrent breast cancer following breast conserving surgery. *Breast J* 2013; 19 : 310–8.
- [2] Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999; 86 : 84–7.
- [3] Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. *Breast Cancer* 2005; 12 : 104–11.
- [4] Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy : Outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 : 845–51.
- [5] Chen SL, Martinez SR. The impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence. *Am J Surg* 2008; 196 : 495–9.
- [6] Botteri E, Romensz N, Sangalli C, et al. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after conservative surgery : patient outcome. *Ann Oncol* 2009; 20 : 1008–12.
- [7] Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance : criteria for selecting the best candidates. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 : 3771–6.
- [8] Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27 : 240–4.
- [9] Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, et al. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 1998; 49 : 69–78.
- [10] Intra M, Viale G, Vila J, et al. Second Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Tumor Recurrence : Experience of the European Institute of Oncology. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(7) : 2372–7.
- [11] Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008; 207 : 57–61.
- [12] Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J, et al. Reoperative sentinel lymph node biopsy : a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 2209–14.
- [13] Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, et al. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer : a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138(1) : 13–20.
- [14] Intra M, Trifiro G, Galimberti V, et al. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. *Br J Surg* 2007; 94 : 1216–9.
- [15] Schrenck P, Tausch C, Wayand W. Lymphatic mapping in patients with primary or recurrent breast cancer following previous axillary surgery. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34 : 851–6.
- [16] Van der Ploeg IM, Oldenburg HS, Rutgers EJ, et al. Lymphatic drainage patterns from the treated breast. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 : 1069–75.
- [17] Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 : 1385–92.
- [18] Guix B, Lejárcegui JA, Tello JI, et al. Exeresis and Brachytherapy as Salvage Treatment for Local Recurrence After Conservative Treatment for Breast Cancer : Results of a Ten-Year Pilot Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(3) : 804–10.
- [19] HAS – Haute Autorité de Santé. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. In : mars 2010. p. 1–104. Rapport d'évaluation <http://www.has-sante.fr>.

Récidive : nouvelle indication d'irradiation dans le cancer du sein

C. Lemanski, D. Azria

Introduction

La prise en charge locale des cancers du sein repose sur la chirurgie et la radiothérapie avec, ces dernières décennies, une désescalade thérapeutique chirurgicale, permettant d'offrir à la majorité des patientes un traitement conservateur non mutilant.

Cette stratégie radiochirurgicale a été validée par de larges essais de phase III [1-4] montrant une équivalence en termes de survie globale, à la mastectomie.

Pourtant, ce traitement conservateur augmente le risque de récidive locale d'environ 5 %, passant de 10 à 15 % à 20 ans, dans les études publiées avec un long recul [1, 5]. Longtemps, cette récidive mammaire était considérée tel un « incident » [5], marqueur de l'agressivité tumorale mais indépendant du risque évolutif métastatique. Or, en 2010, la méta-analyse d'Oxford [6] a clairement démontré une corrélation directe entre cette récidive locale et le risque de décès par cancer : les patientes diagnostiquées avec une récidive locale présentent un risque relatif de décès par cancer multiplié par 3 à 4,6.

Différents types de récidive locale

La conférence de consensus de Delphes [7] a défini, en 2014, la rechute locale comme tout événement carcinologique épithélial (invasif ou in situ) survenant dans le sein, la paroi thoracique sous-jacente ou l'épiderme mammaire, après traitement, sans distinction par rapport au lit tumoral initial ou du phénotype histologique. La ques-

tion de « récidive vraie » ou de second cancer n'est donc plus posée.

Après récidive locale, les pronostics des patientes sont extrêmement hétérogènes et parfaitement liés aux caractéristiques de cette rechute : en analyse multivariée, le risque métastatique est avant tout corrélé à la précocité de la rechute [8-11]. Ainsi, la survie spécifique à cinq ans diminue à 60 % pour une rechute locale survenant dans les cinq premières années. Ce délai doit donc être considéré dans le choix des alternatives thérapeutiques...

En revanche, la distance mesurée entre la zone de rechute et le lit opératoire initial [8] n'est pas corrélée à la survie globale et spécifique en analyse multivariée, expliquant sans doute le choix des experts de ne pas retenir de distinction, dans la clinique usuelle, entre récidive « in situ » et second cancer.

Les caractéristiques histologiques et biologiques de la tumeur montrent dans ces mêmes études, de manière classique, qu'un diamètre supérieur à 20 mm [11-13], un grade 3 [8, 14, 15], des embolies vasculonerveuses [8], l'absence de récepteur aux estrogènes [8, 10, 14] sont corrélés en analyse multivariée à une augmentation du risque métastatique et à une diminution de la survie spécifique.

Peu de données étayées existent sur l'impact d'une amplification du *Cerb2* sur la pièce de récidive locale. Et aucun profil génomique n'a pu être corrélé au devenir après rechute locale [16].

L'âge demeure encore un sujet débattu. En effet, tandis qu'il est un facteur majeur de rechute locale, le jeune âge n'est pas retenu comme un facteur péjoratif après récidive locale dans la quasi-totalité des séries, exception faite peut-être

des moins de 40 ans [11]. Certaines équipes ont même publié récemment des survies spécifiques meilleures après rechute locale chez les jeunes patientes [17-19].

Traitement local des récidives mammaires

Le standard : la mastectomie de rattrapage

Le traitement standard de la récurrence locale demeure, après traitement conservateur, la mastectomie de rattrapage, dans tous les référentiels internationaux. Ce « gold standard » est recommandé, indépendamment du stade et du type histologique de récurrence. Le risque de seconde récurrence (pariétale) existe néanmoins (environ 15 %). Et le bénéfice de cette mastectomie de rattrapage, en termes de survie, n'a jamais été démontré.

Geste mutilant, il est souvent mal accepté par les patientes qui, dans ce contexte douloureux de rechute, vivent mal cette altération de leur image corporelle, bien qu'une reconstruction immédiate puisse être proposée dans un grand nombre de cas.

La reprise chirurgicale sans ré-irradiation est à exclure.

Les premières publications, évaluant un seconde tumorectomie exclusive, réalisées par les équipes françaises (marseillaise et niçoise) ont plus de 20 ans. Depuis, l'ensemble des résultats publiés dans les séries françaises [20], hollandaises [21], suédoises [22], ou italiennes [23] affichent, après une seconde tumorectomie exclusive, des taux de seconde rechute intramammaire assez similaires à ceux observés dans les séries historiques après tumorectomie sans radiothérapie, lors d'un primo traitement [24]. À cinq ans, ce taux de seconde rechute s'élève entre 25 et 48 %, et est jugé inacceptable.

Reprise chirurgicale conservatrice et ré-irradiation

Afin de réduire ces taux jugés inacceptables de seconde récurrence locale, plusieurs équipes ont évalué la faisabilité de l'association d'une nouvelle

tumorectomie couplée à une seconde irradiation adjuvante limitée au lit opératoire, zone où le risque de rechute locale reste le plus fort [25-27].

Ce concept d'irradiation partielle du sein (IPS) s'est, par ailleurs, largement développé au fil de la dernière décennie, dans la prise en charge initiale des petites tumeurs du sein de bon pronostic. Couplée à une chirurgie conservatrice standard, l'irradiation est alors limitée au seul lit opératoire, que l'irradiation soit délivrée par irradiation externe 3D, irradiation intra-opératoire ou curiethérapie, voire protons [28]. Limitée à un volume réduit, la dose d'irradiation peut alors être délivrée par de fortes doses par fractions (de 10 à 1 fraction unique). On parle alors d'irradiation partielle accélérée du sein (IPAS). Cette technique a démontré, dans certains grands essais de phase III [29, 30], sa non-infériorité, comparée à une radiothérapie classique couvrant l'ensemble de la glande mammaire. Ces résultats doivent cependant être pondérés par un recul jugé modeste (entre cinq et dix ans). Les résultats de grandes séries, dont le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), restent en attente. Cependant, cette irradiation partielle du sein (IPS) peut être proposée aujourd'hui, en Europe et en Amérique du Nord, pour des indications cliniques extrêmement sélectionnées et définies par des recommandations internationales [31, 32]. En France, cette radiothérapie partielle ne peut s'envisager, en situation adjuvante, qu'au sein d'essais cliniques.

Cette irradiation partielle est donc un concept très pertinent dans le traitement des rechutes locales mammaires, où elle offre la possibilité d'une ré-irradiation de faible volume. Dans cette situation, les données disponibles proviennent de séries mono-institutionnelles, rétrospectives ou prospectives, évaluant chacune une technique de ré-irradiation, qu'elle repose sur l'irradiation externe 3D [33], la curiethérapie [12, 34-36] ou l'irradiation intra-opératoire.

Aucun essai randomisé n'a donc, à ce jour, évalué le bénéfice de cette ré-irradiation. Mais l'ensemble de ces séries rapportent un taux de seconde rechute locale bas, compris à cinq ans entre 10 et 30 %, pour des populations le plus souvent très ciblées, présentant des rechutes de faible diamètre et de survenue généralement tardive (tableau 28.1).

Tableau 28.1. Techniques de ré-irradiation après seconde chirurgie conservatrice.

Série	Année de publication	Nombre	Technique de ré-irradiation	Dose (Gy)	Suivi médian (mois)	Toxicité grade 3–4	Seconde récurrence locale à 5 ans	Survie globale à 5 ans
Kurtz [20]	1991	39	Radiothérapie externe	50	51	Abs	10 %	78 %
Maulard [39, 40]	1995	15	Curiethérapie bas débit	30	40	13	17 %	61 %
Resch [36]	2002	9	Curiethérapie pulsée	60	59	0	0	–
Deutsch [33]	2002	39	Radiothérapie externe (électrons)	50	52		20 %	78 %
Guix [37]	2003	41	Curiethérapie haut débit	30	89	0	10 %	97 %
Hannoun Levi [12]	2004	24	Curiethérapie bas débit	30	50	7	43,8 %	95 %
		45	Curiethérapie bas débit	46		11	5,3 %	97 %
Kraus-Tiefenbascher [43]	2007	15	Intra-opératoire	20	15	0	0 (à deux ans)	100 %
Chadha [34]	2009	15	Curiethérapie bas débit	30/45	36	0	11 %	100 %
Kauer-Dorner [38]	2012	39	Curiethérapie pulsée PDR	50	57	17	7 %	87 %

Ré-irradiation par curiethérapie

Historiquement, la curiethérapie a été la première et la plus fréquemment utilisée des techniques. Les résultats restent cependant limités avec des séries le plus souvent rétrospectives, ou plus récemment des essais prospectifs de phase II, monocentriques [34, 37, 38], incluant des patientes ayant refusé la mastectomie de rattrapage pour des récives tardives survenues en moyenne trois [38] à onze ans [37] après le traitement initial.

Les fils d'iridium sont implantés durant l'intervention ou de manière différée, l'irradiation délivrée à bas débit continu (LDR) [12, 34–36, 39–41] ou, depuis une dizaine d'années par débit pulsé (PDR) [38, 42], voire haut débit (HDR) [37]. Les résultats restent encore très limités sur ces deux dernières techniques [37, 38].

La dose prescrite, rajustée selon des abaques d'équivalence de dose, oscille le plus souvent autour de 45 Gy. La série française [12], publiée en 2004, laissait entrevoir un réel effet-dose, avec des taux de seconde rechute mammaire réduits de 43 à 5 % par une escalade de dose de 30 à 46 Gy, délivrée par une curiethérapie deux plans bas débit. Aujourd'hui, cette dose de 45 Gy (équivalent) est largement admise. La série française mettait aussi en évidence un bénéfice à l'utilisation de cinq fils d'iridium et plus pour une couverture optimale de la zone [12].

Ces diverses séries mettaient en évidence d'excellents résultats carcinologiques, avec des taux de contrôle local à cinq ans compris entre 7 et 23 %, au prix de toxicités faibles (tableau 28.1) pour cette population de faible effectif, extrêmement sélectionnée.

Ré-irradiation par irradiation externe

L'irradiation externe classique a été très peu utilisée dans cette indication, au vu de sa morbidité supposée, puisqu'elle impliquait jusqu'alors, en technique 2D, de ré-irradier un large volume de peau et de glande mammaire pour couvrir le volume profond de tumorectomie. La principale série reste celle de Pittsburgh débutée dans les années 1980 et publiée en 2002 [33], qui utilisait un champ direct d'électrons pour délivrer 50 Gy en un fractionnement classique de 2 Gy. Les effets secondaires étaient marqués par une altération du résultat cosmétique chez 25 % des patientes éva-

luées, avec principalement une hyperpigmentation de grade II-III. Cependant, les résultats carcinologiques restaient très intéressants puisqu'en dépit de 15 % d'invasion des berges glandulaires d'exérèse, les auteurs ne rapportaient un taux de seconde rechute locale à 52 mois que de 23 %.

À ce jour, aucune étude n'a été publiée évaluant la radiothérapie externe 3D actuelle, telle qu'elle est pratiquée en routine dans les centres de radiothérapie, hormis une série anecdotique allemande très hétérogène, inexploitable [43].

Cependant, le RTOG a conduit, aux États-Unis, depuis 2011, un essai multicentrique de phase II (RTOG 1014) évaluant cette technique 3D en situation de ré-irradiation. Appuyé sur un programme d'assurance qualité rigoureux, il définit des volumes d'irradiation limités et propose une irradiation bi-fractionnée (deux séances quotidiennes de 1,5 Gy) pour délivrer une dose standard de 45 Gy. L'essai a inclus les 63 patientes prévues en 2013 et ses résultats sont attendus.

Ré-irradiation par irradiation intra-opératoire

Après un geste chirurgical standard, un applicateur est mis en place dans la cavité de tumorectomie, pour délivrer une dose d'environ 20 Gy en une séance unique. L'obtention des berges saines est, durant ce geste opératoire, la seule limite de la technique. Une analyse des marges est réalisée, avec ses limites, en extemporané. Mais, les avantages sont cependant nombreux puisqu'elle permet un traitement en un jour, un parfait ciblage de la zone de traitement durant l'intervention, et une épargne maximale des tissus sains environnants, la peau n'étant par ailleurs pas du tout irradiée.

Une seule série monocentrique a été publiée par l'équipe de Mannheim en 2007 [44], évaluant les photons de 50 kV. Avec un recul modeste de 26 mois, elle ne décrivait aucune rechute.

En France, un essai de phase II a ouvert en janvier 2015, appuyé par un programme hospitalier de recherche clinique financé par l'INCa (RE-IORT). Piloté par le Centre de Montpellier, il implique les dix centres hexagonaux aujourd'hui équipés de ces accélérateurs mobiles dédiés à l'irradiation intra-opératoire. Comme le RTOG, il s'agit d'un essai de faisabilité évaluant, en principal critère, la faisabilité de la technique sur une population très ciblée. Les critères d'inclusion en

sont extrêmement stricts, limitant cette possibilité de seconde conservation avec ré-irradiation aux patientes de plus de 50 ans présentant des récurrences tardives au-delà de cinq ans, unifocales T1N0M0, peu agressives et hormonosensibles. Les résultats sont attendus en 2018.

Conclusion

Il aura fallu des décennies et de grands essais de phase III pour faire accepter la faisabilité d'un traitement conservateur radiochirurgical dans la prise en charge initiale des cancers du sein.

Bien qu'aucun essai randomisé n'existe à ce jour, la question se pose, à l'identique, d'éviter la mastectomie systématique de rattrapage, mutilante dans des rechutes mammaires de très faible agressivité.

Les résultats publiés à ce jour sont peu nombreux et concernent des patientes toujours extrêmement sélectionnées, présentant des récurrences tardives de faible agressivité, voire des seconds cancers intramammaires. Ces résultats sont cependant extrêmement encourageants et laissent entrevoir une place grandissante à cette seconde chirurgie conservatrice, aidée en partie par l'essor de nouvelles techniques de ré-irradiation partielle ciblée.

Références

- [1] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 : 1233–41.
- [2] Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332 : 907–11.
- [3] Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1995; 31A : 1574–9. 1990.
- [4] Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy : European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 : 1143–50.
- [5] Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments : partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 : 19–27.
- [6] Anon. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death : meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378 : 1707–16.
- [7] Moossdorff M, Van Roozendaal LM, Strobbe LJA, et al. Maastricht delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106.
- [8] Panet-Raymond V, Truong PT, Alexander C, et al. Clinicopathologic factors of the recurrent tumor predict outcome in patients with ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer* 2011; 117 : 2035–43.
- [9] Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 : 87–93.
- [10] Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, et al. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer : results of four prospective studies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000; 18 : 1696–708.
- [11] Van der Sagen MJC, Poortmans PMP, Scheepers SWM, et al. Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39 : 892–8.
- [12] Hannoun-Levi J-M, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol* 2004; 60 : 1385–92.
- [13] Van Laar C, Van der Sagen MJC, Poortmans PMP, et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40years or younger : Trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(15) : 3093–101.
- [14] Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, et al. Residual Risk of Breast Cancer Recurrence 5 Years After Adjuvant Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1179–83.
- [15] Anderson PR, Freedman G, Nicolaou N, et al. Post-mastectomy chest wall radiation to a temporary tissue expander or permanent breast implant-is there a difference in complication rates? *Int J Radiat Oncol* 2009; 74 : 81–5.
- [16] Sabatier R, Finetti P, Cervera N, et al. Gene expression profiling and its utility in prediction of local relapse after breast-conserving therapy in early breast cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2011; 8 : 199–209.
- [17] Tanis E, van de Velde CJH, Bartelink H, et al. Locoregional recurrence after breast-conserving therapy remains an independent prognostic factor even after an event free interval of 10years in early stage breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48 : 1751–6.
- [18] Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving

- therapy in five national surgical adjuvant breast and bowel project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 2466–73.
- [19] Courdi A, Doyen J, Gal J, et al. Local recurrence after breast cancer affects specific survival differently according to patient age. *Oncology* 2010; 79 : 349–54.
- [20] Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1991; 27 : 240–4. 1990.
- [21] Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85 : 437–46.
- [22] Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, et al. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49 : 69–78.
- [23] Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999; 86 : 84–7.
- [24] Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1456–61.
- [25] Holland R, Veling SH, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56 : 979–90.
- [26] Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse : an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 : 1281–9.
- [27] Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson L-G, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery—a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2002; 38 : 1860–70. 1990.
- [28] Bush DA, Do S, Lum S, et al. Partial Breast Radiation Therapy With Proton Beam : 5-Year Results With Cosmetic Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(3) : 501–5.
- [29] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer : 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9917) : 603–13. 15.
- [30] Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation : Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013; 108(2) : 197–202.
- [31] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 : 987–1001.
- [32] Polgár C, Limbergen EV, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery : Recommendations of the Groupe européen de curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94 : 264–73.
- [33] Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 : 687–91.
- [34] Chadha M, Feldman S, Boolbol S, et al. The feasibility of a second lumpectomy and breast brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. *Brachytherapy* 2008; 7 : 22–8.
- [35] Trombetta M, Julian TB, Werts ED, et al. Comparison of conservative management techniques in the re-treatment of ipsilateral breast tumor recurrence. *Brachytherapy* 2011; 10 : 74–80.
- [36] Resch A, Fellner C, Mock U, et al. Locally Recurrent Breast Cancer : Pulse Dose Rate Brachytherapy for Repeat Irradiation Following Lumpectomy A Second Chance to Preserve the Breast. *Radiology* 2002; 225 : 713–8.
- [37] Guix B, Lejárcegui JA, Tello JI, et al. Exeresis and brachytherapy as salvage treatment for local recurrence after conservative treatment for breast cancer : results of a ten-year pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 : 804–10.
- [38] Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment : Alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol* 2012; 102 : 96–101.
- [39] Maulard C, Housset M, Brunel P, et al. Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18 : 348–52.
- [40] Maulard C, Housset M, Brunel P, et al. Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18 : 348–52.
- [41] Resch A, Fellner C, Mock U, et al. Locally recurrent breast cancer : pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy a second chance to preserve the breast. *Radiology* 2002; 225 : 713–8.
- [42] Wapnir IL, Aebi S, Geyer CE, et al. A Randomized Clinical Trial of Adjuvant Chemotherapy for Radically Resected Locoregional Relapse of Breast Cancer : IBCSG 27-02, BIG 1-02, and NSABP B-37. *Clin Breast Cancer* 2008; 8 : 287–92.
- [43] Würschmidt F, Dahle J, Petersen C, et al. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2008; 3 : 28.
- [44] Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer* 2007; 7 : 178.

Annoncer un cancer sans traumatisme

M.-F. Bacqué

Introduction

Disons-le tout de suite, il n'est plus possible d'annoncer un cancer dans un couloir ou en cinq minutes. Des milliers de témoignages dans la littérature médicale ou romanesque (fictions et autobiographies) ont appelé au changement dès les années 1980. Les plaintes portaient sur la délivrance trop crue de cette menace de mort et sur ses séquelles : état de choc prolongé, cauchemars, dépression. Les médecins avaient délaissé ces aspects de l'annonce, les considérant comme des aspects psychosociaux de la maladie et non comme des éléments primaires du soin.

Pourtant, **l'annonce d'un diagnostic est un véritable acte thérapeutique**. Elle s'appuie sur des compétences cliniques et sur une aptitude à doser, en fonction du malade, la divulgation des informations. Une garantie de disponibilité et de confiance dans le long terme forme alors l'équivalent d'un **authentique pacte de soin**. Passé entre le médecin et son malade, il met en place les meilleures dispositions au traitement et aux relations interpersonnelles.

Dire la vérité au malade a toujours fait l'objet de discussions contradictoires depuis Hippocrate [1]. Dans le premier Code de déontologie médicale français en 1947, la peur du découragement, de l'affolement ou du suicide du malade conduisait le médecin à dissimuler la vérité. La loi Huriet-Sérusclat en 1988 impose finalement une information authentique complétée par un consentement écrit en cas de participation à un essai clinique. En 1995, le Code de déontologie médical énonce dans l'article 35 que le médecin « doit à la personne une information loyale, claire et appropriée ». Le changement de registre

est lancé. La loi du 4 mars 2002, relative au droit des malades d'être informés de leur état de santé, prend en compte la grande manifestation des États généraux des malades du cancer de 1998, où nombre d'entre eux expriment leur demande d'information et de prise en compte de leur psychologie.

« Ne plus mentir certes, mais ne pas faire mal avec les mots », telle serait la formule actuelle. Pourtant, malgré ces promesses, il arrive encore que la révélation d'un cancer, d'une rechute ou d'un arrêt des traitements entraîne un traumatisme. C'est encore le cas dans un quart des annonces aux États-Unis. En 2013, une étude américaine a montré chez 1 139 patientes que l'annonce d'un diagnostic de cancer du sein localisé se traduisait par 23 % de symptômes conduisant à un « état de stress post-traumatique » selon la cinquième édition en 2013 du *Diagnostic Statistical Manual of Mental Diseases* (DSM-5). La plupart de ces traumatismes ont lieu lors de la première consultation, les autres lors de la seconde. Le jeune âge, le fait d'être noire ou asiatique (nous sommes à New York, au Herbert Irving Comprehensive Cancer Center [HICCC]), sont des facteurs de risque de traumatisme plus élevés [2].

Qu'est-ce qu'un traumatisme ?

C'est la rencontre avec la mort. La rencontre avec **ma** mort. Depuis le début du vingtième siècle, et particulièrement la Première Guerre mondiale, les psychiatres français, allemands, puis américains ont observé ces « états de stress aigus » qui sidéraient les soldats. Plongés dans un état de

paralysie physique et mentale, ils devenaient incapables de poursuivre une action autrement que par une prostration ou une gestuelle automatique. Les psychanalystes ont généralisé cette description à des patients victimes d'attouchements, de viols et de violences psychologiques.

Le traumatisme est la réaction à un changement majeur qui remet en cause toute l'existence d'un individu en révélant brutalement sa finitude. Cependant, il ne provoque pas uniquement des conséquences psychiques. Et tout d'abord les manifestations poststress sont physiques. Comme face à une menace directe de mort, l'organisme se met en condition d'attaquer ou de fuir (les Anglo-Saxons, à la suite de Cannon, parlent de « trois F ». Le troisième F de la formule *fight, flight or freeze* désigne la paralysie). Une production de neurotransmetteurs massive susceptible de fournir l'énergie cardio-respiratoire pour accomplir un grand effort musculaire signe le danger de mort. Le stress est donc à l'origine une réaction naturelle qui conduit à tenter de sauver sa vie par la fuite ou l'attaque de l'ennemi. La paralysie totale est aussi une réaction réflexe qui permet parfois d'échapper à la mort. Hélas, si la fuite est possible dans le cas de certaines agressions, une annonce diagnostique traumatique ne peut être traitée par un « sauve-qui-peut » généralisé.

L'annonce du cancer, qui, pour certains, équivaut à une promesse de mort, n'est qu'un présage verbal et en rien une semonce physique. Pourtant, les manifestations somatiques et mentales sont les mêmes que lors d'une menace vitale : réactions de stress aigu et impression subjective de chute dans un trou noir, jambes qui se dérobent, flottement dans l'espace et sentiment de dissociation (impression de survol de la scène et contemplation de soi-même en train de vivre le moment). L'expérience subjective du traumatisme est particulièrement marquante, mais le pire est à venir. En effet, le syndrome de répétition est le plus difficile à supporter : reviviscences diurnes et nocturnes incoercibles, flash-back perturbants (le regard de l'oncologue, les mots prononcés, l'odeur de la pièce). Il entraîne un évitement des souvenirs ou des situations évocatrices et donc un refus de parler de l'annonce ou de ses conséquences,

enfin, l'hyperréactivité signe l'appartenance du traumatisme aux troubles anxieux. Les pensées sont négatives et l'humeur pessimiste. L'irritabilité et l'hypervigilance empêchent la personne de se concentrer ou de se remémorer. La confiance diminue, il existe même un détachement affectif des proches, l'isolement est marqué.

L'ensemble de ces difficultés dure plus d'un mois et crée une détresse importante et une diminution visible du fonctionnement mental et social. Le DSM-5 a repris très précisément les indications des stressseurs parmi lesquels est inscrit le fait d'être exposé directement à la mort ou à *la menace de mort* (ou encore à une blessure grave ou une agression sexuelle).

Nous verrons plus loin qu'être témoin du traumatisme vécu par un proche peut aussi créer un psychotraumatisme [3]. Ceci ne doit pas être négligé car les consultations de couple en particulier aboutissent parfois à un double traumatisme. Les épouses présentent même des états émotionnels anxieux très supérieurs à celui de leur conjoint malade (le contraire n'est pas vrai). Dans le cas des cancers du sein, ce sont souvent la mère, la fille ou une amie qui accompagnent la patiente. Ainsi, s'il y a un risque de transmission génétique, une annonce traumatique pourrait contribuer au retard de dépistage chez les femmes de la lignée. Il est donc fondamental d'être particulièrement sensible à l'annonce dans les consultations d'oncogénétique.

Contexte de l'annonce d'une mauvaise nouvelle

La question de l'annonce doit être incluse dans le contexte social du patient. La diffusion de la « culture médicale » est un bouleversement depuis la démocratisation d'Internet. Elle permet au citoyen d'avoir accès à des connaissances spécialisées sans toutefois bénéficier des compétences qui permettent une réelle utilisation de ces savoirs. Par ailleurs, le statut des médecins a changé auprès des populations. Descendant de son piédestal, le praticien fait souvent l'objet d'une tentative de manipulation : les patients viennent demander « leur » traitement, discutent les diagnostics, doutent des prescriptions. Le médecin n'est plus le notable d'un village, c'est parfois un prestataire de service

qui peut être attaqué en justice. Parallèlement, les découvertes scientifiques et les aménagements des traitements contraignent les médecins à satisfaire des demandes qui dépassent leur formation et capacités pratiques. L'application des protocoles internationaux réalisables dans les CHU n'est pas totalement exportable dans les hôpitaux de province disposant d'un plateau technique restreint. Enfin, la diffusion des approches psychologiques de la maladie et l'accompagnement par des psycho-oncologues permettent aux patients de trouver des interlocuteurs qui exercent une influence, en tant que membres d'une équipe soignante, pour humaniser les conditions de prise en charge des patients atteints de cancer et de leurs proches.

La prise en compte des « données » du malade ne peut donc plus être superficielle. Non seulement les paramètres biologiques sont indispensables, mais le cadre de vie, les relations interpersonnelles, des informations psychologiques si nécessaire sont importants pour aborder la question du diagnostic la première fois. Ici, il ne s'agit pas d'une enquête menée par le médecin. Soit le médecin connaît son patient (c'est le cas du praticien ou gynécologue de ville), soit le patient a déjà été vu dans une consultation pour préparer le bilan à la suite d'une hypothèse de cancer, et toutes ces données ont été soigneusement notées par le médecin qui a pu être suppléé pour certains points par une infirmière, un cadre de santé, un collègue praticien en ville ou encore le psychologue du service.

Principe de l'annonce : une discussion pas à pas

Il existe une contradiction remarquable entre une annonce qui laisse le patient totalement démuni et l'autonomisation revendiquée par les citoyens et les institutions sanitaires. Cette autonomisation (*empowerment* ou « empuancement » chez nos collègues québécois) est soutenue par les pouvoirs publics qui y voient le moyen de permettre à la population de protéger sa santé sans recourir pour autant à des consultations médicales ou à des prescriptions. Cependant, l'hypothèse d'un cancer du sein soulevée par un médecin généraliste ou un radiologue lors d'une mammographie de contrôle va littéralement balayer cet idéal. Malgré les informations du grand public, la première

consultation risque de provoquer un choc, voire un traumatisme. Les recommandations d'annonce vont donc porter en amont de la révélation.

La rencontre avec le médecin annonceur devrait être suivie progressivement par la réalisation d'un pacte de soin ou alliance thérapeutique permettant au patient d'investir « son médecin » pour le long terme.

Une affiliation réciproque

Le médecin annonceur a en effet tout avantage à être perçu au-delà de celui qui donne la mauvaise nouvelle. Il devient alors aussi celui qui propose les issues permettant au patient d'émerger de l'impuissance. Suivant les principes de Balint [4], le médecin ne peut être interchangeable et ne cautionne pas la « dilution des responsabilités ». De même, le patient reste un individu singulier, vivant avec sa subjectivité propre, l'expérience de la maladie. Connaître le patient avant même son arrivée dans la salle de consultation est un plus. Le dossier médical aura donc été lu ou rapporté par un collègue dans la mesure du possible.

La délicate question de faire entrer le patient et son proche accompagnant doit aussi être posée. Cet aspect est le plus souvent générationnel. Certaines femmes (génération des 60-70 ans) se sentent trop isolées sans leur conjoint. Il serait cependant préférable de procéder à l'annonce sans accompagnant. En revanche, sa présence dans la salle d'attente est cruciale pour soutenir la malade. Par ailleurs, le conjoint est souvent la première personne à qui la patiente va « révéler » à son tour le diagnostic. Cette « cascade » d'annonces peut aussi être traumatogène, c'est pourquoi la visite immédiate auprès d'une infirmière d'annonce ou, en cas de réaction émotionnelle massive, auprès d'un psychologue peut dédramatiser la situation en permettant un début d'intégration.

Mais la question de l'annonce est aussi psychologique. Aucun médecin ne peut nier qu'annoncer une mauvaise nouvelle se traduit par une souffrance pour lui. Des recherches en éthologie animale ont montré qu'être témoin de la détresse d'un autre provoque aussi une détresse, ce qui est aussi le cas du médecin. Pour pallier cette détresse, l'engagement affectif semble une meilleure issue que le déni de l'expérience. Or, les études sont contradictoires au sujet de l'empathie médicale

[5] : celle-ci diminue-t-elle au cours des études médicales? L'empathie peut-elle s'apprendre? Se manipuler? Au contraire, l'empathie est-elle un don personnel?

L'affiliation réciproque est une des conséquences altruistes de l'empathie : « je vais m'occuper de vous, je serai votre médecin », « j'accepte que vous soyez mon médecin, je serai donc votre malade » est généralement implicite. Cependant elle mérite d'être verbalisée et concrétisée à l'occasion de l'établissement du cadre de la relation thérapeutique : un lieu, une fréquence de rencontres, la présentation de l'équipe pluridisciplinaire, les numéros de téléphone en cas d'urgence sont des éléments rassurants indispensables que le médecin devra préparer avant la consultation.

Gestes et regards humanisants

L'hôpital, le cabinet de radiologie sont des espaces déshumanisants parce qu'ils regroupent des personnes dépendantes, passives, partageant l'attente anxieuse du verdict médical. Pour limiter cette inquiétude, le médecin doit employer des gestes forts de reconnaissance du sujet malade et de sociabilité [6] : se lever, se rendre à la rencontre du malade, le regarder dans les yeux avec un sourire d'accueil, se présenter en lui serrant la main et lui demander de se présenter à son tour. La position des sièges a toute son importance : deux fauteuils disposés parallèlement que le médecin pourra quitter s'il doit présenter des documents derrière son bureau. L'impression de convivialité pourrait même être donnée par de confortables sièges autour d'une table basse. L'entretien sera oral bien sûr, mais il peut être intéressant de fournir quelques dessins. Cependant, de nombreux patients se plaignent de la « justification » chiffrée, par trop « scientifique », donnée par les médecins : « il y a une masse de 10 cm de diamètre dans l'utérus. La taille d'un pamplemousse. Regardez sur la radio... ». Le fait de voir la tumeur n'est en rien une preuve, elle entraîne plutôt un sentiment de culpabilité voire d'impuissance. De même, l'utilisation d'adverbes comme « malheureusement », qui sont employés dans les comptes rendus pour souligner la gravité, est entendue comme le signe d'une catastrophe par les patients [7]. Les études de psychologie sociale et de communication médicale montrent aujourd'hui que la sponta-

néité du médecin, sa manière naturelle d'entrer en relation avec son patient, le dialogue empathique qu'il peut installer, sont considérés comme relevant d'un apprentissage [8]. Mais si l'empathie médicale s'use potentiellement, il est possible de conserver ou de rétablir sa capacité relationnelle grâce à une formation continue permettant un retour sur la pratique (groupes Balint et simulations d'annonce), mais également en bénéficiant de synthèses de résultats et en les discutant entre professionnels. La participation à des groupes de parole interdisciplinaires est également un complément afin de ne pas oublier que l'annonce relève aussi d'une équipe, qu'elle soit hospitalière ou regroupant les professionnels du terrain.

Permettre au patient de déduire logiquement, dans la narration de son histoire, le risque du cancer

Contrairement à l'habitude qui conduit le médecin à prendre très vite la parole, la consultation débute par un questionnement adressé au patient : « cela m'aiderait d'en savoir plus sur ce qui vous a amené à consulter. Comment tout cela a-t-il commencé? ». Le patient, en narrant son histoire, parvient par déduction logique à une approche de son diagnostic dans laquelle il sera manifestement plus actif que s'il le lui est asséné. Les théories étiologiques personnelles des patients sont souvent balayées d'un revers de main par le médecin, or celles-ci sont utiles au patient car elles donnent du sens au développement du cancer. Sans cautionner pour autant une attribution causale fantaisiste, le médecin peut écouter le patient et comprendre sa conception. Le patient (et surtout la patiente) va alors émettre lui-même l'hypothèse du cancer.

Procéder par étapes en alternant information et questionnement sur ce que ressent le patient

Outre la progressivité de la révélation, le médecin doit s'enquérir de ce que ressent son patient. Des questions simples comme : « comment faites-vous habituellement face aux difficultés de la vie? Pour vos problèmes de santé, obtenez-vous l'aide

de votre conjoint, votre famille?». Si la patiente fait part de sa solitude ou de son pessimisme en termes de soutien, il est alors bienvenu de rappeler l'alliance thérapeutique avec le médecin et toute l'équipe soignante. Enfin, prétendre aider le patient et rester ambigu quant aux possibilités de l'équipe est contradictoire. Ainsi, avant de proposer un entretien psychologique ou le soutien d'un groupe de parole, le médecin s'enquerra des adresses et fréquences de ces ressources et les fournira aisément.

Repérer les limites de ce que peut entendre le patient

Le grand précurseur des travaux sur la vérité au patient, Robert Buckman (1992) [9], propose d'alterner apports de connaissances et réactions affectives. Cette approche peut apparaître relativement artificielle. Cependant, se préoccuper régulièrement de ce que ressent le patient est fondamental : «Qu'en pensez-vous? Jusque-là, êtes-vous surpris de ce dont nous discutons? Aimeriez-vous des précisions ou est-ce déjà trop pour vous?». Tout médecin doit apprendre à reconnaître les signaux de détresse chez un patient. Une patiente qui pleure présente un état de détresse, mais elle montre aussi sa confiance à s'exprimer. Au contraire, une patiente figée, dont le regard est fuyant ou qui devient totalement impassible et a-réactive, est en plein traumatisme. Il vaut mieux dans ce cas arrêter les révélations et investiguer ce que ressent la patiente en l'assurant de son soutien : «Nous avons fait connaissance aujourd'hui, cela a été difficile dans le contexte de la maladie. Comment vivez-vous ce moment? Accepteriez-vous de me parler de ce qui vous préoccupe; cela fait partie de notre pacte de soin.»

La dérégulation de l'état psychique d'un patient doit être repérée et transmise au spécialiste (psycho-oncologue), non comme un rejet mais comme une ouverture de l'alliance à des collaborateurs qui n'indemnise en rien le médecin de son rôle.

Reprendre les informations et résumer les possibilités thérapeutiques

Bien trop souvent encore les consultations d'annonce composent une partition à une voix...

celle du médecin. Chaque étape doit être suivie d'interrogations : «Avez-vous d'autres questions? Comment comprenez-vous ce que nous venons de nous dire? Parvenez-vous à introduire la maladie dans votre vie?». La perspective du traitement est un important motif d'espoir pour le patient. Cependant, cette partie de la consultation est très anxiogène car elle comporte autant de mots étrangers que de perspectives embarrassantes, surtout lorsque le médecin insiste pour lister tous les effets secondaires des thérapeutiques. Le médecin devrait plutôt rester sur l'alliance thérapeutique et faire revenir le patient pour aborder les traitements après lecture d'une brochure. Le rôle de l'infirmière d'annonce juste après le médecin est d'aborder un peu plus en détail les traitements, mais elle a aussi pour mission d'installer l'alliance avec elle et l'équipe.

Une bonne façon d'aider le patient serait de lui demander comment il compte parler de son cancer à son entourage. Après un petit temps d'attente, les patientes, plus communicatives que les hommes, ont souvent une proposition à faire. Ceci permet de vérifier la compréhension et surtout l'absence de traumatisme. L'absence de traumatisme laisse une femme accusant le coup de la nouvelle mais qui maintient le contact (au moins oculaire). La qualité de ce contact œil à œil avec le médecin sera d'ailleurs déterminante pour la suite. Une chaleureuse poignée de main et un prochain rendez-vous rapproché permettront à la patiente de reprendre ses esprits et de récupérer progressivement son énergie. La rencontre avec l'infirmière d'annonce peut alors débiter. Une salle d'attente avec des documents, un(e) infirmier(e) ou un bénévole d'une association compléteront le dispositif. Le psychologue n'interviendra qu'à la demande de la patiente ou si une difficulté émotionnelle s'est fait sentir pendant la consultation et que le médecin juge utile cet échange.

Conclusion

Ainsi, annoncer un cancer du sein peut trouver sa place unique et efficace dans un service hospitalier. Il s'agit ici de garantir l'approche humaine des patientes et les meilleures chances de succès des traitements sans la contrepartie psychotraumatique délétère en termes de qualité de vie pour la patiente et toute sa famille.

Références

- [1] Hoerni B. Ne plus mentir. (dir.) In : Bacqué M-F, editor. Les vérités du cancer. Partager l'information, installer la relation. Paris : Springer; 2008.
- [2] Vin-Raviv N, Clarke Hillyer G, Hershman DL, et al. Racial disparities in posttraumatic stress after diagnosis of localized breast cancer : the BQUAL study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(8) : 563–72. 17.
- [3] Bacqué M-F, Baillet F. La force du lien face au cancer. Paris : Odile Jacob; 2009.
- [4] Balint M. The Doctor, his Patient and the Illness (1957). *Le Médecin, son Malade et la Maladie*. Paris : Payot; 1961.
- [5] Balez R, Berthou C, Carpentier FG. Annoncer un lymphome : l'empathie dans la formation des étudiants en médecine. *Psycho-Oncologie* 2014; 8 : 29–36.
- [6] Mayer C, Merckaert I, Razavi D. La communication non verbale des médecins face à un patient atteint du cancer. *Revue francophone de psycho-oncologie* 2003; 3 : 57–63.
- [7] Besson C, Rannou S, Tresvaux du Fraval F, et al. L'annonce d'une hémopathie maligne, les «syndromes myélodysplasiques». Du dispositif d'annonce au vécu des patients. (dir.) In : Bacqué M-F, editor. *Annoncer un cancer*. Paris : Springer; 2011.
- [8] Razavi D, Delvaux N. *Précis de psycho-oncologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2008.
- [9] Buckman R. *How to break bad news*. London : Papermac; 1992.