

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Le cancer du sein : actualités, perspectives (évocation non exhaustive)

S. UZAN ¹, N. CHABBERT-BUFFET ¹, E. TOUBOUL ², J. GLIGOROV ³,
E. DARAI ¹, R. ROUZIER ¹ *
(Paris)

Résumé

Le cancer du sein est un sujet en constante évolution dont le traitement est en constant progrès.

Ces progrès portent non seulement sur l'amélioration des taux de guérison et de survie sans récives, mais aussi sur des actions de prévention en particulier chez les patientes à haut risque et enfin sur l'amélioration de la qualité de vie des patientes pendant leur traitement et après celui-ci.

En effet si l'objectif de guérison est essentiel, il est de plus en plus évident que cet objectif doit être atteint avec un minimum de conséquences négatives pour la qualité de vie des patientes.

C'est le but recherché par l'augmentation du nombre de traitements conservateurs, par l'apparition de la technique du ganglion sentinelle, par le strict encadrement des indications de chimiothérapie et de traitements complémentaires.

* Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

1 - Service de gynécologie-obstétrique

2 - Service de radiothérapie

3 - Service d'oncologie médicale

Chez les patientes nécessitant une mastectomie (des indications de cette intervention persistent très légitimement), la reconstruction mammaire immédiate ou secondaire est un objectif poursuivi par toutes les équipes.

Enfin en matière de prévention, pour l'instant l'identification des patientes à haut risque a fait d'importants progrès. La prévention reste souvent lourde et chirurgicale par le biais de mastectomie ou d'annexectomie qui sont difficilement vécues par les patientes et c'est probablement un des domaines qu'il faudra améliorer dans les années à venir tant dans l'identification des gestes nécessaires que dans la mise au point de stratégies préventives moins lourdes.

Mots clés : cancer du sein, mutation BRCA 1, BRCA 2, fertilité après cancer, ganglion sentinelle, reconstruction mammaire immédiate

La thématique du cancer du sein est vraisemblablement celle qui fait l'objet du plus grand nombre de publications. Il est donc difficile d'effectuer un choix concernant les actualités novatrices et notre sélection s'est portée sur quelques thèmes susceptibles d'infléchir la pratique clinique quotidienne.

Globalement, les objectifs sont pour toutes les équipes :

- réduire la lourdeur et la morbidité des traitements,
- améliorer le résultat esthétique,
- restreindre l'utilisation de la chimiothérapie aux patientes chez qui il est clairement démontré qu'elle sera utile.

En pratique, il vaut mieux identifier et mieux caractériser les tumeurs non seulement sur le plan clinique, qu'en termes d'imagerie, d'histologie ou de biologie moléculaire (connaissance du matériel génique et chromosomique des cancers).

Nous évoquerons (à partir d'un « choix forcément partial ») les questions suivantes :

- la prise en charge des patientes à haut risque de cancer du sein, en particulier les patientes présentant une mutation délétère de BRCA 1, BRCA 2 ;
- la place de l'IRM et les essais en cours évaluant cette technique ;
- les macrobiopsies exérèse monobloc par le système « Intact » ;
- la conservation de la fertilité après cancer du sein ;
- l'évaluation pronostique des cancers du sein ;
- la place du ganglion sentinelle dans des indications de plus en plus larges ;

- l'irradiation partielle accélérée du sein ;
- la prédiction de la réponse aux différents traitements médicaux ;
- la chirurgie oncoplastique et la place de la reconstruction mammaire dans la stratégie de prise en charge des cancers du sein.

A. LA CRÉATION DE CENTRES DE PRISE EN CHARGE DE PATIENTES À HAUT RISQUE (POUR LE CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE) VA CERTAINEMENT SE POURSUIVRE

Un centre de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire a été créé en 2006 à l'hôpital Tenon pour proposer aux femmes une structure favorisant un suivi adapté et prolongé. En effet, l'analyse du suivi de femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 incluses dans la cohorte GENEPSO [1] a montré qu'après plusieurs années de suivi conventionnel plus d'un tiers des femmes avaient interrompu leur suivi. Les nouvelles recommandations de l'INCa ont défini en mai 2009 la prise en charge des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire en raison d'une mutation constitutionnelle délétère des gènes BRCA1 et BRCA2 [2]. Elle comporte un examen clinique bi-annuel et un bilan radiologique incluant dans un délai ne dépassant pas deux mois une mammographie, une échographie et une IRM mammaire à partir de 30 ans. Cette surveillance n'a pas de limite dans le temps. Elle doit être effectuée par un médecin référent travaillant dans une équipe pluridisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer. Les examens doivent être réalisés ou recensés dans la même structure année après année. La prise en charge du risque annexiel comporte, outre la surveillance clinique et échographique annuelle, une annexectomie qui doit être recommandée à partir de 40 ans. La lecture de ces recommandations confirme clairement la nécessité de créer des structures adaptées pour le suivi personnalisé et prolongé de ces femmes.

Depuis la création du centre de Tenon en 2006, plus de 400 femmes à haut risque de cancer du sein ont été prises en charge. Une enquête menée auprès des usagers du centre en 2007 nous a montré notamment l'effet bénéfique d'une telle prise en charge pluridisciplinaire sur l'anxiété de ces femmes. Au cours de cette enquête, une prise en charge en « un même lieu un même jour » et un éventail large

dans le choix de ce jour ont été les principales demandes exprimées. Des conditions de suivi acceptables sont particulièrement nécessaires à l'adhésion au suivi prolongé pour ces femmes qui ne sont pas malades. La création de centres de prise en charge des femmes à haut risque va donc devoir s'étendre pour permettre une prise en charge, adaptée aux différentes étapes de la vie, au sein de réseaux de dépistage et de traitement, en collaboration avec le médecin référent de la femme.

L'autre mission de ces centres est la prise en charge prophylactique. Seule la mastectomie prophylactique a démontré son efficacité à ce jour [3, 4]. Cependant cette pratique reste rare en France, ses modalités sont encore mal codifiées ainsi que les conditions de validation de l'indication à réaliser ce geste. Différentes procédures, notamment d'information et d'évaluation, pourront être définies dans ces réseaux de prise en charge et diffusées. Enfin, des études sont en cours pour définir l'efficacité des traitements par inhibiteurs de l'aromatase [5] pour prévenir la survenue du cancer du sein chez ces femmes à risque (essai LIBER pour les femmes mutées et MAP3 pour les femmes ayant un risque familial élevé sans mutation ou une lésion mammaire bénigne mais à haut risque). Ces stratégies pourraient dans l'avenir offrir une alternative à la prise en charge chirurgicale souvent mal acceptée.

B. L'IRM

1. L'IRM a trouvé une place de choix dans le dépistage du cancer du sein chez les patientes à haut risque, en particulier pour les patientes présentant une mutation délétère de BRCA1 ou BRCA2 et chez les patientes présentant un risque familial sans mutation identifiée, évalué par l'un des modèles de calcul de risque [6].

Actuellement la recommandation est d'effectuer une IRM (plutôt avant l'échographie) couplée à une mammographie numérique.

Bien entendu, les anomalies identifiées doivent faire l'objet d'une vérification histologique, soit sous contrôle mammo-échographique, soit sous IRM, ce qui est désormais possible.

Rappelons que l'IRM reste opérateur dépendant et que la qualité de l'interprétation joue un rôle indispensable et que surtout cette interprétation doit être placée dans un contexte multidisciplinaire qui est celui des centres de prise en charge de ces patientes.

Notons que pour les patientes présentant un haut risque de cancer du sein lié à une hyperplasie atypique, l'IRM n'a pas fait la preuve de son utilité.

2. Pour ce qui concerne la prise en charge des cancers du sein, l'IRM [7, 8] est aujourd'hui indiquée plus spécifiquement chez les patientes présentant d'emblée une lésion ou une suspicion de lésion multifocale ou bilatérale, chez les patientes présentant des seins très denses, chez des patientes présentant des cancers lobulaires invasifs (dont on sait la mauvaise traduction mammographique et clinique), chez les femmes jeunes et chez les patientes à haut risque.

Pour les autres situations, l'IRM n'a pas fait la preuve de son impact sur la survie et sur le taux de récurrence.

Il n'en reste pas moins que l'introduction de l'IRM s'accompagne d'une augmentation significative du taux de lésions multifocales et bilatérales mises en évidence, ce qui constitue à coup sûr une meilleure évaluation de la maladie avant le traitement, et ce qui correspond certainement à une meilleure prise en charge. Ces éléments font l'objet de différents essais prospectifs en cours, y compris pour les cancers intracanalaires.

C. LES NOUVEAUX SYSTÈMES DE MACROBIOPSIES

Les systèmes de macrobiopsie exérèse monobloc font une « nouvelle apparition ». Après la disparition des premiers systèmes (Abby, site Select), notre équipe a favorisé l'introduction en France du dispositif Intact. Sa première évaluation a fait l'objet d'une première réunion de travail dont les résultats sont encourageants.

Schématiquement, ce système permet, sous contrôle mammographique ou échographique, d'introduire une sonde (comparable à une pince à sucre) et d'effectuer le prélèvement d'un fragment de 12 à 20 mm de diamètre, réalisant l'exérèse monobloc de la zone à étudier (microcalcifications ou signal radiologique ou échographique).

Ce système présente l'avantage (outre sa rapidité) d'effectuer une exérèse monobloc facilitant l'analyse histologique et permettant d'espérer obtenir pour des lésions de petite taille, l'équivalent d'une tumorectomie « *in sano* ».

Les résultats de notre première série et d'une réunion de travail sur le sujet seront présentés.

D. LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ APRÈS CANCER DU SEIN

La fertilité après un cancer traité par chimiothérapie gonadotoxique est potentiellement réduite, en fonction de l'âge de la femme au moment du traitement, et du type de chimiothérapie (les anthracyclines sont particulièrement gonadotoxiques, les taxanes largement utilisés pourraient potentialiser ce risque). Elle a longtemps été approchée de manière grossière par la survenue d'une aménorrhée. Les critères modernes d'évaluation du risque d'infertilité après chimiothérapie sont en cours d'évaluation. Une combinaison du compte folliculaire antral échographique, du dosage d'AMH, des taux de FSH et d'estradiol, ainsi que des marqueurs génétiques pourra potentiellement permettre d'établir des scores de prédiction de la survenue d'une infertilité. Ceci permettra de cibler les femmes réellement candidates à une préservation de la fertilité.

La préservation *in vivo* de la fertilité par l'administration d'analogues de la GnRH pendant la chimiothérapie a longtemps séduit le corps médical. Toutefois, la première étude randomisée menée aux États-Unis n'a pas démontré de supériorité des analogues de la GnRH par rapport au placebo et a été interrompue [9]. L'avenir est donc à la cryopréservation, à proposer à des femmes à risque élevé d'infertilité après chimiothérapie.

Les stratégies de préservation *ex vivo* par cryoconservation comportent la cryopréservation de cortex ovarien, d'embryons, ou d'ovocytes. La cryopréservation de cortex ovarien a l'avantage de ne pas nécessiter de délai ni de traitement hormonal, le nombre de naissances dans le monde augmentant régulièrement. Il est toutefois aujourd'hui limité à 7, dont une naissance très récemment en France [10].

La cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire implique la réalisation d'une stimulation ovarienne, parfois difficile à organiser avant la chimiothérapie. Ces stimulations peuvent entraîner une élévation des taux d'estradiol, potentiellement délétères chez une femme qui vient d'être opérée de son cancer du sein mais n'a pas encore eu son traitement systémique. Les protocoles de stimulation adaptés associant gonadotrophines et inhibiteurs de l'aromatase sont en cours d'évaluation et n'ont pas d'impact sur le pronostic à 2 ans [11].

Les stratégies de congélation de follicules immatures (au stade secondaire) sont actuellement développées en phase préclinique et pourraient être une solution d'avenir [12].

Ces stratégies de préservation de la fertilité représentent pour la femme et son conjoint un « parcours du combattant » physique et moral car elles soulèvent de nombreuses questions alors que ce couple est confronté à la maladie et à la mort. Tout doit donc être fait pour leur faciliter l'accès à de telles démarches s'ils le souhaitent. C'est le but de la plateforme d'accès rapide à la cryopréservation développée dans le groupe hospitalier Pitié Salpêtrière par Catherine Poirot avec le soutien de l'INCa. Ces stratégies permettent également d'apporter de l'espoir à ces patientes en envisageant de manière très concrète l'après cancer.

Avant de mener une grossesse en utilisant les gamètes cryopréservées, un bilan permettant de déceler les complications cardiaques de la chimiothérapie +/- radiothérapie, un bilan mammaire complet et une discussion loyale, exposant à la patiente nos connaissances mais aussi ce que nous ignorons, devront être menés [13]. Les données de la littérature sont tout à fait rassurantes pour les femmes ayant eu un cancer initialement de bon pronostic dont elles sont guéries. Les données manquent encore dans les autres cas.

E. L'ÉVALUATION PRONOSTIQUE DES CANCERS ET LA PLACE DES SIGNATURES MOLÉCULAIRES

1. Il est évident que ce domaine sera certainement l'un des plus en évolution dans les mois et les années à venir avec la généralisation à un moindre coût de certaines « puces ». Ces dernières permettent d'analyser l'expression des gènes au niveau ARN, ou bien la présence d'anomalies géniques (délétion, amplification, polymorphisme).

Certains outils sont d'ores et déjà utilisés en clinique dans certains pays et ils sont particulièrement utiles dans des cas litigieux d'indication ou non de chimiothérapie : <http://www.oncotypedx.com/>, <http://www.ipsogen.com/fr/breast-cancer-products/healthcare-professionnels/mapquant-dxgenomicgrade/>. Des essais sont néanmoins en cours, ayant pour objectif de quantifier l'apport de ces nouvelles technologies pour la pratique quotidienne : TailorX Trial (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00310180?term=oncotype&rank=3>), Mindact (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433589?term=mindact&rank=1>).

2. Outils mathématiques

Connaître le pronostic d'une tumeur peut permettre d'adapter au mieux les traitements. En effet, disposant d'un pronostic individuel, le choix d'une stratégie thérapeutique va être plus pertinent que de décider d'un traitement dont l'intérêt a été démontré de façon globale à l'échelon d'une population dans un essai randomisé. La simple combinaison des données clinicopathologiques (taille tumorale, nombre de ganglions métastatiques, grade,...) permet simplement de connaître le pronostic d'une patiente donnée grâce à l'utilisation de modèles mathématiques robustes. La diffusion des outils mathématiques est facilitée par internet : www.adjuvantonline.com, <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsonvert2>.

La validation prospective multicentrique des prédicteurs est nécessaire afin de s'assurer de l'exportabilité des prédicteurs.

F. LE GANGLION SENTINELLE

Beaucoup de notions ont évolué sur ce chapitre [14]. Rappelons simplement qu'il est aujourd'hui admis que l'ultrastadification réalisée par l'immunohistochimie des ganglions sentinelles est un progrès en matière de prise en charge des patientes. Globalement, si la plupart des équipes considèrent que la présence de micrométastases constitue une « situation » voisine de celle des lésions N+, elles ne considèrent pas la présence de cellules tumorales isolées comme un caractère N+.

De nombreux travaux ont été réalisés, en particulier par les équipes françaises, pour évaluer par l'utilisation de scores le risque d'atteinte du reste du curage à partir des éléments recueillis lors de l'intervention initiale [15-17].

Toutefois, la règle du curage complémentaire reste appliquée en cas de ganglion sentinelle positif. Il est probable qu'à court terme l'utilisation de ces scores permettra de renoncer au curage chez certaines patientes.

Certaines indications du ganglion sentinelle sont désormais plus étendues, à savoir : pour des lésions entre 2 et 3 cm et pour certaines équipes, la possibilité de réaliser un ganglion sentinelle après tumorectomie (ou macrobiopsies avec exérèse complète). Les autres indications (après chimiothérapie, pour des lésions multifocales) sont encore en cours d'évaluation.

L'analyse peropératoire du ganglion sentinelle est elle aussi en cours d'évolution : si la technique de cytologie d'apposition permet d'identifier environ 1/3 des futures patientes N+ et de réaliser d'emblée un curage axillaire, des recherches se poursuivent concernant l'utilisation de l'examen extemporané classique (qui reste long) et l'utilisation d'analyses moléculaires du ganglion sentinelle. Différents systèmes sont commercialisés et sont en cours d'évaluation. L'objectif est de diminuer le taux de réintervention sans allonger pour autant le temps d'analyse peropératoire qui reste, pour l'instant encore, assez significativement élevé.

Une publication suédoise récente est intéressante en matière « de sécurité » du ganglion sentinelle.

Sur une revue globale de l'activité des centres suédois et portant sur plus de 25 équipes et plus de 130 médecins (avec certes une surveillance moyenne de 3 ans), le taux de récurrence ganglionnaire reste faible et il est en accord avec ce qui était observé avant l'utilisation du ganglion sentinelle. De même les durées de survie sans récurrence et la durée de survie sont également comparables, ce qui confirme l'intérêt de la technique qui, en réduisant la morbidité, n'augmente pas les complications.

G. LA RADIOTHÉRAPIE PARTIELLE

Après une chirurgie conservatrice pour un cancer du sein de petit volume, l'irradiation externe de la totalité de la glande mammaire jusqu'à la dose totale de 45 Gy en 4,5 semaines à 50 Gy en 5 semaines à raison de 4 à 5 séances par semaine, suivie d'un complément de 10 à 16 Gy en 1 à 1,5 semaine dans le lit d'exérèse tumorale est considérée comme un standard thérapeutique [18]. Les progrès de la radiothérapie, avec le développement de l'informatique et de l'imagerie permettant de repérer avec précision les volumes cibles et une épargne des tissus sains de voisinage, ont contribué à l'élaboration et au concept de l'irradiation partielle accélérée du sein (I.P.A.S.) localisée au lit de tumorectomie dont la réalisation a été initiée, au cours des années 1990, dans de nombreuses études de phase II [8]. Le rationnel de l'I.P.A.S. repose sur deux faits, le premier carcinologique, et le deuxième socio-économique. En effet, après une association radiochirurgicale conservatrice, plus de 80 % des rechutes tumorales locales correspondent à des rechutes vraies dans le lit d'exérèse et la radiothérapie a peu

d'influence sur le taux de rechute tumorale tardive à distance du lit d'exérèse correspondant le plus souvent à la survenue d'un deuxième cancer primitif du sein [19]. De plus, les plateaux techniques de radiothérapie sont actuellement surchargés alors que la radiothérapie (RT) représente 25 à 30 % de l'activité et le coût du transport, lié au déplacement du malade pour effectuer les séances de RT, peut faire multiplier le coût du traitement par 2 ou par 3 selon la distance à parcourir et les modalités du transport.

Le but de l'I.P.A.S. est de réduire considérablement la durée du traitement (1 à 5 jours) avec, par conséquent, une diminution significative de l'impact socio-économique du traitement tout en obtenant un résultat esthétique et carcinologique comparable à ceux obtenus après RT délivrée avec un schéma conventionnel.

L'I.P.A.S. peut être réalisée en peropératoire ou au décours de l'acte chirurgical après une période courte de quelques jours. De nombreuses modalités techniques avec des fractionnements différents sont proposées, utilisant la curiethérapie interstitielle, un dispositif de curiethérapie avec ballonnet (ou mammoSite®), la RT conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité du faisceau de Rx ou la protonthérapie [19]. De nombreuses études randomisées de phase III sont en cours et comparent la RT postopératoire avec un schéma conventionnel et l'I.P.A.S. [19]. Elles concernent des formes à risque faible de rechute locale correspondant, le plus souvent, à un carcinome canalaire infiltrant, unifocal, ≤ 3 cm de diamètre, sans carcinome canalaire *in situ* étendu, de grade 1 ou 2, N-, avec une marge de tissu sain ≥ 2 mm, RE(+), chez une femme dont l'âge est ≥ 45 ans. Une seule étude hongroise prospective randomisée de phase III a été publiée [20]. Cependant, les résultats de cette étude font l'objet de controverses. Un essai français multicentrique de phase III devrait être prochainement initié.

Il est d'ailleurs intéressant de noter que l'utilisation de l'irradiation partielle conduira à pratiquer systématiquement chez ces patientes une IRM pour vérifier l'absence de lésion associée, dans des quadrants différents de la tumeur. Une étude récente a confirmé l'intérêt de l'IRM dans ce contexte.

H. LA PRÉDICTION DE LA RÉPONSE AUX DIFFÉRENTS TRAITEMENTS MÉDICAUX

Toute bataille est plus facile à remporter lorsque l'on a correctement évalué l'impact de sa stratégie. Il en est de même en ce qui concerne les différents traitements médicaux en situation non métastatique qui sont à ce jour la chimiothérapie, les traitements anti-hormonaux et les traitements antiHER2.

1. En ce qui concerne la chimiothérapie, trois grandes classes de médicaments sont utilisées et sont le cyclophosphamide, les anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) et les taxanes (paclitaxel ou docétaxel). Si leurs mécanismes d'action sont différents, la première étape a été d'essayer d'identifier une population globalement plus chimiosensible. C'est essentiellement l'apport de l'analyse des essais néoadjuvants qui a été la plus utile. En situation néoadjuvante, l'objectif des traitements peut être soit celui d'une conservation mammaire (réduction de la taille tumorale avant chirurgie permettant une chirurgie conservatrice), soit carcinologique (en permettant une chirurgie radicale complète impossible avant tout traitement médical). Les résultats des essais en situation néoadjuvante ont permis des conclusions importantes en ce qui concerne les facteurs prédictifs d'efficacité des traitements systémiques. Les conclusions successives des différents essais ont été :

- les résultats au long cours des stratégies néoadjuvantes et adjuvantes sont comparables dans la population générale des patientes traitées en ce qui concerne le risque de récurrence systémique et la survie [21] ;
- les patientes ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante et une réponse complète histologique ont un pronostic nettement meilleur en ce qui concerne la survie que celle qui n'ont pas eu de réponse complète [22] ;
- dès lors, le modèle néoadjuvant permet d'identifier au mieux les facteurs prédictifs de réponse complète histologique et indirectement donc de sensibilité aux traitements systémiques. L'établissement de nomogrammes comme celui du MD Anderson a permis de façon rétrospective de les identifier [23]. Il s'agit surtout de facteurs liés au type histologique (canaulaire ou lobulaire), au grade (élevé ou faible) et au stade tumoral (faible ou important). Cette approche a permis l'identification « globale » de tumeurs dites chimiosensibles en intégrant essentiellement des paramètres de prolifération.

Toutefois, la meilleure compréhension des mécanismes d'action de ces médicaments amène aujourd'hui à un degré de prédiction semblant plus précis. En ce qui concerne les anthracyclines, leur efficacité semble en partie liée à l'expression de la topoisomérase IIa (une des cibles du médicament) présente de façon plus importante en cas d'amplification de HER2 [24]. Une méta-analyse récente suggère une efficacité des anthracyclines limitée à cette population [25]. Cette hypothèse, afin d'être utilisable en pratique, doit être confirmée au moins par d'autres méta-analyses explorant directement la topoisomérase IIa intégrant tous les essais avec anthracyclines ou un essai prospectif.

En ce qui concerne les taxanes, il apparaît que le paclitaxel bénéficie essentiellement aux populations non hormonodépendantes [26] contrairement au docétaxel [27]. Toutefois, une analyse rétrospective récente de l'essai PACS01 suggère fortement que ce bénéfice est limité aux populations RH+ ayant une prolifération importante estimée par le Ki67 [28]. Il s'agit encore de données d'analyses rétrospectives non validées prospectivement.

2. Dans le domaine des traitements antiHER2 concernant un peu moins de 20 % de la population traitée en situation adjuvante, seul le trastuzumab a à ce jour démontré son efficacité et seule l'amplification de HER2 ou son hyperexpression permet de sélectionner la population qui en bénéficie [29].

3. Pour les traitements antihormonaux, si leur indication est liée à la positivité des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone, elle concerne près de 4 patientes sur 5. Les stratégies thérapeutiques diffèrent avant tout par rapport au statut ménopausique ou non des patientes. En situation de non-ménopause, seul le tamoxifène est indiqué et la meilleure compréhension du métabolisme du tamoxifène impliquant le cytochrome CYP2D6 a permis d'identifier des « métaboliseurs » différents du médicament ou des interactions médicamenteuses, notamment avec certains antidépresseurs sérotoninergiques expliquant une moindre efficacité du traitement [30].

En situation ménopausée, le choix du traitement entre inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène semble globalement en faveur des inhibiteurs de l'aromatase. Toutefois, il est possible d'identifier un bénéfice plus important des inhibiteurs de l'aromatase dans des populations à plus haut risque de récurrence lié également en partie à la présence de facteurs de prolifération élevée [31, 32].

Que retenir pour la pratique ? La dernière conférence de consensus de St Gallen intègre pour la première fois une réflexion stratégique en fonction de paramètres prédictifs de réponse aux traitements systémiques [33]. Ces paramètres sont le statut HER2 (pour le trastuzumab), les récepteurs hormonaux (pour le traitement anti-hormonal) et globalement la prolifération (pour la chimiothérapie). Ils rejoignent de façon schématique la caractérisation des sous-types moléculaires de cancer du sein [34]. La principale conclusion de cette étape essentielle dans l'établissement de nos stratégies de traitement est qu'il ne sera plus possible de réaliser de recherche clinique sans intégrer ces paramètres dans l'analyse de l'efficacité de nos nouveaux traitements et de nouveaux facteurs prédictifs.

I. L'ONCOPLASTIE

Désormais, la chirurgie oncoplastique occupe une part importante dans la prise en charge des tumeurs du sein. Elle permet de réaliser plus de traitements conservateurs, d'améliorer le résultat esthétique, en particulier dans certaines localisations tumorales, et de réduire dans certains cas le nombre de temps opératoires. Rappelons enfin que par l'obtention de meilleures marges de sécurité, elle a certainement un impact sur le risque de récurrence.

Globalement, si les techniques les plus complexes d'oncoplastie doivent être réservées à des chirurgiens ayant une formation de plastie mammaire, de nombreuses techniques simples doivent être connues de l'ensemble des chirurgiens et mises en œuvre beaucoup plus largement.

Signalons l'évaluation actuelle de la reconstruction mammaire immédiate qui fait l'objet d'un STIC, dont les prochains résultats permettront d'évaluer l'impact de la reconstruction mammaire immédiate [35] sur la prise en charge des patientes (éventuel retard de mise en route du traitement de chimiothérapie lié à des complications postopératoires, satisfaction des patientes en termes de résultats esthétiques, etc...).

CONCLUSION

Le domaine du cancer du sein est en constante évolution avec une considérable quantité de publications sur le sujet (12 353 sur Pubmed pour les 12 derniers mois !). Il est essentiel de privilégier la lecture et l'analyse critique des propositions que contient cette littérature, et de les introduire en pratique clinique après réflexion « collégiale » et multidisciplinaire.

Bibliographie

- [1] Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Feb;18(2):601-10.
- [2] INCa. Principales recommandations de prise en charge des personnes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, 2009.
- [3] McTiernan A, Porter P, Potter JD. Breast cancer prevention in countries with diverse resources. *Cancer* 2008 Oct 15;113(8 Suppl):2325-30.
- [4] Morcel K, Rouquette S, Dugast C et al. Breast Cancer prevention from chemoprevention to prophylactic surgery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008 Nov;37(7):661-71. Epub 2008 Jul.
- [5] Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. Lippman SM, American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009 Jul 1;27(19):3235-58.
- [6] Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Acad Radiol* 2008 Dec;15(12):1590-5.
- [7] Van Goethem M, Verslegers I, Biltjes I, Hufkens G, Parizel PM. Role of MRI of the breast in the evaluation of the symptomatic patient. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 Feb;21(1):74-9. Review.
- [8] Thomassin-Naggara I, Salem C, Daraï E, Bazot M, Uzan S, Marsault C, Chopier J. Non-masslike enhancement on breast MRI: interpretation pearls. *J Radiol* 2009 Mar;90(3Pt 1):269-75.
- [9] Ismail-Khan R et al. *J Clin Oncol* 2008 ASCO abstr 524.
- [10] Piver P et al. Two pregnancies obtained after a new technique of autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue ESHRE meeting 2009, O-035.
- [11] Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005 Jul 1;23(19):4347-53.
- [12] Woodruff TK et al. Oncofertility: the preservation of fertility options for young people with cancer meeting 2009, O-052
- [13] Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloue S, Rouzier R, Uzan S. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol* 2009 May 12. [Epub ahead of print]
- [14] Moise Namer. *Cancer du sein : compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie (Saint-Paul-de-Vence, 14-17 janvier 2009)*. Springer 2009-08-31.
- [15] Coutant C, Rouzier R, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, Seince N, Rodrigues A, Daraï E, Uzan S, Barranger E. Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis: a prospective multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Feb;113(3):537-43.
- [16] Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, Seince N, Thomas V, Levêque J, Barranger E, Daraï E, Uzan S, Houvenaeghel G, Rouzier R. Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 Jun 10;27(17):2800-8.
- [17] Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR et al. News models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. Bay Area SLN Study. *BMC Cancer* 2008 Mar 4;8:66.
- [18] Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.

- [19] Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systemic review. *Radiother Oncol* 2009;90:1-13.
- [20] Polgár G, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma-5 year results of randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:694-702.
- [21] Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15(14):2483-2493.
- [22] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-85. Erratum in: *J Clin Oncol* 2008;26(16):2793.
- [23] Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8331-9.
- [24] Di Leo A, Gancberg D, Larsimont D et al. HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1107-16.
- [25] Gennari A, Sormani MP, Pronzato P et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(1):14-20.
- [26] Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295(14):1658-67. Erratum in: *JAMA* 2006;295(20):2356.
- [27] Andre F, Broglio K, Roche H et al. Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2636-43.
- [28] Penault-Llorca F, André F, Sagan C et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2809-15.
- [29] Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1734-6.
- [30] Punglia RS, Burstein HJ, Winer EP et al. Pharmacogenomic variation of CYP2D6 and the choice of optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer: a modeling analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:642-8.
- [31] Mauriac L, Keshaviah A, Debled M et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007;18:859-67.
- [32] Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26:5569-75.
- [33] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009 Jun 17.
- [34] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- [35] Petit JY, Gentilini O, Rotmensz N et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Dec;112(3):545-9.