

Tumeurs du sein

D^r Charles Coutant¹, D^r Nathalie Bremaud², P^r Emmanuel Barranger³

1. Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Tenon, 75020 Paris, CancerEst, université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI

2. Service d'oncologie médicale, centre hospitalier de Marne-la-Vallée, 77400 Lagny-sur-Marne

3. Service de gynécologie obstétrique, hôpital Lariboisière, 75010 Paris, université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI
emmanuel.barranger@lrb.aphp.fr

Objectifs

- Diagnostiquer une tumeur du sein.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

CANCER DU SEIN

Épidémiologie

Avec 42 000 nouveaux cas par an en France, le cancer du sein représente un peu plus d'un tiers des cancers de la femme. On estime qu'une femme a 10 % de probabilité d'être atteinte d'un cancer du sein jusqu'à l'âge de 75 ans.

L'âge médian au diagnostic est de 61 ans, 75 % des cancers du sein sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans et 10 % surviennent chez les femmes de moins de 40 ans.

En termes de mortalité, le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme, avec 10 000 à 11 000 décès par an. Tous stades confondus au moment du diagnostic, le taux de survie des cancers du sein est de 73 % à 5 ans et de 59 % à 10 ans.

Cancérogenèse et facteurs de risques

1. Cancérogenèse

Dans 90 % des cas, il s'agit de cancers sporadiques, et dans 10 % le cancer est lié à la présence de gènes de susceptibilité au processus néoplasique. Les deux gènes connus les plus incriminés sont *BRCA 1* (35 % des cas) et *BRCA 2* (25 % des cas). En cas de mutation délétère de *BRCA 1*, les risques pour une femme de développer un cancer du sein et de l'ovaire sont respectivement de 50 à 80 % et de 30 à 40 %. En cas de mutation délétère de *BRCA 2*, ces risques sont de 40 à 80 % pour le cancer du sein et de 15 à 25 % pour le cancer de l'ovaire.

2. Situations devant conduire à une enquête génétique

- Une enquête génétique doit être réalisée devant :
- 3 cancers mammaires chez des sujets apparentés ;
 - 2 cancers mammaires chez des sujets unis par un lien de premier degré et dont l'âge au moment du diagnostic, pour l'un des deux, est inférieur à 40 ans ou dont l'un des deux est bilatéral ;

- un âge au moment du diagnostic inférieur ou égal à 35 ans ;
- l'existence, parmi les cas familiaux, de cancers bilatéraux ou multifocaux, d'autant plus qu'ils sont de survenue précoce,
- l'existence de cancer du sein chez l'homme,
- l'existence de cas familiaux de cancers liés au cancer du sein dans le cadre de syndromes identifiés, en particulier le cancer ovarien.

3. Facteurs de risque de cancer du sein

- Ce sont :
- l'existence d'une mutation délétère identifiée de *BRCA 1* ou de *BRCA 2* ;
 - les antécédents personnels et/ou familiaux de cancer du sein, même en l'absence de mutation identifiée ;
 - l'existence de lésions histologiques à risque de cancer du sein dont les plus à risque sont les hyperplasies canalaire ou lobulaires atypiques, les néoplasies lobulaires in situ, les hyperplasies atypiques épithéliales planes avec un risque relatif (RR) supérieur à 4. Les autres lésions histologiques préexistantes pouvant constituer un risque de cancer du sein sont les cicatrices radiaires, l'adénose sclérosante, les papillomes, les tumeurs phyllodes et les hyperplasies florides (risque relatif compris entre 1,5 et 3) ;
 - toutes les situations d'hyperestrogénie, qu'elles soient relatives ou absolues : une puberté précoce, une ménopause tardive, la nulliparité ou la primiparité (une seule grossesse), une première grossesse tardive, l'absence d'allaitement, un traitement hormonal substitutif de la ménopause prolongé (supérieur à 10 ans), une obésité par le biais d'une aromatisation des androgènes en estrogènes dans les adipocytes, un niveau socio-économique élevé.

Dépistage organisé

Compte tenu de sa fréquence, le cancer du sein est un problème majeur de santé publique. Du fait d'une politique de dépistage de plus en plus performante, une grande partie des cancers du sein diagnostiqués sont de petite taille et, dans ce cas, les ganglions axillaires sont le plus souvent indemnes d'envahissement métastatique.

On distingue le dépistage de masse et le dépistage individuel, réservé aux femmes ayant des facteurs de risque de cancer du sein.

Le dépistage de masse fait partie d'un programme national de dépistage et consiste en une mammographie avec deux incidences : face et oblique externe (pour visualiser le prolongement axillaire de la glande mammaire), tous les 2 ans, pour toutes les femmes à partir de 50 ans et jusqu'à 75 ans. Une double lecture des mammographies est réalisée.

Formes histologiques (tableau 1)

Stratégie diagnostique

1. Circonstance de découverte

- ✓ **Découverte d'une lésion infraclinique** : elle repose sur le dépistage organisé (dépistage de masse ou individuel) et permet de diagnostiquer des lésions infracliniques, de petite taille, et donc le plus souvent de meilleur pronostic.
- ✓ **Découverte d'une lésion clinique** : c'est l'autopalpation par la patiente ou l'examen clinique avec palpation d'un nodule, présence de signe inflammatoire, d'un écoulement suspect, d'une adénopathie ou de métastases prévalentes, faisant rechercher le primitif.

Tableau 1 Formes anatomopathologiques des cancers du sein

Lésions non infiltrantes
■ carcinome canalaire in situ = intracanaire (CIC)
■ carcinome lobulaire in situ
Lésions infiltrantes
■ carcinome canalaire infiltrant (80 %)
■ carcinome lobulaire infiltrant (15 %)
■ carcinomes mucineux (= colloïdes), médullaires, papillaires, tubuleux
À part
■ maladie de Paget du mamelon
± associée à une lésion intracanaire ou invasive
Autres
■ sarcome, lymphome, métastases

2. Examen clinique (tableau 2)

- ✓ **Interrogatoire** : il recherche les circonstances de découverte, les antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, de l'ovaire, de l'endomètre ainsi que les facteurs de risque de cancer du sein. On note les signes fonctionnels associés : douleurs mammaires, osseuses ou écoulement mamelonnaire sanglant.
- ✓ **Examen physique** : la classification TNM de la tumeur est clinique (tableau 3). L'examen est bilatéral et comparatif des seins : patiente assise, bras le long du corps, puis bras levés (examen dynamique), puis couchée, un schéma daté et signé est réalisé.

QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Voici une série de questions qui, à partir d'un exemple de cas clinique, pourrait concerner l'item « Tumeurs du sein ».

Par sa fréquence et ses enjeux de santé publique, le cancer du sein est une question fondamentale du programme. Un dossier complet peut lui être consacré.

Cas clinique

Une femme de 60 ans vous apporte le résultat de sa dernière mammographie et échographie mammaire réalisée 15 jours auparavant, dont voici le compte rendu : « mammographie : présence d'un foyer de microcalcifications estimé à 15 × 12 mm du quadrant supéro-externe du sein droit classé ACR 4 (*American College of Radiology*). Sein gauche sans anomalie décelée. Échographie mammaire normale ».

Patient primigeste, primipare, elle a eu sa fille à l'âge de 25 ans. Elle a eu ses premières règles à 16 ans et est ménopausée depuis 5 ans.

- 1 Quel est le diagnostic à évoquer ?
Votre examen clinique ne retrouve aucune anomalie particulière.
- 2 Quelle va être votre stratégie diagnostique ?
Vos investigations diagnostiques mettent en évidence un carcinome lobulaire invasif au niveau du quadrant supéro-externe du sein droit.
- 3 Quel examen complémentaire diagnostique peut-on réaliser dans ce contexte ?

4 Dans le cadre du bilan d'extension, quel(s) examen(s) complémentaire(s) réalisez-vous ?

5 Quelle stratégie thérapeutique proposez-vous ?

Les résultats histologiques définitifs confirment la présence d'un carcinome lobulaire invasif de 18 × 15 mm du quadrant supéro-externe du sein droit. Absence d'expression des récepteurs hormonaux (estrogène, progestérone). Le bilan d'extension est négatif.

6 Quelles sont les autres informations du compte rendu histologique qui manquent dans cette observation ?

7 Discutez les différents traitements adjuvants possibles chez cette patiente.

Éléments de réponse dans un prochain numéro

Inspection : signes d'atteinte cutanée (méplat, rétraction du mamelon, signe de la peau d'orange, placard érythémateux).

Palpation du ou des nodules : localisation par quadrant ou rétroaréolaire (la localisation la plus fréquente est le quadrant supéro-externe), taille, caractéristique dure, indolore, irrégulière, adhérence cutanée ou profonde au muscle grand pectoral (manœuvre d'abduction contrariée de Tillaux (la tumeur est fixée au muscle grand pectoral lorsque l'examineur s'oppose au mouvement d'adduction du bras de la patiente), atteinte du mamelon ou de l'aréole (écoulement uni- ou bilatéral, uni ou multipore, spontané ou provoqué, aspect séreux, sanglant, séro-sanglant ou lactescent).

Examen bilatéral et comparatif des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires : adénopathies homo- ou controlatérales dont on précise le nombre et les caractéristiques (mobiles ou fixées, dures, douloureuses).

Examen gynécologique complet et général : réalisation d'un frottis cervical si nécessaire, recherche de signes d'appel de métastases, évaluation du terrain.

3. Examens complémentaires

✓ **La mammographie** (tableau 2) est l'examen de référence pour rechercher une lésion du sein, en particulier pour découvrir des lésions infracliniques, réalisée selon 3 incidences (face en position crânio-caudale, profil et oblique externe afin de dégager le prolongement axillaire du sein) [fig. 1]. En cas d'anomalie, des clichés agrandis, orthogonaux parfois après compression, pourront être réalisés. L'image radiologique doit être classée selon la classification de l'*American College of Radiology* (ACR) qui comprend 5 niveaux (tableau 4).

POINTS FORTS

à retenir

- Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent.
- Le diagnostic de tumeur du sein repose sur le trépied : clinique, imagerie (mammographie et/ou échographie) et histologie.
- Un prélèvement histologique doit être réalisé systématiquement sur toutes les lésions suspectes.
- La prise en charge thérapeutique associe des traitements locorégionaux (chirurgie, radiothérapie) et généraux (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapeutique ciblée) choisis en fonction de facteurs pronostiques et prédictifs.
- Le dépistage mammographique est recommandé chez les femmes de 50 à 74 ans tous les 2 ans, en effectuant deux clichés (face et oblique externe).

Sa sensibilité est de 90 %, et elle est supérieure à 95 % lorsqu'elle est combinée à l'échographie, surtout en cas de seins denses chez la femme jeune.

Actuellement, la mammographie numérisée permet d'obtenir des clichés de meilleure qualité avec des agrandissements aisés de l'image utile, en particulier en cas de microcalcifications ou de seins denses.

On peut distinguer 3 grandes entités radiologiques :

– opacités : les critères de malignité à la mammographie sont résumés dans le tableau 2 ;

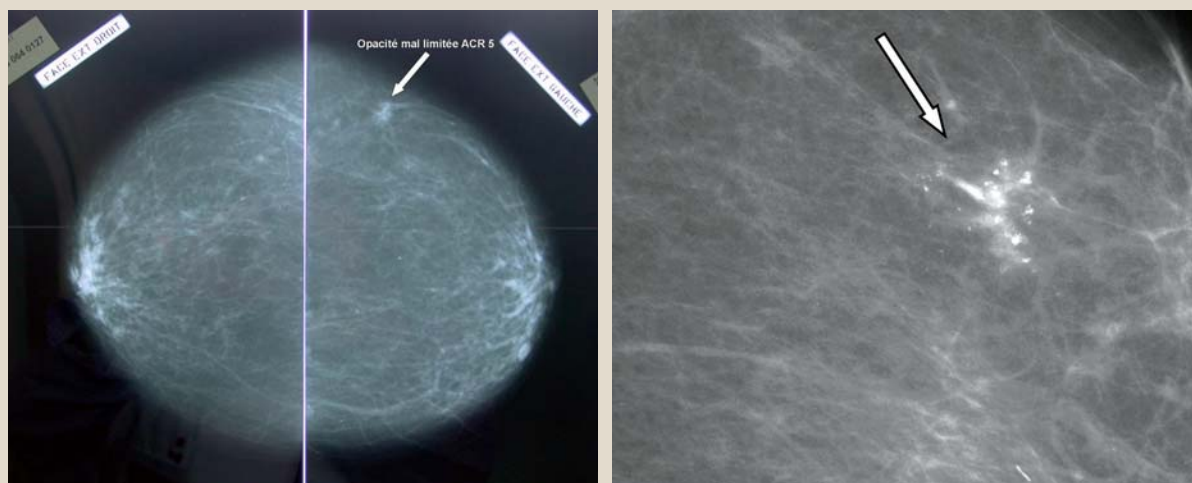


Figure 1 Mammographie : opacité mal limitée du sein gauche ACR 5. À droite : cliché d'agrandissement. Opacité stellaire, mal limitée associée à des microcalcifications ACR 5.

– microcalcifications (tableau 5) : elles sont analysées selon leur aspect (classification de Le Gal) et leur répartition ;
 – désorganisation architecturale : son diagnostic peut être très difficile. Il s'agit d'images discrètes, de convergence fibreuse à l'origine d'une désorganisation de l'architecture.

✓ **L'échographie mammaire** (tableau 2) est un examen indispensable dans la prise en charge des cancers du sein, et qui augmente la sensibilité de la mammographie (supérieure à 95 %), et ce d'autant que les seins sont denses (femmes jeunes). Elle permet de diagnostiquer des lésions invisibles en mammographie (diagnostic de lésion multifocale ou multicentrique) et d'évaluer la taille tumorale. En outre, elle permet de guider de nombreux gestes cytologiques ou histologiques et d'évaluer la réponse tumorale en cas de chimiothérapie néoadjuvante.

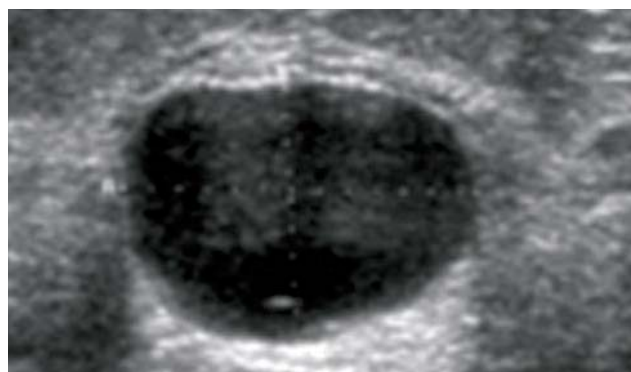


Figure 2 Échographie mammaire : adénofibrome.
Renforcement postérieur des échos et grand axe horizontal.

Tableau 2 Caractéristiques cliniques, mammographiques et échographiques d'une tumeur maligne et bénigne du sein

	TUMEUR BÉNIGNE	TUMEUR MALIGNE
CLINIQUE		
■ contour ■ consistance ■ mobilité ■ atteinte cutanée ■ atteinte du plan profond ■ signes inflammatoires ■ adénopathies axillaires ■ écoulement ■ anomalie du mamelon	■ mal limité, irrégulier ■ dure ■ peu mobile, voire fixée ■ rétraction cutanée, voussure, méplat, signe de la peau d'orange ■ fixation au plan profond ■ présence : placard érythémateux ■ présence : homo- ou controlatérale, mobiles ou fixées ■ multipore, spontané, sanglant ■ rétraction, lésion pseudo-eczématiforme de Paget	■ bien limité ■ élastique ■ mobile ■ aucune ■ aucune ■ aucune ■ aucune ■ aucun ou non suspect ■ aucune
MAMMOGRAPHIE	ACR 4 ou 5	ACR ≤ 3
Opacité : ■ contour ■ densité ■ taille ■ Signe d'adhérences Calcifications	■ mal limité, irrégulier, spiculé ■ dense, hétérogène ■ opacité plus petite que la masse palpable (œdème péritumoral) ■ rétraction cutanée en regard ■ suspectes (types 3 à 5) : ■ vermiculaires ou punctiformes, irrégulières, groupées en foyer ■ présence	■ régulier ■ homogène ■ identique à la clinique ■ aucun ■ non suspectes ■ annulaires à centre clair, cupuliformes, punctiformes régulières ■ absence
Désorganisation architecturale		
ÉCHOGRAPHIE		
■ contour ■ contenu ■ atténuation ou renforcement ■ grand axe/plan cutané	■ irrégulier ■ échogène, hétérogène ■ cône d'ombre d'atténuation ■ vertical	■ régulier ■ hypoéchogène, homogène ■ pas de cône d'ombre ± renforcement ■ horizontal

En revanche, sa sensibilité est mauvaise pour les carcinomes in situ, les tumeurs de petite taille, en cas de sein volumineux ou lipomateux.

On peut individualiser 3 grands syndromes échographiques : liquidien, tissulaire bénin et tissulaire malin (fig. 2).

✓ **L'IRM mammaire** est la technique la plus sensible pour la détection d'un cancer du sein et ce quelle que soit la densité mammaire de la patiente. Si l'on ne considère que les cancers infiltrants, la sensibilité de l'IRM est de 91 % et la valeur prédictive négative de 94 % (fig. 3).

Comme pour la mammographie et l'échographie, l'*American College of Radiology* (ACR) a bien détaillé le vocabulaire descriptif concernant les caractéristiques morphologiques et cinétiques des lésions : classification BI-RADS MRI.

L'examen est dynamique, avec une étude de la cinétique de rehaussement dont l'aspect *wash-out* est fortement évocateur d'un processus néoplasique.

Sa sensibilité est en revanche mauvaise pour la détection des lésions intracanalaires ou fibreuses, et sa spécificité est médiocre (40 à 80 %), avec de nombreux faux positifs essentiellement représentés par le tissu normal, les fibroadénomes et les cicatrices radiaires.

Les indications actuellement reconnues sont :

- détection d'une multifocalité ou d'une atteinte contralatérale en cas de lésion bifocale ou suspecte de multifocalité avec les autres explorations ;
- patientes jeunes (< 35 ans) ;
- cancer lobulaire invasif ;
- exploration des cicatrices après radiothérapie et/ou chirurgie pour cancer du sein ;
- recherche de complications après implantation de prothèse mammaire ;
- surveillance des patientes traitées par chimiothérapie première ;
- recherche d'un « primitif » mammaire devant une adénopathie axillaire maligne.

4. Accès au diagnostic histologique

Une réflexion multidisciplinaire (radiologue, oncologue, chirurgien) est indispensable avant et après la réalisation des techniques d'accès au diagnostic. Avant, car il faut déterminer une probabilité de malignité, un « objectif » à atteindre et choisir ainsi la bonne technique en évaluant avec le radiologue sa faisabilité (taille du sein, position de la lésion...). Après, car il faut vérifier que le résultat est réellement significatif, concordant avec l'imagerie et répondant à la question posée.

Ces techniques ne sont donc qu'une étape dans la réflexion diagnostique et stratégique face à une lésion, en particulier infraclinique, du sein.

✓ **L'imagerie interventionnelle** avec microbiopsies ou macrobiopsies tient une place de plus en plus importante, car elle permet de sélectionner les patientes qui doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale de leur lésion et celles qui peuvent faire l'objet d'une surveillance rapprochée. L'enjeu est de diminuer le nombre d'interventions chirurgicales pour des lésions bénignes.

Tableau 3 Classification clinique TNM

T	TUMEUR PRIMITIVE
Tx	Indéterminé
T0	Non palpable
T1	Tumeur ≤ 20 mm • T1a : ≤ 5 mm • T1b : entre 5 et 10 mm • T1c : entre 10 et 20 mm
T2	Tumeur entre 20 et 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Tumeur avec extension à la paroi ou à la peau • T4a : atteinte de la paroi thoracique • T4b : atteinte cutanée • T4c : T4a + T4b • T4d : cancer inflammatoire
N	ADÉNOPATHIES AXILLAIRES
Nx	Indéterminé
N0	Pas d'envahissement axillaire clinique
N1	Adénopathies axillaires homolatérales mobiles • N1a : non suspectes cliniquement • N1b : suspectes cliniquement
N2	Adénopathies axillaires homolatérales fixées
N3	Adénopathies mammaires internes homolatérales
M	MÉTASTASES À DISTANCE
Mx	Indéterminé
M0	Pas de métastase retrouvée
M1	Métastases à distance comprenant les adénopathies sus-claviculaires

L'autre avantage de ces techniques est qu'elles permettent un diagnostic histologique avant toute intervention chirurgicale, autorisant ainsi le chirurgien à programmer d'emblée les modalités thérapeutiques (procédure du ganglion sentinelle, mastectomie d'emblée en cas de multifocalité ou de lésion étendue ou encore curage axillaire d'emblée sans examen extemporané). En outre, ces techniques sont indispensables lorsque l'on envisage une chimiothérapie néoadjuvante.

Les microbiopsies au pistolet automatiques sont réalisées en ambulatoire sous anesthésie locale ; c'est un examen simple, rapide et comportant peu de complications. Essentiellement indiqué dans l'exploration des nodules, soit directement sur une tumeur palpable, soit sous contrôle échographique ou stéréotaxique en cas de lésion infraclinique, sa valeur prédictive négative est supérieure à 95 %. Cependant, il s'agit d'un examen microhistologique, et ses principales limites sont l'exploration des foyers de microcalcifications et de certaines anomalies architecturales.

Les macrobiopsies au mammothome sont également réalisées en ambulatoire sous anesthésie locale ; l'examen est un peu plus long. Encore appelé *Minimal Invasive Breast Biopsy* (MIBB), il permet, par la réalisation de prélèvements multiples en barillets, l'exérèse d'une zone d'environ 10 mm de diamètre et 15 à 20 mm de long. Son indication essentielle est l'exploration des foyers de microcalcifications dont il permet une véritable exérèse. En revanche, compte tenu du caractère multifragmentaire de cette exérèse, il est impossible d'en affirmer le caractère complet « en berges saines » et d'évaluer la taille réelle de la lésion.

✓ **L'exérèse chirurgicale diagnostique** sous anesthésie générale (le plus souvent) a de moins en moins d'indications depuis l'avènement des techniques d'imagerie interventionnelle. De plus, un examen extemporané n'est pas toujours possible, avec alors un risque de réintervention, surtout en cas de foyer de microcalcifications ou de lésions de petite taille.

En cas de lésions infracliniques, elle est réalisée après un repérage préopératoire, généralement stéréotaxique avec la mise en place d'un harpon.

✓ **La cytoponction**, contrairement aux techniques précédentes, ne permet qu'un diagnostic cytologique et n'a de valeur que positive, car sa valeur prédictive négative est insuffisante. Elle peut ne pas être significative : il ne faut jamais assimiler un résultat non significatif (absence de cellules suspectes dans un prélèvement acellulaire) à un résultat négatif. Elle comporte également un taux de faux positifs de l'ordre de 5 % et, pour la plupart des équipes, un résultat positif n'est pas suffisant pour initier une chimiothérapie néoadjuvante, par exemple. Son intérêt principal est l'exploration des kystes liquidiens dont elle permet d'en évacuer le contenu et d'une adénopathie palpable avant une procédure du ganglion sentinelle, par exemple.

5. Bilan d'extension

En première intention, il comporte une radiographie de thorax, une échographique hépatique et abdomino-pelvienne et une **scintigraphie osseuse au technétium^{99m}**.

Tableau 4 Classification ACR (*American College of Radiology*)

ACR	INTERPRÉTATION	CONDUITE À TENIR
ACR 1	■ mammographie normale	■ pas de surveillance
ACR 2	■ anomalies bénignes	■ pas de surveillance
ACR 3	■ anomalies probablement bénignes	■ surveillance à court terme conseillée (6 mois)
ACR 4	■ anomalies suspectes de malignité	■ histologie indispensable
ACR 5	■ anomalies évocatrices d'un cancer	■ histologie indispensable

Tableau 5 Classification des microcalcifications d'après le type selon Le Gal et corrélation avec la classification ACR

TYPE	ASPECT DES MICROCALCIFICATIONS	ACR
Type 1	■ annulaires à centre clair, cupuliformes, sédimentées, rhomboédriques → typiquement sédimentées → sinon	ACR 2 ACR 3
Type 2	■ punctiformes régulières → si diffuses → si groupées en amas	ACR 2 ACR 3
Type 3	■ pulvérulentes → pulvérulentes simples → si nombreuses, en amas réguliers ou étendus ou associées à une surdensité	ACR 3 ACR 4
Type 4	■ punctiformes irrégulières → selon le nombre, le groupement ou la forme	ACR 4 ou 5
Type 5	■ vermiculaires, arborescentes ou irrégulières, polymorphes, nombreuses ou groupées	ACR 5

Les autres examens d'imagerie seront demandés en fonction de points d'appels, des caractéristiques histo-pathologiques de la tumeur ainsi que de l'âge de la patiente. On peut donc y associer un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

L'utilisation des marqueurs tumoraux (CA 15.3 essentiellement et ACE) a fait l'objet d'une revue de la littérature publiée dans les *Standards options recommandations* (SOR) en 2001 sous l'égide de la Ligue contre le cancer : aucun dosage à visée diagnostique n'est recommandé, sauf dans le cadre de la surveillance d'un traitement avec un taux de marqueurs initialement élevé.

Facteurs pronostiques

Leur identification est capitale, car elle permet de définir des catégories à risque métastatique plus ou moins important et de décider des traitements adjuvants.

1. Facteurs cliniques

- la taille de la tumeur (T) ;
- l'envahissement ganglionnaire axillaire (N) ;
- l'atteinte cutanée (forme inflammatoire) ou pariétale ;
- l'âge jeune ;
- la forme métastatique (M).

2. Facteurs histologiques

Ce sont :

- la taille histologique de la tumeur (pT) [fraction invasive et in situ] ;
- la forme histologique ;
- l'envahissement ganglionnaire axillaire (pN) : la présence de plus de 3 adénopathies métastatiques et/ou d'une rupture capsulaire sont des facteurs supplémentaires de mauvais pronostic.

La présence de cellules isolées n'est pas considérée actuellement comme une métastase ganglionnaire ;

- le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), ou Elston et Ellis, basé sur l'analyse de 3 caractères histologiques : degrés de différenciation, activité mitotique et pléomorphisme des noyaux. Chacun de ces caractères est coté de 1 à 3. L'addition de ces 3 chiffres permet de définir un grade histologique de pronostic défavorable croissant : grade I (bon pronostic), grade II (pronostic intermédiaire) et grade III (pronostic péjoratif) ;
- la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ;
- les limites chirurgicales non saines et marges d'exérèse in sano insuffisantes (inférieures à 3 mm) qui constituent les facteurs de risques majeurs de récidives locales.

3. Facteurs biologiques (biologie moléculaire)

Ce sont :

- l'absence de récepteurs hormonaux aux estrogènes et/ou à la progestérone ;
- les marqueurs de la prolifération tumorale : pourcentage de cellules en phase S (cytométrie de flux), Ki 67 élevé, étude de la ploïdie ;
- la surexpression de l'oncogène HER-2/neu (ou CerbB2) : il s'agit d'un oncogène codant un récepteur membranaire de type tyrosine-kinase faisant partie de la famille des gènes *ErbB*. Ces oncogènes deviennent transformants par amplification, ou sur-expression de l'ARN et de la protéine du gène, et augmentent alors les propriétés d'invasion et de potentiel métastatique, constituant donc un facteur de mauvais pronostic. La recherche de sa surexpression est actuellement capitale tant sur le plan pronostique que thérapeutique depuis la découverte d'une thérapie ciblée qui bloque spécifiquement les récepteurs HER2/neu. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-HER2/neu humanisé : le trastuzumab (Herceptin).

Classification moléculaire des cancers du sein

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène, rendant compte d'un grand nombre d'entités biologiques associées à des caractéristiques cliniques, pathologiques et pronostiques très différentes. La prise en charge actuelle des cancers du sein, fondée sur une classification histologique et sur des paramètres pronostiques et prédictifs établis que nous venons de détailler, est actuellement remise en question. Dans un futur très proche, on pourrait supposer que les décisions thérapeutiques seront prises en fonction des profils moléculaires tumoraux, permettant de prendre en compte les caractéristiques tumorales mais aussi génétiques des individus, et ainsi de dispenser des traitements a priori plus efficaces et moins toxiques.

On définit actuellement 3 profils :

- profil luminal : concerne les patientes dont la tumeur présente une réceptivité hormonale importante. Cependant, au moins 2 sous-groupes peuvent être distingués : luminal A et luminal B, présentant des variations importantes en expression génique et pronostique. Le sous-groupe A est le plus hormonosensible et de meilleur pronostic ;

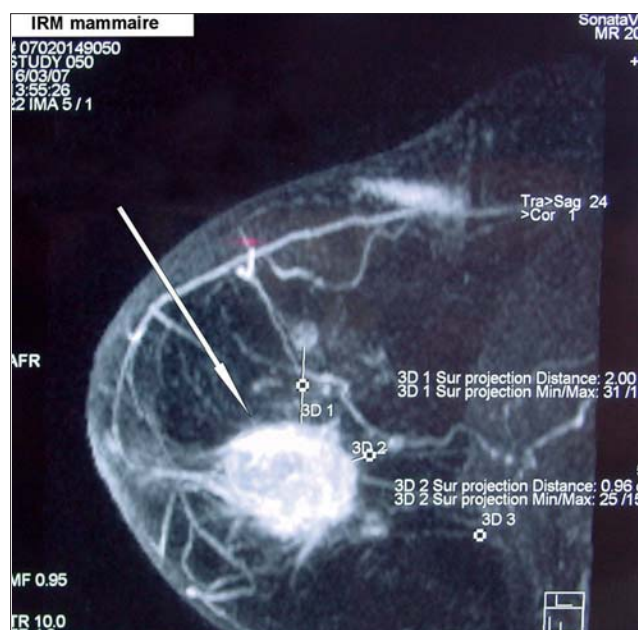


Figure 3 IRM mammaire. Lésion hyperintense fortement évocatrice d'un processus infiltrant.

- profil HER2 : concerne les tumeurs qui surexpriment HER2/neu et sont très proliférantes ;
- profil basal : concerne les tumeurs mammaires qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux (estrogène et progestérone) ni HER2/neu. On les appelle également tumeurs « triple négatives ». Les traitements adjuvants sont donc ici limités à la chimiothérapie.

Principe et stratégie thérapeutiques

Il faut d'emblée bien distinguer le principe de traitement des cancers in situ et des cancers invasifs. Pour les cancers in situ, le risque métastatique est par définition nul et le traitement est essentiellement local.

Pour les cancers invasifs, le traitement doit répondre à un double objectif : contrôle local et régional et contrôle de la maladie générale. Si le traitement locorégional est toujours nécessaire, le traitement général est utilisé dès lors qu'existe un risque significatif de maladie résiduelle et de récurrence.

Le traitement local peut être chirurgical, radiothérapique et le plus souvent combiné.

Le traitement général peut être chimiothérapique, hormonothérapique ou encore basé sur les thérapies ciblées.

La stratégie thérapeutique doit idéalement être discutée par une équipe multidisciplinaire dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Après examen des données du dossier, les différentes alternatives du traitement local et général sont décidées et doivent faire l'objet d'un compte rendu écrit, signé et comportant l'identité des médecins ayant participé à la décision pluridisciplinaire. Elles doivent être ensuite explicitées à la patiente.

Chirurgie

Le principe du traitement chirurgical est de réaliser l'exérèse *in sano* de la tumeur avec des marges de sécurité satisfaisantes (au moins 3 mm histologiquement) et des ganglions du creux axillaire. On distingue ainsi la chirurgie du sein et l'exérèse ganglionnaire.

1. Chirurgie du sein

Le traitement peut être conservateur ou radical. Il faut répondre à un impératif carcinologique mais aussi esthétique : la chirurgie ne doit plus être maximale mais optimale. Dans les traitements conservateurs, l'oncoplastie tient une place prépondérante. Elle permet une exérèse large avec passage *in sano* et résultat esthétique satisfaisant, y compris dans les lésions étendues, en utilisant des techniques de remodelage et de symétrisation.

✓ **Le traitement conservateur** consiste en une tumorectomie. En cas de tumeur infraclinique ou de foyer de microcalcifications, un repérage radiologique préopératoire par hameçon (fig. 4) ou repère cutané est indispensable. Un examen extemporané est systématique pour connaître la nature de la lésion (surtout en l'absence de diagnostic histologique préopératoire), la taille de la tumeur, le caractère *in sano* de l'exérèse avec des berges suffisantes pouvant conduire à effectuer des recoupes, un geste d'exérèse plus large. Cependant, en cas d'exérèse de foyer de microcalcifications, l'examen extemporané est le plus souvent non réalisable du fait de l'absence de nodule identifiable.

Une reprise du foyer tumoral est indispensable en cas de tumorectomie avec passage non *in sano*, marges d'exérèse insuffisantes ou découverte sur une berge ou une recoupe d'une seconde lésion. Elle est également systématique après imagerie interventionnelle en cas de carcinome invasif ou *in situ* et indiquée par un grand nombre d'équipes en cas de lésions précancéreuses (hyperplasie canalaire atypique, par exemple).

✓ **Le traitement radical**, c'est la mastectomie. L'intervention actuellement pratiquée est la mastectomie radicale de type Patey. Schématiquement, les indications de la mastectomie sont :

- une tumeur volumineuse (éventuellement après chimiothérapie néoadjuvante) dont l'exérèse *in sano* avec des marges de sécurité suffisantes est incompatible avec un résultat esthétique convenable. La limite classique de 3 cm varie ainsi selon la taille du sein et selon le résultat esthétique prévisible ;
- un cancer intracanaire étendu à plus de 3 cm ;
- une lésion multifocale, multicentrique ;
- en cas de récurrence ;
- dans les cas où la radiothérapie est impossible, rendant le traitement conservateur insuffisant.

✓ **La reconstruction mammaire** peut être secondaire ou immédiate selon les indications et le contexte. Les indications de reconstruction **immédiate** sont limitées aux patientes pour lesquelles on ne prévoit **pas de radiothérapie pariétale complémentaire**. Les principales techniques de reconstruction du sein sont les techniques utilisant une prothèse mammaire et les **reconstructions autologues** (lambeau de grand dorsal, lambeau de grand droit de l'abdomen [TRAM pour *Transrectus abdominis musculocutaneous flap*]).

Dans un deuxième temps, une reconstruction du mamelon et de l'aréole sera réalisée, et une plastie du sein controlatérale pour obtenir une symétrisation est parfois nécessaire.

2. Chirurgie du creux axillaire

L'ablation des ganglions du creux axillaire fait partie intégrante du traitement chirurgical des cancers invasifs du sein. En effet, le statut ganglionnaire axillaire est un des facteurs pronostiques les plus importants et, de plus, il permet un contrôle local en cas de métastases ganglionnaires axillaires.

✓ **Le curage axillaire (CA)** consiste en l'ablation des ganglions du creux axillaire. Ses principales complications précoces sont dominées par le risque hémorragique et la lymphocèle, qui peut parfois nécessiter des ponctions évacuatrices itératives. À distance, sa morbidité n'est pas négligeable, avec un taux de 15 à 20 % de complications plus ou moins sévères : lymphœdème, douleurs chroniques et difficultés de mobilisation du bras.

✓ **La lymphadénectomie sélective du ganglion sentinelle (GS)** : pour les tumeurs de petite taille, les ganglions axillaires sont le plus souvent indemnes d'envahissement métastatique : 70 % des patientes ayant un cancer du sein de moins de 20 mm n'ont pas de métastase axillaire. La lymphadénectomie sélective du GS, dont la morbidité est faible, est une alternative au CA pour les tumeurs de petite taille. Le principe est d'identifier (par une technique colorimétrique [bleu vital] et/ou par une technique isotopique) puis de retirer les ganglions (entre 1 et 5 GS) du premier relais ganglionnaire et d'éviter un CA si le ou les GS sont négatifs. Le deuxième intérêt est qu'il permet une ultrastadification ganglionnaire, car l'analyse histologique du GS se fait par histologie standard (méthode exclusivement utilisée en cas de CA classique), mais aussi par la réalisation de coupes sériées et l'immunohistochimie. Cette notion d'ultrastadification est capitale, car elle permet de diagnostiquer des métastases de petite taille qui auraient pu ne pas être mises en évidence en histologie standard si un CA avait été réalisé. On définit 3 types de métastases : les macrométastases, dont la taille est supérieure ou égale à 2 mm, les micrométastases, dont la taille est comprise entre 0,2 et 2 mm et les cellules isolées dont la taille est inférieure à 0,2 mm. La présence de cellules isolées dans un ganglion n'est pas considérée comme une métastase.

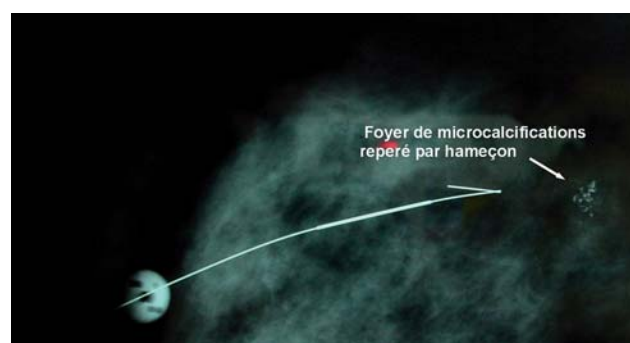


Figure 4 Foyer de microcalcifications repéré par un hameçon.

Il s'agit d'une méthode diagnostique fiable (faux négatifs < 4 %), utilisée en routine par de très nombreuses équipes sous couvert de critères stricts d'inclusion et de méthodologie : double détection, chirurgien ayant validé sa courbe d'apprentissage, tumeur unique de petite taille (20 mm pour les recommandations françaises), sans adénopathie axillaire palpée, sans antécédent de chirurgie de l'aisselle ou du sein, et en l'absence de traitement néoadjuvant. En cas d'adénopathie unique et non suspecte (N1a), une cytoponction pourra être réalisée et, si elle est négative, permettre une procédure du GS.

Chimiothérapie

Les cancers infiltrants du sein sont des tumeurs chimio-sensibles. La chimiothérapie a démontré son efficacité sur la réduction du risque de récurrence et l'augmentation de la survie pour les patientes ayant un envahissement métastatique des ganglions axillaires et pour les patientes indemnes d'envahissement axillaire mais à haut risque de récurrence.

Les objectifs de la chimiothérapie sont schématiquement de deux ordres : traiter les métastases et prévenir la survenue de métastases par l'action sur la maladie résiduelle, c'est-à-dire des cellules tumorales ayant déjà un site de greffe potentielle.

En situation néoadjuvante, la chimiothérapie permet de réduire la taille des tumeurs de grande taille (supérieure à 2,5-3 cm) et ainsi d'augmenter les possibilités d'un traitement conservateur.

1. Molécules et protocoles actuellement utilisés

Les molécules actuellement utilisées sont :

- les anthracyclines : (doxorubicine : Adriamycine, épirubicine : Farmorubicine) ;
- les alkylants, en particulier le cyclophosphamide (Endoxan),
- les taxanes : plaxitaxel (Taxol), docétaxel (Taxotere) ;
- les antimétabolites, type antipyrimidiques : 5-fluoro-uracile (5-FU) ;
- d'autres produits peuvent être administrés, tels que les agents tubulo-affins : alcaloïdes de la pervenche.

Le traitement de référence associe anthracycline et cyclophosphamide, drogues auxquelles on peut ajouter le 5-FU. Les taxanes ont actuellement leur AMM en situation adjuvante pour les patientes N+ car ils semblent capables d'améliorer la survie des ces patientes (notamment celles ayant de 1 à 3 ganglions métastatiques).

Les protocoles actuels sont constitués de 6 à 8 cures : 3 ou 4 cures associant cyclophosphamide et une anthracycline ± 5-FU, puis 3 ou 4 cures de taxane.

2. Chimiothérapie adjuvante

Les indications consensuelles de la chimiothérapie en situation adjuvante sont résumées dans le tableau 6.

Dans les cas où l'indication n'est pas consensuelle, chaque dossier est discuté au cas par cas en réunion de concertation multidisciplinaire.

3. Chimiothérapie néoadjuvante

Si son indication est systématique en cas de poussée évolutive (tumeur inflammatoire), elle n'a pas montré d'avantage décisif par

Tableau 6 Indications consensuelles de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein non métastatiques

Présence d'au moins un des critères suivants

- envahissement métastatique axillaire (pN+)
- lésions invasives supérieures à 20 mm ($\geq$ pT2)
- grade histopronostique SBR III
- âge inférieur à 35 ans
- récepteurs hormonaux négatifs

rapport à la chimiothérapie adjuvante en matière de survie dans les autres cas. Son principal intérêt est de permettre d'éviter dans certains cas un traitement radical chez des patientes présentant des lésions étendues. Elle permet dans plus de 50 % des cas d'obtenir une réduction suffisante pour un traitement conservateur qui pourra être maintenu, là aussi, dans plus de 50 % des cas à 5 ans. La réponse tumorale sera évaluée cliniquement et au mieux par l'IRM. Une tumorectomie avec CA est systématique, même en cas de disparition apparente de toute lésion. Les taux de réponse histologique complète sont de 3 % en cas d'utilisation de taxanes seules, de 4 % avec les anthracyclines seules, de 9 % avec l'association anthracycline et cyclophosphamide (AC), de 20 % avec l'association AC et taxanes, et, pour les tumeurs surexprimant HER2/neu, ce taux atteint 35 % avec l'association AC puis taxanes et trastuzumab.

Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional dont l'objectif est d'obtenir le contrôle de la zone tumorale et de réduire le risque de récurrence au niveau du sein, de la paroi lorsqu'une mastectomie a été réalisée et des aires ganglionnaires. Elle a fait la preuve de son efficacité dans la réduction du risque de récurrence locale et, plus récemment, sur la survie.

Les indications consensuelles actuelles sont résumées dans le tableau 7.

Schématiquement, en cas de traitement conservateur, une dose de 45 à 50 Gy en 5 semaines est proposée. Dans la plupart des cas, un complément d'irradiation est effectué dans la zone du lit tumoral. L'irradiation du creux axillaire après CA n'est pas recommandée, car elle augmente considérablement la morbidité du curage. Les principales complications de la radiothérapie sont locales (fibrose tissulaire) et, à plus long terme, l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Hormonothérapie

Pour les cancers du sein hormonodépendants (exprimant les récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone : RH+), l'objectif est de diminuer l'action des estrogènes et des progestatifs sur les cellules tumorales.

Chez les patientes RH+, l'hormonothérapie diminue le risque annuel de récurrence et de décès, quels que soient l'âge et le statut ganglionnaire.

Pour les femmes non ménopausées, le traitement de référence est le tamoxifène, qui fait partie de la famille des SERM (*selective estrogen receptor modulator*). Il est prescrit pour une durée de 5 ans (1 comprimé de 20 mg par jour). Il augmente par 3 ou 4 le risque d'adénocarcinome de l'endomètre, d'ostéoporose et d'accident cardiovasculaire.

Pour les femmes ménopausées, les molécules utilisées sont les inhibiteurs de l'aromatase, qui empêchent la conversion du cholestérol et des androgènes en estrogènes, également prescrits pour une durée de 5 ans (1 comprimé par jour) : anastrozole (Arimidex), létrozole (Femara), exémestane (Aromasine). Ils sont pourvoyeurs de douleurs articulaires et aggravent le risque ostéoporotique.

Thérapeutique ciblée

Chez les patientes dont la tumeur surexprime HER2/neu, l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-HER2/neu de souris humanisée, le trastuzumab (Herceptin) a d'ores et déjà fait la preuve de son efficacité. Sa principale complication est sa toxicité, en particulier cardiaque, augmentée en cas d'administration d'anthracyclines. Une surveillance cardiaque échographique et/ou isotopique régulière pendant l'administration du trastuzumab est indispensable.

Surveillance d'un cancer du sein traité

Essentielle, elle a pour objectif de rechercher une récurrence locale, un cancer du sein contralatéral et l'apparition de métastase, et de surveiller la tolérance des traitements adjuvants (tamoxifène et risque de cancer de l'endomètre, par exemple). L'examen clinique bisannuel est primordial, avec un interrogatoire précis recherchant des points d'appels et un examen physique centré sur l'examen des seins et des aires ganglionnaires. Une mammographie et une échographie mammaire doivent être réalisées systématiquement une fois par an. La surveillance des marqueurs tumoraux (CA 15.3 essentiellement) n'a d'intérêt que s'ils étaient initialement élevés. Les autres examens d'imagerie (scintigraphie osseuse, radiographie de thorax, échographie abdominale) sont demandés sur signes d'appels.

TUMEURS BÉNIGNES DU SEIN

Il existe une grande variété de tumeurs bénignes du sein. Nous nous limiterons ici aux principales que sont l'adénofibrome, la mastopathie fibrokystique, les tumeurs phyllodes, l'hamartome et les mastopathies à risque de cancer du sein.

Adénofibrome

C'est la pathologie la plus fréquente de la femme jeune (âge moyen du diagnostic : entre 20 et 30 ans).

Cliniquement, il s'agit d'une tumeur unique, le plus souvent ayant tous les critères de la bénignité (bien limitée, élastique, mobile par rapport à la peau et au reste de la glande mammaire, sans adénopathie ni signe cutané). L'échographie est l'examen de référence en raison de la densité des seins chez la femme

Tableau 7 Indications consensuelles de la radiothérapie adjuvante dans les cancers du sein non métastatiques

L'indication est discutée selon les équipes pour les tumeurs de 10 à 20 mm, SBR II, en fonction des marqueurs de la prolifération tumorale (index mitotique, pourcentage de cellules en phase S, Ki 67 élevé)

Radiothérapie du sein après traitement conservateur

→ systématique

Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie

→ tumeur classée T3

→ tumeur classée T4

→ et/ou plus de 3 ganglions axillaires métastatiques

Elle est discutée par certaines équipes en cas de tumeurs de plus de 30 mm et/ou de multifocalité et/ou lorsqu'il y a au moins un ganglion axillaire métastatique

Radiothérapie des creux sus-claviculaires et des chaînes mammaires internes

→ envahissement axillaire métastatique

jeune. Elle montre une lacune hypoéchogène régulière bien limitée, homogène, à grand axe parallèle, à la peau refoulant doucement les tissus voisins. La mammographie montre une opacité homogène à bords réguliers.

Au moindre doute, et systématiquement chez une femme de plus de 35 ans, une microbiopsie devra être réalisée. Les traitements médicaux sont inefficaces et l'abstention thérapeutique avec une surveillance médicale devra être privilégiée. Les indications opératoires sont limitées aux adénofibromes volumineux, inesthétiques ou gênant la patiente.

Mastopathie fibrokystique du sein (MFK)

Apparaissant le plus souvent vers 35-40 ans, il s'agit d'un ensemble hétérogène de lésions bénignes souvent associées en proportion variable, classiquement constitué de plusieurs éléments : des kystes, une hyperplasie épithéliale de type canalaire et une adénose. L'hyperplasie épithéliale canalaire peut être simple ou atypique, constituant alors les MFK à risque de cancer du sein. Cliniquement, elle peut être responsable de mastodynies cycliques en milieu de cycle. L'examen physique, idéalement en période post-menstruelle, retrouve un placard dense et parfois un écoulement mamelonnaire. La mammographie est d'interprétation difficile, d'où l'intérêt de clichés comparatifs, et retrouve des opacités kystiques, rondes, régulières, avec liseré de sécurité, homogènes, des placards de fibrose sous forme de larges opacités taillées à la serpe, ou encore des microcalcifications arrondies réparties en rosace de type lobulaire. L'échographie permet de visualiser les kystes.

Tumeur phyllode

Il s'agit de tumeurs mixtes fibro-épithéliales caractérisées par une prépondérance de la composante conjonctive. Rares (moins de 1 % des tumeurs du sein), elles peuvent s'observer à tous les âges. Ses caractéristiques cliniques et mammographiques sont

voisines de l'adénofibrome. L'échographie retrouve une masse ovoïde, polylobée, hypoéchogène mais avec une atténuation postérieure des échos.

L'exérèse chirurgicale est systématique en raison du risque d'évolution locale et de dégénérescence (la forme maligne est le sarcome phyllode). L'autre risque est un taux élevé de récurrences (14 %), imposant une exérèse avec des marges de sécurité larges (10 mm au minimum).

Autres tumeurs bénignes

Ce sont :

- l'hamartome ou adénofibrolipome : tumeur bénigne rare constituée de tissu mammaire normal isolé du reste de la glande réalisant un véritable « sein dans le sein » ;
- la cytotéatécrose : correspond à une nécrose du tissu adipeux mammaire, le plus souvent secondaire à une intervention chirurgicale, à une radiothérapie ou à un traumatisme.

Mastopathies à risque de cancer du sein

Elles sont définies par le risque relatif (RR) significativement élevé. Schématiquement, on distingue : faible risque ($RR < 2$), risque intermédiaire (RR compris entre 2 et 4) et haut risque ($RR > 4$).

Les mastopathies à risque les plus courantes sont les MFK avec hyperplasie épithéliale atypique ; les néoplasies lobulaires ; la cicatrice radiaire ou nodule d'Aschoff ; l'adénose sclérosante. ■

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Pour en savoir plus



► Cancer du sein

Monographie
(Rev Prat 2004;54[8]:827-74)

Mais aussi...

► Cancer du sein

Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence, 18-20 janvier 2007
Namer M, Héry M, Serin D, Spielmann M, Gligorov J
Paris : Springer, 2007:549

► Standards, Options, Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers du sein non métastatiques
Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), Jonh Libbey Eurotext, janvier 2001 (2^e éd. mise à jour)

► Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000
Trétarre B, Guizard AV, Fontaine D, les membres du Réseau français des registres de cancer, FRANCIM) et le CépiDc-Inserm BEH n° 44/2004

► Maladie du sein

Brémond A (Paris : Masson, 2004:180)

MINI TEST DE LECTURE

A / VRAI ou FAUX ?

- 1 La forme histologique la plus fréquente des cancers du sein est le carcinome canalaire infiltrant.
- 2 L'hormonothérapie de première intention chez une femme non ménopausée est un inhibiteur de l'aromatase.
- 3 Les microbiopsies sont particulièrement indiquées en cas de foyers de microcalcifications.
- 4 Une opacité classée ACR 4 (American College of Radiology) doit impérativement être biopsiée.
- 5 La lymphadénectomie sélective du ganglion sentinelle est une alternative au curage axillaire en cas de tumeur de petite taille.
- 6 Un des intérêts majeurs de la procédure du ganglion sentinelle est qu'il permet une ultrastadification histologique.

B / VRAI ou FAUX ?

- 1 L'adénofibrome est une tumeur bénigne du sein, dont l'âge moyen de survenue se situe vers 40 ans.
- 2 Un traitement progestatif permet le plus souvent de faire disparaître un adénofibrome.
- 3 L'hyperplasie canalaire atypique fait partie des mastopathies à risque de cancer du sein.
- 4 L'exérèse chirurgicale d'une tumeur phyllode doit être systématique.
- 5 La mastopathie fibrokystique des seins fait partie des mastopathies à risque de cancer du sein.
- 6 L'échographie mammaire est indispensable chez les femmes jeunes, en raison de la densité des seins à cet âge.

C / QCM

Parmi les facteurs pronostiques ci-dessous, indiquer lesquels d'entre eux sont indispensables dans le choix des indications de la chimiothérapie adjuvante.

- 1 Type histologique.
- 2 Taille de la fraction invasive de la tumeur.
- 3 Surexpression de HER2/neu.
- 4 Expression des récepteurs hormonaux à l'œstradiol et à la progestérone.
- 5 Âge de la patiente.
- 6 Envahissement ganglionnaire histologique.

Réponses : A : V, F, F, V, V, V / B : F, F, F, V, F, V / C : 2, 4, 5, 6.