

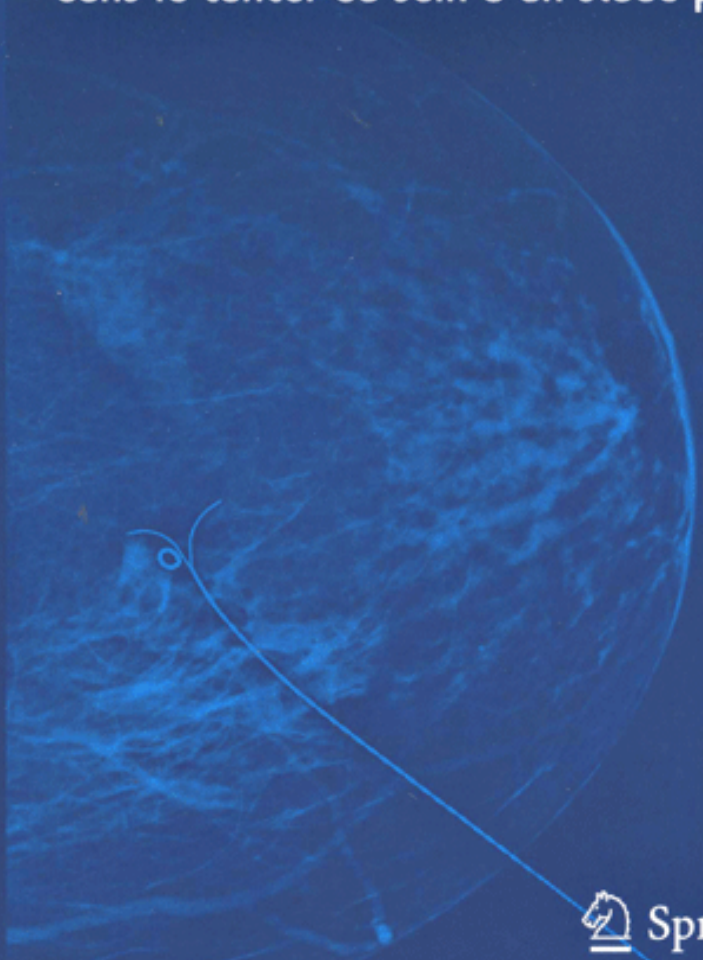
COLLECTION ONCOLOGIE PRATIQUE

Dirigée par Jean-François Morère



Sous la direction de Marc Espié

**Diagnostic et décision
dans le cancer du sein à un stade précoce**



Springer

Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Marc Espié

Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce

Marc Espié

Centre des maladies du sein
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

ISBN-13 : 978-2-8178-0252-7 Springer Paris Berlin Heidelberg New-York

© Springer-Verlag France, Paris, 2012

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Nadia Ouddane

Mise en page : Nord Compo



Collection Oncologie Pratique

Dirigée par Jean-François Morère

Dans le même collection :

- *Les cancers intrathoraciques*
J.-F. Morère et T. Le Chevalier, 2004
- *Imagerie fonctionnelle par positons en oncologie nucléaire*
J.-L. Moretti, P. Weinmann, F. Tamgac, P. Rigo, 2004
- *Les cancers digestifs*
P. Rougier, E. Mitry, S. Dominguez, J. Taieb, 2006
- *Les cancers ovariens*
J.-P. Guastalla, I. Ray-Coquard, 2006
- *Cancer du sujet âgé*
J.-F. Morère, M. Rainfray, 2007
- *Le Cancer du rein*
S. Culine, J.-J. Patard, 2008
- *Le cancer du sein*
J.-F. Morère, F. Penault-Llorca, M.-S. Aapro, R. Salmon, 2007
- *Les thérapies ciblées*
G. Guetz, J.-Y. Blay, 2008
- *Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie*
S. Faivre, E. Raymond, 2008
- *Aider à vivre après un cancer*
L. Zelek, N. Zernik, 2010
- *Les cancers digestifs du sujet âgé*
J.-F. Morère, M. Rainfray, E. Mitry, 2009
- *Signalisation cellulaire et cancer*
J. Robert, 2010
- *Oncologie thoracique*
J.-F. Morère, V. Westeel, 2011
- *La cancérologie au quotidien – Médecine et patients alliés face aux cancers*
B. Hoerni, P. Soubeyran

À paraître :

- *Les cancers ovariens – 2^e édition*
J.-P. Guastalla, I. Ray-Coquard

SOMMAIRE

Préface	IX
<i>Michel Marty</i>	
Cancer du sein : données épidémiologiques	
Chiffres d'incidence et de mortalité	1
<i>Marc Espié</i>	
Diagnostic et décisions dans le cancer du sein précoce	
Facteurs de décision en radiologie	29
<i>Martine Boisserie-Lacroix, Maryam Asad-Syed, Gabrielle Hurtevent-Labrot, Stéphane Ferron</i>	
Marqueurs pronostiques et prédictifs des cancers du sein précoces	41
<i>Patricia de Cremoux</i>	
Critères anatomopathologiques de décision dans les cancers du sein à un stade précoce	51
<i>Anne de Roquancourt</i>	
Facteurs de décision en chirurgie	57
<i>Élisabeth Chéreau, Corinne Bezu, Charles Coutant, Serge Uzan, Roman Rouzier</i>	
Facteurs de décisions en radiothérapie	73
<i>Céline Bourgier, Steve Heymann</i>	
Facteurs de décision des traitements médicaux, conférences de consensus et recommandations	87
<i>Caroline Cuvier, Marc Espié</i>	
L'annonce dans le cancer du sein à un stade précoce	99
<i>Natacha Espié</i>	

Préface

Les cancers du sein à un stade précoce, bien sûr de plus en plus fréquents du fait des progrès du dépistage et de l'imagerie, posent aux cliniciens de nombreuses difficultés dans la prise de décision, l'anatomopathologie, la biologie ; il s'agit moins de la fiabilité diagnostique qui n'est pas en cause que de l'identification des principaux paramètres pronostiques et bien sûr prédictifs.

Ne pas sous traiter une patiente, ne pas aller trop loin... Autant de questions que se pose le clinicien au moment du choix thérapeutique. Cela concerne bien sûr le traitement chirurgical et l'étude du ganglion sentinelle, en particulier la reprise discutable du curage ganglionnaire en cas d'atteinte minime du ganglion sentinelle mais aussi la radiothérapie et la place des irradiations partielles, voire de l'absence d'irradiation dans certaines de ces formes précoces et enfin, les traitements systémiques adjuvants.

Ici, la question est simple et loin d'être totalement résolue. La valeur pronostique d'un marqueur quel qu'il soit (grade histo-pronostique, prolifération, récepteurs hormonaux CErB2, cytokératines, profil d'expression génique...) est-elle constante, et dans ce cas, sommes-nous fondés à proposer des traitements adjuvants à partir de formes très limitées –PT1 a,b, PN0, ou pas, auquel cas il est possible de limiter le traitement adjuvant.

Cet ouvrage a réussi la gageure de réunir des chapitres extrêmement documentés, qui aboutissent à des paramètres d'aide à la décision très précis et dont nous sommes sûrs qu'ils seront aussi bien appréciés par les médecins qui complètent leur formation que par les praticiens au quotidien.

*Professeur Michel Marty
Centre des maladies du sein
Centre des innovations thérapeutiques
en oncologie et hématologie
Hôpital Saint-Louis, Paris*

Cancer du sein : données épidémiologiques

Chiffres d'incidence et de mortalité

Le cancer du sein reste un problème de santé publique majeur de par sa fréquence, en effet on estime que 52 588 femmes ont été atteintes en France en 2010 (<http://www.ins.sante.fr>) et que plus de 11 000 en sont décédées. Le taux reste faible avant l'âge de 30 ans puis croît jusqu'à 60-69 ans où il dépasse les 320 pour 100 000 femmes par an. Les taux diminuent légèrement après 85 ans (245 pour 100 000).

Ces chiffres font du cancer du sein la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Le chiffre estimé pour 2010 est de 11 289. Les taux de mortalité augmentent avec l'âge : 10/100 000 femmes entre 35 et 40 ans, 80/100 000 vers 65 ans, 102/100 000 entre 70 et 74 ans et 245 pour 100 000 après 85 ans. Parmi les 11 289 femmes décédées d'un cancer du sein en France, 1 075 avaient moins de 40 ans et 4 113 moins de 65 ans [1] (<http://www.ins.sante.fr>).

Ces chiffres soulignent l'importance du problème chez les femmes ménopausées, ce d'autant que la mortalité continue à augmenter actuellement essentiellement chez les femmes âgées.

L'étude EUROCARE a mis en évidence en France une survie à 5 ans de 83,1 %, ce qui la place au quatrième rang en Europe après l'Islande, la Finlande et la Suède [2]. La différence de survie entre les différents pays est directement liée au stade lors du diagnostic [3, 4]. L'absence d'aggravation de la mortalité par cancer du sein est très certainement liée aux politiques de dépistage précoce de cette affection et aux moyens thérapeutiques [5, 6].

Sant a publié en 2003 [4] une étude européenne concernant 4 478 patientes traitées pour un cancer en 1990-92. La survie de ces patientes a été analysée en fonction du stade initial du cancer. Les patientes ont été sélectionnées à partir de 17 registres du cancer de 6 pays d'Europe (Espagne, Estonie, France, Italie, Pays-Bas, et Royaume-Uni). Pour un cancer classé T1N0M0 (28,9 % des stades), la survie à 5 ans était de 98 % ; pour des tumeurs T2-T3N0M0 (18,6 % des stades) de 87 % ; pour des tumeurs T 1-3 N + M0 (31 % des stades) de 77 % ; pour des tumeurs T4 NxM0 (6,8 % des stades) de 55 % et en cas de métastases, la survie à 5 ans a été de 18 %.

En France, des données concernant 7 registres et regroupant 1 564 patientes ont été publiées en 2001 [7] et sont résumées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau I - Classification TNM en fonction de l'âge.

Stades	< 40 ans	40-54 ans	55-74 ans	> 74 ans	Total
pT1	47,2 %	54,2 %	49,5 %	28,2 %	46,7 %
pT2	37,1 %	30,0 %	31,0 %	34,4 %	31,6 %
pT3	04,6 %	03,7 %	03,7 %	03,9 %	03,8 %
pT4	03,7 %	03,5 %	05,5 %	08,9 %	05,4 %
pN0	59,3 %	56,8 %	53,9 %	40,0 %	52,4 %
pN+ < 4	18,5 %	21,4 %	21,7 %	14,8 %	20,0 %
pN+ ≥ 4	13,9 %	13 %	12,9 %	11,2 %	12,7 %
M+	03,7 %	04,4 %	06,6 %	06,2 %	05,7 %

L'âge médian était de 60 ans (23-102 ans), les patientes de plus de 75 ans représentaient 19,5 % de l'effectif et celles de moins de 40 ans 6,9 %. Les tumeurs les plus petites ont été observées chez les femmes de 40-54 ans et les plus volumineuses chez les femmes de plus de 75 ans. Parmi les PT1, 25 % s'accompagnaient d'un envahissement ganglionnaire et 1,2 % étaient métastasées d'emblée (tableau II). Pour les tumeurs classées pT2, près de 43 % s'accompagnaient d'un envahissement ganglionnaire.

Tableau II - Corrélation entre la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire.

	pT1	pT2	pT3	pT4	pTx
pN0M0	69,1 %	50,6 %	31,6 %	25,9 %	12,4 %
pN+ <4	19,7 %	24,7 %	22,7 %	22,3 %	7,7 %
pN+ ≥4	06,3 %	18,2 %	35,0 %	34,1 %	6,2 %
M+	01,2 %	02,6 %	05,0 %	10,6 %	28,4 %
inconnu	03,7 %	03,9 %	05,7 %	07,1 %	45,3 %

La survie observée a été inversement proportionnelle au stade initial de la maladie avec une survie à 5 ans de 87,6 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire et de 19,9 % en cas de métastases (tableau III).

Tableau III - Survie à 5 ans.

Survie à 5 ans	% IC 95 %
Tous cas	73,6 (71,3-75,8)
< 40 ans	78,4 (69,3-85,1)
40-54 ans	81,5 (77,6-84,9)

Survie à 5 ans	% IC 95 %
55-74 ans	76,8 (73,4-79,8)
> 74 ans	52,6 (46,7-58,2)
pT1	87,9 (85,3-90,1)
pT2	73,6 (69,3-77,3)
pT3	61,8 (48,0-73,0)
pT4	44,0 (33,2-54,3)
inconnu	71,7 (56,8-81,1)
pN0M0	87,6 (85,1-89,7)
pN+ < 4 M0	78,7 (73,6-82,9)
pN+ ≥ 4 M0	53,7 (46,4-60,5)
M+	19,9 (8,4-35,0)
inconnu	70,1 (57,6-79,6)

Une part de la mortalité chez les femmes âgées n'est pas liée au cancer du sein, les auteurs, avec un modèle prenant en compte la mortalité attendue pour cette tranche d'âge, ont estimé que la survie à 5 ans liée au cancer du sein serait de 85 %. Le pronostic le plus péjoratif serait alors celui des femmes jeunes.

En Île-de-France, l'étude PETRI [8] a retrouvé une survie du même ordre de 78 % à 5 ans pour des patientes dont le diagnostic de cancer du sein avait été porté en 1994, la survie relative étant estimée à 82 %. Pour les patientes présentant une tumeur classée T1N0M0, la survie est excellente de 98 % à 5 ans. Les données du registre des tumeurs de l'Hérault montrent de même des taux de survie à 5 ans respectivement de 97, 91, 82 et 29 % pour les stades I, II, III et IV.

L'étude EUROCARE a apprécié la surmortalité annuelle par cancer du sein chez les femmes diagnostiquées entre 1983 et 1994. Elle atteint un maximum de 4,9 % entre 2 et 3 ans, puis diminue progressivement à des taux de 3,35 % après 10 ans. Nous avons peu de données à 10 ans, cependant Tejler [9] a rapporté des données suédoises montrant 74 % de survie à 10 ans avec 90,9 % pour les patientes avec une tumeur classée initialement T1N0M0 et 62,4 % pour celles dont la tumeur avait été classée T1-2 N1 M0.

Facteurs de risque :

– **Âge**

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence augmentant de 30 à 70 ans et tendant à décroître légèrement après 80 ans [10]. L'âge moyen au diagnostic est de 61 ans. Il existe un pic entre 60 et 69 ans avec un taux d'environ 320 pour 100 000 [1].

– Sexe

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. Dans les familles regroupant de nombreux cancers du sein, lorsqu'il y a une atteinte masculine, c'est une mutation du gène BRCA2 qui est la plus fréquemment observée.

– Comparaison interpays

Les chiffres d'incidence et de mortalité varient avec la situation géographique ; l'incidence la plus élevée étant notée en Amérique du Nord et en Europe du Nord, la plus basse dans les pays en voie de développement et au Japon. Dans ce pays cependant, depuis 1990 on observe une élévation importante de l'incidence du cancer du sein et parallèlement une modification d'un certain nombre de facteurs de risque : premières règles plus précoces, moins de grossesses, durée d'allaitement plus courte, taille plus importante, apport calorique global plus élevé... expliquant probablement en partie cette modification d'incidence [11]. On a noté plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde par an en 2002 dont plus de la moitié dans les pays industrialisés. Le cancer du sein représente chez la femme environ un quart des nouveaux cas de cancer au niveau mondial. Il est trois fois plus fréquent dans les pays économiquement développés que dans les pays en développement [12].

Les migrations géographiques ont également permis de montrer le rôle des facteurs de l'environnement dans l'incidence des cancers du sein. Aux États-Unis d'Amérique, les Japonais présentent au bout de 2 à 3 générations le même profil épidémiologique que le reste de la population ; et il en est de même pour les personnes jeunes ayant émigré d'un pays à bas risque (« Hispanics »), ce qui traduit une exposition liée à l'environnement en début de vie [13, 14].

Cancer du sein et vie génitale

Il est très vraisemblable que les premières années de la vie soient importantes pour l'étiologie du cancer du sein et peut-être même *in utero* où l'embryon est soumis à d'importantes stimulations hormonales et notamment celle des estrogènes [15].

Il existe une corrélation entre le poids de naissance et la survenue ultérieure de cancer du sein, les « petits poids » développant moins de cancer du sein. Ces données ont été confirmées par Michels [16] qui a effectué une revue de 26 publications sur le sujet et retrouve un RR à 1,23 (1,13-1,34). Le risque est principalement lié aux cancers du sein qui surviennent avant la ménopause. L'hypothèse est qu'un poids de naissance élevé est lié à des taux élevés de facteurs de croissance.

Ekbon [17] note une réduction significative du risque de faire un cancer du sein (OR = 0,41 ; IC : 0,22-0,79) en cas de toxémie gravidique chez la mère et par contre un risque augmenté en cas d'ictère néonatal. Ces pathologies étant associées avec des modifications hormonales (taux bas d'estrogènes dans un cas, taux élevé dans

l'autre), les auteurs évoquent un rôle possible des facteurs hormonaux pendant la vie intra-utérine. Le poids du placenta a également été corrélé au risque ultérieur de survenue d'un cancer du sein. Un placenta de poids élevé augmentant le risque [18].

Âge des premières règles

En France, les données de la cohorte de la MGEN montrent un RR à 0,84 (0,70-1,02) pour les femmes ayant eu leurs premières règles à 15 ans et plus par rapport à celles les ayant eues avant 12 ans, avec 3 % de réduction du risque par an : RR = 0,97 (0,93-0,99) [19]. Ce surrisque est surtout observé pour les cancers survenant avant la ménopause avec une réduction de 7 % par an ($p < 0,05$). Dans une revue de 21 études sur le même sujet, Clavel-Chapelon [20] avait retrouvé des données similaires avec une diminution du risque de 9 % (7-11 %) pour chaque année supplémentaire dans l'âge de survenue des premières règles pour les cancers survenant avant la ménopause et de 4 % (2-5 %) pour ceux survenant après la ménopause.

Hsieh [21] a retrouvé que, pour chaque délai de 2 ans dans l'installation des règles, le risque de cancer du sein était diminué de 10 %. Kvale [22], en Suède, a noté une augmentation du risque de 4 % par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles.

Une explication donnée a été que les jeunes filles réglées tôt présentaient des cycles anovulatoires pendant de nombreuses années, cycles pendant lesquels l'exposition aux estrogènes n'était donc pas contrebalancée par les progestatifs [23]. Cette hypothèse est cependant loin d'être admise puisque certains ont trouvé au contraire que les patientes qui avaient des cycles anovulatoires présentaient un risque de cancer du sein inférieur à celui des patientes réglées régulièrement. L'étude des infirmières américaines retrouve que ce sont les femmes qui ont les cycles les plus longs et les plus irréguliers qui sont le moins à risque de développer un cancer du sein (RR = 0,41 IC : 0,18-0,93) et évoque l'hypothèse que la réduction de l'exposition à des cycles ovulatoires a un effet protecteur vis-à-vis du cancer du sein [24].

Adami [25] suggère que les facteurs liés au début de la puberté ne constituent pas des facteurs de risque indépendants, mais sont en fait associés à des facteurs environnementaux tels que l'alimentation dans l'enfance. Kvale [22] note que l'âge des premières règles est lié aux conditions socio-économiques pendant l'enfance et que c'est cet environnement de l'enfance qui est peut-être corrélé à une augmentation du risque ultérieur de cancer du sein.

Au total, des premières règles précoces semblent induire un surrisque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable.

Âge à la ménopause

Un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein.

Là encore il semble s'agir d'un facteur relativement peu important ; Trichopoulos [26] par exemple retrouve pour un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un risque relatif de 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans. Brinton [27] trouve une diminution du risque de 20 % en comparant la survenue de la ménopause après 54 ans à celle survenant avant 45 ans. Il semble cependant que pour chaque année d'élévation de l'âge de la ménopause on note une augmentation du risque de survenue de cancer du sein d'environ 3 à 4 %. Cette élévation du risque est retrouvée par ces mêmes auteurs après 65 ans.

Il semble donc qu'une longue vie génitale expose à un risque accru de cancer du sein ; il n'est pas prouvé que l'âge des premières règles et l'âge de survenue de la ménopause participent d'un même facteur causal.

Âge de la première grossesse et parité

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge, lors de la première grossesse, et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein.

Une méta-analyse de 47 études a été publiée en 2002 [28]. Elle conclut que le risque diminue de 7 % (IC : 5-9) $p < 0,0001$ pour chaque naissance (en dehors de la réduction de risque liée à l'allaitement). Plus la femme est jeune lors de ses grossesses plus le risque décroît (3 % par année plus jeune $p < 0,0001$).

Clavel-Chapelon confirme ces données avec la cohorte de la MGEN et retrouve un effet protecteur d'une première grossesse précoce par rapport aux grossesses tardives. En cas de première grossesse après 30 ans, elle retrouve un RR à 1,63 (1,12-2,38) pour les cancers du sein survenant avant la ménopause et de 1,35 (1,02-1,78) pour ceux survenant après la ménopause. Elle ne retrouve un effet protecteur des grossesses multiples que pour les cancers survenant après la ménopause [19].

Les études concernant les fausses couches spontanées ou provoquées étaient contradictoires. Une méta-analyse a donc été effectuée et publiée dans le *Lancet* en 2004 portant sur 53 études. Elle n'a pas retrouvé de risque augmenté : RR = 0,98 (0,92-1,04) pour les fausses couches spontanées et RR = 0,93 (0,89-0,96) pour les interruptions de grossesse [29]. Dans l'étude EPIC portant sur 4 805 patientes, il n'y a pas non plus d'augmentation du risque lié à l'avortement : RR = 0,95 (0,87-1,03) ni aux fausses couches spontanées : RR = 1,07 (0,99-1,14) [30].

Ce rôle « protecteur » de la grossesse est en fait un rôle protecteur pour les cancers survenant après la ménopause. Il est par contre observé avant 40 ans et immédiatement après une grossesse une petite élévation du risque [31, 32].

La grossesse exercerait un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire, la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes. Une longue période d'immaturité, c'est-à-dire une longue période avant une première grossesse, faciliterait donc l'action des carcinogènes [33, 34]. L'augmentation de la fréquence des cancers du sein observée juste après une grossesse serait par contre liée à une stimulation hormonale de la croissance tumorale de cancers déjà existants [35].

Allaitement

L'allaitement a souvent été présenté comme facteur protecteur. Cela ne semble cependant démontré que pour les allaitements de plus d'un an ou deux. La méta-analyse publiée dans le *Lancet* en 2002 [28] retrouve que le risque de cancer du sein diminue de 4,3 % (IC : 2,9-5,8) $p < 0,0001$ par année d'allaitement. Cette réduction du risque existe indépendamment du nombre d'enfants, et de 10 autres cofacteurs.

Contraception orale et cancer du sein

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale. Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans. Certaines ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme. En ce qui concerne les femmes plus âgées, aucune élévation du risque avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une possible réduction du risque. C'est en 1996 qu'une méta-analyse regroupant les principales publications antérieures a été publiée :

The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [36] a repris donc 54 études et a retrouvé un risque relatif global de 1,07 ($\pm 0,017$). Le risque semblait majoré pour les utilisatrices en cours de contraception RR = 1,24 (IC : 1,15-1,33) et pour les 10 ans qui suivaient. Il n'y avait plus d'élévation du risque après 10 ans d'arrêt. Cette méta-analyse n'a pas permis de répondre au risque en fonction de la durée d'utilisation, en fonction du type ou de la dose de la pilule. Le risque semblait plus important en cas de prise avant 20 ans (RR = 1,22 \pm 0,04). Les tumeurs survenant sous pilules ont été plus fréquemment localisées : RR = 0,88 (0,81-0,95) et s'accompagnaient moins souvent de métastases : RR = 0,70.

Cette méta-analyse suggérait un éventuel phénomène promoteur de la contraception orale sur des tumeurs déjà initiées. Elle ne pouvait éliminer les biais des études antérieures colligées et notamment celui d'une surveillance accrue

permettant donc une avance au diagnostic qui pourrait également expliquer le stade plus précoce observé des tumeurs survenant sous pilule. La contraception orale pourrait cependant promouvoir des tumeurs moins agressives. Elle évoquait également la possibilité d'un rôle particulier des hormones exogènes pendant l'adolescence, période où le sein est le plus sensible à l'action des carcinogènes ou chez certaines femmes jeunes plus susceptibles et donc éventuellement en cas de mutation de type BRCA1 ou BRCA2.

Une nouvelle méta-analyse a été menée en 2006, cette fois consacrée au risque de survenue de cancers du sein avant la ménopause [37]. Seules les études cas-témoins publiées après 1980 ont été reprises. Sur 60 études recensées, 26 ont été exclues, de plus toutes les études prospectives ont également été exclues. Les auteurs ont choisi de retenir des Odd Ratios non ajustés ! Il retrouve une petite augmentation avec un OR = 1,19 (1,09-1,29), le risque semble surtout augmenté en cas de prise de la contraception orale pendant plus de 4 ans avant une première grossesse menée à terme : OR = 1,52 (1,25-1,82). Cette méta-analyse va donc dans le sens d'un effet promoteur de la contraception orale sur des cancers préexistants. En cas de mutation BRCA1/2, les études étaient contradictoires, une méta-analyse a été effectuée regroupant 18 études et 2 855 femmes avec un cancer du sein et ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque : SRR = 1,13 (0,88-1,45), il n'a pas été observé d'effet durée, un surrisque a par contre été noté pour les pilules prescrites avant 1975 (effet dose ?) [38]. La pilule n'est donc pas contre-indiquée en cas de mutation BRCA, mais il est recommandé de l'utiliser à visée contraceptive.

Traitement hormonal substitutif et cancer du sein

C'est la méta-analyse du « *Collaborative Group de 1997* » qui fait référence. Cette méta-analyse a repris 51 études effectuées dans 21 pays regroupant 52 705 femmes atteintes comparé à 108 411 témoins.

Les femmes en pré- ou périménopause ont été exclues de cette étude et elle a donc comparé 17 949 cas à 35 916 témoins. Elle a retrouvé une légère augmentation significative du risque de diagnostiquer un cancer du sein sous THS, avec un RR1 à 1,14 [39]. Ce risque variait avec la durée d'utilisation mais restait faible avec un RR à 1,31 pour 5 à 9 ans de traitement qui passait à 1,24 pour 10 à 14 ans de traitement et qui s'élevait à un peu plus de 1,5 pour 15 ans de traitement. Cette méta-analyse avait montré que l'élévation du risque disparaissait à l'arrêt du THS. Les cancers diagnostiqués sous THS l'ont été à un stade plus précoce avec moins d'envahissement ganglionnaire. Les auteurs concluaient donc qu'en cas de THS, on noterait 2 cancers du sein en plus pour 5 ans de prise (0,2 %), 6 pour 10 ans (0,6 %) et 12 pour 15 ans (1,2 %).

1. RR : risque relatif.

L'étude randomisée WHI a depuis apporté de nouveaux éléments et a fait couler beaucoup d'encre... Cette étude a donc randomisé 16 608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans (moyenne 63 ans) entre un placebo et une association d'estrogène conjugué à 0,625 mg et d'acétate de médroxyprogestérone 2,5 mg. Le suivi minimum a été de 3,5 ans, maximum de 8,6 ans avec une moyenne de 5,6 ans [40, 41].

Il faut noter que les patientes traitées l'ont été avec un délai depuis la ménopause d'environ 15 ans et que 26 % avaient déjà eu un traitement hormonal substitutif antérieurement. Quarante-sept pour cent % des femmes sous ECE + AMP ont arrêté le traitement en cours d'étude et 38 % sous placebo.

Il a donc été observé un HR1 à 1,24 ($p < 0,001$).

Le risque majoré de cancer du sein n'a été observé que chez les patientes qui avaient pris antérieurement un THS puisque en l'absence d'utilisation antérieure, le HR était à 1,06 IC : 0,81-1,38] pour 3 à 7 ans d'utilisation dans l'étude. Il était mis en avant par les auteurs un effet durée du THS lors de la publication de 2002 qui n'a pas été confirmé lors de la publication spécifique de 2003 sur le cancer du sein ($p = 0,15$).

L'étude WHI comportait une deuxième population, il s'agissait de femmes ayant eu une hystérectomie et qui ont été randomisées entre un placebo et des estrogènes conjugués équins seuls. Les derniers résultats [42] concernant le cancer du sein montrent une réduction du risque de survenue statistiquement significative avec un Hazard ratio à 0,77 (IC : 0,62-0,95) et donc en complète contradiction avec bien des présupposés. Les estrogènes pourraient donc, en l'absence d'acétate de médroxyprogestérone, avoir un effet facilitant l'apoptose [43].

Étude MGEN E3N

Il s'agit également d'une étude cas-témoins concernant 98 997 femmes de la MGEN dont 54 548 femmes ménopausées ont été prises en compte. Sept questionnaires leur ont été adressés entre 1990 et 2002. Les informations concernant les THS ont été recueillies entre janvier 1992 et avril 1997 et celles concernant les cancers entre 1992 et 2000. Il faut noter que près de 10 000 femmes ont été exclues de l'analyse, ce sont les femmes pour lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué dans l'année suivant l'entrée dans l'étude, celles pour lesquelles un CCIS a été diagnostiqué et celles qui avaient pris un THS avant l'étude. Un des buts était d'éliminer des femmes qui, par définition, n'étaient pas à risque par rapport au THS puisqu'elle n'avait pas développé de cancer du sein alors qu'elles avaient été exposées au traitement [44].

1 516 cancers du sein sont apparus parmi les 80 377 femmes suivies pendant une durée moyenne de 8,1 ans. Les résultats ont été ajustés sur la fréquence des mammographies pour éviter les biais de dépistage et les résultats correspondent

1. HR : hazard ratio.

au THS utilisé le plus longtemps lorsqu'il y a eu plusieurs traitements. La durée moyenne du traitement a été de 7 ans.

Le risque sous estrogènes seuls est de 1,29 (1,02-1,65), pour les estrogènes associés à la progestérone le risque est de 1 (0,83-1,22), pour les estrogènes associés à la dydrogestérone l'élévation du risque n'est pas statistiquement significative : RR = 1,16 (0,94-1,43). Pour les associations avec les autres progestatifs l'élévation du risque est confirmée : RR = 1,69 (1,50-1,91).

Il n'a pas été mis en évidence de différence en fonction du mode d'administration des estrogènes ni d'effet durée tous traitements confondus. Il faut noter que le risque augmente dès la deuxième année, ce qui confirme bien à nouveau l'effet d'accélération de la croissance de certains cancers préexistants.

Cette étude est très intéressante car elle correspond à une population, certes sélectionnée (MGEN), mais correspondant à notre épidémiologie et à nos traitements.

L'étude Mission va dans le même sens et ne retrouve pas d'augmentation du risque de cancer du sein lié au THS tel qu'il est prescrit en France par les gynécologues [45].

Diethylstilbestrol et grossesse

Entre 1940 et 1960, le diethylstilbestrol a été fréquemment prescrit pendant la grossesse. En 1993 a été actualisée une cohorte de 3 029 femmes [46] qui avaient été exposées à cette hormone. On observe une augmentation du risque ultérieur de faire un cancer du sein modérée, mais certaine avec un risque relatif de 1,33 (IC : 1,05-1,74). Palmer, en 2002 puis en 2006, a mis en évidence, dans le cadre d'une étude prospective, un risque relatif de 1,40 (0,89-2,22) mais qui est de 1,91 (1,09-3,33) pour les cancers survenant après 40 ans et de 3 (1,01-8,98) pour les cancers survenant après 50 ans [47, 48]. Troisi [49] confirme ces données avec un risque relatif de 1,83 (1,1-3,2) pour les cancers du sein survenant après 40 ans. Cependant, Verloop [50], en reprenant une série hollandaise, n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de cancer du sein associée au diethylstilbestrol. Il faut noter que la moyenne d'âge des patientes suivies est peut-être trop jeune pour mettre en évidence une association significative.

Traitements inducteurs de l'ovulation et cancer du sein

Venn [51] a publié une cohorte à 29 700 femmes dont 20 656 ont été traitées pour infertilité, il n'a pas retrouvé de surrisque de cancer du sein chez les patientes traitées (SIR = 0,91 IC : 0,74-1,13), il existait par contre dans la première année après les traitements une élévation transitoire du risque de cancer du sein (RR = 1,96 IC : 1,22-3,15) probablement par un effet promoteur sur des cancers préexistants. L'étude prospective des infirmières américaines [52] ne retrouve

aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes infertiles en raison de problèmes ovariens : HR = 0,75 (0,59-0,96) ni chez les femmes infertiles traitées HR = 0,60 (0,42-0,85) y compris par le clomiphène : HR = 0,42 (0,25-0,73). L'hypothèse évoquée est qu'une réduction du nombre d'ovulation réduit le risque de cancer du sein.

Une méta-analyse des différentes études a été effectuée qui ne retrouve pas d'augmentation du risque mais qui souligne l'hétérogénéité des études et la faible durée de suivi des femmes pour avoir des certitudes absolues [53].

Taille, surcharge pondérale et activité physique

Plusieurs études prospectives retrouvent une faible association entre la taille et le risque de cancer du sein. Cette association a été bien étudiée dans les pays scandinaves [54-57] et aux Pays-Bas [58]. Van den Brandt rapporte un risque multiplié par deux pour les patientes de plus de 1,75 m par rapport à celles de moins de 1,55 m ($p < 0,001$). Une méta-analyse confirme cette faible association [59]. Swanson [60], dans une étude cas-témoins, retrouve chez des femmes de moins de 45 ans que le risque est multiplié par 2,1 (IC : 1,2-3,8) chez les femmes grandes et minces par rapport aux femmes petites et fortes.

Une méta-analyse de 23 études a confirmé cette réduction du risque de développer un cancer du sein en cas de surcharge pondérale avant la ménopause : RR = 0,7 (0,54-0,91) pour les études de cohortes et RR = 0,8 (0,76-1,02) pour les études rétrospectives [61]. L'excès de cancer du sein chez les femmes minces est d'autant plus net que les femmes sont plus jeunes (≤ 35 ans). L'excès pondéral chez l'adolescente protégerait contre le cancer du sein en préménopause [62].

L'étude de la MGEN [63] a mis en évidence (90 509 femmes, 3 491 cancers du sein apparus en 11,4 ans de suivi) que le risque de cancer du sein est inversement corrélé au volume de la silhouette corporelle tant à 8 ans : RR = 0,73 (0,53-0,99) qu'à la puberté : RR = 0,82 (0,66-1,02). Les auteurs évoquent un effet protecteur de la surcharge pondérale à l'adolescence sur le risque de cancer du sein avant et après la ménopause lié aux cycles anovulatoires.

Chez les femmes ménopausées par contre, on estime qu'il existe un surrisque de 18 % par 5 kg/m² d'élévation de l'IMC [64]. Une méta-analyse a retrouvé des données similaires : 16 % de surrisque par 5 kg/m² d'élévation de l'IMC [65]. Il existe cependant, semble-t-il, un plateau, les très fortes obésités ne majorant plus le risque, comme si la protection acquise avant la ménopause compensait le surrisque ultérieur.

L'étude prospective du *Breast Cancer Detection Demonstration Project* [66] confirme ces données en retrouvant un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes ménopausées, ce d'autant que leur surcharge pondérale est importante (RR 1,3 ; IC : 1,1-1,6) et qu'elles sont plus âgées. Avant la ménopause, ces auteurs ne retrouvent pas d'élévation du risque liée à la surcharge pondérale.

Ce serait surtout l'adiposité abdominale (rapport taille/hanche) qui majorerait le risque [47]. Une méta-analyse sur le « *waist to hip ratio* » a été publiée en 2002 [67]. Globalement, il a été mis en évidence un RR = 1,62 (1,28-2,04) confirmant que la répartition des graisses pourrait être plus importante que la surcharge pondérale en soi.

L'explication la plus classique est une hyperœstrogénie liée à la conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase au niveau des tissus graisseux. Cette élévation du risque chez les femmes ménopausées obèses est essentiellement retrouvée lorsqu'il existe une surcharge pondérale de type masculin localisée au niveau abdominal. Certains ont retrouvé [68, 69] chez ces femmes des taux élevés de testostérone et une hyperinsulinémie. Outre les phénomènes d'aromatase, il est possible d'évoquer une élévation de l'œstradiol libre liée à une diminution des taux de SHBG souvent retrouvée en cas d'obésité de type abdominal, ou une stimulation androgénique directe du tissu mammaire après liaison aux récepteurs des androgènes, ou encore un effet synergique entre les hormones sexuelles et l'IGF 1 (*insulin-like growth factor*) entraînant une stimulation de l'activité proliférative de l'épithélium mammaire chez certaines femmes. Certains privilégient cette dernière hypothèse [70]. L'excès d'androgènes pourrait favoriser la cancérogenèse uniquement chez les femmes ménopausées en raison d'une sélection clonale à cette période de cellules à sensibilité hormonale différente.

L'activité physique réduit-elle le risque de développer un cancer du sein ? Gammon *et al.* [71, 72] ont effectué une revue de la littérature. La majorité des études retrouvent un risque diminué en cas d'activité physique généralement pour un sous-groupe de femmes. Il faut noter cependant que ce sont les études rétrospectives plus sujettes au biais que les études prospectives qui retrouvent ce bénéfice. Rockill [73] par exemple ne retrouve aucun bénéfice corrélé à l'activité physique dans l'étude de cohorte des infirmières américaines. De plus, la significativité statistique est rarement atteinte. La quantification de l'activité physique est par ailleurs difficile et une relation « dose-effet » n'a pas été mise en évidence.

Une revue récente a cependant été menée, regroupant 19 études de cohorte et 29 études cas-témoins, elle retrouve une réduction du risque nette pour les cancers du sein survenant après la ménopause et beaucoup moins significative pour les cancers survenant avant la ménopause. Elle souligne l'hétérogénéité des résultats dans les différentes études et les problèmes méthodologiques qui ont empêché la réalisation d'une méta-analyse. En regroupant les cancers du sein en pré- et post-ménopause, elle estime que la réduction du risque est de l'ordre de 15 à 20 %. Une réduction de 6 % (3-8 %) du risque de cancer du sein pourrait être obtenue par heure d'activité physique par semaine [74].

Alimentation

Les graisses

Études cas-témoins

Howe [75] a mené une méta-analyse de 12 études cas-témoins regroupant 4 312 femmes atteintes. Le risque relatif pour 100 g d'augmentation par jour de consommation de matières grasses a été de 1,35. Ce risque est statistiquement significatif chez les femmes ménopausées (RR = 1,48), mais pas chez les femmes préménopausées (RR = 1,13). Il faut cependant noter que la consommation totale de matières grasses par jour aux États-Unis est de l'ordre de 70 g. Une réduction de 100 g est donc complètement irréaliste.

La notion de consommation de matières grasses pendant l'enfance est certainement importante. Elle est cependant très difficile à étudier de manière rétrospective ainsi d'ailleurs que de manière prospective.

Dans l'étude des infirmières nord-américaines analysées en rétrospectif, il n'a pas été mis en évidence d'excès de cancer du sein en cas de forte consommation de matières grasses pendant la période scolaire [76].

Étude prospective

Les études prospectives permettent d'éliminer de nombreux biais, notamment ceux liés à la mémoire des individus. Dix études prospectives [77-86] ont été publiées. Aucune ne retrouve une association positive entre la consommation totale de matières grasses et le risque de cancer du sein. Une analyse poolée regroupant 4 980 cancers du sein parmi 337 819 femmes a été publiée. Là encore aucune association n'a été mise en évidence, que ce soit pour les acides gras saturés, mono-insaturés ou polyinsaturés.

Aucune réduction du risque n'a été observée lors d'une moindre consommation y compris lorsque les matières grasses ne représentaient pas plus de 20 % de la consommation totale d'énergie [87]. Dans l'étude des infirmières américaines, des analyses complémentaires ont été effectuées après 14 ans de suivi.

Là encore, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les consommations de matières grasses et le risque de cancer du sein. Aucune réduction du risque pour les très faibles consommations de matières grasses n'a été observée [77]. Ainsi donc, les études prospectives permettent de conclure qu'il n'y a pas de lien important entre la consommation totale de matières grasses vers la cinquantaine et le risque de cancer du sein.

Boyd [88] a publié une nouvelle méta-analyse en 2003. Pour les 14 études de cohorte reprises, le RR = 1,1 (IC : 0,99-1,25) et l'élévation n'est également pas significative pour les 31 études cas-témoins : RR = 1,14 (IC : 0,99-1,32). Cependant, si on regroupe les deux types d'études, on obtient un risque plus élevé : RR = 1,13 (1,03-1,25), mais qui reste cependant très faible. Boyd a observé des différences en

fonction des différents types d'acides gras : acides gras saturés : RR = 1,19 (1,06-1,35), acides gras monoinsaturés : RR = 1,11 (0,96-1,28) et acides gras polyinsaturés : RR = 0,94 (0,80-1,10)

L'étude EPIC, étude européenne se rapprochant davantage de nos habitudes alimentaires, a suivi 319 826 femmes pendant 8,8 ans. 7 119 cancers du sein sont apparus. Elle n'a pas retrouvé d'association significative avec les matières grasses en général : HR = 1,02 (0,99-1,04) ni avec les acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés, une faible augmentation du risque a été retrouvée avec les acides gras saturés : HR = 1,13 (1,00-1,27). Les auteurs concluent qu'il s'agit d'un très faible facteur de risque, s'il existe [89]. L'étude E3N s'est intéressée plus particulièrement aux acides gras transmonoinsaturés et retrouve un risque accru associé aux taux plasmatiques élevés de ces acides gras (OR = 1,75). Ce sont les acides gras contenus dans les préparations industrielles [90].

Viande rouge/poisson

La viande rouge a parfois été incriminée, mais dans une étude poolée regroupant 7 379 femmes atteintes, aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation de viande rouge, de viande blanche ou de produits laitiers avec le cancer du sein [91]. L'étude EPIC n'a également retrouvé aucune corrélation avec la viande [92]. Il faut probablement prendre en compte la façon dont est cuite la viande. Une étude a mis en évidence que ce sont les viandes très cuites qui augmentent le risque [93], probablement en liaison avec les dérivés du nitrosamine.

Dans l'imaginaire de chacun, le poisson a bonne réputation car il est moins gras que la viande, dans l'étude européenne EPIC [94], cependant, aucun bénéfice n'a été mis en évidence pour les fortes consommations de poisson par rapport aux faibles : HR = 1,01 (0,99-1,02). Il n'a pas été mis de différence en évidence en fonction de la ménopause. Dans cette étude, les rôles éventuels du mode de cuisson et des xénoestrogènes sont discutés.

Produits laitiers

Ils sont souvent incriminés dans la genèse des cancers du sein. Une forte consommation est corrélée à une forte consommation de matières grasses, les produits laitiers contiennent des pesticides qui pourraient agir comme des xénoestrogènes, les produits laitiers contiennent des facteurs de croissance (IGF1) qui peuvent favoriser la croissance tumorale. Le calcium, la vitamine D et l'acide linoléique pourraient à l'inverse avoir des effets « anticarcinogènes ».

Plusieurs méta-analyses ont été effectuées qui ne retrouvent pas d'association statistiquement significative. Pour le lait : RR = 1,12 (0,88-1,23) et pour le

fromage RR = 1,26 (0,96-1,66) [88]. Une autre publication a regroupé 8 études prospectives comportant 351 041 femmes dont 7 379 atteintes. Les auteurs ont conclu que pour 100 g de consommation en plus par jour, les RR variaient en fonction des produits laitiers entre 0,97 et 1,03 et atteignait 1,16 pour les fromages (NS) [91]. Aucune association n'a également été mise en évidence dans l'étude EPIC [92].

Fibres et hydrates de carbone

On a supposé que les alimentations riches en fibres réduisaient le risque de cancer du sein en inhibant la réabsorption des estrogènes excrétés par la bile. Les études épidémiologiques sont contradictoires (95, 78, 96-99). Là encore, il est possible que toutes les fibres n'aient pas la même action mais cela n'est pas démontré (98, 100). Des études récentes ont évoqué le rôle des apports en hydrate de carbone notamment chez les femmes préménopausées. Des études prospectives sont nécessaires. Une étude a rapporté une élévation du risque de cancer du sein pour des consommations importantes de boissons sucrées (OR = 2,6) (IC : 1,2-5,8) [101]. Une étude italienne a retrouvé que les patientes atteintes avaient un index glycémique élevé comparé aux témoins (OR = 1,36) (IC : 1,14-1,64) [102]. Une étude cas témoins menée à New York retrouvent également une faible association : OR = 1,27 (1,00-1,61) semblant plus nette pour les desserts OR = 1,55 (1,23-1,96) [103].

Vitamines et Oligoéléments

Les études sont très souvent contradictoires et peu convaincantes. L'étude EPIC, avec 8 ans de suivi et 7 502 patientes avec un cancer du sein, ne retrouve aucune association avec la vitamine C, E et le bêta-carotène [104].

Fruits et légumes

De nombreuses études cas-témoins ont été menées pour tenter de trouver des corrélations entre la consommation de fruits, de légumes et le cancer du sein. Les résultats sont généralement en faveur d'un effet protecteur, notamment pour les crudités [105]. Gandini [106] a conduit une méta-analyse reprenant 26 études s'étant intéressées à des degrés divers aux consommations de fruits et de légumes en association avec le risque de cancer du sein. Pour les légumes, en reprenant 17 études, il a retrouvé une réduction du risque pour les fortes consommations (RR = 0,75 IC : 0,66-0,85), par contre pour les fruits, en reprenant 12 études il ne note pas de modification statistiquement significative

du risque (RR = 0,94 IC : 0,79-1,11). Cependant, une revue [107] de 8 études prospectives portant sur 7 377 femmes atteintes parmi 351 825 femmes étudiées n'a retrouvé aucun bénéfice significatif en comparant les fortes consommations par rapport aux faibles consommations, pour les fruits : RR = 0,93 (0,86-1,00) et pour les légumes : RR = 0,96 (0,89-1,04). Quant à l'étude EPIC [108] regroupant 285 526 femmes âgées de 25 à 70 ans et suivies entre 1992-98 et 2002 parmi lesquelles 3 659 cancers du sein sont apparus, aucune association entre forte consommation de fruits et de légumes et réduction du risque n'a été observée. Légumes : RR = 0,98 (0,84-1,14), fruits : RR = 1,09 (0,94-1,25) et jus de fruits et de légumes : RR = 1,05 (0,92-1,2).

Cette approche nutriment par nutriment ne permet pas de conclure et ne correspond de toute façon pas à la réalité de ce qui se passe dans notre organisme, il est illogique de raisonner en noir et blanc, bien et mal puisqu'il s'agit d'une alchimie où il est sûrement important qu'il existe un équilibre entre les différents aliments mais ou la diabolisation de tel ou tel ne fait en rien avancer nos connaissances. Des approches se développent s'intéressant à la qualité alimentaire globale [109, 110]. L'étude E3N/EPIC a comparé deux types d'alimentation prédéfinis, occidental ou méditerranéen, et a retrouvé un risque accru pour le profil occidental HR : 1,20 (1,03-1,38), ce surrisque n'étant observé que pour les cancers hormonodépendants et chez les femmes minces ou maigres (IMC < 25) [111].

Consommation d'alcool

Il existe vraisemblablement un effet-dose entre consommation d'alcool et incidence du cancer du sein. Longnecker [112] a effectué une méta-analyse de 28 études portant sur le sujet et montre une association modeste mais semble-t-il réelle et dose dépendante avec un risque relatif de 1,24 (IC : 1,15-1,34). Smith-Warner [113] regroupant les résultats de 6 études prospectives confirment ces résultats (RR = 1,41 ; IC : 1,18-1,69)

Le rôle de l'alcool est probablement différent suivant les périodes de la vie et/ou du cycle. Nous ne savons pas actuellement quelle est la dose qui augmente le risque, de même que nous ne savons pas si une petite dose quotidienne a un effet identique à une dose totale identique consommée en une seule prise en fin de semaine. Nous ignorons également si les différents types de boissons alcoolisées jouent le même rôle (place de l'éthanol ?). Howe [114] a repris 6 études cas-témoins sur le sujet et a retrouvé une association positive uniquement pour les consommations supérieures à 40 g d'alcool par jour avec un risque relatif significatif de 1,69. Une méta-analyse de 53 études incluant 58 515 femmes atteintes et 95 067 témoins a été publiée en 2002 [115]. Elle a mis en évidence un RR = 1,32 (1,19-1,45) $p < 0,00001$ pour 35 à 44 g d'alcool par jour, RR = 1,46 (1,33-1,61) pour 45 g et plus. Les auteurs concluent à une élévation du risque de 7 % par 10 g d'alcool. Key [116] a

mené également une méta-analyse mais à partir de 98 études sélectionnées sur des critères de qualité. Il retrouve une augmentation du risque de cancer du sein de 22 % (9-37 %). Il estime que par 10 g d'éthanol par jour il existe un risque majoré de 10 % (5-15 %).

L'étude EPIC [117] regroupant 4 285 cancers du sein et un suivi de 6,4 ans retrouve pour une consommation quotidienne de 10 g par jour un risque légèrement élevé à 1,03 (1,01-1,05) sans association ni avec le THS, l'index de masse corporelle ou les folates. Après ajustement, il n'y a cependant pas d'association retrouvée entre la consommation totale d'alcool au cours d'une vie et le risque de cancer du sein.

Tabac

Les études sont contradictoires et ne permettent pas d'obtenir des certitudes. L'augmentation du risque, si elle existe, est marginale. La méta-analyse publiée en 2002 [115] regroupant 53 études incluant 58 515 femmes atteintes et 95 067 témoins n'a pas mis en évidence d'association avec un RR global de 1,03 (0,98-1,07) et pour les fumeuses en cours un RR = 0,99 (0,92-1,05). Depuis, une nouvelle méta-analyse a été publiée en 2011 sur le fait de fumer avant une première grossesse et retrouve un RR de 1,1 (1,07-1,14) qui ne permet donc pas de trouver un effet cliniquement significatif [118].

Radiations

Le rôle des radiations ionisantes a été clairement établi suite à l'explosion de bombes atomiques au Japon [119]. Il a également été démontré chez les patientes ayant eu des radioscopies itératives dans le cadre du suivi de leur tuberculose [120]. Cela a également été évoqué pour les patientes soumises à de multiples examens radiologiques dans le cadre du suivi de leur scoliose [121]. Le rôle néfaste des radiations semble surtout important lorsque l'irradiation a été effectuée dans l'enfance et l'adolescence. Il a également été noté après irradiation du thymus [122] et en cas d'irradiation en mantelet pour une maladie de Hodgkin [123-126].

L'effet délétère de la mammographie a également été évoqué, ce problème est d'importance. Il semble marginal pour les femmes de plus de 30 ans. On estime que pour 100 000 femmes ayant effectué une mammographie par an pendant 10 ans à partir de l'âge de 40 ans, il existe au plus un surrisque de 8 décès par cancer du sein [127]. Une revue intéressante a été publiée en 2005 sur cette association [128]. Nous n'avons pas de données concernant la population héréditairement prédisposée au cancer du sein chez qui la sensibilité aux irradiations pourrait être plus importante.

DDT, PCB et PBB

Les xénoestrogènes organochlorés peuvent se comporter comme des perturbateurs endocriniens, ils sont ubiquistes, ils persistent dans l'environnement (eau, air, chaîne alimentaire...), ils peuvent exercer *in vitro* et chez l'animal un pouvoir carcinogène, ils s'accumulent dans le tissu adipeux et ont une longue demi-vie. Un pouvoir génotoxique a été mis en évidence pour certains au niveau de l'ADN chez l'animal et sur des lignées cellulaires [129]. Une altération de la communication intercellulaire a été mise en évidence sur cellules MCF 7 [130], des métabolites délétères (voie 16 α hydroxyestrone) sont connus [129, 131] et ceux-ci pourraient avoir une action délétère sur certaines femmes prédisposées (polymorphismes de gènes P 450, CYP 1A1 et 1A2, GST...) [129]. Le moment de l'exposition à ces agents est certainement important et il n'est pas exclu qu'une exposition prolongée à faible dose puisse aboutir à une accumulation délétère notamment chez l'enfant et l'adolescente [132]. Ce problème du moment de la fenêtre d'exposition a pu être illustré avec le distilbène *in utero* et la modification induite du génome avec un risque persistant à la génération suivante. Comme on le sait, il a été mis en évidence chez l'animal des phénomènes d'accumulation : Le PCB dans l'eau d'un lac est absorbé par le plancton qui est absorbé par les crustacés qui sont absorbés par les poissons qui sont mangés par des mouettes ou des cormorans et en bout de chaîne alimentaire la concentration en PCB a été multipliée par 25 000 000 par rapport à l'eau du lac, ce qui a induit des troubles du comportement sexuel des mouettes et des malformations des cormorans [133]. Par ailleurs, nous ne sommes pas exposés à une molécule mais à un ensemble de molécules et il est donc illusoire de faire des dosages de concentration molécule par molécule.

Le rôle possible du DDT lié à son rôle inducteur du cytochrome P450, lui-même modifiant le métabolisme des estrogènes a été évoqué comme pouvant jouer un rôle important dans le risque de cancer du sein [134]. Les résultats sont cependant contradictoires [135]. Il a également été retrouvé des concentrations plus élevées de dérivés biphenyles dans le sang ou dans le tissu adipeux des patients ayant un cancer du sein [136]. Hunter [137], dans une étude prospective, n'a cependant pas retrouvé de taux plasmatiques élevés d'organochlorines (DDT, PCB) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein par rapport aux témoins, de même que van't Veer [138] dans une étude européenne cas-témoins. Globalement, dans la littérature, il y a autant d'études allant dans le sens d'une action délétère que d'études remettant en cause cette notion. Pour la première fois en France, L'INVS (<http://www.ins.sante.fr>) a mis en évidence un excès de cancer à proximité des usines d'incinération des ordures ménagères (dioxine). Cela avait déjà été mis en évidence en 1991 par Manz en Allemagne avec par exemple un SMR (*standardized mortality ratio*) de 2,15 pour le cancer du sein.

Teinture pour cheveux, déodorants et antitranspirants

Les teintures pour cheveux ont été incriminées dans plusieurs études, aussi une méta-analyse a été effectuée qui ne retrouve pas d'augmentation du risque pour les 14 études reprises : RR = 1,04 (0,98-1,09). Le risque relatif est de 1,01 (0,95-1,08) pour les études de cohorte et de 1,07 (0,98-1,15) pour les études cas-témoins [139].

Ce sont donc essentiellement le paraben et les sels d'aluminium qui sont incriminés. Le paraben : « p-hydroxybenzoic acid » est ajouté comme conservateur antimicrobien dans les produits cosmétiques. Il a été retrouvé à des concentrations de 20 ng par g de tissu dans des cancers du sein [140]. Cet auteur a émis l'hypothèse que cette concentration était liée aux déodorants et que la molécule *via* l'aisselle avait pénétré et s'était accumulée dans le tissu mammaire. Le paraben a une activité estrogénique démontrée *in vitro* et *in vivo*, il existe une absorption rapide par le tractus digestif et par la peau et il pourrait agir comme un perturbateur endocrinien. Ces hypothèses restent cependant à étayer.

Les sels d'aluminium sont incriminés par le même auteur car l'aluminium serait génotoxique, l'aluminium chlorure et l'aluminium chlorhydrate peuvent interférer avec les RE (métalloestrogènes), les sels d'aluminium sont utilisés dans les antitranspirants, les taux plasmatiques sont x 40 après rasage de l'aisselle et atteindraient des niveaux toxiques (4 µMol/l) et enfin l'absorption des sels d'aluminium augmente avec l'âge [141]. McGraph retrouve qu'un âge plus précoce du cancer du sein serait lié à un usage fréquent des antitranspirants et au rasage des aisselles [142]. Il faut cependant noter que Murick [143] n'a retrouvé aucun lien. Des études complémentaires restent donc nécessaires.

Champs magnétiques, rythmes circadiens et facteurs professionnels

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de faire un cancer du sein chez les hommes travaillant au contact de l'électricité et plus particulièrement exposés aux champs magnétiques. Cela serait lié au fait que cette exposition réduit la production nocturne de mélatonine qui expérimentalement chez l'animal a un effet protecteur par rapport au cancer du sein [144, 145]. Plusieurs publications retrouvent cette petite élévation du risque également chez les femmes [146], cependant une revue publiée par Feychting M [146] conclut qu'il n'y a pas de surrisque démontré.

Il a toutefois été mis en évidence un risque accru de cancer du sein chez les hôtesses de l'air en Finlande et en Islande [147, 148, 150] ainsi qu'un excès de cancer du sein chez les femmes travaillant de nuit (151-153).

L'exposition à la lumière la nuit va diminuer la production de mélatonine, ce qui induirait une production excessive d'estrogènes et l'exposition à la lumière

perturberait les gènes de l'horloge qui interfèrent avec le contrôle du cycle cellulaire. Une méta-analyse a confirmé ces données [154].

Antécédent de pathologie mammaire bénigne

Ce sont essentiellement les hyperplasies atypiques qui majorent le risque ultérieur de cancer du sein avec un risque relatif variable suivant les séries publiées mais toujours significatif. Ce risque est souvent plus important chez les femmes avant la ménopause et pour certains en cas d'antécédent familial de cancer du sein. Ce risque relatif pour Colditz [155] est de 3,7 en cas d'hyperplasie atypique, de 5,9 chez les femmes ayant une hyperplasie atypique avant la ménopause et de 7,3 en cas d'hyperplasie atypique et d'antécédent familial de cancer du sein. L'étude de la Mayo Clinic a repris 9 087 femmes présentant des lésions bénignes suivies pendant 15 ans (médiane) parmi lesquelles 707 cancers du sein sont apparus. Elles présentaient des lésions non proliférantes (67 % des cas) des lésions proliférantes sans atypies (30 %) et des lésions proliférantes avec atypies (4 %). Pour l'ensemble de la population, le RR de cancer du sein a été de 1,56 (1,45-1,68). En l'absence de prolifération, le RR était légèrement élevé à 1,27 (1,15-1,41), en cas d'hyperplasie sans atypie : 1,88 (1,66-2,12) et en cas d'hyperplasie atypique de 4,24 (3,26-5,41) [156]. La médiane de survenue du cancer du sein a été de 10 ans après la biopsie initiale, mais le risque a persisté pendant 25 ans. Les antécédents familiaux étaient un facteur de risque indépendant (pas de risque accru pour les lésions non proliférantes en l'absence d'ATCD familiaux importants) de même que l'âge au diagnostic. En effet, en cas d'hyperplasie atypique diagnostiquée avant 45 ans, le RR était de 6,99 alors qu'il était de 3,37 après 55 ans. L'excès de cancer du sein homolatéral a été important dans les 10 premières années.

Antécédents familiaux

Il est donc démontré qu'un antécédent familial matri- ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, ou qu'il était bilatéral. Eu égard à la grande fréquence spontanée du cancer du sein, il semble nécessaire pour évoquer une « famille à cancer du sein » qu'il existe trois antécédents au premier degré de cancer du sein. Ainsi 5 à 10 % des cancers du sein sont probablement d'origine familiale [157, 158]. La localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 et la localisation de BRCA2 sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène P53 dans le syndrome de Li et Fraumeni ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue de cancer du sein chez les membres des familles concernées. L'étude de Claus [159] a bien montré que cette probabilité de risque variait en fonction du temps. Le risque relatif des femmes

prédisposées est d'environ 80 avant 30 ans, 50 avant 40 ans, et 30 avant 50 ans. Offit et Brown [160] ont montré que les risques relatifs estimés sont dépendants du degré et du type de parenté, de la bilatéralité, du caractère pré- ou postménopausique et de l'âge d'apparition chez l'apparenté atteint. Antoniou [161] a mis en évidence qu'en cas de mutation BRCA1, il y avait 65 % [44-78] de risque de développer un cancer du sein jusqu'à l'âge de 70 ans et qu'il existait un risque accru de cancer du sein controlatéral. Il a également mis en évidence 40 % de risque de développer un cancer de l'ovaire. Pour BRCA2, le risque est de 45 % pour le cancer du sein et de 11 % pour le cancer de l'ovaire.

Conclusion

L'épidémiologie est essentielle dans notre quête de l'étiologie du cancer du sein. Il faut regretter qu'elle soit en France le parent pauvre de la santé et que nous soyons souvent obligés de nous servir des données nord-américaines, britanniques ou scandinaves qui ne correspondent pas à nos habitudes culturelles, alimentaires, à notre mode de vie ou à nos us de prescriptions médicales.

Il faut garder en mémoire que la grande majorité des patientes qui développent un cancer du sein n'ont pas de facteur de risque actuellement connu.

La description d'une association entre un facteur de risque éventuel et le cancer du sein ne signifie pas dans la grande majorité des cas une causalité et il convient d'être toujours prudent dans l'interprétation des résultats. Si un risque relatif est inférieur à 2, le premier réflexe doit être de rechercher les biais inhérents à ces études en dépit de toutes les précautions prises par leurs auteurs.

L'épidémiologie n'est pas plus que la médecine une science exacte, travaillant avec du « matériel humain », elle n'en est que le reflet avec toutes ses qualités et ses imperfections. Les préjugés idéologiques ou culturels la traverse tout aussi bien. Il semble parfois tentant pour certains de penser que le cancer du sein est somme toute la faute des femmes qui veulent avoir une sexualité épanouie (pilule, THS) qui prennent du plaisir dans l'alimentation, qui sont trop grosses ou ne font pas de sport...

Références

1. Trétarre B *et al* (2004) Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. BEH. 44
2. Sant M, Allemani C, Santaquilani M *et al* (2009) EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-99. Results and commentary. Eur J Cancer Apr 45 (6): 931-91
3. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A *et al* (2003) EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol 14 Suppl 5: v128-49
4. Sant M, Allemani C, Capocaccia R *et al* (2003) Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. Int J Cancer 106 (3): 416-22
5. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK *et al* (2005) Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 353: 1784-92

6. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO (2010) Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* Sep 23 363 (13): 1203-10
7. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G *et al* (2001) Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 70: 137-43
8. Chinaud F, Slota L, Souques M *et al* (2005) [Five-year survival of Ile-de-France cancer patients diagnosed in 1994]. *Rev Epidemiol Santé publique* 53 (5): 477-90
9. Tejler G, Norberg B, Dufmats M, Nordenskjold B (2004) Survival after treatment for breast cancer in a geographically defined population. *Br J Surg* 91 (10): 1307-12
10. (1990) The WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. *Br J Cancer* 61: 110-9
11. Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y *et al* (2004) The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 108 (6): 901-6
12. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF (2006) Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24 (14): 2137-50
13. Stanford JL, Herrinton L, Schwartz S (1995) Breast cancer incidence in asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology* 6: 181-3
14. John EM, Phipps AI, Davis A, Koo J (2005) Migration history, acculturation, and breast cancer risk in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 (12): 2905-13
15. Xue F, Michels KB (2007) Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Lancet Oncol* Dec 8 (12): 1088-100
16. Michels KB, Xue F (2006) Role of birthweight in the etiology of breast cancer. *Int J Cancer* 119 (9): 2007-25
17. Ekblom A, Hsieh C, Lipworth L (1997) Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 88: 71-6
18. Cnattingius S, Torrang A, Ekblom A *et al* (2005) Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer. *JAMA* 294 (19): 2474-80
19. Clavel-Chapelon F (2002) Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 86 (5): 723-7
20. Clavel-Chapelon F, Gerber M (2002) Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 72 (2): 107-15
21. Hsieh C, Trichopoulos D, Katsouyanni K *et al* (1990) Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer : associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 46: 796-800
22. Kvale G, Heuch I (1988) Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 62: 1625-31
23. Korenman SG (1980) Oestrogen window hypotheses of the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1: 700-1
24. (1988) Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian multicentre trial. Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin. *J Clin Oncol* 6 (6): 976-82
25. Adami HO, Bergstrom R, Lund E *et al* (1990) Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway. *Br J Cancer* 62: 122-6
26. Trichopoulos D, MacMahon B (1972) Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 48: 605-13
27. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN *et al* (1988) Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 6: 245-54
28. (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 360 (9328): 187-95
29. Beral V, Bull D, Doll R *et al* (2004) Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 363 (9414): 1007-16

30. Reeves GK, Kan SW, Key T *et al* (2006) Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. *Int J Cancer* 119 (7): 1741-5
31. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C *et al* (1988) Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J* 297: 1096-8.
32. Pathah D, Speizer F, Willet WC *et al* (1986) Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis. *Int J Cancer* 37: 21-5
33. Russo J, Russo IH (1994) Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Biomarkers Prev Cancer Epidemiol* 353-64
34. Russo J, Moral R, Balogh GA *et al* (2005) The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 7 (3): 131-42
35. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D (1994) Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 331: 5-9
36. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 54 (Suppl): 1S-106S
37. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB (2006) Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 81 (10): 1290-302
38. Iodice S, Barile M, Rotmensz N *et al* (2010) Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* Aug 46 (12): 2275-84
39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350: 1047-59
40. Women's Health Initiative (WHI) (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-33
41. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD *et al* (2003) Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 289 (24): 3243-53
42. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE *et al* (2001) Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* Apr 6 305 (13): 1305-14
43. Jordan VC, Ford LG (2011) Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: a "new" biology of estrogen-induced apoptosis. *Cancer Prev Res (Phila)*. May 4 (5): 633-7
44. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F (2007) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 27: 27
45. Espie M, Mares P, de Reilhac P (2006) Breast cancer in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy: Preliminary results of the MISSION study. *Gynecol Endocrinol* 22 (8): 423-31.
46. Colton TH, Greenberg ER, Noller K (1993) Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow up. *JAMA* 269: 2096-100
47. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE *et al* (2006) Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (8): 1509-14
48. Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL *et al* (2002) Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control* 13 (8): 753-8
49. Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L *et al* (2007) Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Int J Cancer* 27: 27
50. Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJ *et al* (2010) Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control* Jul 21 (7): 999-1007
51. Venn A, Watson L, Bruinsma F *et al* (1999) Risk of breast cancer after use of fertility drugs with in vitro fertilisation. *Lancet* 354: 1586-90
52. Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Michels KB (2006) A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 166 (22): 2484-9

53. Zreik TG, Mazloom A, Chen Y *et al* (2010) Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat* Nov 124 (1): 13-26
54. Tornberg SA, Holm LE, Carstensen JM (1988) Breast cancer risk in relation to serum cholesterol, serum beta-lipoprotein, height, weight, and blood pressure. *Acta Oncolog* 27: 31-7
55. Tretli S (1989) Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570 000 women in Norway. *Int J Cancer* 44: 23-30
56. Vatten LJ, Kvinnsland S (1990) Body mass index and risk of breast cancer. A prospective study of 23,826 Norwegian women. *Int J Cancer* 45: 440-4
57. Vatten LJ, Kvinnsland S (1992) Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncologica* 31: 195-200
58. Van den Brandt FC, Van den Brandt PA (1997) Height, weight, weight change, and postmenopausal breast cancer risk: the Netherlands cohort study. *Cancer Causes Control* 8 (1): 39-47
59. Silva Idos S, De Stavola B, McCormack V (2008) Birth size and breast cancer risk: re-analysis of individual participant data from 32 studies. *PLoS Med* 5 (9) (Sep 30):e193
60. Swanson C, Coates R, Schoenberg J (1996) Body size and breast cancer risk among women under age 45 years. *Am J Epidemiol* 143: 698-706
61. Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S (1995) A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology* 6 (2): 137-41
62. Le Marchand L, Kolonel L, Earle M, Mi M (1988) Body size at different periods of life and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 128: 137-52
63. Tehard B, Kaaks R, Clavel-Chapelon F (2005) Body silhouette, menstrual function at adolescence and breast cancer risk in the E3N cohort study. *Br J Cancer* 92 (11): 2042-8
64. Key TJ, Appleby PN, Reeves G *et al* (2003) Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 95 (16): 1218-26
65. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V *et al* (2001) Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 91 (3): 421-30
66. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Schairer C (1996) Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: the breast cancer detection demonstration project follow-up study, 1979 to 1987-1989. *Am J Epidemiol* 985-95
67. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN *et al* (2002) A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 44 (2): 127-38
68. Kirschner M, Samoligh E, Drejka M (1990) Androgen estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 473-9
69. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH (1991) Obesity body fat distribution and sex hormones in breast cancer patients. *Cancer* 67: 2215-8
70. Stoll BA (1994) Breast cancer: the obesity connection. *Br J Cancer* 69: 799-801
71. Gammon MD, John EM, Britton JA (1998) Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90 (2): 100-17
72. Gammon MD, Schoenberg JB, Britton JA *et al* (1998) Recreational physical activity and breast cancer risk among women under 45 years. *Am J Epidemiol* 147 (3): 273-80
73. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ *et al* (1998) Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 90 (15): 1155-60
74. Monninkhof EM, Elias SG, Vleems FA *et al* (2007) Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 18 (1): 137-57
75. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG (1990) Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *JNCI* 561-569
76. Frazier AL, Li L, Cho E *et al* (2004) Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 15 (1): 73-82
77. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA *et al* (1999) Association of dietary intake of fat and fatty acids with the risk of breast cancer. *JAMA* 281: 914-20
78. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ *et al* (1992) Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: an eight year follow-up. *JAMA* 268: 2037-44
79. Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB (1991) A cohort study of fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 83 (5): 336-40

80. Graham S, Hellmann R, Marshall J *et al* (1991) Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York. *Am J Epidemiol* 134 (6): 552-66
81. Kushi LH, Sellers TA, Potter JD *et al* (1992) Dietary fat and post menopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84: 1092-9
82. Van den Brandt PA, Van't Veer P, Goldbohm RA *et al* (1993) A prospective cohort study on dietary fat and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Cancer Res* (53): 75-82
83. Wolk A, Bergström R, Hunter D *et al* (1998) A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 158: 41-5
84. Velie E, Kulldorff M, Schairer C *et al* (2000) Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 92 (10): 833-9
85. Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW *et al* (2002) Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 13 (5): 407-15
86. Mills PK, Annegers JF, Philips RL, Fraser GE (1989) Dietary habits and breast cancer incidence among seventh day adventist. *Cancer* 64 (3): 582-90
87. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO *et al* (1996) Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer - a pooled analysis. *N Eng J Med* 334 (6): 356-61
88. Boyd NF, Stone J, Vogt KN *et al* (2003) Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 89 (9): 1672-85
89. Sieri S, Krogh V, Ferrari P *et al* (2008) Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* Nov 88 (5): 1304-12
90. Chajes V, Thiebaut AC, Rotival M *et al* (2008) Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *Am J Epidemiol* Jun 1 167 (11): 1312-20
91. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D *et al* (2002) Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 31 (1): 78-85
92. Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, *et al*. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):602-12
93. Zheng W, Gustafson DR, Sinha R *et al* (1998) Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 1724-9
94. Engeset D, Alsaker E, Lund E *et al* (2006) Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 119 (1): 175-82
95. Mattisson I, Wirfalt E, Johansson U *et al* (2004) Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer--a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer* 90 (1): 122-7
96. Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM *et al* (1993) Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 4 (1): 29-37
97. Graham S, Zielezny M, Marshall J *et al* (1992) Diet in the epidemiology of postmenopausal breast cancer in a New York state cohort. *Am J Epidemiol* 136: 1327-37
98. Terry P, Jain M, Miller AB *et al* (2002) No association among total dietary fiber, fiber fractions, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (11): 1507-8
99. Cho E, Spiegelman D, Hunter D *et al* (2003) Premenopausal dietary carbohydrate, glycemic index, glycemic load, and fiber in relation to risk of breast cancer. Toronto
100. Holmes MD, Liu S, Hankinson SE *et al* (2004) Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 159 (8): 732-9
101. Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J *et al* (1997) Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 42 (3): 243-51
102. Augustin LS, Dal Maso L, La Vecchia C *et al* (2001) Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol* 12 (11): 1533-8
103. Bradshaw PT, Sagiv SK, Kabat GC *et al* (2009) Consumption of sweet foods and breast cancer risk: a case-control study of women on Long Island, New York. *Cancer Causes Control* Oct 20 (8): 1509-15
104. Nagel G, Linseisen J, van Gils CH *et al* (2010) Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat* Feb 119 (3): 753-65

105. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C (1995) Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 63: 785-9
106. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P (2000) Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet : the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 36: 636-46
107. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS *et al* (2001) Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 285 (6): 769-76
108. Van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB *et al* (2005) Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 293 (2): 183-93
109. Fung TT, Hu FB, McCullough ML (2006) Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr* 136 (2): 466-72
110. Sieri S, Krogh V, Pala V *et al* (2004) Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13 (4): 567-72
111. Cottet V, Touvier M, Fournier A *et al* (2009) Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* Nov 15 170 (10): 1257-67
112. Longnecker M, Newcomb P (1995) Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 87: 923-9
113. Smith-Warner S, Spiegelman D, Yaun SS *et al* (1998) Alcohol and breast cancer in women. A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 279: 535-40
114. Howe G, Rohan T, Decarli A (1991) The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis in six dietary case-control studies. *Int J Cancer* 47: 707-10
115. Hamajima N, Hirose K, Tajima K *et al* (2002) Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87 (11): 1234-45
116. Key J, Hodgson S, Omar RZ *et al* (2006) Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 17 (6): 759-70
117. Tjonneland A, Christensen J, Olsen A *et al* (2007) Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 18 (4): 361-73
118. Deroo LA, Cummings P, Mueller BA (2011) Smoking Before the First Pregnancy and the Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* Jun 30
119. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka C (1994) Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 138: 209-23
120. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ (1989) Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 321: 1285-9
121. Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM *et al* (1989) Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic and mays. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1307-12
122. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM (1989) The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321: 1281-4
123. Hancock S, Tucker M, Hoppe R (1993) Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85: 25-31
124. Yahalom J, Petrek JA, Bridddinger PW (1992) Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease : a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 10: 1674-81
125. Bhatia S, Robison L, Oberlin O (1996) Breast cancer and other second neoplasms after childhood hodgkin's disease. *N Eng J Med* 334: 745-51
126. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP *et al* (1997) High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 79: 1203-10
127. Feig SA, Hendrick RE (1997) Radiation risk form screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 22: 119-24
128. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE (2005) Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 7 (1): 21-32

129. Musgrave MA, Aronson KJ, Narod S *et al* (1998) Breast cancer and organochlorines: a marker for susceptibility? *Surg Oncol* 7 (1-2): 1-4
130. Hotz-Wagenblatt A, Shalloway D (1993) Gap junctional communication and neoplastic transformation. *Crit Rev Oncog* 4 (5): 541-58
131. Russo J, Russo IH (2004) Genotoxicity of steroidal estrogens. *Trends Endocrinol Metab* 15 (5): 211-4
132. Ardies CM, Dees C (1998) Xenoestrogens significantly enhance risk for breast cancer during growth and adolescence. *Med Hypotheses* 50 (6): 457-64
133. Colborn T, Dumanovsky D, Myers JP (1996) *Our Stolen Future*. New York: A Dutton Book
134. Wolff M, Tonialo P, Lee E *et al* (1993) Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 648-52
135. Krieger N, Wolff M, Hiatt R (1994) Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and asian women. *J Natl Cancer Inst* 86: 589-99
136. Henderson AK, Rosen D, Miller G (1995) Breast cancer among women exposed to polybrominated biphenyls. *Epidemiology* 6: 544-6
137. Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F *et al* (1997) Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 337 (18): 1253-8
138. Van't Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM *et al* (1997) DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe : a case-control study. *Br Med J* 315: 81-5
139. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martinez A (2005) Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA* 293 (20): 2516-25
140. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR *et al* (2004) Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol* 24 (1): 5-13
141. Darbre PD (2005) Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *J Inorg Biochem* 99 (9): 1912-9
142. McGrath KG (2003) An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev* 12 (6): 479-85
143. Mirick DK, Davis S, Thomas DB (2002) Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94 (20): 1578-80
144. Stevens RG. Breast cancer and electric power (1993) *Biomed and Pharmacother* 47: 435-8
145. Tynes T. Electromagnetic fields and male breast cancer (1993) *Biomed and Pharmacother* 47: 425-7
146. McElroy JA, Egan KM, Titus-Ernstoff L *et al* (2007) Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med* 49 (3): 266-74
147. Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G (1995) Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *Bmj* Sep 9 311 (7006): 649-52
148. Mawson AR (1998) Breast cancer in female flight attendants. *Lancet* Aug 22 352 (9128): 626
149. Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, Hrafnkelsson J (2001) Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* Feb 12 (2): 95-101
150. Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H, Hrafnkelsson J (2003) Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. *Occup Environ Med* Nov 60 (11): 807-9
151. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE *et al* (2001) Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' Health study. *J Natl Cancer Inst* 93 (20): 1563-8
152. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE (2006) Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* Jan 17 (1): 108-11
153. Lie JA, Roessink J, Kjaerheim K (2006) Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Causes Control* Feb 17 (1): 39-44
154. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F *et al* (2005) Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* Sep 41 (13): 2023-32
155. Colditz GA (1993) Epidemiology of breast cancer findings from the nurses health study. *Cancer* 71: 1480-9
156. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH *et al* (2005) Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 353 (3): 229-37

157. Ottman R, Pike MC, King MC *et al* (1983) A practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 2: 556-8
158. Lynch HT, Watson P, Conway T (1988) Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 11: 263-7
159. Claus EB, Risch N, Thompson W (1991) Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *A J Human Genet* 48: 232-42
160. Offit K, Brown K (1994) Quantitating familial cancer risk : a resource for clinical oncologists. *J Clin Oncol* 12: 1724-36
161. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S *et al* (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72 (5): 1117-30

Diagnostic et décisions dans le cancer du sein précoce

Facteurs de décision en radiologie

Points essentiels

1. Un bilan radiologique complet datant de moins de 3 mois est nécessaire.
2. Le classement de l'image en catégorie BI-RADS doit être ajusté aux antécédents personnels et familiaux.
3. Le diagnostic histologique doit être connu en préopératoire (ganglion sentinelle).
4. La microbiopsie échoguidée est le geste interventionnel le plus simple.
5. La pose d'un clip est souvent nécessaire après biopsie d'une image suspecte de très petite taille.

Dans le programme « Europe contre le cancer », les indicateurs de qualité concernant les cancers canaux infiltrants (CCI) dépistés comportent : un taux d'au moins 20 % de CCI de taille inférieure à 10 mm, et un taux d'au moins 70 % de CCI N-. C'est dire l'implication responsable du radiologue dans la prise en charge des images de petite taille, à chaque étape décisionnelle : affirmer qu'il s'agit bien d'une image anormale, la classer en fonction des critères morphologiques, prendre en compte le contexte clinique, déterminer la stratégie diagnostique, réaliser un prélèvement et un guidage préchirurgical.

Première étape décisionnelle : affirmer la réalité d'une image de petite taille

La mammographie standard comporte deux incidences face et oblique externe. Devant la découverte d'une anomalie, elle sera suivie d'incidences complémentaires :

- pour affirmer la réalité de l'image (ex. distorsion architecturale discrète nécessitant une compression localisée) ;
- pour préciser sa situation dans le sein (cliché de profil en complément de l'oblique) ;
- pour mieux l'analyser (ex. agrandissements centrés face et profil de microcalcifications, obligatoire dans le cahier des charges du dépistage avant de classer un amas en catégorie BI-RADS).

La lecture se fait sur console et/ou films, sachant que les masses non détectées, manquées, par le radiologue sont volontiers de petite taille, peu denses [1], de contours masqués ou flous. Les asymétries focales de densité sont également difficiles à repérer car contenant de la graisse et mimant le tissu conjonctivo-glandulaire normal [1, 2]. Mais ce sont les distorsions architecturales qui sont les plus difficiles à visualiser : ces images très subtiles ne sont parfois visibles que sur une seule incidence, avec une difficulté encore accrue dans les seins denses et hétérogènes [2]. Les petits amas de microcalcifications amorphes (très peu denses) peuvent être également difficiles à repérer.

La tomosynthèse est d'un apport récent, elle est intéressante dans la mise en évidence de distorsions de petite taille [3].

L'échographie précise le caractère solide ou liquidien d'une masse ronde, et apporte des critères dans la différenciation bénin-malin d'une image mammographique ambiguë. Les critères d'analyse doivent être stricts, afin de ne pas classer en ACR 3 une image qui ne comporte pas tous les critères de bénignité (même si par définition, cette catégorie ACR 3 regroupe des cancers manqués, « rattrapés » par la surveillance). L'élastographie peut être utile lorsque le classement hésite entre ACR 3 et ACR 4 [4] (fig. 1). L'IRM n'a pas d'indication initiale dans la caractérisation d'une image [5]. Elle peut avoir un intérêt pour affirmer et localiser une image subtile par exemple de distorsion architecturale, suivie alors d'une échographie ciblée de seconde intention.

Deuxième étape décisionnelle : classer l'image en catégorie BI-RADS

Facteurs de décision en fonction du type d'image

La stratégie diagnostique dépend du type d'image classée en fonction de sa valeur prédictive positive de malignité (VPP), de sa localisation dans le sein, des antécédents personnels et familiaux de la patiente. Les images suspectes sont classées ACR 4 (valeur prédictive positive de malignité comprise entre 2 et 95 %) et ACR 5 (VPP > 95 %) [6].

Microcalcifications ACR 4 et ACR 5

Le classement prend en compte les aspects morphologiques, la distribution des calcifications et leur éventuelle évolutivité. Les microcalcifications qui apparaissent rondes (punctiformes), nombreuses, groupées en amas aux

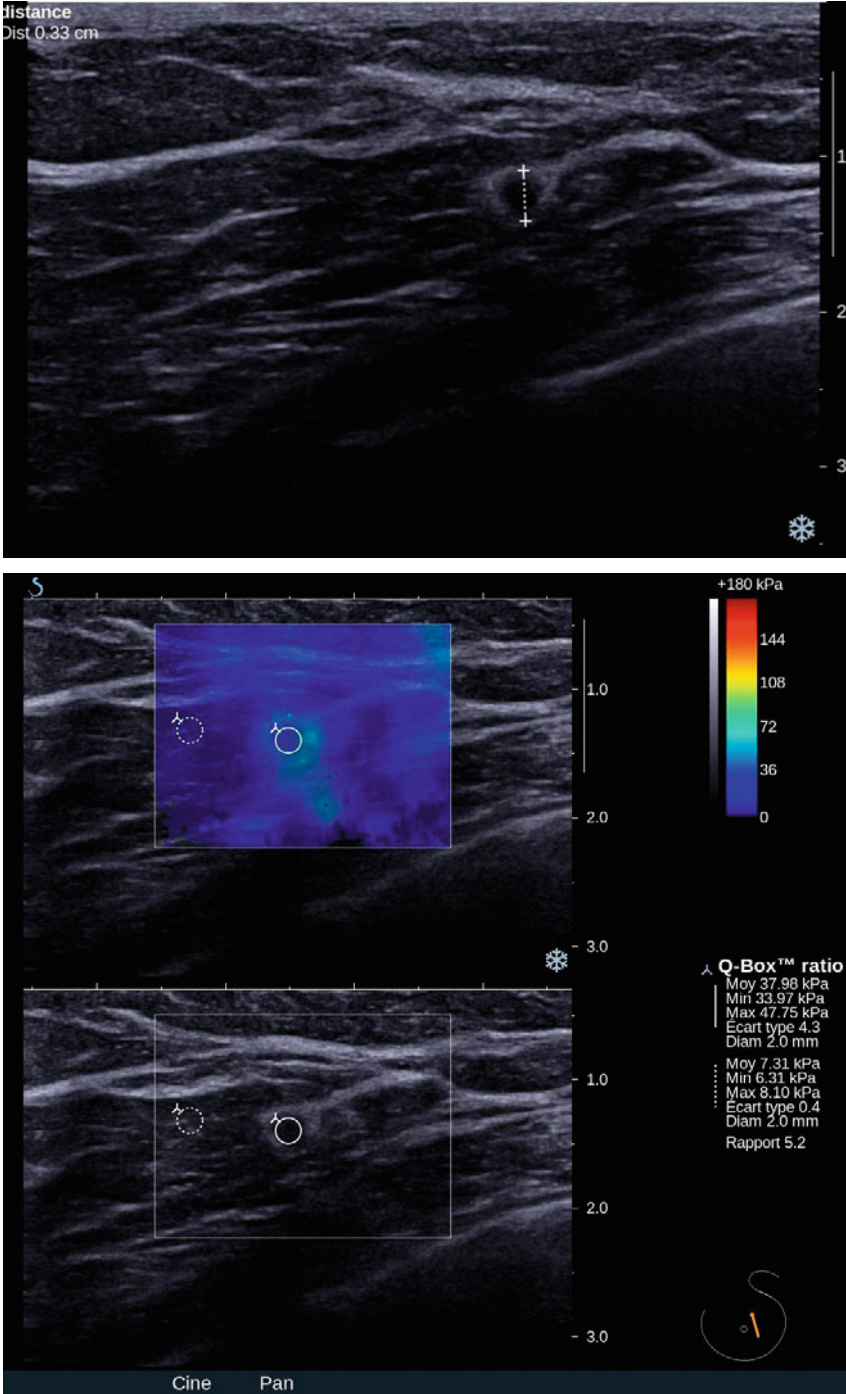


Fig. 1-a – Échographie : masse ronde de 3,3 mm hypoéchogène avec couronne échogène, ACR 4.
Fig. 1-b – Le score élastographique est de 38 kPa avec un ratio élevé (tumeur/graisse avoisinante) de 5,2. Microbiopsie sous échographie : carcinome canalaire infiltrant (CCI).

contours irréguliers ; ou amorphes (poussiéreuses très fines) nombreuses groupées ; ou grossières hétérogènes peu nombreuses ; ou fines polymorphes peu nombreuses sont classées ACR 4. Une distribution linéaire (calcifications disposées en ligne) ou segmentaire (en forme de pyramide à sommet mamelonnaire), évoquant des dépôts calciques dans un ou plusieurs canaux, augmente le degré de suspicion et fait classer ACR 5.

Les calcifications considérées comme malignes ACR 5 sont : fines linéaires ou ramifiées, ou grossières hétérogènes nombreuses ; ou fines polymorphes nombreuses ou groupées en amas.

Enfin, toute augmentation du nombre des microcalcifications, même si elle ne signe pas une pathologie maligne, doit être tenue pour suspecte (ACR 4).

Masse mammo-échographique-IRM

Les masses mammographiques sont classées ACR 4 lorsqu'elles ont des contours microlobulés, ou indistincts ; il en est de même des asymétries focales de densité à limites convexes ou évolutives. Sont étiquetées ACR 5 les masses de contour irrégulier ou spiculé.

À l'échographie, le classement est plus subjectif. Il est parfois difficile de trancher entre ACR 4 (masse « n'ayant pas tous les critères de malignité »), et ACR 5 (forme irrégulière, bord indistinct ou spiculé, grand axe vertical, hypoéchogénicité marquée) (fig. 2). Si un geste interventionnel est indiqué aussi bien pour les masses ACR 4 que ACR 5, la distinction est importante pour la concordance radio-

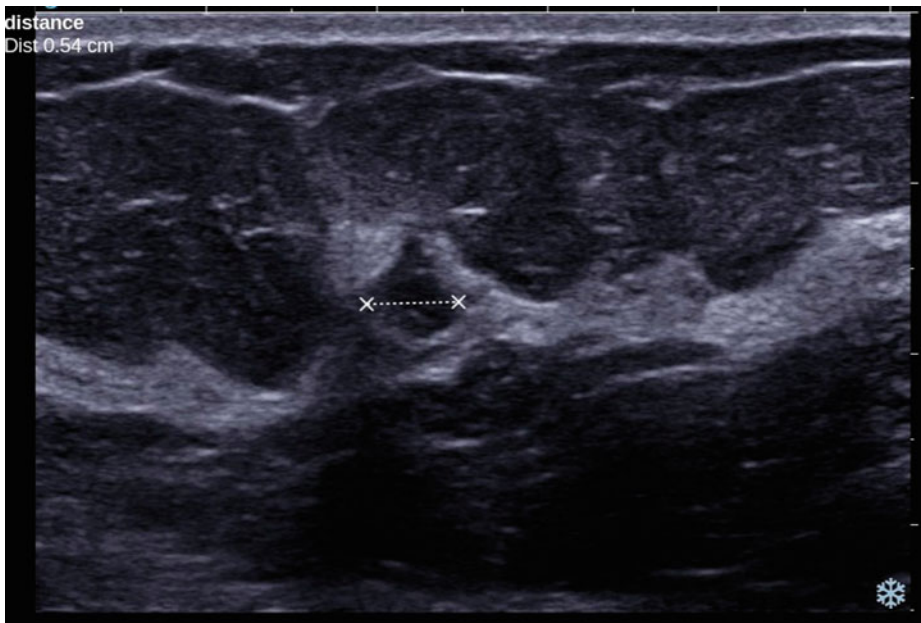


Fig. 2 – Masse échographique de 5 mm, irrégulière, ACR 5. CCI.

histologique, une image ACR 5 de résultat bénin nécessitant un autre prélèvement ou une exérèse chirurgicale. À noter qu'une masse complexe (de contenu liquide et solide, kyste avec végétation) est classée ACR 4.

En IRM, on parle de masse pour une lésion occupant un volume et visible sur les séquences non injectées. Une masse de forme ou de contours irréguliers est classée ACR 4 (et ACR 5 lors de contours spiculés) quelle que soit sa dynamique de rehaussement. Une masse à contours lisses se rehaussant de façon hétérogène ou annulaire est ACR 4. Un rehaussement précoce rapide intense avec « *wash-out* » ou un rehaussement en plateau sont plutôt corrélés à une pathologie maligne.

Distorsion architecturale mammographique

Il s'agit d'une rupture de l'architecture sans masse visible, incluant des fines lignes et spicules rayonnant à partir d'un point. En l'absence d'antécédent chirurgical, elle est classée ACR 4. L'échographie peut retrouver une image de distorsion, mais l'aspect échographique est souvent discret.

Rehaussement sans masse à l'IRM (RSM)

Il s'agit d'image spécifique à l'IRM, visible seulement sur les séquences injectées, d'interprétation plus délicate que la masse. Des algorithmes de raisonnement sont proposés par quelques auteurs [7].

Facteurs de décision en fonction de la localisation de l'image

La classification BI-RADS prend en compte les caractères morphologiques de l'image, mais pas sa localisation. Or Tabar avait décrit des « zones interdites » (graisse rétomammaire postérieure, prépectorale) qui augmentent le degré de suspicion d'une image [8]. Chez les femmes mutées, les cancers sont situés dans les 2/3 des cas en région postérieure prépectorale [9].

Facteurs de décision cliniques

Un antécédent personnel ou familial au premier degré à un âge jeune fait discuter la réalisation de prélèvements percutanés devant une image ACR 3. Une image ACR 3 chez une femme présentant une mutation BRCA1/BRCA2 doit faire l'objet de prélèvements car la VPP de malignité augmente. Il faut savoir aussi que les cancers chez les femmes mutées présentent des critères inhabituels de bénignité : ronds, à bord circonscrit, simulant un adénofibrome (*pushing margins* avec un front continu de progression tumorale sans réaction desmoplastique) [9-11]. Mais dans un tel contexte, le classement doit être ACR 4.

Troisième étape décisionnelle : choisir la technique de prélèvements et de repérage

La connaissance préthérapeutique du diagnostic histologique fait partie de toutes les recommandations ; elle doit être obtenue dans au moins 70 % de l'ensemble des lésions et 60 % des lésions infracliniques [12]. Le choix du calibre de l'aiguille et du mode de prélèvements relève de la responsabilité du radiologue [13]. Les recommandations sont bien sûr modulées en fonction de l'accès aux équipements : peu de centres en France pratiquent les macrobiopsies sous échographie et les prélèvements sous antenne IRM. L'enjeu du diagnostic préopératoire est d'autant plus important que les cancers infiltrants de petite taille doivent bénéficier de la technique du ganglion sentinelle.

La microbiopsie échoguidée

Elle est choisie devant une masse palpable ou infraclinique car le geste est assez rapide, peu coûteux, bien supporté. Près de 90 % des masses infracliniques mammographiques sont repérées en échographie [14, 15]. La taille infracentimétrique n'est pas une limite au geste, c'est plutôt la situation de la lésion qui peut être gênante (ex. contre le pectoral dans des seins de petit volume, le tir pouvant menacer les plans profonds). Il existe plusieurs modèles de pistolet, jetables ou réutilisables, à calibre de 14 G et 16 G, à débattement variable jusqu'à 22 mm. Le nombre d'échantillons est toujours sujet à discussion : 3 en moyenne pour les masses solides. Si le nodule est homogène, et le prélèvement ciblé, il n'y a pas de problème en général dans la réponse histologique [16]. Des plages un peu hétérogènes, ou qui se dissocient selon l'orientation de la sonde, posent davantage de difficultés (ex. carcinomes lobulaires infiltrants, placards de fibrose) et font discuter l'indication de macrobiopsies.

À la fin du geste interventionnel, on n'hésitera pas à poser un clip si la lésion initiale est subtile, ou de très petite taille, car les prélèvements peuvent modifier sa taille et son échostructure rendant le repérage ultérieur aléatoire. La position du clip est contrôlée par deux films mammographiques orthogonaux.

Les échantillons prélevés permettent l'étude du grade et des récepteurs, ainsi que l'amplification du gène HER2neu. Les faux négatifs de la microbiopsie sont estimés de 2 à 6,7 %, mais ils sont moins nombreux dans les masses solides [16].

La macrobiopsie sur table dédiée, sous stéréotaxie avec aspiration

Le dossier de la patiente est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire qui valide l'indication, prend en compte d'éventuelles difficultés techniques, et s'assure que le dossier est complet. Il est souhaitable de noter dans le compte

rendu que la patiente a donné son accord : on doit avoir une traçabilité de l'information fournie à la patiente.

Les indications concernent les microcalcifications essentiellement : les amas ACR 4 à titre diagnostiques, et les amas ACR 5 à titre préthérapeutique pour augmenter la probabilité d'identifier une composante invasive et planifier le temps chirurgical (fig. 3). Plus rarement, les amas ACR 3 sont prélevés quand leur VPP augmente du fait d'antécédents personnels ou familiaux. Parfois, il s'agira d'une distorsion architecturale ou d'une masse ACR 4 sans traduction échographique [12].

Sur le plan technique, le nombre de prélèvements n'est pas consensuel [17] : 12 en moyenne avec du 11G. Un échantillon en 11G pèse près de 95 mg. Les prélèvements font l'objet de radiographies en cas de microcalcifications. Il n'y a pas de consensus sur le nombre de calcifications nécessaires : Bagnall [18] recommande de voir au moins trois agrégats de calcifications dans deux échantillons. Quand on compare les clichés pré- et postprocédure, on peut considérer la biopsie comme représentative si plus de 50 % des calcifications d'un petit amas ont bien été enlevées [12].

À la fin du geste, un clip est posé car un foyer de moins de 1 cm est très souvent prélevé en quasi-totalité. Dans la série de Penco portant sur 4 086 prélèvements (de taille variable), dans 40 % des cas il n'y avait plus de microcalcifications résiduelles visibles en mammographie [19]. Deux clichés mammographiques standards sont effectués (après compression du site de prélèvements) et la situation du clip précisée (un déplacement est possible lors de la décompression) [20].

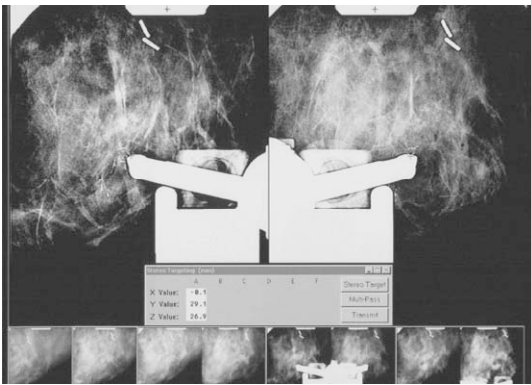


Fig. 3 – Macrobiopsie 11G sous stéréotaxie. On voit quelques microcalcifications vermiculaires en regard de la pointe de l'aiguille. Carcinome canalaire *in situ* avec foyer infiltrant.

Des difficultés techniques amoindrissent la fiabilité du geste dues au type d'image mal repérée, à la mobilité de la lésion, à son siège, à un volume mammaire insuffisant (moins de 20 mm), à la survenue de saignements, et à la fragmentation des spécimens.

La macrobiopsie sous échographie, avec aspiration

Les indications ne sont pas encore consensuelles et sont validées en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'intérêt est d'échantillonner de façon plus large une lésion échographique de résultat histologique bénin non concordant à la microbiopsie, afin de planifier le geste chirurgical en cas de malignité. Cette technique peut également être utilisée pour échantillonner des microcalcifications échovisibles [21] inaccessibles en stéréotaxie dans les cas de sein de petit volume, ou lors de topographie particulière (prolongement axillaire, localisation profonde notamment au niveau du sillon sous-mammaire), de même en cas d'impossibilité pour la patiente de maintenir le procrubitus sur table dédiée. Les macrobiopsies sont parfois réalisées en première intention devant les masses complexes et les désorganisations architecturales échovisibles [12, 22] et même pour certains auteurs en cas de lésion de petite taille et de nature incertaine pour obtenir un meilleur échantillonnage histologique qu'en microbiopsie [23, 24].

Échographie de deuxième intention et prélèvements sous antenne IRM

Les prélèvements sous antenne IRM sont longs (environ 1 h-1 h 30) et pratiqués par un faible nombre d'équipes en France ; or les indications augmentent avec le dépistage par IRM des femmes présentant une mutation génique. Ces prélèvements concernent les images suspectes visibles seulement en IRM [25], les prélèvements percutanés sous échographie ou stéréotaxie devant être privilégiés par rapport aux biopsies sous IRM [12]. Donc en cas d'image IRM suspecte, l'optimisation du bilan standard est indispensable, comportant une mammographie et une échographie de deuxième intention, laquelle doit rechercher des anomalies subtiles de l'échostructure permettant de cibler un prélèvement (zone glandulaire plus hypoéchogène, désorganisation architecturale, atténuation postérieure...) [26]. En fin de procédure, la pose de clip est nécessaire, afin de pouvoir programmer un repérage simple préopératoire sous échographie ou mammographie quand la lésion est maligne ; ou de s'assurer que la lésion IRM a bien été échantillonnée si le résultat est bénin. Une IRM de contrôle systématique doit être réalisée pour toutes les lésions bénignes afin de vérifier la position du site biopsié (localisé par le clip) par rapport à la lésion suspecte. En effet, dans l'étude de Meissnitzer *et al* [27], sur 80 biopsies dont le résultat avait été considéré comme bénin avec concordance des images échographiques et IRM, la lésion échographique biopsiée ne correspondait

pas à la lésion IRM ciblée sur le contrôle IRM à distance dans 10 cas ; or 5 de ces cas correspondaient à des cancers « rattrapés » par l'IRM de contrôle.

En ce qui concerne la technique de prélèvements sous antenne IRM, on utilise une antenne dédiée à l'imagerie du sein, à laquelle on adapte un système de contention, un pilier ou une grille pour maintenir le trocart, ainsi qu'un repère contenant une substance spontanément en hypersignal T1 (fiducial). Le matériel est spécifique « amagnétique » ou IRM compatible. Les macrobiopsies avec aspiration par le vide sont recommandées, avec des calibres d'aiguilles variant de 8 à 11G pour éviter les sous-estimations. À la fin de la procédure, un clip est obligatoirement mis en place, puis on effectue une dernière série de coupes pour visualiser le site de prélèvement et parfois le clip (artéfact en hyposignal), rarement la prise de contraste résiduelle. La comparaison de cette dernière série avec les séries prébiopsie est indispensable afin d'évaluer la qualité du geste.

L'exérèse chirurgicale

Un résultat malin (ACR 6) conduit à une intervention précédée d'un repérage lors de lésion infraclinique ou difficile à palper. Auparavant, il faut s'assurer que le bilan radiologique date de moins de 3 mois.

Les lésions ayant une traduction échographique bénéficient d'un repérage sous échographie de façon aisée et rapide (de la masse ou du clip postbiopsie), suivi de deux clichés mammographiques orthogonaux (fig. 4).



Fig. 4 – Repérage au harpon préopératoire. L'hyperdensité focale de 4 mm avait une traduction échographique, et un clip avait été posé au décours de la microbiopsie sous échographie (CCI).

Le repérage de microcalcifications porte sur les microcalcifications résiduelles ou sur le clip postmacrobiopsie quand le petit foyer a été entièrement prélevé.

On peut être amené à réaliser un repérage sous IRM.

Il arrive que la biopsie chirurgicale ne retrouve pas de cellules malignes, le cancer de très petite taille ayant été prélevé en totalité. Sur la pièce de tumorectomie, l'anatomopathologiste doit alors pouvoir retrouver la cicatrice de la microbiopsie.

Gestion des résultats des prélèvements : une décision partagée

Après tout prélèvement, il est fondamental d'établir une corrélation anatomo-radiologique, idéalement en réunion de concertation pluridisciplinaire pour les cas complexes, les cas discordants et les prélèvements sous IRM.

Il faut avertir la patiente d'une possible sous-estimation d'une composante infiltrante lors de carcinome canalaire *in situ*, variable selon les séries, essentiellement liées à l'échantillonnage, fonction de la méthode utilisée (pistolet automatique ou aspiration par le vide) et du calibre de l'aiguille (14 G ou 11 G) [28, 29]. Soulignons que les taux de sous-estimations globales dépendent aussi de la taille lésionnelle (moindres pour une taille inférieure à 10 mm) du type d'image. Dans la série de Darling [29], il n'y a pas de sous-estimation en macrobiopsies assistées par le vide à 11 G pour les cancers canauxaires *in situ* se traduisant par une masse, alors que lorsqu'il s'agit de calcifications, le taux est compris entre 10 à 19 %. Avec du 14 G, la sous-estimation pour les cancers canauxaires *in situ* est de 5 % lorsqu'il s'agit de masse contre 30 % lorsqu'il s'agit de calcifications. Il semble donc que l'exérèse totale par macrobiopsie, par aspiration des petites masses de moins de 5 mm, soit tout à fait efficace pour ce qui est des sous-estimations [28, 29].

Les lésions inférieures à 10 mm peuvent être prélevées en totalité lors du geste. Mais quand la cible a disparu, on fera comprendre à la patiente qu'il ne s'agit pas pour autant d'un acte thérapeutique. Dans la série de Penco, 70 % des patientes avaient des lésions cancéreuses sur la pièce opératoire quand les calcifications avaient été prélevées en totalité ; 86,6 % présentaient des cellules malignes quand les calcifications avaient été seulement échantillonnées [19].

Avec les prélèvements sous IRM, les sous-estimations semblent plus importantes qu'avec les autres méthodes de prélèvement, en raison entre autres de la petite taille de beaucoup de lésions prélevées [31].

Lors de discordance anatomo-radiologique, ou de prélèvement bénin mais considéré comme balistiquement non fiable, une deuxième biopsie ou une biopsie chirurgicale sont indiquées. Dans la série de Liberman (macrobiopsie sous stéréotaxie), le taux de cas discordants était de 3,1 % correspondant en fait à un cancer dans 24,4 % [32].

En conclusion

La généralisation du dépistage organisé du cancer du sein et les progrès de l'imagerie mammaire ont pour corollaire une augmentation du nombre des anomalies détectées notamment infracliniques et infracentimétriques. Le développement de la radiologie interventionnelle (notamment la nécessité d'un prélèvement histologique avant la mise en œuvre de la technique du ganglion sentinelle) permet dans un grand nombre de cas de connaître le diagnostic en préopératoire, ce qui a totalement modifié les conditions de l'annonce du cancer [33] et de sa prise en charge.

Références

1. Georgen SK, Evans J, Cohen GPB, MacMillan GH (1997) Characteristics of breast carcinomas missed by screening radiologists. *Radiology* 204: 131-5
2. Hofvind S, Geller B, Skaane P (2008) Mammographic features and histopathological findings of interval breast cancers. *Acta Radiol* 40 (9): 975-81
3. Taourel P, Merigeaud S, Aubert E *et al* (2009) Tomosynthèse : luxe ou nécessité ? *J Radiol* 90: 1813-21
4. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M *et al* (2010) Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging-preliminary results. *Radiology* 256 1: 297-303
5. Sardanelli S, Boetes C, Borisch B and al (2010) Magnetic resonance imaging of the Breast :Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur Radiol* 46: 1296-316
6. BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System (2004) Atlas d'imagerie du sein, ACR Bi-Rads. Deuxième édition française basée sur la 4^e édition américaine. SFR Ed
7. Thomassin-Naggara I, Salem C, Darai E *et al* (2009) Le rehaussement sans masse en IRM mammaire : comment j'interprète ? *J Radiol* 90: 1-7
8. Tabar L, Dean P (2001) Teaching Atlas of mammography. Thieme Ed, Stuttgart-New York,
9. Schradang S, Kuhl C (2008) Mammographic, US, and MRI Imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 246: 58-70
10. Mesurolle B, Kadoch L, El-Khoury M *et al* (2007) Sonographic features of breast carcinoma presenting as masses in BRCA gene mutation carriers. *J Ultrasound Med* 26: 817-24
11. Gilbert F, Warren RM, Kwan-Lim G *et al* (2009) Cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers and in women at high risk for breast cancer: MR Imaging and mammographic features. *Radiology* 252: 358-68.
12. Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I (2007) Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 17: 581-8
13. Cancer du sein *in situ*. Recommandations et référentiels, Institut national du cancer. www.e-cancer.fr
14. Schueller G, Jaromi S, Ponthold L (2008) US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: results of validation study in 1 352 cases. *Radiology* 248 (2): 406-13
15. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Oh KK (2008) Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2 420 cases with long-term follow-up. *Am J Roentgenol* 190 (1): 202-7
16. Liberman L (2002) Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am* 40 (3): 483-500
17. Lomoschitz FM, Helbich TH, Rudas M *et al* (2004) Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. *Radiology* 232: 897-903
18. Bagnall MJ, Evans AJ, Wilson AR *et al* (2000) When have mammography calcifications been adequately sampled at needle core biopsy? *Clin Radiol* 55: 548-53

19. Penco S, Rizzo S, Bozzini AC *et al* (2010) Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. *Am J Roentgenol* 195 (5): 1255-60
20. Chaveron C, Bachellet F, Fauquet I *et al* (2009) Déplacements de clip postmacrobiopsie sous guidage stéréotaxique et repérage préopératoire : trucs et astuces. *J Radiol* 90: 31-6
21. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY *et al* (2008) Nonmalignant papillary lesions of the breast at US-guide directional vacuum-assisted removal: a preliminary report. *Eur Radiol* Sep 18 (9): 1774-83
22. Cassano E, Urban LA, Pizzamiglio M *et al* (2007) Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: experience with 406 cases breast cancer. *Res Treat* 102 (1): 103-10
23. Li JL, Wang ZL, Su L, Liu XJ, Tang J (2010) Breast lesions with ultrasound imaging-histologic discordance at 16-gauge core needle biopsy: can re-biopsy with 10-gauge vacuum-assisted system get definitive diagnosis? *Breast*; 19 (6): 446-9
24. Sebag P, Tourasse C, Rouyer N *et al* (2006) Place des macrobiopsies assistées par le vide sous guidage échographique: étude multi-centrique de 650 lésions. *J Radiol* 87 (1): 29-34
25. Heywang-Köbrunner SH, Sinnatamby R, Lebeau A *et al* (2009) Interdisciplinary consensus on the uses and technique of MR-guided vacuum-assisted breast biopsy (VAB): Results of a European consensus meeting. *Eur J Radiol* 72 (2): 289-94
26. Trop I, Labelle M, David J *et al* (2010) Second-look targeted studies after breast magnetic resonance imaging: practical tips to improve lesion identification. *Curr Probl Diagn Radiol* 39 (5): 200-11
27. Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA (2009) Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended. *Am J Roentgenol* 193 (4): 1025-9
28. Balu-Maestro C, Ettore F, Chapellier C (2006) Quand se méfier des résultats des micro- et macrobiopsies guidées mammaires ? *J Radiol* 87 (3): 265-73
29. Darling MLR, Smith DN, Lester SC *et al* (2000) Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large core needle breast biopsy: Results of surgical excision. *Am J Roentgenol* 175: 1341-6
30. Jackman R, Burbank F, Parker SH *et al* (2001) Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 218: 497-502.
31. Perlet C, Heywang-Köbrunner SH, Heinig A (2006) Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer* 106: 982-90
32. Liberman L, Drotman M, Morris EA *et al* (2000) Imaging-histologic discordance at percutaneous breast biopsy. An indicator of missed cancer. *Cancer* 89 (12): 2538-46
33. Boisserie-Lacroix M (2006) Le dispositif d'annonce du cancer du sein : quelle place pour la radiologie ? *J Radiol* 87: 105-8

Marqueurs pronostiques et prédictifs des cancers du sein précoces

Points essentiels

1. La prolifération cellulaire est un facteur essentiel pronostique et prédictif de réponse à une chimiothérapie en particulier incluant des anthracyclines et les taxanes.
2. Les récepteurs hormonaux et l'amplification du gène HER2 ou la surexpression de la protéine HER2 restent les seuls paramètres prédictifs spécifiques de thérapies ciblées, mais ils représentent une condition nécessaire, mais non suffisante, à une réponse à ces traitements.
3. La nouvelle classification moléculaire de cancers du sein ont permis de mieux définir les différents sous-groupes de cancers du sein avec des pronostics distincts mais aussi des réponses distinctes au traitement.
4. De nombreuses questions et inconnues persistent pour mieux évaluer le pronostic et la prédiction de réponse d'une tumeur du sein au niveau individuel, en particulier l'analyse des sous-groupes moléculaires doit encore être affinée (ex. du sous-groupe de cancers du sein luminaux B, sous groupe basal-like entre autres, encore hétérogènes).

Introduction

Les cancers du sein sont un groupe hétérogène de tumeurs définis par leur composition cellulaire, leur phénotype, leurs altérations moléculaires ainsi que leur évolution clinique. Le point crucial dans les formes précoces serait de pouvoir prédire la probabilité de rechute ainsi que de réponse au traitement. Classiquement, les patientes ayant un cancer du sein sont stratifiées en fonction du risque de rechute grâce à leurs caractéristiques cliniques et histopathologiques. Ces données restent encore insuffisantes pour définir les patientes susceptibles de bénéficier ou non d'une chimiothérapie adjuvante. Le but est

Patricia de Cremoux

Hôpital Saint Louis, Unité d'oncologie moléculaire, Université Paris - Diderot, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris.

de ne pas sous-traiter des patientes qui pourraient bénéficier de la chimiothérapie, mais à l'inverse avec le risque de surtraiter certaines patientes. La dernière décennie a vu le développement de nouveaux outils moléculaires de haut débit – permettant d'analyser simultanément l'expression de plusieurs milliers de gènes – qui ont permis de mieux définir l'hétérogénéité moléculaire des cancers du sein. Une nouvelle classification moléculaire des cancers du sein a été publiée, permettant de mieux définir le pronostic des patientes présentant un cancer du sein [1-3]. Il est désormais clair que les tumeurs de type luminal A ont un très bon pronostic, meilleur que celui des tumeurs lumineales B. Les tumeurs de type basal, recouvrant en partie les tumeurs triple négatif (ER-, PR-, HER2-) sont celles dont le pronostic est le moins bon. Le groupe des tumeurs HER2-like ont vu leur pronostic complètement modifié grâce à l'apport des traitements ciblant HER2.

Un marqueur pronostique est théoriquement indépendant du traitement et permet de prédire l'évolution de la maladie (rechute locale, rechute à distance...), alors qu'un marqueur prédictif de réponse au traitement permet de prédire la sensibilité ou la résistance à un traitement donné ou une association de traitement. En réalité, de nombreux facteurs pronostiques sont aussi prédictifs de réponse au traitement. L'un des challenges de la dernière décennie est d'améliorer la prise en charge thérapeutique par une meilleure définition entre autres de ces marqueurs. Un choix a été fait dans ce chapitre de décrire chaque paramètre dans ces deux aspects. Ce chapitre a pour objectif de passer en revue les marqueurs pronostiques et prédictifs à l'exclusion des analyses moléculaires de haut débit.

Les marqueurs pronostiques classiques sont avant tout cliniques et biopathologiques. Il s'agit de l'âge de la patiente, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire, le type histologique, le grade histologique, le statut en récepteurs tumoraux (RE et RP) ainsi que le statut HER2 [4-6]. L'identification et la classification moléculaire des cancers du sein ont permis de mieux stratifier des tumeurs dont les caractéristiques clinicopathologiques sont similaires [7].

La prolifération cellulaire

L'analyse de la prolifération cellulaire dans les cancers du sein a été analysée de longue date en parallèle à d'autres paramètres clinico-pathologiques. Une prolifération élevée est un marqueur de mauvais pronostic et est un des éléments du grade (index mitotique). Les références de l'*American Society of Clinical Oncology* n'incluent cependant pas l'évaluation de la protéine Ki67 dans la liste des marqueurs biologiques requis dans les analyses de routine [8]. Le dernier consensus de Saint-Gallen recommande son utilisation comme marqueur prédictif de réponse à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie [9]. L'INCa a chargé un groupe d'experts d'évaluer ces paramètres. Le problème posé à ce jour est le choix

du marqueur de prolifération le plus fiable et le plus robuste ainsi que la définition du seuil de positivité de l'analyse.

De façon intéressante, les analyses moléculaires de haut débit ou moyen débit mettent en évidence de façon quasi constante dans les signatures pronostiques des gènes liés à la prolifération cellulaire [10].

La protéine Ki67 a été identifiée dans les étapes précoces de la synthèse de rRNA polymérase I dépendante. Cette protéine joue un rôle majeur dans la prolifération cellulaire [11, 12]. L'expression de la protéine Ki67 est importante durant les phases G1, G2 et M du cycle cellulaire, mais n'est pas exprimée durant la phase G0 [13]. En clinique, l'expression de Ki67 est en règle analysée sur des tissus fixés et un score est défini incluant le pourcentage de cellules marquées sur le nombre total de cellules du champ analysé. Cependant, les différences interobservateurs ont été montrées entraînant une limitation dans l'utilisation actuelle de ce paramètre [14, 15].

Cheang *et al* ont prouvé qu'un niveau d'expression de Ki67 supérieur à 14 % permet de différencier les sous-groupes de cancers du sein luminaux B par rapport aux luminaux A [16]. Une large étude portant sur une série de 3 370 patientes ayant un cancer du sein avec et sans envahissement ganglionnaire regroupant 29 études a montré que la positivité de Ki67 était un facteur de mauvais pronostic (survie globale et survie sans rechute) dans la population globale et les deux sous-groupes de patientes (cancers du sein luminaux A et B) [17]. Malgré les résultats d'une plus récente méta-analyse incluant 15 790 patientes comprenant 24 études dont 10 concluent de façon significative à une valeur pronostique d'une élévation de Ki67 [18], l'évaluation de Ki67 n'est pas incluse dans les recommandations diagnostiques.

De nombreuses études ont évalué la valeur de la protéine Ki67 comme marqueur pronostique et prédictif de réponse au traitement. Bien que le consensus de Saint-Gallen, en 2009, considère que l'évolution de la prolifération par le Ki67 (IHC) soit importante pour la sélection des traitements (chimio- ou hormonothérapie) des patientes [9], d'autres experts considèrent qu'une standardisation du management préanalytique des échantillons tumoraux ainsi qu'une meilleure évaluation prospective des seuils d'analyse est nécessaire avant de proposer ce paramètre en routine diagnostique [15, 19]. La prolifération élevée prédit-elle la réponse à la chimiothérapie et une prolifération faible prédit-elle la réponse à une hormonothérapie ? Un récent travail de Yerushalmi *et al.* a essayé de répondre rétrospectivement en faisant la synthèse de 12 essais néoadjuvants, ce qui correspond au meilleur contexte pour répondre à cette question [21] en utilisant la réponse pathologique comme objectif primaire d'évaluation. La majorité de ces études (10/12), bien qu'elles n'aient pas été dessinées pour cet objectif, trouvent un lien entre la réponse clinique et/ou pathologique et le niveau de prolifération. Cependant, seules 4 d'entre elles trouvent une valeur indépendante en analyse multivariée. Deux études ne trouvent aucun lien. Par ailleurs, dans l'essai PACS01, adjuvant séquentiel, un niveau élevé de prolifération est lié

à un bénéfice d'une chimiothérapie incluant un taxane confirmant les études positives [20].

La même question a été posée dans la prédiction de réponse à l'hormonothérapie. Les patientes avec une faible prolifération semblent répondre mieux à une hormonothérapie en particulier par tamoxifène, molécule pour laquelle le nombre d'études est le plus important. Dans une récente étude néoadjuvante, les patientes ayant une faible prolifération répondent mieux au tamoxifène [22]. Cependant, ce paramètre n'est pas validé en pratique clinique pour cette indication.

HER2

L'oncogène HER2 est le gène le plus important associé au cancer du sein. Il est situé sur le chromosome 17 en position 17q12-21. Il est transcrit puis traduit en protéine transmembranaire. C'est un récepteur de facteurs de croissance de la famille de l'EGF, récepteur qui présente une activité tyrosine kinase intrinsèque. Le gène HER2 est amplifié ou surexprimé dans 15 à 20 % des cancers du sein (HER2+). L'analyse de la protéine HER2 en routine est faite par immunohistochimie. Seules les tumeurs ayant une surexpression de HER2 (3+) ou une surexpression de HER2 de 2+ avec amplification du gène sont considérées comme positives [23, 24].

Avant l'utilisation des thérapeutiques ciblées (Trastuzumab ou lapatinib), la surexpression ou l'amplification d'HER2 était un marqueur de mauvais pronostic dans les cancers du sein. Le pronostic des patientes ayant une tumeur HER2+ a été complètement modifié par l'utilisation d'anticorps bloquant le domaine extracellulaire d'HER2 (Trastuzumab) ou d'inhibiteurs des kinases d'HER et EGFR (lapatinib) [25].

La valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie en cas de surexpression ou d'amplification d'HER2 a été de nombreuses fois considérée. Deux larges études rétrospectives ont permis de mieux préciser ces données. L'étude de Pritchard montre que l'amplification de HER2 est associée à une bonne réponse à une combinaison de chimiothérapie incluant des anthracyclines [26, 27].

L'essai MA-5 inclut 710 patientes traitées par CMF vs FEC. L'une des hypothèses serait que la différence de sensibilité aux anthracyclines serait due à une amplification de la topoisomérase II α [26, 28, 29].

En complément, l'étude de Hayes dans le cadre de l'essai CALGB 93441 INTO 148 montre que la surexpression ou amplification de HER2 est associée à un bénéfice d'une chimiothérapie séquentielle 4 EC puis 4 cycles de paclitaxel [30]. Une méta-analyse portant sur 8 études et 1 536 patientes ayant une tumeur du sein HER2 positive montre que la chimiothérapie incluant des anthracyclines est supérieure à une chimiothérapie sans anthracyclines dans ce groupe de patientes. Le critère de jugement est ici la survie sans rechute et la survie globale [31]. Ces résultats sur de grandes séries indépendantes dans un cadre strict protocolaire, avec une analyse

centralisée de HER2, donnent des pistes intéressantes. Ces données doivent être confirmées dans des études prospectives.

La valeur pronostique et prédictive de la mesure du domaine extracellulaire de HER-2 dans le sérum des patientes ayant un cancer du sein a été récemment revue [32], ne permettant pas de conclure à une utilisation clinique. Les outils d'analyse (anticorps) doivent encore être améliorés pour une potentielle utilisation clinique.

Topoisomérase II α

La topoisomérase II alpha (TOP2A) est la cible du traitement par inhibiteurs de topoisomérase telles que les anthracyclines. Les topoisomérases ont une activité endonucléase et ligase ATP-indépendante. Elles sont responsables de la transcription, recombinaison, réplication, condensation des chromosomes et jouent un rôle primordial pour la cellule durant la division cellulaire. De façon intéressante, le gène codant pour cet enzyme est sur le locus 17q12-21 proche de HER.

La relation entre sensibilité aux anthracyclines et amplifications de HER2 doit aussi être analysée en tenant compte de la topoisomérase II α . Il a été montré que HER2 et TOP2A ne sont pas situées sur le même amplicon et que dans les tumeurs avec amplification de HER2, des amplifications mais aussi des délétions de TOP2A sont observées [33]. Il a récemment été démontré que l'amplification et la délétion de TOP2A étaient prédictives d'une meilleure réponse au FEC qu'au CMF [28, 34]. Certains auteurs soulignent que l'amplification et la délétion de TOP2A ne sont pas des paramètres indépendants de l'amplification de HER2 quant à la réponse aux anthracyclines [35]. La valeur prédictive de l'amplification ou délétion de TOP2A n'est pas encore validée, ni n'est réalisée en routine en pratique clinique [27]. Une récente étude rétrospective réalisée sur 2 123 tumeurs du sein par tissu microarray n'a pas montré d'association entre l'amplification de la TOP2A par hybridation *in situ* (FISH) et la survie des patientes [36]. Plus récemment, Press *et al* montre sur une série de 5 000 patientes que la co-amplification de TOP2A et HER2 est un marqueur de meilleure réponse aux anthracyclines [37]. Là encore, une validation prospective est nécessaire.

Les mutations du gène p53

La valeur prédictive des mutations du gène de la p53 dans la réponse à la chimiothérapie incluant des anthracyclines a été pendant de nombreuses années controversée. La recherche de mutations est faite par le test fonctionnel FASAY, puis séquençage [38]. Bien que la relation entre mutation de la p53 et la réponse à la chimiothérapie ait été largement explorée, aucune n'a été confirmée [39-41]. Certaines études ont montré une meilleure efficacité des anthracyclines quand la p53 est sauvage, alors que d'autres études ont montré une meilleure efficacité

lorsque le gène de la p53 est muté dans la tumeur [42]. Ces études ont été réalisées dans des populations hétérogènes de patientes ayant un cancer du sein, sans tenir compte de la sous-classification moléculaire. Un travail plus récent de la même équipe montre une meilleure efficacité de l'intensification de la chimiothérapie par cyclophosphamide dans des tumeurs triple négative avec mutation de p53, ce qui ouvre de nouvelles voies stratégiques thérapeutiques dans ce sous-groupe de patientes et tumeurs [43].

Map Tau

La protéine Tau, (microtubule binding protein MAPTau) a été récemment identifiée par une équipe du MD Anderson comme un nouveau marqueur de réponse au paclitaxel dans une étude néoadjuvante dans les cancers du sein. Une expression faible de Tau est associée à une augmentation de la sensibilité de réponse au paclitaxel. MAP-Tau est fortement corrélé à la présence de RE et RP [44]. Par ailleurs, une autre équipe indépendante ne retrouve pas de corrélation entre le niveau d'ARN messagers du gène MAP-Tau et la réponse au paclitaxel en situation adjuvante [45]. Ce paramètre est encore à évaluer, mais il présente un lien fort avec les récepteurs d'estrogènes [46].

uPA-PAI1

UPA et PAI1 restent les seuls paramètres pronostiques validés à un niveau de preuve 1 dans les cancers du sein. La valeur pronostique a été retenue par l'ASCO et le groupe de travail de l'INCa chez les patientes ayant un cancer du sein pN0 traité par chimiothérapie adjuvante [47-49]. Ces analyses ont été développées depuis plus d'une décennie par un test Elisa, seule technique validée dans le cadre de groupes européens (EORTC *breast study group*). Cependant, ces analyses ont été très peu utilisées en clinique. Aucune autre méthode d'analyse n'a été validée à ce jour.

Les récepteurs hormonaux (récepteurs d'estrogène/RE, récepteurs de progestérone/RP)

La valeur pronostique des récepteurs hormonaux a été décrite depuis plusieurs décennies, mais cette valeur pronostic s'atténue 5 ans après le diagnostic et le traitement initial des patientes. Leur valeur prédictive de la réponse à l'hormonothérapie n'est plus à démontrer. La relation inverse entre positivité des récepteurs hormonaux et forte prolifération cellulaire a déjà été démontrée, ainsi que la moindre réponse à la chimiothérapie des tumeurs ayant des niveaux élevés de

récepteurs tumoraux. Ces données entrent dans le cadre des référentiels de traitement des cancers du sein depuis de nombreuses années. Cependant, même en 2011, on sait que la présence des récepteurs hormonaux est indispensable à une réponse à une thérapeutique hormonale, mais n'est pas suffisante comme en témoignent les résistances primaires et secondaires aux traitements observés chez les patientes. Là encore il est nécessaire d'affiner le ciblage du traitement en avançant vers des données plus fonctionnelles.

Conclusions et perspectives

Depuis environ 10 ans, de nombreuses études analysant simultanément des milliers de gènes ont été publiées. Elles ont permis, dans un premier temps, d'affiner la classification moléculaire des cancers du sein et leur valeur pronostique [2, 3, 50]. De façon intéressante, dans l'ensemble de ces travaux faisant appel à l'étude du transcriptome (ARNm), le métagène de prolifération est celui qui est le plus représenté [51].

L'ensemble de ces données montre que la mise en commun de ces différents résultats permettra une meilleure évaluation de ces différents paramètres et analyses. Les résultats des analyses de haut débit mettent à jour des voies de signalisation dont certaines sont déjà connues mais qui peuvent encore être affinées. Elles mettent aussi en évidence le poids de certains paramètres bien connus tels que les récepteurs hormonaux et la prolifération cellulaire. Le futur sera l'exploitation conjointe de l'ensemble de ces données puis le choix des paramètres les plus pertinents et dont l'applicabilité en routine sera certaine.

Références

1. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ *et al* (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 530-53: 6
2. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ *et al* (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1999-2009
3. Buyse M, Loi S, van't Veer L *et al* (2006) Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 1183-119 vv2
4. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO (1992) The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 22: 207-219
5. Press MF, Bernstein L, Thomas PA *et al* (1997) HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 15: 2894-2904
6. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN (2007) Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 608: 1-22
7. Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-7
8. Harris L, Fritsche H, Mennel R *et al* (2007) American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 5287-5312

9. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD *et al* (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer *Ann Oncol* 20: 1319-29
10. Oakman C, Bessi S, Zafarana E *et al* (2009) Recent advances in systemic therapy: new diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 11: 205
11. Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A *et al* (2006) Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J Cell Physiol* Mar 206 (3): 624-35
12. Rahmzadeh R, Hüttmann G, Gerdes J, Scholzen T (2007) Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif* 40: 422-430
13. Beresford MJ, Wilson GD, Makris A (2006) Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res* 8: 216
14. Jones RL, Salter J, A'Hern R *et al* (2009) The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 116: 53-68
15. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM *et al* (2010) Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11: 174-83
16. Cheang MC, Chia SK, Voduc D *et al* (2009) Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 736-50
17. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, *et al* (2007) Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 96: 1504-13
18. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P (2008) Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32 825 patients. *Breast* 17: 323-34
19. Colozza M, Sidoni A, Piccart-Gebhart M (2010) Value of Ki67 in breast cancer: the debate is still open. *Lancet Oncol* 11: 414-5
20. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C *et al* (2009) Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2809-15
21. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM *et al* (2010) Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11: 174-83
22. Von Minckwitz G, Sinn Hp, Raab G *et al* (2008) Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki67, p53 and bcl2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 10: R30
23. Moasser MM (2007) Targeting the function of the HER2 oncogene in human cancer therapeutics. *Oncogene* 26: 6577-92
24. Sauter G, Lee J, Barlett JM *et al* (2009) Guidelines for human epidermal growth factor receptor2 testing: biological and methodologic considerations. *J Clin Oncol* 27: 1323-33
25. Guarneri V, Barbieri E, Dieci MV *et al* (2010) Anti-HER2 neoadjuvant and adjuvant therapies in HER2 positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 36: S62-66
26. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP (2006) National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 354: 2103-11
27. Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L (2008) HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 26: 736-44
28. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E *et al* (2005) Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 23: 7483-90
29. Press MF, Sauter G, Bernstein L *et al* (2005) Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 11: 6598-6607
30. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG *et al* (2007) HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 357: 1496-1506
31. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P *et al* (2008) HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 100: 14-20

32. Leary AF, Hanna WM, van de Vijver MJ (2009) Value and limitations of measuring HER-2 extracellular domain in the serum of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 27: 1694-1705
33. Järvinen TA, Tanner M, Bärklund M *et al* (1999) Characterization of topoisomerase II alpha gene amplification and deletion in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 26: 142-50
34. Slamon DJ, Romond EH, Perez EA (2006) Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 4: 4-9
35. O'Malley FP, Chia S, Tu D *et al* (2009) Topoisomerase II alpha and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 101: 644-50
36. Tubbs R, Barlow WE, Budd GT *et al* (2009) Outcome of patients with early-stage breast cancer treated with doxorubicin-based adjuvant chemotherapy as a function of HER2 and TOP2A status. *J Clin Oncol* 27: 3881-6
37. Press MF, Sauter G, Buyse M *et al* (2010) Alteration of topoisomerase II-alpha gene in human breast cancer: association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* dec 28 [Epub ahead of print]
38. Flaman JM, Frebourg T, Moreau V *et al* (1995) A simple p53 functional assay for screening cell lines, blood, and tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 9: 3963-7
39. Aas T, Børresen AL, Geisler S *et al* (1996) Specific P53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. *Nat Med* 2: 811-4
40. Geisler S, Lønning PE, Aas T *et al* (2001) Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 61: 2505-12
41. Di Leo A, Tanner M, Desmedt C *et al* (2007) p-53 gene mutations as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated with doxorubicin or docetaxel in the context of a phase III clinical trial. *Ann Oncol* 18: 997-1003.
42. Bertheau P, Turpin E, Rickman DS *et al* (2007) Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin cyclophosphamide regimen. *PLoS Med* 4: e90
43. Lehmann-Che J, André F, Desmedt C *et al* (2010) Cyclophosphamide dose intensification may circumvent anthracycline resistance of p53 mutant breast cancers. *Oncologist* 15: 246-52
44. Wagner P, Wang B, Clark E *et al* (2005) Microtubule Associated Protein (MAP)-Tau: a novel mediator of paclitaxel sensitivity in vitro and in vivo. *Cell Cycle* 4: 1149-52
45. Pentheroudakis G, Kalogeras KT, Wirtz RM *et al* (2009) Gene expression of estrogen receptor, progesterone receptor and microtubule-associated protein Tau in high-risk early breast cancer: a quest for molecular predictors of treatment benefit in the context of a Hellenic Cooperative Oncology Group trial. *Breast Cancer Res Treat* 116: 131-43
46. Andre F, Hatzis C, Anderson K *et al* (2008) Microtubule-associated protein-tau is a bifunctional predictor of endocrine sensitivity and chemotherapy resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin cancer res* 13: 2061-67
47. Ozanne EM, Braithwaite D, Sepucha K *et al* (2009) Sensitivity to input variability of the Adjuvant! Online breast cancer prognostic model. *J Clin Oncol* 27: 214-9
48. De Cremoux P, Grandin L, Diéras V *et al* (2009) Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen-activator-inhibitor type 1 predict metastases in good prognosis breast cancer patients. *Anticancer Res* 29: 1475-82
49. Look M, van Putten W, Duffy M *et al* (2002) Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 94: 116-28
50. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB *et al* (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-52
51. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S *et al* (2008) Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 10:R65

Critères anatomopathologiques de décision dans les cancers du sein à un stade précoce

Points essentiels

Tous les types histologiques des carcinomes mammaires sont présents dans les cancers du sein à un stade précoce.

- Carcinome *in situ* et micro-invasif : canalaire et lobulaire.
- Carcinome infiltrant : canalaire, lobulaire, variétés particulières.

Les variétés particulières sont classées à part en raison de leur pronostic différent de celui des formes habituelles, lié (encore à l'heure actuelle) à leur type histologique. Ce sont les carcinomes tubuleux, cribriformes, les carcinomes médullaires, les différentes variétés de carcinomes mucineux, les carcinomes papillaires infiltrants, et d'autres tumeurs beaucoup moins fréquentes.

Nous exposerons donc ici les éléments morphologiques, diagnostiques, pronostiques, prédictifs de la réponse aux traitements propres à ces différents types de cancer.

Nous envisagerons ensuite les résultats de l'étude du ganglion sentinelle.

Cancer Infiltrant

Éléments morphologiques diagnostiques et pronostiques

En ce qui concerne les carcinomes infiltrants, les éléments morphologiques diagnostiques et pronostiques indispensables à leur prise en charge et devant figurer sur le compte rendu sont :

- le type histologique de la tumeur selon l'OMS [1] : canalaire, lobulaire (en immunohistochimie négativité des cellules carcinomateuses pour E-cadhérine, positivité pour la cytokératine 903), formes particulières de cancer infiltrant ;
- la taille du plus grand axe du contingent infiltrant de la tumeur exprimée en millimètres ;

- le pourcentage de carcinome canalaire *in situ* associé ;
- la présence d'embolie(s) vasculaire(s) péri-tumoral ;
- le grade histologique en précisant le grading utilisé Scarff et Bloom [2], Scarff et Bloom modifié selon Elston-Ellis [3].
Le grade prend en compte 3 éléments :
 - la différenciation ;
 - le degré d'anisocaryose ;
 - le nombre de mitoses comptées par champ au grossissement x 40.Chacun de ces critères est coté de 1 à 3 ; à partir de leur somme allant de 3 à 9 on détermine 3 grades histopronostiques : grade I (score 3-4 ou 5), grade II (score 6 ou 7), grade III (8 ou 9).
- L'état des berges y compris celles des recoupes éventuelles :
 - distance entre tout foyer de prolifération maligne et la limite d'exérèse la plus proche ;
 - nature infiltrante ou *in situ* de la lésion la plus proche de la limite chirurgicale.

Éléments pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement

Les récepteurs hormonaux : récepteurs à l'estrogène et à la progestérone

La technique immunohistochimique est la technique de référence depuis 1990 [4]. Le principe de cette technique est de détecter les récepteurs intranucléaires aux estrogènes et à la progestérone. Cette technique s'effectue sur coupes à partir du matériel inclus en paraffine.

De nombreux facteurs influencent les résultats de cette technique : conditions du prélèvement, délai de fixation, facteurs liés à la technique, rendant nécessaire la présence d'un témoin, si possible interne, positif.

L'interprétation des résultats tient compte du marquage nucléaire faible 1+, modéré 2+, fort 3+ et du pourcentage de cellules marquées. Les résultats peuvent être exprimés par des scores.

Le seuil retenu à la 7^e conférence de consensus de Saint-Gallen en 2001 est de 10 % de cellules positives pour chacun des deux récepteurs.

Le taux de prolifération cellulaire

Ce taux établi par méthode immunohistochimique sur coupes avec l'anticorps Ki 67 est exprimé en pourcentage : inférieur à 15 %, entre 16 et 30 %, supérieur à 30 %.

Ce test est pris en compte dans la détermination des carcinomes de type Luminal A, Luminal B des classes moléculaires avec un impact sur la prise en charge clinique.

Le statut HER2

Le statut HER2 étant un facteur de pronostic péjoratif pour les tumeurs T1a et T1b, il doit donc être déterminé pour ces tumeurs. Ce test entre dans la détermination des classes moléculaires des carcinomes mammaires avec un impact sur leur prise en charge [5].

L'oncogène HER2 est localisé sur le chromosome 17, il code pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase : la protéine P185.

Dans le cancer du sein, le pouvoir oncogène de HER2 est lié à une amplification génique qui s'accompagne d'une surexpression.

La détermination du statut HER2 peut être effectuée par la recherche de l'amplification du gène et/ou de la surexpression de la protéine codée par ce gène.

Le niveau d'expression de la protéine est étudié par méthode immunohistochimique à partir du matériel inclus en paraffine.

Le niveau de l'amplification du gène est étudié principalement en FISH hybridation *in situ* fluorescente, ou en CISH hybridation *in situ* chromogène/SISH hybridation *in situ* argentique.

La réalisation de la technique immunohistochimique sur coupes à partir du matériel inclus en paraffine est actuellement la méthode de référence. Cette technique est standardisée car de nombreux facteurs influencent les résultats : nature du fixateur, durée de la fixation, dilution de l'anticorps. Il est nécessaire d'introduire un témoin positif et un témoin négatif lors de la technique. Aucun marquage des cellules glandulaires normales ni des cellules du stroma ne doit être observé.

Le marquage spécifique est localisé à la membrane cytoplasmique des cellules tumorales.

Seul le marquage des cellules carcinomateuses infiltrantes est à prendre en compte. En raison de l'enjeu thérapeutique, l'interprétation de cette technique doit être très rigoureuse

Les résultats du score immunohistochimique qui répondent aux recommandations de l'ASCO de 2006 [6] ainsi que les indications thérapeutiques qui en découlent sont résumés dans le tableau figurant ci-dessous :

Score	Marquage	Signification
0	Pas de marquage ou marquage membranaire < 10 %	Pas de traitement
1+	Marquage faible et partiel de plus de 10 % des cellules	Pas de traitement
2+	<ul style="list-style-type: none"> ■ Marquage membranaire faible à modéré, complet de plus de 10 % des cellules ■ Marquage membranaire complet de moins de 30 % des cellules (<i>ne rentrant pas dans la catégorie 3+</i>) 	Recherche de l'amplification du gène par FISH – CISH - SISH
3+	Marquage membranaire intense, complet de plus de 30 % des cellules	traitement

Si par méthode immunohistochimique on observe un marquage modéré d'une majorité des cellules coté (2+), il convient de déterminer le statut du gène par technique d'hybridation *in situ* fluorescente FISH, ou chromogène CISH ou argentique SISH. Dans la conclusion du compte rendu, il convient de mentionner le pTNM [7].

Cancer *in situ*

Carcinome canalaire *in situ*

Défini par l'OMS comme « carcinome des galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif ».

Les éléments morphologiques diagnostiques et pronostiques devant figurer sur le compte rendu sont :

- la taille de la tumeur exprimée en millimètres et la topographie des lésions ;
- le type architectural de la tumeur : comédo-carcinomateuse, massive, papillaire, micropapillaire, cribriforme ;
- la présence ou l'absence de nécrose ;
- la polarisation : (critère de différenciation) ;
- l'état des limites d'exérèse : la distance des lésions de carcinome *in situ* par rapport aux limites d'exérèse doit être exprimée en millimètre(s) en précisant si l'atteinte des berges est focale ou diffuse ;
- le grade nucléaire, en précisant la référence de la classification utilisée, Van Nuys [8], conférence de consensus de Philadelphie en 1997 [9].
- Un commentaire concernant la corrélation entre les anomalies morphologiques observées et les anomalies radiologiques décelées : en particulier la présence ou l'absence de microcalcifications en précisant le siège de ces microcalcifications (dans les lésions de carcinome *in situ* ou ailleurs).

Carcinome lobulaire *in situ* ou lésions de néoplasie lobulaire de grade II ou III

Carcinome intéressant les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules monomorphes :

- ces cellules sont E-cadhérine négatives, cytokératine 903 positives en immunohistochimie ;
- nécessité de préciser la taille des lésions en millimètre et leur topographie.

La micro-invasion

La micro-invasion est caractérisée par l'extension de quelques cellules carcinomateuses au-delà de la membrane basale, dans le stroma, d'un cancer essentiellement *in situ*.

Il n'existe pas de consensus quant à la définition de la micro-invasion : nous retenons les 2 définitions suivantes :

- un ou deux foyers de micro-invasion dont aucun n'excède la taille de 1 mm (Silverstein) [10] ;
- un seul foyer n'excédant pas 2 mm ou trois foyers dont aucun n'excède 1 mm de grand axe (Silver et Tavassoli) [11].

Résultats de l'étude du ganglion sentinelle

Il n'y a pas de consensus pour l'étude du ganglion sentinelle en peropératoire. Parmi les différentes méthodes utilisées : examen macroscopique, cytologie par apposition, l'étude histologique sur coupes congelées [12] est la technique la plus performante permettant en cas de réponse positive de pratiquer le curage ganglionnaire axillaire dans le même temps opératoire et donc d'éviter une seconde intervention.

Définitions

Micrométastase : lésion supérieure à 0,2 mm, inférieure à 2 mm, classée p N1 mi. Métastase inférieure à 0,2 mm appelée « cellules tumorales isolées », qu'elles soient détectées sur technique standard ou par méthode immunohistochimique, classée pN0 avec suffixe pour indiquer la méthode de détection morphologique pN0 (i-), ou immunohistochimique pN0 (i+).

Macrométastase : métastase de taille supérieure à 2 mm.

Métastase occulte : non vue lors d'un premier réexamen standard, diagnostiquée soit lors d'une deuxième lecture, soit lors de la recoupe du bloc d'inclusion.

En conclusion

L'importance des données anatomopathologiques est capitale, puisque ces données conditionnent les traitements

La qualité de l'examen anatomo-pathologique dépend du respect d'un certain nombre de principes : concertation anatomo-clinique et avec les données de l'imagerie, qualité et précision des techniques, rigueur de l'interprétation.

Références

1. Scarff W, Torloni H (1981) Histological typing of breast tumors, International Histologic Classification of Tumors. Genève: World Health Organization
2. Bloom HJ, Richardson WW (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer. Sep 11 (3): 359-77

3. Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* Nov 19 (5): 403-10
4. Thuerlimann B (2001) International consensus meeting on the treatment of primary breast cancer 2001, St. Gallen, Switzerland. *Breast Cancer* 8 (4): 294-7
5. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Bellocq JP *et al* (2010) Mise à jour des recommandations du GEPFICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France. *Ann Pathol* 30: 357-73
6. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz J *et al* (2007) American society of clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 118-45
7. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (2007) UICC TNM Classification of malignant tumors 7th edition. Chichester, UK: Wiley-Blackwell
8. Silverstein MJ, Poller DM, Waisman JR *et al* (1995) Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345: 1154-7
9. Consensus Conference on the Classification of Ductal (1997) The Consensus Conference Comitee. *Hum Pathol* 28: 1221-5
10. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ (1991) Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 172: 211-4
11. Silver SA, Tavassoli F (1998) Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 82: 2382-90
12. Mori M, Tada K, Ikenaga M *et al* (2006) Frozen section is superior to imprint cytology for the intra-operative assessment of sentinel node metastasis in Stage I Breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 4: 26

Facteurs de décision en chirurgie

Points essentiels

1. Le choix du traitement de la tumeur primitive, conservateur ou radical, repose sur la possibilité d'obtenir des marges saines et d'aboutir à un résultat cosmétique satisfaisant relayant au second plan des critères comme la taille et la multifocalité.
2. L'extension du geste ganglionnaire se focalise de plus en plus sur des aspects pronostiques et d'indications thérapeutiques.
3. La notion de risque influence de plus en plus les décisions.

Les facteurs de décision en chirurgie concernent aussi bien le choix du geste de la tumeur primaire que le choix du geste axillaire.

L'exérèse de la tumeur primitive consiste en une exérèse plus ou moins élargie allant de la tumorectomie à la mastectomie en passant par les techniques d'oncoplastie. Le choix du geste repose sur plusieurs facteurs, comme la taille de la tumeur, la multifocalité... Concernant le geste axillaire, la technique du ganglion sentinelle, qui a largement modifié l'approche chirurgicale du cancer du sein, s'accompagne aussi d'un certain nombre de décisions, que ce soit pour l'indication initiale ou pour la prise en charge en cas de ganglion sentinelle métastatique.

Nous allons revoir dans ce chapitre les différents facteurs de décision en chirurgie tout d'abord pour le choix du geste de la tumeur mammaire, puis sur le choix de la prise en charge axillaire.

Évaluation préopératoire

L'interrogatoire a pour but de faire préciser l'âge, les symptômes, l'évolutivité de la lésion et les antécédents familiaux, la notion de prédisposition génétique pouvant influencer les choix chirurgicaux. L'examen clinique permet de

Élisabeth Chéreau, Corinne Bezu, Charles Coutant, Serge Uzan, Roman Rouzier

Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Tenon, APHP,
4, rue de Chine - 75020 Paris.

Unité « Analyse biomathématique et prédiction de la réponse » - unité de Recherche ER2-UPMC.
Université Pierre et Marie Curie - Paris 6.

préciser la localisation de la tumeur et sa taille. Il est traduit en stade TNM dont les buts sont l'orientation thérapeutique et l'établissement de groupes pronostiques [1]. Cependant, l'examen clinique devient de plus en plus insuffisant car le dépistage organisé aboutit de plus en plus à la prise en charge de tumeurs infracliniques.

Ce que le chirurgien attend de l'imagerie préopératoire

Afin d'optimiser le traitement locorégional, l'imagerie doit déterminer précisément les caractéristiques tumorales. Les informations utiles au chirurgien sont : la localisation précise (rayon horaire, distance par rapport au mamelon, profondeur), la taille tumorale, la traduction échographique/mammographique, le bon positionnement du repérage préopératoire au contact du foyer tumoral (présence ou non de clip des biopsies préopératoires) et le nombre de tumeurs, en cas de lésions multiples dans un même quadrant, la distance entre elles doit être mesurée. Enfin l'exploration du creux axillaire peut permettre d'optimiser le geste ganglionnaire. L'IRM est de plus en plus utilisée sans que son intérêt n'ait été démontré. L'IRM a pour but théorique de préciser l'extension locale d'une lésion lorsque le bilan conventionnel semble insuffisant. En cas de seins de faible densité, l'IRM n'a pas d'indication [2]. En cas de seins denses, l'IRM est l'examen le plus sensible dans la détection de la multifocalité et multicentricité d'un cancer. Toutefois, l'IRM expose à un risque de surestimation des lésions. Les indications d'IRM mammaire, précisées récemment par la Haute Autorité de santé [3], sont, au final, peu nombreuses, réservées à de rares cas particuliers : cancer mal évaluable par l'imagerie standard (certains carcinomes lobulaires infiltrants, maladie de Paget du mamelon, adénopathie axillaire métastatique apparemment isolée), suspicion de multifocalité ou de multicentricité remettant en cause le traitement conservateur, chimiothérapie néoadjuvante.

Choix du traitement de la tumeur

Ces dernières décennies, la prise en charge chirurgicale du cancer du sein a été complètement revisitée. Le concept de la mastectomie radicale de Halsted a été remplacé par une chirurgie moins extensive, plus conservatrice. Il y a actuellement plusieurs options chirurgicales pour les femmes ayant un cancer du sein opérable d'emblée. La décision d'un traitement conservateur ou d'une mastectomie repose essentiellement sur la taille de la tumeur mammaire et la multifocalité (tableau I). Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2007 sont effectivement d'effectuer une chirurgie conservatrice lorsqu'une exérèse histologique complète avec un résultat esthétique satisfaisant est possible, ce qui peut correspondre à une lésion mesurant jusqu'à 50 mm [4]. Le volume

d'exérèse influence le résultat esthétique : quand l'exérèse intéresse moins de 10 % du volume glandulaire, 83,5 % des patientes sont très satisfaites du résultat cosmétique contre 37 % si le volume est supérieur à 10 % [5]. Le développement des techniques d'oncoplastie permet d'obtenir des résultats esthétiques satisfaisants pour des exérèses plus volumineuses [6]. Ces notions de seuil peuvent sembler reposer sur des bases scientifiques solides, cependant les données manquent. Il est intéressant de voir que les taux de mastectomies augmentent de nouveau dans certains pays, la notion de chirurgie prophylactique semblant l'emporter et concernant aussi le sein controlatéral. En France, la chirurgie prophylactique n'est indiquée qu'en cas de mutation identifiée, ce qui, pour des raisons de délais, diffère souvent la réalisation des gestes à distance de la prise en charge du cancer [7, 8]. Les résultats à long terme maintenant disponibles ainsi que la meilleure connaissance des effets de la rechute locale peuvent inciter à revoir les critères de choix entre traitement conservateur et mastectomie.

Tableau I - Facteurs de décision préopératoire.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Les caractéristiques tumorales - L'imagerie standard par mammographie et échographie complétée d'une IRM si celles-ci ne sont pas assez contributives - L'évaluation du risque de prédisposition familiale |
|--|

Résultats à long terme des essais randomisés

Plusieurs équipes ont mené des essais randomisés comparant traitement conservateur et mastectomie. Ces essais, débutés dans les années 1970, incluaient d'abord des patientes ayant un cancer du sein de moins de 2 cm ; puis des essais incluant des patientes ayant des tumeurs jusqu'à 4 puis 5 cm ont été menés.

Avec près de 20 ans de recul, aucune différence significative en termes de survie globale n'a été observée entre les femmes ayant eu une mastectomie et celles ayant eu un traitement conservateur avec ou sans radiothérapie postopératoire. Ces résultats sont dans la lignée de la méta-analyse publiée en 1995 par l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), qui a analysé les essais randomisés comparant la mastectomie et la chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie et qui n'a retrouvé aucune différence significative en termes de mortalité globale à 10 ans [9]. Par contre, et très logiquement, le risque de récurrence locale est significativement plus élevé en cas de traitement conservateur.

Les principaux essais sont repris dans le tableau II.

Tableau II - Résultats des essais randomisés comparant mastectomie et traitement conservateur.

	Nombre de patientes		Mortalité Globale		Récidive Locale		Total des Récidives	
	Tumo-rectomie	Mastec-tomie	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
NSABP-06 (10)	628	589	0,989	0,790-1,238	1,484	1,106-1,992	1,465	1,167-1,840
WHO (11)	352	349	1,032	0,766-1,390	3,365	1,751-6,468		
NCI-USA (12)	121	116	1,146	0,684-1,920	3,01	1,547-5,857	3,01	1,547-5,857
IGR (13,14)	88	91	0,662	0,354-1,240	0,802	0,354-1,814		
EORTC 10801 (15)	448	420	1,338	1,023-1,750	1,683	1,146-2,471	1,346	1,029-1,760
Essai Danois (16)	430	429	1,029	0,633-1,671	0,728	0,405-1,311	0,953	0,678-1,340
Total	2 067	1 994	1,07	0,935-1,224	1,561	1,289-1,890	1,361	1,171-1,582

Impact de la récurrence locale sur la survie globale

Il est extrêmement important de connaître la signification des récurrences locales chez les patientes ayant eu un cancer du sein traité par traitement conservateur. En effet, si le risque de récurrence locale est d'environ 13 % au cours des 10 premières années suivant le traitement initial, sachant que 30 000 patientes bénéficient d'un traitement conservateur chaque année en France, cela se traduit par 4 000 nouveaux cas chaque année dans notre pays. Ce nombre est supérieur au nombre de nouveaux cas annuels de cancer du col. L'impact de la récurrence sur la survie traitée par chirurgie conservatrice est très controversé. Bien qu'il ait été démontré de façon constante que les patientes qui ont une récurrence locale après chirurgie conservatrice ont un risque accru de développer des métastases à distance, il y a incertitude pour savoir si la récurrence locale traduit le fait d'une tumeur plus agressive ou si elle est l'occasion d'une nouvelle dissémination métastatique. Fortin *et al* [17], Vicini *et al* [18] ainsi que Koscielny et Thames [19] ont montré que le profil de survenue des récurrences métastatiques était différent chez les patientes qui avaient une récurrence locale et celles qui n'en avaient pas, suggérant que l'agressivité biologique ne pouvait être seule responsable du surrisque métastatique chez les patientes ayant une récurrence locale.

Malheureusement, quelles que soient les méthodes d'analyse, les problèmes de risque compétitif et de censure ne peuvent être éliminés totalement. En conséquence, la plupart des cliniciens ont du mal à accepter qu'il puisse exister une relation causale entre la récurrence locale et le risque métastatique à partir de données

non randomisées. L'évidence la plus convaincante d'une telle corrélation ne peut en réalité pas provenir d'essais randomisés, car on ne peut randomiser la survenue d'une métastase. Il convient de noter que, dans les études randomisées comparant traitement conservateur et mastectomie, même si le risque de récurrence locale était supérieur dans le bras traitement conservateur, il n'a jamais été observé de différence en termes de survie globale. Néanmoins cela peut être facilement expliqué pour deux raisons :

- les patientes incluses dans les essais randomisés sont sélectionnées et avaient probablement un traitement conservateur optimal (marges d'exérèse) ;
- les conséquences d'une récurrence locale sont finalement diluées dans l'analyse et les conséquences à l'échelon individuel ont peu d'impact sur la survie de la population traitée.

La récurrence locale va cependant nécessiter la mise en œuvre de nouveaux traitements et son risque doit donc être minimisé.

La taille – critère de choix pour un traitement conservateur ou une mastectomie

La taille tumorale était le premier critère d'éligibilité pour l'inclusion dans les essais comparant le traitement conservateur (avec radiothérapie). Quatre essais randomisés incluaient des patientes ayant des tumeurs de plus de 2 cm. Le pourcentage des patients avec des tumeurs supérieures ou égales à 2 cm variait entre 39 à 80 % dans ces essais. Par contre, le pourcentage de tumeurs supérieures à 3 cm de diamètre était soit non rapporté soit inférieur à 10 % de l'effectif global. D'autres essais, incluant des patientes ayant une tumeur de plus de 2 cm, comparaient le traitement conservateur avec ou sans radiothérapie ou comparaient la tumorectomie et la quadrantectomie [20, 21]. La taille a été testée comme facteur de récurrence locale dans la majorité de ces études. Les seules études qui retrouvaient une association significative entre la taille et le risque de récurrence locale comparaient la radiothérapie *versus* pas de radiothérapie et le complément d'irradiation du lit tumoral *versus* rien. Dans l'essai NSABP B-06, 1 851 patientes ont été randomisées dans trois bras : mastectomie (n = 589), conservation mammaire et radiothérapie postopératoire (n = 628) et conservation mammaire seule (n = 634) [10]. Chez 46 % des patientes, les tumeurs mesuraient plus de 2 cm. Pour être incluses, les patientes devaient avoir eu une tumorectomie avec marges histologiques saines. Avec un suivi moyen de 20,7 ans, le risque actuariel de récurrence locale était de 14 % dans le groupe conservation mammaire et radiothérapie et de 39 % dans le groupe traité par chirurgie conservatrice sans radiothérapie. Dans le groupe de patientes traité par chirurgie conservatrice sans radiothérapie, le taux de récurrence locale était de 12 % parmi les patientes ayant une tumeur de plus de 2 cm et de 7 % parmi les patientes ayant une tumeur de moins de 2 cm. Cette différence était statistiquement significative (P = 0,02). Cependant, dans le groupe traité avec

conservation mammaire et radiothérapie, une telle association entre la taille tumorale et la récurrence locale n'était pas retrouvée. Au final, peu d'études retrouvent une association entre la taille tumorale et le risque de récurrence locale après traitement conservateur.

C'est sur ces critères que le traitement conservateur est admis pour des tumeurs T1 et T2. Toutefois, le critère de taille tumorale doit être pondéré par le volume mammaire. En effet, le résultat cosmétique dépend bien entendu du rapport entre le volume de la tumorectomie et le volume mammaire, avec un impact plus important pour les lésions des quadrants inférieurs et internes.

Multifocalité ou multicentricité

Les récurrences locales précoces sont relativement fréquentes et surviennent dans la majorité des cas dans le lit de tumorectomie initiale, même lorsque les marges d'exérèse étaient saines. La raison la plus probable est la multifocalité méconnue des tumeurs. La multifocalité d'une tumeur se définit par la présence de plusieurs foyers tumoraux de même phénotype dans le même quadrant. La multicentricité se définit par des foyers tumoraux situés dans des quadrants différents. Holland *et al.* ont étudié la fréquence de la multifocalité des tumeurs dans une analyse portant sur 282 pièces de mastectomie analysées par sections multiples [22]. Les mastectomies avaient été réalisées pour des patientes ayant des tumeurs unifocales cliniquement et mesurant moins de 5 cm, c'est-à-dire des lésions accessibles à un traitement conservateur. Le cancer était unifocal à l'examen anatomopathologique dans seulement 37 % des cas et d'autres lésions tumorales étaient retrouvées dans 63 % des cas. La présence d'autres foyers n'était pas corrélée à la taille de la tumeur. Une étude de Vaidya *et al.* [23] et plus récemment de Tot [24] retrouvaient des résultats similaires.

Plusieurs auteurs ont rapporté des séries de traitements conservateurs pour tumeurs multifocales et étudié le contrôle local et les facteurs prédictifs de récurrence.

Le contrôle local était considéré comme acceptable dans ces études, mais le caractère rétrospectif et la sélection des patientes limitent la généralisation du traitement conservateur pour des tumeurs multifocales. En fait, l'existence d'une multifocalité découverte sur la pièce histologique est un facteur de risque de berges positives et de lésion résiduelle après réexcisions [25]. Elle est également un facteur de risque de récurrence locale après berges positives et en l'absence de réexcision [26]. La multifocalité histologique est donc un facteur qui rend le traitement conservateur difficile mais ne le contre-indique pas si l'exérèse peut se faire en berges négatives. Chez une patiente qui présente une tumeur bifocale du sein et souhaite un traitement conservateur, cette option est une alternative à la mastectomie, lorsqu'une chirurgie conservatrice monobloc en berges saines est réalisable avec un résultat esthétique satisfaisant. Dans ce cas particulier, une

IRM préopératoire peut permettre de s'assurer de l'absence d'autres localisations dans le sein.

Comment diminuer le risque de récurrence locale ? L'importance des berges

Plus que la taille tumorale, c'est le statut des berges qui est lié au risque de récurrence locale. La distance seuil retenue pour définir un surrisque de récurrence locale varie selon les études entre 1 et 2 mm [4]. Il faut cependant noter que la majorité des études qui ont démontré ce surrisque avaient considéré 2 mm. Cette valeur de 2 mm, si elle définit un seuil de surrisque, n'impose pas une reprise chirurgicale systématique et seules les berges positives sont considérées comme une indication de reprise du lit tumoral. Lorsque les berges ne sont pas focalement ou massivement atteintes, le seuil devrait être modulé en fonction des autres facteurs de risques de récurrence locale (contingent intracanalair extensif, âge, carcinome lobulaire *in situ* associé...).

En pratique, il est recommandé pour l'obtention de berges d'exérèse satisfaisante l'exérèse d'une marge latérale de 1 cm de tissu considéré comme sain par le chirurgien. Aucune étude ne vient appuyer cet accord d'expert. Cependant, la supériorité de la quadrantectomie par rapport à la tumorectomie en termes de contrôle local a été démontrée par un essai randomisé italien [21]. Il est à noter qu'il n'y avait pas de différence en termes de survie globale. La corrélation entre le volume excisé et le résultat esthétique, corroboré par les mauvais résultats esthétiques des quadrantectomies, fait que cette technique est peu réalisée aujourd'hui. En cas de nécessité d'une exérèse large, la majorité des équipes préfèrent utiliser des techniques d'oncoplastie [6].

Le moment de la reconstruction mammaire : immédiate ou secondaire ?

En cas de mastectomie, la reconstruction peut être réalisée soit immédiatement, soit secondairement. Si elle peut sembler améliorer la qualité de vie, la démonstration de sa pertinence repose cependant sur des niveaux de preuve assez faibles. La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est dans l'ensemble bien acceptée pour la mastectomie prophylactique, les pathologies *in situ* et/ou les cancers du sein invasifs de stade précoce. L'idée était de proposer la RMI uniquement dans le cadre des cancers ne nécessitant ni chimiothérapie ni radiothérapie, de peur d'un retard thérapeutique du fait de potentielles complications. Certaines équipes ont réalisé ce type de reconstruction quels que soient les critères histologiques et les traitements associés gardant comme contre-indication le sein en poussée inflammatoire évolutive (T4d).

Si les séries étudiant le retard thérapeutique possible n'ont jamais montré que la RMI décalait la mise en route de la chimiothérapie [27], la nécessité potentielle d'une radiothérapie pose deux problèmes : 1) la RMI peut interférer avec l'administration et donc la qualité de la radiothérapie ; 2) la radiothérapie peut affecter le résultat esthétique d'une RMI [28]. Or, les publications récentes ont démontré que la radiothérapie de paroi (incluant cependant aussi les aires ganglionnaires) assure un meilleur contrôle locorégional pour les tumeurs volumineuses ou avec envahissement ganglionnaire avec un effet en termes de survie sans maladie et de survie globale. Si la taille tumorale est facile à déterminer en préopératoire (éventuellement par IRM), il est difficile de prévoir la présence de ganglions axillaires métastatiques avant mastectomie. Certaines équipes proposent de faire un ganglion sentinelle quelques jours avant la chirurgie mammaire pour disposer du statut ganglionnaire avant de décider d'une RMI.

Choix du geste axillaire : ganglion sentinelle ou curage, curage axillaire complémentaire en cas de ganglion sentinelle métastatique ?

Le curage axillaire était le geste chirurgical standard pour déterminer le statut TNM d'une tumeur, permettant à la fois un geste diagnostique (évaluation du nombre de ganglions envahis ou non par la maladie, indispensable pour la classification pTNM) et également un geste thérapeutique par l'exérèse de ces ganglions métastatiques. Si la vertu pronostique du curage axillaire est majeure, car la survie est presque linéairement corrélée au nombre de ganglions atteints, la vertu thérapeutique du curage est faible [29]. Sa morbidité étant bien réelle, des alternatives ont été explorées. La taille des métastases axillaires est le plus souvent minime et l'imagerie est prise à défaut. La technique du ganglion sentinelle, qui consiste à retirer uniquement les ganglions marqués par un isotope et un colorant bleu injectés en préopératoire, est maintenant une technique reconnue comme une alternative au curage axillaire suite à la publication de plusieurs essais randomisés ayant inclus des milliers de patients [30-32]. Cette technique a cependant certaines contre-indications du fait du risque de faux négatifs, c'est-à-dire du risque de retrouver des ganglions sentinelles négatifs alors que d'autres ganglions dit « non sentinelles » (GNS) sont positifs. Le risque d'échec de la technique, défini par l'absence d'identification de ganglions sentinelles, est moins délétère car un curage complet est alors réalisé.

Les recommandations actuelles de la procédure du ganglion sentinelle (GS)

Les recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence de 2005 [33] proposaient le prélèvement du GS en alternative au curage axillaire (CA) en cas de tumeur infiltrante cliniquement unifocale inférieure à 2 cm (évaluation

préopératoire radioclinique), sans adénopathie palpable, n'ayant eu aucun traitement préopératoire (chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie), n'ayant eu aucune chirurgie préalable au niveau du sein, après que le chirurgien et l'équipe aient validé leur courbe d'apprentissage.

La tendance actuelle va vers un élargissement des indications du GS. La procédure du GS était initialement contre-indiquée en cas de ganglion axillaire palpable, y compris en cas d'adénopathie non suspecte cliniquement. Cependant, de plus en plus d'équipes proposent de réaliser une cytoponction ganglionnaire échoguidée afin d'élargir les indications du GS chez ces patientes. Si le résultat de la cytoponction est interprétable et négatif, une procédure du GS semble pouvoir être réalisée. À l'inverse, en cas de cytologie ganglionnaire positive, un CA est réalisé d'emblée permettant d'éviter une procédure du GS inutile dans ce cas.

Une interrogation concerne la taille limite tumorale autorisant un GS. Les recommandations internationales de consensus sur le GS de l'*American Society of Clinical Oncology* de 2005 proposent 50 mm comme limite de taille pour la réalisation du GS, soit les T1 et T2, avec des taux d'identification et de faux négatifs tout à fait acceptables en cas de GS [34]. En France, de plus en plus d'équipes ont élargi leur indication jusqu'à des tumeurs de 30 mm.

Il est actuellement possible de réaliser un GS après tumorectomie avec toutefois comme précaution proposée par le groupe d'experts de Saint-Paul-de-Vence de réaliser au moins une injection au niveau du site de tumorectomie. Cela est accepté par les recommandations américaines, mais le niveau de preuve de validité est bas. Les risques d'échecs et de faux négatifs doivent être discutés avec la patiente [35]. L'évaluation du prélèvement du GS avant chimiothérapie néoadjuvante (CNA) a plusieurs intérêts. Il pourrait permettre d'éviter un CA chez les patientes dont le GS était négatif, d'évaluer la stérilisation du creux axillaire chez les patientes dont le GS était positif et d'en apprécier la valeur pronostique, et enfin de connaître le statut ganglionnaire avant une éventuelle stérilisation du creux axillaire par la chimiothérapie et ainsi poser les indications des traitements adjuvants en particulier la radiothérapie des aires sus-claviculaires.

Dans le cadre des cancers invasifs multifocaux (et multicentriques) du sein, l'application de la procédure du GS est actuellement activement débattue. En effet, le GS draine donc non pas une tumeur mais l'organe tout entier. La réalisation de la procédure du GS dans les tumeurs multifocales retrouve un taux de faux négatifs de 13,6 % dans l'étude multicentrique française [36]. Ce taux est trop important pour permettre sa pratique en routine.

Curage axillaire en cas de GS métastatique

Actuellement, lorsque le GS présente un envahissement métastatique, il est recommandé de réaliser un CA complémentaire afin de connaître le statut des GNS et d'améliorer le contrôle local de la maladie au niveau axillaire. Cependant,

dans 40 à 70 % des cas, il n'y a pas d'autre métastase ganglionnaire et seul(s) le ou les GS est (sont) atteint(s).

Il existe une grande controverse à l'heure actuelle sur la nécessité de traitements complémentaires, qu'il s'agisse d'un curage, d'une chimiothérapie ou bien d'une radiothérapie des aires ganglionnaires en cas de GS positif (quel que soit le degré d'envahissement).

Ne pas faire de curage en cas de GS positif expose au risque de traitement insuffisant dans l'une des deux conditions suivantes : 1) si l'indication des traitements adjuvants repose sur le seul statut des ganglions non sentinelles ; 2) si le curage complémentaire augmente la survie car il permet de diminuer la maladie résiduelle.

Est-ce que l'indication des traitements adjuvants repose souvent sur le seul statut des ganglions non sentinelles ?

Concernant l'indication de chimiothérapie, l'impact du statut des ganglions non sentinelles est fonction des caractéristiques biologiques de la tumeur et de la considération qu'il est fait du statut cellules isolées et micrométastases. En effet, en cas de tumeur de grade III ou bien de tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs, la décision est prise quel que soit le statut des ganglions non sentinelles. De plus, si, par exemple, les cellules isolées sont considérées comme pN- et les micrométastases comme pN+ (comme dans la classification TNM) et que l'on décide de réaliser une chimiothérapie en cas de pN+ mais pas en cas de pN-, alors le curage complémentaire n'a d'intérêt que pour les cellules isolées. Dans cette catégorie, le nombre de patientes ayant des GNS métastatiques est estimé à 15 % [37]. Cependant cette hypothèse repose sur le fait que la valeur péjorative des cellules isolées est inférieure (voire nulle) en cas de cellules isolées par rapport aux micrométastases ou bien aux macrométastases. Ce n'est pas le cas dans une étude hollandaise rétrospective, mais ayant centralisé les données de 2 707 patientes [38] ; ni dans l'analyse du NSABP32 [39] : les cellules isolées sont un facteur pronostique indépendant (risque de décès par rapport aux patientes pN0 : 1,27 (1,04-1,54) pour les cellules isolées et 1,60 (1,32-1,96) pour les micrométastases). Une méta-analyse conforte ces résultats [40]. L'intérêt du curage est très limité en ce qui concerne la chimiothérapie, mais il nous faut probablement reconsidérer la valeur pronostique des cellules isolées à la lecture des dernières publications.

Concernant l'indication de radiothérapie, l'impact du statut des ganglions non sentinelles est fonction de la considération qu'il est fait du statut des cellules isolées et micrométastases. Si les cellules isolées sont considérées comme pN- et les micrométastases comme pN+ et que l'on décide de réaliser une radiothérapie en cas de pN+ mais pas en cas de pN-, alors le curage complémentaire n'a d'intérêt que pour les cellules isolées. Cependant, les éléments de réflexion pour irradier les aires ganglionnaires ou la paroi (en cas de mastectomie) en cas de cellules isolées ou de micrométastases sont les mêmes que pour la chimiothérapie.

Ne pas faire de curage en cas de GS métastatiques.

Si les GS sont positifs alors le pronostic est établi, sous réserve que le nombre de ganglions envahis est potentiellement sous-estimé. Remettre en cause le curage complémentaire est légitime car son effet thérapeutique est faible et l'indication de traitement complémentaire est établie. L'étude ACOSOG Z011 dont l'objectif principal était de comparer l'issue des patientes ayant 1 ou 2 ganglion(s) sentinelle(s) métastatique(s) avec et sans curage complémentaire rapportait des survies globales et sans récurrences similaires [41]. Les taux de récurrence ganglionnaire étaient de 0,6 % et 1,3 %, respectivement. Devant l'absence de différences significatives, les auteurs ont conclu que le curage axillaire complémentaire ne procure aucun avantage de survie globale ou de survie sans récurrence chez les patients qui ont 1 ou 2 ganglions sentinelles positifs traités par traitement conservateur. Cependant, cette étude a été close prématurément du fait d'une difficulté d'inclusion. De plus, la majorité des patientes recevaient de la chimiothérapie (*a priori* dès que la taille tumorale est supérieure à 1 cm, comme c'est la règle aux États-Unis). Aucune conclusion définitive ne peut être déduite. Les conclusions de cet essai ne sont pas forcément extrapolables en France car les modalités de prescription de chimiothérapie et de radiothérapie sont différentes. De nouveaux essais sont nécessaires.

Les nomogrammes

Depuis plusieurs années se sont développés des modèles mathématiques (nomogrammes, scores) combinant les différents facteurs prédictifs et permettant de prédire plus efficacement le risque d'envahissement des GNS [37, 42]. Neuf modèles ont été à ce jour développés afin de prédire le risque d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique : quatre nomogrammes développés par Van Zee *et al* (nomogramme du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) ; Dagnim *et al* (nomogramme de la Mayo Clinic) ; Pal *et al* (nomogramme de Cambridge) ; et Kohrt *et al* (nomogramme de Stanford) ; trois scores (le score de Tenon, le score du MD Anderson Cancer Center, MDA score, et le score proposé par Saidi *et al*) ; et deux modèles de partitions récursives développés par Kohrt *et al*. Ces modèles ont récemment été validés sur une cohorte prospective, multicentrique et indépendante de 561 patientes ayant au moins un GS métastatique avec une méthodologie robuste. En prenant en compte les différents critères de validation (c'est-à-dire discrimination, concept d'utilité clinique basé sur le taux de FN (faux négatifs) et la proportion de patientes sélectionnées par le modèle, la comparaison avec le modèle optimal et – pour les modèles continus – la calibration), les deux prédicteurs les plus performants étaient le nomogramme du MSKCC et le score de Tenon. Des résultats similaires ont été rapportés pour le sous-groupe de patientes dont le GS ne contenait que des micrométastases ou des cellules isolées. Cependant, malgré cette validation sur une cohorte prospective, multicentrique et indépendante, ces modèles sont peu utilisés en pratique.

Le score de Tenon et le nomogramme du MSKCC sont rapportés dans le tableau III et la figure 1.

Tableau III - Score de Tenon.

<p>Variable 1 : Existence d'une macrométastase dans un des GS : en cas de macrométastases, on affecte 2 points, 0 dans le cas contraire</p> <p>Variable 2 : Taille histologique de la fraction invasive de la tumeur : 3 points si la tumeur est supérieure à 20 mm, 1,5 point si la taille est comprise en 10 et 20 mm et 0 point si elle est inférieure à 10 mm</p> <p>Variable 3 : Ratio entre le nombre de GS métastatiques (quel que soit le type de l'envahissement [par une macrométastase, une micrométastase ou des cellules isolées]) sur le nombre de GS prélevés : 2 points si ce ratio est égal à 1 ; 1 point s'il est compris entre 0,5 et 1 et, 0 point s'il est inférieur à 0,5.</p> <p>⇒ Les points obtenus pour les 3 variables seront ensuite additionnés permettant le calcul du score de Tenon :</p> <ul style="list-style-type: none">- Groupe à bas risque d'envahissement des GNS : score de Tenon ≤ 3,5.- Groupe à risque d'envahissement des GNS : score de Tenon > 3,5.

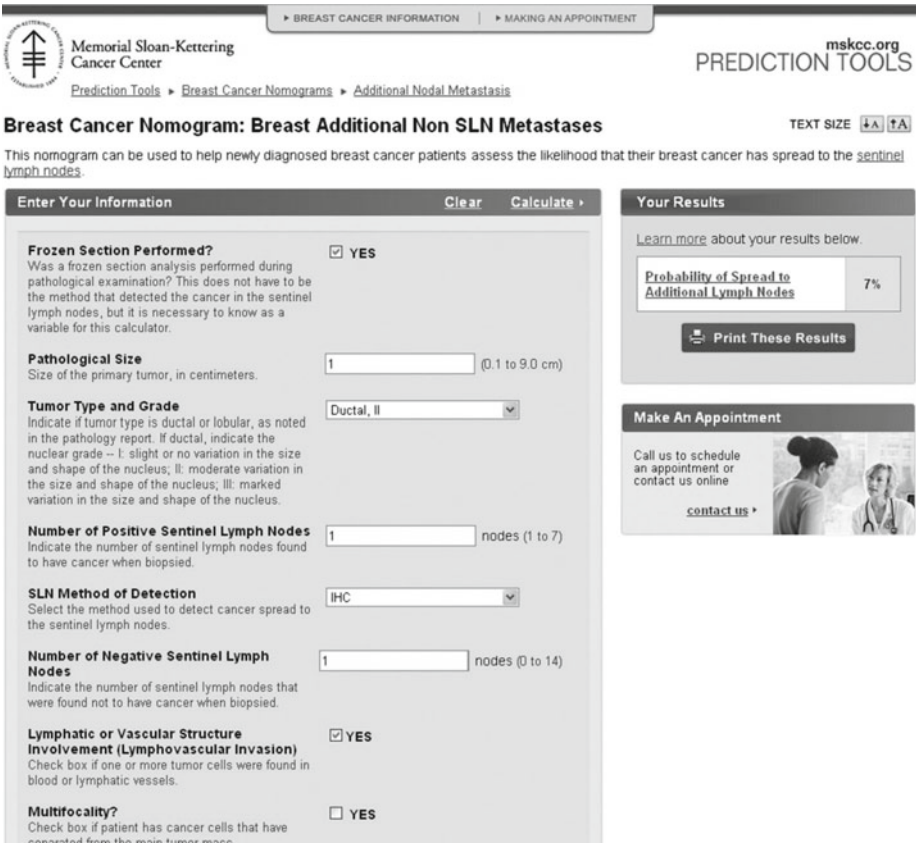


Fig. 1 – Nomogramme du MSKCC.
<http://www.mskcc.org/applications/nomograms/breast/BreastAdditionalNonSLNMetastases-Page.aspx>

Choix du moment de la chirurgie

La chimiothérapie néoadjuvante (préopératoire) était utilisée à la fin des années 1970 pour les patientes ayant des cancers du sein localement avancés inopérables [43]. Les résultats prometteurs obtenus grâce à la chimiothérapie en termes d'opérabilité et d'augmentation de la survie ont amené les oncologues à proposer un traitement néoadjuvant pour les tumeurs opérables. Plusieurs essais randomisés ont comparé chimiothérapie postopératoire et chimiothérapie néoadjuvante [44]. Les essais randomisés ayant inclus des patientes avec tumeurs de toutes tailles n'ont pas permis de démontrer de bénéfice quant à la survie, mais ont établi que la chimiothérapie néoadjuvante augmente le taux de traitement conservateur. Des modèles multivariés de régression logistique pour prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et la probabilité de traitement conservateur [45] ont été développés : plusieurs études, indépendantes les unes des autres, ont démontré que certaines caractéristiques cliniques et anatomopathologiques sont associées à la réponse et des interfaces web, basées sur des modèles validés, ont été créées [46] (<http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/index.html>). Le praticien peut ainsi rentrer les données clinico-pathologiques de la patiente et déterminer sa probabilité de traitement conservateur. Ces éléments peuvent aider mais la décision repose aussi sur d'autres critères tels que les antécédents familiaux, le volume mammaire...

Conclusion

Au total, les facteurs de décision en chirurgie sont multiples. Le poids de ces facteurs est en constante évolution. Les choix reposent au final sur une décision pluridisciplinaire comme pour la décision des autres traitements.

Références

1. Singletary SE, Allred C, Ashley P *et al* (2002) Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 3628-36
2. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P *et al* (2004) Italian Trial for Breast MR in Multifocal/Multicentric Cancer. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 183: 1149-57
3. Haute Autorité de santé. Place de l'irm mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein rapport d'évaluation technologique – mars 2010 – http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/rapport_irm_mammaire.pdf
4. Traitements conservateurs : indications et limites. Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint-Paul-de-Vence 2007 « cancers du sein ». <http://www.cours-saint-paul.fr/10/recommandations/texte-integral.pdf>
5. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR *et al* (2004) Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg* 90: 1505-9

6. Fitoussi AD, Berry MG, Famà F *et al* (2010) Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. *Plast Reconstr Surg* 125: 454-62
7. Morcel K, Rouquette S, Dugast C *et al* (2008) Prévention des cancers du sein : de la chimioprévention à la chirurgie prophylactique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 37: 661-71
8. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D *et al* (2004) Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 91: 219-37
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1995) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333: 1444-55
10. Fisher B, Anderson S, Bryant J *et al* (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-41
11. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M *et al* (1986) Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22: 1085-9
12. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN Jr *et al* (1992) Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 11: 27-32
13. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R *et al* (1989) Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 14: 177-84
14. Arriagada R, Lê MG, Rochard F *et al* (1996) Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 14: 1558-64
15. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS *et al* (1992) Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11: 15-8
16. Marubini E, Muscolino G, Rilke F *et al* (1992) Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11: 19-25
17. Fortin A, Larochelle M, Laverdière J *et al* (1999) Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 17: 101-9
18. Vicini FA, Goldstein NS, Wallace M *et al* (2008) Molecular evidence demonstrating local treatment failure is the source of distant metastases in some patients treated for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 689-94
19. Koscielny S, Thames HD (2001) Biased methods for estimating local and distant failure rates in breast carcinoma and a "commonsense" approach. *Cancer* 92: 2220-7
20. Clarke M, Collins R, Darby S *et al* (2005) 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* 366: 2087-106
21. Veronesi U, Salvadori B, Luini A *et al* (1989) Conservative treatment of early stage breast cancer: long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 211: 250-9
22. Holland R, Veling SH, Mravunac M *et al* (1985) Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56: 979-90
23. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF *et al* (1996) Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 74: 820-4
24. Tot T (2007) Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer* 110: 2551-60
25. Saarela AO, Rissanen TJ, Lahteenmaki KM *et al* (2001) Wire-guided excision of non-palpable breast cancer: determinants and correlations between radiologic and histologic margins and residual disease in reexcisions. *Breast* 10: 28-34
26. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V *et al* (2000) Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 305-1

27. Gouy S, Rouzier R, Missana MC *et al* (2005) Immediate reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: effect on adjuvant treatment starting and survival. *Ann Surg Oncol* 12: 161-6
28. Kronowitz SJ, Robb GL (2009) Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 124: 395-408
29. Krag DN, Single RM (2003) Breast cancer survival according to number of nodes removed. *Ann Surg Oncol* 10: 1152-9
30. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al* (2010) Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11: 927-33
31. Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P *et al* (2008) Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 26: 3530-5
32. Veronesi U, Viale G, Paganelli G *et al* (2010) Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 251: 595-600
33. Traitement de l'aisselle. Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint-Paul-de-Vence 2005 « cancers du sein ». <http://www.cours-saint-paul.fr/9/recommandations.pdf>
34. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR *et al* (2005) American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-20
35. Villet R. Chirurgie régionale – Creux axillaire, désescalade : ganglion sentinelle. Dans *Cancer du sein*. Brettes JP, Mathelin C, Gairard B *et al* (2007) Editions Masson.
36. Giard S, Chauvet MP, Penel N *et al* (2010) Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol* 21: 1630-5
37. Coutant C, Rouzier R, Olivier C *et al* (2009) Modèles prédictifs d'envahissement des ganglions non sentinelles en cas de métastases des ganglions sentinelles dans le cancer du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 37: 160-6
38. De Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA *et al* (2009) Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 361: 653-63
39. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN *et al* (2011) Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 364: 412-21
40. De Boer M, van Dijck JA, Bult P *et al* (2010) Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 102: 410-25
41. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al* (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305: 569-75
42. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E *et al* (2009) 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* 27: 2800-8
43. De Lena M, Zucali R, Viganotti G *et al* (1978) Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1: 53-9
44. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 188-94
45. Rouzier R, Pusztai L, Garbay JR *et al* (2006) Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 107: 1459-66
46. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S *et al* (2005) Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 8331-9

Facteurs de décisions en radiothérapie

Point essentiel

Le traitement du cancer du sein a connu ces dernières années de profonds changements, dominé initialement par les nouvelles drogues de chimiothérapie et les thérapies ciblées. La radiothérapie n'est pourtant pas en reste. Outre les facteurs classiques de décision thérapeutique, des outils émergents sont à la disposition du médecin.

Les facteurs classiques de décision thérapeutique

Les indications thérapeutiques d'irradiation (sein, paroi thoracique, surimpression du lit de tumorectomie, aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaires, axillaire et/ou de la chaîne mammaire interne) dépendent classiquement du type de chirurgie et de l'atteinte ganglionnaire au curage axillaire. Ici, l'irradiation est délivrée selon un fractionnement conventionnel (2 Gy/fraction, 5 fractions/semaine). Ces indications reposent sur le bénéfice apporté par la radiothérapie adjuvante sur le contrôle local et sur la survie globale du cancer du sein.

Traitement conservateur

Irradiation de l'ensemble de la glande mammaire. Depuis de nombreuses années, le traitement de référence des cancers du sein de stade précoce consiste en une tumorectomie associée à un geste ganglionnaire (technique du ganglion sentinelle ou curage axillaire) suivie d'une radiothérapie postopératoire de l'ensemble de la glande mammaire (dose totale de 50 Gy, 2 Gy/fraction, étalement de 5 semaines) [1]. En effet, différents essais tels que le NASBP-B06 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) ou encore l'essai randomisé mené par Veronesi ont comparé le traitement conservateur à la mastectomie et ont permis

de mettre en évidence une survie globale à 20 ans équivalente [2, 3]. La radiothérapie adjuvante après tumorectomie joue un rôle majeur dans le contrôle local de la maladie en réduisant le risque relatif de récurrence locale de 66 %. Avec le recul, ce gain sur le contrôle local se traduit par une diminution de la mortalité spécifique de 5,1 % à 15 ans [1].

Complément d'irradiation du lit de tumorectomie (boost). Historiquement, d'après des modélisations mathématiques, il a été montré, dès 1985, qu'au-delà de 35 Gy délivrés sur le sein, l'apport d'un complément de dose de 15 Gy diminue de 2/3 le risque de récurrence locale des cancers du sein [4]. Plus récemment, l'essai de l'EORTC 22881-10882 a démontré qu'un complément d'irradiation de 16 Gy sur le lit de tumorectomie permet d'améliorer le contrôle local. En effet, à tout âge, cette irradiation focalisée sur le lit de tumorectomie diminue, après 50 Gy, de 50 % le risque résiduel de récurrence locale à 5 et 10 ans. Ainsi, les taux cumulatifs d'incidence de rechutes locales à 5 ans sont de 7,3 % contre 4,3 % pour les patientes sans et avec complément d'irradiation respectivement [5] ; et le taux de récurrence locale à 10 ans est de 10,2 % contre 6,2 % avec et sans boost respectivement [6-7]. Ce complément d'irradiation est plus marqué pour les patientes jeunes (< 40 ans) [5-7]. Ainsi, l'étude « *Young Boost Trial* », actuellement en cours d'inclusion, compare l'apport d'un complément de 26 Gy au complément de dose recommandé de 16 Gy chez les patientes à haut risque de récurrence locale (< 50 ans) [8].

Irradiation des aires ganglionnaires

Creux sus- et sous-claviculaire

En l'absence d'irradiation locorégionale, l'incidence des récurrences ganglionnaires sus-claviculaires varierait de 1 à 17 % selon les caractéristiques de la tumeur [9-13]. Celle-ci est de très mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans estimé à 20-30 %. L'irradiation prophylactique sus-claviculaire de 45 à 50 Gy en 4,5 à 5 semaines réduit le risque relatif de rechute ganglionnaire sus-claviculaire en cas d'envahissement histologique axillaire de 60-70 %. Cependant, l'impact d'une irradiation sus-claviculaire sur la survie globale n'est pas connu.

Chaîne (ganglionnaire) mammaire interne

L'intérêt d'irradier la chaîne ganglionnaire mammaire interne dans les cancers du sein est de plus en plus controversé. Il est pourtant encore admis dans les conférences de consensus de la traiter à la dose de 45 à 50 Gy en 4,5 à 5 semaines dans 2 circonstances : 1) en cas d'envahissement ganglionnaire au curage axillaire, quelle que soit l'importance de cette atteinte et quel que soit le quadrant mammaire ; 2) en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire dans les tumeurs centrales ou les quadrants internes. Les facteurs de risque d'envahissement mammaire interne sont la taille tumorale > 2 cm de diamètre, l'envahisse-

ment ganglionnaire axillaire et l'âge ≤ 40 ans ; alors que la topographie tumorale a une influence mineure [14]. Dans la plupart des séries rétrospectives, le risque de récurrence ganglionnaire mammaire interne est un événement rare, et ce, même en l'absence d'irradiation (< 1 % des rechutes locorégionales) [15-16]. Par contre, Arriagada *et al.* ont montré un contrôle locorégional plus élevé chez les patientes ayant un traitement local de la chaîne mammaire interne (curage ou irradiation) [17]. Afin de pouvoir déterminer l'indication ou non d'une irradiation de la CMI, 3 essais randomisés ont été réalisés. L'étude randomisée lyonnaise de Romestaing *et al* n'a pas démontré de bénéfice en survie avec ou sans irradiation de la CMI (communication orale ASTRO 2010). Les résultats des 2 autres études prospectives randomisées sont attendus : l'une de l'EORTC (protocole 22922/10925) après chirurgie conservatrice ou mastectomie et l'autre canadienne, après mastectomie.

Creux axillaire

L'incidence des récurrences ganglionnaires axillaires après curage est faible (0-10 %), et représenterait 11,5 à 13 % des rechutes locorégionales (15-16, 18). Il est actuellement admis [19-20] qu'un curage ganglionnaire axillaire de bonne qualité, comprenant en moyenne 10 ganglions axillaires prélevés [11-12] intéressant les groupes axillaires bas et moyen (niveau 1 et 2 de Berg) est à lui seul localement curateur même en cas de rupture capsulaire [21]. Le bénéfice thérapeutique d'une irradiation axillaire après curage ganglionnaire axillaire est minime en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire, avec, par contre, un risque de lymphœdème du membre supérieur significativement majoré. En revanche, en l'absence de curage ganglionnaire axillaire ou en cas de prélèvement ganglionnaire insuffisant, une irradiation externe axillaire permet d'obtenir un contrôle ganglionnaire axillaire satisfaisant, bien que moins efficace qu'un curage axillaire.

Mastectomie

Irradiation de la paroi. Les pratiques sont assez disparates en fonction des pays [22] : autant pour les patientes ayant plus de 4 ganglions envahis au curage axillaire, l'indication de radiothérapie pariétale est un standard, par contre elle est un sujet de controverse en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire (pN0) ou en présence d'une atteinte ganglionnaire axillaire pN1 (1-3N+).

– Absence d'envahissement ganglionnaire : la dernière mise à jour de la méta-analyse de l'EBCTCG montre un taux de récurrence locale de 6,3 % à 5 ans en l'absence de radiothérapie et de 2,3 % après radiothérapie. Le taux de mortalité par cancer du sein à 15 ans était de 27,7 % sans radiothérapie et de 31,3 % avec radiothérapie [1]. Habituellement, l'irradiation postopératoire est consensuelle pour les tumeurs de plus de 5 cm et les T4. Cependant, dans une analyse récente

regroupant 5 essais du NSABP de patientes présentant une tumeur de plus de 5 cm sans envahissement ganglionnaire et sans radiothérapie, le taux de rechute locorégionale était néanmoins bas (7,1 % à 10 ans) [15] et le seul critère de la taille est régulièrement remis en question. Pour de nombreuses équipes, c'est l'association d'au moins deux facteurs de risque de récurrence locorégionale qui est pris en compte : T3-T4, âge jeune [23-26], présence d'embolies, grade 2 ou 3 [27-30].

- Un à 3 ganglions envahis : les essais randomisés évaluant l'apport de la radiothérapie adjuvante après mastectomie montrent une nette diminution du risque de récurrence locorégionale dans cette population, de 30 % sans radiothérapie à 7 % après radiothérapie (31-32, 33, 34-35). Toutefois, l'indication de radiothérapie dans ce sous-groupe de patientes est contestée en raison du caractère considéré comme incomplet du curage axillaire (nombre médian de ganglions prélevés = 7) et avec un risque de récurrence axillaire nettement inférieur dans les essais avec un curage axillaire satisfaisant. Se pose alors la question du rôle curatif de la chirurgie si celle-ci était complète. Il en est de même concernant les traitements systémiques qui sont considérés aujourd'hui comme insuffisants ou obsolètes dans ces essais. L'analyse des essais randomisés comprenant une chirurgie complète et des traitements systémiques optimaux montre un risque de survenue de RLR de 13-16 % (16, 36-38). Après analyse multivariée, l'indication diminue significativement le risque de RLR lorsque le rapport nombre de ganglions atteints/nombre de ganglions prélevés dépasse 50 % [39-44]. La méta-analyse de l'ECBCCTG en 2005 ne différenciait pas 1 à 3 ganglions et plus de 3 ganglions envahis. À 5 ans, le taux de rechute locale était respectivement de 22,8 % et 5,8 % sans et avec radiothérapie. La mortalité par cancer du sein à 15 ans était respectivement de 60,1 % et 54,7 % sans et avec radiothérapie [1]. L'actualisation de cette méta-analyse montre une diminution significative du risque de récurrence locale avec, comme conséquence, une diminution de la mortalité spécifique par cancer du sein à 15 ans (S. Darby, communication orale SABCS 2009).
- Quatre ganglions envahis et plus : la radiothérapie adjuvante dans cette population est un standard thérapeutique car réduit de 80 % le risque relatif de RLR et augmente, d'une part, la survie sans récurrence métastatique (HR = 0,78) et la survie spécifique (31-32, 33, 35-35). Il est important de rappeler que les aires de traitements dans ces essais comprenaient la paroi thoracique, l'aire axillo-sus-claviculaire et la chaîne mammaire interne. Cependant, Kyndi *et al* ont rapporté, après analyse des blocs tumoraux par tissu microarray, que la radiothérapie n'avait aucun impact en terme de contrôle local ou de survie globale dans le sous-groupe basal-like (RH-/HER2-), alors qu'elle diminue significativement le risque de RLR des patientes avec un phénotype luminal (RH+/HER2-) se traduisant par une amélioration de la survie globale [45].

Modulation du traitement

De plus en plus, il est question de raccourcir la durée de traitement de radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein. Or certains pays, tels que le Canada ou le Royaume-Uni, ont depuis quelques années développé des traitements accélérés afin de raccourcir les délais de prise en charge et de diminuer le temps total de traitement. Cette radiothérapie dite « hypofractionnée » consiste à délivrer des doses par fractions élevées (> 2 Gy/fraction, par opposition au fractionnement standard, soit 2 Gy/fraction), un nombre de fractions restreint, et avec comme corolaire une dose totale diminuée pour limiter l'incidence des toxicités tardives radio-induites. Actuellement, il existe 2 modalités d'hypofractionnement : 1) irradiation hypofractionnée intéressant l'ensemble de la glande mammaire et 2) l'irradiation hypofractionnée et accélérée n'intéressant que le lit de tumorectomie : l'irradiation partielle accélérée du sein.

- Irradiation hypofractionnée de l'ensemble de la glande mammaire [46-50]. Celle-ci a été évaluée *via* 4 essais randomisés prospectifs dont la majorité des patientes traitées étaient ménopausées et avaient des cancers du sein à faible risque de récurrence locale (carcinome canalaire infiltrant, pT1N0, de grade histopronostique I/II, exprimant des récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas l'oncoprotéine HER2). L'étude canadienne (Whelan *et al*) est celle qui a le suivi médian le plus long et montre un contrôle local équivalent (6,2 % et 6,7 % à 10 ans) entre les 2 schémas de radiothérapie (42,5 Gy/3 semaines *versus* 50 Gy/5 semaines) après un recul de 12 ans [49]. Il en est de même pour les 3 autres essais anglais (START-A et -B) après un suivi médian de 6 ans (contrôle local à 5 ans de 2,2 à 3,6 %, sauf pour le bras 39 Gy en 13 fractions et 35 jours où le taux est à 5,2 % à 5 ans) (46-47, 50). Dans l'analyse de sous-groupe de l'essai canadien, les cancers du sein de grade III semblent être plus sensibles à un fractionnement conventionnel alors que les cancers de grade I/II à une irradiation hypofractionnée [49]. Ainsi, l'irradiation hypofractionnée de l'ensemble de la glande mammaire serait peut-être réservée aux patientes à faible risque de récurrence locale. Cela serait consistant avec les données radiobiologiques dont la sensibilité aux rayonnements ionisants (rapport α/β) des cancers du sein semble être bas ($\alpha/\beta < 4$), avec comme corolaire une plus grande sensibilité à la dose par fraction délivrée qu'à la dose totale. Ce rationnel radiobiologique serait donc également en faveur d'une irradiation hypofractionnée.
- Irradiation partielle accélérée du sein. Le concept d'IPAS a émergé dans les années 1990, notamment pour raccourcir la durée totale du traitement par radiothérapie en proposant de traiter exclusivement le lit de tumorectomie en quelques séances de radiothérapie. Aujourd'hui, il s'agit avant tout d'une réflexion sur la balance bénéfice/risque entre le risque de rechute locale et le risque de développer des séquelles du traitement. L'efficacité

de l'IPAS a été récemment évaluée à partir de 7 essais randomisés (toutes techniques d'irradiation confondues), regroupant plus de 10 000 patientes, s'étalant sur plus de 15 ans de recrutement. Parmi les essais randomisés « irradiation conventionnelle – 5 semaines *versus* IPAS », l'essai national hongrois a constaté un risque de récurrence locale (RL) et une survie globale (SG) similaires entre les 2 bras de traitement (RL = 4,7 % *vs* 3,4 % à 5 ans ; SG = 94,6 % *vs* 91,8 % à 5 ans, respectivement) parmi 258 patients [51]. L'essai TARGIT-A a récemment montré une équivalence entre les 2 schémas d'irradiation au sein d'une population de plus grande amplitude (2 232 patientes) avec un risque de récurrence locale à 4 ans de 1,2 % dans le bras IPAS *versus* 0,95 % dans le bras contrôle [52]. Les données matures des essais prospectifs non comparés confirment également un faible risque de récurrence locale après IPAS (< 5 % à 5 ans) [14, 53]. Actuellement, ce type d'irradiation peut être effectué chez des patientes à faible risque de récurrence locale dont les critères ont été déterminés par les sociétés savantes américaine (ASTRO) et européenne (ESTRO) de radiothérapie, en dehors de tout essai clinique par des équipes médicales dont l'expertise en IPAS est reconnue [11, 54].

Intégration des facteurs biologiques

Définition des outils biologiques et des sous-groupes de cancer du sein

La prise en charge des cancers du sein est en train d'évoluer grâce à l'avènement des outils biologiques. Leur développement a permis d'individualiser différents sous-types pronostiques de cancer du sein et ont été secondairement utilisés comme outils prédictifs afin de déterminer l'efficacité attendue d'un traitement donné [55-61].

Différentes classifications ont été proposées évaluant la caractérisation génomique de la tumeur ou « *intrinsic genes* » [55-56], la prolifération ou l'invasion tumorale [57, 58, 59], et l'agressivité tumorale ou « *wound signature ; invasive genes signatures* » [60-61]. D'autres outils (tissu microarray ; CGH-array) permettent également d'identifier et de classer des gènes impliqués dans la progression tumorale et dans la réponse aux traitements [62]. D'autres classifications ont été récemment développées telles que l'IFN-related DNA damage resistance signature (IRDS) correspondant à un profil génique associant la voie de signalisation IFN avec la résistance à l'irradiation (lésions de l'ADN radio-induites) [63].

Ainsi, il est communément admis qu'il existe au moins trois sous-classes moléculaires de cancers du sein : les phénotypes luminaux (RH+), triples négatifs (RH-/HER2-) et surexprimant l'oncoprotéine HER2 [55-57].

Contribution de la biologie en radiothérapie mammaire

Outils biologiques à la recherche d'une population à haut risque de récurrence locale. Malgré la réduction significative du risque de récurrence locale, il persiste un risque de récurrence qui est un facteur de risque indépendant de survenue de métastases à distance et de mortalité par cancer. C'est par conséquent une des complications les plus redoutées après traitement conservateur [64]. Récemment, le sous-type histologique « cancer du sein triple négatif » a été incriminé comme facteur de risque de récurrence locale [65, 66, 67-71] bien que d'autres études contradictoires aient été rapportées [72, 73]. Toutefois, aucun d'entre eux ne permet actuellement d'individualiser une population à haut risque de récurrence locale malgré l'individualisation des sous-types de cancers du sein.

Outils biologiques pour guider l'association thérapeutique. L'adjonction d'un traitement systémique (chimiothérapie ou thérapies ciblées) à l'irradiation peut améliorer le contrôle local [74]. Cette stratégie thérapeutique pourrait être appliquée dans les populations à haut risque de récurrence locale. Il a été démontré que les lignées cellulaires de cancer du sein surexprimant l'oncoprotéine HER2 sont radio-résistantes. L'adjonction d'une thérapie ciblée telle que Trastuzumab ou Lapatinib à l'irradiation augmente la radiosensibilité tumorale *in vitro* et *in vivo* par inhibition de la réparation et par augmentation de la mort cellulaire *in vitro* [75-78]. Par ailleurs, les récents résultats de l'équipe de J. Horton semblent corroborer ces données précliniques. Au sein d'une population de patientes inopérables présentant un cancer du sein localement avancé ou une récurrence locale et surexprimant l'oncoprotéine HER2, réfractaire à la chimiothérapie, l'association radiothérapie-trastuzumab a permis une intervention chirurgicale complète pour 58 % d'entre elles avec une radiosensibilisation tumorale significative en obtenant une réponse histologique complète ou quasi complète (persistance d'un résidu tumoral microscopique) pour 43 % d'entre elles sachant que les patientes étaient prétraitées par le trastuzumab [79].

Outils biologiques pour déterminer la radiosensibilité individuelle des tissus sains. Bien que différents facteurs impliqués dans la genèse des complications tardives radio-induites soient identifiés, ils restent à ce jour insuffisants pour déterminer la radiosensibilité des tissus sains à l'échelle individuelle. Les facteurs classiquement identifiés sont soit dépendants du patient, 1) génétiques tels que le déficit de la réparation de l'ADN, 2) ou peuvent être liés à des comorbidités préexistantes telles que l'obésité, les anomalies de la vascularisation (hypertension artérielle, diabète) ou maladies du collagène, 3) et enfin l'âge de la patiente ; soit liés au traitement 4) par radiothérapie, telle que la dose totale, la dose/fraction, le volume traité ; 5) antécédent de chirurgie ; 6) association concomitante de chimiothérapie ou hormonothérapie.

Récemment, il a été proposé d'utiliser un nomogramme afin d'évaluer le risque de survenue de fibrose radio-induite après traitement conservateur d'un cancer du sein [80], en pondérant les différents facteurs de risque de survenue de toxicités

radio-induites tardives tels que l'âge, la présence d'hématome postopératoire, la présence d'un œdème mammaire, la prise de tamoxifène, l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante, les différents paramètres d'irradiation (photons < ou > 6MV, boost électrons ou photons, énergie des électrons, dose totale maximale). Cependant, l'utilisation d'un tel nomogramme n'est pas utile en pratique quotidienne car ne permet pas d'individualiser une population à haut risque de toxicités radio-induites tardives. En effet, si on ne tient compte que des paramètres d'irradiation après traitement conservateur d'un cancer du sein (c'est-à-dire énergie photons 6MV, dose totale 66 Gy et boost en photons), il est prédit 50 % de risque de fibrose radio-induite à 10 ans, risque largement supérieur aux risques décrits dans les essais thérapeutiques ou ceux observés dans la pratique quotidienne. De plus, aucun paramètre biologique de radiosensibilité n'a été intégré à ce nomogramme.

Il est donc essentiel de développer des outils prédictifs afin d'identifier le risque de toxicité à l'échelle individuelle. Le test d'apoptose radio-induite lymphocytaire est un test facile de réalisation (un tube de sang hépariné de 5 ml), rapide et reproductible [81-83]. Cet outil biologique consiste à irradier les lymphocytes sélectionnés et de mesurer leur taux d'apoptose par cytométrie en flux. Un taux bas d'apoptose lymphocytaire est significativement corrélé aux toxicités tardives de grade ≥ 2 [84-85]. Plus récemment, il a été démontré que les toxicités tardives radio-induites de grade ≥ 2 sont non seulement corrélées au faible taux d'apoptose radio-induite des lymphocytes CD8, mais également à un nombre de SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) ≥ 4 , au sein des gènes ATM, TGFB1, XRCC1, XRCC3, SOD2 et RAD21 [84]. L'utilisation de ces outils biologiques fait actuellement l'objet d'une validation prospective.

Conclusion

Les paramètres de décision thérapeutique dans la prise en charge en radiothérapie des cancers du sein ne tiennent pas compte de la radiosensibilité de la tumeur ni des tissus sains. L'avènement de la biologie moléculaire devrait, à terme, permettre de développer une irradiation personnalisée prenant en compte à la fois le risque biologique de récurrence locale et le risque biologique d'effets secondaires radio-induits.

Références

1. Clarke M, Collins R, Darby S *et al* (2005) 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* Dec 17 366 (9503): 2087-106
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J *et al* (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* Oct 17 347 (16): 1233-41

3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al* (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* Oct 17 347 (16): 1227-32
4. Arriagada R, Mouriessse H, Sarrazin D *et al* (1985) Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985 Oct 11 (10): 1751-7
5. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P *et al* (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* Nov 8 345 (19): 1378-87
6. Dilhuydy JM, Bussieres E, Romestaing P (2001) [Radiotherapy of the breast and chest wall: treatment volume]. *Cancer Radiother* Oct 5 (5): 550-9
7. Fernando IN, Ford HT, Powles TJ *et al* (1996) Factors affecting acute skin toxicity in patients having breast irradiation after conservative surgery: a prospective study of treatment practice at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 8 (4): 226-33
8. Bartelink H, Boersma LJ, Leer JW, Poortmans P (2004) The Intergroup Trial of the BOOG "The Young Boost Trial" BOOG 2004-01; CKTO 2003-13. Radiation dose intensity study in breast cancer in young women: a randomized phase III trial of additional dose to the tumor bed.
9. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD *et al* (1997) The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Dec 1 39 (5): 1069-76
10. Harsolia A, Kestin L, Grills I *et al* (2007) Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Aug 1 68 (5): 1375-80
11. Fodor J, Toth J, Major T *et al* (1999) Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* May 1 44 (2): 281-7
12. Galper S, Recht A, Silver B *et al* (1999) Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Dec 1 45 (5): 1157-66
13. Wang QE, Zhu Q, Wani MA *et al* (2003) Tumor suppressor p53 dependent recruitment of nucleotide excision repair factors XPC and TFIIH to DNA damage. *DNA Repair (Amst)* May 13 2 (5): 483-99
14. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M *et al* (1995) Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* Jan 4 87 (1): 19-27
15. Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP *et al* (2006) Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* Aug 20 24 (24): 3927-32
16. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD *et al* (2003) Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* Apr 1 21 (7): 1205-13
17. Arriagada R, Le MG, Mouriessse H *et al* (1988) Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother Oncol*. Mar 11 (3): 213-22
18. Katz A, Strom EA, Buchholz TA (2001) The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1 50 (3): 735-42
19. Hartley AL, Birch JM, Kelsey AM (1989) Are germ cell tumors part of the Li-Fraumeni cancer family syndrome? *Cancer Genet Cytogenet* Oct 15 42 (2): 221-6
20. Recht A, Edge SB, Solin LJ *et al* (2001) Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. Mar 1 19 (5): 1539-69

21. Pierce LJ, Oberman HA, Strawderman MH, Lichter AS (1995) Microscopic extracapsular extension in the axilla: is this an indication for axillary radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Sep 30 33 (2): 253-9
22. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S *et al* (2005) Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Feb 1 61 (2): 365-73
23. Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J (1998) Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Mar 1 40 (4): 859-67
24. Arriagada R, Le MG, Contesso G *et al* (2002) Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol* Sep 13 (9): 1404-13
25. Arriagada R, Le MG, Guinebretiere JM *et al* (2003) Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol* Nov 14 (11): 1617-22
26. Huston TL, Simmons RM (2005) Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg* Feb 189 (2): 229-35
27. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D *et al* (1985) Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jan 11 (1): 137-45
28. Fourquet A, Campana F, Zafrani B *et al* (1989) Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Oct 17 (4): 719-25
29. Fisher B, Anderson S, Fisher ER *et al* (1991) Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* Aug 10 338 (8763): 327-31
30. Locker AP, Ellis IO, Morgan DA *et al* (1989) Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* Sep 76 (9): 890-4
31. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C (2006) Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* May 20 24 (15): 2268-75
32. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J *et al* (1997) Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* Oct 2 337 (14): 949-55
33. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J *et al* (1999) Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* May 15 353 (9165): 1641-8
34. Ragaz J, Jackson SM, Le N *et al* (1997) Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* Oct 2 337 (14): 956-62
35. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ *et al* (2005) Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* Jan 19 97 (2): 116-26
36. Recht A, Gray R, Davidson NE *et al* (1999) Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* Jun 17 (6): 1689-700
37. Katz A, Strom EA, Buchholz TA *et al* (2000) Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* Aug 18 (15): 2817-27
38. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E *et al* (2004) Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* Nov 1 22 (21): 4247-54
39. Karlsson P, Cole BF, Price KN *et al* (2007) The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer *J Clin Oncol* May 20 25 (15): 2019-26
40. Kynndi M, Overgaard M, Nielsen HM *et al* (2009) High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* Jan 90 (1): 74-9

41. Tai P, Joseph K, Sadikov E *et al* (2007) Nodal ratios in node-positive breast cancer--long-term study to clarify discrepancy of role of supraclavicular and axillary regional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jul 1 68 (3): 662-6
42. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT *et al* (2006) Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* Jun 20 24 (18): 2910-6
43. Truong PT, Berthelet E, Lee J (2005) The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* May 15 103 (10): 2006-14
44. Joslyn SA, Konety BR (2005) Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat* May 91 (1): 11-8
45. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H *et al* (2008) Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* Mar 20 26 (9): 1419-26
46. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG *et al* (2008) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* Apr 9 (4): 331-41
47. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG *et al* (2008) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* Mar 29 371 (9618): 1098-107
48. Whelan T, MacKenzie R, Julian J *et al* (2002) Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* Aug 7 94 (15): 1143-50
49. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN *et al* (2010) Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* Feb 11 362 (6): 513-20
50. Owen JR, Ashton A, Bliss JM *et al* (2006) Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* Jun 7 (6): 467-71.
51. Polgar C, Major T, Fodor J *et al* (2010) Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* Mar 94 (3): 274-9
52. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS *et al* (2010) Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* Jul 10 376 (9735): 91-102
53. Vicini F, Beitsch P, Quiet C *et al* (2010) Five-Year Analysis of Treatment Efficacy and Cosmesis by the American Society of Breast Surgeons Mammosite Breast Brachytherapy Registry Trial in Patients Treated with Accelerated Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* May 14
54. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA *et al* (2009) Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* Aug 209 (2): 269-77
55. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB *et al* (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. Aug 17 406 (6797): 747-52
56. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R *et al* (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* Sep 11 98 (19): 10869-74
57. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ *et al* (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* Jan 31 415 (6871): 530-6
58. Paik S, Shak S, Tang C, Kim C *et al* (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* Dec 30 351 (27): 2817-26
59. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y *et al* (2005) Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* Feb 19-25 365 (9460): 671-9
60. Chang HY, Nuyten DS, Sneddon JB *et al* (2005) Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* Mar 8 102 (10): 3738-43
61. Liu R, Wang X, Chen GY *et al* (2007) The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* Jan 18 356 (3): 217-26

62. Van Beers EH, Nederlof PM (2006) Array-CGH and breast cancer. *Breast Cancer Res* 8 (3): 210
63. Khodarev NN, Beckett M, Labay E *et al* (2004) STAT1 is overexpressed in tumors selected for radioresistance and confers protection from radiation in transduced sensitive cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* Feb 10 101 (6): 1714-9
64. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A (2003) Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer* Feb 15 97 (4): 910-9
65. Dragun AE, Pan J, Rai SN *et al* (2011) Locoregional Recurrence in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: Preliminary Results of a Single Institution Study. *Am J Clin Oncol Jun*; 34(3): 231-7
66. Wang SL, Li YX, Song YW *et al* (2010) Triple-Negative or HER2-Positive Status Predicts Higher Rates of Locoregional Recurrence in Node-Positive Breast Cancer Patients After Mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jul 15
67. Solin LJ, Hwang WT, Vapiwala N (2009) Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* May 9 (2): 96-100
68. Parikh RR, Yang Q, Higgins SA, Haffty BG (2008) Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative phenotype: the prognostic significance of CK19 expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jan 1 70 (1): 35-42
69. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S *et al* (2010) Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol Apr* 1 28(10): 1684-91
70. Albert JM, Gonzalez-Angulo AM, Guray M *et al* (2010) Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a,bN0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Aug 1 77 (5): 1296-302
71. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S *et al* (2010) Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol Apr* 1 28 (10): 1684-91
72. Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolaou N (2009) Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer* Mar 1 115 (5): 946-51
73. Bourgier C, Conforti R, Veillard AS *et al* (2006) Molecular subclassification and risk of locoregional relapses in early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium Annual Meeting Personal Communication Abstract 6028
74. Toledano A, Azria D, Garaud P *et al* (2007) Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. *J Clin Oncol Feb* 1 25 (4): 405-10
75. Liang K, Lu Y, Jin W *et al* (2003) Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther* Nov 2 (11): 1113-20
76. Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D (1999) Monoclonal antibody to HER-2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res* Mar 15 59 (6): 1347-55
77. Sambade MJ, Kimple RJ, Camp JT *et al* (2010) Lapatinib in combination with radiation diminishes tumor regrowth in HER2+ and basal-like/EGFR+ breast tumor xenografts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jun 1 77 (2): 575-81
78. Sambade MJ, Camp JT, Kimple RJ *et al* (2009) Mechanism of lapatinib-mediated radiosensitization of breast cancer cells is primarily by inhibition of the Raf>MEK>ERK mitogen-activated protein kinase cascade and radiosensitization of lapatinib-resistant cells restored by direct inhibition of MEK. *Radiother Oncol* Dec 93 (3): 639-44
79. Horton JK, Halle J, Ferraro M *et al* (2009) Radiosensitization of Chemotherapy-Refractory, Locally Advanced or Locally Recurrent Breast Cancer with Trastuzumab: A Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Jun 26
80. Collette S, Collette L, Budiharto T *et al* (2008) Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *Eur J Cancer* Nov 44 (17): 2587-99
81. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, Larsson B *et al* (1997) Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* May 1 38 (2): 429-40

82. Crompton NE, Shi YQ, Emery GC *et al* (2001) Sources of variation in patient response to radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Feb 1 49 (2): 547-54
83. Slonina D, Gasinska A (1997) Intrinsic radiosensitivity of healthy donors and cancer patients as determined by the lymphocyte micronucleus assay. *Int J Radiat Biol* Dec 72 (6): 693-701
84. Azria D, Ozsahin M, Kramar A *et al* (2008) Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin Cancer Res* Oct 1 14 (19): 6284-8
85. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S *et al* 2005 CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* Oct 15 11 (20): 7426-33

Facteurs de décision des traitements médicaux, conférences de consensus et recommandations

Points essentiels

1. Le risque n'est pas une cible.
2. L'indication des traitements adjuvants systémiques repose sur l'efficacité escomptée de ces traitements.
3. Les RH et HER2 sont les facteurs prédictifs pour l'hormonothérapie et le trastuzumab respectivement.
4. Il n'y a pas de facteur prédictif formel pour la chimiothérapie.
5. Les facteurs de risque participent à la décision de chimiothérapie en particulier pour les tumeurs RH+ et HER2-.

En 2010, en France, 52 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués, 1 100 000 dans le monde. Sur la même période, 11 200 et 400 000 femmes sont décédées du fait du cancer du sein, en France et dans le monde respectivement ; la majorité de ces décès sont liés à des cancers non métastatiques au diagnostic ayant récidivé dans un délai très variable : quelques mois à quelques années, voire de nombreuses années. L'objectif des traitements adjuvants systémiques est de prévenir ces récurrences, en particulier les récurrences métastatiques et donc d'améliorer la survie. L'efficacité de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie adjuvantes a été démontrée dans les années 1970 par des études randomisées menées dans des populations considérées « à risque » de récurrence. Les efforts actuels tendent, avec de nouveaux schémas thérapeutiques, vers une amélioration des résultats en terme de survie sans récurrence et survie globale et de meilleure tolérance. Le milieu de l'actuelle décennie a été marqué par le succès impressionnant du ciblage d'un sous-groupe de patientes, les patientes dont la tumeur exprime HER2. Néanmoins, cette efficacité reste relative : toutes les patientes ne bénéficient pas de ces traitements adjuvants même si les progrès sont constants ; c'est le cas des patientes qui n'auraient pas récidivé de

toute façon (sans traitement complémentaire) et de celles qui récidivent malgré le traitement même si la récurrence a été retardée.

De la relativité de l'efficacité des traitements adjuvants ou que « demander » aux traitements adjuvants ?

Les traitements adjuvants systémiques ont été traditionnellement/historiquement proposés aux patientes dites « à risque », c'est-à-dire présentant une probabilité importante de récurrence après traitement locorégional seul, le déterminant essentiel du risque ayant longtemps été l'envahissement ganglionnaire [1].

Tableau I - Atteinte ganglionnaire et survie [1].

Nombre de ganglions envahis	Survie à 5 ans
0	82,8 %
1 à 3	73 %
4 à 12	45,7 %
> 13	28,4 %

Les protocoles de chimiothérapie les plus récents associant anthracyclines et taxanes permettent des taux de survie à 5 ans pour des populations de patientes N+ de 83 à 92 % [2-7]. En considérant la borne inférieure de cet intervalle soit 83 % et le taux de survie à 5 ans du sous-groupe N+ de pronostic le plus favorable soit 73 % (et même si la survie des patientes dans les essais cliniques est supérieure à celle des populations similaires hors essais), on peut admettre un bénéfice absolu en survie pour les patientes N+ du fait de la chimiothérapie adjuvante d'au moins 10 %. Avec sa méta-analyse, Peto conclut, en 2002, à un bénéfice absolu en survie de 11 % pour les N+, 7 % pour les N- à 10 ans [8].

En 2010, en France, sur les 52 000 cancers du sein diagnostiqués, 44 000 étaient invasifs. Parmi ces derniers, 35 % soit 15 400 présentaient un envahissement ganglionnaire et 65 % soit 28 600 n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire (9,10). La chimiothérapie permettrait donc, pour chaque cohorte annuelle de 44 000 cancers invasifs, le gain de 1 694 vies parmi les patientes N+ si elles sont toutes traitées par ce moyen et de 2 002 vies pour les patientes N-, également si elles sont toutes traitées. Finalement, sur ces bases épidémiologiques, la chimiothérapie adjuvante serait plus intéressante dans l'absolu pour les patientes N- : elle permet de conserver 400 vies en plus dans cette population pour chaque cohorte annuelle en France (fig. 1). En termes de vies sauvées (ou perdues) les % ne sont que des outils statistiques. En dehors de considérations économiques et donc sur le plan humain, 400 vies gagnées, ce sont même 400 fois 1 vie. Pourquoi traiter en adjuvant préférentiellement les populations à risque plus élevé de récurrence (avec envahissement ganglionnaire donc par exemple) si le bénéfice en terme de nombre absolu de vies gagnées est plus grand pour des populations *a priori* de meilleur pronostic ? Certes, le nombre de patientes exposées aux effets secondaires des traitements, dans ces sous-groupes plus favorables, est également plus important...

l'index thérapeutique des traitements actuels, notamment celui de la chimiothérapie tend néanmoins régulièrement à s'améliorer.

Le risque, exprimé en % de récurrence dans une population, lorsqu'il s'agit de déterminer les indications d'un traitement non constamment actif, doit être pondéré par l'effectif de ladite population et l'efficacité présumée du traitement dans cette population. Il convient donc de déterminer au mieux les sous-groupes, en termes de risque mais aussi de sensibilité aux différentes alternatives thérapeutiques : il convient de cibler.

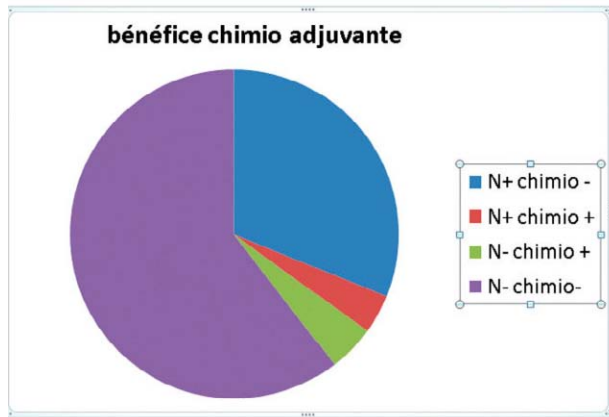


Fig. 1 – Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante.

Indications de traitements adjuvants : les recommandations

Il y a donc 2 façons de poser les indications des traitements adjuvants :

- en fonction du risque de récurrence : c'est l'attitude « classique » il y a peu ;
 - en fonction de l'efficacité escomptée du traitement, c'est l'attitude plus « moderne » (les 2 techniques étant néanmoins maintenant le plus souvent associées), en particulier pour l'hormonothérapie et le trastuzumab dont les cibles sont globalement connues.
- Les facteurs de risque de récurrence reconnus sont actuellement presque pléthore et leur association, au gré des caractéristiques tumorales, crée des sous-groupes multiples. Les facteurs prédictifs de sensibilité aux traitements sont moins nombreux : expression des récepteurs hormonaux, surexpression de HER2 pour l'hormonothérapie et le trastuzumab respectivement, éventuellement index de prolifération (Ki67) et expression des récepteurs hormonaux (corrélation inverse) pour la chimiothérapie. L'intégration de ces différents facteurs pour la décision du traitement adjuvant est donc difficile et le clinicien est souvent confronté à des cas « limites ».

Pour l'aider, des experts proposent des recommandations basées sur l'étude de la littérature, puis discussions visant à un consensus.

Parmi les principales conférences de consensus abordant électivement ou non les traitements adjuvants des cancers du sein localisés, les conférences de Saint-Gallen [11] et de Nice-Saint-Paul [12, 13] qui se réunissent tous les 2 ans. Énorme organisation, le NCCN [14] publie sur son site Internet des recommandations régulièrement actualisées au vu de l'évolution de la littérature.

Les recommandations de Saint-Gallen s'orientent clairement vers des indications basées sur la sensibilité présumée aux différents traitements proposant 3 profils de patientes/tumeurs requérant chacun un type de traitement alors que Nice-Saint-Paul et le NCCN intègrent également la notion de risque et la sensibilité aux traitements, le NCCN proposant de véritables organigrammes décisionnels.

Facteurs pronostiques (négatifs)	Facteurs prédictifs
<ul style="list-style-type: none"> - Âge (< 35 ans) - Nombre N+ - Grade (SBR 3) - Taille tumorale (> 1 cm ; > 2 cm) - RH (-) - ± HER2 + - ± scores génomiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Hormonothérapie : RE+ (RP+) - Trastuzumab : HER2+ - Chimiothérapie : ? ± HER2+ Profil triple négatif Index de prolifération

Conférence de consensus de Saint-Gallen (2009)

« Le risque n'est pas une cible. »

Les traitements adjuvants systémiques sont donc proposés en fonction du bénéfice escompté pour la patiente, lequel bénéfice est corrélé à l'efficacité présumée de la molécule (ou de l'association de molécules) envisagée, cette efficacité potentielle enfin étant déduite du phénotype tumoral.

Les indications d'hormonothérapie et de trastuzumab (thérapeutique ciblée anti-HER2, seule commercialisée en adjuvant actuellement) sont alors univoques :

- hormonothérapie pour toutes les patientes dont la tumeur exprime les RE, cela quel que soit le niveau d'expression déterminé par immunohistochimie (IHC) ;
- trastuzumab pour toutes les patientes dont la tumeur surexprime HER2 soit plus de 30 % de marquage complet et intense en IHC ou un rapport > 2,2 en FISH ou un CISH > 6.

Néanmoins, l'indication est nuancée dans les 2 cas (hormonothérapie et trastuzumab) pour les cancers infracentimétriques, sans envahissement axillaire et sans autre facteur de mauvais pronostic tels les embols vasculaires même si, selon les experts, l'hormonothérapie reste très conseillée pour ces tumeurs si elles sont RE+.

En l'absence de critère établi de chimiosensibilité, il est difficile de fournir le même type de recommandations pour la chimiothérapie adjuvante. Deux situations sont

relativement simples cependant :

- les données disponibles pour le trastuzumab concernant seulement l'association chimiothérapie-trastuzumab, les patientes dont la tumeur surexprime HER2 doivent recevoir cette bithérapie (avec la même réserve pour les tumeurs infra-centimétriques) ;
- les tumeurs de profil triple négatif soit RE-, RP- et HER- (sinon quelques sous-types plus favorables) sont des tumeurs agressives considérées chimiosensibles et doivent être traitées par chimiothérapie (exclusive du fait de la non-sensibilité à l'hormonothérapie et au trastuzumab).

En l'absence de facteurs prédictifs de chimiosensibilité, les indications sont plus difficiles à poser dans le cas de tumeurs RE+ et HER2- ; les experts de Saint-Gallen suggèrent donc, dans ce cas, la prise en compte du risque, indiquant un certain nombre de critères en faveur de l'association de la chimiothérapie à l'hormonothérapie :

- faible expression des RE et des RP ;
- grade 3 ;
- taux de prolifération élevé mesuré par Ki 67 ($> 30\%$), nombre de mitoses, score génomique ;
- 4 ganglions axillaires envahis ou plus ;
- embols vasculaires extensifs ;
- taille tumorale histologique > 5 cm ;
- préférence de la patiente pour l'utilisation de tous les traitements disponibles ;
- score génomique validé (si disponible) élevé.

Les patientes, en revanche, dont la tumeur ne présente que des caractères favorables sont des candidates à l'hormonothérapie exclusive :

- taux élevé de RE et RP ;
- grade 1 ;
- taux de prolifération bas (ex. Ki 67 $\leq 15\%$) ;
- pas d'envahissement ganglionnaire ;
- absence d'embols vasculaires ;
- taille tumorale histologique ≤ 2 cm ;
- souhait de la patiente d'éviter les effets secondaires de la chimiothérapie ;
- score génomique faible.

Les « niveaux » intermédiaires tels un grade 2, une taille tumorale entre 2 et 5 cm, 1 à 3 N+... ne sont pas une aide à la décision sauf s'ils sont tous réunis, ce qui doit faire pencher la balance en faveur de la chimiothérapie (en association à l'hormonothérapie) [11].

Recommandations de Nice-Saint-Paul 2009

Elles ont « glissé » entre 2005 et 2007-2009 de la prise en compte du risque seulement à la prise en compte du bénéfice attendu :

En 2005, la chimiothérapie était conseillée pour un risque métastatique évalué supérieur à 10 % ; les facteurs de risque défavorables retenus étaient l'âge < 35 ans, l'atteinte ganglionnaire, le grade SBR, la taille tumorale supérieure à 2 cm et l'absence de récepteurs hormonaux.

En 2007 (et 2009), elle est recommandée si elle permet une amélioration de la survie sans rechute à 10 ans d'au moins 5 %, l'hormonothérapie étant indiquée pour un bénéfice d'au moins 2 % à 10 ans.

Ces informations sont fournies par AdjuvantOnline.

Les experts préconisent donc d'associer ces données aux facteurs prédictifs de réponse :

- expression des récepteurs hormonaux pour l'hormonothérapie ;
- surexpression ou amplification d'HER (mêmes définitions qu'à Saint-Gallen) ;
- pas de facteur validé pour la chimiothérapie mais sont en faveur d'une chimio-sensibilité faible :
 - Ki 67 < 20 % ;
 - grade 1 ;
 - type lobulaire infiltrant [12, 13].

Recommandations	
Facteurs prédictifs de réponse à l'hormonothérapie Expression des récepteurs hormonaux	niveau 1, grade A
Facteurs prédictifs de réponse au trastuzumab Surexpression ou amplification d'HER2	niveau 1, grade A
Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie Aucun facteur validé	accord d'experts

Facteurs prédictifs (Nice-Saint-Paul)

Recommandations du NCCN

Les indications sont posées en fonction du phénotype tumoral et des facteurs de risque.

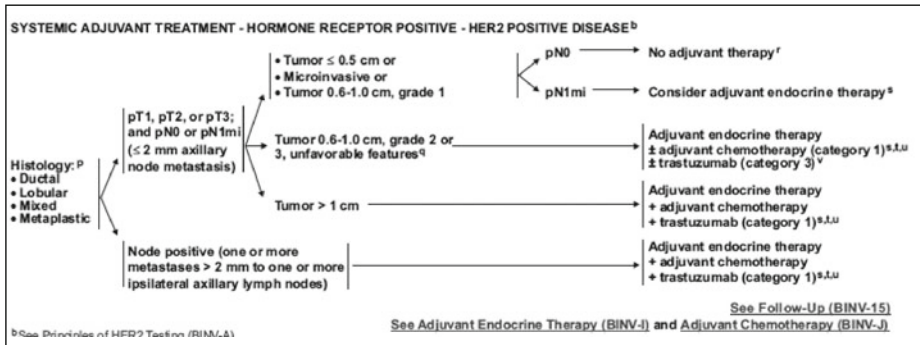
Une tumeur est considérée hormonosensible si elle exprime RE et/ou RP. L'expression de HER2 est étudiée en IHC et/ou FISH. Un organigramme décisionnel est proposé pour chacun des 4 grands profils phénotypiques :

- RE+ et HER2+
- RE+ et HER2-
- RE- et HER2+
- RE- et HER2-

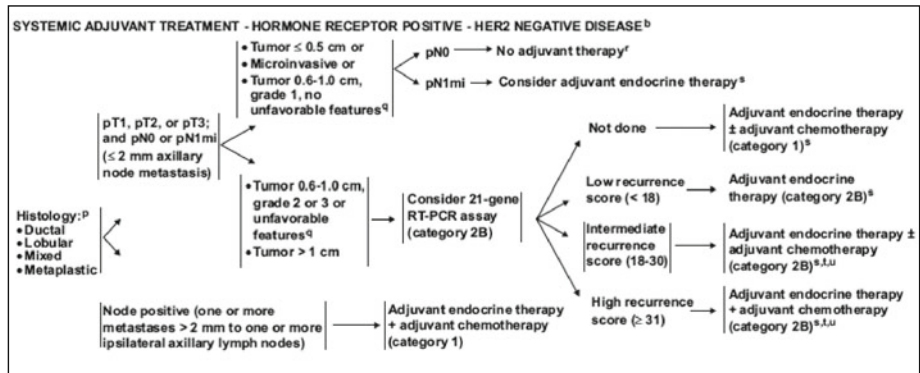
La démarche (l'avance dans la décision) intègre en cascade les facteurs pronostiques que sont :

- la taille tumorale histologique avec des seuils à 0,5 et 1 cm ;
- le grade histologique : 1 *versus* 2-3 ;
- l'atteinte ganglionnaire axillaire (N-, micro-,macro-métastases) ;
- le (un des) score génomique si disponible ;
- ± la surexpression de HER2 ;
- ± la présence d'embols vasculaires ;
- le grade nucléaire [14].

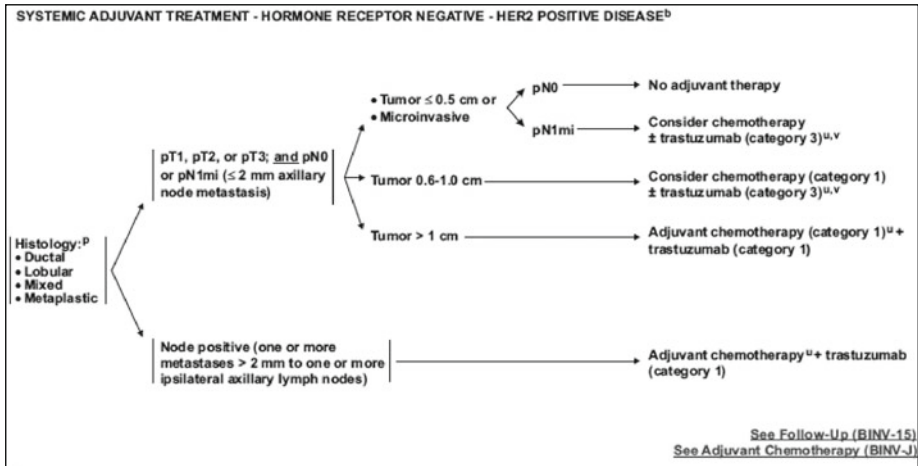
Organigrammes NCCN



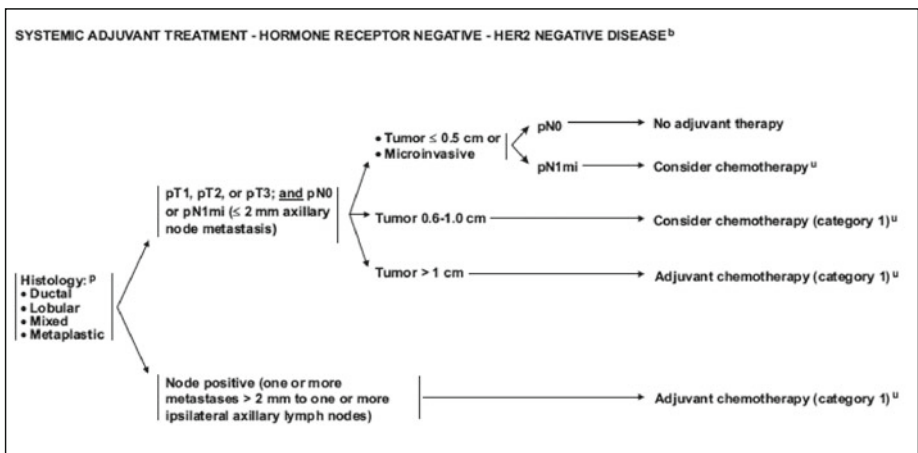
RH+ et HER2+



RH+ et HER2-



RH- et HER2+



RH- et HER2-

Choix du traitement adjuvant

Hormonothérapie

Elle est prescrite après la chimiothérapie si celle-ci est indiquée (consensus).

Avant la ménopause

Le tamoxifène pendant 5 ans est le traitement de choix de façon consensuelle. L'addition d'un analogue LH-RH est une option pour les 3 groupes (Saint-Gallen, Nice-Saint-Paul, NCCN) [11-14].

Les experts de Saint-Gallen proposent une association anti-aromatase/suppression ovarienne lors de contre-indication au tamoxifène ; le NCCN évoque un possible switch pour une anti-aromatase après 2-3 ans de tamoxifène pour les patientes présentant une aménorrhée chimio-induite (soit non ménopausées au diagnostic), sous réserve d'une surveillance du bilan hormonal alors qu'à Nice-Saint-Paul, ce switch est déconseillé.

Après la ménopause

La prescription d'une anti-aromatase d'emblée pour 5 ans est, pour tous, le traitement de référence. Il est le seul préconisé par les experts de Saint-Gallen alors qu'un switch tamoxifène-anti-aromatase est une alternative pour les experts américains et français, les Français proposant également le switch inverse anti-aromatase-tamoxifène, la durée du traitement totale restant à 5 ans. Le tamoxifène reste cependant une option après la ménopause, en particulier pour les patientes avec une tumeur de bon pronostic.

Chimiothérapie

La conférence de Saint-Gallen ne donne pas de recommandation quant au type de protocole de chimiothérapie [11].

Pour les patientes qui ne doivent pas recevoir de trastuzumab (HER2- ou contre-indication), les experts de Nice-Saint-Paul proposent plusieurs associations selon le statut ganglionnaire [12, 13] :

- N+ : • 6 TAC
 - 3 FEC100 + 3 docétaxel
 - 4 AC + 12 paclitaxel 80 hebdomadaire
 - 4 AC + 4 docétaxel 100
- N- : • 6 FEC100
 - 4 AC
 - ± 4 TC

Le NCCN liste les associations indépendamment de l'atteinte ganglionnaire [14] :

- TAC
 - AC dose-dense puis paclitaxel toutes les 2 semaines
 - AC puis paclitaxel hebdomadaire
 - TC
 - AC
- voire
- FAC/CAF
 - FEC/CEF
 - CMF
 - AC puis docétaxel

- EC
- Adriamycine puis docétaxel puis cyclophosphamide toutes les 2 semaines
- FEC puis docétaxel
- FEC

Pour les patientes avec indication de trastuzumab :

Nice-Saint-Paul recommande une association anthracycline puis taxane-trastuzumab [12, 13].

Le NCCN propose plusieurs associations [14] :

- AC puis paclitaxel et trastuzumab concomitants
- TCH
- Docétaxel-trastuzumab puis FEC
- AC puis TH
- Chimiothérapie puis trastuzumab.

Conclusion

Globalement, même si leurs approches sont quelque peu différentes, en particulier dans l'intégration, dans la démarche décisionnelle, des facteurs pronostiques et prédictifs, les recommandations des conférences de consensus sont largement concordantes.

On peut noter que le NCCN est plus « large » pour les indications de chimiothérapie, proposant ce traitement à toutes les patientes dont la tumeur mesure plus de 1 cm même si elle exprime les RH et ne présente pas d'extension ganglionnaire alors que Saint-Gallen ne recommande pas la chimiothérapie, par exemple, aux patientes dont la tumeur est très positive en RH, de grade 1, sans embols et de diamètre inférieur à 2 cm. En revanche, la moindre expression des RE justifie l'hormonothérapie à Saint-Gallen.

Références

1. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL *et al* (1983) Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 52: 1551-7
2. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B (2005) Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23: 3686-96
3. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD *et al* (2003) Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 976-83,
4. Martin M, Pienkowski T, Mackey J *et al* (2005) Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Eng J* 352: 2302-13
5. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M *et al* (2006) Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 24 (36): 5564-5671.

6. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L *et al* (2009) Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer(TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet*16 (373): 1681-92
7. Nitz U, Huober j, Lisboa B *et al* (2008) Superiority of sequential docetaxel over vstandard FE100C in patients with intermediate risk breast cancer: survival results of the randomized intergroup phase III trial EC-Doc. 31st SABCS;abst 78
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet* May 14-20 365(9472): 1687-717
9. Marylène Paziault, François-Xavier Terrade, Véronique Fermeaux *et al* (2006) Caractéristiques anatomopathologiques des cancers du sein dépistés versus diagnostiqués hors dépistage. *Bull Cancer* Jul 1 93 (7):731-6.
10. F Penault-Llorca, L Arnould (2010) Le cancer du sein en adjuvant quelles caractéristiques cliniques et histopathologiques en 2007 *Bulletin du Cancer*. Volume 97, Numéro 12, 1421-6, décembre Synthèse
11. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD *et al.* (2009) Thresholds for therapies: highlights of the *Annals of Oncology*; 20 : 1319-29
12. Nice-Saint-Paul-de Vence (2009) Recommandations pour la pratique clinique ; cancers du sein et soins de support. *Oncologie* 11 (11): 507-49
13. Nice-Saint-Paul-de Vence (2007) Recommandations pour la pratique clinique ; cancers du sein. *Oncologie* 9 (9) : 599-604
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org. Breast cancer

L'annonce dans le cancer du sein à un stade précoce

Points essentiels

1. La première alerte.
2. L'attente angoissée du diagnostic, le temps de la sidération.
3. L'annonce.
4. La relation médecin/malade.
5. La codification de l'annonce.

Annoncer, si nous consultons le dictionnaire, celui-ci nous livre une définition succincte. « Annoncer, c'est porter à la connaissance. » Mais nous pourrions nous interroger sur le moment où cette connaissance intervient. Ainsi, Justine me raconte : « Je sais depuis longtemps, nous le savons, mon mari et moi, depuis longtemps, depuis la première fois où j'ai effleuré cette boule, les doigts incrédules, puis l'évidence tout de suite. Nous tergiversons, sans conviction, pour nous épargner mutuellement. »

Le mécanisme s'enclenche dès la première alarme. Nous évoluons dans un monde de surinformation. Internet par tous les pores ! Alors comment peut-on encore être innocente lorsque cette boule apparaît, lorsque l'image de la mammographie s'obscurcit ? Nous vivons tous dans le fantasme de notre immortalité. Aussi, l'idée de notre mort est-elle étrangère à nos capacités de représentation. Mais le cancer renvoie brutalement à la notion de mort. L'évoquer, c'est renoncer à l'insouciance, c'est entrer dans une problématique de l'incertitude et du danger, qui va persister jusqu'au diagnostic.

Il y a une rupture inévitable : le présent se délite dans un cortège de doutes et d'incertitudes. Il y avait un « avant », y aura-t-il un « après » ? C'est le temps de la sidération, de l'angoisse, de ce sentiment d'irréalité si prégnant. La vie psychique se fracture, l'identité vacille et la pensée se fige, peinant à se remobiliser.

La patiente, qui n'en est pas encore une, entre alors, dès cette première alerte, dans un processus qui débouchera sur l'annonce du diagnostic. L'engrenage est enclenché, le grand 8 est parti. Plus de retour en arrière possible.

Il y a d'abord l'imagerie : la mammographie, l'échographie, la plaque froide qui vous écrase le sein, ces tentatives désespérées de croiser le regard de l'autre, de la manipulatrice, du radiologue, qu'importe du moment que l'on peut y quêter une réassurance. Ce peut être aussi la première vision de cet inconnu niché en nous, qui se développe à notre insu, d'autant plus sournoisement qu'il reste souvent indolore.

Justine se regarde, s'interroge. Existe-t-il en moi une conscience, même infime, de ce que j'héberge dans mon sein ? Je cherche dans le regard de l'autre si le cancer est visible, si une tache quelconque me stigmatise. Je scrute ce sein qui ne sera bientôt plus intact, quémandant une trace déjà. Je voudrais voir, savoir, et puis aussi arrêter ce compte à rebours qui me rapproche du début des hostilités, nier ce moment où il ne sera plus possible de feindre, où je serai rattrapée au détour du chemin par la nécessité des traitements.

Puis parfois une micro- ou une macrobiopsie se révèle nécessaire. Qui accepterait de gaieté de cœur, sans appréhension, cette aiguille qui s'enfonce dans le sein ? Quelle vision symbolique que ce sein percé : première blessure, première barbarie nécessaire. Le geste est d'ailleurs, au dire des patientes, souvent plus impressionnant que douloureux. Mais l'étau se resserre, la menace se précise.

Puis il y a l'examen clinique, la confrontation directe avec le médecin. Rencontre de deux chairs sans la médiation de la machine ou de l'aiguille. Donner à voir sur son corps, accepter le toucher de l'autre, c'est certainement un moment très difficile, souvent vécu comme intrusif et ce, même si l'examen clinique est effectué avec la plus grande empathie pour la patiente.

L'angoisse est omniprésente. Valse des regards : je te cherche, tu me fuis, je te scrute, tu me souris, je me ferme. Le langage du corps en dit souvent long sur les angoisses de chacun, de la patiente, bien sûr, dont les gestes seront souvent plus retenus, ou plus frénétiques, la transpiration parfois. Mais cela concerne également le médecin, qui découvre une future patiente et qui a déjà un savoir sur elle. Une ride sur un sein, une boule plus dure vont le renseigner sans équivoque. Et peut-être aimerait-il n'avoir rien à dire. Alors il parle trop, ou pas assez, ne regarde ce corps que de façon morcelée.

Que dire aussi de ces consultations multidisciplinaires, où, pour certaines patientes, avoir à se déshabiller dans une cabine, puis émerger torse nu dans cette arène composée de médecins est d'une cruauté et d'une crudité inouïes. Qu'imaginez-vous que la patiente puisse penser, ressentir dans cette situation ? Que penseriez-vous, que ressentiriez-vous face à ces yeux qui vous scrutent dans cette position vulnérable ?

Ce que Marie a pensé, c'est que c'était insupportable. Ces portes qui s'ouvrent, les autres patientes entraperçues, tous ces yeux d'étrangers braqués sur son torse nu. « J'ai eu l'impression d'être un animal. » Alors Marie est partie. Elle a trouvé un autre hôpital, un hôpital où la porte du box de consultation ne s'ouvre pas sans sommation, où le médecin l'examine puis lui laisse le temps de se rhabiller pour entamer le dialogue, où l'on est un sujet à part entière, même si l'on a un cancer.

Et puis, et puis l'annonce même du diagnostic vient confirmer et renforcer les inquiétudes apparues lors de la découverte de la tumeur. Fin du grand 8. Dans un dernier looping, je vois le gouffre, « tiens-moi la main, ne la lâche pas ! » La vie bascule, disent les patientes. Et c'est la parole du médecin qui va projeter la femme dans l'univers de la maladie, car plus de tergiversations, le cancer est là.

C'est un moment crucial dans la relation médecin/malade. C'est la première figure de cet étrange pas de deux qui les mènera de l'autre côté du miroir dans un monde qui n'est pas celui des merveilles.

Pour les patientes, il faudra assimiler ce choc qui vient balayer les certitudes qu'on peut élaborer tout au long de sa vie. Plus de repères. Ils ont été laminés par cette tempête qui véhicule toutes les craintes. « Un cancer, mais on en meurt, non ? »

Le traumatisme de cette annonce exprimera toute la singularité des patientes. Il n'y a pas de psychopathologie du cancer, il n'y a pas un cancer, mais des cancers, et surtout il y a des sujets, des patientes qui réagissent en fonction de leur histoire personnelle, de leur structuration psychique antérieure. Et ces réactions peuvent aller de l'incrédulité à l'angoisse en passant par la sidération, l'hyperactivité, le déni, l'incompréhension et l'impossibilité d'assimiler une information quelconque. Pour ce qui concerne le médecin, il lui faudra comprendre que son information produit des effets psychiques avec lesquels il devra compter. J'ai trouvé, je ne sais plus où, cette phrase qui résume bien ce que l'on peut attendre de son médecin : « L'annonce idéale devrait comporter l'honnêteté de l'information, la reconnaissance des besoins exprimés et l'établissement d'une distance pour chacun. »

Ça, c'est l'idéal. Mais parfois cet idéal bascule. Laure, lors d'une mammographie de contrôle prescrite par son médecin habituel, a vu le visage du radiologue se crispier. Il a souhaité procéder à une microbiopsie. Laure a certes peu d'illusions, sa mère a eu un cancer au même âge, mais quand même, tant que le mot n'a pas été prononcé, l'espoir est là.

Et puis son médecin lui téléphone. « Bon, on ne va pas tergiverser, c'est bien un cancer, alors... » Alors Laure a reçu un coup terrible et n'a pas pu entendre la suite. Pour pallier ce cas extrême, qui est certainement exceptionnel, les pouvoirs publics ont eu l'idée de codifier cette annonce.

Qu'y voir de positif ? Certainement l'information de la patiente sur son schéma thérapeutique, lui faire part des décisions multidisciplinaires, formaliser ce que le médecin pourrait oublier de dire, protéger la patiente d'un éventuel mouvement de toute-puissance de la part du médecin, le dialogue avec l'infirmière d'annonce permettant bien souvent de reformuler ce qu'a dit le médecin.

Que peut-on regretter ? Certainement qu'il faille une série de normes pour encadrer les prémices de cette relation médecin/malade. Imagine-t-on le médecin tellement incapable d'empathie avec sa patiente qu'il faille, par exemple, lui rappeler de ne pas répondre au téléphone pendant cette consultation ? Peut-être après tout. Mais cette standardisation de l'annonce risque, cependant, de ne pas être adaptée au profil singulier de chaque patiente, et de faire abstraction du temps de la patiente et de ce qu'elle peut entendre à un moment donné.

Parce que face à cette avalanche d'informations, il faudra souquer ferme pour retrouver un cap, accepter de pouvoir entendre quelque chose du discours du médecin, accepter les prémices de cette communication décidément biaisée, forcément biaisée entre cancérologue et patiente.

Parce qu'on dit qu'on veut tout savoir, mais ce que les patientes veulent savoir, c'est qu'elles vont guérir, que le spectre s'éloigne, qu'il rôdait simplement, mais qu'il sera toujours tenu en respect. Ce que nous voulons tous entendre, c'est que non, décidément non, la mort n'est pas pour nous, pas aujourd'hui, pas demain, pas déjà.

Ainsi cette monstrueuse part d'aléatoire qu'introduit le cancer est partagée entre patiente et médecin. La patiente ne sait rien sur son avenir, le médecin ne peut jamais être totalement sûr de contrôler la maladie. Il faudra donc faire avec cette incertitude, et le faire sur le long terme, puisque l'un et l'autre sont engagés ensemble dans une valse à mille temps où l'un et l'autre devront se reconnaître comme sujets de cette histoire qu'il faudra bien écrire à deux.