

A classical painting of a woman in a white and red dress, possibly a medical or anatomical study, with text overlaid. The woman is shown from the waist up, looking slightly to the right. She has her right hand raised, palm facing forward. The background is dark and indistinct. The text is white and centered over the image.

Leçon Charles Marie Gros
35 ans de pathologie mammaire
Acquis et perspectives
15 novembre 2012

1977 : naissance de la SFSPM



Une série de questions

- Y-a-t-il une accélération de l'histoire ?
- Qu'est-ce qui a changé ?
 - dans les techniques
 - dans la santé publique
 - dans la société
- A-t-on réellement innové?
- Qu'est ce qui devrait rester ?
- Qu'est ce qui n'a pas changé ?

Une accélération de l'Histoire ?

XIXème

– 1800- 1833

- *Le suc cancéreux*
- *Caustiques : arsenic local*
- *Compression (Récamier)*

Taux de survie à 2ans : 3 %

– 1833- 1866

- **Microscope**
- **Anesthésie générale**
- **Asepsie**
- **Antisepsie**

Mortalité opératoire 17.3%

– 1866- 1900

- K du sein plus fréquent que le K du col
- **Biopsie extemporanée**
- **Classifications histologiques**
- *Halsted*
- *Extension de proche en proche du Halsted au « supra-radical » vs* K maladie systémique
- Chirurgie reconstructrice

Mortalité opératoire 2.8%

Accélération de l'Histoire ?

XXème

- **1900-1940**
 - Notions d'in situ
 - Radiothérapie
 - *Electrothérapie*
 - Rôle des oestrogènes
- **1940-1977**
 - *Dépistage par auto-palpation*
 - Grading histopronostique, Cytologie
 - Mammographie
 - *Thermographie, Xérographie*
 - Essais randomisés
 - Radiothérapie hautes énergies : cobalt, accélérateurs
 - Tt conservateurs
 - Hormonothérapie
 - Castration des formes M0
 - *Armes de destructions massives endocriniennes*
 - Tamoxifène
 - Apparition des chimiothérapies
 - *En adjuvant « péri-opératoire »*
 - En adjuvant longue durée,
 - Immunothérapie
 - *Poly A-U*

Taux de survie à 5 ans M0 : 60%

Médiane de survie des formes M+ 10 mois

3 ans de Pubmed

BREAST NEOPLASMS/PA Filters: Publication date from 1974/01/01 to 1977/12/31 :

1127 REFERENCES

BREAST NEOPLASMS/PA Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2011/12/31

17669 REFERENCES

Ce qui a changé dans l'environnement

- De façon générale :
 - Les techniques
 - L'informatique
 - Numérique : imagerie
 - Les méta-analyses
 - Internet : diffusion de l'information
 - L'évolution « sociétale »
 - Nécessité du contrôle qualité
 - Principe de précaution
 - La diffusion de l'information
- En biologie et en médecine
 - Les techniques
 - Biologie moléculaire
 - La « pratique » médicale
 - Evidence based medicine
 - Les références avec
 - leur bras armés : HAS, INCa
 - Leurs enfants : certification, autorisations
 - Réseaux

Nouvelles techniques 1977-2012

liste non exhaustive

- Gènes de prédisposition : oncogénétique
- Tamoxifène en prévention
- Dépistage par mammographie
- Imagerie
 - échographie
 - IRM
 - Numérisation
 - PET-scan
- Biopsies guidées
- Anatomie pathologique et biologie
 - Disparition des autopsies
 - Récepteurs hormonaux
 - CA 15-3
 - Immunohistochimie
 - Her 2/neu
 - Triples négatifs
 - Génotypie, Classifications moléculaires
- Chirurgie
 - Tt conservateurs
 - Ganglion sentinelle
 - Reconstruction mammaire
 - Oncoplastie
- Radiothérapie
 - Radiothérapie per-opératoire curiethérapie
 - Fractionnement
 - Partielle
 - conformationnelle
- TT systémiques
 - Hormonothérapie
 - Antiaromatases
 - Nouveaux antioestrogènes
 - Chimiothérapie
 - Anthracyclines
 - Nouveaux alcaloïdes de la pervenche
 - Taxanes
 - *Intensifications*
 - *Immunothérapie non spécifique*
 - Thérapies ciblées
 - Trastuzumab
 - Bevacizumab
 - Autres
 - Diphosphonates
 - Soins de support
 - Consultation douleur
 - Psycho-oncologie
 - Anti-émétiques
 - Facteurs de croissance
- Statistiques
 - Méta-analyses

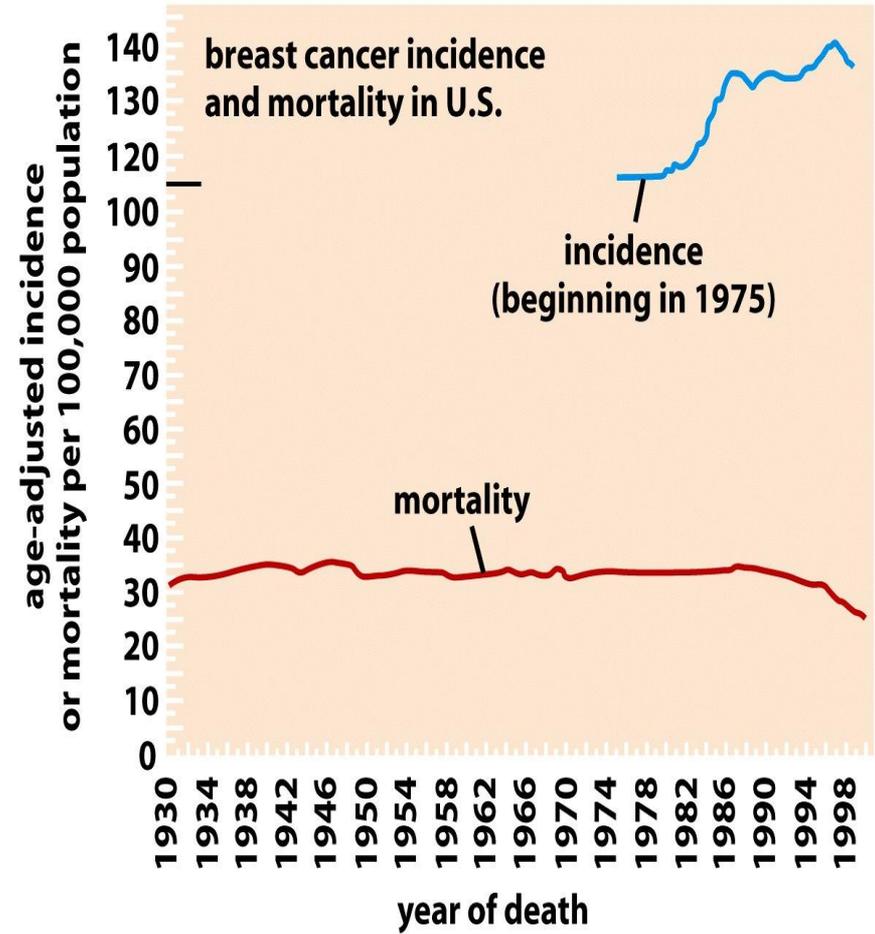
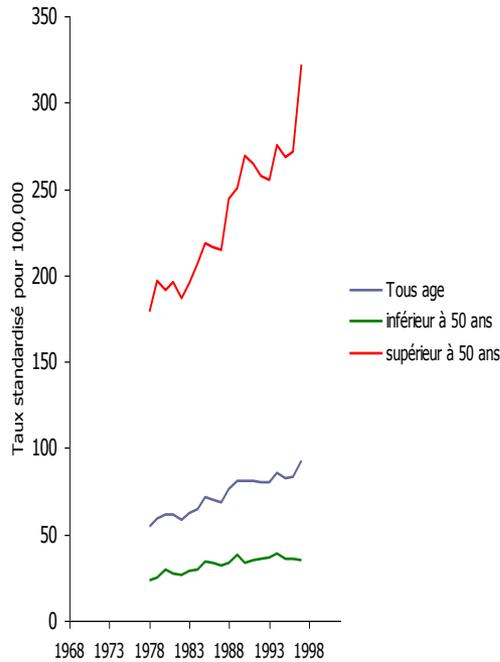
Taux de survie des M0 à 5 ans > 85%
Médiane de survie formes M+ (avec trastuzumab) : 30 mois
Réduction de la mortalité

Nouvelles situations *1977-2012*

- Augmentation considérable des « minimal breast cancer »
- Modification du dialogue patient-médecin
- Un Plan cancer
- Autorisations pour exercer la cancérologie

Ce qui a changé : les données de l'épidémiologie

Fig. 4 – Incidence du cancer du sein par age



ACR 5

Effect of screening and Adjuvant Therapy on mortality from Breast Cancer in USA

Berry et al. *N Engl J Med* 2005; 353 :1784-92

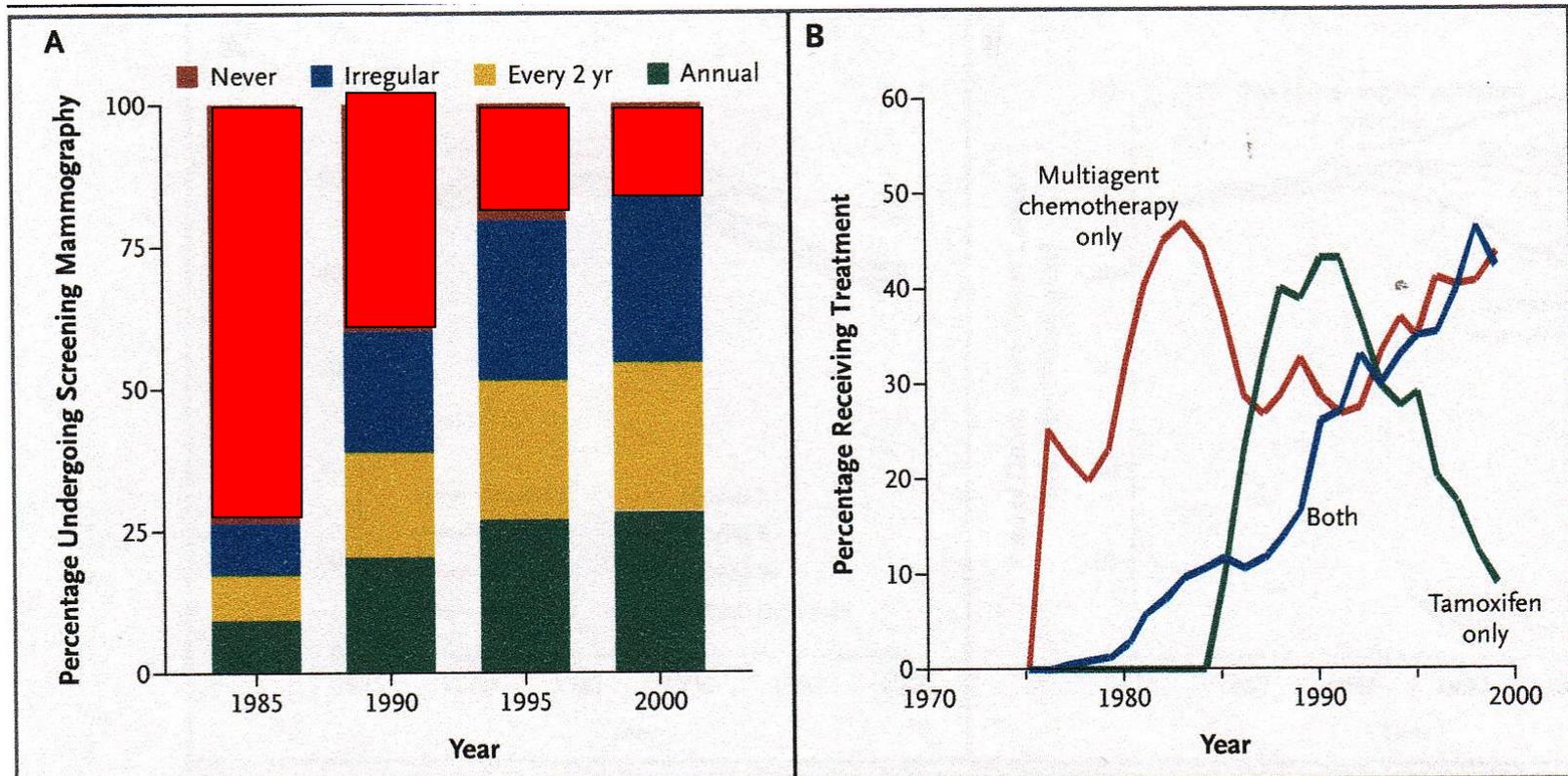


Figure 1. Changes in the Pattern of Use of Screening Mammography among Women 40 to 79 Years of Age (Panel A) and in the Use of Adjuvant Therapy among Women 50 to 69 Years of Age with Node-Positive Stage II or IIIA Breast Cancer (Panel B).

Part du dépistage dans la réduction de la mortalité

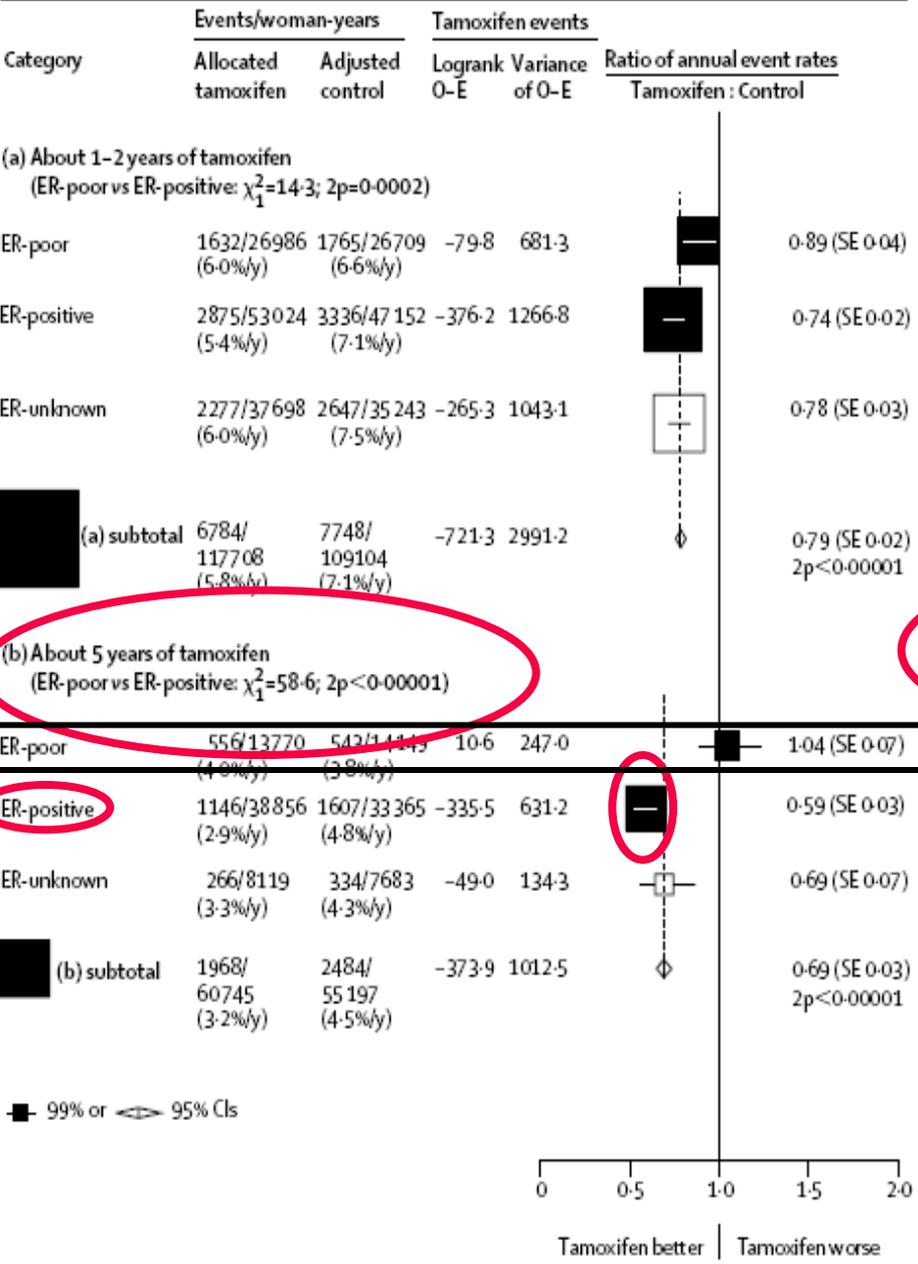
Berry et al. N Eng J Med 2005

Table 3. Estimated Reductions in the Rate of Death from Breast Cancer in 2000 Attributed to Adjuvant Treatments and Screening.*

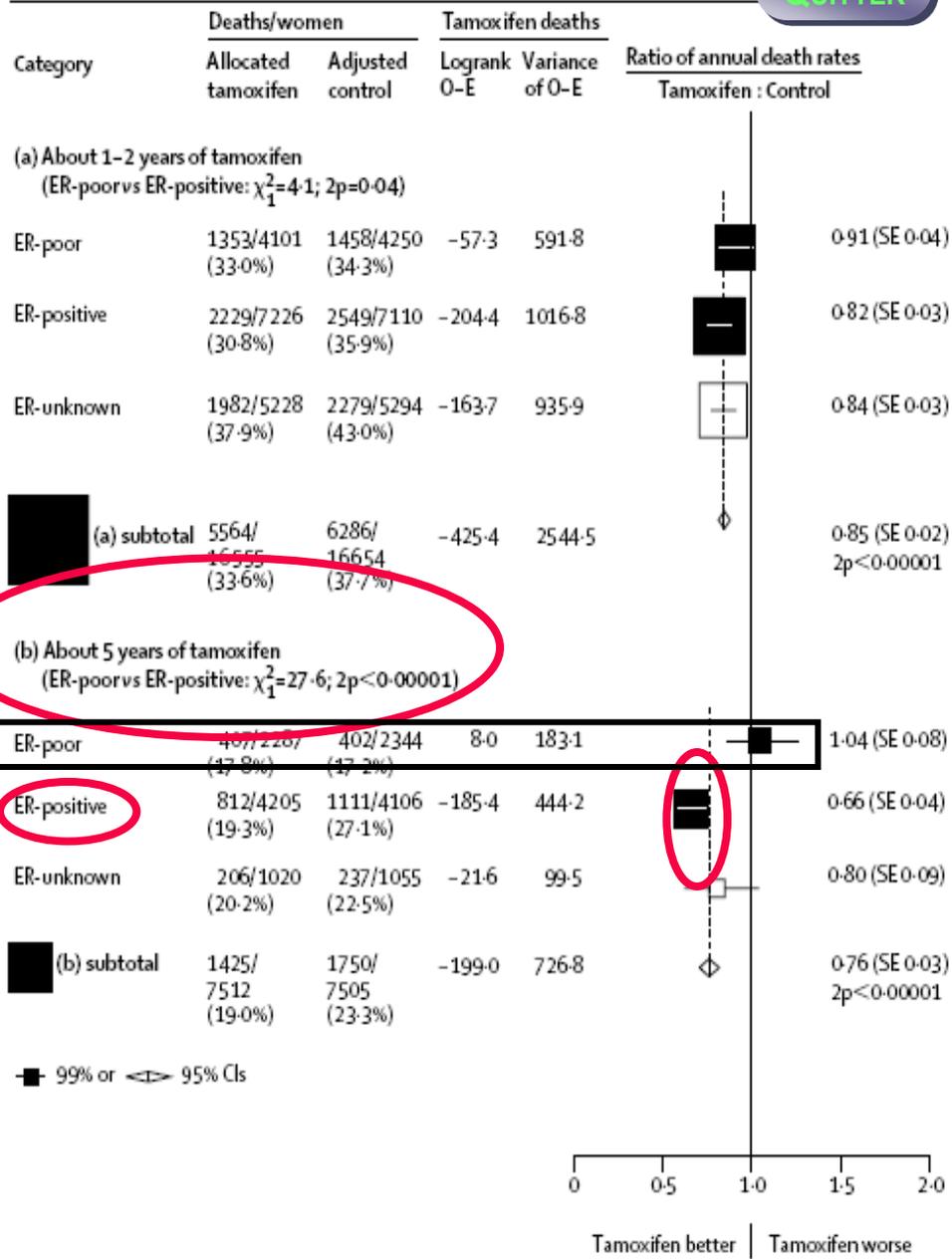
Model	Tamoxifen	Chemotherapy	Both Therapies	Screening	Overall
	<i>percent (percent of reduction)</i>				
D (Dana–Farber Cancer Institute)	6.1	6.1	12.0 (35)	65%	32.9
E (Erasmus University Medical Center)	12.0	9.6	20.9 (58)	42%	30.9
G (Georgetown University)	7.7	7.0	14.6 (54)	46%	24.9
M (M.D. Anderson Cancer Center)	10.7	9.5	19.5 (65)	35%	27.5
R (University of Rochester)	NA	NA	19.0 (72)	28%	25.6
S (Stanford University)	8.9	6.9	14.9 (47)	53%	29.9
W (University of Wisconsin–Madison)	12.5	8.9	20.8 (51)	49%	38.3

* Values are point estimates from each model; percentages in parentheses are the percentages of the overall reduction that are attributable to treatment or screening. NA denotes not applicable.

Recurrence/woman-years



Breast cancer mortality/women



He... en effects in ER-positive disease
of... durations: $\chi^2_1=23.2$; $2p<0.00001$

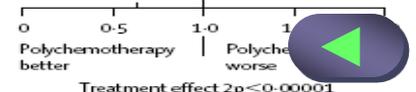
He... munity between effects in ER-positive disease
tamoxifen durations: $\chi^2_1=14.5$; $2p=0.0001$



Entry age <50 years: recurrence/woman-years

Category	Events/woman-years		Polychemotherapy events		Ratio of annual event rates Polychemotherapy : Control
	Allocated poly-chemotherapy	Adjusted control	Logrank O-E	Variance of O-E	
(a) Chemotherapy type ($\chi^2=2.3$; $p>0.1$; NS)					
CMF-based	652/14949 (4.4%/y)	790/11544 (6.8%/y)	-157.5	302.2	0.59 (SE 0.04)
Anthracycline-based	258/4160 (6.2%/y)	349/3823 (9.1%/y)	-48.1	119.1	0.67 (SE 0.08)
Other poly-chemotherapy	318/7590 (4.2%/y)	385/6874 (5.6%/y)	-58.2	149.9	0.68 (SE 0.07)
(b) Presence or absence of tamoxifen ($\chi^2=0.7$; $p>0.1$; NS)					
Chem with Tam vs Tam alone	248/8098 (3.1%/y)	310/7225 (4.3%/y)	-51.8	121.3	0.65 (SE 0.07)
Chem then Tam vs Tam alone	26/658 (4.0%/y)	57/888 (6.4%/y)	-2.7	10.5	
Chem alone vs Nil (no adjuvant)	95.4/17943 (5.3%/y)	115.7/14128 (8.2%/y)	-209.4	439.3	0.62 (SE 0.04)
(c) ER status and tamoxifen ((II) vs (V): $\chi^2_1=0.9$; $2p>0.1$; NS)					
Polychemotherapy alone vs nil					
(i) ER-poor	272/6904 (3.9%/y)	358/5326 (6.7%/y)	-67.1	135.6	0.61 (SE 0.07)
(ii) ER-positive	198/3863 (5.1%/y)	292/3244 (9.0%/y)	-59.5	102.5	0.56 (SE 0.07)
(iii) Unknown	48.4/7175 (6.7%/y)	50.7/5556 (9.1%/y)	-69.7	202.1	0.71 (SE 0.06)
Polychemotherapy + tamoxifen vs tamoxifen only					
(iv) ER-poor	14/251 (5.6%/y)	19/265 (7.2%/y)	-2.0	4.8	
(v) ER-positive	19.2/7239 (2.7%/y)	28.8/7019 (4.1%/y)	-45.2	101.6	0.64 (SE 0.08)
(vi) Unknown	6.8/1264 (5.4%/y)	6.0/822 (7.3%/y)	-8.9	26.8	0.72 (SE 0.16)
(d) Nodal status ($\chi^2_1=0.0$; $2p>0.1$; NS)					
Node-negative	560/17275 (3.2%/y)	768/15336 (5.0%/y)	-136.1	307.5	0.64 (SE 0.05)
Node-positive	65.6/9104 (7.2%/y)	74.7/6698 (11.2%/y)	-125.6	272.5	0.63 (SE 0.05)
Unknown	12/346	8/253	1.1	4.5	
(e) Period of follow-up (trend $\chi^2_1=13.8$; $2p=0.0002$; NS)					
Years 0-1	47.2/6561 (7.2%/y)	72.6/6026 (12.0%/y)	-159.0	243.3	0.52 (SE 0.05)
Years 2-4	41.5/7672 (5.4%/y)	47.1/6592 (7.1%/y)	-68.8	186.1	0.69 (SE 0.06)
Years 5-9	25.7/8048 (3.2%/y)	25.2/6421 (3.9%/y)	-25.9	110.1	0.79 (SE 0.08)
Year ≥ 10	8.4/4248 (2.0%/y)	7.5/3037 (2.5%/y)	-10.1	31.7	0.73 (SE 0.15)
Total	1228/26699 (4.6%/y)	1524/22241 (6.9%/y)	-263.8	571.2	0.630 (SE 0.034) 2p<0.00001

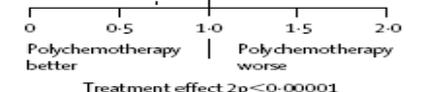
■ 99% or ◁ 95% CIs



Entry age <50 years: breast cancer mortality/women

Category	Deaths/women		Polychemotherapy deaths		Ratio of annual death rates Polychemotherapy : Control
	Allocated poly-chemotherapy	Adjusted control	Logrank O-E	Variance of O-E	
(a) Chemotherapy type ($\chi^2=2.6$; $p>0.1$; NS)					
CMF-based	495/1916 (25.8%)	585/1765 (33.1%)	-97.8	235.2	0.66 (SE 0.05)
Anthracycline-based	188/691 (27.2%)	246/734 (33.5%)	-27.7	91.4	0.74 (SE 0.09)
Other poly-chemotherapy	231/952 (24.3%)	268/929 (28.8%)	-26.6	111.0	0.79 (SE 0.08)
(b) Presence or absence of tamoxifen ($\chi^2=1.4$; $p>0.1$; NS)					
Chem with Tam vs Tam alone	164/1055 (15.5%)	202/1015 (19.9%)	-32.4	78.9	0.66 (SE 0.09)
Chem then Tam vs Tam alone	19/148 (12.8%)	34/191 (17.8%)	0.4	6.8	
Chem alone vs Nil (no adjuvant)	731/2356 (31.0%)	863/2222 (38.8%)	-120.1	351.9	0.71 (SE 0.05)
(c) ER status and tamoxifen ((II) vs (V): $\chi^2_1=0.1$; $2p>0.1$; NS)					
Polychemotherapy alone vs nil					
(i) ER-poor	195/876 (22.3%)	248/797 (31.1%)	-37.7	99.3	0.68 (SE 0.08)
(ii) ER-positive	147/537 (27.4%)	193/545 (35.4%)	-27.6	73.8	0.69 (SE 0.10)
(iii) Unknown	38.9/943 (41.3%)	42.2/880 (48.0%)	-47.9	178.2	0.76 (SE 0.07)
Polychemotherapy + tamoxifen vs tamoxifen only					
(iv) ER-poor	13/36 (36.1%)	13/48 (27.1%)	-0.7	4.1	
(v) ER-positive	11.5/995 (11.6%)	17.5/1032 (17.0%)	-25.9	60.3	0.65 (SE 0.10)
(vi) Unknown	5.5/172 (32.0%)	4.8/126 (38.1%)	-6.2	21.7	0.75 (SE 0.19)
(d) Nodal status ($\chi^2_1=0.0$; $2p>0.1$; NS)					
Node-negative	347/2225 (15.6%)	449/2167 (20.7%)	-62.9	188.3	0.72 (SE 0.06)
Node-positive	56.1/1254 (44.9%)	64.5/1201 (53.8%)	-89.7	255.9	0.70 (SE 0.05)
Unknown	6/80	4/60	0.3	2.4	
(e) Period of follow-up (trend $\chi^2_1=2.0$; $2p>0.1$; NS)					
Years 0-1*	15.8/3559 (4.4%)	19.7/3428 (5.7%)	-23.9	78.9	0.74 (SE 0.10)
Years 2-4*	37.6/3252 (11.6%)	45.6/3121 (14.6%)	-53.2	180.4	0.74 (SE 0.06)
Years 5-9*	28.1/2574 (10.9%)	33.9/2390 (14.2%)	-51.4	135.9	0.68 (SE 0.07)
Year ≥ 10 *	9.9/1136 (8.7%)	10.7/952 (11.2%)	-23.8	42.3	0.57 (SE 0.12)
Total	914/3559 (25.7%)	1099/3428 (32.1%)	-152.1	437.6	0.706 (SE 0.040) 2p<0.00001

■ 99% or ◁ 95% CIs



Ce qui a changé dans la société

Nombre d'articles dans la grande presse concernant le cancer du sein de 1980 à 1995

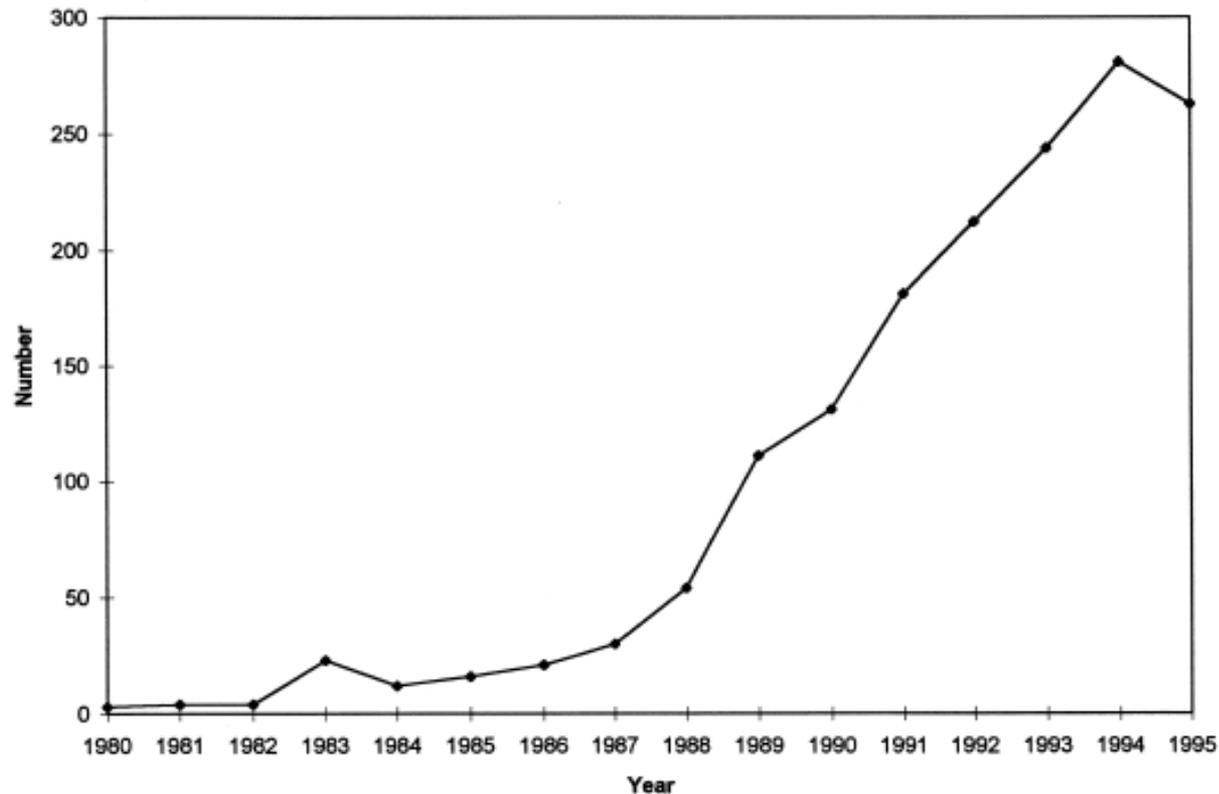


Fig. 2. Number of popular magazine articles mentioning breast cancer incidence, 1980–1995.

Ce qui a changé dans la société

La presse

Explications de l'augmentation des K du sein dans la presse de 1987-1995

Explications	1987-1990	1991-1995	1987-1995
Aucune	9 (56%)	14 (45%)	23 (49%)
Mise en place du dépistage	2 (13%)	14 (45%)	16 (34%)
Autres (en dehors du dépistage)	5 (31%)	3 (10%)	8 (17%)
Total	16	31 (100%)	47 (100%)



FIGHTING
FOR
OUR
LIVES

Florida
160,500

North Carolina
71,000

HOLD THE
LINE
AT
Hold
the
line

Kentucky
36,900

2.6 million
women
are living with
BREAST CANCER

**END THE BREAST
CANCER EPIDEMIC**

Ce qui a changé dans la société

Intérêt des politiques : Plan Cancer
Impacts économiques

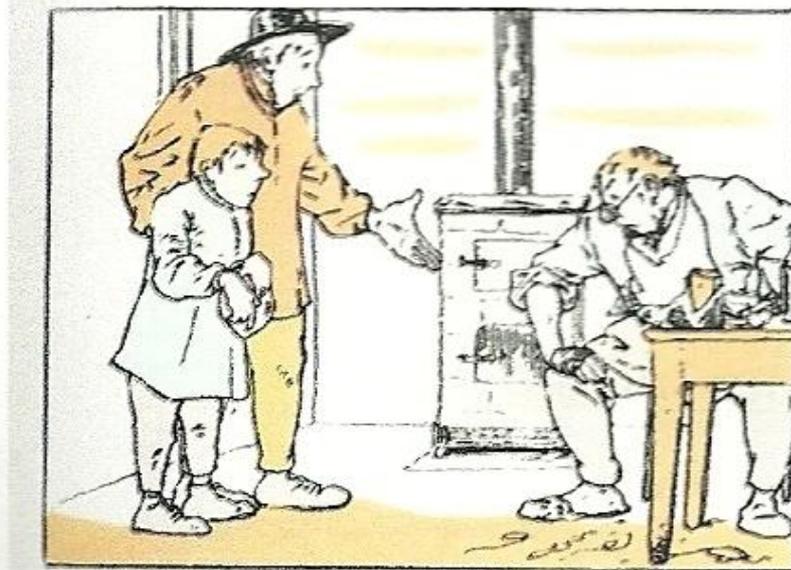
Juridiarisation

Internet

-Dialogue avec le patient
-Explication du traitement
- « Vérité »

Est-on réellement innovant !

Fait le neuf avec le vieux



Aussi M. Camember père prend-il la résolution virile d'arracher son fils à ses tendances contemplatives en le mettant en apprentissage chez le père Christophe (fait le neuf avec du vieux).

Est-on réellement innovant ?

Fait le neuf avec le vieux

Le dépistage et ses conséquences Vacher 1734

- A Besançon « on proclama que (une) Demoiselle avait été guérie d'un Cancer caractérisé dans moins de quinze jours, ce qui mit si fort ce jeune (chirurgien) réputation pour le opérations du Cancer, que les femmes attaquées de cette maladie vinrent de toute part le consulter ; bien plus , il n'y eut presque point de femmes qui à force de se tâter son sein, n'y trouvât matière à opération, & qui ne la voulût subir de la main de ce Chirurgien, qui avait soin de son côté de faire un pronostic toujours fâcheux de la moindre petite glande durcie, & de persuader à toutes celles qui le consultaient qu'elles seraient bientôt attaquées d'un véritable Cancer, si elles ne se déterminaient pas à en faire l'opération :
- Mais quel succès ont eu tant d'opérations ? La plupart ont été suivies de nouveaux engorgements & de nouvelles tumeurs qui ont dégénérées en Cancer ; suite non seulement funeste pour les malades mais encore désavantageuse pour l'Opérateur. Belle leçon pour les femmes & pour les jeunes Chirurgiens ; celles-ci apprennent qu'il est dangereux de placer mal sa confiance ; & ceux-ci, combien il est imprudent & téméraire de tout entreprendre & d'extirper les tumeurs des mamelles qui ne sont pas douloureuses :
- Mais l'on dira peut-être qu'elles peuvent changer de caractère & dégénérer par la suite en Cancer : il est vrai ; mais on doit prévenir ce fâcheux événement plutôt par les secours ordinaires & par le régime convenable....D'ailleurs , où est la nécessité d'extirper des tumeurs qui ne sont suivies ou accompagnées d'aucun accident, tant qu'elles restent indolentes, & qui restent dans le même état les vingt et trente années , & sont souvent toute la vie sans causer aucun désordre ni même aucune incommodité

Est-on réellement innovant ?

Fait le neuf avec le vieux

- **La lutte contre la douleur : une nouveauté ?**
 - **Peyrilhe 1788**

La douleur sera toujours la plus redoutable ennemie de tout ce qui respire, la prévenir ou la calmer ,
c'est remplir la première et la plus importante de toutes les indications...

la négliger, si l'on n'a pas une démonstration rigoureuse du danger qu'il y aurait à la remplir ,

c'est osons le dire, étouffer le cri de l'humanité, devenir inhumain par système, encourir le juste reproche d'une indifférence blâmable et prouver en même temps qu'on méconnaît le premier principe de l'art bienfaisant qu'on exerce .

Est-on réellement innovant ?

Fait le neuf avec le vieux

La reconstruction mammaire : une nouveauté?

1895, : **Vincent Czerny** en Autriche-Hongrie, utilisant un gros lipome,

Tansini à Padoue un lambeau du grand dorsal. Après avoir connu une certaine mode en Europe entre les années 1910 et 1920, cette intervention ne fut plus pratiquée sans doute en raison des risques infectieux surtout si une greffe de peau avait été pratiquée.

mise en place d'**endoprothèse** fut proposée d'abord avec une éponge d'alcool polyvinylique posant des tas de problèmes puis dans les années 60 avec du silicone.

Ce qui pourrait disparaître ou changer plus ou moins profondément

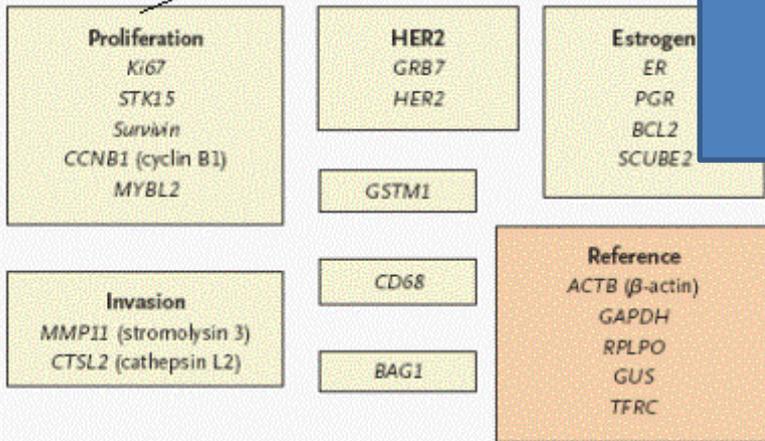
- Le dépistage dans ses modalités actuelles
- Les « nouveaux » critères pronostiques ou prédictifs
- Les modalités des traitements complémentaires de la chirurgie



Traitement personnalisé

A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer

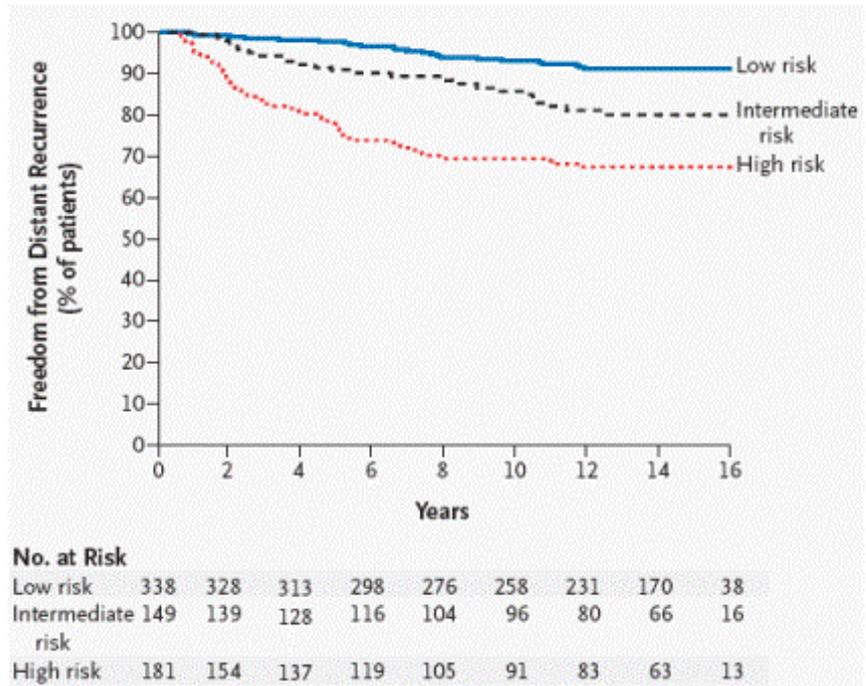
Soonmyung Paik, M.D., Steven Shak, M.D., Gong Tang, Ph.D., Chungyeul Kim, M.D., Joffre Baker, Ph.D., Maureen Cronin, Ph.D., Frederick L. Baehner, M.D., Michael G. Walker, Ph.D., Drew Watson, Ph.D., Taesung Park, Ph.D., William Hiler, H.T., Edwin R. Fisher, M.D., D. Lawrence Wickerham, M.D., John Bryant, Ph.D., and Norman Wolmark, M.D.



Ce qui n'a pas changé

Le pronostic reste toujours relativement incertain

Le risque de « surdiagnostic » persiste



Ce qui n'a pas changé

- Le K du sein est encore meurtrier.
- Les mauvaises nouvelles sont toujours mauvaise
 - Pour la malade la vérité « oui » si elle est bonne
 - Pour le médecin « oui » pour avoir la paix

Ce qui n'a pas changé

- **L'obscurité des étiologies : le terrain**
 - Wilhelm Reich assimile le cancer à une « *résignation émotionnelle* » Reich W. La Biopathie du cancer Paris Payot 1985
 - Moiroth 1998 *Le cancer : au cœur de la conscience de soi et des conflits* : déclare « *Si le cancéreux pouvait devenir fou, il guérirait* »
 - Ian Pierce 2005 approche « holistique » du cancer.
 - David Servan-Schreiber, 2007, *Anticancer, Prévenir et lutter grâce à nos défenses naturelles* attribue l'évolution du cancer dont il a été atteint à des émotions étouffées.
 - Servan Schreiber D. *Anticancer Prévenir et lutter grâce à nos défenses naturelles*. Robert Laffont édit. Paris 2007
- **L'importance de l'alimentation : des conseils toujours aussi définitifs**
 - Tant pour prévenir : interdiction du lait, recommander le café, consommer du chou (sauf le chou chinois..2008) etc., etc...
 - Que pour guérir : diète blanche, diète acqueuse, éviter les sucres (Régime de Warburg), etc., etc....

Ce qui n'a pas changé

- Les traitements sont toujours traumatisants.
- Les prophètes
 - « *Guérir du cancer ou s'en protéger : un véritable espoir à condition de changer notre approche de la maladie* », Un éminent professeur 2005
- et les charlatans...

Ce qui ne doit pas changer

- La pluridisciplinarité est la base de la prise en charge thérapeutique.
- Le colloque singulier médecin-malade est toujours nécessaire

Ce qui ne changera pas, (1)

Nous sommes toujours partagé entre le dogmatisme et l'empirisme

Avec de l'argent on peut tout faire : Les chercheurs ont toujours bon appétit

Sous Louis XVI,

- *En proposant un Prix pour celui qui, par une suite d'essais et de tentatives, sera parvenu à trouver le moyen de guérir le cancer. Mais un Prix de cette nature, demandant peut-être la vie d'un homme ou de plusieurs hommes, pour leurs essais et leurs recherches , **il faudrait qu'il fût considérable**, de manière que celui qui serait assez heureux pour le remporter, fût assuré d'avoir, pour sa vie, un sort honnête.*
- *Le Roi pourrait encore donner sa parole royale, que Sa Majesté achèterait cent ou deux cent mille livres, plus ou moins, le secret de guérir le cancer, après que des épreuves ou des expériences convenables en auraient bien constaté la certitude. Enfin le Roi pourrait charger d'habiles Médecins de se consacrer à cette recherche, en leur fournissant les moyens de s'y livrer uniquement, **Duplanil 1789***

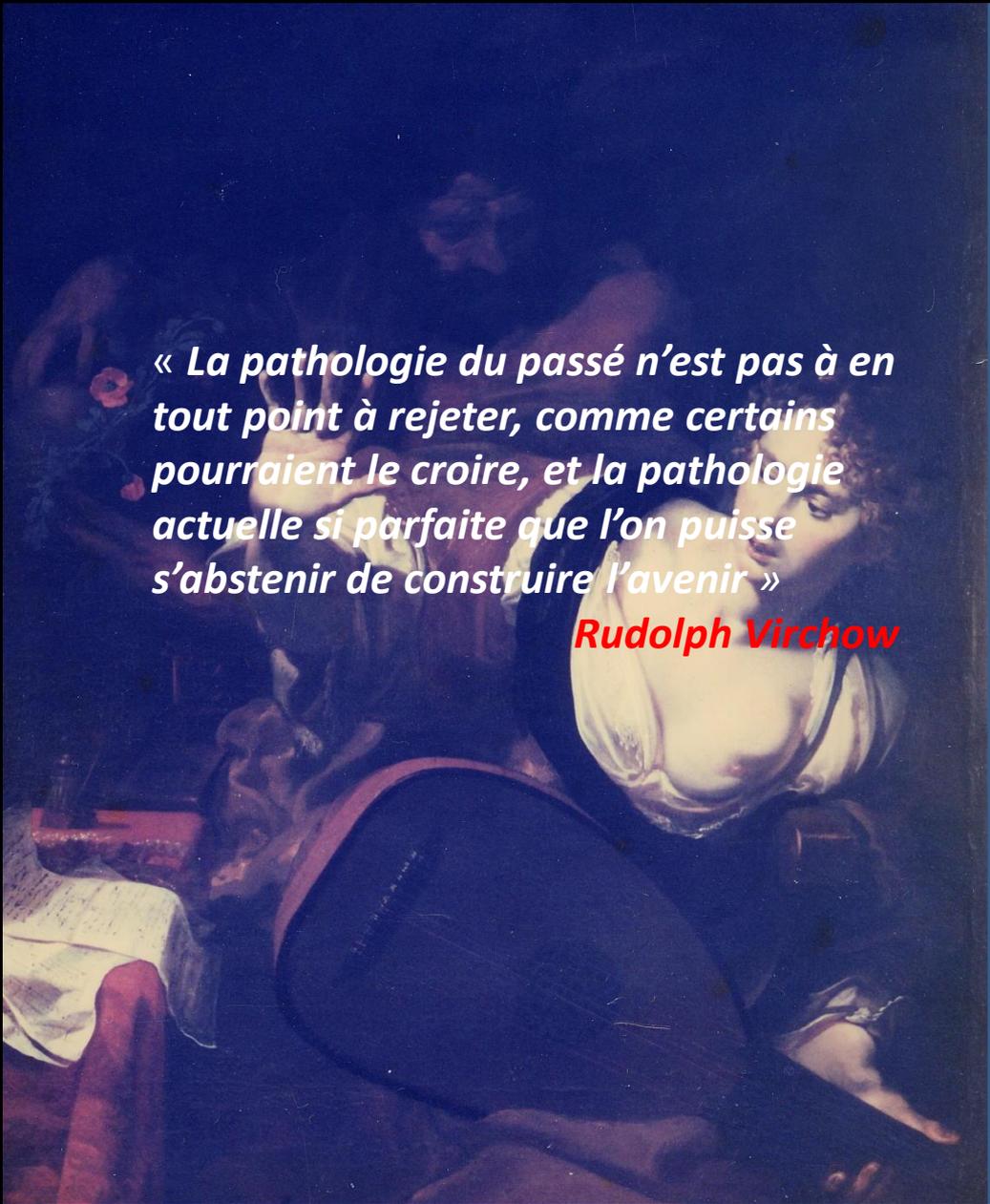
Sous Nixon :«

- *Dans dix ans nous aurons vaincu le cancer ».*
- *«Nous touchons au but. Ce dont nous avons besoin, c'est de l'énergie et des crédits identiques à ceux qui ont permis d'envoyer un homme sur la Lune". **Sidney Farber 1975***

Ce qui ne changera pas (2)

Nous croyons toujours être beaucoup plus malins que nos prédécesseurs.

- **Vicq d'Azyr F. 1786** « *Heureusement le bon esprit qui gouverne maintenant l'empire des sciences nous y a ramené pour toujours [à l'observation] ; et les questions, que l'on ne pouvait agiter de sang froid dont la discussion entraînait tant de cris et de murmures sont maintenant traités sans chaleur.* » *Remarques sur la médecine agissante.*
- **Balzac 1825** « *Nous vivons à une époque où tout s'explique* » *La Peau de chagrin*



« La pathologie du passé n'est pas à en tout point à rejeter, comme certains pourraient le croire, et la pathologie actuelle si parfaite que l'on puisse s'abstenir de construire l'avenir »

Rudolph Virchow