

Le cancer du sein

épidémiologie descriptive des cancers du sein

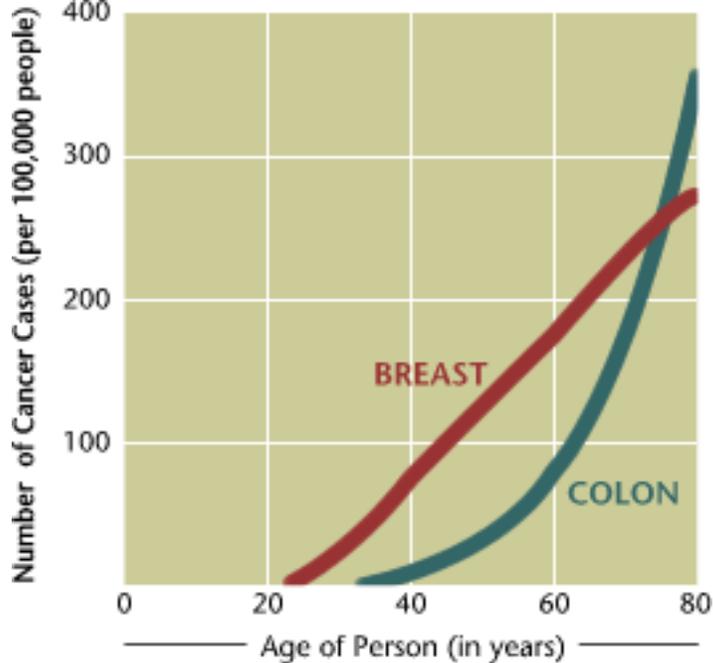
- Le premier cancer féminin
- 35% des cancers féminins en 2000
- En augmentation régulière entre 1980 et 2005
 - taux annuel d'incidence : 56,8 / 100 000 en 1980
101,5/100 000 en 2005
 - nouveaux cas : 21700 en 1980 49814 en 2005
- Une femme sur dix sera touchée avant l'âge de 70 ans
- Âge moyen au diagnostic : 61 ans

épidémiologie descriptive des cancers du sein

- moins de 1% avant 30 ans
 - augmentation importante et régulière des taux d'incidence entre 30 et 60 ans
 - plateau entre 60 et 80 ans : 416 cas / 100 000
 - Légère diminution après 80 ans : 275/100 000
-
- Blanches > asiatiques > noires
 - 6,3 % pays développés vs 1% régions rurales d'Asie et Afrique

Un des facteurs essentiels à l'augmentation d'incidence des cancers

Le vieillissement de la population



Facteurs de Risques

Le cancer : un processus multifactoriel

- Les facteurs endogènes : la prédisposition génétique
comme pour tout cancer, il peut exister un facteur de prédisposition génétique, car nous sommes inégaux face à la maladie cancéreuse et certains d'entre nous sont par leur matériel chromosomique qui leur est transmis par leurs parents particulièrement exposés à la maladie cancéreuse
- Les facteurs exogènes
 - d'environnement
 - de comportement

Facteurs de Risques

les facteurs endogènes : la prédisposition génétique

- 40 à 50% des femmes atteintes ont des antécédents familiaux
- 4 à 5% sont porteuses d'une prédisposition identifiable
 - mutation délétère constitutionnelle (MDC)
 - BRCA 1 chr 17 et BRCA 2 chr 13
- Intérêt d'une enquête génétique

Facteurs de Risques

au terme de l'enquête génétique

- Si pas de MDC identifiée
surveillance au bénéfice du doute
- Si BRCA + : RR (risque relatif) x 7
extension de l'enquête
surveillance : IRM
chirurgie prophylactique : ovaire , sein

Facteurs de Risques

les facteurs mixtes endogènes et exogènes

la vie hormonale (RR<2)

- La durée de vie génitale
puberté précoce, ménopause tardive
- La fonction de reproduction
détournement du sein de sa fonction naturelle
peu de grossesses, grossesses tardives
pas d'allaitement ou allaitements courts
- Les traitements hormonaux
contraception? THS

Facteurs de Risques

les facteurs exogènes

- Alimentaires : quantité et qualité
 - surcharge pondérale : RR non déterminé
 - alimentation trop riche en graisses RR non déterminé
 - consommation d'alcool RR<2
 - les « adjuvants » de l'alimentation
hormones, pesticides ...
- Tabac, mode de vie, environnement ????

dépistage

- Plus un cancer restera longtemps dans un organisme plus le risque que des cellules quittent la tumeur pour former des métastases est grand
- C'est pourquoi il est important de le trouver le plus tôt possible avant qu'il ne donne des symptômes
- **Chercher un cancer qui n'a pas encore donné de troubles c'est faire du dépistage**
- On peut trouver le cancer avec la mammographie alors que la tumeur est totalement non perceptible ni par la patiente ni par le médecin
- La mammographie est l'outil de dépistage utilisé pour le cancer du sein

dépistage

- Quand on parle de dépistage on doit distinguer
 - Le dépistage de masse : le principe du dépistage de masse est de proposer à toute une partie de la population que l'on sait exposée au risque de développer un cancer de faire pratiquer un examen qui permettra de le découvrir avant qu'il ne se manifeste
 - le dépistage individuel : c'est ce que tout individu peut ou doit faire lorsqu'il n'est pas ou plus dans la tranche d'âge concerné ou pour les cancers pour lesquelles il n'a pas été organisé de dépistage

dépistage de masse

- de masse

- une démarche de santé publique
 - une population ciblée
 - une pathologie fréquente
 - un outil diagnostique simple et assez fiable
-
- un examen tous les 2 ans de 50 à 75 ans
 - mammographie sans écho et sans examen clinique
 - double lecture

dépistage de masse

- de masse

- a contribué à la modification de la distribution des situations anatomiques au diagnostic
- des cancers pris à un stade plus précoce
- un problème : des taux de participation notoirement insuffisants
- la polémique : les « sur traitements »

dépistage individuel

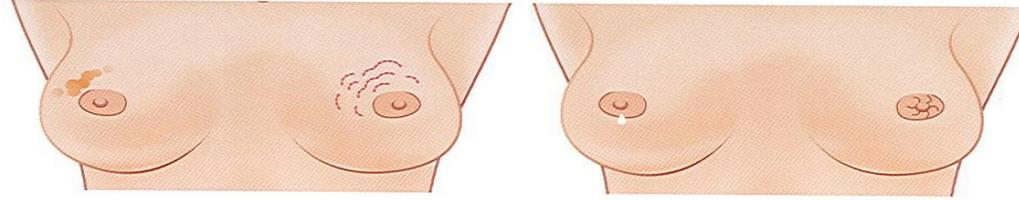
- adapté à une situation spécifique

 - prédisposition génétique identifiée
 - antécédent personnel de cancer du sein
 - antécédents familiaux

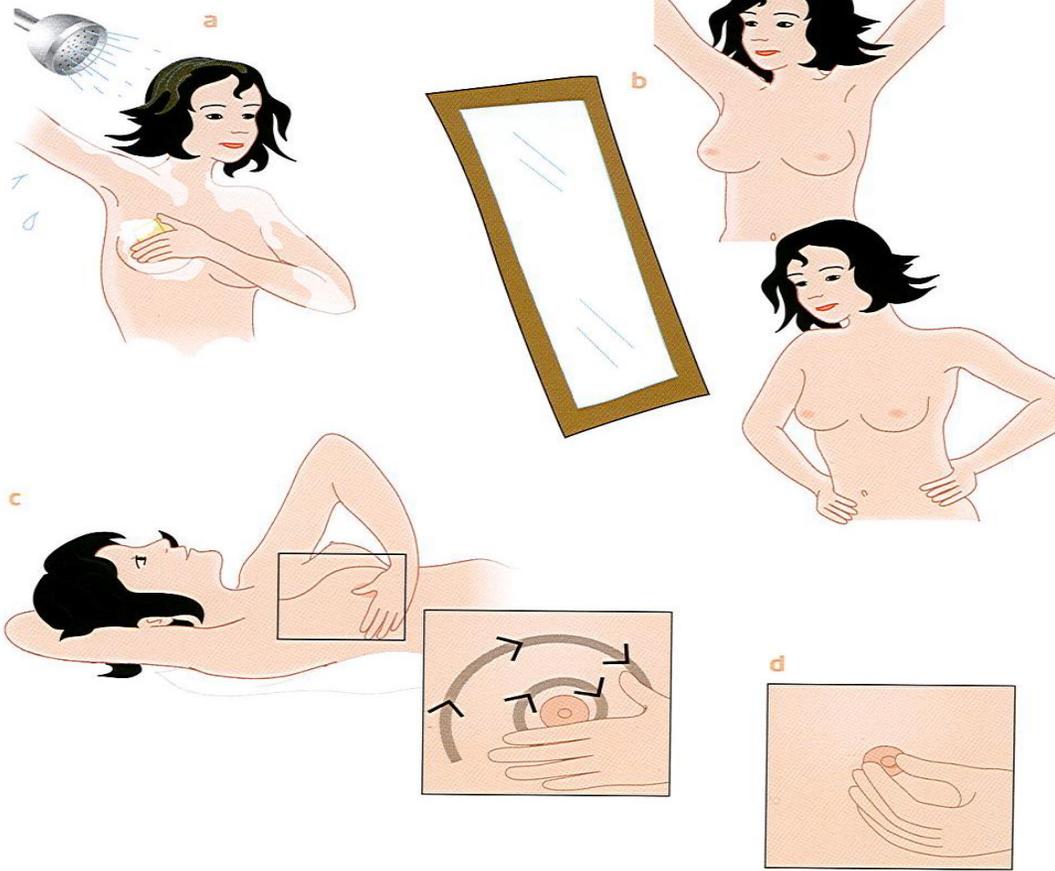
- pour la population tout-venant

 - auto examen
 - examen clinique 2 fois par an
 - mammographie tous les 2 ans à partir de 40 ans ?
 - Au-delà de 75 ans ?

1 • Inspection



2 • Autopalpation



Le diagnostic

- Si le plus fréquemment le cancer du sein se présente sous forme d'une boule arrondie dure et indolore
- Il faut se souvenir
- Que le cancer du sein peut se révéler par une modification de la densité de la glande sous forme d'un placard qui devient plus ferme
- Que le cancer du sein peut être douloureux
- Qu'une rétraction de la peau ou du mamelon peut être le seul signe révélateur
- Qu'il en est de même d'un écoulement sanglant au niveau du mamelon
- Que la perception d'une « boule » dans l'aisselle peut traduire une réaction d'un ganglion à la présence d'un cancer non palpable
- Que tout changement dans la structure, la densité, la sensibilité d'une zone du sein doit être considéré comme suspect

La démarche diagnostique

Localiser le processus tumoral :

imagerie : mammo et échographie

IRM

Apporter la preuve du cancer par l'anatomopathologie

préciser le type de cellules

en identifier les caractéristiques :

Pratiquer le bilan d'extension

biologie : marqueurs

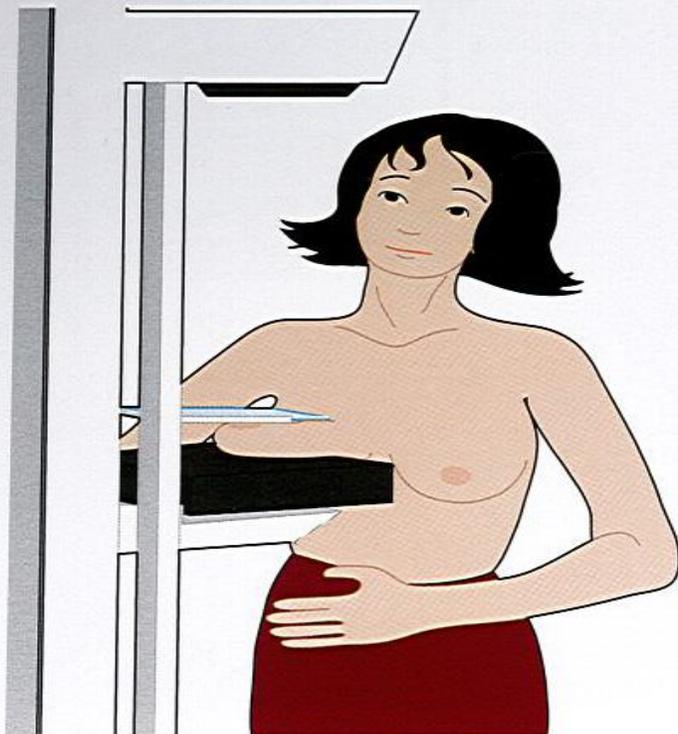
scanner corps entier

scintigraphie osseuse

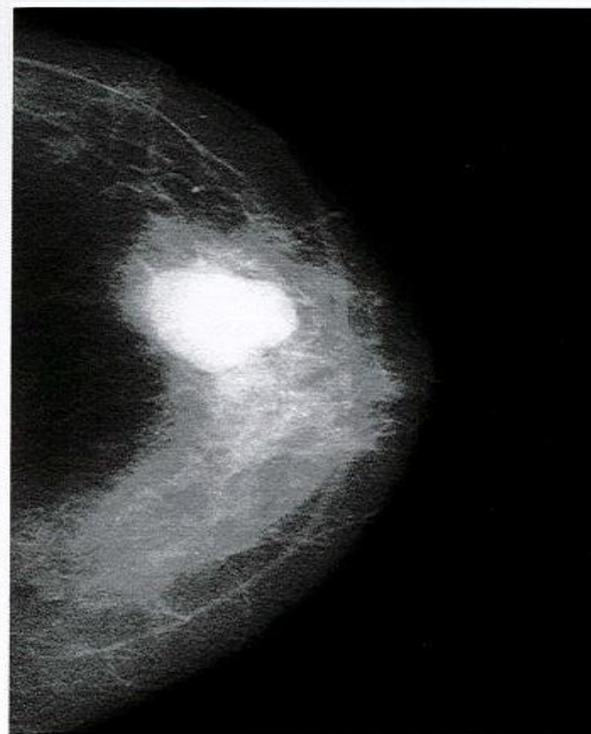
pet scanner

A. Mammographie

1 • Principe

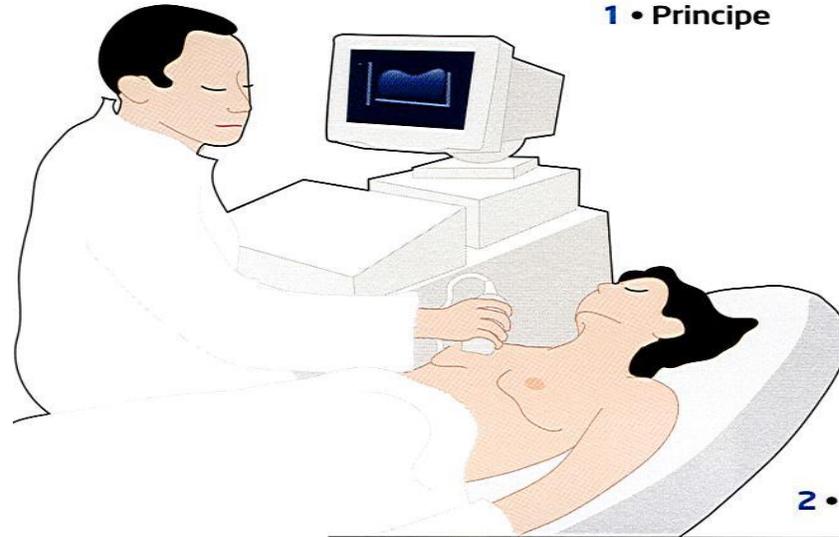


2 • Image radiologique

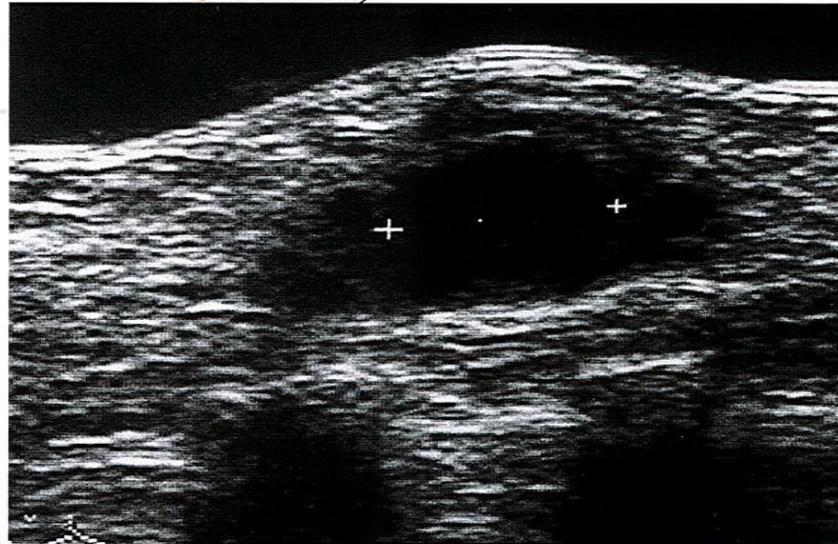


B. Échographie

1 • Principe



2 • Image échographique



La démarche diagnostique

Localiser le processus tumoral :

imagerie : mammo et échographie

IRM

Apporter la preuve du cancer par l'anatomopathologie

préciser le type de cellules

en identifier les caractéristiques :

Pratiquer le bilan d'extension

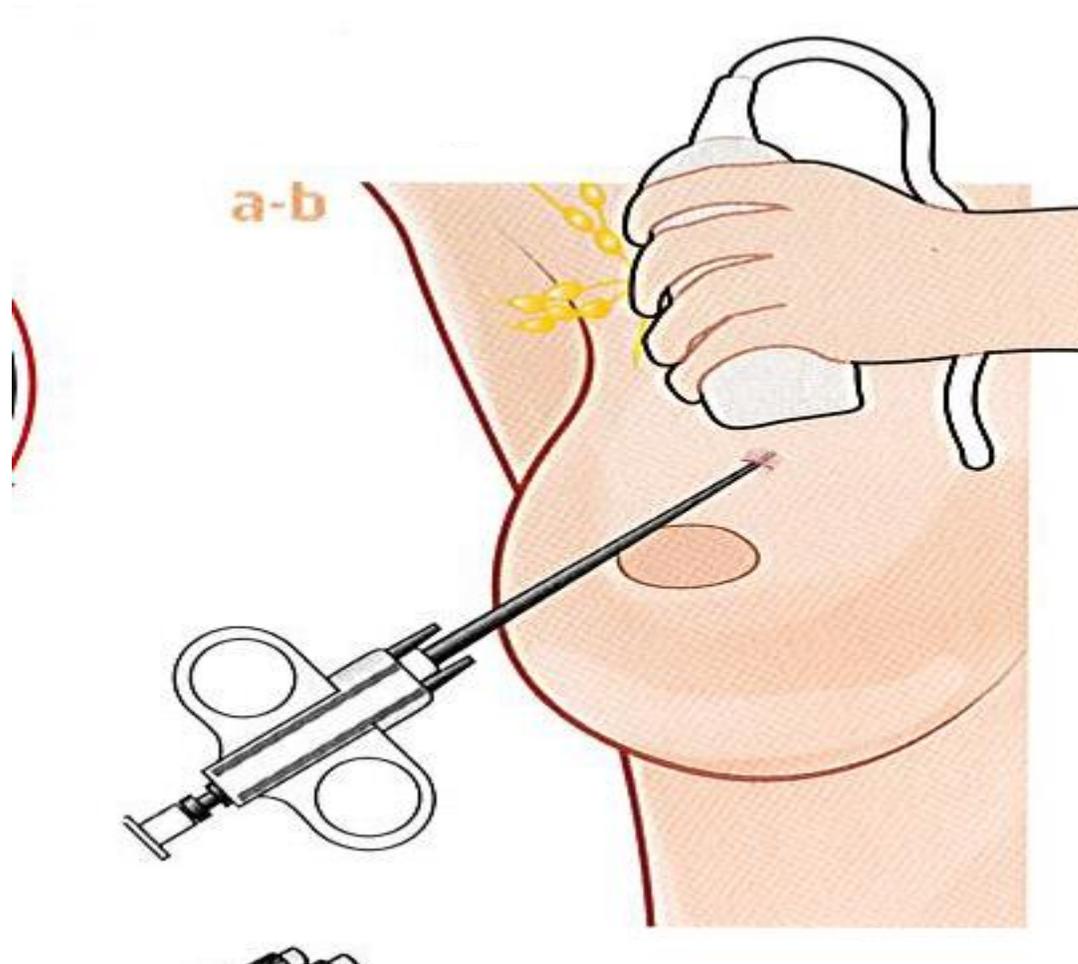
biologie : marqueurs

scanner corps entier

scintigraphie osseuse

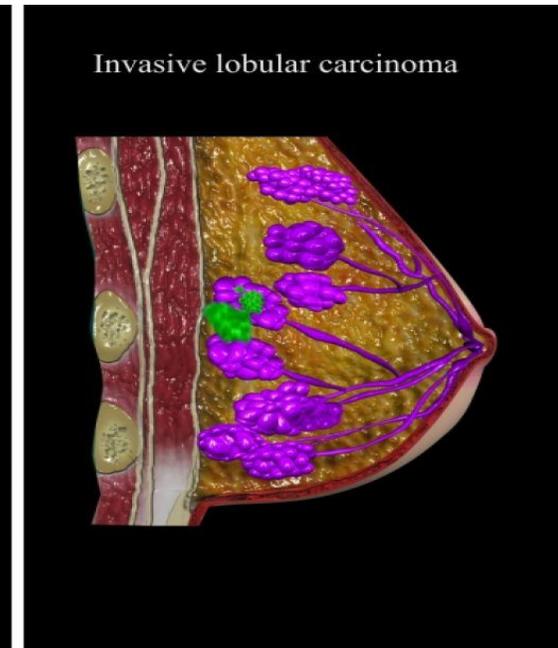
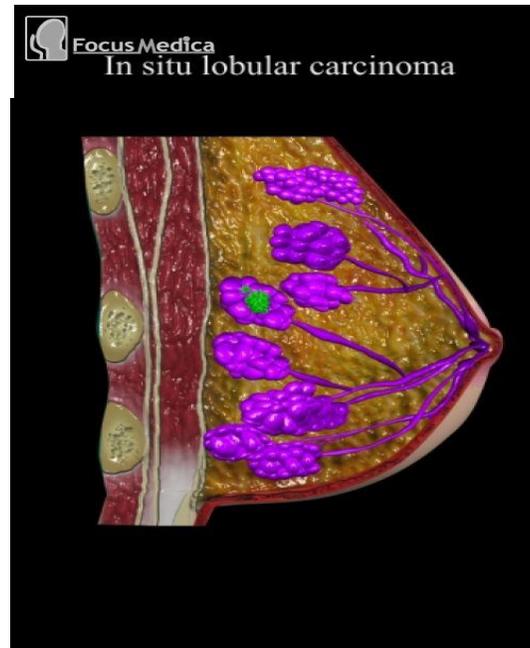
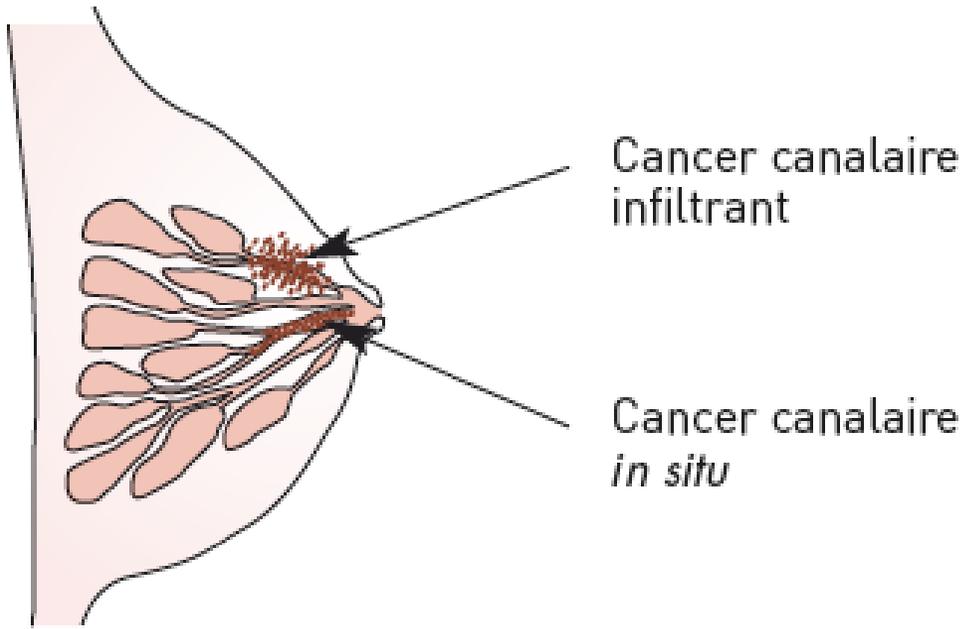
pet scanner

Biopsie mammaire sous échographie

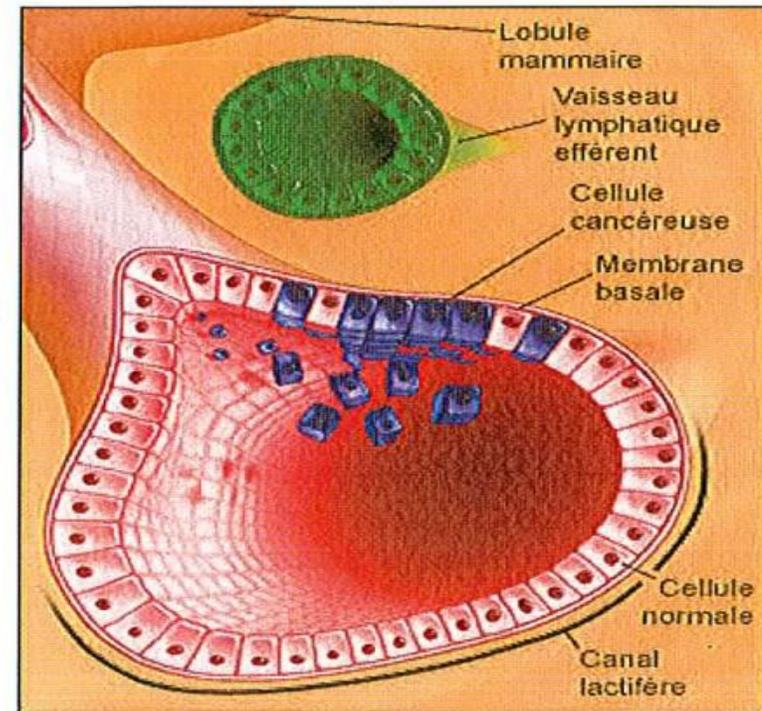
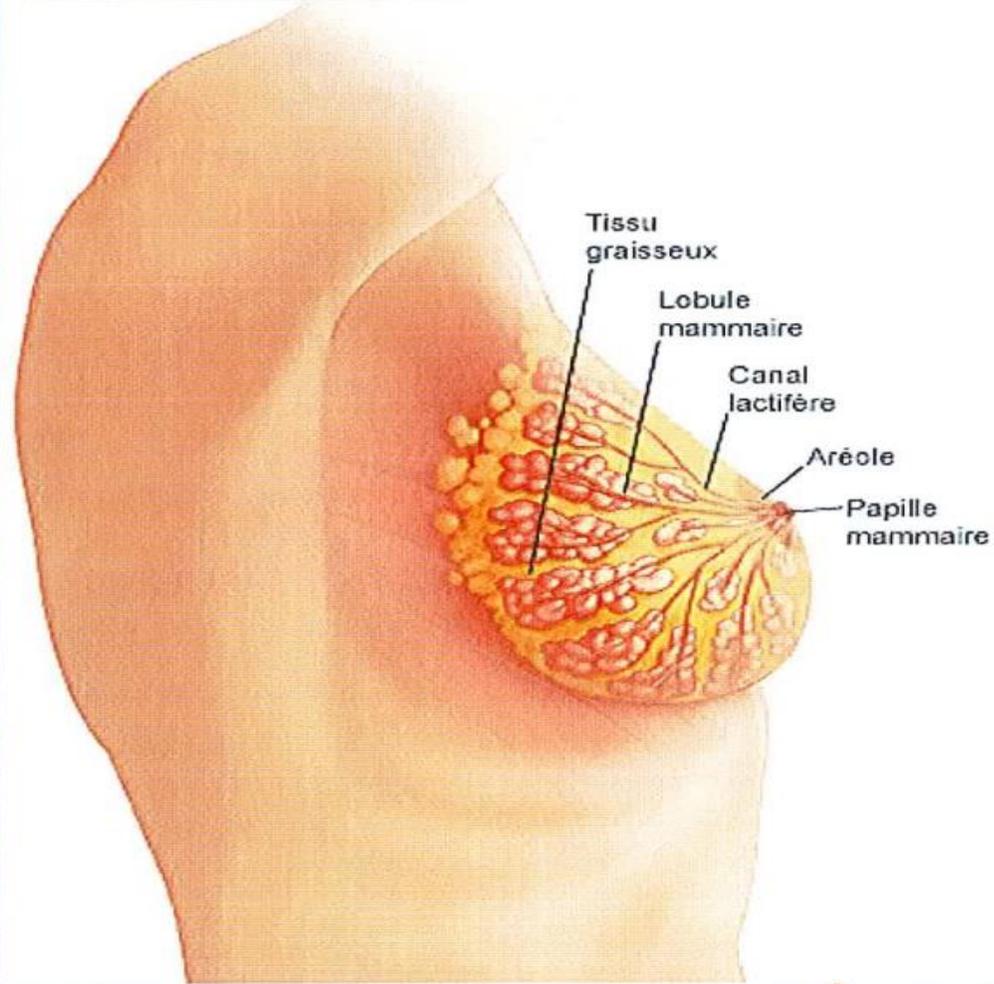


Dans le même temps si nécessaire
ponction d'un ganglion

Anatomopathologie des cancers du sein



CANCER CANALAIRE IN-SITU



CANCER CANALAIRE IN-SITU

anatomopathologie des cancers du sein

Cancers in situ

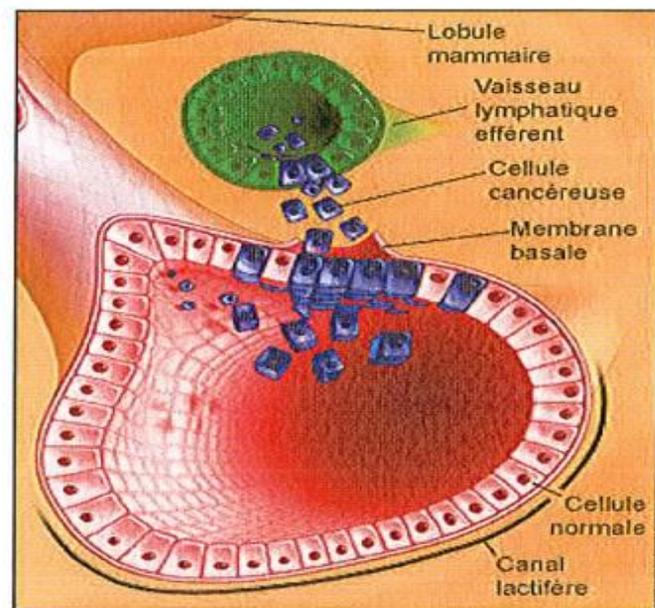
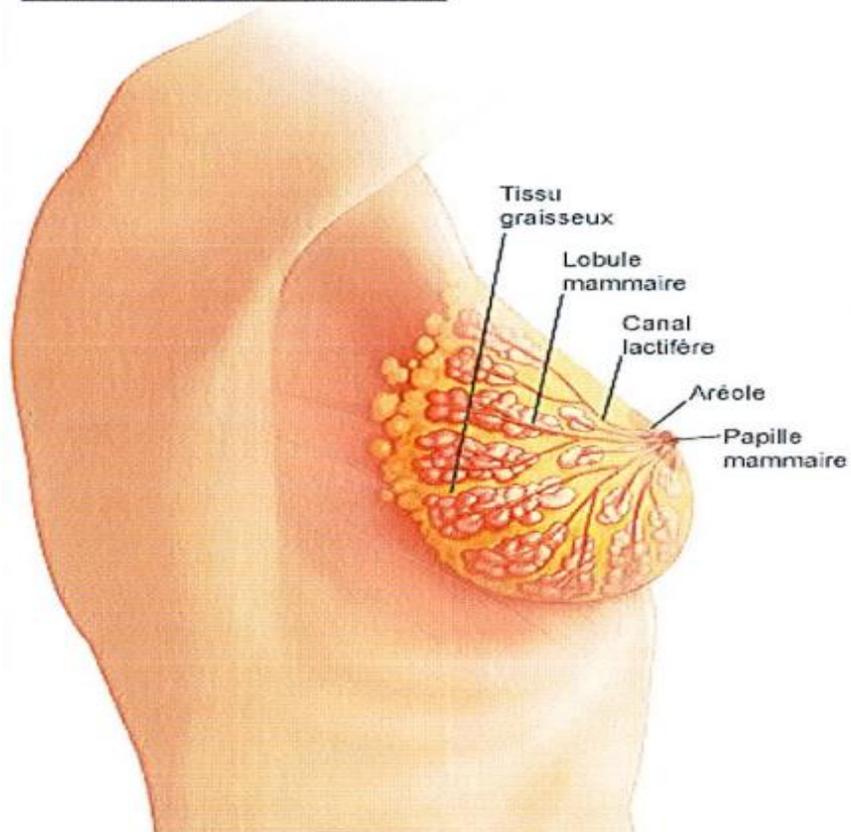
- Les cancers in situ

- pas de franchissement de la membrane basale
 - pas de risque de dissémination métastatique
 - volontiers multifocal et souvent bilatéral

- évolution naturelle , passer à l'infiltrant

- priorité au traitement chirurgical

CANCER CANALAIRE INFILTRANT



CANCER CANALAIRE INFILTRANT

anatomopathologie des cancers du sein

- Les cancers infiltrants

- franchissement de la membrane basale
 - risque de dissémination métastatique

- évolution naturelle , la dissémination métastatique

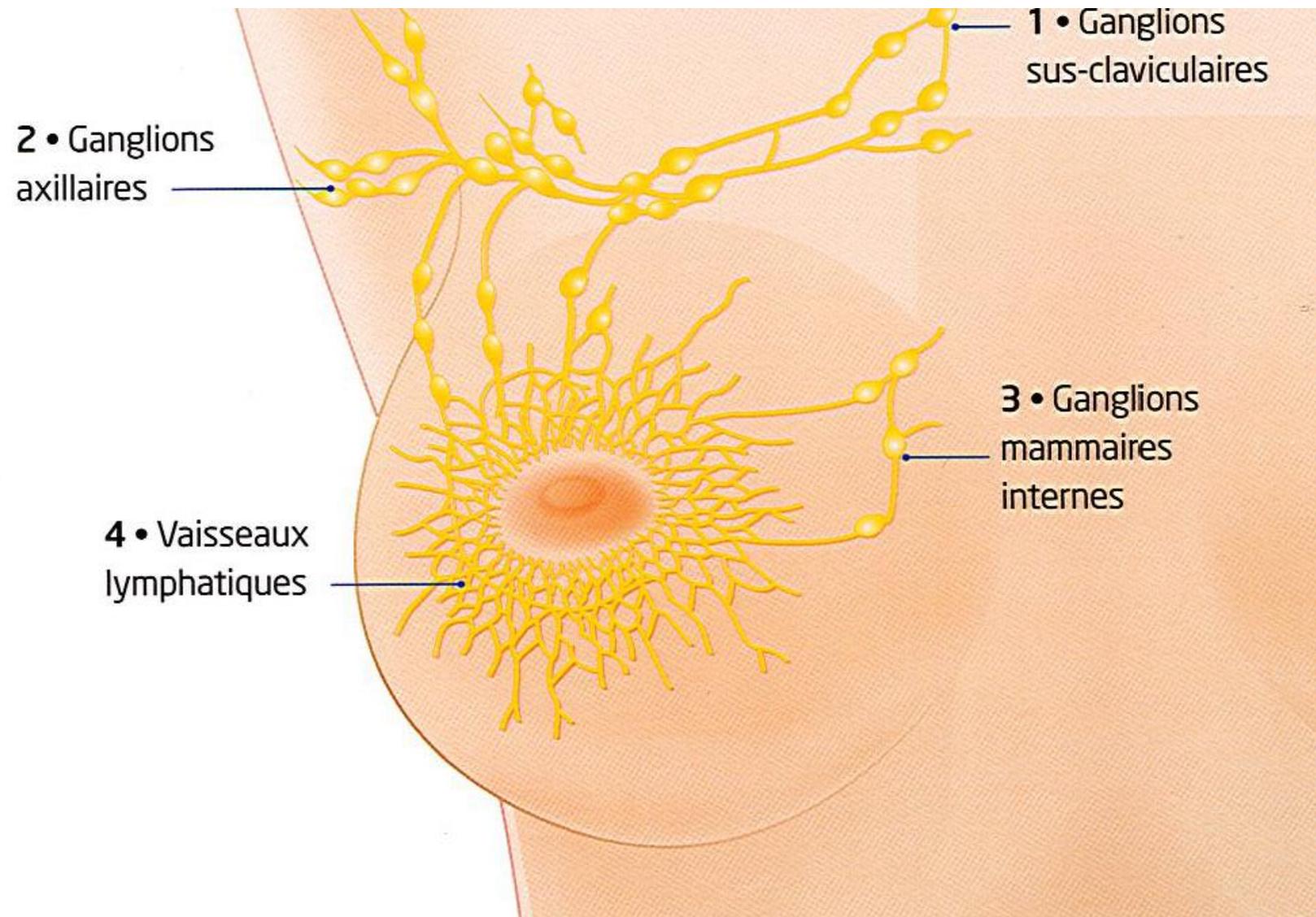
- au-delà du traitement chirurgical, les traitements adjuvants

anatomopathologie des cancers du sein

les types histologiques

- Les carcinomes : 98%
 - adénocarcinomes canaux 70%
 - adénocarcinomes lobulaires 10 à 15%
 - adénocarcinomes mucineux, médullaires
 - carcinomes épidermoïdes
- Les tumeurs conjonctives et mixtes
 - tumeurs phyllodes , carcinosarcomes , angiosarcomes

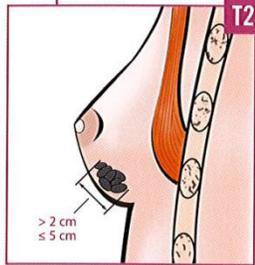
Histoire naturelle des cancers du sein



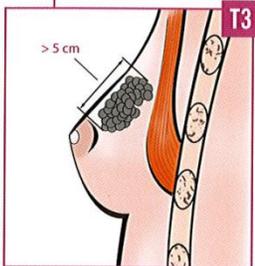
Histoire naturelle du cancer

prolifération des cellules
hors des limites de l'organe

T2 : Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans son plus grand diamètre

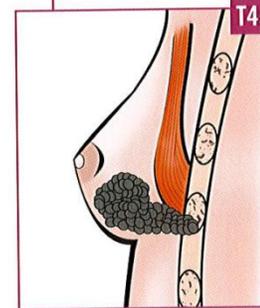


T3 : Tumeur > 5 cm dans son plus grand diamètre

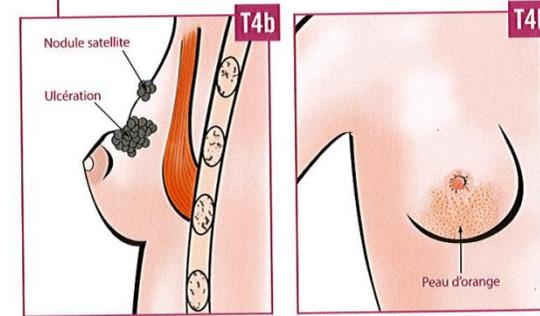


Une limite à la résectabilité

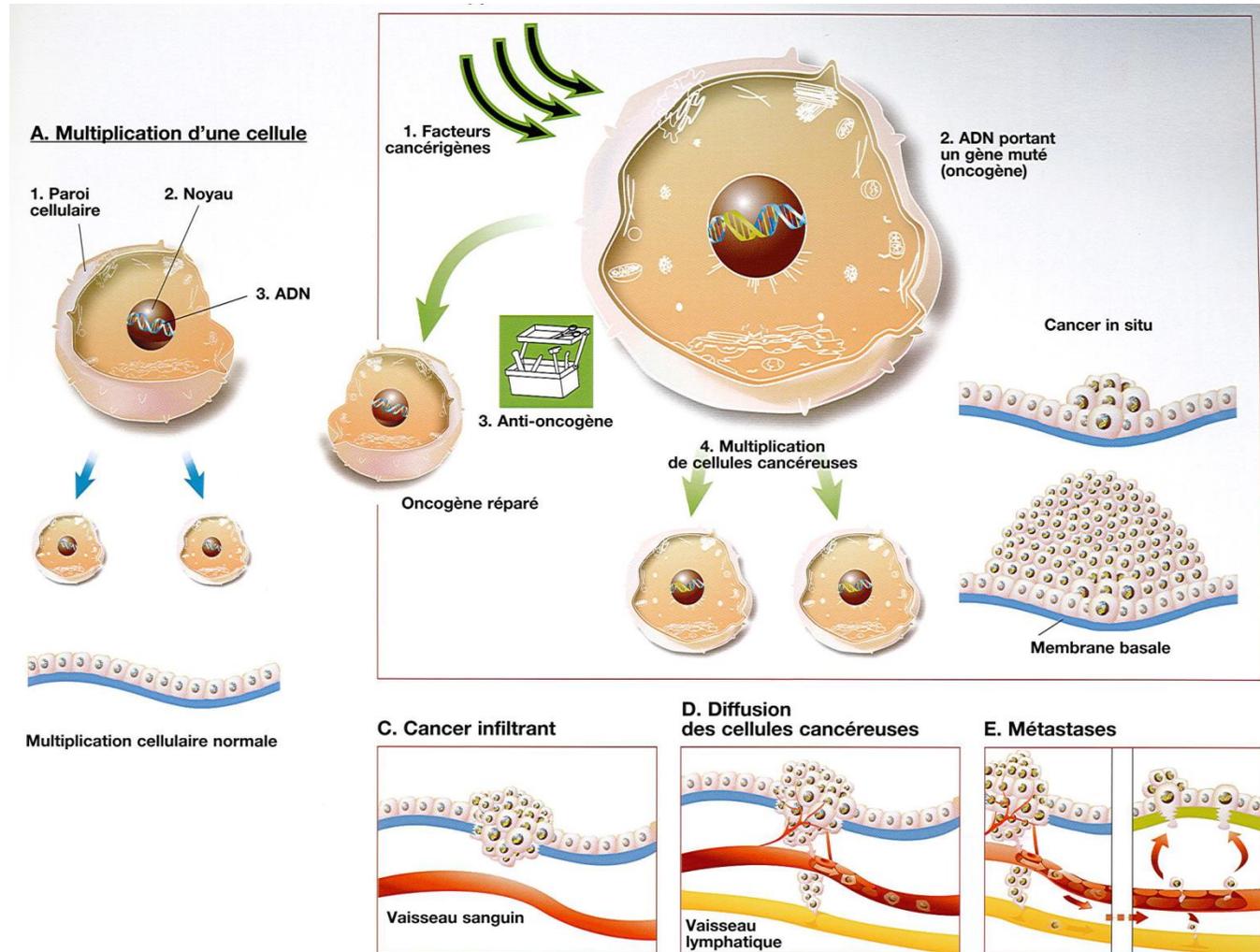
T4a Extension à la paroi thoracique
(n'inclut pas l'invasion du muscle pectoral seul)



T4b Ulcération, nodules de perméation cutanés limités au même sein,
œdème (y compris la « peau d'orange »)



Histoire naturelle du cancer



La démarche diagnostique

Localiser le processus tumoral :

imagerie : mammo et échographie

IRM

Apporter la preuve du cancer par l'anatomopathologie

préciser le type de cellules

en identifier les caractéristiques :

Pratiquer le bilan d'extension

biologie : marqueurs

scanner corps entier

scintigraphie osseuse

pet scanner

les traitements

Les traitements

deux situations

le cancer est pris en charge à un stade apparemment localisé

le bilan d'extension ne montre pas de signe de diffusion à distance

Situation la plus fréquente pour les cancers du sein

Le bilan d'extension montre des signes patents d'une pathologie
métastatique

Les traitements

le cancer est pris en charge à un stade apparemment localisé
le bilan d'extension ne montre pas de signe de diffusion à distance

la guérison est possible mais non certaine

priorité au traitement loco régional

avec mise en place des traitements adjuvants

Les traitements de la maladie apparemment localisée

la chirurgie premier temps du traitement

exérèse tumorale

chirurgie conservatrice ou mastectomie

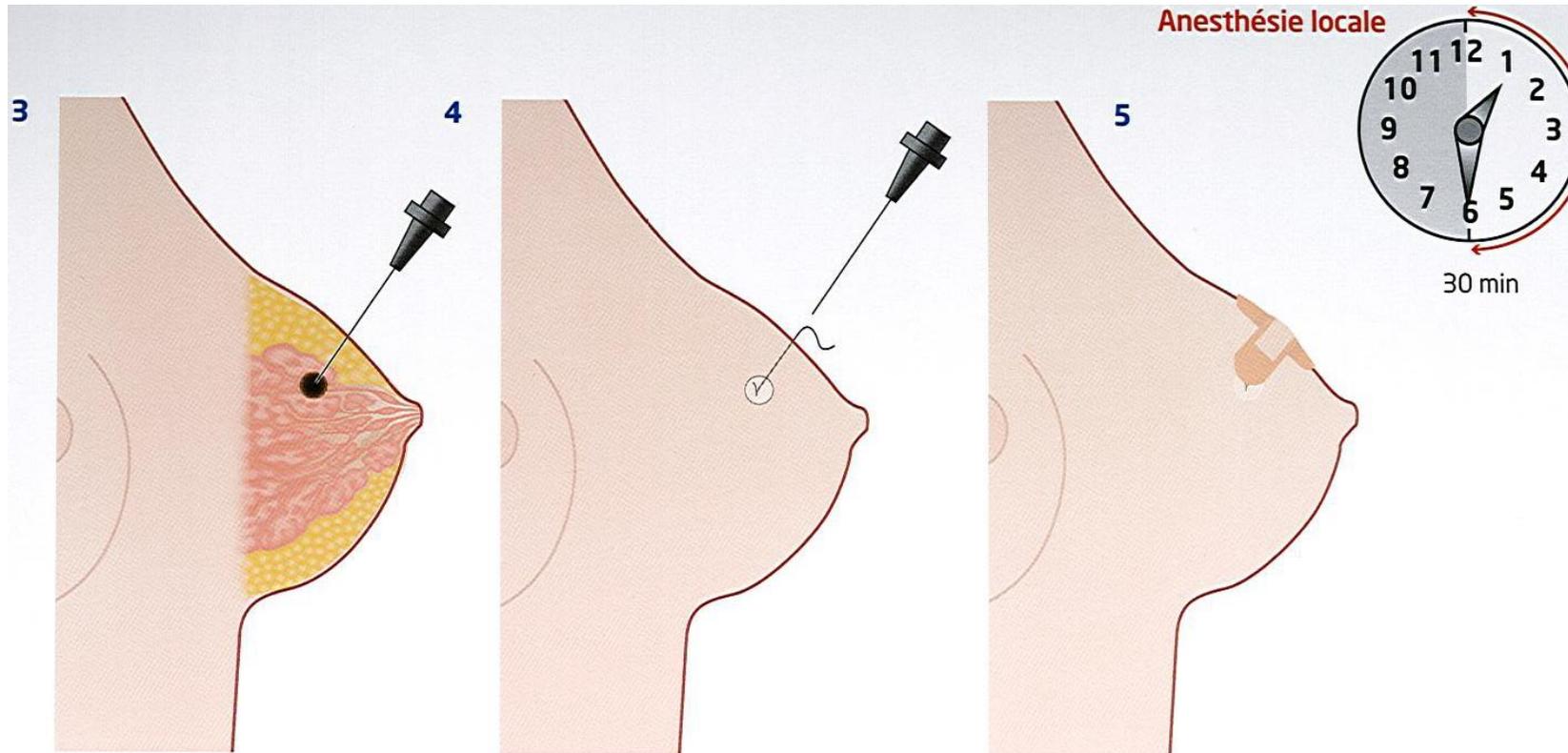
chirurgie des ganglions

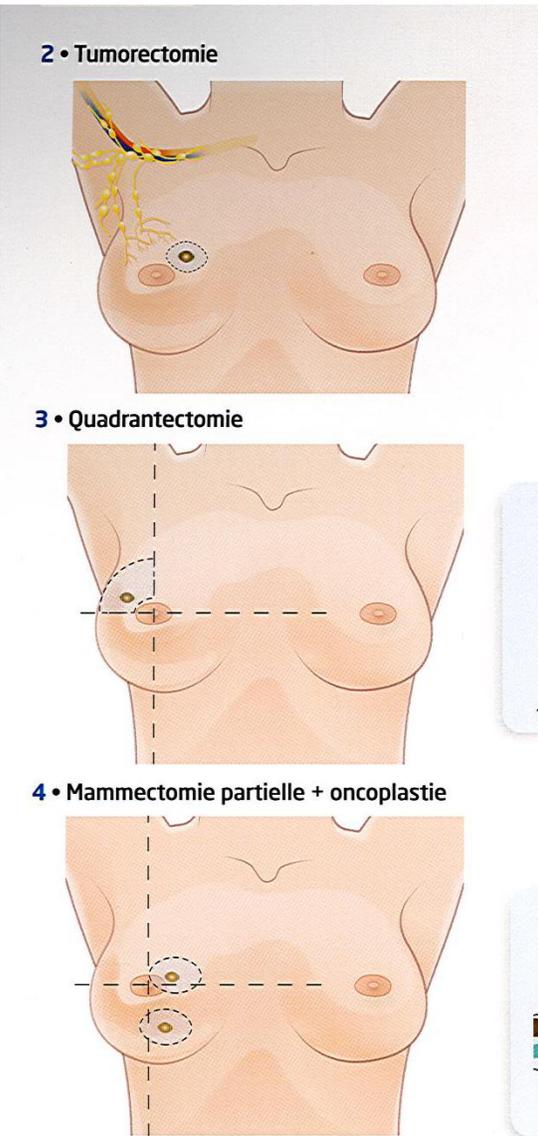
curage axillaire d'emblée si envahissement clinique

prélèvement des ganglions sentinelles

Examen anatomo pathologique de la tumeur et des ganglions prélevés

Le repérage pré opératoire : le harpon

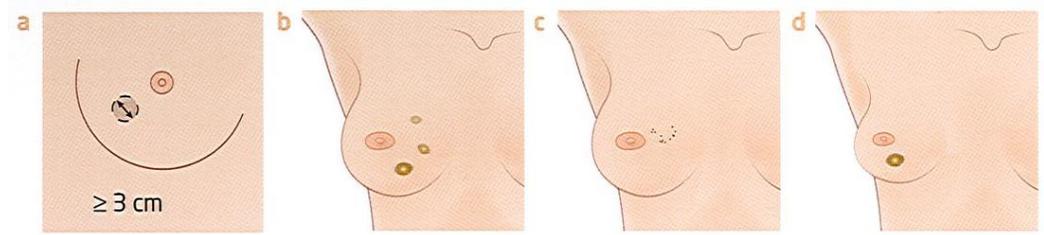




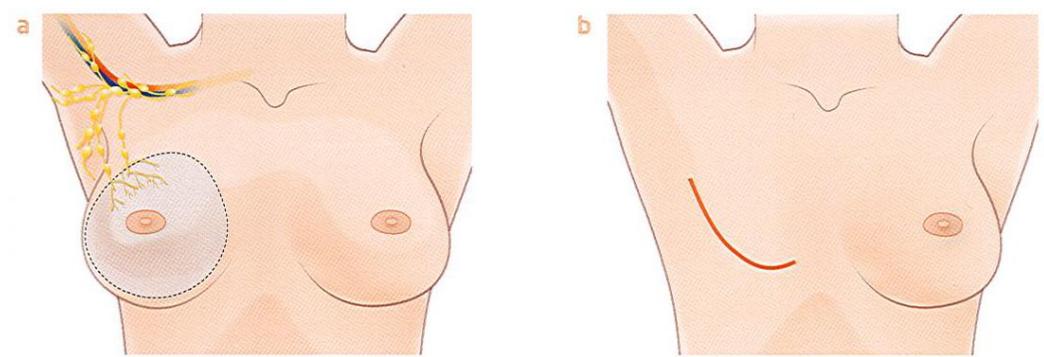
← Chirurgie conservatrice

Chirurgie radicale : mastectomie

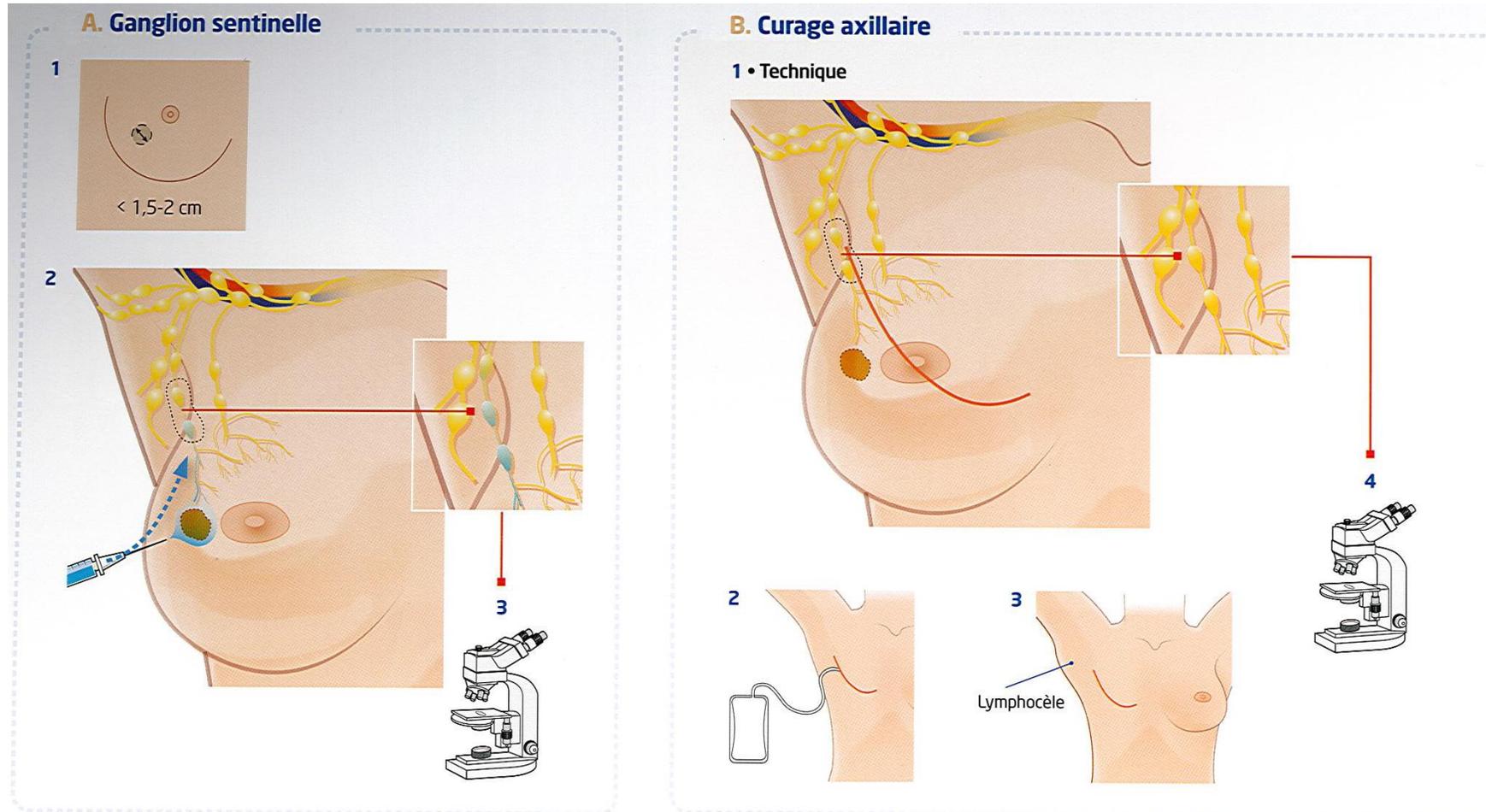
2 • Indications



3 • Intervention



Le temps des ganglions : sentinelle et curage axillaire



ce qui fait la gravité du cancer

Toute la gravité de la maladie cancéreuse est du au fait qu'à partir du moment où une cellule est devenu cancéreuse elle a la capacité de pouvoir quitter la tumeur pour diffuser à travers l'organisme et éventuellement se développer sous forme de tumeurs filles que l'on appelle métastases

Or le cancer existe bien avant qu'il ne se manifeste et qu'on puisse le découvrir

Il y a une très longue période durant laquelle la maladie va se développer sans qu'aucun moyen diagnostique ne puisse permettre d'en soupçonner l'existence

ce qui fait la gravité du cancer

C'est durant cette période où l'on est porteur de la maladie sans le savoir qu'il y a un risque que des cellules diffusent hors de la tumeur pour donner naissance à des micro métastases

C'est le développement ultérieur de ces cellules micro métastatiques diffusées qui va être à l'origine des récives sous forme de l'apparition de tumeurs dans d'autres organes et notamment pour le cancer du sein, dans les os, les poumons le foie le cerveau...

Rien ne permet de savoir où se situent ces micros métastases et dans quel délai elles s'activeront

La dissémination métastatique si elle n'est pas contrôlée par les traitements médicaux sera l'origine du décès du patient

ce qui fait la gravité du cancer

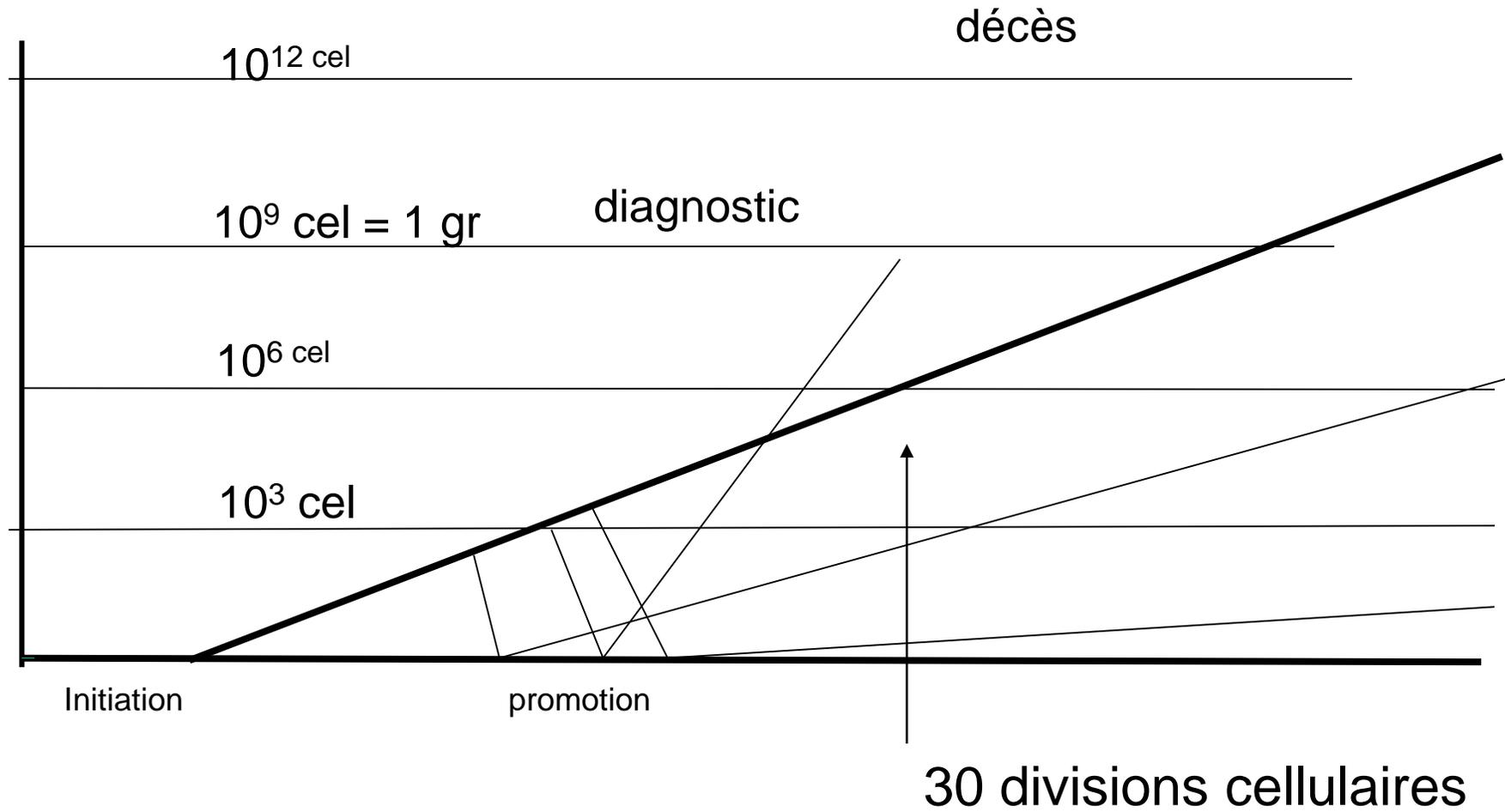
C'est l'existence possible des micro métastases qui a conduit à développer depuis plus de 40 ans le concept des traitements adjuvants

Jusqu'alors le traitement des cancers apparemment localisé faisait appel exclusivement à la chirurgie

Force était de constater que le destin des patientes n'était pas le même car si certaines étaient guéries par la chirurgie d'autres récidivaient sous forme de métastases à distance dans des délais extrêmement variables

Depuis 1970 pour le cancer du sein se discute donc après l'intervention chirurgicale l'indication de traitements à visée de réduction de ces risques de récurrence par le traitement des cellules micro métastatiques peut-être présentes dans l'organisme de la patiente

un long délai entre la première cellule et les symptômes



Les traitements de la maladie apparemment localisée

Les traitements adjuvants

Il y aura pratiquement pour toutes les patientes **des séances de radiothérapie**

à visée de **réduction des risques de récurrence loco régionale**

sur le sein en cas chirurgie conservatrice

sur la paroi après mastectomie

sur les aires ganglionnaires non explorées chirurgicalement en cas
d'envahissement des ganglions de l'aisselle

une séance par jour quatre à cinq jours par semaine cinq à six semaines de suite

traitement débuté trois à six semaines après la chirurgie

traitement débuté trois semaines à un mois après la dernière cure de chimiothérapie

Les traitements de la maladie apparemment localisée

Les traitements adjuvants

pour environ 80 % des patientes indication d'une hormonothérapie

Les cellules du sein sont physiologiquement dépendantes des productions hormonales ovariennes et notamment des estrogènes

Cette action des estrogènes sur les cellules mammaires s'exerce par le biais de récepteurs situés sur le noyau de la cellule

Au cours du processus de transformation cancéreuse la cellule peut conserver ces récepteurs et donc un état dit d'hormono-dépendance ce qui est le cas de 80 % des patientes

La présence ou non des récepteurs hormonaux sera recherchée sur la biopsie ou la pièce opératoire

Les traitements de la maladie apparemment localisée

Les traitements adjuvants

pour environ 80 % des patientes indication d'une hormonothérapie

L'hormonothérapie réduit le risque de récurrence en s'opposant à l'action des **estrogènes** sur des cellules qui auraient pu persister dans l'organisme

Chez les patientes non ménopausées : le **tamoxifène** 1 comprimé par jour pendant au moins 5 ans

Chez les patientes ménopausées une **anti aromatase** 1 comprimé par jour pendant au moins 5 ans

Les traitements de la maladie apparemment localisée

Les traitements adjuvants

Pour environ 40 % des patients il y aura indication d'une chimiothérapie

L'indication de chimiothérapie est déterminée en fonction

des caractéristiques de la tumeur sur le plan de l'extension loco régionale
taille tumorale, envahissement ganglionnaire

de spécificités des cellules

chimiothérapie plus facilement retenue chez les patientes avec récepteurs hormonaux négatifs pour lesquels il n'y aura pas de place pour une hormonothérapie ou pour les patientes sur exprimant la protéine Her 2

Les traitements de la maladie apparemment localisée

Les traitements adjuvants

Pour environ 40 % des patients il y aura indication d'une chimiothérapie

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés en fonction du degré de risque de récurrence

- 3 FEC puis 3 TAXOTERE
- 3 FEC puis 9 Taxol hebdomadaire
- 4 Taxotère Endoxan ou 4 Endoxan et 12 Taxol hebdo

Pour environ 20 % des patientes atteintes de cancer du sein qui ont la caractéristique d'une surexpression de la protéine Her 2 administration en l'association à la chimiothérapie de l'Herceptin sur le rythme d'une toutes les trois semaines pour un total d'un an

Les traitements de la maladie apparemment localisée

La chimiothérapie adjuvante en pratique

Lorsque l'on dispose de tous les éléments permettant la prise de décision et notamment les résultats définitifs de l'examen anatomopathologique

Organisation d'une RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire qui valide l'indication de chimiothérapie adjuvante le choix du protocole

Préparation de la patiente : par le médecin avec la remise du programme personnalisé de soins (PPS) qui indique les principales étapes de ce traitement adjuvant

Organisation d'une consultation infirmière de plus en plus souvent auprès d'une infirmière coordinatrice spécialisée dans cette mission

Les traitements de la maladie apparemment localisée

La chimiothérapie adjuvante en pratique

Cette consultation infirmière permet un premier contact de la patiente avec le service où elle sera traitée

Elle permet de s'assurer que la patiente a reçu l'ensemble des informations sur le déroulement des traitements et les effets secondaires susceptibles d'être rencontrés
d'apporter des informations complémentaires par exemple concernant la gestion de l'alopécie, le site implantable avec remise de documents

De proposer à la patiente les différents soins de support auxquels elle peut avoir accès

soutien psychologique , groupe de paroles

socio esthétique , art thérapie ...

Les traitements de la maladie apparemment localisée

La chimiothérapie adjuvante en pratique

Tous ces traitements sont dans l'immense majorité des cas effectués en ambulatoire

L'administration du traitement se déroule habituellement sans aucun problème particulier mais dans des conditions de prescription, de préparation et d'administration qui doivent être extrêmement précises et strictement respectées

Aujourd'hui toutes ces chimiothérapies font toujours appel à des médicaments administrés par voie parentérale par le biais d'une chambre implantable (CIP) soit éventuellement par une voie centrale non implantée de type picc line

Le protocole de chimiothérapie doit indiquer de façon précise les modalités d'administration des médicaments anticancéreux et des médicaments destinés à la prévention des effets secondaires et notamment des traitements antiémétiques

Les traitements de la maladie apparemment localisée

La chimiothérapie adjuvante en pratique

les protocoles de chimiothérapie utilisés en situation adjuvante pour les cancers du sein ont surtout trois types d'effets secondaires

Les troubles digestifs sous forme de nausées, toujours et pour encore sans doute au moins 10 à 20 % des patientes des vomissements qui s'installent habituellement dans les heures suivant le traitement

On dispose actuellement de médicaments très efficaces et notamment la famille des **sétrons** (Zophren[®], Kytril[®] et de nombreux génériques) qui sont habituellement utilisées par voie parentérale durant la séance de chimiothérapie et poursuivis par voie orale dans les jours suivant le traitement

L'Emend[®] est un autre médicament antiémétique utilisé par voie orale le matin de la chimiothérapie et les matins des deux jours suivants

Les traitements de la maladie apparemment localisée

La chimiothérapie adjuvante en pratique

La toxicité hématologique portant notamment sur une famille de globules blancs ou leucocytes, **les polynucléaires neutrophiles** qui sont directement impliqués dans le processus de défense contre les infections

Les polynucléaires neutrophiles vont diminuer régulièrement dans les suites de l'administration de la chimiothérapie, leur niveau minimal se situe entre le 10^e et le 14^e jour et il remontent ensuite régulièrement le plus souvent à un niveau suffisant pour autoriser la reprise de la chimiothérapie au 21^e jour

L'évolution des neutrophiles après chimiothérapie est extrêmement variable d'un individu à l'autre après l'administration de protocoles strictement identiques

Les patientes quittent le service après l'administration de la première cure de chimiothérapie en possession d'une ordonnance leur indiquant qu'elle doivent faire pratiquer un contrôle de Nf et plaquettes en cas de fièvre

Les traitements de la maladie apparemment localisée

La chimiothérapie adjuvante en pratique

Une diminution trop conséquente des neutrophiles peut-être à l'origine de complications infectieuses potentiellement très graves : **la neutropénie fébrile**

Il est tout à fait important que soit mise en place une organisation de services permettant de répondre sans délai à cette complication

On dispose aujourd'hui de médicaments qui permettent de réduire considérablement le risque de neutropénie trop prononcée, les facteurs de croissance qui sont administrés par voie sous-cutanée soit sous forme d'une injection unique le lendemain de la chimiothérapie (Neulasta®) ou pendant quelques jours dans la semaine qui suit l'administration du traitement (Granocyt®, Neupogen® et divers génériques)

Ces médicaments peuvent induire des effets secondaires sous forme de douleurs notamment au niveau du rachis lombaire du bassin ou du sternum

Les traitements de la maladie apparemment localisée

La chimiothérapie adjuvante en pratique

Tous les protocoles utilisés en situation adjuvante pour les cancers du sein sont inducteurs d'une toxicité sur le plan capillaire

Le casque réfrigérant peut être proposé pour réduire le risque d'alopécie mais c'est malheureusement insuffisamment efficace pour certains protocoles et notamment le FEC 100

En cas d'utilisation d'une chimiothérapie particulièrement alopeciante, la chute des cheveux intervient généralement 15 à 18 jours après l'administration de la première cure de chimiothérapie, elle peut être extrêmement rapide et totale en moins de 48 heures

Elle est parfois annoncée par des douleurs du cuir chevelu dans les 24 heures précédant la chute des cheveux

La prothèse capillaire est prise en charge par la sécurité sociale à hauteur de 125 euros le complément pouvant être assuré par la mutuelle

Les traitements de la maladie apparemment localisée

La chimiothérapie adjuvante en pratique

À l'occasion de la deuxième cure de chimiothérapie en fonction des événements survenus il pourra être procédé à des ajustements de traitement si les effets secondaires ont été particulièrement prononcés et mal contrôlés

La patiente est vue à chaque cure de chimiothérapie par le médecin

La veille de chaque cure de chimiothérapie le patient devra faire pratiquer un bilan biologique comportant habituellement l'hémogramme pour vérifier notamment que le chiffre des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes sont remontés à un niveau suffisant

On y associe habituellement un bilan hépatique et un bilan de la fonction rénale

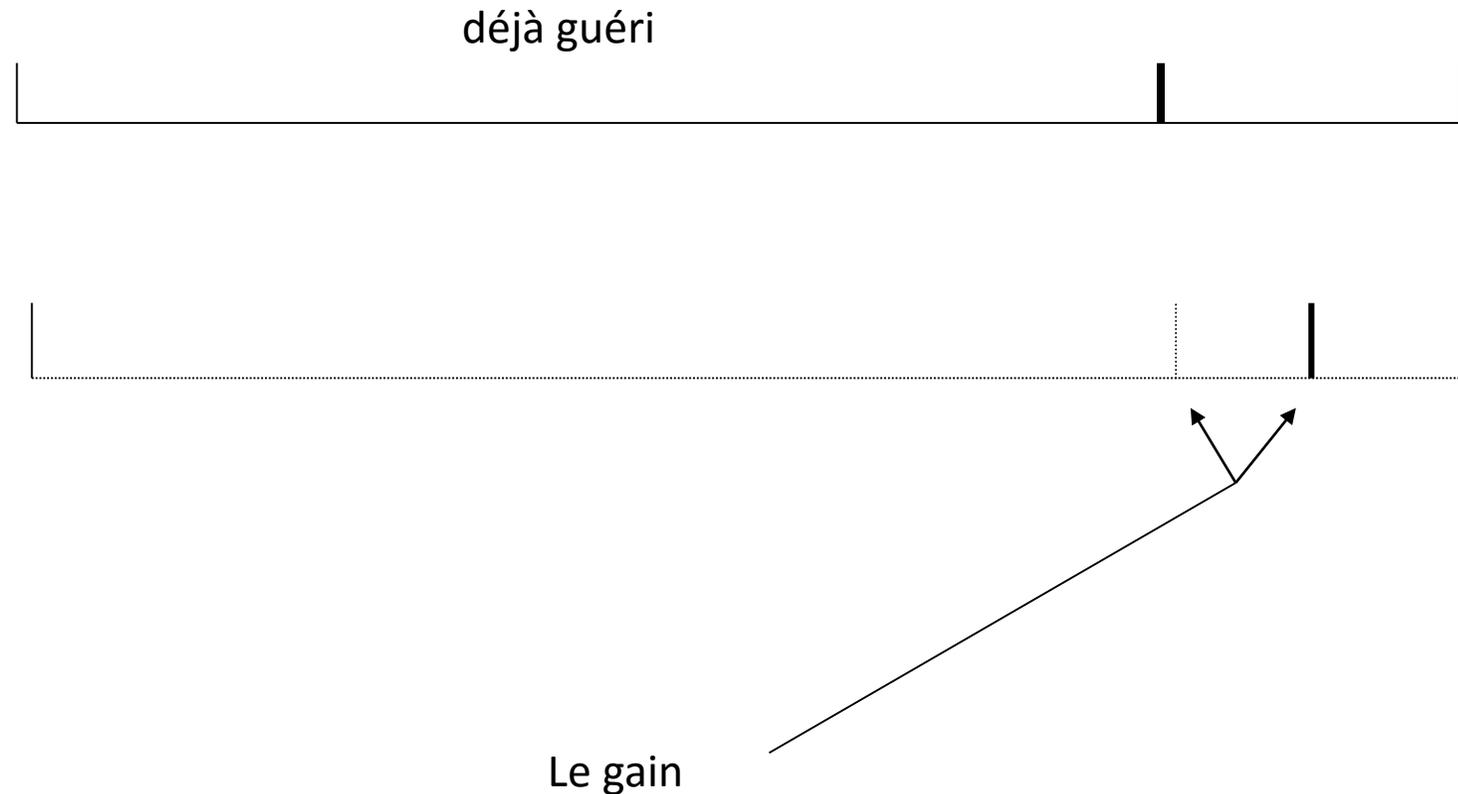
Les problématiques des traitements adjuvants

- Ce n'est pas le traitement d'une maladie mais d'une hypothèse de maladie
- Le patient est traité du fait de son appartenance à un groupe à risque
- Le traitement est peut être inutile
- son efficacité n'est pas certaine : réduction de risque et non annulation
- on doit appliquer exclusivement des protocoles reconnus comme le plus efficaces dans la situation du patient au terme d'essais cliniques
- les chimiothérapies adjuvantes posent le problème de leur toxicité immédiate mais aussi de leurs éventuelles toxicités à long terme
- une rigueur de tous les instants dans l'indication, la réalisation et la surveillance

**Les traitements adjuvants sont de plus en plus largement utilisés
pour un niveau de risque de plus en plus faible**

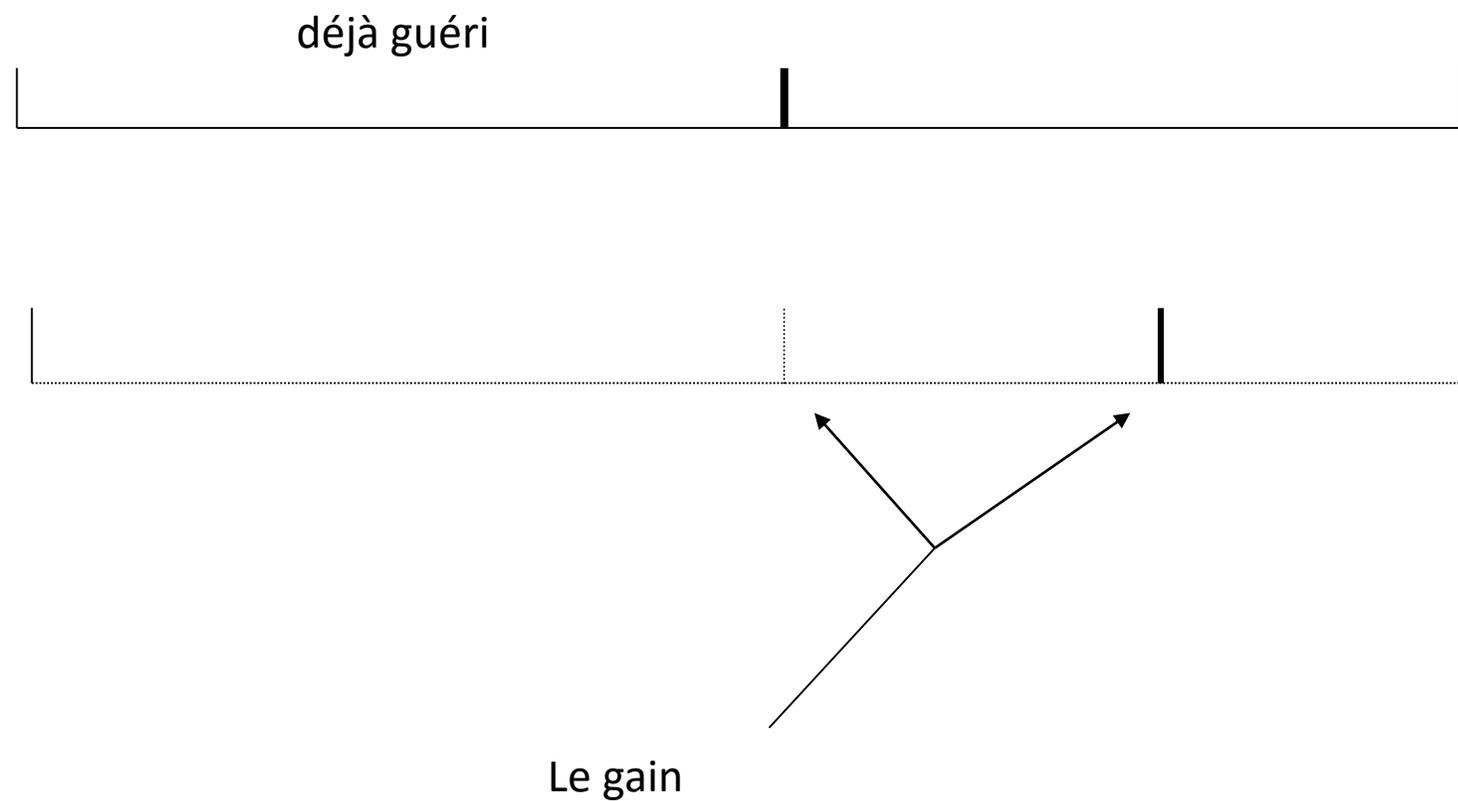
les traitements de la maladie apparemment localisée

La problématique des traitements adjuvants



les traitements de la maladie apparemment localisée

La problématique des traitements adjuvants



Après les traitements

Lorsque la patiente aura achevé ce long et difficile chemin

tout aura été fait pour réduire le risque de récurrence

mais le risque zéro n'existe pas

et l'on mettra en place une surveillance

viendra aussi le temps de la récupération et du « retour à la vie » même si chacun et surtout chacune sait qu'il y aura toujours une différence entre avant et après

Depuis quelques années on a mis en place des programmes de réadaptation qui se déroulent sur trois mois à raison de deux journées par semaine dans un centre de rééducation

après le traitement de la maladie localisée

- La surveillance

locale

du sein traité

du sein controlatéral

générale

la tolérance de l'hormonothérapie

les complications de la chimiothérapie

la rechute métastatique

après le traitement de la maladie localisée

- Un grand nombre de patientes est guéri mais la guérison ne peut jamais être affirmée
- Pour les autres
 - dans des délais très variables
 - pour des raisons totalement inexplicables
 - survient la rechute métastatique
 - traduisant l'échec des traitements adjuvants

Le cancer du sein métastatique

On se trouve alors confronté à la même situation que celle des patientes chez qui la maladie a été diagnostiquée à un stade d'emblée métastatique

Il s'agit d'une situation d'incurabilité

car on ne dispose aujourd'hui d'aucun moyen thérapeutique permettant d'obtenir l'éradication totale et définitive de toutes les cellules diffusées

L'objectif sera de mettre la prolifération cellulaire sous contrôle pour permettre à la patiente de vivre **le plus longtemps possible et le moins mal possible**

Contrairement à ce qui est le cas en situation adjuvante la pathologie métastatique induit des symptômes spécifiques qui devront être contrôlés le mieux possible pour remplir l'objectif d'une qualité de vie optimale dans la durée

Traitements des cancers du sein métastatiques

Il y aura donc utilisation possible

de traitements généraux à visée spécifiquement anticancéreuse dont l'objectif est de réduire l'activité cellulaire et qui sont pour l'essentiel des traitements médicamenteux qui vont pouvoir exercer leur effet thérapeutique sur toutes les cellules dispersées

de traitement anticancéreux locaux d'efficacité limitée dans l'espace

de traitements symptomatiques visant à traiter les symptômes induits par la pathologie

Traitements des cancers du sein métastatiques

des traitements généraux à visée spécifiquement anticancéreuse

Les hormonothérapies

ne sont utilisables que chez les patientes dont la pathologie est dite hormono dépendante
soit environ 80 % des patientes

plusieurs agents thérapeutiques sont disponibles : antiestrogènes et anti-aromatases

ces traitements sont administrés par voie orale et pour le Faslodex par voie intramusculaire

pour les patientes susceptibles d'être traitées par hormonothérapie, ces traitements seront utilisés le plus souvent en première intention du fait de leur simplicité d'utilisation

Traitements des cancers du sein métastatiques

des traitements généraux à visée spécifiquement anticancéreuse

Les chimiothérapies

seront utilisés chez toutes les patientes en évolution métastatique d'un cancer du sein

de nombreux agents thérapeutiques sont susceptibles d'être actifs sont disponibles

ils sont pour le plus grand nombre administrés par voie intraveineuse

soit en monothérapie soit en association de deux ou trois drogues

les schémas thérapeutiques (protocoles) sont très dépendants du médicament choisi

hebdo, 2 semaines sur 3, 3 semaines sur 4, 1 semaine sur 2, 1 fois tous les 21 jours ...

deux agents thérapeutiques sont disponibles par voie orale : le Xéroda[®] et la Navelbine[®]

les protocoles de chimiothérapie

Traitements des cancers du sein métastatiques

des traitements généraux à visée spécifiquement anticancéreuse

Les thérapies ciblées ou biothérapies

Le principe de ces traitements est d'utiliser une caractéristique cellulaire identifiée sur les cellules tumorales et de faire appel à un agent thérapeutique qui exercera un effet de blocage sur la transmission de signaux intracellulaires qui participent à la survie des cellules cancéreuses et à la progression tumorale : facteurs de prolifération ou de vascularisation (la néoangiogenèse)

Les effets secondaires seront moins conséquents même si le blocage de signaux cellulaires peut entraîner des conséquences sur les tissus sains

les choix thérapeutiques dépendront d'une analyse extrêmement fine des caractéristiques cellulaires qui autoriseront ou non l'utilisation du traitement

La cellule dans son environnement

1000 cibles potentielles

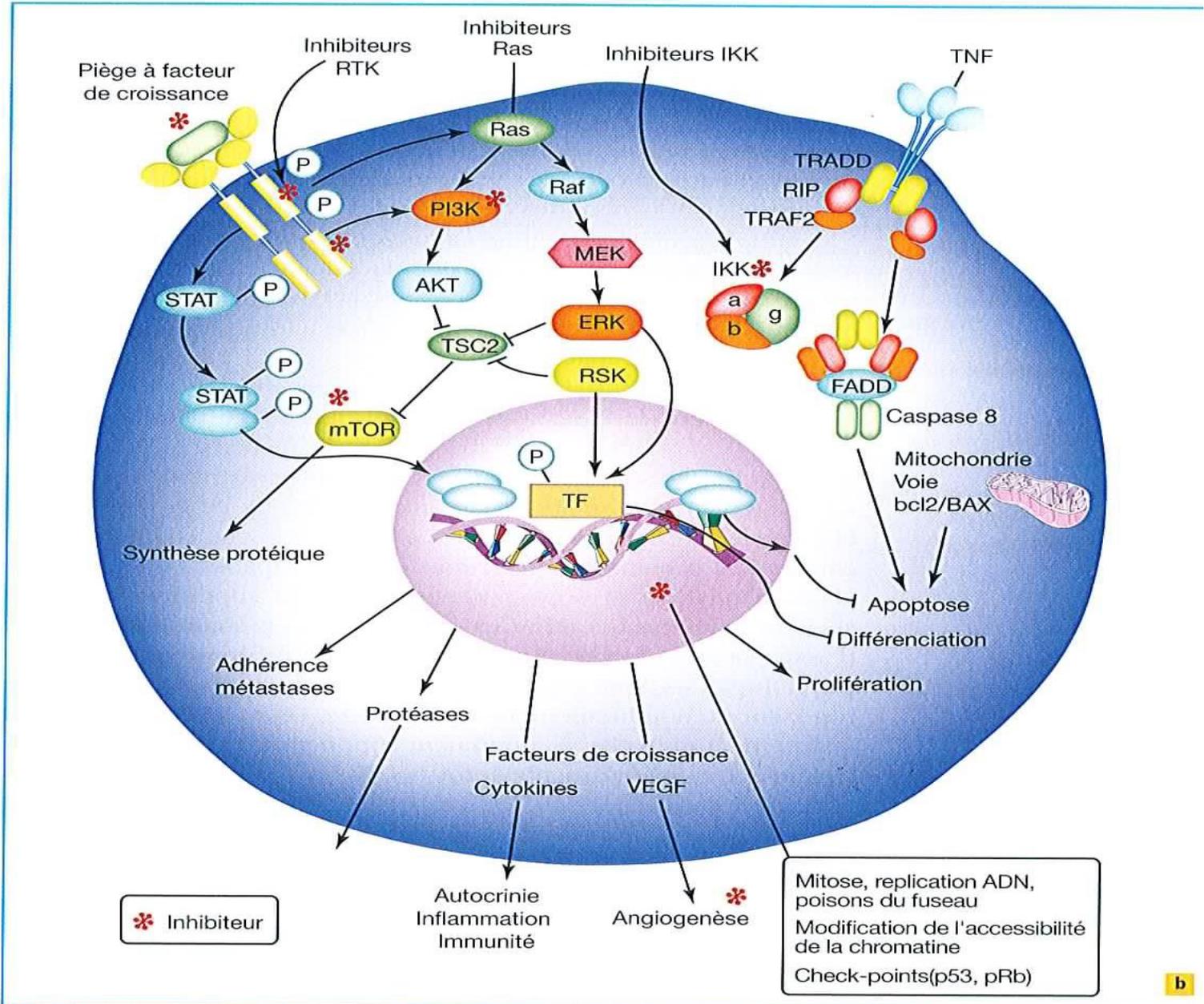
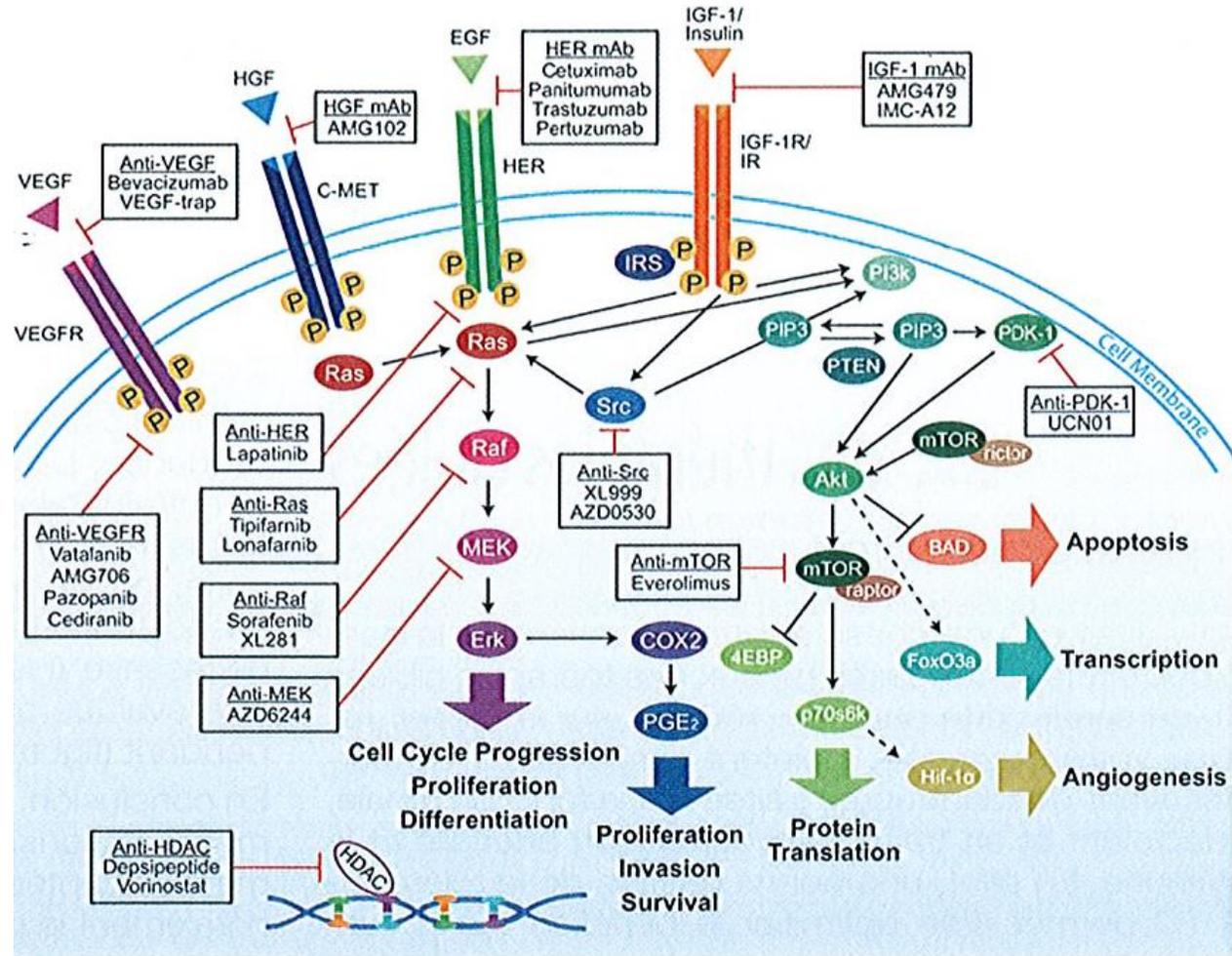
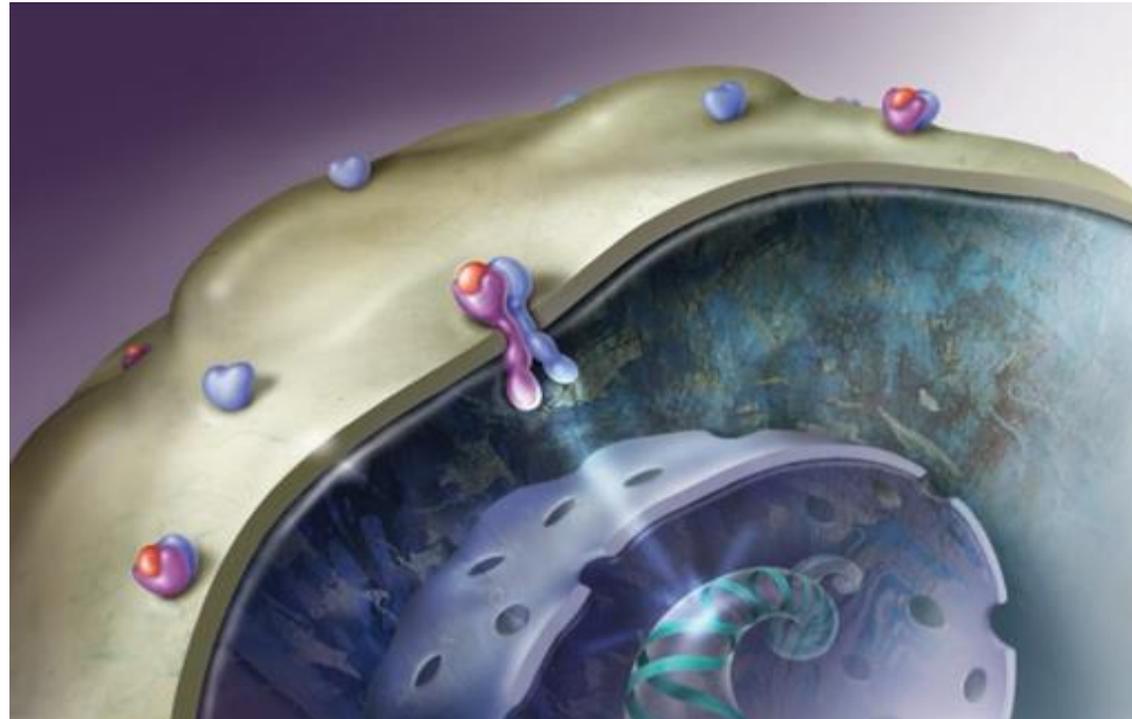


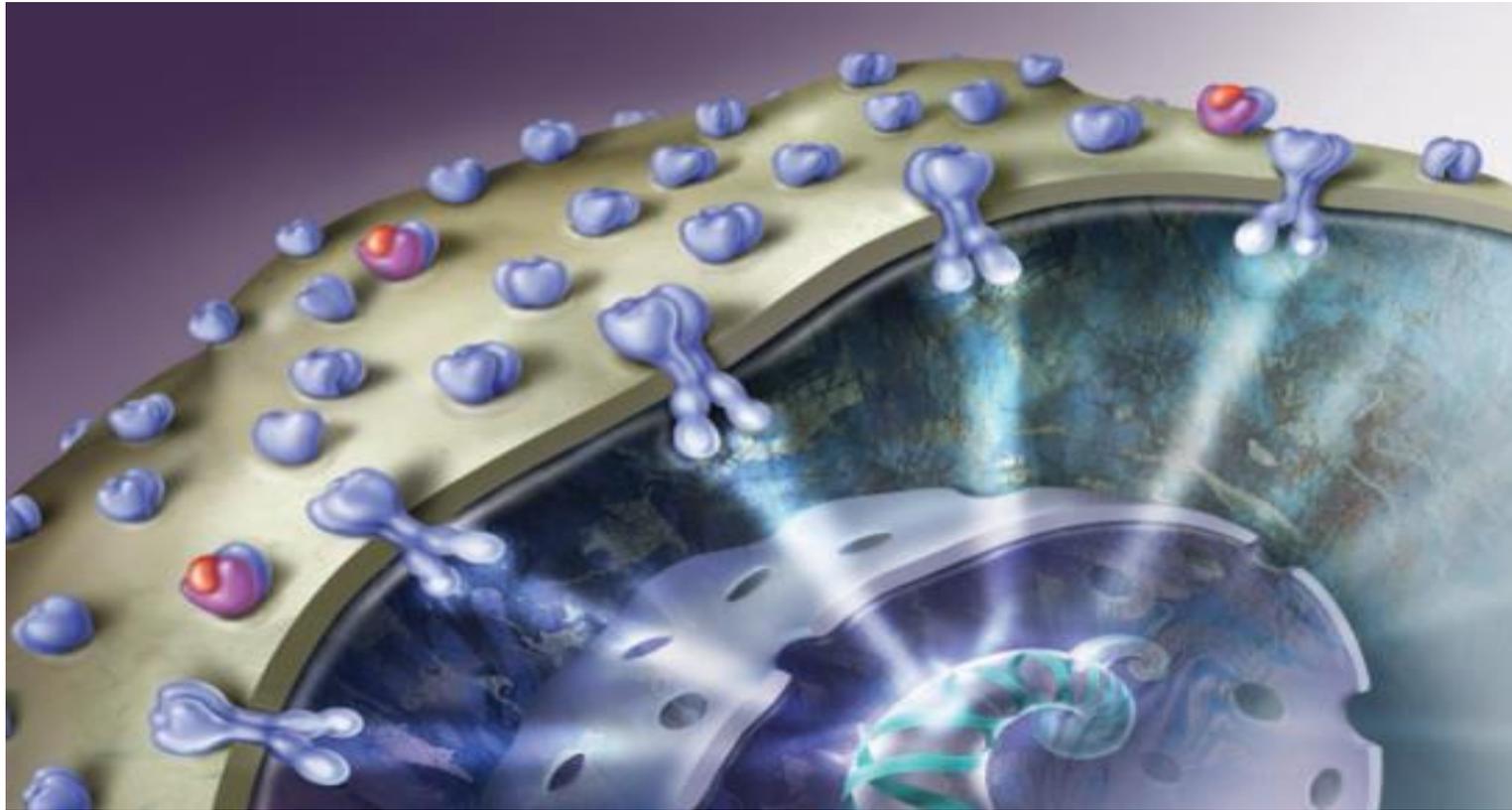
Figure 1 : Schéma récapitulatif des cibles cellulaires des thérapies ciblées disponibles en 2009. (JNCI 101 :1310, 2009)



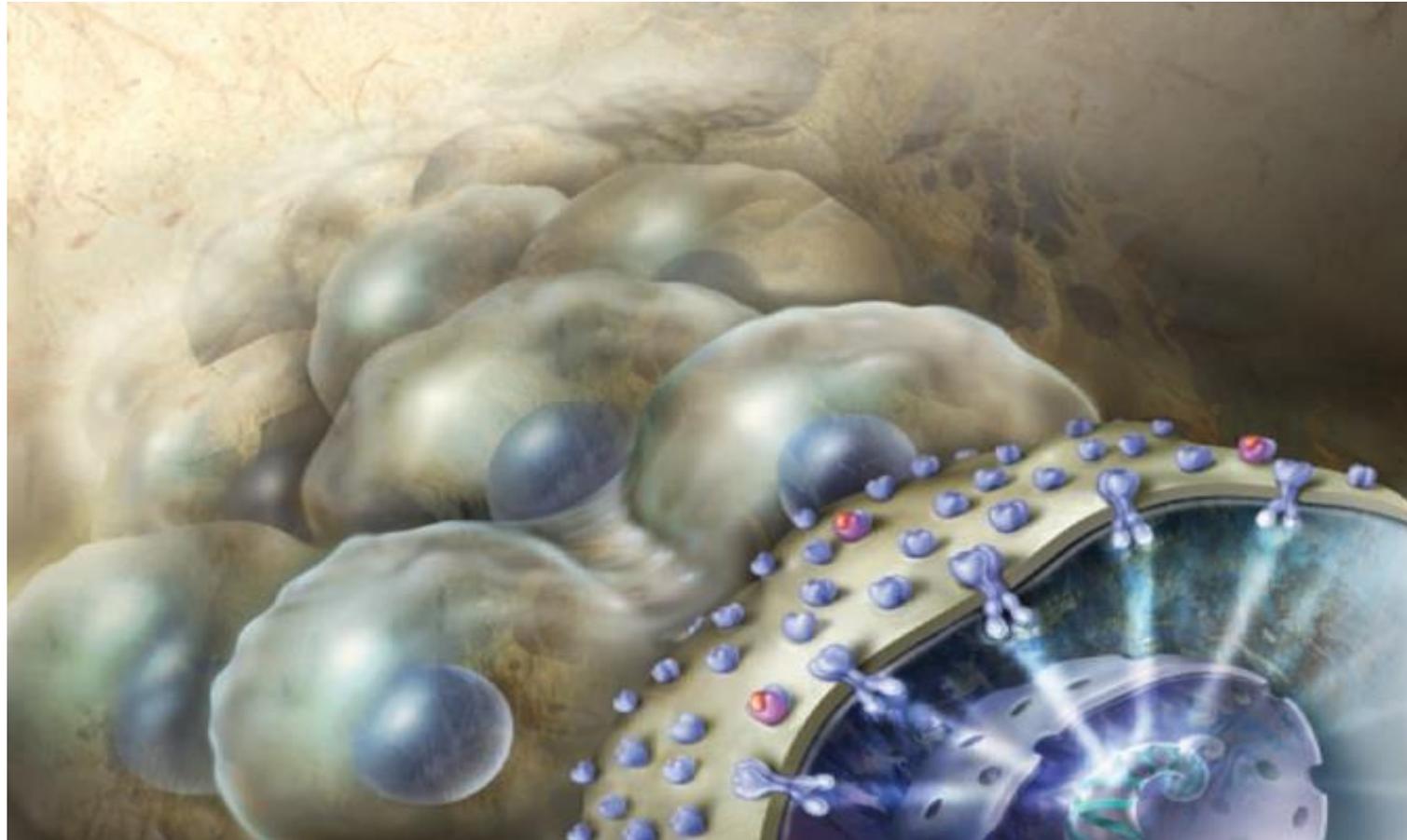
Normal HER2 expression



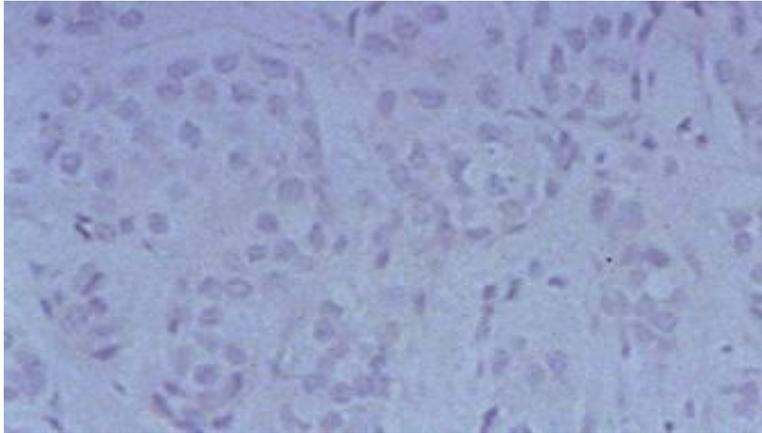
HER2 amplification leads to
HER2 overexpression



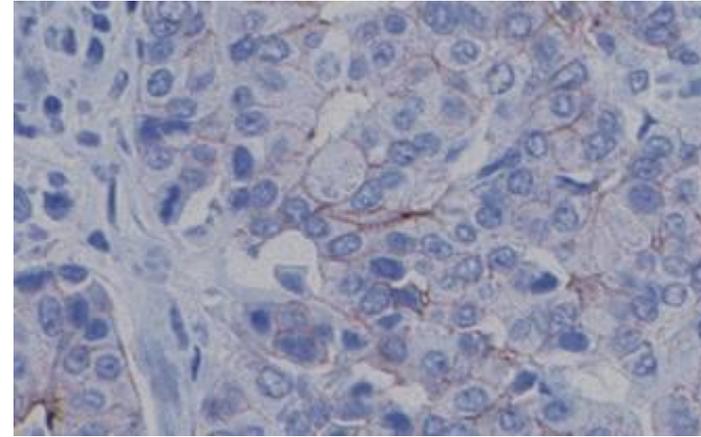
HER2 overexpression leads to tumour proliferation



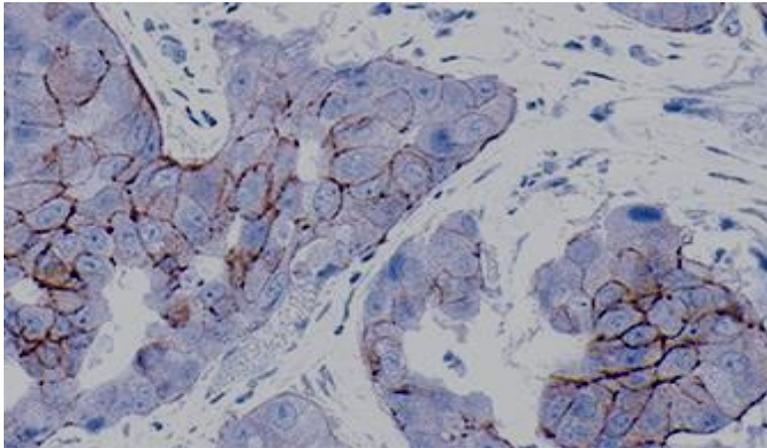
IHC scoring: semi-quantitative interpretation of HER2 expression



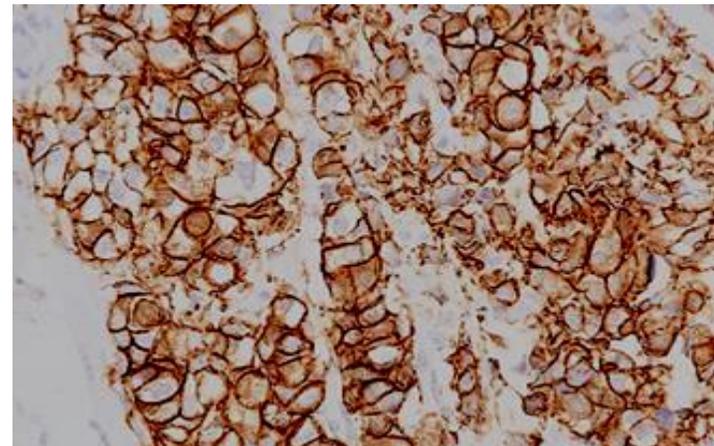
'0' (negative)



'1+' (negative)



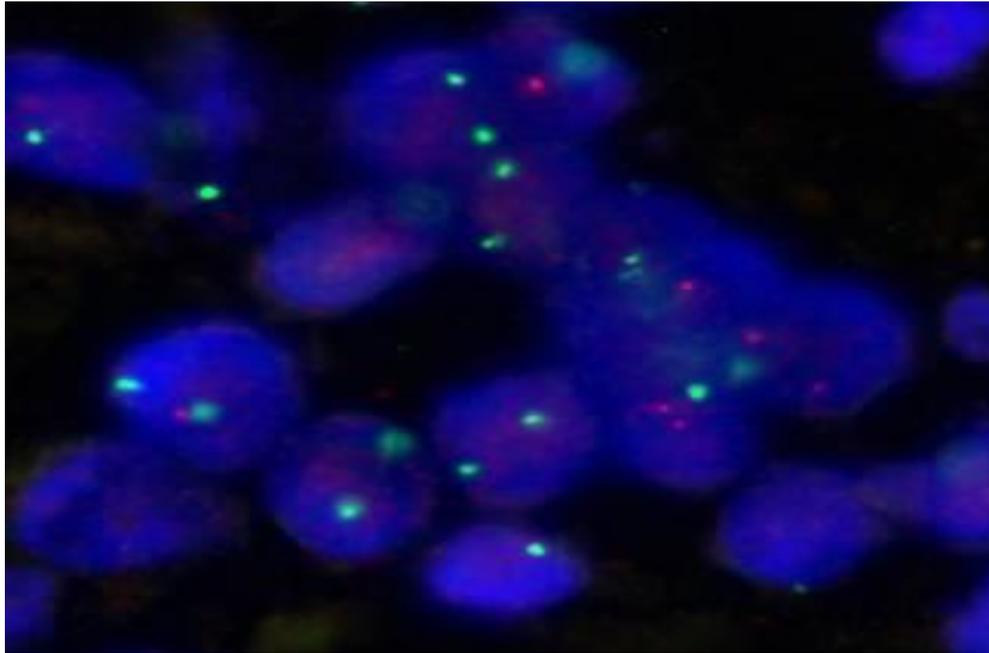
'2+' (equivocal)



'3+' (positive)

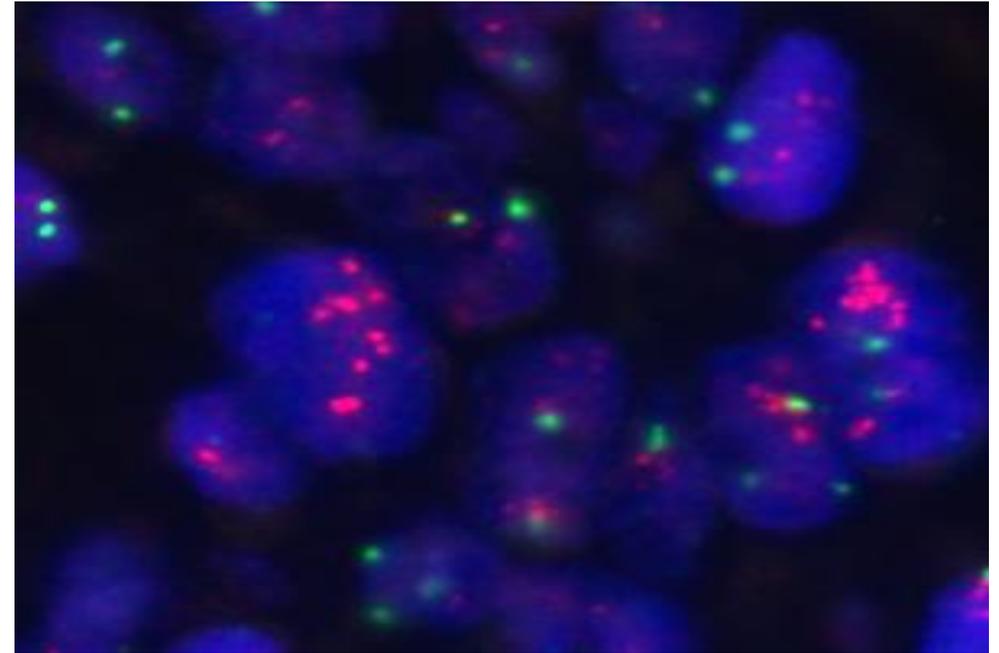
Dual-colour FISH scoring

**No amplification
HER2 negative**



**Normal HER2 gene
copy number**

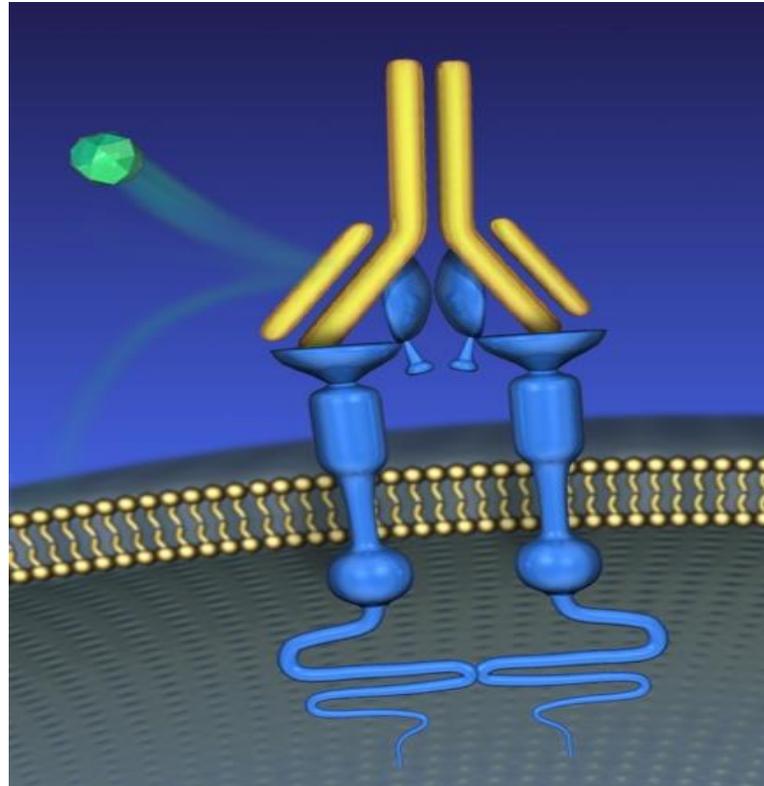
**Amplification
HER2 positive**



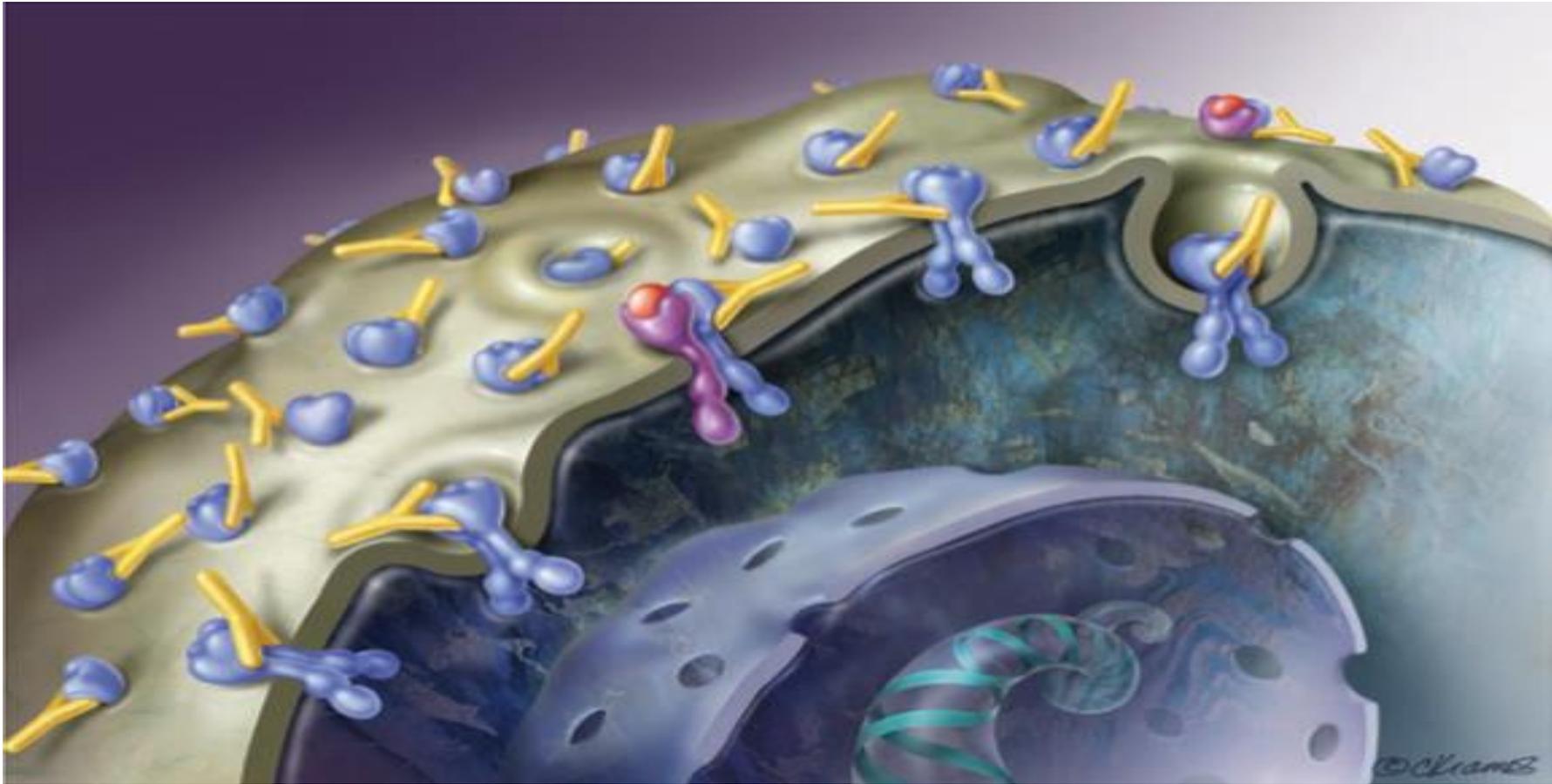
**Increased HER2 gene
copy number**

Strategies for ErbB Receptor Inhibition

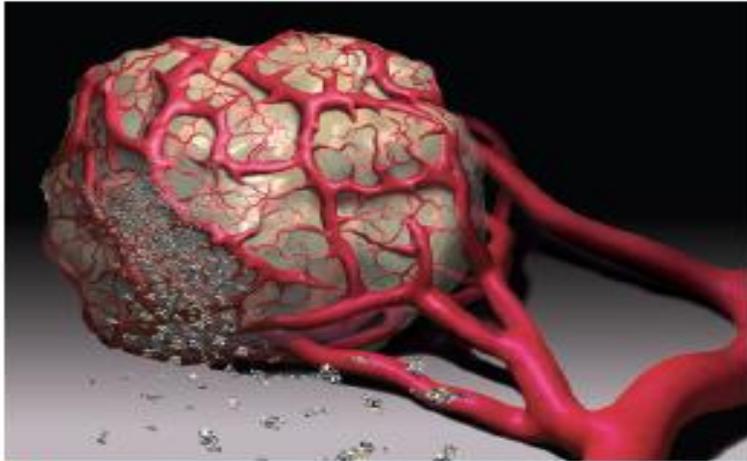
- Monoclonal antibodies (MAbs) against erbB receptors



Binding of Herceptin® to HER2

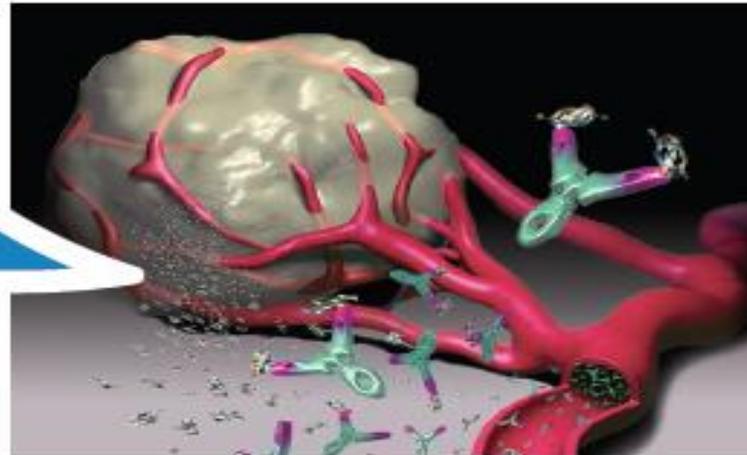


*Autre approche de traitement ciblé :
agir sur l'environnement de la cellule tumorale*



Régression des vaisseaux qui alimentent la tumeur

**Asphyxier la tumeur,
en détruisant les
vaisseaux sanguins
qui la nourrissent**



Ralentissement de la croissance
de la tumeur

Traitements des cancers du sein métastatiques

de traitements généraux à visée spécifiquement anticancéreuse

Les thérapies ciblées ou biothérapies

les agents anti Her 2 : Herceptin[®], le Perjeta[®], le Kadcylla[®] et le Tyverb[®]

anti angiogénique : l'Avastin[®]

Les limites des traitements médicaux des cancers

la sensibilité aléatoire et imprévisible :

le traitement 100 % n'existe pas

un traitement est indiqué car il a statistiquement une probabilité d'être actif

la non spécificité d'action : effet sur les cellules malades mais aussi sur les cellules saines

les toxicités aiguës limitant le niveau de doses

les toxicités cumulatives limitant la durée

Le développement des résistances du fait de l'instabilité génétique à l'origine de l'hétérogénéité intra individuelle dans le temps et dans l'espace

totallement patient dépendant et individuellement non prévisible

On sait ce qu'il faut faire on ne sait pas ce que cela va faire

Traitements des cancers du sein métastatiques

Les moyens thérapeutiques de la maladie métastatique

Si le traitement de la maladie métastatique relève prioritairement des traitements médicamenteux susceptibles d'agir sur les cellules partout où elles se sont dispersées , on peut être conduit parfois à utiliser d'emblée au cours de l'histoire d'autres traitements des cancers

La chirurgie à visée carcinologique est rarement employée en pathologie métastatique car ne se justifiant que si elle permet l'éradication de toutes les localisations secondaires identifiées

- métastase apparemment unique : poumon , foie , cerveau
- foyers multiples mais dans un seul organe : colon et foie, poumons et métastases des cancers du testicule

La chirurgie peut être utilisée à titre « symptomatique »

- stomies de dérivation urinaires ou digestives
- chirurgies des os longs préventive ou curative
- chirurgie du rachis : pour décompression et consolidation
- Thoracoscopie pour talcage
- dérivation ventriculo jugulaire pour hypertension intracrânienne

Traitements des cancers du sein métastatiques

Les moyens thérapeutiques de la maladie métastatique

Des traitement anti néoplasiques à action purement locale

La radiothérapie

- métastases osseuses
- métastases cérébrales par irradiation ciblée (cyber knife) ou panencéphalique
- métastases ganglionnaires

Les techniques physiques

- chimio embolisation
- radiofréquence
- cryothérapie

Les chimiothérapies des méningites carcinomateuses par voie intrathécale ou un intraventriculaire

Traitements des cancers du sein métastatiques

Les moyens thérapeutiques de la maladie métastatique

Des techniques mécaniques sans effet anti néoplasique à visée purement symptomatique

drains de type Pleurex pour les épanchements pleuraux récidivants

Sondes double J

Stents vasculaires

Stents digestifs

gastrostomie de décharge ou d'alimentation

Pompes implantées pour infusion de morphine

Traitements des cancers du sein métastatiques

Objectif thérapeutique

L'objectif: permettre au patient de vivre le plus longtemps et le moins mal possible

durer en qualité

Pour atteindre cet objectif il faut savoir utiliser de façon optimale

les traitements antinéoplasiques

les traitements symptomatiques et les soins de support

Il s'agit d'une situation très évolutive qui impose d'apprécier en permanence l'évolution de la situation du patient non seulement sous l'angle de l'évolution de sa pathologie en termes de réponse au traitement, mais aussi de l'évolution de son état clinique par une analyse permanente des effets secondaires des traitements

Traitements des cancers du sein métastatiques

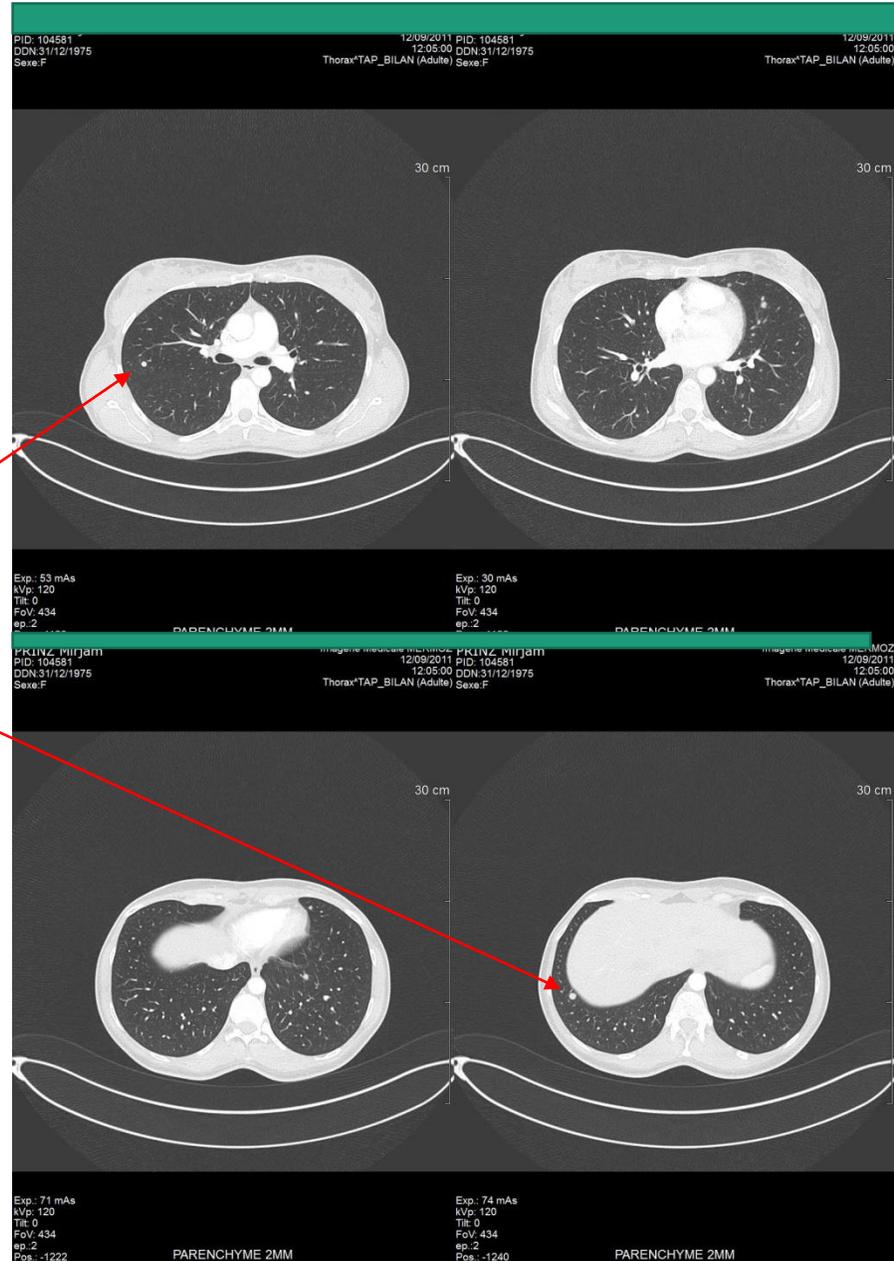
Dans tous les cas la démarche thérapeutique passera par les mêmes étapes

- apprécier le degré d'extension de la pathologie par l'imagerie et la biologie notamment et les menaces plus ou moins conséquentes qu'elle peut faire peser sur le plan fonctionnel et vital

- mettre éventuellement en évidence des lésions métastatiques pouvant créer un risque propre et justifier les traitements spécifiques : métastases cérébrales, métastases osseuses menaçantes sur le rachis ou les os longs

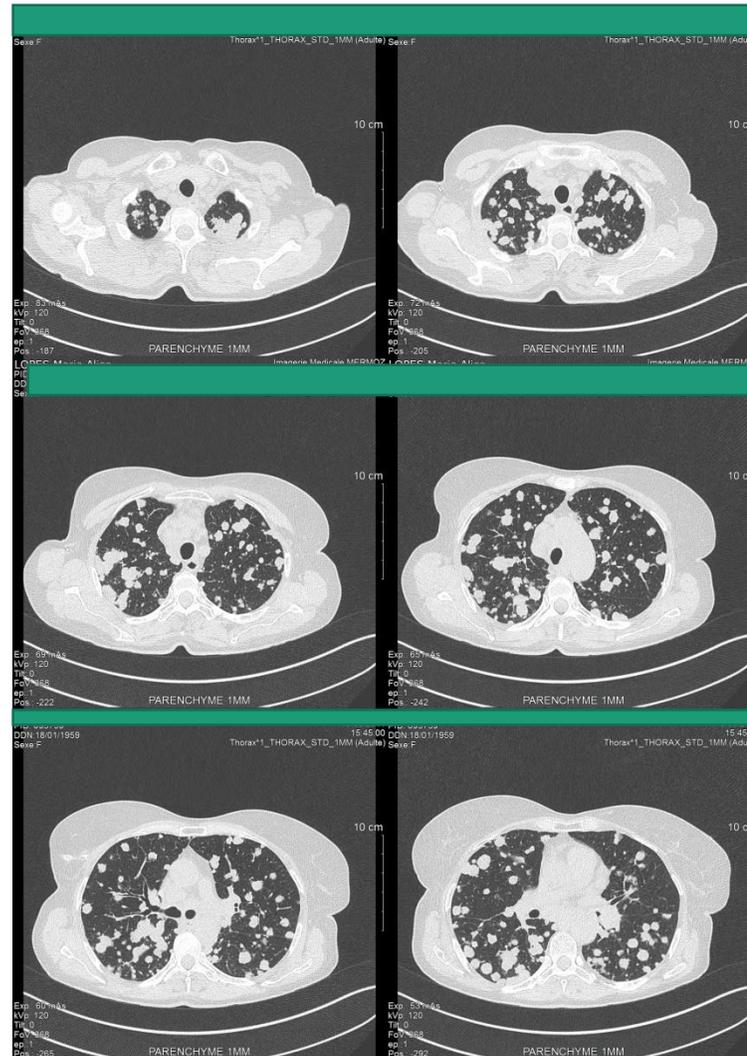
Patiente en évolution
métastatique d'un cancer du
sein

Le bilan scéno-graphique met en
évidence de toutes petites
formations nodulaires

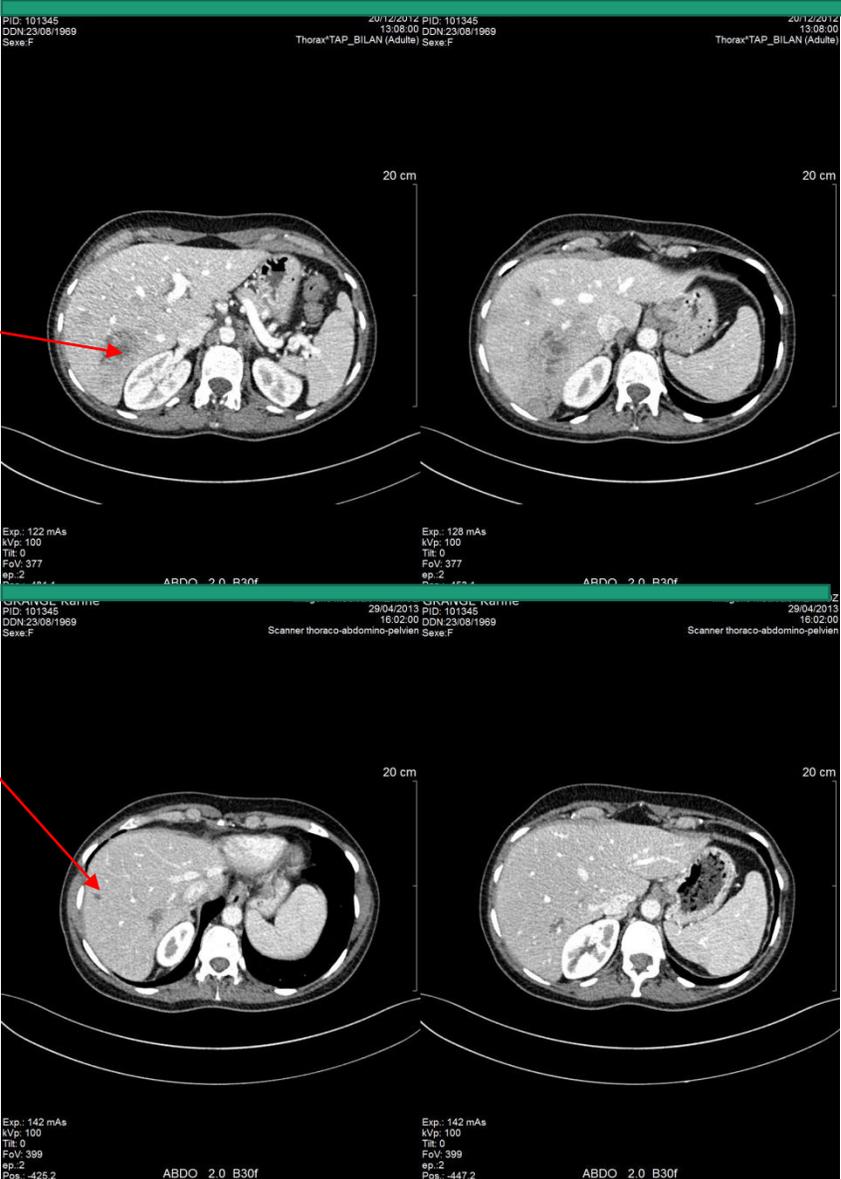


Patient en évolution métastatique d'un cancer du poumon avec un envahissement majeur

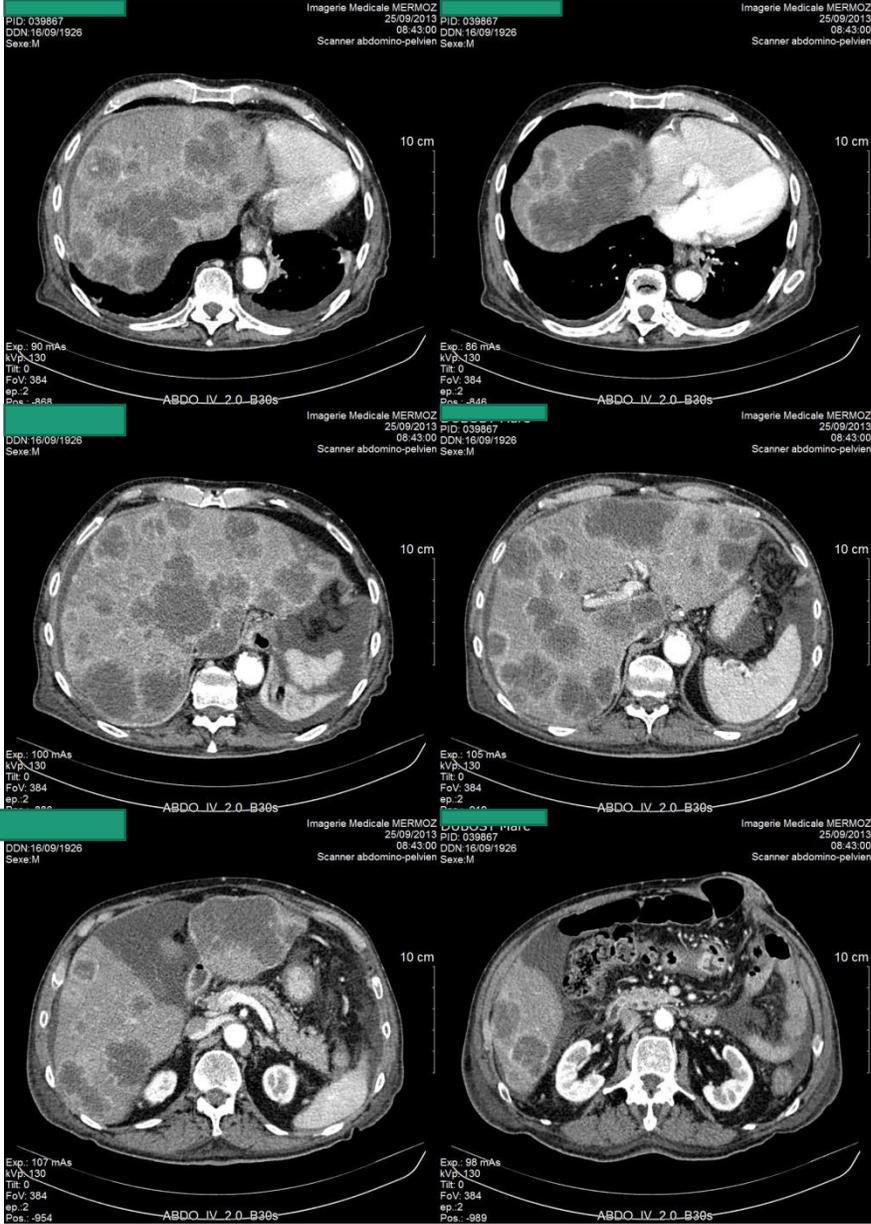
Il s'agit du classique lâcher de ballons



Patient en évolution métastatique
d'un cancer du sein avec atteinte
hépatique



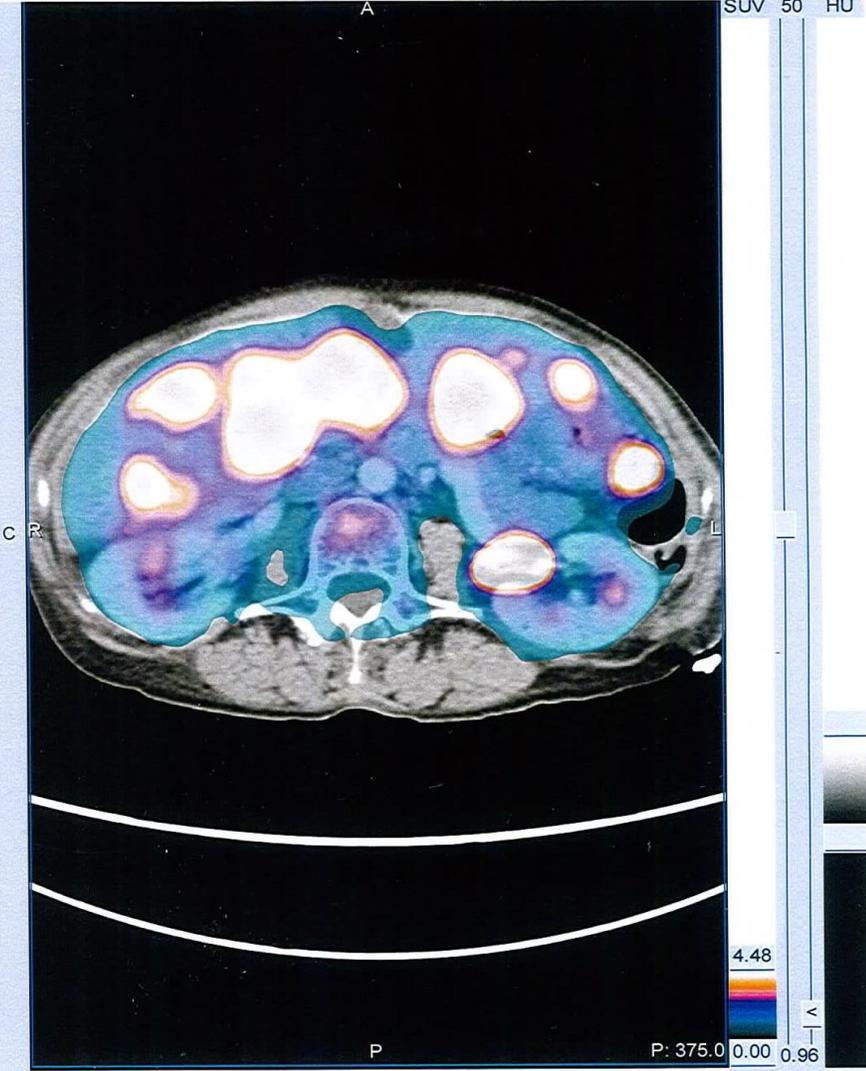
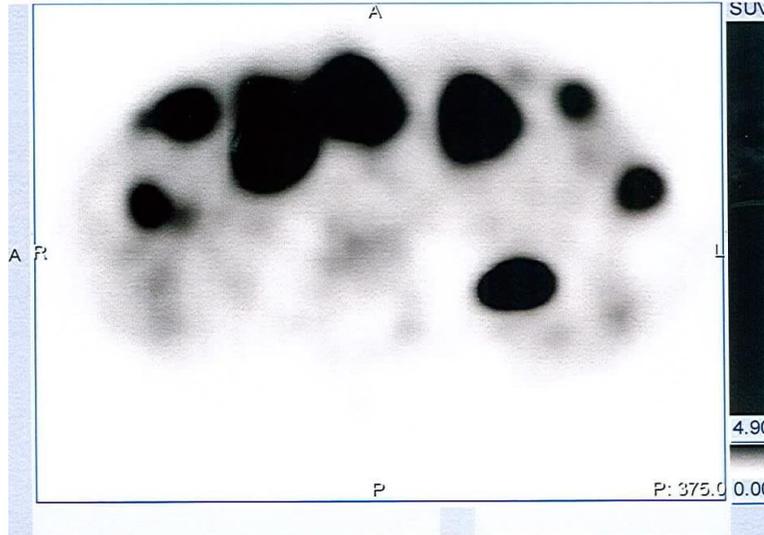
Patient en évolution métastatique d'un cancer du sein avec atteinte hépatique majeure sur le scanner

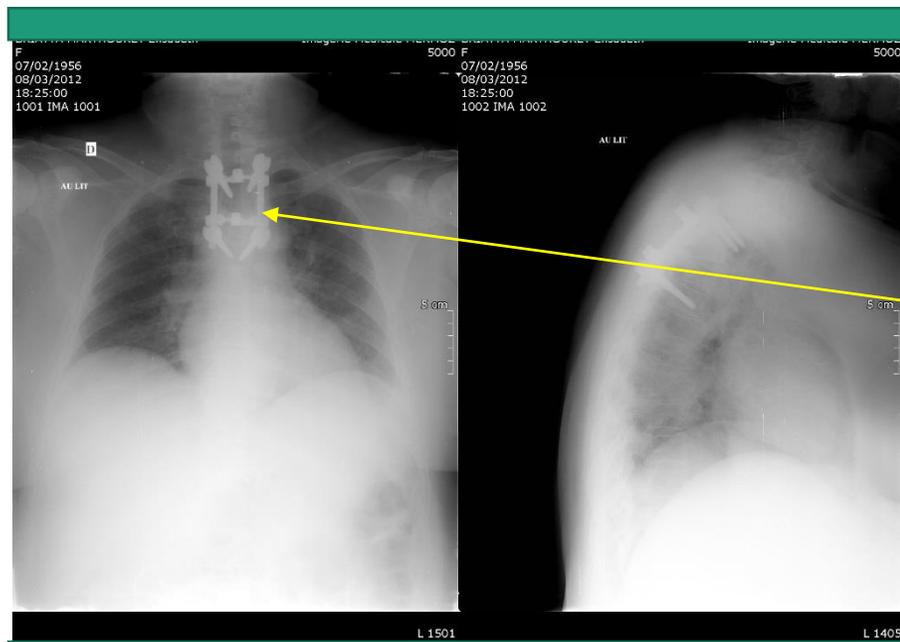


Patient en évolution métastatique d'un cancer du sein avec atteinte hépatique majeur confirmée par le petit scanner la zone très colorée sur le cliché de droite correspondant au plus gros foyer métastatique occupant plus de la moitié du foie

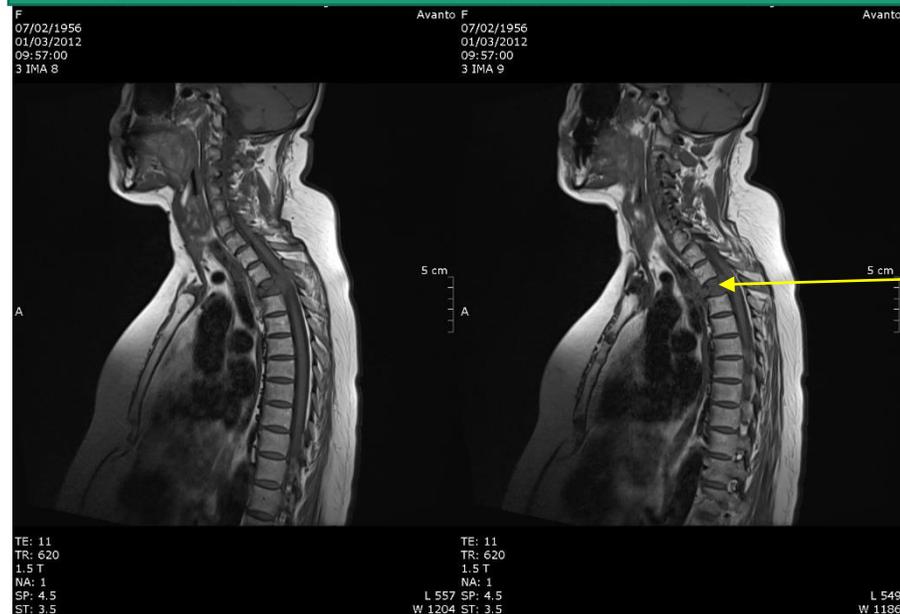


Un autre exemple de métastases volumineuses et diffusées dans l'ensemble du foie

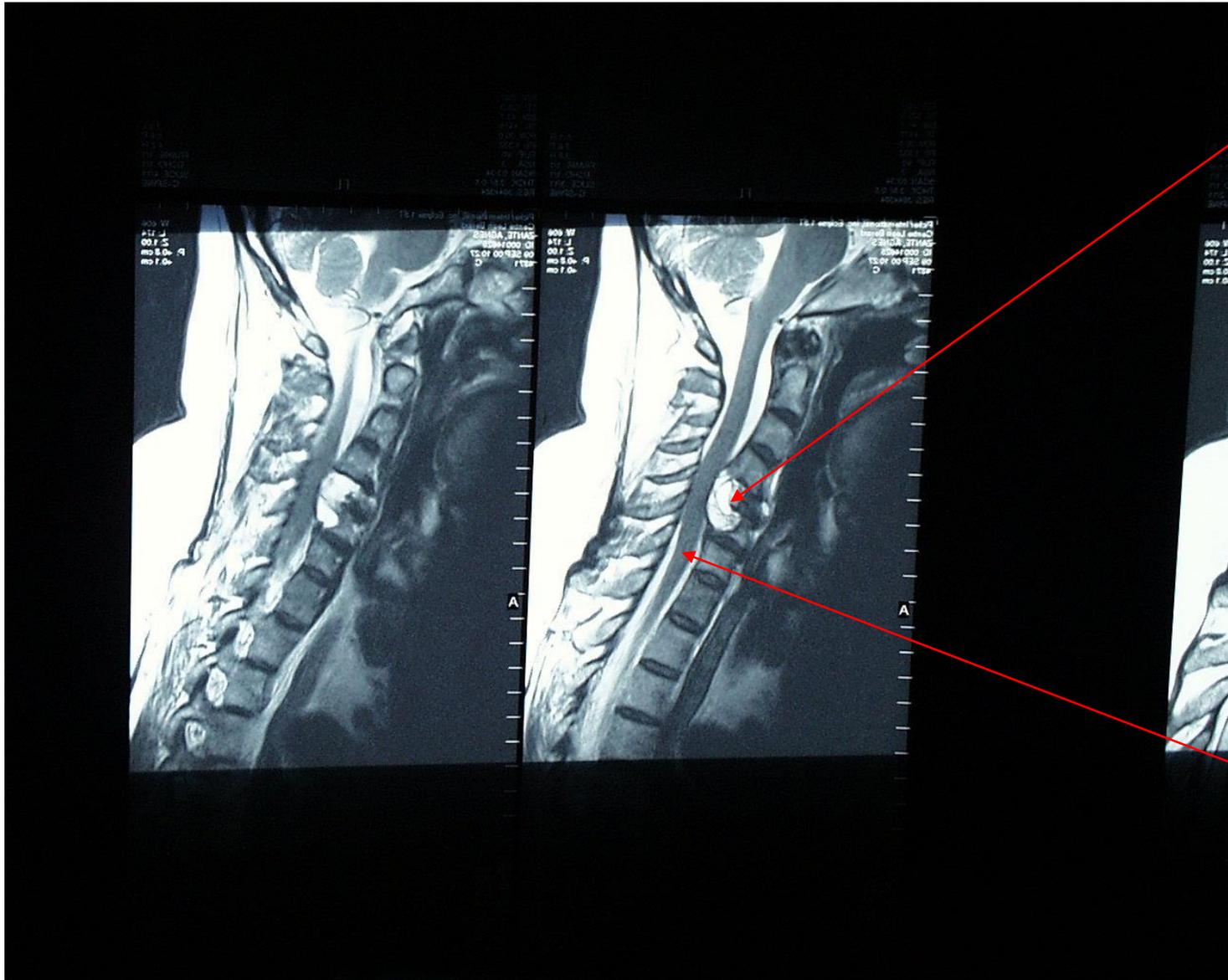




A été traitée par décompression et fixation chirurgicale
Matériel de fixation visible sur le cliché du haut

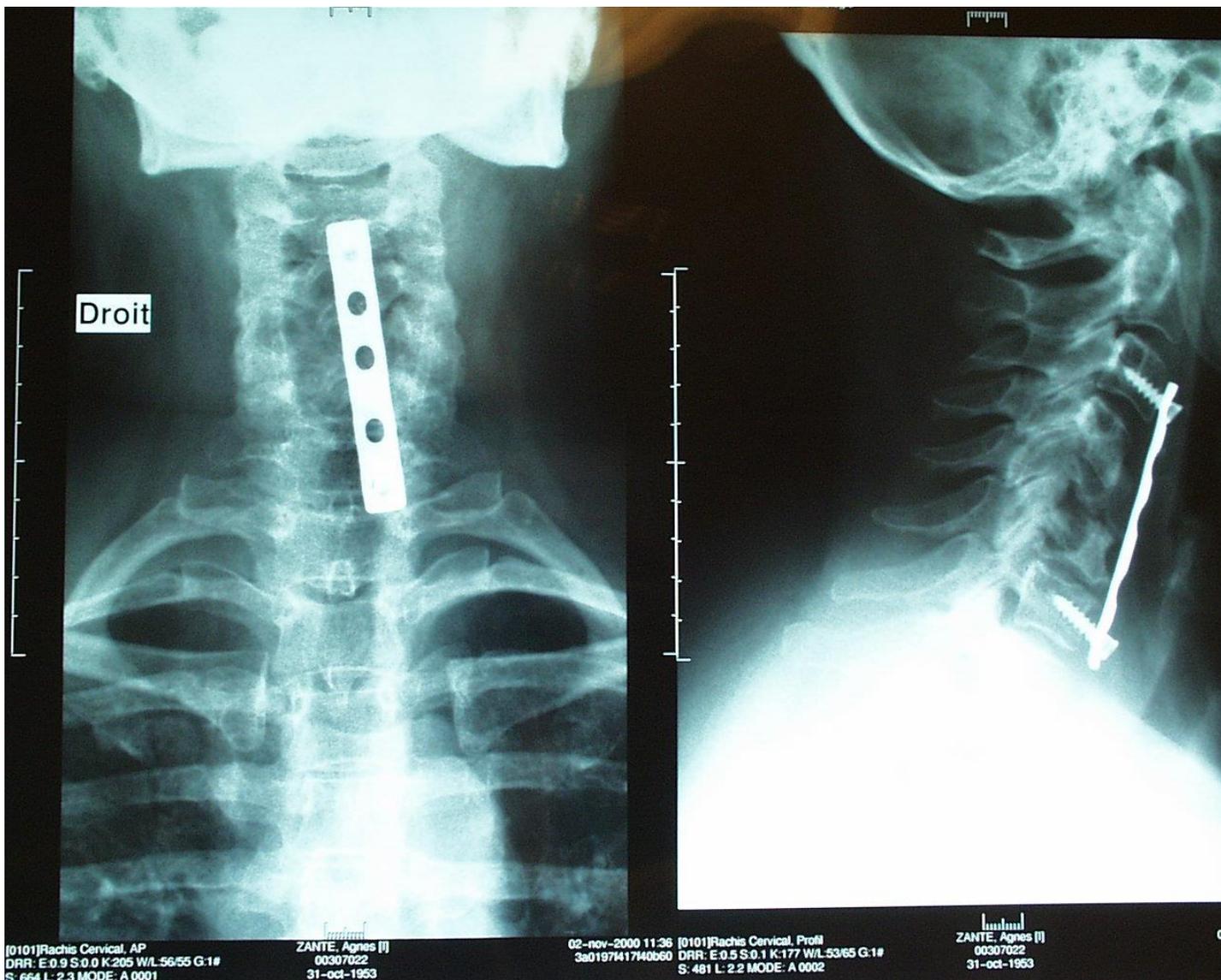


Métastase au niveau d'une vertèbre dorsale avec quasi-disparition du corps vertébral sur le scanner (clichés du bas)



Métastases au niveau d'une vertèbre cervicale avec compression médullaire identifiée sur l'I.R.M.

Moelle épinière

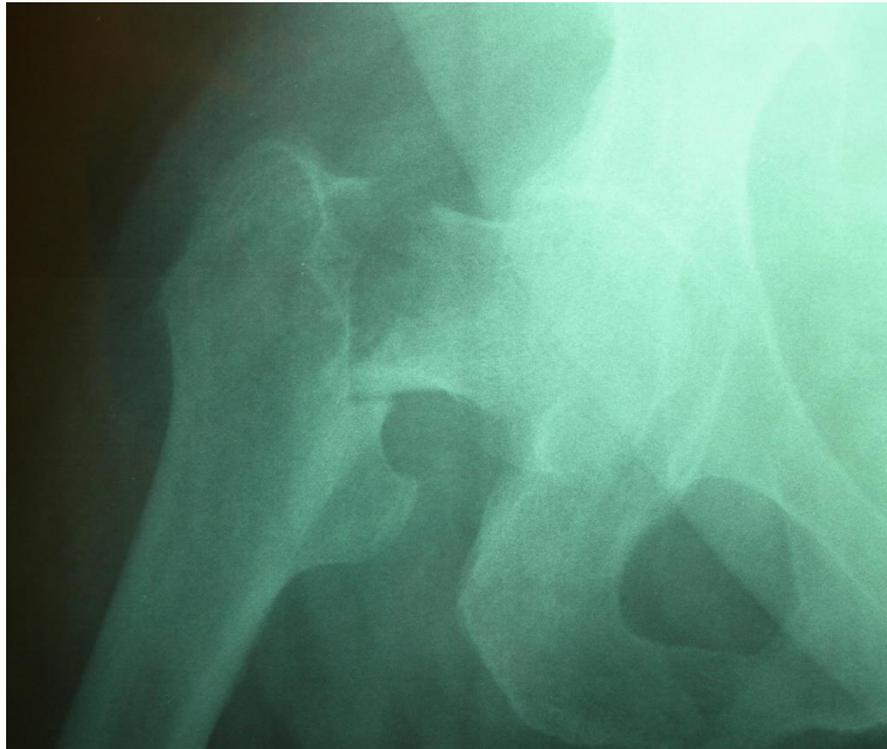


Chirurgie par décompression et fixation

A été suivi de radiothérapie

Situation toujours bien contrôlée
10 ans plus tard par une simple
hormonothérapie

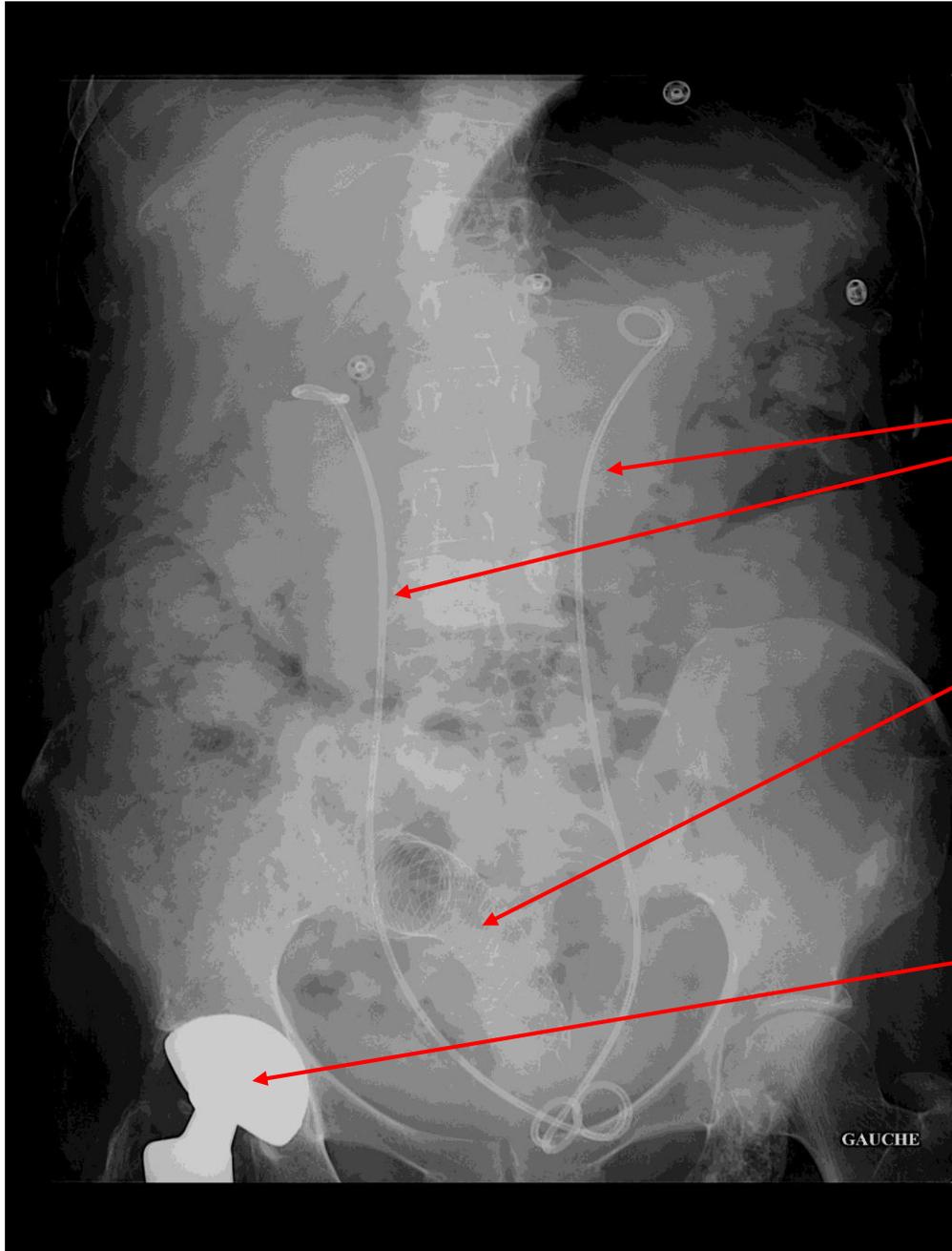
Fracture pathologique du col fémoral sur métastase



Traitement chirurgical



Dans le cas de cette patiente la fracture spontanée était révélatrice de la pathologie métastatique, le premier traitement a été celui de la fracture puis dans un second temps mise en place d'une radiothérapie et d'une hormonothérapie car il s'agissait d'une pathologies hormono dépendante



Patiente qui dans le cadre de l'évolution métastatique d'un cancer du sein

À installé une insuffisance rénale par compression urétérale bilatérale par carcinose péritonéale ayant imposé mis en place de deux sonde double J ou JJ

À présenté une compression du sigmoïde toujours lié à la carcinose péritonéale ayant nécessité mis en place d'un stent digestif par voie endoscopique

À fait une fracture du col fémoral ayant nécessité de mise en place d'une prothèse de hanche (arthroplastie)

la maladie métastatique

Dans tous les cas la démarche thérapeutique passera par les mêmes étapes

évaluer le plus précisément la situation du patient

la pathologie métastatique peut induire des symptômes justifiant mise en place de traitements symptomatiques sans délai : traitement antalgique notamment

une pathologie métastatique avancée peut induire des troubles biologiques relevant d'un traitement propre : anémie , hypercalcémie ...

analyse du terrain et recherche des comorbidités qui permettront de déterminer la capacité du patient à subir les effets secondaires des traitements

prendre en compte les spécificités de chaque individu, les situations familiale et professionnelle et sur le plan de son vécu de cette situation notamment à la lumière de ses connaissances et de ses expériences

Le traitement d'un cancer avec extension métastatique

Les étapes de la décision thérapeutique

Au terme de cette analyse sera élaboré un programme thérapeutique selon des modalités qui sont totalement dépendantes de la situation de chaque individu et qui comportera

- **une composante de « traitement anti néoplasique général**» visant à traiter les cellules partout où elles ont pu se disperser et donc reposant prioritairement sur des traitements par voie générale
 - hormonothérapies
 - chimiothérapies
 - thérapies ciblées
- éventuellement des **traitements anti néoplasiques à efficacité limitée dans l'espace telle que la radiothérapie**
- **des traitements symptomatiques** pour contrôler les symptômes en attendant l'efficacité éventuelle des traitements antinéoplasiques
- **Des soins de support** pour aider les patients sur ce chemin d'incertitudes

Le traitement d'un cancer du sein avec extension métastatique

Le choix du traitement antinéoplasique

Le choix du traitement qui sera proposé en première ligne sera déterminé en fonction des caractéristiques propres de la pathologie de chaque individu et devront être notamment pris en compte

- les **caractéristiques spécifiques des cellules** qui peuvent de façon prioritaire orienter le choix thérapeutiques : **récepteurs hormonaux ou expression de Her 2**
- La situation du patient et sa capacité à subir des effets secondaires éventuellement lourds
- le degré éventuel d'urgence thérapeutique

Le traitement d'un cancer du sein avec extension métastatique

**La mise en place si nécessaire de traitements symptomatiques ou
de traitement anti néoplasiques à visée locale**

- Traitement antalgique
- Correction d'une hypercalcémie ou d'une anémie ...
- Radiothérapie ou chirurgie d'une métastase osseuse menaçante
- Radiothérapie cérébrale
- Talcage pleural ...

Le traitement d'un cancer du sein avec extension métastatique

La chimiothérapie de première ligne

les protocoles de chimiothérapie sont différents selon la maladie traitée

lors du traitement de métastases le protocole est choisi en fonction de la maladie initiale et non en fonction du site métastatique

contrairement à ce qui est le cas en adjuvant, plusieurs traitements possibles compte tenu de l'hétérogénéité des situations

Le choix se porte prioritairement sur un protocole reconnu et validé apportant le meilleur rapport efficacité tolérance par assimilation statistique d'après les études publiées

on ne choisit pas un traitement parce qu'il va être actif mais parce qu'il peut être actif

Je sais ce qu'il faut faire je ne sais pas ce que cela va faire

Le traitement d'un cancer du sein avec extension métastatique

Les étapes de la démarche thérapeutique

Déterminer le programme thérapeutique

Expliquer

l'objectif thérapeutique qui est la mise sous contrôle de la pathologie

le fait que l'on ne peut prévoir la rapidité et l'intensité et d'efficacité ni l'importance des effets secondaires et donc l'impossibilité dans laquelle on se trouve de prévoir la durée du traitement

la démarche : appliquer un programme thérapeutique puis évaluer après un délai suffisant le résultat obtenu sur le plan tumoral et la tolérance.

bien évidemment informer des modalités d'administration de traitement et des effets secondaires susceptibles d'être rencontrés

Le traitement d'un cancer du sein avec extension métastatique

Les étapes de la démarche thérapeutique

Appliquer le traitement

la première évaluation permettra d'apprécier la tolérance et pourra conduire à des aménagements thérapeutiques

Évaluer la qualité de la réponse tumorale

- interrogatoire pour apprécier l'évolution des symptômes induits par la maladie et le niveau des effets secondaires
- examen clinique
- examens biologiques : les marqueurs tumoraux
- bilan morphologique

Le traitement d'un cancer du sein avec extension métastatique

Les étapes de la démarche thérapeutique

Adapter

efficacité et bonne tolérance : poursuite

aussi longtemps que nécessaire, efficace et toléré

le problème des toxicités cumulatives

le problème de l'échappement par développement des résistances

efficacité et mauvaise tolérance : ajustements

inefficacité : deuxième ligne

Le traitement d'un cancer du sein avec extension métastatique

la démarche décision de traitement – application – évaluation

sera renouvelée aussi longtemps que nécessaire jusqu'à obtention de l'objectif fixé d'une mise sous contrôle de la pathologie tumorale qui dans les meilleurs cas peut prendre l'aspect d'une authentique rémission

Illustration flagrante de l'hétérogénéité entre les individus liée à leurs spécificités cellulaires propres qui va rendre leur pathologie plus ou moins sensible aux agents thérapeutiques

La notion de double peine

Pour certaines la mise sous contrôle n'est jamais obtenue et les traitements théoriquement actifs sont utilisés de façon très rapprochés

Mais même si l'objectif optimal de la rémission est atteint il faudra malheureusement bien expliquer à la patiente qu'il n'est pas possible de parler de guérison et qu'il reste exposé au risque de réactivation cellulaire

Le traitement d'un cancer du sein avec extension métastatique
une illustration flagrante de l'hétérogénéité entre les individus

pratiquement pour tous les patients mais dans des délais totalement imprévisibles

- Les traitements s'avéreront de moins en moins actifs avec épuisement de l'arsenal thérapeutique reconnu : possible recours aux essais thérapeutiques
- La pathologie deviendra de plus en plus présente avec nécessité d'augmentation des traitements symptomatiques
- La patiente de plus en plus fragilisée par les conséquences de la pathologie et des traitements ne sera plus en mesure de recevoir les schémas thérapeutiques potentiellement actifs aboutissant à un processus de désescalade thérapeutique
- Le point final de cette désescalade thérapeutique sera la suspension des traitements à visée antinéoplasiques au profit de soins d'accompagnement et de confort