



CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN
ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES,
PROTOCOLES DE TRAITEMENT
2019-2020

Coordination

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

CONTRIBUTEURS

	Institut Curie	Gustave Roussy
Génétique	D. Stoppa Lyonnet C Saule	D Wehrer
Imagerie	A Tardivon P ChereI T Cassou Mounat	C Balleyguier J Arfi Rouché
Pathologie	A Vincent Salomon L Djerroudi	M Lacroix Triki MC Mathieu
Chirurgie	D Hequet G Dutertre F Zadegan	F Rimareix A Conversano N Leymarie
Oncologie médicale	P Cottu JY Pierga FC Bidard MP Sablin E Brain F Lerebours	S Delaloge B Pistilli M Arnedos
Radiothérapie	P Poortmans S Takanen Y Kirova A Fourquet	S Rivera G Louvel
Gynécologie	F Coussy S Frank	D Wehrer
Soins de support	C Bouleuc	I Vaz Luis

Relecture

Ensemble des praticiens impliqués dans les centres collaborateurs



ARBRES DE DECISION

Diagnostic

[ARBRE DECISIONNEL POUR LES CALCIFICATIONS GROUPEES](#)

[ARBRE DECISIONNEL POUR LES MASSES](#)

[ARBRE DECISIONNEL LESIONS INFRA CLINIQUES DETECTEES PAR IRM.](#)

[ARBRE DECISIONNEL BIOPSIES EN CAS DE TRAITEMENT NEO ADJUVANT](#)

[IHC HER2](#)

[Hybridation in situ HER2](#)

Phase précoce

[Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canauxaires in situ](#)

[Arbre de décision néoadjuvant](#)

[Ganglions : arbre de décision chirurgical](#)

[Grade I](#)

[Grade II](#)

[Grade III](#)

[Petites tumeurs pT1ab pN0 –i+- mi](#)

[Chimiothérapie néoadjuvante](#)

[Hormonothérapie néoadjuvante](#)

[RT Sein après traitement conservateur](#)

[RT Paroi thoracique après mastectomie](#)

[RT Aires ganglionnaires](#)

[Anti-aromatases et ostéoporose](#)

Phase avancée

[Hormonothérapie et thérapies ciblées](#)

[CHIMIOOTHERAPIE RH+ Her2-](#)

[Cancer du sein HER2+](#)

[Cancers triple négatifs](#)

[PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES UNIQUES – ARBRE 1](#)

[PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES MULTIPLES \(2-4 lésions\)
– ARBRE 2](#)

[PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES si > 4 lésions – ARBRE 3](#)

Table des matières

CONTRIBUTEURS	2
ARBRES DE DECISION	3
GENERALITES	8
PRINCIPES GENERAUX.....	8
MULTIDISCIPLINARITE.....	8
ABREVIATIONS	9
STADES PTNM/AJCC 2018 (CANCER STAGING MANUAL 8TH EDITION, MISE A JOUR DU 25 JAN 2018)	10
TUMEUR PRIMAIRE (T).....	10
GANGLIONS REGIONAUX (N)	10
METASTASES (M).....	11
Stades cliniques/pathologiques AJCC 2018 v8	11
GENETIQUE, DEPISTAGE, PREVENTION	12
ONCOGENETIQUE	12
Indications de consultation d'oncogénétique	12
Modalités des tests génétiques germinaux en cas de suspicion de prédisposition au cancer du sein	12
Indications « urgentes ».....	12
DEPISTAGE CHEZ LES FEMMES A HAUT RISQUE	13
Définition.....	13
Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein	14
Altération génétique identifiée (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53)	14
Altération génétique non identifiée.....	14
Prises en charge particulières	15
Suivi des Femmes à haut risque	16
PREVENTION DU CANCER DU SEIN	16
Prévention médicale.....	16
Prévention chirurgicale	17
DIAGNOSTIC ET BILAN DES LESIONS DU SEIN	18
IMAGERIE ET BIOPSIES	18
CLASSIFICATION BI-RADS ACR	18
MODALITES DIAGNOSTIQUES DES LESIONS DU SEIN ET DE L'AISELLE	19
PONCTIONS ET BIOPSIES RADIO OU ECHOGUIDEES.....	19
Méthodes.....	19
Buts :	19
Indications en fonction de la classification BI-RADS ACR, d'un prélèvement à visée cyto ou histologique	20
Lésions classées ACR2	20
Lésions classées ACR 3	20
Lésions classées ACR4 ou 5	20
MODALITES DES PRELEVEMENTS - POINTS PARTICULIERS	21
A] Lésions palpables.....	21
B] Lésions non palpables.....	21
CONDUITE A TENIR ET SUIVI ULTERIEUR APRES BIOPSIES PERCUTANEEES	22
FOCUS SUR LES GANGLIONS (AISELLE)	22
ARBRE DECISIONNEL POUR LES CALCIFICATIONS GROUPEES	25
*Indications ciblées pour ACR3	25
ARBRE DECISIONNEL POUR LES MASSES.....	26
*Indications ciblées pour ACR3	26
ARBRE DECISIONNEL LESIONS INFRA CLINIQUES DETECTEES PAR IRM.	27
REPERAGE PRE-OPERATOIRE	28
ARBRE DECISIONNEL BIOPSIES EN CAS DE TRAITEMENT NEO ADJUVANT	29
PATHOLOGIE	30
Examen extemporané	30
Tumorectomie	30
Foyer de microcalcifications.....	31
Mastectomie	32
Pyramidectomie	32

<i>Curage axillaire</i>	32
<i>Ganglion sentinelle</i>	32
<i>Macrobiopsie sous stéréotaxie</i>	33
<i>Seins post-traitement néo-adjuvant</i>	33
<i>Immunohistochimie</i>	33
Récepteurs hormonaux RE et RP:	34
Ki67	34
Her2 (c-erbB2):.....	34
Etude de l'amplification par technique d'Hybridation <i>In situ</i>	34
Algorithmes HER2	36
IHC HER2	36
Hybridation <i>in situ</i> HER2	37
BIOMARQUEURS ET TESTS GENOMIQUES	38
BILAN D'EXTENSION	40
<i>Bilan local</i>	40
<i>Bilan à distance</i>	40
BILAN D'EXTENSION EN CAS DE SUSPICION DE RECIDIVE LOCALE OU A DISTANCE.....	41
BILAN MEDICAL.....	41
<i>Règles pré-thérapeutiques</i>	41
PATHOLOGIES BENIGNES	43
CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> (CCIS)	45
CHIRURGIE	45
<i>Tumorectomie et lésions intracanales</i>	45
<i>Ganglion sentinelle et lésions intracanales</i>	45
<i>Mastectomie et lésions intracanales</i>	46
RADIOThERAPIE DES CARCINOMES CANALAIRES <i>IN SITU</i>	46
<i>Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canaux in situ</i>	47
CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX NEOADJUVANTS	48
INDICATIONS	48
ARBRE DE DECISION NEOADJUVANT	49
CHIMIOThERAPIE ET BLOCAGE HER2	50
<i>CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE</i>	50
CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE EN CAS DE NON REPONSE COMPLETE HISTOLOGIQUE APRES CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE ADEQUATE	51
CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE	52
CONSULTATION PRE-OPERATOIRE	52
GENERALITES.....	52
SEIN	52
<i>Chirurgie première</i>	52
<i>Tumorectomie et lésions infiltrantes</i>	52
<i>Après traitement néoadjuvant</i>	53
GANGLIONS.....	54
<i>Ganglion sentinelle</i>	54
<i>Indications de curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement du GS</i>	54
<i>Curage axillaire d'emblée</i>	55
<i>Ganglions : arbre de décision chirurgical</i>	56
CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS	57
CHIMIOThERAPIE ET BLOCAGE HER2 EN SITUATION ADJUVANTE	57
HORMONOTHERAPIE ADJUVANTE	58
<i>Recommandations générales</i> :.....	58
<i>Patiente non ménopausée</i>	59
<i>Périménopause</i>	59
<i>Patiente ménopausée</i>	59
<i>Après 5 ans</i>	60
Indications :	60
Modalités	60

TRAITEMENTS MEDICAUX : ARBRES DE DECISION	60
<i>Tumeurs RE+ / HER2-, pT > 1 cm</i>	61
Rappel des principes généraux	61
Grade I.....	62
Grade II.....	63
Grade III.....	64
<i>Petites tumeurs pT1ab pN0 -i+ - mi</i>	65
<i>Chimiothérapie néoadjuvante : déroulement</i>	67
<i>Hormonothérapie néoadjuvante : déroulement</i>	68
<i>Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase adjuvante</i>	69
RADIODTHERAPIE DES FORMES INFILTRANTES	70
DEFINITION DES VOLUMES ET FRACTIONS	70
<i>Définition des volumes</i>	70
<i>Fractionnement</i>	70
<i>Technique</i>	70
<i>Indications spécifiques</i>	70
IRRADIATION DU SEIN APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR.....	72
IRRADIATION DE LA PAROI THORACIQUE APRES MASTECTOMIE	73
AIRES GANGLIONNAIRES.....	74
RADIODTHERAPIE APRES TRAITEMENT SYSTEMIQUE NEOADJUVANT.....	75
FORMES PARTICULIERES.....	76
HOMME	76
FEMMES AGEES.....	77
CANCER DU SEIN PENDANT LA GROSSESSE.....	79
FORMES HISTOLOGIQUES RARES	79
<i>Description</i>	79
<i>Formes rares de tumeur triple négative de bon pronostic</i>	80
<i>Formes rares de tumeurs agressives, souvent triple négatives</i>	80
<i>Formes rares de tumeurs papillaires</i>	80
<i>PRISE EN CHARGE</i>	81
FORMES LOCALEMENT AVANCEES.....	82
PRESENTATION N3 INITIALE.....	82
CANCER DU SEIN INFLAMMATOIRE	82
RECIDIVES LOCALES	83
BILAN	83
CHIRURGIE	83
TRAITEMENT MEDICAL ADJUVANT	84
RADIODTHERAPIE	84
TRAITEMENTS DE SUPPORT	86
PENDANT LA CHIMIODTHERAPIE (NEO)ADJUVANTE.....	86
FACTEURS DE CROISSANCE.....	87
<i>Anti-aromatases et ostéoporose</i>	88
ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE	88
<i>Définitions</i>	88
<i>Effets de l'APA</i>	89
<i>Recommandations</i>	89
CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE.....	91
RECONSTRUCTION MAMMAIRE IMMEDIATE	91
<i>Techniques de mastectomie</i>	91
<i>Indications (à valider systématiquement en RCP)</i>	92
<i>RMI et traitements adjuvants</i>	92
RECONSTRUCTION MAMMAIRE IMMEDIATE : CONSERVATION DE LA PLAQUE AREOLO-MAMELONNAIRE	93
INDICATIONS RESIDUELLES ABSOLUES DE MASTECTOMIE SANS RMI:	94
LIPOFILLING APRES TRAITEMENT D'UN CANCER INFILTRANT: CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS.....	94

SEQUENCE INVERSEE	95
SURVEILLANCE APRES LA PHASE PRECOCE.....	96
PRISE EN CHARGE GYNECOLOGIQUE	98
FERTILITE	98
GROSSESSE APRES CANCER DU SEIN	100
SEXUALITE.....	100
CONTRACEPTION	101
COMPLICATIONS GYNECOLOGIQUES DES TRAITEMENTS.....	102
TAMOXIFENE.....	102
INHIBITEURS DE L'AROMATASE	102
SECHERESSE VAGINALE	103
BOUFFEES DE CHALEUR	104
L'APRES CANCER.....	105
CANCER DU SEIN AVANCE.....	107
PRINCIPES GENERAUX.....	107
BIOPSIES.....	107
TRAITEMENTS SYSTEMIQUES	108
<i>Cancer du sein RH+ HER2-</i>	109
Explorations pouvant guider la prise en charge de la maladie métastatique	109
Principes de la stratégie thérapeutique au stade métastatique	109
Hormonothérapie et thérapies ciblées	110
CHIMIOOTHERAPIE RH+ Her2-.....	113
CHIMIO RH+ HER2 négatif: MONOTHERAPIE VERSUS ASSOCIATIONS.....	114
<i>Cancer du sein HER2+</i>	114
<i>Cancers triple négatifs</i>	115
<i>Cancers métastatiques avec mutation gBRCAm</i>	116
<i>Cancer du sein métastatique de novo</i>	116
FORMES OLIGOMETASTATIQUES ET TRAITEMENT LOCAL DES METASTASES	117
<i>Formes Oligométastatiques</i>	117
<i>Métastases osseuses</i>	117
Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase métastatique osseuse.....	118
<i>Métastases cérébrales</i>	119
PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES UNIQUES – ARBRE 1	121
PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES MULTIPLES (2-4 lésions) – ARBRE 2.....	121
PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES si > 4 lésions – ARBRE 3	122
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	123

GENERALITES

Principes généraux

Ce **référentiel** 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 ABC, Saint Paul de Vence, ESMO, Saint Gallen, NCCN, ASCO), ou sinon de l'étude de la littérature récente en l'absence de consensus déjà existant. Il est conçu et présenté comme une « marche en avant », allant du dépistage au traitement de la maladie avancée. En dehors de la phase diagnostique, les lésions non carcinomateuses ne seront pas traitées dans ce référentiel.

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). L'emploi des médicaments génériques et des biosimilaires est fortement encouragé.

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

La version 2019-2021 a été élaborée en tenant compte de la bibliographie 2015-2019, et des recommandations internationales les plus récentes. La bibliographie est en général regroupée en fin de document, sauf les références institutionnelles (ASCO, etc.) et les liens vers d'autres référentiels.

Le rapport INCa 2019 sur la qualité des soins dans le cancer du sein (<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-du-sein-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins>) établit les 10 principaux Indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS) auxquels les démarches diagnostiques et thérapeutiques décrites dans ce Référentiel doivent se conformer.

Multidisciplinarité

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 (REF INCA : www.e-cancer.fr), 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 (incluant RCP spécifiques transversales+++ : os, encéphale, etc)

Avant chirurgie prophylactique	RCP systématique incluant experts en génétique + consultation psychologie
Proposition de traitement hors AMM ou limite	RCP obligatoire

Abréviations

ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANOCEF	Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
BMI	Body Mass Index
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
CAP	College of American Pathologists
CCIS	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
ESMO	European Society of Medical Oncology
FAR	Femme à Risque
GS	Ganglion sentinelle
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Comité de Santé Publique
HEA	Hyperplasie épithéliale avec atypies
INCa	Institut National du Cancer
LOE	Level of Evidence
MCA	Mastectomie curage axillaire
NCCN	National cancer Center Network (USA)
PAM	Plaque aréolo-mamelonnaire
RBU	Référentiel de Bon Usage
RCMI	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RMI	Reconstruction mammaire immédiate
TCA	Tumorectomie curage axillaire
VMAT	Volumetric-modulated arc therapy

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

T1 : tumeur ≤ 2 cm

T1mic : ≤ 1 mm

T1a : $1 \text{ mm} < T \leq 5 \text{ mm}$

T1b : $5 \text{ mm} < T \leq 1 \text{ cm}$

T1c : $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$

T2 : $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$

T3 : $T > 5 \text{ cm}$

T4 : 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 (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux

T4b : œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/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 sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2 \text{ mm}$ 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 (pN1a + pN1b)

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 $> 2 \text{ mm}$

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

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou 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 pour 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 cliniques/pathologiques AJCC 2018 v8

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

GENETIQUE, DEPISTAGE, PREVENTION

Oncogénétique

Indications de consultation d'oncogénétique

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

Préambule :

Les apparentés pris en compte doivent se trouver dans la même branche parentale

Les apparentés du second degré sont pris en compte si la transmission passe par un homme

La patiente est l'un des sujets atteints

1. 3 sujets atteints de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparenté(e)s de premier ou second degré.
2. 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré (ou du deuxième degré), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45-50 ans ou d'une forme bilatérale (si premier cancer diagnostiqué avant 51 ans).
3. Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré si la transmission est paternelle.
4. Cancer de l'ovaire (hors tumeurs *borderline* et germinales) avant 70 ans ou séreux de haut grade quel que soit l'âge.
5. Cancer du sein avant 36 ans (discutable jusqu'à 40 ans).
6. Cancer du sein triple négatif avant 51 ans.
7. Cancer du sein bilatéral si le premier est diagnostiqué avant 51 ans.
8. Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.
9. Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (*PTEN*), syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (*CDH1*).
10. Toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique.
11. Identification d'une altération tumorale de *BRCA1* ou *BRCA2* (ovaire, sein ou autre localisation).

Modalités des tests génétiques germinaux en cas de suspicion de prédisposition au cancer du sein

Les modalités des tests sont décrites par le groupe Génétique et Cancer

(<http://www.unicancer.fr/recherche/les-groupes-recherche/groupe-genetique-et-cancer-ggc>). Une publication récente reprend les indications de modalités de tests en panel.

Indications « urgentes »

On demandera en urgence une consultation d'oncogénétique, avec rendu du résultat adapté à la situation devant

- Toute situation dont l'analyse génétique peut orienter le traitement du cancer:

-Au moment du primo-traitement:

Chirurgie : mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation

Radiothérapie (une mutation TP53 ferait éviter ou limiter la radiothérapie en faisant le choix d'un traitement non conservateur)

-En situation métastatique :

Inhibiteur de PARP en présence d'une histoire familiale impliquant la nécessité d'un test germlinal (sinon la porte d'entrée recommandée des tests théranostiques sera somatique (sur la tumeur), cft recommandations INCa 2019 en préparation)

- La perspective d'une mastectomie prophylactique contralatérale n'est *a priori* pas une indication de circuit urgent

Dépistage chez les femmes à haut risque

Définition

Pour la HAS (2014), les situations dites à « risque très élevé » comprennent :

- les prédispositions liées aux altérations délétères des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ou d'autres gènes plus rares dont certains peuvent être syndromiques
- une histoire familiale significative sans altération délétère identifiée
- un antécédent d'irradiation thoracique avant l'âge de 30 ans

Dans le cadre du réseau Femmes à Risque (FAR)

Nous retenons comme « à risque très élevé » toute femme ayant un score, au décours d'une consultation d'oncogénétique :

- **≥ 40% (Claus modifié)**
- **≥ 20% (BOADICEA)**

Risque de cancer dans la population générale:

- Cancer du sein : 9-10% à 74 ans
- Cancer de l'ovaire : 0,9% à 74 ans

Femmes porteuses d'une altération de *BRCA1*

- Cancer du sein : 72% (65-79%) à 80 ans
- Cancer de l'ovaire : 44% (36-53%) à 80 ans

Femmes porteuses d'une altération de *BRCA2*

- Cancer du sein : 69% (61-77%) à 80 ans
- Cancer de l'ovaire : 17 % (11-25%) à 80 ans

Femme porteuse d'une altération de *PALB2*

- Cancer du sein risque de 35% (26-46%) à 70 ans
- Absence de risque augmenté de cancer de l'ovaire à ce jour

Le référentiel FAR IC/IGR 2019 est disponible

Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein

Altération génétique identifiée (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53)

(Pour les autres prédispositions, se référer au référentiel FAR 2019)

La séquence d'imagerie doit démarrer par l'IRM mammaire, puis mammographie +/- échographie mammaire dans une période n'excédant pas 2 mois, au mieux réalisés dans un même centre. L'échographie mammaire est laissée à l'appréciation du radiologue (optionnelle. N'a pas de valeur ajoutée lorsque l'IRM ne montre aucune image suspecte). On ne fera pas de tomosynthèse. L'imagerie se fait de manière annuelle.

			IRM mammaire	mammographie	Echographie mammaire	Examen clinique
BRCA1, BRCA2, PALB2	Indemne	20-29 ans	NON*	NON	NON *	annuel
		30-65 ans	OUI	Oui 1 incidence oblique externe	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	Oui 2 incidences	optionnelle	semestriel
	Ayant eu un cancer du sein	≤ 65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
TP 53**	Indemne	20-29 ans	OUI	NON	OUI	semestriel
		≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence oblique externe	Optionnelle	
	Ayant eu un cancer du sein		OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	

*A discuter entre 25 - 30 ans, en fonction de l'histoire familiale en cas de cancer du sein précoce (en particulier < 35 ans)

**Prise en charge radiologique complète se référer au référentiel FAR 2019

Altération génétique non identifiée

Après consultation d'oncogénétique et évaluation du risque résiduel familial :
BOADICEA ≥ 20% ou score de Claus ≥ 40%.

		IRM mammaire annuelle	Mammographie Annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique	Durée du suivi
Indemne	A partir de 30 ans	OUI*	OUI 1 incidence oblique externe	optionnelle	semestriel	Surveillance radiologique à réévaluer tous les 10 ans en particulier la poursuite de l'IRM et le rythme
Ayant eu un cancer du sein	30-65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel	
	> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel	

*A discuter entre 25 - 30 ans, en fonction de l'histoire familiale en cas de cancer du sein précoce (en particulier < 35 ans)

Prises en charge particulières

Après évaluation de l'histoire familiale en consultation d'oncogénétique et analyse génétique constitutionnelle négative.

		IRM mammaire annuelle	Mammographie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique		Durée du suivi
					semestriel	annuel	
Antécédent personnel de Cancer du sein ≤ 35 ans (niveau de preuve faible)		Oui	Oui 2 incidences	optionnelle	Oui Les 5 1 ^{ères} années	OUI Suivi après 5 ans	Surveillance radiologique à réévaluer entre 35 et 40 ans
Apparentée indemne au 1 ^{er} degré d'une femme ayant KS < 35 ANS (niveau de preuve faible)	25-29 ans	OUI*	NON	OUI	OUI	NON	Surveillance radiologique à réévaluer tous les 10 ans en particulier la poursuite de l'IRM et le rythme
	30-35 ans	OUI	OUI 1 incidence Oblique externe	optionnelle	OUI	NON	
	36-50 ans	NON	Oui 2 incidences	optionnelle	NON	OUI	
Irradiation thoracique ≤ 30 ans (Maladie de Hodgkin, irradiation corporelle totale)	Indemne Irradiation il y a plus de 8 ans et ≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence Oblique externe	optionnelle	OUI	NON	IRM à réévaluer à 50 ans
	Ayant un cancer du sein	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	Oui	NON	
Irradiation thoracique haute dose entre 30 et 40 ans		NON	OUI 2 incidences	optionnelle	NON	OUI	

* Démarrage de la surveillance des apparentées 5 ans avant le cas précoce

Suivi des Femmes à haut risque

Score BOADICEA : 15-19%

Score de Claus : 15-39%

	IRM mammaire annuelle	Mammographie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique	Durée du suivi
Indemne avant 40 ans	NON	NON	NON	annuel	
Indemne 40-49 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	annuel	
Indemne ≥ 50 ans	NON	NON tous les 2 ans (dépistage organisé)			
ATCD CLIS, Hyperplasie canalaire atypique, Hyperplasie lobulaire atypique	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	annuel	Annuel pendant 10 ans Puis mammo/ 2 ans

Prévention du cancer du sein

Prévention médicale

- On ne relève aucune indication à ce jour en France de traitement médical préventif des cancers du sein hors essai clinique, malgré la présence de nombreuses données. En effet, il n'y a pas d'AMM en France pour aucune hormonothérapie dans cette indication. La HAS n'autorise pas la prescription d'une hormonothérapie en situation de haut risque, même en cas de mutation germinale.
- Des mesures d'hygiène de vie seront recommandées à toutes les femmes identifiées comme à sur-risque de cancer du sein
 - Pratique régulière d'une activité physique (LOEI)
 - Limitation de la consommation d'alcool (moins d'1 verre de vin/jour)
 - Alimentation équilibrée et variée (LOE1), éviction des aliments ultra-processés (LOE2), maintien ou retour à un BMI normal ≤ 25 (ou en tout cas < 30) (LOEI)
 - Sevrage du tabac

Contexte	
Mutation <i>BRCA1/2</i>	Se référer pour détails au référentiel FAR Curie-Gustave Roussy 2019 Options dans la prise en charge : -chez une femme indemne : Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle Le rapport bénéfice/risque est variable en fonction de l'âge : • Discutable avant 30 ans • Intéressant entre 30-65 ans • Faible après 65 ans Pas de bénéfice démontré sur l'espérance de vie par rapport au dépistage selon les règles en vigueur Risque résiduel de cancer post-mastectomie < 2% -Mastectomie contralatérale prophylactique après cancer du sein : à discuter en fonction du pronostic du cancer. La réflexion peut être dissociée du temps thérapeutique. Annexectomie prophylactique bilatérale : recommandation à 40 ans pour les BRCA1 et 45 ans pour les BRCA2
Autres mutations germinales prédisposantes : <i>PALB2</i> , <i>TP53</i> , <i>CDH1</i> , <i>PTEN</i> ...	Identique à BRCA mais pas d'annexectomie prophylactique La mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte <i>TP53</i> (<i>le traitement du cancer du sein augmenterait le risque de cancer secondaire</i>), ou en fonction de la sévérité de la dystrophie mammaire dans un contexte <i>PTEN</i> (<i>inconfort et surveillance complexe</i>)
•Risque « très élevé » de cancer du sein sans mutation identifiée : -BOADICEA > 30% Ou score de Claus > 40% •ATCD irradiation thoracique haute dose avant 30 ans	Discussion au cas par cas de la mastectomie prophylactique (RCP) Pas de recommandation d'annexectomie prophylactique (si famille cancer du sein seul). En cas de cancer de l'ovaire dans la famille : décision RCP
Carcinome lobulaire <i>in situ</i> , hyperplasies canalaire et/ou lobulaires atypiques	Pas d'indication de mastectomie prophylactique systématique

DIAGNOSTIC et BILAN des lésions du sein

Imagerie et biopsies

CLASSIFICATION BI-RADS ACR

CLASSIFICATION Française du BIRAD ACR-MAMMOGRAPHIE

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

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.

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).

MODALITES DIAGNOSTIQUES DES LESIONS DU SEIN ET DE L'AISELLE

Dans la mesure du possible : un maximum de prélèvements à visée diagnostique sera réalisé

- Sous guidage d'imagerie
- Par biopsie en cas de lésion typiquement maligne (ACR5)

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-guidées : 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 :

En cas d'antiagrégant plaquettaire : prélèvements biopsiques faisables.

En cas d'anticoagulants : demande de Cs auprès du cardiologue ou MT peut être utile en cas de macrobiopsie par aspiration.

Réf. HAS 2008 actualisée 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 directs (par ex : 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 BI-RADS ACR, d'un prélèvement à visée cyto ou histologique

Le classement ACR et la conduite à tenir ne sont plus liés ce qui signifie qu'on ne doit plus « surclasser » une lésion d'allure bénigne en ACR4 pour la biopsier.

Lésions classées ACR2

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

Lésions classées ACR 3

RAPPEL: si des prélèvements sont décidés pour une lésion ACR3, les objectifs sont de CONFIRMER la bénignité et d'EVITER le suivi rapproché préconisé (Validation de la concordance RX- imagerie en staff/ RCP post prélèvements)

=> **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
 - o Une stabilité lésionnelle sur 2 ans permet de reclasser la lésion en bénigne ACR2
 - o 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 4b et ACR 4c
- 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

Lésions complexes ou solides => microbiopsies (3 prélèvements minimum si possible).

Des macrobiopsies peuvent être réalisées d'emblée (difficulté balistique en microbiopsies, lésions de taille < à 5 mm, désorganisation architecturale, grosses lésions pour augmenter la représentativité, suspicion de papillome).

Un clip sera laissé au décours si la lésion n'est plus ou peu visible en fin de procédure. En cas de procédures multiples dans un même quadrant, mettre des clips de forme différentes, notamment en cas de lésions de petite taille, de classification ACR différente.

(Iconographie de la lésion après geste interventionnel).

Des cytoponctions peuvent être proposées si :

- Suspicion de kystes compliqués, de collections liquidiennes, d'adénopathies
- lésions solides de critères morphologiques bénins (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 le même sein, à chaque fois que possible, 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 Stéréotaxique + clip

Biopsie possible sous tomosynthèse

En cas de calcifications associées : une radiographie des prélèvements sera effectuée.

Pose de clip/coïl si :

Lésion difficilement visible avant ou après prélèvements

Lésion lors d'une échographie ciblée post- IRM

Traitement néoadjuvant avec conservateur envisageable

Optionnel : si lésions multiples dans un même sein

.

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/multicentricité 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

Si le geste n'est pas techniquement possible sous stéréotaxie, se discutent :

- la réalisation du geste interventionnel sous guidage échog (micro 14G ou macrobiopsies + clip).

Le ciblage peut être vérifié avant biopsies par pose d'un clip de proximité + contrôle mammographique
Privilégier les macrobiopsies afin de limiter les risques de sous-estimation (de l'ordre de 50% en microbiopsies)

- chirurgie d'exérèse après repérage (mammographie, stéréotaxie)

CONDUITE A TENIR ET SUIVI ULTERIEUR APRES BIOPSIES PERCUTANÉES

Les résultats bénins ou de lésions à risque sont revues en Staff/ RCP imagerie – pathologie

Concordance imagerie- pathologie = reclassement de la lésion en bénin ACR2

Discordance imagerie – pathologie = nouveaux prélèvements percutanés versus chirurgie. Dans certains cas (masse ACR4a par exemple), il peut être proposé une IRM.

Risque de sous- estimation lésionnelle = HEA, CLIS, cicatrice radiaire (avec signes d'appel en imagerie), lésions papillaires, lésions avec mucus, tumeur phyllode => chirurgie

Compte-rendu écrit et tracé dans le dossier médical

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)

FOCUS SUR LES GANGLIONS (AISSELLE)

L'échographie est l'examen de référence. Les ganglions sentinelles (GS) sont détectés dans environ 64% et le ganglion le plus inférieur dans l'aisselle correspond à un GS dans 80% des cas (Britton P et al. Clin Radiol 2010; 65: 373-6)

L'exploration du creux axillaire est systématique en cas de lésion palpable ou classée $\geq$ ACR3

Cette évaluation doit être effectuée **avant** les biopsies mammaires (baisse de sensibilité)

La cytoponction est la procédure la plus simple (sensibilité de 75-80%).

Le statut N est vérifié systématiquement sur TOUS les examens pré- thérapeutiques (TDM, TEP)

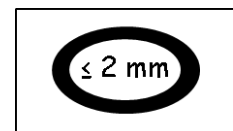
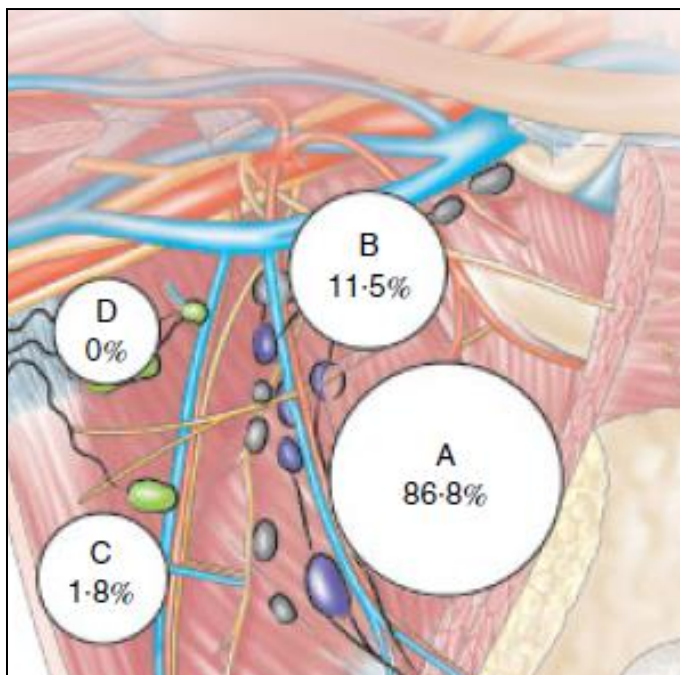
Les aires ganglionnaires de drainage sont à explorer :

Topographie en dehors des muscles pectoraux, espace inter- pectoral, région rétro- pectorale (en arrière du petit pectoral), en chaîne mammaire interne, et en sus claviculaire.

En échographie

Les GS siègent en dedans de la veine thoracique latérale et en majorité en dessous de la projection de la 2^{ème} côte
Le signe précoce d'atteinte métastatique est un épaississement cortical focal ou diffus $\geq$ 3 mm (intérêt d'apprécier asymétrie avec les gg controlatéraux).

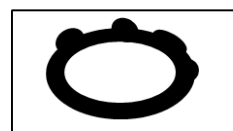
Les autres signes sont : un hile excentré ou non visible, une forme ronde, un contour irrégulier



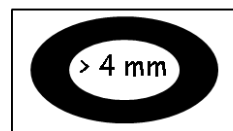
VPP = 10%



VPP = 37%



VPP = 85%



VPP = 88%

Topographie des Ganglions Sentinelles (242 patientes)
Clough KB et al. Br J Surg 2010; 97: 1659-65

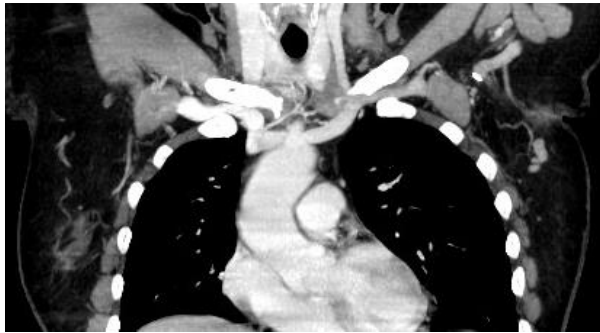
Signes échographiques et VPP de N+

En scanner

Technique : bras homolatéral à 90- 110°

Passage après injection au temps portal (phase veineuse tardive)

Reconstruction dans le plan coronal en coupes épaisses.



Signes suspects de N+

- Petit axe > 5 mm
- Absence de hile
- Contour anormal
- Asymétrie de nombre et de taille
- Différence de rehaussement > + 20UH /côté opposé

En IRM

- Même signes qu'en TDM + restriction en séquence de diffusion

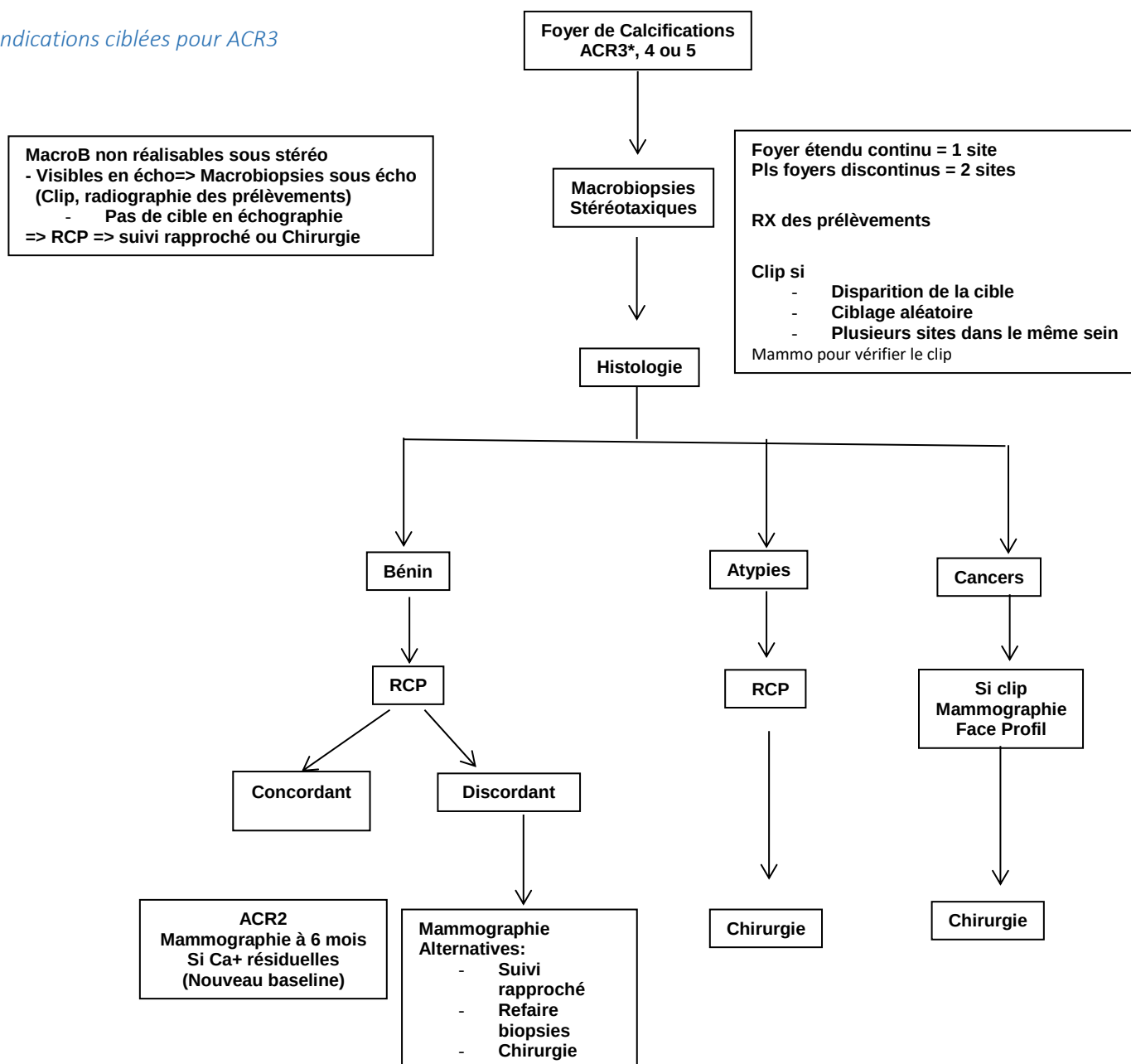
IL EST IMPORTANT DE PRECISER SYSTEMATIQUEMENT LE NOMBRE DE GG AX SUSPECTS

Suivi post-biopsies Cf. arbres décisionnels

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

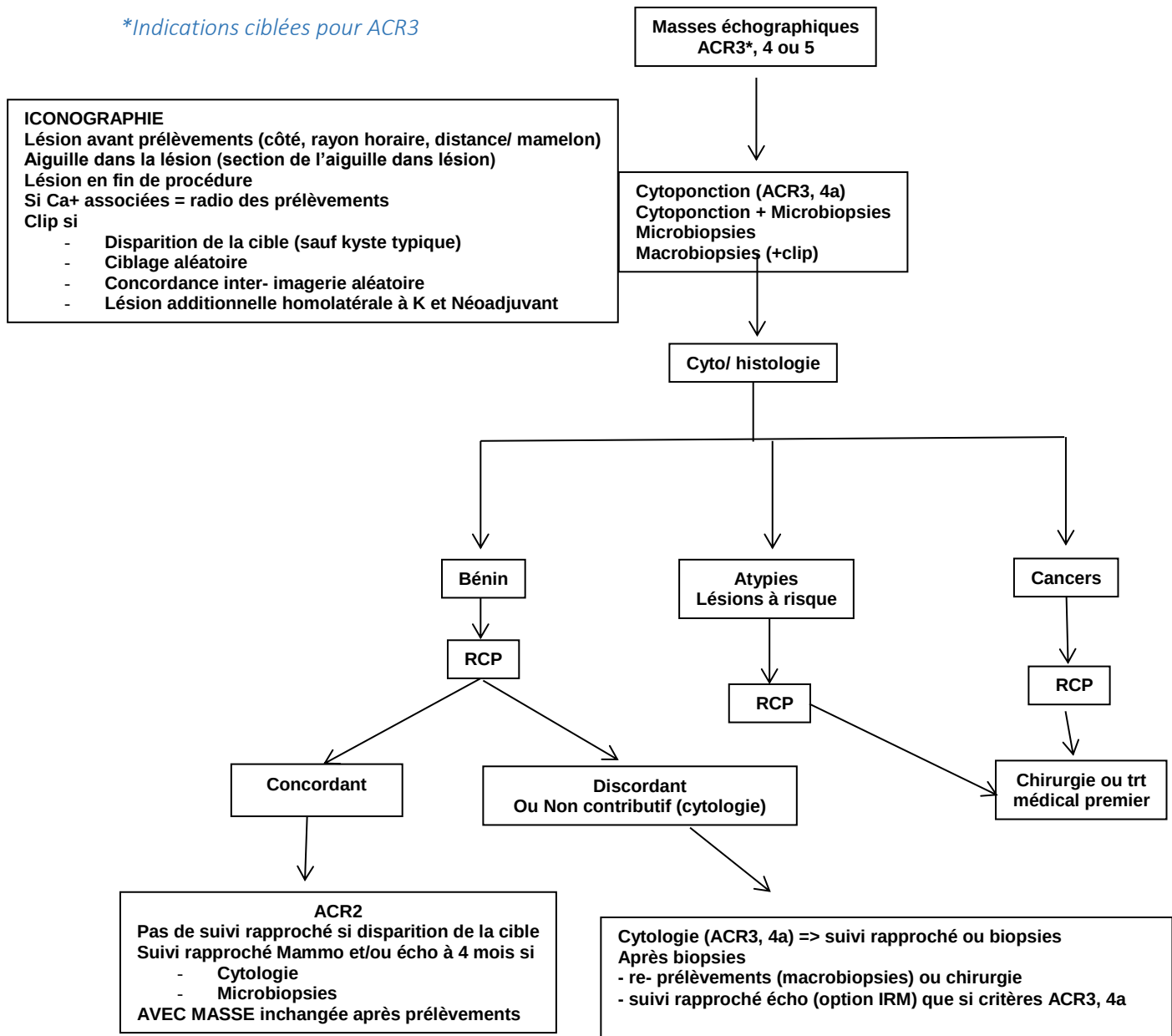
ARBRE DECISIONNEL POUR LES CALCIFICATIONS GROUPEES

**Indications ciblées pour ACR3*



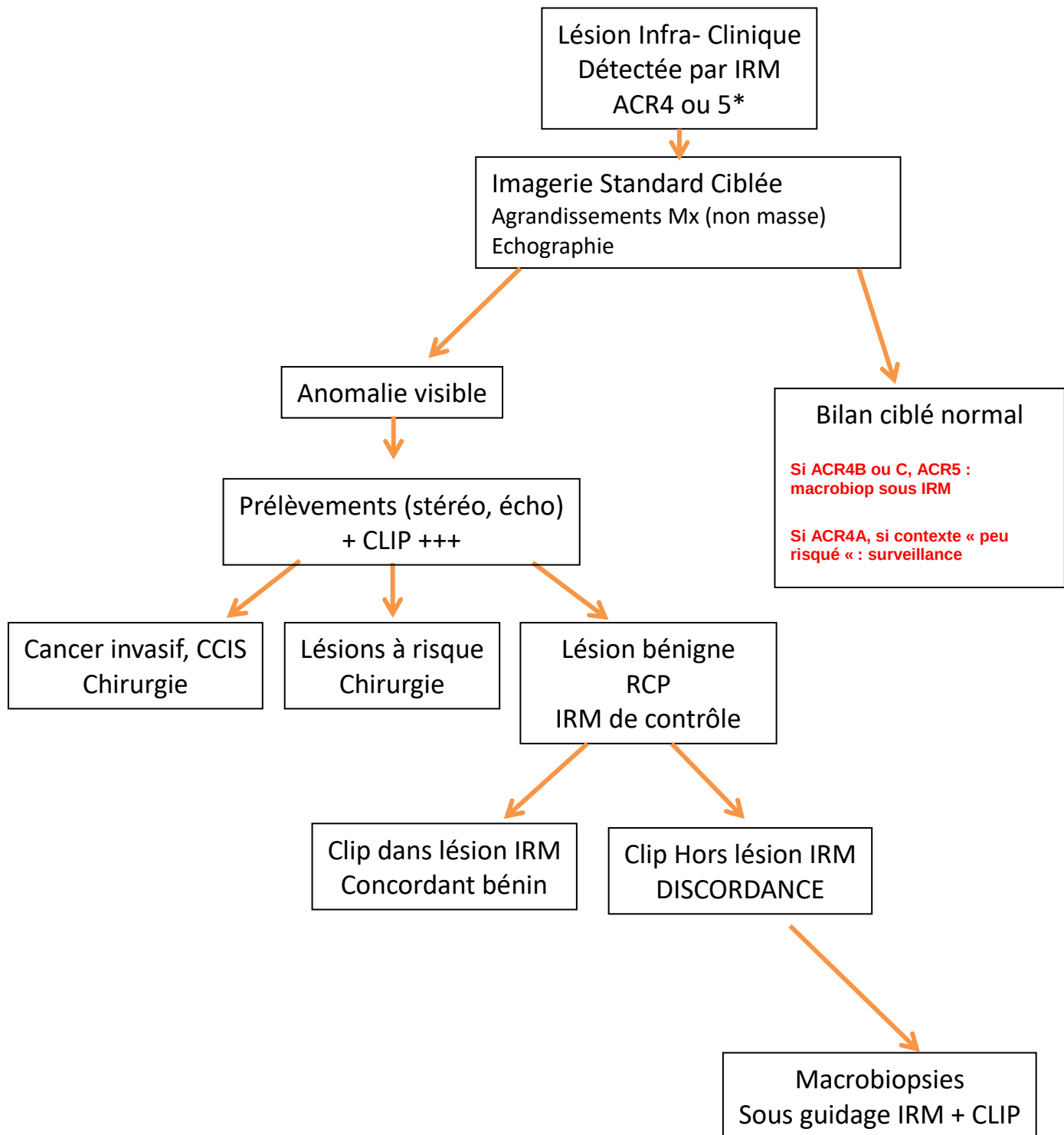
ARBRE DECISIONNEL POUR LES MASSES

**Indications ciblées pour ACR3*



ARBRE DECISIONNEL LESIONS INFRA CLINIQUES DETECTEES PAR IRM.

*Une lésion IRM suspecte ou typique de cancer ne doit pas être classée ACRO



REPERAGE PRE-OPERATOIRE

Bilan d'extension locale et diagnostic(s) finalisé(s)

Dossier d'imagerie complet (iconographie + CR), 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 (pose d'un clip)

Prescription/ Schéma A JOUR 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

Un CR du repérage est dicté par le radiologue.

- Une Radiographie de la pièce opératoire sera faite en cas de calcifications, de clip ou de lésions non palpables en per-opératoire avec interprétation et CR écrit par radiologue et/ou chirurgien.

SITUATIONS COMPLEXES, LE CHIRURGIEN DEVRA PRECISER

Dans demande de geste (Mise à JOUR +++) ou dans CRendu de consultation

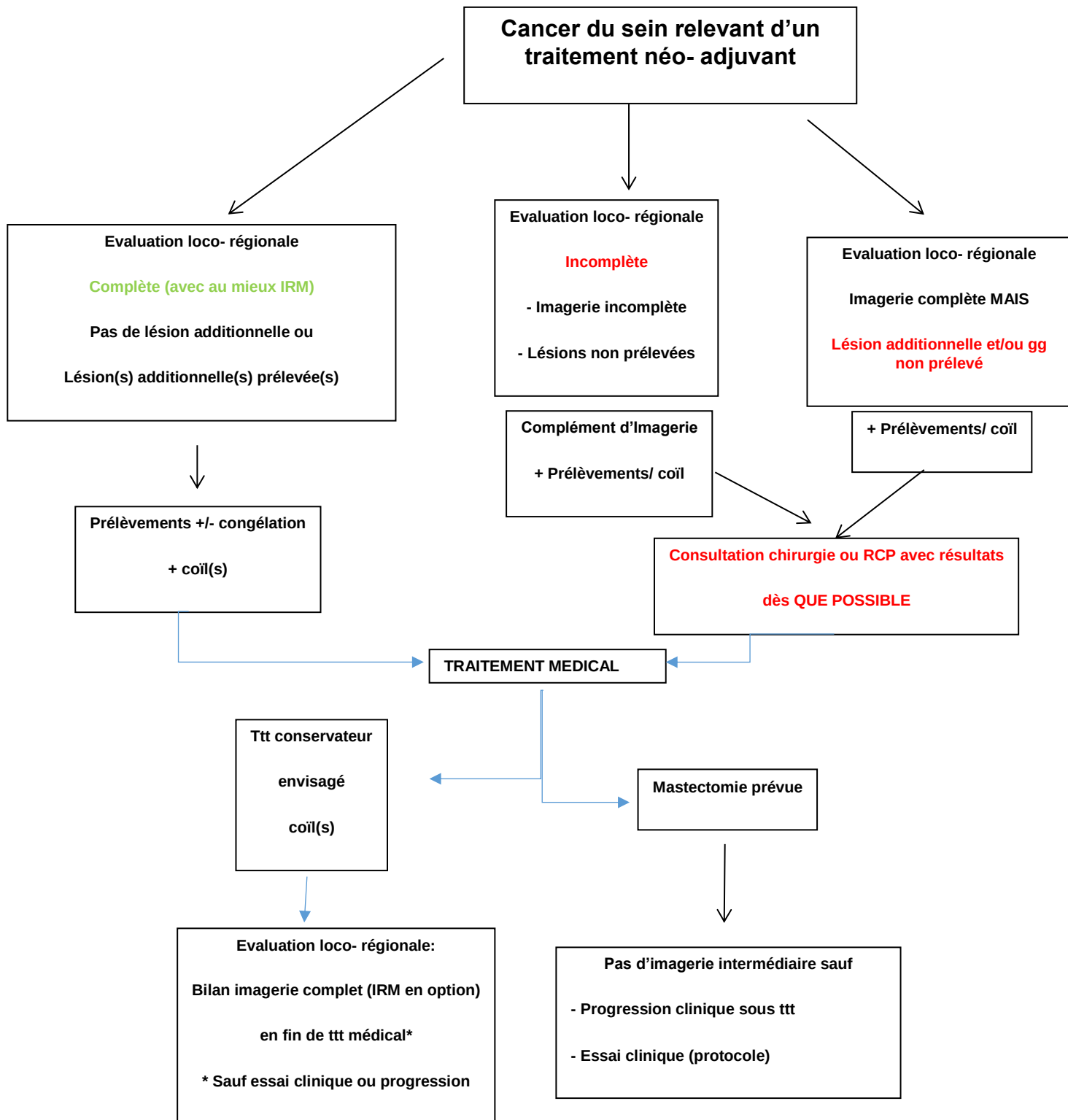
En cas de calcifications étendues

- Quelles berges latérales chirurgicales nécessitent un repérage (SUP/INF, LAT/MEDIAL, ANT/POST ?)
- en cas de geste d'oncoplastie et si geste important : le chirurgien devra préciser la voie d'abord des repérages multiples et si celle-ci doit être unique

En cas de nodules multiples

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

ARBRE DECISIONNEL BIOPSIES EN CAS DE TRAITEMENT NEO ADJUVANT



RAPPEL

- IRM => environ 25% de lésions additionnelles à gérer ce qui signifie
 - Bilan standard ciblé à prévoir
 - Décision de geste interventionnel sous guidage imagerie std OU sous IRM
- = SITUATIONS COMPLEXES
Interaction et réactivité entre correspondants radiologues ET chirurgiens sont PRIMORDIALES

Pathologie

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 intracanalair – type - grade nucléaire - nécrose
- Siège du CCIS (intra / pérítumoral)
- Stroma : type et importance
 - Myofibroblastique, scléreux, lymphoïde.
 - Quantification de l'infiltrat lymphoïde suivant les recommandations internationales
 - 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
- pT pN

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
- Présence/absence de la cicatrice de biopsie
- Recherche de foyer infiltrant ou microinfiltrant
- Rappel définition de la microinvasion :
 - Amas ou cellules isolées dans le stroma non retrouvé(es) en IHC
 - Infiltrat péricanalaire rendant difficile la visualisation de la membrane basale
 - Nécrose tumorale dans le stroma
- En cas d'absence de CCIS résiduel dans la pièce opératoire, une relecture systématique de la biopsie initiale doit être effectuée

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 du lit tumoral
- Pour récurrence : recherche de la cicatrice de 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 (infiltrant et *in situ*)
- 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
- Nb N+ nb R+ / 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+/ nb GS

pN(sn)

Macrobiopsie sous stéréotaxie

Technique :

- Radiographie des carottes biopsiques si calcifications

Lecture :

- Recherche des lésions associées aux microcalcifications
- Concordance image histologique (densité 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>
- Préciser le nombre de ganglions avec remaniements fibreux et inflammatoires
- Si besoin selon les cas : RE RP HER2 Ki67 pour calcul des scores CPS EG ou PEPI

Immunohistochimie

A réaliser selon les cas sur les foyers multifocaux/multicentriques

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.

(Recommandations GEPICS 1999 et 2014)

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

Ki67

Optionnel, sur la pièce opératoire – nécessaire pour les grades I et 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

Her2 (c-erbB2):

- Lecture: intensité et %, positif si **> 10% et** marquage continu (voir algorithme ci-dessous, ASCO 2018)
- 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*

Indications : score 2+ et cas hétérogènes en IHC

- méthode : sonde HER2 et centromère chr. 17
- lecture : nb de spots sur au moins 20 cellules

Résultat

- Si les signaux HER2 sont <4 en moyenne, le cas est dit non amplifié quel que soit le nombre de signaux pour le centromère 17.

- Pour un nombre de copies $4 \leq \text{HER2} < 6$, il faut regarder le ratio HER2/CEP17 (qui doit être confirmé par une double lecture, en aveugle) :

- Si le ratio HER2/CEP17 est ≥ 2 , le cas est considéré comme éligible à un traitement anti-HER2.
- Si le ratio HER2/CEP17 est < 2 , le cas est considéré comme HER2 négatif, (grande nouveauté des recommandations ASCO/CAP 2018). Il faut noter que dans cette situation, et contrairement à ce qui était recommandé jusqu'ici, aucun autre test ne doit être réalisé, en

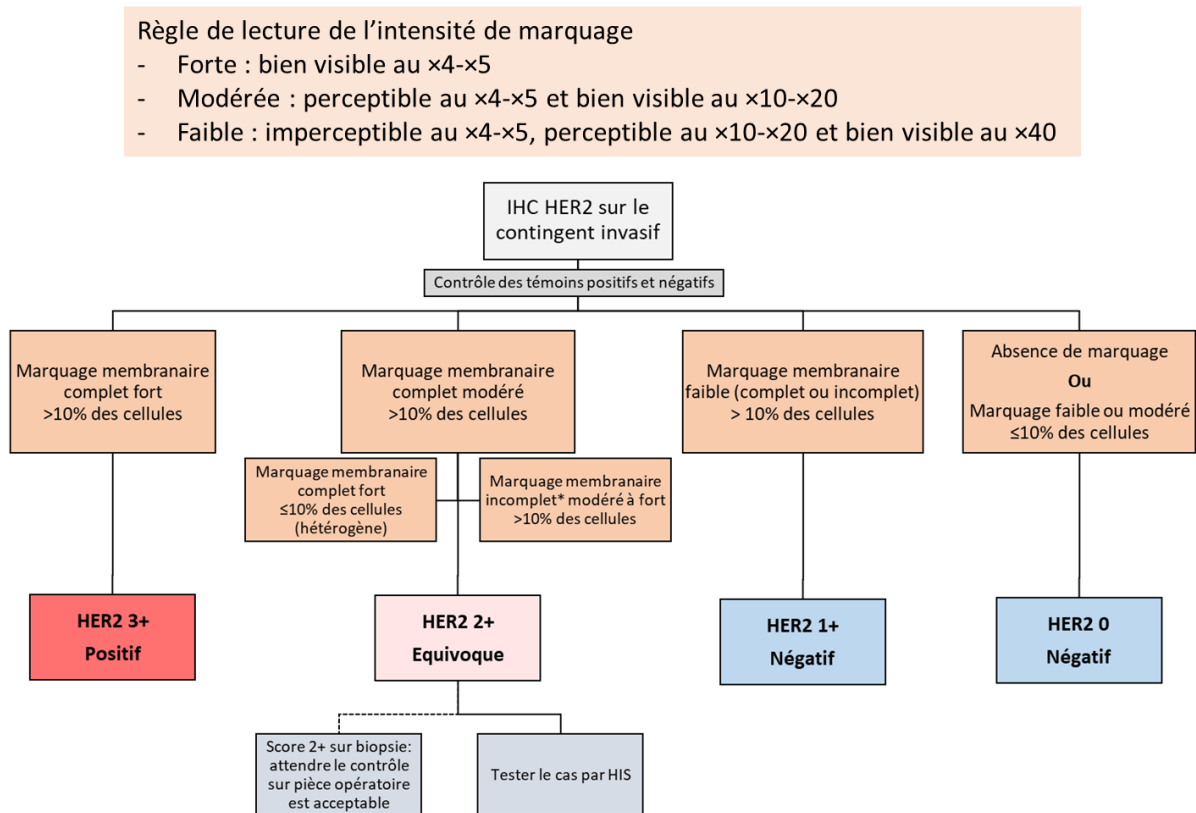
particulier, un nouveau test par sonde alternative ou bien sur un autre bloc/prélèvement n'est pas recommandé; seul une confirmation du ratio par une seconde lecture en aveugle sur la même lame est nécessaire. Cette catégorie, autrefois dite équivoque, représente dans différentes séries environ 5% des cas (tous score IHC confondus) (Press et al : 89% IHC 0/1+, 10% IHC 2+, 0.9% IHC 3+).

Notons que désormais la seule situation restant « équivoque » après IHC et HIS correspond aux cas hétérogènes (surexpression/amplification intéressant $\leq 10\%$ des cellules tumorales). L'éligibilité à un traitement anti-HER2 repose alors dans cette situation sur la connaissance du statut HER2 des localisations métastatiques éventuelles et sur une discussion en RCP avec l'ensemble des données clinicopathologiques.

Les recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'HIS double sonde en 5 groupes (certains laboratoires nord-américains effectuant une HIS en première intention). Le groupe d'expert ASCO/CAP identifie ainsi à l'issue d'une HIS double sonde, 5 situations possibles.

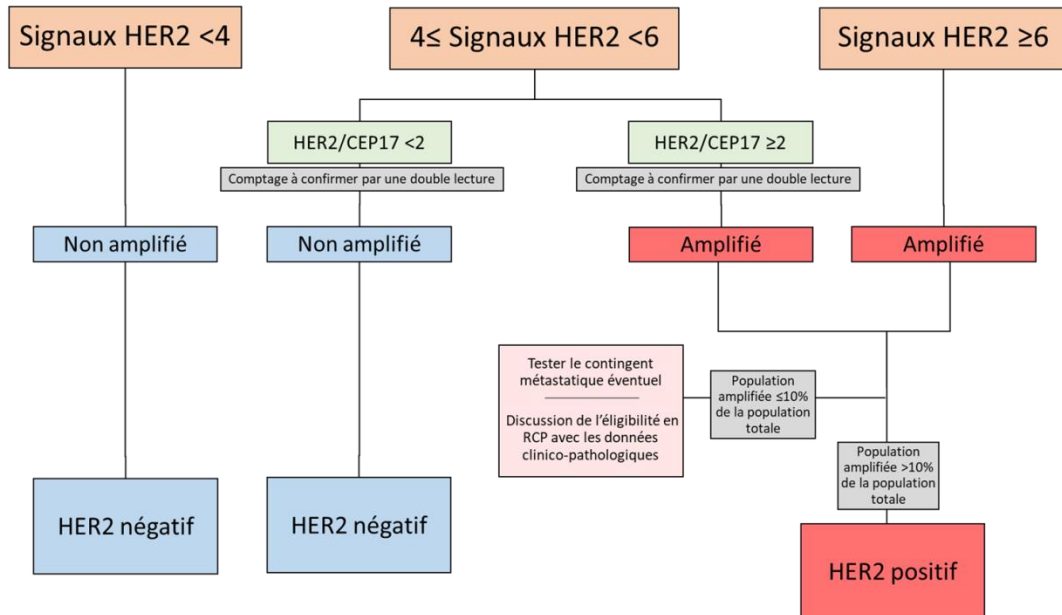
- Le groupes 1 (Signaux HER2 ≥ 4 , Ratio ≥ 2) et le groupe 5 (Signaux HER2 < 4 , Ratio < 2) représentent 95% des résultats et leur interprétation est sans équivoque (groupe 1 : HER2 positif)
- Le groupe 5 : HER2 négatif).
- Le groupe 2 (Signaux HER2 < 4 , Ratio ≥ 2)
- Le groupe 3 (Signaux HER2 ≥ 6 , Ratio < 2)
- Le groupe 4 ($4 \leq$ Signaux HER2 < 6 , ratio HER2/CEP17 < 2) ne représentent que 5% des résultats mais constituent en fait la majorité des situations d'interprétation problématique.

Ce sont ces groupes 2, 3, 4 qui nécessitent une confrontation à l'immunohistochimie pour déterminer le statut HER2, ce qui est nouveau par rapport aux recommandations ASCO/CAP de 2013.



Le comptage des signaux HER2/CEP17 s'effectue :

- Dans la zone positive en IHC ou dans les zones paraissant amplifiées
- Dans une population de cellules contiguës (ne pas compter les cellules amplifiées isolées)
- Sur ≥ 20 cellules carcinomateuses



Biomarqueurs et tests génomiques

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 (voir chapitre spécifique)
- 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) (recommandations ASCO/CAP 2018 et GEPICS 2019)
- Emboles vasculo-lymphatiques
- Infiltrat lymphocytaire (TILs, évalué selon les recommandations internationales [Hendry S et al. Adv Anat Pathol 2017 ; 24 (5) : 235-51])

Test	Méthode et seuil	Valeur pronostique (niveaux de preuve)	Indication
Index (Score) mitotique	Compte des mitoses selon définition (selon les recommandations de Ellis et Elston) et abaques 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 COMME CRITERE UNIQUE DE PRISE DE DECISION sauf cas particuliers
UPA/PAI1	Ratio sur matériel congelé	Niveau de preuve I	

Si besoin d'un test génomique (quel que soit le type histologique):		
Méthode et seuil	Valeur pronostique (niveaux de preuve)	Indication
RT-PCR quantitative, Nanostring ou gene array, sur tissu fixé au formol et inclus en paraffine. Attention : financement partiel assuré par un RIHN 2016-2018, prolongé à compter de janvier 2019 et soumis à évaluation Se référer aux recommandations de la HAS	Les niveaux de preuve sont donnés à titre indicatif et subjectif OncotypeDX niveau Ia (et prédiction Ib) - 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 et score 11-25– Sparano NEJM 2015 et 2018) Mammaprint niveau Ia - 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, Cardoso F et al., NEJM 2016) Endopredict niveau IB PAM50 niveau IB PCRGG niveau III BCI niveau II	RECOMMANDES POUR PRISE DE DECISION dans situations pronostiques intermédiaires dites « non complexes »: Cancer du sein localisé RE+ Her2- avec: - Grade 2 : tumeur pT2 N0/N1mi - Grade 2: tumeur pT1c N0/N1mi avec prolifération élevée (Ki67 >20% ou élevé selon les critères du centre) ou embolies lympho-vasculaires (Cf algorithme) Les cas frontières dits "complexes" (grade I pT2N0/N1 ou pT1cN1 et grade III pT1cN0) sont à évaluer sur les critères clinicopathologiques en s'aidant d'outils d'aide à la décision de type PREDICT (https://breast.predict.nhs.uk/) (niveau de preuve: accord d'experts)*

L'algorithme décisionnel pour la prescription des tests génomiques est en accord avec le rapport de l'HAS publié en janvier 2019 (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoc-rapport-d-evaluation):

1. Indication pour les cas équivoques non complexes de grade intermédiaire
2. La prescription est effectuée dans le cadre d'une RCP
3. Le recueil des données clinicopathologiques et moléculaires dans une base est obligatoire dans le cadre du RIHN (transmission annuelle des données exhaustives et contributives)
4. La patiente doit être informée de la réalisation du test (décision partagée); le circuit de demande est organisé de façon à rendre les résultats du test dans les meilleurs délais

*la décision peut alors être prise selon le bénéfice (en survie globale) de la chimiothérapie (CT) adjuvante

- < 3 % : pas de test génomique, pas de chimiothérapie
- Entre 3 et 5% : test génomique possible, et chimiothérapie si risque métastatique >10% à 10 ans
- >5% : pas de test génomique, chimiothérapie adjuvante

Bilan d'extension

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, et si une chirurgie conservatrice est envisagée
- 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 à justifier au cas par cas, hors Recommandation 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 inférieure (mais pas de manière significative) de l'angio-mammographie par rapport à l'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 à distance

Nous recommandons un bilan d'extension à distance:

- **Dans les cas suivants:**
 - Avant toute mastectomie pour un cancer infiltrant (à discuter si demande de la patiente hors indication formelle)
 - Cancer du sein infiltrant
 - cT3 ou pT3, T4 quel que soit le N (Recommandation Inca 2012)
 - Tout N+ macroscopique (Recommandation InCA 2012)
 - Triple négatif /HER2+ et $\geq$ cT2 ou pT2 (accord d'experts)

Ce bilan comporte:

- TEP-TDM 18FDG + bilan biologique incluant marqueurs de référence.

Ou

- Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse

Option : IRM corps entier pour les femmes enceintes

- + bilan biologique complet incluant marqueurs tumoraux de référence (ACE, CA15.3)

Indications préférentielles de la TEP TDM au 18FDG qui présente des performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvien, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) niveau de preuve B1. (*Recommandations de bonne pratique clinique SFMN label HAS-Inca mai 2018*)

Bilan d'extension en cas de suspicion de récurrence locale ou à distance

- TEP TDM au 18FDG en cas :
 - de récurrence suspectée à l'examen clinique, locale ou à distance

Option : Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse

Bilan médical

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

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

Si âge ≥ 70 ans, échelle de dépistage G8 et consultation oncogériatrie (gériatre) systématique si G8 ≤ 14 (voir chapitre dédié)

Règles pré-thérapeutiques

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, albuminémie)
- Echographie cardiaque ou MUGA pour évaluation de la FEVG si anthracyclines et/ou anti HER2
- Sérologies hépatites B et C

Si Chimiothérapie

Pose d'une chambre implantable

Vaccination antigrippale saisonnière (Recommandation HCSP 2016 et INPES 2017)

Vaccination antipneumococcique (Prevenar 13 + Pneumo 23, recommandation HCSP 2013 et INPES 2015)

PATHOLOGIES BENIGNES

- En cas de chirurgie, objectif de celle-ci : analyse la plus exhaustive possible.
- L'incision péri-aréolaire est privilégiée.
- La mise en place d'un clip n'est pas obligatoire.

Pathologie (diagnostic histologique percutané)	Conduite à tenir
ATYPIES: Hyperplasie épithéliale atypique, métaplasie cylindrique atypique, carcinome lobulaire <i>in situ</i>	<u>Standard</u> : Exérèse de la zone sur repérage (10-30% de cancers à la chirurgie finale) <u>Option</u> : Sous couvert d'une histologie par un pathologiste expérimenté, avec disparition complète de la cible après macrobiopsie, en l'absence de nodule, sur un foyer initial de microcalcifications de petite taille (<15 mm), après discussion en RCP et décision partagée avec la patiente, une surveillance est possible
CICATRICE RADIAIRE (ou centre prolifératif d'Aschoff ou lésion sclérosante complexe)	<u>Standard</u> : Exérèse de la zone sur repérage (10% de cancers tubuleux en périphérie à la chirurgie finale) <u>Option</u> : Sous couvert d'une histologie par un pathologiste expérimenté, avec disparition complète de la cible après macrobiopsie ou exérèse complète d'une cicatrice radiaire de petite taille, après discussion en RCP, une surveillance est possible
PAPILLOMES : Papillome solitaire intragalactophorique	<u>Standard</u> : Exérèse par macrobiopsie si accessible ou sinon exérèse de la zone sur repérage <u>Option</u> : Sous couvert d'une histologie par un pathologiste expérimenté, en l'absence d'atypie et d'écoulement sanglant, après discussion en RCP et décision partagée avec la patiente, une surveillance est possible
PAPILLOMES MULTIPLES sans atypie : micropapillomes (dans foyer de microcalcifications...)	Surveillance privilégiée, exérèse selon le contexte
FIBROADENOME (référence: biopsie guidée)	Indication d'exérèse si : Diagnostic différentiel avec une tumeur phyllode incertain en biopsie Taille importante Gêne de la patiente Modifications notables d'un ADF connu
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 - Pitié Salpêtrière)
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, puis APC si négatif Exérèse si progression et selon mutation
ÉCOULEMENT UNIPORE SANGLANT	Mammographie, échographie, IRM (si imagerie standard normale) obligatoires. Si lésion retrouvée ou autre cause de l'écoulement : exérèse chirurgicale après biopsie guidée par l'image Si pas de lésion retrouvée : pyramidectomie

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

Chirurgie

- 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.

Tumorectomie et lésions intracanales

- 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.

Marges de la tumorectomie pour carcinomes intracanales :

- Marge suffisante : marges ≥ 2 mm de tissu sain et 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 satisfaisantes, si possible en fonction de la localisation, puis irradiation du sein en totalité
 - Mastectomie si acceptée par patiente de 2ème voire de 3ème intention si ré-excision insuffisante. La RT + boost peut se discuter.

Chez les femmes de plus de 45 ans, l'absence de reprise chirurgicale doit être discutée en RCP et justifiée par l'opérateur dans le dossier (atteinte unifocale et non étendue d'une seule berge, limite anatomique de la glande, absence de microcalcifications résiduelles sur la mammographie postopératoire). Une irradiation du sein avec un complément de dose (boost) sera alors effectuée.

Mammographies post-opératoires si calcifications initiales, à réaliser avant la radiothérapie.

Ganglion sentinelle et lésions intracanales

Indications :

- Micro-invasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- Masse associée (clinique ou imagerie)
- Mastectomie

La taille des lésions intracanalaires ou la présence de nécrose ne sont pas des critères de réalisation d'un GS.

Pas d'extemporané sur le GS en cas de lésions intracanalaires quel que soit le type de chirurgie, tumorectomie ou mastectomie, sauf si GS suspect à la palpation.

Mastectomie et lésions intracanalaires

- Mastectomie sans ou avec conservation de PAM, avec ganglion sentinelle
- Pas d'examen extemporané du GS et pas de curage axillaire en cas de non détection du GS
- Reconstruction mammaire immédiate si possible et souhaitée par la patiente.

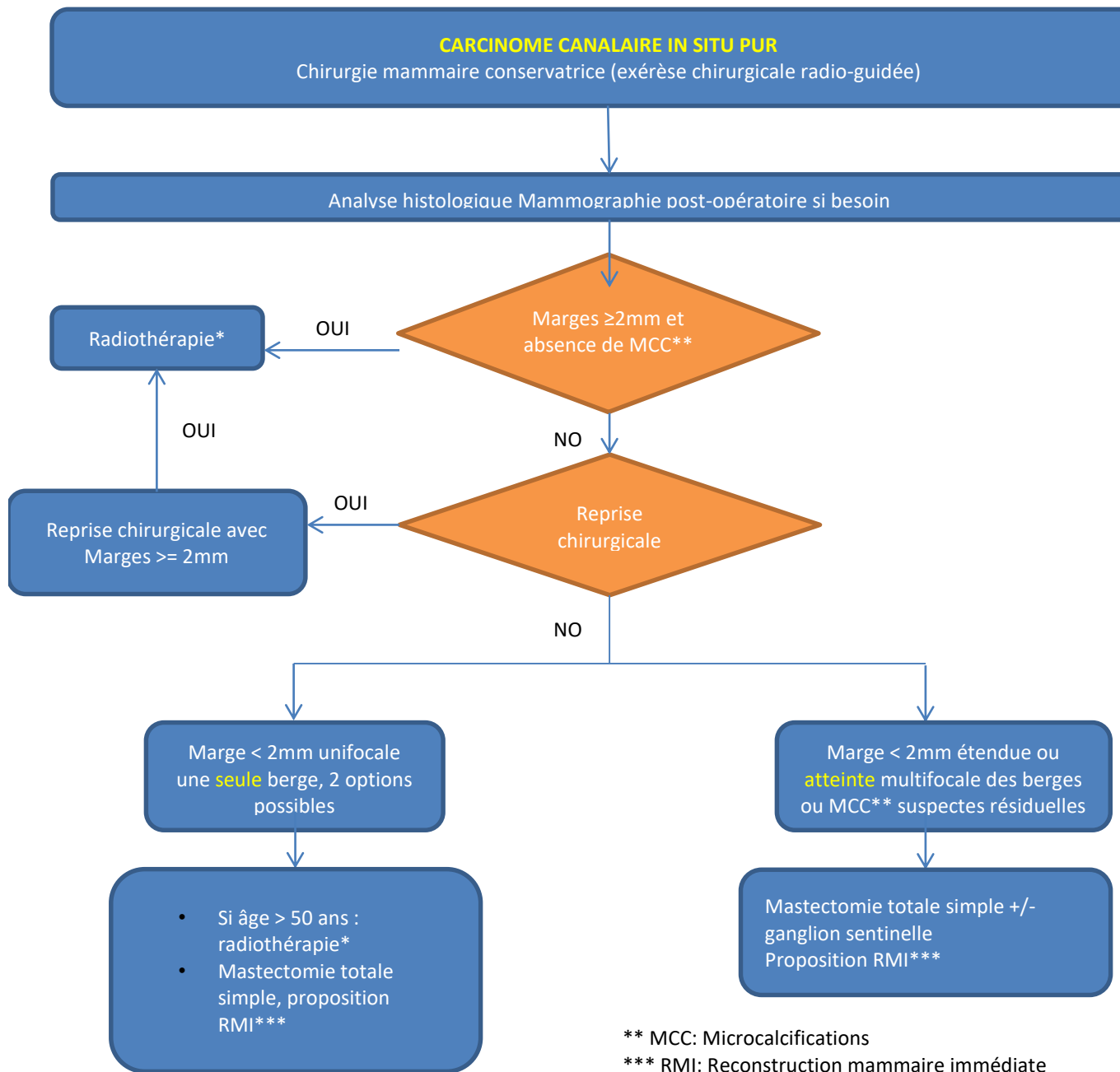
Conservation de la PAM possible en fonction de la localisation des lésions (cf chapitre dédié).

Radiothérapie des carcinomes canalaire *in situ*

En cas de chirurgie conservatrice du sein, l'omission de radiothérapie ne pourra être envisagée que dans le cadre d'études ou en cas de contre-indication.

Il n'y a par ailleurs pas d'indication de radiothérapie dans les carcinomes lobulaires in-situ traité par chirurgie conservatrice **sauf pour les carcinomes lobulaires *in situ* de type pléomorphe/floride/avec nécrose.**

Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canaux in situ



***Radiothérapie :**
Fractionnement : hypofractionné recommandé
; option : normofractionné
Indication de surimpression du lit T : si >10 ans
d'espérance de vie par ailleurs et

- Si marges $< 2\text{mm}$
- Si au moins 2 critères parmi :
 - Lésion initialement palpable
 - Moins de 50 ans
 - Nécrose ou grade III

CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX NEOADJUVANTS

Indications

Rappels importants :

Les bénéfices démontrés pour les patientes d'une chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante sont:

- L'augmentation des chances de conservation mammaire (cft 8 essais randomisés comparant à chirurgie première et méta-analyses)
- Les gains potentiels de survie sans rechute et survie globale par l'administration d'un traitement complémentaire en cas de non pCR (cancers triple négatifs et HER2)

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 termes 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 : triple négatif, HER2+, et en option luminal de grade 3 très proliférant, > 2 cm
- Gains potentiels de survie sans rechute et survie globale par l'administration d'un traitement complémentaire en cas de non pCR (cancers triple négatifs et HER2+)
- 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 clinique pour un carcinome lobulaire non pléomorphe infiltrant ou un cancer RH+ Her2- peu proliférant **et** N0 **et** non T4

Indications d'hormonothérapie néoadjuvante à considérer :

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

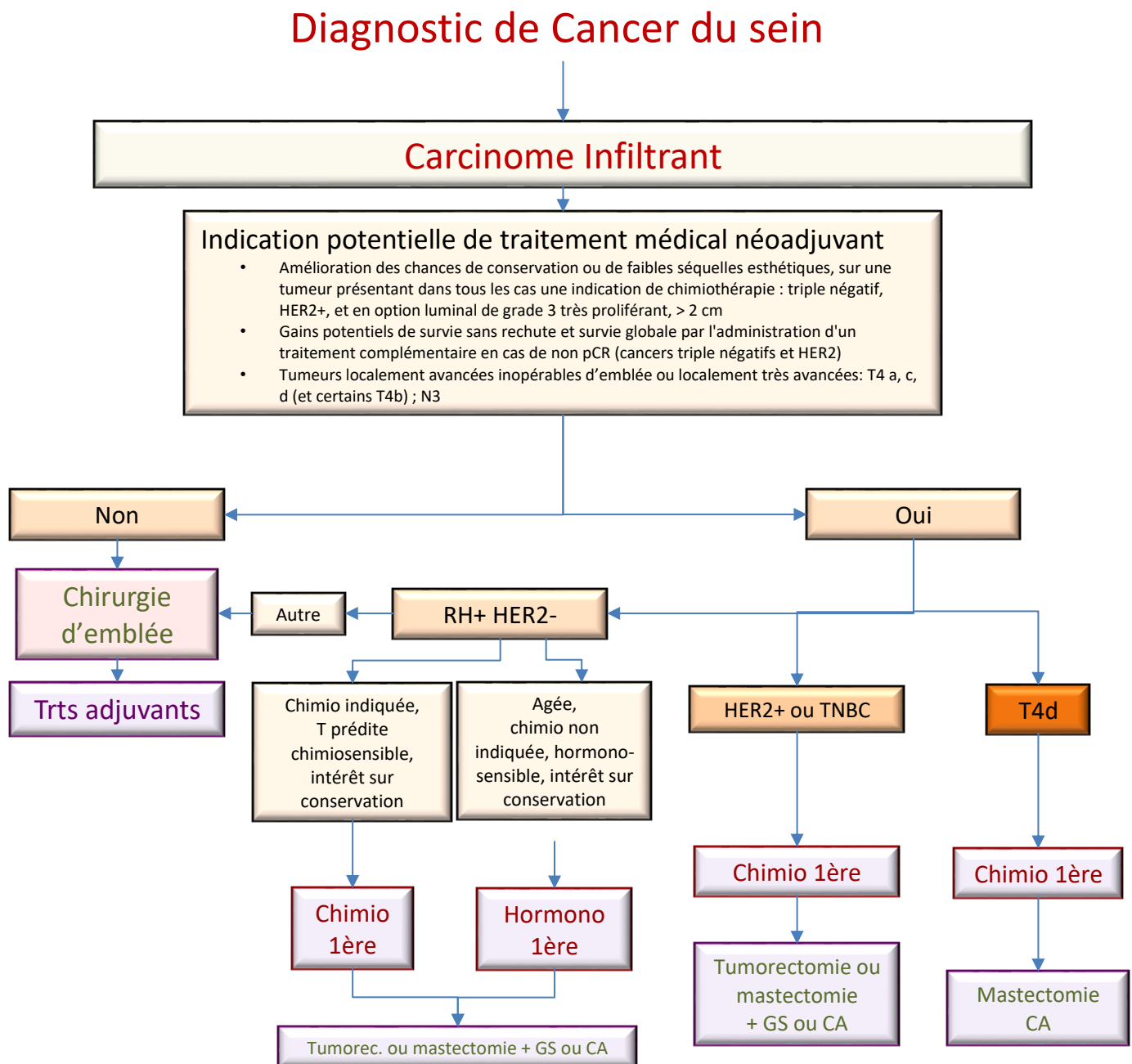
Les essais cliniques seront privilégiés le plus possible dans cette indication

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

Anti-aromatases en situation néoadjuvante (hors essai) (cancer du sein ne relevant pas d'une chirurgie conservatrice d'emblée, RH fortement exprimés (RE et RP), 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 des 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)

Arbre de décision néoadjuvant



Chimiothérapie et blocage HER2

CHIMIOOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE

Cancers du sein NEOADJUVANT	Standard*	Options
triple négatifs	Dose-dense** 4 cycles de AC60/EC90 q14 jours suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause	- EC100 / AC60 q21j x 4 suivi de paclitaxel 12 semaines - Ajouter carboplatine AUC 5 (q21j) au Paclitaxel hebdo (formes agressives). A discuter au cas par cas compte tenu du faible niveau de preuve sur le bénéfice en survie.
HER2+++	3-4 EC100/AC60 suivis de 3-4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 1 an au total - Adjonction de pertuzumab au Trastuzumab en neoadjuvant (AMM européenne): selon remboursement (indisponible actuellement)	En cas d'exposition antérieure ou contre-indication aux anthracyclines 4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou 6 docetaxel 75 carboplatine AUC 5 +Trastuzumab - Puis - Trastuzumab pour 1 an au total - Schémas dose dense sont une option
Luminaux B RH+ HER2-	3-4 EC 100 ou 4 AC suivis de 3-4 cycles de docetaxel ou 12 Taxol hebdomadaire sans pause	4-6 docetaxel 75 cyclophosphamide 600 si contre-indication aux anthracyclines - Schémas dose dense sont une option

**dose dense selon âge et état général

*inversion de séquence : taxanes puis anthra possible

CHIMIOTHERAPIE POST OPERATOIRE EN CAS DE NON REPONSE COMPLETE
HISTOLOGIQUE APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE ADEQUATE

Cancers du sein POST NEOADJ	En cas de non pCR (RCB II-III)
triple négatifs	• Capecitabine 6-8 cycles après vérification du statut fonctionnel DPD et information de la patiente du statut hors AMM (LOE2) LOE3: Compatible avec la radiothérapie (schéma per-radiothérapie de type rectum 5 jours/7 puis revenir au schéma standard)
HER2+++	• Standard poursuite du Trastuzumab pour 1 an au total + hormonothérapie si RH+ • Option si remboursement: neratinib en extension post-Trastuzumab, 1 an (formes RE+) (LOE1) • Option à venir après AMM et remboursement : T-DM1 en remplacement du Trastuzumab (LOE1) en cas de non pCR
Luminaux B RH+ HER2-	• Hormonothérapie à démarrer dès que possible

CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE

CONSULTATION PRE-OPERATOIRE

Inscription systématique dans le compte rendu initial de :

- Taille/bonnet de soutien-gorge
- TNM clinique
- IMC et autres comorbidités influençant la chirurgie
- Photo en cas d'oncoplastie ou reconstruction mammaire immédiate (à systématiser si possible)
- 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
- Spécifier dans le CR de Chirurgie si l'exérèse est en bordure de glande et si une recoupe est impossible
- 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.

Sein

Chirurgie première

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.

Tumorectomie et lésions infiltrantes

- Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) pré-opératoire(s) guidé(s) par imagerie
- Radiographie de la pièce opératoire si lésion non palpable uniquement et visible en mammographie, ou calcifications périphériques associées
- Examen extemporané macroscopique si doute sur les berges
- Clipage du lit tumoral systématique.

Marge de la tumorectomie pour carcinomes infiltrants:

- Marge en tissu sain (absence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) et 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)

Traitement local d'un cancer en cas de mutation germinale délétère (toutes incluses)

Pour les patientes porteuses d'une mutation germinale délétère le traitement de choix pourrait être une mastectomie, toutefois un traitement conservateur pourrait être considéré au cas par cas (âge, stade, préférence de la patiente) en expliquant à la patiente le risque augmenté de récurrence locale au-delà de 5 ans, par rapport à la population générale (INCa 2017)

Conservation de la PAM pour le carcinome infiltrant : possible (cf. chapitre dédié)

Après traitement néoadjuvant

Un bilan d'imagerie soit par IRM soit par angiomammographie doit être effectué au début et à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante.

L'angiomammographie est validée pour cette évaluation.

Une IRM mammaire est à préférer pour les femmes de moins de 35 ans et les patientes mutées BRCA.

La chirurgie doit être adaptée à la réponse au traitement néoadjuvant et peut consister en une mastectomie totale ou une tumorectomie simple ou avec oncoplastie.

Tout comme en chirurgie première, le traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie doit être proposé en prenant compte de la taille de la tumeur résiduelle, l'éventuelle multifocalité, l'extension de microcalcifications associées suspectes avec carcinome *in situ* diagnostiqué sur la biopsie, le rapport volume de la tumeur résiduelle sur volume mammaire et la localisation de la tumeur.

En cas de réponse complète, l'exérèse est centrée sur le clip laissé lors de la biopsie préthérapeutique, aidée par un repérage métallique.

Le clipage du lit opératoire à l'aide d'au moins 4 clips est également systématique.

Les marges à considérer sont les mêmes qu'en cas de chirurgie première (cf. chapitre précédent).

La chirurgie doit avoir lieu à au moins 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie (au moins 1 semaine en cas de taxol hebdomadaire).

Ganglions

Ganglion sentinelle

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

Pour les lésions intracanalaires :

- Microinvasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- Masse associée
- Mastectomie
- À discuter en cas d'oncoplastie pour lésion étendue

Pour les lésions infiltrantes :

- Lésion infiltrante non T4

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)
En cas d'atteinte prouvée cytologiquement ou histologiquement avant traitement systémique, le curage axillaire est indiqué quelle que soit la réponse au traitement néoadjuvant.
- Antécédent de chirurgie mammaire ou axillaire et/ou de radiothérapie mammaire sans geste ganglionnaire axillaire préalable
- Chez l'homme avec les mêmes indications
- Récidive mammaire en alternative à un curage axillaire.

La technique du ganglion sentinelle n'est pas indiquée en cas de lésion 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.

Un examen extemporané du ganglion sentinelle peut se discuter en cas de GS suspect lors de la chirurgie.

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

- Cellules isolées : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire
- Micrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire
- Macrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire en cas de respect de TOUS les critères **ACOSOG** Z0011 (quel que soit le nombre de ganglions prélevés):
 - ✓ Traitement conservateur
 - ✓ pT1-pT2
 - ✓ Radiothérapie postopératoire
 - ✓ Indication de traitement médical (hormonothérapie et/ou chimiothérapie et/ou anti HER2) adjuvant

- ✓ Pas de rupture capsulaire
- ✓ ≤ 2 GS+
- ✓ Pas de chimiothérapie néoadjuvante

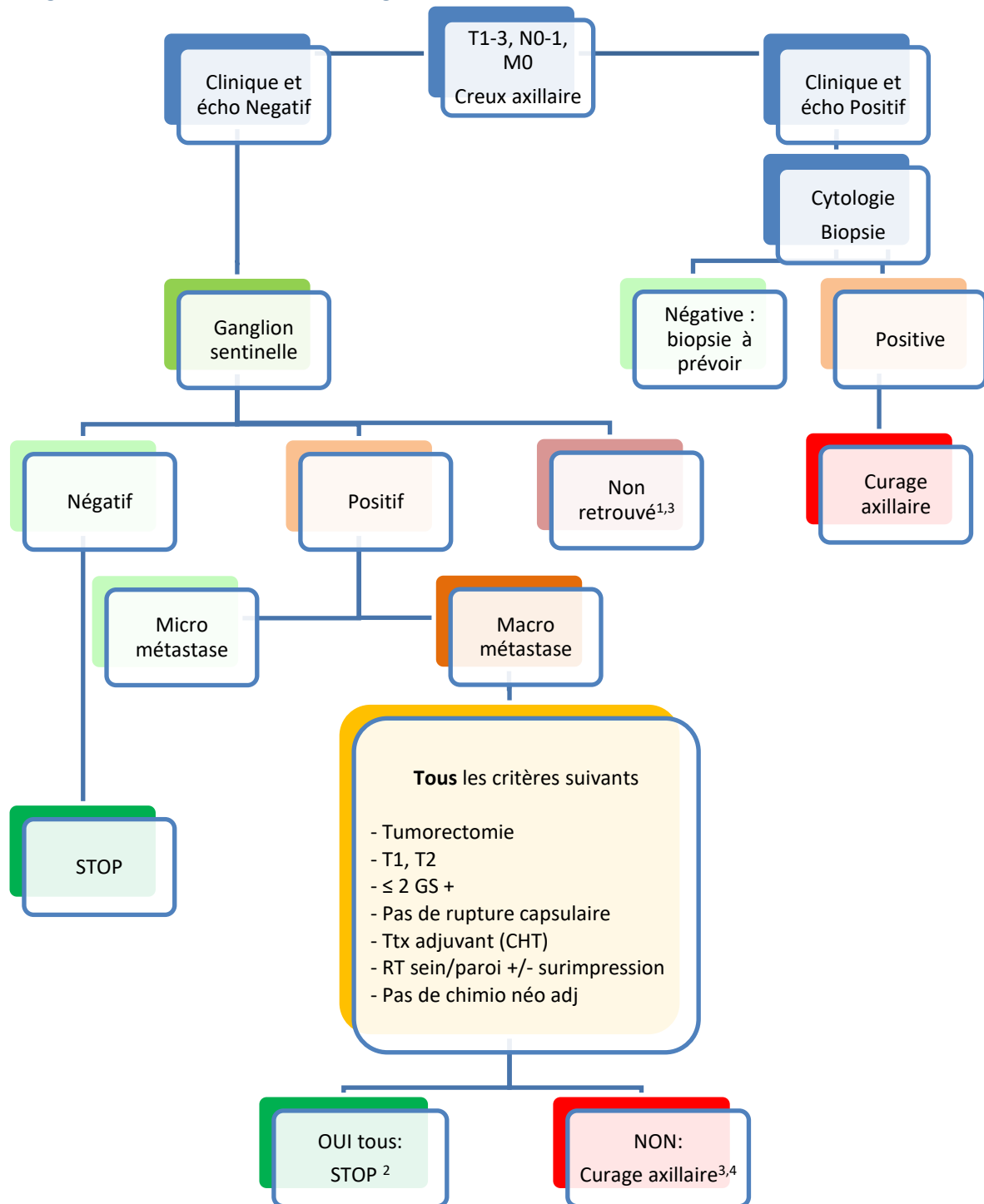
Dans les autres cas l'indication d'absence de curage doit être validée en RCP. La radiothérapie axillaire doit être discutée (étude **AMAROS**).

Curage axillaire d'emblée

- Atteinte axillaire prouvée lors du bilan pré-thérapeutique par un examen cytologique ou histologique d'atteinte axillaire lors du bilan préopératoire
- Tumeur T4, même après traitement néoadjuvant et quelle que soit la réponse clinique ou radiologique au traitement
- Absence de GS retrouvé pour les lésions infiltrantes

Le curage axillaire doit être limité au 1er et 2ème niveau de Berg. La dissection du 3ème niveau doit être effectuée seulement si des ganglions macroscopiquement métastatiques sont retrouvés dans le 2ème et 3ème niveau.

Ganglions : arbre de décision chirurgical



^{1.} Pour les patientes N0 clinique qui ont eu une mastectomie et pour lesquelles une RT est prévue, une radiothérapie axillaire peut être proposée à la place du curage axillaire pour le traitement locorégional.

^{2.} Considérer la radiothérapie axillaire pour les patientes à haut risque (cf chapitre Radiothérapie)

^{3.} Pour des patientes sélectionnées qui présentent des tumeurs favorables ou qui ont sévères comorbidités, dont l'âge, l'indication d'un curage axillaire complémentaire peut être discutée en RCP.

^{4.} Pour les patientes qui ont eu une mastectomie et qui respectent les autres critères ACOSOG Z0011 l'indication d'un curage axillaire complémentaire peut être discutée en RCP au cas par cas, si par ailleurs il existe une indication de chimiothérapie et/ou de RT.

CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS

Chimiothérapie et blocage HER2 en situation adjuvante

Cancers du sein ADJUVANT	Standard REF	Options REF
Triple négatifs	Dose-dense 4 cycles de AC60/EC90 q 14 jours suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause	- Petits cancers triple négatifs (pT1 pN0): EC standard q 3 semaines x 3-4 cycles, puis 3-4 cycles de taxanes - Femme âgée ≥ 70 ans : 4 Docetaxel + Cyclophosphamide ; séquentiel et/ou dose-dense uniquement en option, si en très bon état général (G8 ≥ 14) et après évaluation oncogériatrique
HER2+++	3-4 EC100/AC suivis de 3-4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 1 an au total - Adjonction pertuzumab au Trastuzumab (AMM européenne): selon remboursement (indisponible actuellement) (LOE1, tumeurs N+)	- Schéma APT/Tolaney : Paclitaxel 80 hebdo 12 injections + Trastuzumab 1 an, réservé à des cancers du sein pT1 pN0 - En cas d'exposition antérieure ou CI aux anthracyclines 4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou 6 Docetaxel 75 carboplatine AUC5 Trastuzumab (TCH) puis - Trastuzumab pour 1 an au total - Un schéma dose-dense peut être une option - Cancer RH+ haut risque: neratinib en séquentiel si obtention du remboursement (AMM européenne) - Femme âgée ≥ 70 ans : 4 Docetaxel + Cyclophosphamide + trastuzumab ; séquentiel uniquement en option, si en très bon état général (G8 $\geq$

		14) et après évaluation oncogériatrique
Luminaux B RH+ HER2-	3-4 EC 100 ou 4 AC60 suivis de 3-4 cycles de docetaxel q 3 semaines ou 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause	4 docetaxel Cyclophosphamide (femme âgée ≥ 70 ans : chimiothérapie en option uniquement car hormonothérapie seule = référence ; maladie limitée N-) - Un schéma dose dense peut être une option chez les patientes pN+ 4-6 docetaxel Cyclophosphamide - EC100 x 6 (contre-indication aux taxanes) - Séquentiel CMF-taxanes (pré-exposition aux anthracyclines)

Hormonothérapie adjuvante

Recommandations générales :

En situation adjuvante, l'hormonothérapie par tamoxifène doit débiter **en fin de radiothérapie en raison du risque potentiel de toxicité cutanée et pulmonaire [Pierce 2005 ; Yavas 2013]**. Par contre, l'hormonothérapie par AI peut être démarrée en même temps que la radiothérapie, car l'utilisation concomitante des AI ne semble pas augmenter pas la toxicité de la radiothérapie [Azria 2010 ; Ishitobi 2014]

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 ++++

Le statut pré-chimiothérapie est pris en compte pour l'indication de traitement. L'**aménorrhée chimio-induite ne suffit pas comme critère de ménopause**,

Patiente non ménopausée

Référence actuelle : Tamoxifène 5 ans

Options

- Association suppression de la fonction ovarienne (SFO) + exemestane ou SFO +Tamoxifène (Francis, NEJM, 2018)
 - Indications : patientes ayant reçu une chimiothérapie
 - Expliquer les bénéfices et risques potentiels de l'association. L'association avec l'exemestane a montré une supériorité modérée par rapport au tamoxifène (en termes de SSR) mais pas de bénéfice en survie globale. La tolérance peut être limitante.
 - Etre vigilant à la tolérance gynécologique
- La suppression de la fonction ovarienne peut être obtenue par des agonistes de la LHRH administrés tous les 28 jours (à préférer aux formes trimestrielles), l'ovariectomie bilatérale peut être une option.
- Durée de l'association : 5 ans

Un échappement aux agonistes est observé chez >10% des patientes ayant reçu de la chimiothérapie antérieurement. Si suspicion clinique d'échappement (saignement, disparition des bouffées de chaleur.) : faire dosages hormonaux (FSH, LH, E2)

Périménopause

Pour les patientes non ménopausées au diagnostic et qui le deviennent en cours de traitement, les recommandations sont les suivantes (accord d'experts) : switcher le tamoxifène pour une antiaromatase si :

- Aménorrhée post chimiothérapie définie par : âge $\geq$ 52 ans ET arrêt des règles > 1 an ET dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause
- Ménopause spontanée : âge $\geq$ 52 ans ET arrêt des règles > 1 an ET dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause

Patiente ménopausée

Définition : statut au diagnostic :

Age > 60 ans où
Age > 50 ans et aménorrhée spontanée depuis 1 an
Ou annexectomie bilatérale;

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

Indications :

Si N+ ou N- à haut risque (T2/T3, et haut grade ou haut risque génomique) proposer prolongation de l'hormonothérapie adjuvante pour un total de 10 ans, en expliquant les bénéfices attendus (réduction du risque de récurrences de cancer du sein, prévention de nouveau cancer du sein primaire controlatéral, réduction de la mortalité pour cancer du sein démontrée seulement avec 10 ans de TAM) et les risques potentiels (TAM : risque thromboembolique et cancer de l'endomètre ; AI : risque de fractures et d'évènements cardiovasculaires) [Burststein 2018]

Il est possible de s'aider du score CTS5 (<https://www.cts5-calculator.com/>) qui évalue le risque de récurrence après 5 ans d'hormonothérapie, et qui répond à 3 classes

- Bas risque : on propose arrêt à 5 ans
- Risque intermédiaire : décision médicale partagée avec la patiente
- Risque élevé : proposer la prolongation

Modalités

Après 5 ans de Tamoxifène :

1. Si ménopausée : proposer anti-aromatase pour 5 ans (réf. MA17 ; NSAPB B-33)
2. Si non ménopausée : poursuite du Tamoxifène jusqu'à 10 ans maximum (réf. métaanalyse Al-Mubarak, PLoS one, 2014, Attom et ATLAS)

Après 5 ans d'anti-aromatase: poursuite IA pour 10 ans au total, ou au moins 7-8 ans, selon le contexte et la tolérance [réf. MA17R ; Burststein 2018] + ABCSG 16

TRAITEMENTS MEDICAUX : ARBRES DE DECISION

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

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 +++

le taxol hebdomadaire +++

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

Tumeurs RE+ / HER2-, pT > 1 cm

Rappel des principes généraux

Le risque des cas complexes doit être évalué préférentiellement sur les critères clinicopathologiques à l'aide d'outils décisionnels de type PREDICT (niveau de preuve: accord d'expert) [<https://breast.predict.nhs.uk/>] :

La décision peut alors être prise selon le bénéfice (en survie globale à 10 ans) de la chimiothérapie (CT) adjuvante ¹

- < 3 % : pas de test génomique, pas de CT
- Entre 3 et 5% : test génomique possible, et CT si risque métastatique >10% à 10 ans
- >5% : pas de test génomique, CT adjuvante

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34/resources/tumour-profiling-tests-to-guide-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-pdf-1053750722245>

Pour les tests génomiques (cas équivoques non complexes) :

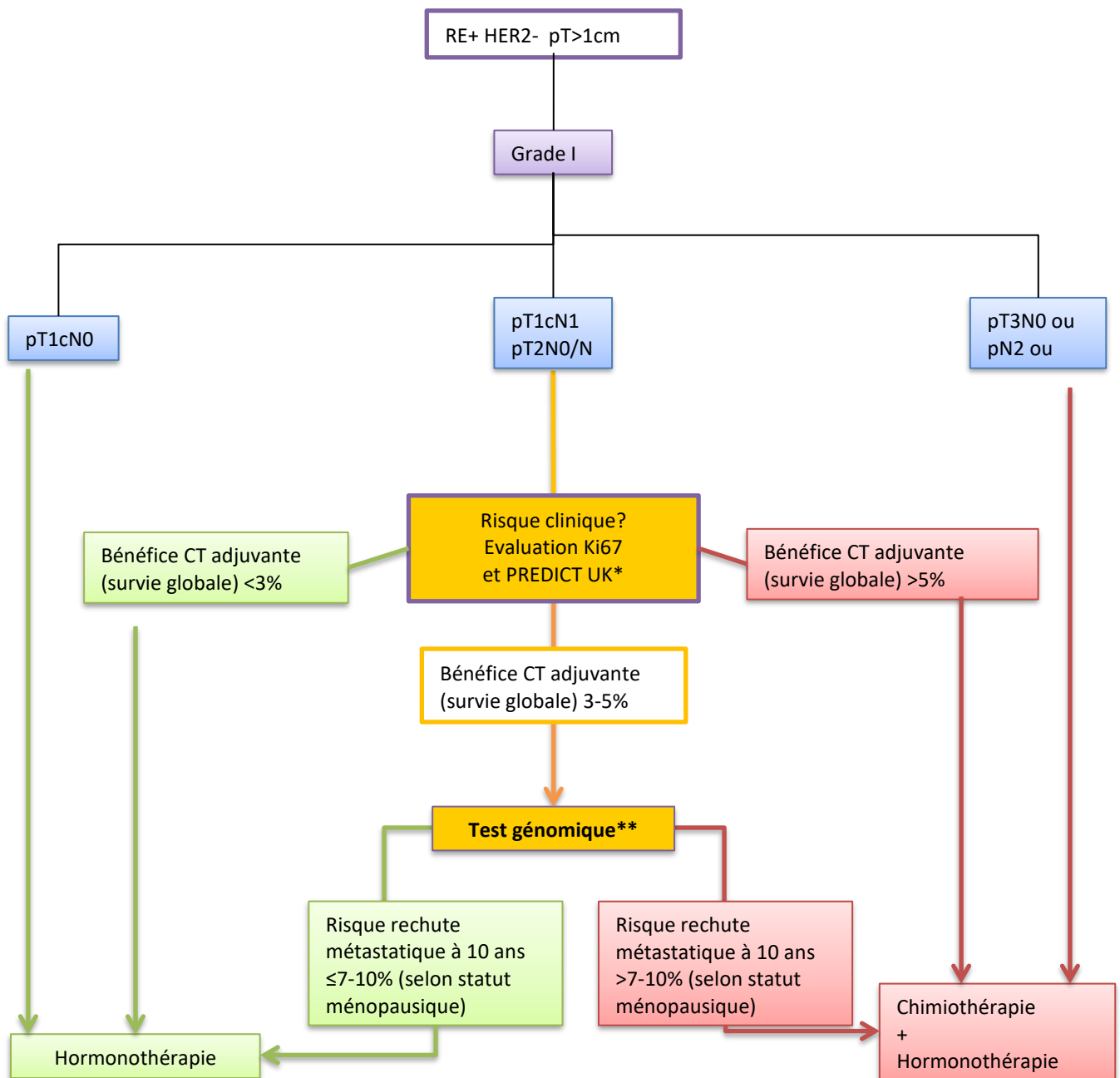
- La prescription est effectuée dans le cadre d'une RCP
- Le recueil des données clinicopathologiques et moléculaires dans une base est obligatoire dans le cadre du RIHN (transmission annuelle des données exhaustives et contributives)
- La patiente doit être informée de la réalisation du test (décision partagée); le circuit de demande est organisé de façon à rendre les résultats du test dans les meilleurs délais
- Le présent référentiel est conforme au rapport de l'HAS
- https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation

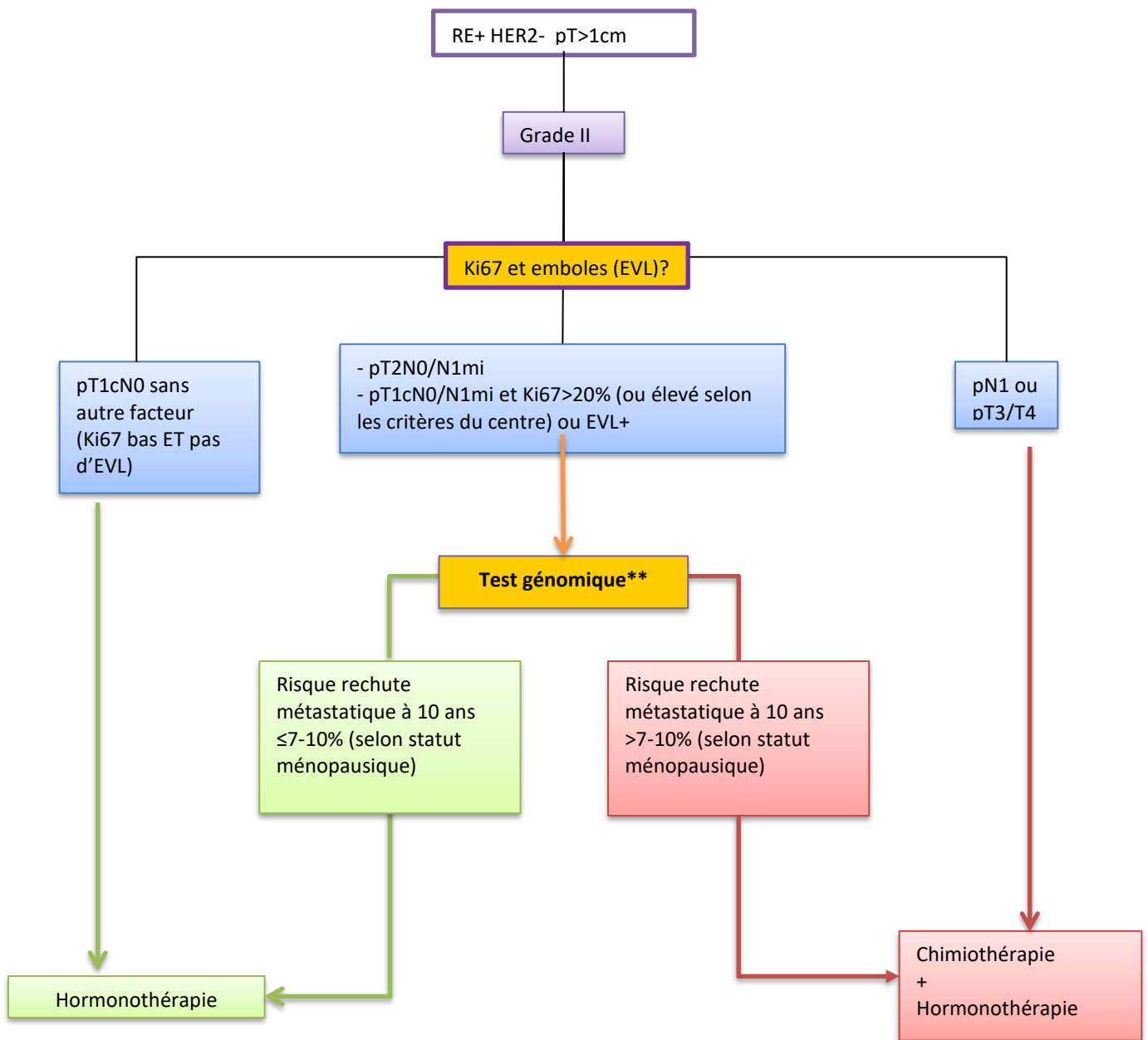
REMARQUE GENERALE

Les données récentes suggèrent (**recos ASCO 2019 ; TailorX NEJM 2019**) de moduler l'évaluation du risque métastatique en fonction de l'âge :

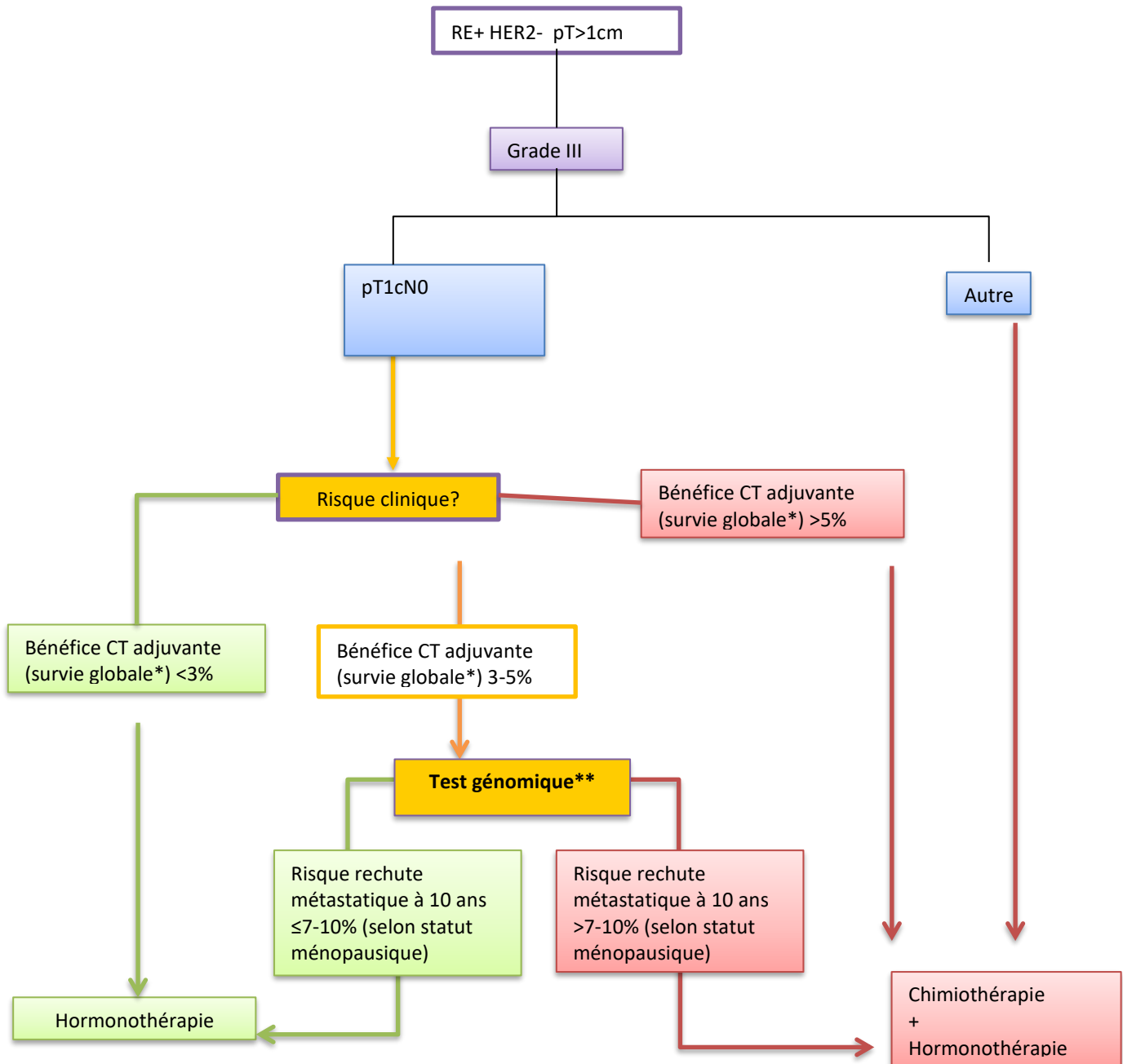
- post ménopause : 10%
- préménopause : 7-8%

Certaines études randomisées suggèrent un bénéfice pour la chimiothérapie pour des sous-groupes de patientes présentant un score génomique prédisant une rechute métas <10%, la décision d'abstention de chimiothérapie devra donc être validée en RCP et discutée avec la patiente.



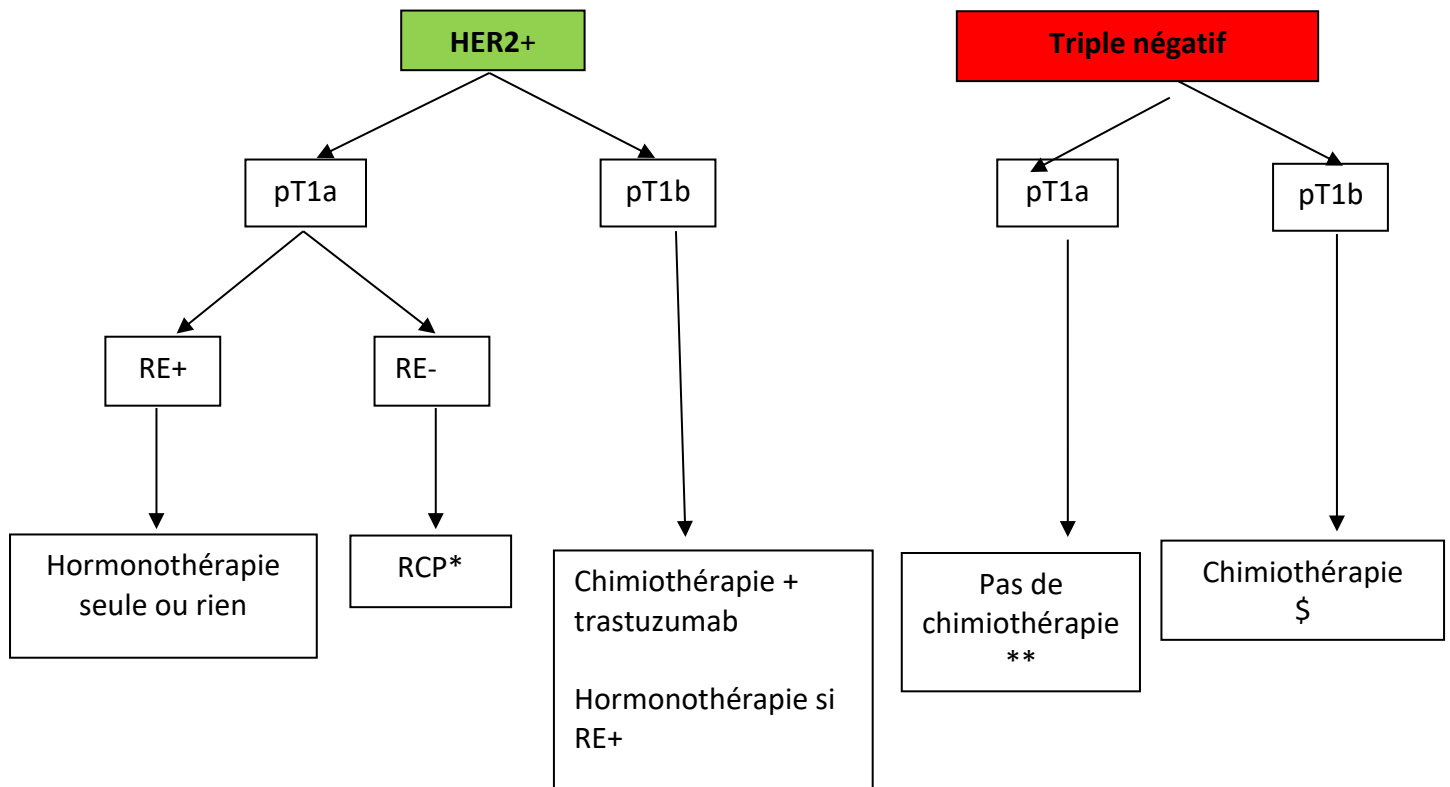


:



*à 10 ans, selon Predict UK V2.1 <https://breast.predict.nhs.uk/index.html>

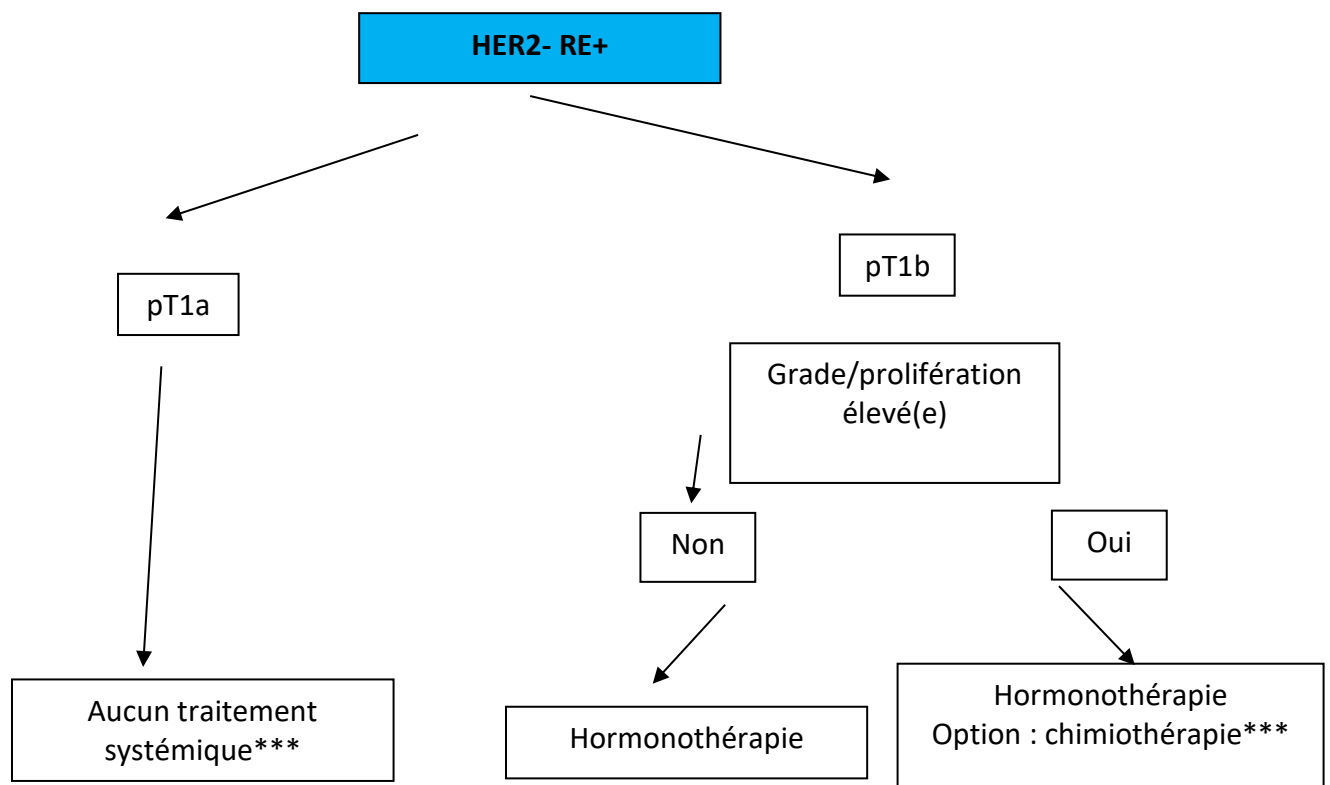
Petites tumeurs pT1ab pN0 –i+– mi



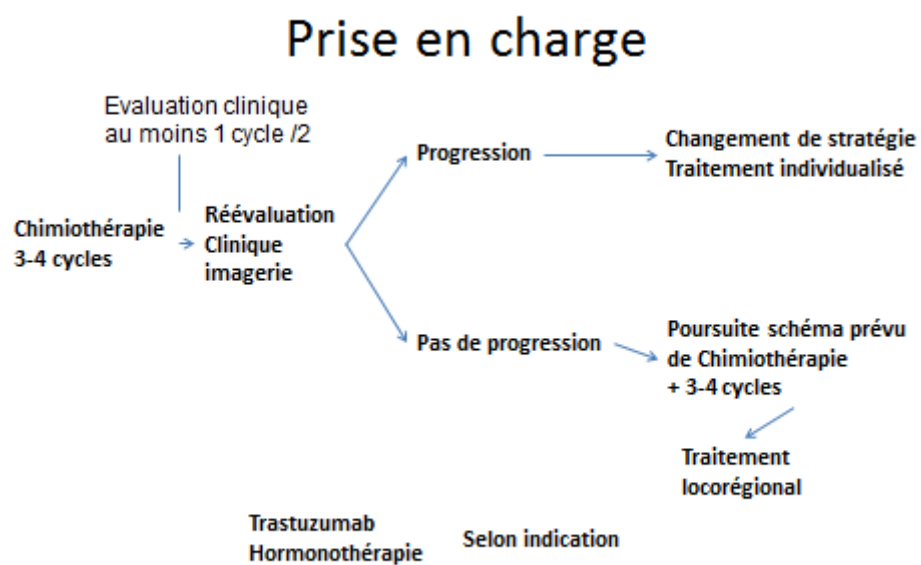
*Critères de gravité pour les T1a HER2+ : prolifération, grade, embolies vasculaires, âge, RH

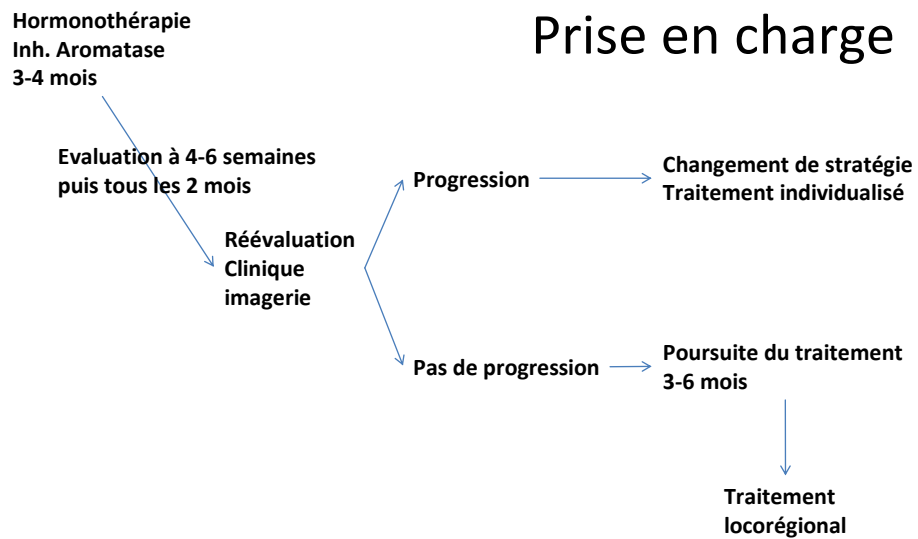
**Critères de gravité pour les T1a triple négatifs : prolifération, grade, âge –

§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+++





Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase adjuvante

Les BisPhosphonates sont une option en situation adjuvante chez les patientes ménopausées (incluant les patientes sous analogues de la LHRH) avec cancer du sein de stade I-III, indépendamment du statut RH et de la durée de la ménopause [Dhesy-Tind et al 2017]

Métaanalyse EBCTCG 2015

- Traitement : zoledronate (4 mg iv/semestrielle) ou clodronate (1600 mg/j) (à noter que l'efficacité du clodronate n'a jamais été testée chez les patientes sous IA) en combinaison avec calcium et vitamine D (respecter les 2 heures d'intervalle entre BisPhosphonates et calcium/vit D)
- Durée : de 2 à 3 ans (clodronate max 3 ans ; zoledronate max 5 ans)
- Attention à : bilan dentaire, fonctionnalité rénale et calcium (patientes sous zoledronate) ; troubles de la vision

Aucune indication de denosumab en situation adjuvante dans les cancers du sein en dehors du traitement d'une ostéoporose avérée (ou essais cliniques)

RADIOTHERAPIE des FORMES INFILTRANTES

Définition des volumes et fractions

Définition des volumes

- Contourage systématique des volumes cibles et organes à risque
- La dosimétrie doit reposer sur les volumes cibles contournés

Fractionnement

- Traitement en fractionnement conventionnel: 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 5 semaines +/- boost de 16 Gy en 8 fractions de 2Gy, 5 jours par semaine sur 1,5 semaine
 - Le boost intégré est une option avec 50,4 Gy sur le sein et 64,4 Gy sur le boost en 28 fractions de 1,8 Gy et 2,3 Gy respectivement, 5 jours par semaine sur 5,5 semaines
 - En cas de tumeur en place on proposera un boost de 20 à 26 Gy Equivalent. Par exemple pour un boost de 20 Gy : en 10 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 2 semaines. Le boost intégré est une option avec 52,5 Gy sur le sein et 69,0 Gy sur le boost en 30 fractions de 1,75 Gy et 2,3 Gy respectivement, 5 jours par semaine sur 6 semaines
- Traitement hypofractionné: 40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy, 5 jours par semaine sur 3 semaines +/- boost de 13,35 Gy en 5 fractions de 2,67 Gy, 5 jours par semaine sur 1 semaine
 - Le boost intégré est une option avec 43,6 Gy sur le sein et 53,4 Gy sur le boost en 20 fractions de 2,18 Gy et 2,67 Gy respectivement, 5 jours par semaine sur 4 semaines
 - En cas de tumeur en place on proposera un boost de 18,69 Gy en 7 fractions de 2,67 Gy, 5 jours par semaine sur 1,5 semaines. Le boost intégré est une option avec 44,66 Gy sur le sein et 58,74 Gy sur le boost en 22 fractions de 2,03 Gy et 2,67 Gy respectivement, 5 jours par semaine sur 4,5 semaines

Technique

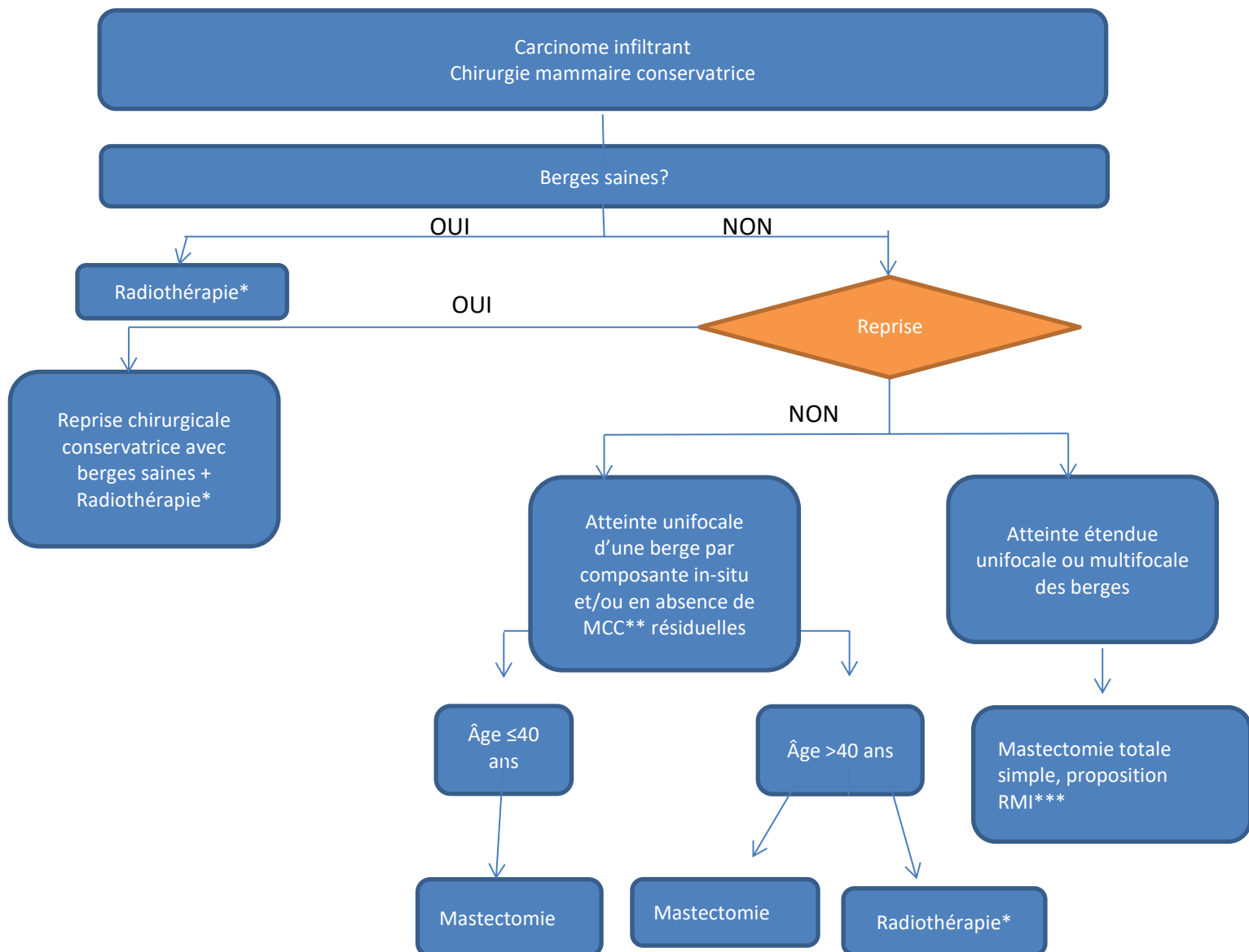
- Traitement en inspiration bloquée fortement recommandé pour le côté gauche et en cas de traitement de la CMI pour le côté droit, sauf en cas d'irradiation mammaire seule en DLI.
- La modulation d'intensité (RCMI, VMAT Tomothérapie...) est recommandée pour les irradiations bilatérales, les pectus excavatum, les irradiations ganglionnaires ou anatomiquement complexes pour lesquelles les contraintes de doses ne peuvent être respectées en 3D conformationnelle. Dans les cas d'utilisation de RCMI, la dose au niveau du sein controlatéral doit être systématiquement évaluée.

Indications spécifiques

- L'irradiation **partielle** est à réserver aux patientes éligibles selon les critères du GEC-ESTRO, et si possible participantes dans les essais cliniques après une explication détaillée sur la technique et également les alternatives thérapeutiques (RT hypofractionnée en DLI, par exemple).

- Les schémas **très hypofractionnés** peuvent être envisagés chez les patients très âgés, qui ne se déplacent que difficilement, avec un score PS ≥ 2 : 28.5 Gy en 5 fractions de 5,7 Gy par fraction sur 5 semaines peut être envisagé. Un boost de 5,7 Gy en 1 fraction sur une semaine pourra être ajouté si tumeur en place
- Cancer du sein **métastatique d'emblée**: en cas de bonne réponse aux traitements systémiques deux options peuvent être proposées: chirurgie + radiothérapie ou radiothérapie exclusive. La radiothérapie concernera alors la maladie locorégionale macroscopique initiale sans traitement des volumes électifs.
- En cas de **carcinome mammaire occulte** révélé par une atteinte ganglionnaire: l'irradiation mammaire est indiquée
- Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour recommander une **inversion de séquence** (radiothérapie pré opératoire) hors protocole de recherche.
- En cas de **second traitement conservateur** une réirradiation par irradiation partielle accélérée peut être discutée
- Chez les **patientes oligométastatiques** l'irradiation des métastases asymptomatiques peut être proposée dans le cadre d'essai
 - La radiothérapie pour des patients qui ont une prothèse mammaire et/ou après reconstruction immédiate suit les mêmes principes que dans les cas sans reconstruction immédiate, comme décrit dans le guide **ESTRO 2019 Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, Arenas M, Aristei C, Bourcier C, Joao Cardoso M, Chua B, Coles CE, Engberg Damsgaard T, Gabrys D, Jagsi R, Jimenez R, Kirby AM, Kirkove C, Kirova Y, Kouloulis V, Marinko T, Meattini I, Mjaaland I, Nader Marta G, Witt Nystrom P, Senkus E, Skyttä T, Tvedskov TF, Verhoeven K, Poortmans P. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. Radiother Oncol. 2019 May 17;137:159-166..**
- L'indication à une association entre la radiothérapie et les traitements systémiques doit être prise durant les RCPs. En cas d'utilisation des nouvelles molécules ciblées en association avec la radiothérapie, la recommandation est de le faire dans le cadre d'essais cliniques avec une surveillance hebdomadaire de la toxicité aiguë selon l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.

Irradiation du sein après traitement conservateur



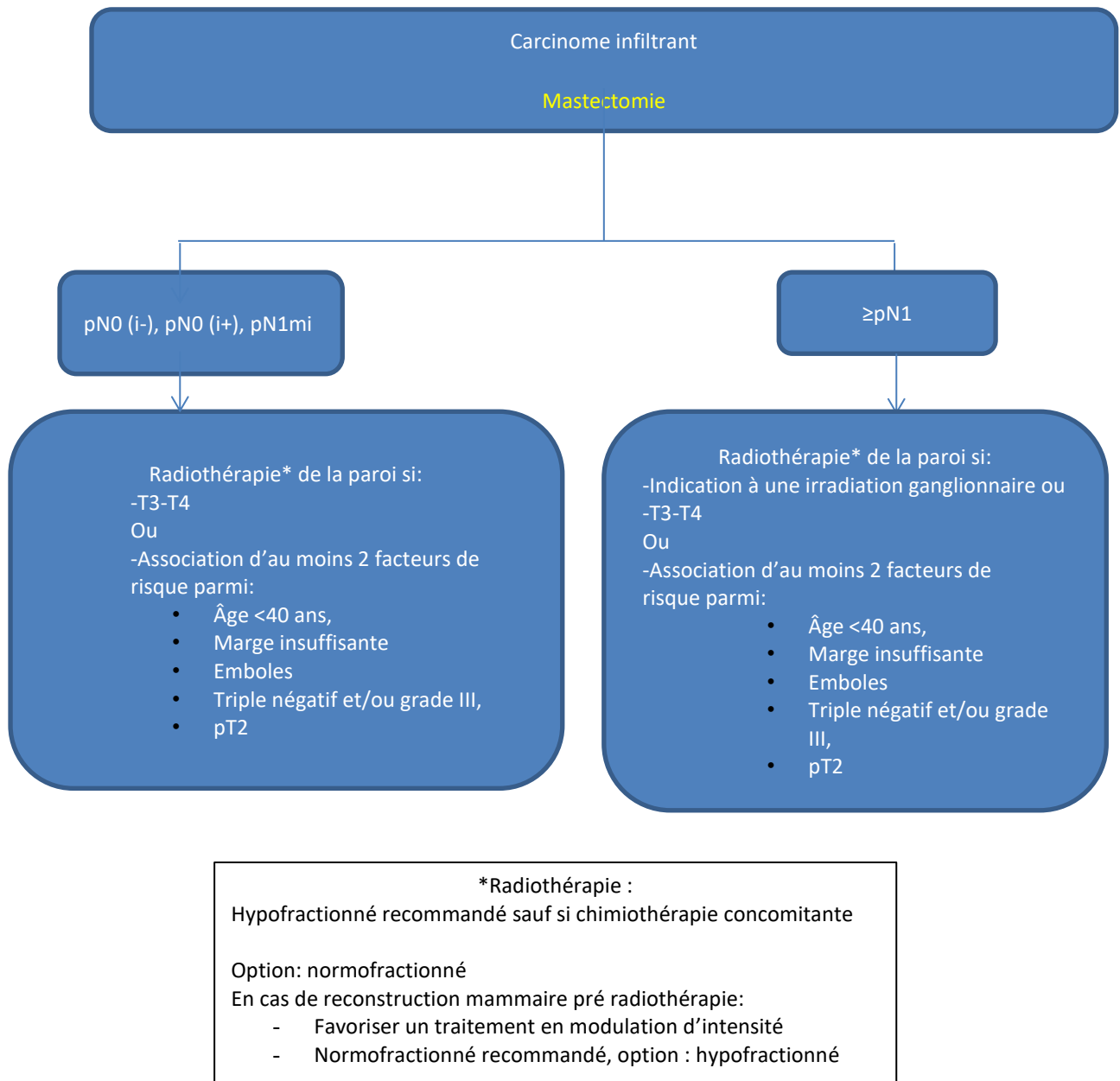
** MCC: Microcalcifications

*** RMI: Reconstruction mammaire
immédiate

*Radiothérapie :
Hypofractionné recommandé sauf si
chimiothérapie concomitante

Option : normofractionné
Indication de surimpression du lit T :
- Age <50 ans
- Âge <60 ans si triple neg/grade III
- Si berges +

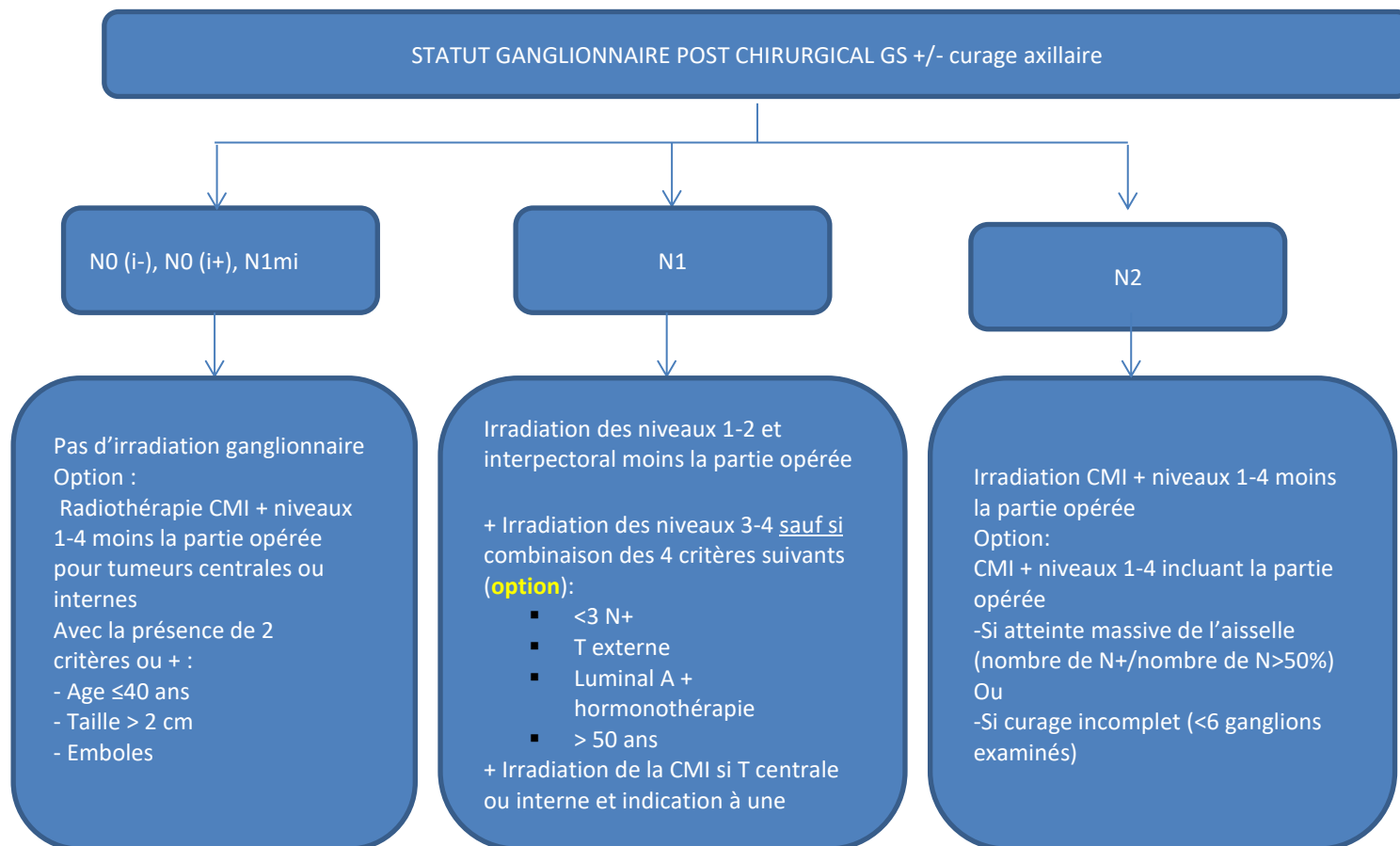
Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie



Aires ganglionnaires

Pour les N1: la recommandation est l'irradiation de la CMI et des niveaux 1-4 moins la partie opérée, après curage axillaire.

L'abstention d'irradiation des niveaux 3-4 dans les N1, n'est pas validée par des études suffisantes et ne peut constituer une recommandation: tout au plus, une option, dans le cadre de programme de recherche.



***Radiothérapie en cas d'irradiation ganglionnaire:**
- standard: Radiothérapie normofractionnée

Option ou dans le cadre d'essais: hypofractionné

- Traitement de tous les volumes à la même dose et avec le même fractionnement
- Traitement en inspiration bloquée fortement recommandé systématiquement pour le côté gauche et en cas de traitement de la CMI pour le côté droit, sauf chez les femmes jeunes chez qui la dose au niveau du sein controlatéral n'est pas acceptable.
- Traitement en modulation d'intensité recommandé si les contraintes dosimétriques le justifient
- Irradiation du sein ou de la paroi associée en cas d'indication pour irradiation ganglionnaire
- L'irradiation du niveau 2 est associée à celle du niveau interpectoral (Rotter)

Radiothérapie après traitement systémique néoadjuvant

Radiothérapie:

- Si patiente initialement N+ les indications de radiothérapie ganglionnaire seront basées sur le staging clinico radiologique initial
- Si initialement N- (clinico radiologique) les indications de radiothérapie ganglionnaire seront basées sur le staging post opératoire.
- Si irradiation ganglionnaire on réalisera toujours une RT de la paroi ou du sein dans le même temps y compris en cas de réponse complète.
- Indication de RT-CT concomitante en cas de progression locorégionale sous chimio néoadjuvante ou si la tumeur n'est pas accessible à une chirurgie (au mieux dans le cadre d'essais cliniques)

FORMES PARTICULIERES

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) est fréquent
- Le traitement locorégional chirurgical repose sur la mastectomie + geste ganglionnaire
- Indications de radiothérapie identiques aux femmes
- 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 60-70 ans **2-5**.

La plupart des cancers du sein chez l'homme sont du type ductal infiltrant avec une grande majorité exprimant RE, PR et AR **5**.

Le traitement locorégional repose avant tout sur la chirurgie. La chirurgie de référence du sein est la mastectomie totale **2-4**. On ne recommande pas de conservation de l'étui cutané pour des raisons anatomiques (accord d'experts).

Le taux d'envahissement ganglionnaire est en général plus élevé que chez la femme **4,7**. Le statut ganglionnaire peut être apprécié par la technique du ganglion sentinelle avec un bon niveau d'identification **2**.

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 **2-4,9**. La radiothérapie pariétale et ganglionnaire est fréquemment indiquée compte tenu de la présentation plus souvent avancée que chez la femme. Les critères de décision sont les mêmes que ceux utilisés chez les femmes. 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 ainsi comme les différents schémas thérapeutiques utilisés sont également dérivées des indications portées chez les femmes.

Concernant l'hormonothérapie adjuvante, le traitement par tamoxifène reste le traitement standard à favoriser en raison des études retrouvant une meilleure efficacité associée au tamoxifène par rapport aux inhibiteurs aromatase **10**.

Dans le cas d'impossibilité d'administration tamoxifène ou traitement précédent par tamoxifène avec indication à un traitement par inhibiteur de l'aromatase, celui-ci devra être administré en association à un analogue de la LH-RH pour prévenir une élévation du taux d'androgènes, qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité de cette hormonothérapie **ref11**.

Pas d'indication de mastectomie controlatérale prophylactique hors mutation

Une consultation d'oncogénétique sera proposée systématiquement en raison de la prévalence de mutation germinales prédisposantes.

Femmes âgées

Cette population est fréquente, le pic d'incidence du cancer du sein survenant aux alentours de 60 ans.

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 possible 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 la sensibilité élevée du G8, les recommandations récentes favorisent son utilisation systématique à partir de 75 ans, à toute prise en charge initiale (premier diagnostic), et lors d'une modification importante du statut tumoral après un contrôle prolongé (première rechute ou évolution).

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.
- Le traitement de référence est de 5 ans. Il peut suivre toutes les extensions discutées chez les sujets plus jeunes, mais doit prendre en compte l'espérance de vie globale.

Chimiothérapie adjuvante

- Les données publiées (essai clinique ou cohorte) concernant des populations de patients âgés (> 65-70 ans) de taille suffisante pour être représentatives montrent toutes une interaction majeure de l'efficacité de la chimiothérapie avec le statut des RE, l'impact de la chimiothérapie sur la survie s'effaçant en cas de statut ER+, quels que soient les autres paramètres pronostiques classiques anatomo-cliniques (pT, pN, grade, prolifération, etc.). Par conséquent :
 - **Tumeurs ER- : l'utilité de la chimiothérapie adjuvante est parfaitement démontrée** pour ces tumeurs hormonorésistantes, même à un âge avancé, mais le rapport bénéfice-risque dépend de l'espérance de vie qui doit être estimée (> 4-5 ans pour dépasser le pic d'incidence de récurrence de ces phénotypes).
 - **Tumeurs ER+ : l'hormonothérapie seule reste la référence du traitement systémique adjuvant.** Pour les tumeurs présentant certains facteurs pronostiques défavorables, la chimiothérapie peut être discutée en option, mais cette décision doit être justifiée et soumise à RCP formulée en connaissance d'un avis spécifique gériatrique.

- en cas de statut HER2 positif, la chimiothérapie adjuvante doit être complétée systématiquement d'un traitement par du trastuzumab sur 1 an.
- Le risque d'effets secondaires graves (grade 3-5) sous chimiothérapie adjuvante peut être approché par une évaluation gériatrique. **Le facteur déterminant le plus important est la durée du traitement, avec un seuil de 3 mois.**
- La chimiothérapie adjuvante doit être accompagnée d'une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile dès un risque de 10% compte tenu des conséquences plus graves chez le sujet âgé d'une telle complication.
- Schémas
 - **Les schémas standards les mieux documentés/validés** sont : 4 cycles d'anthracyclines type **AC** ou 4 cycles de taxotère cyclophosphamide (**TC**).
 - Par assimilation au schéma 4 TC et à sa durée, mais **sans niveau de preuve élevée**, le schéma 12 séances de **paclitaxel hebdomadaire** est considéré comme une option. Il faut cependant souligner le risque double de neuropathie grade 3-4 aux taxanes après 65 ans (28% vs 14%).
 - Les schémas séquentiels (anthracyclines puis taxanes) n'ont pas été documentés dans la population âgée. **Ils ne peuvent pas être considérés comme des standards** et dépassent le seuil des 3 mois de traitement déterminants pour le risque de survenue de complications graves.

Radiothérapie adjuvante

- Les schémas hypofractionnés sont recommandés.
- Des techniques adaptées comme le traitement en décubitus latéral isocentrique ou irradiation partielle du sein doivent être privilégiées.
- Son omission dans les petites tumeurs de bon pronostic sans envahissement ganglionnaire après traitement conservateur peut être envisagée en confrontation à l'espérance de vie, idéalement dans le cadre d'essais cliniques ou après une explication claire à la patiente sur le risque de récurrence.

CAT (adjuvant et métastatique)

1. G8 (par l'oncologue) en dépistage de fragilité
 - Recommandé à partir de 70 ans
 - Systématique à partir de 75 ans
 - A toute prise en charge initiale (premier diagnostic) et lors d'une modification importante du statut tumoral après un contrôle prolongé (première rechute ou évolution)
2. Evaluation gériatrique standardisée systématique si $G8 \leq 14$
3. RCP en connaissance de l'évaluation gériatrique ($G8 \pm$ évaluation détaillée si $G8 \leq 14$)

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 pendant la grossesse

Se référer au Référentiel National Cancer et Grossesse (<http://cancer-grossesse.aphp.fr/>)

Formes histologiques rares

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 grade. Des translocations spécifiques sont associées à certaines formes. Penser à éliminer une tumeur non épithéliale ou une métastase par étude immunohistochimique devant une forme particulière de carcinome triple-négatif sans composante *in situ* associée.

Formes rares de tumeur triple négative de bon pronostic

- Carcinome adénosquameux 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.
- Carcinome médullaire : le diagnostic repose sur les 5 critères histologique de Ridolfi et est associé à un bon pronostic. Toutefois, il est conseillé dans la classification OMS 2012 de remplacer ce diagnostic par celui de « carcinome avec aspects médullaires » en raison de la mauvaise reproductibilité diagnostique de ce type histologique.

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 de carcinome épidermoïde (métaplasie épidermoïde) ou de sarcome de type ostéosarcome, chondrosarcome, cellules fusiformes, fibromatose, rhabdomyosarcome (métaplasie mésenchymateuse). Cette composante est souvent majoritaire, parfois exclusive. Ces tumeurs sont souvent de grande taille, d'évolution rapide, comportent un taux proportionnellement faible de N+ (20%).
- Carcinome neuro-endocrine (CNE) : trois types identifiés par la classification OMS 2012
 - CNE bien différencié
 - CNE peu différencié à petites ou grandes cellules, analogue des formes pulmonaires. Ils sont caractérisés par une nécrose souvent marquée, une infiltration marquée et un taux de prolifération élevé.
 - Carcinomes canaux (NOS) ou autres types avec différenciation neuro-endocrine. C'est la forme la plus fréquente des CNE mammaires. Il n'y pas de seuil d'expression des marqueurs neuroendocrines. La différenciation NE est un facteur pronostique péjoratif (Lavigne et al, Mod Pathol).

Formes rares de tumeurs papillaires

- Carcinome papillaire encapsulé: tumeur papillaire comportent des axes fins bordés par des cellules carcinomateuses de grade nucléaire faible ou modéré et limitée par une capsule fibreuse
 - Carcinome papillaire solide : tumeur constituée par des nodules bien limités, contigus contenant des axes fibrovasculaires fins et une prolifération carcinomateuse monotones, de grade nucléaire faible à modéré.
- Les carcinomes papillaires encapsulé et solide de grade nucléaire faible et modéré ont un pronostic favorable et sont considérés comme une forme de carcinome *in situ* dans la classification OMS 2012. Une composante infiltrante associée doit être recherchée.
- Carcinome papillaire encapsulé de haut grade : ces tumeurs ont un haut grade nucléaire et sont considérés comme des carcinomes infiltrants.

PRISE EN CHARGE

1. Relecture des lames selon besoins pour affirmer le diagnostic de formes rares en particulier si l'histologie a un impact décisionnel majeur. Biomarqueurs spécifiques à réaliser selon nécessité.
2. Discussion RCP obligatoire des cas de forme rares avant prise en charge thérapeutique

Tumeurs de bon pronostic de formes particulières :

- Adénoïdes kystiques : pas de chimiothérapie adjuvante
- Sécrétants juvéniles : pas de chimiothérapie adjuvante
- Carcinome adénosquameux de bas grade : pas de chimiothérapie adjuvante
- Médullaires : indication de chimiothérapie à réaliser selon les standards en vigueur.

Tumeurs de mauvais pronostic de formes particulières :

- Carcinome métaplasiques : chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante en privilégiant les schémas 8 cycles et dose-dense
- Carcinome neuro-endocrine
- CNE bien différencié :
- CNE peu différencié à petites ou grandes cellules :
- Carcinomes canaux (NOS) ou autres types avec différenciation neuro-endocrine: selon la chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante

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

Formes rares de tumeurs papillaires

- Carcinome papillaire encapsulé ou solide de grade nucléaire faible ou modéré sans composante infiltrante : pas de chimiothérapie
- Carcinome papillaire encapsulé ou solide de grade nucléaire faible ou modéré avec composante infiltrante : indication standard de chimiothérapie prenant en compte la taille de la composante infiltrante
- Carcinome papillaire encapsulé de haut grade nucléaire : indication standard de chimiothérapie prenant en compte la taille du carcinome infiltrant

FORMES LOCALEMENT AVANCEES

Présentation N3 initiale

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 en charge 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++

Cancer du sein inflammatoire

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-IIIC

Bilan diagnostique et d'extension :

- mammographie/échographie
- IRM mammaire
- Biopsie mammaire guidée par l'imagerie (cf. prélèvements)
- Biologie/Ca15-3 + TEP TDM

Optionnel

- Photos initiales

- Biopsie cutanée

Prise en charge thérapeutique

- Chimiothérapie néoadjuvante :
4 cycles d'anthracyclines (ACdd ou EC) – 4 cycles de taxanes +/- Trastuzumab (non concomitant avec anthracyclines)
- Monitoring de la réponse : clinique (/6 à 9 semaines) et imagerie en fin de traitement
- Mastectomie + curage niveau I et II sans RMI
- Radiothérapie locorégionale (paroi, sus- et sous-claviculaire, CMI)
- Hormonothérapie si RH+ (cf. cancer du sein non-inflammatoire)

RECIDIVES LOCALES

La prise en charge sera autant que possible 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).

Facteurs pronostiques à considérer après RL :

- sous-type histologique
- temps à la RL (Récepteurs hormonaux non exprimés : <33 mois ; RH+ : <49 mois)
- taille
- grade
- N initial
- infiltration lymphovasculaire
- Age <40 ans

Bilan

- scanner TAP et scinti os ou-TEP scanner
- IRM mammaire si second traitement conservateur envisagé.
Alternative : angiomammographie

Chirurgie

Le traitement chirurgical d'une **récidive in situ** repose sur une mastectomie avec ganglion sentinelle (sans curage si non détection).

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 :

- Curage axillaire si le traitement initial était une procédure du ganglion sentinelle
- En l'absence de procédure axillaire initiale : GS ou curage axillaire

- Un deuxième GS peut être discuté au cas par cas si l'examen clinique et l'écho axillaire sont négatifs

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

2^{ème} traitement conservateur :

Il n'existe aujourd'hui pas d'argument dans la littérature permettant de recommander la réalisation 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
- récurrence > 5 ans
- unifocale
- chirurgie conservatrice réalisable dans de bonnes conditions (esthétique, état cutané post radiothérapie, imagerie de contraste – IRM ou angiomammographie - réalisée)
- patiente informée des risques et ayant donné son accord
- l'option d'une irradiation partielle du sein doit être discutée en RCP et avec la patiente

Traitement médical adjuvant

Un traitement médical néo-adjuvant est hors standard en cas de rechute locale en zone irradiée opérable. Il peut être considéré comme une option dans les formes agressives (présentation clinique et forme histologique).

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

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

HT adjuvante si RE+ **REF**, type à discuter selon résistance avérée (si rechute survenue sous traitement d'hormonothérapie)

CT adjuvante pour les RE- **REF** et à discuter au cas par cas si RE+ (cas de RL précoces sous hormonothérapie adjuvant et patientes <40 ans)

Radiothérapie

En l'absence d'irradiation antérieure, suivant les mêmes critères pour les indications que pour une tumeur primaire, considérant la récurrence comme un facteur de risque supplémentaire

Ré-irradiation après 2^{ème} traitement conservateur (irradiation partielle du sein, à valider en RCP et avec la patiente)

TRAITEMENTS DE SUPPORT

Pendant la chimiothérapie (néo)adjuvante

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 EC100 (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. **Indication systématique de GCSF.**
- A l'information apportée à la patiente

Nausées et Vomissements

Recommandation standards

Gants et chaussettes réfrigérées pour docetaxel et paclitaxel systématiques+++

Facteurs de croissance

On suivra les recommandations AFSOS, ESMO et ASCO
L'utilisation des biosimilaires est fortement recommandée

GCSF :

EC100 : GCSF systématique en prévention primaire est une option

PACLITAXEL hebdo standard : 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 et DOCETAXEL : GCSF systématique en prévention primaire

A la phase avancée :

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

Modalités pratiques :

- ESMO : commencer à 24-72h de la dernière chimio
- Durée maximale recommandée : 7j
- Non recommandé si chimio hebdomadaire

EPO :

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

En cas d'anémie < 10 g/dL : 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.

A la phase avancée :

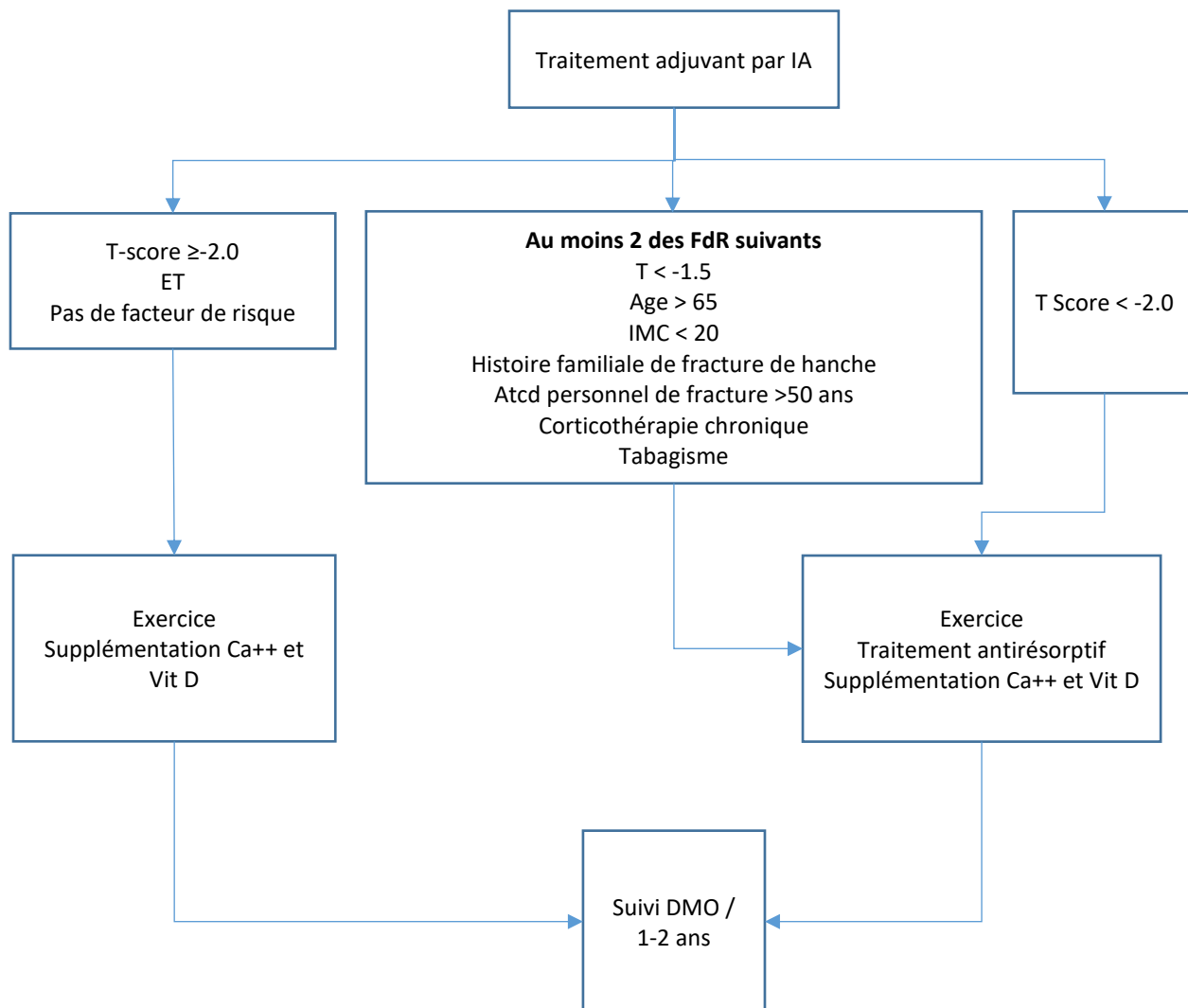
Une anémie avec Hb < 10 g/dL non corrigeable par fer et administration de vitamines B9/B12 (si déficits), doit faire discuter un support hématologique, soit agent stimulant l'érythropoïèse, soit transfusion globulaire. Le statut martial doit également être vérifié (voir supra chapitre adjuvant). Le choix 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.

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

Anti-aromatases et ostéoporose

Recommandations ESMO 2011 :



Activité physique adaptée

Définitions

L'activité physique est définie comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos ». Elle peut être classée en quatre principaux domaines : l'AP liée aux déplacements actifs (marche, vélo, montée des escaliers...), aux activités domestiques (travaux de bricolage, ménage...), aux activités professionnelles et aux loisirs (jardinage, gymnastique individuelle, activités sportives...). Chaque séance se caractérise par son intensité, sa durée, sa fréquence. Les fonctions physiologiques sollicitées peuvent être à prédominance cardio-circulatoire, musculaire ou la souplesse et l'équilibre.

Intensité Faible	Intensité moyenne	Intensité forte
1,6 à 2,9 MET	3 à 6 MET	6 à 9 MET
<u>Emploi de bureau</u> <u>Transport</u> <u>Loisirs artistiques</u> <u>Promener son chien</u>	<u>Emplois</u> : agent d'entretien, Jardinier, employé de magasin ou d'usine, barman, coiffeur, cuisinier, bâtiment <u>Sports</u> - marche à allure modérée, - nage, - tennis en double, - golf, - bicyclette	<u>Emploi</u> : port d'objets lourds <u>Sports</u> : - montée rapide d'escaliers, - course à pied à 8 km/h - cyclisme à 20 km/h - ski de fond - pompes répétées
Conversation normale Pas d'essoufflement	FC de 55 à 70 % de la FC max Conversation possible Léger essoufflement Transpiration modérée	FC de 70-90 % de la FC max Conversation difficile Essoufflement important Transpiration forte

Effets de l'APA

- Amélioration des capacités physiques : amélioration des capacités cardio-respiratoires évalué par la VO2 max ou le pic de consommation en oxygène ; amélioration de plus de 30% des performance de force musculaire
- Amélioration de la composition corporelle (réduction de la masse grasse, du poids corporel et de l'indice de masse corporelle, et un maintien, voire une augmentation, de la masse musculaire)
- Diminution de l'insulino-résistance (réduction de l'IGF1), une stimulation de l'immunité par un accroissement de l'activité NK et de la prolifération T lymphocytaire
- Amélioration de la qualité de vie globale (méta-analyses Duitjs 2011, Carayol 2013, Zeng 2014, Wirtz 2018), associé à une réduction de la fatigue d'environ 40 % (Jacobsen 2007, Kangas 2008, Speck 2010, Brown 2011, Fong 2012, Cramp 2012) ; un impact positif sur l'estime de soi (Mishra 2012b) ; une réduction d'un syndrome dépressif (Buffart 2012) ; une réduction d'un syndrome douloureux (Steindorf, 2014 ; Rogers, 2009 ; Irwin 2015) en particulier les arthralgies sous hormonothérapie (Brown 2014, Nyrop 2014, Rogers 2009b)
- Réduction des effets indésirables des traitements : réduction des complications péri-opératoires, prévention de la perte osseuse et de l'atteinte musculaire sous hormonothérapie, réduction de la cardiotoxicité et de la neurotoxicité (neuropathie et trouble cognitif) chimio-induite
- Augmentation de la survie avec une réduction de 40% et 30 % de la mortalité globale du risque de récurrence. L'effet positif apparaît plus marqué avec des quantités d'AP est élevé mais reste significatif dès 5 MET.h/semaine. (Ibrahim 2011, Schmid 2014, Lahart 2015)

Recommandations

L'INCa a préconisé l'intégration de l'AP dans le panier de soins oncologiques de support, selon l'instruction N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer. La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 introduit la notion de **prescription médicale d'AP adaptée** à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection longue durée (ALD), et notamment de cancer.

La recommandation est celle **d'une pratique d'AP mixte** (développement des capacités cardio-respiratoires et renforcement musculaire), comportant des exercices **d'intensité modérée ou élevée** avec une quantité hebdomadaire proche de celle recommandée en prévention primaire pour la population générale : **30 min par jour d'AP au moins 5 jours par semaine (12 à 15 MET.heure/semaine)**

Les professionnels de cancérologie ou pour mission l'information / sensibilisation à l'AP des patients, facilitant leur engagement. Pour chaque la mise en place d'une pratique régulière d'AP sera personnalisée en fonction de ses capacités, de ses souhaits, et de l'offre disponible dans son périmètre de vie. Des informations utiles sont disponibles sur les sites suivants :

<https://www.lasanteparlesport.fr>

www.sportetcancer.com ; [Comité CAMI Ile de France \(75-77-78-92-93\)](http://www.comite-cami-ile-de-france.fr)

<http://www.sielbleu.org>

www.ligue-cancer.net/cd75/journal

www.retouradomicile.fr/

CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE



Mastectomies actuelles



Reconstruction mammaire immédiate

Techniques de mastectomie

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

- Données carcinologiques : localisation, multifocalité, traitements adjuvants prévus
- Morphologie : forme, volume, degré de ptose
- Comorbidité : BMI, tabagisme, diabète, autres

Techniques possibles :

- ✓ 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)

-> pour les indications du lipofilling cf

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/evaluation_de_la_securite_et_des_conditions_de_realisation_de_lautogreffe_de_tissu_adipeux_dans_la_chirurgie_reconstructrice_reparatrice_et_esthetique_du_sein_-_rapport_devaluation_2015-02-20_11-52-13_659.pdf

IMPORTANT :

1. En cas de nécessité d'une surveillance postopératoire par IRM (patientes à risque notamment), éviter l'utilisation d'un expandeur à valve métallique.
2. En cas de mutation germinale TP53, les prothèses ne sont pas recommandées (niveau de preuve 4 sur le risque de lymphome anaplasique)

Indications (à valider systématiquement en RCP)

- Carcinome intracanalair étendu avec indication de mastectomie et GS
- Récidives après traitement conservateur
- Chirurgie Prophylactique chez patientes mutées ou à risque familial. 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, des comorbidités et des antécédents et du choix de la patiente
- Lésions infiltrantes avec ou sans indication préopératoire de traitement adjuvant

Pour les tumeurs infiltrantes, discuter la reconstruction immédiate en fonction du bénéfice/risque par rapport à d'éventuelles complications qui pourraient retarder les traitements adjuvants.

Les demandes de mastectomies contralatérales prophylactiques chez des patientes non mutées et sans risque familial n'ont pas d'indication à ce jour.

La seule **contre-indication absolue** d'une reconstruction immédiate est le cancer inflammatoire T4d.

La reconstruction est **discutée au cas par cas pour les lésions T4a et T4b** ayant eu une bonne réponse clinique et IRM à la chimiothérapie et pour les patientes métastatiques d'emblée.

RMI et traitements adjuvants

La chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante ne sont pas des contre-indications à la reconstruction immédiate, quelle que soit la technique de reconstruction réalisée.

La radiothérapie post-opératoire n'est pas une contre-indication à la reconstruction immédiate.

Il s'agit néanmoins d'une option, à discuter individuellement avec les patientes.

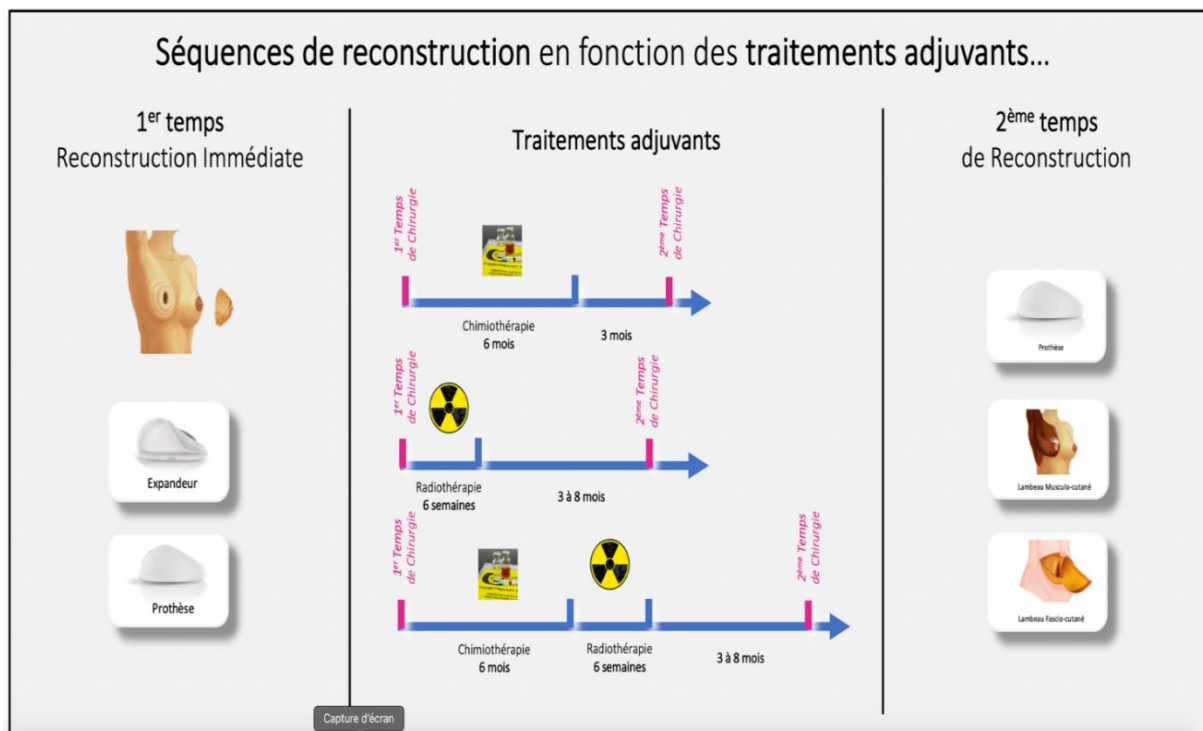
Pour limiter les risques de séquelles liées à la radiothérapie sur une reconstruction autologue, une reconstruction par implant (prothèse définitive ou expandeur) est à privilégier. En cas de demande de reconstruction autologue par la patiente, un implant (prothèse définitive ou expandeur) sera utilisé lors de la mastectomie et remplacé après la radiothérapie par un lambeau ou par lipofilling. Cette séquence de RMI en 2 temps permet aux patientes de garder le bénéfice d'une reconstruction immédiate avec une conservation de la peau et de la PAM tout en évitant les séquelles irréversibles de la radiothérapie sur la technique définitive de reconstruction.

Les résultats de la radiothérapie ne sont pas impactés par la reconstruction immédiate, quelle que soit la technique de reconstruction utilisée (ESTRO 2019).

Options du 1^{er} temps de reconstruction en fonction de la radiothérapie...

Sans radiothérapie adjuvante prévue Sans antécédent de radiothérapie	En cas de radiothérapie adjuvante prévue	Avec antécédent de radiothérapie
 Expandeur	 Expandeur	 Expandeur
 Prothèse	 Prothèse	 Prothèse
 Lambeau Musculo-cutané	 Lambeau Musculo-cutané	 Lambeau Musculo-cutané
 Lambeau Fascio-cutané	 Lambeau Fascio-cutané	 Lambeau Fascio-cutané

Séquences de reconstruction en fonction des traitements adjuvants...



Reconstruction mammaire immédiate : conservation de la plaque areolo-mamelonnaire

En cas de mastectomie thérapeutique avec reconstruction immédiate, une conservation de la plaque aréolo mamelonnaire est indiquée si :

- Absence d'atteinte clinique ou radiologique de la PAM
- Absence microcalcifications rétro-aréolaires

- Absence d'écoulement mamelonnaire
- Absence de Maladie de Paget

Les indications de radiothérapie post-opératoire sont inchangées et indépendantes de la conservation de la PAM.

Technique de mastectomie avec conservation de la PAM :

- Orienter de la pièce opératoire de mastectomie avec repérage de la position de PAM par fils ou agrafes
- Retourner la PAM en « doigt de gant » pour réaliser si besoin une recoupe du tissu glandulaire rétro-mamelonnaire.
- Pas d'indication à un examen extemporané du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire

Une exérèse secondaire de la PAM est indiquée en cas d'envahissement du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire sur la pièce de mastectomie.

Informez la patiente du risque d'exérèse secondaire de la PAM en cas d'atteinte du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire.

Indications résiduelles absolues de mastectomie sans RMI:

A l'heure actuelle nous ne pouvons pas proposer la reconstruction immédiate seulement en cas de :

- ✓ Souhait de la patiente
- ✓ T4d (cancers inflammatoires)
- ✓ Nous discutons au cas par cas pour :
 - T4 (hormis T4d) et bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante démontrée par une IRM
 - Patiente métastatique d'emblée

IMPORTANT : attention si une patiente doit avoir une surveillance IRM du fait de son cancer ou d'une situation génétique, il faut éviter de lui mettre un expandeur qui contre indique cette IRM

Lipofilling après traitement d'un cancer infiltrant: contre-indications, précautions

La HAS en 2015 considère que l'autogreffe de tissu adipeux constitue une modalité chirurgicale possible dans la chirurgie réparatrice, reconstructrice et esthétique du sein, en dehors de la symétrisation du sein controlatéral au décours d'une chirurgie carcinologique mammaire.

Dans le cadre de la **chirurgie esthétique** et de la **chirurgie réparatrice sans antécédent de cancer du sein** (ex: malformation congénitale), les contraindications à l'autogreffe de tissu adipeux dans le sein sont:

- ✓ Une attente déraisonnable de la patiente quant aux résultats (augmentation mammaire importante);
- ✓ Une réserve de graisse insuffisante;
- ✓ Une instabilité pondérale (ex: crise de boulimie ou d'anorexie);
- ✓ Des facteurs de risque familiaux (les mêmes que lors d'une consultation d'oncogénétique), histologiques (biopsie mammaire révélant des lésions atypiques), génétiques (ex: BRCA 1 et 2, PTEN, P53) et médicaux (ex: irradiation thoracique);
- ✓ Une pathologie cancéreuse mammaire évolutive, mise en évidence par un bilan préopératoire radiologique anormal (ACR 3, 4, 5 ou 6).

Le bilan préopératoire d'une autogreffe de tissu adipeux dans le sein en chirurgie réparatrice ou esthétique devrait comprendre :

- Avant 30 ans, une échographie mammaire pour toutes les patientes,
- De 30 à 40 ans, une mammographie à une incidence, complétée d'une échographie,
- Après 40 ans, une mammographie complète, complétée d'une échographie.

Ce bilan devrait être réalisé dans les 6 mois avant l'opération.

Concernant le bilan postopératoire, il devrait être fait à 1 an avec les mêmes examens du bilan préopératoire selon l'âge, pour rejoindre à 50 ans le dispositif de dépistage du cancer du sein.

Dans le cadre de la **chirurgie réparatrice après chirurgie conservatrice** d'un cancer du sein (mastectomie partielle), les contrindications à l'autogreffe de tissu adipeux dans le sein sont:

- ✓ Une absence de rémission locale, mise en évidence par un examen clinique et/ou un bilan préopératoire radiologique mammaire anormal (ACR 3, 4, 5 ou 6);
- ✓ Une maladie métastatique non contrôlée;
- ✓ Une résection de la tumeur non in sano;
- ✓ Un délai de moins de 2 ans après complétion des traitements locaux;
- ✓ Des traitements conservateurs incomplets, que ce soit sur le plan chirurgical, radiothérapeutique ou médical

Le bilan préopératoire d'une autogreffe de tissu adipeux dans le sein en chirurgie réparatrice, après chirurgie conservatrice d'un cancer du sein, devrait être réalisé au maximum 4 à 6 mois avant l'intervention et devrait comprendre une mammographie, une échographie mammaire et axillaire ainsi qu'une IRM.

Le bilan postopératoire, réalisé 1 an après l'intervention, devrait comprendre une mammographie et une échographie mammaire et axillaire (l'IRM n'est pas retenue pour des raisons d'accessibilité). Après 1 an, la patiente rejoint le bilan classique de suivi après traitement d'un cancer du sein.

Séquence inversée

Aucune preuve dans la littérature de l'efficacité carcinologique de cette technique, il faut attendre les résultats des études

Attention à la perte d'information pronostique après chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs HER2+ et TN.

Consiste à réaliser une radiothérapie préopératoire (après éventuelle chimiothérapie préopératoire) afin de permettre une reconstruction mammaire immédiate lorsqu'il existe une indication de radiothérapie de paroi après mastectomie totale. La mastectomie est alors réalisée avec ou sans conservation de la PAM puis une reconstruction mammaire immédiate autologue (lambeau de grand dorsal +/- prothèse ou lambeau abdominal).

Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour recommander cette technique, qui peut toutefois être discutée au cas par cas en RCP sur demande de la patiente. Les critères devant être pris en compte pour envisager une séquence inversée sont :

- Carcinome infiltrant avec indication de chimiothérapie néo-adjuvante, radiothérapie et mastectomie avec ou sans conservation de l'étui cutané.
- Indice de performance ≤ 1 (OMS).
- Non métastatique, non inflammatoire
- Sans progression à la chimiothérapie néoadjuvante

- Sans contre-indication à une reconstruction mammaire immédiate par lambeau de grand dorsal du fait des comorbidités

La séquence inversée peut être prise en compte en cas de patiente métastatique d'emblée et qui répond bien aux traitements neoadjuvants (chimiothérapie +/- radiothérapie), la décision devra être prise en RCP.

SURVEILLANCE APRES LA PHASE PRECOCE

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 (pour les formes plus à risque de récidives : /4 mois pendant 2 ans puis /6mois pendant 3 ans).

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.

Suivi après reconstruction avec implant mammaire :

- Examen clinique annuel et suivi radiologique adapté (Ministère de la Santé, 2019 : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/article/questions-reponses-a-destination-des-femmes-porteuses-d-implants-mammaires>)
- IRM si suspicion de rupture ou autre anomalie.

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 préthérapeutique 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 le centre de soins, soit totalement, une lettre type de recommandations sera adressée au médecin référent externe choisi par la patiente.

Suivi cardiologique

Un suivi cardiologique systématique peut être proposé essentiellement après exposition aux anthracyclines, au trastuzumab et à la radiothérapie.

Les modalités et la fréquence du suivi seront fonction :

- Des doses administrées et des associations thérapeutiques
- De terrain médical (âge, comorbidités)

Le suivi repose sur la concertation avec un cardiologue référent si besoin, et:

- L'évaluation clinique
- La mesure de la FEVG et du strain échographiques
- Pour certains, sur certains paramètres biologiques (BNP, proBNP, troponines...)

PRISE EN CHARGE GYNECOLOGIQUE

Fertilité

A l'heure actuelle il n'y a pas de marqueur validé pour prédire la fertilité après traitement d'un cancer. Les données disponibles concernent le plus souvent le **risque d'aménorrhée**, qui n'est pas le reflet de la réserve ovarienne. Le risque d'insuffisance ovarienne après traitement du cancer est estimé en prenant en compte de paramètres d'une part liés à la patiente et d'autre part liés aux traitements envisagés.

Cadre légal: « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. » *Loi de bioéthique de 2004 et de l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32*

Il faut informer les femmes en âge de procréer (43 ans et moins) :

- De l'impact possible des traitements sur la fertilité et des possibilités de grossesse après cancer
- Des possibilités de préservation de la fertilité: balance bénéfices/risques
- Cette information doit être dispensée indépendamment d'un critère d'âge et du nombre d'enfants de la patiente
- L'information doit être tracée dans le dossier médical
- De la nécessité de poursuivre une contraception pendant et après le traitement

Il est nécessaire de :

- Proposer une consultation d'oncofertilité pour les patientes qui le souhaitent
- Cet adressage doit être aussi précoce que possible dans le parcours de soin
- Planifier une préservation de la fertilité sans retarder la prise en charge cancérologique

*** Risques d'infertilité liés à la patiente**

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

Ce bilan comprend :

- Une échographie pelvienne avec compte des follicules antraux faite de préférence à J3 du cycle
- Un bilan hormonal : hormone anti-Müllérienne sérique (**AMH**) à n'importe quel moment du cycle

On complète également ce bilan par des sérologies pour le VIH, les hépatites B et C et la syphilis, nécessaires à toute congélation de gamètes ou de tissu ovarien.

***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.

***Indications et techniques**

Les techniques sont adaptées au type de prise en charge du cancer du sein (chirurgie première ou chimiothérapie néoadjuvante).

• La cryopréservation embryonnaire

Réalisée après stimulation ovarienne, la cryopréservation embryonnaire est la technique qui offre le plus de chance de grossesse ultérieure mais elle nécessite d'avoir un partenaire hétérosexuel stable. L'embryon ne pourra être réimplanté dans le cadre du projet parental qu'en cas de maintien de ce couple.

En cas de cancer RH+ : on discutera la possibilité de la stimulation au cas par cas, au mieux après chirurgie, et en fonction de la gravité.

• La cryopréservation ovocytaire

Cette technique permet de réaliser une préservation de la fertilité y compris pour les patientes qui ne sont pas en couple stable.

• La maturation in vitro des ovocytes (MIV)

La maturation ovocytaire in vitro ne nécessite pas de stimulation ovarienne préalable et peut être réalisée dans le cadre de l'urgence. Suite à cette maturation, des ovocytes peuvent être conservés (ainsi que des embryons si la patiente est en couple hétérosexuel stable). Contrairement à la cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire, elle peut être proposée en situation néo-adjuvante.

• **La cryopréservation de cortex ovarien** a des indications limitées dans le cancer du sein (gonadotoxicité faible à intermédiaire de la chimiothérapie et risque de diminution de la fonction ovarienne par cette technique).

• **Prescription d'un agoniste de la LHRH** pendant la chimiothérapie (à débiter une semaine avant la chimiothérapie) (*Lambertini, JCO, 2018*) : (i) diminue le risque d'aménorrhée chimio-induite (ii) augmente le taux de grossesse (iii) données rassurantes en terme de survie sans récurrence et survie globale.

Ce traitement ne peut se substituer aux autres méthodes de préservation de la fertilité qui doivent être systématiquement proposées.

Pour plus de détails, se référer au référentiel « préservation de la fertilité de la femme pubère » 2019.

Grossesse après cancer du sein

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

- Cancer du sein localisé, traité de façon adéquate et en rémission complète
- Après un **recul d'au moins 2 à 3 ans** par rapport à la fin du traitement (à valider en fonction de l'âge de la patiente, du statut des RH et de l'envahissement ganglionnaire initial)
- Avis favorable d'une **RCP**
- La grossesse n'est pas un facteur de risque de récurrence mais, en cas d'hormonothérapie: si souhait de la patiente d'arrêter le Tamoxifène informer sur la **réduction du bénéfice** liée à la réduction de la durée du traitement
- **Bilan pré-grossesse** (datant de <4 mois) incluant examen clinique, imagerie mammaire, bilan biologique, bilan d'extension ainsi qu'une échographie cardiaque si antécédent de chimiothérapie par anthracyclines.
- Arrêt du Tamoxifène **10 semaines** avant la mise en route de la grossesse.
- Suivi rapproché pendant la grossesse dans une **maternité de niveau 2 ou 3**
- **Reprise** de l'hormonothérapie au décours de la grossesse si indiquée

En cas d'infertilité, référer rapidement la patiente en centre de PMA pour bilan complet et discussion de l'utilisation des ovocytes et/ou embryons préalablement conservés dans le cadre de la préservation de la fertilité

Sexualité

SIGNES	CONDUITE A TENIR
baisse de la libido	rassurer : la sexualité peut être maintenue et rester satisfaisante malgré la modification de la libido
	informer du caractère fréquent et sans gravité
	expliquer que les causes sont multifactorielles
	rechercher les causes favorisantes :
	douleur
	évaluation de la douleur
	traitement antalgique adapté
	consultation antidouleur si nécessaire
	fatigue
	consultation médicale pour bilan étiologique si persistance à distance de la prise en charge oncologique initiale
	prise en charge des troubles du sommeil
	encourager une alimentation équilibrée
	favoriser/prescrire un exercice physique régulier
modifications hormonales	consultation avec le sexologue pour aider à gérer la baisse de désir

		rechercher et prendre en charge la sècheresse vaginale et les troubles urinaires associés (cf. tableaux dédiés)
	mauvaise acceptation de l'image corporelle (modifiée par la perte de cheveux, les variations pondérales, une mastectomie...)	consultation avec l' oncopsychologue ou le psychiatre
		consultation avec la diététicienne ou le médecin nutritionniste si nécessaire
		consultation avec le chirurgien dans le cadre du projet de reconstruction si mastectomie
		proposer la participation aux ateliers bien-être (sophrologie, relaxation...) ou dédiés aux questions d'esthétique
		favoriser/prescrire un exercice physique régulier
	troubles anxiodépressifs	consultation avec l'oncopsychologue ou le psychiatre
		proposer la participation aux ateliers bien-être (sophrologie, relaxation...)
		prise en charge médicamenteuse si nécessaire
		favoriser/prescrire un exercice physique régulier
sècheresse vaginale		cf. tableau "sècheresse vaginale"
troubles urinaires		cf. tableau "troubles urinaires"
difficultés conjugales		consultation avec l'oncopsychologue
		thérapie conjugale

CONTRACEPTION

Toute contraception hormonale est contre-indiquée. On peut proposer :		
DIU cuivre		Il existe une taille adaptée pour les femmes nullipares
Préservatifs		efficacité contraceptive diminuée en cas de mauvaise observance
		protège des maladies sexuellement transmissibles
Stérilisation à visée contraceptive	féminine par ligature de trompes	délai de réflexion de 4 mois
	masculine par vasectomie	

Complications gynécologiques des traitements

TAMOXIFENE

avant le traitement	informer les patientes à propos de l'augmentation modérée du risque de pathologie endométriale bénigne ou maligne	
	éducation thérapeutique : apprendre aux patientes qu'il faut consulter rapidement en cas de métrorragies	
	contraception efficace nécessaire en raison du risque tératogène	
	échographie pelvienne	
	hystéroscopie en cas d'épaississement de l'endomètre ou d'aspect de polype de l'endomètre	
pendant le traitement	examen gynécologique annuel	
	échographie pelvienne si symptômes	
	consultation rapide en cas de métrorragies	examen gynécologique
		échographie pelvienne
		hystéroscopie diagnostique
	rassurer en cas de kystes ovariens	souvent bénins, induits par le Tamoxifène
		surveillance échographique des kystes liquidien purs seulement si taille > 30 mm
		utilisation transitoire d'un agoniste LHRH possible si kystes persistants et
		autre possibilité si kystes persistants et symptomatiques : suspension transitoire du
	contraception efficace nécessaire en raison du risque tératogène	cf tableau "contraception"
	rassurer sur la fréquente augmentation des pertes vaginales	prélèvement vaginal bactériologique avec recherche de Chlamydiae trachomatis en cas de symptômes associés pour éliminer une cause infectieuse associée
	possibilité de sécheresse vaginale	cf tableau "sécheresse vaginale"
	possibilité de troubles urinaires	cf tableau "troubles urinaires"
	possibilité de bouffées de chaleur	cf tableau "bouffées de chaleur"
après arrêt du Tamoxifène ou remplacement par antiaromatases	examen gynécologique annuel	
	consultation rapide en cas de métrorragies	examen gynécologique
		échographie pelvienne
		hystéroscopie diagnostique

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

En cas de prescription d'une anti-aromatase (IA), **informer sur les complications notamment gynécologiques.**

En cours de traitement, **rechercher ces complications et proposer une prise en charge efficace.**

Cela permet de favoriser le maintien de la qualité de vie et favoriser l'observance du traitement

Bien que la sécheresse vaginale, les troubles urinaires et les bouffées de chaleur

soient également régulièrement observés après chimiothérapie et/ou lors d'un traitement Tamoxifène,

Ces symptômes sont plus fréquents et plus intenses chez les patientes traitées par anti-aromatases.

rechercher et prendre en charge les complications associées	troubles de la flore vaginale (vaginose, mycose) ou infections urinaires à répétition	prélèvement vaginal bactériologique ou ECBU si doute diagnostic
		traitement anti-infectieux adapté +/- traitement d'entretien
	baisse du tonus périnéal et incontinence urinaire d'effort	rééducation périnéale
		prise en charge chirurgicale si nécessaire
	vaginisme	consultation avec un sexothérapeute
traiter la sécheresse vaginale	soins locaux non hormonaux	utilisation pour les rapports d'un lubrifiant vaginal
		application régulière d'une crème vaginale non hormonale (1 - 2) comprenant par exemple de l'acide hyaluronique et si besoin d'une crème vulvaire non hormonale
	traitement local hormonal	option après échec des soins locaux non hormonaux et après accord de l'oncologue : 1 à 2 ovules de promestriene/semaine
	Traitement par laser CO2 ou Erbium. IL existe des données sur des petites séries. Efficace et bien toléré chez les femmes ménopausées (3) et après cancer du sein (4-6). Un essai randomisé est également en cours. Le schéma thérapeutique usuel comprend 3 séances espacées d'un mois puis une séance d'entretien tous les 12-18 mois	

BOUFFEES DE CHALEUR

hygiène de vie	favoriser/prescrire une activité physique régulière , qui aidera à préserver le sommeil souvent altéré par les bouffées de chaleur	
	alimentation équilibrée , si surpoids proposer une consultation avec une diététicienne ou un nutritionniste (1)	
mesures psychologiques	lutter contre le stress	proposer la participation à un atelier "bien être" (sophrologie, relaxation, yoga...)
		dépister et traiter un éventuel trouble anxiodépressif
	proposer un accompagnement psychologique si besoin	
médecines alternatives	L' hypnose peut être proposée (2)	
	L'auriculothérapie et l' acupuncture sont sans risque, d'efficacité variable sur les bouffées de chaleur selon les études. Ils peuvent également être efficace pour la gestion des autres symptômes de la carence en oestrogènes (3, 4)	
compléments alimentaires	Il convient de vérifier l'absence de phytoestrogènes dans la composition. Plusieurs spécialités sont proposées	
	Le serelys, non évalué après cancer du sein, présente une efficacité très modérée (5)	
traitements médicamenteux	Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS) et inhibiteurs spécifiques de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont montré une efficacité sur la réduction des bouffées de chaleur. Il existe une interaction avec le Tamoxifène. On préférera l'utilisation par exemple du Citalopram ou de la Venlafaxine (6) chez les patientes sous Tamoxifène	
	L'abufene est le seul produit non hormonal qui a l' AMM dans l'indication traitement des bouffées de chaleur (déremboursé en raison d'une efficacité insuffisante)	
	La gabapentine peut être proposée (7). Ce traitement n'est pas proposé en première intention en raison de ses effets secondaires	
réévaluation de l'hormonothérapie	évaluation oncologique avec éventuelle proposition de modifier l'hormonothérapie si possible, dans l'objectif de favoriser l'observance du traitement	

REFs

L'APRES CANCER

Toutes les patientes devront avoir accès à un résumé de leur traitement et plan de suivi.

Le médecin référent externe et l'équipe d'oncologie devront être en communication pour les soins post-traitement. Il est recommandé que les cliniciens encouragent l'inclusion de l'entourage des patients (conjoint, famille) dans le suivi des patientes.

Dans les consultations de suivi on doit systématiquement:

1. Evaluer effets physiques et psychosociaux à long terme du cancer du sein et des traitements
2. Faire promotion de la santé

1. Évaluation effets physiques et psychosociaux à long terme du cancer du sein et des traitements

Au cours de la consultation de suivi, les domaines cliniques suivants doivent être adressés avec les patientes:

Domaines cliniques	Gestion en cas de problèmes
Problèmes d'image corporelle	• Offrir 1) l'option de dispositifs adaptatifs (par exemple, prothèses mammaires, prothèses capillaires) 2) des options chirurgicales. • Evaluation des besoins psychosociaux.
Lymphœdème	• Conseils systématiques sur la prévention de lymphœdème, y compris la perte de poids chez les personnes en surpoids ou obèses. • Les patients présentant des symptômes cliniques évoquant un lymphœdème devraient être dirigés vers un thérapeute spécialisé dans le diagnostic et le traitement du lymphœdème, tel qu'un thérapeute physique, un ergothérapeute ou un spécialiste du lymphœdème. • Eliminer rechute/thrombose/infection.
Cardiotoxicité	• Surveillance des taux de lipides et surveillance cardiovasculaire, incluant modifications du mode de vie, pour réduire les facteurs de risque cardiaques potentiels • Signaler les symptômes importants (essoufflement ou fatigue)
Problèmes cognitifs	• Evaluer les facteurs contribuant et potentiellement réversibles des troubles cognitifs (et les traiter de manière optimale lorsque cela est possible) : comédications, détresse émotionnelle, symptômes non contrôlés (fatigue, douleur, troubles du sommeil), comorbidités, consommation d'alcool. • Considérer la neuroimagerie. • Enseigner des stratégies organisationnelles, Encourager les patients à effectuer les tâches les plus exigeantes sur le plan cognitif au moment du jour où l'énergie est maximale • Fournir des informations sur la relaxation, le stress • Recommander l'activité physique • Limiter l'alcool ou des agents qui altèrent la cognition et le sommeil • Penser à la méditation, au yoga, à la pleine conscience, à la thérapie cognitive • Optimiser le traitement des symptômes associés. • Les patients présentant des signes de troubles cognitifs devraient être référés pour une évaluation neurocognitive.
Détresse, dépression, anxiété	• Evaluation systématique chez les patientes présentant un risque plus élevé de dépression (patientes jeunes, ayant des antécédents de maladie psychiatrique, statut socio-économique bas).

	• Offrir des conseils en consultation spécialisée en psycho-oncologie et en santé mentale si des signes de détresse, de dépression ou d'anxiété sont présents.
Fatigue	• Evaluer et traiter tous les facteurs contributifs de fatigue, y compris l'anémie (déficit Vit. B12, folates, le dysfonctionnement de la thyroïde et le dysfonctionnement cardiaque) et des facteurs comme les troubles de l'humeur, troubles du sommeil, douleur, bouffées de chaleurs • Eliminer la rechute • Conseiller aux patients de pratiquer une activité physique régulière une thérapie cognitive-comportementale
Santé OS	• Voir suivi oncologique
Santé musculo-squelettique	• Proposition d'une ou plusieurs des interventions suivantes en fonction de l'indication clinique: acupuncture, activité physique, thérapie physique ou à une rééducation. • Considérer la rotation d'hormonothérapie • Considérer la Duloxetine
Douleur et neuropathie	• Évaluer la douleur et les facteurs qui y contribuent en utilisant une simple échelle de douleur et l'historique complet. • Proposer des interventions contre la douleur telles que l'acétaminophène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'activité physique et / ou l'acupuncture. • Référencer à un spécialiste approprié en fonction de l'étiologie de la douleur une fois que l'étiologie sous-jacente a été déterminée (par exemple, spécialiste du lymphœdème, ergothérapeute, etc.); • Évaluer la neuropathie périphérique et les facteurs contribuant à la neuropathie périphérique en interrogeant le patient sur ses symptômes, en particulier son engourdissement et ses fourmillements dans les mains et / ou les pieds, ainsi que sur le caractère de ce symptôme. • Proposer Duloxetine aux patients souffrant de douleur neuropathique, d'engourdissements et de picotements.
Sommeil	• Mesures hygiène du sommeil • Traiter facteurs contributifs (bouffes de chaleurs, anxiété) • Thérapie médicamenteuse transitoire si besoin

2. Promotion de la santé

Obésité : Les patientes devraient être conseillées dans le but de maintenir leur poids. Pour les personnes en surpoids ou obèses, il est impératif de conseiller de limiter la consommation d'aliments et de boissons riches en calories et d'augmenter l'activité physique pour favoriser la perte de poids.

Activité physique: Les patientes devront viser au moins 150 minutes d'aérobic vigoureux modéré ou 75 minutes par semaine et faire inclure des exercices de *strength* au moins 2 jours par semaine.

Nutrition: Il est recommandé un régime alimentaire riche en légumes, fruits, grains entiers et légumineuses, faible en acides gras saturés et de limiter la consommation d'alcool.

Tabac: Il est recommandé d'éviter de fumer et d'adresser les patientes qui fument à des consultations spécialisées de sevrage tabagique.

Les vaccinations devront être actualisées sur orientation du médecin référent.

Les programmes de dépistage des deuxième cancers devront être poursuivis.

CANCER DU SEIN AVANCE

Principes généraux

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

Le consensus annuel « Advanced Breast Cancer » ABC est la référence clé

Règles de base :

- Etre certain du diagnostic de rechute métastatique et en préciser le profil IHC+++ : l'obtention d'une biopsie de la maladie métastatique doit être la règle sauf si impossible ou très difficile ou rapport bénéfice-risque défavorable) (indispensable si lésion unique ou tardive)
- Tenir compte de
 - L'intervalle libre
 - RH, HER2, autres biomarqueurs
 - L'agressivité de la maladie: crise viscérale ou non
 - Des traitements antérieurs
 - Du terrain et des priorités de la patiente: qualité de vie versus espérance de vie
- Etre multidisciplinaire à la rechute métastatique puis à chaque fois que nécessaire (avis os, avis neuro, avis résécabilité, etc.)
- Bien informer les patientes du caractère en principe non guérissable de la maladie et de la logique et des objectifs des traitements
- Bien faire le bilan initial
 - Le bilan d'extension repose initialement sur la TEP/TDM – TDM TAP et scintigraphie osseuse sont des options acceptées
 - En particulier pour les os: risques de complications
 - 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
 - Imagerie encéphalique non indispensable en l'absence de symptôme évocateur. Se discute si HER2+ ou triple négatif

Biopsies

Une biopsie de la maladie à l'entrée en phase métastatique doit être faite à chaque fois que possible.

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

- Evolution dissociée ou inattendue, suspicion de changement de profil biologique
- Nouvelle évaluation de biomarqueurs
- Essais cliniques

Site de biopsie et modalités :

- On privilégiera les biopsies de maladie superficielle et faisables par abord per-cutané simple sans risque
- En seconde intention, maladie profonde pulmonaire, hépatique ou autre
- L'os en dernière intention en raison de la non compatibilité avec les profilages moléculaires et les difficultés d'interprétation de l'IHC sur le tissu osseux.

Compte tenu des besoins actuels de biomarqueurs théranostiques, les recommandations suivantes sont faites (elles seront évolutives dans les années à venir) (accord d'expert) :

	Biomarqueur souhaité	Situation	Technique
Cancers triple négatifs	BRCA1 BRCA2	Entrée en phase métastatique	Séquençage, au mieux sur la tumeur puis en germinal si + - cft recommandations INCa (sortie automne 2019)
	PDL-1	Optionnel pour immunothérapie (à venir si AMM, essais cliniques)	IHC
Cancers RH+ HER2-	Mutation activatrice PI3K	Hormono-résistance et Résistance aux anti CDK	Séquençage ciblé ou Au mieux panel de gènes incluant BRCA
	BRCA1 BRCA2	Hormono-résistance et Résistance aux anti CDK	Séquençage, au mieux sur la tumeur puis en germinal si + - cft recommandations INCa (sortie automne 2019)

Traitements systémiques

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, abemaciclib, ribociclib AMM en combinaison avec AI en première ligne (non résistance aux AI) et en combinaison au fulvestrant en seconde ligne (résistance AI, sauf abemaciclib)

Cancer du sein RH+ HER2-

Explorations pouvant guider la prise en charge de la maladie métastatique

- ✓ **≥70 ans : Avis oncogériatrique** après pré-screening type oncodage
Questionnaire en ligne avec calcul du BMI : <https://espacecancer.sante-ra.fr/questionnaire-g8/>
- ✓ **Biopsie** d'un site métastatique pour confirmation diagnostique et vérification RH & HER2
- ✓ **BRCA1/2** : génotypage somatique (recommandation INCa, puis vérification germlinal avant traitement si +) ou constitutionnel directement (option secondaire sauf si histoire familiale majeure)
- ✓ **PIK3CA** : génotypage somatique
- ✓ **DPD** : phénotypage biochimique (uracilémie, recommandation HAS 2018-2019) Avant utilisation de 5FU ou dérivés

Principes de la stratégie thérapeutique au stade métastatique

Le traitement de 1^{ère} ligne doit reposer préférentiellement sur une hormonothérapie, éventuellement associée à une thérapie ciblée. La chimiothérapie de 1^{ère} ligne doit être discutée dans les cas suivants :

- ✓ « Crise viscérale » (pas de définition scientifiquement étayée à ce jour)
- ✓ Hormonorésistance « primaire » avérée (rechute métastatique au cours des 2 premières années d'une hormonothérapie adjuvante avec bonne observance)

Les traitements de 2^{ème} et éventuellement de 3^{ème} ligne seront aussi préférentiellement une hormonothérapie, sauf dans les cas mentionnés ci-dessus (l'hormonorésistance correspondant alors à une survie sans progression de moins de 6 mois sous hormonothérapie).

Suppression de la fonction ovarienne

Chez les femmes pré- ou péri-ménopausées, la suppression de la fonction ovarienne doit être obtenue soit par annexeomie bilatérale, soit par utilisation d'agonistes de la LH-RH (de préférence sous forme d'injection tous les 28 jours). En cas d'utilisation d'agoniste de la LH-RH, il n'y a pas de consensus sur le maintien ou non de ces traitements en combinaison avec une chimiothérapie.

Principaux traitements d'hormonothérapie de première ligne (mars 2019)

L'inclusion dans un essai clinique doit être favorisée

Pour les considérations sur l'emploi des inhibiteurs de cdk4/6 dès la 1^{ère} ligne ou non, voir *infra*

1^{ère} ligne - patiente n'ayant jamais reçu d'hormonothérapie (même adjuvante, *i.e.* le plus souvent cancers métastatiques d'emblée) :

- ✓ Anti-aromatase, le plus souvent combiné à un inhibiteur de cdk4/6.
- ✓ Si patiente **non ménopausée** lors de la rechute: (1) suppression ovarienne ; (2) le tamoxifène peut éventuellement être utilisé à la place d'une anti-aromatase.
- ✓ En cas de **métastases uniquement osseuses** : un traitement par fulvestrant en monothérapie est une option (*résultats de l'étude **FALCON**, PFS médiane de 24 mois dans cette population*)
- ✓ Si **cancer « oligo-métastatique »** (présentant moins de 3 lésions métastatiques accessibles à un traitement local ultérieur : radiothérapie, chirurgie, RF...) : possibilité de proposer un traitement similaire à un traitement néoadjuvant combinant chimiothérapie première, traitement local après stabilisation des lésions, entretien par hormonothérapie (l'emploi de ribociclib combiné à l'hormonothérapie d'entretien, peut être envisagé. A noter que cette stratégie « oligo-métastatique » n'a pas fait l'objet d'une démonstration formelle, mais est une pratique courante (*inclusion dans un essai évaluant cette stratégie fortement souhaitée*)

1^{ère} ligne - patiente rechutant dans les 2 premières années de l'hormonothérapie adjuvante :

- ✓ atteinte viscérale / symptomatique → 1^{ère} ligne par chimiothérapie (*ou essai clinique*).
- ✓ Autres atteintes → discuter fulvestrant ou IA (selon l'hormonothérapie adjuvante en cours) + inhibiteur de cdk4/6. Si patiente non ménopausée, compléter par suppression ovarienne.

1^{ère} ligne - patiente rechutant après deux ans d'hormonothérapie adjuvante mais moins d'1 an après la fin de l'hormonothérapie adjuvante :

- ✓ **Si était sous tamoxifène adjuvant** : anti-aromatase ou fulvestrant, le plus souvent combiné à un inhibiteur de cdk4/6. Si patiente non ménopausée, compléter par suppression ovarienne.

- ✓ **Si était sous anti-aromatase adjuvant** : fulvestrant, le plus souvent combiné à un inhibiteur de cdk4/6. Si était sous letrozole ou anastrozole en adjuvant, possibilité éventuelle d'initier un traitement par exemestane et Everolimus (avec un profil de toxicité moins favorable).

1^{ère} ligne - patiente rechutant plus d'un an après la fin de l'hormonothérapie adjuvante :

- ✓ Anti-aromatase, le plus souvent combiné à un inhibiteur de cdk4/6.
- ✓ Si patiente non ménopausée lors de la rechute: (1) suppression ovarienne ; (2) le tamoxifène peut éventuellement être utilisé à la place d'une anti-aromatase.

Utilisation des inhibiteurs de cdk4/6 en 1^{ère} ligne

En juin 2019, il existe des données positives de survie globale dans une étude de première ligne métastatique (Im et al NEJM 2019, étude Monaleesa 7)(autres études non encore à maturité) et une tendance dans une étude de seconde ligne (Turner et al NEJM 2018, Paloma3).

Les anti CDK doivent être utilisées selon leur AMM.

Il n'existe pas de donnée sur le bénéfice éventuel à changer d'inhibiteur de cdk4/6 en cas de toxicité empêchant la poursuite du traitement.

Principaux traitements d'hormonothérapie après la première ligne (mars 2019)

L'inclusion dans un essai clinique doit être favorisée

>1L - Cancer évolutif <6 mois sous hormonothérapie :

- ✓ hormonorésistance → chimiothérapie (ou essai clinique).

>1L - Cancer évolutif ≥6 mois sous hormonothérapie :

Le choix dépend des traitements précédemment reçus, des traitements encore disponibles, des comorbidités, etc.

Les propositions suivantes sont données à titre d'exemple

- ✓ 1^{ère} ligne par inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène **sans inhibiteur de cdk4/6** → 2^{ème} ligne par fulvestrant et inhibiteur de cdk4/6. Si la 1^{ère} était letrozole ou anastrozole, possibilité éventuelle d'initier un traitement par exemestane et everolimus (avec un profil de toxicité moins favorable).
- ✓ 1^{ère} ligne par inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène **avec inhibiteur de cdk4/6** → 2^{ème} ligne par fulvestrant en monothérapie, ou traitement combiné avec everolimus (la combinaison fulvestrant-everolimus peut faire partie de ces options ; phase 2, Kornblum et al. JCO 2018)

- ✓ Les cancers présentant une **mutation activatrice de PIK3CA** devraient prochainement faire l'objet d'un traitement par alpelisib combiné au fulvestrant. Au 03.2019, ce traitement n'a pas encore d'AMM et est disponible dans le cadre d'une ATU nominative puis de cohorte.

Utilisation des inhibiteurs de cdk4/6 après la 1^{ère} ligne

Après la 1^{ère} ligne, les inhibiteurs de cdk4/6 doivent être utilisés en combinaison avec le fulvestrant. L'utilisation antérieure de fulvestrant en monothérapie n'est pas incompatible avec l'initiation d'une nouvelle ligne combinant fulvestrant et inhibiteur de cdk4/6. L'abemaciclib en monothérapie n'a pas eu d'AMM dans cette indication en Europe.

Il n'existe pas de donnée clinique supportant la réutilisation d'inhibiteur de cdk4/6 après progression antérieure sous inhibiteur de cdk4/6 au stade métastatique.

Il n'existe pas de donnée sur le bénéfice éventuel à changer d'inhibiteur de cdk4/6 en cas de toxicité empêchant la poursuite du traitement.

Chimiothérapies

Le choix dépend des traitements précédemment reçus, des traitements encore disponibles, des comorbidités, etc. Les traitements en monothérapie sont généralement préférés aux polychimiothérapies, du fait d'une toxicité moindre et de l'absence de bénéfice en survie des polychimiothérapies.

Les chimiothérapies les plus utilisées en 1^{ère} et 2^{ème} ligne sont : taxanes, anthracyclines et capécitabine (après dépistage d'un déficit en DPD).

L'Eribuline a une AMM à partir de la 3^{ème} ligne de chimiothérapie (en incluant dans ce compte une éventuelle chimiothérapie adjuvante).

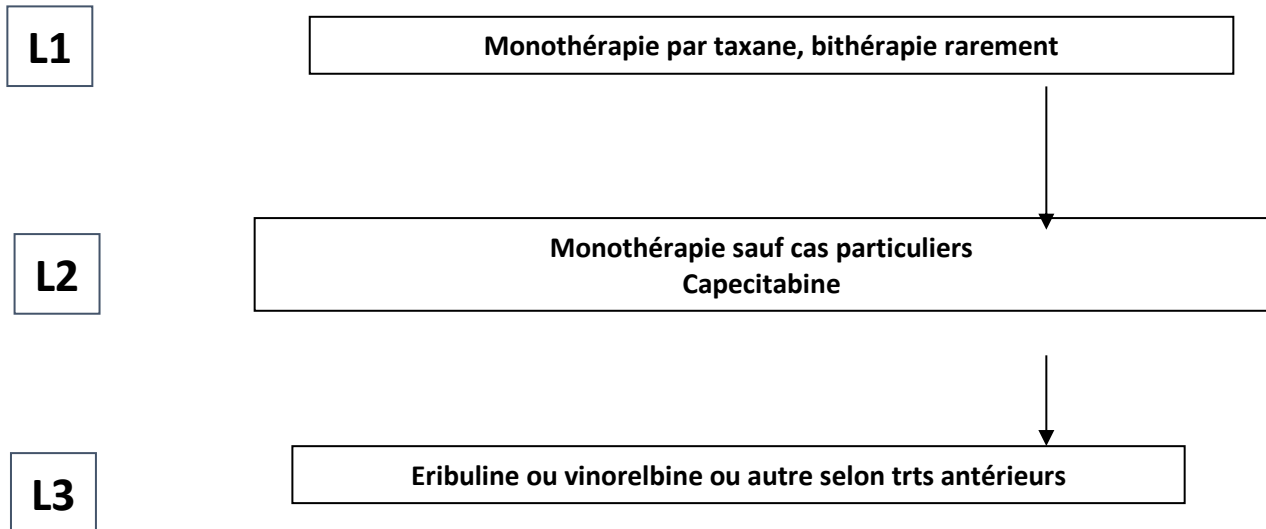
Parmi les autres chimiothérapies souvent utilisées au stade avancé, on peut citer : Vinorelbine, Gemcitabine, Cyclophosphamide, carboplatine, Etoposide, Doxorubicine liposomale...

En cas de mutation BRCA connue

Talazoparib et olaparib, deux inhibiteurs de PARP, ont démontré leur supériorité en monothérapie dans le cancer du sein métastatique HER2- par rapport à un traitement standard de chimiothérapie (de 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne). En juin 2019, le seul traitement accessible en France hors essai clinique est le Talazoparib (ATU de cohorte).

Pour rappel, les inhibiteurs de PARP sont indiqués, quelle que soit la ligne de traitement :

- ✓ Dès lors qu'une mutation délétère de BRCA1 ou BRCA2 est connue au niveau constitutionnel.
- ✓ En l'absence de résistance antérieure de la tumeur aux platines.



CHIMIO RH+ HER2 négatif: MONOTHERAPIE VERSUS ASSOCIATIONS

Monothérapie	Associations
<u>Toutes lignes</u> Maladie à croissance lente Maladie ne nécessitant pas une réponse rapide	Seul bénéfice : augmente les taux de réponse Mais augmente la toxicité <u>1^{ère} ligne essentiellement</u> Si maladie à croissance rapide, intervalle libre court Maladie nécessitant réponse rapide

Cancer du sein HER2+

Cancers du sein HER2+ METASTATIQUE	Standards	Options
Ligne 1	Taxane + Trastuzumab + pertuzumab, maintenance Trastuzumab pertuzumab (+ hormonothérapie si RH+)	- Si rechute < 12 mois du Trastuzumab antérieur: T-DM1 - Si rechute RH+, personnes âgées, rechutes tardives/indolentes et/ou avec contre-indications majeures de la chimiothérapie: Trastuzumab + hormonothérapie
Ligne 2	T-DM1	
Ligne 3 et +	- Combinaison capecitabine + anti HER2 - ou vinorelbine + anti HER2 - trastuzumab + lapatinib si RH-	- T-DM1 si non reçu antérieurement - autres combinaisons chimiothérapies + anti HER2 - anthracyclines si non reçues ou hors dose limitante: sans anti HER2

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

Cancers triple négatifs

- Consultation d'oncogénétique si diagnostic avant 50 ans ou histoire familiale.
- Le traitement de référence demeure la chimiothérapie

REF : ABC, accord d'experts, TNT

Cancers du sein Triple négatif métastatique	Standards (selon les trts antérieurs, le PS et les comorbidités)	Options
Ligne 1	• Paclitaxel monothérapie • Paclitaxel - carboplatine • Carboplatine-Gemcitabine	• Essais cliniques +++ • Option paclitaxel + bevacizumab • Anthracyclines-taxanes si anthras non reçues antérieurement • Si mutation gBRCA : anti PARP
Ligne 2	• Combinaison à base de platine • Capecitabine	• Essais cliniques +++ • Option paclitaxel + bevacizumab • Anthracyclines-taxanes si anthras non reçues antérieurement • Si mutation gBRCA : anti PARP
Ligne 3 et +	• Eribuline • ou capecitabine selon ligne 2 • CMF • Cyclophosphamide metronomique • Vepeside oral	

Cancers métastatiques avec mutation gBRCAm

Cancers du sein gBRCAm METASTATIQUE	Triple négatif	RH+ HER2-
Ligne 1	• Taxane - carboplatine • Carboplatine-Gemcitabine • Option taxane seul ou carboplatine seul (essai TNT) • Option maintenance talazoparib ATU (futures AMM)	• Standards hormonothérapies conventionnelles (anti CDK ligne 1)
Ligne 2	• Essais cliniques+++ • ATU inhibiteur de PARP si non reçu antérieurement et hors résistance au platine • Standard	• Standard hormonothérapies + thérapies ciblées ligne 2 • Chimiothérapies ou inhPARP si résistance aux hormonothérapies conventionnelles • Essais cliniques+++ • ATU inhibiteur de PARP si non reçu antérieurement et hors résistance au platine
Ligne 3 et +	• Essais cliniques • ATU inhibiteur de PARP si non reçu antérieurement et hors résistance au platine (jusqu'en ligne 3) • Standard	• Essais cliniques • ATU inhibiteur de PARP si non reçu antérieurement et hors résistance au platine (jusqu'en ligne 3) • Standard

Cancer du sein métastatique de novo

Place du traitement locorégional

- A proposer après un traitement systémique
- A discuter au cas par cas en RCP et avec la patiente, hors essai clinique, notamment pour les cancers RH+ HER- ou HER2+. L'intérêt du traitement locorégional en cas de cancer du sein triple négatif ne semble pas majeur selon les données de la littérature (1), mais peut toutefois également être discuté au cas par cas.
- La chirurgie mammaire doit être équivalente au cancer du sein non métastatique : traitement conservateur possible et recommandé mais à condition de berges saines (2)
- Les données de la littérature sont insuffisantes pour des recommandations sur la chirurgie axillaire. L'indication de curage axillaire peut éventuellement se poser en cas de ganglion axillaire pathologique et est discutée au cas par cas.
- La radiothérapie postopératoire est indiquée après traitement conservateur. La radiothérapie après mastectomie totale peut être indiquée en cas de critères de mauvais pronostic local après discussion en RCP. L'hypo-fractionnement doit être favorisé du fait de la durée de traitement plus limitée, impactant la qualité de vie chez ces patientes métastatiques, et des

données de la littérature en adjuvant en faveur d'une efficacité identique et de meilleurs résultats esthétiques (3)

- La radiothérapie exclusive peut constituer une alternative à la chirurgie, notamment en cas de refus de mastectomie et de traitement conservateur non réalisable (4, 5)

Formes oligométastatiques et traitement local des métastases

Formes Oligométastatiques

Définition: « solitary or few detectable metastases », métastase(s) unique ou en nombre limité (définition ABC 4 infra)

- Définition pragmatique
- Aucune étude prospective évaluant la stratégie globale
- Quelques cas de patientes « guéries »
- **Combiner traitement local ET systémique**
- Accord d'experts
- « more aggressive and multidisciplinary approach »
- Données rétrospectives uniquement

Rôles du traitement systémique

- Réponse complète
- Réponse durable
- « Adjuvant » après traitement local

Au cas par cas

- Chimiothérapie locale
- Intrahépatique
- Intrathécale

Référence = ABC 4

- *Oligometastatic disease is defined as low volume metastatic disease with limited number and size of metastatic lesions (**up to 5 and not necessarily in the same organ**), potentially amenable for local treatment, **aimed at achieving a complete remission status**.*
- *A small but very important subset of patients with ABC, for example those with oligometastatic disease or low volume metastatic disease that is highly sensitive to systemic therapy, can achieve complete remission and a long survival. A multimodal **approach**, including locoregional treatments with **curative intent**, should be considered for these selected patients. A prospective clinical trial addressing this specific situation is needed.*

La biologie de la métastase est potentiellement informative

Métastases osseuses

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

-Radiothérapie à visée antalgique :

- Recommandé : 8 Gy en une séance.
- Option : 20 Gy en 5 séances,
- Option après chirurgie pour une fracture, comme mesure stabilisante si espérance de vie large : 30 Gy en 10 fractions 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

Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase métastatique osseuse

Les recommandations sont basées sur celles de l'ASCO 2011

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 1ere 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 : relai tous les 3 mois après contrôle de la maladie osseuse (démontré pour le zoledronate **REF**)
- 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)

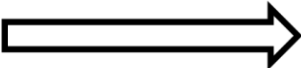
Une évaluation de l'état dentaire et une information sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire sont impératives avant la première administration.

Métastases cérébrales

Note : Le traitement des **métastases leptoméningées** repose sur le référentiel ANOCEF 2014 (www.anocef.org)

Le texte de référence pour le traitement des métastases cérébrales est le référentiel 2019 de l'ANOCEF.

Schéma général de la prise en charge des métastases cérébrales

Unknown status of brain metastases		
<u>Asymptomatic high risk patients:</u> Advanced stage TNBC or metastatic HER2 positive in prolonged remission Symptoms suggesting BM		Brain MRI with contrast
1-4 brain metastases		
<u>Favoring surgical resection:</u> Solitary lesion BM >3 cm Mass effect/significant edema/symptomatic Cerebellum KPS ≥70 Low systemic burden/stable disease Need of histology confirmation and/or markers	<u>Favoring SRT:</u> KPS ≥70 Low systemic burden/stable disease Deep seated/near eloquent brain area	<u>BSC/WBRT:</u> Poor performance status/KPS <70 Patient's preference
Multiple brain metastases (>4)		
<u>Favoring surgical resection/biopsy:</u> Large symptomatic dominant metastasis Need of histology confirmation of tumor type and/or markers	<u>Favoring SRT:</u> KPS ≥70 Low brain metastases total volume	<u>BSC/WBRT:</u> Poor performance status/KPS <70 Rapidly progressive BM (number/size) SRT cannot be done safely (high brain metastases total volume > 16cc) Patient's preference

Le pronostic est évalué systématiquement par la classification RPA et/ou breast GPA

Modified Breast GPA (**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	----	----	----

Modified Breast-GPA	n (%)	OS (months) (95% CI)	1-Year OS (%) (95% CI)	2-Year OS (%) (95% CI)	3-Year OS (%) (95% CI)
0 - 1	411 (26.5)	2.6 (2.3 to 2.9)	4.4 (2.7 to 6.7)	0.6 (0.1 to 2.1)	0
1.5 - 2	580 (37.4)	9.2 (8.1 to 9.9)	39.2 (35.1 to 43.2)	16 (12.9 to 19.4)	8.8 (6.2 to 11.8)
2.5 - 3	458 (29.5)	19.9 (18.1 to 22.4)	72.8 (68.4 to 76.7)	45 (40.1 to 49.8)	27.5 (22.8 to 32.3)
3.5 - 4	103 (6.6)	28.8 (24 to 40.5)	84.1 (75.3 to 89.9)	61.3 (50.7 to 70.3)	40.9 (30.6 to 50.9)

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	Indifférent
Métastases extracrâniennes	Non	Oui	Indifférent
	Tous les facteurs	Ni RPA II ni RPA III	Un seul facteur

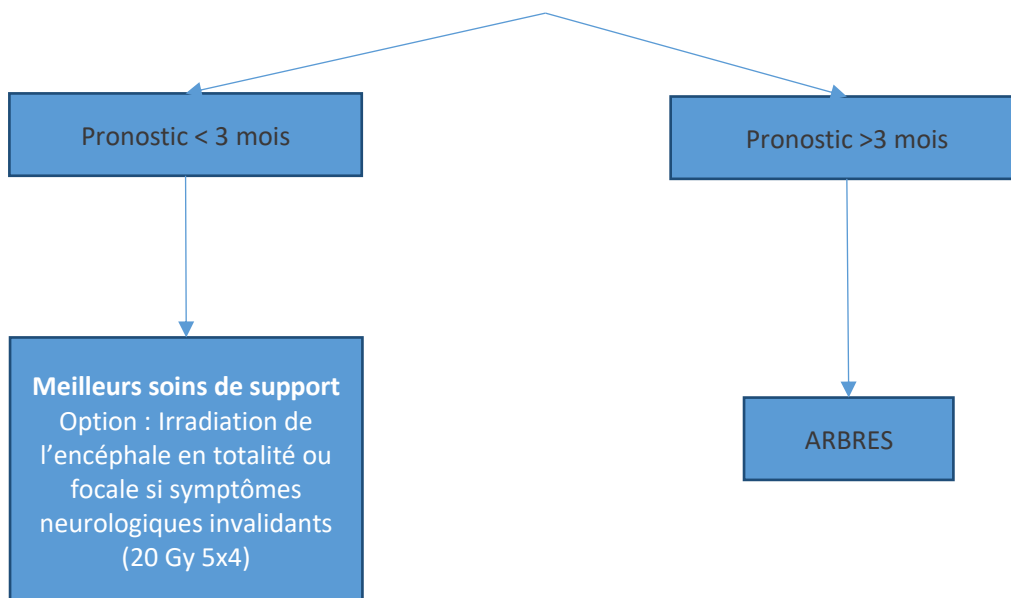
Médiane de survie globale

RPA I : 7.1 mois

RPA II: 4.2 mois

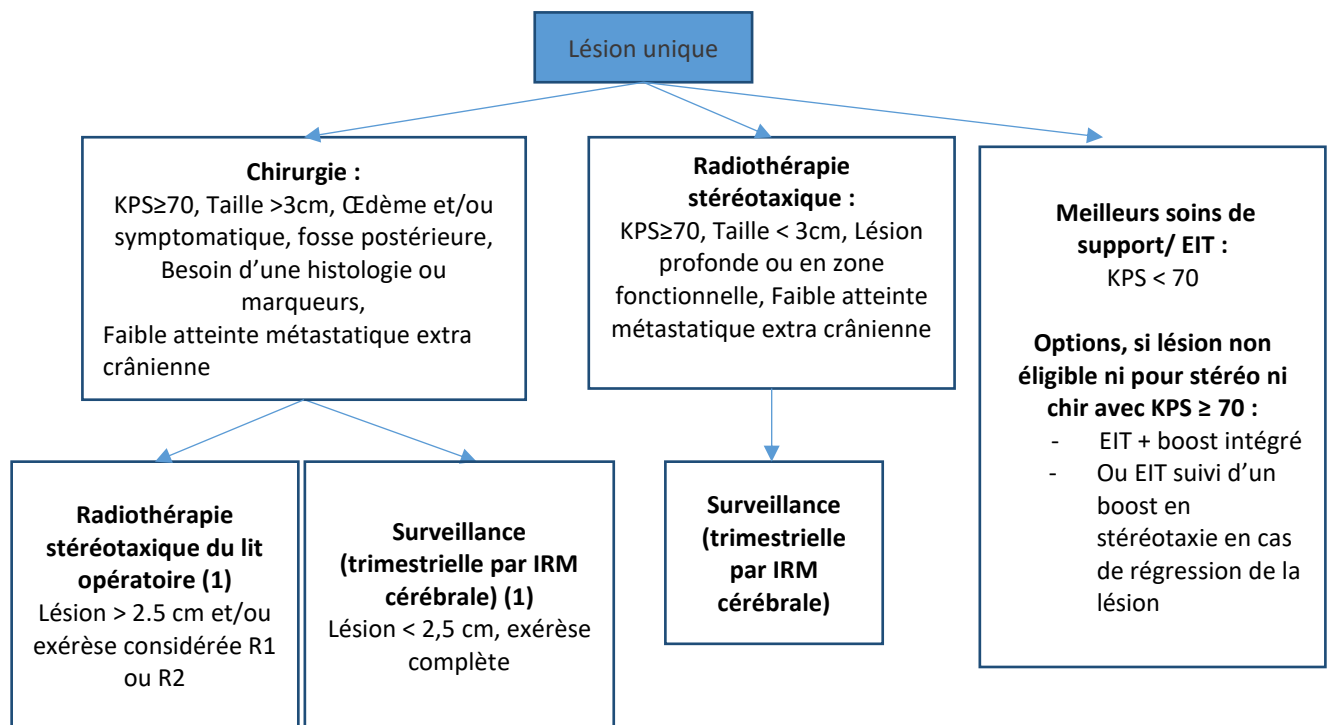
RPA III: 2.3 mois

Evaluation du pronostic



(1) NRG **Oncology** CC01, ASTRO 2018

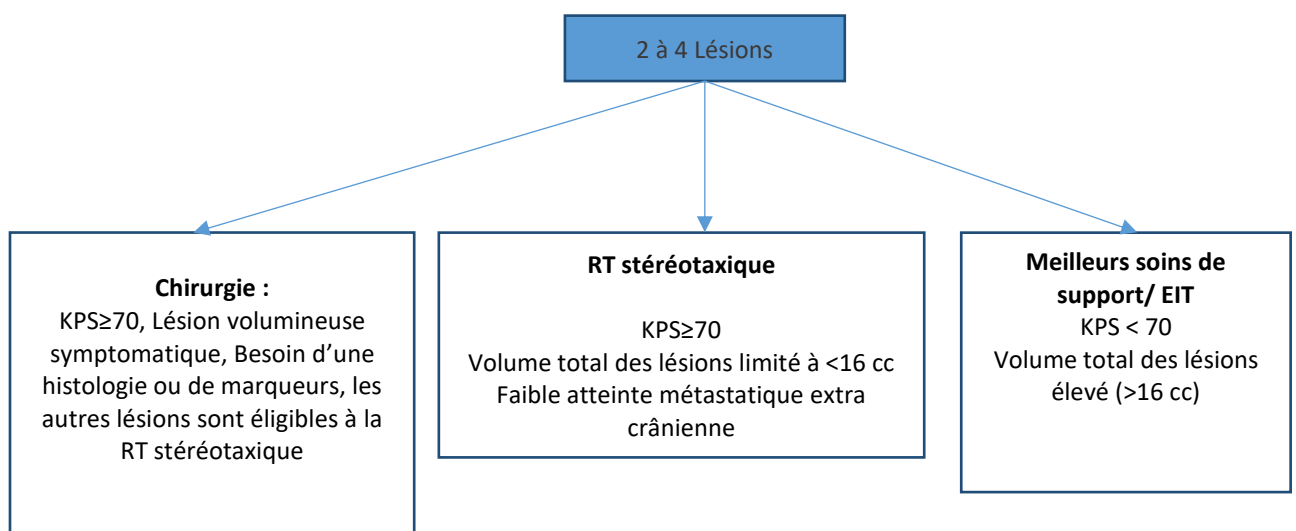
PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES UNIQUES – ARBRE 1

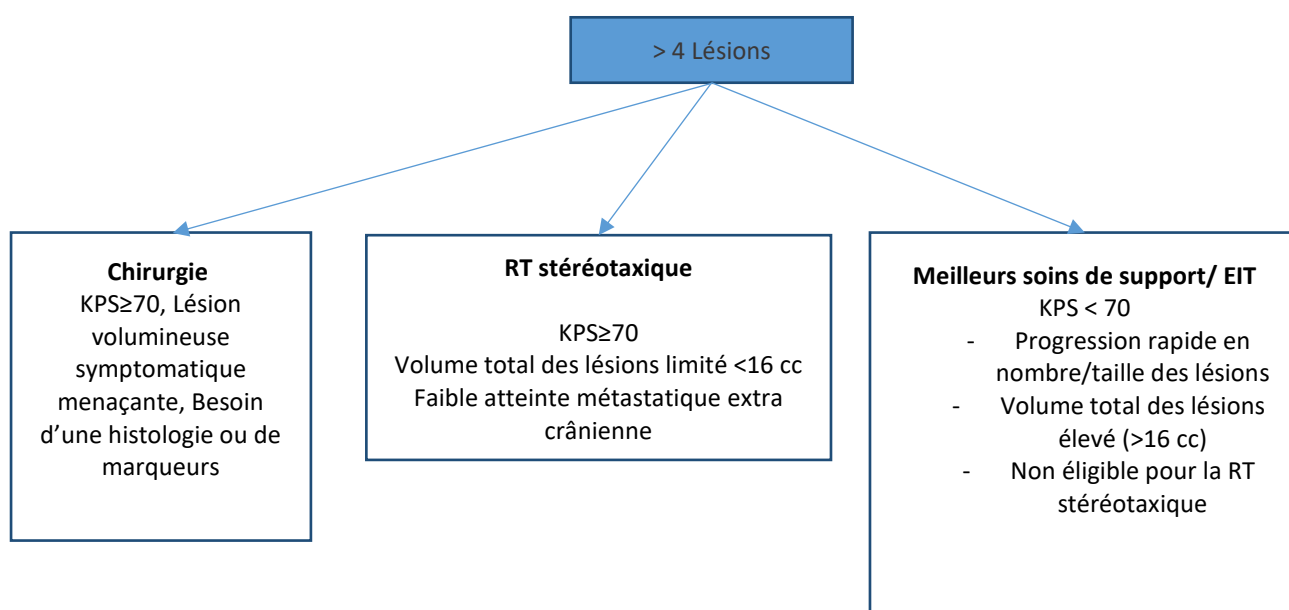


1 Mahajan, lancet **oncology**, 2017

EIT : radiothérapie de l'encéphale en totalité

PRISE EN CHARGE LOCALE DES METASTASES CEREBRALES MULTIPLES (2-4 lésions) – ARBRE 2





REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Faire un zotero

Génétique

Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenauer O, Colas C, Corsini C, Cusin V, De Pauw A, Delnatte C, Dussart S, Jamain C, Longy M, Luporsi E, Maugard C, Nguyen TD, Pujol P, Vaur D, Andrieu N, Lasset C, Noguès C; Groupe Génétique et Cancer d'Unicancer. [The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition]. Bull Cancer. 2018 Oct;105(10):907-917.

Anapath

Hendry S et al. Adv Anat Pathol 2017 ; 24 (5) : 235-51
TailorX avec seuil à 11 et score 11-25– Sparano NEJM 2015 et 2018
MINDACT, Cardoso F et al., NEJM 2016

Radiothérapie

The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: A meta-analysis of observational studies Cecilia Nilsson a, Antonis Valachis b Radiother Oncol. (2015)

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

Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomized, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Wang SL, Lancet Oncol. 2019

Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, Sullivan T, Michaelson J, Powell SN, Taghian AG. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005

Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN; MA.20 Study Investigators. N Engl J Med. 2015

Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. N Engl J Med. 2015

Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009).

Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad V; GEC-ESTRO breast cancer working group. *Radiother Oncol*. 2010

Triple neg

¹ Robson et al., « Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation ».

¹ Litton et al., « Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation ».

¹ Tutt et al., « A Randomised Phase III Trial of Carboplatin Compared with Docetaxel in *BRCA1/2* Mutated and Pre-Specified Triple Negative Breast Cancer “BRCAness” Subgroups: The TNT Trial ».

¹ Dear et al., « Combination versus Sequential Single Agent Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer ».

Sexo gyneoc

(1) Chatsipirois D, Schmidts-Winkler I M, König L et al. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment - An open prospective multicenter study. *PLOS One* 2019

(2) Lee YK, Chung HH, Kim JW et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2011

(3) Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME et al. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Sep

(4) Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2017 Mar

(5) Pieralli A, Grazia Fallani M, Becorpi A et al. Fractional CO₂ Laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Ach Gynecol Obtset* 2016

(6) Pearson A, Booker A, T Martin. Vaginal laser to improve symptomatic vulvovaginal atrophy and sexual function in breast cancer patients: Report from LAAVA pilot study. Conference ASCO 2018

Hormono

Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, Osborne CK, and Albain KS: Sequencing of

Tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005,

23:24–29. ; Yavas G, Yavas C, Acar H, Toy H, Yuce D, Ata O: Comparison of the effects of aromatase inhibitors and

Tamoxifen on radiation-induced lung toxicity: results of an experimental study. *Support Care Cancer*. 2013,

21:811–17

Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, Moscardo CL, Lemanski C, Coelho M,

Rosenstein B, Fenoglietto P, Crompton NE, Ozsahin M: Concurrent or sequential adjuvant letrozole and Radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomized

Trial. *Lancet Oncol*. 2010, 11:258–65 ; Ishitobi M, Shiba M, Nakayama T, Motomura K, Koyama H, Nishiyama K, Tamaki Y: Treatment sequence of Aromatase inhibitors and radiotherapy and long-term outcomes of breast cancer patients. *Anticancer Res*.

2014, 34:4311–14.

Burstein et al; *J Clin Oncol* 37:423-438. 2018

IRO adjuvant

Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al: Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. [J Clin Oncol 35:2062-2081, 2017](#).

Métaanalyse EBCTCG 2015

RELOC

Gosset M, Hamy AS, Mallon P, Delomenie M, Mouttet D, Pierga JY, et al. Prognostic impact of time to ipsilateral breast tumor recurrence after breast Conserving surgery. *PLoS One* 2016; 11:e0159888.

Shenouda MN, Sadek BT, Goldberg SI, Keruakous AR, Croft BJ, Abi Raad RF, et al. Clinical outcome of isolated locoregional recurrence in patients with breast cancer according to their primary local treatment. *Clin Breast Cancer* 2014;14:198e204.

[Wapnir IL](#)¹, [Price KN](#)¹, [Anderson SJ](#)¹, Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. [J Clin Oncol](#). 2018 Apr 10;36(11):1073-1079. Doi: 10.1200/JCO.2017.76.5719. Epub 2018 Feb 14

étude SAKK 23/82

IMAGERIE

Jackman RJ, Radiology 1999 ; 210 :799-805

Britton P et al. Clin Radiol 2010; 65: 373-6

Clough KB et al. Br J Surg 2010; 97: 1659-65

PATHOLOGIE

Salgado et al *Ann Oncol* 2014

Press MF, Seoane JA, Curtis C, Quinaux E, Guzman R, Sauter G, Eiermann W, Mackey JR, Robert N, Pienkowski T, Crown J, Martin M, Valero V, Bee V, Ma Y, Villalobos I, Slamon DJ.

JAMA Oncol. 2019 Mar 1;5(3):366-375

Hendry S et al. *Adv Anat Pathol* 2017 ; 24 (5) : 235-51])

CHIRURGIE

Ref ACOSOG Z0011

AMAROS

RADIOCHIMIO

Jacob J, Belin L, Pierga JY, Gobillion A, Vincent-Salomon A, Dendale R, Beuzeboc P, Campana F, Fourquet A, Kirova YM. Concurrent administration of trastuzumab with locoregional breast radiotherapy: long-term results of a prospective study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Nov;148(2):345-53. doi: 10.1007/s10549-014-3166-5. Epub 2014 Oct 16. PubMed PMID: 25318926.

Mignot F, Ajgal Z, Xu H, Geraud A, Chen JY, Mégnin-Chanet F, Kirova Y.
Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiother Oncol*. 2017 Aug;124(2):190-199. doi: 10.1016/j.radonc.2017.07.006. Epub 2017 Jul 24. Review. PubMed PMID: 28751231.

Ajgal Z, de Percin S, Diéras V, Pierga JY, Campana F, Fourquet A, Kirova YM.
Combination of radiotherapy and double blockade HER2 with pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable and/or metastatic breast cancer: Assessment of early toxicity. *Cancer Radiother*. 2017 Apr;21(2):114-118. doi: 10.1016/j.canrad.2016.10.002. Epub 2017 Mar 24. PubMed PMID: 28347625.

MED

ref tolaney / jones/ Plan B

Ref EBCTCG 2019 et autres

Francis NEJM 2018

MA17

B33

Al-Mubarak, PLoS one, 2014, Attom et ATLAS

réf. MA17R ; Burstein 2018] + ABCSG 16

ExteNET

Plan B

Sparano e1199

os

Dhesy-Tind et al 2017 + Métaanalyse EBCTCG 2015

: 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)

Ibrahim Ann Oncol 2015

Hadji ann oncol 2011

HOMME

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. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al: Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; 29: 405-417
6. Doyle S, Steel J, Porter G: Imaging male breast cancer. *Clin Radiol* 66:1079-85, 2011
7. 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
8. Vaysse C, Sroussi J, Mallon P, et al: Prediction of axillary lymph node status in male breast carcinoma. *Ann Oncol*, 2012
9. Kiluk JV, Lee MC, Park CK, et al: Male breast cancer: management and follow-up recommendations. *Breast J* 17:503-9, 2011

10. Eggemann H, Altmann U, Costa SD and Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Feb; 144: 337-341
11. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO and Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2370-7.

FORMES RARES

Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma—rare types: review of the literature. *Ann Oncol* 20: 1763–1770, 2009.

Lavigne M, Menet E, Tille JC, Lae M et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol*. 2018;31:68-82.

Rakha EA1, Gandhi N, Climent F, van Deurzen CH et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35:1093-103.

Rakha EA, Varga Z, Elsheik S, Ellis IO. High-grade encapsulated papillary carcinoma of the breast: an under-recognized entity. *Histopathology*. 2015 66:740-746.

T4D

1. 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.
2. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, et al. International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference, *J Cancer*. 2018;9(8):1437-1447

APA

Toutes les ref !

GYNECO

Lambertini, JCO, 2018

- (1) Caan BJ, Emond JA, Su HI et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012 May
- (2) Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. Elkins GR1, Fisher WI, Johnson AK et al. *Menopause*. 2013»
- (3) Wang XP, Zhang DJ, Wei XD et al. Acupuncture for the relief of hot flashes in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Cancer Res Ther*. 2018 Sep
- (4) Chien TJ, Hsu CH, Liu CY et al. Effect of acupuncture on hot flush and menopause symptoms in breast cancer- A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Aug
- (5) Winther K1, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric*. 2005
- (6) Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000
- (7) Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005

American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline

Carolyn D. Runowicz, Corinne R. Leach, N. Lynn Henry, Karen S. Henry, Heather T. Mackey, Rebecca L. Cowens-Alvarado, Rachel S. Cannady, Mandi L. Pratt-Chapman, Stephen B. Edge, Linda A. Jacobs, Arti Hurria, Lawrence B. Marks, Samuel J. LaMonte, Ellen Warner, Gary H. Lyman, and Patricia A. Ganz
Journal of Clinical Oncology 2016 34:6, 611-635

AVANCE

4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)

Cardoso F et al. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657

FALCON

Kornblum et al. JCO 2018

Essai TNT

DE NOVO

- (1) Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis. Pons Tostivint et al, Annals of Surgical oncology, 2018
- (2) 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer, Annals of Oncology 29: 1634–1657, 2018
- (3) Haviland JS, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-1094
- (4) Le Scodan R, Ali D, Stevens D. Exclusive and adjuvant radiotherapy in breast cancer patients with synchronous metastases. BMC Cancer. 2010 Nov 17;10:630
- (5) ESME, Dalenc et al, manuscrit en cours

CERVEAU

NRG Oncology CC01, ASTRO 2018

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

Gaspar, IJROBP 1997

Mahajan, lancet oncology, 2017

Meta os

REF zoledronate 3 mois hortobagyi

Fisher CG, DiPaola CP, Kyken TC et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. Spine, 2010; 35: 1221-9.

Bilsky MH, Laufer I, Fourny DR et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. Journal of neurosurgery, Spine, 2010; 13(3):324-8.

Veillard MH, Chiras J, Clezardin et al. Os, cible thérapeutique. RPC Nice-Saint-Paul-de-Vence, Recommendations. Oncologie, 2013; 15: 673-686.

Laufer I, Rubin DG, Lis E et al. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors .The Oncologist, 2013; 18:744-751.

Versteeg AL, Van Der Velden JM, VERKOOIJEN HM et al.The Effect of Introducing the Spinal Instability Neoplastic Score inRoutine Clinical Practice for Patients With Spinal Metastases.
TheOncologist, 2016; 21:95-101

Barzilai O, Laufer I, Yamada Y et al. Integrating Evidence-Based Medicine for Treatment of Spinal Metastases Into a Decision Framework: Neurologic, Oncologic, Mechanicals Stability, and Systemic Disease. J Clin Oncol., 2017; 35(21):2419-2427.