



CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN

ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT

2016-2017



Coordination : Paul Cottu (Institut Curie) et Suzette Delaloge (Gustave Roussy)



Table des matières

REMARQUES PREALABLES ET CONSIDERATIONS GENERALES :	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
CLASSIFICATION TNM (7EME EDITION 2010)	10
STADES UICC 2010	12
PRINCIPES DE MULTIDISCIPLINARITE	13
DEPISTAGE HAUTS RISQUES	14
PREVENTION DES CANCERS DU SEIN	17
REFERENTIEL IMAGERIE	19
MODALITES DIAGNOSTIQUES DES LESIONS DU SEIN ET DE L'AISELLE	19
PONCTIONS ET BIOPSIES RADIO OU ECHOGUIDEES.....	19
MODALITES DES PRELEVEMENTS - POINTS PARTICULIERS	21
CONDUITE A TENIR ET SUIVI ULTERIEUR APRES BIOPSIES PERCUTANEE.....	22
ARBRE DECISIONNEL POUR MICROCALCIFICATIONS	24
*INDICATIONS CIBLEES POUR ACR3 (p20)	24
ARBRE DECISIONNEL MASSES	25
*INDICATIONS CIBLEES POUR ACR3 (p20)	25
ARBRE DECISIONNEL LESIONS INFRA CLINIQUES DETECTEES PAR IRM.....	26
ARBRE DECISIONNEL POUR LES MASSES ACR5 PALPABLES	27

BILAN D'EXTENSION LOCAL ET A DISTANCE.....	28
BILAN LOCAL.....	28
BILAN D'EXTENSION A DISTANCE	29
IMAGERIE : ARBRE DECISIONNEL TRAITEMENT NEO- ADJUVANT	30
REPERAGES PRE- OPERATOIRES GUIDES PAR IMAGERIE, PRE- REQUIS POUR UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE	31
CONDUITES A TENIR – PATHOLOGIES BENIGNES	32
REFERENTIEL DE PATHOLOGIE SENOLOGIQUE.....	34
EXAMEN EXTEMPORANE	34
TUMORECTOMIE	34
FOYER DE MICROCALCIFICATIONS	35
MASTECTOMIE	36
PYRAMIDECTOMIE.....	37
CURAGE AXILLAIRE	37
GANGLION SENTINELLE	37
MACROBIOPSIE SOUS STEREOTAXIE	38
SEINS POST-TRAITEMENT NEO-ADJUVANT	38
IMMUNOHISTOCHIMIE	38
ALGORITHME HER2	40
EVALUATION DES FACTEURS PREDICTIFS ET PRONOSTIQUES.....	41
DES TESTS ADDITIONNELS (CERTAINS SONT UTILES SUR CERTAINS CAS POUR LESQUELS LES FACTEURS CLASSIQUES SONT INSUFFISANTS : TESTS GENOMIQUES++++)	42
REFERENTIEL DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE	43
CONSULTATION PRE-OPERATOIRE	43
GENERALITES	43

LESIONS BENIGNES ET ATYPIQUES	43
CARCINOMES INTRACANALAIRES	44
CARCINOMES INFILTRANTS	45
RECIDIVES INTRA MAMMAIRES	46
INDICATIONS DU GANGLION SENTINELLE	47
INDICATIONS DE CURAGE AXILLAIRE COMPLEMENTAIRE EN CAS D'ENVAHISSEMENT DU GS:.....	47
RECONSTRUCTION MAMMAIRE IMMEDIATE.....	48
 <u>RADIODTHERAPIE</u>	 <u>50</u>
 DEFINITION DES VOLUMES	 50
RT : TRAITEMENT CONSERVATEUR.....	51
RT : TRAITEMENT NON CONSERVATEUR	53
RT : CCIS	54
 <u>TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS ET NEOADJUVANTS – PRINCIPES GENERAUX</u>	 <u>57</u>
 REGLES PRE THERAPEUTIQUES	 57
INDICATIONS DE TRAITEMENTS NEOADJUVANTS	57
SURVEILLANCES ET SOINS DE SUPPORT PENDANT LES TRAITEMENTS ADJUVANTS	58
PRESCRIPTION FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOIETIQUES EN ADJUVANT/NEO-ADJUVANT*	59
 <u>PROTOCOLES DE CHIMIODTHERAPIE.....</u>	 <u>61</u>
 CHIMIODTHERAPIE ADJUVANTE.....	 61
CHIMIODTHERAPIE NEO-ADJUVANTE.....	62
 <u>PRESCRIPTION D'UNE HORMONOTHERAPIE</u>	 <u>63</u>
 PREMENOPAUSE	 63
POST MENOPAUSE	63
APRES 5 ANS D'HORMONOTHERAPIE :	63

RECOMMANDATIONS GENERALES :	64
<u>TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS ET NEOADJUVANTS – ARBRES DECISIONNELS</u>	<u>66</u>
TUMEURS HER2+++ ET TRIPLE NEGATIVES DE PLUS DE 5 MM	66
ARBRES TUMEURS RE+ HER2- : (VOIR INDICATIONS DE TESTS GENOMIQUES+++)	67
ARBRE PETITES TUMEURS pT1AB pN0 pNI+	68
CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE : STRATEGIE GLOBALE	70
HORMONOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE : STRATEGIE GLOBALE	71
<u>ONCOGENETIQUE</u>	<u>72</u>
INDICATIONS DE CONSULTATION D’ONCOGENETIQUE	72
SURVEILLANCE DES FEMMES A HAUT RISQUE GENETIQUE :	72
INDICATIONS « URGENTES »	72
<u>SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE</u>	<u>73</u>
<u>FERTILITE - SEXUALITE - GROSSESSE POST TRAITEMENT</u>	<u>74</u>
PRESERVATION DE FERTILITE AVANT TRAITEMENTS DU CANCER DU SEIN	74
GROSSESSE APRES TRAITEMENT D’UN CANCER DU SEIN	76
<u>CANCERS DU SEIN INFLAMMATOIRES</u>	<u>77</u>
<u>PRISE EN CHARGE DES N3 INITIAUX</u>	<u>78</u>
<u>TUMEURS RARES TRAITEMENTS MEDICAUX</u>	<u>79</u>
DESCRIPTION	79
FORMES RARES DE TUMEUR TRIPLE NEGATIVE DE BON PRONOSTIC	79

FORMES RARES DE TUMEURS AGRESSIVES, SOUVENT TRIPLE NEGATIVES	79
PRISE EN CHARGE	80
TUMEURS DE BON PRONOSTIC DE FORMES PARTICULIERES :	80
TUMEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC DE FORMES PARTICULIERES :	80
<u>RECHUTES LOCALES</u>	<u>81</u>
<u>CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME</u>	<u>82</u>
<u>FEMMES AGEES</u>	<u>84</u>
<u>SCORE G8 ONCODAGE</u>	<u>85</u>
<u>CANCER DU SEIN METASTATIQUE : PRINCIPES GENERAUX DE PRISE EN CHARGE</u>	<u>86</u>
<u>CANCER DU SEIN METASTATIQUE : BIOPSIES</u>	<u>87</u>
<u>CANCER DU SEIN METASTATIQUE : TRAITEMENTS SYSTEMIQUES</u>	<u>88</u>
<u>CANCERS DU SEIN METASTATIQUES ARBRES DECISIONNELS</u>	<u>89</u>
<u>HER2 POSITIF</u>	<u>89</u>
<u>TUMEURS RH+ HER2-</u>	<u>91</u>
<u>CHIMIOOTHERAPIE HER2-</u>	<u>93</u>
<u>CHIMIO HER2 NEG : MONOTHERAPIE VERSUS ASSOCIATIONS</u>	<u>94</u>
<u>CHIMIO HER2 NEG: MAINTENANCE OU PAS</u>	<u>95</u>
<u>CHIMIOOTHERAPIE TRIPLE NEGATIFS</u>	<u>96</u>
<u>CANCER DU SEIN METASTATIQUE : TRAITEMENTS DE SUPPORT</u>	<u>97</u>
<u>BISPHOSPHONATES ET DENOSUMAB</u>	<u>97</u>

FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏÉTIQUES	97
<u>CANCERS DU SEIN METASTATIQUES : TRAITEMENT LOCAL DES METASTASES OSSEUSES</u>	<u>99</u>
TRAITEMENT LOCAL DES AUTRES SITES METASTATIQUES	99
<u>CANCER DU SEIN METASTATIQUE : METASTASES CEREBRALES</u>	<u>100</u>
EVALUATION DU PRONOSTIC	100
MODIFIED GPA BREAST (SUBBIAH IM, ET AL. <i>J CLIN ONCOL.</i> 2015;33(20):2239-2245)	101
CLASSIFICATION RPA (GASPER, IJROBP 1997)	101
PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES UNIQUES – ARBRE 1.....	102
PRISE EN CHARGE DES METASTASES CEREBRALES MULTIPLES (≤3, DISCUSSION JUSQU’A 5) – ARBRE 2.....	103

REMARQUES PREALABLES ET CONSIDERATIONS GENERALES :

Ce livret contient des **standards de prise en charge en sénologie** évolutifs, régulièrement remis en cause et discutés. Ces standards sont issus de l'application des recommandations nationales et internationales et de leur implémentation (Institut National du Cancer et HAS, références prioritaires ; puis le cas échéant Saint Paul de Vence, Saint Gallen, NCCN, ASCO), ou sinon de l'étude de la littérature récente en l'absence de consensus déjà existant.

Certaines options sont un accord local d'experts, ne sont pas associées à un niveau de preuve scientifique validé et ceci est alors mentionné.

Nous recommandons l'utilisation de traitements médicaux uniquement dans le cadre de **l'AMM et des RBU** sauf cas exceptionnels justifiés et discutés (RCP indispensable).

Nous recommandons autant que possible l'inclusion dans les essais cliniques à tous les stades de la prise en charge.

La version 2016 a été élaborée en tenant compte de la bibliographie 2015-2016, et des recommandations internationales les plus récentes.

Liste des abréviations

ACR	American College of Radiology
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BIRADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	Carcinome lobulaire in situ
ESMO	European Society of Medical Oncology
GS	Ganglion sentinelle
HAS	Haute Autorité de Santé
HEA	Hyperplasie épithéliale avec atypies
INCa	Institut National du Cancer
MCA	Mastectomie curage axillaire
NCCN	National cancer Center Network (USA)
PAM	Plaque aréolo-mamelonnaire
RBU	Référentiel de Bon Usage
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RMI	Reconstruction mammaire immédiate
TCA	Tumorectomie curage axillaire

CLASSIFICATION TNM (7eme édition 2010)

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : Carcinome in situ

Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ

Tis (CLIS) : Carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

T1a : $1 \text{ mm} < \text{microinvasion} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

T1b : $5 \text{ mm} < \text{microinvasion} \leq 10 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

T1c : $10 \text{ mm} < \text{microinvasion} \leq 20 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $20 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 50 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : Tumeur $> 50 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

T4c : T4a + T4b

T4d : Cancer inflammatoire

GANGLIONS REGIONAUX (N)

Nx : L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0 (i-) : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0 (i+) : Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires $\leq 0,2 \text{ mm}$ (considéré comme N-)

N1mi : Micro métastases $> 0,2 \text{ mm}$ (ou > 200 cellules) **et** $\leq 2 \text{ mm}$

N1 : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)

N2 : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N2a : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b : Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

METASTASES (M)

Mx : Renseignements insuffisants statuer sur la présence ou non de métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

ypTNM pour l'évaluation du pTNM réalisé après traitement néoadjuvant

pN(sn) pour les ganglions sentinelles

STADES UICC 2010

Stade UICC		TNM	
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	tout T	N3	M0
	T4d		
Stade IV	tout T	tout N	M1

PRINCIPES DE MULTIDISCIPLINARITE

Les recommandations nationales et internationales exigent que la prise en charge des lésions du sein soit multidisciplinaire.

Signification de multidisciplinaire : dossier vu (et éventuellement patiente) et décisions prises par minimum 3 médecins de spécialités différentes, experts dans la pathologie concernée (au moins 1 chirurgien, 1 oncologue radiothérapeute, 1 oncologue médical, et si possible 1 radiologue, 1 pathologiste, auxquels s'ajoutent éventuellement 1 gynécologue, 1 médecin de soins de support, 1 psychologue, 1 soignant selon nécessité) dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou d'une consultation commune + compte-rendu traçant la multidisciplinarité

Situation	Recommandation
Avant macrobiopsie stéréotaxique	Concertation de 2 spécialistes minimum
Avant chirurgie pour cancer du sein	RCP recommandée
Avant traitement médical néo-adjuvant pour cancer du sein	RCP systématique
Post-opératoire d'un cancer du sein localisé	RCP systématique
Rechute locale d'un cancer du sein	RCP systématique
Entrée en phase métastatique	RCP systématique (accord experts)
En cours de phase métastatique	Optionnel si besoin
Avant chirurgie prophylactique	RCP systématique + consultation psychologie
Proposition de traitement hors AMM ou limite	RCP obligatoire

DEPISTAGE HAUTS RISQUES

Antécédent personnel de cancer, lésion atypique, radiothérapie thoracique

			IRM mammaire annuelle	mammographie annuelle	échographie mammaire annuelle	examen clinique
antécédent de carcinome lobulaire in situ, hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique			non	oui	optionnelle	annuel
antécédent de cancer du sein (carcinome canalaire infiltrant, carcinome canalaire in situ, carcinome lobulaire infiltrant)	cancer survenu avant 30 ans		oui	oui	optionnelle	biannuel pendant 5 ans puis annuel
	cancer survenu après 30 ans		non	oui	optionnelle	biannuel pendant 5 ans puis annuel
antécédent de radiothérapie thoracique avant 30 ans (maladie de Hodgkin, irradiation corporelle totale...)	patiente sans antécédent de cancer du sein	patiente qui a moins de 30 ans <u>ou</u> dont l'irradiation thoracique a eu lieu il y a moins de 8 ans	oui	non	non	annuel
		patiente qui a plus de 30 ans <u>et</u> dont l'irradiation thoracique a eu lieu il y a 8 ans ou plus	oui	incidence oblique externe uniquement	optionnelle	annuel
	patiente avec antécédent de cancer du sein quel que soit son âge		oui	oui	optionnelle	biannuel pendant 5 ans puis annuel

Risque familial sans mutation (avis oncogénétique)

		IRM mammaire annuelle	mammographie annuelle (plein champ, pas de Tomosynthèse)	échographie mammaire annuelle	examen clinique annuel
mère, sœur ou fille d'une patiente ayant eu un cancer du sein avant 30 ans	avant 30 ans	discuter le début de la surveillance 5 ans avant l'âge de survenue du cancer du cas index et au plus tôt à 25 ans	non	Optionnelle	oui
	de 30 à 35 ans	oui	incidence oblique externe uniquement	Optionnelle	oui
	après 35 ans	oui	oui	Optionnelle	oui
femme à très haut risque familial avec risque de cancer du sein > 20 % *	de 30 à 35 ans	discuter le début de la surveillance 5 ans avant l'âge de survenue du cancer le plus précoce	incidence oblique externe uniquement. Discuter le début de la surveillance 5 ans avant l'âge de survenue du cancer le plus précoce.	Optionnelle	oui
	après 35 ans	oui	oui	Optionnelle	oui
femme à haut risque familial avec risque cumulé de cancer du sein < 20 % *	avant 40 ans	non	non	Non	oui
	après 40 ans	non	oui	optionnelle. Discuter le début de la surveillance 5 ans avant l'âge de survenue du cancer le plus précoce.	oui

femme de famille PALB2 mais non porteuse	avant 40 ans	non	non	Non	oui
	après 40 ans	non	oui	optionnelle. Discuter le début de la surveillance 5 ans avant l'âge de survenue du cancer le plus précoce.	oui

Risque familial avec mutation

			IRM mammaire annuelle*	mammographie annuelle	échographie mammaire annuelle	examen clinique biennuel
syndrome de Li Fraumeni	femme indemne	de 20 à 30 ans	oui	non	Optionnelle	oui
		après 30 ans	oui	incidence oblique externe uniquement	Optionnelle	oui
	antécédent de cancer du sein		oui	oui	Optionnelle	oui
mutation de BRCA1 ou de BRCA2 ou de PALB2	femme indemne	de 30 à 35 ans	oui	incidence oblique externe uniquement	Optionnelle	oui
		après 35 ans	oui	oui	Optionnelle	oui
	antécédent de cancer du sein		oui	oui	Optionnelle	oui

*IRM annuelle jusqu'à 65 ans (reco 2017)

PREVENTION DES CANCERS DU SEIN

Prévention médicale :

On ne relève aucune indication à ce jour de traitement médical préventif des cancers du sein hors essai clinique.
La prévention par hygiène de vie, pratique régulière d'une activité physique et lutte contre le surpoids est encouragée.

Prévention chirurgicale :

Contexte	Recommandation
Mutation BRCA1/2	<p>Se référer pour détails au référentiel FAR Curie-Gustave Roussy</p> <p>Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction immédiate optionnelle (ou controlatérale en cas de cancer du sein)</p> <p>Peser le rapport bénéfice risque</p> <p>Pas de bénéfice attendu sur l'espérance de vie par rapport au dépistage selon les règles en vigueur</p> <p>Risque résiduel de cancer post-mastectomie = moins de 2%</p> <p>Bénéfice brut plus élevé en cas d'âge plus jeune ; Indication très discutable après 60 ans</p> <p>Annexectomie prophylactique bilatérale : on rappelle que celle-ci diminue le risque ultérieur de cancer du sein</p>
Autres mutations germinales prédisposantes : PALB2, p53, CDH1, PTEN...	Identique à BRCA mais pas d'annexectomie prophylactique
Histoire familiale avec probabilité de mutation BRCA > 25% mais pas de mutation	Pas d'indication de mastectomie prophylactique ni annexectomie prophylactique (sauf si cancer de l'ovaire dans la famille et décision RCP)
Carcinome lobulaire in situ, hyperplasies canalaire et/ou lobulaires atypiques	Pas d'indication de mastectomie prophylactique systématique

CLASSIFICATION

CLASSIFICATION Française du BIRAD ACR- MAMMOGRAPHIE

ACR0 = Anomalie détectée en attente d'un bilan de diagnostic (dépistage)

ACR1 = Mammographie normale

ACR2 = Sont considérées comme bénignes (VPP de cancer = 0%) :

- Masses rondes avec calcifications grossières (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intra – mammaire
- Masse(s) ronde(s) correspondant à un/des kystes typique(s) en échographie
- Masse(s) de densité mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s)
- Calcifications cutanées, vasculaires
- Grandes calcifications en bâtonnets, à centre clair, pariétales, à type de lait calcique dystrophiques, fils de suture calcifiés
- Calcifications rondes, régulières et diffuses.

ACR3 = Sont considérées comme probablement bénignes (VPP ≤ 2%)

- Calcifications rondes ou amorphes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications polymorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Masse(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) sans micro-lobulations, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

BIRAD

ACR

ACR4 = Sont considérées comme indéterminées (VPP > 2 % et ≤ 95 %, A= >2 et ≤10%, B= >10 et ≤50%, C= >50 et <95%)

- Calcifications rondes nombreuses et/ou groupées en amas au contour ni rond, ni ovale
- Calcifications amorphes ou poussiéreuses, groupées et nombreuses
- Calcifications grossières hétérogènes peu nombreuses
- Calcifications fines calcifications polymorphes peu nombreuses
- Distorsion architecturale (s) en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Masse(s) non liquidienne(s) ronde(s), ovale(s) de contour microlobulé, ou masqué par du tissu fibro-glandulaire normal, ou évolutive
- Asymétrie(s) focale(s) de densité à limites convexes ou évolutive(s).

ACR5 = Sont considérées comme typiquement malignes (VPP ≥ 95 %)

- Calcifications fines linéaires, ou fines linéaires ramifiées
- Calcifications grossières hétérogènes ou fines calcifications polymorphes nombreuses et groupées en amas
- Calcifications groupées quelle que soit leur morphologie, dont la distribution est linéaire ou segmentaire (topographie intra-galactophorique)
- Calcifications associées à une distorsion architecturale ou à une masse
- Calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- Masse de contour flou ou irrégulier
- Masse de contour spiculé

ACR6 = Lésions dont la malignité est prouvée (prélèvements).

REFERENTIEL IMAGERIE

MODALITES DIAGNOSTIQUES DES LESIONS DU SEIN ET DE L'AISELLE

Dans la mesure du possible, un maximum d'actes à visée diagnostique seront réalisés sous guidage d'imagerie sauf cas particulier.

PONCTIONS ET BIOPSIES RADIO OU ECHOGUIDEES

- **Méthodes**

3 méthodes de prélèvement sont possibles

- Cytoponction à l'aiguille fine écho- guidée : Calibres 22-25 G
- Microbiopsies écho- guidée Calibres 14-18G
- Macrobiopsies sous aspiration (stéréotaxie ou échographie): Calibres 8-11G

- **Buts :**

Obtention d'un diagnostic cyto/histologique d'une anomalie mammaire

Réduction de la chirurgie inutile des lésions bénignes

Meilleure prise en charge des lésions malignes : prévision du geste chirurgical (sein, aisselle), planification d'un traitement (néo-) adjuvant

Recommandations si trouble de l'hémostase :

Pas de vérification de l'hémostase, sauf si pathologie hématologique connue.

Pas d'arrêt de l'aspirine ni des autres antiagrégants, information sur le risque d'hématome

*Si AVK,

- MICRObiopsie possible dans la plupart des cas sans relais par HBPM conformément aux recommandations en vigueur sur ce type de geste à faible risque hémorragique.
- MACRObiopsies: arrêt des AVK ou switch sur HBPM selon motif des AVK selon les recommandations en vigueur

Ref HAS 2008 actualisé 2015 : un risque hémorragique faible correspond à des actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlables (avec ces interventions comme exemple : • chirurgie cutanée • chirurgie de la cataracte • actes de rhumatologie à faible risque hémorragique • certains actes de chirurgie bucco-dentaire • certains actes d'endoscopie digestive).

Les biopsies peuvent être réalisées sans interrompre les AVK, la condition est d'avoir un INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste.

Pour ce qui concerne les nouveaux anticoagulant oraux (Pradaxa ou Xarelto), pour les actes programmés à risque hémorragique faible, il est proposé de ne pas prendre d'AOD la veille au soir ni le matin de l'intervention, quel que soit le schéma thérapeutique de la patiente ; et de reprendre le traitement selon le schéma habituel du patient et au moins 6 heures après la fin du geste invasif. Mais de la même manière que pour les AVK il n'y a plus de relais systématique par HBPM.

- **Indications en fonction de la classification ACR, d'un prélèvement à visée cyto ou histologique**

Lésions classées ACR2 => Pas d'indication à des prélèvements (sauf si symptomatologie, ex : kyste bénin sous tension et douloureux)

Lésions classées ACR 3 => Pas d'indication à des prélèvements systématiques mais à une surveillance rapprochée:

- surveillance à 6 mois pour les calcifications et à 4 mois pour les masses
- En cas de stabilité lors de ce premier suivi => nouveau bilan rapproché à 1 an, puis à 2 ans/ 1^{er} examen
 - Une stabilité lésionnelle sur 2 ans permet de reclasser la lésion en bénigne ACR2
- La constatation d'une évolutivité en taille ou d'apparition de critères morphologiques péjoratifs durant ce suivi fait classer la lésion au minimum en ACR4

=> Des prélèvements se discutent pour une lésion ACR3 si :

THS ou grossesse envisagés

Chirurgie à visée esthétique

Haut risque de cancer du sein (mutations, histoire familiale significative)

Impossibilité de suivi rapproché (absence de compliance au suivi, voyages, pathologie psychiatrique etc...)

Si anxiété ou souhait majeurs de la patiente

Présence d'une lésion homo ou controlatérale classée au minimum ACR 4

Présence d'un cancer avéré homolatéral (ACR6) avec prévision d'un traitement conservateur du sein.

Problèmes particuliers : association à une pathologie générale (traitements immunosuppresseurs, greffe etc...)

Lésions classées ACR4 ou 5 : prélèvements à visée diagnostique, guidé par imagerie.

La procédure interventionnelle sera fonction du type lésionnel (matériel de ponction) et de son mode de détection (technique imagerie de guidage)

MODALITES DES PRELEVEMENTS - POINTS PARTICULIERS

A] Lésions palpables

Biopsies sous guidage échographique à privilégier.

Par défaut, si guidage en imagerie non disponible biopsies à main levée.

Guidage échographique incontournable en cas d'implant mammaire, troubles de l'hémostase (doppler)

B] Lésions non palpables

1) Buts : choix du matériel de prélèvements et de la technique de guidage => assurer la fiabilité du ciblage et la représentativité de la lésion

2) Selon le type lésionnel

a) Masses

- Si visible en échographie

En cas de suspicion de kystes compliqués, de collections liquidiennes, d'adénopathies => cytoponctions

En cas de nodules mixtes ou solides => microbiopsies sous cette modalité pour le guidage.

Des macrobiopsies peuvent être réalisées d'emblée (difficulté balistique en microbiopsies, grosses lésions pour améliorer représentativité, suspicion de papillome). Un clip sera laissé au décours si la lésion n'est plus ou peu visible en fin de procédure.

*des cytoponctions peuvent être indiquées si :

- aspect échographique plaidant en faveur de la bénignité (présence du cytologiste pour valider le caractère informatif du prélèvement +++)
- en association avec des microbiopsies du fait d'une difficulté balistique (petite taille),
- en cas de lésions solides multiples dans un sein pour sélectionner les lésions relevant de microbiopsies additionnelles (présence du cytologiste)
- Si non visible en échographie (ou de balistique difficile en écho) => macrobiopsies sous guidage Stéréotaxie + clip
- En cas de calcifications associées : une radiographie des prélèvements sera effectuée.

b) Foyers / Plage de calcifications

La procédure de référence est : Macrobiopsies sous aspiration et sous guidage stéréotaxique

Système sous aspiration, Aiguille calibre 8 - 11 G

6 prélèvements minimum par site

Radiographie des prélèvements pour valider présence de calcifications et représentativité,
Si multifocalité ou foyer étendu, prélèvements sur sites multiples
Pose d'un clip dans les situations suivantes : exérèse complète après prélèvements, sites multiples, ciblage aléatoire

Les Difficultés de réalisation technique sous stéréotaxie sont les suivantes :

- Epaisseur minimale du sein comprimé < 20 mm
- Calcifications de siège pré pectoral
Calcifications proches de la PAM
Calcifications très superficielles, sous cutanées

Après essai de faisabilité, si le geste n'est pas techniquement possible sous stéréotaxie, se discutent :

- la réalisation du geste interventionnel sous guidage échographique (microbiopsies 14G ou macrobiopsies + clip). si les microcalcifications ne sont pas accessibles en stéréotaxie il faut effectivement faire le geste sous echo + clip et on peut aussi proposer de faire des radio des prélèvements pour voir si les microcalcifications y sont ou pas .
- chirurgie d'exérèse après repérage (mammographie, stéréotaxie)

CONDUITE A TENIR ET SUIVI ULTERIEUR APRES BIOPSIES PERCUTANEEES

Les résultats bénins ou de lésions à risque doivent être revues en RCP imagerie – pathologie (CR écrit)
Concordance imagerie- pathologie = reclassement de la lésion en bénin ACR2
Discordance imagerie – pathologie = nouveaux prélèvements percutanés versus chirurgie
Risque de sous- estimation lésionnelle = HEA, CLIS, cicatrice radiaire (avec signes d'appel en imagerie), lésions papillaires = chirurgie

Fiabilité de la cytologie

Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique anatomopathologique. Estimable aux environs de 3-4%. Intérêt +++ de la multidisciplinarité avec décision d'investigations complémentaires si cyto (ou biopsie) non concordante. Dans notre expérience 3% de faux négatifs en cytologie en contexte multidisciplinaire.

Fiabilité des microbiopsies

Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique anatomopathologique.
Estimé entre 1.2 % et 6.7 % (*Jackman RJ, Radiology 1999 ; 210 :799-805*). Mais taux de faux négatifs de la chirurgie également variable entre 0 et 8 % ! (*Jackman RJ Radiology 1997 ; 204 :676-684*)

Suivi post- biopsies Cft arbres décisionnels

Si suivi réalisé en ville, la patiente doit disposer de ses clichés d'imagerie + CR écrits

ARBRE DECISIONNEL POUR MICROCALCIFICATIONS

***Indications ciblées pour ACR3 (p20)**

MacroB non réalisables sous stéréo
 - Visibles en écho=> Macrobiopsies sous écho
 (Clip, radiographie des prélèvements)
 - Pas de cible en échographie
 => RCP => suivi rapproché ou Chirurgie

Foyer de Calcifications
 ACR3*, 4 ou 5

Macrobiopsies
 Stéréotaxiques

Foyer étendu continu = 1 site
 Pls foyers discontinus = 2 sites
 RX des prélèvements
 Clip si
 - Disparition de la cible
 - Ciblage aléatoire
 - Plusieurs sites dans le même sein

Histologie

Bénin

Atypies

Cancers

RCP

RCP

Si clip
 Mammographie
 Face Profil

Concordant

Discordant

ACR2
 Mammographie à 6 mois
 Si Ca+ résiduelles
 (Nouveau baseline)

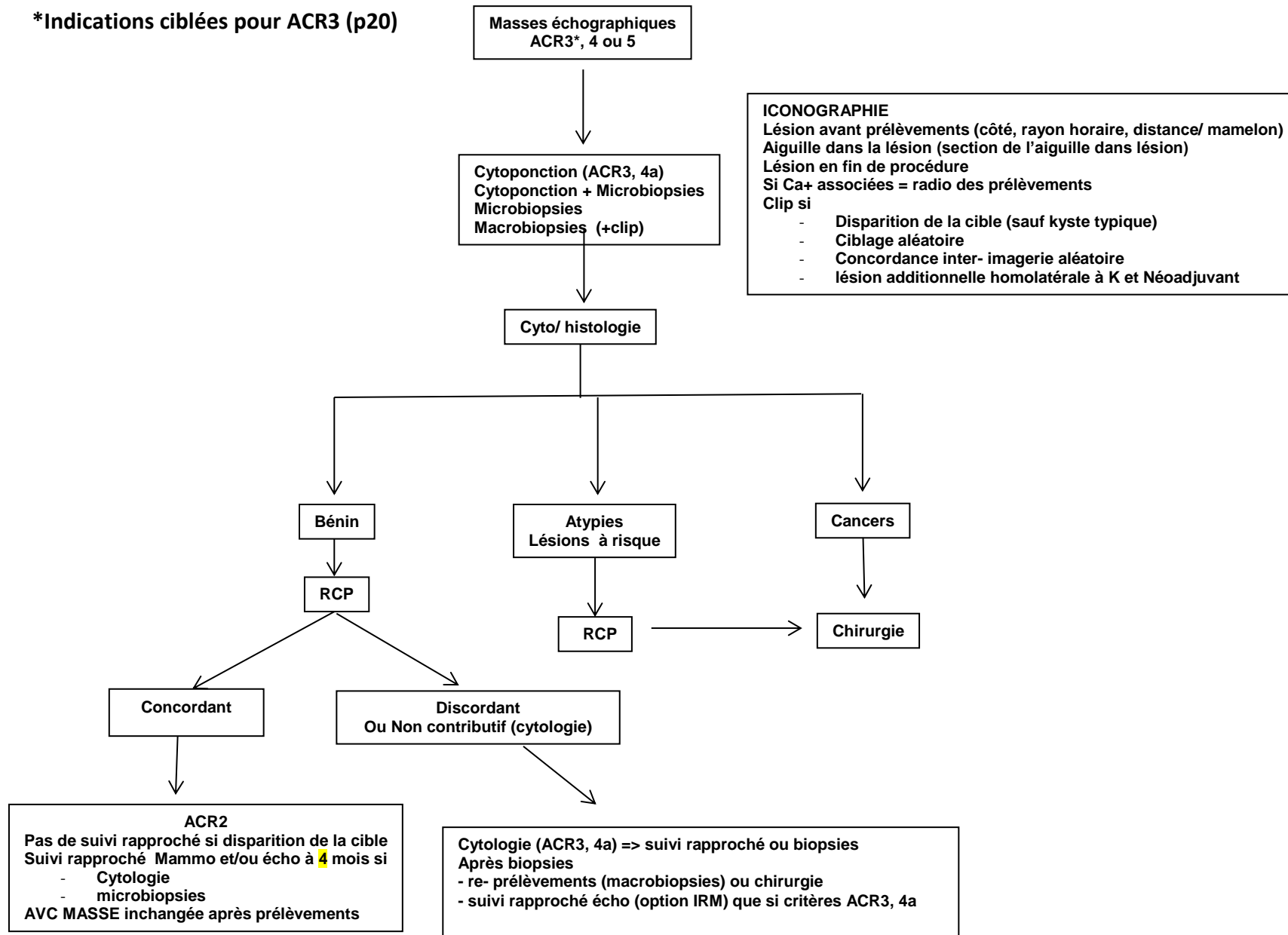
Mammographie
 Alternatives:
 - Suivi
 rapproché
 - Refaire
 biopsies
 - Chirurgie

Chirurgie

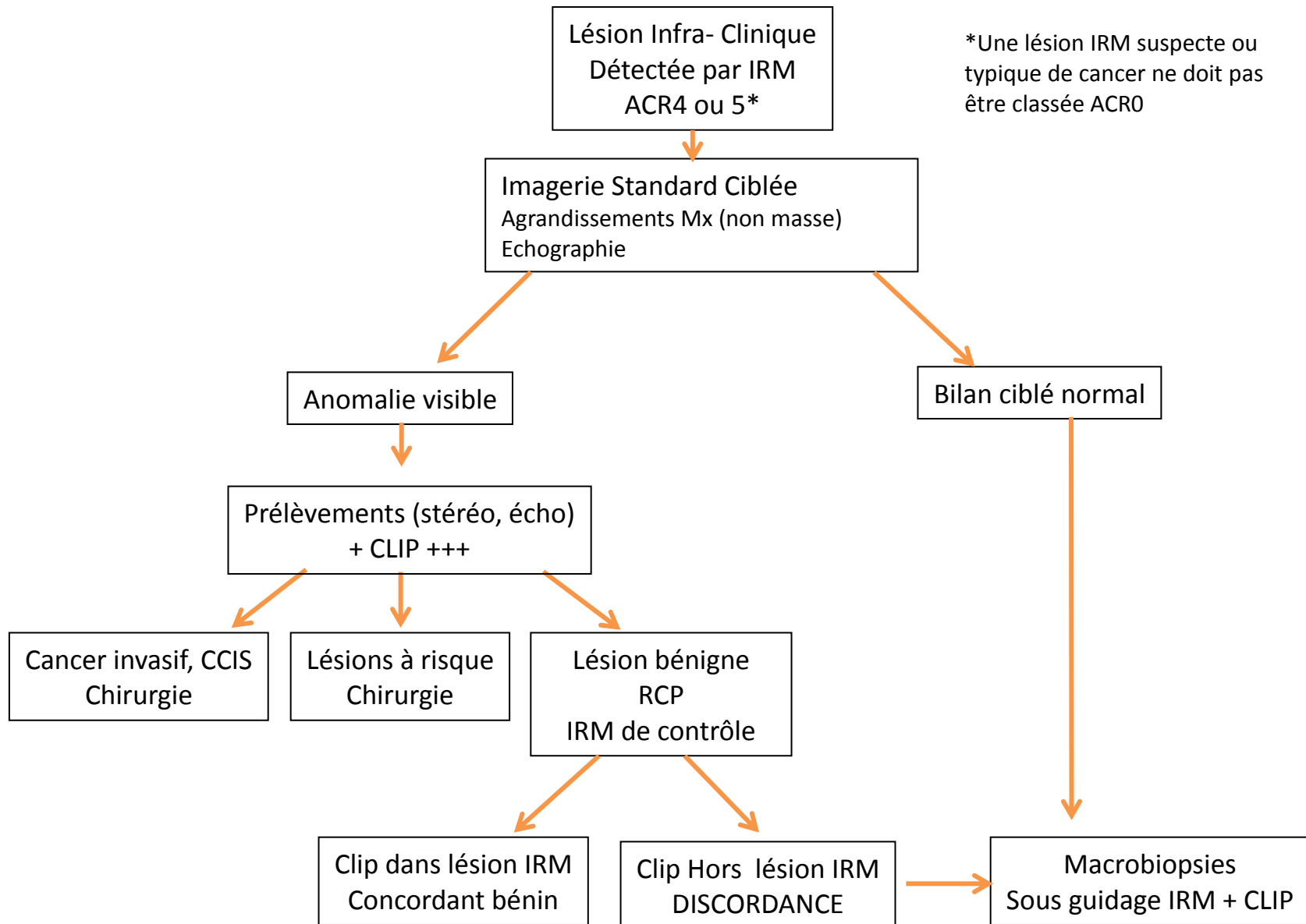
Chirurgie

ARBRE DECISIONNEL MASSES

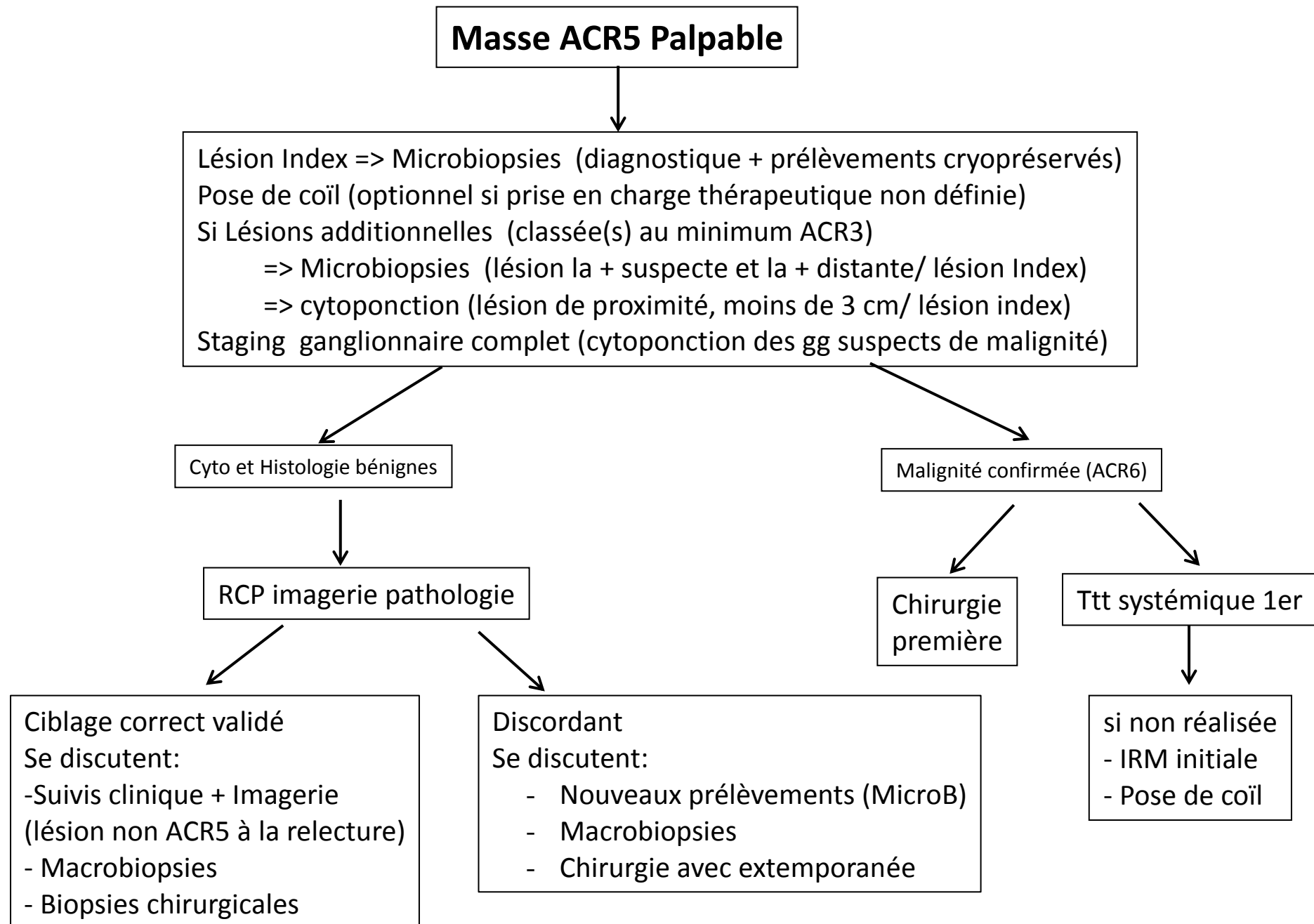
*Indications ciblées pour ACR3 (p20)



ARBRE DECISIONNEL LESIONS INFRA CLINIQUES DETECTEES PAR IRM.



ARBRE DECISIONNEL POUR LES MASSES ACR5 PALPABLES



BILAN D'EXTENSION LOCAL ET A DISTANCE

BILAN LOCAL

Le bilan local d'un cancer du sein comporte :

- un examen clinique loco- régional
- une mammographie bilatérale (2 incidences/sein + profil strict du côté atteint) et si besoin : agrandissements (lésions calcifiées), tomosynthèse, incidences complémentaires (tel que cliché localisé...)
- une échographie mammaire bilatérale (sauf si seins clairs et calcifications isolées)
- une échographie axillaire pour tout cancer infiltrant ou CCIS étendu relevant d'une procédure chirurgicale de ganglion sentinelle (*INCa, 2012*) Tout ganglion suspect* sera prélevé (cytoponction ou microbiopsies sous guidage échographique)

*critères de suspicion de malignité: cortex focalement ou diffusément épaissi (≥ 3 mm), hile excentré ou non visible, contour irrégulier (*INCa, 2012*)

Une IRM mammaire bilatérale sera proposée si (*Reco HAS, 2010*)

- Age < 40 ans
- Mutation *BRCA* avérée ou au 1^{er} degré, haut risque familial (score Eisinger)
- traitement néo-adjuvant programmé : recommandé
- Suspicion de cancers multiples en imagerie standard
- Discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre clinique et imagerie std ou entre mammographie et écho et impactant sur l'acte chirurgical
- Chirurgie avec oncoplastie programmée
- cancer lobulaire infiltrant (option, hors Reco HAS)
- Au cas par cas dans autres contextes cliniques (avis pluri- disciplinaire)

Une angio-mammographie peut être une alternative à l'IRM

Les données publiées montrent :

- une sensibilité équivalente à celle de l'IRM pour le cancer index
- Une sensibilité un peu < de l'angio- mammographie/ IRM pour les cancers additionnels,
- Une meilleure spécificité (significatif) de l'angio-mammographie / IRM (moins de risque de faux +)
- Les faux négatifs de l'IRM sont surtout des CLI et des CCIS (mais souvent avec Ca+ visibles)

BILAN D'EXTENSION A DISTANCE

Un bilan biologique préthérapeutique incluant hémogramme, BH (bilan fonctionnel hépatique), fonction rénale, calcémie, bilan lipidique +/- CA153 ACE sera proposé à tous les cancers infiltrants (comme référence)

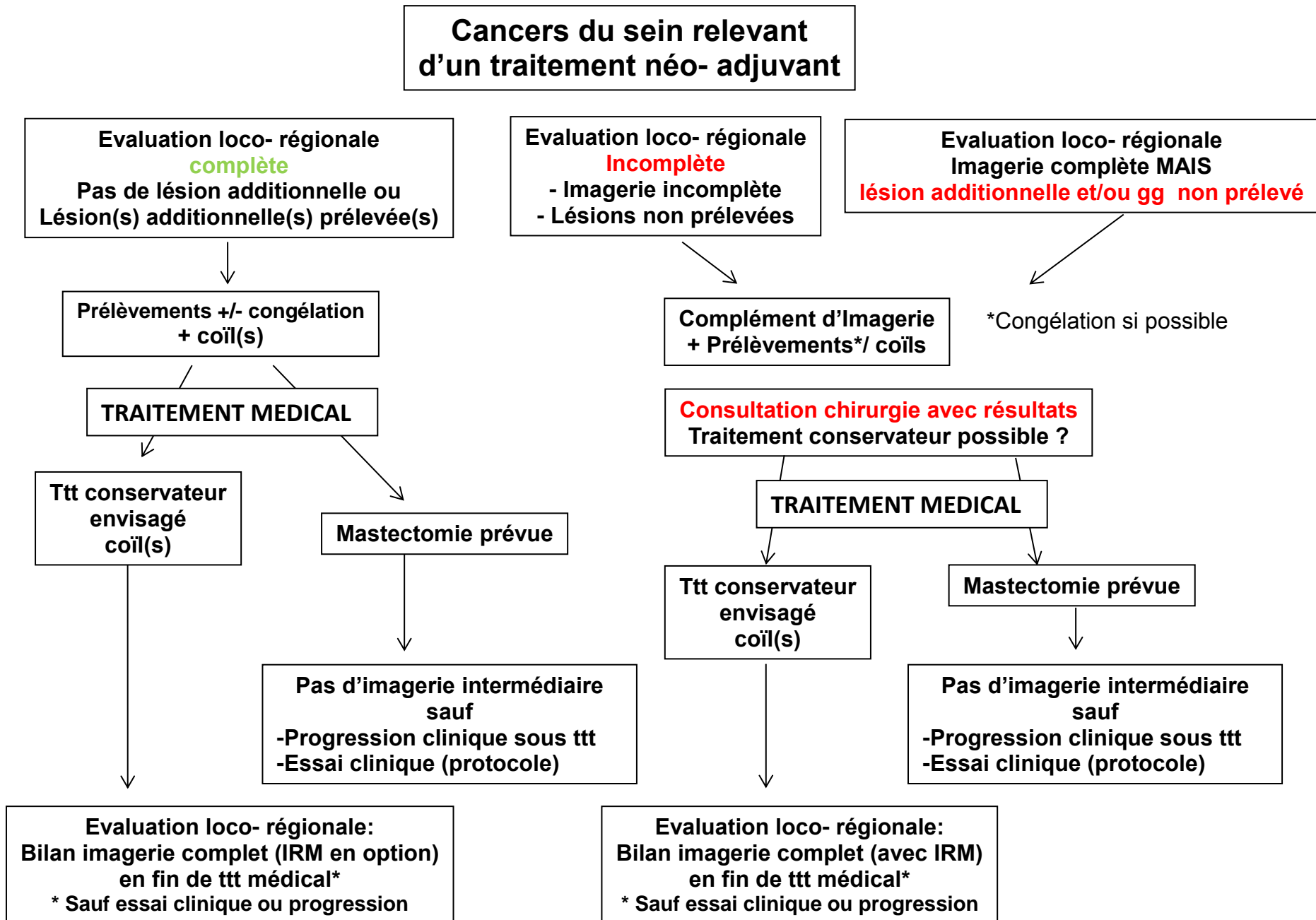
On n'oubliera pas les tests HCG si doute/grossesse, les sérologies HIV, hépatites B et C avant chimiothérapie, les prélèvements spécifiques selon les co-morbidités

Un bilan d'extension à distance est actuellement recommandé:

- **dans les cas suivants (INCa 2012) :**
 - cancer du sein infiltrant, T3 T4 (ou pT3 pT4) ou N+ macrométastatique
 - avant chimiothérapie néo-adjuvante
- **A discuter en complément dans les cas suivants :**
 - avant mastectomie pour cancer du sein infiltrant
 - cancers du sein triple négatifs, Her2 surexprimé ou amplifié, T2 N- ou pN1mi

Ce bilan comporte:

- pet scan + bilan biologique. On peut proposer hors recommandation officielle CA 15-3 et ACE de référence.
ou
- Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse + bilan biologique complet incluant CA 15-3



REPERAGES PRE- OPERATOIRES GUIDES PAR IMAGERIE, PRE- REQUIS POUR UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE

- **Bilan d'extension locale et Diagnostic(s) finalisé(s)**
- **Dossier d'imagerie complet (iconographie + compte rendus), le radiologue doit disposer le jour du repérage de :**

L'imagerie diagnostique (dont IRM si la lésion a été initialement diagnostiquée par ce mode d'imagerie)

L'imagerie lors des prélèvements (stéréo, écho)

L'imagerie post- prélèvements (la pose d'un clip implique systématiquement la réalisation d'une mammographie)

Prescription écrite du chirurgien en charge de la patiente précisant

- La ou les lésions à opérer (côté, topographie)
- La technique : repérage cutané ou par fil ou colorants plus ou moins associées entre elles
- Le choix de la technique d'imagerie de guidage est du ressort du radiologue

SITUATIONS COMPLEXES, LE CHIRURGIEN DEVRA PRECISER (dans demande ou dans CRendu de consultation)

En cas de calcifications étendues

- quelles berges latérales chirurgicales nécessitent un repérage (SUP/INF, LAT/MEDIAL, ANT/POST ?)
- Si important (oncoplastie), par quelle voie d'abord et si unique (intérêt d'un schéma joint à la demande ++++) ?

En cas de nodules multiples

- Quelle lésion relève d'un repérage par fil métallique et/ou d'un marquage cutané ?

CONDUITES A TENIR – PATHOLOGIES BENIGNES

Pathologie (diagnostic histologique percutané)	Conduite à tenir
ATYPIES: Hyperplasie atypique, métaplasie cylindrique atypique, carcinome lobulaire in situ	Exérèse de la zone sur repérage (10-30% de cancers à la chirurgie finale)
CICATRICE RADIAIRE (ou centre prolifératif d'Aschoff ou lésion sclérosante complexe)	Exérèse de la zone sur repérage (10% de cancers tubuleux en périphérie à la chirurgie finale)
PAPILLOMES : Papillome solitaire intragalactophorique	Exérèse de la zone sur repérage (5-15% de cancers intracanaux à la chirurgie finale)
PAPILLOMES MULTIPLES sans atypie : micropapillomes (dans foyer de microcalcifications...)	Surveillance ou exérèse selon le contexte
FIBROADENOME	Indication d'exérèse si : Diagnostic différentiel avec une tumeur phyllode incertain Croissance rapide Lésion > 3 cm gênant la surveillance Modifications notables d'un ADF connu A discuter si apparu après 50 ans
TUMEUR PHYLLODE DE GRADE 1	Exérèse chirurgicale complète avec liseré de sécurité
TUMEUR PHYLLODE DE GRADE 2	Exérèse chirurgicale large, marges > 1 cm Mastectomie seulement si rapport tumeur-sein non compatible avec trt conservateur Surveillance très rapprochée
MASTITE GRANULOMATEUSE	Traitement médical et symptomatique spécialisé, rechercher toujours pathologie inflammatoire-infectieuse ou cancer sous-jacents. Arrêt tabac. Chirurgie si impossible à gérer autrement, à éviter si possible +++ Centre de référence (Cochin – Saint Louis)
PASH : hypertrophie pseudo-angiomateuse du stroma°	Surveillance simple, ce n'est pas un facteur de risque
FIBROMATOSE	Surveillance très rapprochée. Recherche mutation de gène de la bêta caténine. Exérèse si progression et selon mutation
LIPOME	Recherche amplification MDM2. Si négatif surveillance ou exérèse esthétique;

ÉCOULEMENT SANGLANT UNIPORIQUE	Mammo, écho, IRM obligatoires. Si papillome retrouvé ou autre cause de l'écoulement : exérèse chirurgicale après biopsie guidée par l'image Si pas de lésion retrouvée : pyramidectomie
---------------------------------------	---

REFERENTIEL DE PATHOLOGIE SENOLOGIQUE

Examen extemporané

Tumorectomie :

- Taille en mm (2 plus grandes dimensions), nombre de nodules et distance les séparant
- distance aux berges (toutes marges < 5 mm signalées)
- diagnostic extemporané (coupe au cryostat) réservé aux lésions sans diagnostic préopératoire et de taille suffisante (> 10 mm)
- si possible : congélation de tissu tumoral, tissu sain, épiderme de proximité

Tumorectomie post traitement néoadjuvant:

- si nodule, prise en charge comme une tumorectomie classique
- en l'absence de nodule, recherche du site tumoral initial (clip, cicatrice fibreuse, charbon...)

Ganglion sentinelle :

- examen macroscopique
- examen microscopique extemporané si demandé jusqu'à 3 GS par cryostat et ou cytologie

Compte rendu d'examen extemporané le jour même

Tumorectomie

Macroscopie

- prélèvement au moins d'une tranche frontale encrée
- prélèvement des marges profondes et superficielles encrées
- schéma ou image souhaitable
- Identification d'un bloc tumoral référence pour études ancillaires

Microscopie :

- taille microscopique (si différente de la taille macroscopique) de la composante infiltrante et de l'ensemble de la tumeur (infiltrant + CCIS+ nodules satellites)

- si tumeur bifocale : distance entre les 2 foyers
- type histologique
- grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston
- éléments du grade (différenciation, anisonucléose, mitoses par mm²)
- Pourcentage de composante intracanalalaire – type - grade nucléaire - nécrose
- siège du CCIS (intra / péri-tumoral)
- stroma : type et importance
 - myofibroblastique, scléreux, lymphoïde.
 - Quantification de l'infiltrat lymphoïde suivant les recommandations internationales (Salgado et al Ann Oncol 2014)
 - Présence ou absence d'un centre scléreux
- présence ou absence d'embolies tumorales vasculaires
- limites d'exérèse (c'est-à-dire : noter les côtés situés à moins de 2 mm pour le carcinome infiltrant et à moins de 5 mm des berges pour le carcinome in situ)
 - Berge considérée envahie si :
 - présence de cellules carcinomateuses sur la berge encrée pour l'infiltrant
 - présence de cellules carcinomateuses à moins de 2 mm de la berge encrée pour l'in situ
- si berge positive : siège et taille et type du carcinome au contact – importance (unique, multiple)
- analyse des recoupes : extension et orientation
- pTpN

Foyer de microcalcifications

Macroscopie

- radiographie de la pièce
- prélèvement des tranches frontales ou sagittales sériées
- inclusion en totalité (sauf pièce d'oncoplastie : au minimum 2 grilles frontales)

Microscopie :

- présence/absence des microcalcifications
- comparaison entre la taille et le nombre de microcalcifications vues sur lames et sur la radio de pièce (recoupes et radio des blocs si discordance)
- lésions associées aux microcalcifications
- pour les lésions proliférantes : préciser la nature des lésions proliférantes et la présence d'atypies

Pour les carcinomes intracanalaires :

- architecture et polarité
- grade nucléaire
- taille de la lésion
- limites d'exérèse inférieures à 5 mm et distance minimale
- recherche de foyer infiltrant ou microinfiltrant
- rappel définition de la microinvasion :
 - Amas ou cellules isolées dans le stroma non retrouvée en IHC
 - Infiltrat péricanalaire rendant difficile la visualisation de la membrane basale
 - Nécrose tumorale dans le stroma

Pour les carcinomes lobulaires in situ :

- préciser si CLIS à cellules pléomorphes (et dans ce seul cas, sa qualité d'exérèse), présence de comédonécrose, et présence de nécrose et de distension marquée, ou floride
- Préciser la taille et la distance aux berges pour les CLIS pléomorphes avec nécrose.
- Préciser la perte de l'expression de la E-cadhérine

Mastectomie

Macroscopie

- prélèvements systématiques des différents quadrants, région rétromamelonnaire et mamelon plus prélèvements orientés selon le type de mastectomie
- complémentaire : bords lit tumoral
- pour récurrence : recherche de la cicatrice la première tumorectomie
- sous cutanée : prélèvements sériés sur la région rétromamelonnaire
- pour CCIS révélé par des Microcalcifications ou lésion non palpable : radiographie de la pièce

Microscopie :

- nombre, taille et localisation des nodules
- étude de la région rétromamelonnaire et recherche de maladie de Paget du mamelon
- limites d'exérèse
- envahissement cutané et musculaire

Pyramidectomie

Pas d'examen extemporané (à discuter pour vérifier la présence du papillome ou de la trace de la biopsie)

Macroscopie

- coupes sériées à partir de l'extrémité rétromamelonnaire du canal repéré par un fil avec inclusion en totalité

Microscopie :

- recherche de la lésion causant l'écoulement et des lésions associées

Curage axillaire

Macroscopie

- 1^{er}- 2nd étage et 3^{ème} étage le cas échéant, communiqués séparément par le bloc
- Inclusion séparée de chaque ganglion
- coupes sériées de chaque ganglion après fixation
- 6 ganglions minimum

Microscopie :

- recherche métastase coloration standard
- recherche de rupture capsulaire
- nbN+ nbR+ / nb N
- pN

Ganglion sentinelle

Macroscopie

- Coupes sériées de 1 à 1.5 mm d'épaisseur dans le sens longitudinal (plus grand axe) du ganglion après fixation

Microscopie :

- recherche métastase coloration standard

Si négatif : coupes de niveaux supplémentaires et/ou coloration immunohistochimique des cytokératines selon pratiques locales (non systématique)

nb GS+/ nbGS

pN(sn)

Macrobiopsie sous stéréotaxie

Technique :

- radiographie des carottes biopsiques si microcalcifications

Lecture :

- recherche des lésions associées aux microcalcifications
- concordance image histologique (opacité ou microcalcifications) et radiographique (au besoin recoupe des blocs)
- identification de l'ensemble des lésions présentes

Seins post-traitement néo-adjuvant

Macroscopie :

- Prélèvement d'au moins une tranche du nodule résiduel ou de la pièce de tumorectomie en l'absence de nodule visible

Microscopie :

- Même analyse qu'en situation de chirurgie première (grade nucléaire seul)
- Description de la maladie résiduelle mammaire et ganglionnaire
- Eventuellement grade de Chevallier et/ou Sataloff (les recommandations internationales (Provenzano, Mod Pathol 2015) sont d'utiliser le RCB, voir ci-dessous)
- Residual Cancer Burden (voir Symmans 2007) calculable sur le site : <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>
- Si besoin selon les cas : RE RP HER2 Ki67 pour calcul des scores CPS EG ou PEPI

IMMUNOHISTOCHEMIE

A réaliser selon les cas sur les foyers multifocaux/multicentriques

Récepteurs hormonaux RE et RP:

- Lecture: pourcentage et intensité, positif si $\geq 10\%$ de cellules marquées quelle que soit l'intensité
- Réalisés systématiquement pour tout cancer infiltrant
- Réalisés systématiquement pour les rechutes

- Score d'Allred recommandé

Her2 (CerbB2):

- Lecture: intensité et %, positif **si > 10% et** marquage continu (voir algorithme ci-dessous, ASCO 2013 et GEPICS 2014)
- Systématique pour tous les cancers infiltrants et rechutes
- Conclusion :
- HER2 négatif : absence de surexpression (score 0, 1+)
- HER2 équivoque : surexpression faible (score 2+) à confirmer par technique d'Hybridation In Situ
- HER2 positif : surexpression forte (score 3+)

Etude de l'amplification par technique d'Hybridation In Situ

- méthode : sonde HER2 et centromère chr. 17
- lecture : nb de spots sur au moins 20 cellules
- résultat : considéré comme positif pour l'utilisation clinique si le ratio HER2/chr 17 ≥ 2 ou ≥ 6 copies
 - entre 4 et 6 copies et ratio < 2 , à discuter en RCP au cas par cas
- indications : score 2+ et cas hétérogènes en IHC

Ki67 (optionnel, sur la pièce opératoire – fortement recommandé pour les grades II – voir infra tests génomiques et arbres de décisions)

- Analyse « eyeballing »
- Comptage (> 500 cellules) quand valeur entre 15 et 30%
- Evaluation de différents champs d'intensité variable (en périphérie et au centre de la tumeur ; ne pas prendre en compte que les hot-spots).
- Comptage de tous les noyaux marqués, quelle que soit l'intensité
- Seuils = faible (<20%) ; fort ($\geq 20\%$)
- Taux moyen calculable sur site de l'AFAQAP

Immunohistochimie à ne pas refaire systématiquement sur la pièce opératoire si disponible et représentative sur la biopsie

SAUF :

Retester les cas avec récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone négatifs sur la biopsie.

Retester avant décision thérapeutique HER2 si score 3+ observé sur la biopsie.

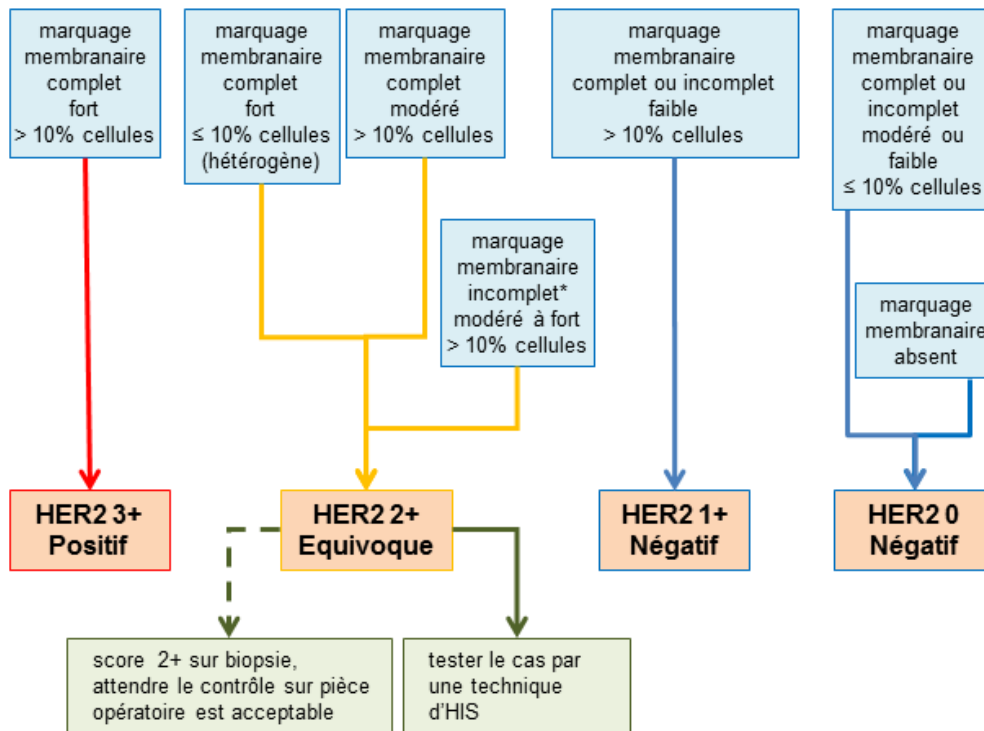
(Reco GEPICS 1999 et 2014)

ALGORITHME HER2

Evaluation de l'expression de HER2 à partir d'une technique valide sur une population cellulaire invasive homogène et contiguë

Règle de lecture de l'intensité de marquage

- **Forte**: bien visible au x4-x5
- **Modérée**: perceptible au x4-x5 et bien visible au x10-x20
- **Faible**: imperceptible au x4-x5, perceptible au x10-x20, bien visible au x40



EVALUATION DES FACTEURS PREDICTIFS ET PRONOSTIQUES

Pour prendre les décisions indispensables en situation adjuvante ou néoadjuvante d'un cancer du sein, l'obtention des renseignements ci-dessous est indispensable (et doit figurer dans le dossier vu en RCP) :

- âge
- comorbidités et traitements concomitants
- bilan d'extension local et à distance selon recommandations ci-dessus
- taille tumorale cT ou pT
- statut ganglionnaire pN ou cN
- qualité d'exérèse en post-opératoire
- grade histopronostique (cf pathologie)
- type histologique et types associés
- récepteurs hormonaux RE et RP (cancers infiltrants)
- Statut Her2 (cancers infiltrants)
- Emboles vasculo-lymphatiques
- Infiltrat lymphocytaire
- **Si besoin test génomique: cft page suivante**

DES TESTS ADDITIONNELS (CERTAINS SONT UTILES SUR CERTAINS CAS POUR LESQUELS LES FACTEURS CLASSIQUES SONT INSUFFISANTS : TESTS GENOMIQUES++++)

Test	Méthode et seuil	Valeur pronostique (niveaux de preuve)	Indication
Index mitotique	Compte des mitoses selon définition (selon les recommandations de Ellis et Elston) et abaqes de centre. Classification en 3 catégories 1, 2, 3	Niveau de preuve III-IV pour décision de chimiothérapie (si IM élevé ou intermédiaire ?)	NON RECOMMANDE POUR PRISE DE DECISION
Ki67	Cf technique décrite + haut	Niveau de preuve III (études rétrospectives multiples) pour décision de chimiothérapie Reproductibilité faible Tumeur opérée privilégiée (versus biopsie)	NON RECOMMANDE POUR PRISE DE DECISION sauf cas particuliers
UPA/PAI1	Ratio sur matériel congelé	Niveau de preuve I	
Tests génomiques:	PCR quantitative ou gene array, sur paraffine ou congelé Attention : financement partiel assuré par un RIHN 2016-2018 et soumis à évaluation	Les niveaux de preuve sont donnés à titre indicatif et subjectif - OncotypeDX niveau Ib (et prédiction Ib) <ul style="list-style-type: none"> Option RH+ Her2- N-: Oncotype - qui est seul capable d'identifier une population de très faible risque ne nécessitant en aucun cas une chimiothérapie avec un nv de preuve IA (étude TailorX avec seuil à 11 – Sparano NEJM 2015) Mammaprint niveau I <ul style="list-style-type: none"> Mammaprint permet d'identifier une population de faible risque génomique pour laquelle l'abstention de chimiothérapie donne un risque de rechute sans métastases à 5 ans > 92% avec un niveau de preuve IA (étude MINDACT, AACR 2016) Endopredict niveau IB PAM50 niveau IB PCRGG niveau III BCI niveau II	RECOMMANDES POUR PRISE DE DECISION dans situations pronostiques intermédiaires: Cancer du sein localisé RE+ Her2- avec: <ul style="list-style-type: none"> Grade 1: tumeur pT2 N0, ou pT1 T2 N1 Grade 2 : tumeur pT2 N0 Grade 2: tumeur pT1c N0 avec prolifération élevée (Ki67 >20%) ou emboles lympho-vasculaires Grade 3 : tumeur pT1c N0 Arbres décisionnels: voir page 67

REFERENTIEL DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

CONSULTATION PRE-OPERATOIRE

Inscription systématique dans le compte rendu initial de :

- taille de soutien-gorge
- TNM clinique
- BMI
- Photo en cas d'oncoplastie ou reconstruction mammaire immédiate
- Bilan d'imagerie de référence

GENERALITES

- Prévoir dès la première consultation chirurgicale l'intégration avec un geste de chirurgie plastique lorsque cela est utile, et notamment pour les lésions des quadrants inférieurs.
- Exérèse glandulaire du tissu sous-cutané au fascia pré pectoral avec une zone de tissu sain latéral de 1 cm (macroscopique ou radiologique) autour de la lésion
- Une exérèse cutanée est nécessaire en cas d'adhérence clinique
- Détailler dans le CRO toutes les recoupes éventuelles
- Il est recommandé de tenir compte de critères cosmétiques pour les incisions cutanées
- Clipage systématique du lit tumoral : au moins 4 clips indiquant les limites du lit tumoral.

Lésions BENIGNES ET ATYPIQUES

- Objectif de la chirurgie : analyse la plus exhaustive possible.
- L'incision péri-aréolaire est privilégiée.
- La mise en place d'un clip n'est pas obligatoire.

CARCINOMES INTRACANALAIRES

- Biopsies multiples, indications : Si foyers dans 2 quadrants différents ou distance entre les foyers compris entre 2 et 3 cm
- Si biopsie non réalisable : chirurgie
- pose de clips a fortiori si exérèse radiologique complète
- mammographie face + profil

Le traitement de 1ère intention, quand il est réalisable, est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie. En cas de lésions étendues, la discussion entre oncoplastie ou mastectomie-reconstruction mammaire immédiate dépendra de la taille du foyer, de la présence de masse palpable ou non, du rapport entre volume de la lésion sur volume du sein et du désir de la patiente.

Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) pré-opératoire(s) guidé par imagerie

Radiographie de la pièce opératoire

Mise en place de clips dans le lit tumoral

Pas d'examen extemporané sur la lésion elle-même ou pour l'étude des berges.

Indications du GS (la taille ou la présence de nécrose ne sont pas des critères de réalisation d'un GS) :

- micro-invasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- masse associée (clinique ou imagerie)
- mastectomie
- à discuter en cas d'oncoplastie pour lésion étendue

Marge :

- *Indications de mammographies post-opératoires* : si calcifications initiales étendues et doute sur exhaustivité de la chirurgie et en fonction des marges à l'examen histologique –
- Marge suffisante : marges ≥ 2 mm de tissu sain, radiothérapie adjuvante (Cf. Chapitre dédié)
- Marge insuffisante : marges strictement inférieures à 2 mm, reprise chirurgicale avec 2 modalités possibles :
 - Ré-excision avec obtention de marges satisfaisante puis irradiation du sein en totalité
 - Mastectomie si acceptée par patiente de 2^{ème} voire de 3^{ème} intention si ré-excision insuffisante

- Chez les femmes de plus de 40 ans, l'absence de reprise chirurgicale doit être discutée en RCP et justifiée par l'opérateur dans le dossier (atteinte unifocale d'une berge, limite anatomique)

Si indication de mastectomie :

- mastectomie totale simple avec ganglion sentinelle, sans curage axillaire en cas de non détection du GS.
- Avec reconstruction mammaire immédiate si possible et souhaitée par la patiente ou différée.

Conservation de la PAM : l'indication de conservation de la PAM ne peut être envisagée que dans le cadre d'étude ou enregistrement prospectifs.

CARCINOMES INFILTRANTS

Biopsies d'au moins 2 lésions si tumeurs multiples.

Le traitement chirurgical, de 1ère intention, quand il est réalisable (tumeur unique, tumeur multiple mais proche), est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie.

- Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) pré-opératoire(s) guidé par imagerie
- Radiographie de la pièce opératoire si lésion non palpable uniquement et visible en mammographie
- Examen extemporané macroscopique pour l'étude des berges, avec reprise per-opératoire si berge à moins de 2 mm.
- Clipage du lit tumoral systématique.

Marge :

Marge en tissu sain (absence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) : Radiothérapie adjuvante (Cf. Chapitre dédié).

Marge insuffisante (présence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) : reprise chirurgicale avec 2 modalités possibles :

- Ré-excision avec obtention de marges satisfaisantes puis radiothérapie
- Mastectomie si acceptée par patiente de 2^{ème} voire de 3^{ème} intention si ré-excision insuffisante
- L'absence de reprise doit être discutée en RCP et justifiée par l'opérateur dans le dossier (limite anatomique, atteinte focale d'une berge)

RECIDIVES INTRA MAMMAIRES

- Le traitement chirurgical d'une récidive infiltrante repose sur la mastectomie avec chirurgie axillaire (curage axillaire si le traitement initial était une procédure du ganglion sentinelle, et en l'absence de procédure axillaire initiale : GS ou curage axillaire).
- Le traitement chirurgical d'une récidive in situ repose sur une mastectomie avec ganglion sentinelle (sans curage si non détection).

La possibilité d'une reconstruction mammaire immédiate doit être systématiquement évoquée et discutée en RCP.

OPTION conservatrice?

Il n'y a aucune indication validée d'un **second traitement conservateur** : cependant à titre exceptionnel, cette option peut être discutée en RCP au cas par cas, et avec la patiente (information et discussion tracées dans le dossier), dans la situation réunissant les conditions suivantes :

- >60 ans
- tumeur RE+RP +, KI67 faible, HER2-, statut N-
- < 2 cm
- récidive > 5 ans
- unifocale
- chirurgie conservatrice réalisable dans de bonnes conditions (esthétique, état cutané post radiothérapie ...)
- patiente informée des risques et ayant donné son accord

Bilan préopératoire

- IRM mammaire

Récidives intra-mammaires infiltrantes :

- Le traitement chirurgical d'une récidive infiltrante repose sur la mastectomie
- Le geste ganglionnaire est à discuter au cas par cas selon les antécédents et le rapport bénéfice risque.
- Le traitement chirurgical d'une récidive in situ repose sur une mastectomie

La possibilité d'une reconstruction mammaire immédiate peut être évoquée et doit être discutée en RCP.

Pas d'indication validée d'un second traitement conservateur : voir supra

INDICATIONS DU GANGLION SENTINELLE

La technique du ganglion sentinelle est indiquée après exploration axillaire négative : clinique, échographique +/- cytoponction

Pour les lésions intracanalaires :

- micro-invasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- masse associée
- mastectomie
- à discuter en cas d'oncoplastie pour lésion étendue

Pour les lésions infiltrantes :

- Tumeurs **unifocales T1 ou T2**
- Si multifocales, **maximum deux tumeurs et situées dans le même quadrant ou étendues sur moins de 5 cm**

La technique du ganglion sentinelle est possible en cas de :

- Chimiothérapie néoadjuvante (avec lésion **initiale** < 5cm, unifocale et en l'absence d'atteinte ganglionnaire initiale (évaluée par clinique + imagerie + cytologie si écho suspecte)
- Antécédent de chirurgie et/ou radiothérapie mammaire sans chirurgie axillaire préalable

La technique du ganglion sentinelle peut être proposée chez l'homme avec les mêmes indications.

La technique du ganglion sentinelle n'est pas indiquée en cas de lésion T3 – T4 et donc en cas de cancer inflammatoire. (indication de curage axillaire)

La non-détection de ganglion sentinelle fait poser l'indication d'un curage axillaire dans les cancers infiltrants.

Un examen extemporané du ganglion sentinelle peut être pratiqué pour éviter des réinterventions en cas de GS positif, chez patientes informées. Il est recommandé en cas de GS suspect lors de la chirurgie.

en cas de récurrence mammaire et indication de prélèvement ganglionnaire, privilégier la réalisation d'un GS en alternative à un curage axillaire

Indications de curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement du GS:

- Macrométastases
- Micrométastases : très rarement, à discuter au cas par cas, si par ailleurs il n'existe pas d'indication de chimiothérapie ni de RT (sein et gg)

Attention :

Si cellules tumorales isolées : pas de reprise

Dans les autres cas l'indication d'absence de curage doit être validée en RCP.

RECONSTRUCTION MAMMAIRE IMMEDIATE

Indications potentielles de RMI

- Carcinome intracanalair étendu avec indication de mastectomie et GS
- Récidives après traitement conservateur
- Chirurgie Prophylactique
- Pour les tumeurs infiltrantes, la RMI n'est envisageable que si elle respecte la qualité et la chronologie des traitements adjuvants.

Contre-indications de la RMI

- Cancers inflammatoires ou T4

L'indication de radiothérapie post opératoire doit faire discuter en RCP l'éventuelle indication de RMI

Indications de conservation de PAM en RMI

- L'indication de conservation de la PAM en RMI peut être envisagée uniquement dans le cadre d'une étude prospective.

Technique de mastectomie : La technique est définie par le chirurgien en fonction des impératifs carcinologiques, de la morphologie et des antécédents de la patiente, ainsi de la technique de reconstruction mammaire immédiate.

Technique de RMI :

- Reconstruction prothétique avec implant définitif ou expandeur.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal et prothèse.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal autologue, sans prothèse.
- Reconstruction par lambeau abdominal pédiculé de TRAM
- Reconstruction par lambeau abdominal libre de DIEP

- Reconstruction par d'autres lambeaux libres (fessiers, face interne de cuisse, lombaire...)
- Reconstruction par transferts graisseux (lipofilling)

La technique de reconstruction mammaire est définie par le chirurgien, après concertation avec la patiente, en fonction de la technique de mastectomie, de la morphologie, des antécédents et comorbidités de la patiente.

Cas Particuliers :

Mastectomie prophylactique

- La technique de mastectomie (conservation de la PAM, réduction de l'étui cutané...) et de reconstruction mammaire (prothèse, lambeau...) sont définies par le chirurgien en fonction de la morphologie et des antécédents de la patiente.

RADIOTHERAPIE

DEFINITION DES VOLUMES

On recommande un contourage selon les guidelines européennes pour la 3D classique comme pour l'IMRT et certains cas de 3D, la simulation virtuelle est acceptée en cas de présence d'un médecin spécialiste:

En cas de traitement par technique de modulation d'intensité (IMRT), le contourage des volumes cibles et des organes à risque est indispensable. Il peut être utile dans certains cas de traitements conformationnels 3D

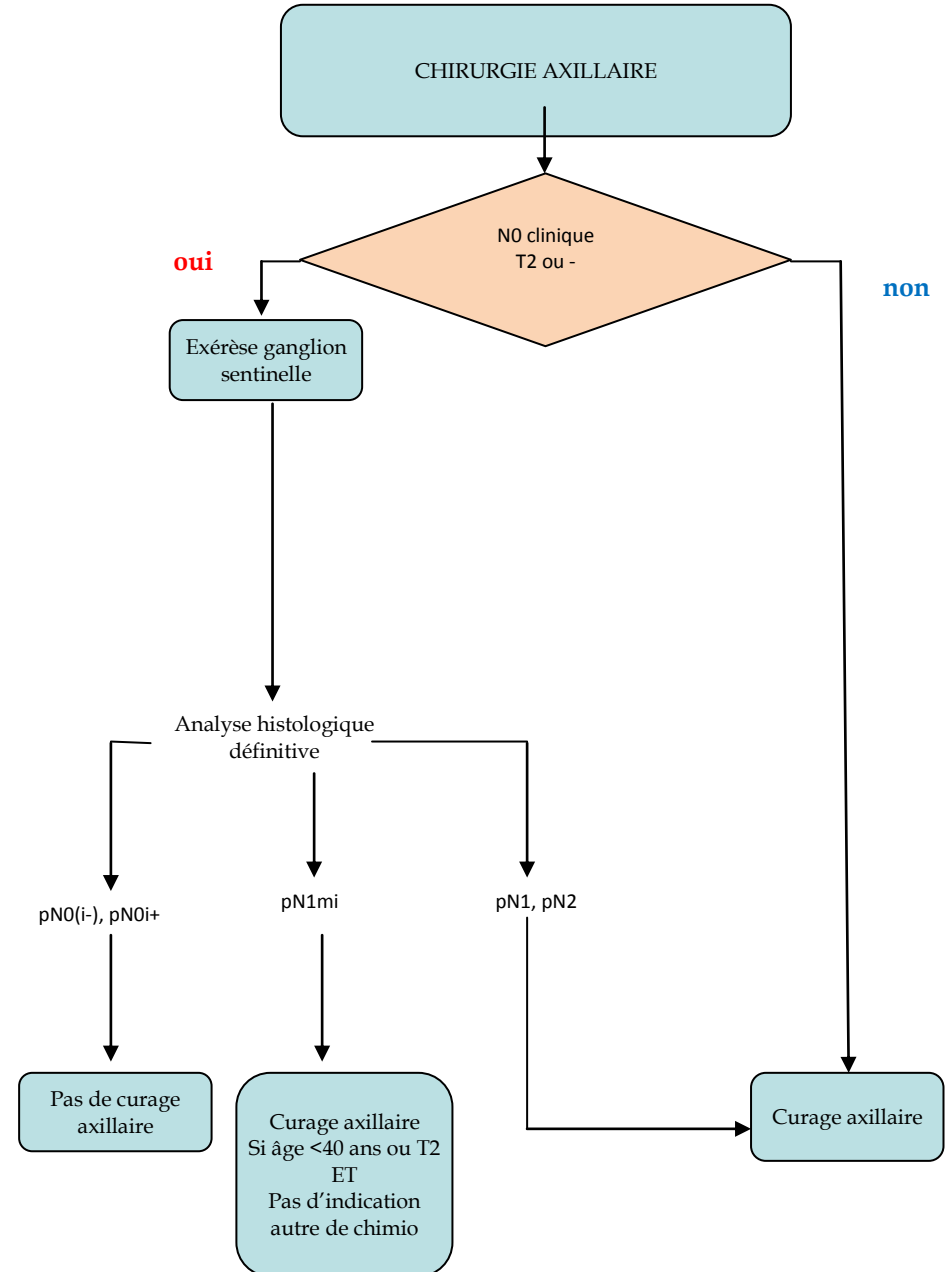
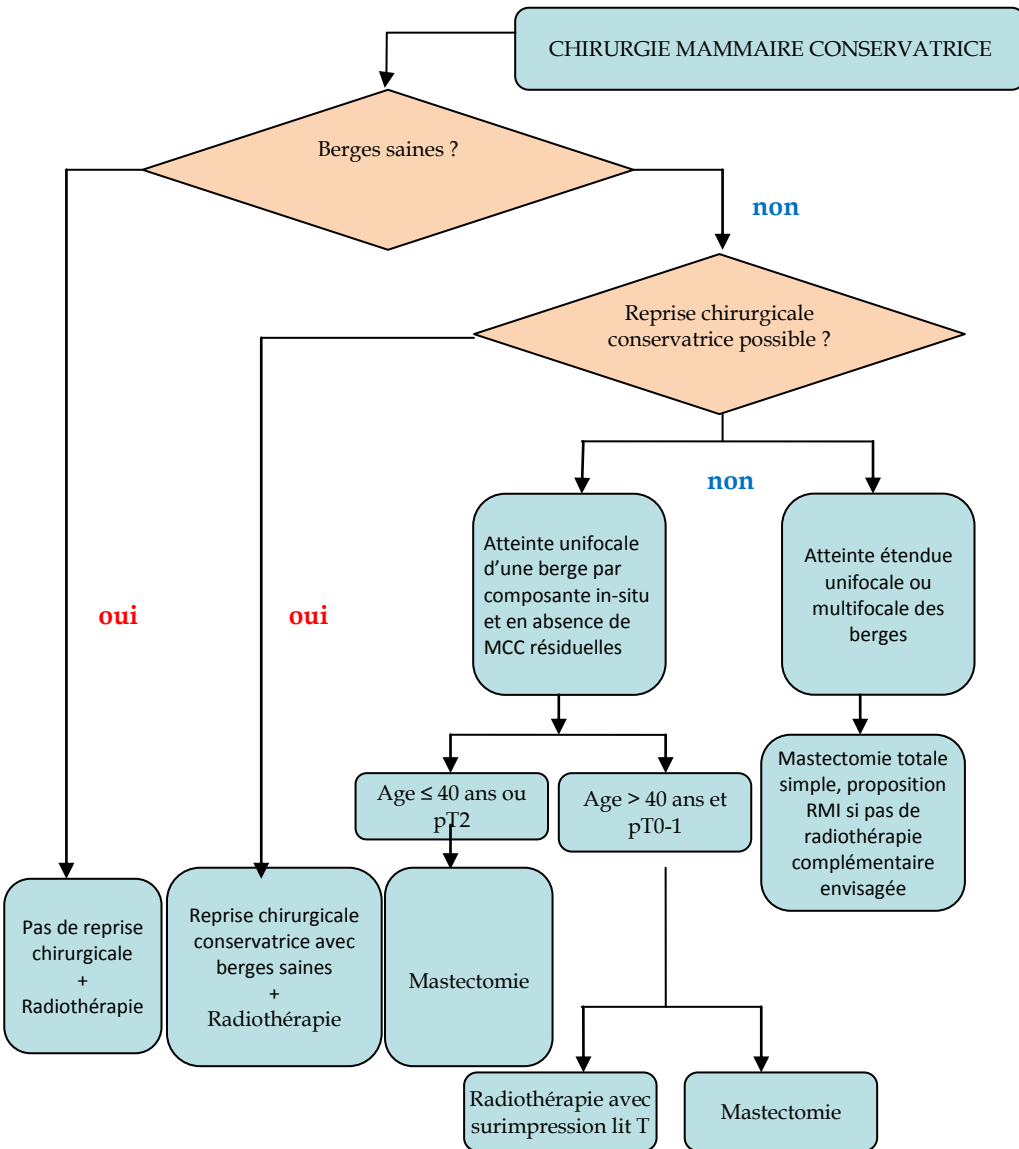
ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer.

Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, Kirova YM, Pignol JP, Remouchamps V, Verhoeven K, Weltens C, Arenas M, Gabrys D, Kopek N, Krause M, Lundstedt D, Marinko T, Montero A, Yarnold J, Poortmans P.

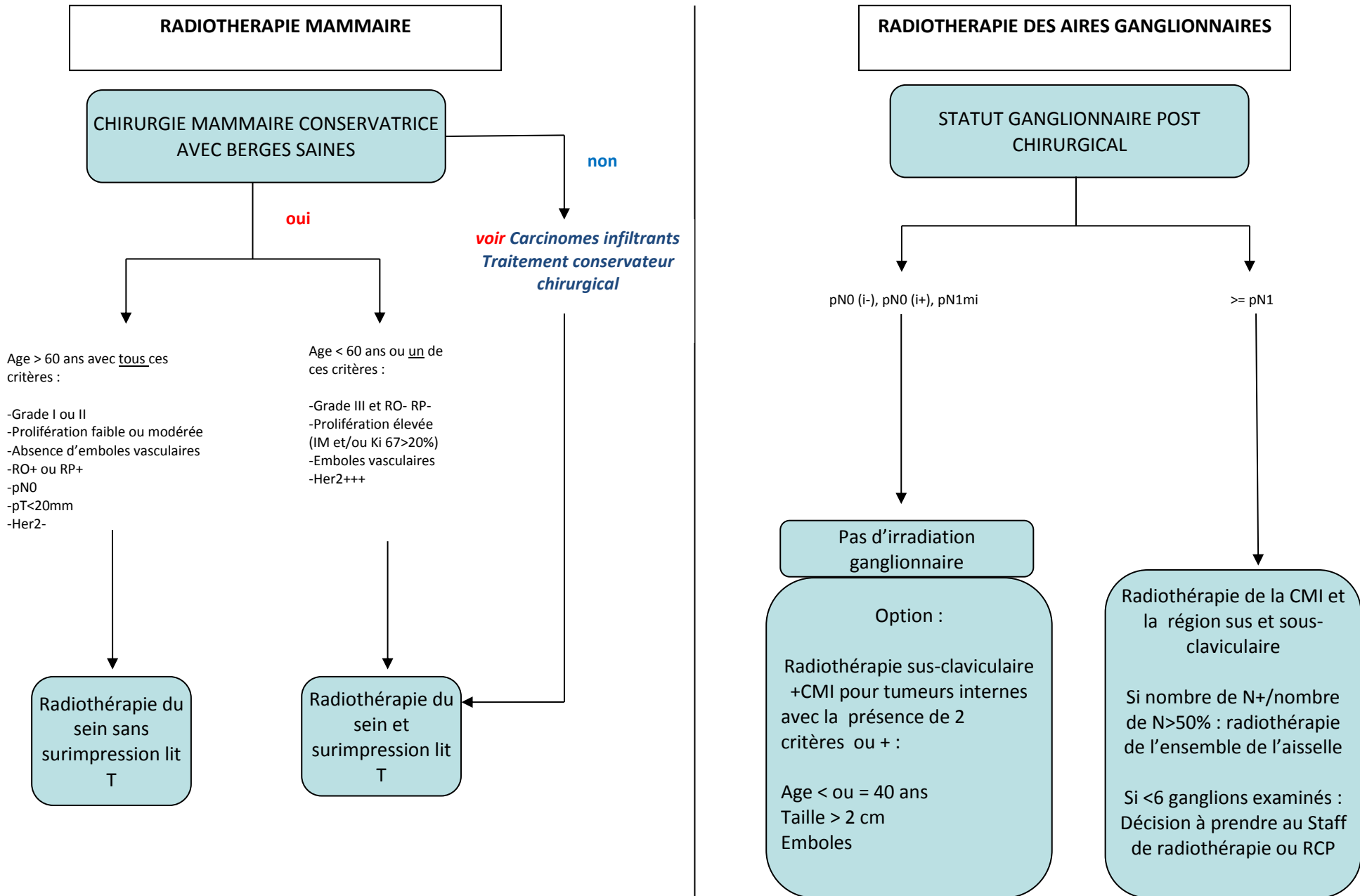
Radiother Oncol. 2015 Jan;114(1):3-10. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.030. Epub 2015 Jan 24

Carcinomes infiltrants
Traitement conservateur chirurgical

RT : traitement conservateur



Carcinomes infiltrants
Traitement conservateur – Radiothérapie



RT : traitement non conservateur

RADIOTHERAPIE DE LA PAROI THORACIQUE

MASTECTOMIE TOTALE SIMPLE

pN0 (i-) – pN0 (i+) pN1mi

Pas d'indication de radiothérapie
ganglionnaire et pas de facteur de
risque

Pas
d'irradiation
pariétale

- Indication de radiothérapie :
- T3-T4 ou
- Association de 2 facteurs de risque :
(âge <40 ans, multi-focalité
macroscopique, grade III, embolies
vasculaires, Her2 positif, triple
négatif, pT2)

Irradiation
pariétale
thoracique

≥pN1

RADIOTHERAPIE DES AIRES GANGLIONNAIRES

STATUT GANGLIONNAIRE POST
CHIRURGICAL

pN0 (i-), pN0 (i+), pN1mi

Pas
d'irradiation
ganglionnaire

Option :

Radiothérapie sus-
claviculaire +CMI pour
tumeurs internes ou
centrales en cas de
présence de 2 critères :

Age < ou = 40 ans
Taille > 2 cm
Emboles

≥ pN1

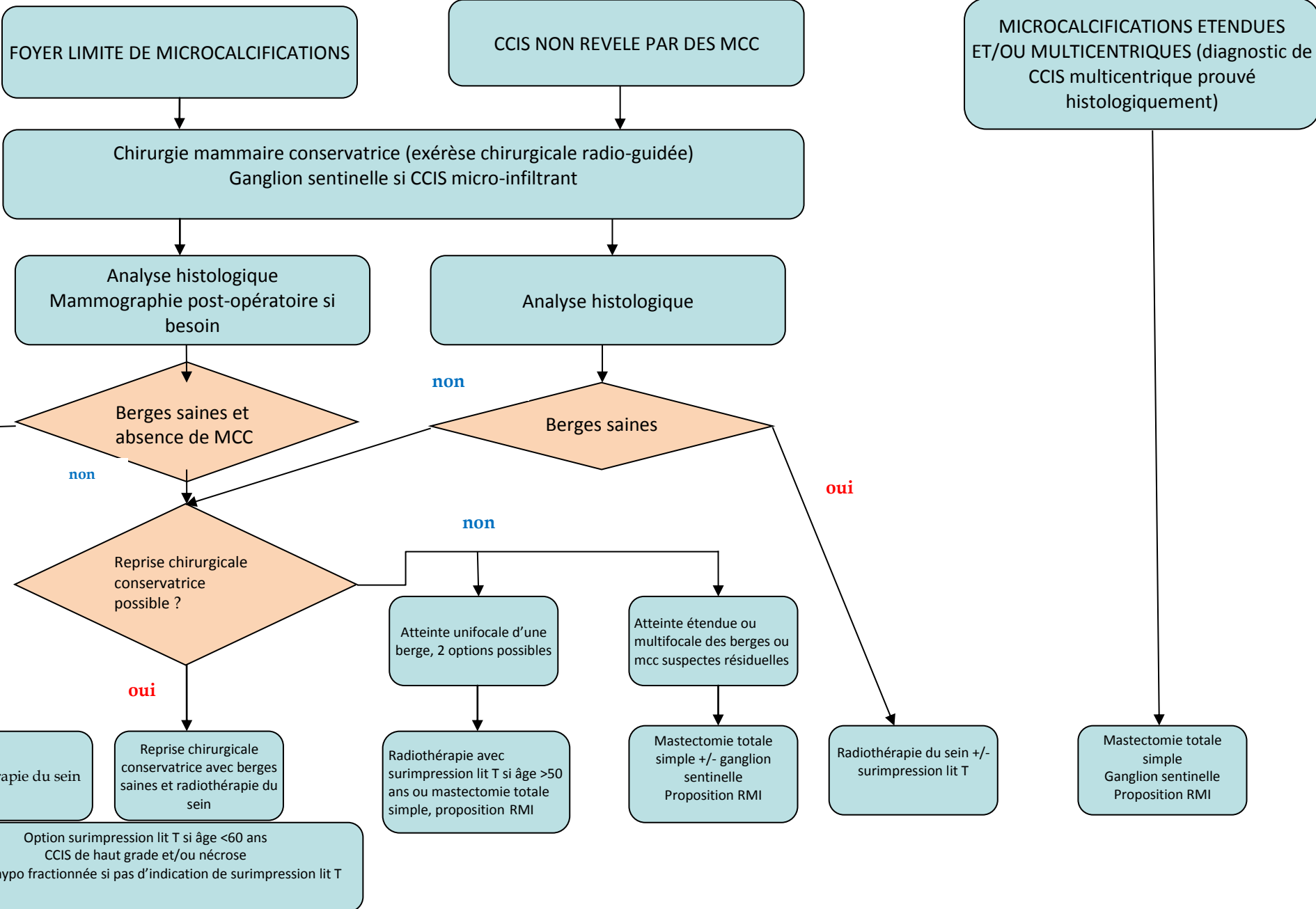
Radiothérapie de la CMI et la
région sus et sous-claviculaire

Si nombre de N+/nombre de
N>50% : radiothérapie de
l'ensemble de l'aisselle

Si <7 ganglions examinés :
Décision à prendre au Staff de
radiothérapie ou RCP

Carcinomes canaux In-Situ (+/- micro-infiltrant)
Traitement loco-régional

RT : CCIS



Radiothérapie : Modalités et situations particulières

Le protocole d'irradiation de référence consiste à délivrer une dose de 50 Gy en 25 fractions consécutives de 2 Gy, 5 jours par semaine dans tous les volumes considérés. Après chirurgie conservatrice du sein, une surimpression de 16 Gy en 8 fractions est délivrée dans le lit tumoral, en présence de facteurs de risque de récurrence.

Option « boost intégré » en 28-29 fractions.

L'irradiation partielle est à réserver à la recherche clinique

- **1. Dans certaines situations, un protocole hypofractionné peut être proposé, selon l'un des trois schémas suivants :**

- 41.6 Gy / 13 fractions / 5 semaines
- 40 Gy / 15 fractions / 3 semaines

Ces schémas ne sont applicables que lorsque les critères suivants sont réunis :

- Age \geq 60 ans
- Irradiation du sein seul
- Pas de chimiothérapie (adjuvante ou néo adjuvante)
- Grade I ou II

- **2. Chez certaines personnes, en général très âgées, qui ne se déplacent que difficilement, avec un score PS \geq 2, un schéma délivrant 28.5 Gy en 5 fractions / 5 semaines peut être envisagé**

- Radiothérapie post-opératoire 5 fractions de 5,7 Gy
- Radiothérapie exclusive 28,5 Gy en 5 fractions + 5,7 Gy x 1 fractions

- **3. Après traitement systémique néo adjuvant pour des tumeurs non accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée, suivi d'une chirurgie :**

- Radiothérapie du sein avec surimpression du lit tumoral ou radiothérapie de la paroi thoracique
- Irradiation des ganglions mammaires internes et sus et sous-claviculaires chez toutes les patientes et axillaires en fonction des résultats, sauf si : voir 4.

- **4. Pas d'irradiation ganglionnaire après traitement néo adjuvant si association des critères suivants :**

- >40 ans, tumeur finale < 2 cm, NO, absence d'embolies, pas de remaniements sur l'examen anatomopathologique ganglionnaire

- **5. Cancer du sein métastatique d'emblée : 2 options sont possibles**

- Irradiation exclusive ou
- Chirurgie et irradiation

- **6. Carcinome lobulaire et in-situ de type pléomorphe/floride/avec nécrose traité par chirurgie conservatrice, l'option d'une radiothérapie du sein doit être discutée (modèle CCIS – niveau de preuve faible)**

- **7. Radiothérapie en association avec une chimiothérapie=option**
 - En cas de poussée évolutive durant une chimiothérapie néo adjuvante
 - A discuter au cas par cas en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie (après la chirurgie)

TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS ET NEOADJUVANTS – principes généraux

REGLES PRE THERAPEUTIQUES

Le bilan avant mise en route d'une chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante comportera de façon systématique :

- Examen clinique
- Anamnèse (comorbidités, antécédents médico-chirurgicaux traitements concomitants)
- Bilan biologique complet (fonction rénale, hépatique, NFS plaquettes, hémostase, calcémie)
- Pose d'une chambre implantable
- Echographie cardiaque ou MUGA pour évaluation de la FEVG si anthracyclines
- Sérologies hépatite B et C
- Vaccination anti-grippale (reco HAS)
- Si âge ≥ 70 ans, échelle de dépistage G8 et consultation oncogériatrie (gériatre) systématique si $G8 \leq 14$ (voir chapitre dédié)

INDICATIONS DE TRAITEMENTS NEOADJUVANTS

Rappels importants :

Le seul bénéfice démontré pour les patientes d'une chimiothérapie néoadjuvante (cft 8 essais randomisés comparant à chirurgie première et méta-analyses) est l'augmentation des chances de conservation mammaire

L'hormonothérapie néoadjuvante n'a jamais fait l'objet d'un essai randomisé permettant d'affirmer son équivalence ou supériorité à une chirurgie d'emblée. Des études pilotes suggèrent son équivalence en terme de conservation mammaire avec la chimiothérapie chez des patientes ménopausées, avec une durée d'au moins 16 semaines

La décision de traitement néoadjuvant est pluridisciplinaire +++

Indications de chimiothérapie néoadjuvante en routine :

- amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication de chimiothérapie :
- tumeur de plus de 20 mm avec rapport tumeur/sein non ou peu compatible avec traitement conservateur satisfaisant et relevant d'une indication certaine de chimiothérapie (triple négative, Her2+, N+ prouvé ou prolifération élevée)

- tumeurs localement avancées inopérables d'emblée ou localement très avancées: T4 a, c, d (et certains T4b) ; N3

NB : pas de chimiothérapie néoadjuvante hors essai pour un carcinome lobulaire non pléomorphe infiltrant ou un cancer RH+ Her2- peu proliférant **et** N0 **et** non T4

Indications d'hormonothérapie néoadjuvante en routine :

Il s'agit d'une option réservée à une femme ménopausée dont la tumeur est peu proliférante Her2- RE+

La patiente doit être informée de la possibilité d'une chimiothérapie ultérieure

Les essais cliniques seront privilégiés le plus possible dans cette indication

1. amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication d'hormonothérapie
2. Patientes non éligibles pour une chirurgie immédiate pour des raisons médicales ou refusant la chirurgie

SURVEILLANCES ET SOINS DE SUPPORT PENDANT LES TRAITEMENTS ADJUVANTS

Bilans biologiques en cours de chimiothérapie

- NFS plaquettes, bilan hépatique + bilirubine + créatinine avant chaque cycle et un mois après le dernier cycle

Bilan de fin de chimiothérapie :

- Bilan biologique final
- Ablation de la chambre implantable : peut être envisagée après la fin de la chimiothérapie (à discuter au cas par cas chez les patientes à très haut risque de rechute métastatique précoce dans les premières années ou métastatiques d'emblée)

Prévention de l'alopecie et de la toxicité phanérienne:

Rappel : des études observationnelles ont fait état de taux de 3-5% d'alopecies définitives partielles ou totales après Docetaxel. Une étude de cohorte a mis en évidence une réduction majeure du taux d'alopecies résiduelles par l'utilisation systématique d'un casque réfrigérant pendant les perfusions de docetaxel

En pratique dans la mesure du possible:

- Proposer systématiquement un casque réfrigérant avant C1 de FEC100 (mais effet très limité, retarde éventuellement partiellement la chute)
- Pendant le docetaxel
 - Proposer systématiquement le casque réfrigérant pendant toutes les injections +++, malgré la présence d'une alopecie déjà en place
 - Proposer la protection des mains et pieds par gants et chaussons réfrigérés)
 - Essayer de proposer une protection des cils et sourcils réfrigérée

Autres précautions spécifiques au docétaxel

Des cas rares mais ponctuellement létaux de colite au docétaxel ont été rapportés. A noter quelques cas rapportés aussi avec le paclitaxel. On portera une attention particulière :

- Aux antécédents digestifs (Crohn, RCH, diverticulite, etc)
- Au risque infectieux sous jacent
- A l'information apportée à la patiente

Place des Bisphosphonates et des anti-RankLigand en situation adjuvante

Les BisPhosphonates sont une **option** en situation adjuvante chez les patientes ménopausées, avec ostéopénie < -2 (source : Hadji, Ann oncol 2015 + métaanalyse EBCTCG 2015) chez les patientes RH+ recevant un IA

- Durée : au moins 2 ans
- Dose : IV semestrielle
- Avec bilan dentaire préalable

- aucune indication de denosumab en situation adjuvante des cancers du sein en dehors du traitement d'une ostéoporose avérée ou essais cliniques

PRESCRIPTION FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOIETIQUES en adjuvant/néo-adjuvant*

On suivra les recommandations ESMO et ASCO :

GCSF :

FEC100, TAXOTERE et TAXOL hebdo standards : pas de GCSF systématique en prévention primaire sauf comorbidités particulières dont âge > 70 ans

En prévention secondaire, après neutropénie grade IV fébrile, GCSF systématique en première intention avant baisse de dose

Chimiothérapie dose-dense : GCSF systématique en prévention primaire

EPO :

En adjuvant/néo-adjuvant, éviter au maximum sauf cas exceptionnel l'administration d'EPO

En cas d'anémie importante : bilan martial et discussion de Fer injectable. Référence HAS : Ferritinémie seule, autres marqueurs (coefficient de saturation, Fer sérique et transferrine) seulement en seconde intention ou dans un contexte inflammatoire avéré.

PROTOCOLES DE CHIMIOThERAPIE

chimiothérapie adjuvante

	Her2-, Sans trastuzumab	Her2+++, Avec trastuzumab
schémas de référence	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 (F)EC* 100 suivis de 3-4 TAXOTERE 100 <ul style="list-style-type: none"> 5FU optionnel 4 AC ou 3-4 (F)EC100 + 12 Taxol hebdomadaire sans pause 4 TAXOTERE- CYCLOPHOSPHAMIDE (femmes âgées, maladie limitée N-) 	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 (F)EC100 suivis de 3-4 TAXOTERE, Trastuzumab à partir du TAXOTERE, pour 1 an AC-TH : 4 AC/(F)EC100 SUIVIS DE 12 TAXOL hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Taxol pour 1 an 4-6 Taxotère Cyclophosphamide + trastuzumab (Ref Jones 2013) – Trastuzumab pour 1 an au total
options	<ul style="list-style-type: none"> AC60/EC75 dose dense q2w x 4-6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Taxotere (Schéma CITRON +++ ou SIM - Giacchetti et al, BJC 2014)) FEC 100 x 6 (contre-indication aux taxanes) 6 TAXOTERE CYCLOPHOSPHAMIDE si contre-indication aux anthracyclines ou déjà traitée par anthracyclines 	<ul style="list-style-type: none"> TCH : TAXOTERE Carboplatine x 6, Trastuzumab dès la première cure Schéma Tolaney : Paclitaxel hebdo 12 injections + Trastuzumab 1 an, réservé à des cancers du sein T1 N- Passer à Herceptin sous cutanée® en option après la phase de chimiothérapie, pour l'entretien

*FEC ou EC (REF : Del Mastro Lancet 2015)

chimiothérapie NEO-adjuvante

	Her2-, Sans trastuzumab	Her2+++, Avec trastuzumab
schémas de référence	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 (F)EC 100 suivis de 3-4 TAXOTERE 100 4 AC ou 3-4 FEC100 + 12 Taxol hebdomadaire sans pause 	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 FEC100 suivis de 3-4 TAXOTERE, Trastuzumab à partir du TAXOTERE, pour 1 an AC-TH : 4 AC/FEC100 suivis de 12 TAXOL hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Taxol pour 1 an PERTUZUMAB A DISCUTER POUR LES STADES III. SCHEMA SEQUENTIEL (PAS DE REMBOURSEMENT AU 20/11/16)
options	<ul style="list-style-type: none"> AC60/EC75 dose dense q2w x 6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Taxotere 6 TAXOTERE ENDOXAN si contre-indication aux anthracyclines 	<ul style="list-style-type: none"> 6 Taxotère Cyclophosphamide + trastuzumab (en cas d'exposition antérieure aux anthracyclines) - Trastuzumab pour 1 an au total

PRESCRIPTION D'UNE HORMONOTHERAPIE

Préménopause

Référence actuelle : Tamoxifène 5 ans

Options

- Suppression de la fonction ovarienne + tamoxifène
 - < 40 ans, forme grave ayant reçu une chimiothérapie
 - Selon la tolérance gynécologique
- Suppression de la fonction ovarienne (agoniste mensuel) + inhibiteur de l'aromatase si CI au tamoxifène ou cas exceptionnels de très haut risque après discussion avec la patiente (ref Soft/Text)

Post ménopause

Définition : statut au diagnostic, aménorrhée depuis 1 an, ou annexectomie bilatérale; > 50 ans après chimio et aménorrhée

Référence actuelle : Inhibiteurs de l'aromatase pour 5 ans

Option

- séquentiel inhibiteurs de l'aromatase 2.5 ans puis tamoxifène 2.5 ans
- Tamoxifène si CI ou intolérance aux IA

Après 5 ans d'hormonothérapie :

Après 5 ans de tamoxifène :

1. si ménopausée et cancer initial N+ ou N- à très haut risque: proposer anti-aromatase pour 5 ans (ref MA17)
2. si non ménopausée N+ proposer poursuite du tamoxifène jusqu'à 10 ans maximum en exposant le rapport bénéfice-risque (ref méta-analyse, Attom et ATLAS) en expliquant les bénéfices et les risques potentiels, en particulier selon le contexte et la tolérance

Après 5 ans d'anti-aromatase: si cancer initial N+ ou N- à très haut risque, proposer poursuite IA jusqu'à 10 ans en expliquant les bénéfices et les risques potentiels, en particulier selon le contexte et la tolérance (ref MA17R)

Recommandations générales :

Toute patiente qui se voit prescrire une hormonothérapie doit **être informée oralement par le médecin prescripteur** (+ livret patients si possible) des intérêts, modalités de prise, effets secondaires de ce traitement. L'absence de contre-indication sera vérifiée par le prescripteur.

Pour le tamoxifène : échographie pelvienne de référence obligatoire

Pour les anti-aromatases : ostéodensitométrie et bilan lipidique de référence à prévoir ++

Les anti-aromatases ne se prescrivent qu'en post-ménopause avérée ++++

Attention **l'aménorrhée chimio-induite ne suffit pas comme critère de ménopause**, 30% des femmes ayant encore dans cette situation des dosages hormonaux de préménopause, et de nombreuses femmes vont ensuite récupérer une activité ovarienne dans les suites. On peut alors recommander des dosages hormonaux si l'âge est proche de 50 et la probabilité d'une ménopause définitive importante. Sinon, tamoxifène.

Attention **sous agoniste LHRH 20% des femmes jeunes ne sont pas réellement ménopausées** (SOFT)

Adjuvant et néo-adjuvant

En situation adjuvante, l'hormonothérapie débute schématiquement **en fin de radiothérapie**

Anti-aromatases en situation néoadjuvant (hors essai) (cancer du sein non conservable d'emblée, RH++ ou +++ chez une femme de + de 65 ans)

Aucune anti-aromatase n'a d'AMM dans ce contexte

On informera la patiente du caractère hors AMM de la prescription d'une anti-aromatase en néoadjuvant mais les effets bénéfiques attendus

On prévoira un contrôle à 1 mois de la tolérance clinique et biologique puis tous les 2 mois

On prévoira une chirurgie à 6 mois en moyenne (minimum 16 semaines de traitement)

Anti-aromatases et ostéoporose

Les anti-aromatases favorisent l'ostéoporose. On fera une ostéodensitométrie systématiquement avant mise sous traitement, puis la surveillance osseuse sera adaptée au degré de minéralisation.

T score > -1 : normal

T score entre -1 et - 2.5 : ostéopénie, pas d'indication de Bisphosphonates théoriquement. A discuter si anti-aromatases en cours et chiffre proche de - 2.5. Proposer éventuellement Calcium + vitamine d, mesures hygiéno-diététiques.

T score < -2.5 : ostéoporose. Indication de traitement anti-résorptif

T score < 2.5 et ATCD de fracture ostéoporotique : ostéoporose avérée. Bisphosphonates, idem. Réfléchir aux indications d'anti-aromatases. Avis rhumatologique+++++

Quand refaire l'ostéodensitométrie ?

Les indications sont variables, très schématiquement :

T score > -1 : à 3 ans

Autres : tous les 2 ans

TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS ET NEOADJUVANTS – ARBRES DECISIONNELS

Après RCP (et seulement si score G8 > 14 pour les patientes ≥ 70 ans)

TUMEURS HER2+++ ET TRIPLE NEGATIVES DE PLUS DE 5 MM

Tumeurs HER2+ : chimiothérapie adjuvante + trastuzumab (pour les schémas, voir « protocoles de chimiothérapie » p49)

Si RE+ : hormonothérapie adjuvante

Tumeurs Triple négatives : chimiothérapie adjuvante (hors cas particuliers exceptionnels, voir infra « tumeurs rares ») (pour les schémas, voir « protocoles de chimiothérapie » p49)

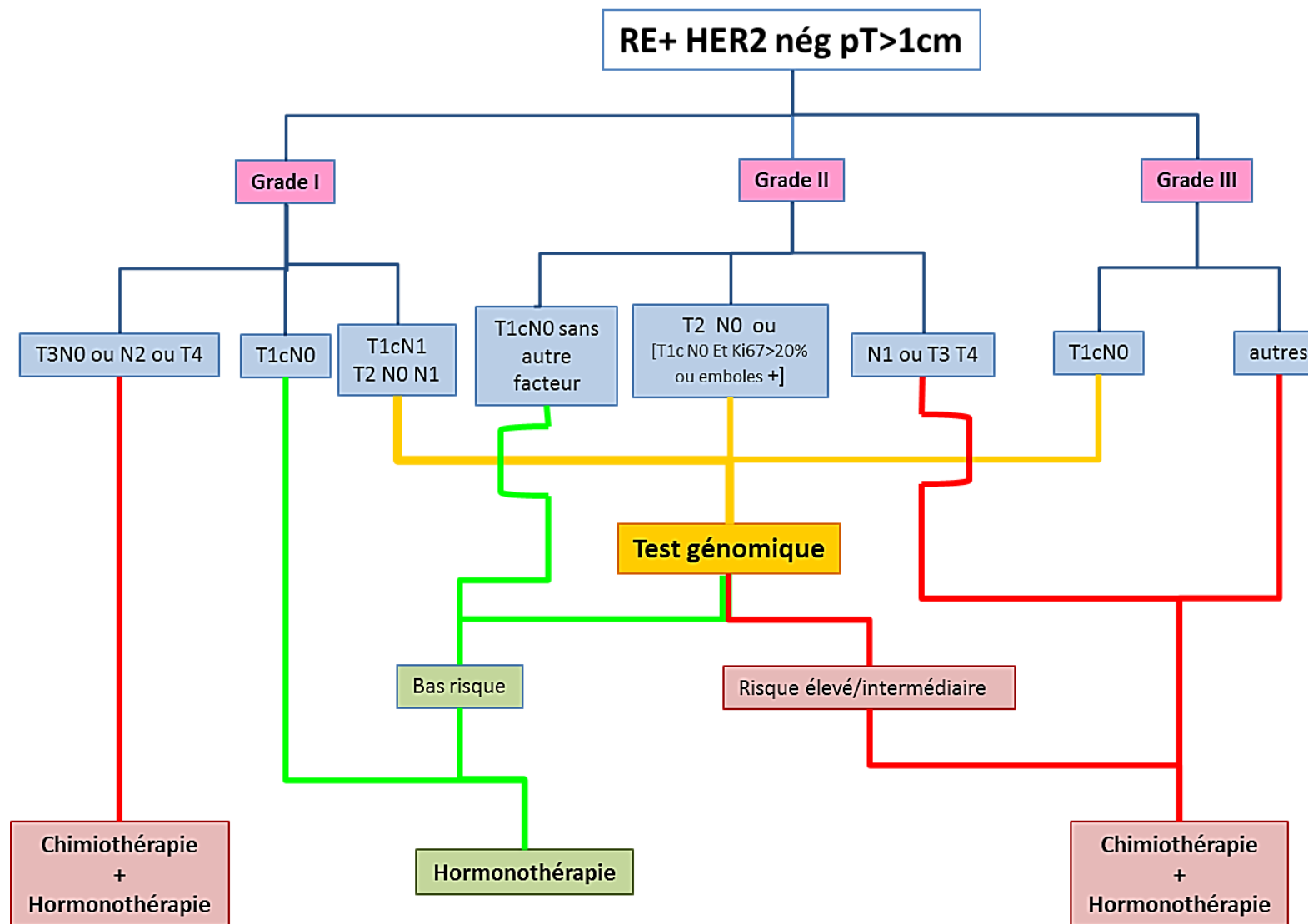
On favorisera en fonction des critères pronostiques additionnels (taille, grade, pN+) et les comorbidités

les régimes dose dense +++ (Emir 2010 ; Del Mastro ; Berry 2006 ; Giacchetti 2014)

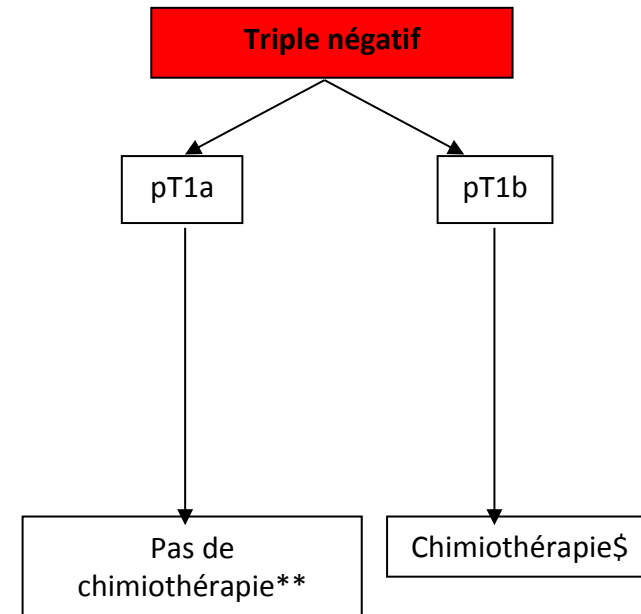
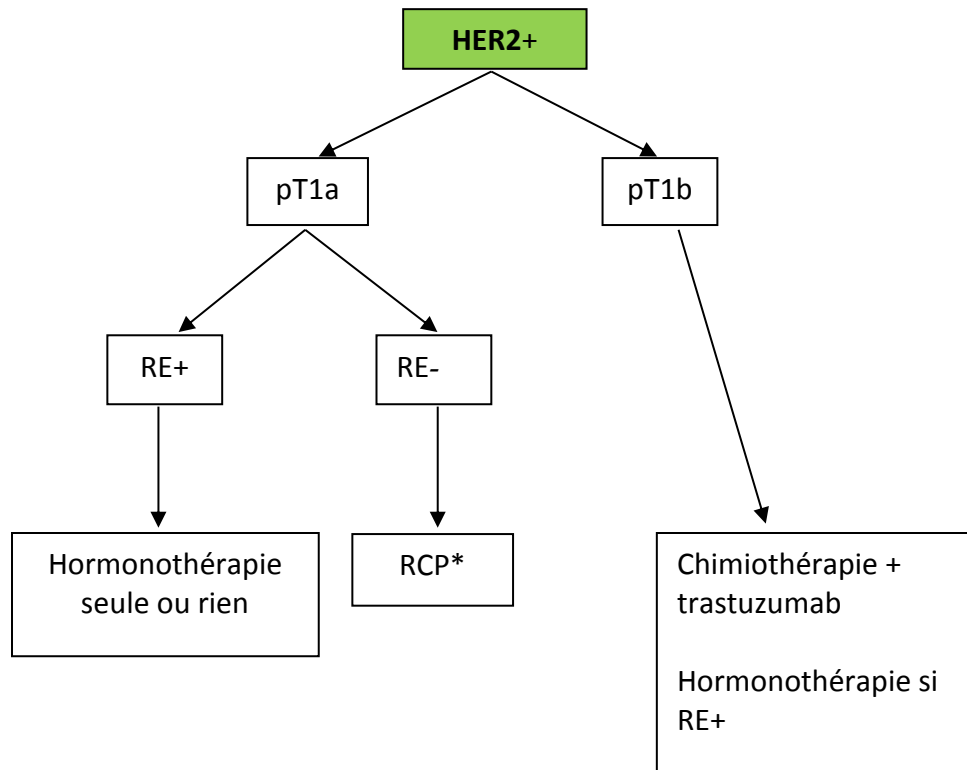
le taxol hebdomadaire +++ (Sparano 2015)

Place des platines (Carboplatine AUC 5) en neoadjuvant (hors essai): non systématique, option à discuter en RCP, limitée aux BRCA mutées non répondeuses au FEC/EC/AC néoadjuvant

Arbres TUMEURS RE+ HER2- : (voir indications de tests génomiques page 42)

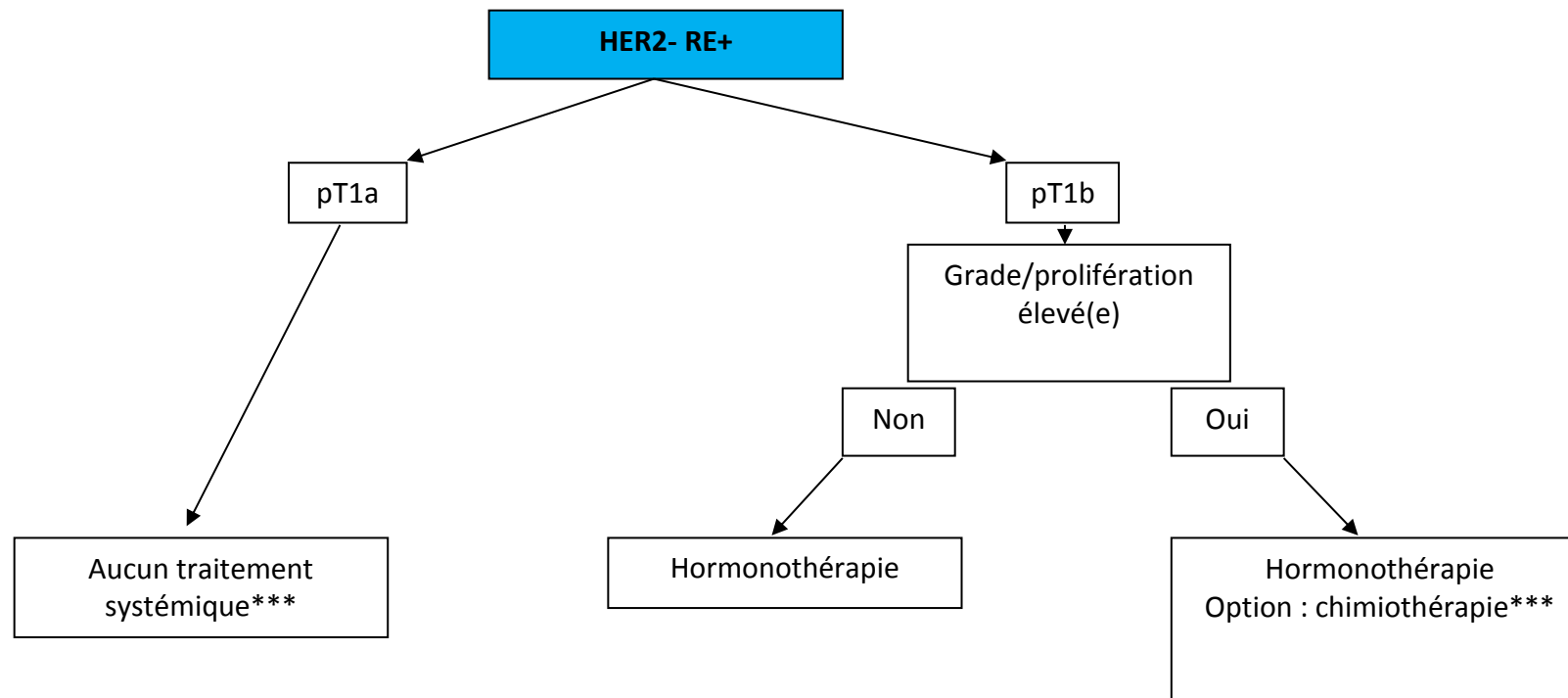


Arbre PETITES TUMEURS pT1ab pN0 pNi+



*Critères de gravité pour les T1a HER2+ : prolifération, grade, emboles vasculaires, âge, RH

**Critères de gravité pour les T1a triple négatifs : prolifération, grade, âge – \$Abstention pour formes rares (voir chapitre dédié)

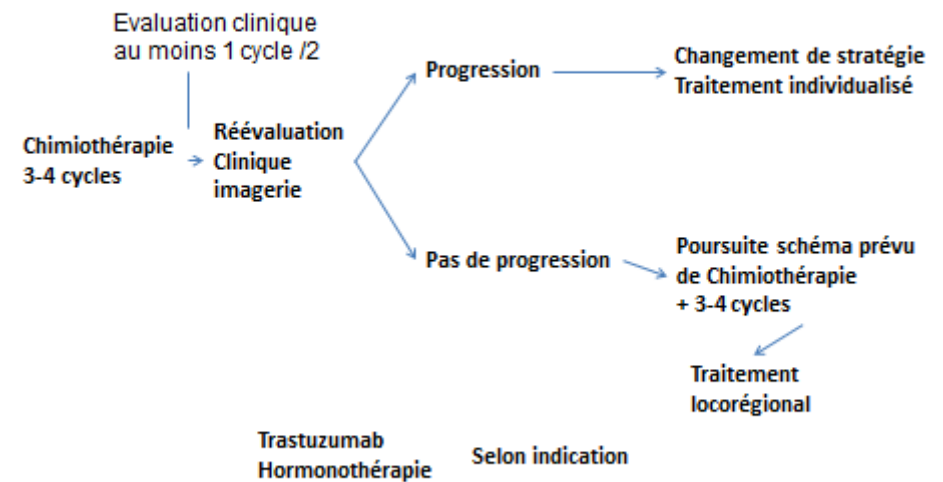


***Critères de gravité pour les T1ab HER2- RE+ : prolifération, RP, âge, grade (T1a : discussion hormonothérapie ; T1b : discussion chimiothérapie); discuter test génomique+++

Chimiothérapie

- Evaluation initiale mammaire et axillaire
- Indications
 - Pluridisciplinaire
 - Localisation
 - Rapport taille/volume
 - Biologie tumorale (prolifération élevée, HER2+, N+)
 - Désir de conservation mammaire et chimiothérapie certaine

Prise en charge



Hormonothérapie

- Evaluation initiale mammaire et axillaire
- Indications
 - ménopause
 - Pluridisciplinaire
 - comorbidités
 - Localisation
 - Rapport taille/volume
 - Biologie tumorale (prolifération basse, HER2-, RE+, N-)
 - Désir de conservation mammaire et hormonothérapie certaine
 - N'est qu'une option

Hormonothérapie
Inh. Aromatase
3-4 mois

Evaluation à 4-6 semaines
puis tous les 2 mois

Réévaluation
Clinique
imagerie

Progression

Changement de stratégie
Traitement individualisé

Pas de progression

Poursuite du traitement
3-6 mois

Traitement
locorégional

Prise en charge

ONCOGENETIQUE

Indications de consultation d'oncogénétique

Critères : les indications d'une consultation de génétique (avec l'accord de la patiente) peuvent être aujourd'hui :

1. **3** sujets atteints (ou plus...) de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentés du **premier ou deuxième degré** si transmission paternelle dans la **même branche** parentale)
2. au minimum **2** cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré (ou du **deuxième** degré si la transmission est **paternelle**), si l'un d'eux est diagnostiqué **avant 45-50 ans** ou **bilatéral** (si **premier diagnostiqué avant 50 ans** - Kast et al J Med Genet 2016;53:465-471)
3. cancer du **sein** + cancer de l'**ovaire** chez des apparentés du **premier** degré ou **deuxième** degré
4. cancer de l'ovaire (hors tumeurs borderline et germinales) avant 50 ans ou **séieux de haut grade quel que soit l'âge**
5. cancer du sein avant 35 ans (discutable jusqu'à 40 ans)
6. cancer du sein triple négatif avant 50 ans
7. cancer du sein chez l'homme
8. autres syndromes cliniques, type maladie de Cowden ou syndrome de Li-Fraumeni, association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein
9. toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès du généticien.

Surveillance des femmes à haut risque génétique :

Se référer au référentiel Femmes à risque Curie – Gustave Roussy (FAR)

Indications « urgentes »

On demandera en urgence le résultat de recherche de :

- mutation BRCA1/2 : si cela peut influencer le choix du traitement (chirurgical (mastectomie + RMI plutôt que traitement conservateur) ou l'orientation vers un traitement par inhibiteurs de Parp dans le cadre d'un essai ou d'une ATU (ovaire).
- mutation p53 : si forte suspicion et radiothérapie envisagée (celle-ci étant relativement contre-indiquée avec un niveau de preuve III étant donné le risque très élevé de cancer radio-induit)

SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE

Modalités de suivi :

Le suivi standard pour un **cancer infiltrant** comporte :

Examen clinique tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel, le premier à 4 mois de la fin de la radiothérapie

Une mammographie annuelle bilatérale (ou du sein restant) à vie, la première à 4-6 mois de la fin de la radiothérapie

Le suivi standard pour un **cancer intracanalair**e comporte :

Examen clinique tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel, le premier à 6 mois de la fin de la radiothérapie

Une mammographie annuelle bilatérale ou du sein restant à vie, la première à 6 mois de la fin de la radiothérapie

Du point de vue de l'imagerie mammaire et régionale, il n'y a pas de recommandation d'autre examen systématique en conformité avec le Guide de Bonnes pratiques des examens d'imagerie HAS/SFR 2013, mais des options sont possibles selon les cas particuliers.

Sous Tamoxifène, surveillance gynécologique clinique annuelle en ville. L'échographie pelvienne annuelle n'est pas obligatoire (Reco ASCO 2012).

Sous antiaromatases, bilan lipidique annuel; ostéodensitométrie pré-thérapeutique puis, selon la minéralisation constatée, tous les 2 à 3 ans.

La surveillance peut être alternée entre deux médecins (chirurgien/oncologue médical/radiothérapeute) ou assurée par un seul selon les besoins et désirs des patientes + répartition équitable entre les différents intervenants.

Externalisation des surveillances :

A chaque fois qu'une surveillance sera « externalisée », soit en alternance avec nous, soit totalement, une lettre type de recommandations sera adressée au médecin référent externe choisi par la patiente. Ces recommandations comporteront au minimum le contenu des textes encadrés ci-dessus.

FERTILITE - SEXUALITE - GROSSESSE POST TRAITEMENT

PRESERVATION DE FERTILITE AVANT TRAITEMENTS DU CANCER DU SEIN

Avec l'augmentation de l'âge à la première grossesse, de plus en plus de patientes prises en charge pour un cancer du sein n'ont pas encore accompli leur projet de grossesse. Dès lors, pour les femmes de moins de 40 ans, la préservation de leur fertilité est une question à considérer dès que le diagnostic est confirmé. En effet ces patientes risquent, du fait de la gonadotoxicité des traitements et de la mise en différé du projet de grossesse, de faire face à une infertilité en rapport avec une diminution de la réserve ovarienne. La difficulté de prédire avec certitude la fertilité post-traitement d'une femme donnée rend compte de l'importance de proposer le recours aux techniques de préservation de la fertilité.

Les techniques

- La cryopréservation embryonnaire
- La cryopréservation ovocytaire
- Maturation in vitro des ovocytes (MIV)
- Cryopréservation de tissu ovarien

Les indications

Le recours aux techniques de préservation de la fertilité doit être systématiquement proposé s'il existe un risque significatif d'infertilité après traitement du cancer. Ce risque est estimé en prenant en compte de paramètres d'une part liés à la patiente et d'autre part liés aux traitements envisagés. Cependant, il persiste une part de variabilité individuelle concernant la toxicité ovarienne des traitements que l'on ne sait pas encore prédire. En pratique on peut proposer à toute patiente entre 30 et 40 ans prise en charge pour un cancer du sein et qui envisage une potentielle grossesse future d'être vue par un spécialiste de fertilité (coordonnées ci-dessous). Idéalement, on adresse la patiente avec une échographie pelvienne avec compte des follicules antraux (idéalement faite à J3 du cycle) et un bilan hormonal (hormone anti-Müllérienne (AMH) sérique +/- progestéronémie à n'importe quel moment du cycle). La patiente réalisera dans le même temps des tests sérologiques pour le VIH, les hépatites B et C et la syphilis, nécessaire à toute congélation de gamètes ou de tissu ovarien.

Risques d'infertilité liés à la patiente

Les paramètres utilisés pour réaliser l'évaluation du stock ovocytaire sont le dosage sanguin de l'AMH et le compte des follicules antraux par échographie pelvienne endovaginale. Ces examens sont à réaliser de préférence au 3ème jour du cycle, mais peuvent s'interpréter quelle que soit la phase du cycle à laquelle a eu lieu le prélèvement.

Une évaluation de la réserve ovarienne est indispensable avant tout traitement comportant un risque de toxicité ovarienne.

Risques d'infertilité liés aux traitements du cancer

La chimiothérapie est responsable d'une diminution du nombre de follicules primordiaux et d'une anomalie de la maturation folliculaire. L'effet gonadotoxique de la chimiothérapie dépend de la molécule utilisée, il augmente en fonction de la dose cumulée et avec l'âge de la patiente. Les agents alkylants sont les molécules les plus toxiques pour l'ovaire.

En cas de cancer du sein avec indication à une chimiothérapie, le recours aux techniques de préservation de la fertilité peut être proposé à partir de 30 ans. Cependant certaines femmes plus jeunes peuvent avoir une réserve ovarienne basse et elles seront à risque d'insuffisance ovarienne post thérapeutique. On peut donc envisager d'adresser en consultation spécialisée pour évaluation des femmes plus jeunes (une préservation ne sera pas nécessairement faite si elle ne paraît pas nécessaire).

OPTION à valider en RCP : prescription d'un agoniste de la LHRH avant la chimiothérapie, en prévention de la toxicité sur la fertilité, si tumeur RH- chez une femme jeune (Moore POEMS NEJM 2015)

Schéma pratique

La patiente doit être vue le plus tôt possible par une équipe spécialiste de la préservation de la fertilité, les techniques sont adaptées au type de prise en charge (chirurgie première ou chimiothérapie néoadjuvante)

Le délai avant d'envisager une grossesse ultérieure dépendra des caractéristiques de la tumeur, du pronostic et de l'âge de la patiente. Avant grossesse, la patiente devra être vue par l'oncologue avec bilan complet afin d'éliminer une récurrence et la décision devra être collégiale avec le spécialiste de la fertilité. En cas de tumeur RH+, l'obtention d'une grossesse nécessite avant l'arrêt de l'hormonothérapie et la patiente devra être informée de la balance bénéfice risque à l'arrêt de ce traitement, tout en mettant en balance l'âge de la patiente qui peut limiter les possibilités de prise en charge.

Points-clé :

- La cryopréservation embryonnaire est la technique qui offre le plus de chance de grossesse ultérieure mais elle nécessite d'avoir un partenaire stable. La congélation ovocytaire constitue une alternative pour pallier aux problèmes éthiques, moraux et religieux représentés par la congélation embryonnaire.
- La stimulation ovarienne en vue d'une congélation ovocytaire ou embryonnaire expose à une hyperoestradiolémie potentiellement problématique en cas de pathologie estrogéno-dépendante.
- La maturation ovocytaire in vitro permet la congélation ovocytaire ou embryonnaire en urgence et sans stimulation ovarienne. Elle n'est proposée que dans quelques centres de procréation médicalement assistée
- La cryopréservation de tissu ovarien, seule possibilité avant la puberté, est une technique expérimentale. Son indication dans la stratégie de préservation de fertilité pour cancer du sein reste débattue.
- La préservation de la fertilité féminine ne doit pas être proposée au-delà de 40 ans.
- L'utilisation ultérieure des ovocytes et des embryons conservés ne pourra se faire que dans le cadre d'un projet de couple hétérosexuel stable.

Bibliographie :

1. Bedoschi G et Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. Fertility and Sterility 2013; 6 : 1496-1502.
2. Pfeifer S, Goldberg J, McClure R, et coll. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertility and Sterility 2013 ; 1 : 37-43.
3. Grynberg M, Hesters L, Bénard J, et coll. In vitro maturation of oocytes: an option for fertility preservation in women. Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction 2011, 2 : 103-108.
4. Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, et all. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2013 ; 3 : 305-314.
5. Cakmak Hakan et Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. Fertility and Sterility 2013, 6 : 1476-1484.

GROSSESSE APRES TRAITEMENT D'UN CANCER DU SEIN

Une grossesse est envisageable après traitement d'un cancer du sein si les conditions sont réunies et sur décision individuelle+++:

- Patiente bien informée des risques encourus, des possibilités
- Cancer du sein localisé traité de façon adéquate et en rémission complète
- Avec un recul d'au moins un voire 2 ans minimum par rapport à la fin du traitement
- Avis favorable d'une RCP
- Pas de prise de risque quant à l'arrêt prématuré de l'hormonothérapie pour cette grossesse (évaluer pour la patiente le risque pris en stoppant l'hormonothérapie prématurément)
- Risque métastatique faible dans l'année à venir
- Bilan d'extension négatif incluant pet scan, bilan biologique, examen clinique, imagerie mammaire
- Arrêt du tamoxifène 4 mois avant la mise en route de la grossesse
- Suivi rapproché pendant la grossesse
- Reprise de l'hormonothérapie au décours de la grossesse
- Pas de besoin de traitement d'infertilité

CANCERS DU SEIN INFLAMMATOIRES

Définition et diagnostic

Survenue rapide (moins de 6 mois) de signes inflammatoires mammaires d'au moins 1/3 du sein

- induration localisée ou généralisée du sein
- érythème et œdème ('peau d'orange')
- masse palpable ou non

Classification AJCC: T4d - stade IIIB

Bilan diagnostique et d'extension :

- mammographie/échographie
- Biopsie mammaire guidée par l'imagerie (cf prélèvements)
- Biologie/Ca15-3 + TDM-TAP + Scintigraphie osseuse ou TEP scan ++++

Optionnel

- Biopsie cutanée
- IRM mammaire (si pas de lésion cible sur imagerie standard notamment)

Prise en charge thérapeutique

- Chimiothérapie néoadjuvante 4 cycles d'anthracyclines – 4 cycles de taxanes +/- Trastuzumab (non concomitant avec anthracyclines) ; option : dose-dense AC/2 semaines – Taxol hebdo X12 pour triple neg
- ciblage HER2 adapté
- Monitoring de la réponse : clinique (/6 à 9 semaines) et imagerie en fin de traitement
- Mastectomie + curage sans RMI
- Radiothérapie locorégionale
- Hormonothérapie si RH+

1. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. New York: Springer 2002: 225-281.
2. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011;22(3):515-523.

PRISE EN CHARGE DES N3 INITIAUX

Définition : rappel classification :

N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : Envahissement des **ganglions mammaires internes homolatéraux** suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : Envahissement des **ganglions sus-claviculaires homolatéraux**

La prise s'organise schématiquement de la manière suivante :

1. traitement médical néoadjuvant si le diagnostic est posé lors du bilan initial
2. Discussion en RCP pour définir la stratégie si le diagnostic est posé en post opératoire (ex : TEP pour N++)
3. Les curages du 3eme étage, sus-claviculaire et mammaire interne : pas de preuve d'intérêt, chirurgie à discuter au cas par cas, on privilégiera la RT++

TUMEURS RARES TRAITEMENTS MEDICAUX

Les tumeurs rares correspondent d'abord à des types histologiques spécifiques rares :

DESCRIPTION

La caractérisation en particulier des tumeurs triple négatives doit être complétée par une description morphologique précise, éventuellement associée à une évaluation immunohistochimique : CK 5/6, CK14, EGFR, et Récepteur aux androgènes pour les tumeurs de bas grades. Des translocations spécifiques sont associées à certaines formes.

Formes rares de tumeur triple négative de bon pronostic

- Carcinome adénoquameux de bas grade : tumeur associant de petites glandes et des travées dans un stroma cellulaire et fusiforme similaire à une fibromatose.
- carcinome adénoïde kystique : carcinome constitué de deux types cellules intriqués, épithéliale et myoépithéliale et caractérisé par une translocation t(6,9) impliquant MYB et NF1B.
- carcinome sécrétant juvénile : tumeur de l'enfant ou de la jeune adulte caractérisée par un matériel sécrétoire intra et extra cellulaire abondant, une architecture microkystique et par une translocation t(12,15) impliquant ETV6 et NTRK3.
-

Formes rares de tumeurs agressives, souvent triple négatives

- Carcinome métaplasique : groupe hétérogène de carcinome dont les cellules épithéliales changent d'aspect morphologique, pouvant adopter des aspects d'ostéosarcome, de chondrosarcome, de sarcome à cellules fusiformes, de fibromatose, de rhabdomyosarcome. Cette composante est souvent majoritaire, parfois exclusive. On lui associe le carcinome épidermoïde. Ces tumeurs sont souvent de grande taille, d'évolution rapide, comportent un taux proportionnellement faible de N+ (20%).
- Carcinome neuro-endocrine : trois types identifiés par la classification OMS 2012
 - CNE bien différenciés
 - CNE peu différenciés à petites ou grandes cellules, analogues des formes pulmonaires. Ils sont caractérisés par une nécrose souvent marquée, une infiltration marquée et un taux de prolifération élevé
 - Carcinomes canalaux (NOS) ou autres types avec différenciation NE

Il n'y a pas de seuil d'expression des marqueurs neuroendocrines. La différenciation NE est un facteur pronostique préjoratif (Lavigne et al, Mod Pathol)

PRISE EN CHARGE

Tumeurs de bon pronostic de formes particulières :

- Adénoïdes kystiques : pas de chimiothérapie
- Sécrétants juvéniles : pas de chimiothérapie
- Médullaires : indications standard de chimiothérapie

Tumeurs de mauvais pronostic de formes particulières :

- Carcinomes métaplasiques : chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante en privilégiant les schémas 8 cycles et dose-dense
- Carcinomes neuro-endocrines : chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante en privilégiant les schémas 8 cycles et dose-dense

Pas de preuve à ce jour du bénéfice de l'ajout d'autres médicaments ou de schémas alternatifs

RECHUTES LOCALES

La prise en charge sera identique à celle d'un cancer primitif, en l'état actuel de nos connaissances, et sous réserve des traitements antérieurs + du délai entre le primitif et la rechute (impliquant potentiellement des résistances guidant le traitement).

Traitement premier :

Le traitement chirurgical de référence est la mastectomie sauf cas exceptionnel (voir supra p 43).

Un traitement médical néo-adjuvant est hors standard en cas de rechute locale en zone irradiée.

En cas de cancer infiltrant, rechute précoce et agressive, un bilan d'extension est indispensable. En cas de mastectomie, il est conseillé.

Une reprise chirurgicale ganglionnaire se discute au cas par cas.

Irradiation complémentaire : cas rares, en l'absence d'irradiation antérieure, ou sur des territoires non irradiés, ou en ré-irradiation exceptionnelle

Traitements médicaux adjuvants : Les éléments décisionnels pris en compte pour les traitements adjuvants seront la biologie et la taille tumorale. Les test génomiques ne sont pas validés dans cette situation.

HT adjuvante si RE+ (étude SAKK 23/82), type à discuter selon résistance avérée (si rechute survenue sous traitement d'hormonothérapie)

CT adjuvante pour les RE- (CALOR, Aebi Lancet Oncol 2014) et à discuter au cas par cas si RE+

CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME

Résumé

- Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1% des cancers du sein et des cancers de l'homme
- Le contexte génétique (BRCA2) ou exogène est fréquent
- Le traitement locorégional repose sur la mastectomie et l'irradiation
- Les indications de chimiothérapie sont les mêmes que chez les femmes
- L'hormonothérapie de référence est le tamoxifène

Argumentaire

Le cancer du sein chez l'homme (CSH) est une maladie rare qui représente moins de 1% des cancers du sein REF 1 et moins de 1% des cancers masculins, soit une incidence d'environ 1/100.000 hommes REF2. Le pic d'incidence se situe autour de 70 ans REF 2-4.

Le traitement locorégional repose avant tout sur la chirurgie, principalement la mastectomie radicale modifiée qui a remplacé la mastectomie radicale 2-4. Le taux d'envahissement ganglionnaire est en général plus élevé que chez la femme 4,6. Le statut ganglionnaire peut être apprécié par la technique du ganglion sentinelle avec un bon niveau d'identification 2. Il est cependant notable que les nomogrammes prédictifs d'envahissement ganglionnaire développés chez les femmes semblent actuellement peu applicables chez l'homme 7.

Radiothérapie et traitements adjuvants

Nous ne disposons pas d'études prospectives menées chez les hommes atteints de cancer du sein, et les recommandations thérapeutiques sont calquées sur les recommandations observées chez les femmes 2-4,8. La radiothérapie pariétale et ganglionnaire est fréquemment indiquée compte tenu de la présentation plus souvent avancée que chez la femme. Les facteurs prédictifs de rechute locorégionale sont la taille tumorale, le statut des marges d'exérèse, et le statut ganglionnaire 2. Les indications de chimiothérapie sont également dérivées des indications portées chez les femmes. Le Tamoxifène reste la référence en matière d'hormonothérapie++++

Conclusions

Le cancer du sein masculin est une maladie rare, et de pronostic directement lié à ses caractéristiques anatomiques et biologiques. La prise en charge est calquée sur celle de la femme, et l'accent doit être mis sur la prise en charge génétique (fréquence de mutation germinale BRCA2).

Références

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69-90, 2011
2. Giordano SH: A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 10:471-9, 2005
3. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ, 3rd, et al: Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 24:1115-20, 2010
4. Zygogianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, et al: Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approaches. *Asian Pac J Cancer Prev* 13:15-9, 2012
5. Doyle S, Steel J, Porter G: Imaging male breast cancer. *Clin Radiol* 66:1079-85, 2011
6. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al: Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 31A:1960-4, 1995
7. Vaysse C, Sroussi J, Mallon P, et al: Prediction of axillary lymph node status in male breast carcinoma. *Ann Oncol*, 2012
8. Kiluk JV, Lee MC, Park CK, et al: Male breast cancer: management and follow-up recommendations. *Breast J* 17:503-9, 2011

FEMMES AGEES

Principes

- L'âge civil n'est pas fiable. L'âge physiologique est le plus important mais il n'est pas appréciable de manière uniforme, le phénomène du vieillissement étant très hétérogène et le pronostic carcinologique étant rapidement confronté dès 65 ans aux comorbidités croissantes avec l'âge, en incidence comme en sévérité.
- Un score de dépistage de fragilité est proposé à partir de 70 ans avec l'outil G8 (étude INCa Oncodage, voir page suivante) dont le seuil ≤ 14 doit conduire à une expertise gériatrique plus exhaustive multidimensionnelle. Compte tenu de sa sensibilité élevée, les recommandations récentes rendent systématique le G8 à partir de 75 ans.

Hormonothérapie adjuvante

- La priorité est d'assurer une observance optimale en tenant compte des différents effets secondaires dont certains, en particulier ostéoarticulaires, peuvent avoir des conséquences importantes sur l'autonomie des patientes. Il faut donc privilégier la tolérance, sachant alterner entre tamoxifène et anti-aromatases.

Chimiothérapie adjuvante

- Son utilité est parfaitement démontrée pour les tumeurs hormonorésistantes RE-.
- En cas de tumeur RE+, l'hormonothérapie demeure la référence du traitement adjuvant. Pour les tumeurs présentant certains facteurs pronostiques défavorables, elle peut être considérée comme optionnelle, mais cette décision est soumise à RCP formulée en connaissance d'un avis spécifique gériatrique
- Elle doit être complétée systématiquement d'un traitement par du trastuzumab sur 1 an en cas de statut HER2 positif.
- Elle doit être accompagnée d'une prophylaxie primaire de la neutropénie.

Schémas

Il n'existe pas de réel schéma standard

Les options sont: schéma séquentiel à dose adaptée, Taxotère Endoxan x 4

CAT (adjuvant et métastatique)

G8 (par l'oncologue) en dépistage de fragilité, systématique à partir de 70 ans

Evaluation gériatrique standardisée si $G8 \leq 14$: systématique si chimiothérapie envisagée et avant traitement

SCORE G8 ONCODAGE

Un score G8 <= 14 révèle un risque de vulnérabilité ou de fragilité gériatrique devant conduire à une évaluation gériatrique détaillée

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	0 – 17

CANCER DU SEIN METASTATIQUE : PRINCIPES GENERAUX DE PRISE EN CHARGE

La prise en charge d'un cancer du sein métastatique nécessite de mettre en place rapidement des moyens au long cours permettant :

- De contrôler la maladie (réponse ou stabilisation) afin de permettre une espérance de vie la plus longue possible
- De contrôler les symptômes et prévenir les complications
- D'assurer la meilleure qualité de vie possible

REFERENCE ABC3 : Cardoso et al, Ann Oncol 2016

Quelques règles de base à connaître :

- Etre certain qu'il s'agit du diagnostic de rechute métastatique +++ : Biopsie le plus souvent possible, indispensable si lésion unique ou tardive
- Tenir compte de
 - l'intervalle libre
 - la biologie (au moins RH et Her2)
 - l'agressivité de la maladie: lésions viscérales, menace ou non, progression rapide ou non
 - des traitements antérieurs
 - du terrain et des priorités: qualité de vie versus espérance de vie
- Etre multidisciplinaire à la rechute métastatique puis à chaque fois que nécessaire (avis os, avis neuro, avis résecabilité, etc)
- Bien informer les patientes du caractère « chronique », en principe incurable et de la logique des traitements
- Bien faire le bilan initial
 - En particulier pour les os: RCP os
 - bilan complet de référence scintigraphie + radio des os longs atteints + IRM du rachis si atteint + TDM/IRM bassin
 - + bilan bio complet + bilan dentaire (puis 3 fois par an)
 - denosumab de 1ere intention + calcium + vitamine D
 - ou bisphosphonates
 - Surveillance osseuse

CANCER DU SEIN METASTATIQUE : BIOPSIES

Les indications à ne pas faire de biopsie de la maladie métastatique à la rechute sont les suivantes :

- **Rechute certaine** associant :
 - des images et une symptomatologie typiques,
 - un antécédent de cancer du sein concordant,
 - un marqueur élevé,
 - l'absence d'autre primitif dans les antécédents ou suspecté,
 - l'absence d'autre cause suspectée,
 - l'absence de bénéfice attendu d'une rebiopsie (parfois associée à un geste thérapeutique local de RI) et d'impact sur le choix de traitement

Les indications à faire une biopsie de la maladie métastatique sont :

- Toutes les autres situations

Les indications à rebiopsier la maladie en cours d'évolution métastatique :

- Evolution dissociée ou inattendue
- Essais cliniques

Site de biopsie et modalités :

- On privilégiera les biopsies de maladie superficielle et faisables par abord per-cutané simple sans risque
- Si site viscéral, à privilégier par rapport à l'os étant donné le matériel tumoral de qualité médiocre et les difficultés d'interprétation de l'IHC dans la maladie osseuse

CANCER DU SEIN METASTATIQUE : TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

Traitements actuellement disponibles :

Chimiothérapies

- Anthracyclines
- Alkylants
- Taxanes
- Capecitabine/5FU
- Eribuline
- Vinorelbine
- Platines
- Gemcitabine
- Méthotrexate
- Etoposide

Hormonothérapies

- Tamoxifène
- Agonistes LHRH
- Anti-aromatases
- Fulvestrant
- Progestatifs

Traitements ciblés

- Her2: trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, T-DM1
- Et dans les cancers luminaux:
 - Everolimus en combinaison à une IA (ou tamoxifène)
 - Palbociclib AMM en combinaison avec AI en première ligne (non résistance aux AI) et en combinaison au fulvestrant en seconde ligne (résistance AI)
Remboursement en attente (ATUc-PUT en combinaison au fulvestrant, en cours depuis janvier 2016)

CANCERS DU SEIN METASTATIQUES ARBRES DECISIONNELS

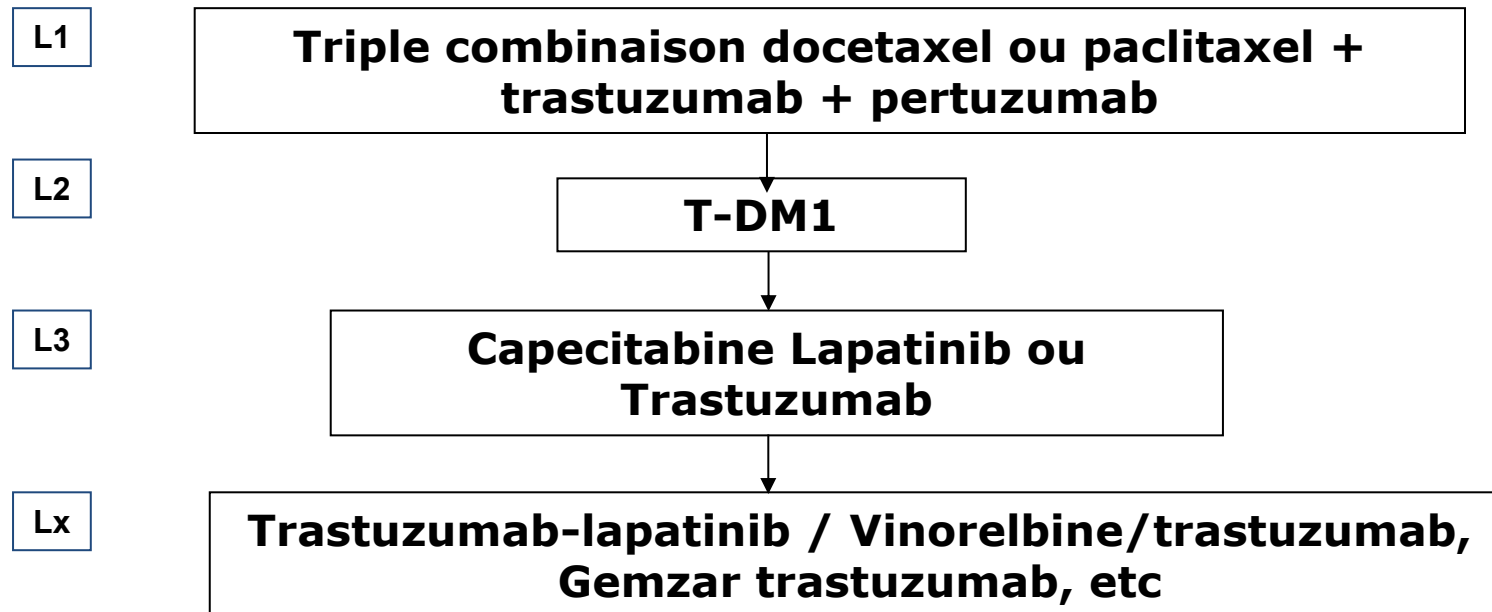
HER2 POSITIF

Ligne 1 RH+: se poser la question de l'éligibilité à une association d'anti-Her2 + hormonothérapie (letrozole + lapatinib) : personnes âgées, rechutes tardives/indolentes et/ou avec contre-indications majeures de la chimiothérapie

Si non : arbre chimiothérapie++++

Maintenance anti-Her2 : tout au long de la maladie sauf si reprise des anthracyclines

Re-biopsie en phase métastatique pour vérification du statut Her2 : conseillé si possible et selon le contexte



Plusieurs options de 1^{ère} ligne sont possibles pour les tumeurs HER2+

T-DM1 si rechute précoce

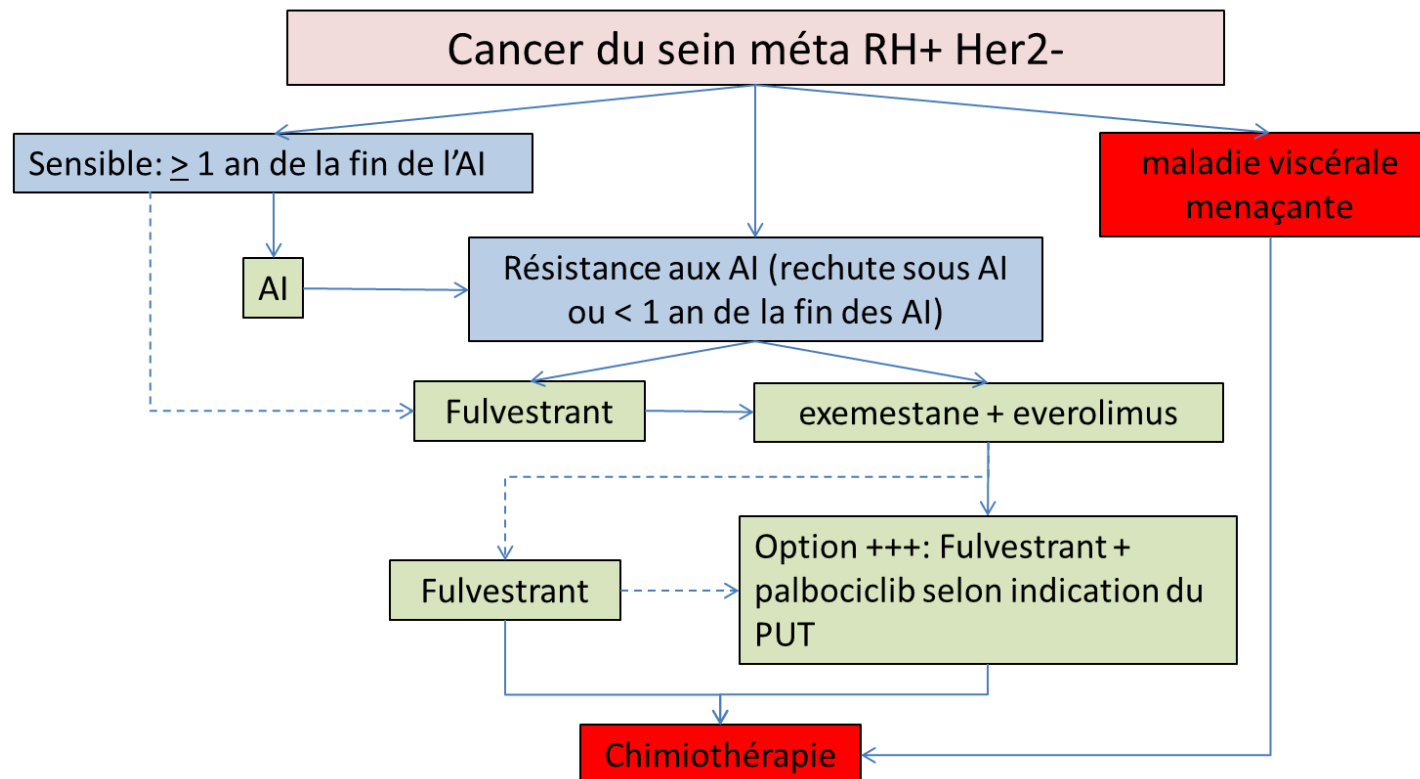
**Si RH+ Hormono + anti
Her2 si mauvais EG**

**Pacli Trastu pertu si AEG ou
elderly**

TUMEURS RH+ HER2-

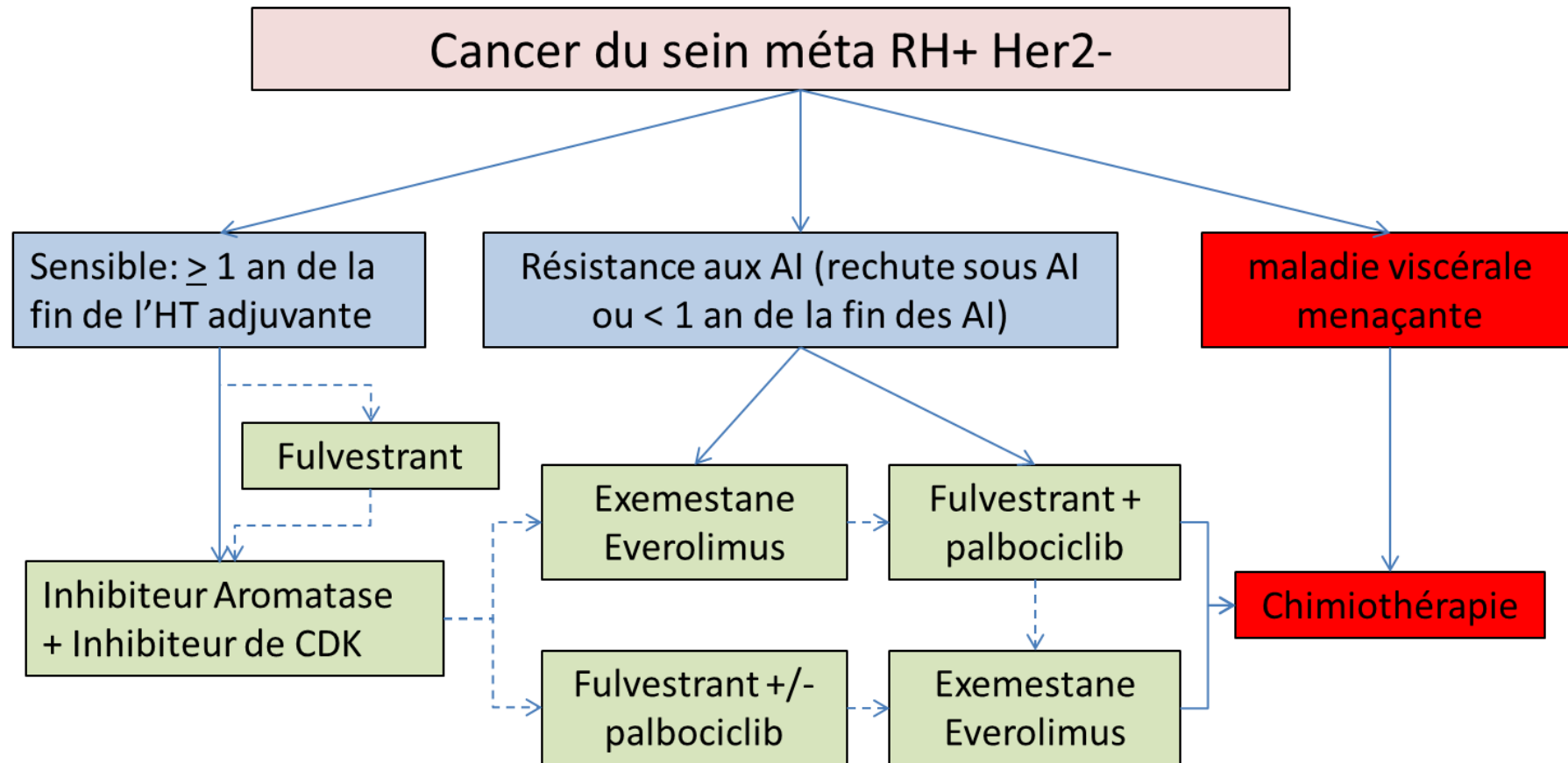
- **Patientes non ménopausées** : agoniste LHRH +IA, option agoniste LH RH + Tam
- **Arbre proposé pour les tumeurs RE+, HER2-, ayant reçu un IA en adjuvant, patiente ménopausée.** Un second arbre est proposé et sera valide après mise sur le marché des inhibiteurs de CDK.

Validité 2016-2017



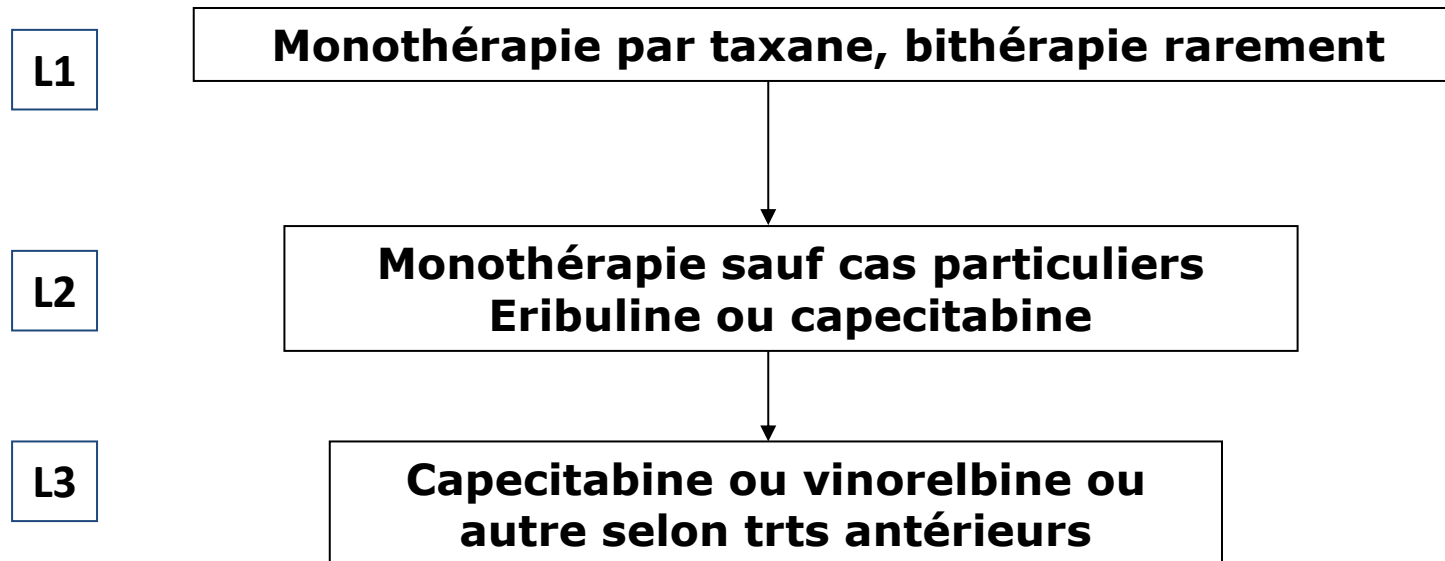
En pointillé : options à niveau de preuve faible, à valider en RCP

Validité selon AMM et mise sur le marché des ciclibs en 2017



En pointillé : options à niveau de preuve faible, à valider en RCP

CHIMIOThERAPIE RH+ Her2-



Monothérapie

Toutes lignes

Maladie à croissance lente
Maladie ne nécessitant pas une
réponse rapide

Associations

Seul bénéfice : augmente les taux de
réponse

Mais augmente la toxicité

1^{ère} ligne essentiellement

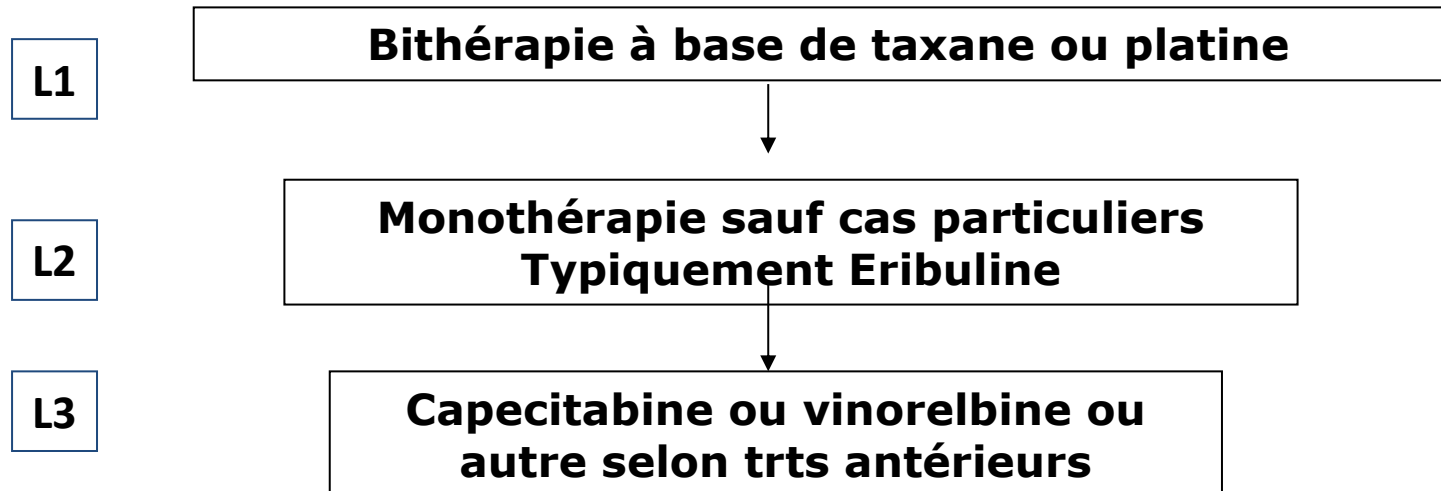
Si maladie à croissance rapide,
intervalle libre court

Maladie nécessitant réponse rapide

CHIMIO RH+ HER2 neg: MAINTENANCE OU PAS

- Les traitements de maintenance après obtention d'une réponse maximale en première ligne sont optionnels.
- Certains arguments sont en faveur (méta-analyse + deux essais randomisés récents) mais le niveau de preuve est II (Gennari, JCO 2011).
- Après chimio de première ligne : poursuite jusqu'à toxicité ou progression
- Si RH+ option en relai à toxicité: hormonothérapie d'entretien si hormonosensible (accord d'expert)
- Cependant, en cas d'obtention d'un bon contrôle de la maladie et de tolérance bonne sans risque cumulatif spécifique, une maintenance du traitement en cours est recommandée ++++ sans limite de durée (exemple capecitabine).

CHIMIOThERAPIE TRIPLE NEGATIFS



CANCER DU SEIN METASTATIQUE : TRAITEMENTS DE SUPPORT

Ce chapitre concerne les traitements médicaux non cytotoxiques et les traitements d'accompagnement des chimiothérapies cytotoxiques. Les traitements symptomatiques ne sont pas considérés ici.

Bisphosphonates et denosumab

Les recommandations sont basées sur celles de l'ASCO 2011 (référence : ASCO Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. Van Poznak et al, Journal of Clinical Oncology, Vol 29, Issue 9 (March), 2011: 1221-1227)

Indications

Présence de métastases osseuses avec mise en évidence d'une destruction osseuse radiologique, quelle que soit la modalité utilisée (et non uniquement scintigraphique).

Les trois agents recommandés sont :

- Denosumab 120 mg SC toutes les 4 semaines en 1ère intention
- Bisphosphonates : Zoledronate 4 mg IV en 15 min toutes les 4 semaines, Pamidronate 90 mg IV en 2h toutes les 4 semaines

A DISCUTER au cas par cas :

- rythme (Ibrahim Ann Oncol 2015) : relai tous les 3 mois après contrôle de la maladie osseuse
- On considérera une durée maximale de 2 ans

L'association avec le bevacizumab est fortement déconseillée.

La surveillance biologique doit se conformer aux recommandations des RCP de chaque produit (créatinine, calcémie, ionogramme)

Une évaluation de l'état dentaire et une information sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire sont impératives avant la première administration.

Facteurs de croissance hématopoïétiques

G-CSF : indiqués pour un risque de neutropénie fébrile > 20%, et en fonction des comorbidités individuelles (âge, pathologies associées, toxicités antérieures...)

Il n'y a aucun argument pour privilégier un G-CSF en particulier

EPO : indications rares

une anémie avec Hb < 10 g/dL doit faire discuter un support hématologique, soit agent stimulant l'érythropoïèse, soit transfusion globulaire. Le statut martial doit également être vérifié (voir supra chapitre adjuvant). Le choix entre EPO et transfusion est évalué au cas par cas et à chaque nouvelle indication, en fonction de l'urgence, des complications attendues ou prévisibles, et du choix du patient.

En cas d'utilisation d'une EPO, l'objectif est de gagner 1 g/dL d'Hb en 4 semaines. Des augmentations de dose sont possibles selon les RCP des produits disponibles.

Il n'y a aucun argument pour privilégier une EPO en particulier.

CANCERS DU SEIN METASTATIQUES : TRAITEMENT LOCAL DES METASTASES OSSEUSES

- Décision de traitement en RCP avec les chirurgiens , les radiologues interventionnels , les oncologues médicaux et les radiothérapeutes

-Radiothérapie à visée antalgique :

-30 Gy en 10 fractions et 12 jours ,

-15 à 20 GY en 3 à 5 séances ,

- 8 Gy en une séance .

-Radiothérapie après chirurgie systématique

-30 Gy en 10 fr et 12 jours

Après cimentoplastie , radiothérapie de principe, à discuter en fonction de l'état clinique

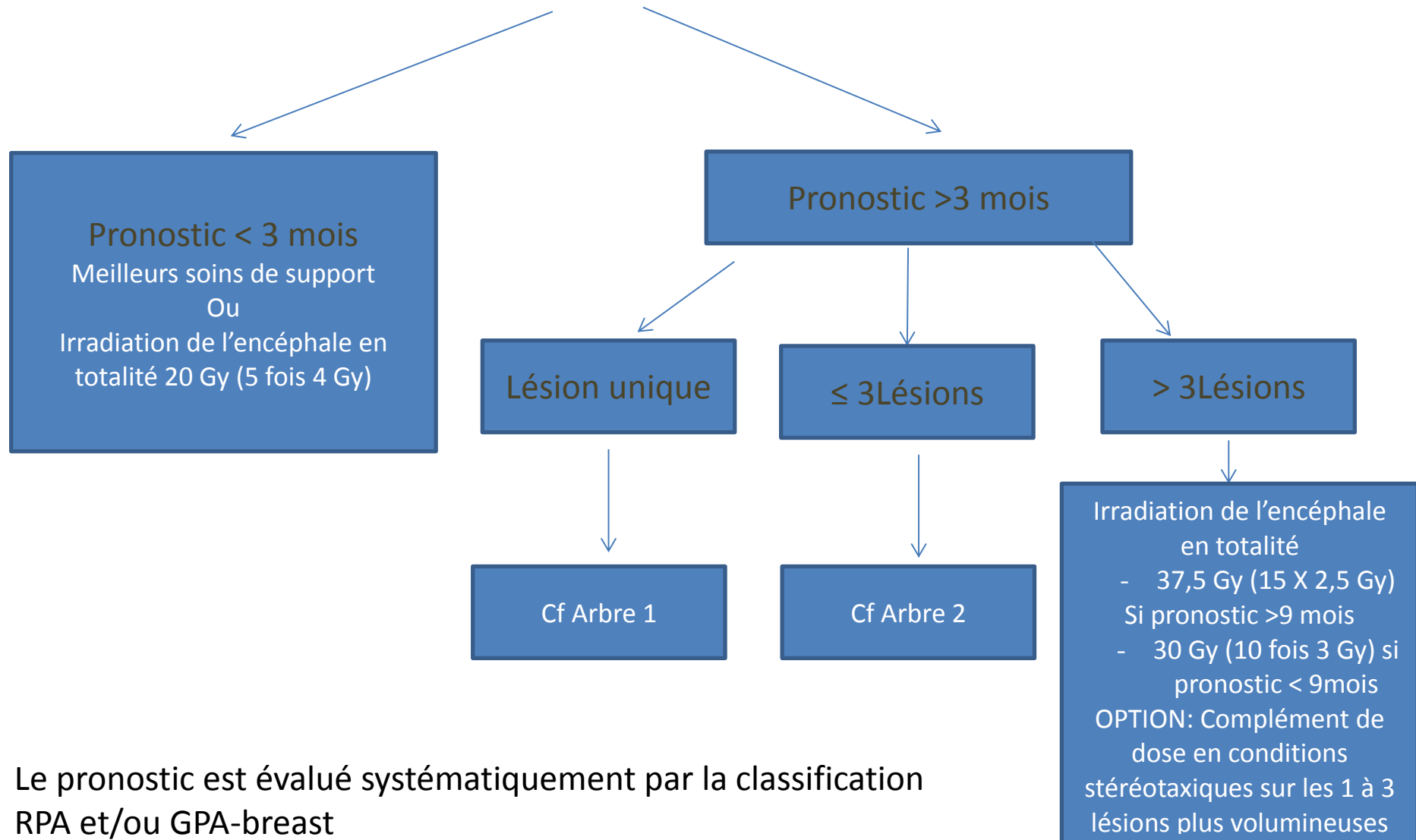
-Radiothérapie stéréotaxique si maladie oligométastatique contrôlée : à discuter en RCP stéréotaxie dédiée

traitement local des autres sites métastatiques

à considérer au cas par cas

CANCER DU SEIN METASTATIQUE : METASTASES CEREBRALES

Evaluation du pronostic



Modified GPA Breast (Subbiah IM, et al. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):2239-2245)

Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0
KPS	≤50	60	70 to 80	90 to 100	----
Subtype	TNBC	HR+ / HER2-	HR- / HER2+	HR+ / HER2+	----
Age, years	>50	≤50	----	----	----
Number of brain metastases	>3	1 to 3	----	----	----

Classification RPA (Gasper, IJROBP 1997)

	RPA I	RPA II	RPA III
Index de Karnofsky ≥ 70	≥ 70	≥ 70	< 70
Age	≤ 65 ans	> 65 ans	Indifférent
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non	Indifferent
Métastases extracrâniennes	Non	Oui	Indifferent
	Tous les facteurs	Ni RPA II ni RPA III	Un seul facteur

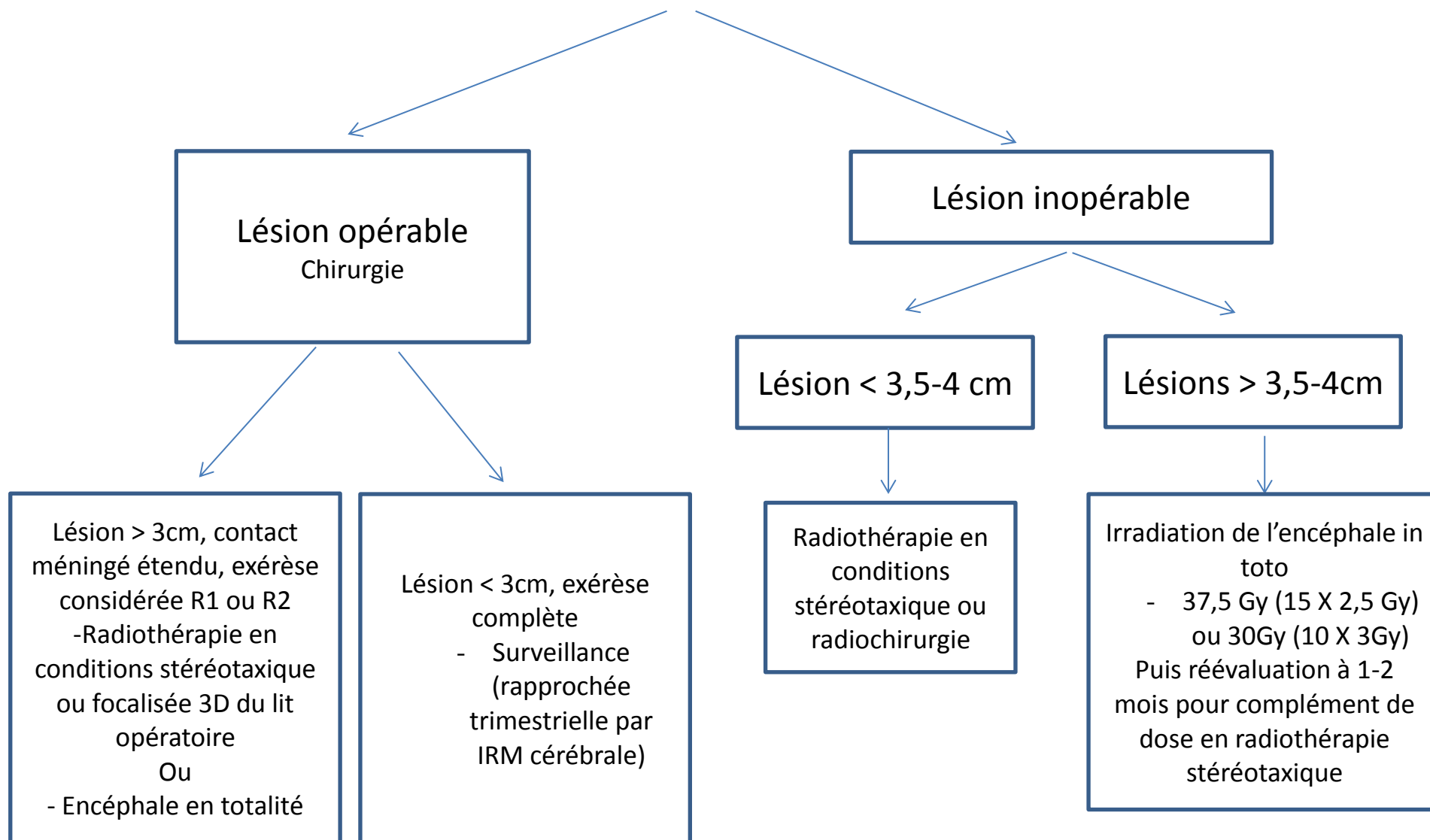
Médiane de survie globale

RPA I : 7.1 mois

RPA II: 4.2 mois

RPA III: 2.3 mois

PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES UNIQUES – ARBRE 1



PRISE EN CHARGE DES METASTASES CEREBRALES MULTIPLES (≤ 3 , DISCUSSION JUSQU'À 5) – ARBRE 2

