

Cancer du Sein

PROGRAMME NATIONALE DE FORMATION DES MEDECINS EN
CANCEROLOGIE
JANVIER 2015



MSPP



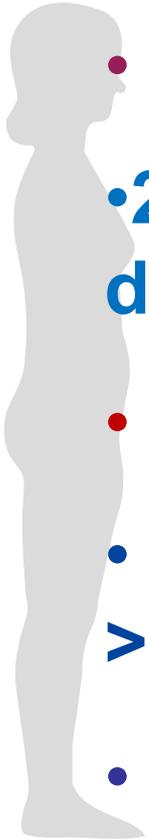
Objectifs de présentation

A la fin de cette séance, les participants seront capable de:

- a) Maitriser l'approche épidémiologique de base du cancer du sein
- b) Connaitre les méthodiquement les approches nécessaires au dépistage du cancer du sein
- c) Savoir reconnaître les signes et symptômes propres au cancer du sein
- d) Suivre la procédure de diagnostic du cancer du sein
- e) Se servir de la classification et des sous-types biologiques pour décider du traitement approprié

Le Cancer du Sein dans le Monde

- 1,5 millions de nouveaux cas tous les ans
- Cause ~450 000 morts tous les ans
- 23% de tous les nouveaux cancers diagnostiqués chez les femmes
- Très rare chez les hommes (<1% des cas)
- Dans les pays occidentaux, survie à 5 ans >80%
- Des cancers envahissants, 85% sont des carcinomes canaux et 15% des carcinomes lobulaires



Facteurs de Risque : Antécédents Familiaux

75% des patients atteints de cancer du sein aux Etats-Unis n'ont pas d'antécédents familiaux.

Les facteurs influençant l'importance d'antécédents familiaux:

- Age au diagnostic du membre de la famille affecté
- Age et le nombre de membres de la famille affectés
- Nombre de membres de la famille atteints de cancer du sein
- Présence de cancer des ovaires
- Présence de cancer du sein masculin
- Ethnicité

Des prédispositions génétiques de mutations connues sont responsables de 5-10% de tous les cancers du sein aux Etats-Unis

Porteurs de BRCA1 et 2

- Les gènes principaux les plus reconnus du cancer du sein sont les mutations BRCA1 et BRCA2
- Mutations nuisibles → 55-80% de risque à vie de cancer du sein
- Les mutations augmentent le risque des cancers des ovaires, prostate, colon, etc.
- Ces cancers surviennent généralement tôt

Epidemiologie d'Haiti

- La grande majorite (84%) sont des carcinomes canaux
- 54% sont grade III tumeur
- 55% sont RE positif
- 36% HER2 positif
- 26% sont triple negatif

Facteurs de Risque

Risque augmenté

- Pas d'enfants
- Première grossesse tardive
- Prise de contraceptifs oraux
- Traitement hormonal substitutif après la ménopause
- Alcool

Risque diminué

- Allaitement prolongé
- Ménopause avancée

Risque Accru avec l'Age

Table 4. Age-Specific Probabilities of Developing Invasive Breast Cancer*

If current age is:	The probability of developing breast cancer in the next 10 years is:	or 1 in:
20	0.05%	1,837
30	0.43%	234
40	1.43%	70
50	2.51%	40
60	3.51%	28
70	3.88%	26
Lifetime risk	12.28%	8

*Among those free of cancer at beginning of age interval. Based on cases diagnosed 2002-2004. Percentages and "1 in" numbers may not be numerically equivalent due to rounding.

Data source: DevCan Software, Version 6.2.1.¹⁶⁵

American Cancer Society, Surveillance Research, 2007

Incidence Varie avec la Race

Race/Ethnicité	Incidence
Toutes les races	127.8 pour 100,000 femmes
Blanc	132.5 pour 100,000 femmes
Africain-américain	118.3 pour 100,000 femmes
Asiatique/Iles du Pacifique	89.0 pour 100,000 femmes

Historique de la Prévention et du Traitement du Cancer du Sein aux USA



Des bonnes infrastructures de soins de santé peuvent améliorer la survie, même sans mammographie ou de traitement adjuvant

Entre 1950-1975

○ Infrastructure des soins de santé

Améliorée aux USA

○ Soins de santé généraux avec approche préventive (introduction de vaccins, antibiotiques, etc)

○ Avant l'utilisation de mammographie ou de traitement adjuvant

→ Mortalité du cancer du sein est tombée de 0,42 à 0,27

Entre 1975-actuel

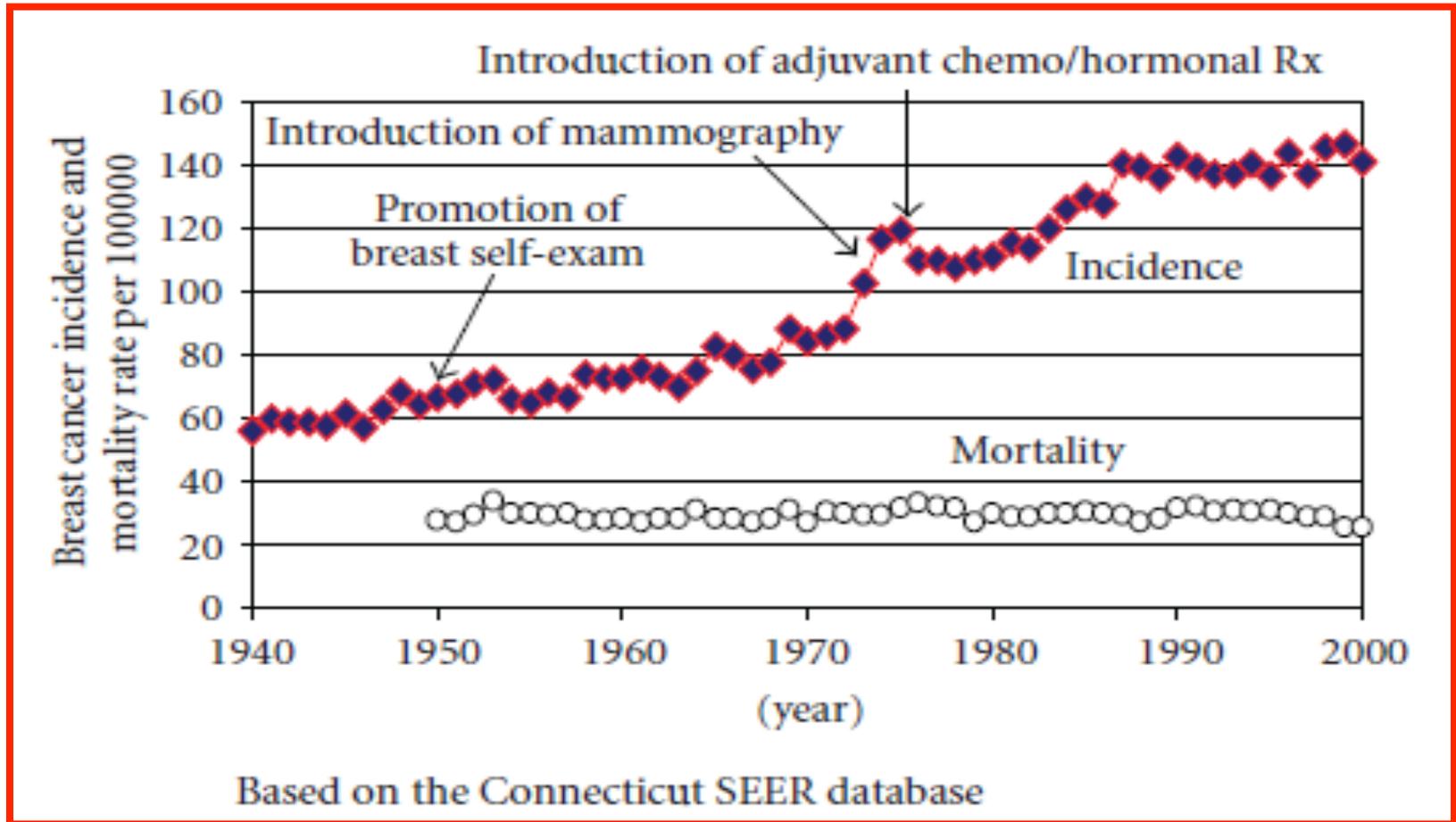
○ Dépistage répandu par mammographie

○ Utilisation répandue du traitement adjuvant chimio-hormonal

○ Nouveaux médicaments

→ Mortalité du cancer du sein est tombée 0,27 à 0,21

Mortalité due au Cancer du Sein aux Etats-Unis 1940-2000



Shulman, J of Oncology 2010

Objectifs d'Apprentissage

D'ici la fin de cette formation, les participants pourront:

- a) Comprendre l'épidémiologie basique du cancer du sein
- b) **Décrire les méthodes recommandées pour le dépistage du cancer du sein**
- c) Reconnaître les signes et symptômes du cancer du sein
- d) Décrire la procédure de diagnostic du cancer du sein
- e) Utiliser la classification et les sous-types biologiques pour déterminer le traitement

La Cancer du Sein EST Guérissable, mais SEULEMENT si:

Le cancer du sein EST guérissable, si:

- Détecté quand la maladie est confinée au sein ou aux ganglions lymphatiques axillaires
- Toute la maladie évidente dans le sein et axillaires peut être enlevée chirurgicalement

Par conséquent: Il est important d'éduquer les femmes sur les examens mammaires de routine, et faire les examens mammaires de routine disponibles aux centres de santé

Dépistage du Cancer du Sein

- Le dépistage national par mammographie n'est pas une option actuelle au Haiti

- Approche actuelle:
 - Examen clinique des seins par des fournisseurs de soins médicaux aux centres de santé ou dans les hôpitaux de district
 - Eduquer les patients et la communauté sur l'importance de soins médicaux précoces en cas de grosseurs aux seins

Objectifs d'Apprentissage

D'ici la fin de cette formation, les participants pourront:

- a) Comprendre l'épidémiologie basique du cancer du sein
- b) Décrire les méthodes recommandées pour le dépistage du cancer du sein
- c) **Reconnaitre les signes et symptômes du cancer du sein**
- d) Décrire la procédure de diagnostic du cancer du sein
- e) Utiliser la classification et les sous-types biologiques pour déterminer le traitement

Caractéristiques Cliniques

- **Maladie localisée:**

- Masse au sein
- Adénopathie axillaire



Caractéristiques Cliniques

- **Maladie métastatique** se présentera par différents signes et symptômes, selon l'endroit des métastases. En général, une patiente se présentera avec les choses suivantes:
 - Métastases aux poumons
 - Dyspnée
 - Douleur pleurétique
 - Métastases au foie
 - Hépatomégalie
 - Jaunisse
 - Métastases dans les os
 - Douleur dans les os
 - Métastases au cerveau
 - Maux de tête
 - Examen focal neurologique
 - Attaques

Objectifs d'Apprentissage

D'ici la fin de cette formation, les participants pourront:

- a) Comprendre l'épidémiologie basique du cancer du sein
- b) Décrire les méthodes recommandées pour le dépistage du cancer du sein
- c) Reconnaître les signes et symptômes du cancer du sein
- d) **Décrire la procédure de diagnostic du cancer du sein**
- e) Utiliser la classification et les sous-types biologiques pour déterminer le traitement

Procédure de Diagnostique

Laboratoire

- Tests d'explorations hépatiques
- Phosphatase alcaline (si suspicion de métastases osseuses)

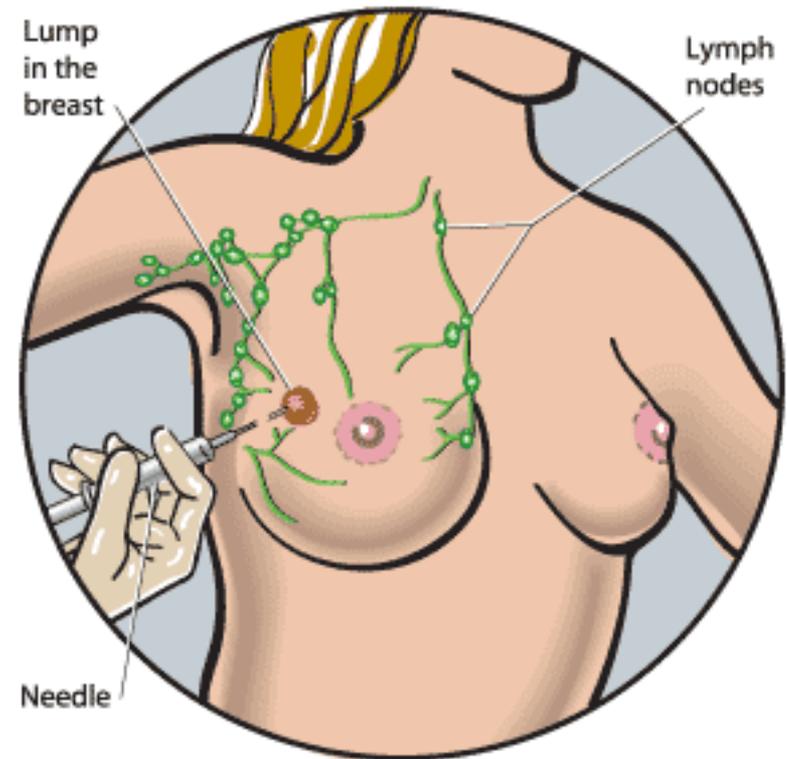
Imagerie

- Minimale:
 - Radio des poumons
 - Echographie abdominale
- Préférée:
 - Scanner thorax/abdomen/bassin avec contraste
 - Radio des os

Diagnostic: Obtenir des tissus

- **Buts:**
 - Pour confirmer le diagnostic pathologique
 - Pour déterminer le statut du récepteur des oestrogènes

- **Technique:**
 - La meilleure technique est la biopsie de tissus guidée par échographie
 - Moins envahissante que la biopsie ouverte/chirurgicale
 - Beaucoup plus précise que les aspirations par aiguille



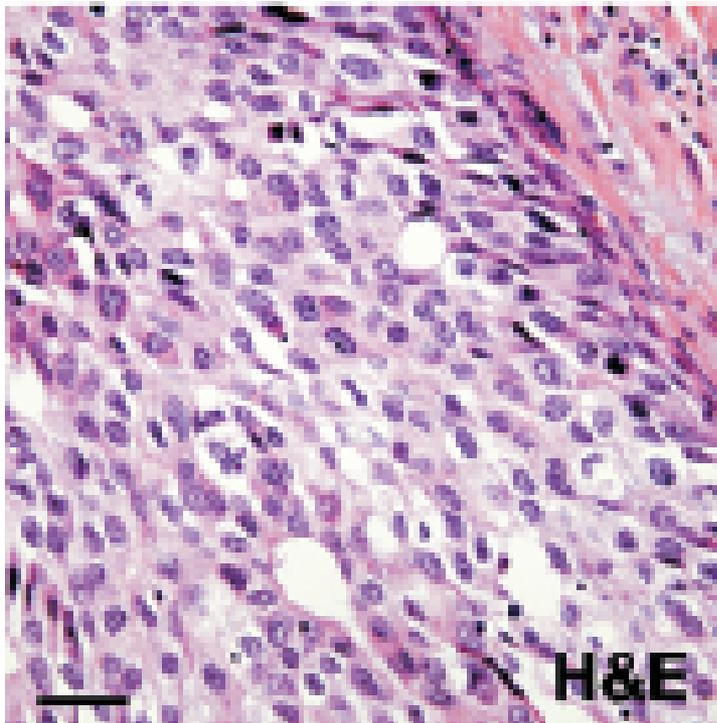
Maladies Malignes du Sein

- Cancers infiltrants (vrais cancers)
 - **Carcinome canalaire infiltrant = CCI (85%)**
 - **Carcinome lobulaire infiltrant = CLI (15%)**
 - **Plus rare: papillaire, médullaire, et sous-types métaphasiques**

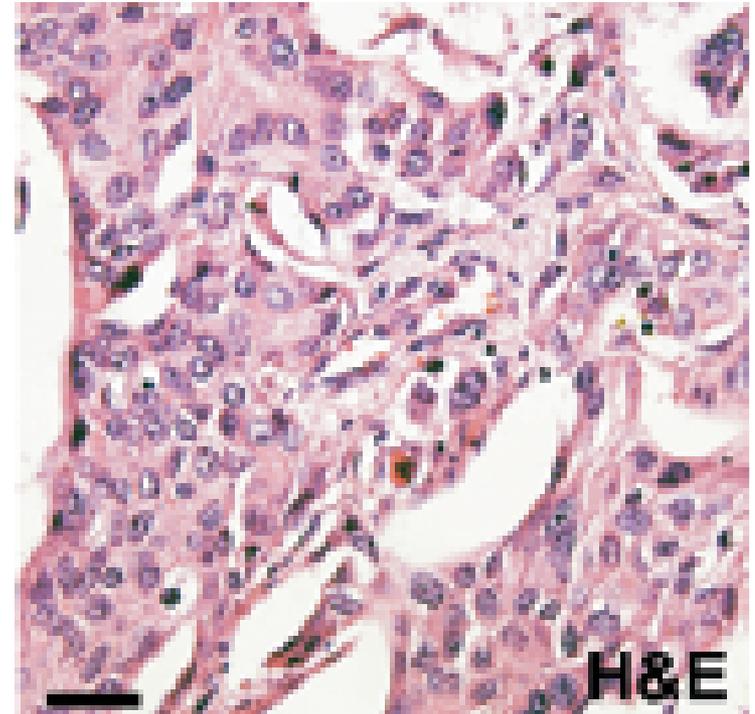
- Pré-envahissant, ou carcinomes in situ
 - **Carcinome canalaire in situ (CCIS)**
 - **Carcinome lobulaire in situ (CLIS)**

Pathologie

CCIS



CCI



Objectifs d'Apprentissage

D'ici la fin de cette formation, les participants pourront:

- a) Comprendre l'épidémiologie basique du cancer du sein
- b) Décrire les méthodes recommandées pour le dépistage du cancer du sein
- c) Reconnaître les signes et symptômes du cancer du sein
- d) Décrire la procédure de diagnostic du cancer du sein
- e) **Utiliser la classification et les sous-types biologiques pour déterminer le traitement**

Classification du Cancer du Sein

Stade	Resultats cliniques
Maladie précoce	<ul style="list-style-type: none">•Maladie confinée au sein ou aux ganglions axillaires•Pas d'infiltration de la peau•Pas d'infiltration de la paroi thoracique•Taille de la tumeur < 5 cm•Ganglions axillaires ne sont pas fixés à la peau ou aux tissus sous-jacents
Localement avancée	<ul style="list-style-type: none">•Pas de métastases à distance•Pas d'adénopathie sub-claviculaire ou cervicale•Infiltration localisée dans la peau du sein ou de la paroi thoracique•Les ganglions axillaires sont fixés à la peau ou aux tissus sous-jacents
Métastatique	<ul style="list-style-type: none">•Maladie à distance dans les os, le foie, les poumons, cerveau•Adenopathie sub-claviculaire ou cervicale

Effet du Statut des Ganglions sur la Survie

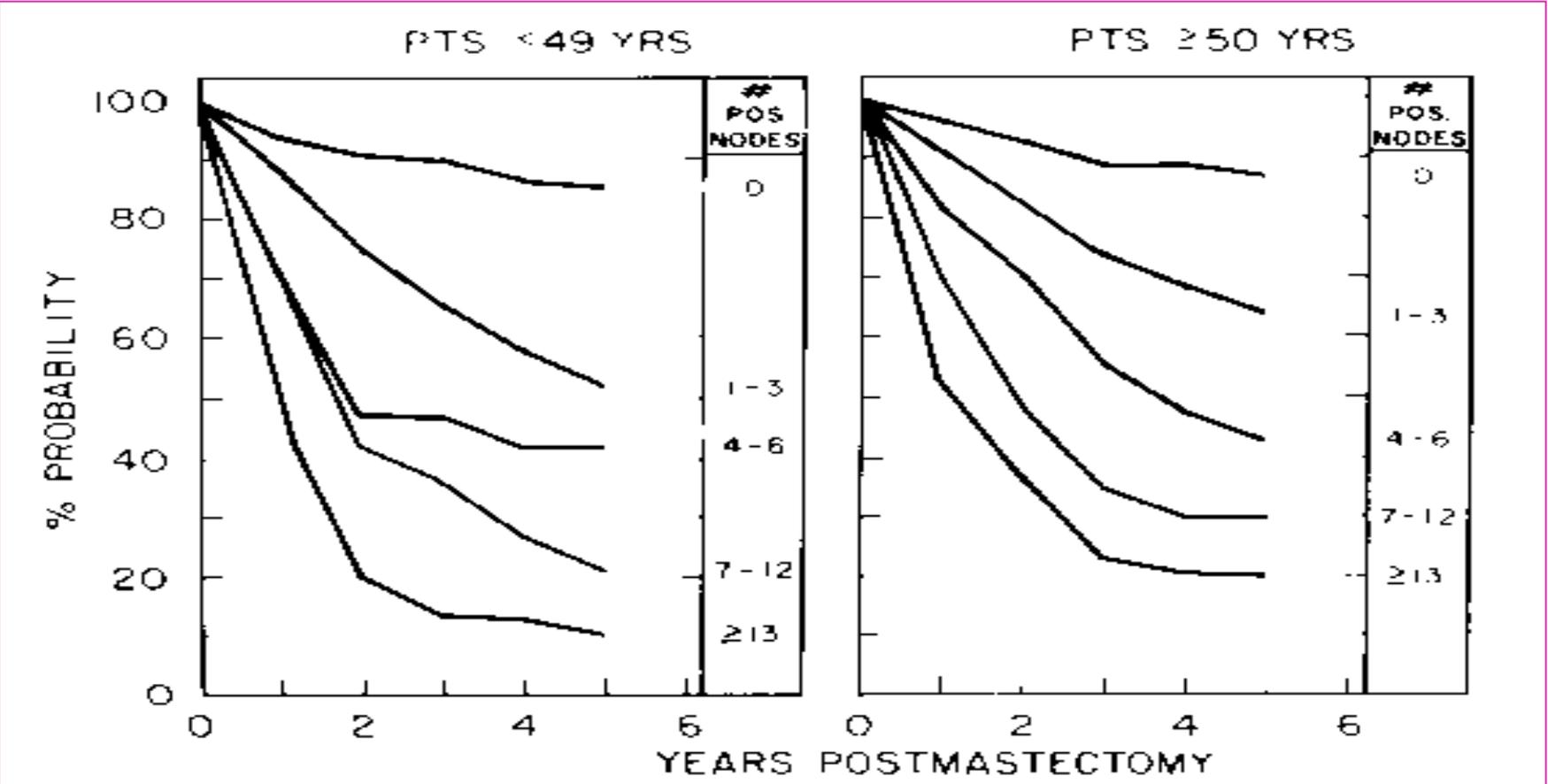


FIG. 2. Disease-free survival relative to age and number of positive nodes for patients (PTS) ≤ 49 years and patients ≥ 50 years.

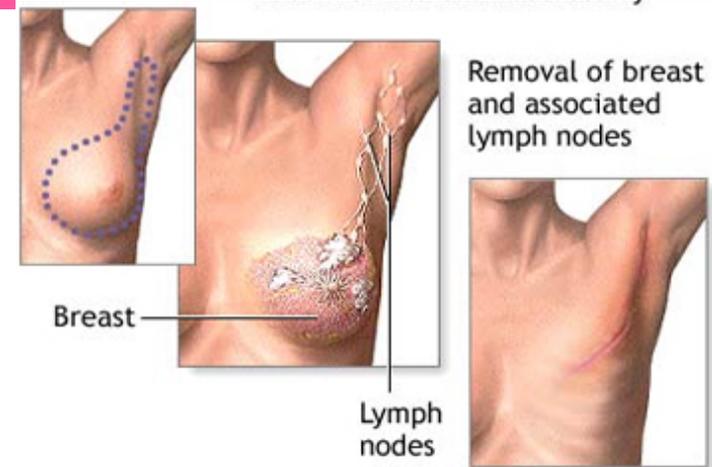
Comment traiter le cancer du sein?

1. Chirurgie
2. Chimiothérapie
3. Traitement hormonal

Questions clés dans le traitement du cancer du sein

- Est-ce métastatique?
- Est-ce opérable?
- Est-ce sensible aux hormones?

Chirurgie



- Pour les patients avec une maladie en stade précoce ou localement avancée: Mastectomie avec dissection des ganglions axillaires

Chimiothérapies standard

□ **Doxorubicine** (Adriamycine)

- Agent intercalant, provoque de l'alopecie, myélosuppression et dégâts au cœur
- 60 mg/m² par voie intraveineuse donné avec cyclophosphamide toutes les 3 semaines X 4 cycles

□ **Cyclophosphamide** (Cytosan)

- Agent alkylant, provoque de l'alopecie, myélosuppression, et peut causer des dégâts à la vessie
- 600 mg/m² par voie intraveineuse donné avec doxorubicine toutes les 3 semaines X 4 cycles

□ **Fluorouracile**

- Agent ayant une action sur le fuseau mitotique; provoque de l'alopecie, myélosuppression, neuropathie
- 500mg/m² chaque 3 semaines

Chimiothérapies standard

□ Docetaxel

- Agent ayant une action sur le fuseau mitotique; provoque de l'alopecie, myélosuppression, neuropathie
- Associé avec des réactions allergiques dans 50% du patient. Il faut donner le patient prednisone avant pour minimiser le risque de réaction allergique
- 60 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines X 4 cycles

□ Paclitaxel (Taxol)

- Agent ayant une action sur le fuseau mitotique; provoque de l'alopecie, myélosuppression, neuropathie, associé avec des réactions allergiques
- 175 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines X 4 cycles

Regimes Standard

□ **AC-T**

- Doxorubicine et cyclophosphamide (AC) x 4 cycles suivi de paclitaxel x 4 cycles

□ **TC**

- Docetaxel et cyclophosphamide x 4 cycles

□ **CAF**

- Cyclophosphamide, doxorubicin, et fluorouracil x 6 cycles
- CAF est un régime moins efficace, mais est moins cher et plus largement disponible.

Traitement Hormonal

Statut des récepteurs des oestrogènes (RE)/de la progestérone (RP)

- RE sont les récepteurs d'oestrogène sur les cellules
- RP sont les récepteurs de la progestérone sur les cellules
- Un statut positif de RE ou RP indique que le cancer du sein va répondre au **tamoxifène**
- Environ 2/3 des cancers du sein dans le monde sont RE+

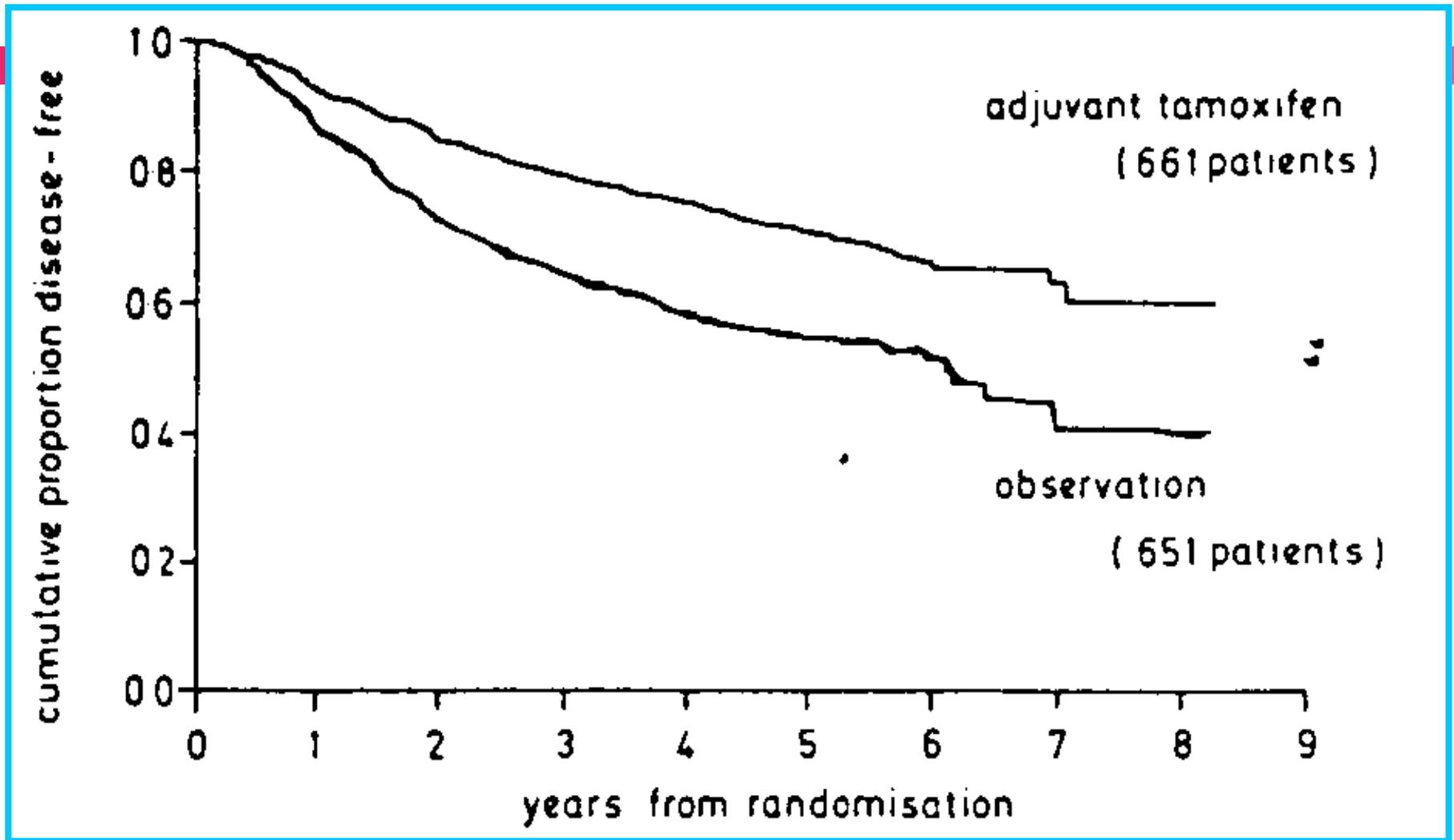
Traitement Hormonal

- **Tamoxifène (20 mg voie orale journalier)**
 - Composé semblable aux œstrogènes
 - Agent oral journalier pris pendant 5 ans, qui peut diminuer le risque de rechute du cancer du sein et l'apparition de nouveaux cancers du sein de 50% chez les patients RE+
 - Effets secondaires: Bouffées de chaleur, changement d'humeur, écoulement vaginal, cataracte, risque accru de maladie thromboembolique, cancer de l'endomètre, contre l'action d'hormones contraceptives

- **Letrozole (2.5 mg voie orale journalier) et Anastrozole (1 mg voie orale journalier)**
 - Ne fonctionne que chez les femmes ménopausées
 - Inhibiteurs d'aromatase (bloque les enzymes qui produisent de l'oestrogène dans les tissus périphériques). Pas disponible au Haiti actuellement.

- **Ovariectomie:** (ne fonctionne que chez les femmes juste avant la ménopause)

L'Essai Clinique Ecossais du tamoxifène



Lancet 1987

Traitement – Maladie au stade précoce

- Pour une maladie en stade précoce:
 - Chirurgie en premier
 - Suivie par une thérapie avec un adjuvant général
 - Traitement en vue de guérison

Traitement – Maladie au stade précoce

□ Chirurgie

- Mastectomie et dissection des ganglions axillaire

□ Thérapie avec adjuvant général

■ Pour les femmes avec des tumeurs RE+

- Ganglions lymphatiques négatifs – tamoxifène x 5 ans
- Ganglions lymphatiques positifs – AC-T (doxorubicine et cyclophosphamide (AC) x 4 cycles suivi de paclitaxel x 4 cycles) ou TC (docetaxel et cyclophosphamide x 4 cycles), suivi de tamoxifène x 5 ans

■ Pour les femmes avec des tumeurs RE-

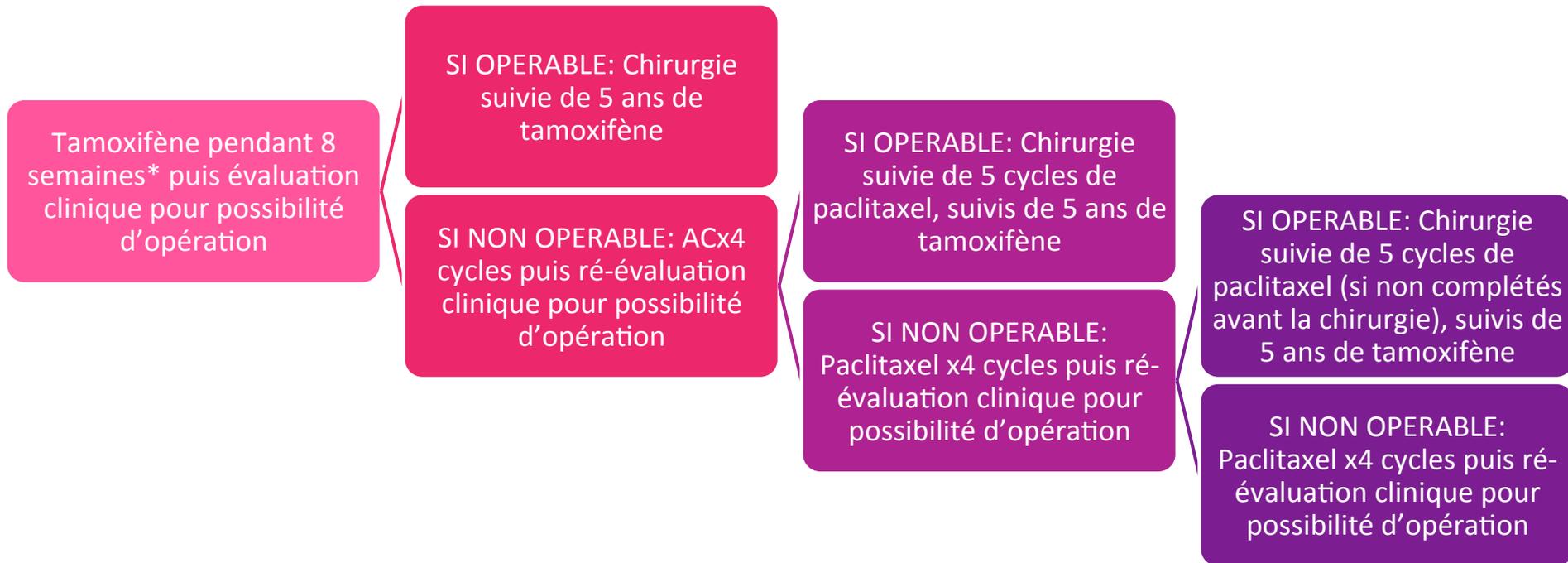
- Ganglions lymphatiques négatifs : doxorubicine et cyclophosphamide (AC) x 4 cycles ou TC (docetaxel et cyclophosphamide x 4 cycles)
- Ganglions lymphatiques positifs : AC-T (doxorubicine et cyclophosphamide x 4 cycles, suivi de paclitaxel x 4 cycles) ou TC (docetaxel et cyclophosphamide x 4 cycles)

Traitement – Localement Avancé

- Pour les cancers du sein localement avancés:
 - Le but du traitement est un traitement général en premier pour que le patient devienne opérable
 - Chirurgie plus tard (mastectomie et dissection axillaire) après la chimiothérapie +/- traitement hormonal

Traitement – Localement Avancé

□ Pour les femmes avec tumeurs RE+:



*S'il y a une bonne réponse initiale aux 8 semaines de tamoxifène, il peut être continué pendant jusqu'à 8 semaines supplémentaires avant la chirurgie

Traitement – Localement Avancé

- Pour les femmes avec tumeurs RE-:
 - Doxorubicine et cyclophosphamide (AC) x 4 cycles ou TC (docetaxel et cyclophosphamide x 4 cycles), ensuite réévaluation pour possibilité d'opération
 - Si pas opérable, paclitaxel x 4 cycles, ensuite réévaluation pour possibilité d'opération
 - Si pas opérable, thérapie palliative générale avec un seul agent de chimiothérapie
 - Après la mastectomie, compléter 4 cycles de paclitaxel, si pas complété avant l'opération.

Traitement – Maladie métastatique

- Pour les femmes avec un cancer du sein métastatique, le but du traitement est la palliation – minimiser la toxicité tout en maintenant la quantité et la qualité de vie
 - Pour les femmes sous chimiothérapie palliative, un agent unique de chimiothérapie est aussi efficace que la chimiothérapie avec plusieurs agents, et moins toxique.
 - Mastectomie, y compris la “mastectomie de nettoyage” et la dissection des ganglions lymphatiques axillaires ne sont généralement pas indiquées.

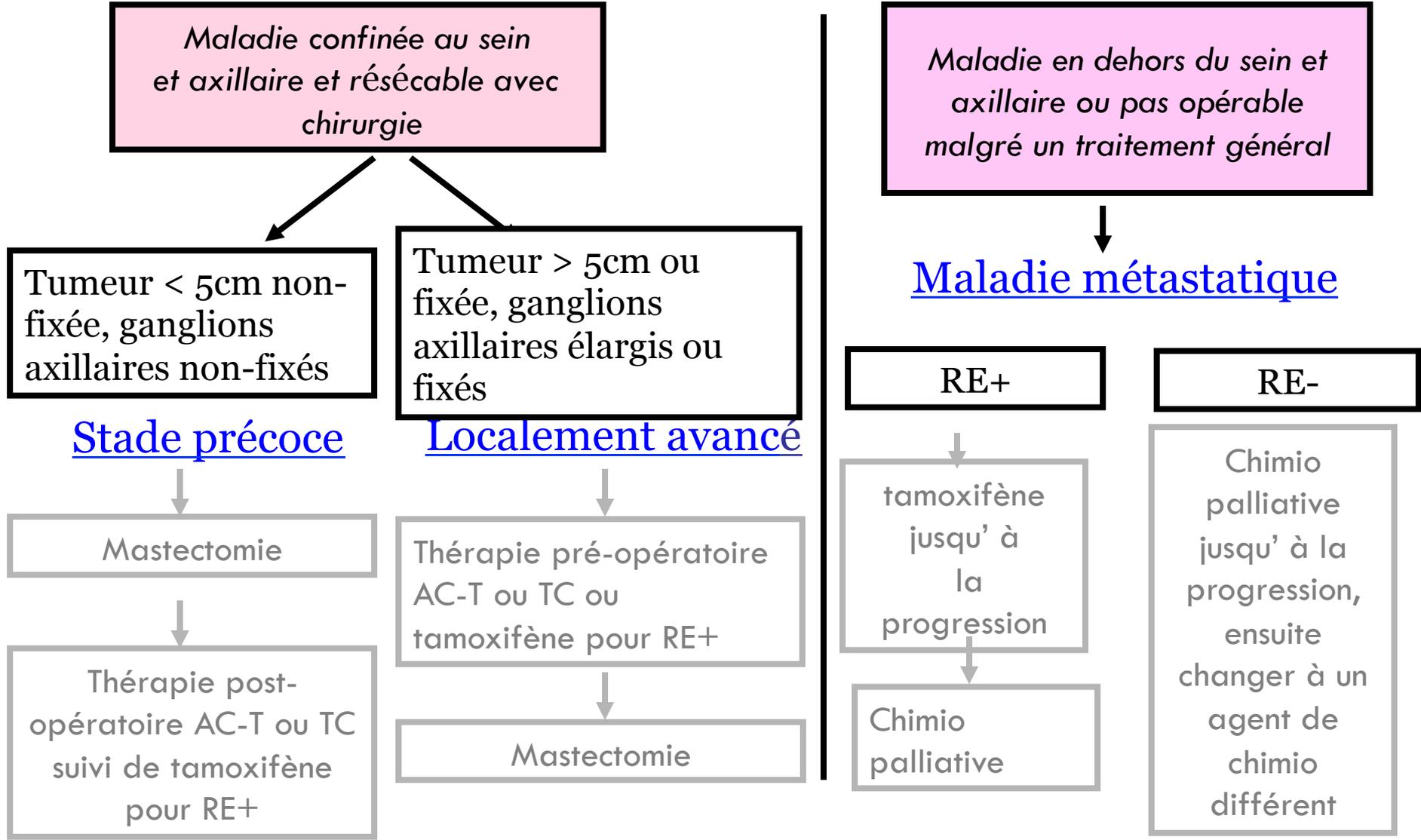
Traitement – Maladie métastatique

- Pour les femmes avec tumeurs RE+
 - tamoxifène jusqu' à la progression tumorale
 - Si pre-menopause → Ovariectomie si progression tumorale sous tamoxifène
 - Quand progression sous tamoxifène → inhibiteurs d'aromatase comme le letrozole (doit être ménopausée naturellement ou chirurgiquement).
 - Quand progression sous inhibiteurs d'aromatase ou pas disponible → chimiothérapie avec agent unique (paclitaxel, cyclophosphamide ou doxorubicine)

Traitement – Maladie métastatique

- Pour les femmes avec tumeurs RE-
 - Chimiothérapie avec agent unique
 - Paclitaxel
 - Cyclophosphamide
 - Doxorubicine
 - Docetaxel
 - Fluorouracil

Classification et Traitement



Maladie confinée au sein et axillaire et résécable avec chirurgie

Tumeur < 5cm non-fixée, ganglions axillaires non-fixés

Stade précoce

Mastectomie

Thérapie post-opératoire AC-T ou TC suivi de tamoxifène pour RE+

Tumeur > 5cm ou fixée, ganglions axillaires élargis ou fixés

Localement avancé

Thérapie pré-opératoire AC-T ou TC ou tamoxifène pour RE+

Mastectomie

Maladie en dehors du sein et axillaire ou pas opérable malgré un traitement général

Maladie métastatique

RE+

tamoxifène jusqu' à la progression

Chimio palliative

RE-

Chimio palliative jusqu' à la progression, ensuite changer à un agent de chimio différent

Quels sont les traitements, déjà?

- Stade précoce
 - Chirurgie en premier: mastectomie et dissection axillaire
 - Thérapie générale en second: chimio et/ou traitement endocrinien
- Localement Avancé
 - Thérapie générale en premier pour rétrécir le cancer avant l'opération
 - Chirurgie en second, si possible
- Métastatique (*pas guérissable*)
 - Traitement pour allonger la durée de vie et améliorer la qualité de vie
 - Souvent thérapie générale seule: chimio et/ou hormone

Traitements futures au Haiti

- Trastuzumab
 - Anticorps monoclonal qui réagit avec les récepteurs de HER2/neu sur les cellules du cancer du sein
 - 20-30% des cancers du sein aux Etats-Unis sont HER2+
- Radiothérapie
 - Utilisée comme thérapie adjuvante
 - Espère avoir des centres de radiation au Haiti dans les 2-5 prochaines années

Cancer du sein pendant la grossesse

- Pour les stades précoces de la maladie, la chirurgie peut être effectuée pendant la grossesse. La classification devrait réduire les risques de radiations au fœtus
- Ne PAS utiliser de traitement hormonal pendant la grossesse comme le trastuzumab

1er trimestre

- Traitement général n'est pas prudent; considérer une interruption de la grossesse vs retard dans le traitement



2nd et 3^{eme} trimestres

- Considérer la chimiothérapie (AC) et mettre le bébé au monde dès que médicalement prudent
- Risque principal de neutropénie et infection

Cancer du Sein Masculin

- **Les hommes tendent à se présenter avec un risque plus élevé dans la classification et plus de maladie RE+ aux USA - Les données manquent en Haiti**
- **Les recommandations de traitement sont extrapolées des traitements donnés aux femmes avec une maladie similaire en terme de biologie et de stade**