

Tumeurs du sein IC-312

- Connaître l'épidémiologie des tumeurs du sein
- Connaître les facteurs de risque des tumeurs du sein
- Connaître les prédispositions génétiques du cancer du sein
- Connaître l'histoire naturelle du cancer du sein et ses modes de dissémination
- Connaître les différentes modalités de dépistage
- Connaître les présentations cliniques des tumeurs du sein
- Photographies de lésions/anomalies cutanées sein
- Connaître les indications de la mammographie
- Connaître les indications de la biopsie mammaire
- Connaître les principaux types de lésions bénignes et de tumeurs malignes du sein
- Connaître les principes du bilan d'extension d'un cancer du sein
- Connaître les objectifs et principes de traitement du cancer du sein

Connaître l'épidémiologie des tumeurs du sein OIC-312-01-B

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, en incidence et en mortalité. C'est le 2^{ème} cancer tous sexes confondus. Son incidence augmente avec la généralisation du dépistage et le vieillissement de la population. Sa mortalité diminue.

- **En France :**
- 1 femme sur 8 à 10 développera un cancer du sein ;
- il y a environ 58 000 nouveaux cas par an ;
- il y a environ 12 000 décès par an ;
- l'âge médian au diagnostic est de 61 ans ;
- l'âge médian au décès est de 74 ans.

Connaître les facteurs de risque des tumeurs du sein OIC-312-02-B

Les facteurs de risque de cancer du sein sont :

- âge,
- antécédents gynéco-obstétricaux (facteurs d'exposition aux oestrogènes) :
 - ménarches précoces (< 12 ans),
 - ménopause tardive (> 55 ans),
 - âge tardif lors de la 1^{re} grossesse (> 30 ans) ou nulliparité,
 - absence d'allaitement maternel ,
 - exposition aux traitements hormonaux (contraception oestroprogestative et traitement hormonal de la ménopause),
 - antécédents personnels de cancer du sein ou de mastopathie à risque (ex. : mastopathie fibrokystique avec présence d'atypies – hyperplasie atypique, carcinome in situ)
- antécédents familiaux de cancer du sein ou des ovaires, avec connaissance éventuelle d'une prédisposition génétique (mutation germinale *BRCA1*, *BRCA2*)
- **Indice de masse corporelle (IMC) élevé** ou s'élevant lors de la ménopause
- Sédentarité (après la ménopause)
- **Consommation d'alcool, de tabac**
- Irradiation thoracique
- Haut niveau socioéconomique

Connaître les prédispositions génétiques du cancer du sein OIC-312-03-B

- Des mutations germinales dans les gènes suppresseurs de tumeur *BRCA1* et *BRCA2* (pour *BR*east *C*ancer) sont les 2 principales causes de cancers du sein et de l'ovaire familiaux, classiquement appelés par les anglo-saxons « *hereditary breast and ovarian cancer syndrome* » (HBOC). Le mode de transmission est autosomique dominant.
- Elles expliquent environ 20% des cancers du sein familiaux mais moins de 5% de l'ensemble des cancers du sein. A l'interrogatoire, il est important de rechercher les antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire et, le cas échéant, de réaliser un arbre généalogique.
- Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* codent pour les protéines qui ont des rôles majeurs dans la réparation de l'ADN et agissent en tant que suppresseurs de tumeur. En cas d'anomalie au niveau de ces protéines, la réparation des cassures double brin de l'ADN n'est pas assurée et participe à la carcinogénèse.
- Une patiente porteuse d'une mutation *BRCA1/2* doit bénéficier soit d'une surveillance spécifique annuelle incluant notamment une IRM mammaire soit d'une mastectomie bilatérale prophylactique. Une annexeomie bilatérale prophylactique est systématiquement recommandée (entre 40 et 45 ans).

- Plusieurs cas de cancer chez la même personne ou dans la famille peuvent faire évoquer un syndrome de prédisposition génétique autre : mutation de *PALB2*, syndrome de Li Fraumeni (gène *TP53* codant pour la protéine p53).

Connaître l'histoire naturelle du cancer du sein et ses modes de dissémination OIC-312-04-A

- 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 : ces lésions sont nommées cancers (ou carcinomes) *in situ*. Les cancers *in situ* (canalaire ou lobulaire) se caractérisent donc par leur absence de potentiel métastatique.
- Lorsque le carcinome devient invasif (= franchissement de la membrane basale), les cellules peuvent diffuser soit par voie lymphatique soit par voie hématogène soit par contiguïté.
- Le drainage lymphatique du sein se fait vers trois sites principaux : les nœuds lymphatiques du creux axillaire (les plus importants), les nœuds sus et sous-claviculaires, les nœuds de la chaîne mammaire interne. Ces différents territoires peuvent donc être atteints par la maladie.

Connaître les différentes modalités de dépistage OIC-312-05-A

- *Pour toutes* : un examen clinique mammaire par un professionnel de santé est recommandé tous les ans dès l'âge de 25 ans.
- *Pour les femmes de 50 à 74 ans **sans facteurs de risque*** : un programme organisé de dépistage de masse du cancer du sein repose sur l'invitation systématique de ces femmes à bénéficier tous les 2 ans d'un examen clinique des seins ainsi que d'une mammographie de dépistage par un radiologue agréé. Les mammographies comportent deux incidences (oblique axillaire et face), sont prises en charge à 100 % par l'assurance maladie et bénéficient d'une double lecture. Ce dépistage est licite en absence de signe clinique déjà identifié (dans ce cas on est déjà dans une situation de démarche diagnostique).
- *Pour les femmes à risque élevé ou très élevé* : un dépistage individuel adapté à leur niveau de risque basé sur un examen clinique associé à une imagerie (mammographie, échographie, IRM mammaire) est proposé.

Connaître les présentations cliniques des tumeurs du sein OIC-312-06-A

L'examen clinique comporte :

- Un interrogatoire à la recherche de douleur mammaire, autopalpation de nodule, altération de l'état général (**asthénie, amaigrissement**)
- Une inspection à la recherche de modifications de la peau du sein ou du mamelon : rétraction, fossette ou méplat, déviation ou invagination du mamelon, **écoulement mamelonnaire** ou aspect eczématiforme du mamelon, peau d'orange, œdème cutané, **ulcère cutané**, inflammation avec augmentation du volume du sein, **érythème** localisé ou diffus et chaleur locale (évoque un cancer du sein inflammatoire).
- Une palpation bilatérale des seins et des aires ganglionnaires axillaires, sus et sous claviculaires à la recherche d'un nodule dans le sein, d'adénopathies uniques ou multiples (ganglion axillaire ou sus/sous claviculaire).

Photographies de lésions/anomalies cutanées sein OIC-312-07-B



Asymétrie mammaire, sein gauche inflammatoire et œdématié, aspect de peau d'orange.



Rétraction mammaire (« en coup de hache ») en regard du rayon de 3 h du sein gauche

Connaître les indications de la mammographie OIC-312-08-A

- La mammographie est l'examen à réaliser en 1^{ère} intention, sauf chez les femmes très jeunes (âge < 30 ans).
- Elle peut être réalisée dans le cadre du dépistage ou en cas de symptôme, à visée diagnostique.
- Une mammographie bilatérale et une échographie mammaire bilatérale et des aires ganglionnaires sont réalisées systématiquement devant **toute anomalie de l'examen clinique mammaire**.
- La mammographie permet de préciser la localisation, la taille et les caractéristiques de l'anomalie (opacités avec contours flous, pouvant donner une image stellaire comportant des spicules courts), l'existence éventuelle de microcalcifications en foyer.
- La mammographie permet de guider les biopsies ou le repérage avant exérèse des lésions non palpables.

Connaître les indications de la biopsie mammaire OIC-312-09-B

Les lésions classées Bi-rads 4 et 5 (classification d'imagerie) doivent être biopsiées, de même que les lésions classées Bi-rads 3 chez les patientes mutées BRCA ou porteuses par ailleurs d'une lésion biopsiée maligne.

Ces biopsies sont réalisées en préopératoire, réduisant ainsi la place de l'examen extemporané peropératoire et permettant de définir avec la patiente une conduite à tenir avant l'intervention.

Les biopsies mammaires sont réalisées selon 2 modalités : microbiopsies ou macrobiopsies. Le guidage des microbiopsies se fait le plus souvent sous échographie (masse échographique) et celui des macrobiopsies le plus souvent sous stéréotaxie (foyer de microcalcifications mammographiques). Les macrobiopsies peuvent également être réalisées sous IRM lorsque la lésion classée Bi-

rads 4 ou 5 n'est pas visible en mammographie ou en échographie. La biopsie permet d'affirmer le diagnostic histologique et d'évaluer un certain nombre de facteurs pronostiques.

Les prélèvements cytologiques ne sont pas recommandés pour une masse ou un foyer de microcalcifications. En revanche, la cytologie **d'une adénopathie axillaire suspecte** ou d'un écoulement mamelonnaire en cas d'écoulement suspect (sanglant +++) peuvent être utiles.

Enfin, en cas de discordance radio-clinique **ou d'impossibilité d'atteindre la lésion (foyer de microcalcifications profonds dans un petit sein)**, une biopsie chirurgicale peut être exceptionnellement indiquée.

Catégorie	Imagerie	Risque %	Conduite
0	Investigation incomplète		Investigation à compléter
1	Normal	0	Retour au dépistage
2	Anomalie bénigne	0	Retour au dépistage
3	Anomalie probablement bénigne	< 2	Suivi
4	Anomalie suspecte demandant une biopsie	> 2 à 90	Biopsie
5	Anomalie fortement suspecte d'un cancer	> 90	Biopsie
6	Cancer prouvé à la biopsie	100	Chirurgie

Classification Bi-Rad

Connaître les principaux types de lésions bénignes et de tumeurs malignes du sein OIC-312-10-B

Tumeurs bénignes

Les caractéristiques générales des tumeurs bénignes sont leurs contours bien délimités, une croissance lente et une évolution locale limitée au sein.

1. Adénofibrome

Il s'agit d'une prolifération mixte épithéliale et conjonctive survenant chez la patiente jeune (< 25–30 ans), y compris adolescente. Fréquente chez la femme jeune, elle se présente sous la forme d'une tuméfaction le plus souvent indolore, bien limitée, mobile par rapport à la peau et au reste de la glande mammaire, de taille en général < 30 mm, de consistance ferme (renitente), sans signes locaux ni adénopathie suspecte.

2. Mastopathie fibrokystique (MFK)

Maladie bénigne du sein la plus fréquente chez les femmes de 35 à 50 ans pouvant persister après la ménopause chez les femmes prenant un THM. Elle est révélée par la présence de mastodynies en rapport avec les cycles menstruels. L'examen clinique retrouve :

- masse unique ou multiple, arrondie, bien limitée, mobile, de consistance variable (habituellement molle), pouvant être sensible voire douloureuse (kyste sous tension)
- placards ambigus, sensibles, parfois écoulement mamelonnaire (blanchâtre, verdâtre, épais)
- Absence d'adénopathies axillaires suspectes

Carcinomes *in situ*

Il existe deux types de carcinome *in situ* du sein (non infiltrants) : les carcinomes canauxiaux *in situ* (aussi appelé intracanauxiaux), et les carcinomes lobulaires *in situ*. Les cellules impliquées n'ont pas, du fait de l'absence de franchissement de la membrane basale, de potentiel métastatique.

Tumeurs malignes

L'analyse anatomo-pathologique permet d'affirmer le diagnostic et d'évaluer les facteurs pronostiques et prédictifs. Dans la majorité des cas, les cancers du sein sont des adénocarcinomes (abrégés en carcinomes le plus souvent) infiltrants non spécifiques (aussi appelés carcinome canalaire infiltrant).

L'anatomopathologie permettra de préciser les éléments suivants :

- Type histologique (carcinome infiltrant non spécifique, carcinome lobulaire infiltrant...)
- Grade de Elston et Ellis (Scarff-Bloom et Richardson modifié)
- Pourcentage de l'expression des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone)
- Statut HER2
- Ki67 (reflète la prolifération cellulaire)
- Nombre de lésions tumorales (uniquement sur la pièce opératoire)
- Taille (uniquement sur la pièce opératoire)
- Nombre de ganglions axillaires envahis (uniquement sur la pièce opératoire)
- Exérèse microscopiquement complète (R0) ou marges d'exérèse envahies (R1) (uniquement sur la pièce opératoire)

Connaître les principes du bilan d'extension d'un cancer du sein OIC-312-11-B

- La taille de la tumeur et l'envahissement lymphonodal sont les deux principaux facteurs prédictifs de métastases asymptomatiques.

Bilan d'extension local

- Le bilan d'extension locale repose sur la mammographie et l'échographie. Il recherche des lésions additionnelles et des adénopathies axillaires.

- En dehors des situations à haut risque (patiente mutée BRCA 1 ou 2), l'IRM est recommandée en cas de discordance du triplet clinique/ mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé.

Bilan d'extension à distance

- Les sites métastatiques préférentiels sont les os, les poumons, le foie, la peau, les adénopathies à distance et le cerveau.
- Le bilan d'extension à la recherche de métastases viscérales ou osseuses n'est pas systématique. Il ne doit pas retarder l'orientation en milieu spécialisé où il sera décidé si nécessaire (d'après les recommandations INCa Juin 2020).
- On effectue une exploration axillaire par l'analyse du ganglion sentinelle (1 à 4 ganglions) **en l'absence d'envahissement ganglionnaire** (clinique ou histologique) et de **lésion mammaire de moins de 5 cm** en pré opératoire. Dans le cas contraire (envahissement ganglionnaire prouvé ou lésion mammaire de plus de 5 cm) un curage axillaire (exérèse de tous les ganglions axillaires) sera réalisé en per opératoire. La technique du ganglion sentinelle réduit significativement les risques de complications liés au curage (lymphœdème).
- On effectue un bilan d'extension en présence de facteurs pronostiques péjoratifs. Entre autres, il doit toujours être réalisé en cas d'**envahissement ganglionnaire** (clinique ou histologique) ou de **lésion de plus de 5 cm** en pré opératoire.
- Dans ce cas, le bilan de 1^{ère} intention repose sur l'une des deux options suivantes :

1. TDM thoraco-abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse ;
2. TEP-TDM au 18FDG.

Connaître les objectifs et principes de traitement du cancer du sein OIC-312-12-A

Objectifs :

Dans les stades localisés, le traitement est réalisé dans un but curatif et comprend toujours une chirurgie mammaire et une chirurgie des ganglions axillaires homolatéraux. En fonction des différents facteurs pronostiques/prédictifs et du type de chirurgie, peuvent être réalisés en situation (néo)adjuvante, une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie et/ou un traitement par trastuzumab (anticorps anti-HER2) et/ou une radiothérapie.

Dans les stades métastatiques, le traitement ne peut être curatif et est essentiellement basé sur les traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées). L'objectif des traitements est d'augmenter la survie des patientes et d'améliorer leur qualité de vie.

Principes de traitement :

Ne pas oublier les mesures associées :

- Discussion de la stratégie thérapeutique en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour définir le traitement optimal pour la patiente.
- Consultation d'annonce, explication du plan personnalisé de soin (PPS).
- Demande d'exonération du ticket modérateur (ALD 30).
- Prise en charge globale, notamment psychologique, sociale, diététique.
- Les soins de support prennent en charge les conséquences de la maladie et de ses traitements et peuvent inclure, entre autres : prise en charge de la douleur, nutrition, fatigue, fertilité/sexualité, séances d'activité physique adaptée, art-thérapie, conseils socio-esthétiques...

1/ Chirurgie

Le traitement mammaire est conservateur ou radical en fonction de la taille tumorale, du nombre de foyers, du volume du sein et des lésions associées éventuelles (carcinome in situ +++).

Une chirurgie de l'aisselle est toujours associée en cas de carcinome invasif. Le ganglion sentinelle est le premier ganglion de drainage de la glande mammaire : son analyse anatomopathologique, lorsqu'elle est négative, permet de s'affranchir du curage lymphonodal plus morbide ; il implique un double repérage par injection du technétium et de bleu de patente ou par fluorescence en utilisant du vert d'indocyanine. En cas de ganglion envahi en préopératoire (ponction positive sous échographie) : un curage axillaire est réalisé d'emblée.

2/ Radiothérapie

La radiothérapie mammaire associe une radiothérapie externe de l'ensemble du sein et un complément d'irradiation sur le lit opératoire (« boost »). Elle est systématique après une chirurgie conservatrice.

La radiothérapie pariétale (après mastectomie) associée à un complément de dose dans le lit opératoire est indiquée en présence de plusieurs facteurs de mauvais pronostique.

La radiothérapie des aires ganglionnaires est justifiée en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire (creux sus-claviculaire +/- chaîne mammaire interne).

3/ Traitements systémiques

Aux stades localisés, ils sont réalisés soit en « adjuvant » (après la chirurgie) soit en « néoadjuvant » (avant la chirurgie). L'objectif d'un traitement (néo)adjuvant est de détruire des micro-métastases à distance qui ne sont pas décelées par le bilan d'extension et ainsi de diminuer le risque de rechutes notamment sous forme de métastases.

Au stade métastatique, les traitements sont réalisés pendant toute la durée de la maladie (sauf à la phase palliative finale) et sont adaptés à l'évolution de la maladie et la tolérance du patient.

- La chimiothérapie : les 2 principales familles utilisées sont les anthracyclines et les taxanes. Les effets indésirables sont détaillés dans l'item 294.
- L'hormonothérapie : soit par anti-œstrogènes (tamoxifène) soit par anti-aromatase (letrozole, anastrozole, exemestane). Les principaux effets hormonaux sont des bouffées de chaleur, prise de poids, arthralgies, thrombose et majoration du risque de cancer de l'endomètre (pour le tamoxifène) et ostéoporose (anti-aromatase)
- Les thérapies ciblées : de très nombreuses thérapies ciblées sont utilisées en cancérologie. La principale classe qui a permis une modification de l'histoire naturelle des cancers du sein en permettant d'augmenter la guérison de certains cancers est celle des anti-HER2. Le chef de file est le trastuzumab.

4/ Surveillance

Elle comporte :

- une prise en charge conjointe par : chirurgien, oncologue médical, radiothérapeute, médecin généraliste , gynécologue...
- un examen clinique mammaire au moins biannuel les 5 premières années, puis annuel.
- une mammographie et échographie sont pratiquées chaque année à vie.
- Les autres examens sont réalisés à la demande

5/ Soins de support

Ils sont systématiques et contribuent au maintien de la qualité de vie. En cas de métastases osseuses, il est indispensable de prescrire un bisphosphonate ou du denosumab pour limiter les complications osseuses. Une situation de déconditionnement à l'effort est souvent identifiée et peut faire l'objet d'une prescription médicale d'activité physique adaptée.