

# La femme jeune face au cancer du sein

## 32<sup>es</sup> Journées de la SFSPM

### 3-5 novembre 2010 – Strasbourg



#### Mercredi 3 novembre 2010

8 h 30-12 h 00 <b>ATELIER</b> <b>Auditorium</b> <b>Schweitzer</b>	<b>9<sup>e</sup> Enseignement de chirurgie mammaire</b> – <b>Coordination</b> : P. Bonnier (Marseille), K. Clough (Paris), P. Rouanet (Montpellier) • Introduction – P. Bonnier (Marseille) • <b>Les fondamentaux – Traitement conservateur</b> • Quelles sont les limites (cancérologiques et techniques) du traitement conservateur ? – P. Bonnier (Marseille) • Berges saines ou envahies ? Les limites de l'analyse histopathologique – J.P. Bellocq (Strasbourg) • Particularités du traitement conservateur chez la femme jeune – P. Rouanet (Montpellier) – <b>Ganglion sentinelle</b> • Les limites des indications : taille tumorale ? Multifocalité ? Après tumorectomie ? Après traitement préopératoire ? En cas de récurrence ? – S. Giard (Lille) • <b>Cas cliniques sur les fondamentaux</b> • P. Bonnier (Marseille), K. Clough (Paris), P. Rouanet (Montpellier) • <b>Les perfectionnements – Oncoplastique de niveau 2 : techniques de plastie mammaire</b> • Tumeurs des quadrants inférieurs – K. Clough (Paris) • Tumeurs des quadrants supérieurs – P. Rouanet (Montpellier) – <b>Lipofilling : technique de prélèvement et d'injection</b> • Indications et résultats – C. Bruant-Rodier et F. Bodin (Strasbourg) – <b>Reconstruction du sein chez la femme jeune</b> : spécificités – C. Bruant-Rodier et F. Bodin (Strasbourg)
<b>ATELIER</b> <b>Salle Schuman</b>	<b>Forum du programme de dépistage organisé des cancers du sein</b> – <b>Coordination</b> : B. Sérador (Marseille), C. Allieux (Nantes) • Les résultats du Programme national par technologie en 2008 – Institut national de veille sanitaire • Analyse du taux de dépistages positifs en 2009 : résultats et impact de l'introduction de la technologie numérique – C. Allieux (Nantes) • Analyse des types de cancers dépistés par technologie en 2008 et 2009 dans les Bouches-du-Rhône – B. Sérador (Marseille) • <b>Densité mammaire</b> : impact sur le dépistage organisé en Alsace et en Île-de-France – C. Guldenfels (Strasbourg) • Participations initiales et successives au dépistage organisé en région Champagne-Ardenne : quelles particularités ? – F. Arnold (Reims) • Délais de prise en charge des cancers dépistés par le Programme national – N. Touillon (Mâcon)
11 h 30 →	<b>Le dépistage des cancers du sein avant 50 ans – Mise au point</b> – C. Hill (Paris)
<b>ATELIER</b> <b>Salle Gutenberg</b>	<b>Atelier de gynécologie et d'oncogénétique</b> – <b>Coordination</b> : A. Gompel (Paris), C. Noguès (Saint-Cloud) <b>Cas cliniques et mises au point</b> • Quelle contraception après cancer du sein ? – C. Jablonski (Paris) • Stimulation de l'ovulation chez les femmes à haut risque mammaire (incluant celles qui ont eu un cancer) ? – N. Chabbert-Buffet (Paris) • Conséquences osseuses et vasculaires de l'hormonothérapie en préménopause – F. Trémollières (Toulouse) • Répercussions gynécologiques et fonctionnelles de l'hormonothérapie chez la femme non ménopausée au diagnostic – A. Gompel (Paris) • Quelle prise en charge du haut risque familial en 2010 ? – C. Noguès (Saint-Cloud) • Surveillance radiologique et haut risque familial : pourquoi, quand, comment ? – A. Tardivon (Paris) • La chirurgie prophylactique mammaire : que dit le chirurgien ? – S. Giard (Lille)
11 h 30 →	<b>Le dépistage des cancers du sein avant 50 ans – Mise au point</b> – C. Hill (Paris)
<b>ATELIER</b> <b>Salle Tivoli 1</b>	<b>Atelier de recherche fondamentale et de transfert</b> – <b>Coordination</b> : T. Maudelonde (Montpellier), H. Roché (Toulouse) – <b>Modérateur</b> : P. de Cremoux (Paris) • Signatures protéiques dans les carcinomes in situ • Phénotypage moléculaire des cancers du sein en cours de grossesse • miRNA : marqueur de la maladie métastatique ? • Cellules tumorales circulantes, intérêt pronostic : pour et contre • Relation stroma-cellule cancéreuse • Immunité et cancer du sein • Cellule cancéreuse : adipocytes et métalloprotéase matricielle 11 – le cercle vicieux
<b>ATELIER</b> <b>Salle Tivoli 2</b>	<b>Atelier de radiothérapie avec le parrainage de la SFRO</b> – <b>Coordination</b> : B. Cutuli (Reims), B. De Lafontan (Toulouse) <b>Revue de la littérature</b> : les trois meilleurs articles de 2010 sur la radiothérapie du cancer du sein de la femme jeune • Résultats du traitement conservateur chez la femme jeune et facteurs de risque de rechute locale – A. Karst-Provot (Strasbourg) • Indication de la radiothérapie post-mastectomie chez la femme jeune – C. Charra-Brunaud (Nancy) • Essai EORTC "young boost" – A. Fourquet et Y. Kirova (Paris) • Métastases cérébrales des cancers du sein – G. Ganem (Le Mans) • Place de la radiologie interventionnelle dans le traitement des métastases osseuses – A. Gangi (Strasbourg) – <b>Cas cliniques (indications/techniques)</b> • Tumeurs multicentriques N- • Tumeurs pN1-3

10 h 00-10 h 30 **Forum**

Pause et visite de l'exposition scientifique et des posters

12 h 00-13 h 30  
**Salle Schuman**

**Déjeuner-débat avec le soutien éducationnel et organisationnel d'Astra Zeneca** – **Hormonothérapie : rétrospective... et perspectives** • Traitement adjuvant du cancer du sein : rétrospective sur la prise en charge thérapeutique • Cancer du sein métastatique : une stratégie thérapeutique à l'épreuve de la vie réelle • CSI : données de l'Observatoire national français. Particularités histopathologiques, cliniques et thérapeutiques du cancer du sein infiltrant chez la femme jeune

**Forum**

**Galerie de Marbre**

→ (13 h 30-14 h 30) **Présentation des posters par les auteurs**

14 h 30-15 h 00

Ouverture du Congrès

15 h 00-16 h 00

**PLÉNIÈRE**  
**Auditorium Erasme**

**Quelles femmes jeunes sont concernées ?** **Président** : B. Gairard (Strasbourg) – **Modérateur** : P. Roy (Lyon)

• Épidémiologie descriptive et analytique – F. Molinié (Nantes) • Analyse descriptive du cancer du sein de la femme jeune, pris en charge à l'hôpital René-Huguenin (institut Curie, Saint-Cloud) – D. Stevens (Saint-Cloud) • Données comparatives du Maghreb – Y. Belkacemi (Créteil)  
• Influence de l'âge au diagnostic sur l'évolution de l'excès de mortalité : considérations méthodologiques – N. Bossard (Lyon)  
Orateur discutant : J. Gligorov (Paris)

16 h 00-16 h 30 **Forum**

Pause et visite de l'exposition scientifique et des posters

16 h 30-17 h 30

**PLÉNIÈRE**  
**Auditorium Erasme**

**Comment identifier les femmes à risque ?** **Président** : P. Kerbrat (Rennes) – **Modérateur** : E. Luporsi (Nancy) • Quantification du risque individuel – O. Cohen-Haguenauer (Paris) • Comment ne pas négliger un symptôme sans trop inquiéter ? – M. Escoute (Marseille)  
• Prise en charge de la femme à risque, sans mutation identifiée – F. Eisinger (Marseille) – Orateur discutant : P. Pujol (Montpellier)

17 h 30-19 h 00

**Salle Schuman**

**Vespérale avec le soutien éducationnel et organisationnel de GlaxoSmithKline** – **Cancer du sein métastatique HER2+ : évidences, habitudes, questions non résolues** • Progression sous trastuzumab : quelles stratégies ? • Résistance à l'hormonothérapie : de la biologie à la pratique • Anti-HER2 et inhibiteurs de l'aromatase : quand, pour qui, pourquoi ?

#### Jeudi 4 novembre 2010

8 h 00-9 h 00

**Salle Schuman**

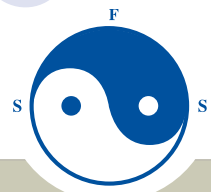
**Matinale avec le soutien éducationnel et organisationnel de Sanofi Aventis**

**Cancer du sein, vous avez dit bon pronostic ?** • Outils pronostiques, expérience Nantaise • Cancer du sein, vers une amélioration du pronostic ! • Cancer du sein triple négatif, du pathologiste au clinicien • Nouvelles voies, nouveaux espoirs

9 h 00-10 h 30

**PLÉNIÈRE**  
**Auditorium Erasme**

**Comment diagnostiquer et caractériser le cancer de la femme jeune ?** **Président** : R. Villet (Paris) – **Modérateur** : J. Stines (Nancy)  
• Mammographie chez la femme jeune : comment considérer les problématiques de la densité et de l'irradiation ? – C. Colin (Lyon) • L'IRM chez quelles femmes jeunes ? Intérêts et limites – A. Tardivon (Paris) • Caractéristiques bio-pathologiques – J. Jacquemier (Marseille) • Particularités biologiques – T. Maudelonde (Montpellier) • Prélèvements tissulaires tumoraux pour examens moléculaires : comment les gérer au mieux ? – J.P. Bellocq (Strasbourg)

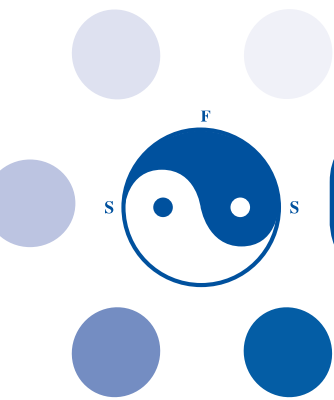


### Judi 4 novembre 2010 suite

10 h 30-11 h 00 <b>Forum</b>		Pause et visite de l'exposition scientifique et des posters
11 h 00-12 h 00 <b>PLÉNIÈRE</b> <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Annonce et accompagnement</b> – Président : P. Dufour (Strasbourg) • La femme jeune, sa famille et son environnement socioprofessionnel – P. Guex (Lausanne), H. Crouet (Caen), M. Mercier (Besançon)	
12 h 00-12 h 30 <b>PLÉNIÈRE</b> <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Leçon Charles-Marie Gros</b> – Président : P. Haehnel (Strasbourg), B. Sérador (Marseille) • La jeunesse est-elle facteur de progrès ? – J. Cuisenier (Dijon)	
12 h 30-14 h 00 <b>Salle Schuman</b>	<b>Déjeuner-débat avec le soutien éducationnel et organisationnel de Novartis – Femme jeune et cancer du sein : perspectives de traitement et d'accompagnement</b> • Introduction • Y a-t-il une place pour les traitements systémiques chez les patientes avec mutation BRCA 1/2 ? • Peut-on d'emblée définir la durée d'hormonothérapie chez une patiente préménopausée ? • De nouveaux agents anti-cancéreux pour améliorer le devenir des patientes ? • Comment accompagner une patiente dans son désir d'enfant ? • Conclusion <b>Ou buffet et visite de l'exposition scientifique et des posters</b>	
<b>Forum</b>		
14 h 00-15 h 30 <b>PLÉNIÈRE</b> <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Quelle prise en charge locorégionale des cancers de la femme jeune ?</b> Président : D. Serin (Avignon) – Modérateur : H. Curé (Reims) <b>Les limites du traitement conservateur et l'information éclairée</b> • Point de vue du chirurgien – P. Rouanet (Montpellier) • Point de vue du radiothérapeute – A. Fourquet (Paris) • Place des traitements néoadjuvants chez la femme jeune – F. Dalenc (Toulouse) – <b>Table ronde sous forme d'une réunion de concertation pluridisciplinaire</b> avec le radiologue et l'anatomopathologiste – L. Ceugnart (Lille), B. Sigal-Zafrani (Paris) – <b>Carcinome canalaire in situ chez la femme jeune</b> • Fréquence, diagnostic et traitement – C. Tunon de Lara (Bordeaux)	
15 h 30-16 h 00 <b>Forum</b>		Pause et visite de l'exposition scientifique
16 h 00-17 h 30 <b>PLÉNIÈRE</b> <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Rechute locorégionale et à distance – Récidive locorégionale</b> – Président : P. Romestaing (Lyon) – Modérateur : J.L. Verhaeghe (Nancy) • Diagnostic des récurrences locorégionales et optimisation de la surveillance – B. Barreau (Anglet) • Traitement et pronostic – M. Bollet (Paris) <b>Prise en charge de l'évolution métastatique chez la femme jeune</b> – Président : M. Namer (Mougins) – Modérateur : P. Taourel (Montpellier) • Le pronostic est-il comparable (localisations, évolution) chez la femme jeune ? – H. Roché (Toulouse) • Sensibilité aux hormonothérapies et/ou aux chimiothérapies : quelles différences chez la femme jeune ? – J. Bonnetterre (Lille) – Orateur discutant : H. Bonnefoi (Bordeaux)	
17 h 30-19 h 00	<b>Vespérale avec le soutien éducationnel et organisationnel de Roche</b> • Évaluation de la réponse thérapeutique des anti-angiogéniques : imagerie et biomarqueurs • Surexpression de HER2 : où en sommes-nous aujourd'hui en France ? • HER2 et thérapies ciblées : perspectives d'avenir	
20 h 00 <b>Salle Contades Ouest</b>		Soirée du congrès

### Vendredi 5 novembre 2010

8 h 00-10 h 30 <b>ATELIER</b> <b>Auditorium Schweitzer</b>	<b>9<sup>e</sup> Enseignement de chirurgie mammaire</b> – Coordination : P. Bonnier (Marseille), K. Clough (Paris), P. Rouanet (Montpellier) <b>Les controverses</b> • Peut-on distinguer les ganglions du sein et du bras lors d'un curage axillaire ? – K. Clough et C. Nos (Paris) • Traitement conservateur et irradiation partielle du sein : techniques et controverses – J.M. Hannoun-Levy (Nice) • Mastectomie conservant la PAM : résultats de l'Institut Européen d'Oncologie – J.Y. Petit (Milan) – <b>Session vidéo et prix du meilleur film chirurgical</b>
<b>ATELIER</b> <b>Salle Schuman</b>	<b>Mise en place du contrôle qualité en mammographie numérique en Europe : état des lieux en 2010 avec la participation de l'INCA</b> • Présentation des résultats en France et à l'étranger • Les différents systèmes numériques : caractéristiques, performances et corrélations cliniques selon les systèmes • Table ronde avec H. Bosmans (Belgique), M. Thijssen (Pays-Bas), R. Van Engen (Pays-Bas), S. Schoppoven (Allemagne), B. Lazzari (Italie), A. Noël (France), P. Heid (France), B. Serador (France).
<b>ATELIER</b> <b>Amphithéâtre Oberlin</b>	<b>Joint meeting of EWGBSP<sup>1</sup>, ESPWGBP<sup>2</sup> et SFSPM</b> – Coordination : J.P. Belloq (France), C. Wells (Grande-Bretagne), T. Tot (Suède) <b>Pathology in Europe – Critical issues in breast pathology practice today – Inter-country comparison in order to improve everyday practice</b> • Pathological results and variability of the impact on treatment • Organisation of the laboratories • Quality control modalities (1) European Working Group for Breast Screening Pathology (2) European Society of Pathology Working Group for Breast Pathology
9 h 00-10 h 30 <b>PLÉNIÈRE</b> <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Les dilemmes des traitements médicaux</b> – Président : N. Tubiana-Mathieu (Limoges), A. Lesur (Nancy) • En 2010, l'aménorrhée garde-t-elle encore une valeur pronostique ? – M. Espié (Paris) • Peut-on dans certains cas faire l'impasse de la chimiothérapie ? – M. Debled (Bordeaux) • Faut-il moduler les schémas de chimiothérapie en fonction des facteurs pronostiques ? – M. Spielmann (Paris) • Tolérance comparée des différents traitements médicaux ? – J.P. Guastalla (Lyon)
10 h 30-11 h 00 <b>Forum</b>	
11 h 00-12 h 00 <b>PLÉNIÈRE</b> <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Pathologie mammaire de l'adolescente</b> – Président : A. Wilk (Strasbourg) – Modérateur : F. Laffargue (Montpellier) • Introduction – B. Sigal-Zafrani (Paris) • Tableaux cliniques et stratégie diagnostique – M. Boisserie-Lacroix (Bordeaux) • Impact mammaire des hormones sexuelles à l'adolescence – G. Boutet (La Rochelle) • Problèmes posés par la chirurgie plastique chez l'adolescente – N. Bricout (Paris)
12 h 00-12 h 30 <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Assemblée générale de la SFSPM</b> <b>Remise d'un "Strasbourg d'Or" au réalisateur du meilleur film d'enseignement de chirurgie mammaire. Remise de prix des posters.</b>
12 h 30-14 h 00	
Buffet et visite de l'exposition scientifique et des posters	
14 h 00-15 h 00 <b>PLÉNIÈRE</b> <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Table ronde : cancer du sein et grossesse</b> – Président : I. Nisand (Strasbourg) – Modérateur : O. Graesslin (Reims) • Cancer du sein en cours de grossesse – R. Rouzier (Paris) • La fertilité après cancer du sein – C. Mathelin (Strasbourg) • La grossesse après cancer du sein – R. Largillier (Mougins)
15 h 00-16 h 00 <b>PLÉNIÈRE</b> <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Table ronde : effets secondaires de la maladie et des traitements - L'après-cancer</b> Président : J. Rouessé (Paris) – Modérateur : B. Cutuli (Reims) • Effets secondaires des traitements locorégionaux – C. Lemanski (Montpellier) • Effets secondaires et traitements systémiques (en dehors de l'hormonothérapie) – S. Delalogue (Villejuif) • La prise de poids, la sédentarité – L. Zelek (Bobigny) • La ménopause précoce : une perte de repères ? – M. Lachowski (Paris)
16 h 00-16 h 45	
Conclusion des journées	
16 h 15-16 h 45 <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Rencontre avec les femmes et les associations</b> • Des femmes jeunes parlent aux médecins – De leur diagnostic à l'après-cancer – Avec la participation de N. Espié (Paris)
16 h 45-18 h 00 <b>Auditorium Erasme</b>	<b>Exposés et témoignages – Expériences européennes</b>



## Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

Poster présenté aux 31<sup>es</sup> Journées de la SFSPM  
à Lyon en novembre 2009  
Prix poster Henri Serment

# Les cancers du sein pT1a et pT1b ont-ils tous un bon pronostic ?

*pT1a and pT1b breast cancer*

F. Dalenc\*, B. Comet\*\*, M. Lacroix-Triki\*, H. Charitansky\*, M.P. Chauvet\*\*,  
L. Ceugnart\*\*, Y. Belkacémi\*\* et \*\*\*

La généralisation du dépistage organisé du cancer du sein a conduit à une augmentation du nombre de petites tumeurs dépourvues d'envahissement ganglionnaire axillaire. L'observatoire français portant sur les carcinomes infiltrants (n = 1647) et conduit par B. Cutuli entre juin 2007 et juin 2008 rapporte 4 % de tumeurs pT1a et 23,3 % de tumeurs pT1b. Ces tumeurs de petite taille pourraient donc représenter 1 tumeur mammaire sur 4. Le pronostic de ces carcinomes après un seul traitement locorégional peut être apprécié à la lecture de plusieurs études, toutes rétrospectives. Une revue de la littérature a été publiée par Hanrahan et al. en 2006 (1). Si les séries les plus anciennes rapportent des taux de survie sans récurrence à 10 ans supérieurs à 90 %, les plus récentes suggèrent des taux de récurrence un peu plus élevés. Le pronostic des pT1a,b N0 M0 après traitement locorégional semble en réalité relativement hétérogène. Le grade tumoral élevé apparaît comme le principal facteur aggravant du pronostic (1). Le jeune âge, la présence d'embolies vasculaires, un KI67 élevé et la taille tumorale comprise entre 6-10 mm pourraient également majorer le risque de rechute. Enfin, nous disposons de plus en plus d'arguments bibliographiques pour penser que les tumeurs de taille inférieure ou égale à 10 mm et pN0 qui surexpriment et/ou amplifient HER2 ont aussi un risque de rechute plus élevé que celles ne le surexprimant pas

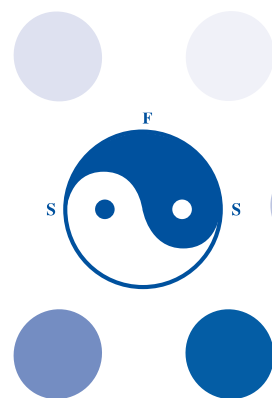
(2-4) ; cependant, ni Chia et al. ni les Italiens ne le retrouvent nettement dans leurs séries (5, 6). Les données concernant le sous-groupe des pT1a,b pN0 M0 et "triple négative" sont très insuffisantes et, sauf erreur de notre part, n'ont été publiées que dans la série du MD Anderson, qui rapporte des taux de survie sans rechute à 5 ans et de 95,2 % de survie sans métastase à distance à 5 ans (4).

Le bénéfice des traitements systémiques adjuvants pour ces tumeurs pT1a,b pN0 n'est donc pas bien défini. Ainsi, le traitement optimal de ces patientes fait encore l'objet de controverses et de discussions lors de nos réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Une meilleure caractérisation biologique des tumeurs pT1a,b pN0 est donc indispensable pour mieux juger du pronostic des patientes et définir le bénéfice potentiel de thérapie(s) adjuvante(s).

Avant de créer un observatoire prospectif français des carcinomes mammaires infiltrants pT1a,b pN0, nous avons souhaité réaliser une étude rétrospective dans le but de mieux appréhender les caractéristiques clinico-histopathologiques de telles lésions aujourd'hui diagnostiquées en France. Deux centres de lutte contre le cancer ont finalement participé : le centre Oscar-Lambret et l'institut Claudius-Regaud.

\* Institut Claudius-Regaud, Toulouse.  
\*\* Centre Oscar-Lambret, Lille.  
\*\*\* CHU Henri-Mondor, Créteil.



### Résultats de notre étude rétrospective

► Les données cliniques et anatomopathologiques de 446 patientes présentant un cancer du sein diagnostiqué de 2003 à 2006 dans ces deux centres anticancéreux ont été recueillies. Les patientes devaient avoir une tumeur de taille inférieure ou égale à 10 mm, pN0 (i+ ou i-). La recherche d'une expression du récepteur aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP) a été réalisée par immuno-histochimie. Le seuil de positivité était défini par une expression du RE ou du RP pour 10 % au moins des cellules. Il n'y a pas eu de relecture centralisée. Cinq patientes avaient un cancer du sein bilatéral. L'âge médian est de 59 ans (26 ans - 92 ans). La taille histologique médiane des tumeurs est de 8 mm (1 mm - 10 mm). Soulignons l'existence de données manquantes pour un certain nombre d'items.

► Caractéristiques anatomopathologiques : la majorité des tumeurs (n = 383) sont des carcinomes canaux infiltrants (85 %) contre 42 carcinomes lobulaires infiltrants (9 %). Une composante de canalaire in situ a été décrite dans 189 tumeurs (48 %). Des embolus vasculaires ont été décrits dans peu de cas (11 sur 381, soit 3 %). Toutefois, la précision de l'existence de ces embolus faisait défaut dans un certain nombre de comptes rendus histologiques. La répartition en grades SBR 1 et SBR 2 est globalement équivalente : 203 (45 %) tumeurs de grade SBR 1 et 186 (41 %) tumeurs de grade SBR 2 ; alors que seules 41 (9 %) sont de grade SBR 3. Les RE et RP sont exprimés par moins de 10 % des cellules dans 53 (12 %) et 129 (29 %) tumeurs respectivement. Il y a donc une très grande majorité de tumeurs RH+. Concernant HER2, la donnée manque pour 87 tumeurs. Retenons que 19 tumeurs (5,2 %) surexpriment l'oncoprotéine HER2 et que 4 tumeurs HER2++ en immuno-histochimie (0,9 %) amplifient le gène HER2. Seules 12 tumeurs sont triple négatives.

► Concernant la prise en charge thérapeutique, l'acte chirurgical mammaire a consisté en une tumorectomie, une quadrantectomie ou une mastectomie totale dans 95 %, 1 % et 4 % des cas, respectivement. Un prélèvement de ganglion sentinelle a été réalisé dans 87 %

des cas et un évidement axillaire dans 13 % des cas. Une radiothérapie de la glande mammaire a été délivrée dans 432 cas (96 % ; 45-50 Gy) et un "boost" a été pratiqué dans 296 cas (69 % ; 6-16 Gy). L'irradiation des aires ganglionnaires a été effectuée dans 29 % des cas. Une hormonothérapie adjuvante a été proposée à 85 % des patientes (n = 380). Enfin, une chimiothérapie adjuvante a été administrée à 18 patientes et seules 2 patientes sur les 23 qui surexpriment ou amplifient HER2 ont reçu un traitement par trastuzumab durant 1 an.

► Après un suivi médian de 26 mois, 3 patientes ont présenté une rechute locale et 2 patientes une rechute locorégionale. Seules 4 patientes ont développé une rechute métastatique à distance. Ces 9 patientes avaient toutes des tumeurs de taille supérieure à 5 mm et des tumeurs de haut grade. Six de ces 9 patientes avaient une tumeur RH+. Ni la présence d'embolus vasculaires, ni le statut HER2 ne sont corrélés à la rechute.

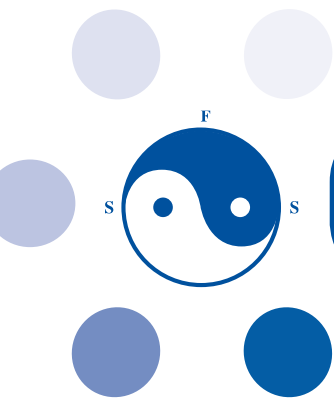
### Conclusion

Dans cette série, 90 % des tumeurs pT1a et pT1b sont RE+ et moins de 10 % surexpriment HER2 et/ou présentent une amplification du gène. La majorité des tumeurs sont des pT1b. Ces chiffres sont relativement proches de ceux retrouvés dans les études rétrospectives publiées.

Le recul trop court (médiane de 26 mois) et le nombre limité d'événements dans cette population ne permettent pas de mettre en évidence les paramètres biologiques pronostiques discriminants. Une actualisation de cette série homogène permettra de disposer de davantage de données. En attendant cette mise à jour, nous avons initié une étude observationnelle prospective française (étude ODISSEE) qui inclura un minimum de 650 pT1a et pT1b. ODISSEE a pour premier objectif de décrire les caractéristiques histopathologiques et les modalités de prise en charge de ces petites tumeurs en France. Elle permettra également de suivre leur évolution clinique (un suivi de 10 ans est souhaitable et il s'agit d'un véritable challenge qu'il nous faudra tenir) et de disposer d'une banque de données et de tumeurs centralisée, indispensable pour reclasser ces lésions, a priori de bon pronostic. ■

### Références bibliographiques

1. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2113-22.
2. Press MF, Bernstein L, Thomas PA et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridation: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2894-04.
3. Joensuu H, Isola J, Lundin M et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003;9:923-30.
4. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5700-06.
5. Chia S, Norris B, Speers C et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5697-04.
6. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 over expression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5693-9.



## Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

Poster présenté aux 31<sup>es</sup> Journées de la SFSPM  
à Lyon en novembre 2009  
Prix poster Charles-Marie Gros

### Références bibliographiques

1. Sonmez M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251-66.
2. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med* 1973;289:1159-62.
3. Ratts VS, Flaws JA, Kolp R et al. Ablation of *bcl-2* gene expression decreases the numbers of oocytes and primordial follicles established in the post-natal female mouse gonad. *Endocrinology* 1995;136:3665-8.
4. Tilly JL, Kolesnick RN. Realizing the promise of apoptosis-based therapies: separating the living from the clinically undead. *Cell Death Differ* 2003;10:493-5.
5. 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.
6. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-70.
7. Bonadonna G, Valagussa P. Adjuvant systemic therapy for resectable breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:259-75.
8. Meior D, Lewis H, Nugent D et al. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Hum Reprod* 1999;14:1903-7.
9. Friedlander M, Thewes B. Counting the costs of treatment: the reproductive and gynaecological consequences of adjuvant therapy in young women with breast cancer. *Intern Med J* 2003;33:372-9.

1. Centre du sein, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse. 2. Service de gynécologie, hôpitaux universitaires, Genève, Suisse. 3. Service d'oncologie, ensemble hospitalier de La Côte, Morges, Suisse. 4. Clinique de Genolier, Genolier, Suisse. 5. Division d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité, hôpital Cochin, Paris.

# Préservation de la fertilité chez les patientes atteintes de cancer du sein

## *Fertility preservation in patients with breast cancer*

M. Bellavia<sup>1</sup>, A. Ambrosetti<sup>2</sup>, K. Zaman<sup>1</sup>, A. Ifticene Treboux<sup>1</sup>, V. Ibecheole<sup>2</sup>, B. Panes-Ruedin<sup>1</sup>, L. Perey<sup>3</sup>, P.A. Brioschi<sup>4</sup>, P. Petignat<sup>2</sup>, M.P. Primi<sup>1</sup>, D. Wunder<sup>1</sup>, D. de Ziegler<sup>5</sup>, J.F. Delaloye<sup>1</sup> pour le Réseau Romand de Cancer et Fertilité (RRCF)

Un cancer du sein diagnostiqué chez des patientes en âge de procréer confronte le médecin au problème des effets indésirables des traitements oncologiques. Ces traitements peuvent appauvrir ou détruire la réserve ovocytaire et entraîner une ménopause précoce ou une infertilité.

Les progrès récents en oncologie permettent de guérir bon nombre de patientes susceptibles d'envisager une grossesse. Les aspects de qualité de vie prennent une place importante pour les femmes traitées et la fertilité ultérieure constitue l'un des aspects fondamentaux de la qualité de vie en cas de guérison.

La toxicité gonadique des différentes chimiothérapies dépend des médicaments utilisés (1), qui peuvent causer une perte folliculaire, vraisemblablement par apoptose cellulaire (2-4). L'âge de la patiente, les agents cytotoxiques utilisés et la dose cumulative sont des facteurs déterminants associés au risque d'insuffisance ovarienne (1, 5, 6-8).

L'hormonothérapie (tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase associés à un antagoniste LH-RH) ne semble pas causer de perte folliculaire supplémentaire, mais repousse la possibilité d'une grossesse (en général de 5 ans) [9]. Selon l'âge de la patiente, le délai supplémentaire lié à l'hormonothérapie peut donc réduire considérablement les chances de grossesse.

Le but de notre travail a été d'évaluer la faisabilité d'une préservation de la fertilité chez des patientes jeunes souffrant d'un cancer du sein.

## Matériels et méthodes

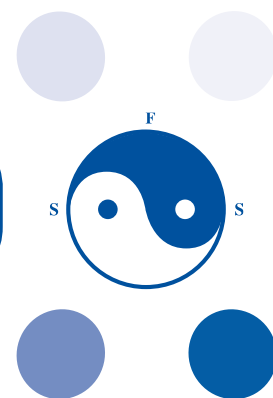
Les patientes concernées avaient un cancer du sein de stade I-II B. Elles ont été adressées au Réseau Romand de Cancer et Fertilité (RRCF) dans le but d'évaluer la possibilité d'une préservation de la fertilité avant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. La réserve ovarienne, l'histologie, la taille, le grade, les récepteurs hormonaux, l'atteinte ganglionnaire, le délai entre l'opération et la chimiothérapie ont été évalués.

## La stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne a été obtenue en utilisant le létrozole (Femara®) en combinaison avec des gonadotrophines (10). Le létrozole (5 mg/j) a été débuté dès le deuxième jour du cycle menstruel (J2) et a été poursuivi jusqu'au déclenchement de l'ovulation par une gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Des injections journalières de gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) [Merional®, Menopur®] ont commencé 2 jours après l'initiation du létrozole. La dose initiale était comprise entre 150 et 300 unités. Pour prévenir un pic précoce de l'hormone lutéinisante (LH), l'antagoniste de la GnRH (Ganirelix® 250 µg/j, Cetrotide®) a été administré dès l'obtention d'un taux d'estradiol supérieur à 1000 pmol/l ou dès que la taille des follicules dépassait 14 mm de diamètre. La dose de gonadotrophines a été établie sur la base de la réserve ovarienne, estimée par l'hor-

# Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire



monie antimüllérienne, le compte des follicules antraux et l'âge de la patiente.

Une échographie a été effectuée avant la stimulation ovarienne, puis tous les 2 jours pendant le protocole de stimulation. Les dosages hormonaux d'estradiol (E2), de progestérone et de LH ont été effectués dès le cinquième jour (J5) de la stimulation ovarienne, puis tous les 2 jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation par l'hCG. L'hCG a été administrée par voie sous-cutanée, lorsque 3 follicules au moins avaient atteint un diamètre de 18 à 20 mm. La ponction transvaginale des ovocytes (OPU) a été effectuée 35 heures après le déclenchement de l'ovulation par 5 000 à 10 000 unités de hCG (Choriomon®, Ovitrelle®, Pregnyl®). La cryoconservation des ovocytes a eu lieu 38 à 42 heures après l'hCG (11). Lors de la cryoconservation des pronucléides, la fécondation par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) a été effectuée 40 à 41 heures après l'hCG et la conservation a été réalisée environ 18 à 20 heures après l'ICSI selon la technique de la congélation lente (12). Le létrozole a été repris le jour de l'OPU afin de prévenir une augmentation de l'E2 et a été poursuivi jusqu'à obtention d'une valeur de E2 inférieure à 180 pmol/l (10).

## Pourquoi recourir au létrozole ?

Les estrogènes jouent un rôle dans la cancérogenèse du tissu mammaire en stimulant l'activité mitotique de l'épithélium mammaire (13-15). La stimulation ovarienne augmente le nombre de follicules recrutés et la production consécutive d'estrogènes proportionnellement au nombre de follicules. L'utilisation d'un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée par le létrozole permet d'obtenir des ovocytes mûrs tout en maintenant des taux d'estrogènes comparables à ceux d'un cycle spontané (16).

## Concertation pluridisciplinaire

Chaque situation a été discutée lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire hebdomadaire qui se tient au Centre du sein. Il y siègeait un représentant de chaque spécialité concernée (sénologie, oncologie médicale, médecine de la reproduction, radio-oncologie, pathologie, radiologie). En cas de d'urgence, une réunion extraordinaire était organisée.

La proposition de traitement de conservation de

la fertilité élaborée par l'équipe multidisciplinaire était immédiatement transmise (par téléphone ou par e-mail) au médecin traitant, chargé de la communiquer à la patiente, qui était vue avant toute prise en charge.

## Résultats

De novembre 2006 à juin 2009, 20 patientes présentant un cancer du sein ont été adressées au RRCF. L'âge médian était de 32 ans (écarts : 25-39 ans). Quatorze ont entrepris une mesure de préservation de la fertilité, 6 n'ont rien entrepris pour des raisons personnelles, économiques ou médicales (délais trop longs). Les caractéristiques sont rapportées dans les **tableaux I et II**.

Entre 2 et 34 ovocytes (médiane : 10,5) ont été récoltés. Entre 3 et 20 ovocytes (médiane : 6) et entre 1 et 20 pronucléides (médiane : 6) ont été cryoconservés pour chaque patiente. L'intervalle médian entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie adjuvante a été de 35 jours (de 20 à 56 jours) pour les patientes ayant bénéficié du protocole de préservation de la fertilité. Le taux moyen d'E2 le jour du déclenchement de l'ovulation a été de 1 210 pmol/l (de 540 à 2 190 pmol/l) [figure].

**Tableau I. Décision de conservation de la fertilité après consultation.**

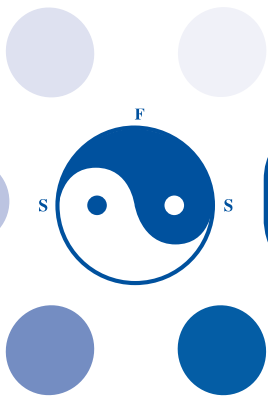
	Nombre de patientes
Cryoconservation d'ovocytes et/ou de pronucléides	10
Stimulation ovarienne avec échec de réponse	1
Cryoconservation de biopsies ovariennes	3
Informations sans traitement ultérieur	6

**Tableau II. Caractéristiques des patientes.**

Âge médian (ans)	32 (25-39)
Hormone anti-müllérienne (AMH) (pmol/l)	20,26 (3,5-66,9)
Ovocytes récoltés (médiane)	9 ± 9 (26-2)
Cryoconservation d'ovocytes (médiane)	6 ± 6 (3-20)
Cryoconservation de pronucléides (médiane)	6 ± 5 (1-20)
E2 au jour du déclenchement (pmol/l) [moyenne]	1 210 (540-2 190)

## Références bibliographiques

10. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:2630-5.
11. Borini A, Levi Setti PE, Anserini P, Luca RD, Santis LD, Porcu E, La Sala GB, Ferraretti A, Bartolotti T, Cotichio G, Scaravelli G. Multi-center observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril* 2010;Jan 2(Epub ahead of print).
12. Lassalle B, Testart J, Renard JP. Human embryo features that influence the success of cryopreservation with the use of 1,2 propanediol. *Fertil Steril* 1985;44:645-51.
13. Key T, Appleby P, Barnes I et al. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
14. Pike MC, Spicer DV, Dahmush L et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:17-35.
15. Prest SJ, May FE, Westley BR. The estrogen-regulated protein, TFF1, stimulates migration of human breast cancer cells. *FASEB J* 2002;16:592-4.
16. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3885-90.
17. ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Guidelines summary*, 2006.



## Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

### Références bibliographiques

18. Park M, Davidson R, Fox K. Preservation of fertility and the impact of subsequent pregnancy in patient with premenopausal breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33:664-71.

19. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-10.

20. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG et al. Two successful pregnancies following auto-transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23:2266-72.

### Discussion

Sauvegarder la fonction de la reproduction devrait être un objectif majeur dans le traitement oncologique de toute patiente jeune. Cette approche fait partie des recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (17). Ces recommandations indiquent que des mesures de préservation de la fertilité sont souvent possibles, mais doivent être planifiées à temps afin de concilier traitement oncologique optimal et fertilité. Le spécialiste en oncologie doit être à même d'informer la patiente des risques d'infertilité après un traitement oncologique.

Deux méthodes sont associées à un bon taux de succès : la cryoconservation du sperme pour les hommes et la cryoconservation des (pré-) embryons pour les femmes. Les données sont encore limitées mais suggèrent fortement que les risques de rechute ne sont pas augmentés après une grossesse (18).

Les données concernant le pronostic après traitement de préservation de la fertilité sont aussi assez rassurantes, quoique limitées. À l'exception des syndromes génétiques héréditaires et d'une exposition in utero à la chimiothérapie, il n'existe pas d'évidence qu'un cancer chez la femme augmente le risque de cancer chez le nouveau-né ou augmente le risque d'anomalies congénitales. La cryoconservation des ovocytes offre des perspectives aux patientes sans partenaire ou aux patientes en prise avec des conflits religieux ou éthiques posés par la cryoconservation des embryons. Cette procédure ne devrait être effectuée que dans des centres spécialisés, animés par des équipes habituées aux réunions de concertation pluridisciplinaire (17).

La cryoconservation du tissu ovarien est encore

expérimentale ; elle n'offre, à l'heure actuelle, que des résultats limités. Elle reste une indication chez la patiente qui ne peut pas bénéficier d'une stimulation ovarienne ou en cas de chimiothérapie néoadjuvante (19, 20).

### Pourquoi l'urgence ?

Une discussion sans délai sur la préservation de la fertilité est d'une grande importance, parce que l'objectif principal est de ne pas retarder la prise en charge oncologique de ces patientes, ni le début de la chimiothérapie.

### Équipe pluridisciplinaire

La discussion rapide des cas par une équipe pluridisciplinaire (composée d'au moins un sénologue, un oncologue médical, un médecin de la reproduction et un psychologue) garantit une prise en charge rapide, coordonnée et individuelle, pour des patientes dont les caractéristiques sont toujours très différentes (âge, grade, stade et taille de la tumeur, atteinte ganglionnaire, réserve ovarienne, etc.). C'est dans ce but qu'est né le Réseau Romand de Cancer et Fertilité (RRCF).

Le Réseau Romand de Cancer et Fertilité (RRCF) regroupe différents spécialistes, qui se réunissent régulièrement pour rédiger des recommandations concernant la préservation de la fertilité pour différents types de cancers, afin d'optimiser la prise en charge de chaque patiente. Cette prise en charge pluridisciplinaire garantit une coordination entre les différentes disciplines impliquées et une évaluation attentive des éléments influençant la décision de préserver ou non la fertilité (réserve ovarienne, type de chimiothérapie, etc.). La présence d'un(e) psychologue dans l'équipe permet de contrôler les états de stress psychologique.

La cryoconservation d'ovocytes ou de pronucléides après un traitement chirurgical pour cancer du sein n'a pas retardé le début de la chimiothérapie adjuvante. Le recours au létrozole, aux gonadotrophines et à l'antagoniste de la GnRH permet une hyperstimulation ovarienne contrôlée efficace avec un taux d'E2 maintenu bas.

Enfin, si une chimiothérapie néoadjuvante est nécessaire, la cryoconservation du tissu ovarien représente une alternative, car la stimulation ovarienne peut avoir un effet stimulant sur une tumeur en place.

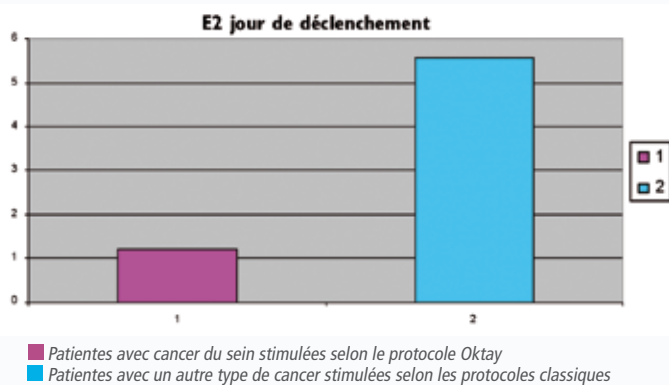


Figure. Taux d'estrogènes (nmol/l) durant la stimulation ovarienne.