

Diagnostiquer une tumeur du sein : argumenter l'attitude thérapeutique et justifier le suivi du patient

Professeur X Pivot, Professeur M Marty, Docteur M Espié – CHU de Besançon, Hôpital Saint Louis-Paris

Mars 2006 (mise à jour mars 2006)

1. Cancérogénèse et anatomopathologie

1.1. Cancérogénèse

Le cancer du sein naît des cellules de l'appareil sécrétoire du sein constitué des lobules et des canaux galactophores. Dans une première étape l'évolution est intra-épithéliale, sans franchissement de la membrane basale, définissant les cancers in situ. Quand il n'existe pas d'invasion de la membrane basale l'évolution est exclusivement mammaire et conditionne les modalités du traitement local. Le risque est l'évolution en plusieurs années vers une forme de cancer invasif qui constitue la pathologie étudiée dans ce chapitre. La diffusion des cellules néoplasiques est alors possible par voie vasculaire et/ou lymphatique à l'ensemble de l'organisme expliquant la prise en charge multidisciplinaire de cette pathologie.

1.2. Anatomie-Pathologique

L'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic et de préciser le risque évolutif. Des histologies rares sont possibles comme les lymphomes, les sarcomes, les métastases intra-mammaires d'un autre primitif. Dans la majorité des cas les cancers du sein sont des adénocarcinomes canaux ou lobulaires et ce chapitre ne concerne que ces derniers. L'examen anatomopathologique affirmera le diagnostic et comportera également une étude :

- De la taille tumorale.
- De la détermination de la différenciation et de l'évolutivité appréciée par le grade (de Scarff, Bloom et Richardson) qui prend en compte la régularité de la taille cellulaire et nucléaire, la différenciation et le nombre de mitoses.
- Par immunohistochimie de la présence des récepteurs hormonaux – oestrogènes et progestérone - qui sont l'outil de transmission de stimulation de la prolifération entre les hormones stéroïdiennes circulantes et l'ADN de la cellule tumorale. Leur présence représente un facteur prédictif favorable de réponse à des traitements anti-hormonaux.
- De la surexpression des récepteurs HER2 qui est associée à un risque évolutif et à une sensibilité à une thérapeutique spécifique : le trastuzumab (anticorps monoclonal anti-HER2).
- Des marges de résection lors de la chirurgie de la tumeur.

2. Epidémiologie, génétique, facteurs de risque

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme (il concerne rarement l'homme) : 1 femme sur 10 développera un cancer du sein, ce qui représente 42 000 nouveaux cas par an en France. Actuellement la mortalité est inférieure à 30% (12 500 morts par an en France).

L'incidence de survenue augmente selon :

- L'âge : environ la moitié des cancers du sein survient entre 45 et 65 ans.
- Le risque génétique, identifié dans 4-6% des cancers du sein (actuellement lié à des mutations touchant deux gènes impliqués dans la réparation de l'ADN : BRCA1 et BRCA2.). La recherche de cette prédisposition repose sur la survenue de cancer du sein de manière précoce et chez plusieurs membres de la famille
- Les antécédents familiaux de la lignée maternelle
- Age précoce de la puberté (<12 ans)
- Age tardive de la ménopause (>55 ans)
- Age tardif de la première grossesse (> 35 ans)
- Absence d'allaitement
- L'exposition à des traitements hormonaux anticonceptionnels ou substitutifs ne représente pas un facteur de risque.
- L'existence de lésions bénignes mammaires ne représente pas un facteur de risque.

3. Dépistage, démarche diagnostique et bilan d'extension

3.1. Dépistage

Le dépistage du cancer du sein est justifié par l'incidence, l'existence d'un test sensible et non invasif (la mammographie) et l'impact démontré sur la morbidité et la mortalité des femmes dépistées. Les recommandations nationales pour un dépistage de masse organisé sont les suivantes :

- Le dépistage est réalisé :
 - o par mammographie bilatérale à deux incidences, avec double interprétation
 - o tous les deux ans
 - o de 50 à 74 ans.
- La mammographie n'est pas un test diagnostique et doit entraîner la mise en œuvre d'autres explorations en cas d'image anormale suspecte. Aucune autre approche n'est applicable au dépistage de masse mais une image suspecte doit être l'objet d'exploration complémentaire.

3.2. Diagnostic

En cas d'images suspectes ou quasi pathognomoniques de cancer une échographie mammaire et/ou examen par résonance magnétique peuvent être proposés. Dans ce cas un prélèvement pour diagnostic histologique s'impose. Il s'agit de microbiopsies ou de biopsies stéréotaxiques guidées par échographies ou par mammographie. Parfois, l'échec des tentatives précédentes justifie une exérèse chirurgicale à visée diagnostique. Dans ce cas le geste diagnostique, exérèse après repérage de l'image grâce à un guide placé sous contrôle mammographique ou échographique, est souvent curateur.

3.3. Bilan d'extension

3.3.1. Bilan clinique

L'examen physique du sein comporte une inspection en position assise, les bras levés à la verticale, à la recherche d'une déformation cutanée, d'anomalies cutanées à caractère inflammatoire, d'anomalies du mamelon avec des écoulements, une rétraction, une modification de son aspect. Puis la palpation s'effectue dans la même position, en comprimant la glande contre le gril costal par petits mouvements circulaires à la recherche d'une masse. En cas de détection d'une telle lésion il faudra préciser sa taille, sa dureté, sa mobilité par rapport au plan superficiel et aux plans profonds musculaires.

Un examen clinique régional recherche des adénopathies axillaires homolatérales et sus claviculaires. Un examen clinique général recherche des signes cliniques de métastases très rarement présentes d'emblée (<4%).

3.3.2. Bilan par imagerie

- La mammographie est souvent l'examen préalable au diagnostic. L'étude des clichés du sein controlatéral est importante.
- Echographie mammaire bilatérale et des aires ganglionnaires.
- Scanner thoracique pulmonaire et abdominal
- Echographie hépatique
- Scintigraphie osseuse

3.3.3. Bilan biologique

Dosage du CA 15-3 pour favoriser le suivi ultérieur

4. Traitement des formes localisées

La stratégie thérapeutique doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire prenant en compte l'ensemble des possibilités et les séquences optimales d'utilisation. L'objectif est la guérison.

4.1. Traitement locorégional chirurgical

Le traitement chirurgical est le premier temps thérapeutique, permettant le recueil des éléments pronostiques issus de l'examen anatomopathologique de la tumeur ainsi que l'étude des ganglions axillaires.

4.1.1. *Traitement chirurgical conservateur*

Compte tenu de la taille de la majorité des tumeurs, il est possible dans 60-65% des cas. Dans tous les cas de traitement conservateur, une radiothérapie du sein est indispensable.

4.1.2. *Traitement chirurgical radical*

Il comporte l'ablation du sein et de son revêtement cutané ainsi que du mamelon. Indication en cas de tumeur inflammatoire (après chimiothérapie d'induction pour refroidir la tumeur), de tumeur volumineuse par rapport au volume mammaire, d'extension diffuse de lésions de carcinome in situ associée à la forme infiltrante. Une chirurgie de reconstruction est le plus souvent possible après traitement radical et peut s'effectuer soit dans le même temps que la mastectomie, soit différée notamment quand une radiothérapie pariétale est nécessaire.

4.1.3. *Curage ganglionnaire axillaire*

Le curage ganglionnaire homolatéral est un élément essentiel du bilan d'extension, effectué dans le même temps chirurgical que le sein. L'examen anatomopathologique de tous les ganglions prélevés sera systématique.

Le curage axillaire est la principale cause de morbidité du geste chirurgical par les douleurs résiduelles, le risque de périarthrite scapulo-humérale, de lymphoedème avec les contraintes que ce risque impose.

L'étude du ganglion sentinelle a pour but de prélever les premiers relais ganglionnaires afin d'épargner un curage extensif et de limiter les effets secondaires en cas d'absence d'envahissement des premiers ganglions. La technique la plus fiable comporte une injection la veille de l'intervention d'un traceur radioactif à proximité de la tumeur, puis le jour de l'intervention d'un colorant vital et seul le(s) ganglions colorés et/ou radioactifs sont prélevés et examinés. En cas d'atteinte histologique le curage ganglionnaire sera complété de façon à préciser l'importance de celle-ci.

4.2. Radiothérapie loco-régionale

La radiothérapie mammaire est systématique après une chirurgie conservatrice. Elle associe une radiothérapie externe de l'ensemble du sein, et un surdosage au lit tumoral. La

radiothérapie pariétale est possible après traitement radical en cas d'atteinte cutanée, inflammatoire ou de composante multifocale. La radiothérapie externe entraîne essentiellement un érythème cutané, parfois accompagné en fin de radiothérapie de desquamation. Une pigmentation plus prononcée peut persister.

La radiothérapie des aires ganglionnaires est justifiée en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire. Elle comporte une irradiation du creux sus-claviculaire et éventuellement une irradiation de la chaîne mammaire interne.

4.3. Traitement adjuvant systémique

Le traitement adjuvant systémique vise à détruire des micro-métastases qui ne sont pas décelées par le bilan d'extension mais dont la probabilité peut être définie en fonction des caractéristiques de la tumeur. Pour que le risque de dissémination sous forme de micro-métastases soit faible ($\leq 1\%$) et ne justifie pas la proposition d'un traitement adjuvant, il faut que toutes les caractéristiques suivantes soient observées : tumeur infra centimétrique, sans envahissement ganglionnaire, tumeur de grade 1, récepteur hormonaux présents, chez une patiente âgée de plus de 35 ans. Dans tous les autres cas un traitement adjuvant est proposé et l'efficacité par éradication précoce des micro-métastases en terme de réduction des rechutes et de la mortalité par cancer du sein est établie. Ces traitements adjuvants incluent trois types de molécules qui seront proposées en fonction des caractéristiques tumorales.

4.3.1. Traitements adjuvants antihormonaux.

Un traitement anti-hormonal n'est pas indiqué en l'absence d'expression des récepteurs hormonaux par la tumeur primitive. Les options possibles incluent :

- Suppression de la fonction ovarienne chez une femme non ménopausée. Elle peut être chirurgicale par ovariectomie, par radiothérapie au niveau ovarien ou médicale par administration sous cutanée d'agonistes de la LH-RH. Les effets secondaires sont ceux d'une ménopause (bouffées de chaleur, réduction des sécrétions génitales source de dyspareunie, baisse de la libido et à long terme une ostéoporose). L'association au tamoxifène, qui bloque la transmission des signaux de croissance tumorale transmis par les oestrogènes est logique.
- Antioestrogènes : tamoxifène. Il agit par liaison compétitive aux récepteurs oestrogéniques au niveau des cellules mammaires, tout en possédant des effets oestrogéniques sur d'autres tissus (os, endomètre...). Les effets indésirables sont dominés par une majoration des bouffées de chaleur, une prise de poids, des leucorrhées, des accidents thromboemboliques et une augmentation du risque de cancer de l'endomètre.
- Inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole, letrozole, exemestane. Ils inhibent la conversion des stéroïdes surrénaliens en oestrogènes dans les tissus périphériques. Ils n'ont pas d'effet sur la production d'oestrogènes par les ovaires et leur administration est donc réservée à la femme ménopausée.

4.3.2. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est administrée sous forme d'association de médicaments cytotoxiques combinant de manière concomitante ou séquentielle le cyclophosphamide, une

anthracycline et parfois un taxane. Le nombre de cycles varie entre 6 et 8 sur une durée de 4 et 6 mois. Les effets secondaires sont fréquents et traités dans le chapitre chimiothérapie, nous rappellerons les principaux ici :

- Toxicité veineuse justifiant la mise en place d'un site d'accès veineux central.
- Toxicité hématologique (leucopénie et neutropénie) avec un risque d'infection.
- Toxicité cutanée, muqueuse et sur les phanères (alopécie, quasiment constante qui peut parfois être évité par la réfrigération du cuir chevelu).
- Nausées et vomissements dont la prévention est assurée par l'emploi de sétrons et de corticoïdes.
- Ménopause induite dépendant de l'âge au moment du traitement.
- Neurotoxicité pour les taxanes.
- Syndrome d'hyperperméabilité capillaire pour le docetaxel
- Risque de toxicité allergique anaphylactoïde pour les taxanes
- Les anthracyclines ont une cardiotoxicité dépendant de la dose cumulative.
- Risque de leucémie secondaire dépendant notamment des doses utilisées.

4.3.3. Trastuzumab adjuvant

Il s'agit d'un anticorps humanisé reconnaissant un récepteur de la famille des récepteurs HER2 exprimé par environ 20% des cancers du sein. Dans les formes l'exprimant, cet anticorps est proposé en administration intraveineuse pendant 1 an après la fin de la chimiothérapie adjuvante. La toxicité est essentiellement le risque de développer une toxicité myocardique qui justifie un contrôle régulier de la fonction cardiaque par échographie ou par techniques isotopiques.

4.4. Prise en charge de formes cliniques particulières

4.4.1. Cancer du sein inflammatoire

Le diagnostic repose sur la clinique : inflammation cutanée (rougeur, chaleur), peau d'orange, augmentation du volume mammaire et parfois douleur. Au niveau histologique, une lymphangite diffuse est observée. Dans ce cas la chirurgie première n'est pas indiquée, une chimiothérapie première est administrée, suivie d'une chirurgie radicale avec curage axillaire et radiothérapie de la paroi et en général susclaviculaire. Une hormonothérapie et le trastuzumab adjuvant sont préconisés en cas d'expression tumorale de leurs cibles respectives.

4.4.2. Cancer du sein volumineux

Quand le rapport taille tumorale et taille du sein n'autorise pas d'envisager une conservation mammaire, la réalisation de la chimiothérapie adjuvante peut être indiquée en induction avant le traitement local et il faut parler alors de chimiothérapie néo-adjuvante. Cette chimiothérapie conserve le même objectif d'éradication des micro-métastases mais avec un objectif secondaire de réduction du volume tumorale de manière à permettre une conservation mammaire.

5. Traitement des formes métastatiques

Malgré un traitement mené selon les recommandations précédentes, 20-40% des cancers du sein vont avoir une évolution métastatique, posant des problèmes diagnostiques et thérapeutiques tout à fait spécifiques. Dans 4% des cas le diagnostic de maladie métastatique est synchrone du diagnostic de tumeur mammaire primitive.

Le délai entre le diagnostic initial et l'apparition des métastases est variable mais le risque est plus important lors des 5 premières années. Les suspicions de métastase peuvent parfois justifier une confirmation histologique. Les sites métastatiques par ordre de fréquence sont : os, peau/ganglions, hépatique, pleuro/pulmonaire. La réalisation d'un bilan d'extension complet (comme il est décrit au paragraphe 3.3) en cas de détection d'une lésion métastatique s'impose de même que la recherche d'un deuxième cancer du sein primitif ou d'une récurrence locale (examen clinique, mammographie, échographie mammaire).

5.1. Traitement des cancers du sein métastatique

Il utilise les mêmes armes thérapeutiques systémiques que celles décrites dans la stratégie adjuvante. Le traitement locorégional est en général inutile car le pronostic repose sur le contrôle de l'évolutivité des lésions métastatiques. Dans cette situation la stratégie thérapeutique n'a qu'un objectif palliatif mais des patientes peuvent obtenir de très longues survies (≥ 10 ans) justifiant des propositions thérapeutiques qui seront itératives en fonction de l'évolutivité tumorale. Leurs prises en charge doivent faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire prenant en compte l'ensemble des possibilités et les séquences optimales d'utilisation.

5.2. Traitement antihormonal systémique

Il n'est indiqué qu'en cas d'expression importante des récepteurs hormonaux par la tumeur primitive ou de manière plus prédictive par un site métastatique. Les possibilités reposent sur la suppression de l'activité ovarienne, les anti-œstrogènes, les anti-aromatases. Mais également les progestatifs qui ne sont pas proposés en adjuvant du fait de leurs effets secondaires.

5.3. Traitement par chimiothérapie

Il utilise une polychimiothérapie avec en général les molécules suivantes : anthracyclines, taxanes, capecitabine (prodrogue orale du fluorouracile), vinorelbine ...

5.4. Trastuzumab

Dans les formes tumorales qui expriment HER2 cet anticorps associé à la chimiothérapie (en général des taxanes) est proposé.

5.5. Modificateurs des relations hôte-tumeur

Les plus importants, quand il existe des métastases osseuses sont les biphosphonates : clodronate, pamidronate, zoledronate. Ces agents inhibent l'activation des ostéoclastes, cellules qui participent physiologiquement à la résorption osseuse et dans des conditions métastatiques, à l'ostéolyse métastatique.

6. Suivi des patients présentant un cancer du sein

6.1. Cancer du sein localisé traité

La surveillance a deux objectifs : détecter une récurrence locale ou à distance, un deuxième cancer du sein et de prendre en charge les effets secondaires des traitements. Ses modalités et ses bénéfices doivent être expliqués à la patiente.

Le rythme recommandé est en général une consultation tous les 6 mois pendant 5 ans pour un examen clinique complet (incluant examen mammaire et des aires ganglionnaire).

Une évaluation de la tolérance des traitements doit être réalisée à chaque consultation (post chirurgie : abduction de l'épaule, lymphoedème ; post radiothérapie : troubles trophiques cutanés ; post chimiothérapie : correction de l' alopecie, signes d'insuffisance cardiaque ; hormonothérapie : bouffée de chaleur, libido, dyspareunie, sécheresse vaginale...).

Un dosage du marqueur CA 15-3 est en général effectué même si son bénéfice est discuté.

Une mammographie annuelle à vie est souhaitable.

6.2. Cancer du sein métastatique

La surveillance est variable et elle est adaptée aux traitements proposés, à l'évolutivité tumorale, aux sites métastatiques.