

# Introduction

## Acquis et limites en médecine : le cas du cancer du sein

La pratique médicale intuitive et analogique a laissé la place à la médecine fondée sur les preuves (EBM). Les actes médicaux, qu'ils soient diagnostiques ou thérapeutiques, s'efforcent de reposer sur des données statistiques. L'essai prospectif randomisé (RCT) est le seul « salut » dans la médecine moderne et la significativité de son «  $p$  » donne au « vainqueur » la possibilité de s'implanter et de devenir la solution de référence, jusqu'à être détrôné par un essai ultérieur. Exceptionnellement, certaines attitudes se sont imposées hors essai, ou tout du moins, sans l'attente des résultats de ceux-ci. Dans ce cas, l'esprit cartésien et finaliste des oncologues notamment, les a appuyées sur des concepts biologiques et fondamentaux les rassurant quant à leurs véracités, même si ultérieurement de nouvelles découvertes devaient démontrer leur caractère erroné. Quoiqu'il en soit, toute attitude médicale repose ainsi sur des acquis qui s'imposent parfois même comme des dogmes. Lors des 27<sup>es</sup> Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire à la Baule, en 2005, les organisateurs avaient émis des doutes, quant à ces dogmes<sup>1</sup>. Face à ces doutes légitimes, il a paru intéressant au comité d'organisation des 34<sup>es</sup> Journées de réfléchir et de faire le point, au-delà de toute attitude dogmatique sur les « *Acquis* » de nos connaissances en pathologie mammaire et d'en analyser les « *Limites* » en particulier en cancérologie.

Avant d'évoquer les différents thèmes abordés dans cet ouvrage, il convient de réfléchir sur ce qu'on entend par « *limites* ». Parler de « *limites* » en médecine et plus particulièrement en cancérologie peut vite prendre un caractère philosophique voire mythique, puisque le cancérologue se confronte en permanence à la vie, qu'il appelle survie globale, ayant par nature même une limite : la mort. Oubliant les courbes de survie corrigée, il traite sans limite quel que soit l'âge, et son désir est, comme tout médecin, de prolonger la vie de ses patients. Il aspire inconsciemment à l'immortalité. Cela est bon car ainsi il admet qu'il peut se jouer des prédestinations génétiques ou non et que le progrès médical n'est pas

---

1 Crouet (2005) Dogmes et doutes. Revue critique des standards en sénologie. 27<sup>es</sup> Journées nationales de la SFSPM, Deauville-Caen, 16-18 nov. 2005. Courbevoie, Da te Be.

« borné ». Éviter de proposer des bornes aux limites ne peut qu'encourager la recherche, même si les résultats de celle-ci resteront asymptotiques face à l'infini de la connaissance.

À partir des résultats, des essais thérapeutiques vont se bâtir, issus de méta-analyses et de conférences de consensus, des référentiels pour guider et encadrer nos pratiques. Ces derniers peuvent se voir bousculés, montrant leurs limites, les populations traitées étant souvent différentes de celles auxquelles ils se réfèrent. La logique voudrait alors de refaire un essai pour les populations concernées mais c'est ici qu'apparaissent deux limites essentielles des essais thérapeutiques dans le cancer du sein : d'une part, les traitements sont de plus en plus personnalisés et ciblés sur des données de biologie moléculaire inflationnistes, donc dirigés vers des populations aux effectifs de plus en plus réduits et, d'autre part, la survie à 5 voire 10 ans de certaines d'entre elles est déjà longue. Ainsi, l'essai devient-il déraisonnable du fait des longues durées des périodes d'inclusion et d'observation, compte tenu de la rareté de la pathologie et des événements attendus.

Le dépistage du cancer du sein est un bel exemple du titre retenu pour ces 34<sup>es</sup> journées. Malgré les détractations occasionnelles dont quelques-unes ont été largement débattues à Marseille, il est admis que le dépistage organisé est un progrès ; cependant, les « *cancers de l'intervalle* » (voir le Forum page 307) qui sont rares, puisque leur taux est de 0,4 0/00 à 0,5 0/00 la première année et 1, 0/00 à 1,3 0/00 la deuxième année, illustrent ses différentes limites. Il pourrait s'agir d'une limite méthodologique : mauvais ciblage de population (50 à 74 ans), mauvaise périodicité (2 ans), mauvaise incidence (face + profil axillaire), pas d'examen clinique, mais le choix de cette méthodologie a été longuement débattu avant d'être retenu pour ses bénéfices, même s'il est différent dans d'autres pays. En cas de découverte d'un cancer entre deux mammographies, 15 à 20 % d'entre eux sont liés à des erreurs d'interprétation : limite humaine, 25 à 25 % ne sont pas détectés en raison d'un mauvais positionnement ou d'une mauvaise qualité des mammographies : limite technique, enfin 50 à 60 % sont étiquetés véritables cancer d'intervalle montrant les limites réelles du dépistage.

La mammographie reste le meilleur et l'incontournable examen des seins. La place de l'IRM a été définie. Mais en raison de leurs limites techniques, notamment dans l'acquisition des images, apparaissent de nouvelles techniques, que le législateur essaye de contrôler au mieux, comme la tomosynthèse permettant une meilleure caractérisation des masses et l'angiommammographie, voire le

scanner dédié au sein ou la mammoscintigraphie (voir page 52). La multiplicité de tous ces examens nécessitera d'élaborer une stratégie de prescription, l'expérience prouvant qu'un nouvel examen ne supprime pas toujours le précédent plus ancien. La surenchère d'examens pourrait en elle-même aboutir à une limite de prescription.

La numérisation de l'information vise à réduire les limites liées à la subjectivité de l'analogie, que ce soit pour l'examen clinique ou pour l'interprétation des examens d'imagerie. Ainsi, les méthodes d'élastographie estiment la dureté (ou élasticité) des tissus ou bien leurs déplacements relatifs pour en fournir une image d'élasticité ou de déformation, information historiquement évaluée par la palpation (voir page 45) et la classification Bi-Rads vise à rendre reproductible l'interprétation des images et à proposer une attitude thérapeutique homogène d'une équipe à l'autre (voir page 38).

L'analyse des récepteurs hormonaux, la recherche de HER2 et la classification moléculaire des cancers du sein ont été des acquis majeurs. Le seuil de positivité des récepteurs hormonaux reste toutefois discuté car s'il est admis qu'ils doivent être totalement négatifs pour définir le caractère basal d'une tumeur, leur faible positivité ne garantit pas l'hormonosensibilité. La surexpression d'HER2 invite à un traitement ciblé dont l'efficacité est indiscutable mais certaines populations ne justifient sans doute pas de la prescription de trastuzumab et d'autres sont ou deviennent résistantes. La classification moléculaire a permis de sous-classer les cancers du sein mais des cancers d'une même sous-classe peuvent avoir des pronostics fort différents, montrant les limites de cette classification et invitant à rechercher d'autres moyens. Des tests génomiques globaux sont en cours d'évaluation de même que le Ki-67 et de nouvelles méthodes d'évaluation de l'agressivité tumorale apparaissent (voir page 72). Toutes les tentatives pour mieux caractériser les tumeurs sont légitimes car elles permettent d'en préciser le pronostic mais surtout de découvrir des cibles spécifiques permettant un traitement ciblé. Il est légitime toutefois de se demander si la découverte de nombreuses cibles rares ne pourrait pas conduire à faire de certains cancers du sein des maladies orphelines posant le problème des essais thérapeutiques déjà soulevé et le développement de molécules onéreuses pour un usage réduit.

Une des limites majeures en cancérologie est l'absence d'examens d'imagerie permettant de connaître l'envahissement ganglionnaire (voir page 132). Depuis longtemps, on sait que celui-ci se fait de proche en proche et il est surprenant

que la technique du ganglion sentinelle (GS) ait été si tardivement mise au point. Même si elle est pratiquée en routine, elle soulève quelques interrogations : 1) lieu d'injection de l'isotope et du colorant qui pose la question de savoir s'il s'agit du GS de la tumeur ou du sein ; 2) échec de détection et faux négatifs invitant à maintenir la double détection combinée, même si des accidents allergiques graves ont été rapportés avec le bleu patenté ; 3) élargissement des indications en cas de tumeur multiple et après chirurgie ; 4) stratégie du GS en cas de chimiothérapie néoadjuvante (voir page 143) ; 5) examen peropératoire du GS faisant l'objet de nombreuses discussions et la technique de biologie moléculaire One Step Nucleid Acid (OSNA®) demandant une validation définitive en dépit du coût et du temps de réalisation (voir page 79) ; 6) attitude en cas de fixation mammaire interne ; 7) enfin intérêt du curage axillaire complémentaire en cas de micro- mais surtout de macrométastases.

Les nouvelles machines de radiothérapie ont permis une amélioration de la distribution spatiale des rayons mais les séquelles radiques restent une des limites majeures de celle-ci (voir page 88). L'avenir de la radiothérapie passera par l'optimisation de l'index thérapeutique, c'est-à-dire par une augmentation de l'efficacité antitumorale, en définissant des profils de radiosensibilité et en choisissant ainsi plus précisément les modalités de radiothérapie et la diminution des effets secondaires radio-induits, en mettant au point des outils biologiques individualisant les patientes à haut risque de toxicité tardive.

Nous ne pouvons pas passer sous silence, même si ce thème n'est pas développé dans cet ouvrage, que le patient est parfois la propre limite de la prise en charge : conservation de la fertilité (7% des patientes ont moins de 40 ans), âge élevé (20,5 % > 74 ans), difficultés psychologiques et sociales. Ces points expliquent le développement des plans personnalisés de soins...

En 1980, on dénombrait 25 000 nouveaux cas de cancer du sein en France. Trente ans plus tard, ce chiffre a doublé puisque 52 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été enregistrés en 2011. Cette augmentation « vraie », incontestable, même si on tient compte du vieillissement de la population et du dépistage, qu'il soit individuel ou organisé, a invité le comité d'organisation à faire l'état des lieux sur ce qui a été fait et ce qui reste à faire dans la prise en charge des cancers du sein : une véritable analyse des Acquis et des Limites !

Richard Villet  
Président de la SFSPM,  
*Pour le comité d'organisation*