



dépistage  
du cancer  
du sein



Téléchargez le programme sur :  
[www.grand-nancy.org](http://www.grand-nancy.org)  
[www.carrefour-sante.com](http://www.carrefour-sante.com)

Avec le soutien de



ncidence et facteurs de risque :

Que prévoyons nous dans les  
prochaines années ?

Docteur Elisabeth LUPORSI

Centre Alexis Vautrin - 54511 Vandoeuvre-les -Nancy

23 octobre 2007

octobre rose

# Epidémiologie

---

## France(estimation)

---

3 000 nouveaux cas (dont 10 % in situ)

1 845 nouveaux cas infiltrants (IC :37731-45959)

2 000 décès

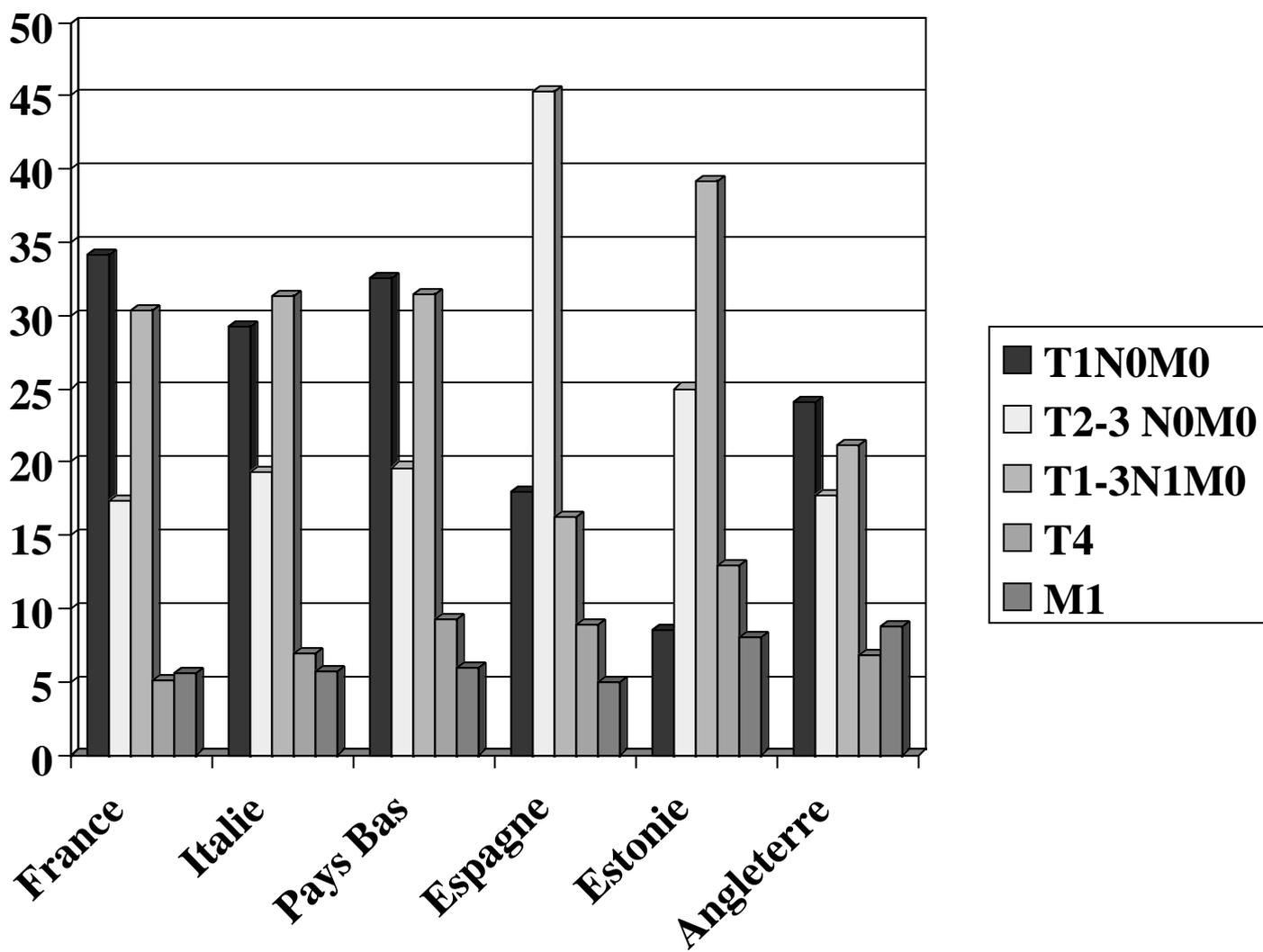
une femme sur 10 développera un cancer au cours de son existence (espérance de vie 80 ans)

étude européenne

En France

- meilleur taux de stades précoces
- plus faible taux de stade avancé métastatique
- survie 5 ans une des meilleures en Europe

# Stades au diagnostic en fonction des pays Europe (Eurocare2)



# Tendances en France entre 1980 et 2000

---

---

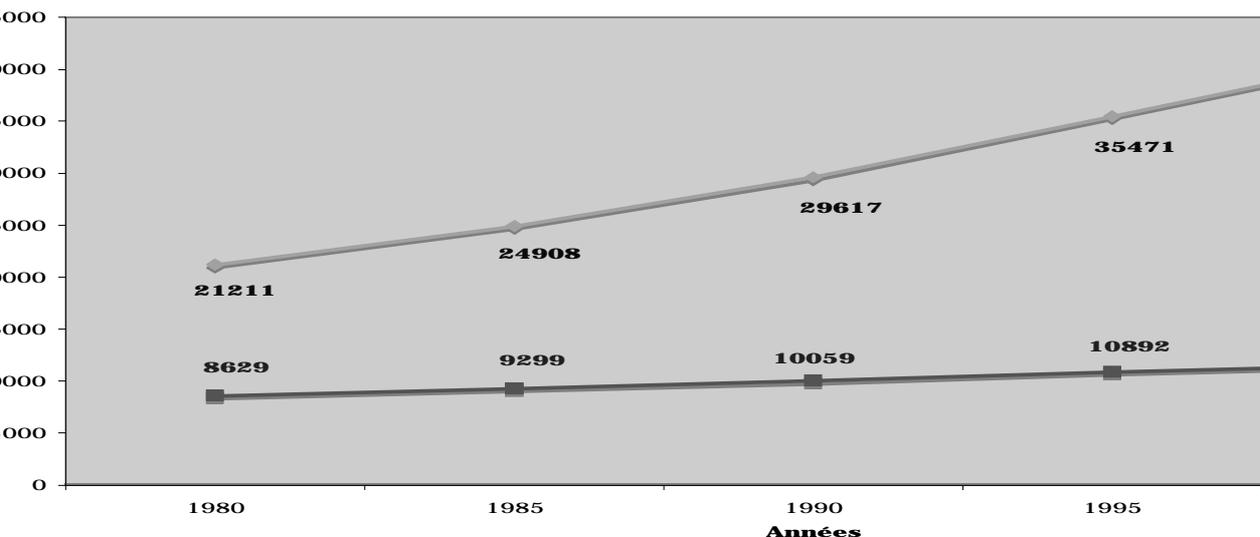
Incidence a augmenté de +2.4% par an  
soit une augmentation de 100% en 20 ans

Mortalité est restée pratiquement stable  
-0.4% par an

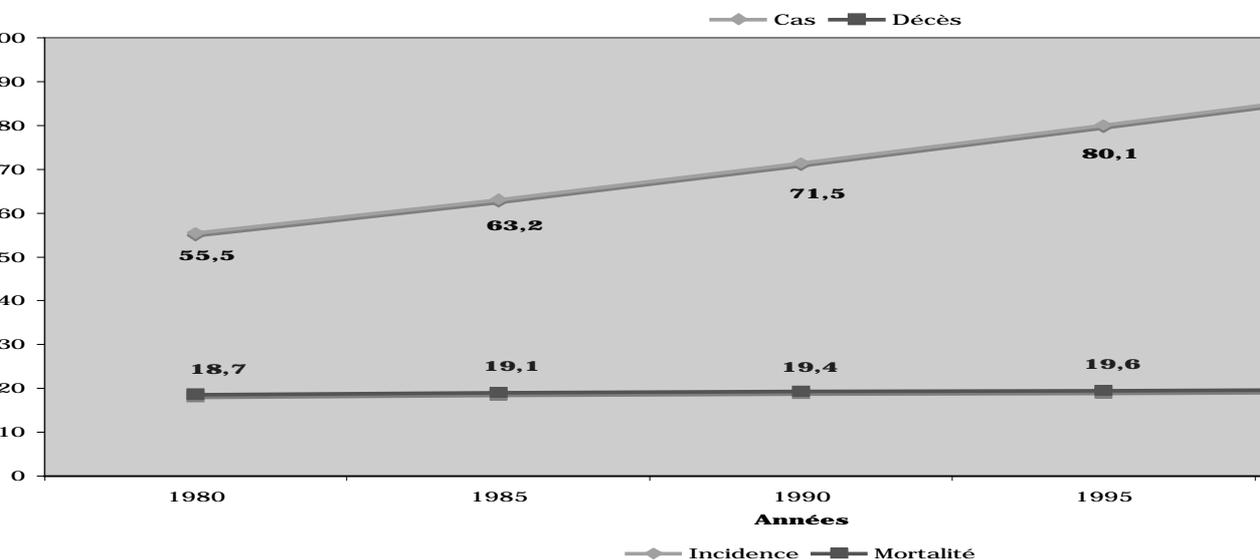
*Remontet, J Estève, AM Bouvier, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000.*

# Evolution de l'incidence et de la mortalité en France entre 1980 et 2000

**Evolution de l'incidence et de la mortalité en nombre de cas**



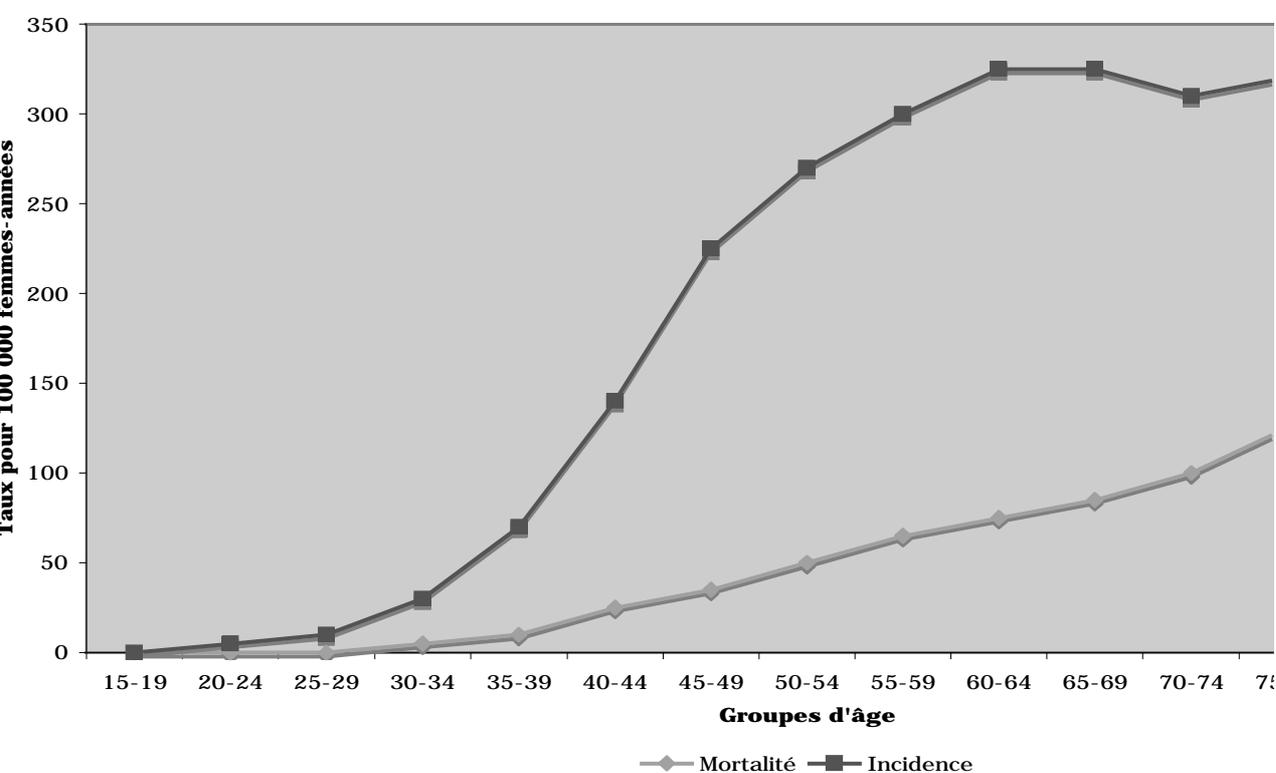
**Evolution des taux d'incidence et de mortalité**



Trétarre B, Guizard AV, Fontaine D, et al. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité en France 2000. *BEH* 2004;44:209-10

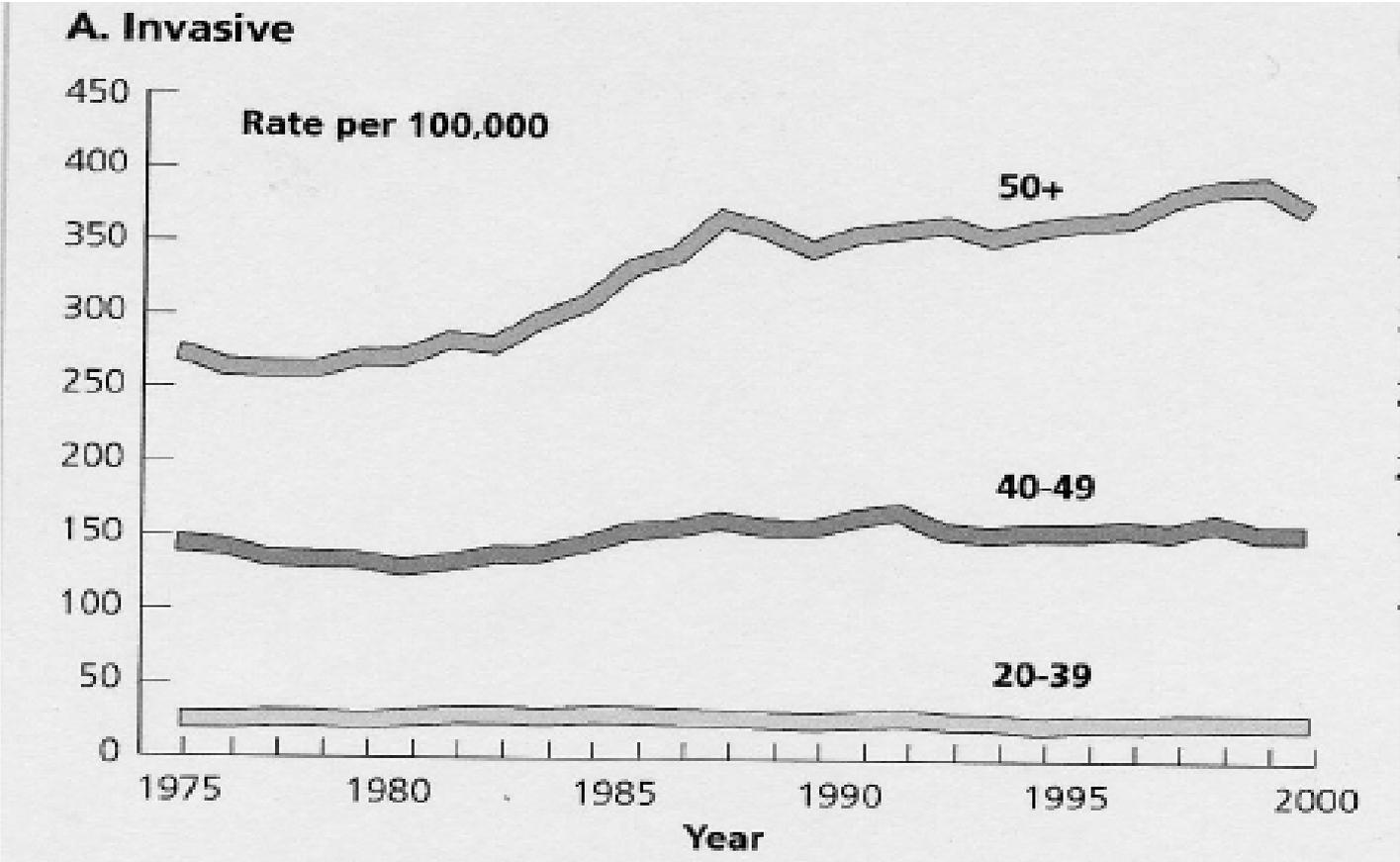
# Incidence et mortalité du cancer du sein estimées par groupe d'âge (en France pour l'année 2000)

Incidence et mortalité du cancer du sein estimées par âge en 2000

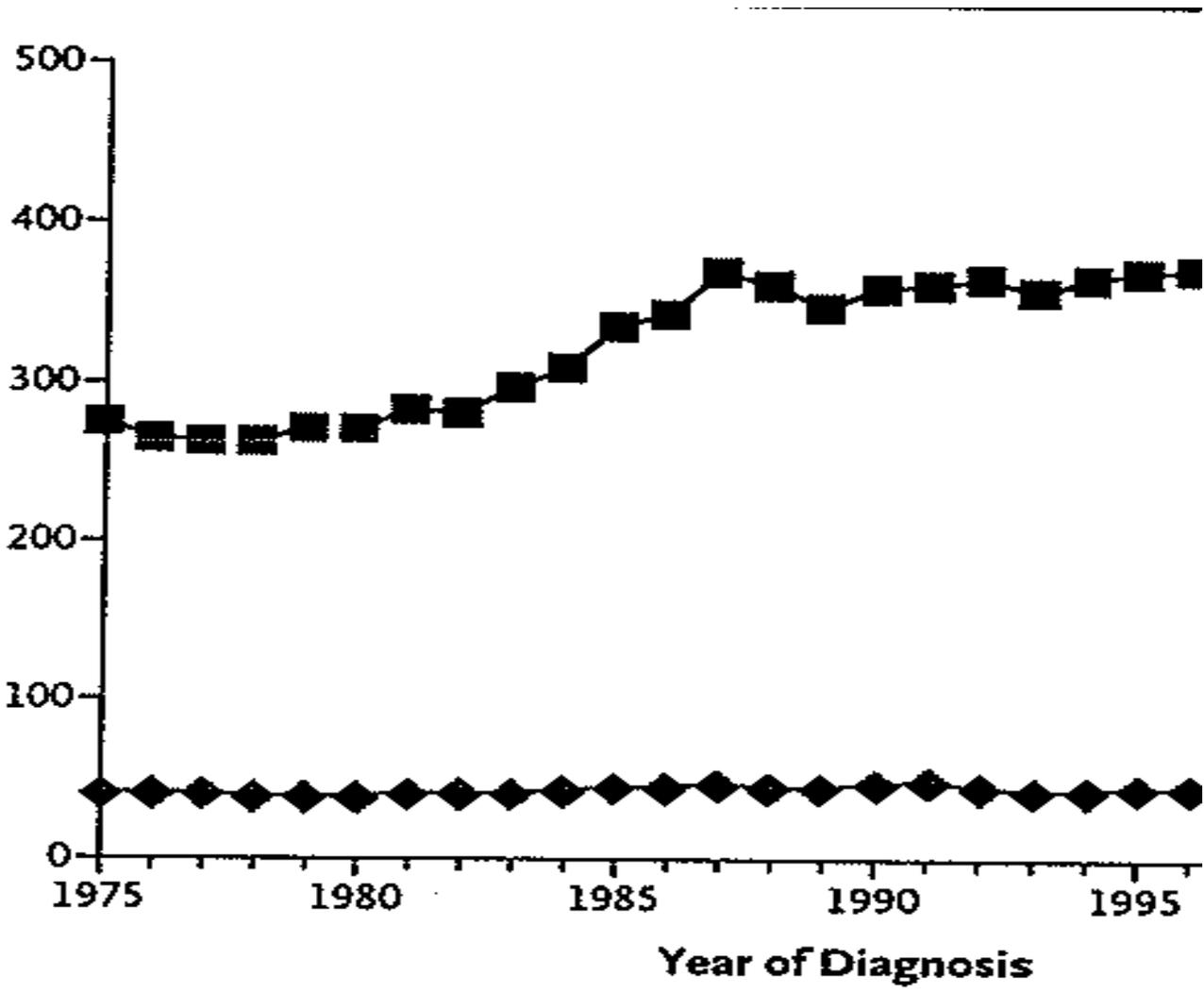


B, Guizard AV, Fontaine D, et al. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. *BEH* 2004;44:209-10  
Conclusion : Survie à long terme est liée aux traitements antérieurs

# Evolution de l'incidence des cancers invasifs du sein en fonction de l'âge



American Cancer Society, Surveillance Research, 2000



**Figure 1. Annual Incidence of Female Breast Cancer (1975-1995)**  
 Data are from nine of the NCI's SEER registries. SEER sites include: California, Connecticut, Detroit (metropolitan area), Hawaii, Iowa, New Jersey, New York, North Carolina, Ohio, Pennsylvania, Rhode Island, San Francisco, Tennessee, Texas, Utah, and Vermont. The incidence rates shown are for the years 1975-1995. The incidence of breast cancer has increased steadily over the period shown, with a notable increase starting around 1985. The incidence in the SEER sites is consistently higher than in the general population, which is represented by the diamond markers.

# Les facteurs de risque

---

## Facteurs de risque de cancer du sein multipliant le risque par 4 ou plus : facteurs établis et probables

---

---

- Sexe : la femme
- Age : supérieur à 50 ans
- Prédisposition génétique identifiée (BRCA1, BRCA2) : 15- 20% des cas de cancers du sein et/ou ovaire
- Pays : occidentaux/ Asie et Afrique
- Antécédent personnel de cancer du sein
- Mastopathie hyperplasique avec atypie

# Facteurs de risque de cancer du sein multipliant le risque par moins de 2 : facteurs établis et probables

---

---

- Premières règles avant 12 ans
- Ménopause après 55 ans
- Absence d'allaitement
- Nombre de grossesse menées à terme < 2
- Surpoids
- Activité physique moindre
- Contraception orale > 15 ans (données américaine)
- Alcool (> à 2 verres par jour)

facteurs de risque en cours d'étude et non re

---

---

en cours étude

- consommation de graisse importante
- consommation fruits et légumes faible
- prise de soja ne diminuerait pas le risque
- état prédiabétique

non reliés

- champs électromagnétiques
- pesticides
- avortement
- antitranspirants : polémique actuelle (NCI, AFSSAPS)
- coloration de cheveux

**Les familles avec plusieurs  
cas de cancer et que peut on  
proposer?**

---

→ Evaluer la probabilité de prédisposition héréditaire au cancer (répondre au besoin des familles et des médecins confrontés à des agrégations familiales de cancer).

→ Mettre en place un dispositif d'information pour les sujets définis à risque. Le sujet consultant (ou proposant) est le « porte parole » auprès des autres membres de sa famille. auprès des autres membres de sa famille.

# Les objectifs de la consultation d'oncogénétique

Calculer une probabilité de risque : mise en œuvre des prélèvements sanguins familiaux.

Définir les modalités de prise en charge médicale et psychologique des sujets à risque

Étudier les corrélations génotype/phénotype porteur du gène et maladie

A long terme : modalités de prévention, au delà du dépistage précoce.

# Le calcul du risque

---

10 à 15% des cancers  
sont prédisposés  
génétiqnement

**« On n'hérite pas d'un cancer mais d'une  
prédisposition à développer un cancer »**

# Modèle de Knudson : formes familiales

Prédisposition : mutation constitutionnelle + mutations environnementales

- âge plus précoce < 40 ans
- bilatéral
- multifocal
- cancers multiples

sporadique : mutations environnementales

- âge moins précoce
- unilatéral
- unifocal

Prise de sang, si cancers dans la famille (20% de cas), on peut trouver une mutation de plusieurs gènes → médecine prédictive

# BRCA PRO

<http://astor.com.jhmi.edu/brcapro>

---

---

- estimation risque individuel
  - prend en compte
    - la structure de la famille (personnes atteintes et personnes indemnes)
    - âge des cancers ovaires et sein (< 40 ans)
- bilatéralité de l'atteinte, l'association cancer du sein et ovaire
- présence de cancers chez l'homme

# Estimation du risque de cancer du sein et d'ovaire pour les patientes mutées BRCA BRCA2

---

---

0 à 80 % de risque de développer un cancer du sein avant 70 ans (risque de 10 % pour la population générale)

0 à 63 % de développer un cancer de l'ovaire avant 70 ans (risque de 1% pour la population générale)

# Génétique et cancer du sein

## *Loi du Risque*

- mère K sein : risque double
- sœur K sein : risque triple
- mère + sœur K sein : risque x 15

## *Loi du côté*

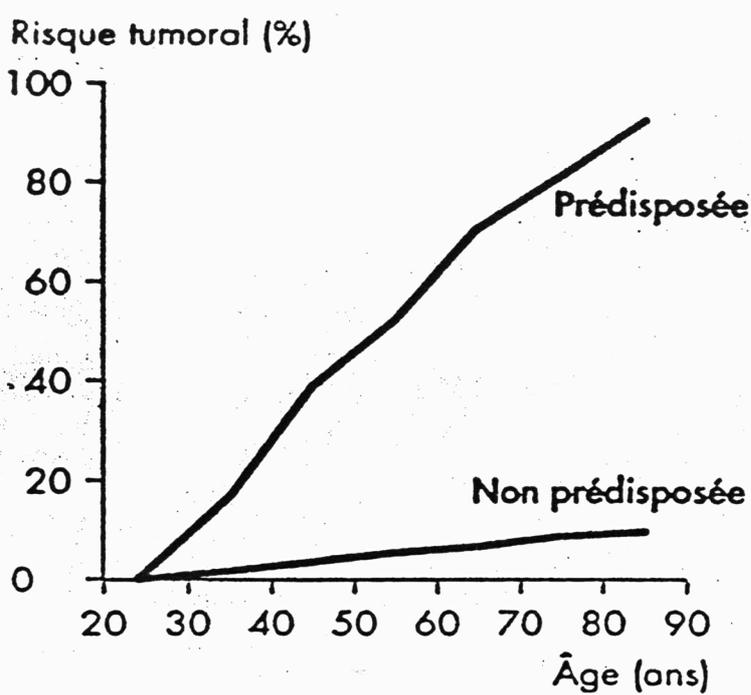
Même côté que leur mère ou leur soeur

### ***Loi de l'Anticipation***

La fille fait un cancer du sein 10 ans plus tôt que sa mère ou sa tante

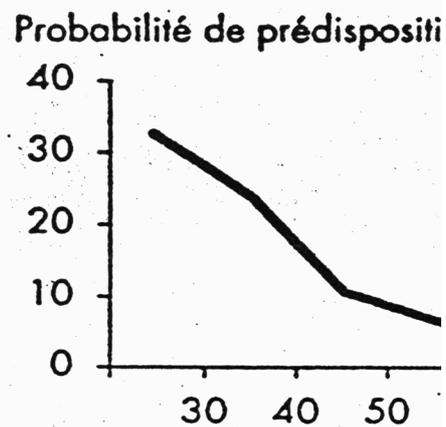
### ***Loi de la Bilatéralité***

Si ATCD familial de cancer du sein avant la ménopause, la patiente a 5 fois plus de risque de présenter un cancer du sein bilatéral



▲

Risque tumoral cumulé  
des femmes non prédisposées  
et prédisposées, selon le modèle  
de Claus [10].



▲

Probabilité  
en fonction de l'âge  
(d'après Claus)

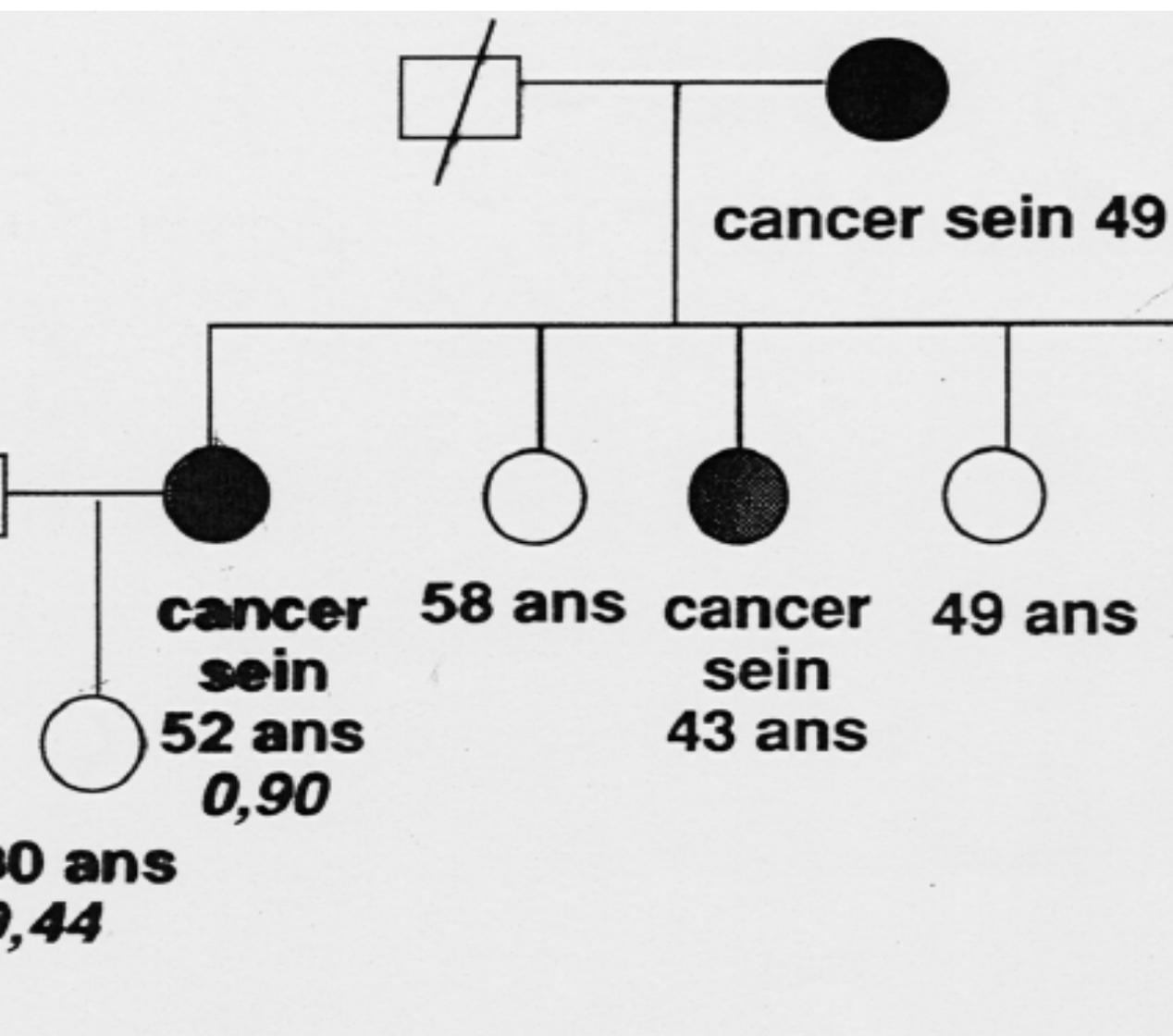
# Indications de la consultatio

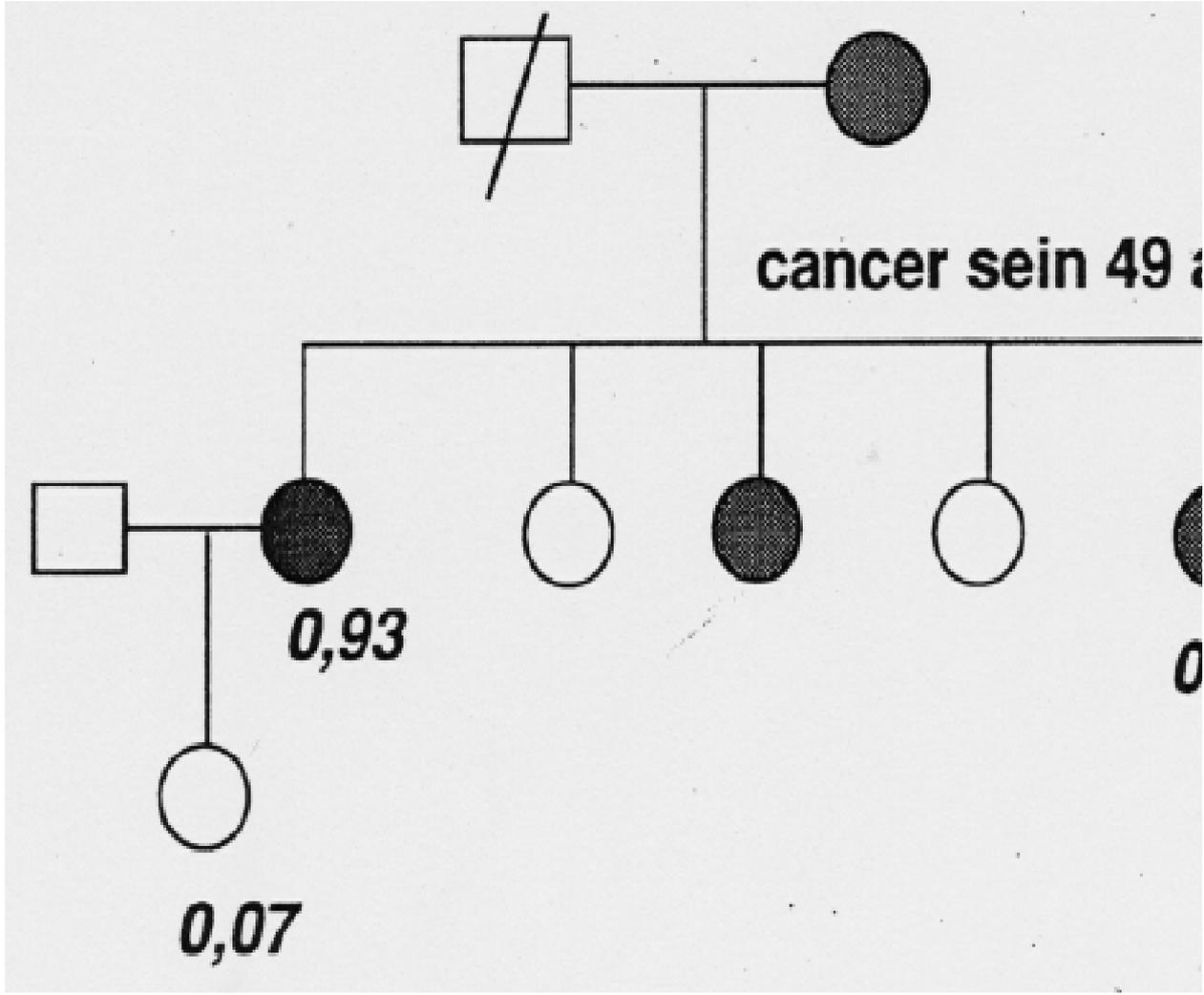
---

Soit la présence d 'au moins trois cas de cancers (exemples : sein, côlon) chez des personnes apparentées entre elles au premier ou au deuxième degré, dans la même branche parentale

Soit la présence de deux cas de cancers chez des personnes apparentées entre elles au premier degré, associée à l 'un au moins des critères suivants : bilatéralité ou âge moins de 50 ans

is aussi KS ou KO de moins de 35 ans une consultation d'oncogénétique, même en l'absence d'ATCD familiaux.





s limites

Les consultations sont rendues difficiles par :

L'existence d'une hétérogénéité génétique :  
plusieurs gènes différents sont responsables de  
syndromes héréditaires de cancer du sein ou du  
côlon, de même présentation clinique

La pénétrance incomplète des gènes de  
prédisposition : si le risque cumulé de survenue de  
cancer chez une personne porteuse d'un gène  
déficient est élevé, celui-ci n'atteint jamais 100 %

- La variabilité interfamiliale et intrafamiliale de l'expression de ces gènes
- La possibilité de survenue de cancers sporadiques chez des individus non porteurs du gène muté.

# Déroulement de la consultation

---

**Au patient seul revient la décision  
d'entreprendre la démarche de  
consultation après « information éclairée »**

# 1ere consultation

---

Arbre généalogique ( précis et objectif),  
personnes perdues de vue, refus, vérités  
inconnues, histoires ignorées, événements  
tenus sous silence

présentent aux consultations d'oncogénétique

des personnes indemnes mais à haut risque de développer un cancer parfois particulièrement grave

des personnes déjà atteintes dont le motif de la consultation est parfois, non pas une demande les concernant, mais une demande de prise en charge d'un, voire de plusieurs de leurs apparentés.

## 2ème étape :

- donner la définition de la prédisposition
- Donner des notions de cancérogénèse
- Rattacher l 'histoire familiale aux syndromes connus (sein seul, sein et ovaire, sein et côlon)

## 3ème étape :

- Personne la plus susceptible d 'être porteuse d 'une mutation

# Prélèvement

---

- À partir de 18 ans
- Pas chez mineurs sauf polypose colique
- Pas de diagnostic prénatal
- Stérilité : pas de sélection de FIV

## 4 ème étape :résultat

- Temps de réflexion
- Donné par un médecin intervenant dans un contexte multidisciplinaire
- De manière individualisé
- Avec un encadrement psychologique
- Proposer un programme de surveillance
- Préciser les limites des tests et les incertitudes sur l'efficacité des interventions de prévention et de dépistage
- Évaluer les pratiques, critères scientifiques mais aussi les contraintes psychologiques sociales et économiques.

### CONCLUSION :

Vécu de la consultation, respect de l'autonomie de la personne

Les gènes impliqués dans le cancer de  
sein, ovaire, colon

---

# GST et Prédi­spositions H­er­editaires aux Cancers

---

GST	Fonction	Maladie
APC	S <span>­</span> egr <span>­</span> egation chr.	FAP
BRCA1/2	R <span>­</span> ep <span>­</span> aration RH	Sein-Ovaire
hMLH1	R <span>­</span> ep <span>­</span> aration m <span>­</span> es <span>­</span> appariements	Colon-Rectum
hMSH2		
hMSH6		
p53	Cycle cellulaire (G1/S G2/M) Apr <span>­</span> es l <span>­</span> esion (arr <span>­</span> et/apoptose)	Li-Fraumeni
RB1	Cycle cellulaire (G1/S)	R <span>­</span> etinoblastome

**Etc .....**

# Prise en charge des patientes mutées BRCA1/2

---

## Comparaison des problèmes posés par la prise en charge du cancer de l'ovaire et du cancer du sein

	Ovaire	Sein
Dépistage et diagnostic précoce	aléatoire	possible
Efficacité thérapeutique	aléatoire voir faible	bonne
Chirurgie prophylactique adaptée	annexectomie coelioscopique	mammectomie
Impact psychologique	acceptable	majeur
Survie	courte	prolongée
Remplacement	possible (THS)	± aléatoire

## Porteurs de mutations BRCA1

### ↩ Mammectomie prophylactique

Diminue le risque de KS de 85 % - 90 %

*(Hartmann 1999 - Meijers-Heijboer 2001)*

### ↩ Ovariectomie prophylactique

Diminue le risque de cancer du sein de 60 %

Diminue le risque de cancer de l'ovaire de 90 à 97 % *(Rebbeck 1999-2002 / Kauf 2002)*

.

## Recommandations générales :

- ➔ Individu dans une famille  
mutation BRCA1 ou 2 identifiée
- Indemne de la mutation - rassuré non pris en charge dans le cadre de la consultation oncogénétique mais suivi comme un cas sporadique potentiel
- Porteuse mutation - prise en charge

Personne porteuse de la maladie mais non porteuse de cette mutation et contexte très évocateur d'une prédisposition

- autre mutation
- prise en charge surveillance

Recherche non possible (décès de tous les cas index) mais histoire familiale caractéristique

- mutation non trouvée
- prise en charge

# Modalités de la prise en charge pour le cancer du sein

---

---

## Femmes à haut risque

- examen clinique mammaire par médecin 2 fois/an, dès l'âge de 10 ans inférieur au plus jeune cancer du sein diagnostiqué dans la famille
- mammographie : 1 fois/an
- échographie mammaire

# Mutations et traitements hormonaux

---

- THS : balance bénéfice-risque
- Contraception orale : privilégier d'autres moyens
- Stérilité : stimuler et ovariectomie éventuelle

## Attitude vis à vis de la famille

Le consultant initial est l'interlocuteur des autres membres de la famille

Ne pas contacter ou convoquer un parent qui n'a pas été informé

Pour les apparentés du consultant pour lesquels un accord a été obtenu, un courrier peut leur être adressé (texte explicatif, numéro de téléphone)

Limite du code de déontologie : téléphone

Réseau : apparentés peuvent aller à une consultation d'oncogénétique la plus proche de leur domicile

Interrogatoire du consultant sur ses propres antécédents et sur l'origine de sa démarche

Qu'est-il « prêt à entendre et à attendre » ne pas mettre en route une enquête non désirée

Apprécier la réalité de la démarche et de son caractère personnel en dehors de toute pression familiale ou médicale

- L 'absence de gène n 'exclut pas tout risque (cancer du sein sporadique)
- Médecine prédictive ou médecine présomptive
  - fatalité vrai jusqu'à la preuve du contraire (culpabilité)

# Problématique

---

**Il existe un certain nombre de contradictions :**

- individu/famille
- protection de l'individu/intérêt de la recherche
- compréhension/action
- prévention des sujets à risque/risques de la prévention

**le travail en équipe est une nécessité :**

oncogénéticiens, oncologues, médecins traitants,  
laboratoires de biologie moléculaire

- L'oncogénétique se place entre la recherche et la clinique
- Trouver pour trouver mais faire en sorte que chaque avancée biologique se replace dans le contexte de l'évolution humaine.
- Diagnostic Pré implantatoire?

# Problématique

---

- Maladies qui se déclarent à âge adulte
- La prévention ne garantit pas la curabilité (polypose, rétinoblastome, Von Hippel Lindau)
  - risque à 100 %
- Choix des familles et non de la société
- Doit rester une indication ponctuelle
- Non recevable pour BRCA1 et BRCA2
- Articles dans la grande presse (New York Times du 3 septembre 2006- Le monde du 27 septembre 2006- pratiques à Strasbourg et Montpellier)
- Pratique condamnée par l'Agence de Biomédecine

# rédisposition au cancer du sein et/ou l'ovaire

---

---

- Consultation d'oncogénétique dans un cadre précis
- Tests dans des laboratoires publics agréés
- Collaboration exemplaire entre le CAV et le CHU
- Recommandations de bonnes pratiques :  
suivie des personnes concernées, nouvelles  
stratégies de dépistage (IRM), prévention par  
chirurgie ou médicaments (en cours)

# Conclusion

---

La connaissance scientifique réduit l'incertitude  
La médecine prédictive introduit de nouvelles  
incertitudes

L'information de la patiente sur les données  
acquises de la science mais également sur les  
données récentes est très importante

- agir dans un contexte pluridisciplinarité,  
impliquer la patiente dans la décision de prise en  
charge et laisser un temps de réflexion obligatoire

# Traitement

---

# Quels traitements

---

Adaptés à la pathologie , fonction de la nature du cancer  
(caractéristiques tumorales)

Fonction du stade de la maladie, de l'âge et état de santé

Etudes cliniques → définir les stratégies thérapeutiques

- chirurgie
- radiothérapie
- chimiothérapie
- hormonothérapie

→ prise en charge personnalisée et multidisciplinaire

# Traitements locaux : chirurgie et radiothérapie

---

---

## Chirurgie

Conservatrice (ablation localisée : tumeurs de moins de 3 cm) ou ablation du sein (tumeurs multifocales ou en cas de récurrence – mais reconstruction possible)

Curage ganglionnaire (prélèvements de ganglions du creux axillaire)

Ganglion sentinelle

Radiothérapie externe, sein et ganglions (radiothérapie non obligatoire) mais très souvent quand traitement conservateur et parfois quand ablation du sein

## Le traitement médical: différentes situations

**Stade adjuvant** : chirurgie, selon certains facteurs pronostiques, traitement adjuvant (hormonothérapie, chimiothérapie)

**Stade néoadjuvant** : tumeur trop grosse, chimiothérapie ou hormonothérapie première, puis chirurgie (traitement conservateur ou radical)

**Stade métastatique** : hormonothérapie ou chimiothérapie

# Hormonothérapie quand présence de récepteurs hormonaux au niveau de la tumeur (60% des cas)

---

---

## Type de traitement

Avant la ménopause : tamoxifène

Après la ménopause : tamoxifène ou antiaromatase (arimidex, aromasine, letrozole)

## Durée du traitement

au moins 5 ans

## Équence du traitement

- antiaromatase pendant 5 ans
- tamoxifène 2,5 ans et antiaromatase
- dans certains cas prolongation (envahissement ganglionnaire)

# Traitement médical adjuvant

---

---

chimiothérapie (empêche la division cellulaire ou bloque le cycle de croissance des cellules)

Type de médicaments

FEC : épirubicine, 5 fluorouracile, endoxan

taxanes : taxotère et taxol

traitement oraux (cancer du sein métastatique)

Séquence : 6 FEC 100 ou 3 FEC 100+ 3 TXT

Durée : 6 cures espacées de 3 semaines

Traitements associés :

Antinauséux

Facteurs de croissance

Traitement ciblé quand surexpression du facteur cerb2 (diagnostic fait sur la tumeur): herceptine 6 mois ou 1 an

## Les effets secondaires

---

Chute des cheveux : réversible

Nausées vomissements : prescription d'un traitement préventif

Chute des globules blancs : normale, faire attention au risque infectieux

Surveillance cardiaque

# Les facteurs pronostiques

---

Type histologique

Grade I, II, III

Les récepteurs hormonaux

Les embolies vasculaires

La surexpression d'HER-2 (dans 25% des cas)

# Recherche

---

Ce que l'on sait

Ce que l'on veut trouver

# Objectifs de la recherche

---

---

Evitez des traitements lourds inutiles

Evitez les récives

Etudier les caractéristiques génétiques des tumeurs → identification de gènes avec risque élevé de métastases

► mécanismes de la cancérogénèse

► épidémiologie

# Cancérogénèse

---

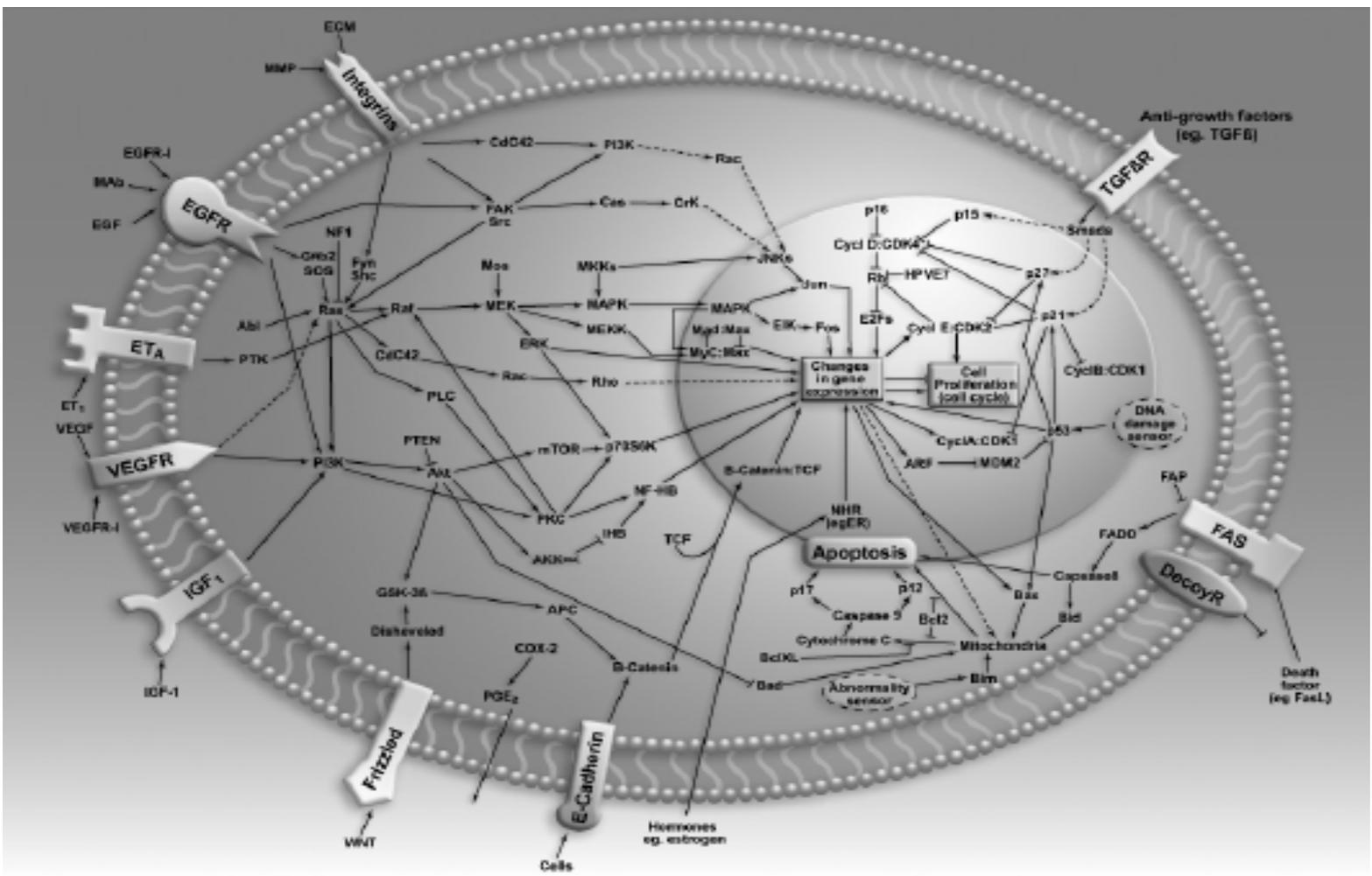
Phénomène multi-étapes

Beaucoup de facteurs peuvent intervenir

Plusieurs mutations sur plusieurs gènes

→ multiplication anormale des cellules du sein,  
d'abord au stade localisé, puis possibilité  
d'infiltration de la membrane basale et risque de  
métastase

# Mécanismes complexes mais de mieux en mieux connus



# Nouveaux traitements

---

---

Thérapeutiques ciblées issues des biotechnologies (anticorps qui s'attaquent directement aux cellules tumorales)

Moins d'effets secondaires mais peut être des toxicités nouvelles

Agents plus efficaces

Essais cliniques : méthodologie et comité de protection des personnes

Plus de 20 médicaments en développement

Progrès de la biologie moléculaire

Meilleure caractérisation de la tumeur

1er traitement ciblé : hormonothérapie!

avancée : faire profiter tout de suite des nouveaux traitements, l'exemple de l'herceptine

# Mécanismes

---

Bloquer la croissance des cellules cancéreuses

Affamer la tumeur en détournant le système sanguin

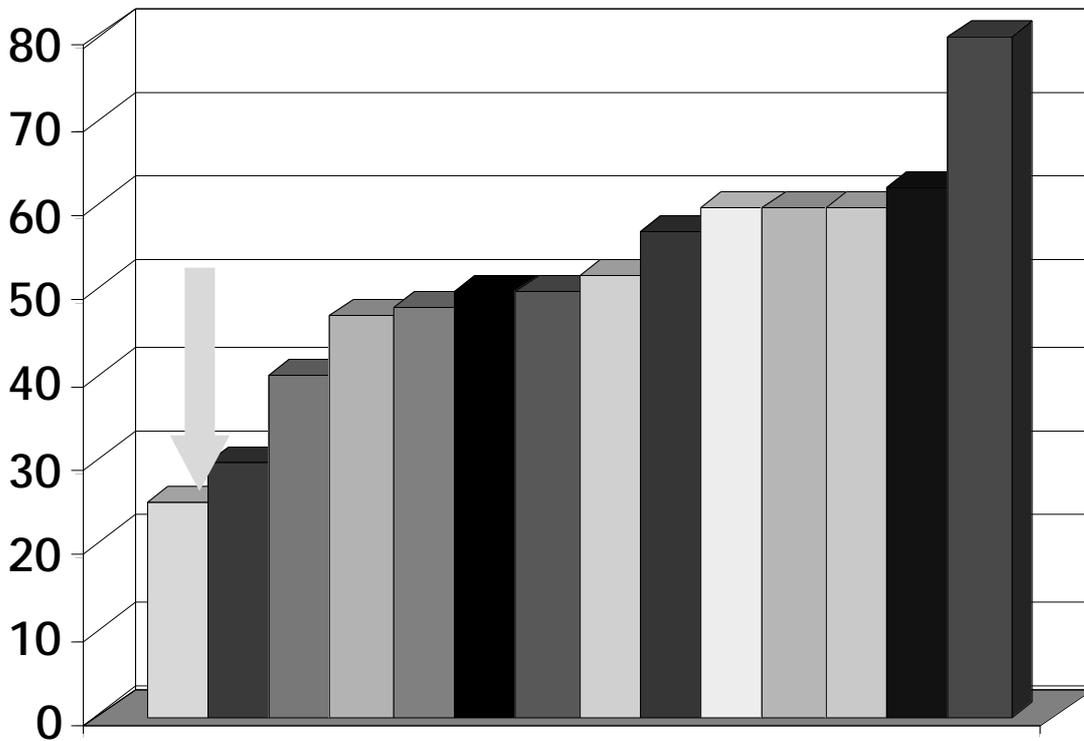
Diriger les réactions immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses

Commander la mort de la cellule : stimuler un phénomène normal (apoptose : mort naturelle des cellules)

Reprogrammer une cellule cancéreuse pour la rendre bénigne (exemples en hématologie)

# Obligation de trouver des marqueurs prédictifs de réponse

---



rian Spear, Abbott Lau

# Conclusion

---

## Que peut on faire?

---

---

Comportements modifiables : lutter contre le surpoids et la sédentarité, éviter la prise inutile de médicaments, limiter la consommation d'alcool, avoir une alimentation pauvre en graisses et riche en fruits et légumes

Facteurs de risque non modifiables : génétique (100% participation au dépistage dans les populations à risque), facteurs hormonaux

Participer aux essais cliniques

Relation médecin patient est la base essentielle

S'informer

# Progrès

---

De la génétique

De la biologie moléculaire

→ Composés inimaginables il y a 10 ans

→ Il faut continuer : le espoirs sont nombreux, mobilisation de tous

**Que nous ont dit les patientes, lors  
de l'établissement des  
recommandations thérapeutiques?**

---

# Principes généraux de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein

---

---

Prendre le temps de nous écouter

S'assurer que nous désirons ou non être informée et nous dispensons le niveau d'information que nous souhaitons

Recommander aux médecins de faire preuve de plus de psychologie lors de l'annonce de la maladie et des traitements

Nous rassurer sans banaliser la pathologie

Recommander aux médecins d'utiliser un langage simple et clair, à notre portée et éviter à tout prix le « jargon médical » nous sommes en effet déjà suffisamment déstabilisées par la maladie en elle-même.

Nous avons besoin de comprendre notamment les traitements qui vont être prescrits, afin de permettre une meilleure adhésion au traitement et une reformulation en cours de traitement

Nous expliquer les effets secondaires des traitements (cardiotoxicité, ostéoporose, visite bucco-dentaire avant certains traitements)

# Principes généraux de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein

(suite)

Bien nous informer sur les bénéfices / risques du traitement et prendre en considération nos valeurs et préférences dans le choix du traitement

Nous orienter vers une personne référente qui nous informe si besoin

Distribuer le guide « SOR SAVOIR Patient « Comprendre le cancer du sein » et/ou « Le risque familial de cancer du sein ou de l'ovaire », soit par le médecin, soit par l'équipe soignante (infirmière, psychologue...) si nous ou nos proches souhaitent être informés

# Principes généraux de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein

---

---

Proposer au médecin de nous orienter vers des sites de qualité accessibles pour leur information :

- Site de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ([www.fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr))
- Ligue Nationale Contre le Cancer ([www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net))
- Site de l'Institut National du Cancer ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr))

# Participer au choix thérapeutique

---

---

En cas de mastectomie totale, bien préciser que l'on va retirer l'aréole et le mamelon, afin que nous puissions mesurer le caractère mutilant et l'incidence psychologique qui en découle

Bien expliquer la période de latence avant de procéder la reconstruction

Nous informer sur les éventuels risques liés à la reconstruction

Meilleures informations sur les données concernant les conséquences qui peuvent découler du choix thérapeutique (mastectomie partielle / mastectomie totale)

→ Bénéfice - risque