

LE CANCER DU SEIN

Dr.Seddiki-Brahmi Khadidja, CCA CHU Oran

I-Introduction :

C'est le cancer le plus fréquent chez la femme et représente la principale cause de décès par cancer. La fréquence est maximale entre 50 et 75 ans. Il est rare avant 25 ans.

Chez l'homme il est très rare, un cancer chez l'homme pour 100 cancers chez la femme.

II-Définition :

Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein et plus précisément de l'unité terminale ducto-lobulaire (cellules terminale des canalicules).

III-Rappel anatomique du sein :

4 quadrants : supéroexterne et supérointerne, inféroexterne et inférointerne, partie centrale aréolaire(mamelon)

structure :-une enveloppe, les lobes principaux(15 à 20), les lobules, les acini, les canaux excréteurs, un tissu de soutien conjonctif et adipeux (stroma), vaisseaux sanguins et lymphatiques.

IV. Rappel PHYSIOLOGIQUE :

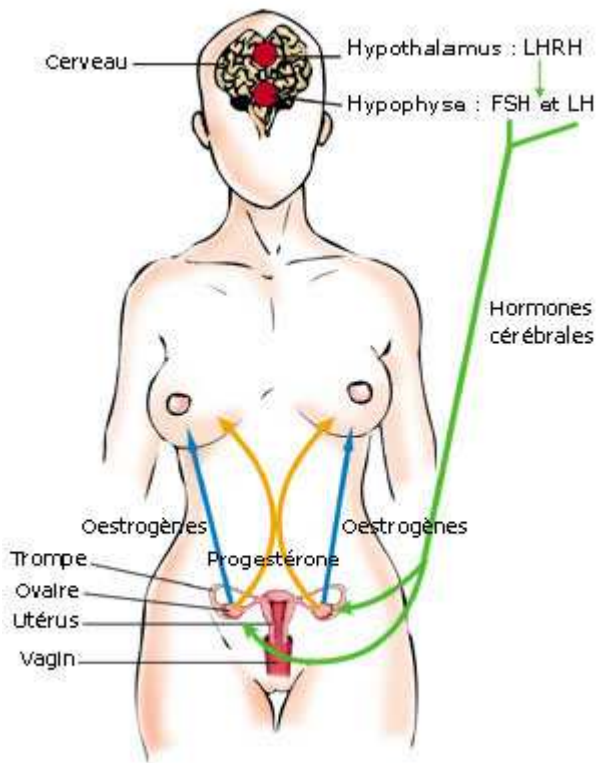
Action des hormones sur la glande mammaire

1. L'action des oestrogènes

- croissance des galactophores
 - élévation de l'activité mitotique à l'extrémité du canal
 - à fortes doses, action stimulante sur les acini
- augmentation de la vascularisation du stroma conjonctif et de la perméabilité capillaire.

2. L'action de la progestérone

- n'agit qu'en synergie avec les oestrogènes
- bloque le cycle des mitoses épithéliales provoqué par les oestrogènes
- développe les acini
- à fortes doses seules, action variable sur les acini et même les galactophores.



3. L'intégrité hypophysaire est nécessaire aux actions des hormones ovariennes.

- action indirecte : ovaires (FSH et LH), surrénales (ACTH), thyroïde (TSH).
- action directe : *somathormone (développement des galactophores en synergie avec les oestrogènes).

*Prolactine : développement des acini, lactogénèse (les oestrogènes stimulent la sécrétion de prolactine).

4. **L'insuline** induit l'action enzymatique de l'ADN-polymérase, enzyme de réplication de l'ADN. La prolactine rend les cellules alvéolaires sensibles à l'action de l'insuline.

5. **Les hormones thyroïdiennes et surrénaliennes** ont un rôle adjuvant sur la lactogénèse.

V. Facteurs de risque

- Antécédents personnels et familiaux de cancer du sein avant 50 ans du côté maternel ou paternel.
- il existe parfois un gène de prédisposition (BRCA1, BRCA2, BRCA3, TP53...)
- une première grossesse tardive ou la nulliparité, une puberté précoce, la ménopause tardive
- l'existence d'une mastopathie hyperplasique proliférante avec atypie cellulaire,
- cancer de l'ovaire ou de l'endomètre
- l'obésité, un régime riche en graisse ou en protéines animales et la consommation exagérée d'alcool.

VI. Diagnostic positif:

C'est souvent une découverte fortuite par la patiente elle même ou à l'occasion d'une consultation systématique.

Tout nodule du sein après l'âge de 30 ans doit être considéré comme suspect.

1. clinique :

❖ L'interrogatoire : **Il précise**

les facteurs prédisposants (âge, facteurs de risques personnels et familiaux, mode de vie).

l'allure évolutive par rapport au cycle et le moment de la découverte.

❖ L'inspection

bilatérale, comparative, pratiquée chez une femme dévêtue, bras levés puis le long du corps en position debout puis en position allongée.

On recherche une asymétrie des seins avec parfois tuméfaction visible d'emblée, une modification cutanée, (cicatrices antérieures, peau d'orange, adhérence se traduisant par un méplat localisé, une rétraction ou un pli cutané, une déviation, une rétraction ou une ombilication du mamelon de survenue récente). A un stade très précoce, tous ces signes peuvent faire défaut.

❖ La palpation :

bilatérale et comparative, quadrant par quadrant en insistant sur le quadrant supéro-externe qui est la zone de prédilection des nodules tumoraux du sein.

On précise les caractères de la tuméfaction : nodule, sa taille, sa distance par rapport au mamelon, son siège, sa consistance dure, ligneuse, sa mobilité par rapport à la peau (ou sa fixité =capiton), au mamelon, au plan musculaire pectoral par la manoeuvre d'adduction contrariée du bras. Examen des aires ganglionnaires axillaires et susclaviculaires : adénopathies d'emblée suspectes : dures, fixées, indolores, adhérentes aux structures voisines

Examen général : comportant un examen gynécologique complet, hépatique, pulmonaire

2.Mammographie :

Indispensable, bilatérale, comparative avec d'éventuels examens antérieurs.

La malignité est évoquée devant une opacité stellaire, dense, à contours irréguliers, avec prolongement spiculé, parfois cerné d'un halo clair d'œdème.

Classification des anomalies mammographiques de l'ACR (American College of Radiology)		
ACR	Anomalies mammographiques	Interprétation et Attitude
ACR 1	Aucune anomalie	
ACR 2	<ul style="list-style-type: none">○ Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)○ Opacités ovales à centre clair (ganglion intra mammaire)○ Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie○ Image de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome)	Anomalie bénigne identifiable ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire
ACR 3	<ul style="list-style-type: none">○ Microcalcifications de type 2 d'après Le Gal en foyer unique ou multiple ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard○ Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques non	Forte probabilité de bénignité mais une surveillance à court terme est conseillée

	calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie	
ACR 4	<ul style="list-style-type: none"> ○ Microcalcifications de type 3 d'après Le Gal groupée en amas, ou de type 4 peu nombreuses ○ Images spiculées sans centre dense ○ Opacités non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué ○ Distorsions architecturales 	Anomalie indéterminée ou suspecte, qui fait poser l'indication d'une vérification
ACR 5	<ul style="list-style-type: none"> ○ Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal ou de type 4 nombreuses et groupées ○ Amas de microcalcifications de topographie galactophorique ○ Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité 	Forte probabilité de malignité

3.Echographie :

Complément de mammographie (surtout si seins denses chez la femme jeune).

4.IRM :

en cours d'évaluation, basée sur la mise en évidence de tout phénomène d'angiogénèse anormale qui peut être en relation direct avec un cancer. Cet examen s'adresse en priorité aux lésions infracliniques où l'imagerie classique a montré seulement un aspect anormal .

5.Cytoponction et biopsie à l'aiguille

Cytoponction : Les résultats n'ont de valeur que positifs.

La biopsie est l'élément de base du diagnostic.

L'examen anatomopathologique est réalisé, il confirme le diagnostic, précise l'histopronostic (classification de Scarff, Bloom et Richardson) et permet de doser les récepteurs hormonaux .

En cas d'un très petit foyer, seule l'exérèse permet de faire le diagnostic (exérèse avec repérage radiologique au préalable).

Au terme de ce bilan, une classification doit être faite.

Stadification (TNM)

Tumeur primitive

T0 : Pas de signe de tumeur primitive.

TIS : carcinome in-situ intracanalair ou lobulaire ou maladie de Paget du mamelon.

T1 : tumeur inférieure à 2 cm

T2 : Tumeur comprise entre 2 et 5 cm.

T3 : Tumeur supérieure à 5 cm

T4 : Tumeur de toute taille avec extension à la paroi thoracique (T4A) ou à la peau (T4B). T4C correspondant à T4A et T4B. T4D correspondant aux cancers inflammatoires.

Adénopathie régionale

N0 : Absence

N1 : Ganglions homolatéraux mobiles

N2 : Ganglions homolatéraux fixés

N3 : Ganglions mammaires internes homolatéraux

Métastases à distance : M0 : Absence, M1 : Présence de métastases y compris adénopathie sus-claviculaire ou jugulo-carotidienne.

VII- Formes cliniques :

1- Formes topographiques

- Des **quadrants internes** drainés par la chaîne mammaire interne qui sont de pronostic plus réservé.
- **Sillon sous mammaire** avec ulcération précoce à la peau.
- **Prolongement axillaire** échappant parfois à la mammographie du fait de leur siège.
- **Cancers bilatéraux** devant faire rechercher un gène de prédisposition s'ils surviennent chez une femme jeune.
- **Maladie de Paget du mamelon** : lésion eczémateuse du mamelon correspondant en règle à une tumeur maligne sous-jacente invasive ou non.

2- Formes révélées par un écoulement mamelonnaire

Il est le plus souvent sanglant. Il faut rechercher une tumeur sous-jacente palpable. L'écho-mammographie est indispensable éventuellement complétée par une **galactographie** précisant la topographie des lésions : lacune irrégulière au milieu d'un canal dilaté ou image d'arrêt plus ou moins régulière de la substance opaque.

3-Formes révélées par des microcalcifications

Souvent il s'agit d'une mammographie réalisée de façon systématique et qui découvre des calcifications suspectes par leur groupement et leur aspect s'intégrant dans la classe 4 ou 5 de Legal. Il existe ou non une tumeur palpable : en son absence, il faut faire un **repérage préalable** par aiguille hameçon mise en place sous contrôle radiologique stéréotaxique permettant l'exérèse complète du foyer intéressé. L'examen histologique retrouvera soit un carcinome invasif soit une lésion encore intracanalalaire (ou intralobulaire) avec parfois aspect de **comédo-carcinome**, toujours péjoratif.

4-Formes selon le terrain

- L'**homme** : rare mais grave.
- La **femme enceinte** ou en période d'allaitement : le diagnostic est difficile parfois tardif avec envahissement ganglionnaire fréquent et donc de pronostic plus réservé, d'autant plus qu'il s'agit d'une femme jeune.
- La **femme âgée** qui fait plus volontiers un **squirithe atrophique** d'évolution lente avec rétraction progressive de la glande mammaire, de pronostic relativement bon.
- La **femme jeune** d'évolution parfois rapide avec la forme particulière du **cancer encéphaloïde** rapidement ulcéré à la peau et métastasé aux ganglions. Son pronostic est des plus réservé qui se rapproche du **squirithe en cuirasse**, avec consistance pierreuse du sein et des tissus adjacents et envahissement précoce du dôme pleural.

5-Formes histologiques

- Les **carcinomes** naissent du revêtement épithélial des canaux et des lobules. Ils peuvent être in-situ ou infiltrants.

- Les formes **canalaires infiltrantes** représentent 75% des cancers du sein. Les autres formes peuvent être lobulaires, colloïdes, papillaires, apocrines, métaplasiques.
- Les **tumeurs malignes non carcinomateuses** représentent moins de 2% des cancers : sarcomes, mélanomes, lymphomes.
- Le **cancer in-situ** (l'absence histologique de franchissement de la basale) représente 15 à 30% des cancers du sein grâce au développement du dépistage. Plus de 80% de ces cancers sont des **carcinomes intra-canalaire**s, les intra lobulaires ne dépassant pas 5% de la totalité des biopsies mammaires.

VIII-Evolutivité :

Il faut ajouter à ces éléments la notion de **poussée évolutive**.

- PEV0 : Absence.
- PEV1 : Diamètre de la tumeur a doublé dans les six derniers mois.
- PEV2 : La zone tumorale et péri-tumorale est inflammatoire avec érythème, oedème et phénomène de peau d'orange.
- PEV3 : Le sein est totalement inflammatoire, véritablement pris en masse évoquant le tableau classique de la **mastite aiguë carcinomateuse**.

IX-Diagnostic différentiel

- ❖ Le kyste mammaire : image mammographique à contours réguliers (une image régulière peut quand même être un cancer). Mais l'opacité est liquidienne à l'échographie. La ponction trouve le liquide, l'évacue et permet une analyse cytologique qui confirme la bénignité.
- ❖ L'adénofibrome , chez la femme jeune. L'image est à contours réguliers. Elle est homogène en mammographie et en échographie.
- ❖ Les calcifications bénignes sont typiquement grosses, peu nombreuses, éparses. Elles ne sont pas groupées.

X-Moyens thérapeutiques

1 - La chirurgie

La chirurgie radicale

La chirurgie radicale, non conservatrice, est représentée par la mastectomie simple type Patey. La mastectomie simple est maintenant souvent associée à une reconstruction

mammaire. Cette reconstruction est réalisée par le muscle grand dorsal ou du grand droit de l'abdomen par une prothèse incluse.

La chirurgie conservatrice

La tumorectomie qui enlève la tumeur et une partie de tissus sains autour. D'autres noms sont parfois employés tels que « quadrantectomie » ou « segmentectomie ». Elle n'est réalisée que si la tumeur n'est pas trop grande comparativement à la taille du sein afin que le résultat, en terme de conservation de la forme, soit satisfaisant.

Le curage axillaire

Il est associé à la mastectomie ou à la tumorectomie. L'atteinte des relais ganglionnaires supérieurs sans atteinte des premiers relais inférieurs est exceptionnelle. Si les premiers relais ne sont manifestement pas envahis le curage s'arrête aux relais inférieurs et moyens réduisant ainsi le risque ultérieur de « gros bras » par lymphoedème. Pour les malades T1N0 est maintenant parfois utilisée la technique du ganglion sentinelle qui permet de repérer le 1^{er} ganglion de drainage du relais inférieur et d'en faire l'exérèse et l'examen anatomopathologique. S'il est négatif on ne pratique pas de curage.

Pour les métastases

La chirurgie orthopédique peut être nécessaire en cas de fracture et en cas de menace de fracture, la neuro-chirurgie en cas de compression médullaire ou de métastase cérébrale unique. Ces interventions sont pratiquement toujours complétées par une radiothérapie des régions opérées.

2. Les traitements médicamenteux du cancer du sein sont multiples :

La chimiothérapie,
L' hormonothérapie,
L'immunothérapie

Les buts de ces traitements dépendent du stade de la maladie :

Soit en traitement curatif administré **après** la chirurgie(adjuvant) ou **avant** la chirurgie(néo-adjuvant).

Soit en traitement palliatif administré dans le cadre d'une maladie métastatique, non curable.

Le choix de l'administration d'un tel traitement se fait en fonction de **facteurs pronostiques** qui permettent de déterminer des groupes de patientes ayant un plus haut risque de récurrence. Le facteur péjoratif le plus important est la présence de **ganglions axillaires envahis** par la tumeur ; la chimiothérapie est alors toujours indiquée sauf si la patiente est très âgée ou en mauvais état général. Cette chimiothérapie sera suivie d'une hormonothérapie si la tumeur possède des récepteurs hormonaux (tumeur hormono-dépendante).

Les autres facteurs péjoratifs sont :

L'âge inférieur à 35 ans, la taille de la tumeur > 2 cms,

le grade histologique II ou III, l'absence de récepteurs hormonaux au niveau des cellules tumorales.

CHIMIOThERAPIE :

Drogues efficaces dans le cancer du sein:

Anthracyclines : adriamycine (ADR), épirubicine (EPI),
Methotrexate (MTX)
5 fluorouracile (5 FU)
Cyclophosphamide (CPA)
Taxanes

Toxicité de la chimiothérapie:

L'intolérance digestive: nausées et vomissements

L'alopécie est fréquente avec les anthracyclines et les taxanes

La toxicité hématologique: les cellules hématopoïétiques de la moëlle osseuse sont particulièrement sensibles aux chimiothérapies ; il peut en résulter une leucopénie , une thrombopénie, une anémie.

La conjonctivite

La diarrhée ou au contraire la constipation, à traiter de façon symptomatique et en adaptant le régime alimentaire.

Les cystites

HORMONOTHERAPIE

Certaines cellules cancéreuses mammaires sont sensibles aux hormones par la présence de récepteurs spécifiques :

Les oestrogènes stimulent la multiplication cellulaire tandis que les progestatifs l'inhibent.

Traitements hormonaux efficaces dans le cancer du sein:

Les anti-oestrogènes (tamoxifène).

Les anti-aromatases

Les progestatifs qui agissent par effet cytotoxique direct sur les cellules cancéreuses

XI-Surveillance post-thérapeutique :

Le cancer du sein reste un cancer de mauvais pronostic. On sait que le taux de survie global à 10 ans, toutes formes confondues, n'excède pas 60%.

La surveillance thérapeutique donne la possibilité d'un diagnostic précoce en cas de récurrence locale autorisant alors un traitement qui peut être efficace. Elle permet aussi de constater l'apparition de métastases à distance.

Cette surveillance repose sur un **examen clinique régulier** tout les 3 mois pendant la première année puis tous les 6 mois pendant deux ans puis annuel. Une **mammographie** bilatérale est annuelle.

La **radiographie thoracique** doit compléter cet examen pendant les trois premières années.

Le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA 15.3, l'échographie hépatique et la scintigraphie osseuse doivent être demandés en cas de signe d'appel.

QCM :

I-Chez la femme, la pathologie maligne la plus fréquente est :

1-cancer de l'ovaire

2-cancer du sein

3-cancer du col utérin

4-cancer du côlon

5-cancer de l'œsophage

II-Le cancer du sein peut se voir à tout âge, mais il se développe le plus souvent :

1-à la puberté

2-entre 50 et 75 ans

3-avant 40 ans

4-après 20 ans.

III-Le siège le plus fréquent du cancer du sein est :

1-sein gauche, quadrant supéroexterne

2-mamelon

3-les quadrants internes

4-les deux seins

5-sein droit

IV-La plupart des lésions mammaires mastosiques ou cancéreuses naissent au niveau de :

1-l'unité terminale ducto-lobulaire (cellules terminale des canalicules)

2-mamelon

3-revêtement cutané

4-creux axillaire

V-Le type histologique le plus fréquent dans le cancer du sein est :

1-carcinome médullaire infiltrant

2-carcinome lobulaire infiltrant

3-carcinome insitu

4-carcinome canalaire infiltrant

5-carcinome inflammatoire

VI-Quel est le premier examen paraclinique à faire devant un nodule du sein ?

- 1-un scanner
- 2-cytoponction
- 3-mammographie
- 4-téléthorax
- 5-échographie
- 6-IRM

VII-A quelle pathologie faut-il penser devant ?

Patiente de 58 ans qui présente un aspect rouge du sein. Antcdents d'un nodule du sein gauche qui donne une opacité mal limitée à la mammographie et quelques calcifications vermiculaires.

- 1-adénofibrome du sein
- 2-cancer du sein
- 3-kyste du sein
- 4-abcès du sein

VIII- La technique de la biopsie du ganglion sentinelle permet de : cocher la réponse fausse :

- 1-d'éviter les complications dues au curage axillaire
- 2-de majorer ces complications
- 3-impose un examen anatopathologique en extemporané
- 4-une courbe d'apprentissage est nécessaire