




LE TRAITEMENT PERSONNALISÉ  
DU CANCER DU SEIN

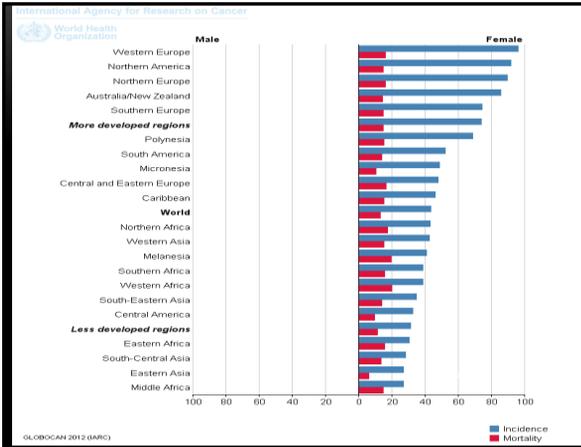
Dr ALVES  
Hôpital d'Argenteuil

- Traiter mieux tout en traitant moins, réaliser les traitements les plus précis possibles, tels sont les enjeux de la cancérologie moderne.
- Pendant des années, nous avons multiplié le nombre et la durée des traitements pour augmenter les chances de guérison.
- Désormais, l'heure est à la désescalade contrôlée, pour certaines tumeurs .L'objectif est de diminuer la morbidité inhérente au traitements et d'améliorer la qualité de vie.

- Le concept de médecine personnalisée est basé sur le principe que toutes les patientes atteintes d'une même maladie ne doivent pas recevoir le même schéma thérapeutique
- Désescalade et personnalisation... oui mais pour toutes les tumeurs malignes du sein ?
- Désescalade et personnalisation.... Oui mais pour tout les traitements impliqués dans la prise en charge du cancer du sein ( chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie) ?

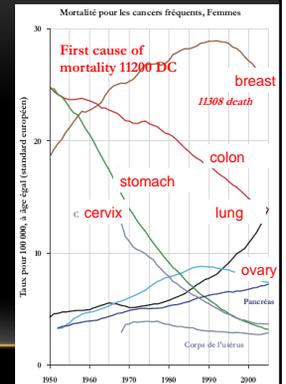
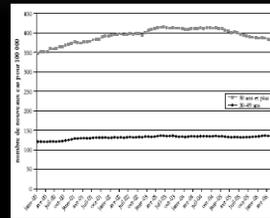
### LE CANCER DU SEIN DANS LE MONDE

- Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde
- 1.7 millions de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde en 2012 (25% de tous les cancers )
- L'incidence est variable en fonction du pays
- Elle varie de 19.3 pour 100 000 femmes en Afrique à 89.9 pour 100 000 femmes en Europe de l'Ouest
- Les pays développés (Etats Unis, Europe du nord, Angleterre et Australie) ont des incidences plus élevées que dans le pays en voie de développement



## EN FRANCE

- 1<sup>ère</sup> cause de mortalité parmi les cancers féminins
- 54000 nouveaux cas en 2016 (inca)



Bull cancer 2008

## EPIDEMIOLOGIE

- K le plus fréquent de la femme
- 33% des K féminins
- 1 femme sur 9
- Plus de 50 % après 60 ans, 10 % avant 35 ans
- Survie globale à 5 ans plus de 80 %
- Age moyen au diagnostic: 61 ans

## SURVIE RELATIVE À 5 ANS PAR STADE

(TIEN COMPTE DE L'ÂGE ET DE LA MORTALITÉ DE LA POPULATION GÉNÉRALE)

- 98% pour les stades I
- 80% pour les stades II
- 70% pour les stades III
- 20% pour les stades IV
- 82% tous stades
- Dépisté tôt le cancer du sein est guéri dans 8 cas sur 10

Chinaud et al. Survie à 5 ans KS en 1994 en IdF: RESP 2005

## TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DU SEIN: TRAITEMENT PERSONNALISÉ ?

- Le traitement principal du K sein : la chirurgie
- But du chirurgien : conservation mammaire avec
  - *Un nombre de récidives locales tolérables*
  - *Une survie identique / au TTT radical*
  - *Un résultat esthétique correct*

## QUEL BILAN D'EXTENSION? TRAITEMENT PERSONNALISÉ ?

- Aucun dans le DCIS (ductal carcinoma in situ)
- Aucun si CCI moins de 3 cm, No
- Scanner et scintigraphie osseuse ou PET scan si N+, ou si plus de 3 cms, ou tumeurs inflammatoires, ou si la chimiothérapie est indiquée

## PRISE EN CHARGES DES CCI

Chirurgie conservatrice en marges saines

Le traitement est personnalisé pour chaque patiente puisqu'il dépend du volume mammaire, de la demande la patiente et de son âge. Une chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs de plus de 3 cms peut être nécessaire si la patiente demande un traitement conservateur

- Mastectomie en fonction du V tumoral/ sein ou souhait de la patiente
- Aide de l'oncoplastie sur les tumeurs de plus de 3 cms
- Exploration axillaire (GS ou CA)
- Pour toutes: Technique: exérèse monobloc après harpon si non palpable avec radiographie postopératoire
- ou sans harpon si nodule palpable
- En cas de demande de mastectomie, la patiente est informée que cela diminue le risque de récidive locale mais ne modifie pas la survie

## SURVIE GLOBALE DES CARCINOMES INFILTRANTS TTT CONSERVATEUR+ RT VS MASTECTOMIE

	N patientes	TNM	Protocole	Survie globale %	Suivi (années)
Sarrazin 1989	91 88	T < 2 cm N0-1	1. Mastectomie 2. T+CA+RT	80% 78% P=NS	10 ans
Blichert Toft 1992	429 430	Stade II	1. Mastectomie 2. T+CA+RT	82% 78% P=NS	6 ans
Van Dongen 1992	424 455	Stade II	1. Mastectomie 2. T+CA+RT	73 % 71% P=NS	6 ans
Fisher 1995	529 628	T < 4 cm N0-1	1. Mastectomie 2. T+CA+RT	60% 62% P=NS	12 ans
Jacobson 1995	116 121	Stade I,II	1. Mastectomie 2. T+CA+RT	75% 77% P=NS	10 ans
Fisher 2002	349 352	Stade I	1. Mastectomie 2. T+CA+RT	41% 42% P=NS	20 ans

Essais randomisés : Survie équivalente traitement conservateur + RT vs mastectomie dans les stades I et II

## L'EXPLORATION GANGLIONNAIRE:

- Classiquement, cancer du sein invasif = Curage axillaire
- Rôle diagnostic et pronostic
- Thérapeutique: Contrôle local

■ Mais Le CA a une morbidité:

Complications:	Fréquence
syndrome de parosité locale, adhérences	2 à 3 %
lymphadénite axillaire	15 à 20 %
lymphœdème	5 à 30 %
nevralgies secondaires de la zone axillaire du bras	20 à 30 %
hémato-embolie	30 %
algues des épaules/coude (staphylocoques, coarctés)	1 à 40 %
écchymose	10 à 15 %
lymphadénite	10 à 15 %

- Le CA est négatif dans 80% des cas, quand la tumeur est inférieure à 20 mm.

Carter et al 1989

## Le ganglion sentinelle

Giuliano (1994): détection colorimétrique dans le cancer du sein.

Depuis plus de 15 ans, 1000 publications soulignent les mérites du GS dans le cancer du sein.

**But:** Repérer le ganglion relais dans la chaîne lymphatique drainant le cancer du sein, éviter jusqu'à 85 % de curage inutile

**Principe:** Double détection par radio isotope et colorimétrie est recommandée  
Le taux d'identification: 95 %



## Les indications du GS

- évolution depuis 10 ans : Cancer invasif du sein unifocal documenté par biopsie de  $\leq 50$  mm
- Pas d'adénopathie axillaire palpable suspecte
- Traitement chirurgical premier ou avant chimiothérapie néoadjuvante
- CIS diffus nécessitant une mastectomie

## Les contre-indications du GS

- Tumeur  $> 50$  mm
- Tumeur inflammatoire
- Tumeur plurifocale
- N1 clinique
- GS après Traitement néoadjuvant
- Antécédents de chirurgie de l'aisselle.

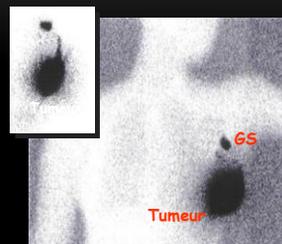
## Technique d'identification isotopique

Colloïde radioactif (Sulfure de rhénium marqué au Technétium 99m):

- injection la veille de l'intervention: péri-tumorale ou péri-aréolaire.
- scintigraphie pré-opératoire: cartographie axillaire
- repérage pré-opératoire immédiat du ou des GS à peau fermée à l'aide d'une sonde de détection à rayonnement gamma.



## Scintigraphie préopératoire



Aide au repérage per-opératoire  
• Sites et nombres de GS axillaires

## Technique d'identification colorimétrique

**Bleu Patenté®:**

- injection pré-opératoire immédiate.
- quantité: 2 cc, pur
- massage de la zone pendant 2-3 mm.
- incision axillaire 10 min après l'injection.



## Intervention

Repérage du ganglion axillaire fixant après incision



## Intervention

Repérage du ganglion bleu et/ou chaud



## Intervention

Exérèse des ganglions bleu(s) et chaud(s)



Examen extemporané du GS



## En Postopératoire

- Ambulatoire si tumorectomie GS, HAD à J2 pour mastectomie et curage axillaire
- Faible morbidité post-opératoire du GS

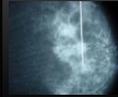
	CA	GS
oedème	14-20 %	< 1 %
↓ mobilité	17-19 %	< 1 %
↓ sensibilité	40-78 %	5 %
Douleur	20-30 %	10 %

- Pas de nécessité de kinésithérapie axillaire
- Pas de reclassement professionnel
- Pas de précaution particulière pour le bras
- Possibilité de curage axillaire dans un 2<sup>ème</sup> temps si ganglion métastatique au définitif



### Contre-indication à un traitement conservateur

- Cancer inflammatoire
- Récidive après traitement conservateur
- large T/ petit volume du sein ou après faible réponse à une chimiothérapie néoadjuvante
- Large DCIS
- Cancer multicentrique

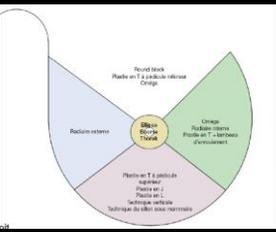


### PRISE EN CHARGES DES CIS

- Même but: Chirurgie conservatrice en marges saines
- Personnalisé car Mastectomie si diffus ou souhait de la patiente
- Pas de curage
- GS si mastectomie
- Technique: exérèse monobloc après harpon avec radiographie postopératoire
- Reconstruction immédiate possible

### CHIRURGIE CONSERVATRICE ET ONCOPLASTIE

- Surtout pour les K de 3 cms et les quadrants inférieurs
- Diminue le risque de mauvais résultat esthétique
- Augmente le taux de conservation du sein




### LA RADIOTHÉRAPIE

- Délai maximum de 8 semaines après la chirurgie ou si chimiothérapie 28 semaines
- 50 grays en 25 séances, du lundi au vendredi
- En cas de traitement conservateur:
  - NO: sur le sein en totalité (sur la chaîne mammaire interne à discuter si Qinterne ou central).
  - N+: sein et aires sus et sous ganglionnaires et CMI ( 50 grays)
- En cas de mastectomie
- Radiothérapie de la paroi si T3 ou si T2 avec moins de 40 ans, multifocalité ou embols, atteinte musculaire, SBR3
- Si N+: radiothérapie paroi et aires ganglionnaires sus et sous claviculaires
- Si patiente en altération de l'état général et agée: dose hypofractionnée

**TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS:  
TRAITEMENTS PERSONNALISÉS ?**

- Les indications de chimiothérapie adjuvante vont dépendre des sous groupes pronostiques
- Les analyse d'expressions génique ont permis de classer les cancers du sein en quatre sous types
- Le cancer luminal A ( 30 à 40%)
- Le luminal B (20%)
- Les HER2 suréxprimés (20%)
- Les basal like ou triple négatif (20%)
- Les cancers lumaux expriment les RH et répondent à l'hormonothérapie. Le luminal B présente un pronostic plus défavorable
- Les HER2+ indique une chimiothérapie et un antiHER2
- Le type basal indique une chimiothérapie

Intrinsic subtype	Clinicopathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	Luminal A-like ER positive HER2-negative Ki67 low* < 15%, PgR high Low risk molecular signature (if available)	*Ki-67 scores should be interpreted in the light of local laboratory values; as an example, if a laboratory has a median Ki-67 score in receptor-positive disease of 20%, values of 30% or above could be considered clearly high; those of 10% or less clearly low. **Suggested cut-off value is 20%; quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	Luminal B-like (HER2-negative) ER positive HER2-negative and either Ki67 high or >15%, grade 2 or 3 PgR low High risk molecular signature (if available)	
HER2 overexpression	Luminal B-like (HER2-positive) ER positive HER2-positive any Ki67 any PgR	
'Basal-like'	HER2-positive (non-luminal) HER2-positive ER and PgR absent	There is ~80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype, but 'triple-negative' also includes some special histological types such as (typical) medullary and adenoid cystic carcinoma with low risks of distant recurrence.
	'Triple-negative (ductal)' ER and PgR absent HER2-negative	

ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor 2 receptor; PgR, progesterone receptor.

**TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS:  
TRAITEMENTS PERSONNALISÉS ?**

Les facteurs pronostiques les plus importants qui auront un impact sur la décision prise en RCP sur la nécessité d'un traitement adjuvants sont:

- L'âge
- Récepteurs hormonaux œstrogène et progestérone
- N
- Grade SBR et la taille
- Présence d'embolies
- Le statut Her2
- KI 67

•Auparavant seuls 2 facteurs étaient prédictifs d'une réponse thérapeutique: RH et le statut HER2 qui impliquent une hormonothérapie et un traitement antiHER2 pour le Her2 surexprimé

**TRAITEMENTS MÉDICAUX ADJUVANTS:  
TRAITEMENTS PERSONNALISÉS ?**

Subtype	Recommended therapy	Notes
Luminal A-like	ET alone in the majority of cases	Pas de chimiothérapie sauf si No plus de 2 cm ou N1 et pT2-3 high tumour burden (for example, size > 2 cm, histological grade 2-3 or SBR3 with size of plus de 1 cm ou SBR2 et plus de 2 cms)
Luminal B-like (HER2-negative)	ET + ChT for the majority of cases	Plus difficile: chimiothérapie si N1-2-3 ou SBR3 avec taille de plus de 1 cm ou SBR2 et plus de 2 cms
Luminal B-like (HER2-positive)	ChT + anti-HER2 + ET for all patients	If com...
HER2-positive (non-luminal)	ChT + anti-HER2	
Triple-negative (ductal)	ChT	Chimiothérapie

## TEST MOLECULAIRE

- Test sur la pièce opératoire du profil génomique de la tumeur
- Pas de remboursement SS, remboursement par le DGOS mais quand, comment incertain? Non validé par l'HAS
- A Argenteuil convention avec aphp avec endoprédic
- Oncotype: 21 gènes étudiés, envoi au USA, réponse sur le bénéfice de la chimiothérapie et sur un bas ou haut risque de récurrence (risque intermédiaire)
- Prosigna: 50 gènes
- Endoprédic: 11 gènes
- Mammaprint: 70 gènes
- Pour certain stade précoce, permet chez les patientes avec un cancer luminal A N+ ou Ki discordant, ou un luminal B N0, ou N1 de confirmer ou d'infirmes la chimiothérapie

## LE TRAITEMENT NÉOADJUVANT: TRAITEMENT PERSONNALISÉ ?

- Les indications sont les T2 T3, après bilan d'extension, à but de conservation mammaire, en fonction du volume de sein initial

## HORMONOTHÉRAPIE

- Toutes les patientes RH+ (N0 moins de 10mm grade 1 discussion RCP)
- Non ménopausées: tamoxifène 5 ans
  - voire 10 ans si mauvais pronostic,
  - ou si ménopause confirmée tamoxifène 5 ans puis antiaromatase
- Ménopausée au diagnostic: antiaromatase 5 ans
  - Si contre-indication ou mauvaise tolérance tamoxifène

## ONCOFERTILITÉ: TRAITEMENT PERSONNALISÉ

- Toute patiente de moins de 40 ans, proposition d'une consultation par une équipe spécialisée dans la préservation des gamètes.
- Altération de la fonction ovarienne physiologique par la mise en différé du projet de grossesse et impact de la chimiothérapie sur les follicules

## CANCER CHEZ LA FEMME AGÉE: TRAITEMENT PERSONNALISÉ ?

- Plus de 70 ans
- Evaluation gériatrique, outil de dépistage sur le site de l'INCA, questionnaire g8
- Traitement habituel chaque fois qu'il est possible
- Sinon pas de chirurgie, hormonothérapie seule , radiothérapie hypofractionnée...

## CONCLUSION

- La prise en charge du cancer du sein fait appel à une équipe pluridisciplinaire
- Toutes les décisions de traitements sont prises en RCP
- La RCP tient compte de l'âge de la patiente, des caractéristiques du cancer et de son désir en fonction des traitements proposés
- Une consultation d'oncofertilité ou oncogériatrique peut être nécessaire
- Le traitement personnalisé du cancer a toujours été une priorité pour les équipes soignantes sur le plan chirurgical et pour la chimiothérapie. Dans l'avenir les tests moléculaires prendront de plus en plus de place dans nos stratégies de traitement pour indiquer une chimiothérapie pour les tumeurs à haut risque seulement.