

## Item309-Tumeurs du sein

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une tumeur du sein. - Planifier le suivi du patient.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Guide ALD: <a href="#">Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du sein - Guide - Affection De Longue Durée / HAS / 2010</a> - Standards, Options et Recommandations 2005 et <a href="#">Cancers du sein - Recommandations pour la Pratique Clinique / Saint Paul de Vence / 2007</a> - ACR <a href="#">Classification des images mammographiques - Service des recommandations et références professionnelles / ANAES / 2002</a> - Polycopiés nationaux: > <a href="#">Gynéco: Pathologie bénigne du sein</a> > <a href="#">Cancéro: Diagnostiquer une tumeur du sein : argumenter l'attitude thérapeutique et justifier le suivi du patient</a>	- Adénocarcinome canalaire infiltrant - Hyperoestrogénie / BRCA / lésions - Mammo 1x/2ans / 50-74ans / double - Inspection; palpation; Gg; mammelon - Nodule (4) / capiton / Tillaux / FCV - ACR: opacité (4) / *#956;calcifications (3) - Echo: s. de malignité (4) / biopsie (2) - Scintigraphie si T2-N1 / TDM si 3N+ - Bénin: adénofibrome / kyste / MFK - F. pronostiques: cliniques: 3 / histo: 6 - Tumorectomie ou mastectomie: 3cm - Ganglion sentinelle ou curage: 2cm - Radiothérapie systématique / HER-2 - Chimiothérapie dès que $\geq 1$ critère/5 - HormonoT: tamoxifène ou AA / 5ans - Reconstruction / kiné / 100% / psy - Cs 1x/6M / mammo-écho-15.3 1x/an	- RCP et PPS - Ex. bilatéral et comparatif - Schéma daté: seins / ADP

### Généralités

#### Epidémiologie

- 1er cancer de la femme / touchera **1 femme/8**
- En France : 10 000 décès/an et 40 000 nouveaux cas /ans
- Age moyen = 61ans / 25% avant 50ans / héréditaire (mutation): ~ 5% des cas
- NPO : syndromes à évoquer à l'ecn si cancer du sein (en particulier si jeune++) :
  - syndrome de **Lynch** ou HNPCC : K colique, endomètre
  - syndrome de **Li Fraumeni** (mutation p53) : cancer du sein, gliomes, sarcomes et leucémie
- **Facteurs de risque (5)**
  - (!! aucun facteur de risque retrouvé dans 75% des cas)
  - **Terrain (NPO !)**
    - **sexe** féminin (99% des cancers du sein) / **âge** (50-75ans)
  - **Facteurs hormonaux = hyperoestrogénie**
    - Puberté précoce (< 12ans) et/ou ménopause tardive (> 55ans)

- Nulliparité / 1ère grossesse tardive ++ (> 30ans) / **pas d'allaitement**
- **THS** (si > 10ans) / obésité / contraception orale (faible: RR=1.2..)
- Atcd de cancer de l'endomètre (cancer hormonodépendant aussi)
- Hyperoestrogénie relative : SOPK
- **Facteurs génétiques / héréditaires**
  - **Atcd** personnels et familiaux de cancer du sein +++
  - Mutation génétique: **BRCA1** et **BRCA2**
  - Atcd de cancer de l'ovaire (syndrome « sein-ovaire » : BRCA2)
- **Facteurs environnementaux**
  - Niveau socio-économique élevé / régime riche en graisses
  - Sédentarité / atcd d'irradiation ++ / tabagisme (discuté)
- **Facteurs histologiques**
  - mastopathie bénigne : Dysplasies mammaires (hyperplasie atypique) / papillome intracanaire multiple

#### Anatomo-pathologie

- **Types histologiques**
  - **Adénocarcinome canalaire infiltrant +++**
    - Franchissement de la membrane basale = risque métastatique
    - Forme canalaire à 80% / autres: lobulaire (10% / bilatérale ++)
  - **Adénocarcinome intra-canalaire (= cancer in situ)**
    - Prolifération maligne mais sans franchissement de la MB (pas de métastase)
    - Aspect radio = micro-calcifications / évolution vers adénoK infiltrant
  - **Autres types:** adénocarcinome lobulaire infiltrant, sarcome, LNH
- **Classification TNM**

T	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ T0: non palpable</li> <li>○ T1: ≤ 2cm</li> <li>○ T2: entre 2 et 5cm</li> <li>○ T3: &gt; 5cm</li> <li>○ T4: extension à la paroi thoracique ou peau</li> </ul>
N	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ N0: pas de ganglion palpable</li> <li>○ N1: ADP axillaires homolatérales mobiles</li> <li>○ N2: ADP axillaires homolatérales fixes</li> <li>○ N3: ADP mammaires internes ou sus-claviculaires</li> </ul>
M	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ M0: pas de métastases au bilan d'extension</li> <li>○ M1: métastases retrouvées (dont ADP sus-claviculaire)</li> </ul>

## Diagnostic

### Dépistage

- **De masse (prévention laire)**
  - chez les femmes à risque moyen, sans ATCD familial, ni FDR identifié
  - **Mammographie 1x/2ans entre 50 et 74 ans**
  - 2 incidences par sein : F + oblique externe
  - Prise en charge à 100% / relecture du cliché si considéré comme normal
- **Individualisé = selon les facteurs de risque individuels**
  - Palpation par le médecin lors de toute consultation gynécologique
  - Auto-palpation par la patiente 1x/mois (et consulter si anomalie)
  - si ATCD de K du sein (famille BCRA)

### Examen clinique

- **Interrogatoire**
  - **Terrain = facteurs de risque de cancer du sein +++**
    - Atcd personnels ou familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire
    - Facteurs d'hyperoestrogénie relative (atcd gynéco-obstétriques)
  - **Anamnèse**
    - Date d'apparition / mode de découverte / évolutivité, etc.
    - !! Absence de variation du nodule en fonction du cycle hormonal = suspect
  - **Signes fonctionnels**
    - signes généraux: asthénie / AEG / douleurs mammaires
    - signes évocateurs de métastases (douleur ou fracture osseuse ++)
- **Examen physique**
  - **Examen des seins (5) +++**

- **Conditions d'examen**
  - **Bilatéral** et comparatif (**A savoir !**) / **schéma** daté (**A savoir !**)
  - Examen debout puis couchée / bras pendants puis au-dessus de la tête
- **Inspection** (« à jour frisant »)
  - Recherche: asymétrie / peau d'orange / signes inflammatoires / déviation mamelonnaire
  - Rechercher un écoulement mamelonnaire séro-sanguant
- **Palpation** quadrans par quadrans
  - **signes de malignité (4)**: nodule dur / irrégulier / **adhérent** / indolore
  - **signe du capiton**: recherche adhérence à la peau
  - **manoeuvre de Tillaux**: adhérence au muscle grand pectoral +++
- **Mamelons et aréoles**
  - Inspection: rétraction ou déviation du mamelon
  - Ecoulement (aspect ; spontané/provoqué ; uni/bilatéral ; uni/multipore)
- **Aires ganglionnaires (A savoir !)**
  - Palpation des aires axillaires et sus-claviculaires (ganglion de Troisier)
  - Remarque: ganglions mammaires internes rétro-costaux: non palpables
- **Bilan d'extension clinique**
  - **Aires ganglionnaires**: palpation des 4 aires superficielles / !! schéma daté (**A savoir !**)
  - **Examen gynécologique**: spéculum / **frottis** cervico-vaginal / TV (ovaires)
  - **Examen général**: rechercher point d'appel: respiratoire / neuro / osseux...

**Examens complémentaires**

- **Pour diagnostic positif**
  - **Mammographie bilatérale**
    - ≥ 2 incidences (face + oblique externe) + double lecture par 2 radiologues
    - !! NPO toujours **bilatéral et comparatif (A savoir !)**
    - **Indications**
      - Dépistage: 1x/2ans pour toute femme entre 50 et 74ans
      - Devant toute anomalie à l'examen clinique (masse palpable)
    - **Classification ACR (10) +++**

	ACR ≤ 3 = bénin	ACR 4 ou 5 = suspect
opacité(nodule)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ contours réguliers</li> <li>■ densité homogène</li> <li>■ taille identique</li> <li>■ pas de rétraction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ mal limité / irrégulier / spiculé</li> <li>■ centre dense / hétérogène</li> <li>■ plus petite qu'à la palpation</li> <li>■ rétraction cutanée en regard</li> <li>■ oedème péri-lésionnel</li> </ul>
calcifications	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ annulaires</li> <li>■ cupuliformes</li> <li>■ punctiformes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ vermiculaires</li> <li>■ irrégulières</li> <li>■ groupées en foyer</li> </ul>
architecture	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ organisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ désorganisée</li> </ul>

- **Conduite à tenir (Classification des images mammographiques - Service des recommandations et références professionnelles / ANAES / 2002)**
  - ACR 1 (normale) ou ACR 2 (bénin): aucune surveillance nécessaire
  - ACR 3 (probablement bénin): contrôle par mammographie à +6 mois
  - ACR 4 (suspect) ou ACR 5 (évocateur): histologie indispensable +++
- **Echographie mammaire bilatérale**
  - !! NPO toujours bilatéral et comparatif (**A savoir !**) / comprend les aires axillaires
  - **Indications**
    - Systématique devant toute anomalie clinique ou radiologique
    - Surtout si seins denses (femmes jeunes ou ménopausées sous TSH) +++
  - **Signes évocateurs de malignité (4)**
    - Nodule **hypoéchogène** (cf calcifications)
    - Contours **irréguliers** / densité hétérogène
    - Cône d'ombre postérieur (atténuation)
    - Grand axe vertical (par rapport à la peau)
- **Discuter IRM mammaire selon le contexte**
- **Biopsies mammaires pour examen histologique (imagerie interventionnelle)**
  - Histologie indispensable devant toute mammographie **ACR 4 ou 5 (A savoir !)**
  - Dans tous les cas: sous AL / en ambulatoire / envoi en **anapath + IHC**
  - **Microbiopsies au pistolet**: en cas de nodule palpable ou individualisé ++
  - **Macrobiopsies au mammotome**: en cas de foyer de micro-calcifications

- !! Remarques
  - **Cytoponction**: n'a de valeur que positif / peu d'intérêt hors kyste
  - **Marqueur: CA 15.3**: inutile pour diagnostic positif / pour **suivi** seulement
- **Pour bilan d'extension (!! Cancers du sein - Recommandations pour la Pratique Clinique / Saint Paul de Vence / 2007)**
  - **En pré-opératoire**
    - si T1/N0/asymptomatique: pas de bilan d'extension +++
    - si T2 et/ou N1: **scintigraphie** osseuse au Tc99 corps entier
  - **En post-opératoire**
    - si N0: pas de bilan d'extension ++
    - si **≥ 3 N+**: bilan hépatique (échographie) / pulmonaire (TDM Tx)
  - **sur point d'appel**: TDM cérébrale / TDM TAP / BOM, etc.
  - **En pratique pour les ECN**: ne pas prendre de risque, devant tout cancer du sein:
    - → [scintigraphie osseuse / radio thorax / BHC-échographie hépatique]
- **Pour bilan pré-thérapeutique**
  - **Bilan pré-op**: hémostase / Groupe-Rh-RAI / Cs anesthésie
  - **Bilan pré-RCT**: NFS-P / bilan rénal / bilan hépatique
  - **Bilan d'opérabilité**: que si terrain fragile (ETT / EFR)

#### Indications au conseil génétique +++

- 3 cancers du sein dans la même famille
- Atcd de cancer au 1er degré si âge < 40ans ou bilatéral
- Age ≤ 35ans ou ATCD de cancer de l'ovaire ou homme
- → recherche de mutation BRCA1-2 après **consentement** éclairé écrit (**A savoir !**)

#### Formes cliniques particulières

- **Maladie de Paget du mamelon** (!! ≠ M. de Paget osseuse)
  - = invasion du mamelon par l'adénocarcinome sous-jacent
  - → aspect de lésion eczémateuse du mamelon = croûtelles et exulcérations
  - Diagnostic par biopsie du mamelon + examen anapath.
- **Carcinome inflammatoire**
  - = invasion du derme par embols lymphatiques (« **mastite carcinomateuse** »)
  - → sein inflammatoire (érythémateux, oedémateux); aspect en peau d'orange
  - !! Pronostic très mauvais: croissance rapide et risque métastatique élevé
- **Cancer du sein masculin**
  - < 1% des cancers du sein. Nodule irrégulier / indolore / rétromamelonnaire

## Diagnostiques différentiels : tumeurs bénignes du sein

### Kyste mammaire

- = formation liquidienne d'origine galactophorique
- **Clinique**
  - Tumeur ronde / bien limitée / rénitente (période pré-menstruelle ++)
- **Paraclinique**
  - Echographie: lacune **anéchoïque** / bien limitée / **renforcement** postérieur
  - Cytoponction à visée diagnostique et thérapeutique (++) si gêne esthétique

### Adénofibrome (= fibroadénome)

- = tumeur bénigne solide mixte (épithélium + tissu conjonctif)
- **Clinique**
  - Terrain = femme jeune (20-30ans) / croissance lente
  - Nodule indolore / bien limité / mobile / consistance élastique / isolé (sans ADP ni signe cutané associé)
- **Paraclinique**
  - Echographie: homogène / bien limitée / **hypoéchogène** / **sans** renforcement / refoulant le tissu mammaire voisin avec liseret clair de sécurité / grand axe // à la peau
  - Macrocalcification si adénofibrome vieilli
  - Cytoponction + microbiopsie pour confirmation histologique
- **Tumeur Phyllode**
  - = tumeur fobo-épithéliale avec prédominance du tissu conjonctif (rare)
  - **Clinique**
    - Femmes plus âgées (45ans)
    - Tumeur de taille parfois très importante
  - **Paraclinique**
    - Mammographie superposable à celle de l'AF
    - Echographie : tumeur ovoïde / hypoéchogène avec +/- contenu hyperéchogène
  - **Risques =**

- Récidive
- Métastases (pulmonaire +++ ) → traitement chirurgical

### Mastopathie fibro-kystique

- = mastopathie fréquente associant kystes des acini + fibrose + hyperplasie des cellules épithéliales canalaire
- **Clinique**
  - Terrain: femme en péri-ménopause (40-50ans) / FdR = hyperoestrogénie
  - Mastodynies **cycliques** survenant en périodes pré-menstruelles +++
  - ectasie galactophorique / hypermastie / ADP / placard non systématisé
  - → palpation de kystes multiples + placards indurés et sensibles
- **Paraclinique**
  - Mammographie (difficile → faire comparatif) = larges opacités floues (fibrose) + images kystiques + calcifications en rosaces (lobulaire) + liseret de sécurité
  - **Echographie**: kystes (lacunes anéchogènes) au sein de tissu fibrosé
- **Traitement**
  - Progestatifs en 2ème partie de cycle (puis disparition à la ménopause)

## Evolution

### Histoire naturelle

- **Extension locale**: hyperplasie atypique → carcinome in situ → adénocarcinome
- **Extension régionale** vers ganglions axillaires +++ puis sus-claviculaires
- **Extension à distance**: métastases: ganglions > os > poumons > foie > cerveau

### Classification PEV = évolutivité

- **PEV 0** = absence de signes inflammatoires
- **PEV 1** = volume tumoral x2 en < 6mois
- **PEV 2** = signes inflammatoires sur < 1/3 de la peau du sein
- **PEV 3** = signes inflammatoires sur tout le sein (= mastite carcinomateuse)

### Complications = iatrogènes +++

- **du curage ganglionnaire axillaire**
  - **Per-op**: plaie de la veine axillaire ou du pédicule du muscle grand dorsal
  - **Précoces**: hématome / paresthésie / **algodystrophie** (« épaule gelée »)
  - **Tardives**: enraidissement / **lymphoedème** +++ / risque infectieux
- **de la radiothérapie externe**
  - **Fréquentes**: oedème/ érythème/ douleur / **sclérose** cutanée avec téléangiectasies
  - **Rares**: sclérose du m. pectoral / plexite brachiale / fibrose pulmonaire/ **toxicité cardiaque**
- **!! Prévention / traitement du lymphoedème +++**
  - **Préserver le bras**: pas de prélèvement-VVP / pas de PA / pas de port de charges / protection par des gants si jardinage...
  - **En cas de**: blessure du bras: désinfection immédiate / consulter si « gros bras »
  - **Traitement**: kinésithérapie précoce / drainage lymphatique / manchette: contention
  - **Facteurs favorisants à rechercher ++ :**
    - nombres de ganglions réséqués > 15
    - nombres de ganglions envahis (N1)
    - type d'intervention (mammectomie > tumorectomie)
    - radiothérapie (axillaire > mammaire)
    - surcharge pondérale : IMC > 25
    - réduction de l'activité physique

### Pronostic

- Survie globale à **5ans = 70%** / survie à 10ans = 50%
- **Facteurs de mauvais pronostic +++ (3+7)**
  - !! Correspond en gros aux indications de chimiothérapie adjuvante
  - **Cliniques**
    - Age jeune (< 35ans) / grossesse
    - Extension TNM: nodule > 2cm (≥ T2) / ADP / métastases
    - Atteinte cutanée ou forme inflammatoire
  - **Histologiques**
    - taille tumorale > 2cm
    - type histologique
    - contingent in situ
    - nombres de ganglions envahis/ enlevés
    - Limites de résections non saines (R1-R2) ou < 3mm
    - Absence de récepteurs hormonaux (estrogène / progestérone)

- Surexpression de HER-2 (CerbB2) (annulé si Herceptin®)
- Grade histopronostique: Scarff-Bloom-Richardson élevé (III) ou Ellis Elston
- Emboles péri-tumoraux vasculaires (ou lymphatiques) ++
- Cinétique de prolifération tumorale élevée (index mitotique)

## Traitement

### Prise en charge

- Réunion de concertation pluri-disciplinaire (**RCP**)
- Proposition d'un programme de soin personnalisé (**PPS**)
- **Consultation d'annonce** dédiée / information de la patiente
- Bilan d'extension / pré-opératoire +/- d'opérabilité
- !! Arrêt d'un éventuel THS ou pilule oestroprogestative (**A savoir !**)

### Traitement chirurgical à visée curative

- **Traitement local = exérèse complète de la tumeur : en fonction de la tumeur et l'avis de la patiente**
  - **Traitement conservateur = tumorectomie**
    - **Indication:** tumeur palpable avec **T < 3cm** (T1 et certains T2)
    - **Modalités:** exérèse avec examen **extemporané** des marges de résection
    - **Remarque: zonectomie**
      - **Indication:** foyer de micro-calcification non palpable (infra-clinique **T0**)
      - **Modalités:** exérèse du foyer après repérage pré-opératoire par harpon
  - **Traitement radical = mammectomie (mastectomie)**
    - **Indication:** tumeur > **3cm** ou tumeur multifocale ou petits volume mammaire
    - **Modalités**
      - Exérèse de la totalité de la glande mammaire / marges saines
      - **Reconstruction** mammaire à proposer mais à distance (≥ 6 mois)
      - reconstruction pas recommandé initialement (HAS 2010)
  - **Dans tous les cas**
    - examen **anapath** avec recherche de récepteurs hormonaux et HER-2 +++
    - Pièces opératoires « orientées » / marges de résection doivent être > **3mm**
    - CI de la chirurgie d'emblée si sein inflammatoire (A savoir !)
- **Traitement régional = exérèse des ganglions**
  - **Exérèse du ganglion sentinelle (GS) axillaire**
    - **Indication:** tumeur < **2cm** et absence d'ADP palpable (N0 clinique)
    - **Modalités**
      - Repérage du GS par radio-isotope (Tc la veille) et colorant (bleu perop)
      - GS « bleu et chaud »: lymphadénectomie sélective et examen histologique
      - Buts : valeur pronostique (repérage de micrométastases) et limitation iatrogénie d'un curage inutile.
      - → si le GS n'est pas envahi, pas besoin de curage / sinon: curage +++
  - **Curage ganglionnaire axillaire homolatéral**
    - **Indication:** tumeur > **3cm** ou ADP palpables ou GS positif
    - **Modalités**
      - Exérèse de tous les ganglions du creux axillaire homolatéral
      - Ex. **extemporané:** staging (TNM) / évaluation du risque métastatique

### Traitements adjuvants +++

- **Radiothérapie externe**
  - **Indications**
    - **Systématique** quelque soit le traitement chirurgical initial (conservateur ou radical)
    - Après la chimiothérapie en cas de traitement radical (N+ ou T > 3cm)
  - **Modalités**
    - Irradiation mammaire après mastectomie partielle
    - irradiation de la paroi thoracique : pour les tumeurs infiltrantes, son indication est appréciée selon les facteurs de mauvais pronostic
    - !! Pas d'irradiation du creux axillaire après curage (lymphoedème ++)
    - en cas de facteurs de risque de récurrence : une **dose additionnelle** (=boost) est recommandée
- **Chimiothérapie**
  - **Polychimiothérapie**
    - **Systématique:** si extension régionale (**N+**) ou métastatique (**M+**)
    - **Indications si tumeur N0 = facteurs de mauvais pronostic +++**
      - âge < 40ans / taille ≥ 15mm / SBR III / RH (-) / embols vasculaires
      - autres : T4 ou grosse tumeur sur petit sein = chimio néo adjuvante
      - cancer inflammatoire

- cancer inopérable d'emblée
  - **Modalités:** polychimiothérapie variable / avant radiothérapie externe si traitement radical
  - **Chimiothérapie ciblée**
    - !! Ac anti-HER2 systématique quel que soit le TNM si tumeur HER2 (+)
    - Trastuzumab (Herceptin®) en association avec la polychimio (durée: 1an)
  - **!! Remarque**
    - Possibilité d'une chimiothérapie néoadjuvante pour réduction préop.
    - Mais seulement si traitement conservateur (tumorectomie) envisagé +++
  - **Hormonothérapie**
    - **Indications**
      - systématique si tumeur **hormonosensible** quelque soit le TNM / **durée 5ans**
      - (= présence de récepteurs aux oestrogènes et/ou progestérone à l'anapath.)
    - **Modalités**
      - **Anti-oestrogènes:** tamoxifène (Tamofène®)
        - Si **non ménopausée** (possible 2/3ans au début si ménopausée)
        - **ES: MTEV / cancer de l'endomètre** (effet paradoxal): NPO écho pelvienne + ex gynéco annuel / flush
      - **Anti-aromatase péripériq:** anastrozole (Arimidex®)
        - Si **ménopausée** (+/- en relais après 2/3ans de tamoxifène)
        - **ES:** ostéoporose (d'où ostéodensitométrie régulière) / arthralgies / myalgies / bouffées de chaleur
- Mesures associées**
- Prise en charge à **100%** (ALD)
  - Prescription de prothèse capillaire (si chimiothérapie)
  - Prescription de prothèse mammaire externe (si pas de reconstruction)
  - Si curage axillaire: **kinésithérapie** et éducation de la patiente +++
  - **Contre-indication** de la contraception oestro-progestative ou THS
  - Education de la patiente: apprentissage de l'**auto-palpation**
  - Psychothérapie de soutien / association
- Surveillance rapprochée au décours**
- **Clinique**
    - Consultation **1x/6 mois** pendant **5ans** puis 1x/an **A VIE** ; auto-palpation
    - Examen gynéco / des seins/ cicatrices / général (métas)
    - tolérance : C° du curage ++ : mesure du périmètre brachial
  - **Paraclinique**
    - **Mammographie** à 1 an +/- **échographie** bilatérale **1x/an A VIE**
    - CA 15.3 si K métastatiques
    - Si Tamoxifène: dépister cancer de l'endomètre: échographie pelvienne 1x/an +++

## Synthèse pour questions fermées

Quel est le type histologique le plus fréquent dans le cancer du sein ?

- Adénocarcinome canalaire infiltrant

Quels sont les 2 effets secondaires principaux du tamoxifène ?

- MTEV

- Cancer de l'endomètre

Quel est l'effet secondaire principal de l'anastrozole ? Comment peut-on le dépister ?

- Ostéoporose

- Ostéodensitométrie régulière (HAS 2010)