1. **Le Cancer du Sein**

# **Définitions**

Le cancer du sein est une maladie qui prend naissance dans les tissus de la glande mammaire. Il existe différents types de cancers du sein, dont le plus courant est le carcinome canalaire.

Comme la plupart des pathologies cancéreuses, le cancer du sein se distingue par son caractère typiquement évolutif. Il se développe d’abord à un niveau local, alors que des cellules de la glande mammaire, auparavant saines, se mettent à proliférer de manière anarchique et incontrôlable.

Ces cellules forment d’abord une petite masse localisée (tumeur mammaire), qui tend ensuite à grossir et s’étendre jusqu’à infiltrer les tissus alentour (cancer infiltrant), puis les organes distants (métastases).

Le stade d’évolution du cancer du sein au moment de son diagnostic impacte fortement les options de traitements envisageables et, de fait, le pronostic de la patiente.

Ainsi, de manière générale, les petites tumeurs de stade précoce, encore localisées dans les tissus mammaires, se soignent plus efficacement, à l’aide de traitements moins lourds, et présentent un risque de récidive moins élevé.

Il convient toutefois de noter que chaque cancer du sein est unique

1. **Vocabulaire**

* Carcinome canalaire in situ (CCIS): Cancer non invasif confiné aux canaux galactophores du sein
* Carcinome lobulaire in situ (CLIS): Cancer non invasif confiné aux lobules du sein
* Cancer du sein invasif: Cancer qui s'est propagé au-delà de son site d'origine dans les tissus mammaires sains environnants. Il peut ensuite métastaser, c'est-à-dire se propager à d'autres organes
* Ganglions lymphatiques: Petites masses de tissu lymphoïde qui filtrent les liquides corporels et capturent les cellules cancéreuses. Leur envahissement indique un stade avancé du cancer du sein
* Grades tumoraux: Indiquent le degré d'agressivité du cancer en fonction de l'apparence des cellules cancéreuses au microscope

1. **Quelques chiffres**

**Prévalence**

La prévalence représente le nombre total de cas d'une maladie dans une population donnée à un moment précis. C'est une mesure de la charge de morbidité dans cette population.

Pour le cancer du sein en France métropolitaine, la prévalence à 5 ans était estimée à 271 000 cas prévalents en 2018. Cela signifie qu'en 2018, il y avait environ 271 000 femmes vivantes ayant été diagnostiquées avec un cancer du sein au cours des 5 années précédentes.

**Incidence**

L'incidence correspond au nombre de nouveaux cas d'une maladie survenus sur une période donnée, généralement une année, dans une population définie.

Pour le cancer du sein en France :

* En 2023, on estimait à 61 214 le nombre de nouveaux cas, ce qui en fait le cancer le plus fréquent chez la femme.
* L'incidence augmente régulièrement depuis les années 1990, d'environ +1,1% par an entre 2008 et 2018.

Donc la prévalence reflète le nombre total de cas existants à un moment donné, tandis que l'incidence mesure le nombre de nouveaux cas sur une période donnée, généralement une année. Ce sont deux indicateurs complémentaires pour suivre l'évolution d'une maladie dans une population

**Chiffres mondiaux**

* Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec 2,3 millions de nouveaux cas en 2020, soit 24,5% des cancers féminins
* Il est la principale cause de décès par cancer chez les femmes, avec 685 000 décès en 2020
* Son incidence varie considérablement selon les régions, les taux les plus élevés étant observés en Amérique du Nord et en Europe occidentale. Il est probable que actions de prévention et les technologies à disposition dans ces régions influent sur la capacité de dépistage

**En France**

* En 208, on estimait à 58 459 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine
* L’incidence augmente régulièrement depuis les années 1990, d’environ +1,1% par an entre 2008 et 2018
* La prévalence à 5 ans était estimée à 271 000 cas prévalents en 2018
* Le cancer du sein représente 31,8% de l’ensemble des cancers incidents chez la femme en 2018

# **Facteurs de risque et symptômes**

## **Facteurs de risque**

Bien que nous commençons à mieux comprendre les causes du cancer du sein, l’implication et le rôle de certains facteurs reste encore à étudier

Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu’une personne n’ayant aucun facteur de risque soit atteinte de ce cancer

* **facteurs de risque** liés à l’âge. En effet, près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans
* **facteurs de risque** liés à nos modes de vie tels que la consommation d’alcool et de tabac, un surpoids ou encore pas ou peu d’activité physique peuvent favoriser l’apparition d’un cancer du sein
* **facteurs de risque** liés à certains antécédents médicaux personnels et familiaux

**Les principaux :**

* âge
* sexe : plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes
* antécédents personnels de maladie (par exemple cancer du sein, de l’ovaire et/ou de l’endomètre)
* antécédents familiaux de cancers (sein, ovaire, …)
* prédispositions génétiques au cancer du sein

**Les autres facteurs de risque pour le cancer du sein :**

* certains traitements hormonaux de la ménopause
* la consommation de tabac
* la consommation d’alcool et le surpoids
* peu ou pas d’activité physique

## **Symptômes**

A un stade précoce de la maladie, il n’est pas rare qu’aucun indicateur ni symptôme n’annoncent un cancer du sein. Il faut souvent attendre l’apparition d’une masse palpable au toucher avant de consulter et de nombreux cancers du sein sont en fait décelés lors d’un examen de routine ou au moment d’une [mammographie bilatérale de dépistage](https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/definition-modalites-et-interet-de-la-mammographie/) alors qu’aucun signe ne l’annonçait.

Les symptômes liés à un cancer du sein peuvent varier en fonction de la personne, de son âge, de son état de santé général ainsi que du type de cancer déclaré.

Pourtant les symptômes du cancer du sein sont nombreux. Sans être forcément inquiétants, ils doivent vous alerter et inciter à consulter :

* Une grosseur inhabituelle dans le sein
* Un écoulement de sang au niveau du mamelon
* Une rétractation de la peau du sein
* Un écoulement de lait en dehors d’une période d’allaitement
* Une déformation du sein ou du mamelon
* Une rétraction du mamelon
* Un ganglion au niveau de l’aisselle
* Une rougeur ou peau squameuse dans la région du mamelon ou du sein
* Tout changement de la taille ou de la forme du sein
* Douleur dans n’importe quelle zone du sein

**Symptômes du cancer du sein chez l’homme**

Bien que 1% seulement des cancers du sein touchent les hommes, les risques sont aussi importants que chez la femme et les symptômes du cancer du sein chez l’homme provoquent :

* Un écoulement ou saignement du mamelon
* L’apparition d’une croûte au niveau du mamelon
* Le syndrome du mamelon inversé, qui pointe soudainement vers l’intérieur
* Le sein est enflé et douloureux
* Une masse palpable à l’aisselle (creux axillaire)
* L’apparition d’ulcères sur la peau du sein ou des lésions ouvertes

Tout comme chez la femme, un dépistage précoce donnera de meilleures chances de guérison au patient.

**Symptômes du cancer du sein chez une patiente jeune**

Avec près de 55.000 nouveaux cas en France chaque année, les tranches d’âges des patientes atteintes d’un cancer du sein sont comme suit :

* 1 à 2 % sont des femmes de moins de 35 ans
* 6 à 10% sont des femmes ayant entre 35 et 40 ans
* 25% sont des femmes non ménopausées (plus de 40 ans)
* 63 à 68 % sont des femmes ménopausées

Les symptômes ne diffèrent pas en fonction de l’âge, et 75% des cancers du sein se déclarent après 50 ans.

**Symptômes du cancer du sein inflammatoire**

Certains symptômes sont spécifiques au cancer du sein inflammatoire:

* Un sein enflé
* Une peau épaissie et capitonnée d’apparence de peau d’orange
* Le sein au toucher semble chaud
* La zone mammaire a une extra sensibilité au toucher
* L’augmentation de la taille du sein
* Une sensation diffuse de brûlure ou démangeaisons continues
* L’apparition d’une masse au niveau du creux axillaire ou de la clavicule

**Symptômes du cancer du sein métastatique**

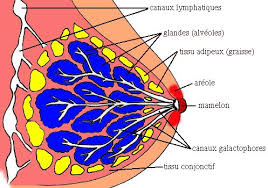
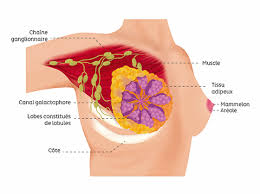
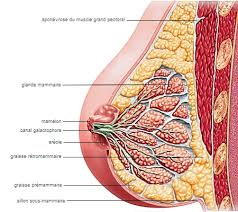
Les symptômes du cancer du sein métastatiques apparaissent lorsque le cancer du sein a atteint un stade métastatique et sont spécifiques en fonction de leur destination. Le plus souvent, les métastases touchent les poumons, le cerveau, les os et le foie.

* **Métastases pulmonaires**
  + Douleurs thoraciques
  + Difficultés à respirer et souffle court
  + Toux sèche persistante
* **Métastases cérébrales**
  + Maux de tête
  + Vertiges et perte d’équilibre
  + Vision doublée ou floutée
  + Elocution difficile ou convulsions
* **Métastases osseuses**
  + Douleurs osseuses
  + Douleurs articulaires
  + Douleurs dorsales
  + Risque accru de fractures osseuses
* **Métastases hépatiques**
  + Jaunissement de la peau et du blanc des yeux
  + Nausées et vomissements
  + Démangeaisons ou éruptions cutanées
  + Fatigue extrême

**Sources :** INCa, Fondation Cancer du Sein du Québec

Docteur Eric Sebban : “Cancer-du-sein : diagnostic”

# **Anatomie du sein**



# **Marqueurs biologiques**

Les principaux marqueurs biologiques utilisés dans le cancer du sein sont :

## **Marqueurs protéiques sériques**

**CA 15-3 (antigène carbohydrate 15-3)** : C'est le marqueur le plus utilisé pour le cancer du sein. Il a une sensibilité de 54 à 87% pour détecter les cancers du sein métastatiques. Une valeur élevée de CA 15-3 (>30 U/mL) suggère fortement un cancer du sein primitif en cas de métastases d'origine inconnue

**ACE (antigène carcino-embryonnaire)** : Moins spécifique que le CA 15-3 mais peut être complémentaire. Une valeur élevée d'ACE (>7,5 ng/mL) est un facteur pronostique péjoratif indépendant

**BR 27.29** : Marqueur de la lignée mucoïde des cancers du sein

## **Marqueurs tissulaires**

**Récepteurs hormonaux (RE, RP)** : Leur présence guide le choix des hormonothérapies

**HER2** : Son surexpression protéique ou l'amplification du gène prédisent la réponse aux thérapies ciblées anti-HER2

**uPA/PAI-1** : Marqueurs de protéolyse associés à un risque élevé de récidive

**Tests multigéniques comme Oncotype DX, MammaPrint, etc.** : ils évaluent le profil d'expression génique de la tumeur pour prédire le risque de récidive et la réponse à la chimiothérapie

L'utilisation de ces marqueurs permet une médecine de précision en orientant les choix thérapeutiques et le suivi des patientes atteintes d'un cancer du sein

1. **Imagerie**

Principaux examens d'imagerie utilisés dans le diagnostic et le suivi du cancer du sein :

## **Mammographie**

La mammographie est une radiographie à faible dose de rayons X qui permet d'obtenir des images détaillées du tissu mammaire. C'est l'examen clé pour détecter les cancers du sein.

Il existe deux types de mammographies :

* Mammographie de dépistage : réalisée en l’absence de symptômes chez les femmes de 50 à 74 ans dans le cadre du dépistage organisé
* Mammographie diagnostique : prescrite en cas d’appartition de symptômes (masse palpable, écoulement du mamelon, etc.) pour examiner une zone suspecte de manière plus approfondie

**Résultats :**

* **Stade 0** : mammographie difficile à interpréter, des examens complémentaires sont nécessaires
* **Stade 1** : mammographie normale ;
* **Stade 2** : anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance, ni examens complémentaires
* **Stade 3** : anomalies bénignes nécessitant une surveillance dans trois ou six mois
* **Stade 4** : anomalie suspecte nécessitant des examens complémentaires (biopsie)
* **Stade 5** : anomalie évoquant un cancer et nécessitant une biopsie

## 

**Echographie mammaire**

L'échographie mammaire utilise les ultrasons pour visualiser les seins. Elle permet de distinguer les masses solides des kystes remplis de liquide et d'évaluer la vascularisation des lésions. C'est un examen complémentaire à la mammographie

**Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**

L'IRM mammaire utilise un champ magnétique puissant et des ondes radio pour produire des images très détaillées des seins. Elle est particulièrement utile pour détecter les cancers chez les femmes à haut risque ou en cas de seins dense

**Tomosynthèse**

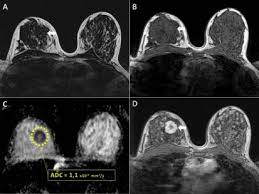
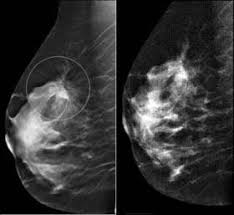
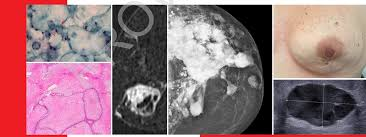
La tomosynthèse est une technique de mammographie 3D qui produit des images en coupes fines du sein. Elle permet de mieux visualiser les lésions masquées par les tissus environnants, améliorant ainsi la détection des cancers

**Scores BI-RADS**

Le système BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) est utilisé pour standardiser les comptes rendus d'imagerie mammaire et attribuer un score de 0 à 6 selon le degré de suspicion de malignité

Ces examens d'imagerie, combinés aux analyses biologiques et à la biopsie, permettent un diagnostic précis du cancer du sein et guident la prise en charge thérapeutique

Exemples :



1. **Biopsie percutanée**

La biopsie consiste à prélever des fragments de l’éventuelle tumeur à l’aide d’une aiguille, à travers la peau (biopsie dite « percutanée »). Cet examen est effectué par le médecin radiologue qui va guider son geste par les images obtenues à la mammographie, ainsi que par les images obtenues par échographie (et, éventuellement, par un ordinateur qui va calculer l’angle et la profondeur de l’implantation de l’aiguille).

Après anesthésie locale de la peau et de la zone où va pénétrer l’aiguille, le médecin pratique une petite incision et utilise l’aiguille pour pénétrer jusqu’à la grosseur et prélever de dix à vingt petits fragments qui seront analysés au laboratoire. Il peut également profiter de cette intervention pour placer un « **clip de repérage** » (une petite agrafe métallique qui sera facile à repérer lors d’une future intervention chirurgicale de traitement). Ce clip est relié à un fil métallique très fin qui sort de la peau et reste protégé par un pansement. L’incision est refermée et ne laisse pas de cicatrice

1. **Pronostic et évolution du cancer du sein**

Aujourd’hui, en France, la survie cinq ans après un diagnostic de cancer du sein est de 85 %, ce qui en fait l’un des cancers possédant le meilleur taux de survie

Lorsque le cancer du sein est invasif et en l’absence de traitement, les cellules cancéreuses vont progressivement envahir le sein, puis migrer, via la circulation de la lymphe, dans les ganglions lymphatiques qui drainent cette région du corps, situés sous l’aisselle du côté du sein atteint. Sans traitement, ces cellules vont ensuite migrer dans la circulation sanguine pour aller s’installer et se multiplier dans le foie, les poumons, les os, le cerveau, etc. Ces tumeurs secondaires sont appelées « métastases »

Certains éléments peuvent orienter le pronostic :

* **l’âge de la patiente** : les cancers du sein chez les patientes jeunes se soignent moins bien que chez les patientes plus âgées
* **l’aspect de la tumeur** : une grosse tumeur sera plus difficile à traiter
* **les particularités microscopiques de la tumeur**
* **la présence de signes d’inflammation**, ou l’**atteinte des ganglions de l’aisselle**, ou la **présence de métastases** dans d’autres organes sont des signes de plus grande gravité
* **l’activation du gène HER2** est également un signe de gravité
* **les cancers du sein dits « hormonodépendants »** sont d’un meilleur pronostic

# **Marqueurs tumoraux**

Les marqueurs qui nous sont présentés dans le document d’information sont des **marqueurs tumoraux**. Ils indiquent la présence d’une tumeur et nous renseignent sur **sa taille, sa forme, sa complexité et son irrégularité**, autant d’éléments qui permettront de **caractériser son agressivité, son potentiel malin voire son potentiel métastatique**

| **Marqueur** | **Définition** | **Valeurs** |
| --- | --- | --- |
| **Radius Mean** | Moyenne des distances du centre aux points sur le périmètre | Pas de seuil spécifique  Cela donne une indication sur la taille et la forme générale de la tumeur |
| **Area Mean** | Moyenne de la surface de la tumeur | Pas de valeur définie  Une aire plus grande peut indiquer une tumeur de taille plus importante |
| **Compactness Mean** | Moyenne de (périmètre^2 / surface – 1.0) | Généralement significative si > 0.1  Une valeur plus élevée indique une forme moins compacte et plus irrégulière |
| **Concavity Mean** | Moyenne de la gravité des parties concaves du contour | Généralement significative si > 0.2/0.3  Des concavités plus prononcées peuvent être un signe de malignité |
| **Concave Points Mean** | Moyenne du nombre de parties concaves du contour | Généralement significative si > 0.1  Plus il y a de points concaves, plus la forme est irrégulière, ce qui peut indiquer un potentiel malin |
| **Area Worst** | Aire la plus mauvaise (moyenne des trois plus grandes valeurs) de la tumeur | Significative si > 2000mm² |
| **Compactness Worst** | Compacité la plus mauvaise (moyenne des trois plus grandes valeurs) de la tumeur | Généralement significatif si > 0.5  Une compacité élevée indique une forme moins lisse et plus irrégulière, ce qui est caractéristique des tumeurs malignes |
| **Concavity Worst** | Concavité la plus mauvaise (moyenne des trois plus grandes valeurs) de la tumeur | Généralement significatif si > 0.5  Une concavité prononcée est un signe de malignité, les tumeurs bénignes ayant généralement un contour plus lisse |
| **Area SE** | Erreur standard de la surface de la tumeur | Significative si > 100mm² |
| **Fractal Dimension SE** | Erreur standard de « l’approximation du littoral » - 1 | Généralement significative si > 0.15 Une dimension fractale élevée dans ces zones indique des contours très irréguliers, signe de malignité |
| **Symmetry Worst** | Symétrie la pire (moyenne des trois plus grandes valeurs) de la tumeur | Significatif entre 0.2 et 0.5, et problématique si > 0.5 |
| **Fractal Dimension Worst** | Dimension fractale la pire (moyenne des trois plus grandes valeurs) de la tumeur | Généralement significatif si > 0.01  Une erreur standard élevée suggère une grande variabilité dans les mesures de dimension fractale entre les différentes régions de la tumeur, ce qui est caractéristique des tumeurs malignes aux contours irréguliers |

Il existe plusieurs scores spécifiques pour évaluer le risque de cancer du sein. Voici quelques exemples:

1. **Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT)**: Aussi connu sous le nom de modèle Gail, cet outil permet d'estimer le risque de cancer du sein sur cinq ans et à vie en se basant sur des facteurs de risque établis comme l'âge, l'âge des premières menstruations, le nombre de biopsies du sein, l'âge à la naissance du premier enfant, le nombre d'enfants, et les antécédents familiaux de cancer du sein
2. **Score d’Eisinger**: Utilisé pour valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique, ce score familial analyse l'arbre généalogique pour évaluer le risque de prédisposition génétique au cancer du sein. Un score d’Eisinger de 3 ou plus indique un risque élevé et justifie une consultation d'oncogénétique
3. **Score de Boadicea**: Utilisé par les onco-généticiens, ce score évalue le risque de prédisposition génétique ainsi que le risque de cancer du sein en fonction du temps. Il est particulièrement utilisé dans le cadre de consultations d'oncogénétique pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein

Ces scores sont utilisés pour personnaliser le dépistage et la surveillance des femmes à risque, permettant ainsi une détection plus précoce et une gestion plus efficace du cancer du sein

**Sources:** Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;81(24):1879-1886

Eisinger F, Alby N, Bremond A, et al. Recommendation for cancer prone situation management. Bull Cancer. 1995;82(10):805-817

Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic risk of breast and ovarian cancer: updates and extensions. Br J Cancer. 2008;98(8):1457-1466

Quante AS, Whittemore AS, Shriver T, et al. Breast cancer risk assessment across the risk continuum: a step toward tailoring breast cancer screening. Cancer Causes Control. 2015;26(7):1025-1036

# **Stades et grades du cancer du sein**

## **Stades du cancer du sein**

Les stades permettent d'évaluer l'étendue et la propagation du cancer. On utilise généralement la classification TNM :

* **T (Tumeur)** : Taille de la tumeur primitive et son extension locale =>T0 : Pas de tumeur primitive détectable
* **N (Nodes/Ganglions lymphatiques)** : Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux => N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire
* **M (Métastases)** : Présence ou non de métastases à distance =>M0 : Pas de métastase à distance

En combinant ces 3 paramètres, on définit les stades suivants :

* **Stade 0** : Cancer in situ (Tis, N0, M0)
* **Stade I** : Tumeur ≤ 2 cm, sans atteinte ganglionnaire ni métastase (T1, N0, M0)
* **Stade II** : Tumeur > 2 cm ou atteinte ganglionnaire locale sans métastase (T0-2, N1, M0 ou T3, N0, M0)
* **Stade III** : Tumeur locale avancée ou atteinte ganglionnaire importante sans métastase (T0-4, N2-3, M0)
* **Stade IV** : Présence de métastases à distance (Tout T, Tout N, M1)

## **Grades du cancer du sein**

Le grade évalue l'agressivité du cancer en analysant les caractéristiques des cellules tumorales au microscope :

* **Grade I (bas grade)** : Cellules peu différentes des cellules normales, croissance lente
* **Grade II (grade intermédiaire)** : Cellules plus anormales et à croissance plus rapide
* **Grade III (haut grade)** : Cellules très différentes des normales, croissance très rapide

Pour déterminer le grade, on note de 1 à 3 chacun de ces critères :

* Forme et taille des noyaux cellulaires
* Architecture tissulaire (organisation des cellules)
* Activité mitotique (taux de division cellulaire)

La somme de ces 3 notes donne le grade final :

* **Grade I** : Score 3-5
* **Grade II** : Score 6-7
* **Grade III** : Score 8-9

Les cancers de stade avancé et de haut grade sont généralement plus agressifs et ont un pronostic plus défavorable. Mais le grade et le stade sont deux classifications complémentaires qui guident le choix des traitements

**Sources :**

PactOnco.fr : “Grades, stades : les caractéristiques du cancer du sein”

Docteur Eric Sebban : “Les différents stades du cancer du sein : classification et grades”

Issh : “Quels sont les différents grades du cancer du sein ?”