

Plan du cours

- Pathologie mammaire bénigne
- Cancer du sein
 - Rappel épidémiologique
 - Moyens diagnostiques
 - Prise en charge multidisciplinaire
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
 - Reconstruction mammaire
 - Chimiothérapie
 - Hormonothérapie
 - Traitements ciblés

Pathologie mammaire bénigne

- Maladie fibrokystique + lésions prolifératives bénignes
 - Épithéliose
 - Adénose
 - Hyperplasies papillaires, canalaire et lobulaires
- Lésions tumorales bénignes
 - Fibroadénome
 - Papillome
 - Tumeur phyllode
- Pathologie inflammatoire et infectieuse

- MFK attitude :
 - Surveillance
 - Symptômes principaux
 - Mastodynies
 - Kystes à vidanger
- Maladies prolifératives bénignes peuvent engendrer geste chirurgical et/ou surveillance accrue
- En général => surveillance

- Tumeurs bénignes
 - Fibroadénomes : risque de dégénérescence existe mais très faible
 - Exérèse si :
 - Augmentation taille
 - Douleur
 - Anxiété
 - Atypies à la biopsie
 - Diagnostic différentiel tumeur phyllode pas possible
- Tumeur phyllode
 - Diagnostic différentiel fibroadénome
 - Exérèse systématique
 - Risque dégénérescence en phyllode avec atypies et sarcome

- Papillomes :
 - Exérèse systématique : risque de dégénérescence et/ou association à une composante DCIS
 - Options papillome sans atypie : mammotome si techniquement possible
 - Autres conditions présence d'atypies : mammotome impossible => exérèse chirurgicale
- Pathologie inflammatoire et infectieuse (abcès) :
 - Fréquent en période d'allaitement
 - Toujours avoir un diagnostic cytologique
 - Vérifier US après traitement et résolution des phénomènes inflammatoires
 - Traitement : ponction
 - Objectifs
 - Diagnostic
 - Bactériologie + antibiogramme
 - Traitement antibiotique :
 - Si souhaite poursuivre allaitement : pénicilline ou ampicilline ou clindamycine
 - Si échec ciproxine/eusaprim et stop allaitement
 - Rarement drainage chirurgical

- **Abcès :**

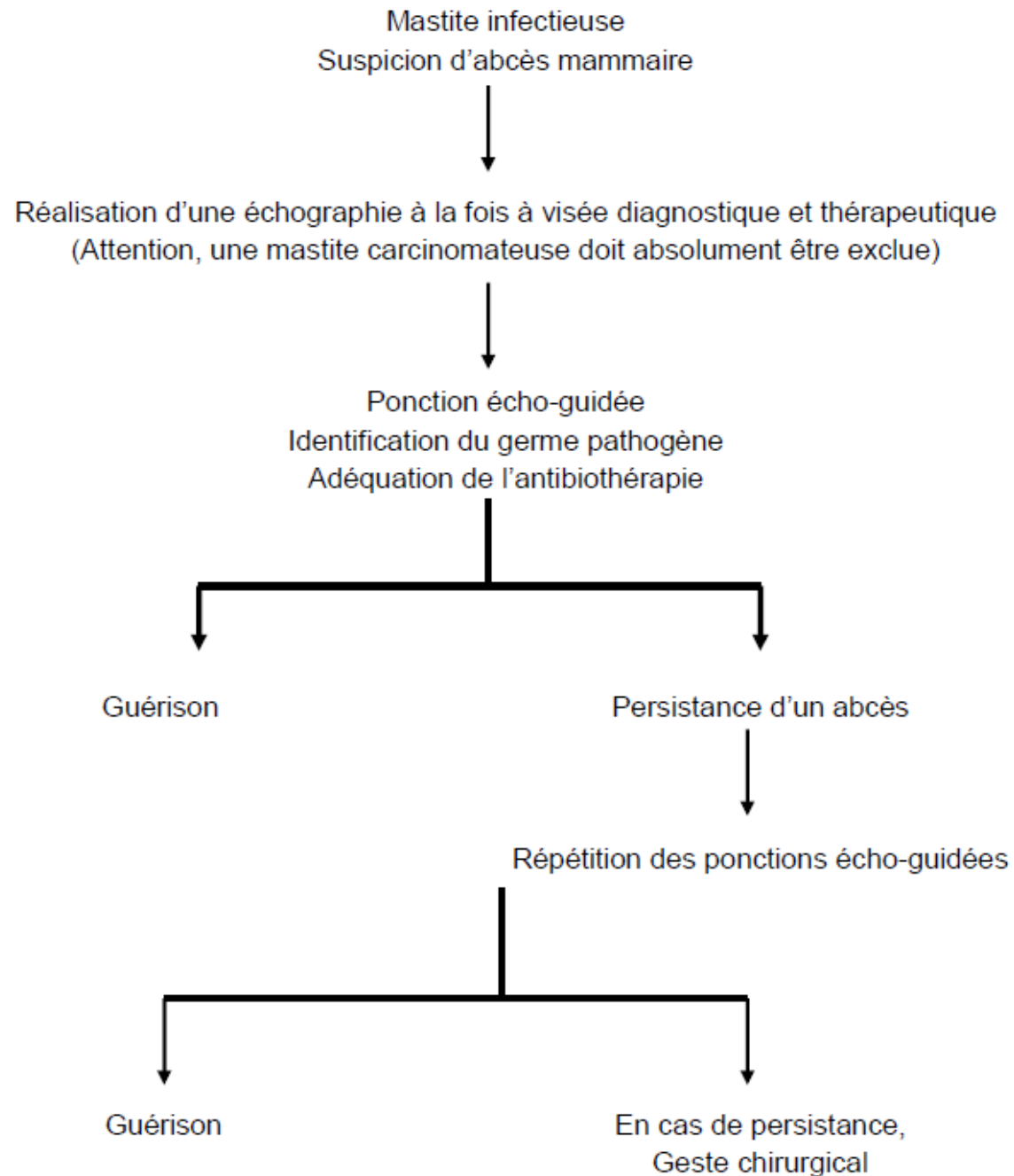


Signes cliniques :

- Sensibilité
- Rougeur
- Absence de fièvre
- Non sensation d'être malade

Signes cliniques :

- Rougeur localisée plus importante
- Douleur importante
- Fièvre
- Symptômes grippaux
- Sensation de mal-être



- Mastites :
 - Plus fréquentes en période d'allaitement
 - Peuvent survenir en dehors
 - Causes médicamenteuses
 - Causes vasculaires : « vasculite bénigne post-radiothérapie »
 - Nécessitent diagnostic histologique
 - Diagnostic différentiel lymphangite carcinomateuse

!!! Lymphangite carcinomateuse

Surtout mastites granulomateuses

Mastites granulomateuses

- Diagnostic difficile
- Etiologies multiples :
 - Infectieuses :
 - Tuberculose
 - Mycobactéries atypiques
 - Maladie des griffes de chat
 - Maladies de système :
 - Sarcoidose
 - Lupus
 - Maladies idiopathiques

Mastites granulomateuses

- Histologie
 - Recherche de cellules géantes
 - Recherche de granulomes
 - Nécrose sur biopsie
- Traitement :
 - Si tuberculose : antituberculeux
 - Si origine infectieuse : antibiotiques + corticoïdes à doses dégressives
 - Traitement au long cours.
 - Suivi nécessaire : récurrences fréquentes

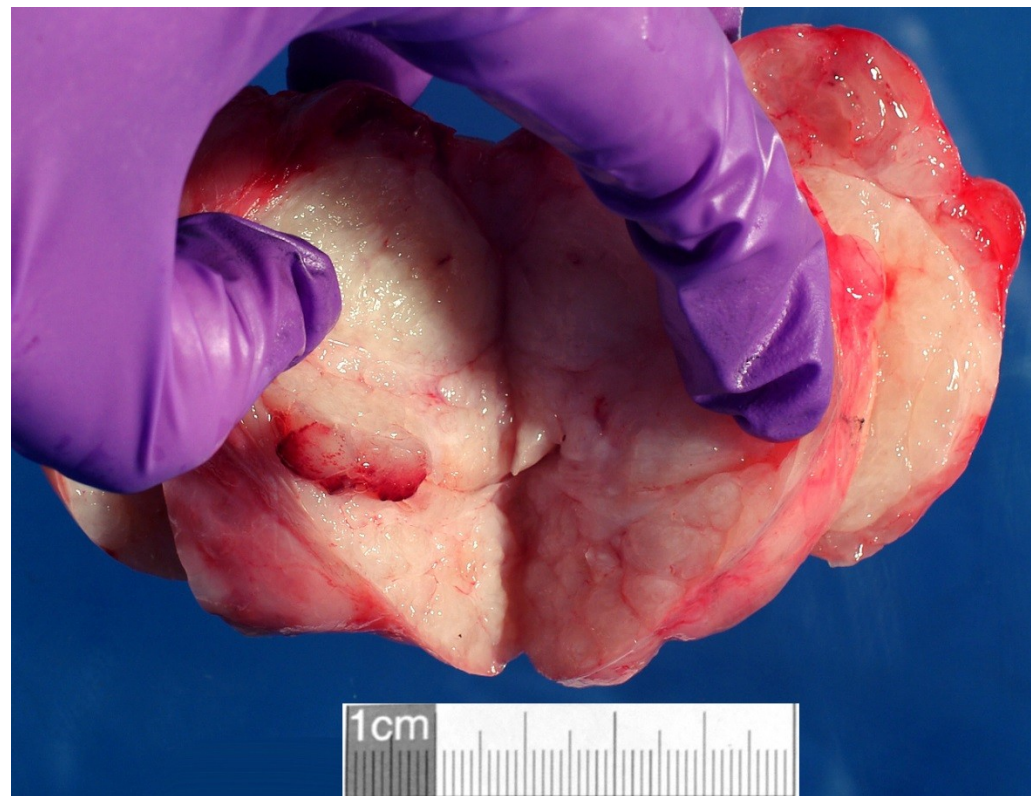
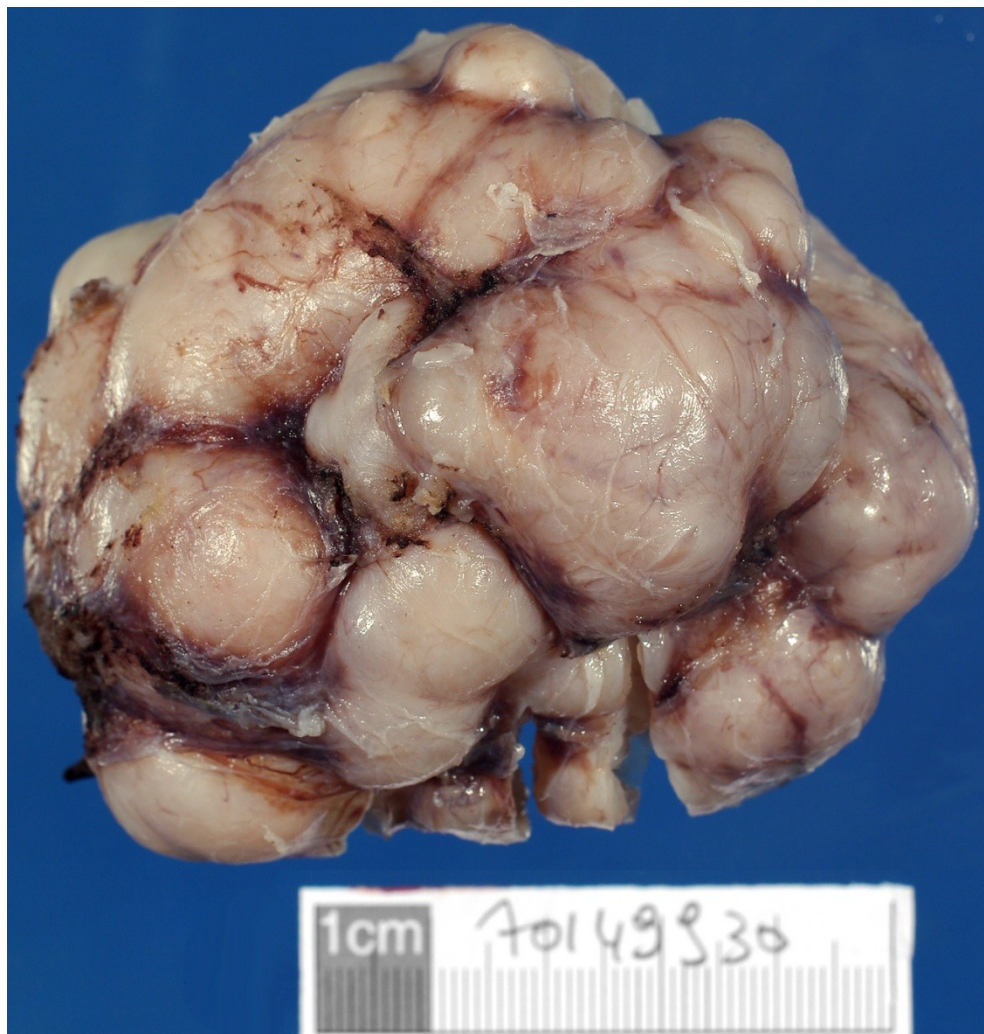
Pathologie mammaire masculine

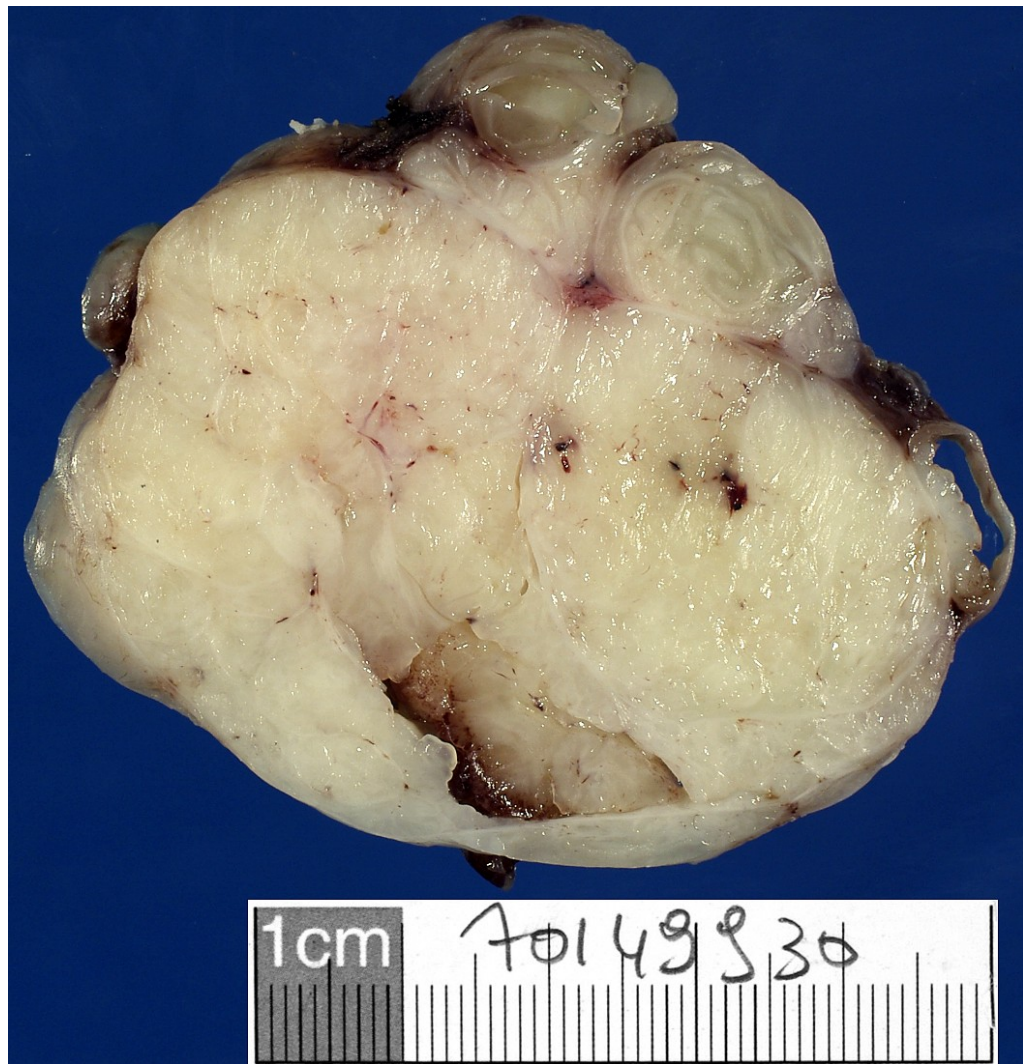
- Kystes
- Abscesses : toujours bilan à distance pour confirmer bénignité
- Gynécomasties unilatérales ou bilatérales :
 - Origine
 - Le plus souvent médicamenteuse
 - Antidépresseurs
 - Oméprazole et dérivés
 - Dérivés Spironolactone
 - Insuffisance hépatique
 - Anomalie chromosomique liée à X
 - Tumorale
 - Idiopathique

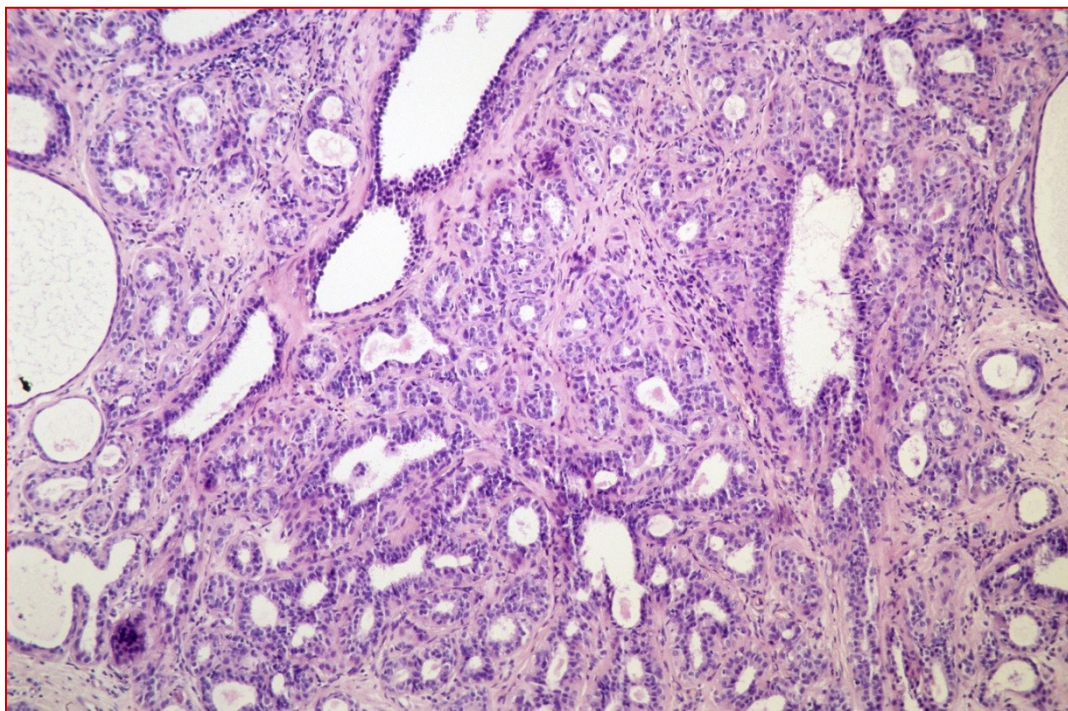
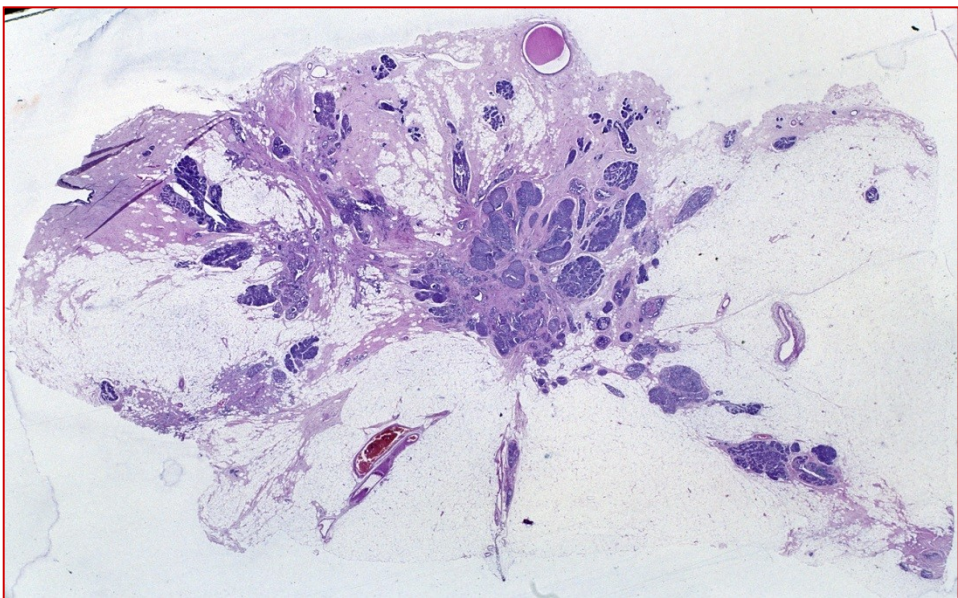
- Gynécomasties unilatérales ou bilatérales (suite) :
 - Bilan
 - Bilan sénologique
 - Échographie testicules
 - Prise de sang : bilan hormonal, fonction hépatique
- Traitement :
 - Fonction étiologie
 - Si idiopathique => chirurgie

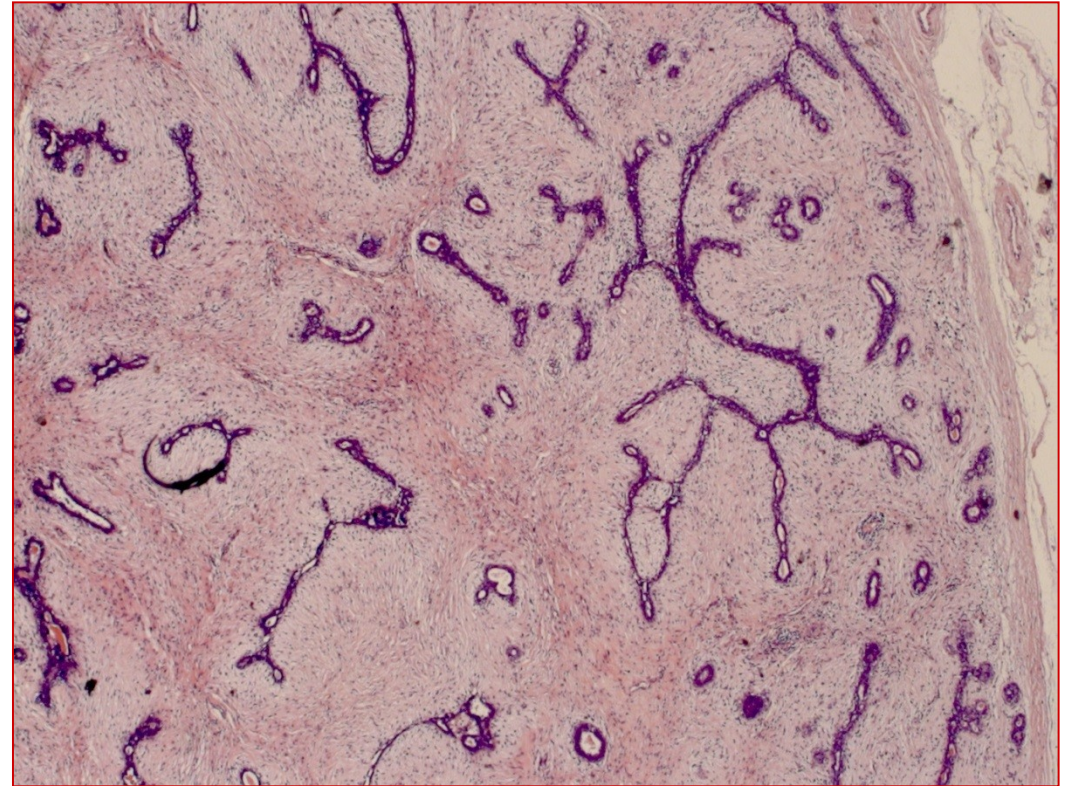
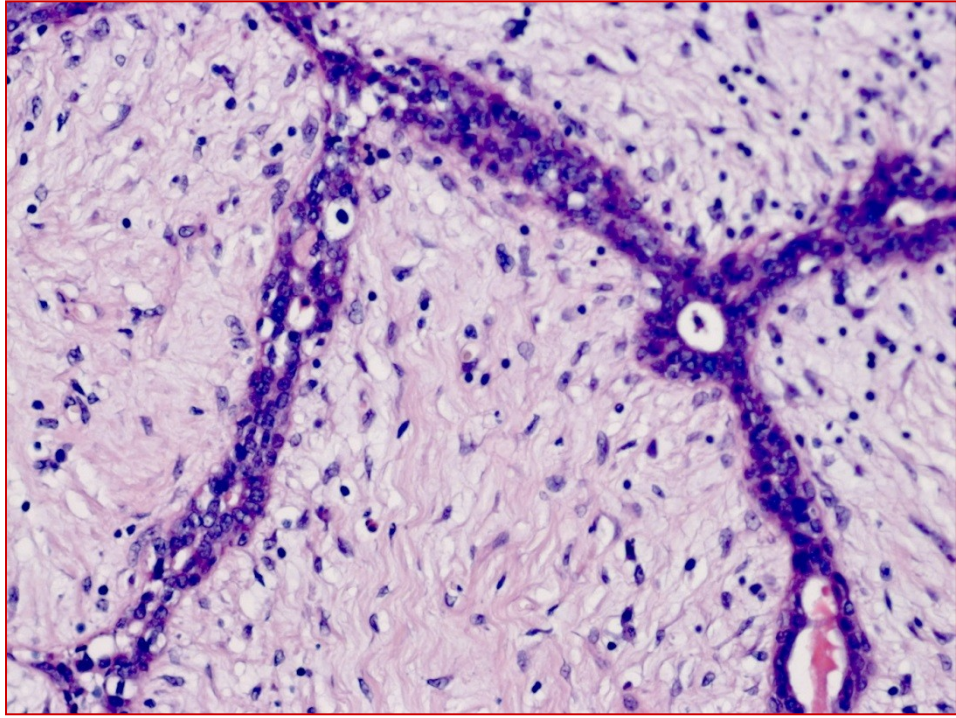
Fibroadénome











RV
Z 0.8
2D
89%
C 68
P Moy
Rés
CAT1



✧ Dist 5.21 cm
:: Dist 2.40 cm

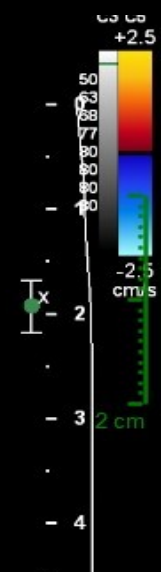
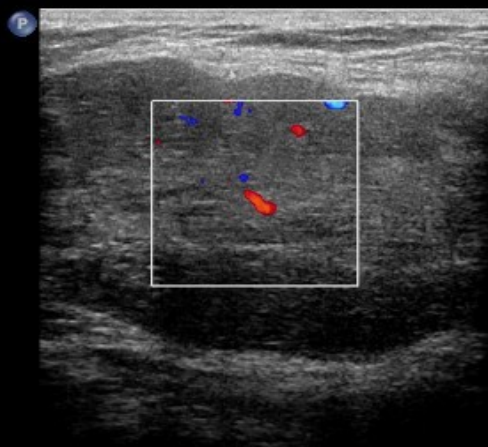
CI 35Hz
RV
Z 0.8
2D
89%
C 68
P Moy
Rés
CAT1



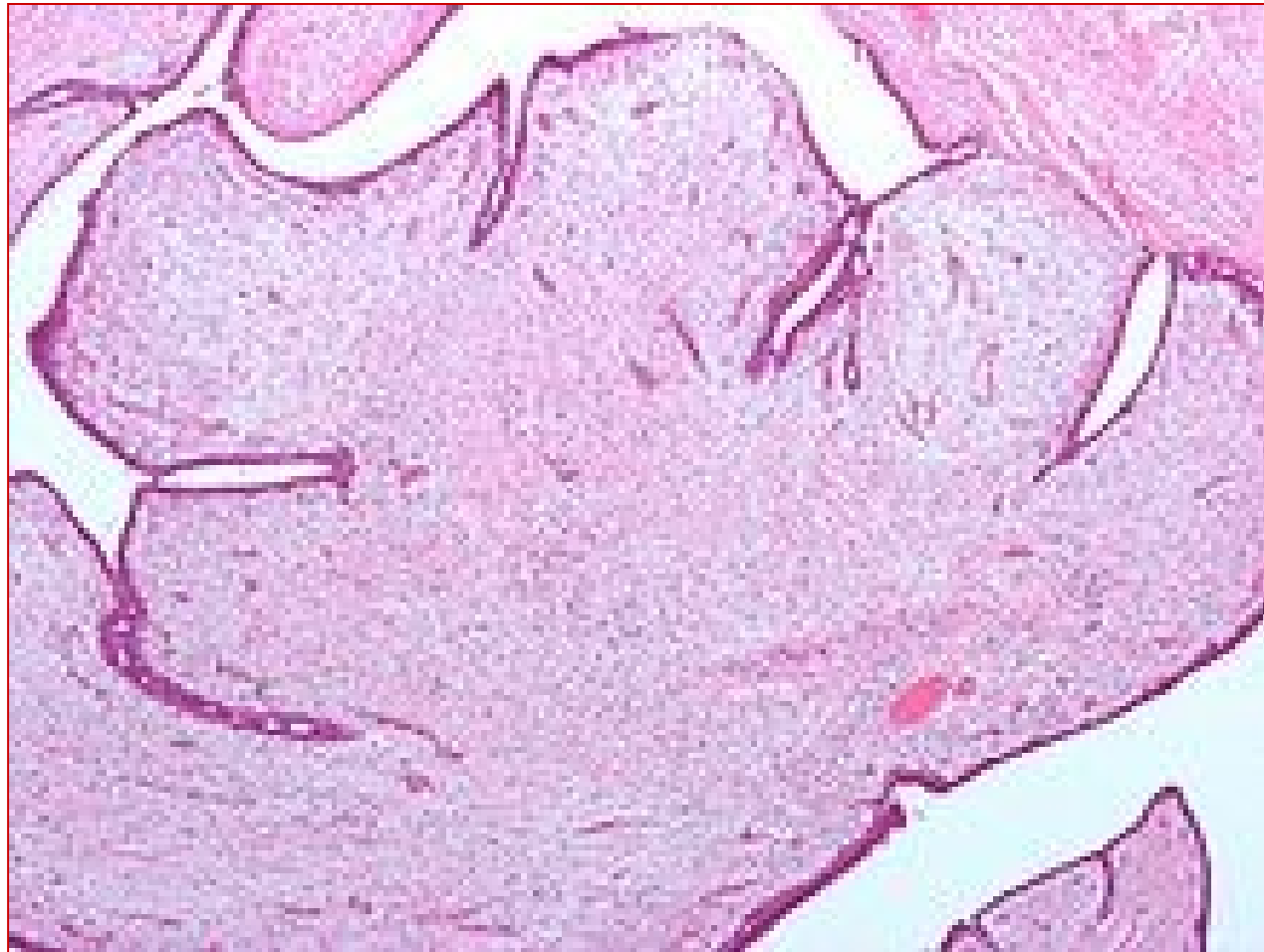
✧ Dist 2.30 cm
:: Dist 3.71 cm

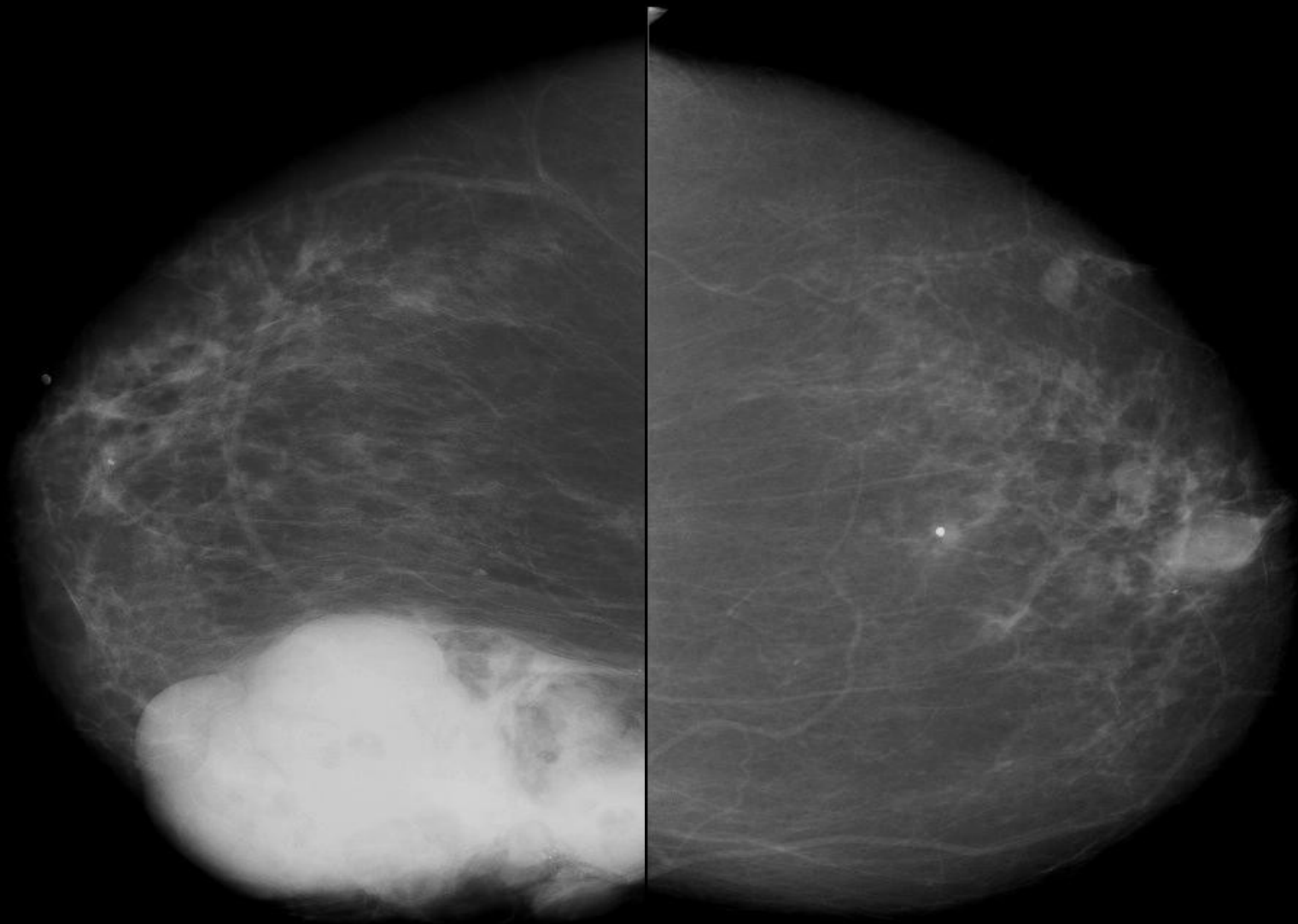


CI 9Hz
RP
Z 0.8
2D
90%
C 62
P Moy
Rés
CAT1
Coul
73%
519Hz
FP 28Hz
Bas



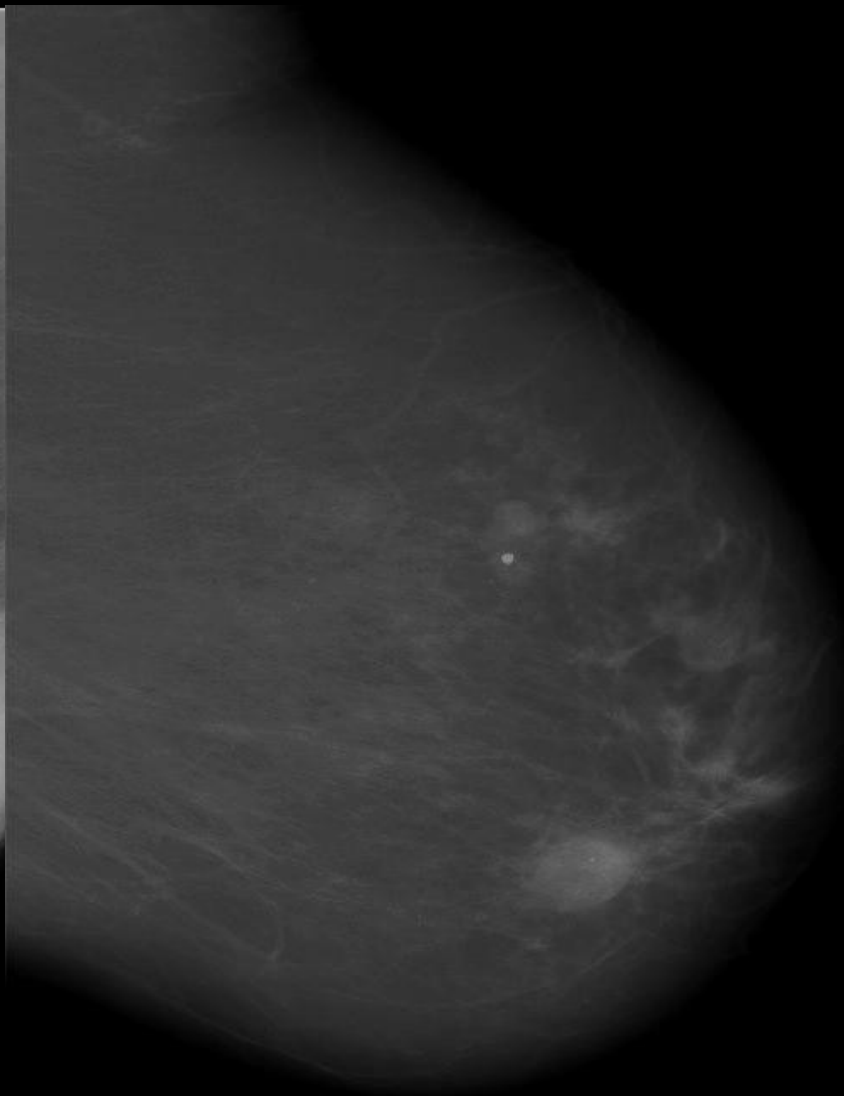
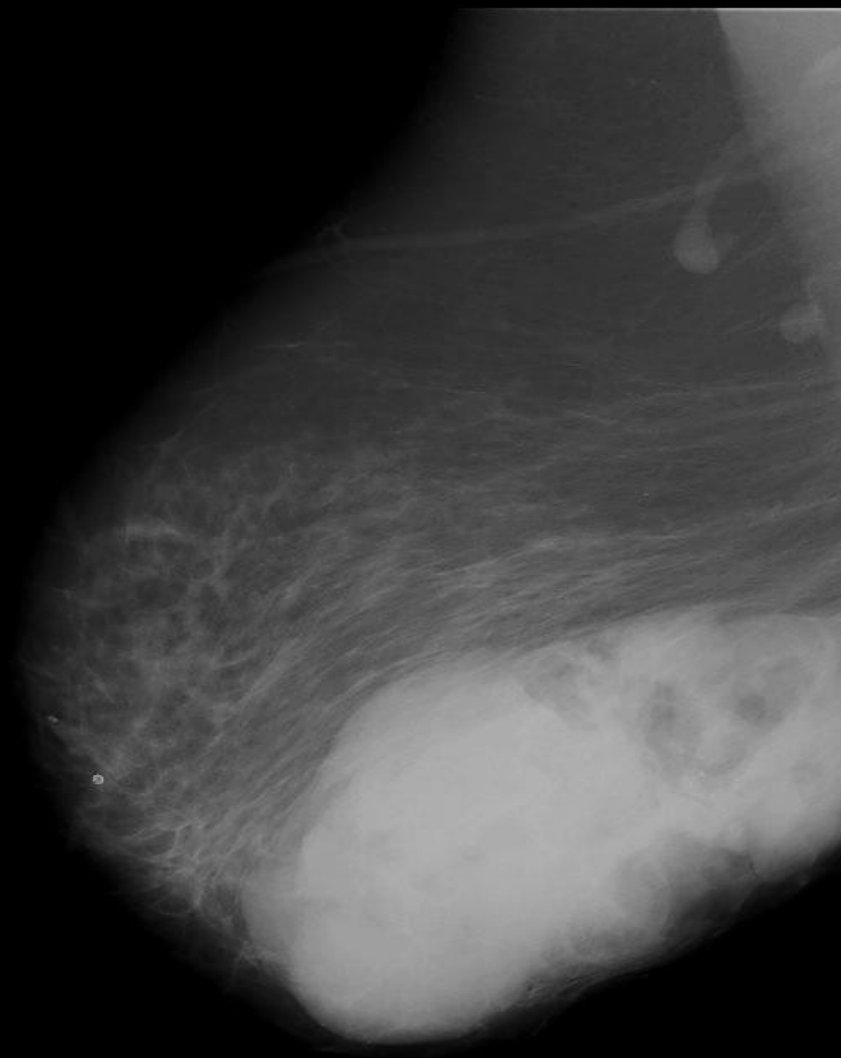
Tumeur phyllode

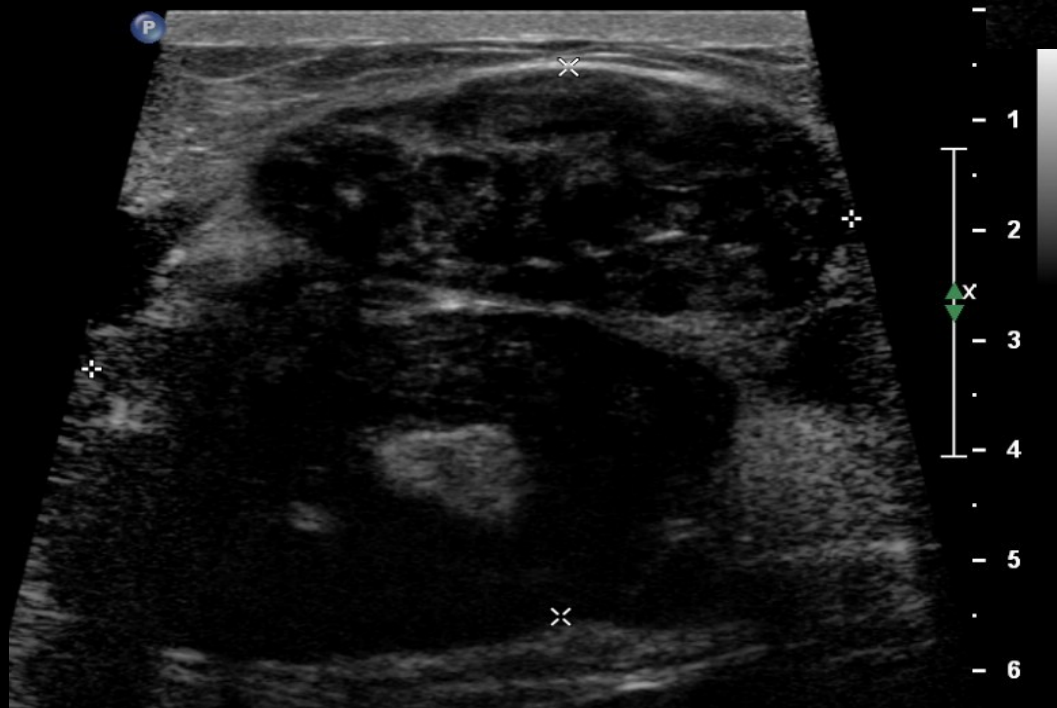
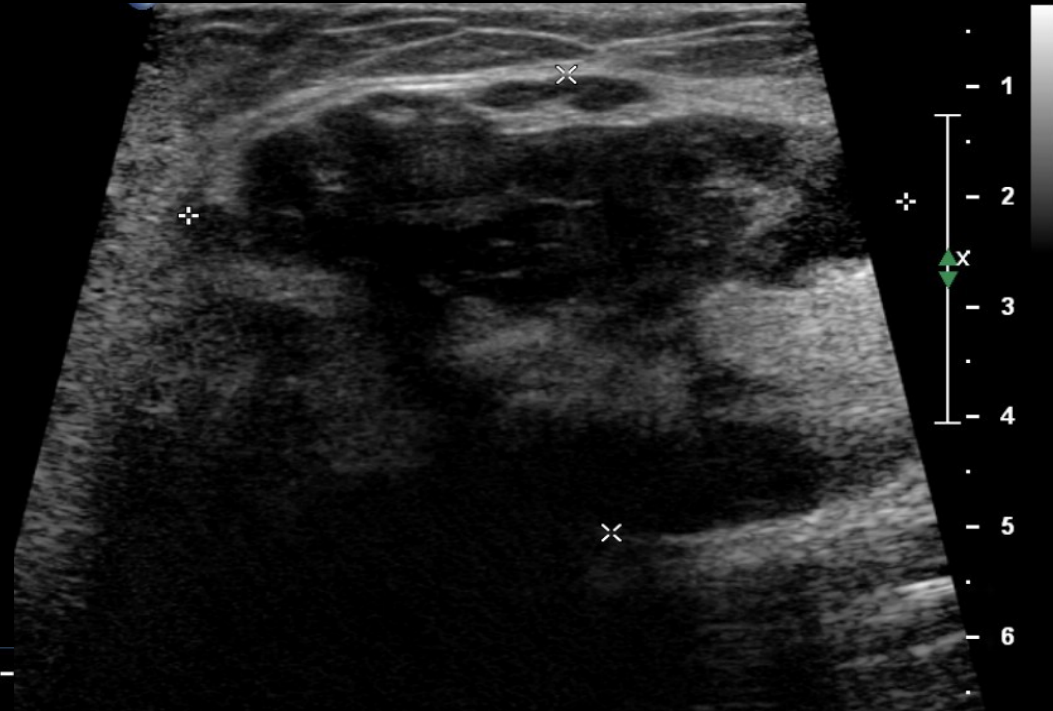


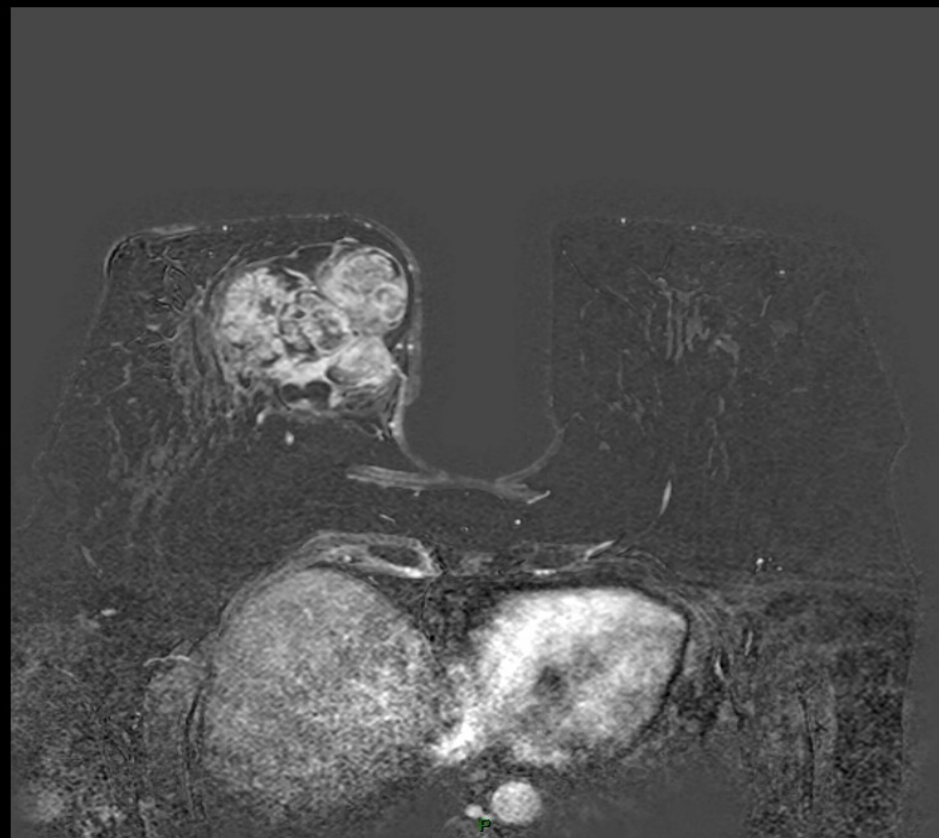
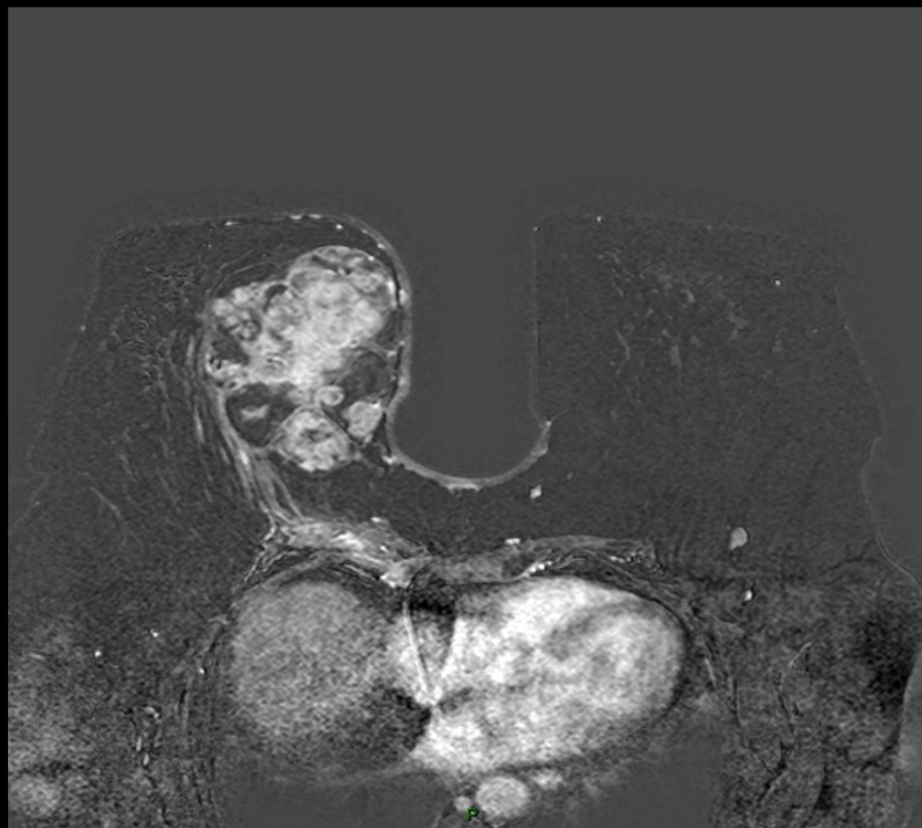


Face
droit

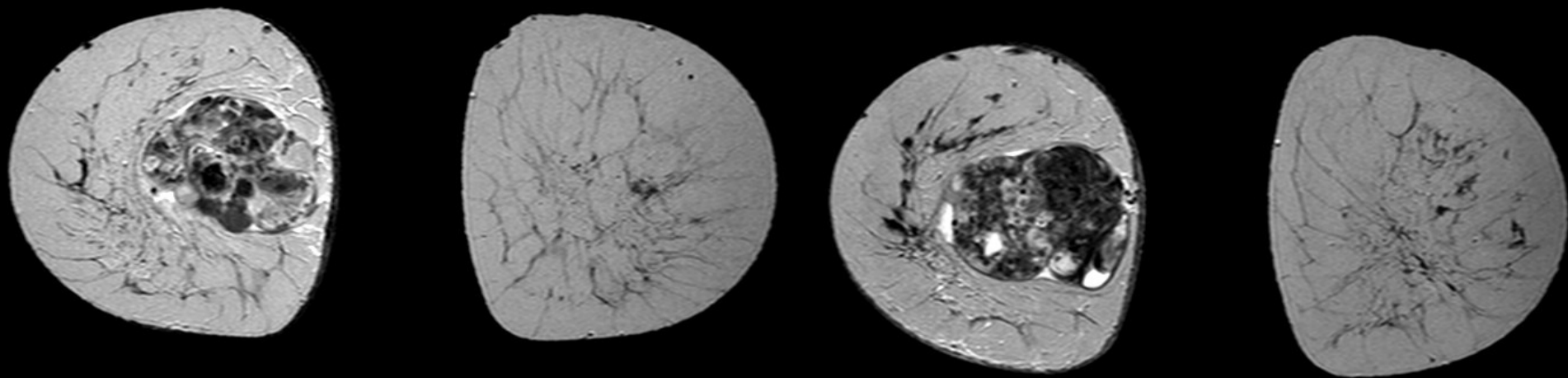
Face gauche





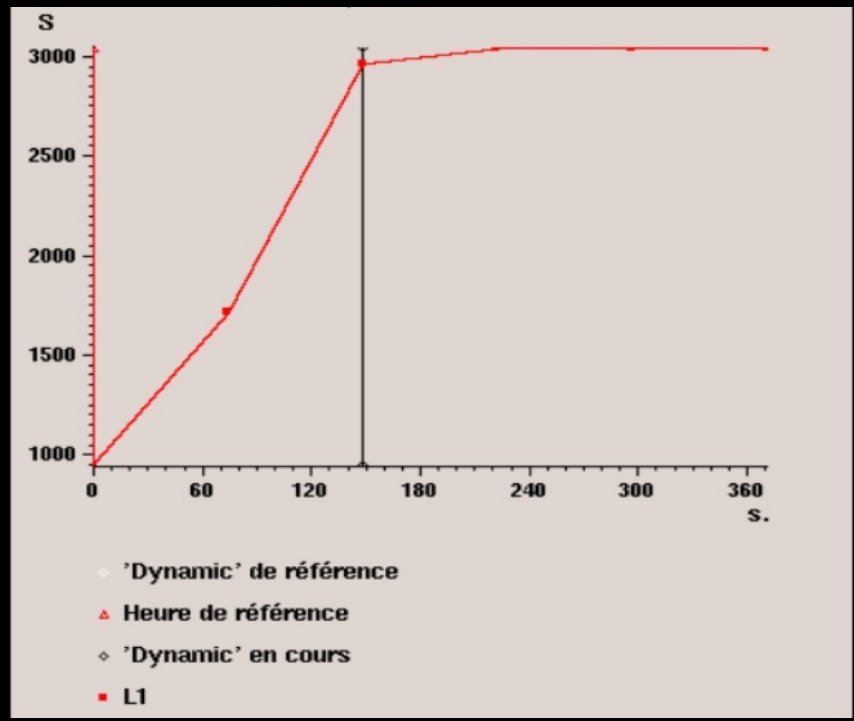


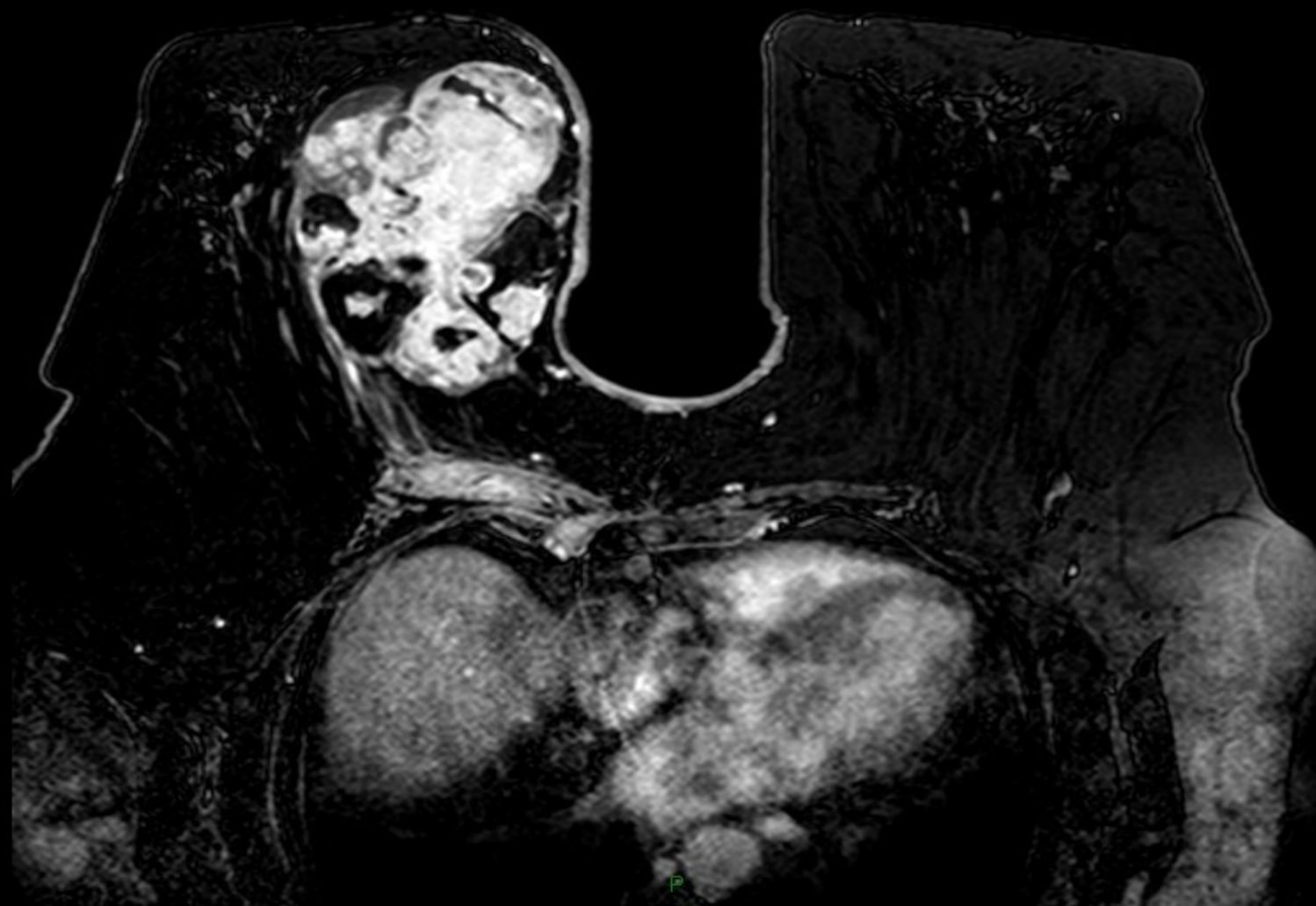
soustraction



Coro T2

Soustraction





Cancer du sein

- Rappel épidémiologique :
 - +/- 11.000 nouveaux cas de cancer du sein/an en Belgique (Fondation contre le Cancer)
 - 105 cas de cancer du sein chez l'homme
 - Cancer le plus fréquent chez la femme
 - Première cause de mortalité chez la femme jeune
 - Tous stades confondus : 89% de survie à 3 ans; pour les stades I : 95% survie à 5 ans.

Cancer du sein

- Facteurs étiologiques :
 - Facteurs génétiques : 5 à 10% des cancers
 - Facteurs endocriniens :
 - Endogènes : nulliparité, ménarche précoce, ménopause tardive, âge élevé première grossesse
 - Exogènes : « obésité », THS au long cours, contraception (↑ faible, dépend autres facteurs)
 - Facteurs liés à la glande mammaire : lésions type
 - Papillomes
 - Maladies prolifératives
 - Hyperplasies atypiques
 - Facteurs environnementaux toxiques : tabac, alcool

Dépistage / mise au point diagnostique

- Le dépistage correspond à un diagnostic précoce du cancer du sein.
- L'objectif du dépistage du cancer du sein est de diagnostiquer la maladie à un stade débutant et donc de réduire la mortalité.

Dépistage masse

- Premières grandes études → fin année 1980 = bénéfice évident dépistage
- Contestation depuis début années 2000

⇒ difficultés scinder bénéfices

- Liés au dépistage
- Liés au traitement adjuvant
- Bénéfices + importants sont liés aux progrès thérapeutiques

FAR : femmes à haut risques

- Patientes mutées BRCA1, BRCA2, PALB2, PTEN, ...
- Apport séquençage NGS, panel gènes
- Antécédents radiothérapie thoracique (Hodgkin)
- Surveillance US, IRM (! pas de mammo avant 35-40 ans)

Controverse actuelle : type de dépistage

- Simple mammotest
- Mammotest + examen clinique
- Mammotest + examen clinique et mise en route du bilan secondaire nécessaire immédiatement (échographie, ponction, biopsie)
- Age dépistage : 50 ans ? 40 ans ?

Orientation future du dépistage

- Dépistage personnalisé
- Projet my PEBS (my personal breast screening)
- Objectif : améliorer le rapport coût/bénéfices

Un dépistage stratifié sur le risque est une piste majeure

Pourquoi ?

- Modèle médical efficace – preuve du concept existe dans les hauts risques
- Il existe des outils adéquats pour évaluer le risque

My PEBS

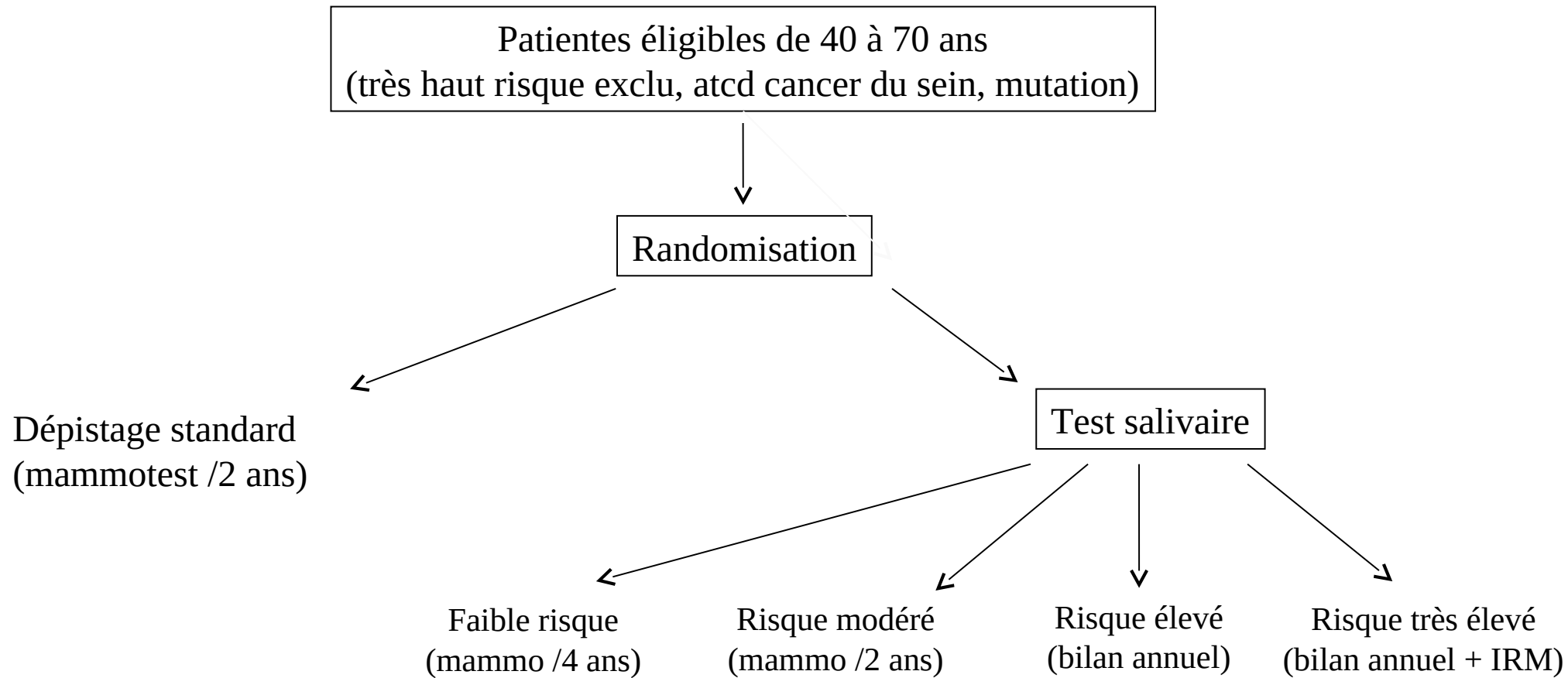
Comparer deux modèles de dépistages

- Dépistage standard
- Dépistage basé sur le risque individuel

Bases de la comparaison

- Démontrer que le dépistage stratifié réduit le nombre de cancers avancés
- Démontrer qu'il réduit d'autres inconvénients du dépistage (nombreux faux +, surdiagnostic, surtraitement)
- Démontrer un impact psychologique favorable
- Démontrer un rapport coût/bénéfice favorable

Randomisation

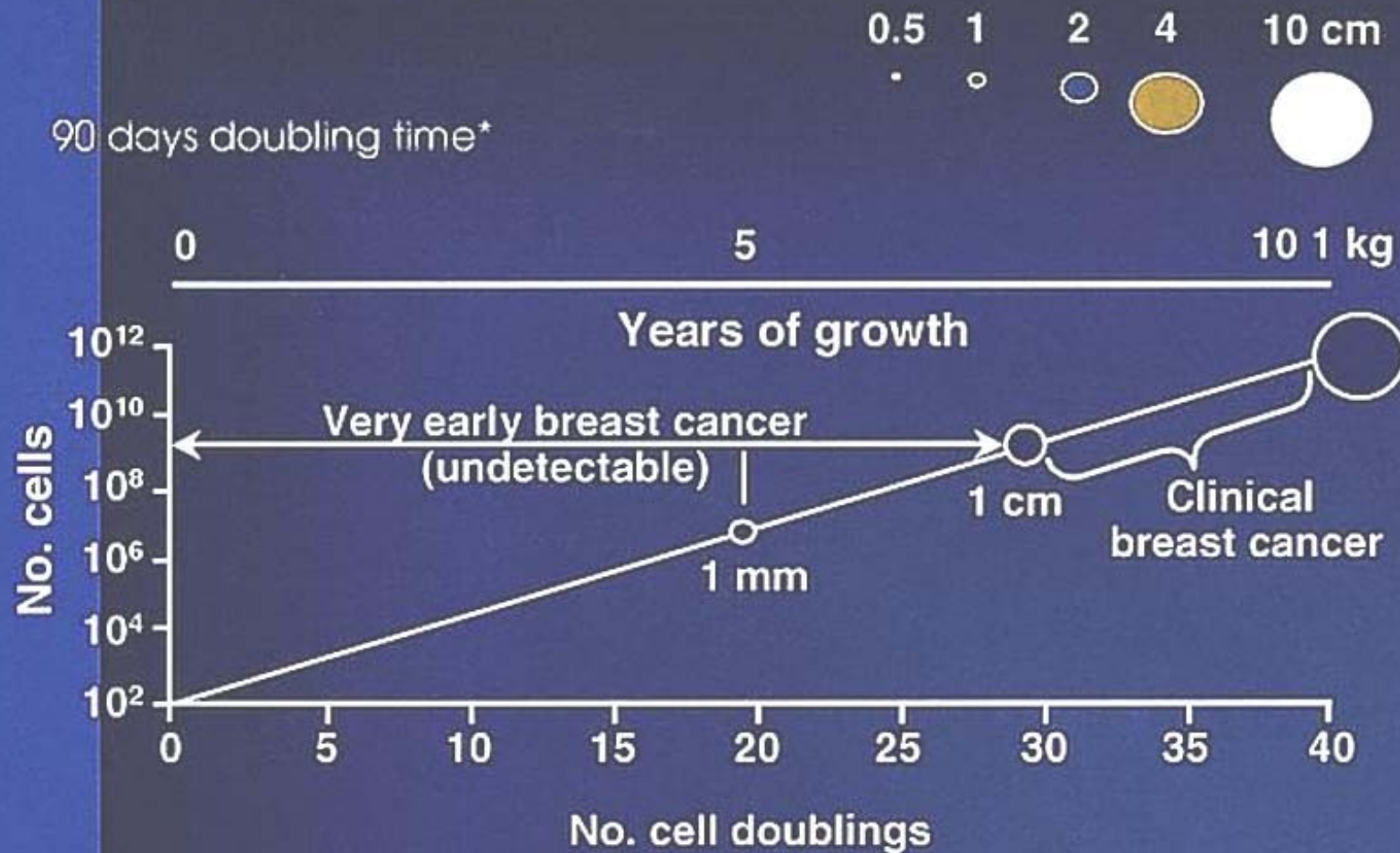


Prévention secondaire

Moyens mis en œuvre pour diagnostiquer la maladie à un stade précoce la maladie

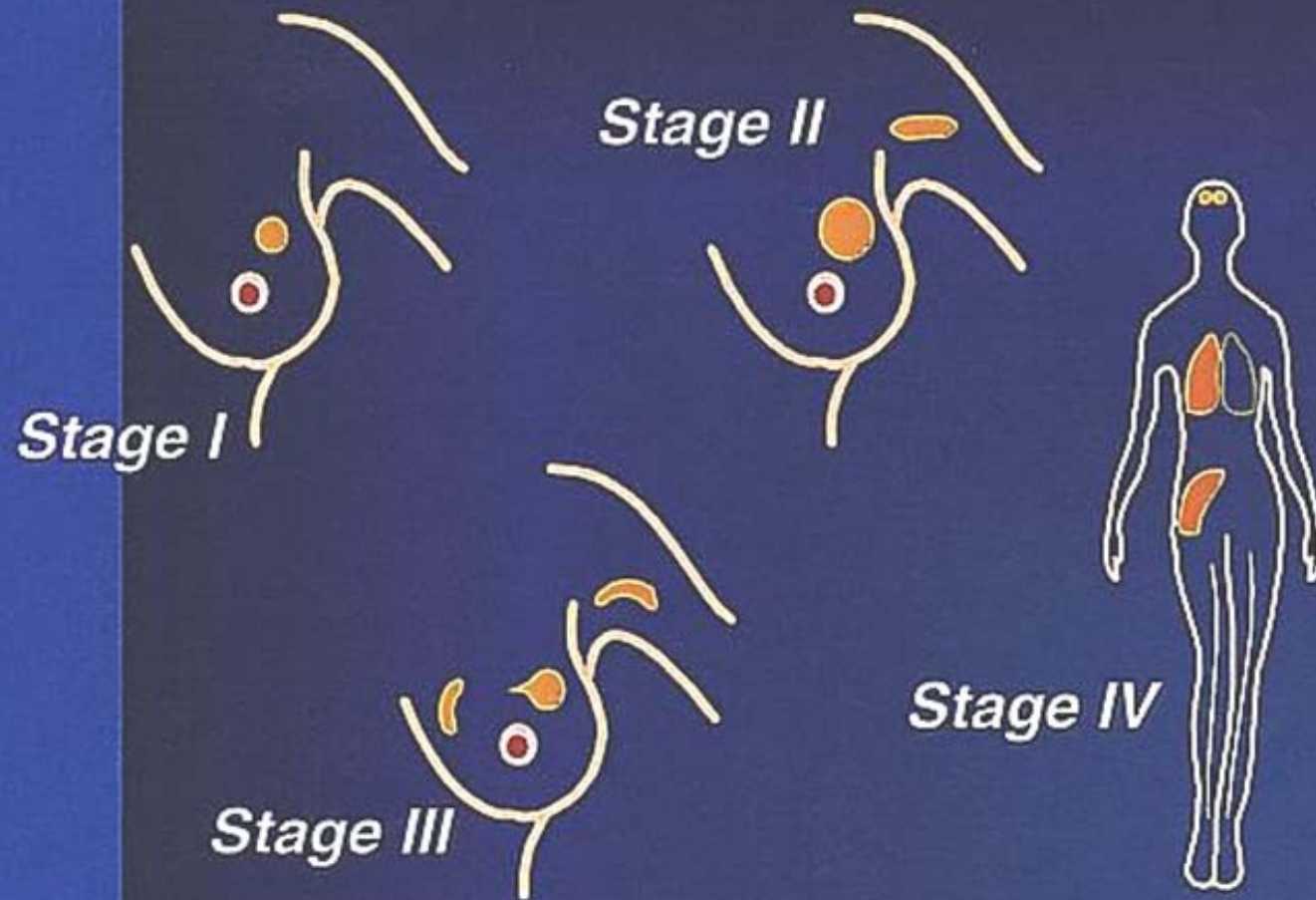
Un diagnostic précoce du cancer du sein permet une réduction de mortalité de l'ordre de 40 %

Temps doublement



*Note 90 days x 40 doublings = 3600 days (approximately 10 years)

Staging



Moyens diagnostiques

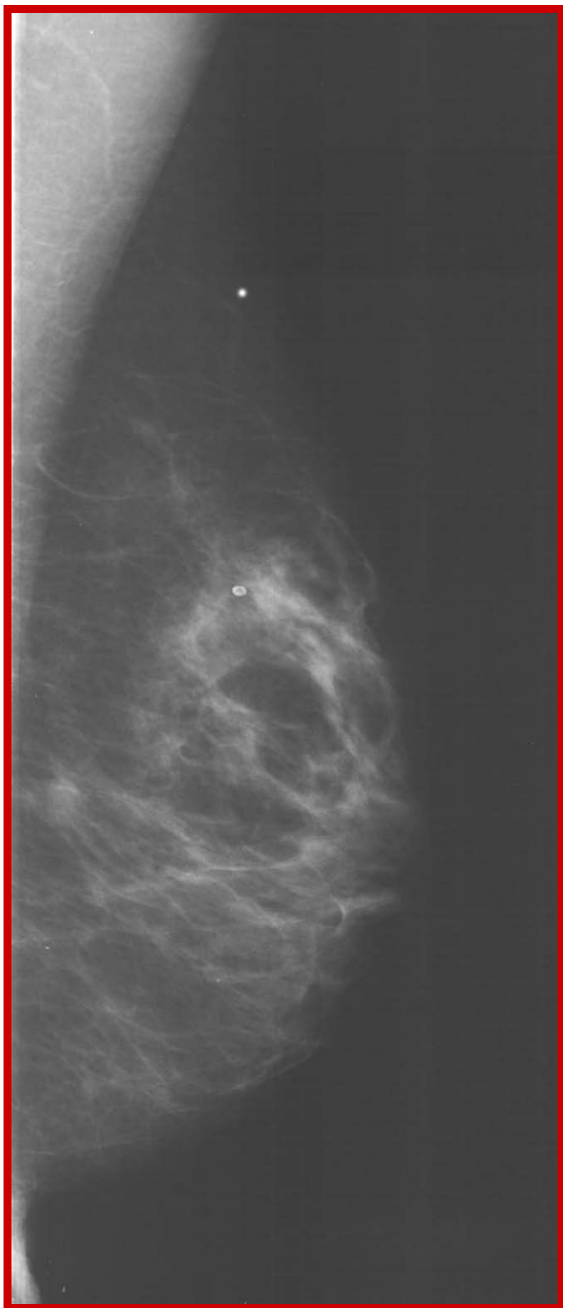
- Examen clinique :
 - *difficultés auto-examen*
 - *importance auto-inspection*
- Examen clinique par un praticien :
 - *médecin généraliste*
 - *gynécologue*

Examens complémentaires

- Mammographie (mammotest : 50-69 ans)
- Echographie
- Résonance magnétique nucléaire

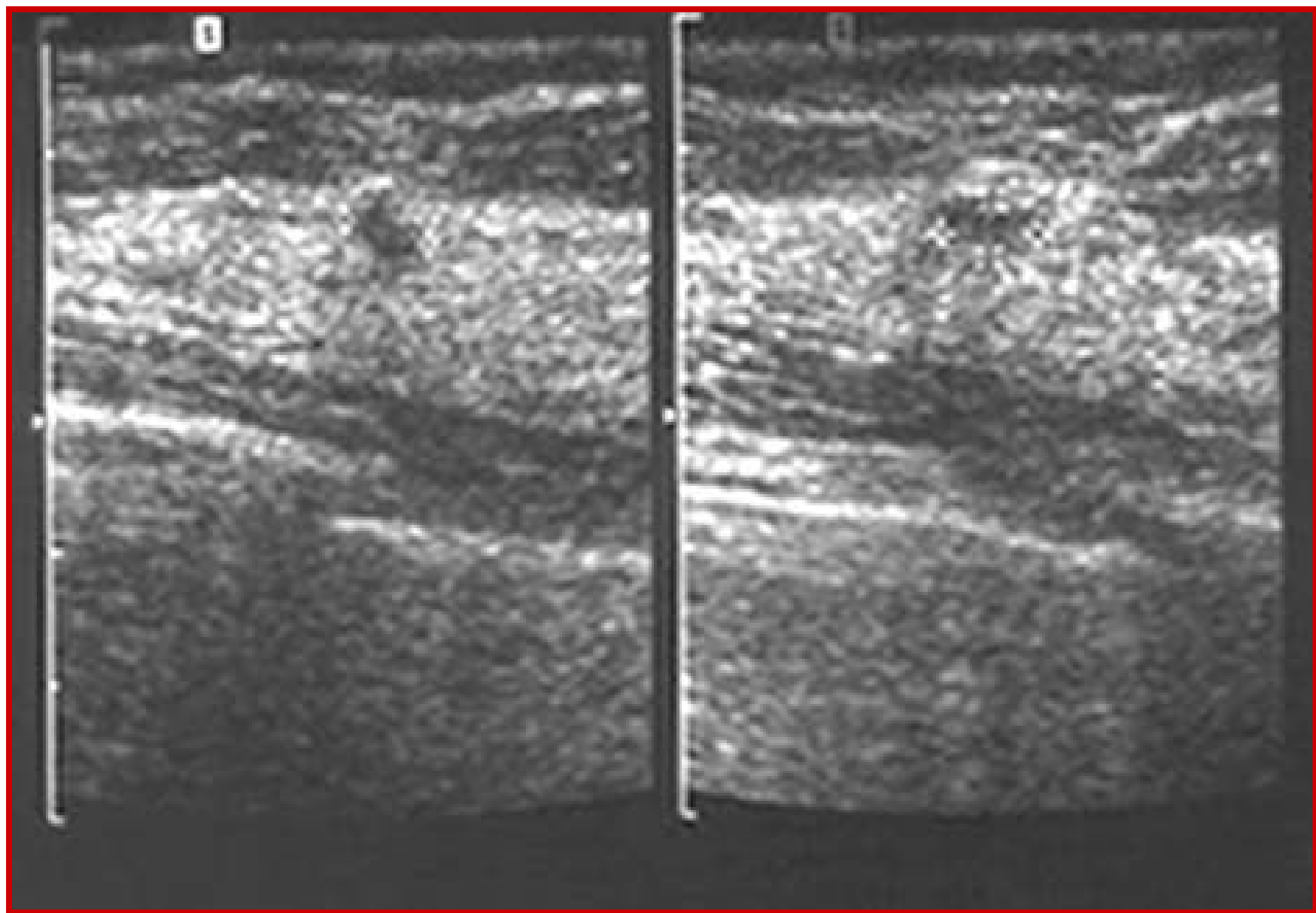
Mammographie

- Importance qualité examen
- Double lecture
- Mammotest
 - *50-69 ans*
 - *tous les deux ans*
 - *sur invitation*
 - *ne concerne pas les patientes atteintes du cancer du sein (ou ayant eu un cancer du sein)*
 - *ne concerne pas les patientes porteuses d 'une pathologie bénigne*



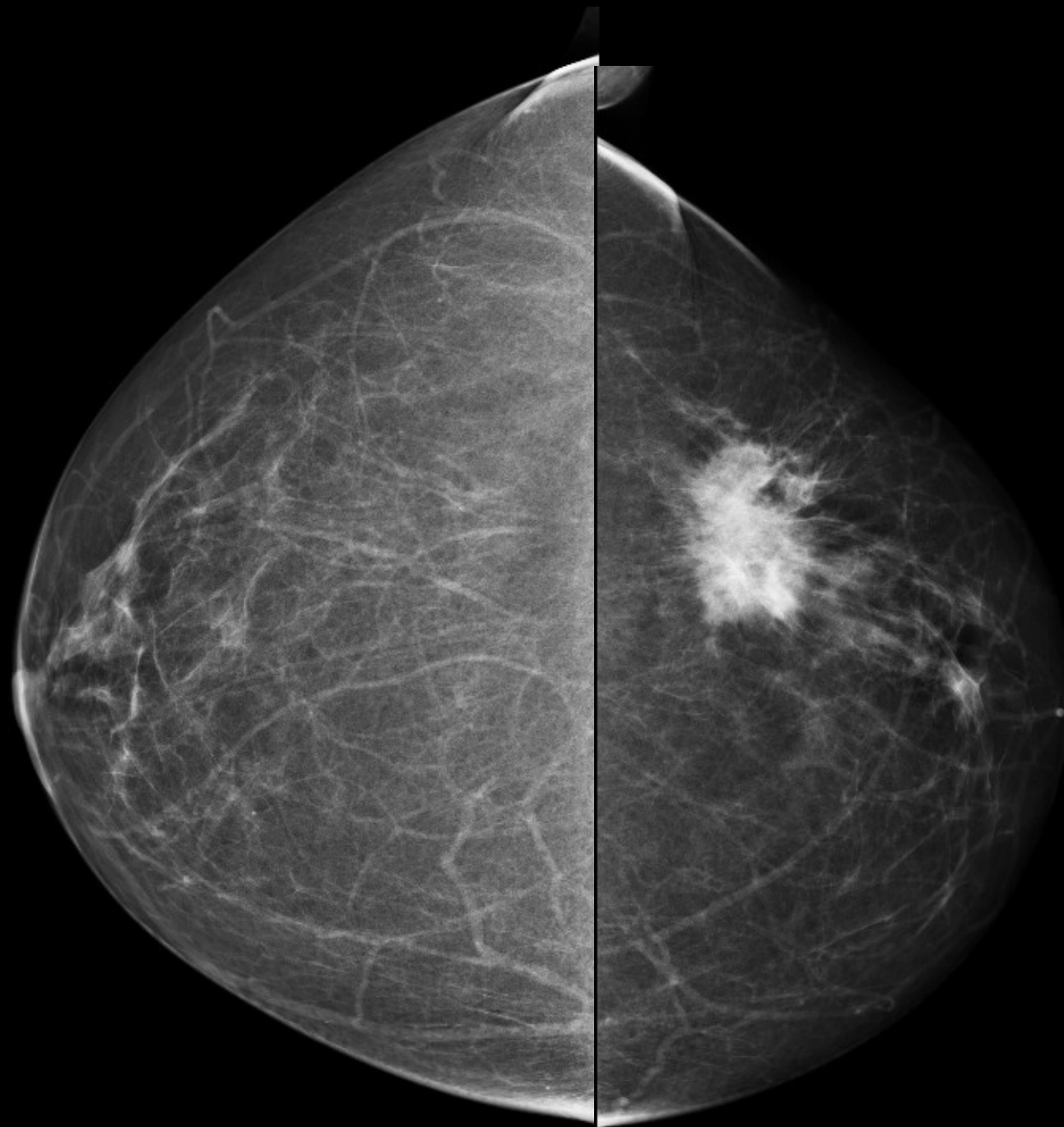
Echographie

- Examen complémentaire à la mammographie
- Fait partie du bilan sénologique
 - *suivi maladies bénignes*
 - *patientes ayant des antécédents de cancer du sein*
- Très utile
 - *seins denses*
 - *patientes jeunes*
- Peu coûteux
- « Consomme » temps médecin



Résonance magnétique nucléaire

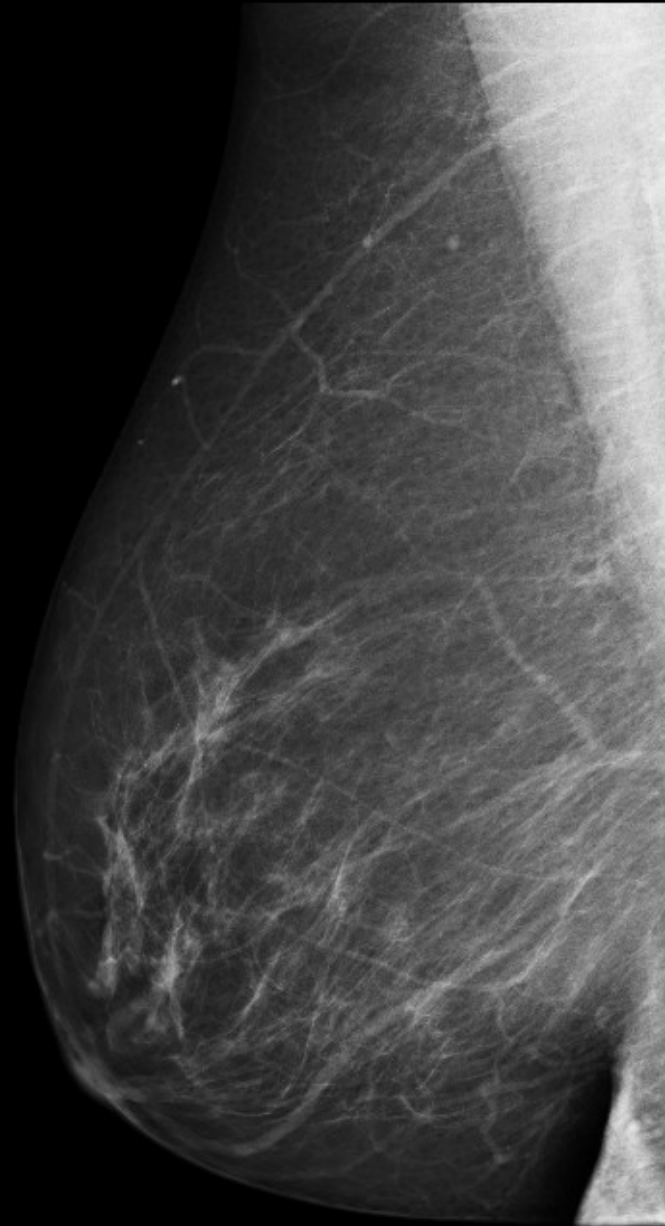
- N'est pas un examen de dépistage (sauf patientes porteuses d'une mutation génétique)
- Examen complémentaire :
 - *extension carcinome lobulaire*
 - *recherche lésion contro-latérale*
 - *diagnostic différentiel récidence/fibrose cicatricielle*
 - *prothèses*
 - *lambeau*



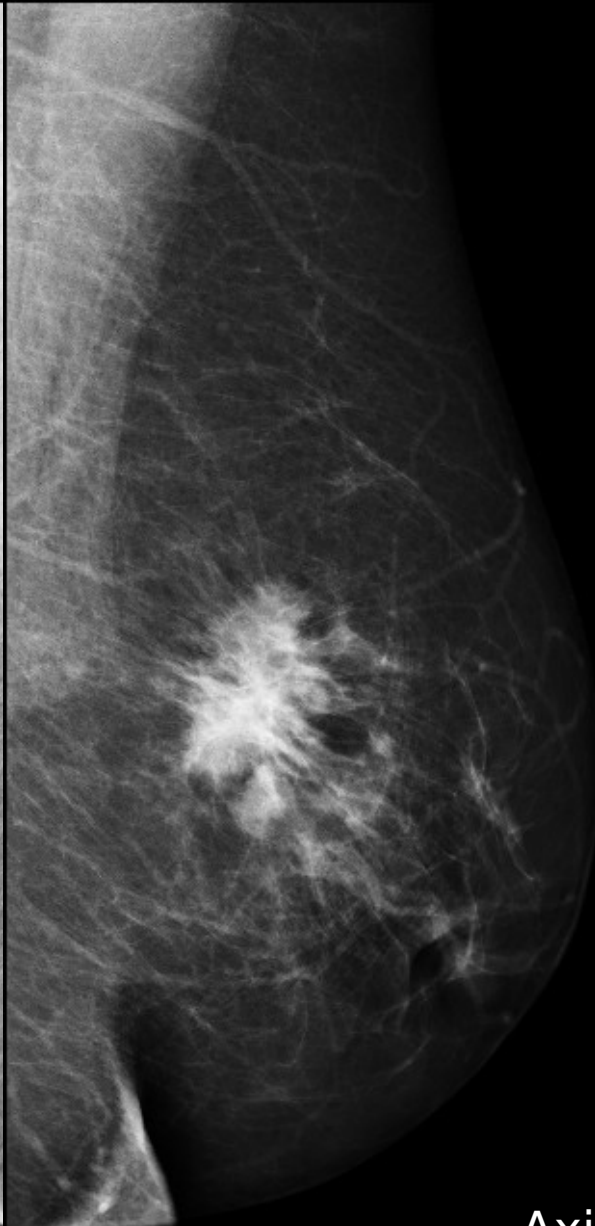
Face
droit

Face
gauche





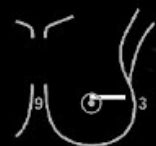
Axillaire droit



Axillaire
gauche

CI 25Hz
RV

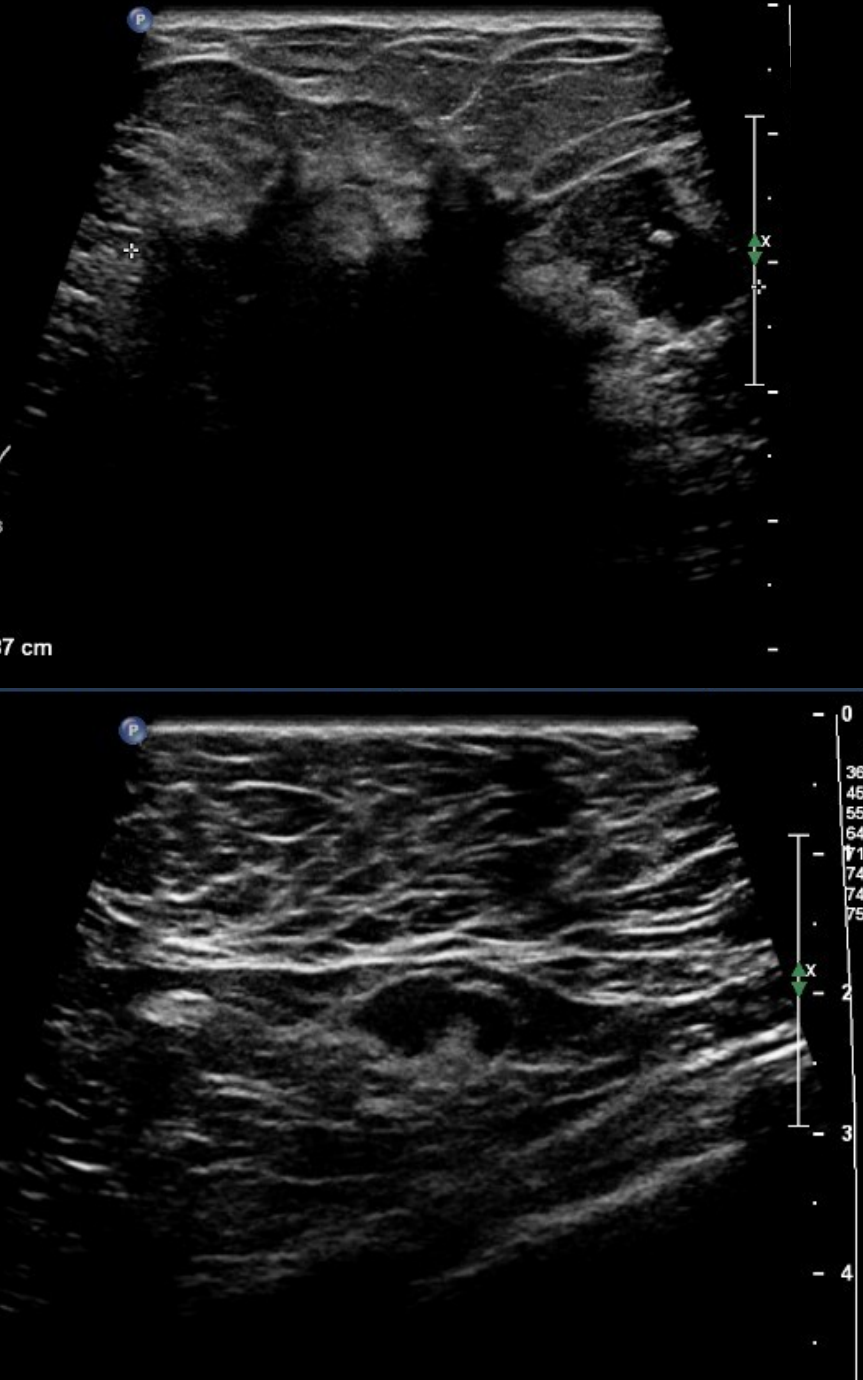
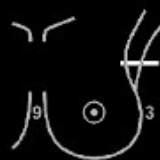
2D
77%
C 67
P Moy
Rés
CAT1



✧ Dist 4.87 cm

CI 25Hz
RV

2D
77%
C 67
P Moy
Rés
CAT1



Intérêt du diagnostic précoce

- Evolution des traitements : « revolution is in progress » (*Veronesi*)
- Modification outils diagnostiques
- Modification techniques chirurgicales
- Modification techniques radiothérapeutiques
- Traitements adjuvants plus sélectifs et plus ciblés

Amélioration outils diagnostiques

- Permettent de diagnostiquer des lésions millimétriques
- Risque d'irradiation lié à la mammographie répétée très faible



Bilan d'extension

- Prise de sang
- Radiographie du thorax
- Echographie du foie
- Scintigraphie osseuse
- Rôle PET/CT ?

] Souvent remplacés par CT thoraco-abdominal

bilan d'extension peut être évité pour les petites tumeurs



Classification avant traitement chirurgical

- Classifications histologiques :
 - Principaux types histologiques :
 - Carcinomse canalaire infiltrants (+/- 75%)
 - Carcinomes lobulaires infiltrants (15%)
 - Carcinomes mixtes
 - Lésions moins fréquentes :
 - Carcinomes mucoïdes
 - Carcinomes colloïdes
 - Cancers métaplasiques
 - Tumeurs rares :
 - Lymphomes primitifs du sein
 - Sarcomes (peuvent être radio-induits)
 - Lésions in situ :
 - Carcinomes canalaire in situ
 - Carcinomes lobulaires in situ

Classification avant traitement chirurgical

- Classifications moléculaire :
 - Carcinome luminal A:
 - ER et PR +; Ki 67 $\leq$ 14%
 - Carcinome luminal B:
 - ER et/ou PR +; Ki 67 $\geq$ 14%; Her2 + ou -
 - Her2 +; ER et PR 0; Her2 + (FISH +):
 - Carcinome triple négatif :
 - ER et PR 0; Her2 0
 - Sous-types mésenchymateux, riches en lymphocytes

Traitement chirurgical

Objectifs de la chirurgie dans le cancer du sein

- Assurer le diagnostic le plus complet possible
- Recueillir les différents facteurs de pronostic
- Participer au traitement curatif loco-régional du cancer du sein
- Conserver ou restaurer une morphologie correcte du sein

Rappel historique

Chirurgie super-radical



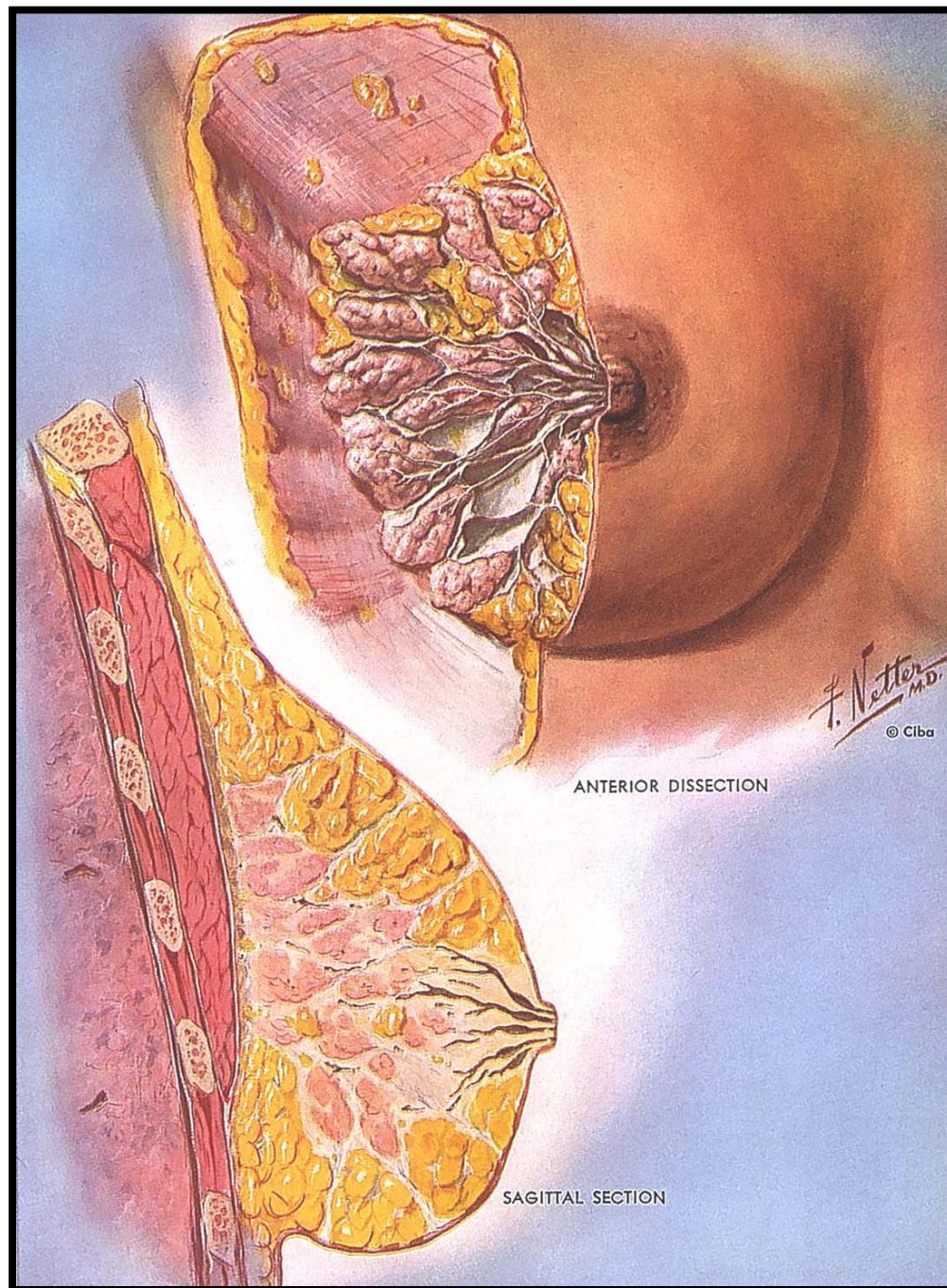
Chirurgie radical



Chirurgie conservatrice

D
E
S
E
S
C
A
L
A
D
E

T
H
E
R
A
P
E
U
T
I
Q
U
E



Chirurgie supra-radical

- 1894 : HALSTED

Cancer du sein = maladie loco-régionale

Exérèse en bloc des muscles pectoraux, ganglions axillaires et sus-claviculaires, ensuite on ajoute l'exérèse des ganglions mammaires internes

→ *Chirurgie supra-radical et terriblement mutilante*

Chirurgie radicale

(autorisée par les progrès de la radiothérapie)

- 1948 : PATEY : conservation du grand pectoral et exérèse du petit pectoral
- 1972 : MADDEN : conservation des deux muscles pectoraux.

Cependant, c 'est le terme d 'intervention de Patey qui a été consacré par l 'usage

Avènement de la chirurgie conservatrice

Postulat de FISHER :

Une chirurgie conservatrice avec des marges de résection saines et associée à une radiothérapie permet un taux de survie équivalent à une mastectomie radicale

Différentes approches conservatrices

Quadrantectomie définie par Veronesi

- = ôter la tumeur avec une marge de sécurité macroscopique de 2 cm minimum (= ablation d 'un quadrant)
- + exérèse de la peau et de l 'aponévrose du grand pectoral en regard de la tumeur, d 'abord jugé obligatoire et ensuite facultative.

Tumorectomie

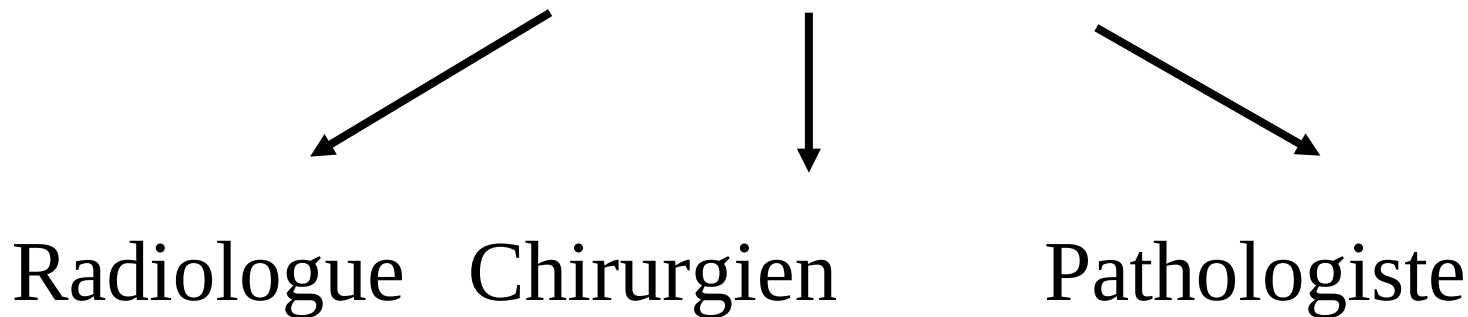
- = exérèse de la tumeur avec une marge de sécurité
- + prélèvements à distance appelés recoupes, permettant d 'avoir une carte de géographie du sein
- + remodelage du sein pour restaurer un aspect « cosmétique » (oncoplastie)

Incisions

- Incision en regard de la tumeur, toujours en cas d'œdème cutané, doit s'inscrire dans un tracé de mastectomie
- Incision esthétique si pas de contre-indication carcinologique (ex : incision périaréolaire ou au niveau du sillon sous-mammaire)

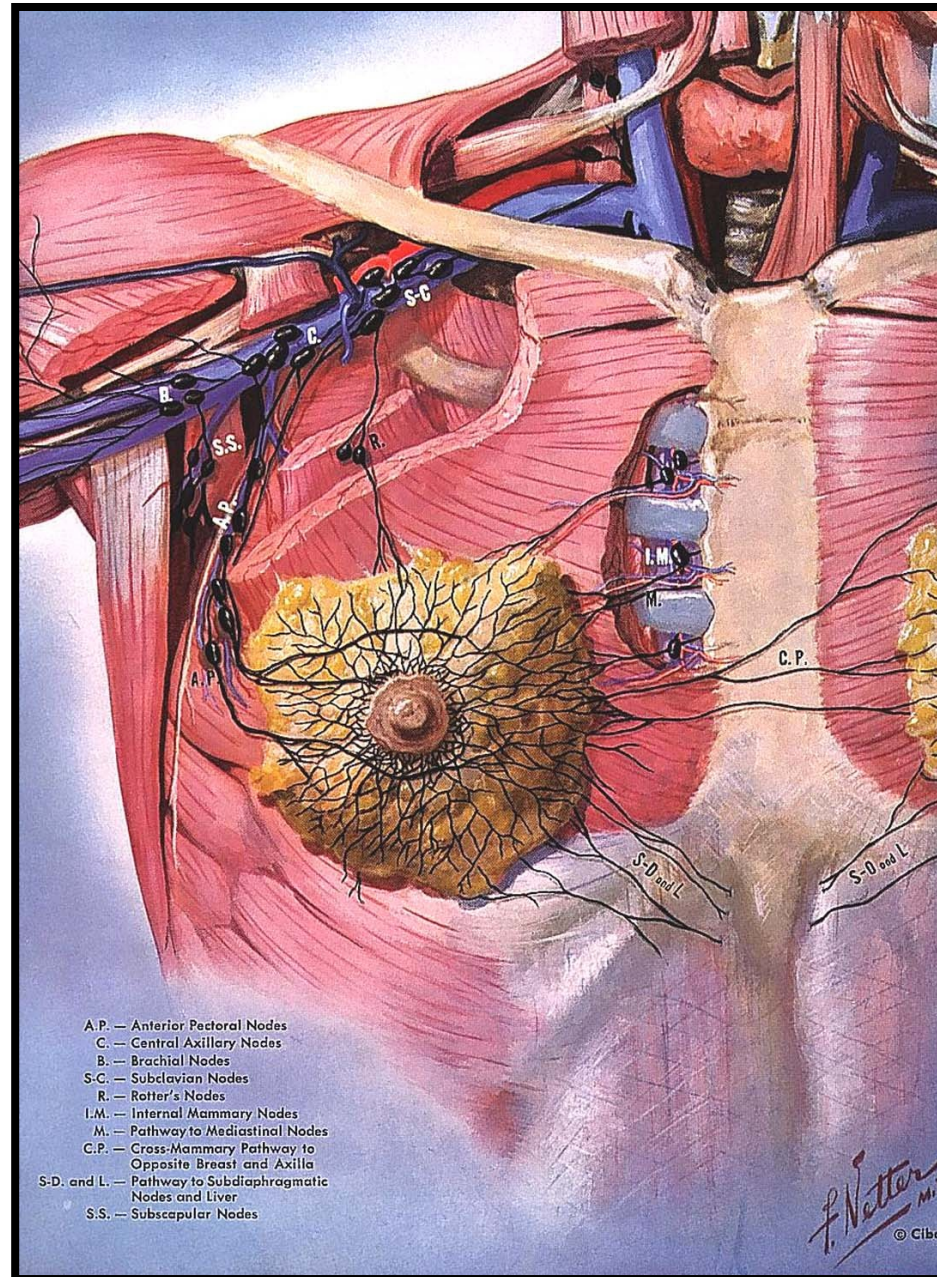
Chirurgie des lésions non palpables

- Pose des problèmes techniques spécifiques
- Requiert encore plus que pour les lésions palpables une coordination optimale



Indications de mastectomie

- Sein inflammatoire après une chimiothérapie néoadjuvante
- Récidive après traitement conservateur
- Tumeurs très volumineuses (rapport taille de la tumeur/taille du sein) après traitement néoadjuvant
- Carcinomes canalaire in situ diffus (score de Van Nuys : 10,11,12)
- Cancers multifocaux multicentriques
- Traitement curatif et/ou préventif chez les patientes porteuses de mutations génétiques



- A.P. — Anterior Pectoral Nodes
- C. — Central Axillary Nodes
- B. — Brachial Nodes
- S.C. — Subclavian Nodes
- R. — Rotter's Nodes
- I.M. — Internal Mammary Nodes
- M. — Pathway to Mediastinal Nodes
- C.P. — Cross-Mammary Pathway to Opposite Breast and Axilla
- S-D and L. — Pathway to Subdiaphragmatic Nodes and Liver
- S.S. — Subscapular Nodes

Chirurgie des aires ganglionnaires : généralités

- Le curage axillaire participe au contrôle local de la maladie
- A l 'heure actuelle, l 'analyse des ganglions demeure le facteur de pronostic le plus important
- Réflexion :
 - *nombre croissant de tumeurs ganglion négatif*
 - *effets secondaires non négligeable du curage axillaire à court, à moyen et à long terme*

Extension ganglionnaire dans le cancer du sein

Elle se fait essentiellement au niveau axillaire
et ensuite au niveau mammaire interne et
sus-claviculaire

Qualité de l'évidement axillaire

Le nombre de ganglions à prélevé est source d'un débat depuis de nombreuses années

- Lorsque le nombre est trop faible : sous-stadification de la maladie et mauvais contrôle local possible
- Lorsque le nombre est trop élevé : risque de lymphoedème
- Moyenne souvent avancée dans les études : 10 ganglions minimum

!! La valeur informative de l'évidement dépend aussi de la précision et de la qualité de l'analyse pathologique

Complications précoces du curage axillaire

- Douleur membres supérieurs
- Diminution transitoire de la mobilité : abduction, élévation du bras et antépulsion
- Collection lymphocèle
- Complications tardives :
 - *lymphoedème (l'association de la radiothérapie majore le taux de complications)*
 - *séquelles fonctionnelles : diminution de la force musculaire, troubles de la sensibilité, raideurs d'épaule*
 - Selon les études : 5 à 10 % de séquelles
 - Si on rajoute la radiothérapie : 20 à 40 %
 - *douleurs chroniques*

Technique du ganglion sentinelle

Objectif principal

Réduire les effets néfastes du curage axillaire chez les patientes ganglions négatifs qui pourraient « échapper » à ce geste

Postulat

Toute tumeur possède un seul ou un groupe de ganglions sentinelles

Ces ganglions sont les ganglions de drainage préférentiel de la tumeur

Procédure technique

- Injection d 'un isotope radioactif au niveau du site tumoral (Technetium 99) la veille de l 'intervention (l'njection d 'un colorant de type bleu Patent est de plus en plus abandonnée)
- Le jour de l 'intervention, clichés de lymphoscintigraphie
- En peropératoire, repérage du ou des ganglions sentinelles par une sonde gamma

Résultats des principales études

- Identification du ganglion sentinelle dans 92 à 98 % des cas (Giuliano, Veronesi, Krag, Bobin et Cox)
 - Taux de faux négatifs : 0 à 11 %
- *Pour que la technique puisse être validée, il faut atteindre des taux de faux négatifs inférieurs à 5 %*

Tout change et rien n'est immuable *(Héraclite)*

- = résumé philosophie du ganglion sentinelle
- Contre-indication hier = indication d'aujourd'hui
- Indications actuelles :
 - Taille : autrefois 2cm T1, actuellement 3-4 cm T2 et T3
 - Lésions unifocales ou bifocales dans même quadrant
 - Cancers non inflammatoires
 - Pas ganglion suspect initialement ou dans certaines situations après traitement néoadjuvant
- Contre-indications actuelles :
 - Cancers inflammatoires
 - Ganglion + après chimiothérapie néoadjuvante
 - Cancers métastatiques
- Ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante : nécessite d'enlever au minimum 3 ganglions sinon taux faux négatifs > 10%

Arbre décisionnel pour l'exploration axillaire et prélèvement ganglionnaire

- Si ganglions négatifs cliniquement et radiologiquement : sentinelle versus traitement néoadjuvant suivi du ganglion sentinelle
- Si ganglions positifs :
 - Peu de ganglions positifs :
 - Marquage ganglions +.
 - Traitement néoadjuvant puis sentinelle si bonne réponse ou curage si pas bonne réponse
 - Envahissement ganglionnaire important : traitement néoadjuvant suivi de curage axillaire

Traitement adjuvant non chirurgical du cancer du sein

Rappel : la prise en charge du cancer du sein :

- est pluridisciplinaire
- repose sur chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie

Objectifs de la radiothérapie

- Diminuer la récurrence loco-régionale.
- Tout traitement conservateur doit être couplé à de la radiothérapie.
- En cas de mastectomie : radiothérapie uniquement dans certaines conditions (ex : lésion multifocale, atteinte ganglionnaire et/ou perméations lymphatiques multiples, après traitement d'un cancer du sein inflammatoire).

- De plus en plus, traitement ciblé.
- Pour des patientes plus âgées : 15 fractions ou 5 fractions ≥ 75 ans).
- Pour les patientes jeunes :
 - 15 fractions (mastectomie et traitement conservateur)
 - Si boost : 18 fractions
- Omission radiothérapie si très bon pronostic et beaucoup de comorbidités (T1, ER++, Ki67 bas, N0).

Etudes en cours

- Radiothérapie peropératoire
- Radiothérapie préopératoire
 - + chimiothérapie
 - + immunothérapie
 - pour ↑ chimiosensibilité

Reconstruction mammaire

Questions fondamentales :

- Quand effectuer la reconstruction ?
- Quel type de reconstruction réaliser ?
- La reconstruction mammaire est reconnue par la Commission Européenne comme une étape thérapeutique à part entière

!! Grand principe : la reconstruction ne doit pas interférer avec le déroulement du traitement

Timing de la reconstruction

- Reconstruction immédiate
- Reconstruction différée

Différents types de reconstruction

- Reconstruction par mise en place d'une prothèse
- Reconstruction par un lambeau musculaire
 - du grand dorsal (technique de la reconstruction par fleur de lys)
 - du grand droit (TRAM)
- Reconstruction par un lambeau libre (DIEPP)
- Combinaison possible : lambeau musculaire + prothèse

Indications de la reconstruction immédiate

- Carcinome canalaire in situ diffus
- Récidive après traitement conservateur chez une patiente qui a déjà bénéficié d'une radiothérapie
- Marges non saines après un traitement conservateur lorsque les ganglions sont négatifs et qu'après mastectomie, il n'y aura pas d'indication de radiothérapie
- Indication de mastectomie après traitement néoadjuvant même si ganglions positifs et indications de radiothérapie
- Mastectomie « préventive » chez patientes porteuses de mutations génétiques de type BRCA1 et BRCA2

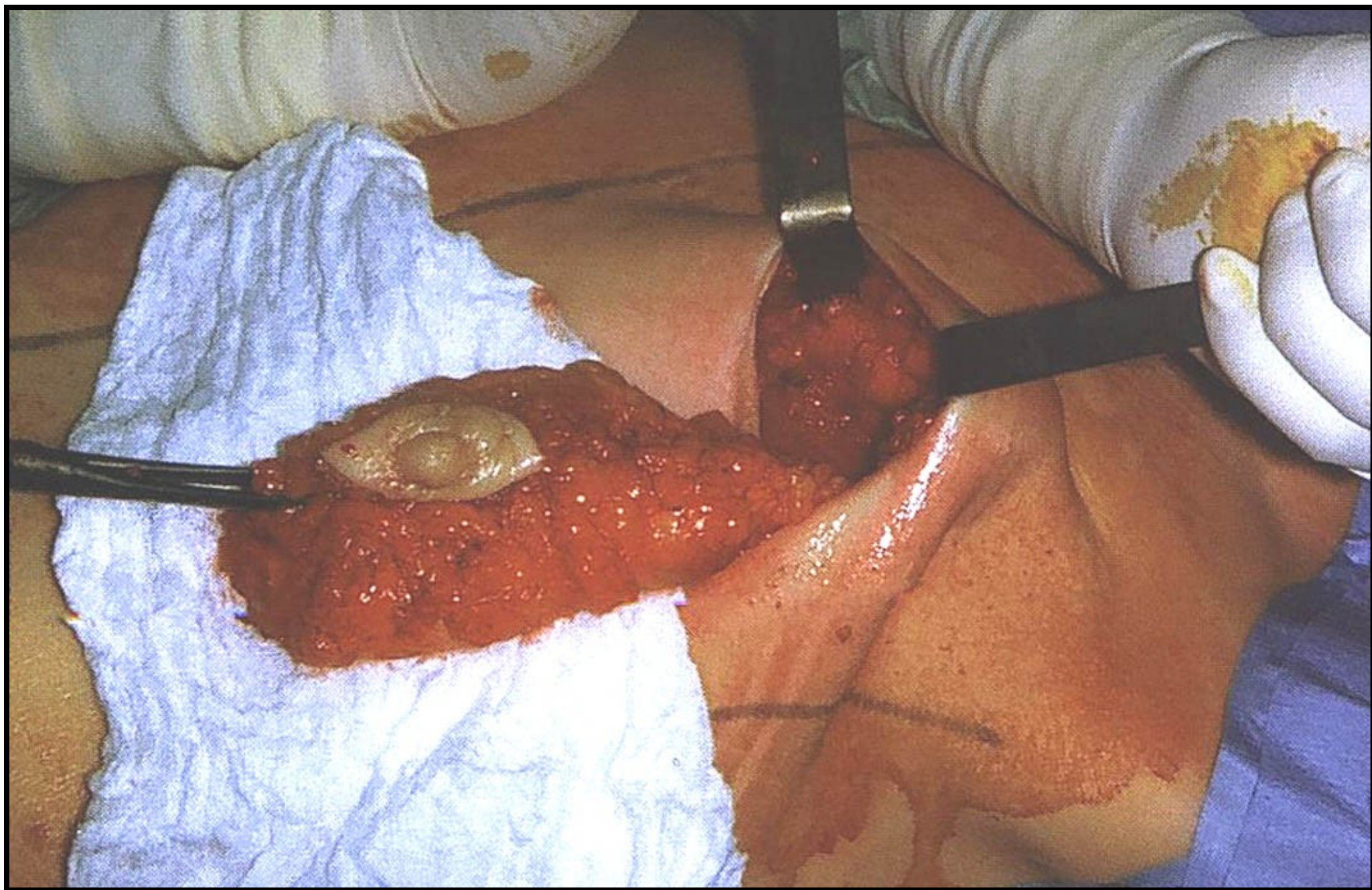
Technique de reconstruction

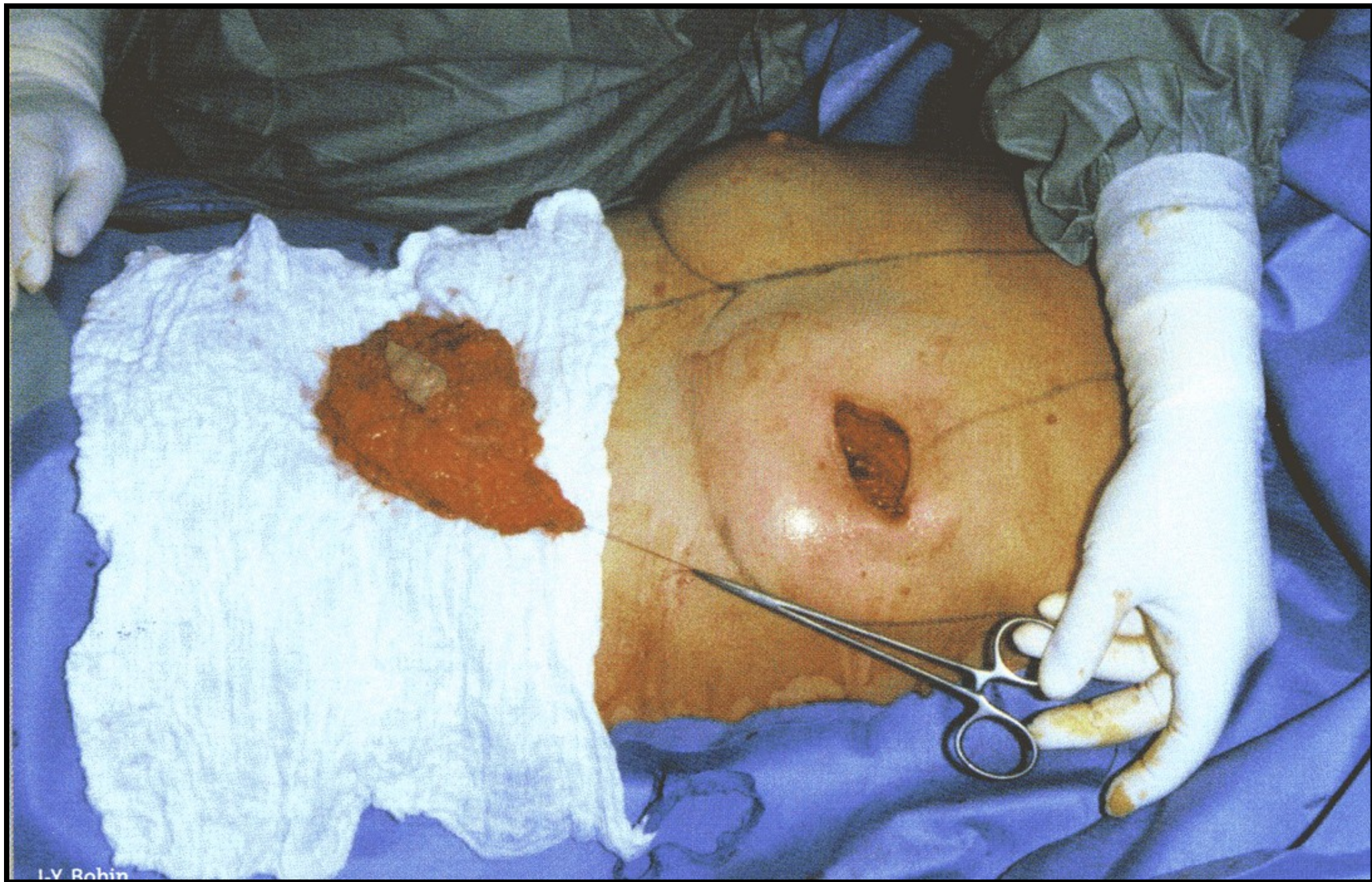
Mise en place d'une prothèse :

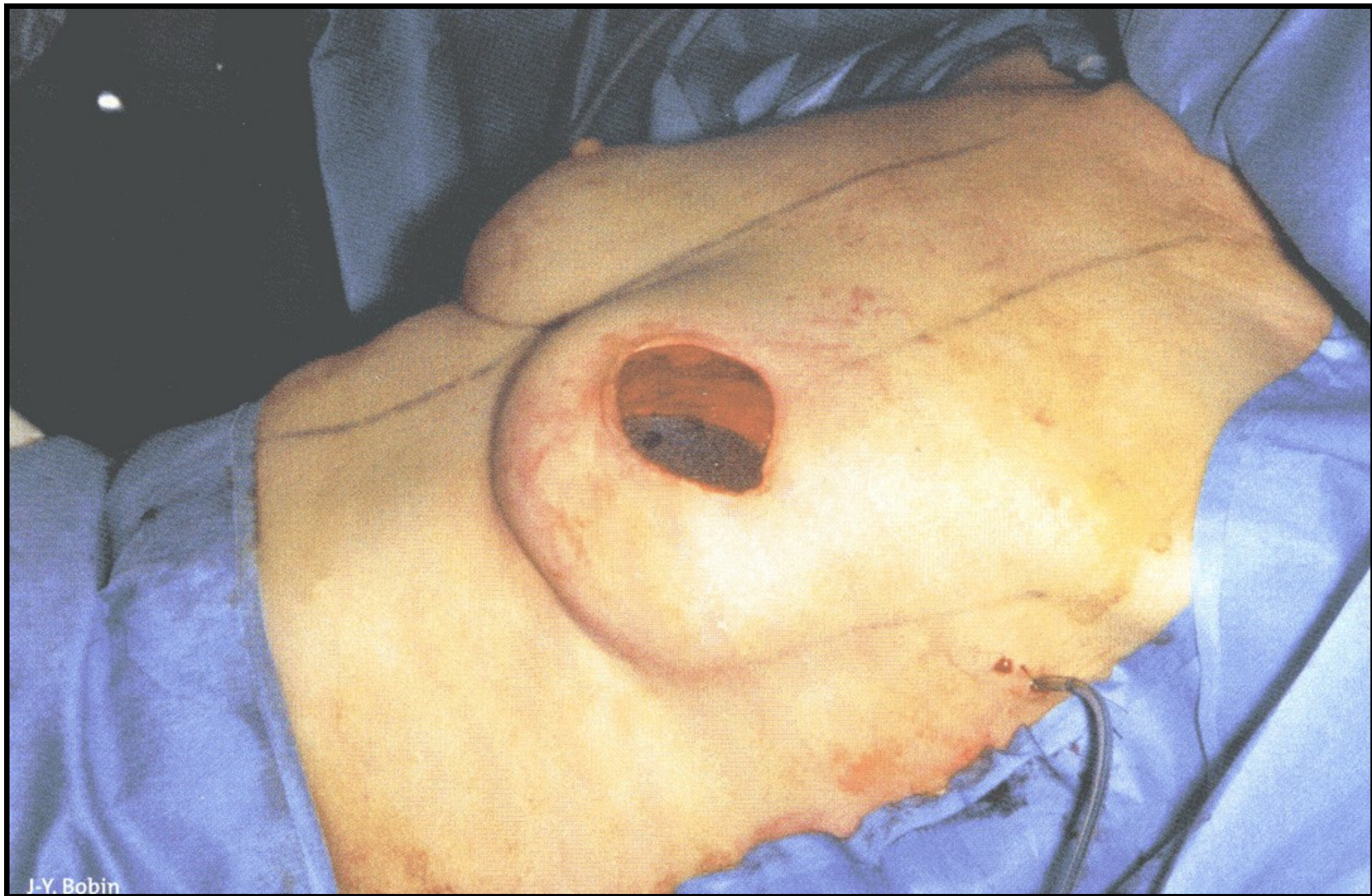
- Il s'agit en général d'une prothèse en silicone remplie de sérum physiologique
- Différents types de prothèses existent : certaines visent d'abord à distendre la peau et sont ensuite (expendeur) remplacées par d'autres prothèses
- Les prothèses actuelles permettent une radiothérapie mais avec risque plus important de fibrose

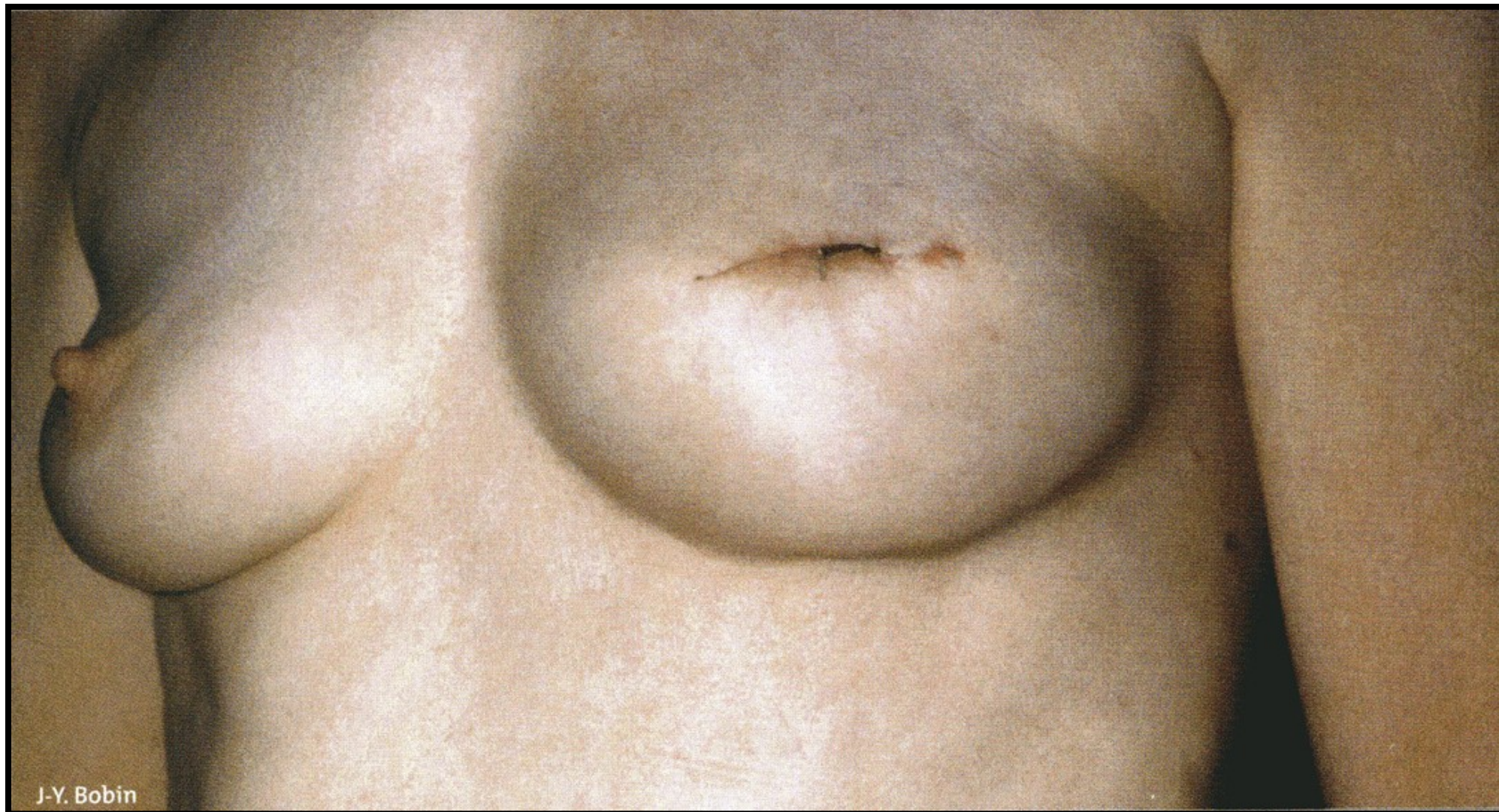
Conditions pour une reconstruction par prothèse

- La peau doit être souple et exister en quantité suffisante.
- La cicatrice doit être de bonne qualité.
- En règle générale, les antécédents de radiothérapie constituent une contre-indication à la mise en place d'une prothèse









J-Y. Bobin

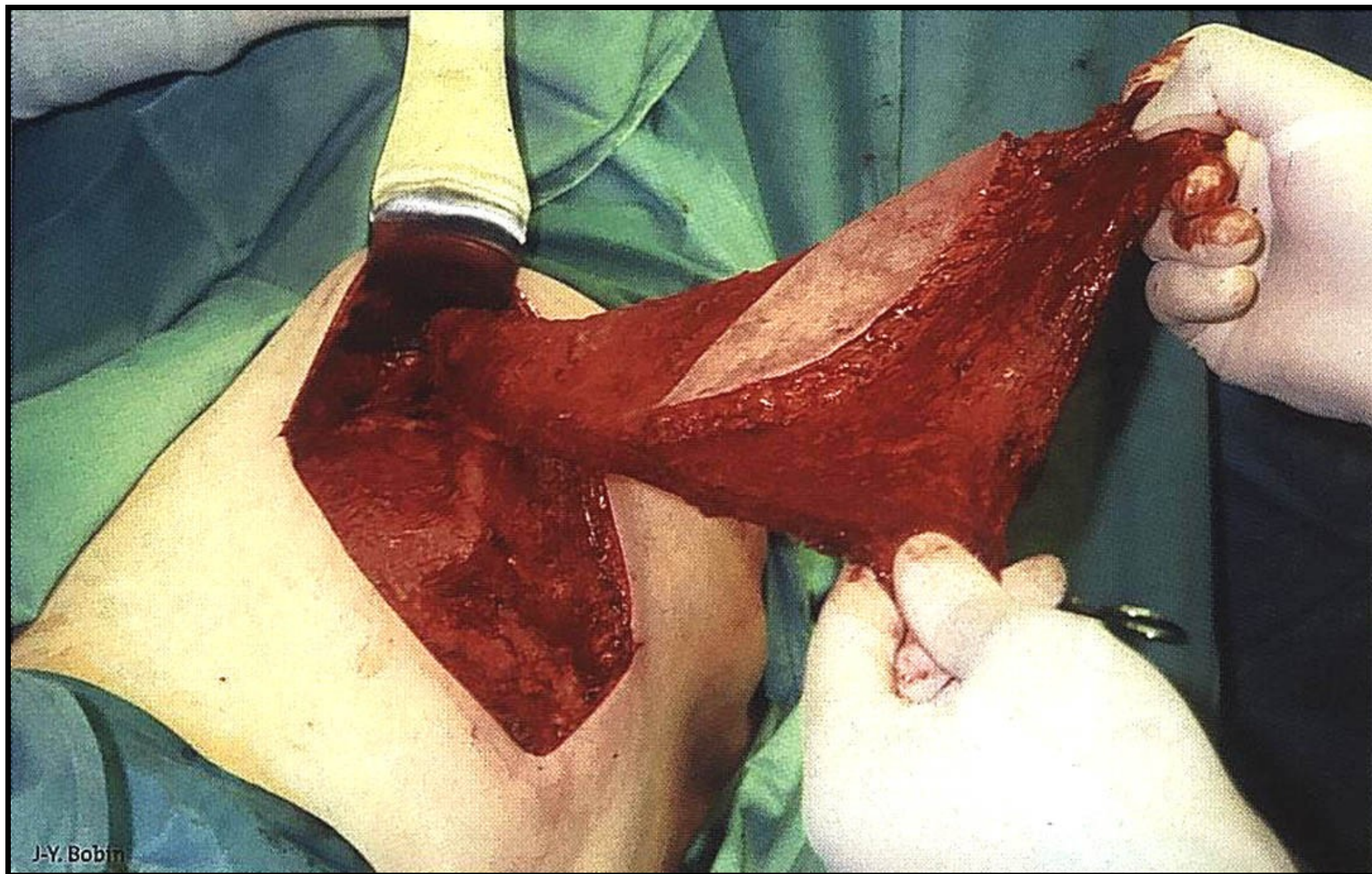


Lambeau musculaire

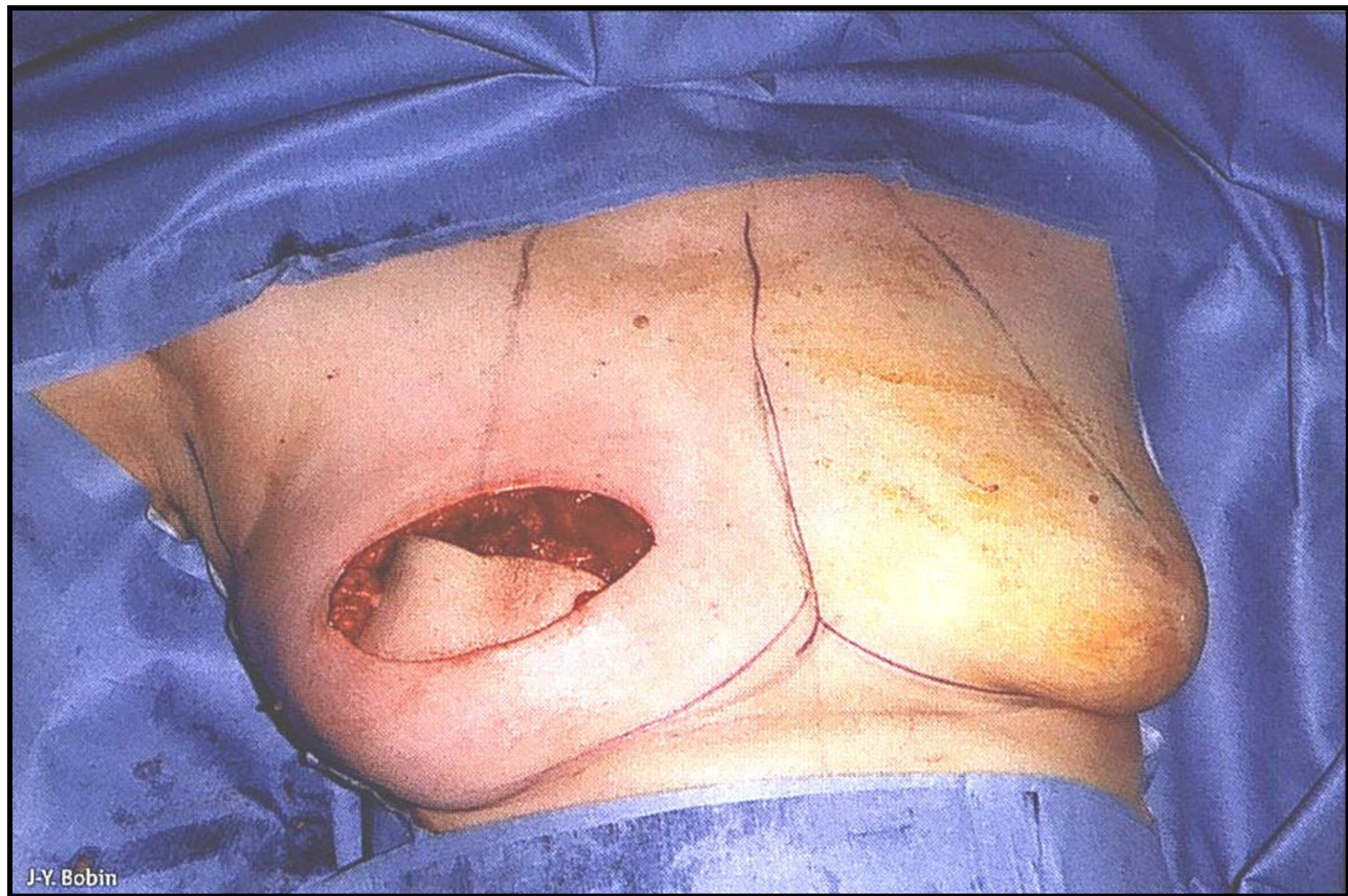
Lambeau du grand dorsal (technique fleur de lys) :

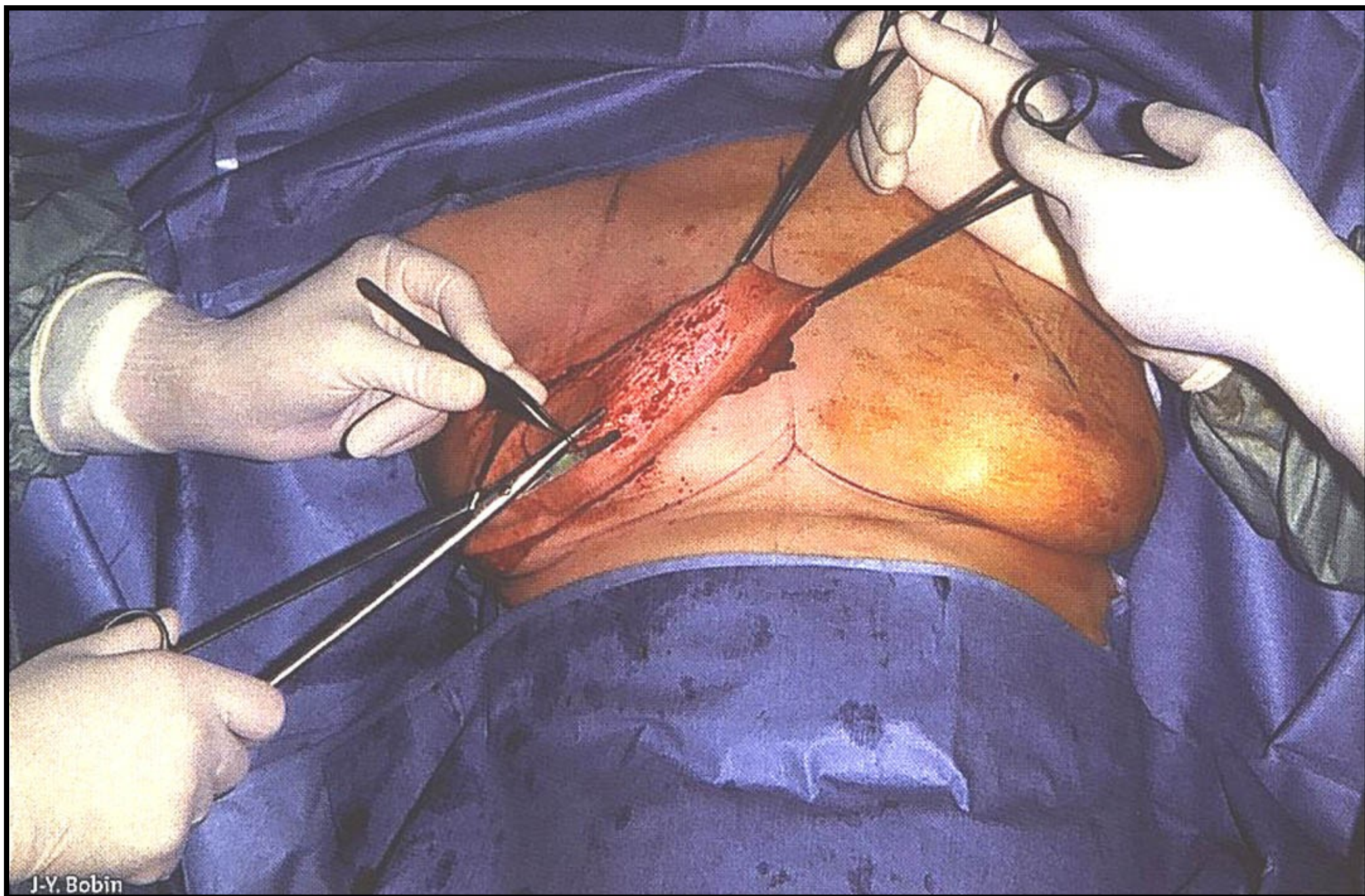
- apporte une cicatrice au niveau du dos
 - cicatrice horizontale autrefois
 - + souvent latérale et verticale
- après reconstruction par lambeau du grand dorsal, il n'y a pas de sensibilité au niveau du sein reconstruit
- le muscle grand pectoral doit être non atrophié

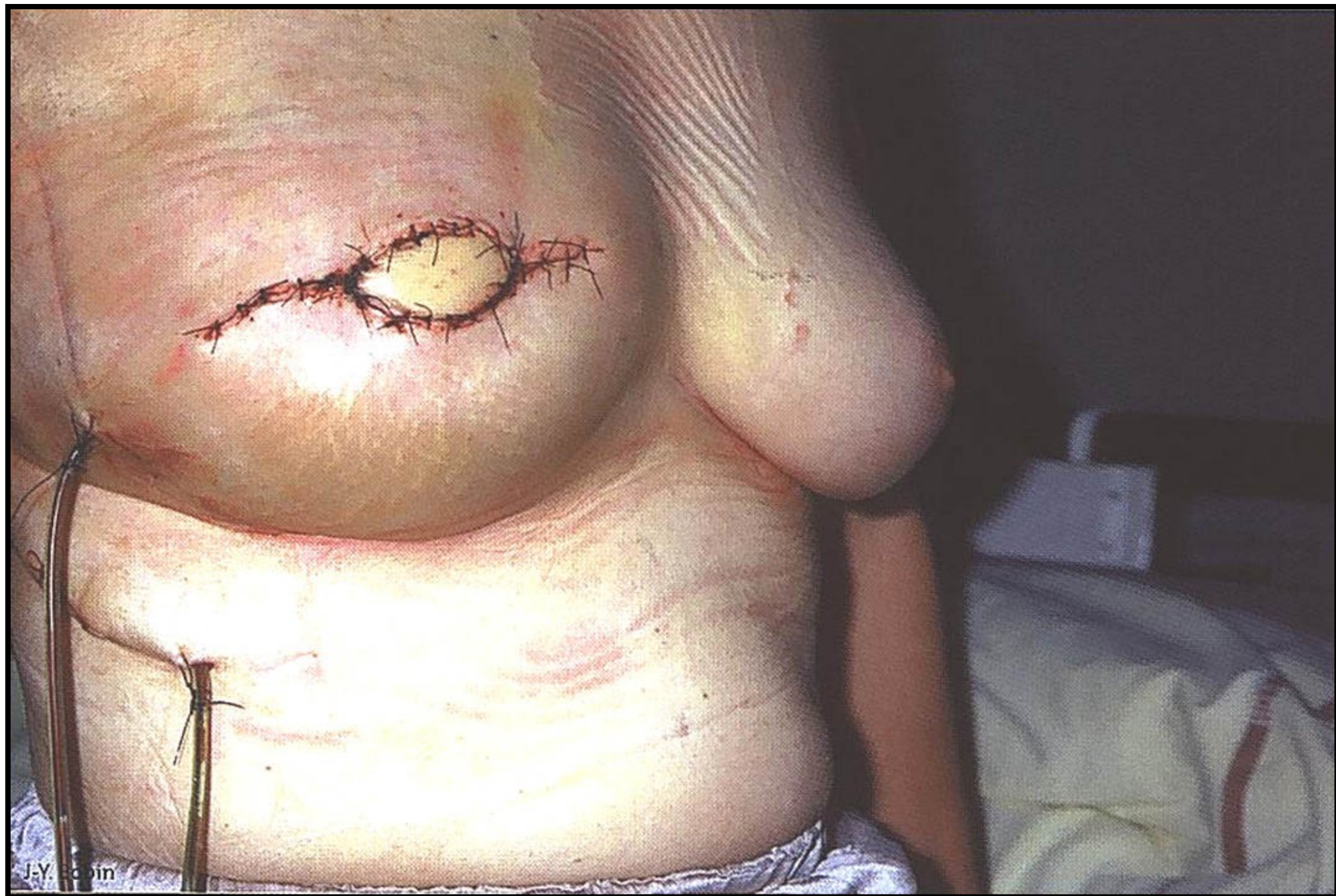
dans certaines situations, si le sein est de volume trop important et qu'il y a une contre-indication à utiliser un lambeau abdominal, utilisation d'un lambeau musculaire couplé à une prothèse











Lambeau du muscle grand droit

Contre-indications :

- antécédents de césarienne
- antécédents de cure d'éventration
- multiples cicatrices de laparotomie
- il existe des contre-indications plus générales particulièrement importantes pour un lambeau abdominal :
 - diabète
 - troubles vasculaires
 - risques d'éventration ou de problèmes au niveau de la paroi abdominale

Lambeau du muscle grand droit

Avantages :

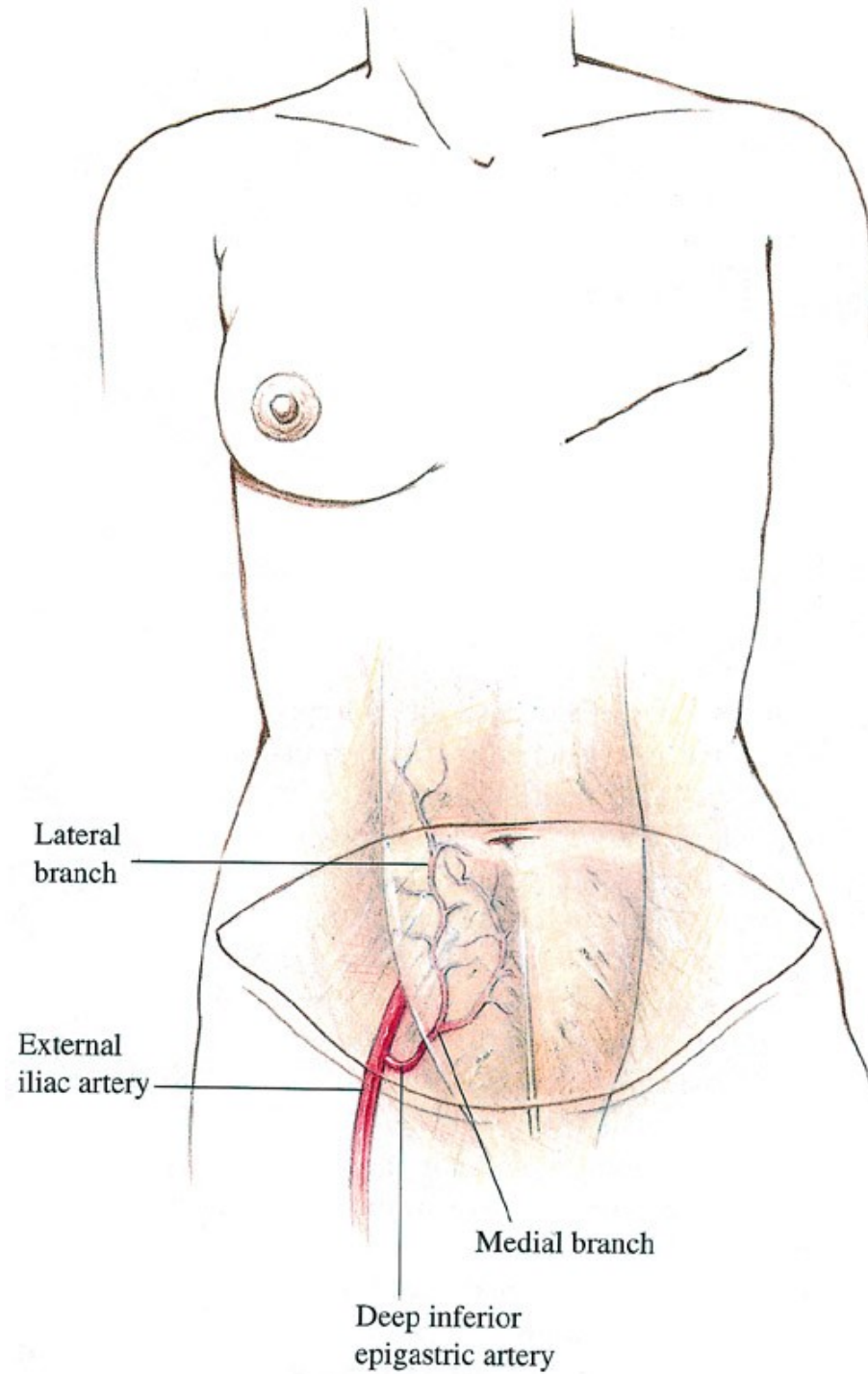
- permet de reconstruire un sein de grand volume
- utile lorsque la peau a été irradiée, en cas d'atrophie du muscle pectoral

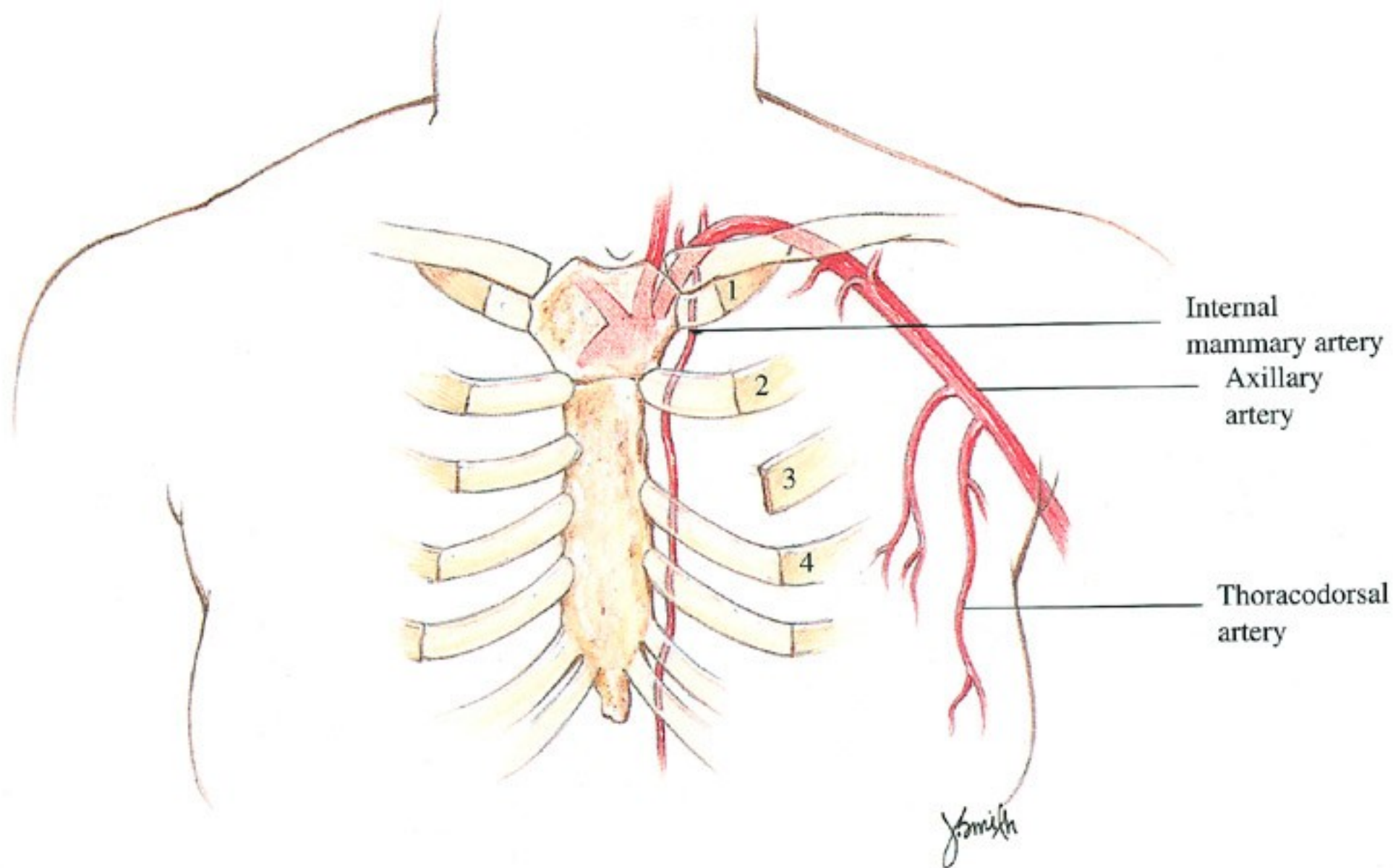
Lambeaux libres

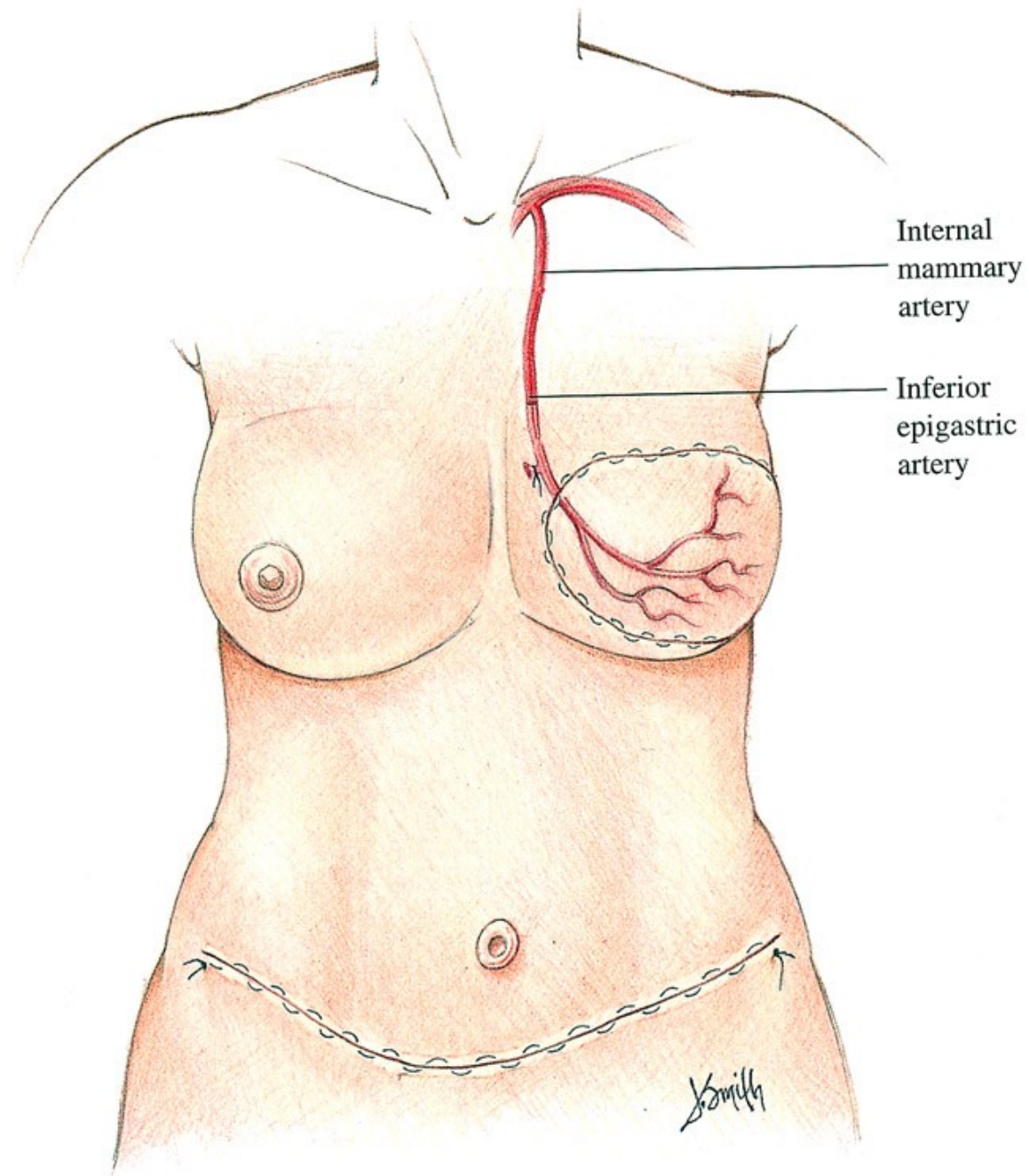
- Technique mise au point par l'Américain Robert Allen
- Utilisation d'un lambeau cutané et adipeux au niveau de la paroi abdominale (!! le muscle reste en place)
- Pas de risque d'éventration
- La patiente retrouve une sensibilité superficielle
- Inconvénients :
 - durée de l'intervention
 - anastomose sous microscope
 - il ne peut y avoir de troubles de la vascularisation préalable
- Résultats esthétiques très beaux et durable. Si la patiente grossit, le sein grossit de la même façon que le sein contro-latéral. En cas d'amaigrissement, il maigrit de la même manière
- Très belle technique pour les patientes jeunes qui souhaitent une mastectomie préventive

















Aux Etats-Unis, 55 % des femmes qui ont bénéficié
d'une reconstruction par prothèse ne sont pas
satisfaites et changent dans les 3 ans après leur
reconstruction

Chimiothérapie

Traitement adjuvant administré :

- en fonction de l'âge de la patiente
- en cas d 'atteinte ganglionnaire
- en fonction de la biologie de la tumeur (ex : tumeur de grade élevé, surexpression des oncogènes comme le CerB2. Ces tumeurs répondent bien à la chimiothérapie et souvent beaucoup moins sensibles à l'hormonothérapie).
- !!! Effets secondaires importants : alopécie, asthénie, troubles de la concentration, fièvre, neutropénie fébrile, anémie, hypoplaquettose, risques d 'infection, troubles digestifs
- A l'heure actuelle, on tente de concilier efficacité du traitement et qualité de vie.
- Polychimiothérapie : médicaments à base d'Anthracycline et de Taxanes

Principaux effets secondaires de l'hormonothérapie

- Bouffées de chaleur
- Sécheresse vaginale
- Troubles de l'humeur et de la libido
- Ostéoporose
- Prise de poids

Beaucoup des effets secondaires sont liés à la déprivation en oestrogène

Nouveaux traitements

- « traitements ciblés »

- Trastuzumab Herceptine
- Tyverb Lapatinib
- TDM1 Kadcyla
- Pertuzumab Perjeta

- Inhibiteurs m tor

- Everolimus Afinitor

- Inhibiteurs cycle cellulaire

- CD4/CD6 inhibiteurs Palbociclib → Ibrance
Ribociclib → Kisqali
Abemaciclib

Traitement adjuvant du cancer du sein

- Chimiothérapie
- Hormonothérapie (1^{er} type de traitement ciblé)
- Traitements ciblés :
 - Immunothérapie
 - Anti Her2, Her3, ...
 - Trastuzumab
 - Pertuzumab
 - m tor inhibiteurs (Everolimus, R/Affinitor)
 - Inhibiteurs cycle cellulaire

Traitement adjuvant : principe essentiel

- Le traitement adjuvant est administré en fonction du portrait moléculaire de la tumeur
- 4 sous-types de cancer du sein :
 - Cancer de type luminal A : ER et PR +, Ki 67 < 14%, Her2 -
 - Cancer de type luminal B : ER et PR +, Ki 67 > 14% et/ou Her2 +
 - Cancer de type Her2+ : Her2 = driver, ER - et PR -
 - Cancer triple négatif : ER et PR -, Her2 -

- Cancer luminal A : hormonothérapie (+/- chimiothérapie)
- Cancer luminal B : hormonothérapie +/- chimiothérapie +/- anti Her2
- Her2+ : chimiothérapie + anti Her2 ou Her3
- Triple négatif :
 - Chimiothérapie
 - Nouveaux traitements
 - PARP inhibiteurs
 - Immunothérapie

- Hormonothérapie si et seulement si récepteurs +
- Status ménopause très important
- Agents disponibles
 - Anti-oestrogènes : tamoxifène, Fulvestrant
 - Agonistes LHRH
 - Inhibiteurs aromatase
- Potentialisation par inhibiteurs CDK4/CDK6

Caractéristiques anti-oestrogènes

- Peuvent être utilisés en pré- et post-ménopause
- Ne provoquent pas l'installation d'une ménopause
- Sont actifs quels que soient les taux d'oestrogènes circulants
- Agissent comme anti-hormones au niveau du sein : agonistes / antagonistes

Principaux effets secondaires du tamoxifène

- ↑ risque TVP et thrombo-embolies
- ↑ risque cancer endomètre (surtout chez les femmes à risques)
- Bouffées de chaleur
- Crampes musculaires

Effets bénéfiques

- ↓ risque ostéoporose
- Amélioration profil lipidique

Inhibiteurs de l'aromatase

- 2 catégories
 - Stéroïdiens :
 - Exémestane – Aromasin
 - Non stéroïdiens :
 - Anastrozole – Arimidex
 - Letrozole – Femara
- Caractéristiques :
 - Ne peuvent pas être utilisés en préménopause : action délétère
 - Si patiente préménopausée : agonistes LHRH + inhibiteurs aromatase

Principaux effets secondaires

- ↑ risque ostéoporose et fracture
- Détérioration profil lipidique
- Bouffées de chaleur
- Douleurs articulaires
- ↓ risque thrombo-embolique

Agonistes LHRH

- Uniquement utiles en préménopause
 - Soit utilisés seuls
 - Soit + tamoxifène
 - Soit + inhibiteurs aromatase
- Effets secondaires agonistes LHRH
 - Bouffées de chaleur
 - Sécheresse vaginale
 - Ostéoporose (partiellement réversible)
 - Protection endométriale si tamoxifène associé

A l'heure actuelle

- Tamoxifène sauf contre-indications : reste le gold standard pour les patientes préménopausées
- Si femmes jeunes avec ganglions + ou autres facteurs de mauvais pronostic
 - 2014 : résultats étude SOFT connus = légère supériorité
 - Exémestane + agonistes LHRH pour les femmes jeunes

	Antioestrogènes	Agonistes LHRH	Inhibiteurs aromastase
Préménopause	+	+	_ (sauf si association agonistes LHRH)
Postménopause	+	-	+

Schéma d'hormonothérapie en préménopause

- 5 ans versus 10 ans tamoxifène dans la majorité des cas
- 5 ans agonistes LHRH + tamoxifène (ex : très jeunes patientes)
- 5 ans agonistes LHRH + inhibiteurs aromatase (contre-indication au tamoxifène)

Schéma hormonothérapie en post-ménopause

- 5 ans inhibiteurs aromatase
 - Schéma préféré surtout si tumeurs
 - Her2 +
 - Grade III
 - Taille > 2 cm
 - Ganglions +
 - C. lobulaire infiltrant
 - Si intolérance : 2,5 inhibiteurs / puis Tam
 - Si petites tumeurs très hormonosensibles : Tamoxifène

- Traitements séquentiels
 - 2,5 ans tamoxifène suivis 2,5 ans inhibiteurs aromatase
 - 2,5 ans inhibiteur suivis 2,5 ans tamoxifène
- Traitements séquentiels permettent ↓ toxicité des différents agents

Chimiothérapie

- Patientes récepteurs + mais haut risque. Fonction consensus
 - Ganglions +
 - Jeune âge
 - Grade élevé
 - Taille importante > 2 cm
 - Perméations lymphatiques nombreuses
- Patientes Her2 +
- Patientes avec tumeur triple N
- Profil génomique (profil moléculaire de la tumeur) intervient dans la décision de chimiothérapie pour les cas qui posent problème (risque intermédiaire)

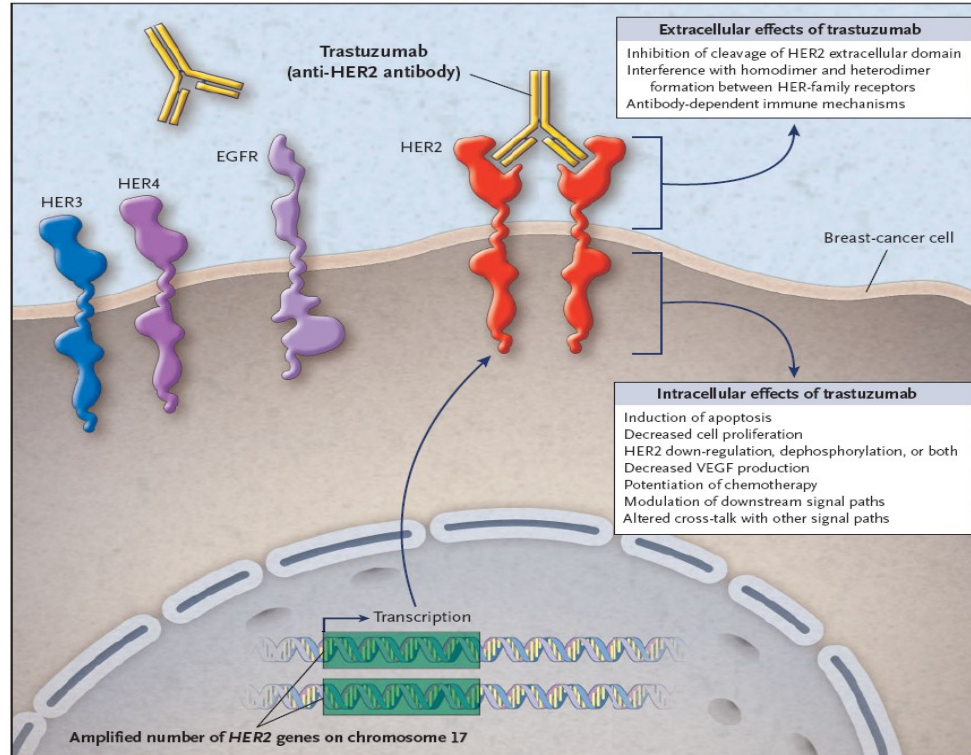
Schémas et mode d'administration de la chimiothérapie

- Avant la chimiothérapie :
 - Chimio néoadjuvante permet de tester la chimio-sensibilité de la tumeur « in vivo »
 - Tumeur localement avancée : tumeur N+
 - Tumeur triple N
 - Seins inflammatoires
- Après la chimiothérapie :
 - Chimio adjuvante

Schémas utilisés

- A base d'anthracyclines :
 - 6 EC (Epiadriamycine + Cyclophosphamide)
- De plus en plus souvent schémas séquentiels :
 - 4 EC + 12 Taxols ou 12 Carbo-Taxol (+ immunothérapie) suivis 4 EC (T. triple négatifs).
- Petites tumeurs N- Her2+ : 12 Taxol hebdomadaire + Herceptin
- Patientes plus âgées :
 - 4 EC (Epiadriamycine / Cyclophosphamide)
 - 4 TC (Taxotère / Cyclophosphamide)

Agents ciblés



- Anti Her2 : Trastuzumab – Herceptine
- Anti Her3 : Pertuzumab
- TDM 1

Inhibiteurs m tor

- Everolimus – R/Afinitor : permet réversibilité hormono-résistance
- Démontré en maladie métastatique : étude BOLERO2
- Utilisé en adjuvant : patientes dont le pronostic est plus réservé
- Fonctionne avec tamoxifène, inhibiteurs aromatase

!!!! Effets secondaires : fatigue +++

Take home message

Dépistage personnalisé : ajouter facteurs de risques individuels pour améliorer la valeur du dépistage

Bilan d'extension

- Soit abstention (sauf biologie complète) (petites tumeurs < 2 cm hormonosensibles)
- Soit CT-scan thoraco-abdominal + scintigraphie osseuse (+ biologie)
- Soit PET-CT + biologie (tumeurs triple négative, Her2 amplifié, maladie avancée)

Chirurgie

Désescalade chirurgicale

- Sein
- Creux axillaire

Sein

- Elargissement indication R/conservateur
- ↑ oncoplasties
- Mastectomies
 - Mastectomies radicales
 - Mastectomies simples
 - Skin sparing mastectomies
 - Nipple skin sparing mastectomies

Creux axillaire

- Abstention geste chirurgical si T. luminal A et pas de suspicion ganglion (patiente ≥ 70 ans)
- Ganglions sentinelles : $\uparrow$ indications
- $\downarrow$ indications curage axillaire complet

Radiothérapie

Réduction indications de chimiothérapie pour patientes ménopausées ou en périménopause

→ utilisation tests génomiques (mammaprint, oncotype)

Traitements endocriniens

- Pas de désescalade thérapeutique
- Durée : 5, 7 voire 10 ans
- Si N+, autres facteurs de mauvais pronostic
- Combinaison avec inhibiteurs du cycle cellulaire
CDK4/6

Take home message

- Traitements anticancéreux
 - Objectif majeur : réduire les effets secondaires à long terme qui altèrent la qualité de vie (fatigue, polyneuropathie, troubles de la concentration, douleurs musculaires et articulaires)
- Prise en charge pluridisciplinaire et interdisciplinaire des patients