



LA SÉNOLOGIE AU QUOTIDIEN

LES DÉFIS MAMMAIRES EN PRATIQUE COURANTE

Jocelyne Chiquette, MD
Jean-Charles Hogue, Ph.D.

Centre des Maladies du Sein Deschênes-Fabia
Hôpital du St-Sacrement
CHU de Québec
Québec, QC, Canada



CHU
de **Québec**

DESCHÊNES FABIA
CENTRE DES MALADIES DU SEIN

LA SÉNOLOGIE AU QUOTIDIEN

LES DÉFIS MAMMAIRES EN PRATIQUE COURANTE

Jocelyne Chiquette, MD

Jean-Charles Hogue, Ph.D.

Centre des Maladies du Sein Deschênes-Fabia

Hôpital du St-Sacrement

CHU de Québec

Québec, QC, Canada

Dépôt légal - Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014

ISBN : 978-2-9814855-0-2

Remerciements

*Nous aimerions remercier les Dr
Louise Provencher, Catherine Doyle,
Éric Poirier, Valérie Théberge,
Chantal Caron, Ion Popa, Chantal
Brien et Mme Isabelle Côté pour leur
aide et leurs commentaires.*

Table des matières

| | |
|---|----|
| Table des matières | 5 |
| 1 – Introduction..... | 11 |
| 1.1 – Le Centre des Maladies du Sein Deschênes-Fabia : Qui sommes-nous? | 11 |
| 2 – Anatomie, développement et physiologie du sein..... | 14 |
| 2.1 – Anatomie du sein adulte | 14 |
| 2.2 – Développement du sein..... | 15 |
| 2.3 – Anomalies de développement du sein | 17 |
| 2.3.1 – Anomalies congénitales..... | 17 |
| 2.3.2 – Anomalies acquises | 18 |
| 2.4 – Cycle menstruel | 19 |
| 2.5 – Grossesse et allaitement | 20 |
| 2.6 – Ménopause..... | 20 |
| 3 – Signes et symptômes, que faire?..... | 22 |
| 3.1 – Masses palpables..... | 22 |
| 3.2 – Écoulement du mamelon | 25 |
| 3.3 – Douleur | 29 |
| 3.4 – Inversion ou rétraction du mamelon..... | 31 |
| 3.5 – Changements de la peau | 33 |
| 3.6 – Quels sont les signes et les diagnostics associés selon l’âge? | 39 |
| 4 – L’examen clinique des seins | 40 |
| 4.1 - L’importance de l’examen clinique des seins..... | 40 |
| 4.2 – Comment faire un bon examen clinique des seins..... | 41 |
| 4.2.1 – Au préalable | 41 |
| 4.2.2 – L’inspection..... | 41 |
| 4.2.3 – La palpation des seins..... | 49 |
| 4.2.4 – Trucs, astuces et démystifications..... | 54 |
| 4.3 - L'auto-examen des seins | 55 |
| 4.4 – La ponction de kystes | 55 |
| 5 – Les anomalies à la mammographie | 58 |
| 5.1 – Types d’anomalies à la mammographie | 58 |

| | |
|--|----|
| 5.2 – BI-RADS | 58 |
| 5.3 – Intervalle entre les mammographies | 59 |
| 5.4 – Cas spéciaux pour indication mammographique | 60 |
| 5.4.1 – Seins denses | 60 |
| 5.4.2 – Implants mammaires | 61 |
| 5.4.3 – Histoire de biopsie mammaire | 61 |
| 5.4.4 – Reconstruction mammaire post-mastectomie..... | 61 |
| 5.4.5 – Grossesse et allaitement | 62 |
| 6 – Investigations complémentaires, quand et laquelle? | 63 |
| 6.1 – Compression focale | 65 |
| 6.2 – Agrandissement..... | 65 |
| 6.3 – Angle non-standard | 65 |
| 6.4 – Échographie | 65 |
| 6.5 – IRM | 65 |
| 6.6 - Tomosynthèse | 66 |
| 7 – Lésions mammaires bénignes..... | 67 |
| 7.1 – Lésions non-prolifératives | 68 |
| 7.1.1 – Kyste | 68 |
| 7.1.2 – Changements fibrokystiques | 70 |
| 7.1.3 – Hématome..... | 70 |
| 7.2 – Lésions prolifératives bénignes sans atypie | 70 |
| 7.2.1 – Hyperplasie canalaire usuelle..... | 70 |
| 7.2.2 – Papillome intracanaire..... | 70 |
| 7.2.3 – Adénose sclérosante | 71 |
| 7.2.4 – Cicatrice radiaire..... | 71 |
| 7.2.5 – Fibroadénome | 72 |
| 7.2.6 – Adénomatosse érosive du mamelon | 74 |
| 7.3 – Autres pathologies mammaires bénignes..... | 74 |
| 7.3.1 – Nécrose graisseuse | 74 |
| 7.3.2 – Hamartome..... | 74 |
| 7.3.3 – Galactorrhée..... | 74 |
| 7.3.4 – Infections | 76 |
| 7.3.5 – Galactophorite..... | 77 |
| 7.3.6 – Maladie de Mondor..... | 77 |

| | |
|---|-----|
| 7.3.7 – Écoulement du mamelon sanguinolent pendant la grossesse..... | 78 |
| 7.3.8 - Ectasie canalaire | 78 |
| 7.3.9 – Lipome | 78 |
| 7.3.10 – Mastopathie diabétique | 79 |
| 7.3.11 – Galactocèle | 79 |
| 7.3.12 – Mucocèle | 79 |
| 7.3.13 – Mastite granulomateuse idiopathique..... | 80 |
| 7.3.14 – Mastite à plasmocytes..... | 80 |
| 7.3.15 – Hyperplasie stromale pseudoangiomateuse..... | 80 |
| 7.3.16 – Sarcoïdose | 80 |
| 7.3.17 – Adénome | 80 |
| 7.3.18 – Fibromatose..... | 81 |
| 7.3.19 – Granulomatose de Wegener | 81 |
| 7.3.20 – Tumeur phyllode bénigne | 81 |
| 8 – Lésions à risque | 82 |
| 8.1 – Hyperplasie canalaire atypique | 83 |
| 8.2 – Lésion à cellules cylindriques atypiques..... | 83 |
| 8.3 – Néoplasie lobulaire (aussi appelé carcinome lobulaire <i>in situ</i>)..... | 83 |
| 9 – Et les hommes?..... | 85 |
| 9.1 – Signes et symptômes..... | 85 |
| 9.2 – Dépistage et radiologie..... | 85 |
| 9.3 – Pathologies mammaires bénignes chez l’homme | 85 |
| 9.3.1 – Gynécomastie | 85 |
| 9.3.2 – Autres lésions mammaires retrouvées chez l’homme | 87 |
| 9.4 – Cancers du sein chez l’homme | 88 |
| 10 – Le cancer du sein | 89 |
| 10.1 – Statistiques | 89 |
| 10.2 – Facteurs de risque | 90 |
| 10.2.1 – Facteurs de risque personnels..... | 91 |
| 10.2.2 – Facteurs de risque modifiables..... | 95 |
| 10.2.3 – Facteurs de risque familiaux..... | 96 |
| 10.2.5 – Quantification du risque de cancer du sein..... | 99 |
| 10.3 – Histoire familiale et génétique | 100 |
| 10.3.1 – Critères pour le dépistage génétique | 100 |

| | |
|--|-----|
| 10.3.2 – Quantification du risque génétique | 100 |
| 10.3.3 – Bénéfices, limitations et inconvénients du test génétique | 101 |
| 10.3.4 – Histoire familiale à risque modéré | 102 |
| 10.3.5 – Histoire familiale à risque élevé | 102 |
| 10.3.6 – Options préventives chez les porteuses de mutation | 102 |
| 10.4. Le dépistage du cancer du sein | 103 |
| 10.4.1 - Recommandations et controverses | 103 |
| 10.4.2 - Femmes à risque modéré..... | 105 |
| 10.4.3 - Femmes à risque élevé..... | 105 |
| 10.4 – Les types histologiques de cancer du sein..... | 106 |
| 10.4.2 – Carcinome canalaire <i>in situ</i> | 107 |
| 10.5 – Mesures de laboratoire sur les cancers du sein | 114 |
| 10.5.1 – Récepteurs hormonaux | 114 |
| 10.5.2 – HER2 | 114 |
| 10.5.3 – Marqueurs de prolifération..... | 114 |
| 10.5.4 – Scores multigènes de récurrence | 114 |
| 10.6 – Cancers du sein triples-négatifs..... | 115 |
| 10.7 – Cancers inflammatoires du sein | 115 |
| 10.8 – Cancers du sein chez l’homme | 115 |
| 10.9 – Cancers du sein pendant la grossesse | 116 |
| 11 – Principes généraux de traitement du cancer du sein..... | 117 |
| 11.1 – Traitements chirurgicaux locaux | 117 |
| 11.1.1 – Mastectomie..... | 117 |
| 11.1.2 – Mastectomie partielle | 118 |
| 11.1.3 – Ganglion sentinelle..... | 119 |
| 11.1.4 – Évidement axillaire | 119 |
| 11.1.5 – Reconstruction du sein | 119 |
| 11.2 – Traitements néoadjuvants..... | 120 |
| 11.3 – Traitements adjuvants..... | 120 |
| 11.4 – Traitements métastatiques | 121 |
| 11.5 – Essais cliniques | 121 |
| 12 – Traitements disponibles contre le cancer du sein..... | 122 |
| 12.1 – Chimiothérapies | 122 |
| 12.1.1 – Anthracyclines | 124 |

| | |
|---|-----|
| 12.1.2 – Taxanes..... | 124 |
| 12.1.3 – Fluorouracil..... | 125 |
| 12.1.4 – Cyclophosphamide | 125 |
| 12.1.5 – Methotrexate | 126 |
| 12.1.6 – Sels de platine..... | 126 |
| 12.2 – Traitements ciblés | 126 |
| 12.2.1 – Trastuzumab..... | 126 |
| 12.2.2 – Lapatinib | 127 |
| 12.2.3 - Pertuzumab | 127 |
| 12.2.4 – T-DM1 | 127 |
| 12.3 – Hormonothérapies | 128 |
| 12.3.1 – Tamoxifène | 129 |
| 12.3.2 – Inhibiteurs de l’aromatase | 129 |
| 12.3.3 – Gosereline..... | 129 |
| 12.4 - Radiothérapie..... | 130 |
| 13 – Facteurs de risque de récurrence..... | 131 |
| 13.1 – Récurrence locorégionale..... | 131 |
| 13.2 – Deuxième tumeur primaire du sein..... | 131 |
| 13.3 – Maladie métastatique | 131 |
| 14 – Important à surveiller : Complications à long-terme d’un traitement pour un cancer du sein.. | 133 |
| 14.1 – Complications de la chirurgie | 134 |
| 14.2 – Complications de la radiothérapie | 134 |
| 14.3 – Complications de la chimiothérapie à long-terme | 134 |
| 14.4 – Complications de l’hormonothérapie..... | 135 |
| 14.5 – Complications psychologiques | 136 |
| 15 – Suivi des patientes ayant fait un cancer du sein | 137 |
| 15.1 – Surveillance | 140 |
| 15.1.1 – Éducation de la patiente..... | 140 |
| 15.1.2 – Génétique | 140 |
| 15.1.3 – Histoire et examen physique..... | 140 |
| 15.1.4 – Récurrence locale après une chirurgie conservant le sein..... | 140 |
| 15.1.5 – Récurrence ou nouveau primaire contralatéral | 141 |
| 15.1.6 – Examen pelvien | 141 |
| 15.1.7 – Mammographie | 141 |

| | |
|--|-----|
| 15.1.8 – Auto-examen des seins | 142 |
| 15.1.9 – Seins reconstruits | 142 |
| 15.2 – Tests non-recommandés de routine | 142 |
| 15.3 – Suivi de la patiente métastatique..... | 143 |
| 15.3.1 – Traitement systémique..... | 143 |
| 15.3.2 – Traitement local | 143 |
| 15.3.3 – Prise en charge des métastases osseuses | 144 |

1 – Introduction

Généralement, lorsqu'une femme détecte une anomalie au niveau mammaire, sa première réaction sera de craindre un cancer. Le cancer du sein est un problème de santé important. On estime qu'une femme sur 9 en sera atteinte². Malgré des efforts de recherche soutenus, les causes exactes en sont toujours inconnues, bien que des facteurs (caractéristique connue pour augmenter un risque) et des marqueurs (caractéristique nous indiquant un risque accru) de risque soient identifiés. La mise sur pied de programmes de dépistage du cancer du sein ainsi que l'amélioration des traitements ont grandement contribué à une baisse de mortalité au cours des deux dernières décennies³.

Même si le cancer du sein est la condition mammaire la plus redoutée, les femmes consultent aussi pour des problèmes mammaires bénins qui peuvent soulever des inquiétudes et des questions diagnostiques. Dans le présent ouvrage, nous vous présenterons différentes situations qui amènent une femme à consulter son médecin pour un problème mammaire.

Nous tenterons également de faire le point sur le cancer du sein, son importance et les facteurs qui en augmentent le risque, tout en demeurant dans l'optique de la médecine générale. On recommande aux femmes d'être vigilantes aux modifications qu'elles peuvent observer au niveau de leurs seins. La même vigilance doit animer le médecin dans sa pratique. L'examen du sein n'est pas toujours facile à réaliser. Pour le maîtriser, il faut d'abord se familiariser avec certaines notions anatomiques de base et le pratiquer de façon systématique en sachant quoi rechercher, tout en étant capable d'interpréter les trouvailles cliniques. En complément à cet ouvrage, des vidéos sur l'examen clinique des seins sont disponibles sur le site du Centre des Maladies du Sein, section professionnelle (www.centredesmaladiesusein.ca).

Nous espérons que vous trouverez réponse à vos questions. Vos commentaires seront appréciés afin d'améliorer une éventuelle nouvelle version de cet ouvrage.

1.1 – Le Centre des Maladies du Sein Deschênes-Fabia : Qui sommes-nous?

Fondée en novembre 1974 par les docteurs Luc Deschênes et Jocelyne Chiquette sous l'impulsion du Dr Jacqueline Fabia, épidémiologiste, cette « clinique des maladies du sein » offrait aux femmes de la région de Québec un centre de diagnostic, de dépistage et de traitement des maladies du sein. Elle répondait à un besoin des femmes : celui d'offrir aux patientes un guichet unique lorsqu'un problème mammaire survenait. La clinique a été rebaptisée Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia (CMSDF) en 1997.

La collaboration entre les omnipraticiennes et l'équipe chirurgicale s'est établie dès le début. Les deux membres d'origine ont vu l'équipe s'agrandir. Il y a maintenant plus de 125 personnes qui en font partie permettant de répondre aux besoins toujours croissants des femmes et des médecins qui réfèrent au CMSDF.

Le CMSDF est dédié aux patientes qui présentent un problème mammaire bénin ou malin, mais il se veut également un centre intégré de lutte contre le cancer du sein, ayant un fonctionnement interdisciplinaire et intégrant les activités de recherche et d'enseignement.

Tous les aspects des maladies du sein et du cancer du sein y sont traités :

- prévention
- oncogénétique (en collaboration avec les équipes des Dr. Jacques Simard, Rachel Laframboise et Marie Plante du CHU)
- soutien et éducation aux familles à haut risque et aux professionnels (avec l'équipe du Centre ROSE, menée par les Drs Michel Dorval et Jocelyne Chiquette)
- dépistage [Centre de référence et d'investigation désigné (CRID) et du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS)]
- diagnostic
- chirurgie
- reconstruction simultanée et retardée
- mastectomie préventive
- traitements adjuvants systémiques
- prévention du lymphœdème et amélioration de la qualité de vie par l'exercice
- radiothérapie (en collaboration avec l'Hôtel-Dieu de Québec)
- traitements palliatifs
- soins de fin de vie (avec l'équipe de soins palliatifs de l'Hôpital Saint-Sacrement)
- aspects psycho-sociaux (avec l'équipe des Drs Élisabeth Maunsell, Michel Dorval, et l'équipe de l'Hôtel-Dieu de Québec)
- épidémiologie (avec l'équipe du Dr Jacques Brisson)
- recherche clinique et fondamentale
- enseignement

Le CMSDF est également très actif au niveau de la recherche clinique, fondamentale, épidémiologique et psycho-sociale. Le CMSDF a une longue histoire de collaboration avec l'Unité de Recherche en Santé des Populations (URESP), le Dr Jacques Simard (Centre de Recherche du CHUL) et l'équipe de psycho-oncologie de l'Hôtel-Dieu de Québec. Des intervenants du CMS ont participé à des tables de consultation pour la mise sur pied du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) par le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec (MSSS). À la demande du MSSS, le Dr Jacques Brisson est actuellement responsable de l'évaluation du PQDCS à l'Institut de santé publique du Québec (INSPQ). Depuis 2008, le Dr Jocelyne Chiquette est le médecin responsable pour le PQDCS de la région de la Capitale-nationale au centre de coordination des services régionaux (CCSR). Pour plus d'information sur le PQDCS, la mammographie, l'investigation suite à une mammographie anormale et bien plus, consultez le www.depistagesein.ca.

L'enseignement y est également primordial. Le Centre est reconnu comme un centre académique de niveau MX. La formation des externes et des résidents en médecine est un aspect primordial pour la continuité du centre et pour l'excellence des soins des maladies du sein au Québec, et tous les efforts sont entrepris afin de leur offrir un enseignement de qualité. Des stagiaires en services sociaux sont également reçus.

La participation aux activités de recherche est également encouragée dans tous les domaines.

Finalement, le CMSDF est le centre de référence en cancer du sein pour l'Est du Québec. Les laboratoires de pathologie comprennent des pathologistes consacrés au sein et leur volume d'analyse est parmi les plus élevés au Canada.

2 – Anatomie, développement et physiologie du sein

2.1 – Anatomie du sein adulte

À retenir :

L'entraînement et les exercices physiques ne peuvent « remonter » les seins puisqu'ils ne contiennent pas de muscle. Les muscles pectoraux sont sous le sein.

Le sein est composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissus adipeux), le tout recouvert par la peau. La quantité de chacune de ces composantes peut varier d'une femme à l'autre. Le sein est situé au-dessus du muscle pectoral. On retrouve également des nerfs et des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La glande mammaire, formée de parenchyme et de stroma, est divisée en 15 à 20 sections appelées lobes, qui sont eux-mêmes composés de lobules. Ceux-ci sont reliés à des canaux qui se rendent sous le mamelon, qui est situé au centre du sein. Le tissu glandulaire est maintenu par les ligaments de Cooper qui l'unissent à la peau et au fascia musculaire. Certaines lésions tumorales ou inflammatoires peuvent exercer une traction sur ces ligaments pour produire des asymétries et des rétractions visibles à l'inspection. Le sein est formé de lobules glandulaires et de lobules graisseux; il est donc normal que sa texture soit nodulaire. Cette nodularité est plus marquée chez certaines femmes, rendant ainsi l'examen plus compliqué⁴.

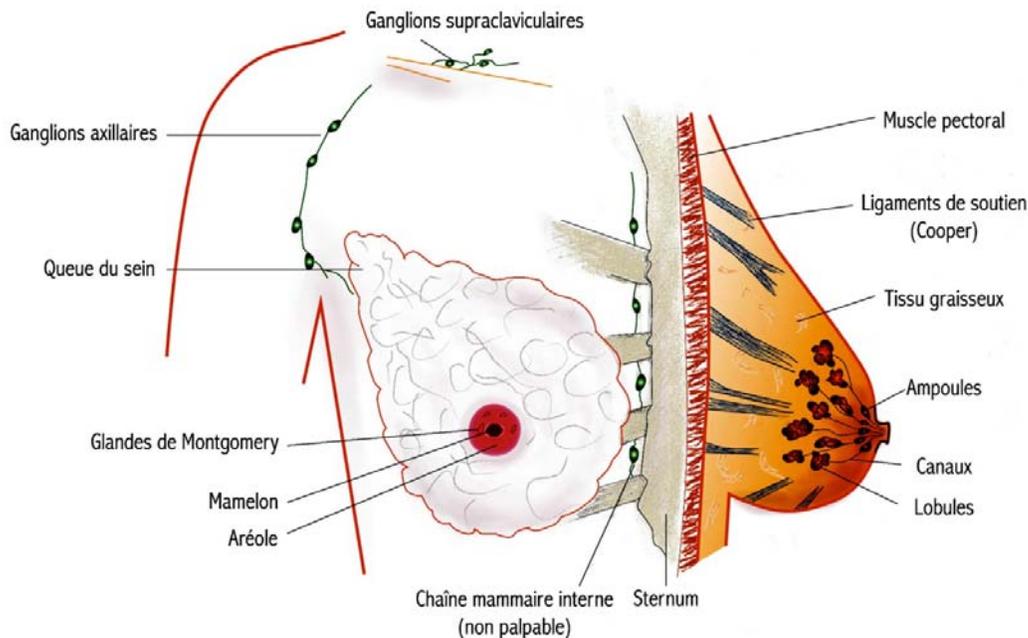


Figure 2.1 – Anatomie du sein (image par Jocelyne Chiquette et Justine Gagnon)

L'irrigation sanguine du sein est assurée par les artères mammaires internes et thoraciques latérales. Le système lymphatique draine la lymphe de manière unidirectionnelle, du mamelon vers les couches profondes, puis vers les régions axillaires (97%) et les chaînes mammaires internes (3%). Les ganglions axillaires, situés sous la veine axillaire, peuvent être arbitrairement séparés en trois groupes en se référant au muscle petit pectoral : les ganglions de niveau I se retrouvent dans l'aisselle jusqu'au rebord externe du muscle petit pectoral; ceux de niveau II se retrouvent derrière le muscle petit pectoral; et ceux du niveau III sont médiaux à la bordure médiale du muscle petit pectoral. Les ganglions mammaires internes se retrouvent dans les espaces intercostaux de la région parasternale⁵.

2.2 – Développement du sein

À retenir :

- Le développement des seins peut être asymétrique. Le bourgeon mammaire peut d'abord apparaître d'un seul côté. On ne doit pas le méprendre pour une tumeur et en faire l'exérèse, ce qui empêcherait le développement du sein.
- Il est possible de retrouver des mamelons surnuméraires et des seins surnuméraires le long des crêtes mammaires (qui prennent naissance au niveau de l'aisselle et se terminent à la partie médiane de la cuisse, de chaque côté du corps).

Certaines conditions bénignes du sein peuvent se manifester à tout âge. Il est donc important de bien connaître le développement du sein dans le cas où une jeune femme en puberté se présente pour un examen.

Le développement du sein commence *in utero* avec le développement de la crête mammaire, qui prend naissance au niveau de l'aisselle et se termine à la partie médiane de la cuisse, de chaque côté du corps (Figure 2.2).

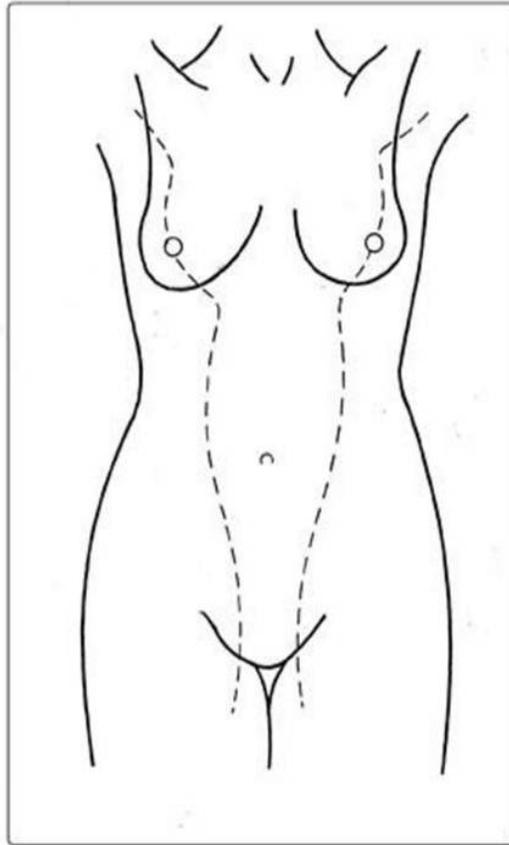
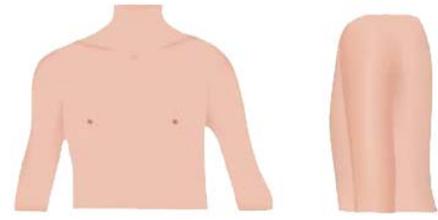
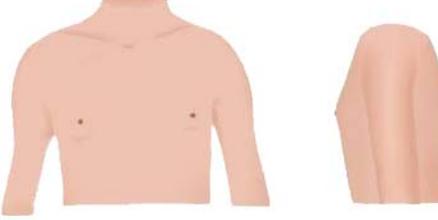
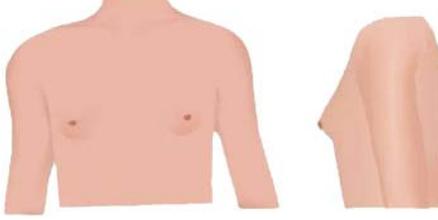


Figure 2.2 – Crêtes mammaires, en pointillé

La puberté commence vers l'âge de 10 à 12 ans chez les filles par l'influence de la gonadolibérine produite par la glande hypothalamique, résultant en la production d'hormones ovariennes, principalement la 17-œstradiol. Ces hormones induisent le développement des seins et des organes génitaux. Pendant la première et la deuxième année de puberté, la production ovarienne d'œstrogènes domine la production lutéale de progestérone, induisant la maturation des seins par la stimulation de la croissance longitudinale de l'épithélium canalaire. Les canaux terminaux forment également des bourgeons qui précèdent la formation des lobules. Dans le même temps, les tissus connectifs péricanalaires gagnent en volume, en élasticité, en vascularisation et en dépôts graisseux.

Tableau 2.1 – Phases du développement des seins chez l'adolescente^{6,7}

| | |
|--|--|
| <p>Phase I 10.5 ± 1.0 années</p> <p>Élévation du mamelon sans tissu glandulaire palpable et sans pigmentation aréolaire.</p> |  |
| <p>Phase II 11.1 ± 1.1 années</p> <p>Présence de tissu glandulaire palpable dans la région sous-aréolaire. Le mamelon et le sein forment une seule surélévation.</p> |  |
| <p>Phase III 12.2 ± 1.1 années</p> <p>Augmentation de la quantité de tissu glandulaire palpable et du volume du sein. Augmentation de la pigmentation de l'aréole. Le contour du sein et du mamelon demeurent sur un seul plan.</p> |  |
| <p>Phase IV 13.1 ± 1.2 années</p> <p>Agrandissement de l'aréole et augmentation de sa pigmentation. Le mamelon et l'aréole forment une seconde projection au-dessus du sein.</p> |  |
| <p>Phase V 15.3 ± 1.7 années</p> <p>Développement final du sein avec un contour égal sans projection du mamelon et de l'aréole.</p> |  |

2.3 – Anomalies de développement du sein

2.3.1 – Anomalies congénitales

À retenir :

- L'anomalie congénitale la plus fréquente est un mamelon surnuméraire.
- D'autres conditions congénitales, plus rares, incluent l'absence d'un sein, l'absence du mamelon, ou l'hypoplasie d'un sein.

L'anomalie congénitale la plus fréquente, autant chez l'homme que chez la femme, est la présence d'un mamelon surnuméraire (polythélie) (Figure 2.3). Un mamelon surnuméraire

ectopique peut être confondu avec un naevus renflé et peut se retrouver n'importe où entre la cuisse et l'aisselle, le long des crêtes mammaires (Figure 2.2). Rarement, ce mamelon supplémentaire peut développer du tissu mammaire. Dans ce cas, il se retrouve le plus souvent au niveau de l'aisselle (polymastie). Pendant la grossesse et l'allaitement, ce sein surnuméraire peut grossir et même produire du lait.



Figure 2.3 – Mamelon surnuméraire

L'hypoplasie du sein est le sous-développement du sein. L'absence congénitale d'un sein est l'amastie. Lorsque le tissu mammaire est absent mais que le mamelon développé est présent, on parle d'amazie. L'athélie est une condition rare où le mamelon est absent; le sein est généralement lui aussi absent.

2.3.2 – Anomalies acquises

À retenir :

Une procédure malavisée ou intempestive avant ou pendant la puberté est la cause la plus fréquente d'anomalies acquises du sein.

La plus fréquente et plus facilement évitable cause d'amastie ou d'hypoplasie acquise est iatrogénique et résulte habituellement d'une procédure biopsique malavisée ou intempestive d'un sein non-développé ou en développement qui vient endommager le bourgeon mammaire, produisant alors un sein déformé ou absent. L'utilisation de radiothérapie avant la puberté peut également causer l'amastie ou l'hypoplasie du sein. Finalement, un trauma survenant avant la puberté, comme une brûlure sévère de la paroi thoracique, peut causer ces anomalies.

2.4 – Cycle menstruel

À retenir :

L'examen des seins est plus facile à réaliser 5 à 7 jours après les menstruations, tout comme la mammographie peut être moins inconfortable durant cette période, en raison des niveaux hormonaux plus bas et de la congestion moindre des seins.

Le cycle menstruel induit des changements cycliques au niveau des tissus épithéliaux et stromaux (Figure 2.4). L'élévation des œstrogènes stimule la prolifération épithéliale du sein; le tissu épithélial est alors en prolifération active. Une seconde stimulation se produit au milieu de la phase lutéale, au moment où la sécrétion de progestérone est maximale. À ce moment, les canaux se dilatent et les cellules épithéliales se différencient en cellules sécrétrices. Les changements morphologiques des cellules épithéliales sont induits par les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone. Des récepteurs de la prolactine sont également présents. Dans les 3-4 jours avant les menstruations, les variations hormonales augmentent le flot sanguin à l'intérieur des seins, produisant une augmentation du volume des seins de l'ordre de 15 à 30 cm³. Cette augmentation prémenstruelle du volume des seins est attribuable à un œdème interlobulaire et à la prolifération canalaire induite par les hormones. Avec le déclin des niveaux d'hormones au moment des menstruations, l'activité épithéliale régresse. Après les menstruations, l'œdème diminue et la régression de l'épithélium cesse avec l'augmentation des niveaux d'œstrogènes. Le volume des seins est à son plus bas niveau 5 à 7 jours après les menstruations⁵. Ces changements sont plus ou moins importants d'une femme à l'autre.

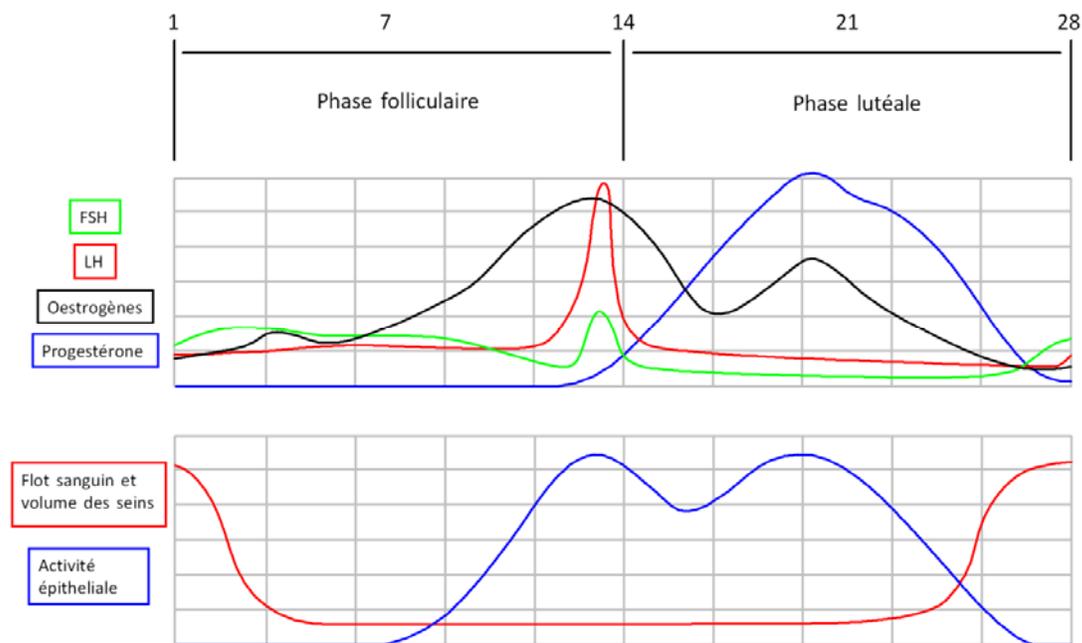


Figure 2.4 – Cycle menstruel et état des seins

2.5 – Grossesse et allaitement

À retenir :

La grossesse et l'allaitement changent le sein de manière importante.

Pendant la grossesse, les canaux, les lobules et les alvéoles croissent de manière marquée, en raison de l'influence des hormones lutéales et placentaires. La prolactine augmente progressivement pendant le premier trimestre de grossesse; pendant les deuxième et troisième trimestres, la prolactine atteint des niveaux 3 à 5 fois supérieurs à la normale et stimule activement la croissance épithéliale et la sécrétion. Dans les 3-4 premières semaines de grossesse, il se produit une éclosion de canaux et d'embranchements canaux, accompagné de formation de lobules. Dans les semaines 5 à 8, le grossissement des seins est évident, accompagné d'une dilatation des veines superficielles, d'une lourdeur et d'une augmentation de la pigmentation du mamelon et de l'aréole. Dans le second trimestre, la formation de lobules est plus grande que la formation de nouveaux canaux. Les alvéoles contiennent du colostrum, mais pas de graisses. À partir de la moitié de la grossesse, le grossissement des seins est davantage dû à l'expansion des alvéoles par le colostrum que par la prolifération épithéliale. En cas d'accouchement prématuré, la lactation peut être adéquate dès la 16^e semaine.

Après l'accouchement, les hormones placentaires qui contrebalançaient l'effet de la prolactine disparaissent. La prolactine, en présence d'hormone de croissance, d'insuline et de cortisol, active la sécrétion des cellules épithéliales. Les voies de synthèse des différents composants du lait (lactose, acides gras et protéines) sont activées, ainsi que les mécanismes de sécrétion de l'eau. L'éjection du lait par la tétée est aidée par un mécanisme d'éjection actif induit par un stimulus tactile ou cognitif (tétée du bébé et, parfois, le simple fait de penser au bébé).

2.6 – Ménopause

À retenir :

L'involution graisseuse observée à la ménopause au niveau de la glande mammaire se traduit parfois par une augmentation du volume des seins.

Le déclin des fonctions ovariennes provoque la régression des structures épithéliales et du stroma. Le système canalaire demeure en place, mais les lobules rétrécissent. Ces changements se traduisent une réduction des zones de densité mammographique et par une augmentation des zones non-denses représentant du tissu adipeux, résultant en une diminution de la densité mammaire (section 10.2.1)⁸. Toutefois, chez les femmes consommant une hormonothérapie de remplacement, la densité mammaire ne diminuera pas tant que la femme sera sous hormonothérapie de remplacement⁹. La dernière structure apparaissant avec la maturité sexuelle est la première à

disparaître avec la ménopause. Toutefois, la densité mammaire peut persister chez certaines femmes après la ménopause.

3 – Signes et symptômes, que faire?

3.1 – Masses palpables

À retenir :

- Une masse palpable n'est pas nécessairement un cancer, surtout chez les jeunes femmes.
- Des masses peuvent apparaître et disparaître cycliquement, en fonction du cycle menstruel.
- Une ponction peut permettre de différencier un kyste d'une masse solide.
- Une biopsie percutanée permet d'obtenir le diagnostic histopathologique d'une masse solide.

Tableau 3.1 – Diagnostics différentiels pour une masse palpable

| <30 ans | 30-50 ans | >50 ans |
|--|--|--|
| Fibroadénome dans 75% des cas. Sinon : maladie fibrokystique, kyste, nécrose graisseuse, infection. Néoplasie très rare. | Maladie fibro-kystique, kyste. Néoplasie, surtout si >40 ans. Sinon : fibroadénome, nécrose graisseuse, papillome, infection. | Néoplasie (82% des cancers chez des femmes >50 ans). Sinon : maladie fibrokystique, kyste, papillome, fibroadénome, lipome. |
| Autres diagnostics possibles : adénolipome, tumeur phyllode, adénose, sclérose, fibrose, hyperplasie stromale pseudoangiomateuse (PASH) | | |

Tableau 3.2 – Procédures biopsiques possibles en présence d'une masse palpable

| Technique | Avantages |
|--------------|---|
| Cytoponction | Différenciation entre masse liquide (kyste) et masse solide |
| Trocart | Diagnostic histopathologique |

Les masses palpables au sein **sont fréquentes** et sont celles qui **inquiètent le plus** les femmes. Une certaine nodularité du sein avec variations cycliques est normale. Les fibroadénomes et les kystes sont les causes les plus communes de masses bénignes au sein. Bien que plus de 90% des masses observées chez les femmes de 20 à 50 ans sont bénignes¹⁰, il est crucial de distinguer une masse franchement bénigne d'une masse suspecte. Un âge plus avancé et/ou une histoire personnelle et/ou familiale de cancer du sein sont des facteurs augmentant le risque qu'une masse palpable soit cancéreuse.

Quelques caractéristiques des masses ont été associées à une plus grande probabilité que la masse soit maligne : une masse unique, indurée, non-mobile et aux contours irréguliers, ainsi que la présence de rétraction cutanée ou de rétraction récente du mamelon¹¹. Toutefois, ces caractéristiques seules ne sont pas toujours suffisantes pour porter un diagnostic. Aussi, l'observation physique seule ne permet pas de différencier une masse bénigne d'une masse maligne. La masse doit donc être davantage investiguée par échographie et mammographie, et par biopsie si

un doute persiste. C'est ce qu'on appelle le triple-test. La prise en charge dépend essentiellement de l'âge de la patiente et du type de trouvaille à l'imagerie. Voir la Figure 3.1 pour la prise en charge de la masse palpable¹².

Il est important d'obtenir de la patiente une anamnèse la plus détaillée possible de l'histoire de cette masse palpable.

- Depuis quand?
- Douleurs associées?
- Trauma?
- Changements dans l'apparence depuis la découverte?
- Est-ce que la patiente a une histoire personnelle de manipulations du sein (biopsie, chirurgie, aspiration de kyste, etc.) et, si oui, les diagnostics?
- Quels médicaments la patiente prend-elle?
- Quelle est son histoire menstruelle et reproductive?
- Prend-elle une hormonothérapie de remplacement?

Elle devrait être questionnée au sujet des facteurs de risque décrits à la section 10.2.

Un bon examen physique (décrit à la section 4) est indiqué, de même que des examens complémentaires d'imagerie, si la masse est dominante.

Il est fréquent que les kystes apparaissent et disparaissent en fonction du cycle menstruel. À l'examen clinique, les kystes peuvent être fermes s'ils sont sous tension, mais sont le plus souvent rénitents, soit un peu élastiques ou cédant sous la pression de la palpation. Ils sont habituellement bien démarqués du tissu mammaire environnant. Les kystes qui sont apparus rapidement ou qui sont sous tension sont souvent douloureux. Il peut être difficile de bien distinguer un kyste d'une masse solide sur la seule base de l'examen clinique. L'échographie de la lésion peut aisément distinguer les deux entités. L'aspiration du contenu du kyste est également une méthode efficace de les distinguer et peut servir de traitement dans le cas d'un kyste sous tension et douloureux.

Les indications de la ponction sont donc : 1) dans un but diagnostique; et 2) pour soulager la douleur. Les kystes nécessitent une exérèse chirurgicale si leur contenu est sanguinolent, si l'anomalie palpable ne disparaît pas avec l'aspiration ou si le même kyste se remplit plusieurs fois sur une courte période de temps. Une biopsie devra être effectuée si une masse est observée à l'intérieur du kyste à l'échographie. Il est adéquat de simplement observer un kyste simple bien identifié à l'échographie. Des microkystes découverts fortuitement à l'échographie ne nécessitent pas de suivi ni de ponction. Si une masse est palpée mais que l'échographie ne révèle qu'un microkyste, la ponction devrait être réalisée, ainsi qu'une corrélation clinico-radiologique.

À retenir :

- La ponction de kyste est faite dans un but diagnostique et pour soulager la douleur.
- L'exérèse est indiquée seulement si le contenu est sanguinolent, si la masse ne disparaît pas avec l'aspiration, ou si le kyste se remplit plusieurs fois en peu de temps.
- Une biopsie est indiquée si l'échographie révèle une masse à l'intérieur du kyste.

Les masses solides devraient idéalement faire l'objet d'une biopsie percutanée à l'aiguille. Une aspiration à l'aiguille fine peut être réalisée si la biopsie percutanée n'est pas disponible dans l'immédiat. Toutefois, l'aspiration à l'aiguille fine ne permet que de déceler la présence de cellules bénignes, malignes ou présentant des atypies, sans révéler la nature exacte de la lésion.

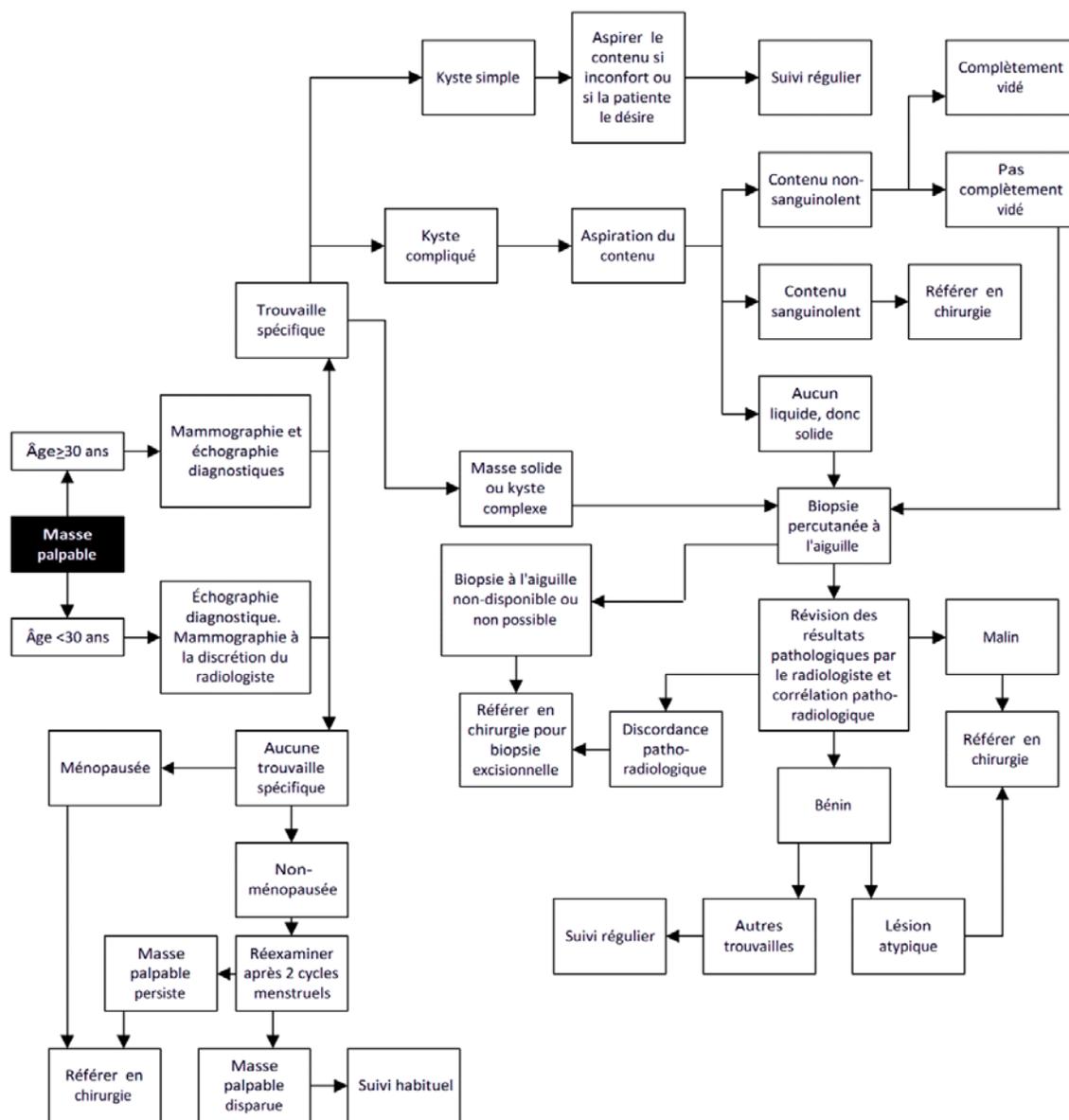


Figure 3.1 – Algorithme de prise en charge de la masse palpable (adapté du NCCN¹²).

3.2 – Écoulement du mamelon

À retenir :

- Face à un écoulement, le questionnaire de base (type d'écoulement, provoqué/spontané, unilatéral/bilatéral, sanguinolent/laiteux/clair) est déterminant pour la conduite.
- Un bon examen clinique des seins est essentiel.
- **En présence d'un écoulement spontané et unilatéral, une consultation en chirurgie est essentielle même si l'investigation de base (mammographie) est négative.**
- Si un homme se présente avec un écoulement du mamelon et une masse palpable, la probabilité de cancer est d'environ 50%.

Entre 5 et 10% des femmes référées en chirurgie pour un symptôme mammaire le sont pour un écoulement du mamelon (Figure 3.2), bénin dans une bonne partie des cas¹³.



Figure 3.2 – Écoulement séro-sanguinolent du sein

Le sein sécrète du lait et du colostrum. Pendant la grossesse et la période postpartum, les glandes mammaires se développent et produisent du lait en réponse à un certain nombre de stimuli hormonaux et physiques. **La production de lait peut continuer pendant au moins 6 mois après l'accouchement ou l'arrêt de l'allaitement¹⁴.** Un écoulement du mamelon contenant du sang peut être observé chez environ 20% des femmes pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse et pendant la période postpartum. Cet écoulement sanguinolent est souvent bénin et sans danger pour le bébé.

La galactorrhée est un écoulement chronique du mamelon, sans aucune relation avec une grossesse ou un allaitement. Cet écoulement est habituellement bilatéral et implique plusieurs canaux. L'écoulement est habituellement blanc ou clair, mais peut également être coloré. Plusieurs

médicaments sont connus pour produire une galactorrhée, dont les médicaments inhibant la dopamine ou provoquant une activité lactifère. La galactorrhée peut également avoir son origine dans une stimulation neurogénique. Cette stimulation peut être provoquée par un soutien-gorge mal ajusté, un trauma ou une chirurgie au thorax. Un écoulement chronique du mamelon peut également être causé par différentes causes provoquant une hyperprolactinémie, comme une maladie de l'hypophyse (adénome ou microadénome hypophysaire), ou une condition affectant la dopamine¹⁵.

Un écoulement autre que du lait peut être provoqué par une pathologie dans le sein. Dans ce cas, l'écoulement est habituellement unilatéral, n'implique qu'un seul canal, est persistant et est spontané. L'écoulement peut être séreux, séro-sanguinolent ou sanguinolent. Plus de la moitié (52 à 57%) des écoulements pathologiques sont provoqués par un papillome¹⁴. Une autre lésion bénigne (par exemple : hyperplasie canalaire du type usuel, adénose sclérosante, changements cylindriques) peut être présente dans 14 à 32% des cas. Un cancer peut être retrouvé dans 5 à 15% des cas d'écoulement pathologique¹⁶. La Figure 3.4 présente l'algorithme de prise en charge de l'écoulement du mamelon¹².

Une patiente qui se présente avec un écoulement du mamelon devrait être soumise à un examen clinique des seins afin de s'assurer qu'aucune masse n'est présente. Ensuite, une pression ferme devrait être appliquée sur le pourtour du mamelon, selon un principe d'horloge, afin de détecter d'éventuels canaux dilatés et de reproduire l'écoulement (Figure 3.3). La couleur et l'aspect de l'écoulement peut révéler la nature de celui-ci. Il devrait également être testé pour la présence d'hémoglobine. Toutefois, la cytologie seule effectuée sur l'écoulement a une faible valeur indicatrice. Seule l'utilisation systématique de l'évaluation triple (corrélations clinique, radiologique et cytologique) peut permettre d'affiner la détection d'un cancer¹⁷. On décrit le canal de l'écoulement selon l'horloge. Ainsi, par exemple, un écoulement peut être détectable et reproductible à 7 heures.

Il arrive qu'un homme se présente avec un écoulement du mamelon. Il est alors important se rappeler qu'avec un écoulement du mamelon et une masse palpable chez un homme, il y a une probabilité d'environ 50% de cancer¹⁸.



Figure 3.3 – Induction d'un écoulement du mamelon par pression d'un canal.

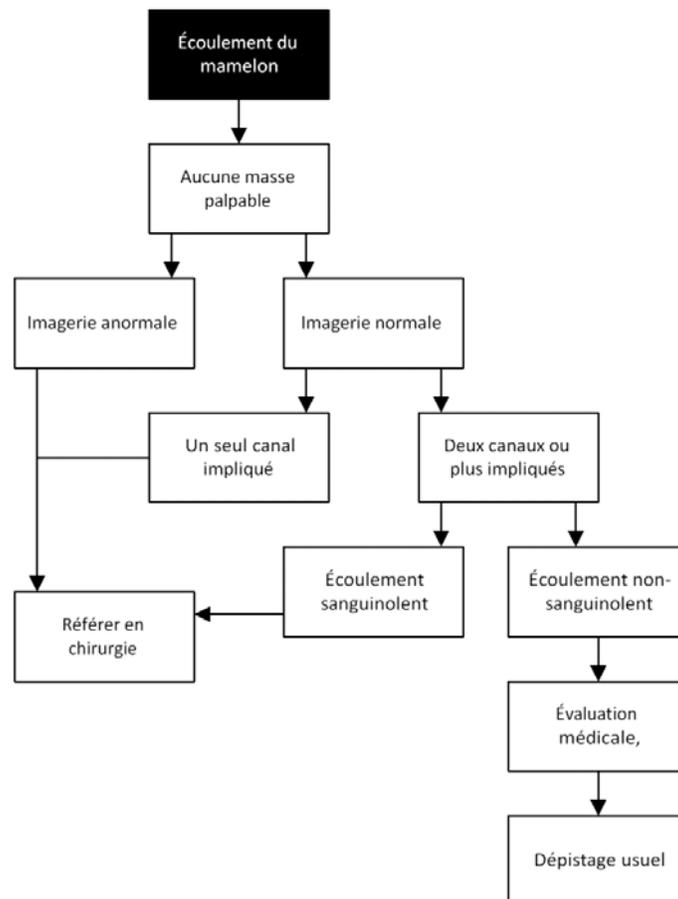


Figure 3.4 – Algorithme de prise en charge de l'écoulement du mamelon (adapté du NCCN¹²).

Tableau 3.3 – Résumé du diagnostic et de la conduite clinique en présence d'un écoulement du mamelon

| Diagnostic | Type d'écoulement | Conduite |
|--|---|--|
| Ectasie canalaire | Habituellement provoqué. Habituellement bilatéral. Texture épaisse. Variété de couleurs. Peut être spontané et unilatéral. | Examen clinique des seins. Mammographie au besoin. Explications et réassurance. Seul traitement : cesser la stimulation. <u>Un écoulement vert n'est pas infecté s'il n'y a pas d'autres signes d'infection.</u> |
| Papillome intracanaire (90% des écoulements spontanés) | Écoulement spontané, unilatéral, unicanalaire. Couleur citrin, sanguinolent, laiteux. Avec ou sans masse. | Examen clinique des seins. Mammographie. Consultation en chirurgie. Cytologie de l'écoulement par le consultant. Échographie si masse palpable. La galactographie est inutile. |
| Carcinome intracanaire (2-5% des cas) | Écoulement spontané, unilatéral, unicanalaire. Couleur citrin, sanguinolent, aqueux (eau de roche). Avec ou sans masse. | Examen clinique des seins. Mammographie. Consultation en chirurgie. Cytologie de l'écoulement par le consultant. Échographie si masse palpable. |
| Galactophorite aiguë ou subaiguë | Écoulement purulent avec épaissement des canaux. Rougeur. Douleur. Peut conduire à un abcès nécessitant un drainage chirurgical. | Antibiothérapie. |
| Galactorrhée (6%) | Spontanée. Habituellement bilatérale, multicanalaire. Blanc laiteux. | Prolactinémie x2 (physiologique ou problème endocrinien). Poursuite en fonction du résultat de la prolactinémie : imagerie (TACO), bilan hormonal. |

3.3 – Douleur

À retenir :

- Le cancer du sein ne se manifeste habituellement pas par une douleur (seulement 5% des cas).
- Une douleur est surtout suspecte si elle est unilatérale, non cyclique et associée à une masse.
- Le cancer inflammatoire se présente avec peu de douleur malgré une rougeur du sein et de la peau d'orange, de manière rapide, comme une mastite.

Les douleurs aux seins sont fréquentes chez la femme et surviennent parfois chez l'homme. Une étude a montré qu'environ 45% des femmes de la population générale ressentaient parfois des douleurs légères aux seins et que 21% ressentaient des douleurs sévères¹⁹, alors que seules 5% des femmes consultant en chirurgie rapportaient de la douleur²⁰. L'évaluation clinique de cette douleur est importante pour bien différencier les douleurs pathologiques de celles qui sont provoquées par les fluctuations hormonales cycliques normales (environ les deux-tiers des cas²¹) (Tableau 3.4). On retrouve un cancer chez environ 1.2 à 6.7% des femmes consultant pour une douleur au sein²². Il est peu fréquent de retrouver un cancer chez une femme se plaignant de douleurs au sein, alors que l'imagerie et l'examen physique sont normaux²³.

Tableau 3.4 – Causes de douleurs aux seins

| Problème mammaire | Problème extra-mammaire | Iatrogénique ou hormonal |
|---|---------------------------------------|---|
| - Seins volumineux, pendants, étirant les ligaments de Cooper | - Hidrosadénite | - Hormonothérapie de remplacement |
| - Ectasie canalaire | - Thrombophlébite (maladie de Mondor) | - Grossesse |
| - Mastite | - Douleurs musculo-squelettiques | - Médicaments (hormones, anti-dépresseurs, antibiotiques, médicaments cardio-vasculaires) |
| - Cancer inflammatoire du sein | | |
| - Kyste | | |
| - Histoire de chirurgie du sein | | |

La douleur peut également se retrouver sous le sein lui-même, secondaire à une myalgie du muscle pectoral suite à des activités physiques, ou encore reliée à des problèmes pulmonaires, œsophagiens ou musculo-squelettiques. Une inflammation des articulations costo-sternales sont également souvent en cause et sont une fréquente raison de consultations pour des douleurs que la femme relie au sein en raison des douleurs référées au sein liées à cette condition.

Comme pour les masses, il est important de bien définir l'histoire de la douleur et d'établir ou non son lien avec le cycle menstruel (chez les femmes non-ménopausées) ou un trauma. Il est également important de procéder à un examen rigoureux des seins pour déceler la présence d'un autre symptôme, tel qu'une masse, des changements de la peau, une inversion du mamelon ou un écoulement. Un examen physique de la cage thoracique et de la colonne vertébrale peut être utile

pour déterminer la cause d'une douleur extramammaire. Dans le cas d'un examen physique normal, une mammographie et une échographie peuvent aider à porter un diagnostic^{5,12}. La Figure 3.5 présente la prise en charge de la douleur mammaire. Le Tableau 3.5 résume le diagnostic et la conduite clinique.

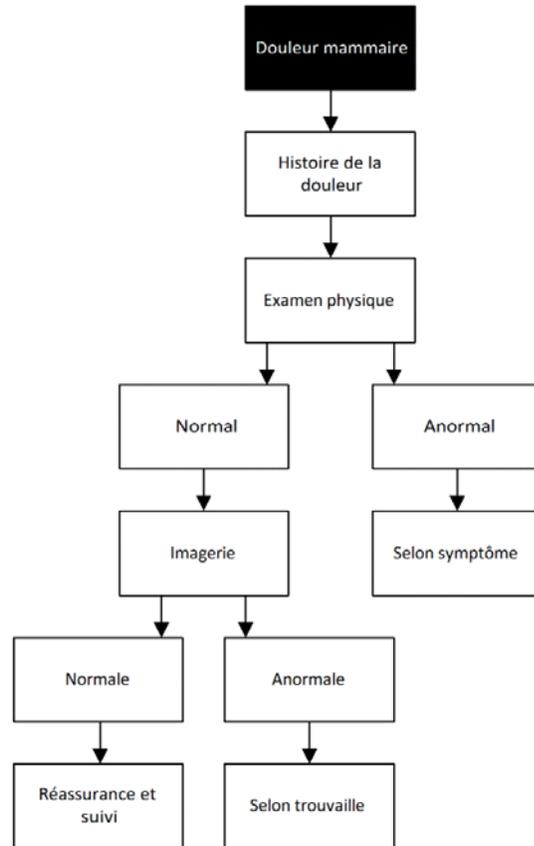


Figure 3.5 – Algorithme de prise en charge de la douleur mammaire

Tableau 3.5 – Résumé du diagnostic et de la conduite clinique en présence d'une douleur au sein

| Diagnostic | Caractéristiques | Investigation | Conduite |
|--|---|--|---|
| Douleur physiologique | Bilatérale, reliée au cycle, parfois au SPM. Avec gonflement. Avec ou sans maladie fibrokystique. | Examen des seins : normal ou avec maladie fibrokystique. | Explications Diète Bon soutien-gorge Anovulants Danazol |
| Problème infectieux | Douleur aiguë, unilatérale, intense. Rougeur ou chaleur associée. Parfois fièvre. | Examen des seins : rougeur, masse. Diagnostic différentiel : mastite, abcès, galactophorite, kyste infecté, cancer inflammatoire. | Selon le diagnostic : antibiotiques ou drainage. |
| Kyste ou maladie fibrokystique | Unilatéral ou bilatéral. | Examen des seins compatible | Kyste : ponction. Maladie fibrokystique : même que pour douleur physiologique. |
| Maladie de Mondor | Unilatéral. Douleur. | Cordon sensible | Soulagement de la douleur, AINS. |
| Douleur d'origine extramammaire | Unilatérale. Avec irradiation. Sans lien avec le cycle. Reliée au mouvement. | Examen des seins normal. Examen locomoteur. | AINS/algésie. Éliminer facteur causal. Référence au besoin. |
| Hormones ou médication | Congestion et sensibilité. | Histoire médicamenteuse. | Cesser ou changer la médication. |

3.4 – Inversion ou rétraction du mamelon

À retenir :

- Une inversion du mamelon peut être congénitale ou acquise.
- L'inversion acquise peut être le résultat d'un processus bénin (infections, ectasie canalaire) ou malin.
- Un examen physique et radiologique du sein devrait être fait si cette inversion est soudaine ou récente.

L'inversion du mamelon (Figure 3.6) est une condition qui peut être congénitale ou acquise. Une inversion congénitale du mamelon est présente chez environ 3% des femmes de 19 à 26 ans sans histoire médicale aux seins; elle est habituellement bénigne et bilatérale dans 87% des cas²⁴. Lorsqu'elle est acquise, elle peut être le résultat d'un processus bénin ou malin. Dans le cas d'une inversion bénigne, le processus est souvent lent et s'échelonne sur plusieurs années. Dans le cas d'une inversion apparaissant rapidement, la cause en est souvent une inflammation, une chirurgie récente ou un cancer²⁵.



Figure 3.6 – Rétraction bénigne du mamelon

Les termes rétraction et inversion du mamelon sont souvent utilisés de manière interchangeable. Toutefois, la rétraction du mamelon est souvent causée par un seul canal rétracté déformant le mamelon, alors que l'inversion du mamelon implique une inversion de tout le mamelon, celui-ci pointant alors vers l'intérieur du sein. Dans le cas d'une inversion complète, il faut également faire la différence entre une rétraction réductible ou non, un mamelon ombiliqué, qui peut être réinversé en forçant, et un mamelon invaginé, qui ne peut être réinversé²⁶.

Un mamelon inversé peut évoluer selon : 1) reprendre aisément sa forme normale en pressant simplement l'aréole; la projection du mamelon se maintient quelques temps avant de reprendre sa forme initiale; 2) le mamelon reprend sa forme suite à l'application d'une force importante et il reprend rapidement sa forme initiale; ou 3) il n'y a absolument aucune projection du mamelon au-dessus de la peau et il est impossible de le faire ressortir, peu importe la force appliquée.

L'inversion ou la rétraction acquise peut être le résultat d'un processus inflammatoire au sein, d'ectasie canalaire, de mastite péricanaulaire, d'un abcès sous-aréolaire, d'une fistule périaréolaire, d'une mastite tuberculeuse ou d'un cancer.

La prise en charge de l'inversion du mamelon est un examen physique complet du sein et un examen radiologique incluant une mammographie et une échographie. Toute trouvaille devrait faire l'objet d'une biopsie percutanée. Les cancers situés à moins de 2cm du mamelon sont fréquemment associés à une inversion du mamelon; l'imagerie en est toutefois difficile due à la présence de tissu assez dense sous le mamelon. Une inversion bénigne peut être corrigée par chirurgie.

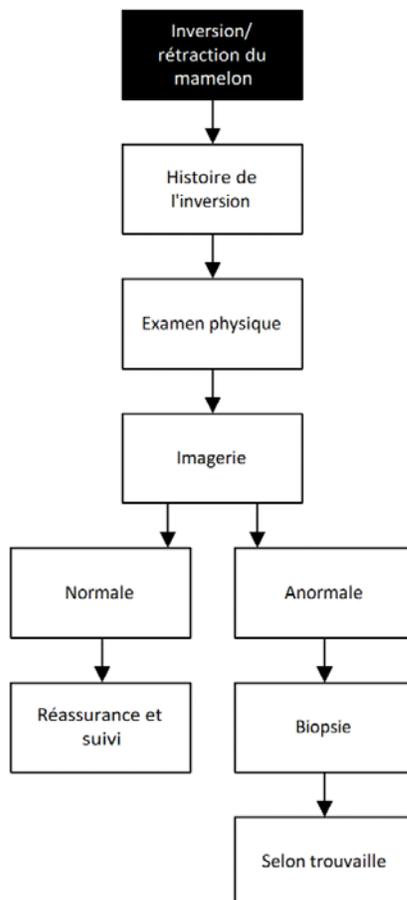


Figure 3.7 – Algorithme de prise en charge de l’inversion du mamelon

3.5 – Changements de la peau

À retenir :

- Les changements de la peau peuvent être le résultat d’un processus bénin (infections), mais sont souvent le résultat d’un cancer.
- Tout changement de la peau du sein doit être investigué.

N’importe quel changement peut être observé au niveau de la peau du sein. Les plus communs sont une coloration anormale de la peau, des changements s’apparentant à l’eczéma, un épaissement et de l’œdème. Une rougeur accompagnant un gonflement et de la douleur sont communs dans les cas de mastites ou de lésions infectées. Si une infection est suspectée, des antibiotiques peuvent être administrés. Si la lésion ne répond pas aux antibiotiques, des investigations plus poussées doivent être entreprises. De la rougeur et de l’ulcération au niveau du mamelon peuvent être observées dans la maladie de Paget. Un érythème associé à une peau d’orange peut être des signes d’un cancer inflammatoire du sein. Les différents symptômes physiques sont illustrés dans les Figures 3.8 à 3.15. Le Tableau 3.6 présente les signes cutanés et leur diagnostic différentiel.

La prise en charge nécessite de faire l'histoire du problème et des antécédents mammaires, de faire un examen physique (recherche de masses et de ganglions, accentuation des signes avec la mobilisation, la flexion avant et la manœuvre de contraction du pectoral) et d'entreprendre des examens d'investigation, tels que mammographie, échographie, biopsie cutanée et une biopsie percutanée dans le cas d'une masse associée.

Il est important de se rappeler que les signes cutanés sont souvent indicateurs d'un cancer.



Figure 3.8 – Érythème et peau d'orange associés à la présence d'un cancer inflammatoire du sein droit. Nous remarquons également une asymétrie causée par de l'œdème.



Figure 3.9 – Rougeur maligne du sein. Il est également possible d’observer une voussure et une rétraction, côte-à-côtes.



Figure 3.10 – Rétraction cutanée bilatérale.



Figure 3.11 – Rougeur et ulcération du sein



Figure 3.12 – Symptômes eczémateux du mamelon, caractéristique de la maladie de Paget



Figure 3.13 – Peau d’orange du sein



Figure 3.14 – Nodules de perméation du sein et non d’infection



Figure 3.15 – Squirrhe du sein

Tableau 3.6 – Changements cutanés du sein et diagnostics différentiels.

| Signe cutané | Diagnostic différentiel |
|--|---|
| Voissure | Cancer, tumeur phyllode, volumineux kyste ou galactocèle, prothèse déplacée. |
| Rétraction cutanée | Cancer, changement cicatriciel, kyste inflammatoire du sein ou de la peau, plis atrophique. |
| Ulcération du mamelon | Cancer ulcéré, maladie de Paget du mamelon, eczéma, trauma. |
| Peau d'orange | Cancer, secondaire à une radiothérapie du sein, lymphangite, mastite, abcès. |
| Nodules cutanés de perméation | Cancer, récurrence d'un cancer. |
| Dilatation veineuse | Cancer, augmentation du volume des seins, grossesse. |
| Squirrhe ou rétraction de tout le sein | Cancer. |
| Signe du plateau | Cancer (voir Figure 4.23). |

3.6 – Quels sont les signes et les diagnostics associés selon l'âge?

Tableau 3.7 – Signes et symptômes et leurs diagnostics différentiels, selon l'âge

| Signe | <30 ans | 30-50 ans | >50 ans |
|---|---|---|---|
| Nodule | Fibroadénome dans 75% des cas. Sinon : maladie fibrokystique, kyste, nécrose graisseuse, infection. Néoplasie très rare. | Maladie fibro-kystique, kyste. Néoplasie, surtout si >40 ans. Sinon : fibroadénome, nécrose graisseuse, papillome, infection. Relié à la grossesse et l'allaitement, ectasie canalaire, galactophorite, papillome intracanaire, Cancer. | Néoplasie (82% des cancers sont chez les femmes >50 ans). Sinon : maladie fibrokystique, kyste, papillome, fibroadénome, lipome. |
| Écoulement du mamelon | Relié à la grossesse et l'allaitement. | | Papillome intracanaire, cancer, ectasie. |
| Douleur | Cycle menstruel dans la majorité des cas. Sinon : souleur physiologique, infection, kystes. | Cyclique, hormonale, maladie fibrokystique, kystes, douleur musculosquelettique. | Secondaire à l'hormonothérapie de remplacement, douleur musculosquelettique. |
| Inversion ou rétraction du mamelon | Congénitale | Galactophorite aigüe ou chronique, cancer. | Cancer, galactophorite chronique. |
| Changements de la peau | Néoplasie. Sinon : infection. | Néoplasie. Sinon : infection, phénomène inflammatoire | Néoplasie. Sinon : infection, plis par atrophie graisseuse |

4 – L'examen clinique des seins

4.1 - L'importance de l'examen clinique des seins

À retenir :

Un examen clinique des seins doit être fait :

- Peut être fait lors de l'examen périodique et chez les femmes âgées ne participant pas ou plus au PQDCS, chez les femmes à risque, et chez les femmes ayant fait un cancer du sein;
- Lors de prescriptions d'anovulants;
- Lors de prescriptions d'hormonothérapie de remplacement;
- Lorsqu'une femme se plaint de changements au niveau de ses seins.

L'examen clinique des seins demeure l'étape première dans le diagnostic d'un symptôme mammaire. C'est parfois même le seul examen nécessaire. Sa sensibilité se situe entre 50 et 60%. Dans certains cas, il pourra permettre d'éviter des délais en permettant des ponctions ou des biopsies menant au diagnostic. Parfois, il permettra de découvrir des tumeurs dans des cas d'imagerie faussement négative. Environ 10-20% des cancers sont découverts seulement à l'examen clinique des seins avec ou sans une confirmation par imagerie. **Au CMSDF, ce sont environ 8% de tous nos cancers qui ne sont détectés qu'à l'examen clinique des seins, avec une mammographie négative.** De plus, une masse palpable au sein est l'un des symptômes poussant le plus une femme à consulter⁵.

Au Canada, l'examen clinique des seins n'est plus recommandé dans le cadre du dépistage du cancer du sein chez les femmes 40 et 74 ans ayant un risque comparable à la population générale²⁷. **Toutefois, ces recommandations stipulent que l'examen physique des seins est indiqué chez les femmes avec des changements anormaux aux seins**, même si une imagerie récente est normale, ainsi que chez les femmes ayant un risque de cancer du sein supérieur à celui de la population générale²⁷. De plus, il doit être fait lors de la prescription d'anovulants ou d'hormonothérapie de remplacement^{5,12}. Il devrait être fait après 69 ans en raison de l'incidence du cancer du sein dans ce groupe d'âge et de l'arrêt du PQDCS après 69 ans, et il devrait être fait peu importe la nature des symptômes.

Aux États-Unis, les recommandations sont encore plus agressives et suggèrent que pour les femmes à risque moyen (comparable à la population générale), l'examen clinique des seins soit réalisé aux 1 à 3 ans entre 25 et 39 ans et annuellement à partir de 40 ans. Chez les femmes à haut risque de cancer du sein, l'examen devrait être réalisé aux 6 à 12 mois¹². L'examen clinique des seins dans un contexte de dépistage fait actuellement l'objet d'une controverse, et de nouvelles études sont nécessaires afin de bien délimiter son utilité.

4.2 – Comment faire un bon examen clinique des seins

Nous vous invitons à visiter le www.cliniquedesmaladiesdusein.ca, section professionnelle, afin de visionner le vidéo sur l'examen clinique des seins.

4.2.1 – Au préalable

Voici des points qui sont importants pour réaliser un bon examen clinique des seins :

- La patiente doit être dévêtue à partir de la taille.
- L'examen doit être expliquée à la patiente avant et à mesure que l'on procède.
- Il est recommandé qu'un examinateur de sexe masculin soit accompagné d'un témoin féminin.
- La palpation doit être ferme, mais sans causer de douleur à la patiente.
- L'examen doit initialement se faire en position assise (bras au repos puis bras élevés), puis couchée.
- La séquence inspection, palpation, examen ganglionnaire doit toujours être respectée.
- Spécifier avec la femme la localisation de la lésion ressentie, le cas échéant.

Avant de procéder à l'examen en tant que tel, il est important de connaître la subdivision du sein que l'on utilise pour rapporter le site d'une lésion, car ces subdivisions ne sont pas naturelles. Elle est déterminée par une ligne horizontale et une ligne verticale traversant le mamelon, délimitant ainsi le sein en quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne (Figure 4.1). Certains vont aussi subdiviser le sein comme une horloge, avec le mamelon en son centre, et localiser les lésions selon l'heure et la distance au mamelon. À l'examen, il est important d'insister sur le quadrant supéro-externe puisque du tissu mammaire se prolonge jusqu'à l'aisselle et qu'une proportion non-négligeable des cancers du sein s'y retrouve (Figure 4.2).

4.2.2 – L'inspection

L'inspection est la première exploration importante. Elle doit être faite avec attention et de façon systématique puisqu'une anomalie détectée à cette étape orientera grandement le reste de l'examen. Respectez toujours la même séquence afin que votre observation soit complète.

4.2.2.1 – Inspection des seins en position assise, les bras le long du corps

Il est important d'expliquer à la femme pourquoi on regarde ses seins en lui demandant de prendre diverses positions.

On inspecte d'abord les seins en position assise, avec les bras de la patiente le long de son corps (Figure 4.3). On observe les volumes des seins, leurs contours, les mamelons et la peau. Il faut noter la présence d'asymétrie, de bosse, de rétraction, d'écoulement du mamelon ou de lésion cutanée.

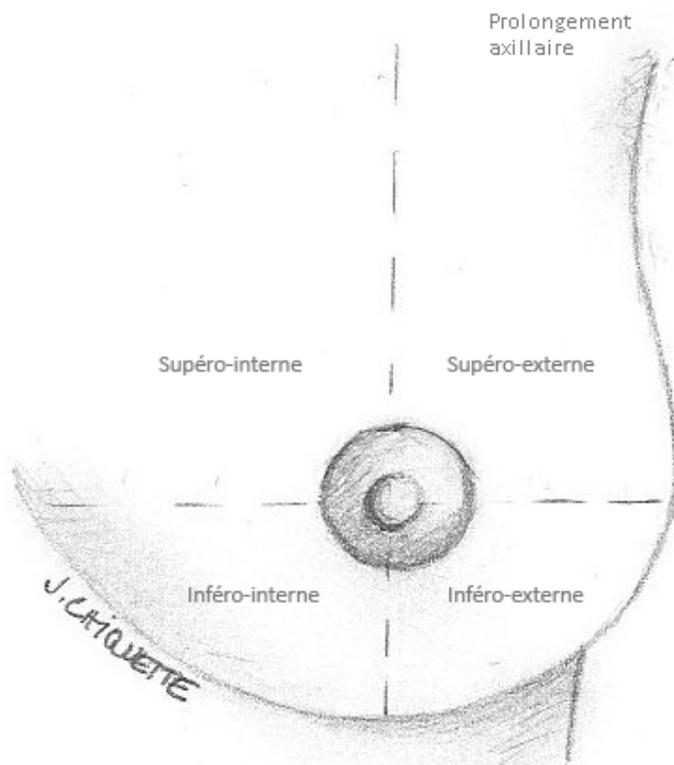


Figure 4.1 – Division du sein en 4 quadrants et prolongement axillaire.

Observez le **volume des seins**. Il est fréquent qu'un sein soit plus gros que l'autre. Ce phénomène physiologique pourra expliquer une texture plus dense à la palpation de ce sein et parfois le fait qu'il soit plus douloureux à certains moments du cycle menstruel. Cependant, une augmentation de volume récente et/ou importante de manière unilatérale doit nous faire suspecter la présence d'une tumeur (Figure 4.4).

Observez attentivement les **mamelons**. Assurez-vous de leur symétrie et de l'absence de rétraction ou d'ulcérations à leurs surfaces (Figure 4.5).

La présence d'un eczéma persistant ou d'ulcération du mamelon (Figure 3.12) doit mettre le clinicien sur la piste d'une maladie de Paget du mamelon ou d'une autre lésion cancéreuse. Un cancer plus profond peut entraîner une rétraction et parfois même une déviation du mamelon vers la lésion. Des problèmes inflammatoires, comme la galactophorite aiguë, subaiguë ou chronique peuvent aussi provoquer une rétraction du mamelon. Certaines femmes ont un ou deux mamelons invaginés de naissance, ce qui est sans signification pathologique. On observe parfois une croûte au niveau du mamelon qui est, le plus souvent, un signe bénin, surtout si la croûte est symétrique. Lorsqu'elle est unilatérale, elle doit attirer davantage l'attention du clinicien puisqu'elle témoigne souvent d'un écoulement sanguin qui a séché, auquel cas la croûte sera plus foncée et pourra être secondaire à un cancer.

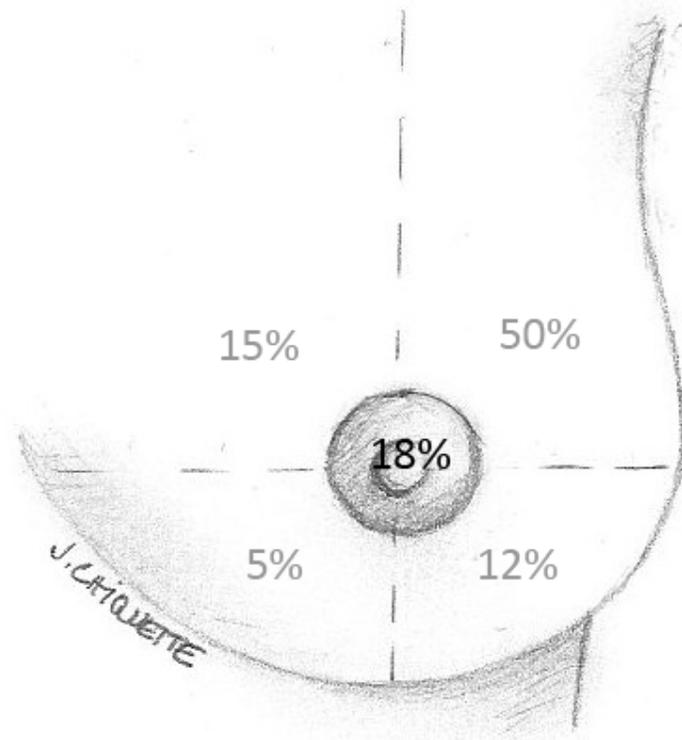


Figure 4.2 – Répartition des cancers selon la localisation dans le sein

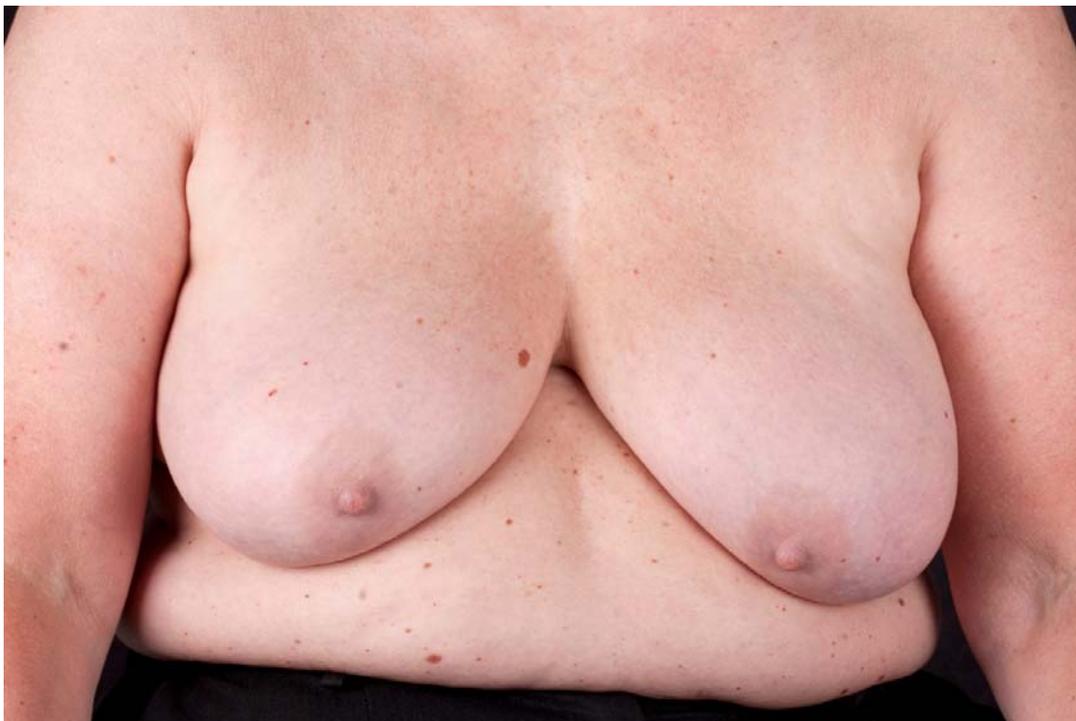


Figure 4.3 – Inspection des seins en position assise, les bras le long du corps. Observez la symétrie des seins et la présence de bosses ou de rétractions.



Figure 4.4 – Augmentation suspecte du volume d'un seul sein.



Figure 4.5 – Mamelon normal (à gauche) et mamelon montrant une rétraction (à droite).

On peut également noter la présence de mamelons surnuméraires (Figure 2.3).

La **peau** peut fournir un grand nombre d'indices de la présence d'une pathologie. Une coloration rouge de la peau laisse soupçonner des pathologies comme une mastite, un abcès, des furoncles, un cancer inflammatoire ou encore une atteinte cutanée d'un cancer (nodules de perméation, Figure 3.14) ou d'une récurrence de cancer.

Un œdème cutané ou une peau d'orange (Figure 3.13) peut être visible sur un sein, en tout ou en partie. Cet œdème peut être la manifestation d'une mastite, d'un abcès ou d'une lymphangite secondaire à une tumeur maligne ou à un cancer inflammatoire. L'histoire médicale est importante car la peau d'orange est souvent observée après un traitement de radiothérapie.

Une coloration bleue peut être associée à des veines engorgées qui sont secondaires à une mastite ou à un cancer. Il est important de noter que les veines à la surface du sein peuvent être plus apparentes durant la grossesse, lors de la ménopause ou lors de l'augmentation du volume des seins.

Parfois, la couleur bleutée peut nous faire penser à des angiomes ou des angiosarcomes à croissance rapide, qui peuvent être primaires ou secondaires à la radiothérapie (Figure 4.6). On peut également observer une coloration bleue pendant quelques semaines suite à l'investigation d'un ganglion sentinelle (Figure 4.7).



Figure 4.6 – Angiosarcome du sein



Figure 4.7 – Coloration bleue au niveau de la peau du sein suite à une procédure de ganglion sentinelle

À l'inspection, il faut examiner le **contour des seins** et rechercher la présence de voussures, de plis, de rétractions ou de déformations du contour des seins (Figures 4.8 à 4.11). On s'assure que les deux bras sont bien symétriques et qu'il n'y a pas de lymphœdème. Un lymphœdème est provoqué par un mauvais retour de la lymphe du bras vers le tronc et indique habituellement que les vaisseaux lymphatiques sont obstrués, laissant suspecter une atteinte ganglionnaire d'un cancer du sein. Le lymphœdème peut également être secondaire à un évidement ganglionnaire axillaire et/ou à la radiothérapie.



Figure 4.8 – Présence d'une voussure au sein gauche



Figure 4.9 – Rétraction du mamelon droit pointant en direction de la lésion située en supérieur, légèrement para-médian interne (près de l'ecchymose)

4.2.2.2 – Inspection des seins en position assise, les bras levés et en légère flexion du thorax

On examine ensuite la patiente les bras levés et avec une flexion du tronc vers l'avant (Figure 4.12). On recherche une rétraction signalant une fixation du sein au thorax ou une lésion tirant sur un ligament de Cooper (Figure 4.13).



Figure 4.10 – Déformation du contour du sein droit à la région inféro-externe



Figure 4.11 – Lymphoedème du bras gauche.

Finalement, on peut faire une manœuvre de contraction du muscle pectoral en demandant à la patiente de serrer sa taille avec ses mains (Figure 4.14). On inspecte alors les côtés des seins à la recherche de rétraction de la peau ou des mamelons (Figure 4.15). Vérifiez s'il y a présence d'une voussure parasternale indiquant une atteinte de la chaîne mammaire interne située sous le grill costal.



Figure 4.12 – Examen en position assise, les bras levés et flexion du tronc vers l’avant. Les seins doivent pendre et avoir la forme de larmes.

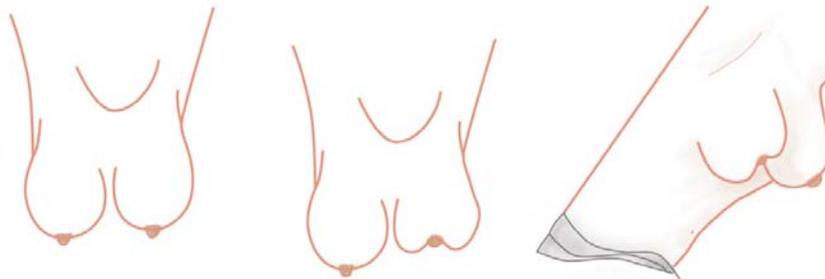


Figure 4.13 – Seins normaux (à gauche) et seins montrant une rétraction lors de l’inspection en position assise, les bras levés et en flexion du tronc vers l’avant (au centre et à droite) (illustrations par Jocelyne Chiquette et Justine Gagnon).



Figure 4.14 – Inspection des seins lors de la contraction des muscles pectoraux.



Figure 4.15 – Voussure du sein gauche (supéro-médian) révélée par la manœuvre de contraction des muscles pectoraux.

4.2.3 – La palpation des seins

La palpation complète l'inspection et confirme la présence ou l'absence d'une lésion lorsqu'elle est palpable. Il est possible que ce soit le seul examen permettant de poser un diagnostic.

4.2.3.1 – La palpation en position assise

La palpation du sein en position assise est le prolongement de l'inspection réalisée en position assise. Comme première exploration palpatoire, nous suggérons de palper le sein en plaçant une main en appui sous le sein et en plaçant l'autre main par-dessus, prenant ainsi le sein en étau et en rapprochant fermement (mais sans causer de douleur) les deux mains à la recherche d'une lésion profonde (Figure 4.16). Certains nodules sont plus apparents lors de cette manœuvre.



Figure 4.16 – Palpation du sein en position assise, à la recherche d'une lésion profonde.

La palpation en position assise permet également de mieux sentir le prolongement axillaire qui est parfois difficile à évaluer en position couchée en présence de seins volumineux (Figure 4.17). La position assise facilite aussi l'examen des aires ganglionnaires axillaires (Figure 4.18) et sus-claviculaires (Figure 4.19). On pose alors les mains de manière symétrique et on recherche des asymétries à l'aide de petits mouvements circulaires. En cas de ganglion palpé, il est important de noter leur localisation, leur taille, leur forme, leur sensibilité, leur consistance, leurs limites et leur mobilité.



Figure 4.17 – Palpation du prolongement axillaire du sein (queue du sein).

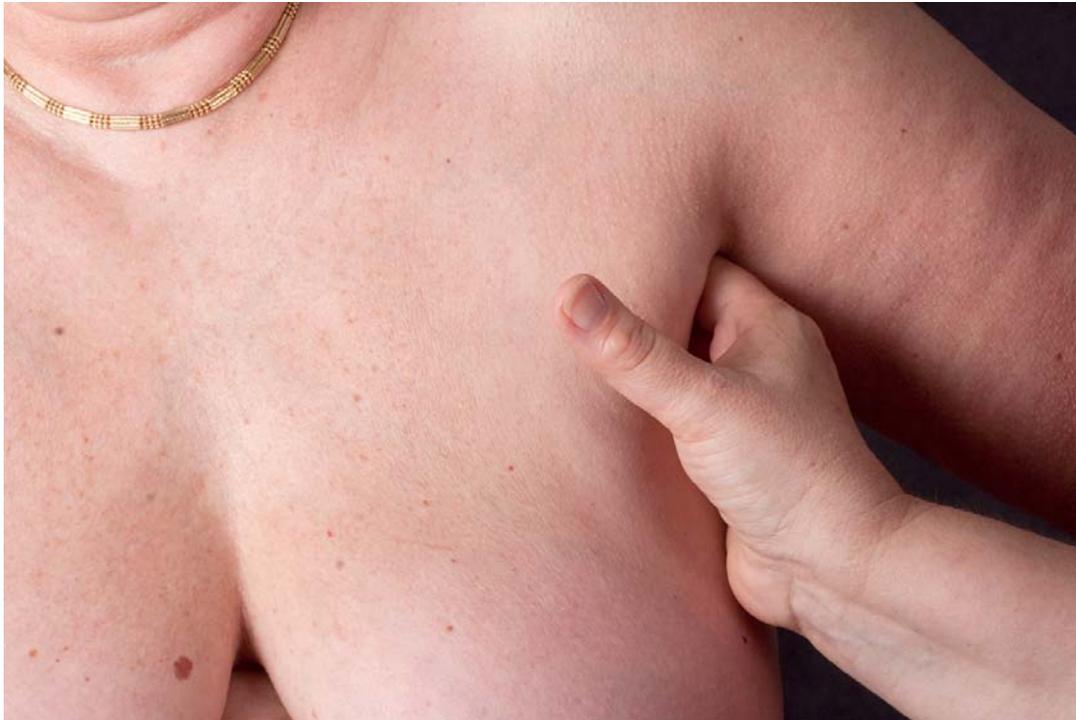


Figure 4.18 – Palpation de la région ganglionnaire axillaire.

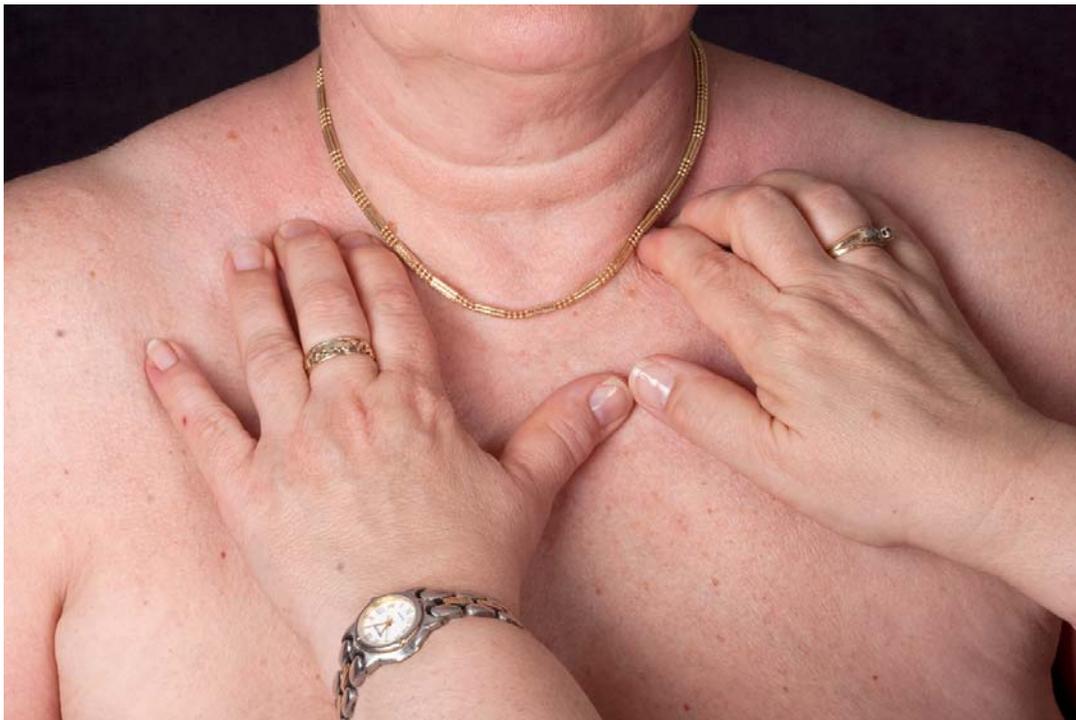


Figure 4.19 – Palpation de la région ganglionnaire sus-claviculaire.

Il arrive qu'une douleur au sein soit d'origine musculo-squelettique avec une irradiation mammaire. Une douleur costale ou pectorale demeurera toujours au même endroit, peu importe la

position de la patiente, alors qu'une douleur mammaire variera de localisation selon que la patiente est assise ou couchée (Figure 4.20).



Figure 4.20 – Changement de localisation d'une douleur mammaire selon que la patiente est en position assise ou couchée.

4.2.3.2 – La palpation en position couchée

Pour faire cette partie de l'examen clinique des seins, on utilise la face interne des doigts, à plat et parallèle au thorax, en exerçant une pression douce, comme si on voulait palper les côtes (Figure 4.21). Comme les cancers ne sont pas forcément juste sous la peau, il faut exercer une pression ferme s'adaptant à la tolérance de la patiente.

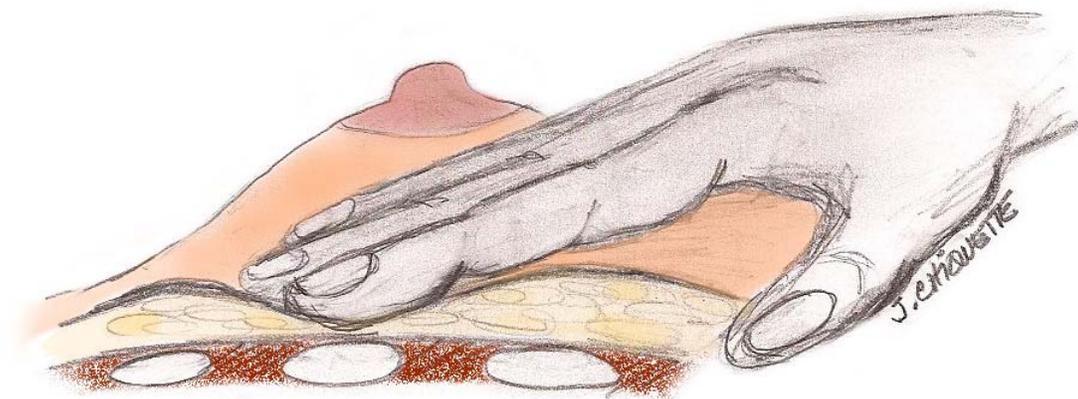


Figure 4.21 – Positionnement de la main dans la palpation du sein en position couchée.

L'utilisation des deux mains lors de la palpation du sein en position couchée permet d'immobiliser certains petits nodules qui, autrement, pourraient échapper à la palpation avec une seule main (Figure 4.22). La technique bimanuelle permet aussi de détecter des kystes qui ne sont pas sous tension. On peut se déplacer de façon linéaire de l'extérieur vers l'intérieur (Figure 4.23), ou de façon circulaire. Il est très important de ne pas oublier le mamelon, considérant qu'une proportion non-négligeable des cancers s'y développe. Il est également important de se rappeler que le sein s'étend jusqu'à la ligne infraclaviculaire et axillaire.



Figure 4.22 – Technique bimanuelle d’examen des seins en position couchée.

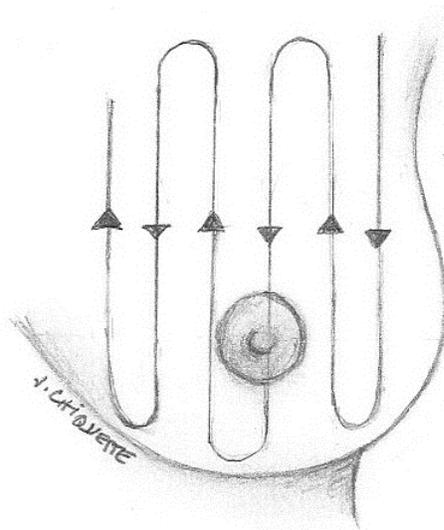


Figure 4.23 – Exemple de déplacement linéaire des mains lors de l'examen clinique du sein en position couchée. Toutefois, d'autres techniques existent (par quadrants, latéralement, en rayons).

4.2.4 – Trucs, astuces et démystifications

Il est préférable de commencer votre examen clinique par le sein ne présentant pas de symptôme. En effet, on risque d'écourter ou d'escamoter notre examen si notre attention est concentrée sur un symptôme ou un signe évident au niveau du sein problématique. L'exemple typique est qu'une femme consulte pour une douleur récente à droite, qui s'avère finalement être une costochondrite, mais l'examen du sein gauche révèle une masse palpable que la patiente n'avait pas détectée.

Lorsqu'une masse palpable est détectée, une caractéristique à rechercher est le **signe du plateau** : lorsqu'on pince la masse palpable entre les doigts, une rétraction cutanée apparaît souvent dans le cas des masses malignes (Figure 4.24).



Figure 4.24 – Signe du plateau, montrant une rétraction due à une tumeur maligne lorsqu'on pince une masse palpable (à gauche), contrairement à une masse bénigne (à droite) (image par Jocelyne Chiquette).

Contrairement à la croyance populaire, les prothèses mammaires n'empêchent pas l'examen du sein. Bien au contraire, les prothèses servent souvent d'appui en projetant le sein vers l'avant

(Figure 4.25), permettant ainsi aux femmes de palper un minime changement. En présence de prothèses mammaires, on procède à l'examen de manière habituelle, selon la localisation de la prothèse. Les prothèses sont maintenant le plus souvent placées en sous-pectoral; elles se soulèveront lors de la manœuvre de contraction des pectoraux. Cependant, lors de la mammographie, les prothèses peuvent empêcher de bien voir le sein dans sa totalité malgré les incidences supplémentaires faites dans ce cas (vues d'Ecklund).

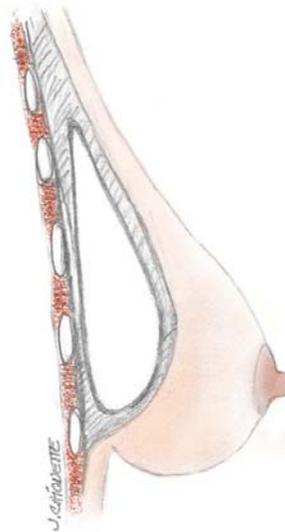


Figure 4.25 – Prothèse mammaire en sous-pectoral projetant le sein vers l'avant.

4.3 - L'auto-examen des seins

Les données fiables sur l'auto-examen des seins sont rares, mais une revue de la littérature suggère que même si l'auto-examen n'apporte aucun bénéfice de survie, les femmes devraient être encouragées à être attentives à tout changements à leurs seins²⁸. La découverte précoce d'un changement anormal peut amener le traitement plus rapide d'un éventuel cancer.

4.4 – La ponction de kystes

La ponction d'un kyste devrait être effectuée lorsque le kyste est douloureux et ainsi soulager la patiente, ou encore lorsqu'un important kyste ne permet pas une interprétation de la mammographie. Dans le cas où il y a incertitude quant au fait que l'image vue à l'échographie reflète celle vue à la mammographie, une ponction du kyste sous échographie suivie d'une mammographie confirmant la disparition de l'image vue à la mammographie assure la concordance et aucun suivi n'est nécessaire si l'examen clinique concorde avec l'échographie. Le contenu du kyste peut tout de même être envoyé en cytologie dans certains cas douteux. Des examens complémentaires sont indiqués dans le cas d'un kyste multi-récidivant, surtout si ces récurrences sont rapides et progressives.

Pour la ponction, le kyste est immobilisé à l'aide de la main non-dominante, alors que la main dominante manipule la seringue de grand volume équipée d'un manchon et aspire le contenu du kyste (Figures 4.26 et 4.27). Il est également possible d'utiliser une seringue de plus petit volume, sans manchon, pour une traction plus facile.

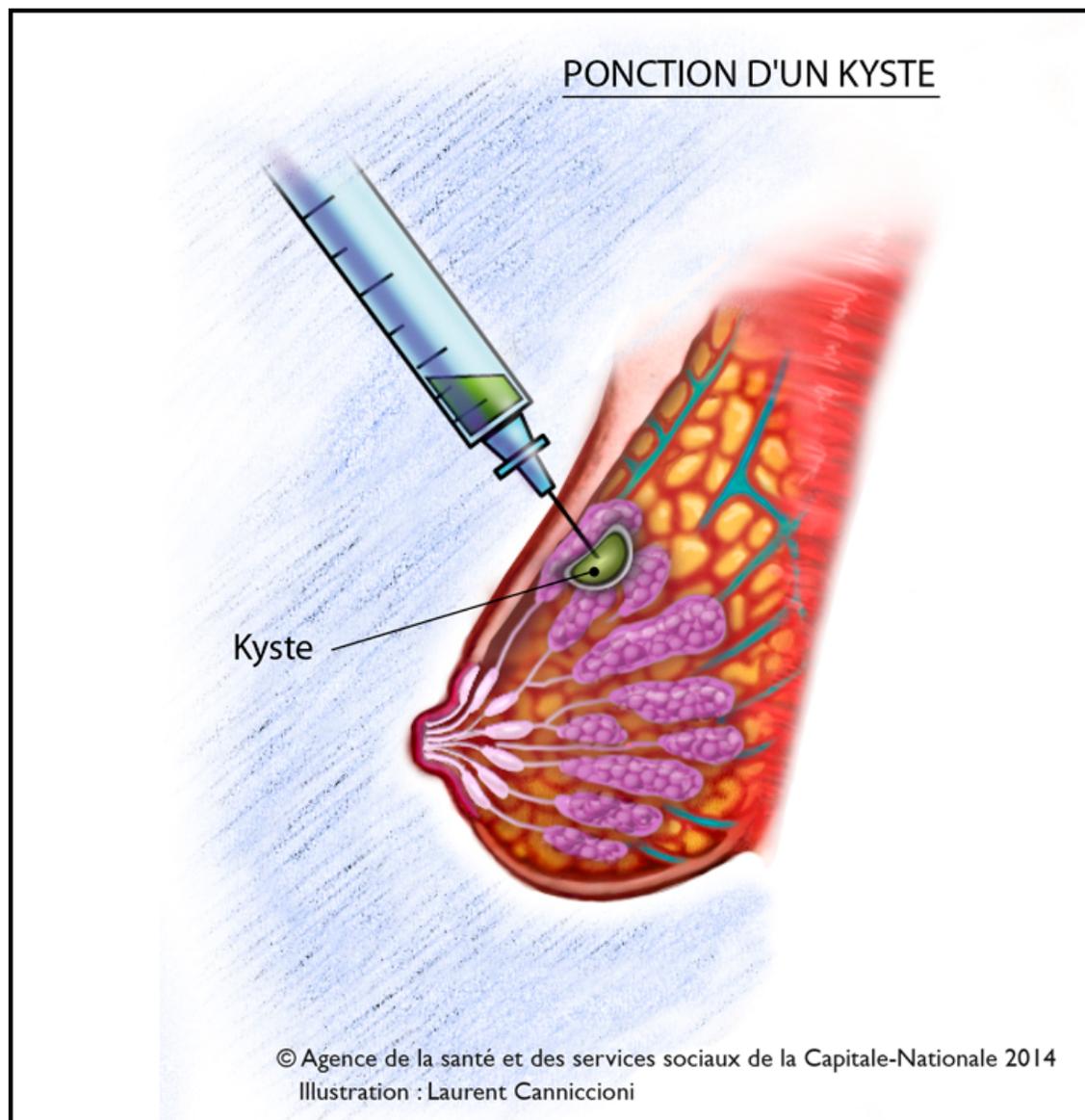


Figure 4.26 – Ponction d'un kyste (Centre de coordination des services régionaux de la Capitale-Nationale (CCSR-03), utilisé avec permission)



Figure 4.27 – Position des mains lors de la ponction d'un kyste à l'aide d'une seringue de grand volume et d'un manchon.

5 – Les anomalies à la mammographie

À retenir :

- Une mammographie anormale est une grande source d'inquiétude, mais peut être due à des faux-positifs.
- Ces anomalies mammographiques, même si réellement présentes, ne sont pas nécessairement des cancers.
- Les anomalies mammographiques doivent être investiguées.

5.1 – Types d'anomalies à la mammographie

Les anomalies retrouvées à la mammographie sont des microcalcifications, des nodules, des distorsions et des densités asymétriques, seules ou en combinaisons.

L'anomalie mammographique la plus caractéristique d'un cancer invasif est un nodule aux contours spiculés : 60% de ces anomalies étant des cancers. Des nodules mammographiques aux contours lobulés ou réguliers sont parfois des cancers, dans 10 à 25% des cas. Des distorsions architecturales sans masse associée sont parfois des cancers (5% des cas)²⁹. Surtout, une image qui a une apparence bénigne peut être un cancer chez les femmes porteuses d'une mutation dans le gène BRCA1/2.

Un amas de microcalcifications (plus de 4-5 microcalcifications par cm³) est associé à un cancer dans environ 60% des cas de cancers détectés par mammographie. Certains types de microcalcifications spécifiques sont également associés à des cancers, tels que des microcalcifications linéaires avec embranchements ou des microcalcifications poudreuses. Toutefois, la forme des microcalcifications ne peut prédire s'il s'agit d'un cancer infiltrant ou *in situ*, ou encore le sous-type histologique du cancer²⁹.

5.2 – BI-RADS

Les catégories BI-RADS (« Breast Imaging Reporting and Data System ») sont un système défini par le Collège Américain de Radiologie et utilisé pour standardiser les trouvailles radiologiques et les recommandations en découlant. Le Tableau 5.1 résume les catégories BI-RADS et leur signification, qui s'appliquent de manière générale autant pour la mammographie que pour l'échographie³⁰.

Tableau 5.1 – Signification des catégories BI-RADS

| BI-RADS | Diagnostique | Signification/Recommandation | Risque de cancer |
|------------------|--------------------------------------|---|--------------------------|
| 0 | Évaluation supplémentaire nécessaire | Des examens supplémentaires d'imagerie sont nécessaires pour tirer une conclusion ferme, tels qu'une compression, un agrandissement, un angle non-standard ou une échographie. Les clichés peuvent également être comparés avec des clichés pris dans le passé. | --- |
| 1 | Négatif | Le sein est complètement asymptomatique. | 0% |
| 2 | Bénin | Des anomalies sont présentes, mais sont interprétées comme provenant d'une lésion bénigne, telles qu'un fibroadénome, un kyste, un galactocèle, une cicatrice de chirurgie, etc. | 0% |
| 3 | Probablement bénin | Une lésion BI-RADS 3 est maligne dans moins de 2% des cas. Le radiologiste ne s'attend pas à ce qu'elle change d'apparence d'ici la prochaine mammographie, mais il suggère habituellement un suivi à intervalle rapproché (généralement 6 mois) pour en évaluer la stabilité. | ≈2% |
| 4 (A, B et C) | Suspect | Une biopsie devrait être considérée pour une lésion BI-RADS 4. Cette catégorie est très large et comprend autant les cancers <i>in situ</i> qu'invasifs. Elle est donc divisée en : <ul style="list-style-type: none"> - 4A (probabilité de cancer de 2-9%) - 4B (10 à 49% de cancer) - 4C (50 à 94%). | ≈30% |
| 5 | Fortement suspect | Ces lésions ont une probabilité >95% d'être un cancer et une action appropriée doit être prise. Une chirurgie d'emblée peut être considérée dans certains cas, sans biopsie préalable. | ≈95% |
| 6 | Malignité prouvée | Cette catégorie est réservée pour les lésions dont une biopsie a révélée le caractère cancéreux, mais qui n'ont pas encore été excisées et qui sont donc encore visibles à l'imagerie. | Cancer est prouvé (100%) |

5.3 – Intervalle entre les mammographies

Généralement, les mammographies de dépistage sont réalisées aux deux ans. Toutefois, dans le cas des femmes présentant un risque modéré ou élevé de cancer du sein, les mammographies peuvent être plus rapprochées (aux années, le plus souvent). Également, le radiologiste peut recommander un suivi rapproché à 6 mois afin d'évaluer la stabilité d'une lésion dans le temps.

Les cancers d'intervalle sont les plus insidieux. En effet, ils se développent habituellement dans l'intervalle entre deux mammographies (2 ans, au Québec), alors que la mammographie précédente était jugée au maximum bénigne. Il s'agit très souvent de cancers agressifs se développant rapidement³¹.

5.4 – Cas spéciaux pour indication mammographique

À retenir :

- En cas de suspicion de cancer ou pour le dépistage du cancer, la mammographie est indiquée.
- Le dépistage n'est pas réalisé chez la femme enceinte. Les mammographies seront réalisées seulement dans un but diagnostique, mais une échographie peut être faite dans un premier temps.
- Une mammographie et une échographie diagnostiques peuvent être réalisées sur un sein reconstruit en cas de suspicion, même en l'absence de tissu mammaire, mais le dépistage n'est pas fait sur un sein reconstruit.
- L'échographie devrait être utilisée en premier lieu chez la femme enceinte et chez la

À retenir :

Par rapport aux prothèses mammaires et au dépistage :

- Une prothèse mammaire n'est pas une contraindication à la mammographie, mais la complique.
- Lors de la compression du sein, il est possible qu'une prothèse se rupture, surtout si elle est vieille.
- En cas de suspicion de rupture de prothèse, l'IRM ou l'échographie sont indiqués.

5.4.1 – Seins denses

La proportion des différents tissus (graisseux et glandulaires) varie d'une femme à l'autre et se traduit par une densité différente à la mammographie. Une haute densité mammaire est indépendamment associée à un risque élevé de cancer du sein (voir section 10.2.1). La densité mammaire est généralement plus élevée chez les femmes non-ménopausées et les femmes sous hormonothérapie de remplacement. Elle complique l'interprétation des clichés puisque les petites lésions peuvent être masquées par la densité mammaire³². Elle peut être modifiée par les hormones et la cessation d'une hormonothérapie de remplacement peut la faire rentrer dans l'ordre. La densité semble être héréditaire, mais indépendante des gènes BRCA. D'autres facteurs modifiables semblent également affecter la densité mammaire, tels que la vitamine D, la consommation d'oméga-3 et la consommation de sucres³³⁻³⁶. Une étude (l'étude ÉviDense) est actuellement en cours au CMSDF sur l'effet de la vitamine D sur la densité mammaire.

5.4.2 – Implants mammaires

Un implant mammaire n'est pas une contraindication à la mammographie diagnostique ou de dépistage, mais peut la rendre plus compliquée. En effet, le contenu de l'implant est souvent radiopaque et peut alors masquer des lésions, retardant ainsi le diagnostic d'un cancer^{37,38}. L'implant vient également compliquer la compression du sein. Des incidences supplémentaires, connues sous le nom de vue d'Ecklund (Figure 5.1), permettent d'améliorer l'interprétation de la mammographie, mais augmentent le nombre de films à 8, au lieu de 4. De plus, la vue d'Ecklund est impossible dans les cas de prothèses rétro-mammaires et non rétro-pectorales. La mammographie peut toutefois identifier des troubles en relation avec l'implant, comme une rupture de la capsule, mais l'IRM et l'échographie sont plus appropriés pour rechercher une telle rupture^{39,40}.

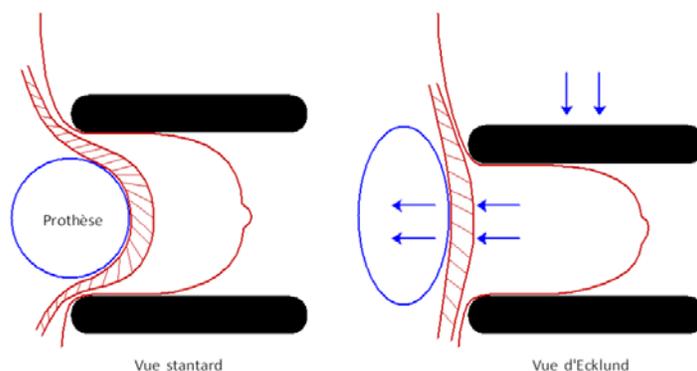


Figure 5.1 – Vue d'Ecklund améliorant la mammographie en présence de prothèses mammaires

5.4.3 – Histoire de biopsie mammaire

Une biopsie au sein peut parfois provoquer une distorsion architecturale qui vient compliquer l'interprétation des mammographies subséquentes. Il a été démontré qu'une histoire de biopsie du sein pouvait diminuer la spécificité de la mammographie en affectant l'architecture du sein⁴¹.

5.4.4 – Reconstruction mammaire post-mastectomie

Une mammographie n'est pas réalisée de routine sur la paroi thoracique après une mastectomie. La mammographie de dépistage n'est pas réalisée due à l'absence de tissu mammaire. Techniquement, tant la mammographie que l'échographie peuvent être faites sur un sein reconstruit dans un but diagnostique, que ce soit une reconstruction à l'aide d'une prothèse ou une reconstruction utilisant des tissus autologues. Sans tissu mammaire en place, la mammographie ne devrait pas apporter davantage d'informations à l'examen physique. Chez les femmes avec reconstruction utilisant des tissus autologues, il y a controverse à savoir si ces seins reconstruits devraient faire l'objet d'un dépistage⁴²⁻⁴⁴. La position du CMSDF à ce sujet est de ne pas faire de dépistage, ce qui est supporté par l'ASCO.

5.4.5 – Grossesse et allaitement

Le dépistage n'est pas réalisé chez la femme enceinte. Bien que l'échographie sera réalisée dans un premier temps, une mammographie réalisée chez la femme enceinte sera habituellement diagnostique afin d'évaluer une trouvaille clinique. Les seins subissent des changements considérables pendant la grossesse et la majorité des trouvailles seront bénignes. Toutefois, jusqu'à 3% des cancers du sein sont diagnostiqués chez les femmes enceintes et ces cancers sont très souvent à mauvais pronostic. Il faut également craindre les effets des radiations sur le fœtus⁴⁵. L'échographie sera préférentiellement utilisé, ou encore un IRM. Mais la prolifération des tissus induite par la grossesse rendra l'interprétation de tout imagerie difficile et peut entraîner un haut taux de faux-positifs.

6 – Investigations complémentaires, quand et laquelle?

Un important nombre de femmes se présentent avec une mammographie anormale, sans symptôme physique associé. Le radiologiste indiquera quel suivi et quels examens complémentaires d'investigation doivent être effectués (Tableaux 6.1 et 6.2).

Tableau 6.1 – Prise en charge radiologique d'une mammographie anormale

| Anomalie mammographique | Conduite |
|-------------------------|--|
| Nodule | Échographie Aspiration à l'aiguille fine sous échographie ou en stéroétaxie Biopsie sous échographie ou en stéroétaxie |
| Microcalcifications | Incidences en agrandissement Biopsie en stéroétaxie |
| Distorsion | Imagerie supplémentaire |
| Densité asymétrique | Imagerie supplémentaire |

Tableau 6.2 – Examens complémentaires d'imagerie

| Examen | Particularités | Indications | Avantages |
|----------------------------|--|--|---|
| Clichés supplémentaires | Incidences supplémentaires. Compression. | Masse, nodule, asymétrie de densité, distorsion. | Simple et rapide. Conclusions BI-RADS. |
| Échographie | Agrandissement. Examen supplémentaire. Non-indiqué d'emblée pour un dépistage. | Microcalcifications. Masse, nodule, asymétrie de densité. | Procédure simple et non-invasive. Conclusion sur la nature solide/liquide. Conclusions BI-RADS. |
| IRM | Très rare. | | |
| Examen | Particularités | | |
| Incidences supplémentaires | Vues d'Ecklund pour les prothèses. Vues cc exagérées. Vue « des deux seins » pour les lésions internes. | | |
| Agrandissement | Pour la classification des microcalcifications. | | |
| Compression | Pour étaler une densité localisée, une asymétrie ou une distorsion. Si l'image disparaît sous la compression, il s'agissait d'une image de composition. | | |

La prise en charge suite à une mammographie anormale comprend un examen clinique complet des seins, de l'imagerie (un agrandissement, une compression focale, une échographie et, rarement, un IRM) et parfois une biopsie (Tableau 6.3).

Tableau 6.3 – Biopsies radiologiques

| Technique | Indications | Avantages |
|--|--|--|
| <i>Macrobiopsie sous guidage échographique</i> | | |
| Trocart ou assistées par aspiration | Masse palpable ou non. Distorsion. Asymétrie de densité. | Diagnostic histopathologique (<i>in situ</i> vs. Infiltrant, récepteurs hormonaux). Sensibilité et spécificité très élevées. Pas de cicatrice intramammaire permanente. |
| <i>Macrobiopsie sous guidage stéréotaxique</i> | | |
| Assistées par aspiration | Microcalcifications. Masse. | Diagnostic histopathologique (<i>in situ</i> vs. Infiltrant, récepteurs hormonaux). Sensibilité et spécificité très élevées. Pas de cicatrice intramammaire permanente. |

Biopsie assistée par aspiration vs. Trocart : aiguille de plus gros calibre, une seule insertion, prélèvement plus volumineux, sites difficiles d'accès, peut exciser complètement la lésion. La biopsie assistée par aspiration est obligatoire pour les microcalcifications.

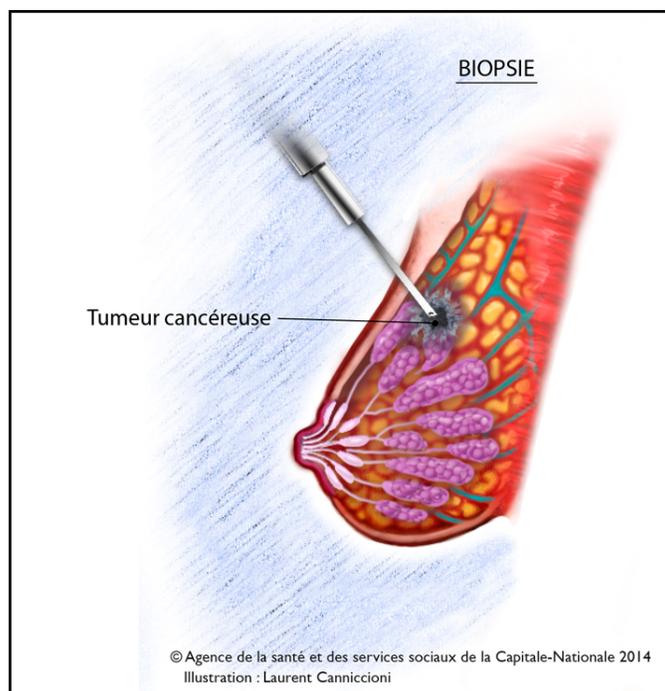


Figure 6.1 - Biopsie à l'aiguille de gros calibre d'une tumeur cancéreuse. Dans le cas de la biopsie au trocart, l'aiguille est plus petite (habituellement une 14G) et seul le tissu à l'intérieur de l'aiguille est prélevé. Dans le cas de la biopsie assistée par le vide, l'aiguille est plus grosse (7 à 9G) et l'aspiration permet de prélever les tissus autour de l'ouverture de l'aiguille (Centre de coordination des services régionaux de la Capitale-Nationale (CCSR-03), utilisé avec permission).

Selon le PQDCS, le taux de rappel visé pour une investigation supplémentaire suite à une première mammographie est d'environ 12% au Québec, alors qu'il est de 5% pour les mammographies subséquentes. Sur 200 femmes dépistées, environ 180 (90%) auront une mammographie normale et 20 femmes auront une mammographie anormale demandant des examens complémentaires. De ces 20 femmes, 19 auront des tests complémentaires normaux et une seule aura une lésion maligne ou à risque.

6.1 – Compression focale

La compression focale est utilisée pour éliminer ce que le radiologiste suspecte être une image de composition provenant de la superposition de différentes structures mammaires. La compression focale permet donc de mieux évaluer une zone d'asymétrie, une distorsion ou un nodule et de préciser s'il s'agit d'une image réelle devant faire l'objet d'examens additionnels, d'une biopsie ou d'un retour au dépistage lorsque l'image disparaît sous la compression. Dans certains centres spécialisés, il est maintenant possible de remplacer la compression focale par la tomosynthèse (voir section 6.6).

6.2 – Agrandissement

L'agrandissement est réalisé pour mieux visualiser et caractériser des microcalcifications.

6.3 – Angle non-standard

La mammographie est une photo 2D d'une structure 3D. Ainsi, il peut être utile d'obtenir une mammographie dans un autre angle pour mieux évaluer ce qui peut être une image de composition ou pour préciser la localisation exacte d'une lésion. Les incidences franches latérales permettent de préciser la bénignité de certaines calcifications du type « lait de calcium ». Dans certains cas, la tomosynthèse pourrait également être recommandée.

6.4 – Échographie

L'échographie est particulièrement utile pour l'évaluation de nodules ou de densités asymétriques. Elle permet entre autre de distinguer un kyste d'une lésion solide. Également, le mode Doppler peut permettre de caractériser l'hypervascularisation d'une masse cancéreuse. À noter qu'une masse normalement vascularisée n'exclut pas la possibilité d'un cancer.

Toutefois, l'échographie devrait être la première ligne d'imagerie utilisée chez les femmes enceintes ou chez les femmes de moins de 30 ans.

6.5 – IRM

L'utilisation de l'IRM pour les examens complémentaires est rare, est réservée pour des cas équivoques, mais ne remplace pas la biopsie. Elle se fait pour :

- les femmes à risque élevé de cancer du sein (>20% selon BRCA1 ou BRCA2);
- les femmes porteuses de mutations BRCA1/2;

- les femmes non génétiquement testées mais provenant d'une famille avec une mutation BRCA connue;
- les femmes ayant reçu de la radiothérapie au thorax entre 10 et 30 ans; et
- les femmes atteintes de syndromes génétiques (tels que le Li Fraumeni et le Cowden) ou qui ont des apparentés de 1^{er} degré qui n'ont pas encore été testés^{12,46}.

Selon les récentes recommandations canadiennes, les indications de l'IRM mammaire sont :

- 1) déterminer la présence d'une rupture d'un implant de silicone (sans injection de gadolinium);
- 2) dans le cas de résultats équivoques de la mammographie et de l'échographie, mais sans remplacer la biopsie;
- 3) femmes à haut risque de cancer du sein;
- 4) pour mesurer la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante;
- 5) pour retrouver la tumeur primaire chez une patiente métastatique d'emblée et chez qui la mammographie et l'échographie sont négatives;
- 6) pour évaluer la présence de maladie résiduelle en péri-opératoire (rarement effectuée au Québec);
- 7) pour l'évaluation pré-opératoire du sein; et
- 8) pour guider la biopsie d'une lésion visible uniquement à l'IRM⁴⁷.

6.6 - Tomosynthèse

Contrairement à la mammographie traditionnelle, la source de rayon X et le capteurs ne sont pas fixes pour la tomosynthèse : ils peuvent effectuer des rotations autour du sein, permettant de prendre plusieurs clichés dans différents angles. L'ordinateur peut par la suite reconstituer une image 2D ou 3D. Les avantages de la tomosynthèse sont : une diminution des faux-positifs et donc des examens complémentaires, une haute spécificité, un meilleur taux de détection (particulièrement dans les seins denses) et une lecture plus facile pour les radiologistes. Toutefois, les doses de radiations sont plus élevées (sans toutefois dépasser les normes), il n'y a pas encore de normes de qualité professionnelle, et les images demandent plus de temps de lecture^{48,49}.

Pour le moment, la tomosynthèse est une technologie prometteuse, mais non acceptable pour une utilisation à grande échelle, selon l'INESS.

7 – Lésions mammaires bénignes

À retenir :

Les lésions mammaires peuvent être divisées selon :

- lésions bénignes ne nécessitant aucun suivi particulier;
- lésions à risque nécessitant un dépistage particulier;
- lésions cancéreuses nécessitant un suivi particulier;
- lésions associées à une autre maladie (par exemple : lymphome, granulomatose de Wegener, sarcoïdose);
- métastases d'un autre cancer.

Tableau 7.1 – Lésions mammaires bénignes

| Lésions non-prolifératives | Lésions prolifératives | Autres lésions bénignes |
|----------------------------|----------------------------------|---|
| Kyste | Hyperplasie canalaire usuelle | Nécrose graisseuse |
| Changements fibrokystiques | Papillome intracanaire | Hamartome |
| Hématome | Adénose sclérosante | Galactorrhée |
| | Cicatrice radiaire | Infections |
| | Fibroadénome | Galactophorite |
| | Adénomatosose érosive du mamelon | Maladie de Mondor |
| | Tumeur phyllode bénigne | Écoulement du mamelon sanguinolent pendant la grossesse |
| | | Ectasie canalaire |
| | | Lipome |
| | | Mastopathie diabétique |
| | | Galactocèle |
| | | Mucocèle |
| | | Mastite granulomateuse idiopathique |
| | | Mastite à plasmocytes |
| | | Hyperplasie stromale pseudoangiomateuse |
| | | Sarcoïdose |
| | | Adénome |
| | | Fibromatose |
| | | Maladie de Rosai-Dorfman |
| | | Granulomatose de Wegener |

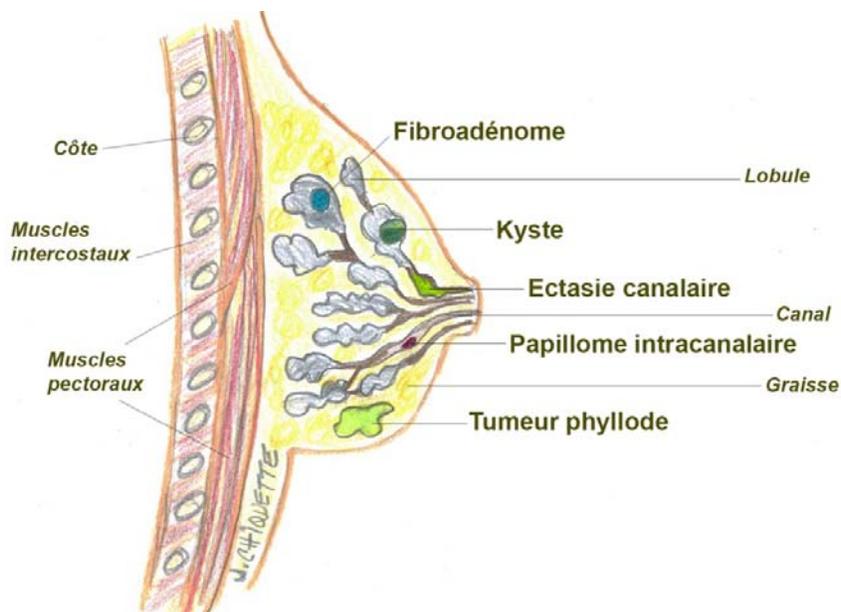


Figure 7.1 - Représentation des lésions mammaires bénignes les plus fréquentes

7.1 – Lésions non-prolifératives

7.1.1 – Kyste

À retenir :

- On doit prouver la nature liquide du kyste, soit par ponction, soit par échographie.
- La ponction permet de soulager la douleur lorsqu'elle est présente.
- L'analyse cytologique du liquide n'est nécessaire que si le kyste est hémorragique ou lors d'une récurrence rapide.
- On doit s'assurer qu'il n'y a pas de masse résiduelle suite à la ponction.

Les kystes mammaires sont fréquents chez les femmes non-ménopausées et chez les femmes ménopausées prenant des hormones de remplacement, mais sont plus rares chez les femmes ménopausées sans hormones de remplacement. Les kystes chez les femmes âgées peuvent être dus à l'obstruction d'un canal par une lésion maligne et devraient être considérés comme suspects. L'origine des kystes serait l'involution d'un lobule en un microkyste, qui prendrait ensuite de l'expansion pour devenir palpable. Il est estimé que 7% des femmes occidentales ont un épisode de kyste au sein dans leur vie et que 12% d'entre elles ont des kystes multiples à la présentation⁵⁰.

Il est fréquent que les kystes apparaissent et disparaissent en fonction du cycle menstruel. À l'examen clinique, les kystes peuvent être fermes s'ils sont sous tension, mais sont le plus souvent un peu élastiques ou cédant sous la pression de la palpation. Ils sont habituellement bien démarqués du tissu mammaire environnant. Les kystes qui sont apparus rapidement ou qui sont sous tension sont souvent douloureux.

La Figure 7.2 présente l'algorithme de prise en charge des kystes. Il peut être difficile de bien distinguer un kyste d'une masse solide sur la seule base de l'examen clinique. L'échographie de la

lésion peut très aisément distinguer les deux entités. L'aspiration du contenu du kyste est également une méthode efficace de les distinguer et peut servir de traitement dans le cas d'un kyste sous tension et douloureux. Les indications de la ponction sont donc : 1) dans un but diagnostique et 2) pour soulager la douleur. Les kystes nécessitent une exérèse chirurgicale si leur contenu est sanguinolent, si l'anomalie palpable ne disparaît pas avec l'aspiration ou si le même kyste se remplit plusieurs fois sur une courte période de temps.

Une biopsie devra être effectuée si une masse est observée à l'intérieur du kyste à l'échographie. Lorsqu'un kyste simple est identifié, le retour au dépistage est recommandé; aucun suivi n'est nécessaire. Des microkystes découverts fortuitement à l'échographie ne nécessitent pas de suivi ni de ponction. Si une masse est palpée mais que l'échographie ne révèle qu'un microkyste, la ponction devrait être réalisée car la corrélation radio-pathologique est incertaine. À l'échographie, certains microkystes peuvent être difficiles à distinguer d'une lésion solide et nécessiteront donc un suivi échographique.

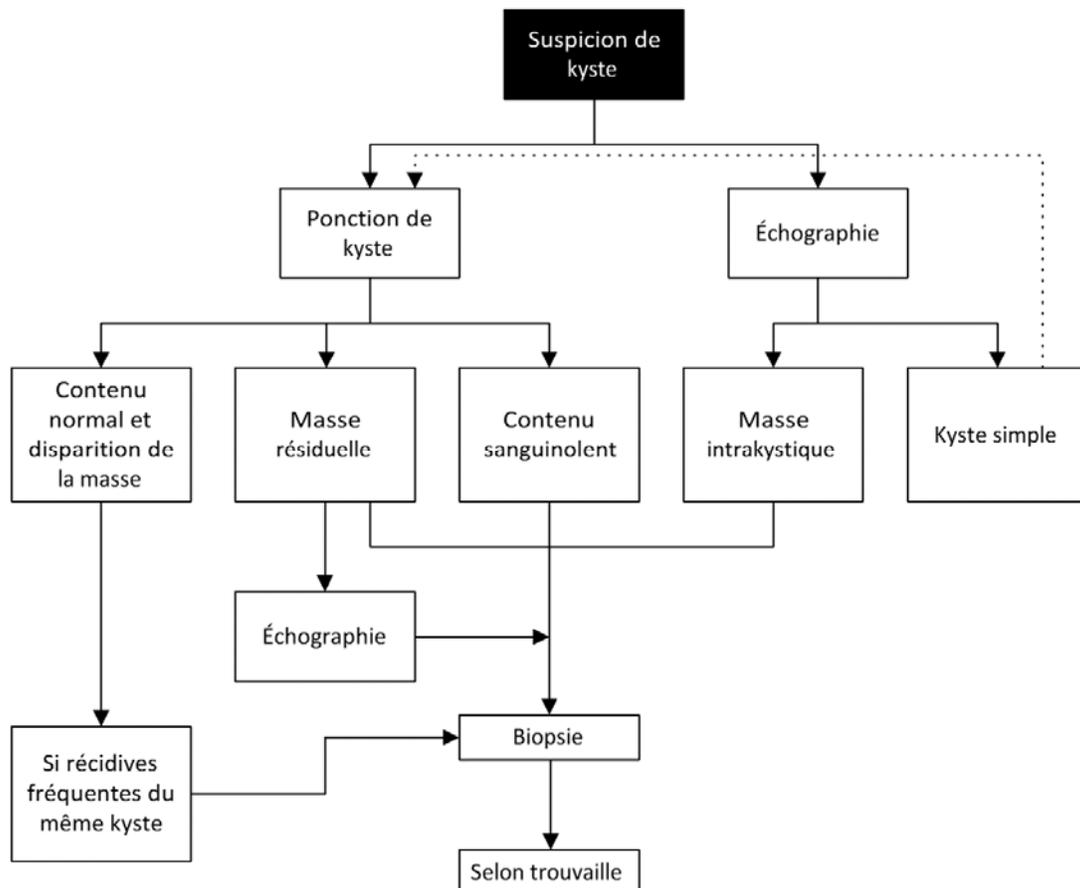


Figure 7.2 – Algorithme de prise en charge des kystes mammaires

7.1.2 – Changements fibrokystiques

À retenir :

Les changements fibrokystiques portent plusieurs noms, dont : la maladie fibrokystique du sein (MFK, sans lien avec la maladie fibrokystique du pancréas et son atteinte pulmonaire) et la dysplasie mammaire (DM), appellation courante mais qui porte à confusion.

Les manifestations des changements fibrokystiques peuvent inclure une nodularité diffuse ou localisée dans les seins, de l'enflure, de la sensibilité et de la douleur. La douleur est souvent cyclique, selon le cycle menstruel. Ces symptômes apparaissent dans les années reproductrices et s'estompent avec la ménopause. Sa cause exacte est incertaine, mais les variations hormonales en seraient probablement la cause. Dans les cas sévères, un traitement des symptômes peut s'avérer indiqué^{51,52}. Suite à la grossesse et à l'allaitement, les changements fibrokystiques peuvent s'estomper pour quelques mois ou quelques années. La maladie fibrokystique peut compliquer l'interprétation de la mammographie et mener à des biopsies.

Au CMSDF, ce sont 18.3% des biopsies percutanées qui reçoivent un diagnostic de changements fibrokystiques.

7.1.3 – Hématome

Un hématome dans un sein peut être le résultat d'un trauma ou être iatrogénique. Rarement, l'apparition spontanée d'un hématome dans un sein peut être associée à une hémorragie dans un cancer, auquel cas il n'aura pas tendance à se résorber. Une patiente se présentant avec un hématome aura typiquement une ecchymose et une masse palpable douloureuse. Il est important de bien questionner la patiente car le trauma ayant causé l'hématome peut avoir semblé insignifiant à la patiente. Aussi, les ceintures de sécurité peuvent causer des hématomes lors d'accidents automobiles. L'hématome peut aussi être le résultat d'une biopsie ou d'une chirurgie au sein. À l'imagerie, les hématomes sont souvent mal délimités et peuvent être difficiles à différencier d'un cancer. Habituellement, la lésion augmente de taille dans la période post-trauma et se résorbe complètement avec le temps. Une ponction peut soulager la douleur et permettre de confirmer l'absence de cellules malignes.

7.2 – Lésions prolifératives bénignes sans atypie

7.2.1 – Hyperplasie canalaire usuelle

L'hyperplasie canalaire usuelle est une prolifération épithéliale intracanaulaire sans atypie. Ces cellules sont bénignes. Il y a toutefois une controverse à savoir si l'hyperplasie canalaire usuelle est un précurseur direct de l'hyperplasie canalaire atypique ou non⁵³.

7.2.2 – Papillome intracanaulaire

Un papillome intracanaulaire (PIC) se développe habituellement dans un des canaux sous-aréolaire majeurs et peut être détecté cliniquement ou, rarement, radiologiquement. Le PIC est la

lésion la plus fréquemment associée à un écoulement séreux ou séro-sanguinolent du mamelon. Les PIC sont rarement palpables, sauf lorsqu'ils atteignent 2-3cm. Ils sont parfois découverts fortuitement à la mammographie.

Un PIC solitaire n'est habituellement pas perçu comme étant pré-malin, mais son exérèse peut être nécessaire pour le confirmer, car la possibilité d'un cancer *in situ* doit alors être éliminée⁵⁴. La prise en charge chirurgicale d'un PIC solitaire sans atypie, diagnostiqué à la biopsie percutanée d'une anomalie radiologique asymptomatique, pose très souvent un dilemme : quand faut-il opérer? Les données à ce sujet sont controversées.

Au CMSDF, ce sont environ 2% des biopsies percutanées qui présentent un PIC.

Dans environ 10% des cas de PIC, les papillomes sont multiples et 2 ou 3 PIC peuvent être observés dans le même canal. Les écoulements sont moins fréquents dans les cas de PIC multiples que dans les cas de papillomes solitaires. Les PIC multiples seraient associés à un plus grand risque de cancer sous-jacent ou dans l'avenir^{5,55}.

La papillomatose juvénile (aussi appelée Maladie du fromage suisse) est une maladie rare affectant les femmes de 10 à 44 ans (moyenne de 23 ans). Les patientes présentent habituellement une lésion palpable discrète, mais des cas de masses importantes ont été rapportés⁵⁶. Le traitement est l'exérèse chirurgicale. Il y aurait un plus grand risque de cancer sous-jacent et dans l'avenir^{5,57}.

7.2.3 – Adénose sclérosante

L'adénose sclérosante est habituellement une découverte fortuite lors d'une biopsie, mais elle peut se présenter comme une anomalie mammographique ou une masse palpable. On la retrouve fréquemment en association avec la néoplasie lobulaire (section 8.3) ou le carcinome canalaire *in situ* (section 10.4.2)^{5,58,59}.

7.2.4 – Cicatrice radiaire

Il faut faire la différence entre la cicatrice radiaire radiologique, qui est un type d'image anormale, et la cicatrice radiaire pathologique, qui est une lésion mammaire. Cette lésion, parfois nommée lésion sclérosante complexe, est habituellement une découverte fortuite lors de l'investigation d'une masse palpable ou d'une anomalie mammographique. Parfois, la cicatrice radiaire est suffisamment volumineuse pour elle-même produire une image mammographique, qui aura alors une apparence suspecte difficilement différenciable d'un carcinome. La prise en charge de la cicatrice radiaire retrouvée à la biopsie percutanée est controversée en raison d'une malignité sous-jacente dans près de 17% des cas. Également, la lésion elle-même serait peut-être pré-maligne⁶⁰⁻⁶².

Au CMSDF, environ 0.5% des biopsies percutanées mènent à un diagnostic de cicatrice radiaire.

Tableau 7.2 - Résumé des lésions prolifératives bénignes

| Lésion | Fréquence à la biopsie | Fréquence clinique | Risque augmenté de cancer? | Chirurgie? | Note |
|----------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------|---|
| Hyperplasie canalaire usuelle | Fréquent | Sans signe clinique | Incertain | Non | |
| Papillome intracanalair | 2% | Fréquent | Incertain | Incertain, référer | |
| Papillomes multiples | Rare | Rare | Oui | Oui, référer | |
| Papillomatose juvénile | Rare | Rare | Oui | Oui, référer | |
| Adénose sclérosante | Fréquent | Rare | Non | Non | |
| Cicatrice radiaire | 0.5% | Rare | Incertain | Oui, référer | |
| Fibroadénome | 16% | Fréquent | Non | Oui, référer | Doit être distingué d'une tumeur phyllode |
| Fibroadénome géant | Rare | Rare | Non | Oui, référer | Doit être distingué d'une tumeur phyllode |
| Fibroadénome juvénile | Rare | Rare | Non | Oui, référer | Doit être distingué d'une tumeur phyllode |
| Fibroadénome complexe | Rare | Rare | Oui | Oui, référer | |
| Adénomatosose érosive du mamelon | Rare | Rare | Non | Non | Doit être distinguée de la maladie de Paget |

7.2.5 – Fibroadénome

À retenir :

Certains cancers se présentent parfois cliniquement comme des fibroadénomes. C'est pourquoi un diagnostic pathologique est souhaitable (ponction, biopsie percutanée, exérèse).

Le fibroadénome (FA) est une tumeur solide proliférative bénigne (Figure 7.3). Dans 20% des cas, les FA peuvent être multiples, dans un même sein ou dans les deux. Le risque de cancer du sein est légèrement augmenté seulement dans les cas d'un FA complexe, d'un FA simple bordé par une autre lésion proliférative ou chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein⁶³.

Les FA sont principalement retrouvés entre 15 et 35 ans. Ils peuvent augmenter en taille avec une grossesse ou avec une thérapie à base d'œstrogènes. Ils régressent habituellement avec la ménopause et peuvent avoir tendance à se calcifier. À l'examen physique, ils forment une masse mobile.

À l'échographie, ils sont visibles comme étant une masse solide bien délimitée. Un diagnostic par biopsie percutanée est souhaitable si l'exérèse n'est pas retenue. L'exérèse du FA n'est pas nécessaire dans tous les cas, mais un suivi est indiqué. L'exérèse n'est indiquée que si le FA grossit ou qu'il devient symptomatique, au cas où il y aurait une malignité sous-jacente. Pour tout FA, le

principal défi du pathologiste est de le différencier d'une tumeur phyllode (section 10.4.3.11)⁶⁴. C'est pourquoi l'exérèse est parfois recommandée pour confirmer le diagnostic.

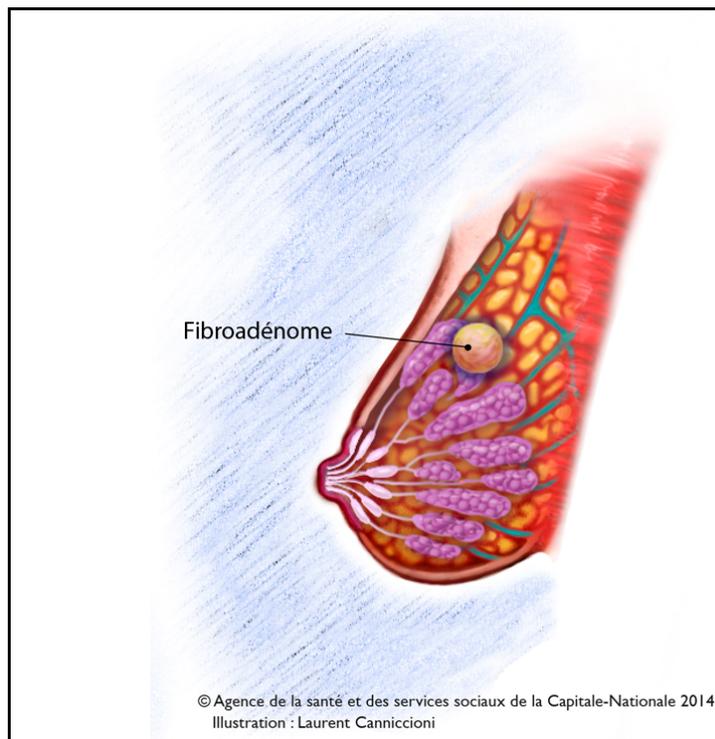


Figure 7.3 – Fibroadénome (Centre de coordination des services régionaux de la Capitale-Nationale (CCSR-03), utilisé avec permission)

Au CMSDF, environ 16% des biopsies percutanées réalisées reviennent avec un diagnostic de FA comme lésion la plus avancée présente dans la biopsie.

Le FA géant est un fibroadénome de grande taille (10 cm et plus). Son excision est recommandée et le principal défi que le pathologiste rencontrera encore sera de le différencier d'une tumeur phyllode (section 10.4.3.11)⁵.

Le FA juvénile survient chez les femmes de 10 à 18 ans et varie entre 5 et 20 cm. Il s'agit habituellement d'une masse non douloureuse, solitaire, unilatérale et à croissance rapide. Son excision est recommandée, mais il y a un risque d'endommager le sein en développement chez les filles en puberté. Cliniquement, il est difficile à différencier d'une tumeur phyllode (section 10.4.3.11)⁶⁵.

Le FA complexe se présente cliniquement comme un fibroadénome simple. Toutefois, le FA complexe contient d'autres lésions, telles que de l'adénose sclérosante, de l'hyperplasie canalaire ou des calcifications épithéliales. Ils sont associés à un risque légèrement accru de cancer du sein lorsque ces autres lésions se retrouvent également dans les tissus autour du FA complexe. Sa prise en charge est controversée⁶⁶.

7.2.6 – Adénomatose érosive du mamelon

L'adénomatose érosive du mamelon est une maladie complexe impliquant une prolifération bénigne des canaux au niveau du mamelon. Elle se présente en moyenne vers l'âge de 45 ans. Cliniquement, cette lésion est très semblable à la maladie de Paget (section 10.4.3.14) et le diagnostic doit être porté avec soin afin d'éviter une chirurgie importante. Elle se présente au mamelon sous la forme de croûtes, d'érosion, de nodules, d'inflammation, d'érythème et/ou d'œdème⁶⁷.

7.3 – Autres pathologies mammaires bénignes

7.3.1 – Nécrose graisseuse

La nécrose graisseuse est habituellement une séquelle d'un trauma au sein, ou est observé après une tumorectomie, une mammoplastie de réduction, une infection du sein, une rupture spontanée d'un canal sous-aréolaire ou une radiothérapie. Typiquement, la lésion est petite, ferme, sans douleur, mal définie et entourée de tissu mammaire. L'examen clinique et l'imagerie sont très souvent incapables de distinguer la nécrose graisseuse d'une lésion maligne. La ponction peut être utile pour révéler des macrophages caractéristiques de cette lésion⁶⁸.

Au CMSDF, environ 1% des biopsies percutanées mènent à un diagnostic de nécrose graisseuse.

7.3.2 – Hamartome

L'hamartome est peu commun et survient chez les femmes ménopausées. Cliniquement, ils sont généralement mous et sont peu différents du tissu mammaire avoisinant. L'imagerie montre habituellement une lésion solide encapsulée. L'aspiration à l'aiguille fine et la biopsie percutanée ne sont habituellement pas suffisants pour porter un diagnostic et l'exérèse est souvent nécessaire⁶⁹.

Au CMSDF, moins de 0.2% des biopsies percutanées mènent à un diagnostic d'hamartome du sein.

7.3.3 – Galactorrhée

Cette condition implique un généreux écoulement lactescent bilatéral non-associé à une grossesse ou un allaitement ou encore peut persister quelques mois suite à un allaitement. Une histoire médicamenteuse doit alors être faite, principalement au niveau des agents psychotropes, dont certains peuvent causer une hyperprolactinémie (Tableau 7.4). Un prélèvement sanguin devrait être effectué pour mesurer les taux de prolactine. Si la prolactine est élevée sans cause médicamenteuse sous-jacente, l'hypophyse doit alors être investiguée¹⁵. On peut également observer une galactorrhée suite à un trauma thoracique ou une chirurgie touchant la cage thoracique⁷⁰.

Tableau 7.3 – Résumé des autres lésions bénignes du sein

| Lésion | Fréquence à la biopsie | Fréquence clinique | Risque augmenté de cancer? | Chirurgie? | Note |
|--|------------------------|--------------------|----------------------------|------------------|--|
| Nécrose graisseuse | 1% | Rare | Non | Non | |
| Hamartome | 0.2% | Rare | Non | Oui, référer | |
| Galactorrhée | NA | Rare | Non | Non | |
| Infections | NA | Rare | Non | Non | Peut nécessiter un drainage. |
| Galactophorite | NA | Rare | Non | Non | |
| Maladie de Mondor | NA | Rare | Non | Non | |
| Écoulement sanguinolent pendant la grossesse | NA | Rare | Non | Non | Surveiller si d'autres symptômes |
| Ectasie canalaire | NA | Rare | Non | Non | |
| Lipome | 0.1% | Rare | Non | Oui, référer | |
| Mastopathie diabétique* | NA | Rare | Non | Non | |
| Galactocèle | NA | Rare | Non | Non | Risque d'infection |
| Mucocèle | 0.2% | Rare | Incertain | Oui, référer | Doit être différencié d'un carcinome mucineux |
| Mastite granulomateuse idiopathique | NA | Rare | Non | Non | Peut nécessiter un drainage |
| Mastite à plasmocytes | NA | Rare | Non | Non | Doit être différencié d'un carcinome inflammatoire |
| Hyperplasie stromale pseudoangiomateuse | 0.5% | Rare | Non | Oui, référer | |
| Sarcoïdose* | Rare | Rare | Non | Parfois, référer | Doit être différencié d'un carcinome |
| Adénome | 0.5% | Rare | Non | Parfois, référer | |
| Fibromatose | Rare | Rare | Non | Oui, référer | |
| Maladie de Rosai-Dorfman* | Rare | Rare | Non | Oui, référer | |
| Granulomatose de Wegener* | Rare | Rare | Non | Non | |

*Ces problèmes mammaires sont des manifestations d'autres maladies.

Tableau 7.4 – Médicaments et drogues associés à la galactorrhée

| | |
|--|---|
| Antipsychotiques | Antihypertenseurs |
| Phénothiazines | Vérapamil |
| Thioxanthènes | Méthylidopa |
| Butyrophénones | Réserpine |
| Antipsychotiques atypiques | Médicaments gastro-intestinaux |
| Antidépresseurs | Métoclopramide |
| Tricycliques | Dompéridone |
| Tétracycliques | Bloqueurs des récepteurs H ₂ |
| Inhibiteurs de l'oxidase monoamine | Inhibiteurs de la protéase |
| Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine | Œstrogènes |
| Opiacés | Anovulants |
| Cocaïne | |

7.3.4 – Infections

Les infections du sein sont moins fréquentes de nos jours. Elles sont occasionnellement observées chez les nouveau-nés, mais touchent habituellement les femmes de 18 à 50 ans. Chez l'adulte, les infections du sein peuvent être classifiées selon leur lien avec l'allaitement. Elles peuvent affecter la peau recouvrant le sein et être en réalité secondaires à l'infection d'un kyste sébacé. Il suffit d'identifier le microorganisme responsable et de donner l'antibiotique approprié. Un abcès peut se développer, qui devra le plus souvent être drainé chirurgicalement ou par ponction.

Les infections associées à l'allaitement sont peu fréquentes dans les pays développés et résultent habituellement d'une abrasion du mamelon, ouvrant ainsi une porte aux bactéries.

Les infections non-associées à l'allaitement (mastite péricanalaire) se présentent habituellement sous la forme d'infection péri-aréolaire, d'une fistule communiquant avec un canal mammaire ou un abcès périphérique (Figures 7.4 et 7.5). L'abcès péri-aréolaire a tendance à être récidivant et le tabagisme en augmente le risque de récurrence.

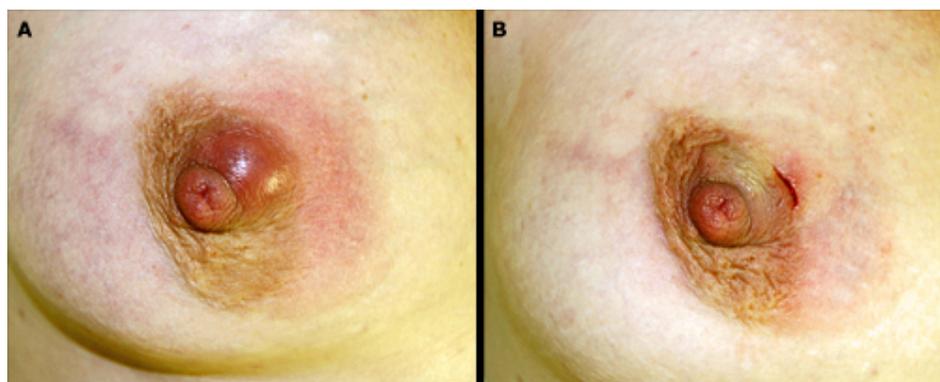


Figure 7.4 – Abcès péri-aréolaire avant (A) et après (B) drainage



Figure 7.5 – Fistules communiquant avec un canal mammaire

La cellulite avec ou sans abcès est plus fréquente chez les femmes obèses, qui ont des seins volumineux, ou qui ont une histoire de chirurgie ou de radiothérapie du sein. Elle est plus fréquente dans la portion inférieure du sein, où la sueur peut s'accumuler et être un terrain propice au développement des bactéries.

Des cas plus rares d'infections peuvent également être observés. La tuberculose du sein (environ 0.06% des cas de tuberculose pulmonaire) se présente souvent sous la forme d'un nodule palpable, ou encore sous la forme de lésions ulcéreuses de la peau du sein, d'abcès, de peau d'orange ou d'écoulement purulent du mamelon⁷¹. La toxoplasmose du sein, provoquée par *Toxoplasma gondii* se présente souvent sous la forme d'une inflammation de la queue du sein et des ganglions axillaires⁷².

La mastite péricanalaire est caractérisée par des épisodes d'inflammation péri-aréolaire, avec ou sans une masse associée, un abcès péri-aréolaire ou une fistule d'un canal mammaire (Figure 7.4). Elle peut évoluer en abcès péri-aréolaire récidivant⁷³.

7.3.5 – Galactophorite

La galactophorite est l'inflammation d'un ou plusieurs canaux. Elle se traduit par un écoulement purulent ou grumeleux, une rougeur et une douleur. La galactophorite peut être aiguë ou chronique. Un durcissement des canaux sans rétraction se produira aux premiers épisodes. Après le premier ou plusieurs épisodes, la rétraction apparaîtra progressivement, mais en étant réductible au début.

7.3.6 – Maladie de Mondor

La maladie de Mondor (Figure 7.6) est une condition généralement rare caractérisée par une corde sous-cutanée palpable et douloureuse. Elle est le plus souvent idiopathique, mais peut être observée suite à un trauma ou une chirurgie. Elle est causée par une thrombophlébite superficielle.

La condition se résorbe habituellement d'elle-même, mais des anti-inflammatoires non-stéroïdiens peuvent aider. Le cordon peut être visible quelques mois après la disparition des symptômes⁷⁴.



Figure 7.6 – Corde sous-cutanée caractéristique de la maladie de Mondor

7.3.7 – Écoulement du mamelon sanguinolent pendant la grossesse

Environ 20% des femmes enceintes éprouvent un écoulement sanguinolent pendant leur grossesse ou en début d'allaitement. L'allaitement peut se poursuivre. Cet écoulement est probablement dû à la néovascularisation du sein en développement sous l'influence des hormones de grossesse. Cette condition est bénigne et ne nécessite aucun traitement, à moins qu'il n'y ait présence d'un autre signe clinique inquiétant⁷⁵.

7.3.8 - Ectasie canalaire

L'ectasie canalaire (Figure 7.7) se présente comme un écoulement obtenu à la pression, multicanalaire et à dominante verdâtre. L'écoulement est très rarement spontané. Il n'y a pas d'infection et les antibiotiques ne sont pas indiqués^{73,76}.

7.3.9 – Lipome

Le lipome est une tumeur bénigne constituée de tissus graisseux. Il s'agit de masses non douloureuses bien circonscrites, un peu molasses, qui sont cliniquement difficiles à distinguer d'autres lésions formant le même type de masses. Le lipome n'est pas associé à une augmentation de risque de cancer du sein⁷⁷.

Au CMSDF, moins de 0.1% des biopsies percutanées mènent à un diagnostic de lipome.

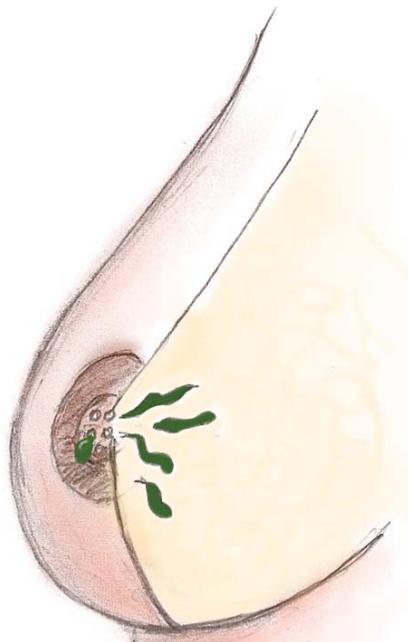


Figure 7.7 – Ectasie canalaire (illustration par Jocelyne Chiquette, www.depistagesein.ca).

7.3.10 – Mastopathie diabétique

La mastopathie diabétique, aussi connue sous le nom de mastite lymphocytaire ou mastopathie lymphocytaire, se retrouve chez les femmes non-ménopausées avec une longue histoire de diabète de type I. La présentation habituelle est une masse dense mammographiquement suspecte. Il n'y a aucun risque accru de cancer du sein en lien avec cette lésion⁷⁸.

7.3.11 – Galactocèle

Le galactocèle, ou kyste de lait, est causé par l'obstruction d'un canal lactifère. À l'examen clinique, il se présente de la même manière qu'un kyste. L'échographie montre une masse liquidienne. Le galactocèle contient du lait, qui prend avec le temps une consistance crémeuse puis huileuse. Le galactocèle n'est pas associé à un risque de malignité, mais il y a un risque d'infection⁷⁹. Le galactocèle est plus fréquent en période d'allaitement ou lors du sevrage.

7.3.12 – Mucocèle

Le mucocèle est une lésion rare. Il s'agit d'un kyste rupturé contenant de la mucine, transvidant sa mucine dans les tissus avoisinant. Cette lésion coexiste fréquemment avec l'hyperplasie canalaire atypique (section 8.1) et le carcinome canalaire *in situ* (section 10.4.2). La distinction pathologique entre un mucocèle et un carcinome mucineux (section 10.4.3.3) peut être difficile. Dans le cas d'un mucocèle seul retrouvé à la biopsie, son exérèse est souvent recommandé afin d'exclure la présence d'un carcinome mucineux sous-jacent. La ponction d'une lésion révélant un matériel mucineux demande habituellement une évaluation complémentaire en chirurgie⁸⁰.

Au CMSDF, environ 0.2% des biopsies percutanées mènent à un diagnostic de mucocèle. Une étude est actuellement en cours pour évaluer le devenir de ces patientes.

7.3.13 – Mastite granulomateuse idiopathique

La mastite granulomateuse idiopathique est une masse inflammée du sein survenant chez les jeunes femmes, souvent quelques années après une grossesse. L'utilisation de contraceptifs oraux y serait peut-être associée. Les examens clinique et radiologique peuvent laisser suspecter une mastite, un abcès ou un cancer. Il peut y avoir présence d'une rétraction du mamelon, de peau d'orange, d'un sinus et/ou d'adénopathie axillaire. Une biopsie est souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic. Des antibiotiques et un drainage peuvent être indiqués^{81,82}.

7.3.14 – Mastite à plasmocytes

Il s'agit d'une mastite péricanalaire caractérisée par une intense réaction plasmocytaire et une rétention de fluides dans les canaux. Elle est principalement associée à la grossesse. La patiente présentera de la douleur, de la sensibilité, de la rougeur et un écoulement épais du mamelon. Lorsque l'inflammation diminue, la peau peu présenter un œdème et une masse peu être palpée. Il y a souvent présence d'adénopathies axillaires. Ces symptômes sont difficiles à différencier d'un carcinome du sein⁸².

7.3.15 – Hyperplasie stromale pseudoangiomateuse

L'hyperplasie stromale pseudoangiomateuse (PASH) est une lésion proliférative bénigne pouvant ressembler à une lésion vasculaire. L'examen clinique peut montrer une masse ou un placard. L'imagerie montre habituellement une masse solide, bien définie et non-calcifiée. Le PASH n'est pas associée à un risque accru de cancer. Toutefois, en cas de discordance entre la pathologie et l'imagerie, une exérèse est indiquée^{83,84}. Il y a cependant un risque de récurrence et les chirurgies devraient être évitées une fois que le diagnostic est posé.

Au CMSDF, environ 0.5% des biopsies percutanées mènent à un diagnostic de PASH.

7.3.16 – Sarcoïdose

La sarcoïdose du sein est une condition rare habituellement observée chez les femmes ayant une atteinte systémique. La sarcoïdose du sein se présente de la même manière qu'un carcinome et une biopsie est nécessaire afin de la diagnostiquer. Toutefois, il n'y a pas de risque accru de cancer du sein⁸⁵.

7.3.17 – Adénome

La taille des adénomes peut parfois nécessiter une chirurgie, mais ils n'ont aucun potentiel malin. Ils peuvent être divisés en deux catégories : les adénomes tubulaires et les adénomes d'allaitement.

Les adénomes tubulaires se présentent chez les jeunes femmes et ressemblent cliniquement à un fibroadénome.

Les adénomes d'allaitement se présentent comme des masses mobiles pendant la grossesse ou la période postpartum. Ils sont habituellement bien définis et lobulés. Il est incertain s'il s'agit de

tissu lactifère s'additionnant à un adénome tubulaire déjà existant ou s'il s'agit de lésions apparaissant d'elles-mêmes^{5,77}.

Au CMSDF, environ 0.5% des biopsies percutanées mènent à un diagnostic d'adénome.

7.3.18 – Fibromatose

La fibromatose, aussi appelée tumeur desmoïde, est très rare. En général, les tumeurs desmoïdes touchent les femmes entre 35 et 55 ans, au niveau de la paroi abdominale et seules 4% des tumeurs desmoïdes touchent le sein. Ces lésions ne provoquent pas de métastases, mais sont connues pour infiltrer les tissus touchés et pour récidiver. La fibromatose se présente sous la forme d'une masse palpable adhérent au thorax accompagnée d'une rétraction cutanée, laissant suspecter un cancer. La fibromatose du sein présente un taux de récurrence moindre que les autres tumeurs desmoïdes. Le principal facteur de risque est un trauma ou une chirurgie du sein. La fibromatose devrait être opérée^{86,87}.

7.3.19 – Granulomatose de Wegener

Des granulomes peuvent se retrouver dans le sein. Ils sont alors difficiles à différencier d'un cancer. La biopsie percutanée permet d'en faire le diagnostic. Le contrôle médical de la granulomatose de Wegener permet de faire disparaître les lésions du sein. Leur réapparition doit faire penser à un mauvais contrôle de la maladie ou à une poussée évolutive⁸⁸.

7.3.20 – Tumeur phyllode bénigne

Voir section 10.4.3.11.

8 – Lésions à risque

À retenir :

Les lésions canalaire atypiques requièrent une chirurgie. Seule la néoplasie lobulaire pure, sans aucun autre signe clinique ou autre lésion atypique ou proliférative associée, peut faire l'objet d'une surveillance serrée, si aucun autre signe clinique ne laisse suspecter la présence d'une lésion plus avancée.

Tableau 8.1 – Lésions à risque

| Lésion | Risque relatif de cancer | Probabilité de cancer sous-jacent* | Conduite |
|---|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Hyperplasie canalaire atypique | 3.7-5.3 | 4-54% | Exérèse |
| Lésion à cellules cylindriques atypiques | NA | ≈20% | Exérèse est suggérée |
| Néoplasie lobulaire pure et seule | 4-10 | 0-57% | Controversé. Suivi seul selon CMSDF. |
| Formes avancées de néoplasie lobulaire ou accompagnée d'autres signes | NA | NA | Exérèse |

* Lorsque diagnostiqué à la biopsie percutanée

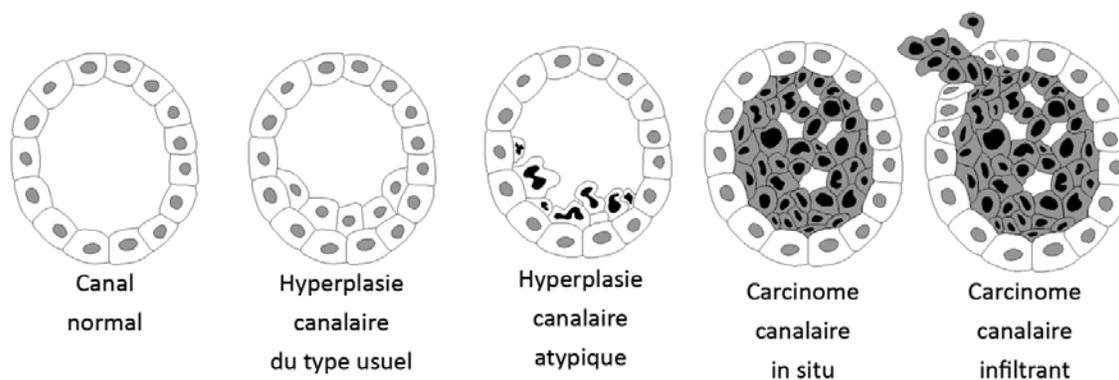


Figure 8.1 - Évolution de l'hyperplasie canalaire vers un carcinome canalaire infiltrant

8.1 – Hyperplasie canalaire atypique

L'hyperplasie canalaire atypique (HCA) diffère de l'hyperplasie canalaire usuelle par le caractère atypique des cellules. L'HCA partage certaines caractéristiques avec le carcinome canalaire *in situ*. Il s'agit d'une lésion pré-maligne qui évoluera en carcinome canalaire *in situ* et son exérèse est donc indiquée. En présence d'une HCA seule, le risque relatif de développer un cancer du sein est de 3.7 à 5.3⁸⁹. Aussi, lors d'une HCA seule diagnostiquée par biopsie percutanée, la probabilité qu'il y ait une lésion plus avancée sous-jacente (carcinome canalaire *in situ* ou carcinome canalaire invasif) manquée par la biopsie est de l'ordre de 4 à 54%, selon les séries⁹⁰.

D'après une étude menée au CMSDF, environ 4% des biopsies percutanées présentent de l'HCA comme lésion la plus avancée; de ces lésions, 31% présentent une lésion maligne sous-jacente lors de la chirurgie⁹⁰. **Il est donc essentiel d'obtenir un échantillonnage complet de la lésion par chirurgie excisionnelle.**

8.2 – Lésion à cellules cylindriques atypiques

Typiquement, les lésions à cellules cylindriques atypiques sont diagnostiquées lors d'une biopsie réalisée pour des microcalcifications découvertes dans le cadre d'un programme de dépistage du cancer du sein. Dans 20% des cas, il y a présence d'une lésion sous-jacente plus avancée et l'exérèse est suggérée, bien que la relation entre cette lésion et le risque de cancer reste à établir^{91,92}.

Au CMSDF, moins de 1% des biopsies percutanées portent un diagnostic de lésion à cellules cylindriques atypiques.

8.3 – Néoplasie lobulaire (aussi appelé carcinome lobulaire *in situ*)

La néoplasie lobulaire (NL) est le plus souvent une découverte fortuite dans 0.3 à 3.8% des biopsies de sein, chez des femmes de 15 à 90 ans (45 ans en moyenne). La néoplasie lobulaire est souvent observée avec d'autres lésions bénignes ou lors de l'analyse de tissu mammaire lors de chirurgies de réduction mammaire.

Selon la littérature, la NL ne produit pas d'image mammographique spécifique et ne forme pas de masse palpable. Elle ne peut donc pas expliquer à elle seule une image mammaire suspecte. Même si la NL est observée dans une biopsie à un seul endroit du sein, elle est en réalité multifocale dans 50% des cas et bilatérale dans plus de 30% des cas. Il est toujours incertain si la NL est un précurseur direct d'une lésion maligne ou simplement un marqueur de risque. Toutefois, les femmes porteuses d'hyperplasie lobulaire atypique ont un risque 4 à 5 fois plus grand de développer un cancer; ce risque est de 8 à 10 fois plus grand pour les porteuses de carcinome lobulaire *in situ*.

Dans une récente étude du CMSDF présentant la plus grande série au monde de patientes avec NL trouvée à la biopsie percutanée et non-opérée d'emblée, seuls 1.1% des cancers se sont développés au même site que la NL initialement identifiée⁹³. La fréquence de NL comme lésion la plus avancée y était de 2.1% des biopsies percutanées. Sa prise en charge est toujours controversée dans la littérature, même si l'étude du CMSDF suggère qu'il serait correct de faire un suivi serré sans

exérèse d'emblée pour les NL seules sans autre lésion atypique associée lorsque le résultat de la pathologie explique la lésion ciblée par le radiologiste. Toutefois, ces résultats ne sont applicables que pour les NL diagnostiquées à la biopsie percutanée, sans lésion plus avancée.

Des variantes plus avancées de la NL existent (néoplasie lobulaire pléomorphe, néoplasie lobulaire massive avec nécrose) et sont des lésions qui sont associées à un risque encore plus grand de cancer et devraient être opérées suite à un tel résultat retrouvé lors d'une biopsie percutanée⁹³. Également, la présence d'une masse palpable dont la biopsie ne montre que de la NL devrait laisser suspecter que la biopsie a manqué la lésion, puisque la NL ne forme pas de masse palpable. Il y aurait donc lieu de reprendre la biopsie ou de procéder à l'exérèse chirurgicale.

9 – Et les hommes?

À retenir :

- Les hommes aussi peuvent faire un cancer du sein.
- La gynécomastie est propre aux hommes et peut survenir à tout âge, mais essentiellement à la puberté et vers 50-69 ans.

9.1 – Signes et symptômes

Les hommes peuvent présenter les mêmes signes et symptômes que les femmes. Il arrive qu'un homme se présente avec un écoulement du mamelon. Il est alors important se rappeler qu'avec un écoulement du mamelon et masse palpable chez un homme, il y a une probabilité d'environ 50% de cancer¹⁸.

9.2 – Dépistage et radiologie

Le dépistage du cancer du sein n'est pas fait chez l'homme, simplement parce que ce type de cancer est rare chez eux. Les mammographies sont réalisées dans un but diagnostique. Toutefois, l'examen clinique des seins peut être indiqué chez les porteurs BRCA.

9.3 – Pathologies mammaires bénignes chez l'homme

Même si sensiblement les mêmes pathologies mammaires bénignes retrouvées chez la femme peuvent également être observées chez l'homme, la gynécomastie, une pathologie mammaire purement masculine, est fréquemment observée.

9.3.1 – Gynécomastie

La gynécomastie est une prolifération bénigne palpable et visible du tissu glandulaire chez l'homme. Il s'agit de la pathologie mammaire la plus fréquente chez l'homme. La gynécomastie asymptomatique présente une distribution tripartite, avec une prévalence de 60 à 90% chez le nouveau-né, 50 à 60% chez les adolescents et jusqu'à 70% chez les hommes de 50 à 69 ans. Cette condition commune peut indiquer une condition pathologique sous-jacente, peut causer de l'inconfort physique et psychologique, et peut être confondue avec un cancer. Un grand nombre de conditions et de médicaments sont associés à la gynécomastie (voir les tableaux 9.1 et 9.2).

Le principal défi est de différencier la vraie gynécomastie de conditions ressemblant à de la gynécomastie, comme des dépôts graisseux, des cancers et des lésions rares. Le but de l'investigation est de déterminer la cause potentielle sous-jacente afin de la traiter, si possible. Si la lésion est unilatérale, excentrique et indurée, un cancer doit être exclu en premier lieu. Une imagerie peut être nécessaire, telle qu'une mammographie ou une échographie afin de préciser le diagnostic.

Un questionnaire minutieux doit inclure la consommation de drogues telles que la marijuana et les stéroïdes anabolisants (lors d'entraînement physique). Si le patient consomme une médication associée à de la gynécomastie, elle peut être cessée en faveur d'une autre médication non-associée. Un **examen minutieux des testicules** devrait être réalisé afin d'éliminer une tumeur testiculaire. En effet, certaines tumeurs germinales testiculaires peuvent sécréter des hormones féminines. Un bilan sanguin de base et un examen des testicules sont recommandés (Tableau 9.3) afin d'éliminer les causes métaboliques^{5,94,95}.

La gynécomastie physiologique est très fréquente pendant la puberté, est le plus souvent de courte durée (6 à 12 mois) et ne nécessite pas de traitement. La chirurgie peut être considérée s'il y a persistance pendant plus d'un an ou si elle a un impact sur les activités quotidiennes, même après avoir éliminé les facteurs iatrogéniques ou les pathologies associées.

Tableau 9.1 – Conditions associées à la gynécomastie⁹⁵

| | |
|--|--|
| Physiologique | Production d'HCG ectopique |
| Nouveau-nés | Choriocarcinome |
| Puberté | Production d'HCG ectopique |
| Âge avancé | Carcinome du poumon |
| | Carcinome du foie |
| Pathologique | Carcinome gastrique |
| Idiopathique | Carcinome du rein |
| Induite par des médicaments (Tableau 3.2) | Diminution de la synthèse de la testostérone |
| Augmentation des oestrogènes sanguins | Défaut des gonades, congénital ou andropause |
| Augmentation de l'aromatase | Anorchidie |
| Tumeur des cellules de Sertoli | Syndrome de Klinefelter |
| Tumeur des cellules germinales testiculaires | Hermaphrodisme |
| Tumeur des cellules de Leydig | Défiance héréditaire en testostérone |
| Carcinome adrenocortical | Défaut des gonades, acquis |
| Hermaphrodisme | Orchite virale |
| Obésité | Castration |
| Hyperthyroïdisme | Maladie granulomateuse |
| Maladie hépatique | Résistance aux androgènes |
| Féminisation testiculaire | Autre |
| Renutrition après un jeûne | Insuffisance rénale |
| Excès d'aromatase primaire | Maladie chronique |
| Déplacement de l'oestrogène de la globuline liant les hormones | Blessure à la moelle épinière |
| Spironolactone | VIH |
| Ketoconazole | Sensitivité accrue du tissu mammaire |
| Baisse du métabolisme des androgènes | |
| Sources exogènes | |
| Crèmes et lotions topiques | |
| Ingestion d'oestrogènes | |

Tableau 9.2 – Médicaments associés à la gynécomastie⁵

| | |
|---|------------------------------|
| Hormones | Agents psychoactifs |
| Androgènes et stéroïdes anaboliques* | Diazepam |
| Gonadotrophine chorionique* | Haloperidol |
| Œstrogènes et agonistes des œstrogènes* | Phenothiazine |
| Hormone de croissance | Antidépresseurs tricycliques |
| Antiandrogènes | Drogues |
| Bicalutamide* | Alcool |
| Cyproterone* | Amphétamines |
| Flutamide* | Héroïne |
| Agonistes de la gonadolibérine* | Marijuana |
| Nilutamide* | Méthadone |
| Antibiotiques | Autre |
| Ethionamide | Auranofin |
| Isoniazid | Diethylpropion |
| Ketoconazole* | Domperidone |
| Metronidazole | Etretinate |
| Micocycline | Thérapie antirétrovirale* |
| Médication anti-ulcère | Metoclopramide |
| Cimetidine* | Penicillamine |
| Omeprazole | Phénytoin |
| Ranitidine | Sulindac |
| Chimiothérapie | Theophylline |
| Agents alkylants* | |
| Methotrexate | |
| Alcaloïdes vinca | |
| Polychimiothérapie | |
| Médicaments cardiovasculaires | |
| Amiodarone | |
| Captopril | |
| Digitoxine* | |
| Digaxine | |
| Diltiazem | |
| Enalapril | |
| Methyldopa | |
| Nifedipine | |
| Reserpine | |
| Spirolactone* | |
| Verapamil | |

*Forte relation établie.

À noter que des œstrogènes peuvent être absorbés par contact de la partenaire (crèmes vaginales ou cutanées).

9.3.2 – Autres lésions mammaires retrouvées chez l'homme

Chez l'homme, outre la gynécomastie, nous pouvons également retrouver de l'hyperplasie stromale pseudoangiomateuse, des mastites avec ou sans abcès et des cancers du sein (0.17% des cancers chez l'homme)⁹⁶.

Tableau 9.3 – Examens initiaux en présence d’une gynécomastie

Examen des testicules

Bilan sanguin

Testostérone

Estradiol

LH

Prolactine

B-HCG

TSH

Bilan hépatique

Créatinine

Radiographie pulmonaire

9.4 – Cancers du sein chez l’homme

Les cancers du sein chez l’homme sont rares et leur étiologie est inconnue. Certains facteurs de risque ont toutefois été identifiés, tels que l’exposition aux radiations, l’administration d’œstrogènes et des désordres métaboliques provoquant une hyperœstrogénémie. Environ 90% des cancers du sein chez l’homme sont des carcinomes canaux infiltrants. Dû à la rareté de la maladie, les facteurs pronostiques identifiés chez la femme sont utilisés chez l’homme.

Environ 15 à 20% des hommes souffrant d’un cancer du sein ont une histoire familiale de cancers du sein, contre 7% dans la population non-atteinte⁹⁷. Les hommes porteurs d’une mutations dans BRCA1 ont une probabilité de cancer du sein de 2% et de 8% pour BRCA2, ce qui est beaucoup plus élevé que chez les non-porteurs⁹⁸.

10 – Le cancer du sein

À retenir :

- Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme, et la deuxième cause de décès par cancer.
- Il est généralement estimé qu'une femme sur neuf (environ 11%) aura une histoire de cancer du sein et qu'une femme sur 29 (environ 3.4%) en mourra.

10.1 – Statistiques

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il représente 26% des cas de cancers touchant la femme et se classe au 2^e rang sur le plan de la mortalité par cancer (14%), le premier étant le cancer du poumon (26%). Cependant, pour la tranche d'âge de 30 à 39 ans, il cause plus de décès que les autres cancers courants⁹⁹.

Pour 2014, on estime que l'incidence du cancer du sein au Canada a été de 24 400 nouveaux cas, soit 99 cas/100 000 femmes. Au Québec, l'incidence pour 2014 est estimée à 6000 nouveaux cas, soit 101 cas/100 000 femmes. La mortalité par cancer du sein en 2014 est estimée au Canada à 5100 décès (18.4 décès/100 000 femmes) et au Québec à 1350 décès (20 décès/100 000 femmes)².

L'incidence du cancer du sein a augmenté entre 1982 et le début des années 1990. Depuis, des alternances successives de hausses et de baisses modestes sont probablement liées à des facteurs tels que l'augmentation du dépistage par mammographie tout au long des années 1990 et par les tendances variables du recours à l'hormonothérapie de remplacement chez les femmes ménopausées².

Le cancer du sein frappe surtout les femmes de 50 à 69 ans (51.6% des cas); 30.3% des cas de cancer du sein seront diagnostiqués chez les femmes de plus de 69 ans et seulement 18.1% des cas se retrouvent chez les femmes de moins de 50 ans².

Les décès par cancer du sein sont plus nombreux dans le groupe de 80 ans et plus (31% des décès par cancer du sein), ce qui montre les bienfaits associés au dépistage et l'amélioration des traitements visant à prolonger la vie chez les femmes d'âge moyen². Cela démontre que même si ces femmes ne sont plus incluses dans les programmes de dépistage, l'examen clinique des seins est important pour détecter un éventuel cancer du sein.

Les taux de mortalité du cancer du sein chez la femme diminuent depuis le milieu des années 1980, probablement grâce au recours accru au dépistage par mammographie et à l'efficacité des traitements adjuvants reçus à la suite d'une chirurgie pour un cancer du sein. Le taux de mortalité par cancer du sein a atteint son plus bas niveau jamais enregistré depuis 1950².

En 2014, au Canada, 201 hommes feront un cancer du sein (1/100 000) et 55 en mourront (<0.5/100 000)².

Il est généralement estimé qu'une femme sur neuf (environ 11%) aura une histoire de cancer du sein et qu'une femme sur 30 (environ 3.4%) en mourra².

10.2 – Facteurs de risque

Tableau 10.1 – Résumé des facteurs de risque de cancer du sein

| Facteurs de risque personnels | Facteurs de risque modifiables | Facteurs de risque familiaux |
|--|---|--|
| Sexe | Exercice physique | Mutations dans BRCA1 ou BRCA2 |
| Âge | Indice de masse corporelle | |
| Origine ethnique | Alcool | Syndrome de Li-Fraumeni |
| Histoire personnelle de lésion bénigne | Lipides alimentaires (incertain) | Syndrome de Cowden |
| Histoire personnelle de cancer du sein | Hormonothérapie de remplacement (>5 ans) | Différents syndromes de cancers héréditaires |
| Densité mammaire | Tabagisme et exposition à la fumée secondaire | Différents polymorphismes génétiques |
| Premières menstruations précoces | | Apparentés de 1 ^{er} ou 2 ^e degré avec cancer du sein (surtout en pré-ménopause) |
| Ménopause tardive | | |
| Cycles menstruels courts | | |
| Radiations ionisantes | | |
| Polluants | | |
| Travail de nuit pendant de nombreuses années | | |

Le premier facteur associé au risque de développer un cancer du sein est l'**âge**. Plus une femme avance en âge, plus son risque de développer un cancer du sein augmente. En fait, 82% des cancers du sein touchent les femmes âgées de 50 ans et plus, avec un âge de moyen de 62 ans. C'est la raison pour laquelle le PQDCS cible les femmes de 50 à 69 ans.

Comme pour tout examen médical, la mammographie de dépistage n'est pas efficace à 100%. Certains cancers peuvent échapper à la mammographie (faux négatifs) ou se développer rapidement entre deux examens (cancers d'intervalle). L'examen clinique des seins peut donc s'avérer utile pour détecter ces cancers. **La femme doit également demeurer attentive à tout changement à ses seins et consulter un médecin ou une infirmière praticienne spécialisés en soins de première ligne (IPS-PL) si un changement est observé, même si une mammographie récente était normale.** De même, les femmes non ciblées par le dépistage, soit celles de moins de 50 ans et de plus de 70 ans, peuvent bénéficier de l'examen clinique, puisqu'un certain nombre de cas de cancer survient dans ces populations. Le Groupe canadien de Soins Préventifs en Santé recommande de poursuivre le dépistage jusqu'à 74 ans; après 74 ans, la femme doit évaluer avec son médecin traitant la pertinence de poursuivre le dépistage, en tenant compte de son état de santé et de son espérance de vie¹⁰⁰.

À retenir :

Les femmes devraient être attentives à l'approche « Être attentive à ses seins » prônée par le PQDCS¹ :

- **Je sais** ce qui est normal pour moi.
- **Je me regarde** et je me touche.
- **Je suis attentive** à tout changement.
- **Je consulte** sans délai, si je note un changement.
- **À partir de 50 ans**, je passe **une mammographie de dépistage aux deux ans**.

L'**histoire familiale de cancer du sein** demeure un facteur de risque. Ce risque dépend du type de cancer, de l'âge au diagnostic et du degré de relation parentale. Si la mère ou une sœur a eu un cancer du sein avant la ménopause, le risque de développer un cancer du sein augmente. La présence de certains types de cancer (ovaire ou côlon) dans la famille pourrait également augmenter le risque de développer un cancer du sein. Voir la section 10.2.3 pour plus de détails.

10.2.1 – Facteurs de risque personnels

Le **sexe** est évidemment le plus grand facteur de risque de cancer du sein, puisque 99% des cancers du sein au Canada se développent chez la femme. L'**âge** est le second plus grand facteur de risque. La Figure 10.1 présente l'incidence du cancer du sein chez la femme en fonction de l'âge. Le cancer du sein est très rare chez les femmes de moins de 20 ans et peu commun chez les femmes de moins de 30 ans. L'incidence augmente de manière marquée avec l'âge et devient très importante avec la tranche d'âge de 50 à 59 ans. Elle diminue par la suite à partir de la tranche d'âge de 70-79 ans.

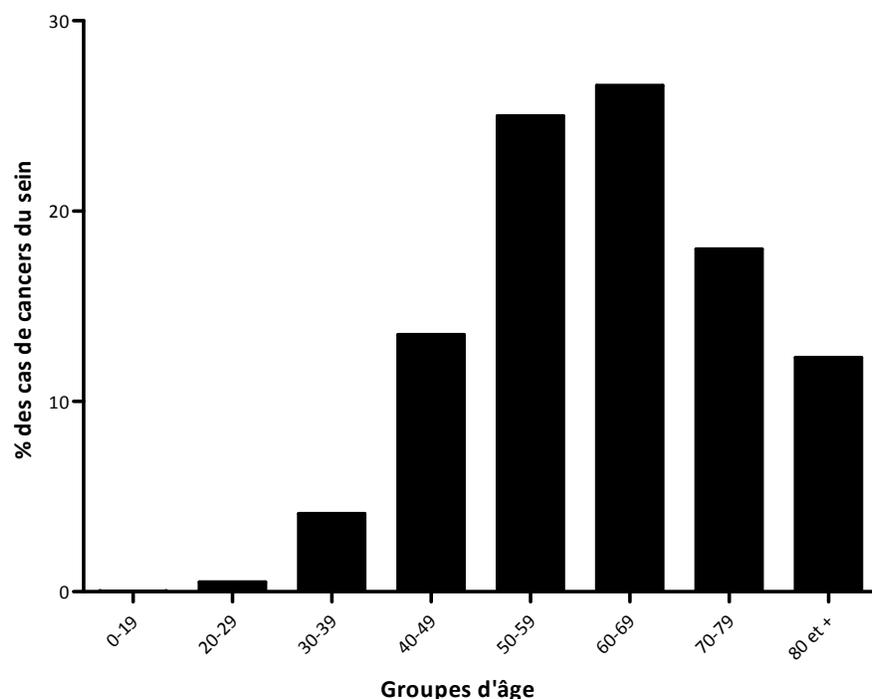


Figure 10.1 – Distribution des cas de cancer du sein chez la femme, selon les groupes d'âge, au Canada en 2012²

Au Québec, la majorité de la population est caucasienne d'origine européenne. Il est toutefois important de garder en tête que les **différents groupes ethniques** présentent un risque variable de cancer du sein. En effet, dans un pays tel que les États-Unis, présentant une grande diversité ethnique et permettant des analyses épidémiologiques, nous observons que le risque à vie de développer un cancer du sein chez les femmes blanches est de l'ordre de 14.1%, alors qu'il est de 10.2% chez les femmes noires. Toutefois, en observant les courbes de risque en fonction de l'âge, il est notable qu'il existe une relation croisée et que les jeunes femmes noires ont un risque plus élevé de cancer du sein que les jeunes femmes blanches et que cette relation s'inverse dans les tranches d'âge élevées, les femmes âgées blanches ayant maintenant le plus haut risque. Toutefois, malgré une incidence moins élevée, les femmes noires ont une mortalité due au cancer du sein plus élevée, probablement dû à des **facteurs socioéconomiques** d'accès aux soins aux États-Unis. Aussi, les femmes noires font plus de cancers du sein triple-négatifs, qui sont à mauvais pronostic, et sont plus souvent porteuses de mutations dans BRCA1/2. Toujours aux États-Unis, le risque de cancer du sein est significativement moins élevé chez les Asiatiques, les Amérindiennes et les Hispaniques, comparativement aux femmes blanches non-Hispaniques. Le risque de cancer du sein chez les Asiatiques nées en Asie est environ 50% moins élevé que les femmes blanches, environ 25% moins élevées pour les Asiatiques nées aux États-Unis, et la différence s'estompe pour les Asiatiques nées en Asie et ayant immigrées aux États-Unis, suggérant une implication importante des habitudes de vie⁵. Des résultats récents de la Million Women Study, réalisée au Royaume-Uni, suggère que la différence dans le risque du cancer du sein entre les femmes blanches, noires et asiatiques d'origine indienne est imputable aux différences socioéconomiques existant entre ces trois populations de ce pays¹⁰¹.

Une histoire personnelle de lésion bénigne du sein peut également être un facteur de risque de cancer du sein. Les lésions non-prolifératives n'augmentent pas le risque de cancer du sein. Toutefois, une histoire de **lésions prolifératives, particulièrement celles avec atypies**, augmente le risque à vie de cancer du sein (risque relatif de 4 à 6 fois, et jusqu'à 10 fois si la lésion est multifocale). Un dépistage plus rapproché dès le diagnostic de ces anomalies bénignes mais à risque est recommandé pour ces femmes. Le risque relatif d'une histoire de lésion proliférative sans atypie est de 1.3 à 2 fois et ne nécessite donc pas un dépistage différent des femmes de la population générale.

L'histoire menstruelle et reproductive constitue également un ensemble de facteurs de risque. La majorité des cancers du sein sont hormonodépendants et **une exposition prolongée à l'action des hormones augmente le risque de cancer du sein**. Ainsi, un âge précoce aux premières menstruations est associé à un risque accru de cancer du sein, de même qu'une ménopause tardive. Des cycles menstruels courts augmentent le risque de cancer du sein. Les femmes n'ayant jamais eu de grossesses sont plus à risque de cancer du sein, mais l'effet ne se fait sentir qu'après 40-45 ans. L'âge à la première grossesse est également important, les femmes ayant eu une première grossesse plus jeune étant moins à risque. L'effet de la grossesse sur le risque de cancer du sein provient des modifications subies par les seins et des changements dans les propriétés biologiques des cellules mammaires. Chaque grossesse à terme après la première continue de réduire le risque de cancer du sein; cet effet est encore plus marqué si les grossesses à terme sont rapprochées les unes des autres. L'incidence du cancer du sein est moins grande chez les femmes ayant eu des enfants et les ayant allaité pour un total d'au moins un an que chez les femmes ayant eu des enfants mais ne les ayant pas allaité. Certaines études suggèrent que l'interruption de grossesse pourrait augmenter le risque de cancer du sein, mais il existe une controverse à ce sujet.

Les **radiations ionisantes** augmentent le risque de cancer du sein avec l'accumulation de la dose de radiations, principalement à un jeune âge. Ainsi, une radiothérapie thoracique (par exemple, en mantelet) avant l'âge de 30 ans, par exemple pour un lymphome Hodgkinien, augmente le risque de cancer du sein. L'utilisation d'une radiothérapie adjuvante suite à une chirurgie conservant le sein augmente également le risque de certains types de cancers dans le champ irradié, comme les angiosarcomes secondaires à la radiothérapie. Des recommandations particulières existent pour le dépistage chez ces femmes¹². Chez les survivantes des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, le risque de cancer du sein était plus important chez celles qui avaient été exposées avant l'âge de 10 ans et il n'y avait pas d'augmentation significative du risque chez celles qui avaient été exposées après 30 ans. L'accumulation de la dose de radiations provenant d'examen d'imagerie diagnostique suit une tendance similaire. Le risque maximal est atteint chez les filles de 10-14 ans qui ont été soumises à des examens répétés d'imagerie pour une tuberculose ou une scoliose⁵, pour ne donner que des exemples.

L'**exposition chronique à des polluants** tels que les organochlorés (BPC, DDT, etc) augmenterait également le risque de cancer^{102,103}.

Le **travail de nuit** sur plus de 20 ans est dédommagé dans certains pays scandinaves en raison du risque accru de cancer du sein¹⁰⁴.

Des variations dans l'apparence mammographique du sein, nommée **densité mammaire**, révèle les changements histologiques dans la composition des tissus mammaires, le tissu métaboliquement actif apparaissant comme dense et le tissu adipeux, peu actif, comme hypodense. Il est maintenant démontré que la densité mammaire est l'un des plus forts facteurs de risque de cancer du sein. La Figure 10.2 montre bien cette relation : plus la densité mammaire augmente, plus le risque relatif augmente, les femmes ayant >75% de densité mammaire ayant un risque relatif de 5.3 par rapport aux femmes n'ayant aucune densité mammaire. Cela est également vrai pour les porteuses BRCA : celles dont la densité mammaire est élevée voient leur risque encore plus accentué¹⁰⁵. Un nombre d'autres facteurs de risque de cancer du sein, tels que le nombre de grossesses à terme, l'âge à la première grossesse, l'histoire personnelle de lésions bénignes du sein et l'utilisation d'hormonothérapie de remplacement, sont connus pour être associés à la densité mammaire. La densité mammaire est liée aux hormones et facteurs de croissance impliqués dans la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et l'apoptose, événements qui ont tous un rôle à jouer dans le développement du cancer du sein. Les femmes ayant une très forte densité mammaire peuvent avoir besoin d'un suivi particulier. On estime qu'environ 10% des femmes ont une densité mammaire supérieure à 75%. Aux États-Unis, 19 états ont voté des lois obligeant les médecins à informer les femmes de leur densité mammaire.

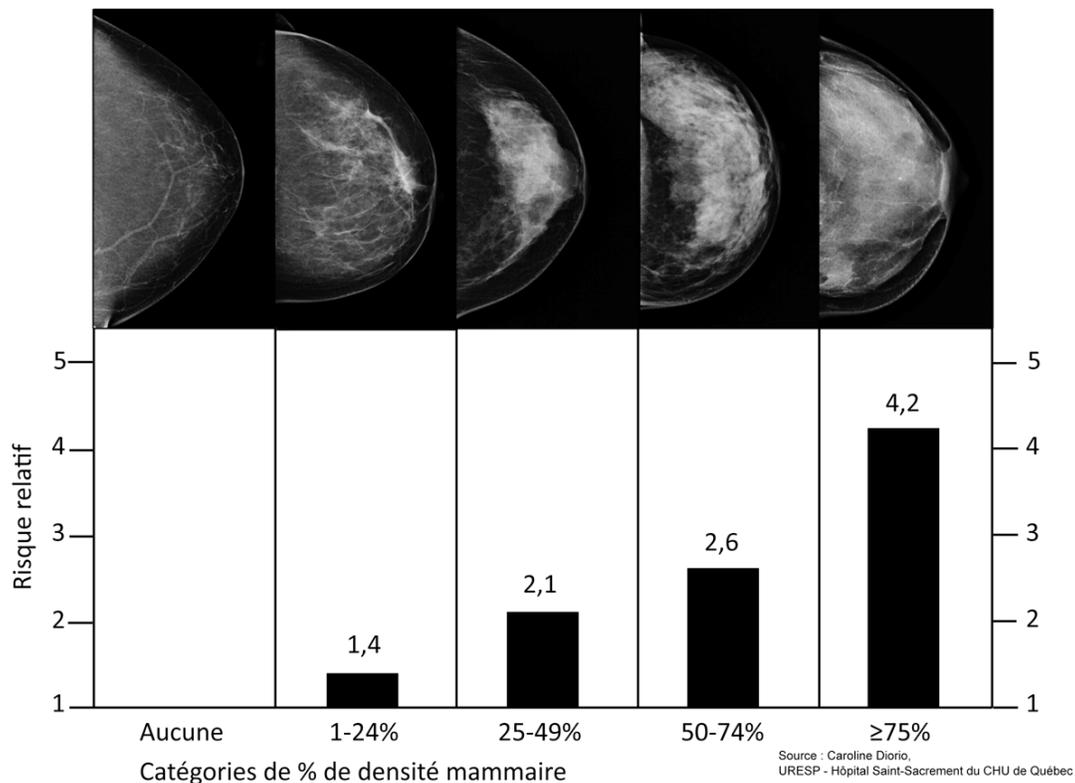


Figure 10.2 – Aspect mammographique de la densité mammaire et risque relatif de cancer du sein¹³.

10.2.2 – Facteurs de risque modifiables

L'**exercice physique** régulier semble offrir une légère diminution du risque de cancer du sein. Chez les femmes non-ménopausées, la relation est complexe et controversée. Toutefois, chez les femmes ménopausées, l'effet est plus marqué. L'effet semble être observé grâce au contrôle du poids¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. En effet, après la ménopause, les ovaires cessent de produire des œstrogènes et c'est alors le tissu adipeux qui est le principal producteur d'œstrogènes. La relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de cancer du sein ou le risque de récurrence est bien documenté. Certaines études suggèrent que l'exercice lui-même réduirait les niveaux d'œstrogènes circulants. Toutefois, un IMC élevé semble protecteur avant la ménopause. La **prise de poids** après la ménopause semble cependant être un facteur de risque.

Plusieurs facteurs nutritionnels sont associés au risque de cancer du sein. La consommation d'**alcool** est associée à un risque accru de cancer du sein¹⁰⁹, principalement chez les femmes utilisant une hormonothérapie de remplacement¹¹⁰. Aussi, une récente étude a montré que le niveau de consommation d'alcool entre la ménarche et la première grossesse à terme était associé au risque de développer des maladies prolifératives bénignes du sein et un cancer du sein¹¹¹.

Les études observationnelles tant chez l'animal que chez l'humain suggèrent que la forte **consommation de lipides** augmente le risque de cancer du sein. Quoique les études randomisées n'aient pas réussi à démontrer d'association franche, il semble y avoir un risque accru de cancer invasif du sein lorsque la consommation de lipides dépasse 20% de l'apport calorique quotidien, ce qui est peu lorsqu'on considère que l'Occidental moyen consommera 30% de son apport quotidien sous forme de lipides¹¹². Les études divergent et on ne peut en tirer de conclusion définitive. L'IMC demeure un meilleur facteur de risque que la consommation des lipides.

Les **phytoestrogènes** sont des analogues de l'œstradiol retrouvés principalement dans le soya et les nourritures à base de soya. La forte consommation de soya chez les asiatiques semble les protéger en partie du cancer du sein en agissant comme compétiteurs faibles des œstrogènes¹¹³. Cependant, le fait que cette consommation soit importante dès leur plus jeune âge et de source alimentaire naturelle quotidienne peut avoir son influence aussi. Toutefois, aucune donnée de supporte une supplémentation active en phytoestrogènes pour diminuer les risques de cancer du sein.

Il n'y a aucune donnée claire sur la relation du cancer du sein avec la consommation de **vitamine A, C, E ou β -carotène**¹¹⁴. Toutefois, des études suggèrent des effets protecteurs de la **vitamine D et du calcium**¹¹⁵. Une étude (l'étude ÉviDense) est actuellement en cours au CMSDF sur l'effet de la vitamine D sur la densité mammaire, et contribuera à mieux comprendre si la vitamine D peut jouer un rôle.

L'utilisation d'une **hormonothérapie de remplacement** combinée (œstrogènes et progestérone) semble augmenter le risque de cancer du sein seulement chez les femmes qui en ont fait un usage prolongé (plus de 5 ans, ou dès 4 ans selon une étude¹¹⁶). Un usage à court terme (moins de 5 ans), ne semble pas avoir d'influence sur le risque de cancer du sein, mais peut rendre l'évaluation mammographique plus difficile. La majorité des experts recommandent d'utiliser la plus

faible dose possible et pour le moins longtemps possible. La Women's Health Study a montré que le risque augmentait après 4-5 ans d'hormonothérapie combinée, alors que le risque n'augmentait que vers 10-15 ans pour une hormonothérapie à base d'œstrogènes seules^{117,118}.

Un certain nombre d'études suggèrent fortement que le **tabagisme** actif, de même que l'exposition à la fumée secondaire, augmente le risque de cancer du sein, particulièrement chez les femmes non-ménopausées. La relation exacte est toutefois difficile à établir de manière certaine compte tenu de la consommation d'alcool et des facteurs hormonaux^{119,120}.

À retenir :

Certains facteurs de risque de cancer du sein sont **modifiables** :

- Faire de l'exercice physique (4-6 heures/semaine)
- Éviter la prise de poids à la ménopause
- Limiter la consommation d'alcool à 3-5 consommations/semaine
- Limiter l'utilisation d'hormonothérapie de remplacement
- Ne pas fumer

10.2.3 – Facteurs de risque familiaux

Une **histoire familiale** de cancer du sein est fréquente chez les patientes se présentant pour un cancer du sein. Bien qu'environ 30% des femmes présentent une histoire familiale, moins de 10% des cancers du sein sont associés à la présence d'une mutation somatique connue en 2012 (Figure 10.3). Comme une seule copie de cette mutation est nécessaire pour voir son risque augmenter, et que cette mutation peut être transmise autant sur l'allèle provenant du père ou de la mère, l'histoire familiale doit être faite tant du côté maternel que paternel.

La majorité des cancers du sein héréditaires sont associés à des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2, deux gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN¹²¹. Plus de 7000 mutations et polymorphismes différents dans BRCA1 et BRCA2 ont été rapportées jusqu'à présent^{122,123}. Certaines mutations sont bien identifiées et sont reliées à une augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire, principalement, mais aussi du cancer de la prostate et du pancréas. Des variants de signification indéterminée peuvent être aussi identifiés; toutefois l'impact de ces variants sur le risque de cancer du sein est inconnu. Des cellules porteuses d'un gène BRCA1/2 défectueux seront génétiquement instables, ce qui favorisera leur transformation en cellules cancéreuses¹²⁴.

Rarement, les cancers du sein héréditaires peuvent être associés à des mutations dans d'autres gènes. Le syndrome de Li-Fraumeni est provoqué par une mutation dans le gène TP53, un autre gène impliqué dans la réparation de l'ADN. Ces patients sont également plus sensibles aux effets des radiations ionisantes¹²⁵. Le syndrome de Cowden est provoqué par des mutations dans le gène PTEN. Ces patients ont une manifestation dermatologique caractéristique et présentent des hamartomes à de multiples tissus. D'autres syndromes plus rares augmentent le risque de cancer du sein : le syndrome de Louis-Bar (ataxie télangiectasie), le syndrome de Peutz-Jeghers, le syndrome

héréditaire de cancer gastrique diffus et le cancer colorectal héréditaire sans polypose. Des mutations dans d'autres gènes dont CHEK2, CDH1 et PALB2 augmentent de façon modérée le risque de cancer du sein¹²⁶, bien qu'une étude récente semble démontrer un risque plus élevé associé à PALB2¹²⁷. D'autres gènes ont été associés au cancer du sein dans les dernières années mais certains ne sont pas encore disponibles pour être testés en clinique.

Depuis 2014, au Canada, de nouveaux tests couvrant des panels de gènes sont offerts par différentes compagnies. Ces tests examinent les mutations et polymorphismes présents dans ces gènes et fournissent un score qui représente le risque de développer certains cancers, dont le cancer du sein. Ces panels peuvent permettre d'obtenir de meilleures conclusions chez les familles à risque.

Également, depuis 2013, le Centre ROSE (Centre de ressources en oncogénétique pour le soutien et l'éducation des familles à risque de cancer du sein), mené par les Drs Michel Dorval et Jocelyne Chiquette et situé à l'Hôpital St-Sacrement, offre soutien et éducation aux familles à haut risque génétique de cancer du sein et aux professionnels de la santé.

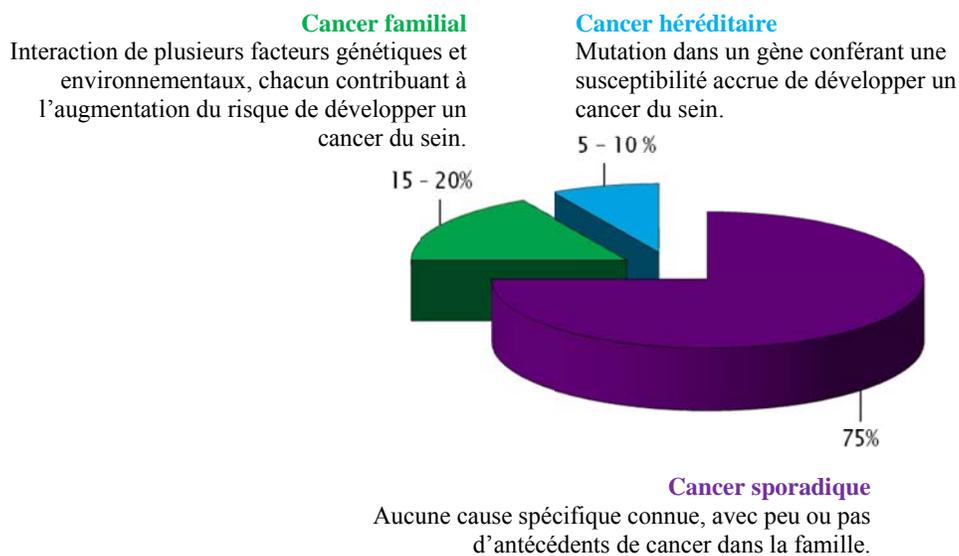


Figure 10.3 – Répartition des causes de cancer du sein

La fréquence des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 serait de 1/800 et de 1/1000, respectivement. La fréquence de ces mutations peut être affectée par un effet fondateur, comme chez les Juifs Ashkenaze, les Suédois, les Islandais, les Hongrois et les Canadiens-français. Un effet fondateur est observé chez une population fondée par un petit nombre de fondateurs porteurs d'une petite partie de la variabilité génétique totale de la population originale. Des maladies génétiques s'y retrouvent donc surreprésentées, et d'autres s'y retrouvent sous-représentées. Les femmes porteuses de mutations dans BRCA1 et BRCA2 auront un risque à vie de cancer du sein de l'ordre de 50 à 85%. Le risque de cancer de l'ovaire est également augmenté à 15 à 40%¹²⁸. Chez l'homme porteur, le risque de cancer du sein et de la prostate sont également augmentés. Le cancer du pancréas et d'autres cancers peuvent aussi être observés chez ces familles.

Un certain nombre de gènes (Tableau 10.2) sont également connus pour moduler le risque de cancer du sein chez une femme. Une mutation est un changement génétique présent dans moins de 1% de la population; un polymorphisme est une variation génétique présente dans plus de 1% de la population. Les nouveaux panels commerciaux testent beaucoup plus de gènes pour leur appréciation du risque familial de cancer, mais ils ne sont pas tous uniquement associés au cancer du sein.

Tableau 10.2 – Gènes impliqués dans la modulation du risque de cancer du sein⁵

| Gène | Maladie principalement causée par un gène muté |
|-------------|---|
| BRCA1 | Cancers du sein et de l’ovaire |
| BRCA2 | Cancers du sein et de l’ovaire, prostate |
| CHEK2 | Cancers du sein, colorectal, prostate |
| CDH1 | Cancers de l’estomac, du sein (lobulaire) |
| PALB2 | Cancers du sein, pancreas |
| TP53 | Syndrome de Li-Fraumeni (sein) |
| ATM | Ataxie-telangiectasie (sein, pancreas) |
| PTEN | Maladie de Cowden (sein, endomètre, autres) |
| STK11/LKB | Syndrome de Peutz-Jeghers (sein, ovaire, autres) |
| LKH1/MSH2 | Syndrome de Muir-Torre |
| PALB2 | Anémie de Fanconi de type N (sein, pancreas) |
| BRIP1 | Anémie de Fanconi de type J, cancers (sein, ovaire) |
| NBN | Cancers (sein, prostate) |
| BARD1 | Cancers (sein) |
| RAD51C | Cancers (sein, ovaire) |

Les risques conférés par les différents polymorphismes (appelés SNPs) dans différents gènes, pris individuellement, sont souvent négligeables, mais leur effet peut devenir significatif si les effets de plusieurs polymorphismes dans différents gènes s’additionnent chez une même femme. Là se trouve un des principaux défis de la recherche en génétique du cancer du sein : la quantification de chacun de ces polymorphismes dans le risque du cancer du sein, ainsi que leurs interactions^{129,130}.

Également, l’effet de certains de ces polymorphismes ne se manifesterait que dans des contextes de relations gènes-environnement très spécifiques. Prenons comme exemple : les polymorphismes des gènes de la famille des N-acetyltransférases, qui sont responsable de la détoxification d’un certain nombre de composés toxiques, dont les composés toxiques retrouvés dans la fumée de cigarette ou les résidus provenant de la cuisson à haute température des protéines animales^{131,132}; le CYP1A1, également responsable de détoxifier des composés retrouvés dans la cigarette¹³³; les gènes de la famille des glutathione-S-transférases, aussi responsable de détoxifier des polluants, mais sans relation avec le tabagisme¹³⁴; et un ensemble de gènes impliqués dans le métabolisme des hormones, tels que le CYP17¹³⁵, la catechol-O-methyltransférase¹³⁶, le CYP19¹³⁷, le HRAS1¹³⁸ et le CHK2^{5,139}.

Des études sont actuellement en cours pour préciser le rôle exact de ces polymorphismes et leurs interactions dans la stratification du risque de cancer du sein afin de permettre de mieux dépister ces femmes¹²⁹, une d’elles origine du Centre de Recherche du CHU de Québec. Aussi, dans

le cadre de leur fonctionnement normal, les gènes BRCA1 et BRCA2 interagissent avec un certains nombre d'autres gènes, tels que BARD1, CHK1 et RAD51; l'impact exact de mutations et de polymorphismes dans l'interaction de ces différents gènes entre eux et l'impact de ces interactions sur le risque de cancer du sein est actuellement peu connu. Nous ne voyons actuellement que la pointe de l'iceberg et de nombreuses études sont encore nécessaires.

10.2.5 – Quantification du risque de cancer du sein

Le modèle le plus couramment utilisé pour quantifier le risque de développer un cancer du sein est le modèle de Gail. Ce modèle est basé sur : l'âge de la patiente, l'âge à ses premières menstruations, l'âge au premier enfant, le nombre d'apparentés du premier degré avec un cancer du sein, le nombre de biopsies du sein, si une biopsie a montré de l'hyperplasie atypique et l'ethnicité^{140,141}. Ce modèle présente toutefois un certain nombre de limitation. Premièrement, il n'a été validé que pour les femmes blanches ou noires, et sa validité n'a pas été démontrée pour les femmes d'autres origines. Deuxièmement, même s'il discrimine bien les différents groupes de risque (si on considère des groupes de femmes), son exactitude lorsqu'utilisé chez une femme isolée est faible. Troisièmement, sa sensibilité et sa spécificité ne sont que de 44% et 28%, respectivement, pour le développement du cancer du sein, suggérant que de nombreux facteurs impliqués dans le cancer du sein ne sont pas pris en compte dans le modèle¹⁴². Finalement, ce modèle ne tient pas compte de l'histoire familiale du côté paternel, ce qui est un handicap majeur. Des efforts sont actuellement entrepris pour affiner ce modèle.

D'autres modèles mettent l'accent sur le risque familial, tels que le BRCAPRO¹⁴³, le modèle de Tyrer-Cuzik¹⁴⁴, le modèle de Manchester¹⁴⁵, le modèle Myriad¹⁴⁶ et le modèle BOADICEA¹⁴⁷. Il faut toutefois nuancer ces modèles. Certains (Manchester et Myriad) estiment le risque d'être porteur d'une mutation BRCA, alors que les autres estiment le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. Certains peuvent estimer les deux, soit le risque d'être porteur de mutation et aussi le risque de développer un cancer. Un seul modèle estimant les deux tient compte des polymorphismes ou SNPs, c'est le modèle BOADICEA.

À retenir :

- Puisque différents modèles utilisent différentes données pour estimer le risque de cancer du sein, les résultats peuvent être variables d'un modèle à l'autre.
- Ces modèles ont été construits à partir des données de femmes souffrant d'un cancer du sein. La validité de leur application à la population générale asymptomatique est inconnue.
- Ces modèles ne peuvent être utilisés chez une femme ne connaissant pas son histoire familiale (adoption, par exemple).

10.3 – Histoire familiale et génétique

L'histoire familiale doit être évaluée tant du côté maternel que paternel. Cependant, les deux lignées sont considérées séparément. Par exemple, on ne peut pas considérer 3 apparentés du 2^e degré en comptant deux tantes maternelles et une paternelle.

Il est important de retenir qu'une histoire familiale de cancer du sein n'indique pas nécessairement la présence d'une mutation.

Un test génétique doit obligatoirement s'accompagner d'un conseil génétique. Un service de soutien et d'éducation pour cette clientèle particulière, ainsi que des formations aux intervenants sont maintenant offerts par le Centre ROSE de l'Hôpital St-Sacrement grâce à une subvention de la Fondation du cancer du sein du Québec.

10.3.1 – Critères pour le dépistage génétique

Le dépistage génétique est onéreux en temps et en argent. En effet, les différents modèles de quantification du risque familial, tel que le modèle BODICEA, demandent beaucoup de temps à remplir de la part du généticien pour remplir les cases pour chacun des cas. Aussi, l'identification de mutations dans BRCA1/2 n'est effectuée que par une poignée de compagnies et d'institutions dans le monde et est dispendieuse. Ainsi, le critère d'indication d'effectuer un test génétique est d'avoir un risque d'au moins 10% que la personne soit porteuse d'une mutation. Ce risque est évalué à partir de l'histoire personnelle et familiale et doit être faite de manière rigoureuse. Le nombre de membres de la famille atteints de cancer, leur âge au diagnostic et au décès sont requis. Certains types de cancer (par exemple les cancers triple-négatifs) peuvent être des critères de référence.

Des patientes chez qui on suspecte la présence d'une prédisposition héréditaire de cancer du sein devraient être référées à un généticien, qui évaluera la pertinence du dépistage génétique. Un conseil génétique est préalable au test.

10.3.2 – Quantification du risque génétique

La quantification du risque familial comprend trois étapes : le conseil pré-test, l'évaluation génétique elle-même et le conseil post-test. Un questionnaire sur l'histoire familiale est envoyé avant la première consultation pour permettre à la patiente de recueillir une information aussi complète que possible.

10.3.2.1 – Conseil pré-test

Le conseil pré-test est offert par un médecin, une conseillère en génétique ou une infirmière conseillère en génétique à un individu présentant un risque génétique, basé sur son histoire personnelle et familiale. Le but est de discuter des bénéfices potentiels, des risques (cliniques, psychosociaux, économiques et médicolégaux) du test, ainsi que de ses limitations. L'objectif est que

le patient ait l'opportunité de balancer les risques et avantages avec l'aide d'un professionnel avant de procéder au test ou non¹⁴⁸.

10.3.2.2 – L'évaluation génétique

Les histoires personnelle et familiale de la patiente doivent être déterminées. L'information concernant les côtés maternel et paternel doivent être collectée, de préférence sur trois générations. Tous les cancers doivent être décrits, incluant l'âge au diagnostic et au décès, l'éventuel recours à des chirurgies prophylactiques, ainsi que l'origine ethnique des ancêtres. L'âge actuel, l'âge de décès et l'état de santé des apparentés sont compilés.

Considérant les complexes implications cliniques, psychosociales, économiques et médico-légales d'un test génétique positif, seulement environ 60% des femmes à haut risque génétique choisissent de se faire tester¹⁴⁹. En effet, les principales raisons données par les femmes qui déclinent le test sont en rapport avec les assurances et les effets émotionnels personnels et familiaux.

10.3.2.3 – Conseil post-test

Le conseil post-test permet à la patiente d'avoir son résultat du test (divulgaration) et de revoir les informations sur le risque héréditaire de cancer du sein, ainsi que les options de prise en charge. Il est important que les patientes comprennent les implications du résultat pour elles et leurs familles. Il est également important d'identifier les apparentés et d'encourager à partager l'information avec eux. Le partage de l'information peut ébranler le tissu familial mais il est important que les apparentés aient cette information¹⁵⁰.

Une évaluation du risque de cancer par un modèle prédictif (tel que BODICEA) peut être faite pour mieux préciser les recommandations de suivi, en particulier lorsqu'il n'y a pas de mutation mise en évidence.

10.3.3 – Bénéfices, limitations et inconvénients du test génétique

Il est impossible de prédire comment une patiente va réagir à l'annonce de son résultat. Les réactions sont variables et dépendent d'un grand nombre de facteurs personnels et familiaux. Les femmes doivent être conscientes que le test génétique présente des avantages, mais aussi des limitations.

Les bénéfices du test génétique sont : la réassurance et la réduction de l'incertitude; davantage de renseignements permettant à la patiente de prendre une décision éclairée sur la prise en charge préventive (chirurgie prophylactique, chimioprévention, etc.); l'obtention d'information pour les apparentés à risque, particulièrement les enfants; et peut affecter les choix reproductifs chez les jeunes femmes.

À retenir :

Les limitations du test génétique sont :

- un résultat positif (porteur) ne signifie pas que la personne a 100% de chance de faire un cancer;
- un résultat négatif se rencontre lorsqu'une mutation a déjà été identifiée dans la famille, qu'une personne se fait tester et que le résultat démontre qu'elle est non porteuse de cette mutation. Bien que semblable à celui des femmes de la population générale, elle n'est pas à l'abri d'un cancer;
- un résultat non-concluant (négatif lorsqu'aucune mutation n'est connue dans cette famille) ne signifie pas automatiquement que le risque de développer un cancer est le même que pour les personnes sans risque familial;
- les variants ne permettent pas de préciser le risque de façon certaine, et peuvent être une

La principale crainte des femmes par rapport au test génétique est la discrimination génétique, principalement au niveau des assurances-vie¹⁴⁹.

10.3.4 – Histoire familiale à risque modéré

Les femmes avec une histoire familiale à risque modéré présentent un risque à vie de cancer du sein de l'ordre de 15 à 20%. Ces femmes ont généralement soit :

- 1 ou 2 apparentés du premier degré ayant fait un cancer du sein avant l'âge de 50 ans en l'absence de facteur de risque élevé; ou
- 2 apparentés de premier ou deuxième degré du même côté de la famille avec un cancer du sein ou de l'ovaire en l'absence de facteur de risque élevé.

10.3.5 – Histoire familiale à risque élevé

Les femmes avec une histoire familiale à risque élevé présentent un risque à vie de cancer du sein de l'ordre de plus de 25%, et plus encore s'il y a présence de mutation. Ces femmes ont généralement soit :

- 3 apparentés ou plus de 1^{er} ou 2^e degré du même côté de la famille avec un cancer du sein ou de l'ovaire;
- 2 apparentés ou plus de 1^{er} ou 2^e degré du même côté de la famille avec un cancer du sein ou de l'ovaire et incluant au moins un des facteurs de risque suivants : cancer bilatéral, diagnostic avant 40 ans, cancer du sein et de l'ovaire chez la même personne ou cancer du sein chez l'homme; ou
- mutation identifiée dans la famille.

10.3.6 – Options préventives chez les porteuses de mutation

La discussion sur les options préventives, particulièrement les chirurgies prophylactiques ou préventives, doit être entreprise par une équipe multidisciplinaire afin de bien guider la patiente, considérant les impacts considérables de ces options sur la vie de la patiente. Au CMSDF, une équipe composée de généticiens, sénologues, chirurgiens et psychologues prend en charge ces patientes afin de bien les guider dans leurs choix. Les options prophylactiques comprennent la salpingo-

ovariectomie prophylactique bilatérale offerte conjointement avec l'équipe de gynéco-oncologie, la mastectomie totale prophylactique bilatérale et la chimioprévention. Du parrainage est offert par le Centre ROSE, ainsi que des conférences et des groupes de soutien.

10.4. Le dépistage du cancer du sein

10.4.1 - Recommandations et controverses

Le principe premier d'un dépistage est de cibler une population qui est plus à risque de développer la maladie dépistée, dans le but de diminuer la mortalité reliée à cette maladie dans cette population bien précise. C'est pourquoi le Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) cible les femmes âgées de 50 à 69 ans, ce qui correspond aux tranches d'âge où l'incidence du cancer du sein est la plus élevée (voir Figure 10.1). **Un examen de dépistage dans une population plus à risque n'est pas un examen diagnostique.** La limite inhérente aux examens de dépistage dans une grande population asymptomatique est qu'ils doivent être réalisés à un coût raisonnable. Une femme présentant une anomalie à son examen de dépistage doit alors être référée pour un examen diagnostique. Ainsi, dans le cancer du sein, les examens de dépistage sont précis, mais vont engendrer un certain nombre de faux-positifs et, d'un autre côté, un certain nombre de femmes porteuses d'une lésion maligne ne seront pas détectées. Néanmoins, dans les dernières années, la mortalité attribuable au cancer du sein a diminuée^{3,151}, non seulement grâce à l'amélioration des traitements, mais également grâce au fait que les cancers détectés plus tôt ont un meilleur pronostic.

Au Québec, la mammographie de dépistage est recommandée aux deux ans chez les femmes de 50 à 69 ans. Le groupe canadien en soins de santé préventifs recommande la poursuite du dépistage aux 2-3 ans jusqu'à 74 ans. Par après, la femme est encouragée à discuter avec son médecin de la nécessité de poursuivre le dépistage par mammographie. L'état de santé de la femme et les avantages et inconvénients du dépistage doivent être considérés dans le choix de la femme de poursuivre ou non le dépistage. Une ordonnance du médecin sera nécessaire à compter de 70 ans. L'analyse des divers programmes de dépistage permet de mettre en évidence les avantages, inconvénients et limites d'un tel programme. Un nouveau dépliant du MSSSS est d'ailleurs joint à chacune des lettres d'invitation pour que les femmes puissent faire un choix éclairé (<http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/pqdc/index.php?avantages-limites-inconvenients-mammographie>). De plus, une formation est disponible en ligne pour les médecins et intervenants (<http://campusvirtuel.inspq.qc.ca/pages/decision-sein>).

Chez les femmes de moins de 50 ans, le dépistage peut être recommandé pour les femmes à risque modéré et élevé de cancer du sein. Le dépistage n'est toutefois pas recommandé d'emblée chez toutes les femmes de moins de 50 ans en raison de la balance négative entre les avantages et les inconvénients. En effet, des études ont montré que les femmes de moins de 50 ans présentent souvent des cancers à croissance rapide qui auraient peu de chances d'être détectés dans le cadre d'un programme de dépistage avec des mammographies aux deux ans. Néanmoins, l'étude AGE a montré une réduction de la mortalité de 15%, mais un très haut taux de faux-positifs¹⁵².

Le principal avantage d'un programme de dépistage est la baisse de mortalité attribuable au cancer du sein, montré par plusieurs études randomisées, même en tenant compte de deux grandes

études canadiennes qui n'arrivaient pas aux mêmes conclusions^{153,154}. Toutefois, les programmes de dépistage à travers le monde font face à un certain nombre de controverses, à cause de certains inconvénients. Le principal inconvénient est le haut taux de rappel dû à des mammographies de dépistage faussement positives. En effet, plusieurs lésions bénignes peuvent produire une image mammographique. Ces patientes sont alors appelées à subir de nouveaux examens d'imagerie. Aux États-Unis, par exemple, 11% des mammographies de dépistage requièrent des examens complémentaires et 90% de ces cas reviennent bénins¹⁵⁵. Des études montrent que le taux de rappel est plus grand en Amérique du Nord qu'en Europe, sans toutefois avoir d'impact sur l'incidence et la mortalité du cancer du sein. Le taux de faux-positifs est également plus élevé chez les femmes jeunes, principalement parce que le test est moins spécifique dans des seins qui sont encore soumis aux variations des cycles hormonaux et qui sont généralement plus denses¹⁵⁶.

Aussi, le nombre de carcinome canalaire *in situ* détecté a explosé avec les programmes de dépistage, représentant près de 40% des cancers non-palpables détectés par mammographie de dépistage en Californie¹⁵⁷. À l'aide du traitement approprié, la survie suite à un carcinome canalaire *in situ* est d'environ 99.5%. Le carcinome canalaire *in situ* peut être considéré un précurseur non-obligatoire d'un cancer infiltrant potentiellement mortel. Il est généralement reconnu que la quasi-totalité des cancers canaux infiltrants proviennent d'un carcinome canalaire *in situ*, mais ce ne sont pas tous les carcinomes canaux *in situ* qui deviendront infiltrants. Les carcinomes canaux *in situ* peuvent être traités par mastectomie partielle, radiothérapie et/ou hormonothérapie, dans un but de prévenir une récurrence infiltrante. Toutefois, l'hormonothérapie n'est pas obligatoire et doit être discutée. La pathologie de la pièce chirurgicale confirmera la présence ou l'absence d'une composante infiltrante. Mais dans quelle proportion de ces patientes faisons-nous, en réalité, un surtraitement alors que leur carcinome canalaire *in situ* ne serait jamais devenu infiltrant? Malheureusement, nos connaissances actuelles ne nous permettent pas de différencier un carcinome canalaire *in situ* qui deviendra infiltrant d'un autre qui ne deviendra jamais infiltrant. Aussi, les techniques de biopsie à l'aiguille ne prélèvent généralement qu'une partie de la lésion observée à la mammographie. Il y a donc un risque qu'une lésion appelée carcinome canalaire *in situ* soit en réalité invasive puisque l'aiguille aura manqué la zone infiltrante. C'est pourquoi la chirurgie doit compléter la biopsie percutanée. Il est à noter que certains carcinomes canaux *in situ* peuvent être très étendus et nécessiter une mastectomie totale.

Quelques études ont également montré que les programmes de dépistage augmentaient l'incidence de cancers invasifs, mais sans influencer la mortalité toute cause chez ces patientes, suggérant ainsi qu'un certain nombre de cancers indolents détectés par le dépistage ne se seraient jamais manifestés pendant la vie de la patiente⁵.

Finalement, la mammographie de dépistage implique un inconfort et parfois des douleurs pour la femme, puisque le sein doit être comprimé afin de bien étaler les structures et éviter le plus possible les images de composition. Ces inconfort et douleurs sont plus marqués chez les femmes jeunes aux seins denses. Une crainte des radiations peut exister chez certaines femmes, même si la dose reçue est minime (environ 0.4 rad ou 0.004 Gray par examen). Pour les femmes chez qui la dose cumulative de radiations peut poser un problème (comme celles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni), l'IRM peut être une option.

10.4.2 - Femmes à risque modéré

Pour les femmes de moins de 25 ans ayant reçu une radiothérapie thoracique, il est recommandé de procéder à un examen clinique annuel des seins. La femme doit également être encouragée à être attentive à tout changement pouvant survenir à ses seins. Pour les femmes de plus de 25 ans ayant reçu une radiothérapie thoracique avant l'âge de 30 ans, il est recommandé de procéder à une mammographie ou IRM annuelle et à un examen clinique des seins aux 6 à 12 mois, dès 8 à 10 ans après la fin de la radiothérapie ou à partir de 25 ans, selon lequel arrive en dernier. La femme doit également être encouragée à demeurer attentive à ses seins¹².

Pour les femmes âgées de 35 ans et plus et présentant un risque de cancer du sein sur 5 ans de l'ordre de 1.7% et plus, ou porteuses de néoplasie lobulaire ou d'hyperplasie canalaire atypique, une mammographie annuelle devrait être discutée, avec un examen clinique des seins aux 6 à 12 mois. La patiente devrait être encouragée à être attentive à ses seins. Il peut être suggéré d'envisager une stratégie de réduction du risque de cancer du sein, comme le tamoxifène^{12,158}, mais ces stratégies ne sont actuellement pas reconnues et autorisées par Santé Canada. Après l'âge de 70 ans, la mammographie devrait être poursuivie si l'espérance de vie de la femme est encore de 10 ans ou plus.

10.4.3 - Femmes à risque élevé

Pour les femmes présentant un risque à vie de cancer du sein supérieur à 20% selon les modèles incluant l'histoire familiale, il est recommandé de procéder à une mammographie annuelle et à un examen clinique des seins aux 6 à 12 mois. Les femmes devraient être encouragées à être attentives à leurs seins. L'âge approprié pour débiter le dépistage dans cette population n'est pas encore déterminé. Des évidences de niveau 2C suggèrent l'âge de 25 ans, en attendant des évidences plus fortes. Les lignes directrices de NICE 2013 (Royaume Uni) recommandent pour les femmes avec un risque supérieur à 30% ou porteuses de mutations de passer un IRM à partir de 30 ans jusqu'à 50 ans, et d'ajouter la mammographie à partir de 40 ans; l'IRM doit être réévalué après 50 ans¹⁵⁹. Le NCCN recommande un IRM des seins pour les femmes avec un risque supérieur à 20%¹². En 2011, l'Ontario a débuté un programme de dépistage systématique pour les femmes à risque élevé (>25%) avec mammographie et IRM.

Une stratégie de réduction du risque de cancer du sein devrait être discutée pour les femmes avec un risque à vie de plus de 30%.

À retenir :

L'IRM n'est pas un examen de dépistage de masse. Il peut toutefois être utilisé pour des femmes à haut risque de cancer du sein.

L'IRM est recommandée au lieu de la mammographie, ou en alternance, seulement :

- chez les porteuses de mutations dans BRCA
- chez une femme non génétiquement testée mais dont la famille présente des membres porteurs de mutations dans BRCA
- chez les femmes porteuses d'un risque à vie de cancer du sein >20%, tel que défini par BRCAPRO ou BOADICEA
- chez les femmes ayant reçu de la radiothérapie thoracique entre 10 et 30 ans
- chez les femmes atteintes par le syndrome de Li-Fraumeni ou de Cowden ou dont un apparenté du premier degré en est atteint.

Les inconvénients de l'IRM de dépistage du cancer du sein sont :

- de l'inconfort pour la patiente
- l'injection d'un produit de contraste présentant des risques d'intolérance ou d'allergie
- la grande sensibilité de l'IRM engendrera probablement des examens supplémentaires
- la biopsie sous IRM n'est pas toujours possible à cause de la petite taille des lésions détectées; ces lésions doivent alors être suivies, engendrant de l'anxiété chez la patiente.

10.4 – Les types histologiques de cancer du sein

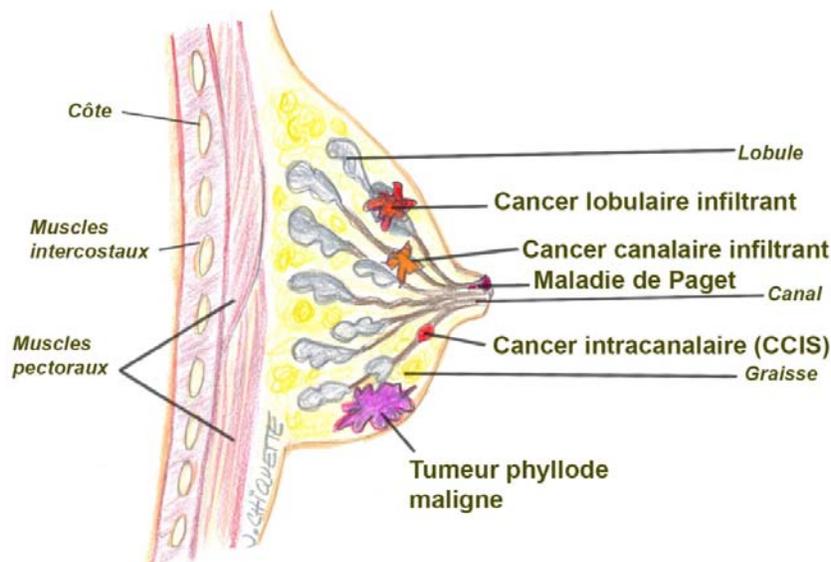


Figure 10.4 - Représentation des lésions mammaires malignes les plus fréquentes

La vaste majorité des cancers du sein proviennent des tissus épithéliaux et sont donc des carcinomes. L'entité généralement appelée «cancer du sein» est en réalité un ensemble hétérogène composé de nombreuses lésions très différentes dans leurs caractéristiques pathologiques, cliniques et pronostiques. Les cancers du sein peuvent être séparés en *in situ* et en invasifs. Ils peuvent également être séparés selon qu'ils proviennent des canaux ou des lobules. Le Tableau 10.3 présente la survie au cancer du sein, selon si le cancer est *in situ* ou infiltrant.

Tableau 10.3 – Incidence et survie au cancer du sein¹⁶⁰

| Type de cancer du sein | Incidence | Survie à 10 ans |
|------------------------|--------------------------|-----------------|
| <i>In situ</i> | 37.26 par 100 000/année | 98.1% |
| Infiltrant | 132.08 par 100 000/année | 84.3% |

10.4.2 – Carcinome canalaire *in situ*

À retenir :

- Le CCIS est localisé à l'intérieur d'un canal et n'envahit pas le tissu avoisinant
- Son incidence a grandement augmenté avec les programmes de dépistage.
- Le signe radiologique le plus fréquent sont les microcalcifications.
- Il se traite généralement par chirurgie. La radiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être ajoutées, mais ces cas sont généralement discutés en équipe.
- Le CCIS a un excellent pronostic.

Ce qui est appelé carcinome canalaire *in situ* (CCIS ou DCIS, en anglais) regroupe en réalité plusieurs lésions différentes, autant sur le point de vue de la présentation, de l'histologie et de l'évolution clinique. Le CCIS est la prolifération de cellules malignes à l'intérieur des canaux mammaires, mais sans évidence microscopique d'envahissement à l'extérieur des canaux. La **classification** des différents sous-types de CCIS se fait selon l'architecture histologique des cellules, les caractéristiques cytologiques et la nécrose cellulaire^{5,161,162}.

La nécrose caractéristique de certains sous-types de CCIS est souvent calcifiée et ces sous-types sont facilement détectable par mammographie sous forme de microcalcifications¹⁶³.

Le CCIS peut également être classifié selon les caractéristiques nucléaires et prolifératives en grades bas, intermédiaire et élevé. Cette classification corrèle bien avec le pronostic, les patientes avec un CCIS de grade élevé ayant un plus haut taux de récurrence^{164,165}.

L'**incidence** du CCIS a augmentée dans les 40 dernières années, passant de 5.8 par 100 000 femmes dans les années '70 à 32.5 par 100 000 femmes en 2004, pour ensuite se stabiliser. Cette augmentation est principalement due aux programmes de dépistage du cancer du sein¹⁶⁶. Le risque

de CCIS augmente avec l'âge, passant de 0.6 par 1000 femmes dépistées dans la tranche d'âge 40-49 ans à 1.3 par 1000 dans la tranche d'âge des 70 à 84 ans. Chez les femmes diagnostiquées avec un CCIS, le taux de mortalité par cancer du sein est faible, soit de 1.9% à 10 ans¹⁶⁷. Les facteurs de risque personnels, modifiables et héréditaires de développer un CCIS sont les mêmes que ceux du cancer du sein (voir Section 10.2). Seule l'association entre l'incidence du CCIS et l'utilisation d'hormonothérapie de remplacement est imprécise, la majorité des études ne supportant pas d'association^{168,169}.

L'**histoire naturelle** du CCIS est mal connue. Toutefois, il est généralement reconnu que : les patientes avec un diagnostic de CCIS ont un excellent pronostic après une chirurgie (mastectomie totale ou partielle); environ la moitié des récidives loco-régionales sont infiltrantes, peu importe l'approche thérapeutique originale; et la vaste majorité des patientes avec une récidive non-infiltrante et la majeure partie des patientes avec une récidive invasive survivent à leur récidive à l'aide des traitements appropriés^{170,171}. Quelques études suggèrent que la chimioprévention à l'aide du tamoxifène diminue le risque de développer un CCIS¹⁷².

Environ 90% des femmes recevant un diagnostic de CCIS présentaient des **microcalcifications à la mammographie**¹⁷³. La mammographie sous-estime fréquemment la taille de la lésion, surtout dans les cas de lésions de grande taille ou multifocales¹⁷³. L'utilité de l'IRM dans le dépistage du CCIS reste à être confirmée, mais n'est pas indiquée en général¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Pour les microcalcifications, une biopsie percutanée sous guidage stéréotactique pourra être réalisée. L'évaluation histologique du CCIS est réalisée en fonction de la taille de la lésion, du grade nucléaire, de la présence de nécrose et de l'architecture cellulaire. Le principal défi du pathologiste est de montrer qu'aucune invasion hors des canaux n'est présente, puisque la prise en charge de la patiente changera en conséquence¹⁷⁷. Selon la classification TNM, un CCIS est classifié T_{is}N₀M₀¹⁷⁸ et est encore au stade 0.

Le **traitement** standard pour un CCIS sans évidence d'invasion est soit : 1) la mastectomie partielle seule; 2) la mastectomie partielle avec radiothérapie; ou 3) la mastectomie totale. La biopsie du ganglion sentinelle n'est pas indiquée pour un CCIS, sauf pour les cas de CCIS extensif ou multifocal^{179,180}. L'évaluation génétique peut être indiquée chez les patientes ayant eu un CCIS et présentant un haut risque familial. Au CMSDF, environ 16% des patientes avec CCIS sont traitées par mastectomie totale et environ 84% par mastectomie partielle. Environ 70% reçoivent une radiothérapie.

Le **pronostic** du CCIS est excellent. Une étude sur la base de données SEER aux États-Unis montre que les femmes de 67 et plus avec un diagnostic de CCIS ont la même survie que les femmes de la même tranche d'âge, sans CCIS, et que ces femmes ont une plus grande probabilité de mourir d'un incident cardiovasculaire que de leur cancer¹⁸¹. Pour ce qui est de la récidive, les principaux facteurs de risque sont : l'âge au diagnostic (plus jeune au diagnostic, plus de récidives), lésion palpable, le grade nucléaire, la présence de nécrose de type comedo, la taille de la lésion et la largeur des marges chirurgicales (Tableau 10.4)^{163,164,182,183}.

Tableau 10.4 – Facteurs pronostiques du CCIS

Facteurs pronostiques

Âge au diagnostic
Grade nucléaire
Lésion palpable
Nécrose de type comedo
Taille de la lésion
Largeur des marges chirurgicales

10.4.3 – Cancers infiltrants

À retenir :

- Il existe plusieurs types de cancers infiltrants du sein, chacun avec des caractéristiques qui lui sont propres.
- Le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant.
- Le traitement du cancer infiltrant du sein requiert une approche multidisciplinaire.

Le tableau 10.5 présente la répartition des sous-types histologiques des cancers infiltrants du sein. La catégorie « Autres » inclut la maladie de Paget, les sarcomes, les tumeurs phyllode, les lymphomes du sein, les carcinomes métaplasiques, les carcinomes micropapillaires infiltrants et les métastases d'autres cancers au sein. Parfois, une même femme peut présenter plus d'un sous-type, soit sous la forme de deux tumeurs distinctes, soit sous la forme d'une tumeur hétérogène. Du CCIS peut également accompagner une tumeur infiltrante.

Tableau 10.5 – Répartition de la fréquence des types de cancers infiltrants du sein¹⁸⁴

| Sous-type histologique | Fréquence (%) | Pronostic |
|--------------------------------------|---------------|-----------|
| Canalaire infiltrant | 76.0 | Variable |
| Lobulaire infiltrant | 8.0 | Variable |
| Mixte canalaire/lobulaire infiltrant | 7.0 | Variable |
| Mucineux | 2.4 | Favorable |
| Tubulaire | 1.5 | Favorable |
| Médullaire | 1.2 | Favorable |
| Papillaire | 1.0 | Variable |
| Autres | <5.0 | -- |

10.4.3.1 – Carcinome canalaire infiltrant

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est **le type de cancer du sein le plus commun**. Ce type de cancer provient des canaux, mais a envahi les tissus adjacents, provoquant souvent une réaction fibreuse, ce qui le rend alors palpable. Les CCI peuvent être séparés selon une combinaison de caractéristiques architecturales et cytologiques, le grade de Bloom et Richardson : bien différencié

(Grade I), modérément différencié (Grade II) et pauvrement différencié (Grade III)¹⁸⁵. Le grade est utilisé pour établir le pronostic.

Une quantité variable de CCIS accompagne habituellement les CCI et cette quantité est un facteur pronostique important lorsque le cancer est traité par mastectomie partielle¹⁸⁶.

Les CCI se présentent le plus souvent sous la forme d'une masse palpable ou d'une anomalie mammographique.

Le **pronostic** des CCI est très variable et dépend essentiellement de la taille de la tumeur, du grade, de l'envahissement lympho-vasculaire, de l'expression des récepteurs hormonaux, de l'expression du HER2 et de l'atteinte ganglionnaire. La **prise en charge est multidisciplinaire** et inclut la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie adjuvante¹⁷⁷.

10.4.3.2 – Carcinome lobulaire infiltrant

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est le second plus fréquent type de carcinome infiltrant du sein. L'incidence du CLI aux États-Unis augmente plus rapidement que l'incidence du CCI, laissant suspecter des facteurs environnementaux, tel que l'utilisation d'hormonothérapie de remplacement, mais cette relation demande à être investiguée plus en profondeur^{187,188}.

Les CLI sont souvent peu palpable et l'étendue réelle de la maladie sera souvent beaucoup plus grande que ce qui était cliniquement ou radiologiquement perceptible¹⁸⁹. De la néoplasie lobulaire (NL) peut accompagner le CLI¹⁶², mais la relation exacte entre la néoplasie lobulaire et le CLI est mal définie (section 8.3). Il n'est pas certain que la NL évoluera en CLI, de la même manière que le CCIS évolue en CCI.

L'histoire naturelle des CLI est différente des CCI. Les CLI ont une plus grande propension à être bilatéraux et multifocaux que les CCI. Les CLI sont généralement diagnostiqués à un âge plus avancé. La vaste majorité des CLI sont positifs pour les récepteurs de l'œstrogène¹⁹⁰. Pour le **pronostic**, des séries plus anciennes suggèrent une survie comparable pour les CLI et les CCI; toutefois, des séries plus récentes suggèrent que la survie à court-terme serait meilleure pour les CLI que pour les CCI, les CLI formant habituellement des métastases plus tardivement que les CCI^{191,192}. Toutefois, des variants de CLI existent et présentent un pronostic plus défavorable que le CLI classique¹⁹⁰. Les CLI ne forment pas de métastases aux mêmes sites que les CCI et privilégieront les séreuses, telles le péritoine et la plèvre, mais aussi les méninges et le tractus gastro-intestinal¹⁹³.

Les CLI sont plus fréquents que les CCI chez les femmes porteuses d'une mutation familiale dans le gène de la cadherine (CDH1) et qui sont atteintes d'un syndrome familial de cancers gastriques. Aussi, environ la moitié des CLI se développant chez des femmes sans mutation familiale présentent une mutation sporadique dans CDH1¹⁹⁴.

10.4.3.3 – Carcinome mucineux

Les carcinomes mucineux forment des masses gélatineuses contenant du mucus. Ces carcinomes sont habituellement de bas grade et présentent un pronostic plus favorable^{184,191}.

10.4.3.4 – Carcinome tubulaire

Les carcinomes tubulaires étaient plutôt peu fréquents avant les programmes de dépistages du cancer du sein, mais leur incidence a augmentée suite à l'implémentation de ces programmes. Les carcinomes tubulaires envahissent le stroma en formant des tubules et des structures glandulaires bien formés. Ils sont habituellement de bas grade, les structures tumorales étant bien différenciées. Du CCIS de bas grade est présent dans environ 75% des cas. Les carcinomes tubulaires ont un meilleur pronostic que les CCI et ne forment que rarement des métastases^{184,191}.

10.4.3.5 – Carcinome médullaire

Le diagnostic de ce type de cancer souffre d'une grande variabilité entre les différents observateurs, selon la classification employée^{161,162,195}. Ces tumeurs sont souvent de haut grade et présentent une infiltration lymphocytaire. Ces cancers touchent souvent des femmes plus jeunes et sont plus fréquents chez les femmes porteuses de mutations dans le gène BRCA1, bien que 90% des cancers survenant chez ces femmes ne soient pas médullaires¹⁹⁶. Le pronostic des carcinomes médullaires semblent être meilleur que celui des CCI, malgré ses caractéristiques semblant agressives^{184,191,197}.

10.4.3.6 – Carcinome papillaire

Les carcinomes papillaires représentent un groupe hétérogène de tumeurs. Les carcinomes papillaires incluent : les CCIS survenant à l'intérieur d'un papillome, le CCIS papillaire, les carcinomes papillaires encapsulés, les carcinomes papillaires solides et les carcinomes papillaires infiltrants. Leurs pronostics sont variables¹⁹⁸.

10.4.3.7 – Carcinome micropapillaire

Les carcinomes micropapillaires doivent être distingués des carcinomes papillaires (section 10.4.3.6) : ils sont rares et très agressifs. Ils ont une forte tendance à se répandre et à former des métastases à distance¹⁹⁹. Souvent, le stade à la présentation sera également plus avancé¹⁹⁷. Un traitement systémique adjuvant est souvent de mise.

10.4.3.8 – Carcinome tubulolobulaire

Le carcinome tubulolobulaire est un variant hybride présentant les caractéristiques histologiques des CLI et des carcinomes tubulaires. Toutefois, du point de vue des caractéristiques cliniques et radiologiques, le carcinome tubulolobulaire est plus près des CLI. Ces tumeurs sont souvent mal diagnostiquées comme des carcinomes mixtes canaux/lobulaires. Son évolution clinique est semblable à CCI de grade intermédiaire²⁰⁰.

10.4.3.9 – Carcinome métaplasique

Les carcinomes métaplasiques sont des tumeurs très hétérogènes. Le pronostic de ces tumeurs est mal connu et serait peut-être pire que le CCI. Les tumeurs métaplasiques dans lesquelles les tissus squameux prédominent sont souvent réfractaires aux traitements. Toutefois, il est connu que les carcinomes métaplasiques sont souvent plus gros à la présentation (plus faible

proportion de T1 que dans les CCI), envahissent moins fréquemment les ganglions, sont plus souvent pauvrement différenciés et sont plus souvent négatifs pour les récepteurs des œstrogènes²⁰¹.

10.4.3.10 – Carcinome adénoïde kystique

Les carcinomes adénoïdes kystiques du sein sont rares et ressemblent à ceux retrouvés dans les glandes salivaires. Leur pronostic est habituellement bon, même en présence de tumeurs volumineuses. Leur grade histologique est déterminé de la même manière que pour les tumeurs des glandes salivaires²⁰².

10.4.3.11 – Tumeurs phyllode

Les tumeurs phyllode du sein (environ 0.5% des tumeurs au sein²⁰³) sont un groupe de tumeurs fibroépithéliales présentant un large spectre de comportements biologiques. Les tumeurs phyllode bénignes se comportent comme des fibroadénomes, mais ont une tendance à récidiver localement. Les tumeurs phyllode malignes, ayant habituellement un grade histologique élevé, s'apparentant à des lésions sarcomateuses et ont tendance à former des métastases à distance, souvent pulmonaires⁵. Les tumeurs phyllode intermédiaires forment un sous-groupe à évolution incertaine.

Les tumeurs phyllode se présentent chez des femmes de 10 à 82 ans, avec une médiane de 42-45 ans, habituellement sous la forme d'une masse palpable ou d'une anomalie radiologique. L'âge semble corrélér avec le degré d'agressivité²⁰⁴. Quelques cas ont été observés chez l'homme, en association avec une gynécomastie¹⁹⁷. Ces tumeurs peuvent grossir rapidement. Elles ont en moyenne 4-7cm, mais des cas allant jusqu'à 41cm ont été rapportés. Des distorsions importantes du sein peuvent être notées, ainsi qu'une peau amincie et étirée, pouvant aller jusqu'à s'ulcérer sous la pression²⁰³.

Lors de la biopsie, le principal défi est de différencier une tumeur phyllode d'un fibroadénome, puisque la prise en charge des deux entités est différente. La chirurgie est le principal traitement. Une controverse existe actuellement sur le rôle des marges chirurgicales sur le taux de récurrence. L'utilisation de radiothérapie ou de chimiothérapie sont aussi controversées. Le pronostic d'une tumeur phyllode bénigne est excellent. Pour une tumeur phyllode maligne, il est de 60-80% à 5 ans²⁰⁵. Les éventuelles récurrences se produiront habituellement en-dedans de 2 ans suivant la chirurgie et sont généralement aux poumons²⁰³.

10.4.3.12 – Sarcomes du sein

Les sarcomes du sein sont des tumeurs rares. Ils peuvent être primaires (sans lien avec une radiothérapie) ou secondaires à une radiothérapie (principalement les angiosarcomes dans les cas secondaires à la radiothérapie, voir Figure 4.6) ou à un lymphoedème secondaire à un évidement axillaire^{206,207}. Ils représentent moins de 1% des cancers du sein et moins de 5% de tous les sarcomes des tissus mous, avec une incidence d'environ 4.6 cas par millions de femmes²⁰⁸.

Les principaux facteurs de risque de développer un sarcome du sein sont les radiations ionisantes (radiothérapie), le lymphoedème secondaire à l'évidement axillaire, certains traits

héréditaires (syndrome de Li-Fraumeni, la polypose adénomateuse familiale ou la neurofibromatose de type 1), des polluants, des immunosuppresseurs, l'infection au VIH, et l'infection à l'herpès de type 8²⁰⁹.

Les sarcomes se présentent habituellement comme une masse palpable, avec une médiane de 5-6cm et à croissance rapide²⁰⁸. Dû à la rareté de ces tumeurs, peu est connu sur les traitements appropriés. Toutefois, il est généralement reconnu que la chirurgie représente le seul traitement à visée curative possible. Une radiothérapie adjuvante peut être ajoutée, mais elle est controversée. Le rôle de la chimiothérapie est également controversé²¹⁰. La survie à 5 ans se situe entre 49 et 67%⁵. Il est à noter que les angiosarcomes sont particulièrement agressifs et ont une tendance à former rapidement des métastases, avec une survie à 5 ans variant entre 7 et 38%, selon les séries²¹¹.

Chez une femme qui a reçu de la radiothérapie au sein, il est important de surveiller d'éventuels changements de la peau du sein qui pourraient être suspects d'un angiosarcome (Figure 4.6 à la section 4.2.2.1).

10.4.3.13 – Lymphomes du sein

Les lymphomes primaires du sein sont extrêmement rares. Au CMSDF, 51 cas ont été diagnostiqués entre 1993 et 2012. Dans les séries rapportées, ils représentent 0.04 à 0.5% des cancers du sein et environ 1-2% de tous les lymphomes extra-ganglionnaires²¹². La majorité des lymphomes du sein surviennent chez les femmes de 55 à 60 ans et forment habituellement une masse palpable non douloureuse. Il n'y a pas de caractéristique radiologique spécifique reconnue pour les lymphomes du sein²¹³. La majorité des lymphomes primaires du sein sont de type non-Hodgkinien, à cellules B. La chirurgie ne semble pas augmenter pas la survie de ces patientes. La chimiothérapie est la meilleure option. Le pronostic dépend grandement du stade auquel le lymphome a été pris en charge.

Une atteinte du sein peut être observée chez les patientes souffrant de cancers hématologiques, comme les myélomes multiples.

10.4.3.14 – Maladie de Paget

La maladie de Paget est un cancer de l'épiderme du mamelon. Elle se présente habituellement comme une lésion eczémateuse (croûtes, ulcérations, vésicules, chair à vif) au niveau du mamelon et de l'aréole. Un écoulement du mamelon sanguinolent est parfois présent. Un prurit, des démangeaisons et/ou de la douleur sont aussi présents. La maladie de Paget représente 1 à 3% des cancers aux États-Unis⁵. Une masse palpable est située à moins de 2 cm du mamelon chez 50% des patientes avec une maladie de Paget. Dans 20% des cas, une anomalie mammographique est présente, sans masse palpable. Dans 25% des cas, il y a ni masse palpable, ni anomalie mammographique, mais un CCI sous-jacent est présent. Environ 12-15% n'est pas associé à une masse palpable, une anomalie mammographique ou un cancer sous-jacent²¹⁴. Le diagnostic se fait souvent à l'aide d'un punch cutané. La maladie de Paget est traitée par chirurgie. La présence d'une masse ou d'une anomalie mammographique peut amener des traitements supplémentaires (évidemment axillaire, chimiothérapie, radiothérapie) car elle témoigne d'une maladie plus avancée¹⁷⁷.

10.5 – Mesures de laboratoire sur les cancers du sein

10.5.1 – Récepteurs hormonaux

La mesure des récepteurs des oestrogènes et de la progestérone font maintenant partie de la pratique courante dans la prise en charge des cancers infiltrants du sein. Une tumeur positive pour les récepteurs hormonaux (83.7% des cas au CMS) peut être traitée à l'aide d'hormonothérapie (tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase), ce qui en améliore le pronostic. L'utilisation d'hormonothérapie chez les patientes porteuses d'un cancer hormonodépendant a grandement amélioré la survie de ces patientes. En effet, à 15 ans, le taux de récurrence est d'environ 46% chez les femmes ne prenant pas de tamoxifène, comparativement à 33% pour celles qui en prennent; la mortalité à 15 ans est également diminuée d'environ 9%¹⁵¹.

Il est à noter que l'ASCO/CAP a récemment modifié le seuil de positivité des récepteurs hormonaux, l'abaissant de 10% à 1%²¹⁵. Toutefois, l'impact clinique de traiter les femmes avec des tumeurs positives de 1% à 9% est encore inconnu.

10.5.2 – HER2

L'amplification du gène du HER2 est présente dans environ 15% des cancers du sein au diagnostic. Un cancer dont le HER2 est amplifié sera habituellement plus agressif qu'un cancer HER2-négatif. Toutefois, le trastuzumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le HER2, est disponible depuis 2005 et a grandement contribué à améliorer le pronostic de ces patientes. Depuis, de nouveaux traitements ciblant spécifiquement le HER2 sont apparus, tels que le trastuzumab, le pertuzumab, le lapatinib et le T-DM1.

10.5.3 – Marqueurs de prolifération

Un certain nombre de marqueurs de prolifération cellulaire sont disponibles pour aider à déterminer l'agressivité d'une tumeur (Ki67, décompte mitotique, cycline, etc.). Toutefois, un manque d'études prospectives validant ces marqueurs fait en sorte qu'ils ne sont pas utilisés systématiquement en pratique courante.

10.5.4 – Scores multigènes de récurrence

À retenir :

- Les scores multigènes partent du principe que chaque maladie est unique à chaque patiente.
- Les informations qu'ils fournissent sont utiles, mais doivent être considérées avec précaution.
- Ces tests sont très dispendieux.

Depuis quelques années, des efforts sont mis en œuvre afin de déterminer et de valider des scores pronostics tenant compte de l'expression de plusieurs gènes. Le plus utilisé en Amérique du

Nord est le score de récurrence de l'Oncotype DX™²¹⁶, qui sépare les femmes porteuses d'un cancer hormono-dépendant entre bas risque, risque intermédiaire et risque élevé de récurrence. Des études ont également montré que les femmes à haut risque de récurrence bénéficiaient plus d'une chimiothérapie que celles à bas risque de récurrence²¹⁷. Différents autres tests sont également disponibles ailleurs dans le monde, tels que le MammaPrint™ et le PAM50.

10.6 – Cancers du sein triples-négatifs

Ces cancers sont définis par l'absence d'expression des récepteurs des œstrogènes, des récepteurs de la progestérone et du HER2. Les patientes porteuses d'une mutation dans BRCA souffriront principalement de ce type de cancer, mais ce ne sont pas toutes les patientes souffrant d'un cancer triple-négatif qui sont porteuses de mutations dans BRCA. Les femmes noires ont également plus tendance à avoir des cancers triples-négatifs. Ces cancers présentent un plus haut taux de récurrence et une plus grande propension à former des métastases à distance. De plus, ces cancers ne répondent pas à l'hormonothérapie, ni aux agents ciblant le HER2. Son pronostic est souvent plus sombre²¹⁸.

10.7 – Cancers inflammatoires du sein

Les cancers inflammatoires du sein sont des cancers à progression rapide et agressifs. Ces cancers sont fortement angiogéniques et angio-invasifs. Ils se présentent sous la forme de réactions inflammatoires du sein, telles que de l'érythème et de l'œdème (peau d'orange) touchant au moins le tiers de la surface du sein. Leur pronostic est généralement mauvais. L'approche classique est de débiter le traitement par une chimiothérapie néoadjuvante (donnée avant la chirurgie), suivie d'une chirurgie puis d'une radiothérapie, ce qui amène une survie médiane dans les environ de 57 mois (stage III) ou de 21 mois (stage IV)²¹⁹. Un cancer du sein inflammatoire *est automatiquement considéré T4* (stage IIIb d'emblée si aucune métastase à distance, stade IV en présence de métastases, selon le TNM7)¹⁷⁸. **Il est donc important de bien investiguer toute inflammation du sein qui persiste malgré un traitement de quelques jours avec des antibiotiques.** Une biopsie cutanée peut souvent permettre de porter le diagnostic.

10.8 – Cancers du sein chez l'homme

Les cancers du sein chez l'homme sont rares et leur étiologie est inconnue. Certains facteurs de risque ont toutefois été identifiés, tels que l'exposition aux radiations, l'administration d'œstrogènes et des désordres métaboliques provoquant une hyperœstrogénémie. Environ 90% des cancers du sein chez l'homme sont des carcinomes canaux infiltrants. Dû à la rareté de la maladie, les facteurs pronostiques identifiés chez la femme sont utilisés chez l'homme. Même chose pour les traitements²²⁰.

Environ 15 à 20% des hommes souffrant d'un cancer du sein ont une histoire familiale de cancers du sein, contre 7% dans la population non-atteinte⁹⁷. Les hommes porteurs d'une mutations dans BRCA ont une probabilité de cancer du sein jusqu'à 8%, ce qui est beaucoup élevé que chez les non-porteurs⁹⁸.

10.9 – Cancers du sein pendant la grossesse

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers diagnostiqués pendant la grossesse. Un cancer du sein est observé par environ 3000 grossesses²²¹. Cette situation a eu tendance à augmenter avec le fait que les femmes ont des enfants à un âge plus tardif²²². La situation est complexe car la femme doit être traitée avec un maximum de bénéfices pour elle et un risque minimal pour le fœtus. Il est possible qu'une telle situation mène à l'interruption de grossesse.

Les traitements locaux (mastectomie partielle ou totale) peuvent être utilisés chez les femmes enceintes. L'évaluation du ganglion sentinelle avec le colorant bleu devrait être évitée à cause des risques d'allergies. La radiothérapie devrait être retardée autant que possible après l'accouchement; même avec la protection adéquate, le fœtus recevra une certaine dose de radiations.

Les preuves disponibles suggèrent que plusieurs chimiothérapies sont sécuritaires chez les femmes enceintes, surtout si elles sont débutées après le premier trimestre²²³.

11 – Principes généraux de traitement du cancer du sein

À retenir :

- Le traitement du cancer du sein requiert une approche multidisciplinaire.

Le choix du traitement pour un cancer du sein dépendra du stade de la maladie, de la capacité de la patiente à recevoir les traitements et de sa volonté à les recevoir. Les traitements locaux visent à enlever la maladie apparente (tumeur, métastases ganglionnaires), alors que les traitements systémiques visent à éliminer les cellules cancéreuses qui auraient pu se détacher de la tumeur principale et migrer vers un autre organe. Le traitement du cancer du sein est multidisciplinaire et fait appel à des chirurgiens, à des oncologues, à des radio-oncologues, des pathologistes, des chirurgiens plasticiens parfois et à des pharmaciens. La prise en charge psychosociale et l'infirmière-pivot sont également des éléments importants.

11.1 – Traitements chirurgicaux locaux

11.1.1 – Mastectomie

La mastectomie est indiquée pour les patientes qui ne sont pas candidates pour une mastectomie partielle préservant le sein (voir plus bas) ou chez qui une mastectomie partielle n'a pas eu de succès (marges positives). Une mastectomie totale est indiquée chez les femmes présentant une tumeur trop volumineuse par rapport au volume du sein, celles présentant plusieurs foyers cancéreux répartis dans plus d'un quadrant du sein, celles présentant des marges positives malgré les reprises de marges; elle est aussi d'emblée indiquée dans les cas de cancer inflammatoire. La patiente peut également préférer avoir une mastectomie totale à la place d'une mastectomie partielle. La mastectomie totale peut également être utilisée en prophylaxie chez les patientes porteuses d'une mutation dans BRCA1/2, chez qui elle aura alors comme effet de réduire considérablement les risques de cancer du sein, sans toutefois les éliminer complètement.

La mastectomie est l'excision complète du tissu mammaire. Les différents types sont décrits ci-bas.

11.1.1.1 – Mastectomie totale simple

La mastectomie totale simple consiste à retirer la glande mammaire, la peau la recouvrant, l'aréole et le mamelon. Les muscles pectoraux et l'aisselle ne sont pas touchés.

11.1.1.2 – Mastectomie radicale

La mastectomie radicale (mastectomie de Halsted) consiste à retirer la glande mammaire, la peau la recouvrant, l'aréole, le mamelon, le muscle grand pectoral, le muscle petit pectoral et le contenu axillaire (niveaux I, II, et III). L'efficacité de cette chirurgie extensive est toutefois limitée. Elle est maintenant abandonnée car une étude nord-américaine (NSABP-B04) publiée en 1977 a démontré qu'elle n'était aucunement supérieure à la mastectomie radicale modifiée qui, elle, garde les muscles pectoraux intacts²²⁴.

11.1.1.3 – Mastectomie radicale modifiée

La mastectomie radicale modifiée consiste à retirer la glande mammaire, la peau la recouvrant, l'aréole, le mamelon, le fascia du muscle grand pectoral et les niveaux axillaires I et II. Plusieurs études randomisées (évidences de niveau I) ont montré que la mastectomie radicale modifiée était aussi efficace que la mastectomie radicale, tout en étant beaucoup moins morbide²²⁵⁻²²⁸.

11.1.1.4 – Mastectomie préservant la peau

Dans la mastectomie préservant la peau, la glande mammaire est résequée en laissant en place la majeure partie de la peau, qui peut alors être utilisée pour réaliser une reconstruction immédiate à l'aide de tissus autologues ou d'une prothèse. La préservation de la peau permet alors d'obtenir des résultats cosmétiques supérieurs. Cette approche gagne en popularité aux États-Unis et en Europe²²⁹⁻²³¹. Cette option est oncologiquement sécuritaire pour les CCIS et pour les cancers infiltrants de stade I, II et III. Les taux de récurrence sont également comparables à la mastectomie totale²²⁹⁻²³¹. Toutefois, cette procédure est contraindiquée dès qu'il y a suspicion d'infiltration de la peau par le cancer.

11.1.1.5 – Mastectomie préservant le mamelon

La mastectomie préservant le mamelon préserve le derme et l'épiderme du mamelon, mais retire la majeure partie des canaux. Cette option est réservée pour des patients sélectionnés avec soins, principalement pour ceux ayant une mastectomie prophylactique avec reconstruction simultanée, ou encore les patients avec une tumeur à foyer unique de moins de 2cm, située à plus de 2cm du mamelon et ganglion négatif²³². Toutefois, aucune étude randomisée n'a évalué la sécurité et l'efficacité oncologique de cette approche.

11.1.2 – Mastectomie partielle

La mastectomie partielle est l'exérèse de la tumeur en s'assurant de marges saines tout autour. Ces marges saines doivent être confirmées en pathologie, microscopiquement. La radiothérapie est en général utilisée après une mastectomie partielle pour éradiquer l'éventuelle maladie microscopique résiduelle. Le but de la mastectomie partielle est d'atteindre une survie comparable à la mastectomie totale, avec un meilleur résultat cosmétique et un faible taux de récurrence dans le sein traité. L'approche conservant le sein (mastectomie partielle et radiothérapie) a été prouvée aussi efficace par plusieurs études internationales que l'approche enlevant complètement le sein²³³. Une sélection adéquate des patientes est nécessaire pour l'approche conservant le sein. Le volume de la tumeur doit être comparé avec le volume du sein. L'étendue de la maladie doit également être considérée. L'état des marges est le meilleur prédicteur de récurrence lors d'une mastectomie partielle²³⁴. Le résultat cosmétique peut varier selon le volume de la pièce retirée, l'emplacement de l'incision, l'emplacement de la tumeur et la prise en charge post-opératoire de la cavité.

Les facteurs augmentant le risque de récurrence locale dans le sein après un traitement de mastectomie partielle sont : l'âge de la patiente (moins de 40 ans), la présence de ganglions positifs, des récepteurs hormonaux négatifs et l'omission de la radiothérapie²³⁵. Selon les études, les taux de

récidive à long-terme suite à une mastectomie partielle suivi de radiothérapie varient entre 5 et 22%, comparativement à la mastectomie totale, qui sont situés entre 4 et 14%^{227,236-238}.

11.1.3 – Ganglion sentinelle

L'atteinte ganglionnaire axillaire est un des principaux facteurs pronostiques dans le cancer du sein^{5,177,178}. L'évaluation du ganglion sentinelle est une approche moins morbide que la dissection axillaire, souvent appelée évidement axillaire. Le concept du ganglion sentinelle vient du fait que la région péri-tumorale n'est drainée que par quelques ganglions. Ainsi, des cellules tumorales se détachant de la tumeur primaire se retrouveront en premier lieu dans ce premier relais ganglionnaire. L'injection péri-tumorale ou sous-aréolaire d'un colorant bleu et/ou de radio-isotopes permet de repérer ces ganglions (habituellement entre un et trois). L'absence de maladie dans le ganglion sentinelle indique généralement que les autres ganglions axillaires ne seront pas atteints et qu'un évidement axillaire est, par conséquent, non nécessaire. La survie et le taux de récurrence sont alors comparables à l'évidement axillaire^{239,240}. La biopsie du ganglion sentinelle est réservée pour les patientes n'ayant aucune évidence clinique d'atteinte ganglionnaire lors de l'examen physique au diagnostic (ganglions cliniquement non-atteints). Lorsque le ganglion sentinelle s'avère positif, il était de mise de compléter en faisant un évidement axillaire.

Cependant, depuis 2-3 ans, soit depuis la publication de l'étude ACOSOG Z0011, lorsqu'il y a une atteinte minimale des ganglions sentinelles (≤ 2), on peut s'abstenir de procéder à un évidement axillaire^{177,241-243}. Cependant, certaines autres conditions doivent être aussi remplies: la patiente a eu une mastectomie partielle et non une mastectomie totale et elle a accepté une radiothérapie complémentaire. Autrement, un évidement axillaire doit être effectué²⁴¹⁻²⁵⁸.

11.1.4 – Évidement axillaire

Les ganglions axillaires drainent 85% du sein et les ganglions de la chaîne mammaire interne drainent les 15% restants. La probabilité de retrouver une atteinte ganglionnaire axillaire repose principalement sur le grade tumoral, la taille de la tumeur et le sous-type histologique. Chez les patientes sans évidence clinique et radiologique d'atteinte ganglionnaire, la technique du ganglion sentinelle permet de déterminer la pertinence de faire un évidement axillaire. En présence d'évidences cliniques et radiologiques d'atteinte axillaire, l'évidement axillaire est indiqué si plus de 2 ganglions sentinelles sont positifs, mais une controverse existe à ce sujet^{177,259}. L'évidement axillaire permet de retirer les ganglions atteints, empêchant les cellules tumorales qu'ils contiennent de se détacher et de se répandre. Il s'agit toutefois d'une procédure associée à une morbidité élevée, principalement en raison du lymphoedème, et parfois de possibles dommages nerveux et de dysfonction de l'épaule.

11.1.5 – Reconstruction du sein

La reconstruction du sein enlevé peut être un élément important de la prise en charge psycho-sociale de la patiente atteinte d'un cancer du sein, avec un impact majeur sur sa qualité de vie. L'évaluation de l'éligibilité se fait en comité multidisciplinaire et dépend de nombreux facteurs, dont l'ajout ou non de la radiothérapie, la chimiothérapie et le tabagisme. Pour les CCIS, la reconstruction peut être faite dans le même temps opératoire que la mastectomie. Pour les carcinomes infiltrants, la reconstruction est le plus souvent faite par après, à l'aide d'une prothèse

mammaire ou de tissus autologues. Cependant, certains cas choisis peuvent être admissibles à une telle chirurgie combinée et simultanée.

11.2 – Traitements néoadjuvants

Un traitement néoadjuvant est administré avant la chirurgie, habituellement dans le but de :

- faire réduire la taille de la tumeur afin de pouvoir procéder à une mastectomie partielle au lieu d'une mastectomie totale;
- rendre opérable un cancer inopérable; ou
- dans les cancers inflammatoires non-métastatiques.

Aussi, la réponse de la tumeur à la thérapie peut être observée et la stratégie de traitement peut être changée en cours de route si la combinaison se révèle inefficace, contrairement à un traitement donné après la chirurgie où il n'y a plus de tumeur observable permettant d'évaluer l'effet immédiat du traitement. Toutefois, la thérapie néoadjuvante peut retarder la chirurgie si plus d'une stratégie de traitement doit être utilisée pour obtenir une réponse de la tumeur. Aussi, après une thérapie néoadjuvante, il est souvent impossible de déterminer précisément le stade de la maladie et son pronostic car l'éventuelle maladie contenue dans les ganglions est souvent éradiquée. Aussi, si la tumeur primaire disparaît complètement, elle n'est plus disponible pour mesurer les récepteurs hormonaux et le HER2; ils doivent donc être faits sur la biopsie percutanée avant le traitement néoadjuvant. L'utilisation d'une thérapie néoadjuvante induit les mêmes bénéfices de survie qu'une thérapie adjuvante²⁶⁰⁻²⁶².

11.3 – Traitements adjuvants

Un traitement adjuvant est administré après la chirurgie. Son but est d'éliminer la maladie microscopique résiduelle au niveau du sein et ailleurs dans le corps, dans l'objectif de diminuer les risques de récidives et de métastases, et ainsi augmenter la survie. Les traitements adjuvants peuvent être constitués de chimiothérapie, d'hormonothérapie, de radiothérapie ou d'une combinaison des trois. Les indications dépendent du stade de la maladie, de la taille de la tumeur, de l'atteinte ganglionnaire, du grade, de l'expression de certains marqueurs par la tumeur (essentiellement les récepteurs hormonaux et le HER2) et de l'état des marges. Les traitements adjuvants sont en grande partie responsables du déclin de la mortalité due au cancer du sein observée dans les récentes décennies^{3,151}. Une grande variété d'approches existe. Le but n'est pas ici de les décrire en détail. Les principaux traitements disponibles sont expliqués à la Section 12, ainsi que les éléments qui sont importants de surveiller chez les patientes recevant ces traitements.

11.4 – Traitements métastatiques

À retenir :

La survie d'une patiente métastatique peut s'étendre sur plusieurs années, selon les sites atteints.

Même si les probabilités de guérison d'un cancer du sein métastatique sont faibles, il est possible d'améliorer la survie des patientes tout en minimisant les symptômes de la maladie et en maximisant la qualité de vie. Pour ce faire, diverses stratégies existent impliquant la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, seuls ou en combinaison. Leur utilisation dépendra essentiellement des caractéristiques de la maladie originale, de l'étendue de la maladie métastatique, de l'état de la patiente et de la volonté de la patiente.

11.5 – Essais cliniques

À retenir :

La participation à des essais cliniques doit être encouragée. En plus de donner accès à des traitements de pointe aux patientes, ils permettent de nous fournir les connaissances nécessaires pour améliorer les traitements pour les futures patientes.

Les essais cliniques testent habituellement un nouveau médicament, un nouveau protocole d'administration d'un médicament reconnu ou encore une nouvelle approche chirurgicale en les comparant à l'approche standard. Ils sont mis en branle soit par des groupes académiques, soit par des industries pharmaceutiques ou par des groupes internationaux collaboratifs de recherche (*National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC-CTG)*, *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)*, etc.). Les essais cliniques permettent entre autres à la patiente d'avoir accès à une nouvelle approche prometteuse, à améliorer son pronostic et sa survie, sans avoir à attendre que cette approche soit approuvée pour utilisation standard, ce qui peut parfois demander quelques années. La participation à un essai clinique peut également avoir un effet psychologique bénéfique, les patientes ayant alors l'impression d'être mieux prises en charge. Scientifiquement parlant, la participation des patientes à des essais cliniques est essentielle pour valider de nouvelles hypothèses et ainsi faire progresser le traitement du cancer. Il est donc important d'encourager les patientes à participer à un essai clinique lorsqu'un tel essai est disponible pour celles-ci.

12 – Traitements disponibles contre le cancer du sein

Le but de cette section n'est pas de détailler les différents traitements du cancer du sein, car ces renseignements n'ont qu'une utilité limitée en pratique générale courante. L'accent sera ici mis sur les effets secondaires à court et à long termes de traitements spécifiques auxquels il est important de rester vigilants pendant les années suivant un cancer du sein. Certains de ces effets secondaires peuvent être délétères sur la survie des patientes et peuvent survenir plusieurs années après la fin des traitements.

12.1 – Chimiothérapies

À retenir :

En présence d'une patiente sous chimiothérapie, que ce soit en contexte néoadjuvant, adjuvant ou métastatique, il est essentiel de surveiller :

- la formule sanguine, la majorité des chimiothérapies étant toxiques pour les cellules hématopoïétiques;
- le bilan hépatique;
- les infections, compte tenu que le système immunitaire est souvent affecté;
- l'apparition de fièvre, qui peut être un indicateur de neutropénie fébrile et d'une infection;
- les fonctions cardiaques, essentiellement chez les patientes sous anthracyclines ou trastuzumab; l'atteinte peut survenir plusieurs années après les traitements;
- les neuropathies;
- les mucosites; et
- à plus long terme, certaines chimiothérapies peuvent provoquer des leucémies plusieurs années après les traitements.

En contexte adjuvant, l'administration de chimiothérapie se fait selon des protocoles bien précis dont le choix dépend d'un certain nombre de facteurs basés sur l'étendue du cancer, le type de cancer et l'état de la patiente. En contexte adjuvant, le nombre de cycles de chimiothérapie. Tout au cours de l'administration d'une chimiothérapie dite palliative, il faut faire périodiquement des évaluations par des tests d'imagerie. Ces tests permettront de qualifier la réponse au traitement : rémission complète, partielle, maladie stable ou progression.

L'arrêt d'un traitement se fera le plus souvent s'il y a progression de la maladie. On procèdera alors à un changement de médicament de chimiothérapie. Cette façon de donner séquentiellement et non en combinaison les traitements permet de diminuer les effets secondaires chez des patientes souvent très atteintes par les métastases. Le but est toujours de diminuer les symptômes de la maladie sans trop d'effets secondaires.

Tableau 12.1 – Résumé des effets secondaires possibles des principales chimiothérapies aux doses utilisées en cancer du sein

| Effets secondaires | Anthracyclines | Taxanes | 5-Fluouracil | Cyclophosphamide | Methotrexate | Carboplatin | Vinorelbine | Trastuzumab | Capecitabine |
|---|-------------------------------------|--------------------|--------------|--|--------------|--------------|-------------|--|--------------|
| Pouvoir émétique | Modéré, élevé avec cyclophosphamide | Faible | Faible | Élevé | Faible | Modéré | Faible | -- | Faible |
| Alopécie | Près de 100% | 76-85% | >10% | 40-60% | 1-10% | 3% | 12% | -- | 6% |
| Allergie | Possible | 17-21% | -- | Possible | -- | -- | -- | -- | -- |
| Cardiotoxicité à court terme (à l'ECG ou baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) | 20-30% | -- | 8% | Possible à des doses élevées, rare en cancer du sein | -- | -- | -- | Possible, mais revient souvent à la normale après traitement | 3% |
| Cardiotoxicité à long terme | Possible | -- | Possible | Possible | -- | -- | -- | -- | Possible |
| Diarrhées | >10% | 39% | >10% | >10% | >10% | 6% | 13-20% | 27% | 49-57% |
| Neutropénie | 10-67% | 75% | -- | Près de 100% | Près de 100% | Près de 100% | 80-98% | -- | 4% |
| Neutropénie fébrile | Possible | 11-25% (docetaxel) | -- | Possible | Possible | Possible | <10% | -- | -- |
| Thrombocytopénie | -- | -- | Fréquent | Fréquent | Fréquent | Fréquent | 4-6% | -- | 20-24% |
| Anémie | -- | 90% | Fréquent | Fréquent | Possible | 71% | 77-81% | -- | 72-80% |
| Aménorrhée | Possible | -- | -- | Possible | -- | -- | -- | -- | -- |
| Leucémie à long terme | Possible mais rare | -- | -- | Possible mais rare | -- | -- | -- | -- | -- |
| Rétention liquidienne | -- | 64-82% (docetaxel) | -- | -- | -- | -- | -- | 5-10% | -- |
| Syndrome main-pied | -- | 31-48% (docetaxel) | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 53-57% |
| Neuropathies | -- | 14-49% | -- | -- | >10% | 4% | 30-50% | -- | -- |
| Néphrotoxicité | -- | -- | -- | Possible | Possible | -- | -- | -- | -- |
| Augmentation des enzymes hépatiques | -- | -- | -- | -- | 1-10% | 5-24% | 9-74% | -- | 15-29% |
| Stomatites | <10% | 42% | >10% | >10% | >10% | -- | 15-16% | -- | 22-67% |

Ces chimiothérapies sont habituellement utilisées en combinaison. Les effets secondaires sont alors plus fréquents.

12.1.1 – Anthracyclines

Les anthracyclines sont très utilisées en cancer du sein, principalement la doxorubicine et l'épirubicine. On les retrouve en combinaison dans plusieurs protocoles (AC, EC, FEC, FAC et TAC). Elles peuvent également être administrées seules dans certaines situations. Pendant le traitement lui-même, on observe une neutropénie chez 54-80% (sévère chez 10-67%) des patientes dans les 10-14 jours suivant un traitement et qui revient habituellement à la normale au 21^e jour. Les risques de neutropénie fébrile sont non-négligeables. Cette complication est potentiellement mortelle si elle n'est pas prise à temps. La dose totale à vie est limitée afin de limiter les effets cardiaques à long-terme. En effet, les anthracyclines causent parfois des dommages au muscle cardiaque. Cette toxicité peut être aiguë ou tardive. Les effets précoces n'ont pas de lien avec la dose cumulative reçue. Ils peuvent se manifester sous la forme de changements légers à l'ECG ou sous la forme d'arythmies. Les cardiotoxicités précoces ne prédiront pas l'apparition de formes tardives. Les possibles cardiotoxicités tardives sont en relation avec la dose cumulative totale reçue par la patiente dans sa vie. Elles se manifestent habituellement sous la forme d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque symptomatique^{5,263,264}.

Autrement, la quasi-totalité des patientes souffriront d'alopecie. Cette alopecie peut être partiellement prévenue avec l'utilisation de bonnets réfrigérants²⁶⁵. Des nausées et vomissements surviennent chez 21 à 55% des patientes pendant leurs traitements. Les patientes ayant reçu une anthracycline sont à plus haut risque de développer un cancer hématologique, le plus souvent en une leucémie myéloïde aiguë (possible mais rare)^{5,263,264}.

12.1.2 – Taxanes

Les taxanes, dont le docetaxel et le paclitaxel, sont fréquemment utilisés en cancer du sein. Ce sont des agents qui empêchent la division des cellules. Les principaux effets secondaires incluent les cytopénies, dont la neutropénie qui survient chez la majorité des patientes (chez 96% des patientes, sévère chez 75%). La neutropénie dont il faut tenir compte est celle qui s'accompagne de fièvre. Cette « neutropénie fébrile » peut survenir dans 11-25% des cas et entraîne d'emblée une hospitalisation et des antibiotiques intraveineux. Les thrombopénies légères à modérées sont aussi fréquentes.

Des réactions allergiques peuvent survenir pendant l'infusion du médicament. Elles sont en général en lien avec le solvant de la taxane. Ces réactions sont d'intensité variable, allant d'un simple rash au choc anaphylactique. Les patientes recevant une taxane doivent toujours recevoir une prémédication à base de stéroïdes pour prévenir ces réactions.

Le docetaxel induit une rétention des fluides dans 64 à 82% des cas. Cette rétention des fluides peut se manifester sous la forme d'œdème périphérique, d'effusion pleurale, d'ascites, d'effusion péricardique et de gain de poids. La rétention hydrique peut être sévère dans 7 à 22% des patientes et entraîner de l'œdème généralisé, une tamponnade et un épanchement pleural nécessitant un drainage. La rétention des fluides survient habituellement après quelques traitements et se résorbe habituellement graduellement après la fin de ceux-ci.

Des réactions pied-mains peuvent être observées chez environ la moitié des patientes sous docetaxel, sous la forme de rougeurs, de douleur, de prurit et de rash à la paume des mains et à la plante des pieds. Des réactions graves peuvent produire un érythème important, une nécrolyse épidermale et des changements scléromateux. Des changements aux niveaux des ongles sont également observés chez 33% des patientes. La majorité des changements sont cosmétiques et asymptomatiques, mais sont parfois douloureux. Il faut particulièrement rester vigilant au développement d'infections sous les ongles. L'alopecie (réversible) se développe chez la majorité des patientes.

Les neuropathies sensorielles et motrices (dans 49% et 14% des patientes, respectivement) sont reliées à la dose cumulative totale administrée à la patiente et sont plus fréquentes avec le paclitaxel. Elles entraînent des paresthésies, des dysesthésies et de la douleur. Les formes motrices se présentent généralement sous la forme de faiblesses des extrémités, mais sont rares.

Finalement, les patientes recevant du docetaxel peuvent développer une pneumonite interstitielle (7 à 47% des cas) ou un œdème pulmonaire dans les jours ou les semaines après avoir reçu la taxane^{5,266-268}.

12.1.3 – Fluorouracil

Le 5-FU est une chimiothérapie intraveineuse fréquemment utilisée en combinaison avec d'autres chimiothérapies dans le traitement adjuvant du cancer du sein. La capecitabine est une formulation par voie orale de fluorouracil et est utilisé principalement en situation métastatique.

Les principaux effets secondaires de ces médicaments sont reliés à l'atteinte des muqueuses (diarrhée et mucosites). La capecitabine est fréquemment associée au syndrome pieds-mains, sous la forme de rougeurs, de douleur, de prurit et de rash à la paume des mains et à la plante des pieds. Des réactions graves peuvent produire un érythème important, une nécrolyse épidermale et des changements scléromateux. Des changements aux niveaux des ongles sont également observés chez le tiers des patientes. La majorité des changements sont cosmétiques et asymptomatiques, mais sont parfois douloureux. Il faut particulièrement rester vigilant au développement d'infections sous les ongles.

Le 5-FU en perfusion continue (peu utilisée en cancer du sein), de même que la capecitabine, peuvent être rarement associés à une cardiotoxicité aiguë en cours de traitement, qui se manifeste par des douleurs coronariennes avec ischémie plus ou moins sévère en lien avec les spasmes coronariens^{5,269,270}.

12.1.4 – Cyclophosphamide

La cyclophosphamide empêche la synthèse protéique par les cellules. En cancer du sein, elle est utilisée en combinaison avec d'autres chimiothérapies. La cyclophosphamide induira une myélosuppression : la baisse des globules blancs atteindra un nadir (le point le plus bas) 8 à 15 jours après le début des traitements, alors que la baisse des plaquettes atteindra son nadir 10 à 15 jours après le début des traitements, leurs niveaux revenant à la normale 17 à 28 jours après la fin des traitements. Des nausées et vomissements sont également fréquents avec cette chimiothérapie.

Une cystite hémorragique peut survenir chez 40% des patientes qui reçoivent de fortes doses de cyclophosphamide ou chez celles qui en consomment depuis longtemps. Les manifestations sont variables, incluant du sang dans les urines, une urgence urinaire et une augmentation de la fréquence urinaire, mais ces complications surviennent rarement avec les doses utilisées en cancer du sein^{5,271}. On recommande aux patientes de boire beaucoup d'eau dans les premiers 48 heures pour prévenir cette complication.

12.1.5 – Methotrexate

Le methotrexate a déjà été beaucoup utilisé dans le traitement du cancer du sein en combinaison avec la cyclophosphamide et le 5-FU (protocole CMF), mais il est moins utilisé à l'heure actuelle. Le methotrexate peut provoquer des neutropénies et thrombopénies en combinaison avec les autres chimiothérapies et peut aussi contribuer aux nausées et vomissements.

Il peut causer une hépatotoxicité chez 1 à 10% des patientes, se manifestant par une élévation des AST/ALT et parfois de la bilirubine. Cette toxicité est rarement grave aux doses utilisées en cancer du sein.

Le methotrexate peut provoquer une toxicité pulmonaire chez 2 à 8% des patientes, se manifestant sous la forme de pneumonite^{5,272}.

12.1.6 – Sels de platine

Les sels de platine (en cancer du sein, seul le carboplatin est utilisé) endommagent l'ADN, empêchant la transcription. Ils sont associés à des cytopénies, provoquant une anémie (71% des patientes), une neutropénie (sévère chez 18% des patientes) et une thrombocytopénie (sévère chez 25% des patientes). Le nadir de ces baisses se manifestent vers le 7^e-14^e jour suivant le traitement et elles se résorbent en 30 à 35 jours.

Le carboplatin peut induire des nausées et des vomissements. Il faut être particulièrement vigilant aux neuropathies sensorielles^{5,273,274}.

12.2 – Traitements ciblés

Comme leur nom l'indique, ces traitements agissent sur une cible située au niveau des cellules cancéreuses. Par exemple, certains de ces médicaments se lient à un récepteur à la surface de la cellule néoplasique et empêchent son action. D'autres bloquent la partie intracellulaire du récepteur, empêchant ainsi la transmission du signal.

12.2.1 – Trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal se liant au domaine extracellulaire du HER2, empêchant son activation. Le HER2 est un récepteur tyrosine kinase qui est impliqué dans la

croissance cellulaire, la différenciation et la survie cellulaire. Les cancers du sein HER2-positifs ont une surexpression de ce récepteur et c'est dans ces cancers que le trastuzumab est utile.

Puisqu'il s'agit d'un traitement ciblé, le trastuzumab ne provoque que peu d'effets secondaires. Son principal effet secondaire est une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qui peut devenir symptomatique. Il est donc important de surveiller la fraction d'éjection ventriculaire gauche aux 3 mois et de réagir si une baisse survient. Toutefois, contrairement à la cardiotoxicité induite par les anthracycline, l'effet cardiaque du trastuzumab est très souvent réversible avec l'arrêt du traitement. Une fièvre et des frissons surviennent chez environ 40% lors de leur première perfusion²⁷⁵.

12.2.2 – Lapatinib

Le lapatinib, qui est une formulation par voie orale, se lie également au HER2, mais à sa partie tyrosine kinase intracellulaire et empêche ainsi l'activation des voies de signalisation impliquées dans la croissance cellulaire. Le lapatinib se lie également à la partie tyrosine kinase de l'EGFR, un autre récepteur impliqué dans la croissance cellulaire.

Le lapatinib peut provoquer des diarrhées dans 36 à 59 % des patientes et ces diarrhées peuvent être graves chez 3 à 10% des patientes. L'utilisation prophylactique d'agents anti-diarrhée est importante. Il est important de surveiller l'état d'hydratation et les électrolytes.

Le lapatinib peut rarement provoquer une toxicité hépatique, qui peut s'avérer grave dans certains cas. La fonction hépatique devrait être surveillée. Il cause assez fréquemment des rash « acnéiforme ».

Des effets cardiaques ont été rapportés chez des patientes sous lapatinib, mais moins fréquemment qu'avec le trastuzumab. Il s'agit d'une baisse réversible et souvent asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche survenant très rarement²⁷⁶.

12.2.3 - Pertuzumab

Tout comme le trastuzumab, le pertuzumab est un anticorps monoclonal se liant au domaine extracellulaire du HER2, empêchant son activation. Le HER2 est un récepteur tyrosine kinase qui est impliqué dans la croissance cellulaire, la différenciation et la survie cellulaire. Les cancers du sein HER2-positifs ont une surexpression de ce récepteur et c'est dans ces cancers qu'un traitement ciblé est utile. Le pertuzumab se donne en combinaison avec le trastuzumab et le docetaxel en première ligne métastatique²⁷⁷. Toutefois, au Québec, ce médicament n'est pas encore recommandé par l'INESS, et sa prescription doit faire l'objet d'une approbation spéciale.

12.2.4 – T-DM1

Le T-DM1 est une molécule d'emtansine couplée au trastuzumab. Ainsi, l'emtansine, qui est une chimiothérapie présentant une toxicité élevée lorsqu'utilisée seule, se retrouve uniquement livrée au niveau des cellules cancéreuses HER2-positives. Ainsi, le T-DM1 agit autant grâce au trastuzumab qui empêche l'activation du HER2, mais aussi au niveau de l'effet cytotoxique de

l'émansine. Le T-DM1 est donné en deuxième ligne métastatique²⁷⁸. Toutefois, au Québec, ce médicament n'est pas encore recommandé par l'INESS, et sa prescription doit faire l'objet d'une approbation spéciale.

12.3 – Hormonothérapies

Les hormonothérapies sont efficaces pour prévenir l'action des œstrogènes endogènes sur les cellules cancéreuses positives pour les récepteurs des œstrogènes. En contexte adjuvant, un traitement de 5 ans à l'aide d'une hormonothérapie est standard. Dans certains cas bien ciblés, 5 ans de tamoxifène peuvent être suivis de 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase. Des protocoles existent aussi pour 2.5 ans de tamoxifène, suivi de 2.5 ans d'inhibiteur de l'aromatase. L'hormonothérapie peut également être prescrite à titre prophylactique chez les patientes à haut risque.

Tableau 12.2 – Principaux effets secondaires de l'hormonothérapie utilisée en cancer du sein²⁷⁹⁻²⁸³

| Effet secondaire | Tamoxifène | Inhibiteur de l'aromatase | Gosereline |
|------------------------------|------------|---------------------------|------------|
| Événements thromboemboliques | 2-5% | <4% | Possible |
| Sudation | 6-18% | 2-22% | -- |
| Bouffées de chaleur | 25-81% | 13-47% | 96% |
| Saignements vaginaux | 2-23% | 1-9% | 1-10% |
| Hypercalcémie | <1% | -- | Possible |
| Hypercholestérolémie | 3% | 7-12% | -- |
| Dépression | 4-12% | 5-13% | Possible |
| Cataracte | <7% | 4-6% | -- |
| Arthralgies/myalgies | 4-29% | 5-36% | -- |
| Cancer endométrial | 0.8% | -- | -- |
| Œdème périphérique | -- | 8-17% | -- |
| Nausées | 5-26% | 11-19% | <5% |
| Fractures | 4-8% | 6-11% | Possible |
| Ostéopénie/ostéoporose | -- | 7% | -- |
| Maux de tête | 2-16% | 9-19% | -- |
| Sécheresse vaginale | <3% | 3-6% | -- |
| Anémie | -- | -- | 1-10% |
| Fatigue | 4-24% | 11-30% | Possible |
| Gain de poids | 8-9% | 6-13% | 1-10% |
| Événements cardiovasculaires | 4% | 3-4% | -- |
| Arthrite | 14% | 14% | -- |

12.3.1 – Tamoxifène

Le tamoxifène se lie aux récepteurs des œstrogènes, sur lequel il agit comme agoniste ou comme antagoniste, selon l'organe. Dans l'utérus, le tamoxifène agira de manière agoniste. Dans le sein et pour les cellules de cancer du sein, le tamoxifène sera un antagoniste, où il empêchera l'action des œstrogènes sur la prolifération épithéliale. Évidemment, seules les cellules cancéreuses positives pour les récepteurs des œstrogènes répondront au tamoxifène. Des études autant en prévention qu'en adjuvant ont montré ses effets bénéfiques sur la survie au cancer du sein^{151,172,284}.

Toutefois, le tamoxifène induit un certain nombre d'effets secondaires, dont certains sont non-négligeables et doivent être surveillés, d'autant plus que le traitement standard en adjuvant est d'une durée de 5 ans et même de 10 ans dans certains cas. Les **événements thromboemboliques** (embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral et thrombose veineuse profonde, entre autres) et le développement de **cancers endométriaux** infiltrants sont les principaux effets secondaires graves du tamoxifène qui doivent être surveillés^{172,285}. Les effets secondaires moins graves incluent des bouffées de chaleur, des crampes aux mollets et des écoulements vaginaux blanchâtres.

12.3.2 – Inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, letrozole et exemestane) inhibent l'aromatase CYP19, l'enzyme-clé dans la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes. Ils sont utilisés chez les femmes ménopausées avec un cancer du sein hormono-positif. En effet, après la ménopause, les ovaires cessent de fabriquer les œstrogènes et les faibles taux d'œstrogènes retrouvés en circulation proviennent alors du tissu adipeux, essentiellement. Ils peuvent être utilisés chez les femmes non-ménopausées en association avec la goserelin. Les inhibiteurs de l'aromatase seraient un peu plus efficaces que le tamoxifène pour augmenter la survie au cancer du sein^{3,151,286-288}. Toutefois, les douleurs associées au traitement sont plus importantes qu'avec le tamoxifène. Les inhibiteurs de l'aromatase sont associés à des douleurs rhumatologiques comme le tunnel carpien.

Toutefois, ils sont eux aussi associés à des effets secondaires non-négligeables. Environ 45% des patientes traitées se plaignent de douleurs musculo-squelettiques et ces douleurs sont responsables pour environ 10-20% des cessations de traitement²⁸⁹. Les inhibiteurs de l'aromatase entraînent un risque significatif de **baisse de la densité osseuse** vers l'ostéopénie et l'ostéoporose, qui doivent être adéquatement surveillés²⁹⁰. Finalement une légère augmentation des événements cardiovasculaires a été rapportée, particulièrement chez les patientes qui avaient déjà une histoire cardiovasculaire²⁹¹.

12.3.3 – Gosereline

Chez certaines femmes, la suppression des fonctions ovariennes est souhaitable pour diminuer leur risque de récurrence d'un cancer du sein. Cette suppression peut être obtenue chirurgicalement ou chimiquement, en utilisant la gosereline, un agoniste de la LHRH. Utilisée seule ou avec le tamoxifène, la gosereline ne diminue pas de manière significative le risque de récurrence du cancer du sein²⁹². Sa principale utilité est chez les femmes non-ménopausées chez qui on veut offrir

un inhibiteur de l'aromatase. En effet, les inhibiteurs de l'aromatase ne peuvent être administrés que chez les femmes ménopausées²⁹³.

12.4 - Radiothérapie

La radiothérapie est une composante essentielle dans le traitement du cancer du sein puisqu'elle permet d'éliminer la maladie microscopique résiduelle au niveau des seins. Elle est utilisée en complément à la chirurgie conservatrice et dans une proportion significative des cas après une mastectomie totale. La radiothérapie permet de prévenir la récurrence tout en augmentant la survie à long terme^{294,295}. La radiothérapie est délivrée au niveau local (sein ou paroi thoracique) ou locorégional (ajout des aires ganglionnaires à risque) selon le risque de la patiente. Ce traitement est délivré de façon quotidienne, du lundi au vendredi, et le nombre de séances peut varier de 10 à 30 selon les situations.

Les effets secondaires à court terme de la radiothérapie se limitent aux structures incluses dans le champ de traitement. En aigu, les effets cutanés et aux tissus sous-cutanés sont les plus fréquents entraînant une réaction comme un coup de soleil nommée **radiodermite**. Il peut y avoir présence d'un érythème, d'un œdème, d'une sensibilité au sein, de fatigue et de façon moins fréquente d'une desquamation humide généralement dans le pli inframmaire et à l'aisselle. En subaigu, moins de 1% des patientes peuvent développer une pneumonite (une réaction inflammatoire au poumon)²⁹⁶.

13 – Facteurs de risque de récurrence

Même si la survie sans récurrence et la survie globale suite à un cancer du sein s'améliorent sans cesse, il existe une probabilité non-négligeable qu'une femme ayant fait un cancer du sein récidive un jour ou l'autre. Cette probabilité dépend essentiellement de la maladie originale, soit de la taille de la tumeur, de l'atteinte ganglionnaire, du type histologique et des caractéristiques immunohistochimiques (récepteurs hormonaux et HER2). En effet, les tumeurs négatives pour les récepteurs hormonaux auront une plus grande tendance à récidiver dans les 5 années suivant les traitements, alors que les tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux auront une plus grande tendance à récidiver à long-terme⁵.

13.1 – Récurrence locorégionale

Les probabilités de récurrence locorégionale dépendent d'abord de l'agressivité de la maladie originale et du type de traitement et des études (Tableau 13.1)²²⁷. Une récurrence locale dans les tissus mammaires conservés peut être traitée par une seconde chirurgie, le plus souvent une mastectomie totale. Une atteinte de la peau ou de la paroi thoracique lorsqu'une mastectomie totale a été réalisée au départ est également possible et confère un moins bon pronostic. Dans le cas d'une récurrence locale, une maladie métastatique asymptomatique sous-jacente est présente dans 25 à 30% des cas^{5,227}. Un bilan métastatique doit être fait par conséquent si une telle récurrence est prouvée.

Tableau 13.1 – Probabilités de récurrence du cancer du sein selon les traitements²²⁷

| Traitement | Probabilité de récurrence à 25 ans de suivi |
|--|---|
| Mastectomie totale | 4-14% |
| Mastectomie partielle avec radiothérapie | 7-22% |
| Mastectomie partielle sans radiothérapie | 39% |

13.2 – Deuxième tumeur primaire du sein

Les femmes sans prédisposition génétique et ayant déjà fait un premier cancer du sein ont une probabilité de 0.5 à 1% par année de faire un second cancer primaire du sein, soit dans l'autre sein ou dans les tissus mammaires conservés²⁹⁷. Les études montrent qu'un second primaire se manifeste sur le long-terme, nécessitant une surveillance appropriée²²⁷. Les porteuses de mutations dans BRCA sont à risque plus élevé de faire un second cancer (12% à 5 ans pour BRCA2 et 45% pour BRCA1)⁵.

13.3 – Maladie métastatique

Même si 15 à 40% des récurrences de cancer du sein impliquent la paroi thoracique et les ganglions avoisinant, le cancer du sein peut former des métastases à n'importe quel organe du corps, mais avec une préférence pour les os, le foie, les poumons et le système nerveux central. Le Tableau 11.2 présente les principaux sites métastatiques selon le type de cancer.

Tableau 13.2 – Sites métastatiques selon le type du cancer du sein original

| Type de cancer du sein | Principaux sites métastatiques |
|---|--------------------------------|
| Carcinome canalaire infiltrant ²⁹⁸⁻³⁰⁰ | Poumons |
| | Foie |
| | Os |
| | Tissus mous |
| | Glandes surrénales |
| Carcinome lobulaire infiltrant ²⁹⁸⁻³⁰⁰ | Système gastro-intestinal |
| | Organes reproducteurs |
| | Péritoine |
| | Rétropéritoine |
| | Moelle osseuse |
| HER2-positifs ³⁰¹ | Os |
| | Foie |
| | Poumons |
| Triple-négatif ³⁰² | Cerveau |
| | Poumons |
| | Foie |
| | Cerveau |

14 – Important à surveiller : Complications à long-terme d'un traitement pour un cancer du sein

Tableau 14.1 – Complications à court-terme possibles suite aux traitements du cancer du sein

| Traitement | Complications à court-terme possibles |
|-----------------------|---|
| Chirurgie | Sérome |
| | Infection |
| | Douleur |
| | Syndrome du sein fantôme |
| | Mobilité réduite du bras |
| Radiothérapie | Lymphoedème |
| | Radiodermite (érythème, œdème, desquamation) |
| | Sensibilité mammaire |
| Chimiothérapie | Fatigue |
| | Aménorrhée |
| | Myélosuppression |
| | Effets gastro-intestinaux |
| | Neurotoxicité |
| | Effets musculo-squelettiques |
| | Fatigue et anémie |
| Dysfonction cardiaque | |
| Hormonothérapie | Infections |
| | Symptômes de ménopause |
| | Événements thromboemboliques (tamoxifène) |
| | Effets musculo-squelettiques (inhibiteurs de l'aromatase) |

Tableau 14.2 – Complications à long-terme possibles suite aux traitements du cancer du sein

| Traitement | Complications à long-terme possibles |
|-----------------|---|
| Chirurgie | Mobilité réduite du bras |
| | Lymphoedème |
| Radiothérapie | Variations de l'apparence du sein, aréole et mamelon (volume, forme), fibrose |
| | Hypo/hyperpigmentation, télangiectasies |
| | Nécrose graisseuse |
| | Sensibilité mammaire résiduelle |
| | Lymphoedème (si irradiation des aires ganglionnaires) |
| | Pneumonite |
| | Toxicité cardiaque (si le cœur se trouvait dans le champ de traitement) |
| Chimiothérapie | Fracture des côtes |
| | Seconds cancers (angiosarcome) |
| | Peau d'orange (œdème) |
| | Ménopause précoce |
| | Dysfonction cardiaque |
| Hormonothérapie | Dysfonction cognitive |
| | Cancer secondaire à la chimiothérapie (leucémies) |
| | Cancer endométrial (tamoxifène) |
| Hormonothérapie | Ostéopénie/ostéoporose (inhibiteurs de l'aromatase) |
| | Augmentation du risque cardiovasculaire (inhibiteurs de l'aromatase) |

14.1 – Complications de la chirurgie

Les complications liées à la chirurgie au sein se manifesteront habituellement rapidement. Il peut y avoir formation d'un sérome, de l'infection, de la douleur et un syndrome du sein fantôme. Au niveau de la chirurgie axillaire, il peut y avoir, à court- et long-terme, une mobilité réduite du bras et un lymphoedème⁵.

14.2 – Complications de la radiothérapie

En tardif, les effets cutanés et aux tissus sous-cutanés sont aussi les plus fréquents pouvant entraîner une diminution du volume du sein, une asymétrie du mamelon, de l'aréole et du sein, un changement de coloration (hypo- ou hyperpigmentation), une fibrose, des télangiectasies et une sensibilité résiduelle^{303,304}. Certaines femmes peuvent être plus sensibles à la radiothérapie et avoir des effets secondaires plus marqués.

Pour les patientes recevant une irradiation régionale, le risque de lymphoedème est augmenté. L'incidence du lymphoedème varie énormément dans la littérature dû aux variations des techniques de traitement et des méthodes d'évaluation utilisées³⁰⁵. Une étude randomisée récente comparant l'irradiation locale et locorégionale suite à une chirurgie conservatrice rapporte à 5 ans un risque de lymphoedème de grade ≥ 2 de 4% et 7%³⁰⁶.

Il y a également dans moins de 1% des cas un risque de fracture de côtes dû à la diminution de densité osseuse dans la région traitée. Le risque de plexopathie brachiale est quasi nul avec ce type de traitement.

Pour les patientes avec irradiation pour un cancer du sein gauche, il y a un risque de toxicité cardiaque selon le volume cardiaque inclus dans le champ de traitement. Avec les nouvelles techniques de traitement, il y a un risque d'environ 1% de maladie cardiaque 10 à 20 ans après la radiothérapie. Ce risque peut varier selon les facteurs de risque préexistants de la patiente^{307,308}. Une atteinte pulmonaire peut également survenir.

Finalement, il y existe un risque de secondes néoplasies liées à la radiation qui se manifeste 10 à 20 ans après la radiothérapie. Ce risque est d'environ 1% dans la littérature et fort probablement moindre avec les nouvelles techniques de radiation. Il varie aussi selon les facteurs de risque de la patiente. Les seconds cancers possibles sont le cancer du sein, le cancer du poumon, les sarcomes (particulièrement les angiosarcomes) et les leucémies^{309,310}.

14.3 – Complications de la chimiothérapie à long-terme

À long-terme, la chimiothérapie peut induire une défaillance ovarienne précoce (ménopause précoce induite), une dysfonction cardiaque, des cancers secondaires et une dysfonction cognitive.

Les ovaires des femmes ayant reçu une chimiothérapie contiennent typiquement moins de follicules primordiaux et moins de follicules matures. Plusieurs femmes développent une

aménorrhée pendant leurs traitements de chimiothérapie. Chez certaines, les menstruations reviennent avec la fin des traitements, ou quelques mois plus tard, mais pas chez toutes. Les agents alkylants tels que la cyclophosphamide sont particulièrement reconnus pour provoquer une aménorrhée. Environ 50% des femmes de moins de 40 ans qui développent une aménorrhée auront un retour des menstruations, contre 10% des femmes de plus de 40 ans³¹¹. Les femmes qui auront une aménorrhée auront des symptômes de déficience en œstrogènes, tels que sécheresse vaginale, atrophie génitourinaire et bouffées de chaleur. La ménopause précoce, qu'elle soit iatrogénique ou naturelle, augmente le risque cardiovasculaire et le risque d'ostéoporose^{5,312}. Une histoire personnelle de cancer du sein est une contraindication à l'hormonothérapie de remplacement³¹³.

Le risque cardiovasculaire devrait être géré de manière habituelle, au besoin, à l'aide de statines et de saines habitudes de vie. Le risque ostéoporotique devrait être géré à l'aide de vitamine D, de calcium et d'exercice. Un suivi de la densité minérale osseuse peut être fait. Les biphosphonates sont optionnels ou parfois nécessaires dans cette circonstance^{5,177,314}. Les symptômes d'atrophie vulvovaginale peuvent être traités à l'aide de lubrifiants. Un anneau vaginal à faibles doses d'oestrogènes ou des ovules peuvent être prescrits dans les cas sévères après discussion avec l'oncologue. Chez les femmes ayant de sévères bouffées de chaleur, un traitement à l'aide de venlafaxine peut être envisagé. La gabapentin est une alternative plus rarement utilisée.

Le risque de cardiomyopathie et d'insuffisance cardiaque est non-négligeable. Les anthracyclines et les agents alkylants peuvent induire une cardiotoxicité à long terme (plusieurs années) qui est dépendante de la dose cumulative reçue³¹⁵. Le trastuzumab induit aussi une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire, mais qui est généralement réversible avec l'arrêt des traitements. Elle survient rarement tardivement après l'arrêt des traitements, au contraire des anthracyclines. Ces effets cardiaques devraient être suivis de près et les cas devraient être référés à un cardiologue intéressé et formé dans ces complications. Leur prévention est avantageuse.

La plupart des chimiothérapies sont des carcinogènes. Les patientes traitées à l'aide de chimiothérapies sont à risque de développer un syndrome myélodysplasique et une leucémie aiguë⁵.

La dysfonction cognitive associée à la chimiothérapie (le « chemo-brain ») est un sujet controversé. De nombreux cas ont été décrits, mais des études à large échelle sont nécessaires pour préciser s'il y a vraiment un lien de cause à effet.

14.4 – Complications de l'hormonothérapie

Le tamoxifène peut produire : des polypes utérins, des saignements vaginaux, des pertes vaginales non-hémorragiques, une augmentation de risque de développer un carcinome endométrial ou un sarcome utérin; des symptômes de ménopause, tels que des bouffées de chaleur et des menstruations irrégulières; et une augmentation du risque thromboembolique. En général, les bénéfices du tamoxifène sur la récurrence et la survie contrebalancent les effets négatifs. Toutes les femmes sous tamoxifène devraient subir **régulièrement** un examen gynécologique. Les femmes se plaignant de saignements, de douleur pelvienne et/ou de sensation de pression devraient être référées pour des examens complémentaires, dont une biopsie endométriale.

Les inhibiteurs de l'aromatase, quant à eux, peuvent donner des bouffées de chaleur, des myalgies et des arthralgies, ainsi qu'une augmentation du risque d'ostéoporose et de fracture.

14.5 – Complications psychologiques

Le sein est le symbole culturel de la féminité, de la sexualité, des capacités à nourrir son nouveau-né et de la reproduction. Le diagnostic de cancer du sein et la résection d'une partie ou de la totalité d'un sein peut être associé à de profonds symptômes psychologiques, tels que de la détresse, de la tristesse et un sentiment de perte. Parfois, le retard ou l'annulation d'un projet de grossesse est difficile à vivre. La ménopause précoce amène aussi des changements psychologiques et sexuels. Il y a de complexes implications psychologiques à chaque étape de la prise en charge de la patiente avec cancer du sein, au départ ainsi que pendant les années suivantes. L'anxiété face aux effets secondaires des traitements et face à une éventuelle récurrence est également importante. Une prise en charge psychosociale est un élément essentiel dans le suivi de la patiente avec cancer du sein. Ces effets psychologiques peuvent perdurer pour toute la vie de la patiente.

15 – Suivi des patientes ayant fait un cancer du sein

Deux principales lignes de conduites sont proposées pour le suivi des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein. Elles sont résumées dans les tableaux 15.1 et 15.2.

Tableau 15.1 – Résumé des recommandations de l’ASCO 2013 pour le suivi standard des femmes traitées pour un cancer du sein et asymptomatiques³¹⁶

| ACTIONS | Résumé des recommandations |
|--|---|
| Recommandées | |
| Histoire/examen physique | Chaque 3 à 6 mois pour les 3 premières années; chaque 6 à 12 mois pour les 4 ^e et 5 ^e années; annuellement par après. |
| Éducation de la patiente sur les symptômes de récurrence | Les médecins devraient éduquer les patientes sur les symptômes de récurrence, incluant l’apparition de nouvelles masses, de douleurs osseuses, de douleurs thoraciques, de douleurs abdominales, de dyspnée, de maux de tête persistants ou d’autres signes neurologiques. |
| Référer pour un conseil génétique | Les femmes présentant les caractéristiques suivantes devraient être référées en génétique : histoire de cancers ovariens ou du sein chez un apparenté de 1 ^{er} ou de 2 ^e degré; apparenté de 1 ^{er} degré avec cancer du sein avant l’âge de 50 ans; 2 apparentés ou plus avec histoire de cancer du sein; la patiente ou un apparenté a une histoire de cancer bilatéral des seins; ou une histoire de cancer du sein chez un apparenté de sexe masculin, les femmes avec cancer triple-négatif, et les femmes atteintes avant 35 ans. |
| Auto-examen des seins | Il devrait être suggéré à toutes les femmes de procéder à un auto-examen des seins à chaque mois. <i>Toutefois, il s’agit d’une recommandation américaine qui n’est pas endossée par le Canada. Elle est remplacée par «Être attentive à ses seins» au Québec et au Canada.</i> |
| Mammographie | Première mammographie 1 an après celle ayant mené au diagnostic de cancer du sein, mais pas plus de 6 mois après la fin des traitements systémiques. Les mammographies suivantes devraient être réalisées annuellement ou selon l’indication pour la surveillance d’anomalies, le cas échéant. |
| Coordination des soins | La continuité des soins pour les patientes ayant eu un cancer du sein devrait être réalisé par un médecin expérimenté dans la surveillance des patientes oncologiques et dans l’examen des seins, incluant l’examen des seins irradiés. Si le suivi est transféré au médecin de famille, le médecin de famille et la patiente devraient être informés des options à long-terme au sujet de la thérapie hormonale adjuvante. Il pourra alors être nécessaire de référer occasionnellement la patiente pour une évaluation oncologique. |
| Examen pelvien | Un suivi gynécologique régulier est recommandé pour toutes les patientes. Les patientes qui reçoivent du tamoxifène devraient être encouragées à rapporter tout saignement vaginal à leur médecin. |

Non recommandées

| | |
|-----------------------|---|
| Prélèvements sanguins | Une formule sanguine et un suivi de la fonction hépatique n'est pas indiquée comme suivi de routine chez une patiente ayant été traitée pour un cancer du sein. |
| Imagerie | Les radiographies thoraciques, les scans osseux, les échographies hépatiques, les tomographies, les TEP-scans et l'IRM ne sont pas recommandés de routine. |
| Marqueurs tumoraux | Les CA 15-3, CA 27-29 et antigènes carcinoembryoniques (CEA) ne sont pas indiqués de routine. |

Tableau 15.2 – Recommandations canadiennes pour le suivi des femmes ayant fait un cancer du sein³¹⁷

En général

- 1- Toutes patientes ayant fait un cancer du sein devraient avoir un suivi régulier.
- 2- Les fréquences des visites devraient être en fonction des besoins de la patiente.
- 3- Chaque visite devrait comporter un examen physique. L'examen physique devrait comprendre les seins, les aires ganglionnaires, la paroi thoracique, les poumons et l'abdomen. Les bras devraient être examinés pour la présence de lymphoedème.
- 4- Une mammographie devrait être réalisée annuellement.
- 5- Pour les femmes prenant du tamoxifène, il est important de s'informer au sujet de saignements vaginaux.
- 6- Les examens de laboratoire et l'imagerie (sauf la mammographie) ne devraient pas être réalisés de routine.
- 7- Les patientes devraient être encouragées à rapporter de nouveaux symptômes persistants, sans attendre au prochain rendez-vous.
- 8- Il est important de fournir à la femme l'information sur les changements à surveiller au niveau des seins et d'encourager à consulter si un tel changement survient. La femme devrait aussi être informée des signes associés à la présence éventuelle de métastases.
- 9- Le support psychosocial devrait être encouragé et facilité.
- 10- La participation à des études cliniques devrait être encouragée.
- 11- La responsabilité du suivi devrait être confiée à un seul médecin.
- 12- La communication entre les membres de l'équipe devrait être optimisée afin d'éviter les visites dupliquées.

Fonctions cognitives

Il peut y avoir un effet de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives et cet effet peut perdurer. Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre les plaintes d'une patiente sur ses fonctions cognitives et des méthodes objectives de mesure.

La participation à des études prospectives sur ce sujet devrait être encouragée.

Fatigue

La fatigue affecte environ 25 à 33% des patientes qui ont été traitées pour un cancer du sein. Les patientes devraient être évaluées pour les symptômes de fatigue.

Les causes psychologiques de fatigue devraient être éliminées. La dépression et la douleur sont des cibles possibles de traitement. Les causes physiques devraient également être évaluées

(hypothyroïdie, anémie, etc.). Un traitement endocrinien peut parfois être la raison de la fatigue. Il faudra alors discuter des avantages à prendre la médication par rapport à sa qualité de vie.

La participation à des études prospectives sur ce sujet devrait être encouragée.

Prise en charge de la masse corporelle

La prise en charge de la masse corporelle devrait être discutée avec toutes les patientes ayant été traitées pour un cancer du sein.

Les patientes avec un surpoids devraient participer à des programmes de prise en charge de la masse corporelle, à la condition que ces programmes aient été prouvés efficaces.

Ostéoporose

Les densités osseuses des patientes ménopausées, non-ménopausées mais avec des facteurs de risque d'ostéoporose ou qui consomment des inhibiteurs de l'aromatase, devraient être surveillées.

Les patientes devraient être encouragées à faire de l'exercice et d'avoir un apport quotidien adéquat de calcium et de vitamine D.

Le traitement de l'ostéoporose devrait inclure un biphosphonate.

Sexualité

La sexualité devrait être discutée avec les patientes à chaque visite.

Grossesse

Les patientes considérant une grossesse après un cancer du sein devraient être informées qu'il n'existe que des données limitées sur les effets d'une grossesse sur les risques de récurrence et sur la survie. La majorité des études sont des études cas-témoins sur de petits nombres de femmes. Néanmoins, il n'y a actuellement aucune preuve qu'une grossesse affecte négativement la survie.

15.1 – Surveillance

15.1.1 – Éducation de la patiente

Environ 75% des récurrences sont détectées par les patientes elles-mêmes. C'est pourquoi les patientes devraient être éduquées à surveiller les signes d'une récurrence, comme l'apparition de nouvelles masses, de douleurs (osseuses, thoraciques ou abdominales), de dyspnée, de toux persistante ou de maux de tête persistants.

15.1.2 – Génétique

Une histoire familiale de cancer du sein chez une patiente devrait laisser suspecter une susceptibilité génétique dans sa famille. Puisque l'histoire familiale est dynamique, la femme devrait être encouragée à rapporter tout nouveau cancer du sein au médecin, qui déterminera alors la pertinence de la référer en génétique, selon les critères énoncés à la Section 10.3.

15.1.3 – Histoire et examen physique

Une histoire des différents symptômes que la patiente a éprouvés depuis la dernière visite devrait être faite avec la patiente. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les os, le foie, les poumons et le cerveau. Une revue des symptômes de métastases devrait être faite, dont les plus fréquents sont présentés dans le Tableau 15.3.

Le sein conservé, la cicatrice, la peau et le sein contralatéral devraient être soigneusement examinés en raison de possibles récurrences locales. Dans le cas d'une mastectomie, la cicatrice devrait être examinée pour la présence de masses ou de changements cutanés. Les ganglions axillaires et supra-claviculaires devraient être examinés. Chez les femmes ayant eu un évidement axillaire et/ou une radiothérapie axillaire, le bras du côté opéré devrait être examiné pour la présence d'un lymphoedème. La colonne vertébrale, le sternum, les côtes et le bassin devraient être palpés pour détecter des douleurs osseuses. Les poumons devraient être auscultés pour la détection de changements ou des signes d'épanchements pleuraux. Le cœur devrait être examiné. Le foie devrait être palpé pour détecter des douleurs ou une hépatomégalie. Un examen neurologique de base devrait être effectué si la patiente se plaint du moindre symptôme nouveau. La région parasternale peut présenter une voussure, signe d'une atteinte de ganglions de la chaîne mammaire interne.

15.1.4 – Récurrence locale après une chirurgie conservant le sein

La radiothérapie provoque des changements dans le sein conservé. L'examen d'un sein irradié a alors une faible sensibilité et une faible spécificité. La mammographie demeure alors le meilleur moyen de détecter une récurrence dans un sein irradié³¹⁸.

Tableau 15.3 – Symptômes les plus fréquents de métastases su cancer du sein.

| Site métastatique | Symptômes |
|-------------------------|--|
| Os | <ul style="list-style-type: none">- douleurs osseuses constantes- fractures |
| Foie | <ul style="list-style-type: none">- anorexie- perte de poids- malaise abdominal constant- douleur dans le quadrant abdominal supérieur droit- ictère (dans les cas avancés) |
| Poumons | <ul style="list-style-type: none">- toux persistante- dyspnée- douleur thoracique |
| Système nerveux central | <ul style="list-style-type: none">- maux de tête persistants- nausées et vomissements- changements d’humeur et de comportement- paralysies- troubles moteurs- compression de la moelle épinière- convulsions |
| Gastro-intestinal | <ul style="list-style-type: none">- changements dans les habitudes intestinales- sang dans les selles |
| Génito-urinaire | <ul style="list-style-type: none">- saignements- douleur pelvienne |

15.1.5 – Récidive ou nouveau primaire contralatéral

Même si il n’y a pas d’étude randomisée examinant le bénéfice d’un examen des deux seins pour détecter une récidive ou un nouveau primaire, les lignes directrices soutiennent l’examen des deux seins dans le suivi des femmes ayant fait un cancer du sein.

15.1.6 – Examen pelvien

Un examen gynécologique devrait être réalisé chez toutes les femmes ayant été traitées pour un cancer du sein, et particulièrement celles traitées à l’aide de tamoxifène.

15.1.7 – Mammographie

La surveillance mammographique a pout but de détecter une récidive ipsilatérale ou contralatérale. Toutefois, il n’y a pas de consensus sur la fréquence idéale de ces mammographies. Les lignes directrices canadiennes stipulent qu’elles devraient être réalisées annuellement.

L'échographie ne devrait pas être réalisée de routine, sauf pour confirmer une trouvaille mammographique ou pour l'investigation de signes cliniques avec une mammographie normale.

15.1.8 – Auto-examen des seins

L'auto-examen des seins n'est plus recommandé, principalement parce que les études randomisées ont échoué à démontrer une amélioration de la survie. Les femmes devraient toutefois recevoir l'enseignement pour demeurer vigilantes aux changements au niveau de leurs seins qui doivent les amener à consulter même si une mammographie récente était normale. Environ 10% des cancers ne sont pas vus à la mammographie. Les cancers survenant entre deux mammographies (cancers d'intervalle) peuvent avoir tendance à être plus agressifs.

15.1.9 – Seins reconstruits

L'examen physique devrait être réalisé pour détecter des masses ou des changements de la peau, mais la mammographie de dépistage n'est pas recommandée.

15.2 – Tests non-recommandés de routine

Les formules sanguines et les tests biochimiques ne sont pas indiqués de routine pour le suivi des femmes avec cancer du sein en absence de symptômes. En effet, même si les marqueurs hépatiques sont élevés chez 32 à 95% des patientes avec métastases hépatiques, ils peuvent également être élevés chez 60 à 80% des femmes sans métastases hépatiques³¹⁹. Une seule valeur élevée n'indique rien. Une série de résultats élevés chez une patiente symptomatique est suspect.

Les marqueurs tumoraux tels que le CEA et le CA 15-3 augmentent avec la charge de la maladie et peuvent servir à marquer l'avancée de la maladie. Ils peuvent être normaux même si des métastases sont présentes. Toutefois, ils ne devraient pas être utilisés de routine chez les patientes asymptomatiques car : 1) ils ne sont ni sensibles ni spécifiques pour une récurrence du cancer du sein; 2) des fluctuations significatives peuvent être observées; 3) aucune étude prospective ne les a validés dans une population asymptomatique; et 4) l'absence de traitement curatif chez les femmes métastatiques élimine le potentiel de survie d'une longueur d'avance de 5-6 mois sur le diagnostic d'une maladie métastatique³²⁰.

La radiographie pulmonaire est rarement utilisée chez des patientes asymptomatiques dû au manque de sensibilité³²¹. Même chose pour la scintigraphie osseuse et l'imagerie abdomino-pelvienne. Aucune preuve n'existe à savoir si la détection précoce de métastases changera la survie de la patiente^{317,322}. La recherche de métastases asymptomatiques n'est pas recommandée.

À retenir :

Aucune preuve n'existe à savoir si la détection précoce de métastases changera la survie de la patiente.

15.3 – Suivi de la patiente métastatique

La prise en charge de la patiente métastatique doit être assurée par un oncologue et/ou être discuté en comité multidisciplinaire. Une biopsie de la métastase lors du premier événement métastatique est recommandée, si la métastase est accessible. Cela confirme le diagnostic de métastases d'un cancer du sein et permet de s'assurer que les caractéristiques de la métastase sont les mêmes que celles du primaire. Des changements dans les récepteurs hormonaux ou dans la positivité ou non du HER2 peuvent survenir.

Les buts des traitements métastatiques sont de prolonger la survie, d'atténuer les symptômes et de maintenir une qualité de vie acceptable, malgré les toxicités des traitements. La survie médiane à un cancer métastatique du sein est de 18 à 24 mois, mais elle peut être de quelques ou de plusieurs années lors de maladie plus indolente, comme les métastases osseuses ou uniques³²³⁻³²⁵. **De nouveaux traitements prometteurs sont souvent disponibles lors d'essais cliniques et la participation à ces études devrait être encouragée.**

15.3.1 – Traitement systémique

Lorsque des métastases d'un cancer du sein commencent à être symptomatiques, il est généralement nécessaire de débiter un traitement systémique, dont la nature dépend de la tumeur originale et de ses caractéristiques. L'oncologue peut décider d'utiliser une hormonothérapie, une chimiothérapie ou une thérapie ciblée. Même si la chimiothérapie apporte le plus souvent une réponse rapide des métastases, les études suggèrent qu'une hormonothérapie (chez les cancers hormonodépendants) est également une bonne approche et minimise les effets secondaires³²⁶⁻³²⁸. La réponse est cependant plus lente. Par contre, les chances de rémission et la durée de la rémission, sur des patientes bien choisies, peuvent être importantes et prolongées, parfois en termes d'années. En chimiothérapie, on peut utiliser une seule molécule ou une combinaison de plusieurs. Les thérapies ciblées peuvent être ajoutées, selon les caractéristiques du cancer. Les traitements évolueront avec le degré de réponse de la maladie. L'importance de l'atteinte métastatique, l'état de santé globale de la patiente et le risque à court terme sur la vie sont pris en compte dans le choix du traitement.

15.3.2 – Traitement local

Des études rétrospectives suggèrent que l'exérèse des métastases ou du primaire (dans le cas d'un cancer métastatique d'emblée) améliorerait la survie, mais ces études souffrent d'un certain nombre de biais³²⁹. Des études sont actuellement en cours sur ce sujet. Les patientes doivent être soigneusement sélectionnées³³⁰.

La radiothérapie est plus souvent utilisée pour le traitement de métastases symptomatiques, principalement au niveau des os et du cerveau. L'exérèse de métastases uniques et possible dans certains cas bien précis dans un but souvent curatif.

15.3.3 – Prise en charge des métastases osseuses

Les métastases osseuses sont généralement des métastases à progression lente. Les métastases et leurs éventuels symptômes peuvent être traitées à l'aide de radiothérapie et/ou à l'aide d'un biphosphonate. Rarement, une résection de la partie de l'os malade et la mise en place d'une prothèse peuvent être nécessaires. L'utilisation des biphosphonates lors du diagnostic de métastases osseuses a permis d'améliorer la qualité des vies des femmes en diminuant la douleur et l'utilisation d'analgésie. De plus, les fractures sont moins fréquentes, tout comme le recours à la radiothérapie palliative. Cependant, la radiothérapie est utile lorsqu'il y a une douleur non contrôlée ou un risque de fracture d'un os atteint par une métastase. La chirurgie avec mise en place d'une tige ou plaque lors de fracture pathologique s'accompagne habituellement de radiothérapie par la suite.

Il est important de souligner qu'une patiente sous biphosphonate est à risque de complications dues au traitement, notamment l'ostéonécrose de la mâchoire³³¹. Les patientes sous biphosphonates devraient être encouragées à avoir une bonne hygiène buccale et à consulter régulièrement un dentiste. Lorsque possible, une consultation avec un dentiste devrait être effectuée avant le début des traitements.

Références

1. Programme québécois de dépistage du cancer du sein : Santé du sein - Moyen de dépistage. 2011. (Accessed 2012-09-29, at <http://www.depistagesein.ca/sante-moyens.html>.)
2. Mery L, Dale D, De P, et al. Canadian Cancer Statistics - 2014. Ottawa: Canadian Cancer Society; 2014.
3. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2011;379:432-44.
4. Programme québécois du dépistage du cancer du sein de la région de la Capitale-Nationale. at www.depistagesein.ca.)
5. Diseases of the Breast, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
6. Tanner JM. *Wachstum und Reifung des Menschen*: Thieme Stuttgart; 1962.
7. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
8. Boyd N, Martin L, Stone J, Little L, Minkin S, Yaffe M. A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1048-53.
9. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285:171-6.
10. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998;338:1089-96.
11. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ* 1998;158:S3.
12. NCCN Guidelines: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2014: National Comprehensive Cancer Network; 2014.
13. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005;353:275-85.
14. Jardines L. Management of nipple discharge. *Am Surg* 1996;62:119-22.
15. Leung AK, Pacaud D. Diagnosis and management of galactorrhea. *Am Fam Physician* 2004;70:543-50.
16. Murad TM, Contesso G, Mouriesse H. Nipple discharge from the breast. *Ann Surg* 1982;195:259-64.
17. Dolan RT, Butler JS, Kell MR, Gorey TF, Stokes MA. Nipple discharge and the efficacy of duct cytology in evaluating breast cancer risk. *Surgeon* 2010;8:252-8.
18. Morrogh M, King TA. The significance of nipple discharge of the male breast. *Breast J* 2009;15:632-8.
19. Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg* 1989;13:699-705.
20. Seltzer MH. Breast complaints, biopsies, and cancer correlated with age in 10,000 consecutive new surgical referrals. *Breast J* 2004;10:111-7.
21. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. *J R Soc Med* 1998;91:462-4.
22. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004;79:353-72.
23. Aiello EJ, Buist DS, White E, Seger D, Taplin SH. Rate of breast cancer diagnoses among postmenopausal women with self-reported breast symptoms. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:408-15.
24. Park HS, Yoon CH, Kim HJ. The prevalence of congenital inverted nipple. *Aesthetic Plast Surg* 1999;23:144-6.
25. Da Costa D, Taddese A, Cure ML, Gerson D, Poppiti R, Jr., Esserman LE. Common and unusual diseases of the nipple-areolar complex. *Radiographics* 2007;27 Suppl 1:S65-77.

26. Nicholson BT, Harvey JA, Cohen MA. Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. *Radiographics* 2009;29:509-23.
27. Canadian Task Force on Preventive Health C, Tonelli M, Connor Gorber S, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:1991-2001.
28. Kusters JP, Gotzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003373.
29. Stomper P. Breast Imaging. In: Hayes D, ed. *Atlas of Breast Cancer*. Philadelphia: Mosby; 2000.
30. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Atlas. 4th ed ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
31. Caldarella A, Puliti D, Crocetti E, et al. Biological characteristics of interval cancers: a role for biomarkers in the breast cancer screening. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012.
32. Kelemen LE, Pankratz VS, Sellers TA, et al. Age-specific trends in mammographic density: the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1027-36.
33. Berube S, Diorio C, Masse B, et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1653-9.
34. Diorio C, Dumas I. Relations of omega-3 and omega-6 intake with mammographic breast density. *Cancer Causes Control* 2014;25:339-51.
35. Diorio C, Sinotte M, Brisson J, Berube S, Pollak M. Vitamin D pathway polymorphisms in relation to mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2505-8.
36. Duchaine CS, Dumas I, Diorio C. Consumption of sweet foods and mammographic breast density: a cross-sectional study. *BMC public health* 2014;14:554.
37. Brisson J, Holowaty EJ, Villeneuve PJ, et al. Cancer incidence in a cohort of Ontario and Quebec women having bilateral breast augmentation. *Int J Cancer* 2006;118:2854-62.
38. Xie L, Brisson J, Holowaty EJ, Villeneuve PJ, Mao Y. The influence of cosmetic breast augmentation on the stage distribution and prognosis of women subsequently diagnosed with breast cancer. *Int J Cancer* 2010;126:2182-90.
39. La mammographie et les prothèses mammaires. Programme québécois de dépistage du cancer du sein, 2011. (Accessed 2012-09-30, at <http://www.depistagesein.ca/documents/Lamammographieetlesprothesesmammaires-4.pdf>.)
40. Fajardo LL, Harvey JA, McAleese KA, Roberts CC, Granstrom P. Breast cancer diagnosis in women with subglandular silicone gel-filled augmentation implants. *Radiology* 1995;194:859-62.
41. Taplin SH, Abraham L, Geller BM, et al. Effect of previous benign breast biopsy on the interpretive performance of subsequent screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1040-51.
42. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rose D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:96-106; discussion 7-8.
43. Edeiken BS, Fornage BD, Bedi DG, Sneige N, Parulekar SG, Pleasure J. Recurrence in autogenous myocutaneous flap reconstruction after mastectomy for primary breast cancer: US diagnosis. *Radiology* 2003;227:542-8.
44. Eidelman Y, Liebling RW, Buchbinder S, Strauch B, Goldstein RD. Mammography in the evaluation of masses in breasts reconstructed with TRAM flaps. *Ann Plast Surg* 1998;41:229-33.
45. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007;27 Suppl 1:S101-24.
46. La résonance magnétique mammaire remplace-t-elle la mammographie? Programme québécois de dépistage du cancer du sein, 2009. (Accessed 2012-09-29, at <http://www.depistagesein.ca/documents/PointsurIRMmammaire-GAM.pdf>.)
47. Appavoo S, Aldis A, Causer P, et al. Canadian Association of Radiologists. CAR practice guidelines and technical standard for Breast imaging and intervention: Canadian Association of Radiologists; 2012.

48. Baker JA, Lo JY. Breast tomosynthesis: state-of-the-art and review of the literature. *Acad Radiol* 2011;18:1298-310.
49. Groupe Actions-médecins (GAM) de la Direction régionale de santé publique de la Capitale-Nationale. 2014. (Accessed 2014-07-07, at <http://www.depistagesein.ca/wp-content/uploads/2012/05/Bulletin-PQDCS-Tomosynth%C3%A8se-fevrier-2014-MAJ.pdf>.)
50. Hughes LE, Bundred NJ. Breast macrocysts. *World J Surg* 1989;13:711-4.
51. Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:126-32.
52. Love SM, Gelman RS, Silen W. Sounding board. Fibrocystic "disease" of the breast--a nondisease? *N Engl J Med* 1982;307:1010-4.
53. Boecker W, Moll R, Dervan P, et al. Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *J Pathol* 2002;198:458-67.
54. Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol* 2007;14:108-19.
55. Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T, Visscher DW. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Hum Pathol* 2003;34:234-9.
56. El-Saify WM. Florid papillomatosis: A rare cause of bilateral giant breast lumps in the elderly. *Breast J* 2007;13:95-7.
57. Gill J, Greenall M. Juvenile papillomatosis and breast cancer. *J Surg Educ* 2007;64:234-6.
58. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989;64:1977-83.
59. Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Paik S, Wolmark N. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:616-20.
60. Linda A, Zuiani C, Furlan A, et al. Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: how often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant? *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1146-51.
61. Hayes BD, O'Doherty A, Quinn CM. Correlation of needle core biopsy with excision histology in screen-detected B3 lesions: the Merrion Breast Screening Unit experience. *J Clin Pathol* 2009;62:1136-40.
62. Kennedy M, Masterson AV, Kerin M, Flanagan F. Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. *J Clin Pathol* 2003;56:721-4.
63. Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;331:10-5.
64. Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1995;77:127-30.
65. Wechselberger G, Schoeller T, Piza-Katzer H. Juvenile fibroadenoma of the breast. *Surgery* 2002;132:106-7.
66. Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, Craciun I, Libson E, Mally B. Incidence and management of complex fibroadenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:214-8.
67. Cosechen MS, Wojcik AS, Piva FM, Werner B, Serafini SZ. Erosive adenomatosis of the nipple. *An Bras Dermatol* 2011;86:S17-20.
68. Soo MS, Kornguth PJ, Hertzberg BS. Fat necrosis in the breast: sonographic features. *Radiology* 1998;206:261-9.
69. Tse GM, Law BK, Ma TK, et al. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2002;55:951-4.
70. Morley JE, Dawson M, Hodgkinson H, Kalk WJ. Galactorrhea and hyperprolactinemia associated with chest wall injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:931-5.
71. Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res* 2005;122:103-10.

72. Siriwardana HP, Teare L, Kamel D, Inwang ER. Toxoplasmosis presenting as a swelling in the axillary tail of the breast and a palpable axillary lymph node mimicking malignancy: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:348.
73. Dixon JM. Periductal mastitis/duct ectasia. *World J Surg* 1989;13:715-20.
74. Becker L, McCurdy LI, Taves DH. Superficial thrombophlebitis of the breast (Mondor's disease). *Can Assoc Radiol J* 2001;52:193-5.
75. Scott-Conner CE, Schorr SJ. The diagnosis and management of breast problems during pregnancy and lactation. *Am J Surg* 1995;170:401-5.
76. Browning J, Bigrigg A, Taylor I. Symptomatic and incidental mammary duct ectasia. *J R Soc Med* 1986;79:715-6.
77. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006;11:435-49.
78. Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, Crotty TB. "Diabetic mastopathy," or sclerosing lymphocytic lobulitis, is strongly associated with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:121-6.
79. Baker TP, Lenert JT, Parker J, et al. Lactating adenoma: a diagnosis of exclusion. *Breast J* 2001;7:354-7.
80. Carkaci S, Lane DL, Gilcrease MZ, et al. Do all mucocele-like lesions of the breast require surgery? *Clin Imaging* 2011;35:94-101.
81. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. *J Am Coll Surg* 2008;206:269-73.
82. Rosa M. "Inflammatory" changes in breast: how to provide a better care to our patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:901-5.
83. Celliers L, Wong DD, Bourke A. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: a study of the mammographic and sonographic features. *Clin Radiol* 2010;65:145-9.
84. Hargaden GC, Yeh ED, Georgian-Smith D, et al. Analysis of the mammographic and sonographic features of pseudoangiomatous stromal hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:359-63.
85. Lower EE, Hawkins HH, Baughman RP. Breast disease in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:301-6.
86. Taylor TV, Sosa J. Bilateral breast fibromatosis: case report and review of the literature. *J Surg Educ* 2011;68:320-5.
87. Neuman HB, Brogi E, Ebrahim A, Brennan MF, Van Zee KJ. Desmoid tumors (fibromatoses) of the breast: a 25-year experience. *Ann Surg Oncol* 2008;15:274-80.
88. Ravanan R, Weale AR, Lear PA, Thornton MJ, Kamel D, Tomson CR. Hemoperitoneum in a patient with ANCA-associated polyangiitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;44:908-11.
89. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25:2671-7.
90. Deshaies I, Provencher L, Jacob S, et al. Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast* 2011;20:50-5.
91. Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: Should it be excised? *Hum Pathol* 2007;38:35-41.
92. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;5:263-8.
93. Provencher L, Jacob S, Cote G, et al. Low frequency of cancer occurrence in same breast quadrant diagnosed with lobular neoplasia at percutaneous needle biopsy. *Radiology* 2012;263:43-52.
94. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1010-5.
95. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res* 1997;48:95-102.

96. Iuanow E, Kettler M, Slanetz PJ. Spectrum of disease in the male breast. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W247-59.
97. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678-87.
98. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811-4.
99. Chappell H, Mery L, De P, et al. *Canadian Cancer Statistics*. Toronto: Canadian Cancer Society, Statistics Canada, Provincial/Territorial Cancer Registries, Public Health Agency of Canada; 2012.
100. Tonelli M, Gorber SC, Joffres M, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:1991-2001.
101. Gathani T, Balkwill A, Reeves G, Beral V. Variation in the prevalence of risk factors for breast cancer in different ethnic groups in the million women study. *Eur J Cancer* 2012;48:S167.
102. Adami HO, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, et al. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Causes Control* 1995;6:551-66.
103. Laden F, Collman G, Iwamoto K, et al. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:768-76.
104. Truong T, Liquet B, Menegaux F, et al. Breast cancer risk, night work and circadian clock gene polymorphisms. *Endocrine-related cancer* 2014.
105. de Bruin MA, Kwong A, Goldstein BA, et al. Breast cancer risk factors differ between Asian and white women with BRCA1/2 mutations. *Fam Cancer* 2012;11:429-39.
106. Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, Rosner B, Colditz GA. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:728-37.
107. Dallal CM, Sullivan-Halley J, Ross RK, et al. Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California teachers study. *Arch Intern Med* 2007;167:408-15.
108. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1671-9.
109. Collège des Médecins du Québec. Les niveaux de consommation d'alcool à faible risque. Guide pour les médecins et les professionnels de la santé: Collège des Médecins du Québec. *Éduc alcool*; 2012.
110. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:667-76.
111. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1571-8.
112. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1079-85.
113. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:459-71.
114. Nagel G, Linseisen J, van Gils CH, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:753-65.
115. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1301-11.
116. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
117. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
118. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1407-15.

119. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002;360:1044-9.
120. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234-45.
121. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8.
122. SNP Links for nucleotide (BRCA1). (Accessed 2012-07-18, at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore?Db=snp&DbFrom=nuccore&Cmd=Link&LinkName=nuccore_snp&IdsFromResult=262359905.)
123. SNP Links for Nucleotide (BRCA2). (Accessed 2012-07-18, at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore?Db=snp&DbFrom=gene&Cmd=Link&LinkName=gene_snp&LinkReadableName=SNP&IdsFromResult=675.)
124. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
125. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF, Jr., Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:606-11.
126. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:562-94.
127. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371:497-506.
128. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33.
129. Evans DG, Howell A. Breast cancer risk for noncarriers of family-specific BRCA1 and BRCA2 mutations: more trouble with phenocopies. *J Clin Oncol* 2012;30:1142-3; author reply 3-4.
130. Evans DG, Warwick J, Astley SM, et al. Assessing individual breast cancer risk within the U.K. National Health Service Breast Screening Program: a new paradigm for cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:943-51.
131. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 1996;276:1494-501.
132. Deitz AC, Zheng W, Leff MA, et al. N-Acetyltransferase-2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:905-10.
133. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, et al. Cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Res* 1995;55:3483-5.
134. Mitrunen K, Jourenkova N, Kataja V, et al. Glutathione S-transferase M1, M3, P1, and T1 genetic polymorphisms and susceptibility to breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:229-36.
135. Feigelson HS, Coetsee GA, Kolonel LN, Ross RK, Henderson BE. A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res* 1997;57:1063-5.
136. Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, et al. An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res* 1997;57:5493-7.
137. Kristensen VN, Andersen TI, Lindblom A, Erikstein B, Magnus P, Borresen-Dale AL. A rare CYP19 (aromatase) variant may increase the risk of breast cancer. *Pharmacogenetics* 1998;8:43-8.
138. Krontiris TG, Devlin B, Karp DD, Robert NJ, Risch N. An association between the risk of cancer and mutations in the HRAS1 minisatellite locus. *N Engl J Med* 1993;329:517-23.
139. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002;31:55-9.

140. Benichou J, Gail MH, Mulvihill JJ. Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:103-10.
141. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
142. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med* 2008;148:337-47.
143. Euhus DM, Smith KC, Robinson L, et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:844-51.
144. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111-30.
145. Evans DG, Lalloo F, Wallace A, Rahman N. Update on the Manchester Scoring System for BRCA1 and BRCA2 testing. *Journal of medical genetics* 2005;42:e39.
146. van Harsseel JJ, van Roozendaal CE, Detisch Y, et al. Efficiency of BRCAPRO and Myriad II mutation probability thresholds versus cancer history criteria alone for BRCA1/2 mutation detection. *Fam Cancer* 2010;9:193-201.
147. Stahlbom AK, Johansson H, Liljegren A, von Wachenfeldt A, Arver B. Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer. *Fam Cancer* 2012;11:33-40.
148. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2010;28:893-901.
149. Lerman C, Narod S, Schulman K, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996;275:1885-92.
150. McInerney-Leo A, Biesecker BB, Hadley DW, et al. BRCA1/2 testing in hereditary breast and ovarian cancer families II: impact on relationships. *Am J Med Genet A* 2005;133A:165-9.
151. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84.
152. Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-60.
153. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992;147:1459-76.
154. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 1992;147:1477-88.
155. Brown ML, Houn F, Sickles EA, Kessler LG. Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up diagnostic procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1373-7.
156. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1644-56.
157. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996;275:913-8.
158. NCCN Guidelines: Breast Cancer Risk Reduction, version 1.2014: NCCN; 2014.
159. Protocols for the surveillance of women at higher risk of developing breast cancer, version 4. London: National Health Services; 2013.
160. SEER Cancer statistics review, 1975-2009 (Vintage 2009 population). National Cancer Institute, 2012. at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/ </csr/1975_2009_pops09/>.)
161. Page DL, Anderson TJ. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987.

162. Rosen PP, Oberman H. Tumors of the Mammary Gland. Washington, DC: Armed Forces Institutes of Pathology; 1993.
163. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86:429-38.
164. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989;63:618-24.
165. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345:1154-7.
166. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170-8.
167. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 2000;160:953-8.
168. Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1811-7.
169. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281:2091-7.
170. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1692-702.
171. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103:1137-46.
172. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.
173. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 1989;170:411-5.
174. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, Lu Y, Weidner N, Hylton NM. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003;10:381-8.
175. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 2005;11:382-90.
176. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology* 2003;226:773-8.
177. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) - Breast Cancer. Version 1.2014. 1.2014 ed: National Comprehensive Cancer Network; 2014.
178. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.; 2009.
179. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-14.
180. Dominguez FJ, Golshan M, Black DM, et al. Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2008;15:268-73.
181. Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L, Li D, Silliman RA, McCarthy EP. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2011;29:1570-7.
182. Solin LJ, Yeh IT, Kurtz J, et al. Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer* 1993;71:2532-42.

183. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616-28.
184. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93:1046-52.
185. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
186. Abner AL, Connolly JL, Recht A, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2000;88:1072-7.
187. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;287:734-41.
188. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289:3254-63.
189. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.
190. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 2008;113:1511-20.
191. Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med* 2003;163:2149-53.
192. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005;23:41-8.
193. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 2004;40:336-41.
194. De Leeuw WJ, Berx G, Vos CB, et al. Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *J Pathol* 1997;183:404-11.
195. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977;40:1365-85.
196. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology* 2002;34:309-14.
197. *Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
198. Pal SK, Lau SK, Kruper L, et al. Papillary carcinoma of the breast: an overview. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:637-45.
199. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001;32:583-9.
200. Esposito NN, Chivukula M, Dabbs DJ. The ductal phenotypic expression of the E-cadherin/catenin complex in tubulolobular carcinoma of the breast: an immunohistochemical and clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2007;20:130-8.
201. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007;14:166-73.
202. Arpino G, Clark GM, Mohsin S, Bardou VJ, Elledge RM. Adenoid cystic carcinoma of the breast: molecular markers, treatment, and clinical outcome. *Cancer* 2002;94:2119-27.
203. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996;77:910-6.
204. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, et al. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *Breast* 2009;18:165-70.
205. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006;107:2127-33.
206. Karlsson P, Holmberg E, Johansson KA, Kindblom LG, Carstensen J, Wallgren A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer. *Radiother Oncol* 1996;38:25-31.

207. Desbiens C, Hogue JC, Levesque Y. Primary breast angiosarcoma: avoiding a common trap. *Case Rep Oncol Med* 2011;2011:517047.
208. Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2003;21:2583-8.
209. Moore MP, Kinne DW. Breast sarcoma. *Surg Clin North Am* 1996;76:383-92.
210. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996;32A:269-73.
211. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 2005;104:2682-8.
212. Barista I, Baltali E, Tekuzman G, et al. Primary breast lymphomas--a retrospective analysis of twelve cases. *Acta Oncol* 2000;39:135-9.
213. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast: primary and secondary involvement. *Cancer* 2002;94:6-13.
214. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer* 2006;107:1448-58.
215. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
216. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
217. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
218. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1938-48.
219. Survival rates for inflammatory breast cancer. American Cancer Society, 2013. (Accessed 2014-07-08, at <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/inflammatorybreastcancer/inflammatory-breast-cancer-inflammatory-br-ca-aggressive>.)
220. Ravi A, Bang H, Karsif K, Nori D. Breast cancer in men: prognostic factors, treatment patterns, and outcome. *Am J Mens Health* 2012;6:51-8.
221. du Bois A, Meerpohl HG, Gerner K, et al. [Effect of pregnancy on the incidence and course of malignant diseases]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993;53:619-24.
222. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106:237-46.
223. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91-8; discussion 9.
224. Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. *Cancer* 1974;33:1145-50.
225. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1981;63:239-43.
226. Maddox WA, Carpenter JT, Jr., Laws HL, et al. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198:207-12.
227. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
228. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-81.
229. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al. Better cosmetic results and comparable quality of life after skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction compared to breast conservative treatment. *Br J Plast Surg* 2003;56:462-70.

230. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:906-13.
231. Shen J, Ellenhorn J, Qian D, Kulber D, Aronowitz J. Skin-sparing mastectomy: a survey based approach to defining standard of care. *Am Surg* 2008;74:902-5.
232. Spear SL, Hannan CM, Willey SC, Cocilovo C. Nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1665-73.
233. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.
234. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
235. Miles RC, Gullerud RE, Lohse CM, Jakub JW, Degnim AC, Boughey JC. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1153-9.
236. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
237. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-9.
238. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
239. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111-8.
240. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-33.
241. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
242. Olson JA, Jr., McCall LM, Beitsch P, et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008;26:3530-5.
243. Croshaw RL, Erb KM, Shapiro-Wright HM, Julian TB. The need for axillary dissection in patients with positive axillary sentinel lymph nodes. *Curr Oncol Rep* 2011;13:5-10.
244. Aigner J, Smetanay K, Hof H, et al. Omission of axillary dissection according to ACOSOG Z0011: impact on adjuvant treatment recommendations. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1538-44.
245. Alco G, Dincer M. Are the standard tangential breast irradiation fields used in the ACOSOG Z0011 trial really covering the entire axilla? *Ann Surg* 2013;257:e1.
246. Camp MS, Greenup RA, Taghian A, et al. Application of ACOSOG Z0011 criteria reduces perioperative costs. *Ann Surg Oncol* 2013;20:836-41.
247. Caretta-Weyer H, Greenberg CG, Wilke LG, et al. Impact of the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 trial on clinical management of the axilla in older breast cancer patients: a SEER-medicare analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4145-52.
248. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3144-51.
249. Cody HS, 3rd. Does the rapid acceptance of ACOSOG Z0011 compromise selection of systemic therapy? *Ann Surg Oncol* 2012;19:3643-5.

250. Delpéch Y, Bricou A, Lousquy R, et al. The exportability of the ACOSOG Z0011 criteria for omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node biopsy findings: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2556-61.
251. Gainer SM, Hunt KK, Beitsch P, Caudle AS, Mittendorf EA, Lucci A. Changing behavior in clinical practice in response to the ACOSOG Z0011 trial: a survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3152-8.
252. Gatzemeier W, Mann GB. Which sentinel lymph-node (SLN) positive breast cancer patient needs an axillary lymph-node dissection (ALND)--ACOSOG Z0011 results and beyond. *Breast* 2013;22:211-6.
253. Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, Julian TB. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clin Exp Metastasis* 2012;29:687-92.
254. Guth U, Myrick ME, Viehl CT, Schmid SM, Obermann EC, Weber WP. The post ACOSOG Z0011 era: does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol* 2012;38:645-50.
255. Krishnan MS, Recht A, Bellon JR, Punglia RS. Trade-offs associated with axillary lymph node dissection with breast irradiation versus breast irradiation alone in patients with a positive sentinel node in relation to the risk of non-sentinel node involvement: implications of ACOSOG Z0011. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:205-13.
256. Massimino KP, Hessman CJ, Ellis MC, Naik AM, Vetto JT. Impact of American College of Surgeons Oncology Group Z0011 and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-32 trial results on surgeon practice in the Pacific Northwest. *Am J Surg* 2012;203:618-22.
257. Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2012;19:267-76.
258. Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, et al. Impact of the american college of surgeons oncology group Z0011 criteria applied to a contemporary patient population. *J Am Coll Surg* 2013;216:105-13.
259. Carlson GW, Wood WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.
260. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
261. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
262. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224-37.
263. DOXOrubicin - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/75DDE6E8-46D9-4244-AD6D-693B9DAD9F43/56256/Doxorubicinmonograph_1March2012.pdf.)
264. Epirubicin - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/2B6DA1A4-77F0-49D9-BF76-BE3A8995E3F4/56257/Epirubicinmonograph_1March2012.pdf.)
265. Lemieux J, Desbiens C, Hogue JC. Breast cancer scalp metastasis as first metastatic site after scalp cooling: two cases of occurrence after 7- and 9-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:563-6.
266. Docetaxel - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/A169EECB-85A4-4F6E-A8A3-38C95B2DB8E1/57272/docetaxel_monograph_1May2012_formatted.pdf.)
267. Paclitaxel - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/C2B79918-25BC-4F5C-8975-8D8016898B63/57558/Paclitaxel_monograph_1June2012_formatted.pdf.)

268. Taxane-induced pulmonary toxicity. UpToDate, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/C2B79918-25BC-4F5C-8975-8D8016898863/57558/Paclitaxel_monograph_1June2012_formatted.pdf.)
269. Fluorouracil - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/1B7ACB80-4AB6-4D20-BC19-A8BD61258BBB/57273/fluorouracilmonograph_1May2012_formatted.pdf.)
270. Capecitabine - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/08AB775B-8C52-407C-B6F3-83CB7AAF57F4/58637/Capecitabinemonograph_1Aug2012_formatted.pdf.)
271. Cyclophosphamide - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2011. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/37BE9D9E-8E5A-48C2-ABA1-953637C4A5C0/53404/CyclophosphamideMonograph_1October2011.pdf.)
272. Methotrexate - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2011. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/E2FD12F0-1A17-4E30-9975-E436EE980F45/51875/methotrexatemonograph_1July2011.pdf.)
273. Carboplatin - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2011. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/31E5B9AC-782D-4942-BC31-CA2B0012F3CA/50859/Carboplatinmonograph_1June2011.pdf.)
274. Cisplatin - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2008. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/DCC88F7E-EDF8-4340-A63A-932144D9E282/45159/Cisplatinmonograph_30Sept08_RW1.pdf.)
275. Trastuzumab - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2011. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/1D8C7EF8-1301-46F2-876D-D5D5DBDA8B75/53990/Trastuzumabmonograph_1Nov2011_formatted.pdf.)
276. Lapatinib - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2011. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/B8D77C2C-84AC-4672-9314-485C43460938/52502/lapatinib_monograph_1August2011.pdf.)
277. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-71.
278. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
279. Tamoxifen - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/DB835CE5-AEFA-454E-9988-AA3A239DFF2D/45087/Tamoxifenmonograph_21April2010_formatted.pdf.)
280. Anastrozole - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/257C9CFC-35D9-47B2-B5A5-FC7FF482077F/52224/FinalAnastrozolemonograph_14Jul2011.pdf.)
281. Letrozole - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/DFD20C71-7350-422A-B32B-E97D06C01E77/50130/Letrozolemonograph_1April2011.pdf.)
282. Exemestane - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/C95CC9B7-9E7E-4F0A-A816-144D58D8EB72/54587/exemestanemonograph_1Dec2011_formatted.pdf.)
283. Goserelin - BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. British Columbia Cancer Agency, 2012. at http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/48BAAAAD-17DB-45B3-856E-152459A9B28E/58638/goserelin_monograph_1Aug2012_formatted.pdf.)
284. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
285. Runowicz CD. Gynecologic surveillance of women on tamoxifen: first do no harm. *J Clin Oncol* 2000;18:3457-8.

286. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.
287. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-31.
288. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.
289. Presant CA, Bosserman L, Young T, et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer* 2007;7:775-8.
290. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299-309.
291. Markopoulos C, Dafni U, Misitzis J, et al. Extended adjuvant hormonal therapy with exemestane has no detrimental effect on the lipid profile of postmenopausal breast cancer patients: final results of the ATENA lipid substudy. *Breast Cancer Res* 2009;11:R35.
292. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-23.
293. Miller WR. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:1-32.
294. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
295. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
296. Blom Goldman U, Wennberg B, Svane G, Bylund H, Lind P. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer. *Radiat Oncol* 2010;5:99.
297. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, et al. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984;71:711-4.
298. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114:637-41; discussion 41-2.
299. Cifuentes N, Pickren JW. Metastases from carcinoma of mammary gland: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1979;11:193-205.
300. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984;50:23-30.
301. Krell J, James CR, Shah D, et al. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer relapsing post-adjuvant trastuzumab: pattern of recurrence, treatment and outcome. *Clin Breast Cancer* 2011;11:153-60.
302. Rakha EA, Chan S. Metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:587-600.
303. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-50.
304. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9-17.

305. Shah C, Arthur D, Riutta J, Whitworth P, Vicini FA. Breast-cancer related lymphedema: a review of procedure-specific incidence rates, clinical assessment AIDS, treatment paradigms, and risk reduction. *Breast J* 2012;18:357-61.
306. Whelan T, Olivotto IA, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr LBA1003.
307. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77-85.
308. Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: cardiac structures]. *Cancer Radiother* 2010;14:319-26.
309. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 2010;102:220-6.
310. Galper S, Gelman R, Recht A, et al. Second nonbreast malignancies after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:406-14.
311. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29.
312. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10.
313. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
314. Camacho PM, Dayal AS, Diaz JL, et al. Prevalence of secondary causes of bone loss among breast cancer patients with osteopenia and osteoporosis. *J Clin Oncol* 2008;26:5380-5.
315. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
316. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:961-5.
317. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005;172:1319-20.
318. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:4010-8.
319. Schreve RH, Terpstra OT, Ausema L, Lameris JS, van Seijen AJ, Jeekel J. Detection of liver metastases. A prospective study comparing liver enzymes, scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Br J Surg* 1984;71:947-9.
320. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002;38:1189-93.
321. Hurria A, Leung D, Trainor K, Norton L, Hudis C. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. *J Oncol Manag* 2003;12:13-5.
322. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24:5091-7.
323. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973-9.
324. Lee CG, McCormick B, Mazumdar M, Vetto J, Borgen PI. Infiltrating breast carcinoma in patients age 30 years and younger: long term outcome for life, relapse, and second primary tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:969-75.
325. Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, East DR, Ayub J. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer* 1992;70:129-35.

326. Taylor SGt, Gelman RS, Falkson G, Cummings FJ. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med* 1986;104:455-61.
327. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. *J Clin Oncol* 1986;4:186-93.
328. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002747.
329. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, Rapiti E, Vlastos G. Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:537-45.
330. Rashaan ZM, Bastiaannet E, Portielje JE, et al. Surgery in metastatic breast cancer: patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:52-6.
331. Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35:1391-7.