

# 4

## Cancer du sein

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme dans les pays occidentaux. Avec 42 000 nouveaux cas en 2000 en France, il représente 36 % des cas de cancers féminins (Remontet et coll., 2003).

Son incidence est en constante augmentation. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est passé de 55,5/100 000 en 1980 à 88,9/100 000 en 2000 (Remontet et coll., 2003), soit une augmentation annuelle de 2,4 %. L'incidence croît avec l'âge ; 75 % environ des cas incidents de cancers du sein surviennent après l'âge de 50 ans. L'âge médian au diagnostic est de 61 ans.

Malgré l'augmentation d'incidence et grâce aux progrès réalisés dans le traitement du cancer du sein, la mortalité apparaît actuellement stabilisée, le taux de mortalité étant de 19,7/100 000 en 2000. Le cancer du sein reste cependant au premier rang des causes de décès par cancer chez la femme, avec 11 637 décès observés en 2000 en France.

D'après les données Eurocare, la survie relative à 5 ans, tous stades confondus, pour les huit pays retenus, est de 83,9 % pour les femmes diagnostiquées entre 1992 et 1994. La France se situe parmi les pays ayant le taux de survie à 5 ans le plus élevé en Europe.

### **Surmortalité annuelle tous stades confondus d'après Eurocare**

Le tableau 4.I présente les estimations de la surmortalité annuelle avec un intervalle de confiance à 95 %. Ces estimations sont obtenues en prenant en compte toutes les patientes diagnostiquées entre 1983 et 1994 en Europe (8 pays). La surmortalité annuelle atteint un maximum de 4,9 % entre 2 et 3 ans, puis diminue progressivement jusqu'à des taux de l'ordre de 2,35 % après 10 ans (figure 4.1).

Le tableau 4.II rassemble les résultats de surmortalité annuelle obtenue pour les différentes tranches d'âges. Les taux de surmortalité annuelle sont très proches pour les 4 tranches d'âges aussi bien pour les premières années après

le diagnostic qu'à distance du diagnostic. Les profils de surmortalité annuelle (figure 4.2) confirment cette similitude.

Les données de surmortalité annuelle concernant les 4 différentes cohortes sont présentées dans le tableau 4.III. La cohorte la plus récente (1992-1994) présente les taux de surmortalité annuelle les plus faibles pour les premières années (seules évaluables à ce jour) après le diagnostic. La surmortalité annuelle est de 2,5 % dès la 7<sup>e</sup> année pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1991, valeurs observées plus tardivement, entre 11 et 12 ans pour les cohortes 1983-1985 (2,44 %) et 1986-1988 (2,19 %). La figure 4.3 montre bien une amélioration de la survie au cours du temps pour ces différentes cohortes.

### **Surmortalité annuelle à très long terme (tous stades confondus) : autres études**

Parmi les études européennes, deux études scandinaves permettent d'étudier la survie à très long terme. L'étude de Tejler et coll. (2004) présente la survie à 15 ans de 7 892 femmes diagnostiquées en Suède entre 1986 (date d'introduction du dépistage de masse) et 1999. Cette étude confirme que la surmortalité annuelle 5 ans après le diagnostic, tous stades confondus, continue à diminuer. Elle est de l'ordre de 2,5 % entre 5 et 10 ans et voisine de 1 % entre 10 et 15 ans.

Les données finlandaises (Brenner et Hakulinen, 2004) portent sur 18 578 femmes âgées de moins de 50 ans, diagnostiquées de 1953 à 1999, et permettent de présenter des résultats à très long terme. Cette étude a utilisé l'analyse par période et prend donc en compte l'amélioration de la survie dans les périodes les plus récentes. Elle objective l'importante amélioration qui a pu être observée durant les dernières décades : la survie à 10 ans est en effet passée de 50 % pour la période de diagnostic 1953-1959 à 70 % pour la période 1983-1989.

### **Survie relative ou surmortalité annuelle à long terme selon le stade**

Une étude européenne portant sur 4 478 patientes diagnostiquées en 1990-1992 (Sant et coll., 2003) a permis d'évaluer la survie à 5 ans selon le stade des cancers. Les cas étudiés sont des échantillons représentatifs de 17 registres issus de 6 pays européens (Estonie, France, Italie, Pays-Bas, Espagne et Royaume-Uni), combinés à 9 groupes régionaux de survie similaire. Le tableau 4.IV représente les survies à 5 ans selon le stade.

**Tableau 4.IV : Survie à 5 ans selon le stade (d'après Sant et coll., 2003)**

Stade	Survie relative à 5 ans (%)	Distribution des stades (%)
T1N0M0	98	28,9
T2-3N0M0	87	18,6
T1-3N+M0	77	31,0
T4NxM0	55	6,8
M1	18	6,2
Non déterminé	69	8,5

En France, des données analysées à partir des registres du Bas-Rhin, de la Côte d'Or, de l'Hérault et de l'Isère, du Tarn, de la Somme, du Calvados et du Doubs, retrouvent l'influence du stade comme facteur pronostique indépendant (survie relative à 5 ans supérieure à 93 % pour une tumeur pT1 ou pN0M0) (Grosclaude et coll., 2001).

Le suivi à 5 ans de patientes traitées pour cancer du sein en Ile-de-France (293 patientes) et ayant fait l'objet d'une déclaration d'affection longue durée pour cancer (ALD 30) dans l'un des trois principaux régimes d'Assurance maladie durant l'année 1994 (cohorte 1994-1999) a été publié récemment (Petri, Prévention et épidémiologie des tumeurs en région Ile-de-France, 2004) : le taux de survie relative à 5 ans tous stades confondus est de 82 %, un tiers des cas est diagnostiqué à un stade précoce (T1N0M0) et leur survie relative à 5 ans est de 98 %, proche de la survie de la population de femmes de même structure d'âge.

Le registre des tumeurs de l'Hérault (2005) fournit les chiffres de survie relative à 5 ans sur 1 707 cas incidents de cancer du sein diagnostiqués sur la période 1995-1998. La survie relative à 5 ans est de 89 %, tous stades et tous âges confondus. Les taux de survie relative à 5 ans sont respectivement de 97 %, 91 %, 82 %, 29 % pour les stades I, II, III, IV.

Les deux études européennes (Tejler et coll., 2004 ; Brenner et Hakulinen, 2004) rapportent des données de survie à 5 ans et 10 ans selon le stade. L'étude de Tejler et coll. (2004) indique une survie relative pour les stades T1N0M0 de 96,3 % à 5 ans, de 89,7 % à 10 ans et de 89 % à 15 ans. La surmortalité annuelle moyenne est de l'ordre de 1,4 % après 5 ans et de moins de 0,2 % après 10 ans.

L'étude de Brenner et Hakulinen (2004) présente également des données de survie à très long terme selon le stade chez les femmes de moins de 50 ans diagnostiquées depuis 1953. Les données de surmortalité annuelle moyenne au-delà de 10 ans sont inférieures à 1 % pour les tumeurs localisées.

Aux États-Unis, le programme SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) du *National Institute of Cancer* fournit des données de survie relative par année selon les stades. La répartition des cas de cancer du sein selon les

stades - localisé, régional et à distance - est respectivement de 62,1 %, 29,6 % et 5,7 %. À partir de ces données, il est possible de calculer une surmortalité annuelle. Les données sont présentées pour tous âges confondus lors du diagnostic, pour une période de diagnostic de 1988 à 2001 (tableau 4.V).

**Tableau 4.V : Surmortalité annuelle selon le stade au diagnostic pour la période 1988-2001 (d'après 9 registres SEER, *Surveillance Epidemiology and End Results*, 2004)**

Intervalle (année)	Surmortalité annuelle (%)		
	Stade localisé	Stade régional (N+)	Stade à distance (M+)
0-1	0,00	1,90	33,60
1-2	0,00	5,10	27,56
2-3	0,90	5,59	23,70
3-4	0,81	5,46	20,71
4-5	1,02	5,05	17,87
5-6	0,92	4,31	15,06
6-7	0,93	4,37	12,32
7-8	0,84	3,19	9,55
8-9	0,95	3,43	9,32
9-10	0,75	2,96	10,27

Ces résultats portant sur des femmes américaines indiquent une surmortalité annuelle de 0,75 % entre 9 et 10 ans pour le stade localisé correspondant au stade T1N0M0 ; la surmortalité annuelle pour ce stade est proche ou inférieure à 1 % quelque soit la distance du diagnostic. Ces résultats sont proches de ceux des deux études européennes précédemment citées.

## Influence des programmes de dépistage sur la survie

Deux éléments semblent avoir contribué à l'amélioration des taux de survie, constante durant ces 20 dernières années : la pratique du dépistage par mammographie et les progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique, avec, en particulier, le développement de traitements adjuvants de plus en plus efficaces et destinés à un nombre plus important de patientes.

L'efficacité des programmes de dépistage par mammographie a été établie dans les années 1970 par de grands essais randomisés réalisés aux États-Unis et en Suède montrant une réduction de 30 % de la mortalité par cancer du sein dans la population dépistée âgée de plus de 50 ans. Il n'y a pas encore de preuve de l'efficacité du dépistage avant 50 ans.

En France, le dépistage du cancer du sein a d'abord été un dépistage individuel qui s'est développé vers le milieu des années 1980. Il a fallu attendre la période 1989-1991 pour que se mettent en place les premiers programmes départementaux de dépistage organisé, avant sa toute récente généralisation à l'ensemble du territoire national, en 2003.

## **Influence d'autres facteurs pronostiques et des traitements sur la survie**

Le stade clinique est complété lors de l'intervention par le stade pathologique (pTNM) qui précise la taille macroscopique de la tumeur et l'envahissement histologique des ganglions retirés lors du curage ganglionnaire. L'envahissement des ganglions axillaires est l'un des paramètres majeurs conditionnant l'indication d'un traitement adjuvant.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire permet de déterminer le grade histo-pronostique de la tumeur - selon Scarff, Bloom et Richardson (SBR), ou plus récemment selon Ellis et Elston (1991) -, et la présence des récepteurs hormonaux. Le grade se décline du grade I, tumeur bien différenciée avec peu de mitoses, au grade III, tumeur très proliférante avec de nombreuses atypies cellulaires. Les indications thérapeutiques sont basées sur la détermination du pronostic anatomo-clinique de la maladie.

La présence des récepteurs hormonaux détermine la sensibilité aux traitements hormonaux. De très nombreux autres marqueurs pronostiques ont été étudiés dans le cancer du sein, mais ils n'ont pas encore franchi le seuil d'une utilisation validée dans la pratique clinique.

Si le traitement locorégional, qui associe la chirurgie et la radiothérapie, a progressé vers des traitements de moins en moins mutilants, les progrès proviennent surtout de la lutte précoce contre la dissémination métastatique de la maladie au moyen des traitements adjuvants. Ceux-ci se sont généralisés dès que la tumeur est associée à des paramètres de mauvais pronostic.

Le concept de chimiothérapie adjuvante, apparu dans les années 1980, a été évalué par de nombreux essais thérapeutiques de phase III et a fait l'objet de plusieurs méta-analyses. Ces chimiothérapies ont progressé avec l'apparition de nouveaux agents cytotoxiques, les anthracyclines dans les années 1980, puis plus récemment les taxanes qui viennent d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché en situation adjuvante. L'hormonothérapie adjuvante, qui a longtemps reposé sur le tamoxifène, ou la castration, est actuellement en pleine évolution avec l'arrivée des anti-aromatases de nouvelle génération qui bloquent la production endogène d'œstrogènes et dont l'utilisation prolongée au-delà de 4 ans a été validée. D'autres thérapeutiques récentes comme l'utilisation des anticorps anti-HER2 vont également contribuer à améliorer le pronostic en situation adjuvante dans certaines populations.

## Cas particuliers des formes familiales

On estime qu'environ 5 % des cancers seraient des formes à prédisposition génétique (Eisinger et Lefranc, 2005), soit environ 2 000 nouveaux cas par an en France. La fréquence des personnes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 varie de 1/200 à 1/900. On peut estimer que les femmes porteuses d'une mutation BRCA ont de l'ordre de 40 à 80 % de risque de développer un cancer du sein à 70 ans alors que ce risque est de 10 % dans la population générale. Une augmentation du risque de cancer controlatéral dans les 10 années suivant le diagnostic semble multipliée par 2 par rapport au cancer du sein sporadique.

### BIBLIOGRAPHIE

BRENNER H, HAKULINEN T. Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured? *J Clin Oncol* 2004, **22** : 432-438 Epu

EISINGER F, LEFRANC JP. Identification et prise en charge des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire. Collection Pathologie Science, John Libbey Eurotext, Paris 2005 : 174 p

ELLIS I, ELSTON C. 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** : 403-410

ETUDE PETRI (PRÉVENTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DES TUMEURS EN RÉGION ILE-DE-FRANCE). Survie à 5 ans des cancers incidents en Ile-de-France, cohorte 1994-1999. 2004 : 73 p

GROSCLAUDE P, COLONNA M, HEDELIN G, TRETARRE B, ARVEUX P et coll. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001, **70** : 137-143

REGISTRE DES TUMEURS DE L'HÉRAULT. Le cancer dans l'Hérault 2001-2002. Avril 2005 : 98 p

REMONTET L, BUEMI A, VELTEN M, JOUGLA E, ESTEVE J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. *Invs* 2003 : 217 p

SANT M, ALLEMANI C, CAPOCACCIA R, HAKULINEN T, AARELEID T, COEBERGH JW, COLEMAN MP, GROSCLAUDE P, MARTINEZ C, BELL J, YOUNGSON J, BERRINO F. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003, **106** : 416-422

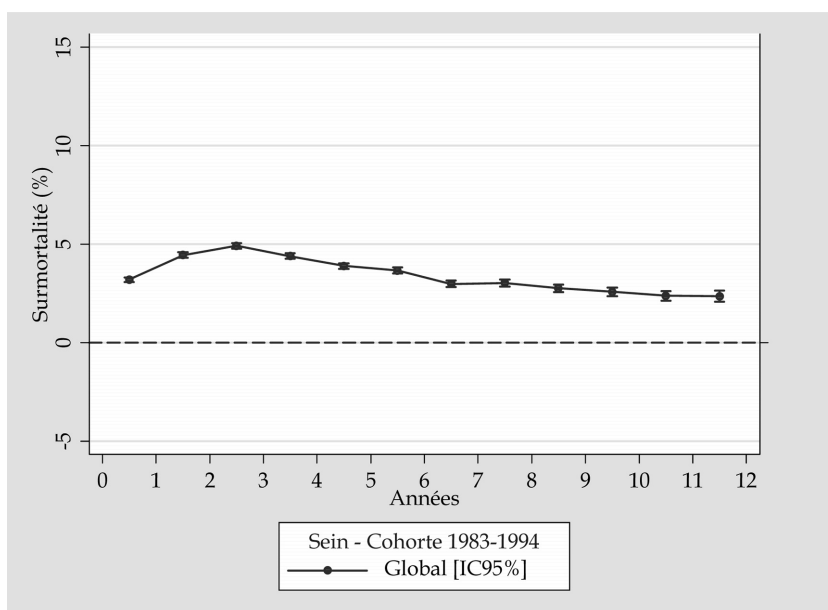
SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2004 Sub (1973-2002), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research

TEJLER G, NORBERG B, DUFMATS M, NORDENSKJOLD B. Survival after treatment for breast cancer in a geographically defined population. *Br J Surg* 2004, **91** : 1307-1312

## Présentation des données de surmortalité d'après Eurocare

**Tableau 4.1 : Surmortalité annuelle chez les femmes diagnostiquées entre 1983-1994**

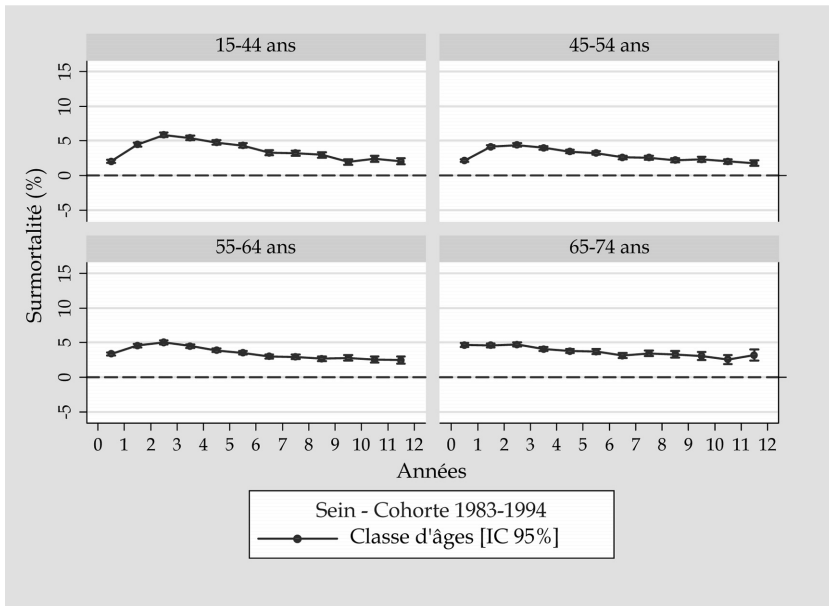
Intervalle (année)	Surmortalité [IC <sub>95%</sub> ] (% annuel)
	Femmes (N=117 051)
0-1	3,20 [3,08 ; 3,31]
1-2	4,45 [4,32 ; 4,58]
2-3	4,91 [4,77 ; 5,05]
3-4	4,40 [4,26 ; 4,54]
4-5	3,88 [3,74 ; 4,02]
5-6	3,65 [3,50 ; 3,81]
6-7	2,98 [2,82 ; 3,14]
7-8	3,03 [2,85 ; 3,20]
8-9	2,76 [2,57 ; 2,95]
9-10	2,57 [2,35 ; 2,80]
10-11	2,37 [2,13 ; 2,61]
11-12	2,35 [2,07 ; 2,63]



**Figure 4.1 : Surmortalité annuelle chez les femmes de la cohorte 1983-1994**

**Tableau 4.II : Surmortalité annuelle par classe d'âges de la cohorte 1983-1994**

Intervalle (année)	Surmortalité [IC <sub>95%</sub> ] (% annuel)			
	15-44 ans (N=19 469)	45-54 ans (N=30 427)	55-64 ans (N=32 749)	65-74 ans (N=34 406)
0-1	2,05 [1,84 ; 2,25]	2,13 [1,96 ; 2,31]	3,36 [3,15 ; 3,57]	4,65 [4,39 ; 4,91]
1-2	4,48 [4,18 ; 4,78]	4,15 [3,91 ; 4,38]	4,56 [4,31 ; 4,81]	4,60 [4,33 ; 4,87]
2-3	5,87 [5,52 ; 6,21]	4,39 [4,14 ; 4,63]	5,02 [4,76 ; 5,29]	4,71 [4,43 ; 5,00]
3-4	5,42 [5,07 ; 5,76]	4,00 [3,75 ; 4,24]	4,50 [4,23 ; 4,76]	4,05 [3,77 ; 4,34]
4-5	4,76 [4,42 ; 5,10]	3,46 [3,22 ; 3,70]	3,87 [3,61 ; 4,13]	3,77 [3,46 ; 4,07]
5-6	4,34 [3,99 ; 4,70]	3,25 [2,99 ; 3,50]	3,53 [3,25 ; 3,80]	3,69 [3,32 ; 4,05]
6-7	3,29 [2,94 ; 3,64]	2,61 [2,35 ; 2,88]	3,00 [2,70 ; 3,29]	3,12 [2,75 ; 3,50]
7-8	3,22 [2,86 ; 3,59]	2,57 [2,29 ; 2,85]	2,93 [2,62 ; 3,25]	3,46 [3,04 ; 3,88]
8-9	2,98 [2,59 ; 3,37]	2,20 [1,91 ; 2,49]	2,67 [2,33 ; 3,01]	3,29 [2,81 ; 3,76]
9-10	1,95 [1,58 ; 2,32]	2,33 [1,98 ; 2,68]	2,79 [2,38 ; 3,21]	3,06 [2,47 ; 3,65]
10-11	2,40 [1,96 ; 2,83]	2,02 [1,66 ; 2,38]	2,54 [2,10 ; 2,98]	2,56 [1,92 ; 3,21]
11-12	2,05 [1,59 ; 2,51]	1,79 [1,39 ; 2,19]	2,45 [1,93 ; 2,96]	3,19 [2,37 ; 4,01]



38 **Figure 4.2 : Surmortalité annuelle par classe d'âges de la cohorte 1983-1994**



Tableau 4.III : Surmortalité annuelle dans les quatre cohortes Eurocare

Intervalle (année)	Surmortalité [IC <sub>95%</sub> ] (% annuel)			
	Cohorte 1983-1985 (N=23 633)	Cohorte 1986-1988 (N=28 816)	Cohorte 1989-1991 (N=32 077)	Cohorte 1992-1994 (N=32 525)
0-1	4,08 [3,80 ; 4,36]	3,67 [3,43 ; 3,91]	2,90 [2,70 ; 3,11]	2,43 [2,24 ; 2,62]
1-2	5,55 [5,22 ; 5,87]	4,88 [4,60 ; 5,15]	3,97 [3,74 ; 4,21]	3,75 [3,52 ; 3,98]
2-3	6,06 [5,71 ; 6,40]	5,32 [5,02 ; 5,62]	4,47 [4,21 ; 4,72]	4,19 [3,95 ; 4,44]
3-4	5,50 [5,15 ; 5,85]	4,68 [4,38 ; 4,97]	4,20 [3,94 ; 4,46]	3,59 [3,35 ; 3,83]
4-5	4,67 [4,33 ; 5,02]	4,19 [3,90 ; 4,48]	3,60 [3,34 ; 3,85]	3,25 [2,99 ; 3,51]
5-6	4,25 [3,90 ; 4,59]	3,79 [3,50 ; 4,08]	3,23 [2,97 ; 3,48]	3,24 [2,85 ; 3,62]
6-7	3,66 [3,32 ; 4,00]	3,03 [2,75 ; 3,31]	2,48 [2,24 ; 2,71]	-
7-8	3,09 [2,76 ; 3,43]	3,42 [3,11 ; 3,72]	2,56 [2,28 ; 2,83]	-
8-9	3,33 [2,97 ; 3,68]	2,44 [2,16 ; 2,72]	2,49 [2,12 ; 2,87]	-
9-10	2,81 [2,46 ; 3,16]	2,39 [2,10 ; 2,68]	-	-
10-11	2,67 [2,31 ; 3,03]	2,08 [1,76 ; 2,40]	-	-
11-12	2,44 [2,08 ; 2,80]	2,19 [1,75 ; 2,64]	-	-

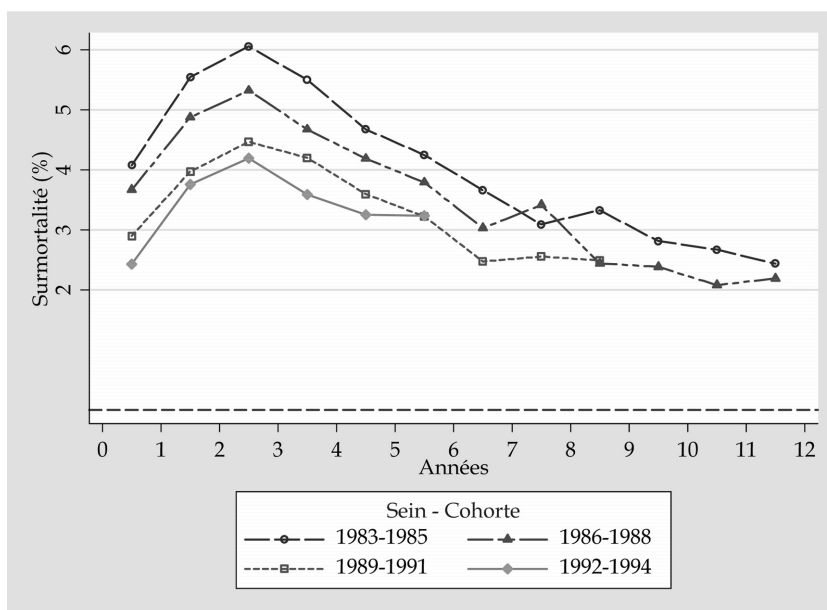


Figure 4.3 : Evolution de la surmortalité annuelle par cohorte