

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

Chirurgie radicale

Précautions

- **Reconstruction mammaire**
 - Penser à l'éventualité d'une indication de RMI ++++
 - Orienter la cicatrice pour une éventuelle RMD
- **Informers la patiente**
 - Dispositif d'annonce
 - Consultation chirurgicale
 - Consultation infirmière
 - Ré expliquer l'intérêt thérapeutique
 - Expliquer la prothèse externe + soutien gorge
 - Expliquer la possibilité de reconstruction différée

Indications de mammectomie

- Choix de la patiente
- Rapport volume lésion / volume sein
 - Incompatible avec résultat cosmétique
- Lésions multiples
 - Multifocale
 - Multicentrique
- Lésion inflammatoire (pT4d après chimio néoadjuvante)
- Récidive après traitement conservateur
 - À discuter....
- Contre indication à la radiothérapie
 - À discuter....

Radiothérapie après mammectomie

- Irradiation pariétale :
 - Taille élevée (> 5 cm)
 - Atteinte cutanée
 - Multifocalité
 - Emboles vasculaires
 - pN+ (+++ F. jeune)
- Irradiation ganglionnaire :
 - CMI et CSC : si pN+Ax
 - Ax si pN+ Ax > 3 et rupture capsulaire

1. Etape diagnostique
2. Etape thérapeutique locale : cancer invasif
3. Exploration de l'aisselle
4. Traitements adjuvants
5. Etape thérapeutique locale : cancer *in situ*
6. Cas particulier : grossesse

EXPLORATION DE L'AISSELLE



Exploration de l'aisselle

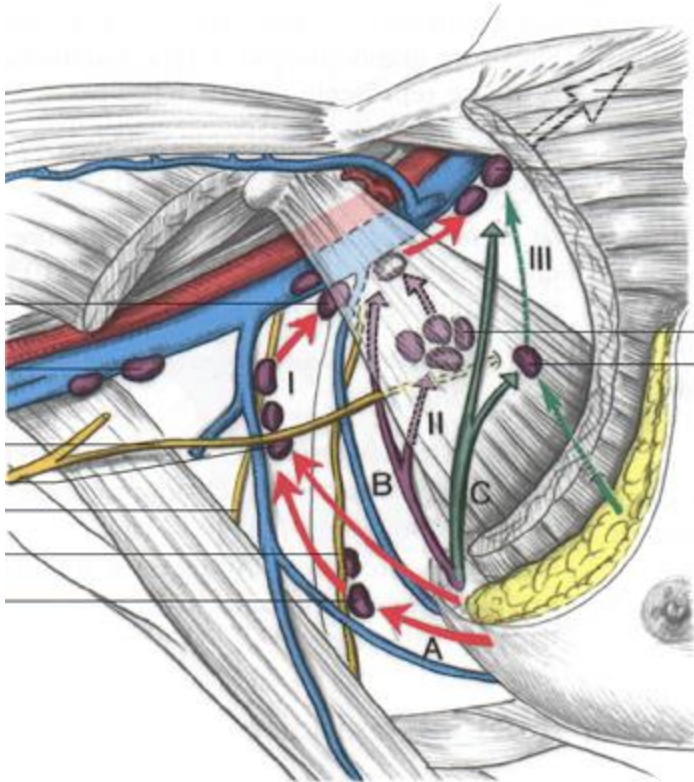
Carcinome Infiltrant

Carcinome In Situ étendu avec mammectomie (et RMI +++)

Le curage axillaire : buts

- Informer sur le risque métastatique
 - L'envahissement ganglionnaire est un des principaux paramètres permettant de poser l'indication de traitement adjuvant
- Améliorer le contrôle local
 - Traiter des ganglions atteints diminue le risque de récurrences locales
 - Curage = radiothérapie axillaire

Technique: curage axillaire fonctionnel



- Curage limité aux étages I & II de Berg
- Curage fonctionnel
 - Respect de nerf perforant du 2^{ème} Nerf Inter Costal
 - Respect de la V. Mammaire Externe
- Drainage aspiratif... ou non

Distribution des métastases ganglionnaires

Etages de Berg	Pourcentage de N+	Type de distribution
I	58.2	Régulière 96.2%
I+II	21.7	
I+II+III	16.3	
II	1.2	Irrégulière 3.8%
III	0.4	
I+III	2.2	

Les risques du curage axillaire : 70% des patientes ont une QOL altérée

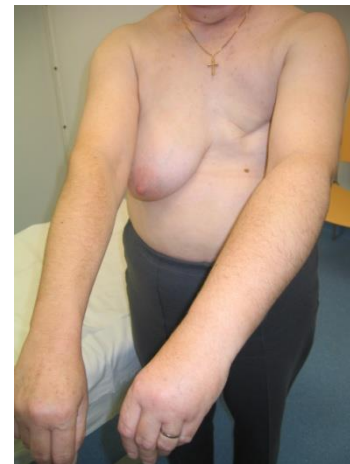
- **A court terme :**

- abcès (1-2%)
- lymphocèle (15-50%)
- Douleurs

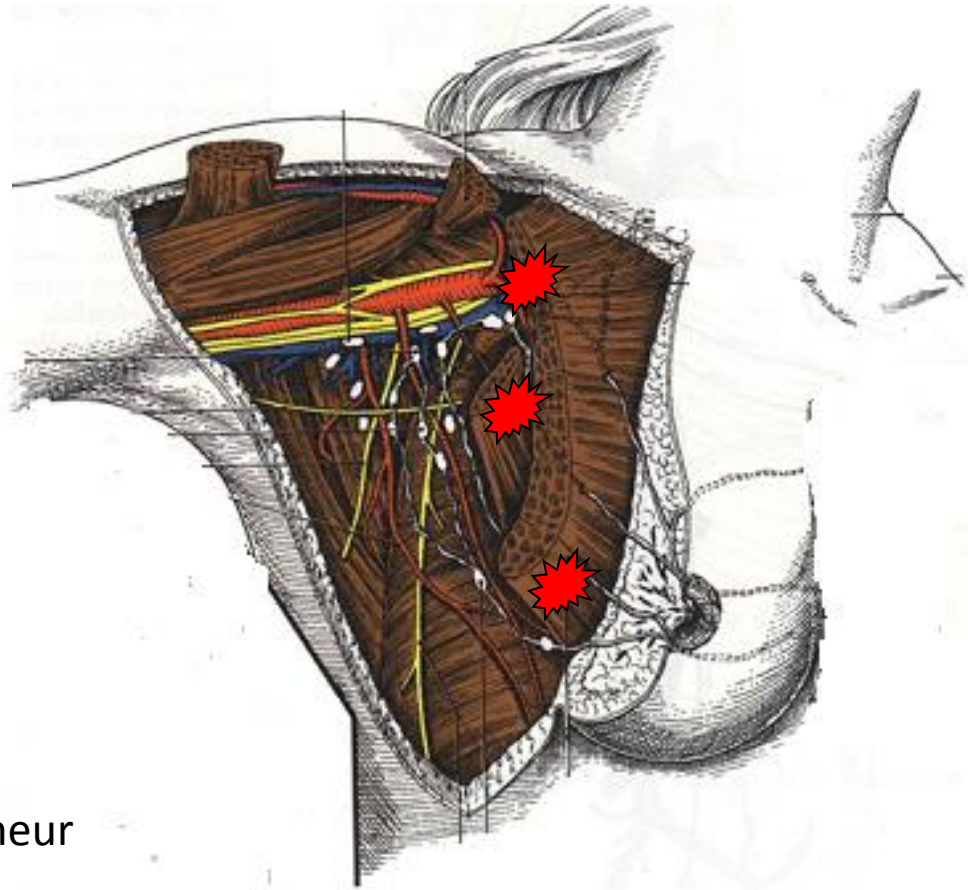
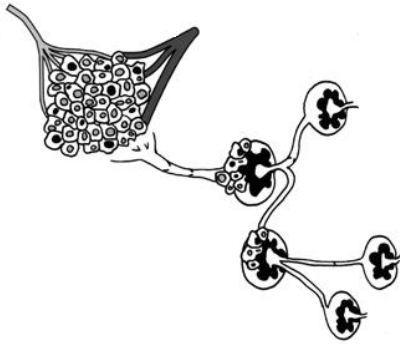


- **A long terme :**

- gêne fonctionnelle
- fatigabilité
- lymphoedème



Le concept du GAS



Drainage direct de la tumeur

La théorie du GAS

n **Concept :**

- L'envahissement ganglionnaire axillaire se fait de proche en proche.

Berg JW, (Cancer 1955)

n **Hypothèse :**

- L'état du ganglion sentinelle reflète l'état du reste des ganglions axillaires

Principes du GAS

□ Détection

– Colorimétrique

- Bleu patenté

– Isotopique

- Colloïdes marqués au Technétium (^{99m}Tc)
 - Emetteur Gamma
 - Durée de vie 6h

□ Anatomie Pathologique

- Coupes sériées
- Immuno Histo Chimie

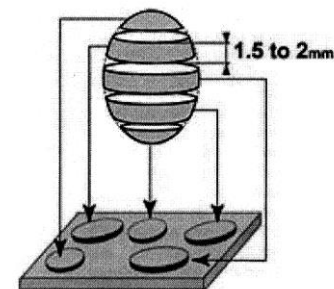


FIG. 2. — Coupes macroscopiquement sériées : 1 bloc avec 5 tranches d'1 ganglion.

FIG. 2. — Serial macroscopic sectioning: 1 block with 5 node slices from 1 node.

GAS : critères de qualité

Taux de détection : > 90%

- Pourcentage de patientes chez qui on détecte au moins un GS

Taux de Faux Négatifs : <10%

- Pourcentage de patientes avec GS détecté et indemne et ganglions métastatiques dans le curage

Morbidité du GS

- Moindre que celle du curage
- Mais elle existe

Ganglion Sentinelle : analyse extemporanée

	N	Sensibilité	Spécificité
Cytologie d'empreintes (Lorand et al 2010)	355	36%	99.2%
Coupe en congélation (van de Vrandes et al 2009)	615	71%	100%

Techniques classiques :

- Bonne spécificité
- Sensibilité modeste :
 - variable selon séries (/ critères d'inclusion : taille tumorale...)
 - liée aux micrométastases (10%-22%)

Ganglion Sentinelle : l'avenir ???

OSNA[®] (Sysmex)

- RT-PCR Cytokeratine 19
- **Se : 95% ; Sp : 98%**



Type d'analyse du GS	N	Taux de GS +
OSNA	365	24.4%
Histologie et IHC	355	24.7%

- Pas d'anapath classique

- Chronophagie :

1 – 2 GAS → 33 à 41mn

3 – 4 GAS → 42 à 49mn

Histologie définitive du GAS

- Histologie : HES et IHC
 - $> 2\text{mm}$: macrométastase
 - $0,2 <-< 2\text{mm}$: micrométastase:
 - HES
 - IHC
 - $< 0,2$: ITC (HES, IHC)
- OSNA : nombre de copies
 - > 5000 copies : macrométastase
 - $250 < \text{micrométastases} < 5000$

GAS en images



Indications GAS

2005

- T de moins de 2 cm
- Unifocale
- Pas d'ATCD
 - chirurgie
 - chimiothérapie

2012

- Taille tumorale → 3 cm
- Lésion unique
- Avant CNA (pas après)
- A noter GAS après :
 - Multifocaux : pas en France
 - Tumorectomie ?
 - Chimiothérapie ?

AU TOTAL : GAS selon essais

- Le CA ne parait plus être incontournable dans le traitement de l'aisselle quand il y a un traitement systémique
- GAS est une information pour le traitement adjuvant pas une indication systématique de CA
- TTT systémique semble traiter l'aisselle quand nécessaire

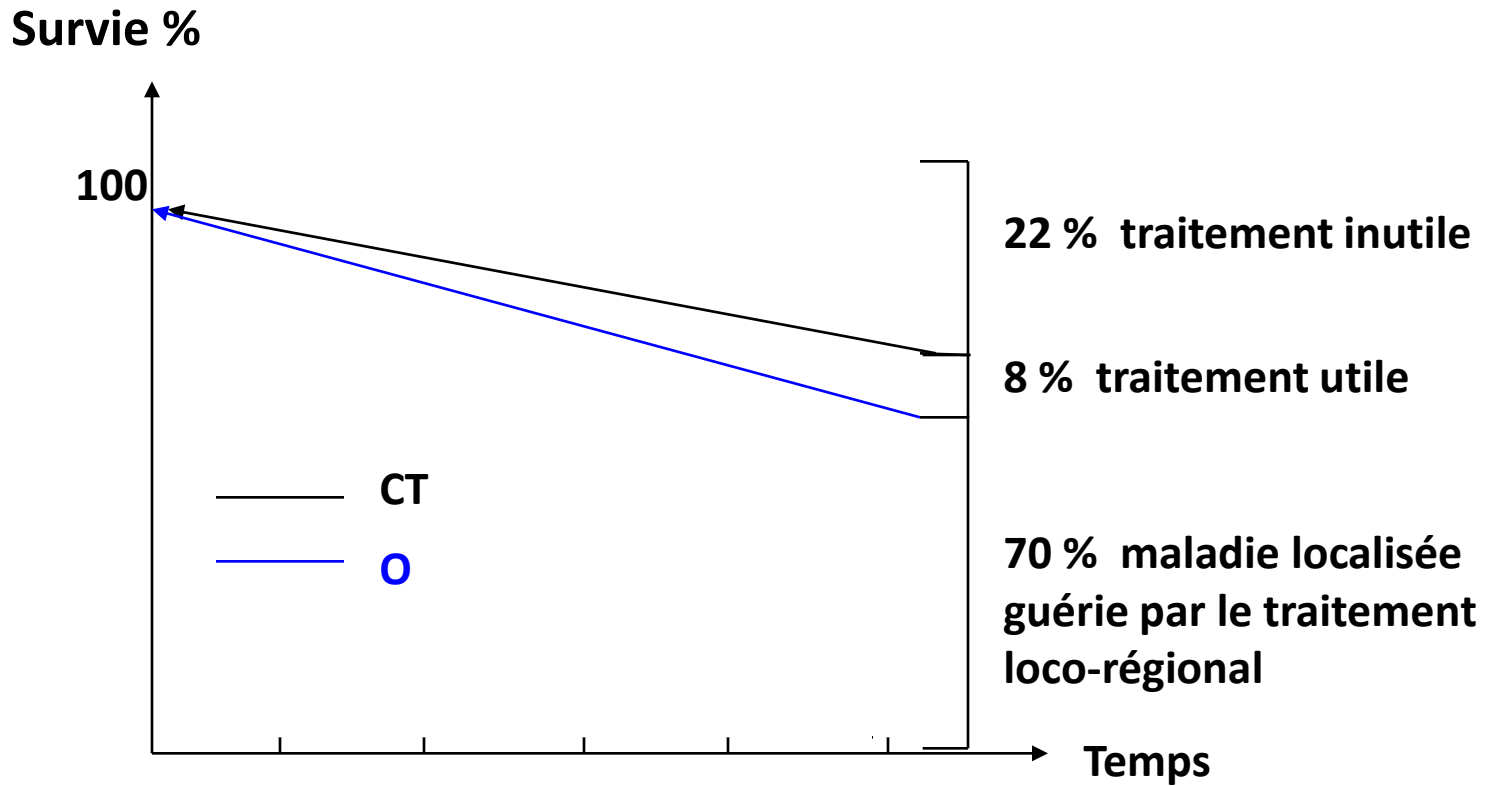
GAS : RCP St Paul de Vence 2011

Problématique / chirurgie du GAS	RCP	Niveau de preuve Grade des recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Taille tumorale > 2 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ T1T2 (≤ 3 cm) N0, si respect des règles de bonnes pratiques 	NP 1 grade A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Macro métastases 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Curage axillaire (CA) 	NP 1 grade A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumeurs multiples 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CA même pour petites tumeurs ✓ Si multifocalité histologique, pas de CA si GAS négatif 	NP 1 grade A Accord d'experts
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Micro métastases 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CA (y compris cellules isolées) ✓ Discuter omission du CA dans les cas à faible risque ganglionnaire en fonction nomogrammes + avis des patientes dûment informées 	NP 2 grade B NP 2 grade B

1. Etape diagnostique
2. Etape thérapeutique locale : cancer invasif
3. Exploration de l'aisselle
4. Traitements adjuvants
5. Etape thérapeutique locale : cancer *in situ*

TRAITEMENTS ADJUVANTS

La place des trt adjuvants

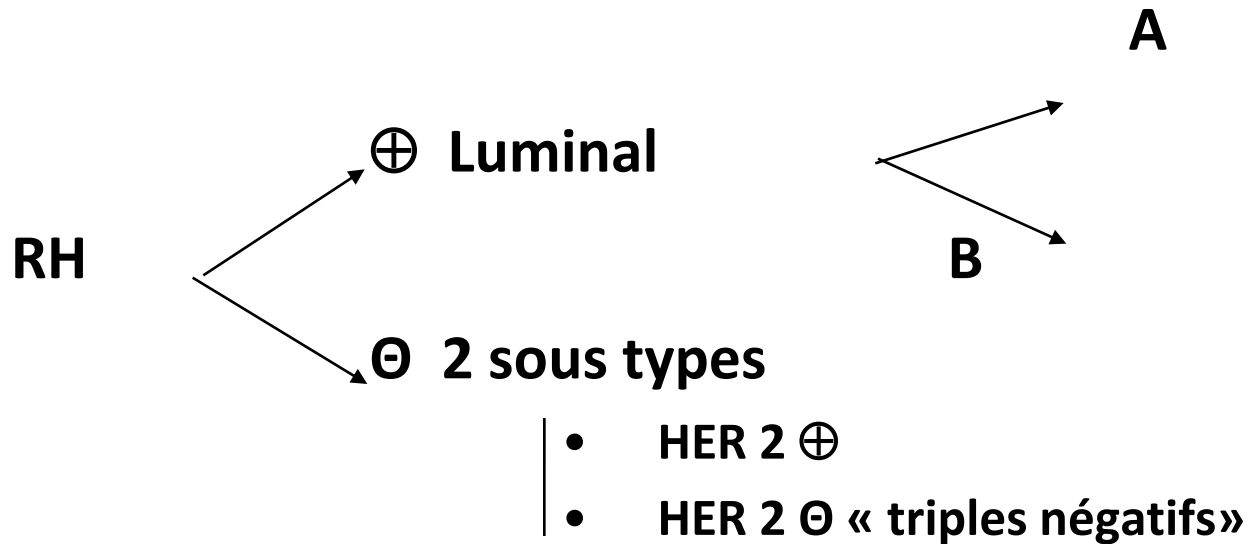


Facteurs décisionnels en routine

- Facteurs pronostiques :
 - Taille
 - Statut ganglionnaire
 - Grade histopronostique
 - Age
 - Présence d'embolies vasculaires
- Facteurs pronostiques et prédictifs :
 - Statut hormonal
 - Statut HER2

Nouvelle classification

Définie par le profil d'expression génique



Sous-Type Luminal

- Le plus fréquent : 67%
 - RH+
 - Taux de mutations p53 faible (13%)
- Deux formes :
 - Luminal A : excellent pronostic
 - Grade I
 - RH très +
 - Luminal B :
 - Grade I / II
 - RH faiblement +

Basaloïdes ou Basal Like

- 15% des cas
- Agressif :
 - Grade 3
 - Triple négatif (ER-, PR-, Her2-)
 - P53 mutations : 82%
- Evoque mcd BRCA1&2

HER2 +

- Environ 20% des cas
- Agressivité :
 - HER 2 ⊕, (expression génique)
 - grade III
 - parfois RH ⊕ (50%)
 - p53 mutée = 71%
- Pronostic bouleversé par les thérapies ciblées

Indications Globales

**Hormono-sensibilité
certaine**

Luminales A

HT seule

**Hormono-sensibilité
Incertaine**

Luminales B

CT+HT

HER 2 ⊕ RH ⊕

CT+He+HT

Hormono-insensibilité

HER 2 ⊕ RH ⊖

CT+He

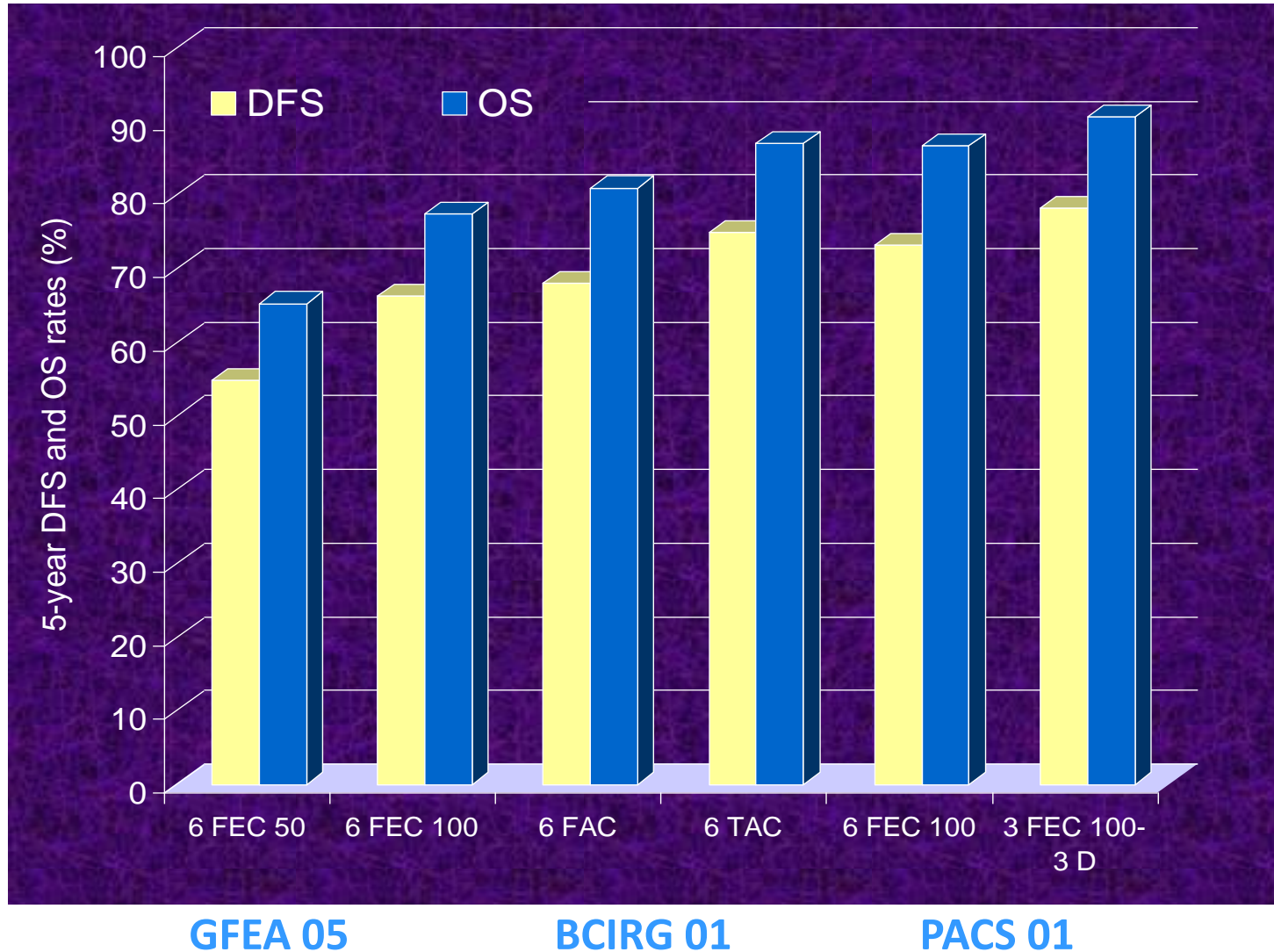
« triple négative »

CT

Hormonothérapie

	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
Tamoxifène	Pendant 5 ans	<ul style="list-style-type: none">• 2/3 ans, en alternance avec un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de l'hormonothérapie d'un minimum de 5 ans• ou seul, pendant 5 ans en cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase
Inhibiteurs de l'aromatase	Contre-indication	<ul style="list-style-type: none">• pendant 5 ans• ou après le tamoxifène pour une durée totale d'un minimum de 5 ans de l'hormonothérapie
Suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes	Indication discutée au cas par cas et de préférence par une technique non définitive	non indication

5-Year Efficacy Results in Anthracyclines/Docetaxel® Trials



France 2012

- CT adjuvante de référence :
 - 6 FEC 100
- Formes de mauvais pronostic :
 - 3 FEC 100 / 3 Taxotère
 - Triple neg / inflammatoires
- HER + :
 - 3 FEC 100 / 3 Taxotère

CT NéoAdjuvante

- Traitement faisable
- Réponse clinique # 60 %
- Conservation au long cours 50 - 60 %
- Valeur pronostique du résidu tumoral (sein et ganglion)
- Pas d'amélioration en survie sans récurrence ou en survie globale

CTNA : questions non résolues

- Quelle méthode d'évaluation : IRM TEP ?
- Quelle évaluation histologique (scores de Chevallier, score de Sataloff)
- Comment ↑ taux de réponse histologique complète
- Quel protocole et quelle durée ?
- Place de la CT non cross résistante ?
- Indications : Tn N, Grade, histopronostic ?
- Place du GAS ?
- Quel TRT post opératoire ?

Hormonothérapie Néoadjuvante

- Faisabilité : prouvée chez F. âgées
- Importance du TRT local :
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
- Taux de conservation élevés
- Taux de récurrence locale : acceptables

Objectifs de la surveillance

- Dépistage précoce d'une récurrence locale et/ou locorégionale
- Dépistage d'une récurrence générale (métastatique)
- Dépistage précoce d'un cancer controlatéral
- Évaluation des résultats obtenus
- Traitement des complications iatrogènes et des séquelles
- Réhabilitation psychologique
- Réadaptation gynécologique
- Réinsertion socioprofessionnelle
- Aide aux familles

Classification selon le risque

Risque faible	N- ET tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- pT ≤ 2 cm- grade 1- absence d'envahissement vasculaire péri-tumoral étendu- RE et/ou RP positif(s)- absence d'amplification de HER2- âge ≥ 35 ans
Risque intermédiaire	N- ET au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- pT > 2 cm OU- grade 2-3 OU- présence d'un envahissement vasculaire péri-tumoral étendu OU- RE et RP négatifs OU- amplification de HER2 OU- âge < 35 ans
	N+ (1 à 3 ganglions envahis) ET tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- RE et/ou RP positif(s)- absence d'amplification de HER2
Risque élevé	N+ (1 à 3 ganglions envahis) ET <ul style="list-style-type: none">- RE et RP négatifs OU- amplification de HER2
	N+ (> 3 ganglions envahis)

La récurrence locale

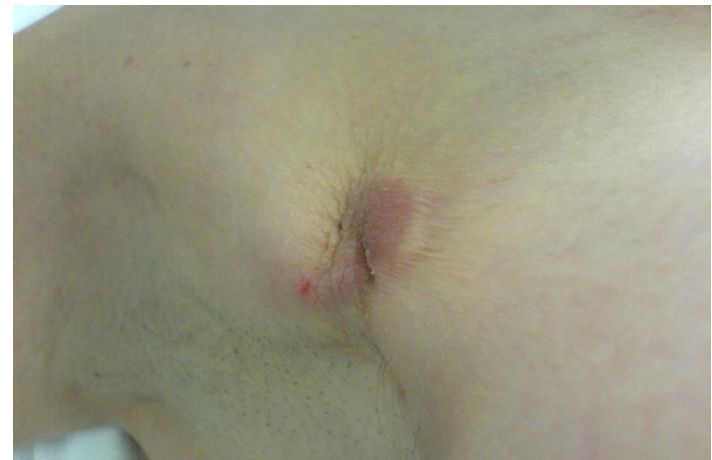
10% à 10 ans :

- 0.5 à 1% / an constant
- Pic : formes agressives
 - précoce
 - même quadrant (70%) :
 - formes de la femme jeune (mBRCA)
 - composante in situ étendue
 - échec contrôle local (marges, absence de boost)

Devenir :

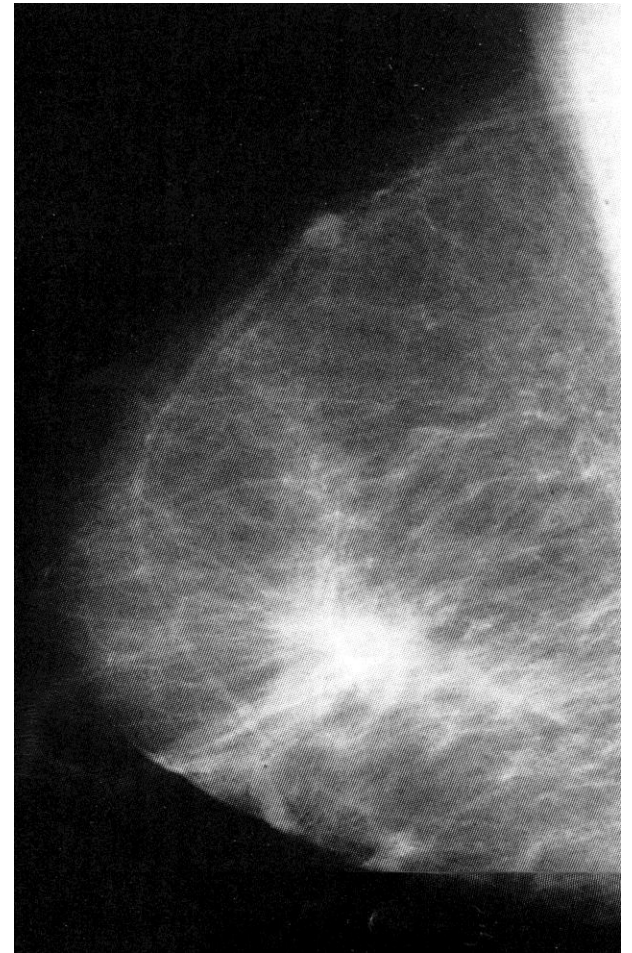
- évolution :
 - métastatique 40 à 60%
vs 15 à 30%
 - atteinte contro-latérale : 10% vs 3% à 5%
- lié :
 - précocité de rechute
 - grade
 - autre quadrant

La récurrence locale



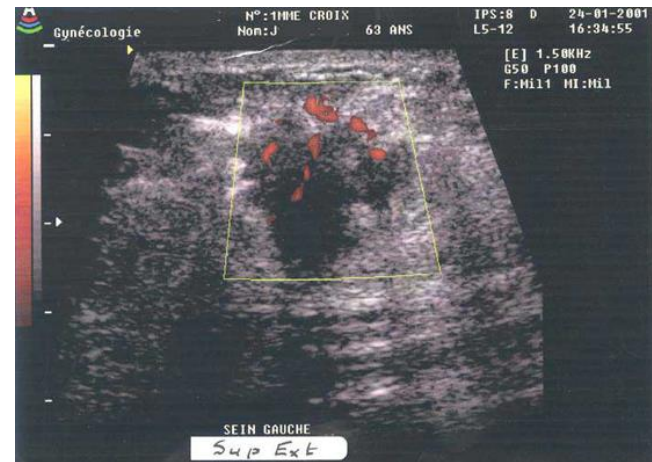
Mammographie

- Sensibilité : 50% améliorée par :
 - compression
 - clichés centrés multi-incidences
 - numérisation : seins denses ?
- Confronter aux clichés initiaux :
 - récidence : même signal que K initial
 - toute image apparue : même BIRAD 3
 - image «cicatricielle» s'atténue



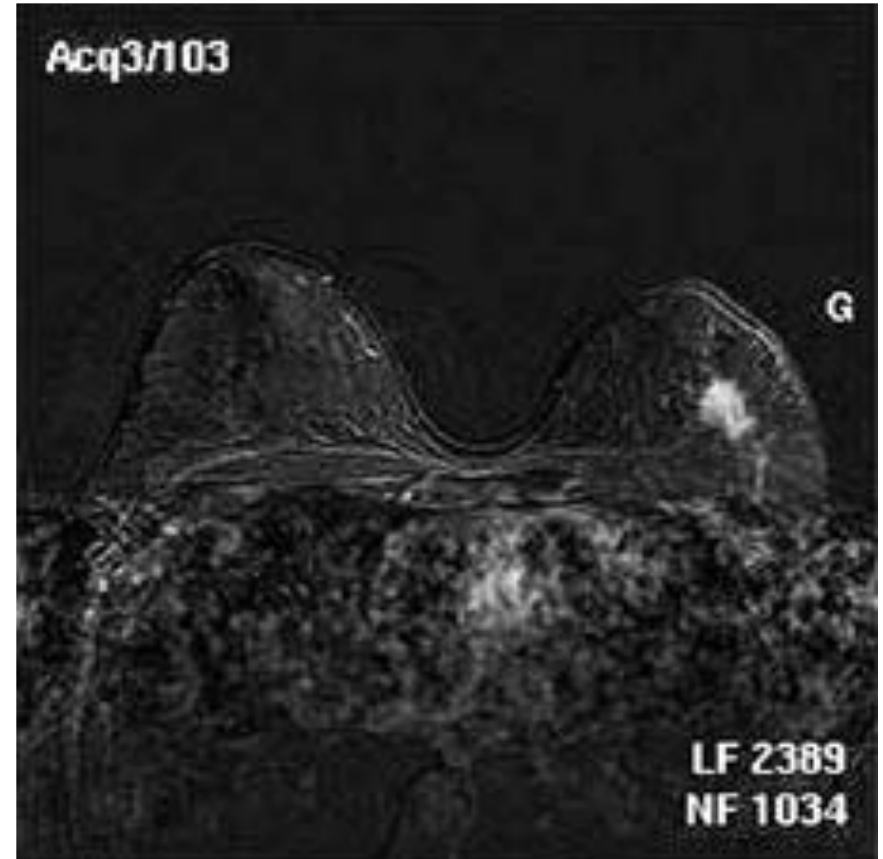
Echographie

- Sensibilité : 70 à 80%
- Intérêt :
 - en post-TRT proche
 - mammo douloureuse
 - microbiopsie aisée



IRM

- Récidive latente : 30%
- IRM :
 - hautes Sensib. et Spécificité
 - mais sur la cible
- Indications :
 - anomalie clinique non expliquée par Imagerie
 - suspicion sur Imagerie
- Limites :
 - repérage IRM de la cible
 - délai post-thérapeutique
 - autres images...faux +



Récidive post-mammectomie

- Fréquence :
 - 3% à 10 ans
 - 0.5 à 1% / an
- Clinique aisée après « bon » examen
- Pronostic :
 - risque métastatique élevé :
 - bilan extension nécessaire
 - SG5ans : 50%
 - lié :
 - N+ associé
 - survenue précoce
 - traitement adjuvant
 - clinique : confluence et inflammation

Récidive après mammectomie



Atteinte controlatérale

Risque augmente

Femme jeune

Risque familial ou génétique de cancer du sein

Cancer du sein lobulaire

Risque diminue

Traitements adjuvants :

- **Chimiothérapie**
- **Hormonothérapie**

Surveillance : principes généraux

Examens recommandés

- Examen clinique 3 fois/an les deux premières années, puis 2 fois/an jusqu'à 5 ans, puis 1 fois/an sans limite de date
- Mammographie :
 - Si traitement conservateur : 6 mois après la fin de la radiothérapie, puis tous les ans sans limite de date
 - Si mammectomie : 1 an après la mammographie qui a permis de réaliser le diagnostic, puis tous les ans sans limite de date

Examens non recommandés en routine

- Échographie hépatique ou pelvienne
- Tomodensitométrie
- Imagerie par résonance magnétique
- Dosage des marqueurs tumoraux