

Séminaire d'Oncologie Gynécologique Libreville – 26 octobre 2012

CANCER DU SEIN

Pr Jean LEVEQUE



Service de Gynécologie - CHU Anne de Bretagne



Département d'Oncologie Chirurgicale - CRLCC Eugène Marquis



Faculté de Médecine - Université de Rennes 1



Inserm U1085 - Death Receptors and Tumor Escape

RENNES - Breizh Izel

CAS PARTICULIERS

1. Grossesse et Cancer du Sein
2. Cancer du Sein chez l'Homme
3. Aspects Génétiques

GROSSESSE ET CANCER DU SEIN

Position du problème

- **Cancer invasif :**
 - PENDANT
la grossesse
 - 1 an APRES
- **2 particularités :**
 - JEUNE AGE des patientes
 - PRODUIT DE CONCEPTION
- **Sujet actuel :** recul de âge de maternité

Epidémiologie

- **France** : 300 à 350 cas / an
- **Profil épidémiologique inchangé** :
 - âge moyen : 31 à 35 ans
 - association FORTUITE
- **Physiopathologie inquiétante** :
 - prolifération cellulaire & hypervascularisation
 - état de tolérance immunitaire
 - hyper-estrogénie

Cancer du sein : diagnostic

- **Clinique** : difficile et retardé
 - placard ambigu dans sein gravide
 - Dic “impossible” (patiente & médecin)
- **Ex. complémentaires nécessaires** :
 - mammog. : MICA²⁺
 - échog. : +++ imbibition gravidique
 - µbiopsies : + fiables que cytoponctions
 - de complication que chirurgie

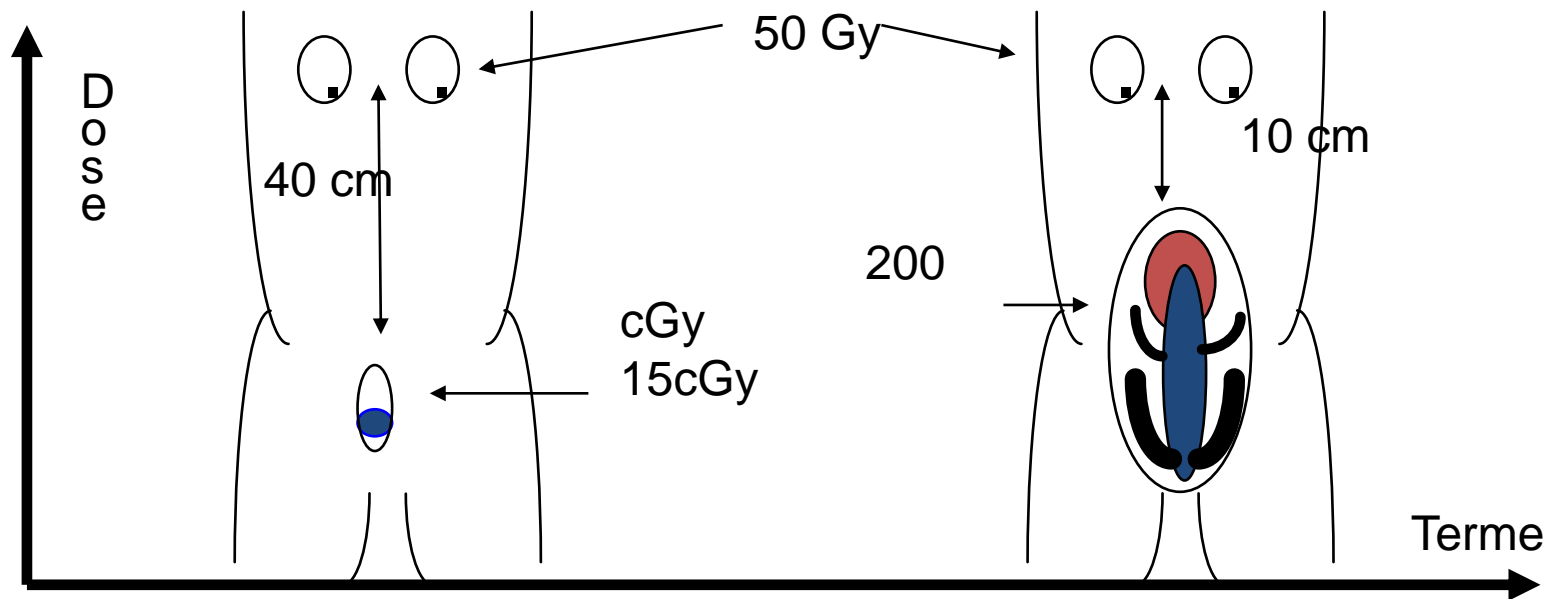
Cancer du sein : histologie

- **Celle de la femme jeune :**
 - taille importante (+++)
 - grades élevés
 - RH -
 - N ax. + (+++)
- **Extension métastatique :**
 - # 10% des cas (+++)
 - => bilan d'extension non irradiant

Cancer du sein : chirurgie

- **Précautions anesthésiques :**
 - tocolyse
 - milieu spécialisé
- **Chirurgie :**
 - Patey :
 - indications usuelles (T, siège ...)
 - contre-indications de RadioT.
 - Trt conservateurs : même efficacité

Cancer du sein : radiothérapie



Concept°-implantat° (J0 à J9):
loi du tout ou rien

Organogénèse (J10 à 41):
RCIU
Térogénèse (SNC, oeil, os)

Période foetale (>J41):
RCIU
Anlies fctionnelles
Cancers post-nataux

Chimiothérapie

- **Risques maternels** : infectieux et hémorragiques
- **Risques foetaux** :
 - Conception - implantation : loi du tout ou rien
 - Organogénèse : # 15 % de malformations (++) 5 FU, CMP)
 - 2 & 3^{èmes} T. : POSSIBLE mais risques mal évalués
(RCIU, Préma., Toxicité d'organe, stérilité, retards, Cancers)

Cancer du sein : prise en charge

- **1^{er} T. :**
 - Patey car sans toxicité foétale
 - si CT indiquée : ITG
- **2^{ème} T. :** délais Trt maxi admis :
 - de 4 semaines pour CT
 - de 8 semaines pour XRT
- **3^{ème} T. :**
 - Trt après extraction dès maturité atteinte
 - délai de 1 mois entre CT et naissance

Cancer du sein : pronostic

- **Pas de retentissement foetal du cancer**
- **Pronostic maternel :**
 - plus sombre pour les formes N+
 - pas de bénéfice à l'ITG

Maternité après cancer du sein

- **7 %** des femmes exposées
- **Pour les femmes :**
 - K sein => privation INJUSTE
 - Ce sont ELLES qui doivent décider
 - la maternité est POSITIVE
- **Médecin :** craintes physiopathologiques

Littérature : rassurante

- **Survie inchangée :**
 - globale et sans récurrence
 - selon stade, statut N, délai K / G
 - selon nombre de grossesses
 - ITG sans bénéfice (y compris si N+)
- **Pas d'impact de l'ATCD de K sur la G.**
- **Allaitement possible :** 40 %, T. non centrales

Littérature : discutable

- **Etudes rétrospectives** au mieux cas-témoins
- **Faible nombre** de patientes
- **Biais évidents** :
 - sur-représentation des bons pronostics
 - maternité choisie par les femmes

Que faire, que dire ?

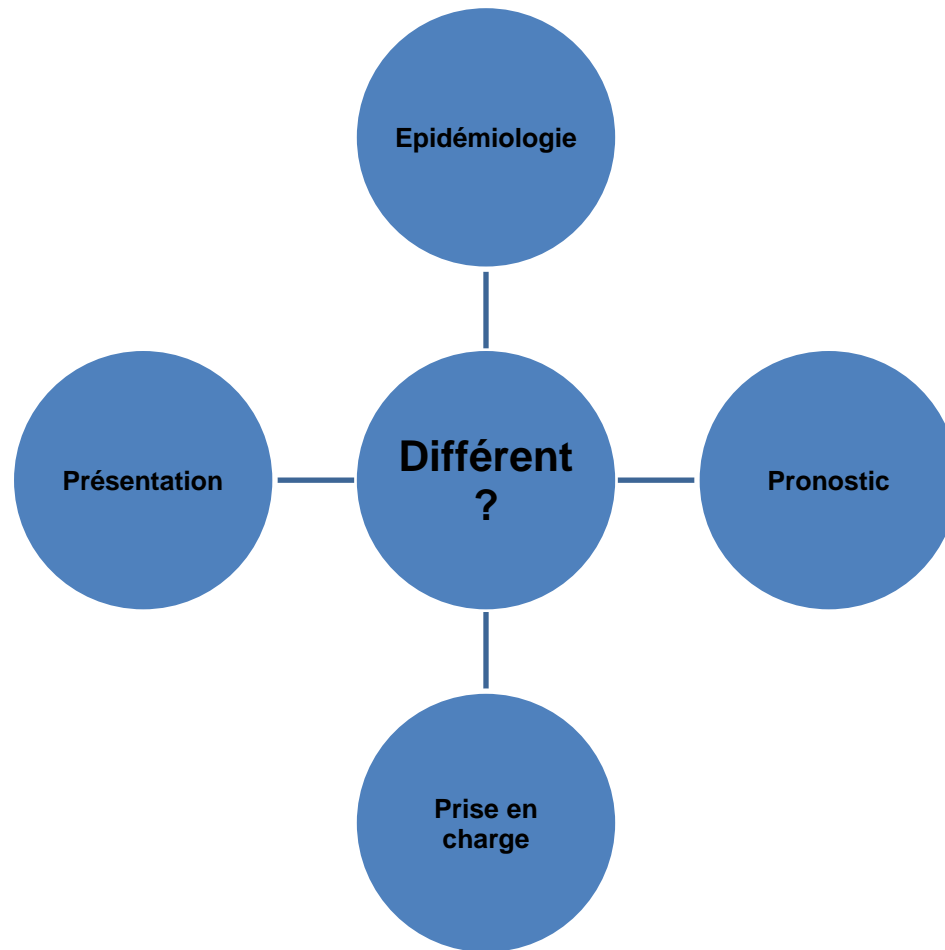
- **INFORMER le couple :**
 - le pronostic semble inchangé
 - MAIS il dépend du stade initial
- **Encourager la réflexion du couple :** respecter son choix
- **DELAI de 2 ANS à 5 ANS**
 - Selon agressivité initiale
 - Attention au TAM : tératogène (délai de 3 à 6 mois)

CAS PARTICULIERS

1. Grossesse et Cancer du Sein
2. Cancer du Sein chez l'Homme
3. Aspects Génétiques

CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME


Cancer du Sein chez l'Homme (♂ BK)



Epidémiologie descriptive

- Incidence :
 - 0.7% des K Sein : 1 ♂ BK / 175 ♀ BK
 - croissante depuis 25 ans (+ 1% / an)
 - moyenne d'âge : 67 ans (vs ♀ 61 ans) ⁽¹⁾
- Fréquence : 0.86 /100,000 → 1.08 /100,000 ⁽²⁾
(♀ 30 à 60 /100,000)
- Mortalité : 0.20 /100,000 ⁽³⁾
(♀ 13 à 20 / 100,000)

Epidémiologie Analytique

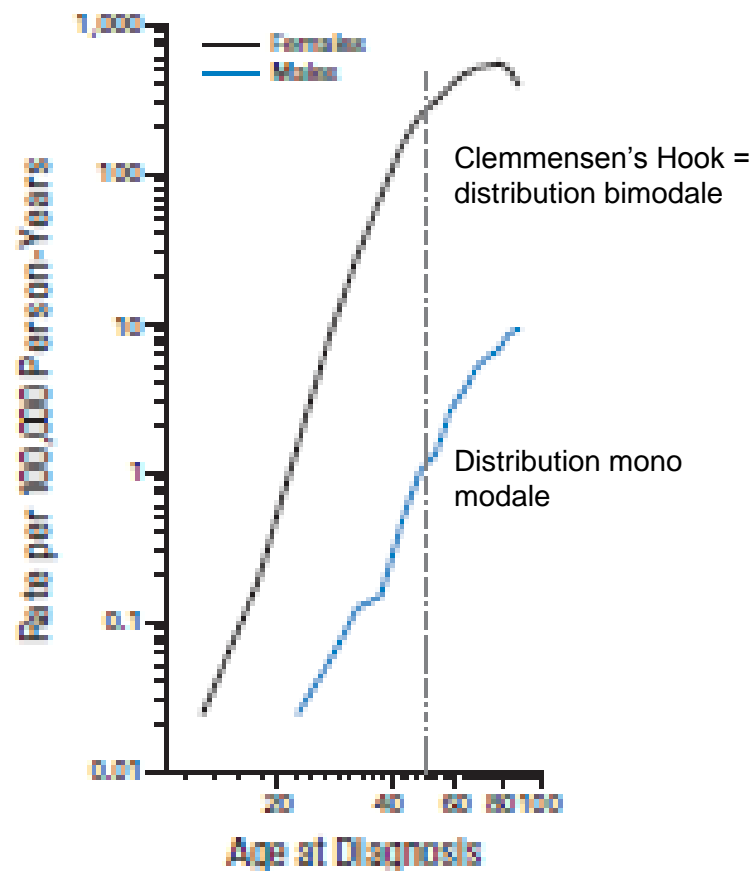
- Balance hormonale :
 - excès d'estrogènes
 - défaut d'androgènes
- Génétique : mBRCA2 +++ / Klinefelter
- Association à d'autres cancers : Prostate
- Rechercher devant \$ mammaires chez l' 

Epidémiologie comparée

Etude basée sur SEER :

1. BK Homme = BK de F. Ménopausée (ER+/ bas grade)
 - âge
 - profil histo-pronostique
 - FDR voisins
 - survie progresse mais moins que chez la F.
2. Sauf BK sur terrain particulier
 - Kline Felter
 - mBRCA2
 - plus précoces et plus agressifs

Age au diagnostic :



Manifestations cliniques

- Retard au diagnostic du au : +++
 - patient :
 - caractéristique de ♂
 - incrédulité
 - médecin
- Association possible avec gynécomastie
- → Règle : un Δ ic devant tout \$mammaire

Signes Cliniques

- Clinique ^(1, 2) :
 - masse rétro-aréolaire indolore (2.4 cm vs 2.2 cm)
 - rétraction mamelon
 - écoulement mamelonnaire sanglant
 - Paget
- Formes rares :
 - K inflammatoire ⁽³⁾
 - révélées par N_{AX} +

Stades III / IV : 40%



Examens complémentaires

- Mammographie :
 - utile au $\Delta \neq$: gynécomastie simple
 - performances identiques chez ♂ (1)
 - Se = 92%
 - Sp = 90%
- Echographie :
 - $\$$ identiques chez ♂
 - explore le creux axillaire
- Toujours Δ ic HISTOLOGIQUE +++

Bilan d'extension

- Classique :
 - Rx Pulmonaire
 - Echographie Hépatique
 - Bilan hépatique
 - CA 15-3
- Etendu selon les \$ cliniques
- Stadification sans particularité

Anatomo-pathologie

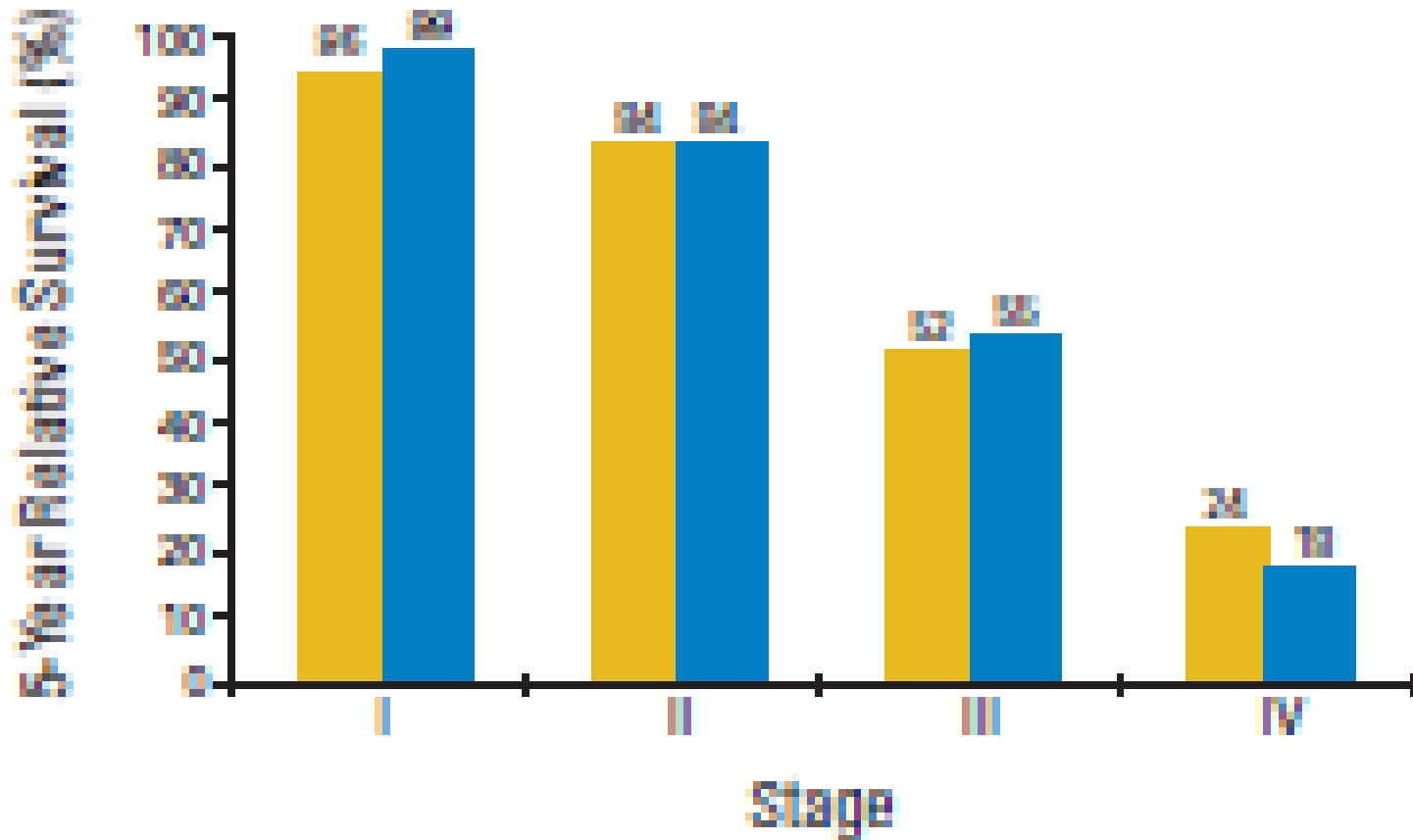
- Majoritairement K Canaux : 93.7% ⁽¹⁾
- Sous types autres :
 - papillaires : 2.6%
 - mucineux : 1.8%
 - lobulaires : 1.5%

Réceptivité

- RH+ plus fréquent après ajustement ⁽¹⁾
 - ER + : 93.6% des ♂BK (vs 77% chez Femmes) ⁽²⁾
 - PR + : 81%
 - taux identiques chez les mBRCA2 ⁽³⁾
- RH + : augmente avec l'âge
- AR : 34 à 51% (sans valeur Pique) ⁽⁴⁾
- Sur-expression HER-2 : 5 à 10% ♂BK ⁽⁵⁾

Pronostic Global

Identique à celui de ♀ BK à stade égal



MBC en Afrique

- Plus fréquent :
 - RR = 1.6 ⁽¹⁾
 - 7 à 14% en Afrique Sub-Saharienne ⁽²⁾
 - \forall âge
- Distribution bimodale ⁽¹⁾ :
 - 56 ans / 71 ans
- Profil pronostique péjoratif :
 - T et pN+
 - haut grade et RH-

Traitement : (1) Chirurgie

2 particularités :

- Plus de mammectomies :
 - T. centrales
 - T. plus évoluées (T4)
 - moins de soucis plastiques (âge, ♂)
- Importance du contrôle axillaire :
 - série de 397 ♂BK ⁽¹⁾
 - taux de récidence axillaire :
 - 13% en absence de curage
 - 1.2% si curage

Traitement : (2) Ganglion Sentinelle

- Taux de détection : 97% (76/78 cas du MSKH)
- Mêmes conditions que chez la ♀ :
 - T < 2 cm
 - N0
 - Δic pré-opératoire
- Plus de GAS + : 49% vs 31%

Traitement : (2) radiothérapie

- Recommandations :
 - idem chez la ♀
 - T > 1cm et / ou N+
 - radiothérapie pariétale + fréquente (Attention au cœur)
- Radiothérapie :
 - peu d'impact sur la survie globale
 - diminue les récurrences locales :
 - 18% RLR / 142 ♂BK – MD Anderson ⁽¹⁾
 - rôle de
 - marges de tumorectomie
 - T
 - nombre de N+

Traitement : (3) chimiothérapie

- Indications :
 - identiques
 - +++ chez RH -
- Protocoles :
 - identiques
 - intérêt Herceptine (après Taxotère +++)
- Efficacité systémique / locale identique

Traitement : (4) hormonothérapie

- Tamoxifene :
 - de première intention
 - chez les RH –
- Effets II^{aires} : (1)
 - thrombose veineuse
 - BVM
 - asthénie et ↓ libido
 - troubles de l'humeur

Traitement : (5) Anti-Aromatases

- Estradiol circulant :
 - 80% d'origine périphérique
 - 20% testiculaire
- Sujets sains : I.A. ⁽¹⁾
 - ↓ [Estradiolémie] de 50%
 - ↓ [Testostéronémie] de 58%
- 55 Hommes traités par Anastrozole ⁽²⁾ :
 - Réponse complète : 13% / partielle : 27% / stabilisation : 13%
 - Progression : 47%
 - durée moyenne de réponse : 11.6 mois

(1) Mauras N. J Clin Endocrinol Metab 2000.

(2) Doyen J. Ann Oncol 2010

Traitement : (5) maladie métastatique

- TAM : taux de réponse = 50%
- Herceptine si HER 2 +++
- Autres :
 - aLHRH + Anti-Androgènes
 - progestatifs
 - I.A. (Letrozole) avec castration ?
 - Fulvestrant (Faslodex) ??

Surveillance

- Dépistage mammographique :
 - mBRCA2 (RR = x 10 à 50)
 - Sd Klinefelter (RR = x 57.8) ⁽¹⁾
 - ATCD personnel de ♂BK (RR = x 30 à 93) ⁽²⁾
- Surveillance autres cancers :
 - prostate : de 30 à 80% ⁽³⁾
 - mélanome

(1) Swerdlow AJ. J Natl Cancer Inst 2005. (2)
Auvinen A. J Natl Cancer Inst 2002. (3)
Hodgson NCF. Breast J. 2004

CAS PARTICULIERS

1. Grossesse et Cancer du Sein
2. Cancer du Sein chez l'Homme
3. Aspects Génétiques

ASPECTS GÉNÉTIQUES

Position du problème

- K Sein "familiaux" :
 - 20 à 25% K sein
 - i.e. associés à une histoire familiale
- K Sein "**héréditaires**" :
 - i.e. gènes de prédisposition : **BRCA1 & 2**
 - transmission D.A. avec pénétrance variable
 - 5 % des K Sein et 10% des K Ovaire
 - Mutation Constitutionnelle Délétaire

Sd de Prédiposition Hériditaire aux K Gynécologiques

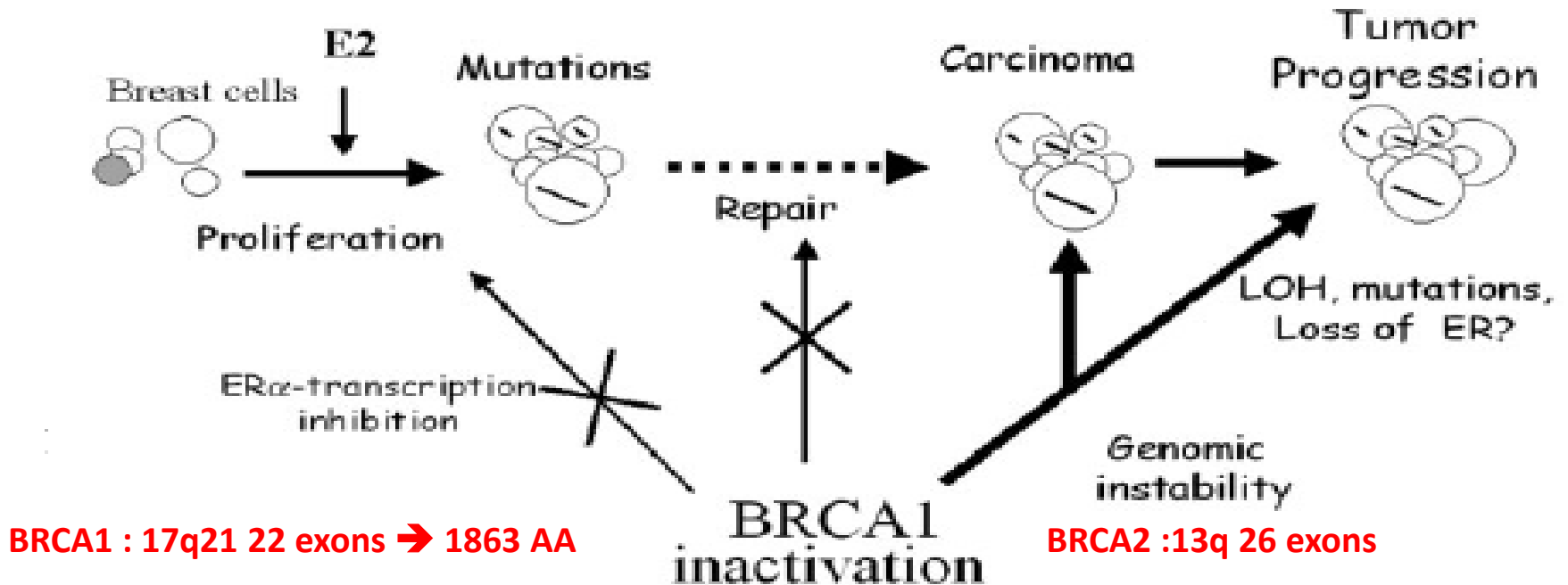
	Syndrome	Gène	Risque %	K associés
Sein	Sein / Ovaire	BRCA1	65	ovaire
		BRCA2	45	Ovaire pancréas prostate
	Li Fraumeini	TP53	30-40	Sarcome Leu. SNC Surréalome
	Cowden	PTEN	25-50	Thyroïde
	Peutz Jeghers	STK11	29	Colon Ovaire
Ovaire	Sein / Ovaire	BRCA1	40	Sein
	Sein / Ovaire	BRCA2	10	Ovaire pancréas prostate
	HNPCC	hMLH1 hMSH2&6	10	CCR Endomètre Uro Hépatobiliaire pancréas
	Peutz Jeghers	STK11	?	Colon sein
Endomètre	HNPCC	MMRgenes	40	CCR Endomètre Uro Hépatobiliaire pancréas

Indication à Cs Oncogénétique si ≥ 3

Situation	Poids
mBRCA familiale	5 (risque MCD > 10%)
BK < 30 ans	4
BK 30 – 40 ans	3
BK 40 – 50 ans	2
BK 50 – 70 ans	1
BK homme	4
Ov K	3

- Additionner dans **1 SEUL** compartiment maternel **OU** paternel
- 1 personne ayant eu plusieurs K : additionner les poids des différents K
- Retenir le score le plus élevé pour 1 branche paternelle ou maternelle
- Nuancer le score selon la fiabilité des diagnostics, degré de parenté...
- DCIS : + 10 ans (LCIS exclus)

Hypothèses plausibles



mBRCA :

- K héréditaires
- post puberté – grossesse
- pourquoi spécificité tissulaire (sein/ovaire)

wBRCA :

- K sporadiques
- post exposition prolongée aux Estrogènes

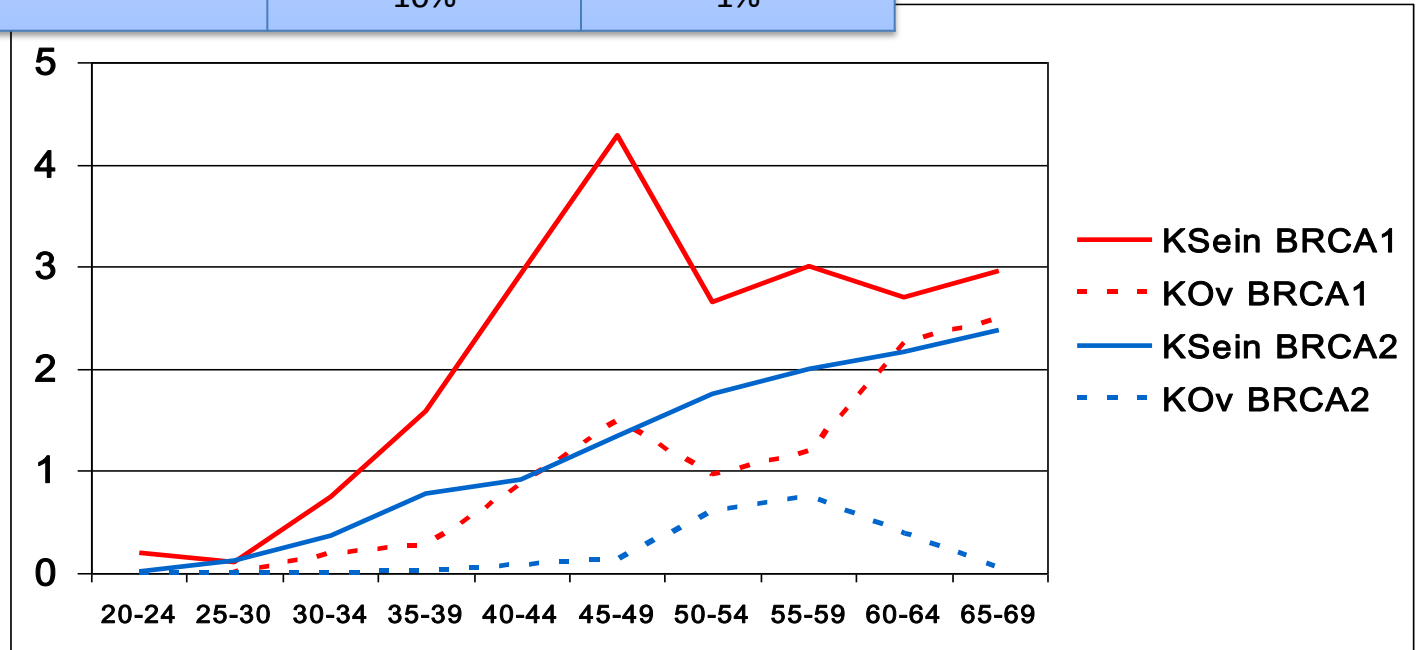
Epidémiologie en France

- mBRCA : 17 à 45 000 F. de 30 à 69 ans
 - mBRCA1 : 1/1960 –
 - mBRCA2 : 1/1450
- Incidence mBRCA :
 - K Sein : 2100 / an → 550 †
 - K Ovaire : 200 / an
- K Sein chez HOMME :
 - 10 à 60% de mBRCA2
 - indication à Cs Oncogénétique



Incidence K Sein et Ov selon l'âge

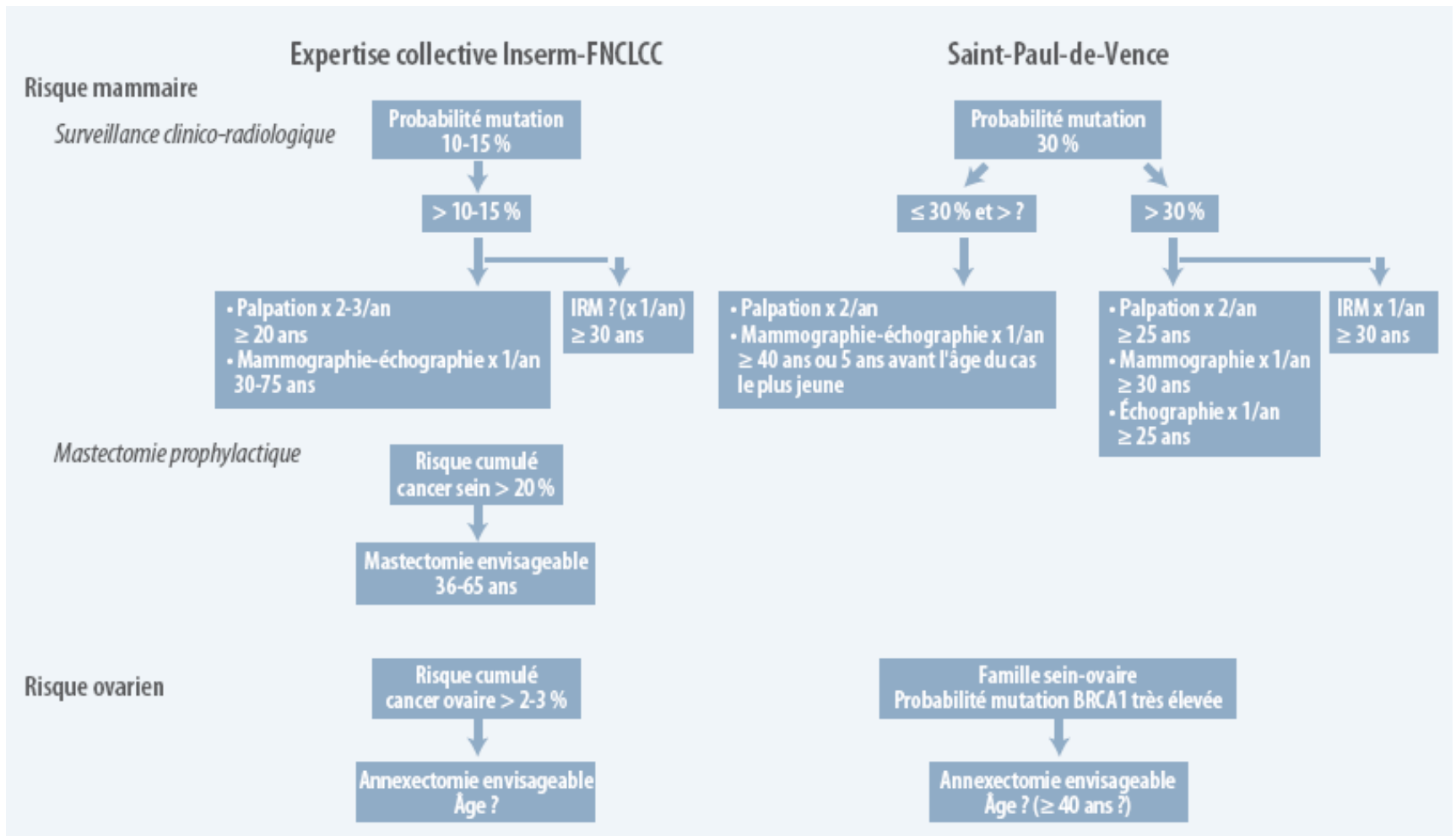
	Pop. générale	Mcd BRCA1	Mcd BRCA2
K Sein	10%	65%	45%
< 45 ans		25%	11%
K Ovaire	1%	39%	11%
< 45 ans		10%	1%



mBRCA : pronostic

- mBRCA1 : type BASAL
 - grade 3
 - triple négatifs
 - sur-expression CK basales 5&6
- mBRCA2 : type luminal B
 - grade 2
 - ER+ / PR-
- Pronostic comparé aux BK sporadiques :
 - SG identique
 - récurrences locales à 5 ans : identiques
 - récurrences contralatérales ↗ (3% / an)
 - TRT comparable hormis mammectomie contralatérale prophylactique

mBRCA : que proposer



mBRCA : Surveillance du Sein

- Ex clinique 2 à 3 fois / an dès 20 ans + Information des femmes
- À PARTIR de 30 ans (5 ans avant le premier cancer familial) :
 - IRM puis XRM (numérique plein champ) et USM dans les 2 mois
 - même séméiologie XRM et USM mais :
 - plus de K intervalle (50%)
 - biopsier les images ACR3 (+++ images rondes)
 - 2 incidences, centres expérimentés, double lecture
 - avant grossesse et à 6 mois du post-partum

mBRCA : Surveillance de l' Ovaire (INSERM 04 – INCa 09)

- A partir de 35 ans
- Examen clinique bi-annuel
- Echographie annuelle :
 - endovaginale
 - avec Doppler pulsé (?)
- Marqueurs sériques (CA 125) annuels

Mammectomie Prophylactique

4 séries historiques :

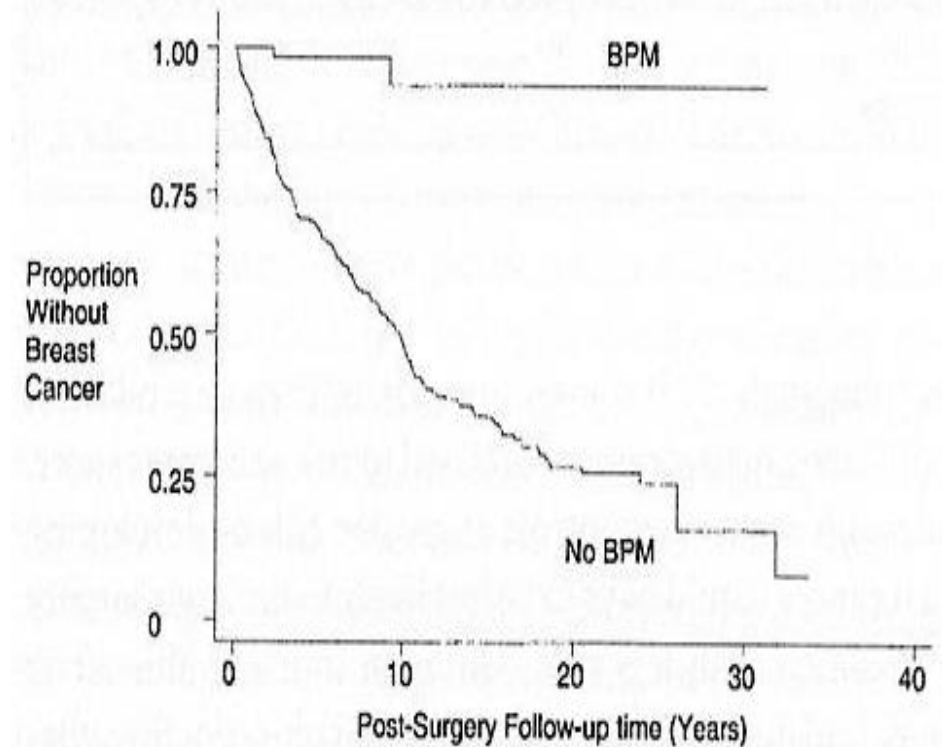
3,600 F. suivies de 5 à 17 ans

- ↓ risque K Sein : 90 à 100 %
 - sous-cutanée : 16 K Sein / 3475 F.
 - totale : 0 K Sein / 164
- Quelque soit le niveau de risque
- Y compris chez F. à risque familial

M.P. chez les mBRCA

1 étude cas témoins

- Matériel :
 - cas : 105 mBRCA
 - témoins : 378 mBRCA
 - suivi de 6.4 ans
- Résultats :
 - protection : **89%**
 - → **95%** si castration associée



M.P. chez les mBRCA

- Etude de cohorte : PROSE Protocol
 - 2,482 F. avec mBRCA
 - suivi moyen : 3.65 ans (P.XT.) vs 4.29 ans (0 XT)
- P.M. et risque de K Sein :
 - 247F. avec P.M. = 0 BK (0%)
 - 1372 F. sans P.M. = 98 BK (7%)

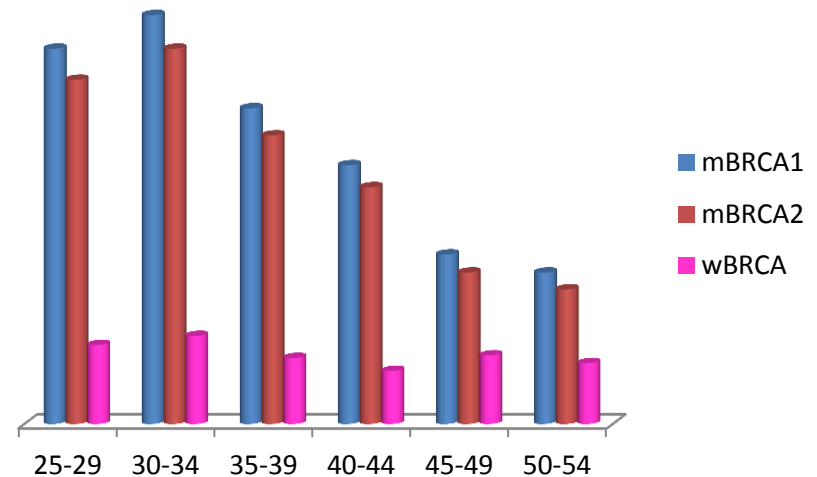
M.P. chez les mBRCA

1 étude prospective

- F. mBRCA :
 - mastectomie n = 76 / surveillance n = 63
 - suivi de 3 ans
- Incidence K sein :
 - mastectomisées : 0 K / surveillées : 8 K
 - mais à 3 ans...

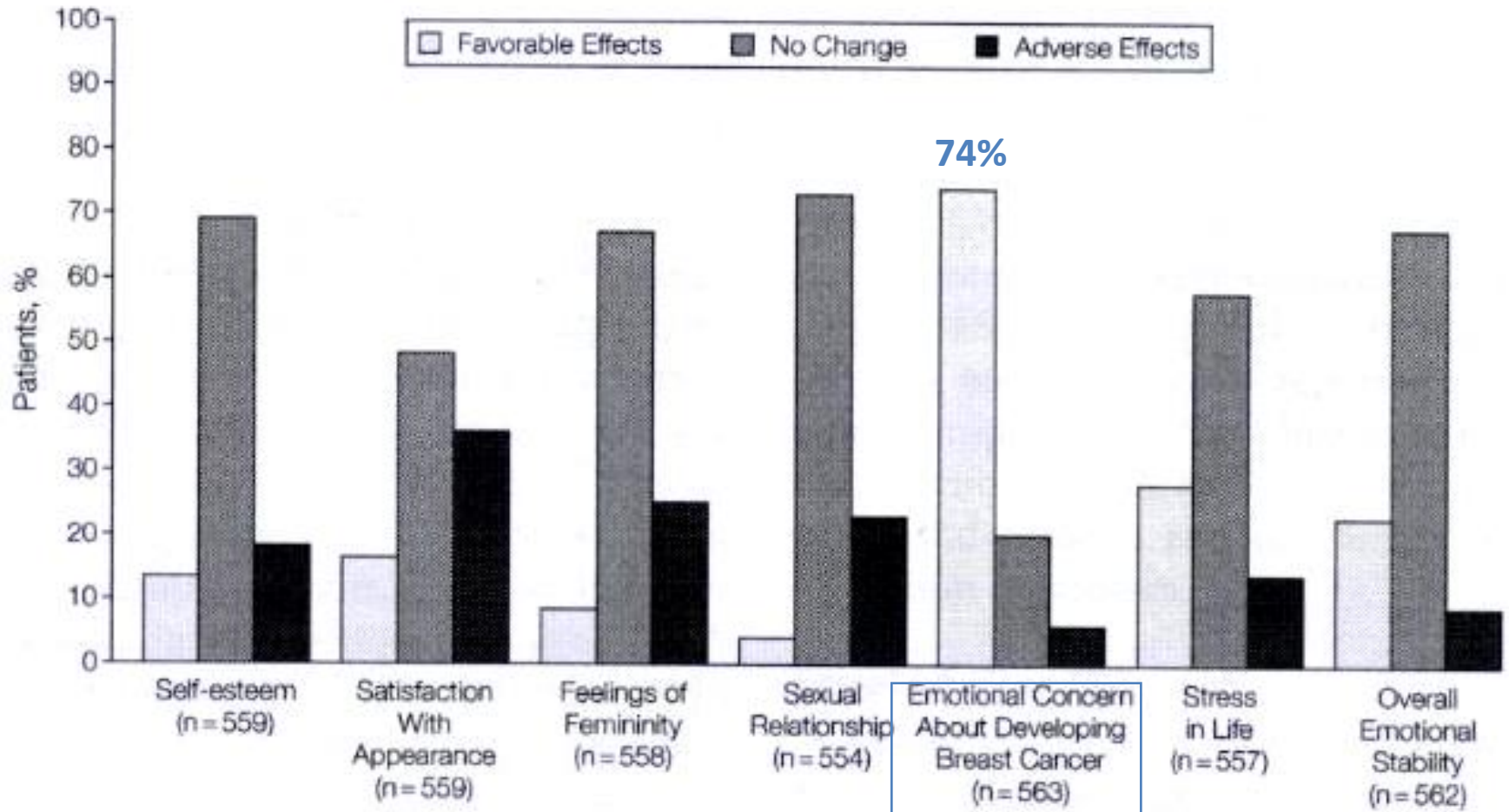
Atteinte controlatérale et mBRCA

	mBRCA1	mBRCA2
RR = [95%IC :]	4.5 [2.8-7.1]	3.4 [2.0-5.8]
<i>Quelque soit TRT adjuvant</i>		

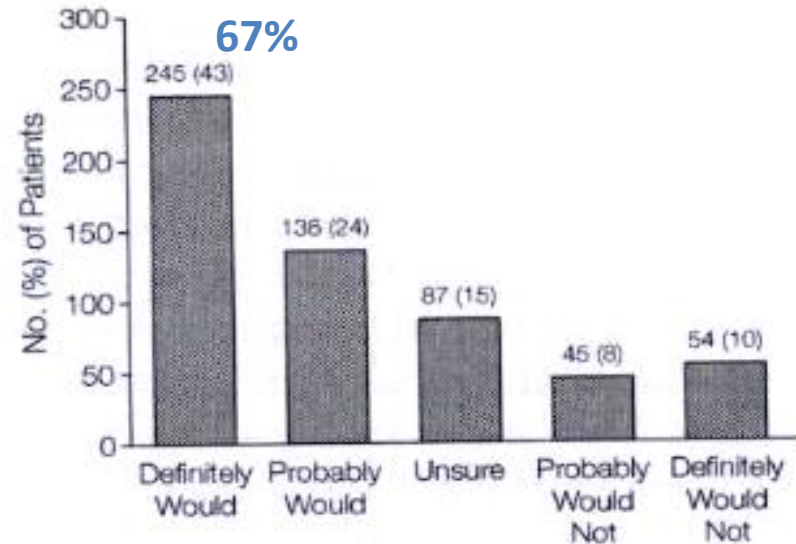
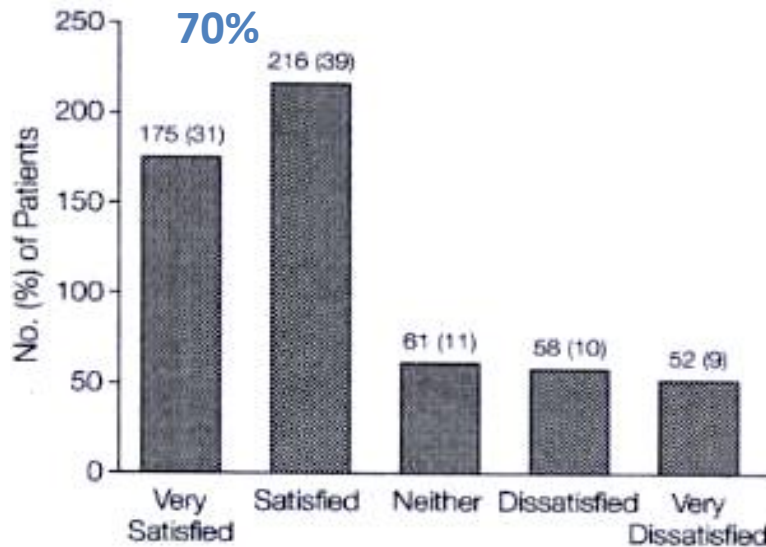


- Webcare Study : cas (BK controlatéral, n = 705) vs contrôles (n = 1,398)
- Risque de récurrence controlatérale :
 - augmenté / wBRCA
 - d'autant plus que 1^{er} évnt précoce

Conséquences Psycho-Sociales



Satisfaction après M.P.



- Variables les plus fortement associées à satisfaction :
 - bonne Apparence Physique
 - moins de stress
 - pas de complication chirurgicale
 - pas de troubles sexuels
- la plus fortement associée à Insatisfaction : Avoir Suivi l'Avis du Médecin

Prédicteurs de Qualité de Vie après M.P.

- Deux facteurs pré-opératoires :
 - Détresse Psychologique
 - Sensation de Vulnérabilité
- prédisent une qualité de vie post-opératoire altérée
- par l'impression que le risque persiste

Prophylactic Bilateral Salpingo-Ovariectomy : PROSE consortium

- Etude de cohorte : PROSE Protocol
 - 2,482 F. avec mBRCA
 - suivi moyen : 3.65 ans (P.XT.) vs 4.29 ans (O XT)
- Impact de P.BiSO sur la mortalité :

	DC / K Ovaire	DC / K Sein	DC toute cause
Avec P.BiSO	0.4	2	3
Pas de P.BiSO	3	6	10

P. BiSO : PROSE consortium

Réduct° Risque	Sans ATCD BK			Avec ATCD BK		
	mBRCA1	mBRCA2	mBRCA	mBRCA1	mBRCA2	mBRCA
K Ov	0.31 [0.12-0.82]	0 cas	0.28 [0.12-0.69]	0.15 [0.04-0.63]	0 cas	0.14 [0.04-0.59]
DC / K Ov	0.46 [0.08-2.72]	0 décès	0.39 [0.12-1.29]	0.09 [0.01-1.44]	0 décès	0.10 [0.01-1.42]
BK	0.63 [0.41-0.96]	0.36 [0.16-0.82]	0.54 [0.37-0.79]	1.00 [0.56-1.77]	1.01 [0.54-1.89]	1.11 [0.31-3.98]
DC / BK	0.30 [0.06-1.53]	0 décès	0.27 [0.12-0.58]	0.27 [0.12-0.58]	0.87 [0.32-2.37]	0.35 [0.19-0.67]

Ovariectomie et risque de K Ovaire

- Ovariectomie ↓ risque K Sein
- Ovairectomie ↓ risque K ovaire :
 - après 40 ans
 - pénétrance variable des K Ovaires
 - génotype influe sur phénotype (m C Term → K Sein)
- K péritonéaux : 2 à 30 % chez mBRCA
- Acceptable si :
 - projet parental accompli
 - THS → ménopause naturelle chez F. informée ?

Une concertation pluridisciplinaire
Un Plan Personnalisé de Soins
Un effort d'information de la patiente
Une évaluation de ses pratiques

LE CANCER DU SEIN EN 2012