ONCOLOGIE
La Revue Francophone de Formation en Oncologie

Sommaire / *Contents*

Volume 13 ■ Numéro 10-11 - Octobre-Novembre 2011

Indexations :
• Science Citation Index Expanded (SciSearch®)
• Journal Citation reports/Science Edition EMBASE (ExcerptaMedica)
• PASCAL (INIST - CNRS)
• SCOPUS
• Google Scholar

Revue adhérente au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé)

DOSSIER FMC/CME

Recommandations pour la Pratique Clinique : Nice – Saint-Paul-de-Vence 2011 / *« Cancers du sein » et « Soins de support »*

Comité d'organisation : **J. Gligorov, M. Namer**
M. Héry, I. Krakowski, E. Luporsi, F. Penault-Llorca, H. Roché, M. Spielmann

Partie I . Cancers du sein : recommandations et veille bibliographique

La partie II - « Soins de support » de ces recommandations fera l'objet d'une publication dans le volume 13 - Numéro 12 - Décembre 2011 de la revue Oncologie

■ **Éditorial** / *Editorial*

Joseph Gligorov, Moïse Namer
4es Recommandations pour la Pratique Clinique de Nice–St-Paul-de-Vence 605

■ **Conseil scientifique- Méthodologie** / *Scientific Board*
Recommandations pour la Pratique Clinique : Nice–Saint-Paul-de-Vence 2011 609

■ **Recommandations** / *Guidelines*

Groupe de travail : Monique Cohen, Jocelyne Jacquemier, Catherine Maestro, Pascal Pujol, Esma Saada
Femmes à risque 618

Groupe de travail : Lise Selleret, Anne-Sophie Genin, Catherine Uzan, Olivier Mir, Suzette Delaloge, Emmanuel Barranger, Philippe Descamps, Roman Rouzier
Cancer du sein associé à la grossesse 645

Groupe de travail : Anne-Claire Hardy-Bessard, Marie-Ange Mouret-Reigner, Thomas Facchini, Louis-Marie Dourthe
Le cancer du sein métastatique après la première ligne de chimiothérapie 654

Groupe de travail : Luc Ceugnart, Bruno Coudert, Florence Dalenc, Jean-Marc Guinebretiere, Philippe Rouanet, Alain Toledano
Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire) 658

Groupe de travail : Béatrice Barreau, Francette Ettore, Sylvia Giard, Jean-Michel Hannoun-Levi, Khaldoun Kerrou, Olivier Tredan
Prise en charge de la récidive homolatérale d'un cancer du sein après traitement conservateur initial 681

GENERAL INFORMATION
springer.com
ELECTRONIC CONTENT
springerlink.com

Springer

ONCOLOGIE
La Revue Francophone de Formation en Oncologie

La revue Oncologie adhère à la **CHARTE DE LA FORMATION MÉDICALE CONTINUE PAR L'ÉCRIT** élaborée par le Conseil d'Administration de la Presse Médicale et des professions de santé (SNPM)

Les instructions aux auteurs de la revue Oncologie sont disponibles sur le site Springer à l'adresse suivante : www.springer.com/10269. Chaque auteur recevra la version électronique définitive de son article pour usage privé uniquement.

Sommaire / *Contents*

Volume 13 ■ Numéro 10-11 - Octobre-Novembre 2011

■ Veille bibliographique / *Literature Monitoring*

Groupe de travail : Thomas Bachelot, Kamel Bouzid, Thierry Delozier, Alain Lortholary, Thierry Petit
Etat des lieux et mise à jour des traitements systémiques adjuvants 698

Groupe de travail : Marie-Pierre Chauvet, Marc Debled, Christine Decanter, Anthony Goncalves, Rémy Largillier, Pascal Pujol, Pierre Saltel, Patrice Taourel
Prise en charge du cancer du sein infiltrant de la femme âgée de 40 ans ou moins 703

Groupe de travail : Emmanuel Barranger, Jean-Marc Classe, Krishna Clough, Sylvia Giard, Gilles Houvenaeghel, Claude Nos
Groupe Chirurgie (Veille bibliographique et recommandations) 727

Groupe de travail : Etienne Brain, Elisabeth Carola, Claire Falandry, Gilles Freyer, Frédérique Retornaz
Le cancer du sein de la femme âgée (hors situation métastatique) 755

Groupe de travail : Nadine Dohollou, Gérard Ganem, Jean-Paul Guastalla, Rémy Salmon
Cancer du sein méta-analyse en première ligne
Mise à jour des traitements en première ligne métastatique 758

Ce numéro est routé avec :
- ***Supplément n° 5*** « Actualités dans le traitement adjuvant du cancer du côlon – Roche »

Au sommaire du prochain numéro :
Recommandations pour la Pratique Clinique : Nice–Saint-Paul-de-Vence 2011
« Cancers du sein » et « Soins de support »
Partie II - Soins de support

Springer

ONCOLOGIE
La Revue Francophone de Formation en Oncologie

Comité de rédaction / *Board*

Rédacteurs en chef / *Editors-in-chief*
Stéphane Culine (Paris)
Joseph Gligorov (Paris)

Conseiller éditorial / *Editorial consultant*
Ancien rédacteur en chef / *Former editor-in-chief*
Daniel Serin (Avignon)

Rédacteurs en chef adjoints / *Deputy editors-in-chief*
Ivan Krakowski (Nancy)
Pierre Marti (Bayonne)
Jean-Philippe Metges (Brest)
Maurice Schneider (Nice)
Marc Spielmann (Villejuif)

Comité scientifique / *Scientific Board*
M. Aapro (Génolier)
L. Aimard (Marseille)
R. Bugat (Toulouse)
C. Huriet (Paris)
A. Laugier (Paris)
M. Marty (Paris)
J.-M. Nabholtz (Paris)
M. Namer (Nice)
T. Philip (Lyon)
H. Pujol (Montpellier)
J. Rouëssé (Saint-Cloud)

Comité international / *International committee*
J.E. Alès-Martinez (Madrid)
R. Arriagada (Santiago)
M. Bachouchi (Rabat)
B. Barlogie (Little Rock)
F. BenAyed (Tunis)
Y. Bjijou (Rabat)
J.-J. Body (Bruxelles)
P.F. Conte (Modène)
A. Costa (Pavie)
M. Dicato (Luxembourg)
O. El Mesbahi (Fes)
F. Habib (Rabat)
M. Héry (Monaco)
G.N. Hortobagyi (Houston)
A. Llombart-Cussac (Valencia)
S. Ménard (Milan)
R.F. Ozols (Philadelphie)
R. Paridaens (Leuven)
I.F. Tannock (Toronto)
G. Viastos (Genève)
S. Zervoudis (Athènes)

Chefs de rubrique / *Section editors*

FMC/CME / *FMC/CME*
M. Schneider (Nice)

Recherche clinique / *Clinical Research*
J. Gligorov (Paris)

Biologie du cancer / *Biology of cancer*
P.-M. Martin (Marseille)

Chirurgie oncologique / *Oncological surgery*
G. Houvenaeghel (Marseille)

Soins oncologiques de support-Psycho-Oncologie / *Oncological supportive care-Psycho-Oncology*
Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS)
I. Krakowski (Nancy)

Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO)
S. Dauchy (Villejuif)

Springer

AFSOS Association Francophone pour les soins Oncologiques de Support
www.afsos.org

SFCO Société Française de Chirurgie Oncologique
www.sfco-esso.com

ONCOLOGIE
La Revue Francophone de Formation en Oncologie

Comité de lecture / *Reviewing Committee*

Sein / *Breast*
E. Brain (Saint-Cloud)
P. Chollet (Clermont-Ferrand)
P.H. Cottu (Paris)
F. Dalenc (Toulouse)
M. Debled (Bordeaux)
E. Delay (Lyon)
B. Flipo (Nice)
P. Fumoleau (Dijon)
A.-C. Hardy-Bessard (Saint-Brieuc)
A. Monnier (Montbéliard)
T. Petit (Strasbourg)
H. Roché (Toulouse)
P. Romestaing (Lyon)
V. Vaini-Cowen (Aix-en-Provence)
L. Vanlemmens (Lille)
E. Vuillemin (Vannes)
L. Zelek (Bobigny)

Gynécologie / *Gynecology*
H. Curé (Reims)
J.-P. Guastalla (Lyon)
P. Marès (Nîmes)
T. Maudelonde (Montpellier)
R. Villet (Paris)

Cancers digestifs / *Digestive cancers*
E. Dorval (Tours)
M. Ducreux (Villejuif)
E. Gamelin (Angers)
L. Mineur (Avignon)

Tête et cou / *Head and neck*
M. Alfonsi (Avignon)
G. Calais (Tours)
L. Chaigneau (Besançon)
F. Demard (Nice)
J.-L. Lefebvre (Lille)

Poumon / *Lung*
J. Bennouna (Nantes)
J.-F. Morère (Bobigny)
J. Trédaniel (Paris)

Urologie / *Urology*
P. Beuzeboc (Paris)
S. Culine (Paris)
J.L. Davin (Avignon)
J.-C. Eymard (Reims)
S. Oudard (Paris)
M. Zerbib (Paris)

Sarcomes-os-tumeurs rares / *Sarcomas, bones, rare tumors*
B. Bui Nguyen (Bordeaux)
A. Le Cesne (Villejuif)
I. Ray-Coquard (Lyon)

Hématologie / *Hematology*
J.-L. Harousseau (Nantes)
J.-F. Rossi (Montpellier)

Mélanome-dermatologie / *Melanoma-dermatology*
T. Dorval (Paris)

Oncogénétique / *Oncogenetic*
F. Eisinger (Marseille)

Pédiatrie / *Pediatrics*
N. Sirvent (Nice)

Pharmacologie-biologie immunologie / *Pharmacology biology-immunology*
F. André (Villejuif)
L. Cals (Besançon)
G. Milano (Nice)
J. Robert (Bordeaux)
L. Zitvogel (Villejuif)

Radiothérapie / *Radiotherapy*
D. Azria (Montpellier)
B. Cutuli (Reims)
E. Lartigau (Lille)
F. Mornex (Lyon)
G. Noël (Strasbourg)
G. de Rauglaudre (Avignon)
J.-M. Simon (Paris)

Radio-chimiothérapie concomitante / *Concomitant radio-chemotherapy*
G. Ganem (Le Mans)

Chirurgie oncologique / *Oncological surgery*
G. Houvenaeghel (Marseille)
J.-P. Lefranc (Paris)

Anatomo-pathologie / *Anatomo-pathology*
J.M. Guinebretière (Saint-Cloud)
F. Gérard (Nice)
C. Sattonnet (Cagnes-sur-mer)

Imagerie / **Imaging**
M. Escoute (Marseille)
L. Ceugnart (Lille)

Recherche clinique/méthodologie / *Clinical research/methodology*
B. Asselain (Paris)
E. Luporsi (Nancy)

Santé publique / *Public health*
H. Sancho-Garnier (Montpellier)

Associations de patients / *Associations of patients*
P. Bergerot (La Ligue)
M.-A. Sevaux
(Jeunes Solidarité Cancer)
N. Zernik (Europa Donna)
G. Gatignol (Fédération
des Stomisés de France)

Psycho-oncologie / *Psycho-oncology*
M.-F. Bacqué (Strasbourg)
S. Dolbeault (Paris)
P. Guex (Lausanne)
N. Pelicier (Paris)
I. Piollet-Calmette (Avignon)
M. Reich (Lille)

Soins de supports-réseaux-organisation des soins / *Supportive care-networks-care*
P. Bergerot (Saint-Nazaire)
P. Colombat (Tours)
F. Ellien (Champcueil)
J.-P. Gérard (Nice)
D. Kamioner (Trappes)
Y. Kessler (Nancy)
I. Krakowski (Nancy)
F. Morvan (Cergy-Pontoise)
G. Parmentier (Pontoise)

Sciences humaines et sociales-droit et législation / *Social and Human Sciences-Law and Legislation*
G. Auclerc (Paris)
T. Casagrande (Larmor-Plage)
J.-M. Dilhuydy (Bordeaux)
D. Gros (Strasbourg)
E. Hirsch (Paris)
A. Hubert (Bordeaux)
J.-P. Moatti (Marseille)
F. Soum-Pouyalet (Bordeaux)

Oncologie (2011) 13: 605–607
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2090-4

Éditorial / *Editorial*

J. Gligorov[1], M. Namer[2]

4es Recommandations pour la pratique clinique de Nice–St-Paul-de-Vence

[1]Service d'oncologie médicale, AP–HP, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, F-75970 Paris, France
[2]Centre Azuréen de cancérologie, 1, place du Docteur-J.-L.-Broquerie, F-06250 Mougins, France

« L'aveugle se détourne de la fosse où le clairvoyant se laisse tomber »
Averroès (1126–1198)

Curieuse citation, me direz-vous, que celle d'un philosophe médiéval qui fut l'un des ponts entre la pensée grecque aristotélicienne et la renaissance. Et quel rapport avec ce qui nous amène à vous écrire ?

Et bien, au-delà du fait qu'Averroès fut aussi médecin, cette célèbre citation ne veut-elle pas tout simplement dire qu'il n'y a pas pire aveugle que celui qui ne souhaite pas voir ?

Il paraîtrait bien prétentieux encore de faire un raccourci entre la quatrième édition de ces recommandations de Saint-Paul-de-Vence [15] et une quelconque « lumière », mais la vraie question n'est-elle pas avant tout : qu'apportent les recommandations de Saint-Paul-de-Vence aujourd'hui ?

Certains ne diront rien ou peu, car il y a toujours une poignée de réfractaires toutes disciplines confondues à l'intérêt des référentiels en général [11,18]. D'autres trouveront peut-être qu'il y en a trop et que l'intérêt des unes par rapport aux autres reste discutable [5]. Alors que justifie une approche nationale ou internationale si l'on englobe le monde de la francophonie ? Nous pensons qu'à l'heure de la mondialisation (qu'elle soit bonne ou non, elle est présente…), il paraît difficile de soutenir des démarches isolées ; les échanges de plus en plus fréquents, pour ne pas dire essentiels, entre les équipes tant dans le domaine des soins que de la recherche clinique amènent à définir nos pratiques d'aujourd'hui pour également construire celles de demain. Les frontières tombent même dans l'établissement des *guidelines* et cela dans un objectif de coopération [20].

Dans cette mondialisation et dans l'investissement apporté par les systèmes publics concernant la prise en charge des cancers, la France n'est probablement pas la plus malheureuse comme en témoignent certaines publications récentes [2,9,17]. Toutefois et même si le coût du médicament dans cette dépense de santé pour le cancer est évalué à environ 23 % du coût direct des traitements, il faut noter que dans le domaine du cancer du sein, les dépenses pour chimiothérapie sont estimées aux environs de 35 % (légèrement supérieures à celle de la chirurgie) et que les dépenses directes pour la prise en charge des cancers ne représentent que de l'ordre de 10 % du budget total de la sécurité sociale [1,9]. Mais quel lien peut-il y avoir entre tous ces chiffres de dépenses et les référentiels ? C'est assez simple, si l'on constate d'un côté que les dépenses de chimiothérapie en France, entre 1999 et 2004, ont augmenté de près de 50 %, et que l'évaluation des coûts directs au sein desquels les traitements systémiques du cancer sont les plus simples à suivre, il paraît assez facile dans une période économique de crise, de mettre à l'index de plus en plus ouvertement les "dépensiers" et ceci même dans les revues médicales les plus prestigieuses [8,19].

Correspondance : joseph.gligorov@tnn.aphp.fr

Jusqu'à quand tiendrons-nous sans NICE [13] à la française ? Quel paradoxe pour des recommandations qui ont lieu dans une ville qui porte le même nom ?

L'un des points importants lors de l'établissement des référentiels reste la nécessité de l'argumentaire scientifique et cela pour deux raisons. La première étant que l'*evidence based medicine* ne peut reposer que sur des preuves scientifiques et/ou une expertise. La seconde est qu'à l'heure où la vigilance pour ne pas dire la suspicion systématique concernant tout lien d'intérêt pouvant entraîner une interprétation de résultats écrits guette le rédacteur, une expertise en groupe selon des normes méthodologiques établies au préalable [16] ne permet certainement pas d'effacer les liens d'intérêt, mais réduit le risque que ces liens ne soient des conflits [10].

Alors où en sommes-nous au final ? La quatrième édition des RPC publiées, cela veut dire que la prochaine édition, en 2013, nous amènera à souffler les bougies de notre dixième anniversaire. Mais plus que cette jeunesse à deux chiffres, depuis nous avons accompli un trajet tous ensemble dont le bilan, s'il n'est pas parfait, est du moins, nous l'espérons, à la hauteur de l'investissement bénévole de tous les experts ayant participé à ces RPC. En près de dix ans, nous aurons contribué à la création de l'AFSOS [14], dont la genèse vit le jour lors des réunions de Saint-Paul-de-Vence ; nous avons lié des partenariats avec Saint-Gallen, avec certains des experts français y participant [4], idem pour la première conférence de consensus européenne sur le cancer du sein métastatique qui a eu lieu sous l'égide de l'ESO à Lisbonne [6], et puis les liens avec l'AGO et le NCCN, les collègues canadiens, les collègues du Maghreb et l'ensemble de la francophonie. En huit ans, nous avons vu progressivement ces référentiels devenir ceux des praticiens plus que ceux des experts, cités dans les réunions en France [7], mais également à l'international [12]. C'est l'essence même de ce travail, qu'il n'appartienne à personne mais qu'il soit mis à disposition de tous et nous remercions ici les éditions *Springer* et la revue *Oncologie* pour son soutien depuis ces années.

Et puis, l'idée a fait son chemin, et nous avons accepté de prêter cette appellation de RPC Saint-Paul-de-Vence à nos collègues et amis ayant en charge la prise en charge des cancers de l'ovaire avec des recommandations attendues pour 2012.

Loin d'avoir terminé ce travail qu'il faut sans cesse actualiser [15], nous sommes en tout cas heureux de le voir grandir et comme tout enfant, après quelques pas hésitants, quelques coups, il marche, se déplace et commence à prendre son autonomie.

Nous ne serons pas plus longs, mais afin de boucler la boucle et de rendre hommage au stagiriote[1] qui inspira Averroès et qui passa une grande partie de sa vie à penser l'éthique, nous voudrions rappeler qu'il distinguait les ignorants, comme les enfants, qui ne savent pas distinguer le bien et le juste, de ceux qui savent ou qui devraient savoir et sont donc responsables de leurs actes. Ceux-là, écrivait-il, peuvent adopter l'une ou l'autre de ces quatre attitudes [3] :

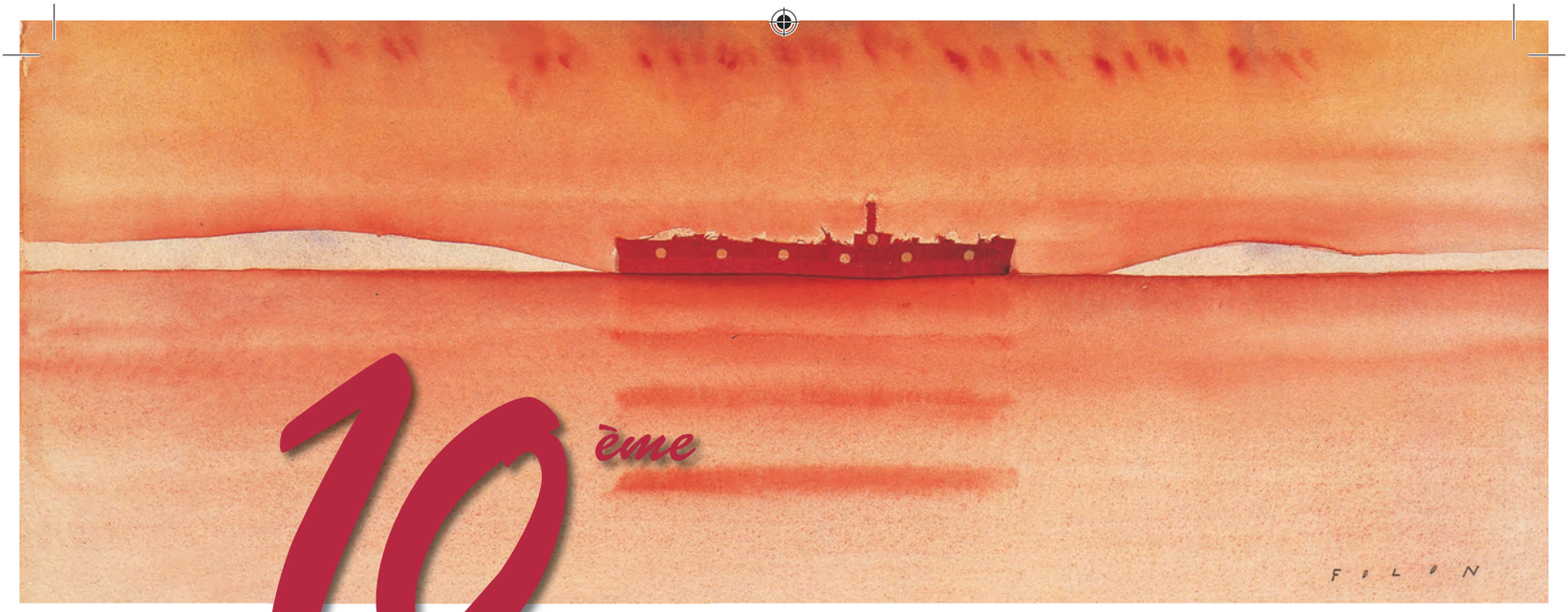
- l'intempérance, comportement de ceux qui ne font pas la différence entre ce qui est juste et ce qui ne l'est pas et qui agissent donc sans se préoccuper de la morale ;
- l'incontinence, comportement de ceux qui savent où est le bien et le juste et qui, cependant, se comportent autrement, par faiblesse de la volonté, impulsivité ou erreur de raisonnement ;
- la continence, comportement de ceux qui savent se maîtriser et respectent la règle même quand leurs désirs les pousseraient à faire autrement ;
- la tempérance que l'on rencontre chez ceux qui se comportent naturellement, sans réserve ni combat de manière bonne ou juste et savent, face à une situation nouvelle, trouver le bon comportement. À ce titre, ils sont un exemple pour nous tous.

Nous vous souhaitons donc toute la tempérance possible à la lecture de cette quatrième édition des RPC de Nice–Saint-Paul-de-Vence et qu'elle nous accompagne par la suite afin de servir au mieux les intérêts de nos patients.

[1] *de Stagire : ville de Macédoine centrale ou Aristote est né.*

Références

1. Amalric F (2007) Analyse économique du coût du cancer en France. INCa éditions 2007. http://www.e-cancer.fr
2. Anderson BO, Cazap E, El Saghir NS, et al (2011) Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative consensus, 2010. Lancet Oncol 12(4): 387–98
3. Aristote (2004) Éthique de Nicomaque. Garnier Flammarion éditions
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al (2011) Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the Saint Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 22(8): 1736–47
5. Brouwers MC, Rawski E, Spithoff K, Oliver TK. Inventory of Cancer Guidelines: a tool to advance the guideline enterprise and improve the uptake of evidence. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2011 Apr;11(2):151–61.
6. http://www.abc-lisbon.org/services/faculty-and-consensus-panel.html
7. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927251/ald-n-30-cancer-du-sein
8. Kerr DJ, Midgley R (2010) Can we treat cancer for a dollar a day? Guidelines for low-income countries. N Engl J Med 363(9): 801–3
9. Khayat D (2011) Innovative cancer therapies: putting costs into context. Cancer doi: 10.1002/cncr.26496. [Epub ahead of print]
10. Mergelin F (2010) Du lien d'intérêt au conflit d'intérêts, dossier coordonné par D. Serin et P. Marti (2010) Oncologie 12(11–12): 651–6
11. Mickan S, Burls A, Glasziou P (2011) Patterns of "leakage" in the utilisation of clinical guidelines: a systematic review. Postgrad Med J 87(1032): 670–9
12. Namer M (2006) International Consensus-Based Guidelines for Breast Cancer Treatment. ASCO 2006
13. Rawlins MD, Chalkidou K (2011) The opportunity cost of cancer care: a statement from NICE. Lancet Oncol 12 (10): 931–2
14. Recommandations pour la pratique clinique en soins de support, Nice–Saint-Paul-de-Vence : et de une ! (2009) Oncologie 11(12): 611
15. Recommandations pour la pratique clinique Nice–Saint-Paul-de-Vence 2011 « Cancers du sein : recommandations et veille bibliographique » ; « Soins de support » (2011) Oncologie 13(10–11): 605-778 et Oncologie 13(12)
16. Recommandations pour la pratique clinique Nice–Saint-Paul-de-Vence 2011, Conseil scientifique (2011) Oncologie 13(10–11): 609-17
17. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. (2009) EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. Eur J Cancer 45(6): 931–91. Epub 2009 Jan 24
18. Séroussi B, Bouaud J, Gligorov J, Uzan S (2007) Guidelines et onco-Supporting multidisciplinary staff meetings for guideline-based breast cancer management: a study with OncoDoc2. AMIA Annu Symp Proc 11:656–60
19. Smith TJ, Hillner BE (2011) Bending the cost curve in cancer care. N Engl J Med 364(21): 2060–5
20. Wennekes L, Hermens RP, van Heumen K, et al (2008) Possibilities for transborder cooperation in breast cancer care in Europe: a comparative analysis regarding the content, quality and evidence use of breast cancer guidelines. Breast 17(5): 464–71



10ème

Biennale Monégasque de Cancérologie

25 - 28 janvier 2012

Grimaldi Forum ~ Monaco

Avec la participation de :

AFSOS, GEMO, GINECO, GORTEC-GETTEC

www.biennalecancero2012.com

Sous le Haut Patronage de S.A.S. Le Prince Albert II de Monaco

CANCERO AP 21X27,9 cm_1E.indd 1 15/07/11 13:41:55

Oncologie (2011) 13: 609–617
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2077-x

Recommandations pour la pratique clinique Nice–Saint-Paul-de-Vence 2011 « Cancers du sein : recommandations et veille bibliographique » ; « Soins de support »

Partie I – Cancers du sein : recommandations et veille bibliographique[1]

Promoteur

Cours de Saint-Paul-de-Vence

Coordination logistique et scientifique

P. Ferran– L. Massa

Comité d'organisation

J. Gligorov, M. Namer

M. Hery, I. Krakowski, E. Luporsi,
F. Penault-Llorca, H. Roché, M. Spielmann

Correspondance : joseph.gligorov@tnn.aphp.fr

Membres du groupe de travail « Cancers du sein » et « Veille bibliographique »

Bachelot Thomas, oncologie médicale, CLCC Léon-Bérard, Lyon, France

Bachouchi Mounir, oncologie médicale, Maroc

Barranger Emmanuel, chirurgie gynécologique, AP–HP Lariboisière, Paris, France

Barreau Béatrice, radiologie, centre Futura, Anglet, France

Bensalem Assian, Oncologie médicale, Algérie

Bourgier Céline, radiothérapie, CLCC Gustave-Roussy, Villejuif, France

[1] *La partie « Soins de support » de ces recommandations fera l'objet d'une publication dans le volume 13, numéro 12, décembre 2011 de la revue* Oncologie.

Boussen Hamouda, oncologie médicale, Tunisie

Bouzid Kamel, oncologie médicale, Alger

Brain Étienne, oncologie médicale, CLCC René-Huguenin, Saint-Cloud, France

Carola Élisabeth, oncologie médicale, centre hospitalier, Senlis, France

Ceugnart Luc, radiologie, CLCC Oscar-Lambret, Lille, France

Chauvet Marie-Pierre, chirurgie, CLCC Oscar-Lambret, Lille, France

Classe Jean-Marc, chirurgie, CLCC René-Gauducheau, Nantes, France

Clough Krishna, oncologie chirurgicale, institut du sein, Paris, France

Cohen Monique, oncologie chirurgicale, cabinet médical, Aubagne, France

CouderT Bruno, oncologie médicale, CLCC G-F.-Leclerc, Dijon, France

Dalenc Florence, oncologie médicale, CLCC Claudius-Regaud, Toulouse, France

Decanter Christine, gynécologie–endocrinologie, hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille, France

Delozier Thierry, Oncologie médicale, CLCC François-Baclesse, Caen, France

Dohollou Nadine, oncologie médicale, polyclinique Nord, Bordeaux, France

Dourthe Louis-Marie, oncologie médicale, clinique Sainte-Anne, Strasbourg, France

El Gueddari Brahim, oncologie médicale, Maroc

Escoute Michèle, radiologie, centre d'imagerie du sein, Marseille, France

Ettore Francette, anatomie et cytologie pathologiques, CLCC Antoine-Lacassagne, Nice, France

Espie Marc, oncologie médicale, AP–HP Saint-Louis, Paris, France

Facchini Thomas, oncologie médicale, polyclinique de Courlancy, Reims, France

Falandry Claire, oncologie médicale, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France

Freyer Gilles, oncologie médicale, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France

Ganem Gérard, oncologie radiothérapique, centre Jean-Bernard, Le Mans, France

Giard Sylvia, oncologie chirurgicale, CLCC Oscar-Lambret, Lille, France

Goncalves Anthony, oncologie médicale, CLCC Paoli-Calmettes, Marseille, France

Guastalla Jean-Paul, oncologie médicale, CLCC Léon-Bérard, Lyon, France

Guinebretiere Jean-Marc, anatomie et cytologie pathologiques, CLCC René-Huguenin, Saint-Cloud, France

Hannoun-Levi Jean-Michel, radiothérapie, CLCC Antoine-Lacassagne, Nice, France

Hardy-Bessard Anne-Claire, oncologie médicale, clinique Armoricaine, Saint-Brieuc, France

Houvenaeghel Gilles, chirurgie, CLCC Paoli-Calmettes, Marseille, France

Jacquemier Jocelyne, anatomie et cytologie pathologiques, CLCC Paoli-Calmettes, Marseille, France

Kerrou Khaldoun, médecine nucléaire, AP–HP Tenon, Paris, France

Largillier Rémy, oncologie médicale, centre azuréen de cancérologie, Mougins

Lesur Anne, CLCC Alexis-Vautrin, oncologie sénologique, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Lokiec François, pharmacologie, CLCC René-Huguenin, Saint-Cloud, France

Lortholary Alain, oncologie médicale, CLCC René-Gauducheau, Nantes, France

Maestro Catherine, radiologie, CLCC Antoine-Lacassagne, Nice, France

Menard Sylvie, oncologie expérimentale et laboratoire, Institut national du cancer, Milan, Italie

Mouret-Reynier Marie-Ange, oncologie médicale, CLCC Jean-Perrin, Clermont-Ferrand, France

Nos Claude, chrurgie, HEGP, AP–HP, Paris, France

Petit Thierry, oncologie médicale, CLCC Paul-Strauss, Strasbourg, France

Pujol Pascal, oncogénétique, CHU Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier, France

Retornaz Frédérique, médecine interne, AP–HM Sainte-Marguerite, Marseille, France

Rouanet Philippe, chirurgie, CLCC Val-d'Aurelle-Paul-Lamarque, Montpellier, France

Rouzier Roman, gynécologie, AP–HP Tenon, Paris, France

Saada Esma, oncologie médicale, Nice, France

Salmon Rémy, oncologie chirurgicale, CLCC Curie, Paris, France

Saltel Pierre, psychiatrie, CLCC Léon-Bérard, Lyon, France

Taourel Patrice, radiologie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France

Toledano Alain, oncologie radiothérapique, clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine, France

Tredan Olivier, oncologie médicale, CLCC Léon-Bérard, Lyon, France

Viens Patrice, oncologie médicale, CLCC institut Paoli-Calmette, Marseille, France

Villet Richard, chirurgie, GH Diaconesses Croix-Saint-Simon, Paris, France

Vincent-Salomon Anne, Anatomopathologie, CLCC Curie, Paris, France

Zerbib Eric, médecine nucléaire, centre d'imagerie médicale, Saint-Cloud, France

Membres du groupe de travail « Soins de support »

Aapro Matti, oncologie médicale, Genolier, Suisse, France

Altmeyer Antonia, psychologie, centre hospitalier, Montbéliard, France

Authier Nicolas, psychiatrie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France

Bachmann Patrick, nutrition, CLCC Léon Bérard, Lyon, France

Bagnis Corinne, néphrologie, AP–HP Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Barruel Florence, psychologie, CHI Le Raincy, Montfermeil, France

Bauchetet Chantal, cadre de santé, CHU Necker–Enfants-Malades, Paris, France

Bensadoun René-Jean, oncologie radiothérapique, centre hospitalier, Poiters, France

Blanchard Pierre, oncologie radiothérapique, CLCC Gustave-Roussy, Villejuif, France

Boiron Claude, soins palliatifs, AP–HP HEGP, Paris, France

Bouleuc Carole, soins palliatifs, CLCC Curie, Paris, France

Bouillet Thierry, oncologie radiothérapique, AP–HP Avicenne, Bobigny, France

Brocard Fabien, oncologie médicale, CLCC Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Cajfinger Francis, médecine générale, Verneuil-sur-Seine, France

Calmels Paul, médecine physique et de réadaptation, CHU Bellevue, Saint-Étienne, France

Cheze Stéphane, hématologie, CHU Clémenceau, Caen, France

Chvetzoff Gisèle, soins palliatifs, CLCC Léon-Bérard, Lyon, France

Colombat Philippe, oncologie médicale, CHU Bretonneau, Tours, France

Copel Laure, soins palliatifs, CLCC Curie, Paris, France

Dauchy Sarah, psychiatrie, CLCC Gustave-Roussy, Villejuif, France

Deblock Mathilde, oncologie médicale, CLCC Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Debourdeau Philippe, oncologie médicale, HIA Desgenettes, Lyon, France

Deray Gilbert, néphrologie, AP–HP La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Dicato Mario, oncologie médicale, Luxembourg, France

DI Palma Mario, oncologie médicale, CLCC Gustave-Roussy, Villejuif, France

Dorent Richard, cardiologie, AP–HP Tenon, Paris, France

Drouet Ludovic, immunohématologie, AP–HP Lariboisière, Paris, France

Durand Jean-Philippe, oncologie médicale, AP–HP Cochin, Paris, France

Durant Cécile, médecine interne, AP–HP Saint-Louis, Paris, France

Elalamy Ismail, biologie médicale, AP–HP Tenon, Paris, France

Farge-Bancel Dominique, médecine interne, AP–HP Saint-Louis, Paris, France

Favier Laure, oncologie médicale, CLCC G.-F.-Leclerc, Dijon, France

Joly Florence, oncologie médicale, CLCC François-Baclesse, Caen, France

Kamioner Didier, oncologie médicale, hôpital privé Ouest-Parisien, Trappe, France

Latino-Martel Paule, nutrition, Jouy-en-Josas, France

Launay-Vacher Vincent, néphrologie, AP–HP La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mayeur Didier, oncologie médicale, hôpital André-Mignot, Le Chesnay, France

Mimoun Sylvain, gynécologie, Paris, France

Pavic Michel, oncologie médicale, HIA Desgenettes, Lyon, France

Poulain Philippe, soins palliatifs, polyclinique de l'Ormeau, Tarbes, France

Rey Jean-Baptiste, pharmacie, CLCC Jean-Godinot, Reims, France

Rodrigues Manuel, oncologie médicale, Paris, France

Ruszniewski Martine, psychologie, CLCC Curie, Paris, France

Saltel Pierre, psychiatrie, Leon-Berard, Lyon, France

Schneider Stéphane, hépatogastroentérologie, CHU L'Archet, Nice, France

Scotté Florian, oncologie médicale, AP–HP HEGP, Paris, France

Simon Mireille, cadre diététique, CLCC Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Thelliez-Lheureux Stéphanie, oncologie médicale, CLCC François-Baclesse, Caen, France

Tournigand Christophe, oncologie médicale, AP–HP Saint-Antoine, Paris, France

Veluire Marie, gynécologie obstétrique, clinique Caron, Athis-mons, France

Zarca Daniel, chirurgie gynécologique, Paris, France

Zelek Laurent, oncologie médicale, AP–HP Henri-Mondor, Créteil, France

Membres du comité d'organisation

Gligorov Joseph, Oncologie médicale, AP–HP Tenon, Paris, France

Namer Moïse, oncologie médicale, Nice, France

Hery Michel, oncologie radiothérapique, Centre hospitalier Princesse-Grace, Monaco, France

Krakowski Ivan, oncologie médicale, CLCC Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Luporsi Élisabeth, oncologie médicale, recherche clinique et biostatistiques, méthodologie, CLCC Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Penault-Llorca Frédérique, anatomie et cytologie pathologiques, CLCC Jean-Perrin, Clermont-Ferrand, France

Roché Henri, oncologie médicale, CLCC Claudius-Regaud, Toulouse, France

Spielmann Marc, oncologie médicale, CLCC Gustave-Roussy, Villejuif, France

Comité scientifique et de surveillance francophone (hors France)

Aapro Matti, oncologie médicale, Genolier, Suisse

Buyse Marc, Belgique

Di Léo Angelo, oncologie médicale, Prato, Italie

Éthique et conflit d'intérêt

Serin Daniel, oncologie médicale et oncologie radiothérapie, institut Sainte-Catherine, Avignon, France

Schneider Maurice, Nice, France

Rouesse Jacques, Ligue contre le cancer, Saint-Cloud, France

Méthodologie

Buyse Marc, Belgique

Cucherat Michel, pharmacologue, Lyon, France

Luporsi Élisabeth, oncologie médicale, recherche clinique et biostatistiques, méthodologie, CLCC Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Membres du groupe de lecture

Allouache Djelila, oncologie médicale, CLCC François-Baclesse, Caen, France

Beaumont-Raymond Claudine, radiothérapie, centre hospitalier, Troyes, France

Cals Laurent, oncologie médicale, CHRU Besançon, France

Charra-Brunaud Claire, radiothérapie, CLCC Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Compel Anne, gynécologie, AP–HP Hôtel-Dieu, Paris, France

Conri Vanessa, oncologie chirurgicale, hôpital Saint-André, Bordeaux, France

Courdi Adel, radiothérapie, CLCC Antoine-Lacassagne, Nice, France

Couteau Corinne, oncologie médicale, hôpital Joseph-Ducuing, Toulouse, France

De Bazelaire Cédric, radiologie, AP–HP Saint-Louis, Paris, France

De Lafontan Brigitte, radiothérapie, CLCC Claudius-Regaud, Toulouse, France

Dielenseger Pascale, cadre infirmier, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

Domenge Christian, oncologie médicale, Rio-de-Janeiro, Brésil

Doridot Virginie, oncologie chirurgicale, centre République, Clermont-Ferrand, France

Fervers Béatrice, oncologie médicale, CLCC Léon-Bérard, Lyon, France

Hurlevent-Labrot Gabrielle, radiologie, institut Bergonié, Bordeaux, France

Kerbrat Pierre, oncologie médicale, centre Eugène-Marquis, Rennes (SFSPM), France

Leheurteur Marianne, oncologie médicale, CLCC Henri-Becquerel, Rouen, France

Levy Christelle, radiothérapie, CLCC François-Baclesse, Caen, France

Levy Laurent, radiologie, centre d'imagerie Hoche, Paris, France

Mahmoudi Nadia, oncologie médicale, centre hospitalier, Bourganeuf, France

Million-Daessle Simone, radiologie, cabinet médical, Colmar, France

Monpetit Erik, radiothérapie, clinique Océane, Vannes, France

Montcuquet Philippe, oncologie médicale, clinique Saint-Vincent, Besançon, France

Pinguet Frédéric, pharmacie, CLCC Val d'Aurelle, Montpellier (SFPO), France

Pinto Nathalie, oncologie radiothérapique, centre de Haute-Energie, Nice, France

Prulhiere-Corviole Karinne, oncologie médicale, polyclinique de Courlancy, Reims, France

Tardivon Anne, radiologie, institut Curie, Paris (SOFMIS), France

Tigaud Jean-Dominique, oncologie médicale, Hospices Civils Lyon, Bron, France

Trufflandier Nathalie, oncologie médicale, CHU Saint-André, Bordeaux, France

Van Walleghem Eric, oncologie chirurgicale, polyclinique Quimper-Sud, Quimper, France

Vanlemmens Laurence, oncologie médicale, CLCC Oscar-Lambret, Lille, France

Patientes

Pascale, Martine, Maryse, Catherine, Coryne, Jeannine, Silke

Sociétés savantes relectrices

AFIC : Association française des infirmières en cancérologie

AFSOS : Association francophone pour les soins oncologiques de support

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

FFOM : Fédération française des oncologues médicaux

FNCGM : Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale

SFAP : Société française d'accompagnement et de soins palliatifs

SFC : Société française du cancer

SFCO : Société française de chirurgie oncologique

SFCP : Société française de cancérologie privée

SFG : Société française de gynécologie

SFGG : Société française de gériatrie et gérontologie

SFOG : Société française d'oncologie gynécologique

SFP : Société française de pathologie

SFPO(a) : Société française de psycho-oncologie

SFPO(b) : Société française de pharmacie oncologique

SFRO : Société française de radiothérapie oncologique

SFSPM : Société française de sénologie et de pathologie mammaire

SOFMIS : Societe française de mastologie et d'imagerie du sein

SoFOG : Société française oncogériatrie

Méthodologie des recommandations pour la pratique clinique (RPC) de Saint-Paul-de-Vence 2011

Contexte et organisation

Depuis 24 ans, les experts de la pathologie mammaire se réunissent à Saint-Paul-de-Vence pour échanger les nouvelles données scientifiques dans leur domaine d'exercice. En 2003, le groupe a souhaité formaliser en RPC ce cours pour aider tous les acteurs de soin du cancer du sein dans leur pratique clinique. La première édition des RPC, issue du travail du groupe en 2003–2004, a été publiée en septembre 2005 (*Oncologie* 2005; 7(5): 342–79). Le projet continue dans une dynamique de mise à jour biennale en intégrant par ailleurs de nouvelles questions.

Pour la publication 2007 (*Oncologie* 2007; 9: 593–644), le projet s'est construit autour d'un comité d'organisation constitué de Moïse Namer, Joseph Gligorov, Élisabeth Luporsi et Daniel Serin.

Pour 2009, la RPC de Nice–Saint-Paul-de-Vence, en plus des mises à jour, traite de nouvelles thématiques dans le cancer du sein et aborde les soins de support en cancérologie en partenariat avec l'Afsos (Association francophone des soins oncologiques de support) (*Oncologie* 2009 ; 11: 495–610 et 12: 611–793).

En 2011, la RPC de Nice–Saint-Paul-de-Vence consacre une partie à la veille bibliographique sur des sujets précédemment traités. Les RPC consacrées aux soins de support en cancérologie feront l'objet d'une publication séparée.

Objectif du document

Ces recommandations pour la pratique clinique visent à améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer du sein en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable et actualisée.

Cible du document

Ces recommandations s'adressent aux acteurs de soin prenant en charge les patientes atteintes ou à risque de cancers du sein.

Questions traitées

Les traitements spécifiques des cancers du sein

Personnes à risque et lésions frontières en sénologie.

Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire).

Cancers du sein et grossesses.

Prise en charge de la récidive homolatérale d'un cancer du sein après traitement conservateur initial.

Prise en charge et stratégies thérapeutiques des cancers du sein métastatiques au-delà de la première ligne.

La veille bibliographique

Chirurgie d'exérèse tumorale et ganglionnaire des cancers du sein.

Traitements adjuvants systémiques des cancers du sein.

Prise en charge des cancers du sein métastatique. Nouvelles AMM, nouvelles stratégies.

Prise en charge des personnes non ménopausées présentant un cancer du sein.

Prise en charge des personnes âgées présentant un cancer du sein.

Les recommandations pour les soins oncologiques de support.

Fatigue, activité physique et qualité de vie.

Thromboses et cancers du sein. Évaluation du risque, prévention et prise en charge.

Les iatrogénies digestives.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques. Anémie et neutropénie fébriles.

Nutrition et cancers du sein.

Évaluation et prise en charge des iatrogénies gynéco-endocriniennes.

Approche institutionnelle du syndrome d'épuisement professionnel des soignants (SEPS).

Décisions de poursuivre ou non les traitements anticancéreux spécifiques.

Marqueurs et facteurs de toxicités.

Groupe de travail

L'élaboration des recommandations pour la pratique clinique implique un groupe de travail multidisciplinaire constitué d'une centaine d'experts praticiens venant de tous les modes d'exercice (service public, établissements privés et centres de lutte contre le cancer) répartis géographiquement de façon représentative. Un groupe d'une cinquantaine d'experts sélectionnés selon les mêmes critères a relu le document. Le groupe de travail a été accompagné d'une équipe de méthodologistes. Six patientes ont participé à la relecture (cf. *Méthodes*).

Méthodes

La méthode d'élaboration des RPC de Nice–Saint-Paul-de-Vence repose sur l'analyse des données de la littérature et l'expertise des cliniciens prenant en charge les patientes atteintes de cancer. Ils ont suivi les étapes suivantes :

- formulation des questions cliniques par les experts au cours d'une réunion plénière.
- recherche des données : les références scientifiques ont été recherchées de façon systématique dans les banques de données médicales et sur Internet (cf. *Résultats de la recherche bibliographique*) ;
- sélection des données : les références de haut niveau de preuve (méta-analyses ou essais randomisés) ont été retenues en priorité par les experts ;
- analyse et synthèse méthodique des données par les cliniciens au cours de sept réunions plénières. Les experts ont évalué le niveau de preuve de chacun des articles cités dans la RPC selon le tableau cité ci-dessous. Une veille des données scientifiques a été mise en œuvre ;
- rédaction de l'argumentaire et des recommandations par les cliniciens. Des propositions d'études de recherche clinique ont été formulées pour chaque question traitée. Les recommandations sont gradées et accompagnées des niveaux de preuve de la littérature (cf. ci-dessous). Les études ont été mises en cohérence avec les données légales existantes (AMM, ATU). Lorsqu'il n'y a pas de données légales, le groupe de travail a estimé que l'usage du produit concerné est conforme à la qualité requise des soins ;
- présentation de la méthodologie et des résultats préliminaires à un jury d'experts en janvier 2011 ;
- lecture nationale : une cinquantaine d'acteurs de la prise en charge du cancer du sein, utilisateurs potentiels de la RPC ont été sollicités avec un délai de retour de six semaines, la moitié d'entre eux a émis

un avis. Les commentaires obtenus ont été analysés par le groupe de travail et intégrés dans le document final selon leur pertinence ;

• lecture par sept patientes qui ont transmis leurs commentaires ;

• lecture par les représentants des 19 sociétés savantes précédemment citées ;

• lecture scientifique des RPC par 11 médecins exerçant dans l'industrie pharmaceutique avec comme objectif de vérifier l'adéquation des recommandations aux AMM respectives et également aux résultats publiés ou présentés afin de permettre une diffusion des recommandations sans modification ni interprétation de celles-ci. Les commentaires proposés ont été analysés, intégrés si pertinents ou réfutés si considérés comme non scientifiques ;

• lecture méthodologique à deux reprises par des méthodologistes indépendants ;

• publication contenant l'argumentaire et les recommandations. Le rapport intégral est mis à disposition sous forme de diaporama dynamique.

Niveaux de preuve et grades des recommandations d'après Anaes 2000 (adapté du score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	*Grade des recommandations*
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	**Grade A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	**Grade B** Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	**Grade C** Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Nota : le grade de la recommandation qui découle du niveau de preuve scientifique des articles est indiqué dans le résumé des recommandations.

Stratégie de diffusion

Diffusion électronique par l'intermédiaire d'un site Internet dédié (www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr), du site de L'Afsos (www.afsos.org) des sites Internet des sociétés savantes partenaires (www.sfcp-cancer.com // www.fncgm.com // www.sfco-esso.com // www.imagemed.org/Sofmis // www.sfpo.com // www.sfpo.fr // www.sfro.org //). Sur ces sites seront disponibles tous les types de production.

Diffusion sous format papier dans différentes revues et sous forme de plaquettes diffusées, mais sous un format non modifiable.

Perspectives

La RPC de Saint-Paul-de-Vence se fixe quatre objectifs majeurs pour l'édition 2013 :

• une mise à jour des thématiques abordées en fonction de la veille bibliographique mise en place ;

• l'exploration de nouveaux thèmes apparaissant essentiels pour la prise en charge clinique (exemple de l'évaluation et de la validation méthodologique des facteurs pronostiques et prédictifs) mais également l'exploration de thèmes liés au développement des soins de support ;

• l'identification des futurs thèmes de recherche clinique ;

• une ouverture francophone des RPC.

Intérêts compétitifs, propriété intellectuelle, sources de financement, remerciements et responsabilité

Intérêts compétitifs

Chaque membre du groupe de travail en tant qu'expert de son domaine est à la fois un clinicien expérimenté et un chercheur reconnu. De ce fait, chaque membre du groupe de travail est en contact, voire en lien avec l'industrie pharmaceutique. Toutefois, le groupe de travail en tant que tel n'est pas en situation de conflit d'intérêt du fait :

• de l'objectif du document qui vise à améliorer la qualité de la prise en charge des patientes par la recherche de la meilleure option thérapeutique pour elles ;

• du nombre important de cliniciens impliqués dans le processus (groupe de travail et relecteurs) ;

• de la rigueur de la méthodologie ;

• de la confidentialité du document tant qu'il n'est pas validé, création de documents labélisés Saint-Paul-de-Vence, seuls autorisés à être diffusés et implémentés ;

• de la pluralité du financement et de l'externalisation de sa gestion.

Dans ce contexte, la protection du jugement professionnel est assurée. Le comité d'organisation a veillé au respect de l'objectivité scientifique des conclusions et des recommandations selon le protocole méthodologique établi et décrit ci-dessus.

Partenaires financiers

La RPC de Saint-Paul-de-Vence a reçu le soutien financier des 11 laboratoires pharmaceutiques (liste ci-après), chacun ayant contribué à valeur équivalente. La gestion du financement a été réalisée par une interface indépendante, le cabinet LOb Conseils SA, qui globalise le financement et assure la logistique du projet. Aucun financement ne peut être direct entre l'industrie pharmaceutique et les experts, et la comptabilité est contrôlée par un commissaire aux comptes (annexe budget de LOb Conseils pour les RPC).

Remerciements

Le comité d'organisation des RPC de Saint-Paul-de-Vence remercie tous les experts qui ont participé à l'élaboration de ces recommandations, les patientes et les acteurs de soin qui en ont fait une relecture et un commentaire attentifs et les sociétés savantes pour leur participation active.

Résultats de la recherche bibliographique

Il a été procédé à l'interrogation de Pubmed sur la période adaptée à chacun des sujets, en intégrant les critères de sélection des études. La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues française et anglaise.

Les études sélectionnées ont été les suivantes :

- méta-analyses, synthèses méthodiques ;
- essais randomisés ;
- études prospectives ou rétrospectives lorsqu'aucun essai randomisé n'était disponible.

Les études qui ne présentaient pas de données originales ont été exclues de la sélection (doublons de publications et revues non systématiques notamment). Les éditoriaux, les lettres à l'éditeur, les nouvelles, les cas rapportés, les communiqués, les références qui ne présentaient pas d'abstract ainsi que les études conduites spécifiquement chez l'animal ont également été exclus de la recherche.

Ces références ont été complétées par des articles issus des bibliothèques personnelles des auteurs.

Finalement sur 15 000 abstracts proposés et 800 articles fournis, 1 000 références ont été retenues pour être analysées dans l'argumentaire (en comptant les articles issus des bibliothèques personnelles).

Recommandations des patientes (« ce qu'elles nous disent »)

Les commentaires des patientes ont porté essentiellement sur le rappel de la nécessité de l'information à toutes les étapes de la prise en charge thérapeutique et sur la qualité de cette information qui doit rester simple et compréhensible, avec précision sur la balance entre efficacité et toxicité. Il est essentiel d'insister sur les choix thérapeutiques possibles, sur les effets secondaires des traitements à court, moyen et long terme qui sont dans la majorité des cas réversibles.

Une collaboration avec le médecin traitant permettrait, dans le cadre de la prise en charge de la personne âgée, une meilleure évaluation du choix thérapeutique tenant ainsi compte de la balance bénéfice/risque. La participation de la famille est importante à toutes les étapes décisionnelles.

Dans le domaine de la qualité de vie, l'information sur l'activité physique doit être précise et en particulier l'influence de la prise en charge de la fatigue physique et psychique sur la survie. La pratique en groupe de l'activité physique est stimulante.

Les troubles cognitifs doivent être abordés, et la notion de la récupération quasi complète doit être expliquée.

Les patientes regrettent que la dimension sociale des effets des traitements n'ait pas été assez abordée et reste néanmoins un élément à prendre en compte.

Glossaire

ACR5 : American College of Radiology

A-LHRH : analogue de la LH-RH

AMM : autorisation de mise sur marché du médicament

CCIS : carcinome canalaire in situ

CIC : carcinome intracanalaire

CICE : composante intracanalaire extensive

CISH : chromogenic in situ hybridation

CLI : carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : carcinome lobulaire in situ

CO : contraception orale

DHOS : direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

DIU : dispositif intra-utérin

ECD : *extracellular domaine*

EIC : *extensive invasive carcinoma*

EVPT : emboles vasculaires péritumoraux

FISH : *fluorescence in situ hybridation*

HR : *hasard ratio*

HT : hormonothérapie

IA : inhibiteurs de l'aromatase

IHC : Immunohistochimie

IRM : imagerie par résonnace magnétique

LOH : *loss of heterozygity*

MBP : mastectomie bilatérale prophylactique

NE : non évalué

NF : neutropénie fébrile

NSSM : *non skin sparing mastectomy* (c'est-à-dire mastectomie sans conservation de l'étui cutané)

OR : odd ratio

PCR : *polymerase chain reaction*

PS : *performance status*

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RE : récepteur d'estradiol

RH : récepteurs hormonaux

RL : récidive locale

RO : réponse objective

RP : réponse partielle

RPg : récepteur à la progestérone

RL : récidive locale

RT : radiothérapie

RTE : radiothérapie externe

SBR : grade histopronostique Scarff-Bloom-Richardson

SG : survie globale

SSM : *skin sparing mastectomy* (c'est-à-dire mastectomie avec conservation de l'étui cutané)

SSP : survie sans progression

SSR : survie sans récidive

TD : *tumor differentiation*

THM : traitement hormonal de la ménaupose

vs : versus

Laboratoires pharmaceutiques partenaires

Cephalon
Chugaï
Eisai
GlaxoSmithKline
Janssen
Keocyt
MSD Chibret
Pfizer
Roche
Sanofi–Aventis
Vifor Pharma

Oncologie (2011) 13: 618–644
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2074-4

Femmes à risque

Groupe de travail : M. Cohen (chirurgien), J. Jacquemier (anatomopathologiste), C. Maestro (radiologue), P. Pujol (oncogénéticien), E. Saada (oncologue médical)

Dans les 20 années à venir, environ un million de femmes françaises seront touchées par le cancer du sein. Des campagnes de dépistage de masse ont été mises en place pour en permettre une détection précoce dans la population générale. Cependant, l'analyse des données de l'histoire familiale et personnelle (âge, mode de vie, vie hormonale, anatomopathologie de biopsie) permet de définir certains groupes de femmes particulièrement exposées. L'identification de ces femmes à fort risque qui peuvent bénéficier d'un dépistage et/ou d'une prévention ciblés (dépistage précoce, IRM, hormonoprévention, voire chirurgie…) est un objectif important pour réduire la mortalité du cancer du sein.

Le risque dans ces sous-populations varie dans un ordre de grandeur considérable en fonction du ou des facteurs étudiés. Cette notion est essentielle, car elle conditionne l'efficacité, le coût et le rapport bénéfice/risque de toute mesure de dépistage ou de prévention. **Trois facteurs de risque confèrent un risque particulièrement élevé : les antécédents familiaux, les lésions histologiques et la densité mammaire**. Ce sont dans ces situations qu'un dépistage ou une prévention spécifique permettent d'espérer un bénéfice optimal. Le dépistage de ces femmes à risque pose trois problématiques : l'estimation du risque, les modalités de la surveillance et la prévention à proposer en fonction du risque étudié.

Les recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul 2011 porteront sur la prise en charge des femmes exposées à un risque fort **en dehors de mutation BRCA1 ou 2 identifiables**.

Nous aborderons successivement :

- la prise en charge d'un risque familial fort en dehors de mutation identifiable de BRCA1/2 ;
- la prise en charge des lésions histologiques à risque ;
- le point de vue du radiologue concernant la surveillance des femmes à risque, la densité mammaire et l'irradiation thoracique.

Seront exclus de ce travail les facteurs épidémiologiques et environnementaux, traités cette année dans le cours de Saint-Paul.

Recommandations de prise en charge du risque familial non BRCA

Si de nombreuses recommandations ont été proposées pour la prise en charge des formes héréditaires de cancer du sein liées aux prédispositions génétiques identifiables BRCA1 ou BRCA2, et d'autres plus rares (p53, STK11, PTEN), il y a aujourd'hui peu de recommandations de prise en charge concernant le risque familial non liées à ces gènes. Pourtant, ce risque constitue l'essentiel du risque familial. Rappelons qu'en France le taux de mutations identifiées chez les femmes pour lesquelles une indication de test a été retenue par le filtre des consultations d'oncogénétique se situe autour de 15 % (source : rapport d'activité en oncogénétique de l'INCa 2003–2008 [149]). Quatre-vingt-cinq pour cent des cancers du sein relevant d'un risque familial n'ont donc pas de prédisposition identifiable. Ils constituent cependant une cible importante pour une prise en charge personnalisée en termes de dépistage ou de prévention. Nous proposons d'appeler ce risque familial : « non BRCA » (même s'il serait peut-être plus juste de l'appeler « génétiquement non identifiable », car il faut sous-entendre aussi non p53, non STK11, non PTEN…).

Épidémiologie des formes familiales de cancer du sein non liées à BRCA en France

Nous présenterons ici des données de l'INCa (source : INCa : rapports d'activité oncogénétique [149]). De 2003 à 2009, 8 488 diagnostics de mutations délétères des gènes *BRCA1/2* ont été rendus dans les consultations d'oncogénétique française. Parmi elles, 3 890 mutations ont été détectées chez les cas index, c'est-à-dire les nouvelles personnes pour lesquelles une mutation familiale a été recherchée. Les autres mutations identifiées (4 598) l'ont été chez des apparentées, dans des familles où la mutation était déjà connue chez un cas index.

Le nombre total de recherches de nouvelles mutations familiales chez les cas index, durant cette période, s'élève à 28 715. Prés de 25 000 femmes (86,5 %) ont donc une histoire familiale évocatrice de susceptibilité qui n'est pas liée aux gènes majeurs de prédisposition BRCA1 et 2.

Outils d'estimation du risque

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses équipes ont proposé des modèles de calcul pour estimer le risque individuel de cancer du sein. Ces modèles intègrent différents facteurs de risque. Les antécédents familiaux sont pris en compte de façon constante, quoique différemment selon les

modèles. De nombreux autres facteurs, variables suivant le modèle, sont également pris en compte (âge des premières règles, âge de la première grossesse, antécédents de biopsies…). Ces calculs peuvent être utiles pour la pratique clinique, ils peuvent participer à une évaluation globale du risque et servir à l'élaboration d'« un programme personnalisé de surveillance (PPS) ».

Modèle de Gail

C'est le premier modèle à avoir été proposé. Il prend en compte : l'âge, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse menée à terme, le nombre de biopsies, les antécédents d'hyperplasie atypique, le nombre de cancers du sein chez les apparentées au premier degré. Ce modèle a été retenu comme base d'inclusion dans plusieurs études préventives (NSABP1, MAP3…). Cependant, il sous-estime souvent le risque de prédispositions génétiques dans les études de validation. Il n'est donc approprié pour l'estimation du risque familial fort. Le modèle de Barlow, dérivé du modèle de Gail, prend en compte la densité mammaire [9].

Modèle de Claus

Le modèle d'Elizabeth Claus fut le premier modèle développé pour le calcul du risque génétique. Des tables pour une utilisation rapide sont disponibles. Il n'intègre pas les données non héréditaires du risque de cancer du sein.

BRCAPRO et BOADICEA

L'objectif initial de ces modèles était de déterminer la probabilité de l'existence d'une mutation BRCA1/2. Les modèles utilisent des estimations de pénétrance et de prévalence déjà publiées. Ils permettent d'extrapoler les risques cumulés à partir des probabilités d'être porteur d'une mutation. S'ils intègrent de nombreux paramètres de l'histoire familiale évocateurs de prédisposition génétique, ils ne prennent pas en compte les facteurs individuels. Ces modèles sont disponibles en ligne [147,148], et leur utilisation nécessite une connaissance détaillée de l'histoire familiale. Ils sont donc surtout utilisables par les professionnels impliqués dans la prise en charge du risque génétique.

Tyrer-Cuzick (IBIS)

Ce modèle permet de combiner les facteurs génétiques, l'exposition aux estrogènes endogènes, l'IMC et le risque histologique de façon plus détaillée. Ce modèle prend notamment en compte : l'IMC, l'âge des premières règles, l'âge à la ménopause, l'âge de la première grossesse menée à terme, l'histoire familiale avec les notions de cancers ovariens, bilatéraux, les âges d'atteinte, les antécédents de lésions bénignes (carcinome lobulaire in situ [CLIS], hyperplasie atypique).

Recommandations chez les femmes ayant un risque familial « non BRCA »

Il s'agit à l'heure actuelle de la grande majorité des situations à risque familial reçues en consultation d'oncogénétique. Ces femmes non porteuses ainsi que les femmes de leur famille ont un risque élevé de cancer du sein. Les situations évoquant un risque familial (même sans antécédents familiaux) sont rappelées dans le Tableau 1 (d'après les recommandations NCCN 2010 [150]).

Tableau 1. Situations pouvant faire évoquer un haut risque familial en l'absence de prédisposition génétique identifiable

Facteur	*Remarque*
Cancer du sein précoce	< 40
Cancer du sein multiple homolatéral ou bilatéral	Foyer indépendant si même coté
Deux cancers du sein ou plus chez des apparentées proches	D'un même côté maternel ou paternel
Association personnelle ou familiale, cancer du sein et de l'ovaire*	* Ou trompe, ou péritoine

Remarques : d'autres situations évoquent un risque génétique (cancer du sein chez l'homme pour BRCA2, cancer de l'estomac pour CDH1, sarcomes pour p53…) mais ne rentrent pas dans le cadre du risque « génétiquement non identifiable», sauf si la mutation du gène suspecté n'est pas retrouvée.

Chez ces femmes, les modèles précédemment décrits peuvent avoir un grand intérêt pour proposer une stratégie de dépistage ou de prévention adaptée au niveau de risque, ainsi que pour standardiser ces procédures en fonction d'un seuil. Certaines recommandations ont été émises en fonction de ce risque dans des référentiels anglo-saxons ou nationaux (Tableau 2, [42,122], cf. liens Internet NICE [151], INCa [149] et NCCN [150]).

Tableau 2. Exemples de stratégies de dépistage ou de prévention adaptées au risque individuel et familial

Situations à risque	*Stratégies de dépistage radiologique ou de prévention*	*Référentiel/ recommandations*
Mutation BRCA1/2	– Mammographie ± échographie et IRM annuelles à partir de 25–30 ans – Annexectomie prophylactique aux environs de 40 ans	NCCN 2010, NICE 2006, INCa 2008, RPC 2007, EC 2004
Haut risque familial sans mutation	– Risque cumulé > 20–25 % : IRM de dépistage – Risque cumulé > 30 % : IRM de dépistage – Risque cumulé > 30 % : discussion chirurgie	ACS NCCN 2010 RPC 2007 INCA 2009
Forte densité mammaire	– Intérêt de la mammographie numérisée – IRM de dépistage pour les seins très denses	NICE 2006 ACS 2007
Hyperplasie atypique	– IRM de dépistage	ACS 2007

Si l'analyse du risque est aidée par l'évaluation et par les outils que nous avons décrits, le raisonnement médical dans des situations où nos connaissances restent encore modestes en termes de prédictibilité a ici une place importante. Ainsi, la présence d'un cancer du sein très précoce (par exemple à moins de 35 ans) va influencer directement le conseil de dépistage dans la famille en ce qui concerne la date de début du dépistage chez les apparentées. La densité mammaire est à prendre en considération, peut-être davantage pour le risque de faux-négatif qu'elle entraîne chez la femme très jeune, que pour le facteur de risque indépendant surajouté qu'elle peut constituer [22,25,135]. D'autres exemples de modulation du conseil existent comme le nombre de femmes dans la famille (l'atteinte de deux apparentées dans une famille où il y a peu de femmes n'a pas le même « poids » que dans une famille où il ya de très nombreuses femmes sur plusieurs générations), la transmission possible par le père, l'existence de cancers ovariens... L'évaluation du niveau de risque doit donc reposer sur une analyse précise des antécédents et être faite par des professionnels. Dans le Tableau 3, nous résumons les principaux paramètres qui peuvent aujourd'hui faire moduler le conseil de surveillance ou **« PPS »**.

Tableau 3. Facteurs influençant le programme personnalisé de surveillance

Paramètre	*Remarque*
Niveau de risque	Estimation du risque par des modèles de calcul (Claus, Gail, BOADICEA, Tyrer, BRACAPRO…)
Précocité de l'âge du premier cancer dans la famille	Souvent déterminant pour proposer l'âge de début du dépistage chez les apparentées
Densité mammaire	Faux-négatifs en particulier chez les femmes très jeunes. Facteur de risque surajouté possible Intérêt de la RCP pour l'indication de l'echog ou de l'IRM
Lésions histologiques	HCA, LIN, DCIS Intérêt de la RCP pour le PPS
Existence de cancer épithélial ovarien personnel ou familial	Intérêt de la RCP pour la discussion de la chirurgie préventive ovarienne
Multifocalité ou bilatéralité	Souvent mal pris en compte pour le calcul d'un risque de nouveaux cancers dans les modèles
Facteurs psychologiques et perception du risque	Subjectif, mais pouvant contribuer fortement à la demande

LIN : néoplasie lobulaire in situ (*lobular intraepithelial neoplasia*) ; HCA : hyperplasie canalaire atypique ; DCIS : carcinome canalaire in situ.

Le PPS sera établi au mieux lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire s'intégrant dans une RCP thérapeutique ou au mieux dédiée à la prise en charge du risque (Tableau 4).

Tableau 4. RCP dédiée au risque : composition du comité

Professionnel	*Mission*
Oncogénéticien	Évaluation du risque familial
Anatomopathologiste	Prise en compte du risque histologique
Radiologue	Estimation de la densité mammaire, classification ACR
« Référent clinicien » : oncologue médical, gynécologue ou chirurgien selon les cas	Discussion de chirurgie prophylactique mammaire (exceptionnel, cf. reco INCa 2010) ou ovarienne. Proposition d' essais de prévention
Autres participants : Conseiller en génétique Psycho-oncologue	Calcul de risque Discussion chirurgie prophylactique

Recommandations de prise en charge — Risque calculé supérieur à 20 % ou éléments évoquant un risque particulier

Recommandation de surveillance

Examen clinique 2 × an, mammographie ± échographie et IRM annuelle

Âge de début

Cinq à dix ans avant l'âge du premier cancer

Rarement

Discussion de chirurgie prophylactique en cas de risque très élevé (> 30 %), de traitement d'un premier cancer et de demande de prophylaxie par la femme (voir recommandations de l'INCa 2009 et cours de Saint-Paul-de-Vence 2010 [149]).

Commentaires

L'estimation peut être réalisée à partir de chacun des modèles de calcul de risque familial : Claus, Boadicea, BRACAPRO, Tyrer. Aujourd'hui, il n'y a pas de consensus pour la supériorité d'un modèle par rapport à un autre, même si les évaluations peuvent être assez différentes en fonctions des cas de figure [48,66,109]. L'outil d'estimation du risque est laissé à l'appréciation du professionnel.

Les éléments suivants, indépendamment de leur poids dans l'estimation chiffrée du risque, peuvent moduler la prise en charge :

- grande précocité (< 35 ans) : âge de début ;
- multifocalité et lésions histologiques (in situ) : chirurgie radicale ou prophylactique ;
- cancer ovaire/trompe/péritoine : prise en charge du risque ovarien.

La recommandation de l'IRM est un consensus d'expert reposant sur les études portant sur les femmes non BRCA ayant un fort risque familial [72,73,77, 142]. Elle rejoint les recommandations anglo-saxonnes du NCCN 2010 [150] et du NICE 2006 [150,151]. Une évaluation de la prévention médicale peut être proposée dans le cadre de protocole de recherche.

L'utilisation de l'échographie est laissée à l'appréciation du radiologue et dépend de facteurs personnels : densité mammaire, dystrophie, anomalie radioclinique… [78].

L'âge de début du dépistage chez les apparentées au premier degré d'une personne atteinte est proposé cinq à dix ans avant l'âge du cancer le plus précoce apparu dans la famille (accord d'expert).

Certaines situations à très fort risque (de l'ordre de 30 %) pour lesquelles les femmes concernées souhaitent une protection chirurgicale peuvent faire discuter d'éventuelles indications de chirurgie prophylactique (voir recommandations de chirurgie prophylactique INCa 2009 [149]). Celles-ci sont menées au sein d'une équipe pluridisciplinaire comprenant un oncogénéticien, un chirurgien, le médecin référent et le psychologue.

L'existence d'antécédents de cancer ovarien, tubaire ou du péritoine personnels ou familiaux doit faire évaluer le risque familial ovarien et la prise en charge appropriée au cas par cas.

Risque inférieur à 20 %

Dans ces situations, l'IRM systématique n'est pas retenue, car son bénéfice n'est pas aujourd'hui validé par des études cliniques (accord d'expert).

Une imagerie annuelle comprenant mammographie et éventuellement échographie est indiquée cinq à dix ans avant l'âge du premier cancer apparu dans la famille chez les apparentées au premier degré des personnes atteintes. La RCP dédiée au risque a ici un rôle important pour personnaliser le programme de surveillance (prise en compte des facteurs pouvant moduler l'histoire familiale, de la densité mammaire, de seins dystrophiques, de lésions d'hyperplasie ou de risque histologique associé…).

Risque ovarien

Les situations suivantes où une mutation BRCA1/2 n'est pas retrouvée peuvent faire discuter la chirurgie prophylactique :

- existence d'une association d'un cancer épithélial ovarien (des trompes ou du péritoine) et d'un cancer du sein dans une même branche d'hérédité ;
- plusieurs cancers épithéliaux ovariens (tubaires/péritonéaux) dans une même branche d'hérédité.

La notion de précocité est à prendre en compte. La demande de la patiente et la perception du risque, l'âge de la patiente et les comorbidités sont à discuter avec l'histoire familiale lors d'une RCP.

Messages

- En France, environ 85 % des cancers du sein relevant d'un risque familial fort n'ont pas de prédisposition identifiable BRCA1 et BRCA2 [149] ;
- dans ces situations « BRCA négatives », le niveau de risque génétique doit être estimé par des professionnels. Ceux-ci s'appuient sur des outils spécifiques de calcul de risque et d'autres facteurs de modulation (lésion histologique, densité mammaire, précocité…) ;
- un programme personnalisé de surveillance (PPS) peut ainsi être défini pour chaque patiente/famille à risque ;
- le PPS peut nécessiter des avis spécifiques sur les différentes composantes du risque et est établi si possible en RCP dédiée au risque (comprenant un oncogénéticien, un anatomopathologiste, un radiologue et le médecin ou chirurgien référent) ;
- dans les situations à risque fort (> 20 %), l'IRM mammaire systématique est proposée cinq à dix ans avant l'âge du premier cancer incident dans la famille aux femmes apparentées au premier degré d'une personne atteinte ;
- les indications de chirurgie prophylactique mammaire (cf. recommandations INCa [149]) ou ovarienne doivent être discutées au cas par cas lors d'une RCP dédiée au risque.

Recommandations de prise en charge du risque histologique

Femmes à risque histologique — le point de vue du pathologiste

Définitions et niveaux de risque

Les lésions bénignes du sein sont en elles-mêmes souvent considérées comme un facteur de risque de cancer du sein. En effet, les études anciennes de Dupont et Page, basées sur des analyses rétrospectives, ont permis de séparer les lésions bénignes en : non prolifératives, prolifératives avec et sans atypies. Seules certaines lésions prolifératives (cicatrices radiaires [CR], papillomes multiples) et les lésions présentant des atypies sont considérées comme ayant un risque relatif (RR) supérieur à 2, alors qu'en fréquence elles sont les plus rares (2–5 %). Les lésions prolifératives représentent un quart à un tiers des biopsies pour lésions bénignes, seules 5–10 % présentent des atypies. Ainsi, si moins de 5 % des patientes ayant des lésions non prolifératives présenteront un cancer

dans les 25 ans, cette fréquence pourra être de 40 % pour les patientes ayant des lésions avec atypies et une histoire familiale de cancer du sein [144].

Cependant, si l'on se réfère à la classification histologique de ces lésions, toutes n'ont pas le même niveau de RR. Nous avons au préalable fixé le seuil de risque sur lequel portent les recommandations aux lésions associées à un RR supérieur à 2.

L'association à l'âge, d'une histoire familiale de cancer du sein, majore significativement le risque pour des lésions simples et la fréquence du caractère atypique.

Ainsi, une lésion HCS (proliférante sans atypie) pourra avoir un RR de 1,96 entre 25–29 ans, dans un contexte d'histoire familiale, pour 1,2 entre 45–50 ans, soit un niveau de risque équivalent à la population standard [144].

C'est la raison pour laquelle le modèle de Gail a été développé [139]. Celui-ci inclus : âge, âge des premières règles, du premier enfant, le nombre de biopsies effectuées, la présence d'atypies cellulaires et le nombre de parents du premier degré ayant un cancer du sein. La présence d'atypies double le risque de cancer invasif quel que soit le niveau du modèle [24,41,56, 63,83,139,141] (niveau 2, grade B).

L'évaluation des risques de cancers invasifs à partir de lésions bénignes du sein a été effectuée dans la littérature selon deux principaux types de méthodologie :

• des cohortes de suivi de patientes ayant eu un diagnostic histologique de lésions bénignes à partir desquelles la fréquence des cancers apparus ultérieurement est comparée pour chacun des sous-types lésionnels [63,144] ;

• des études de biologie moléculaire avec microdissection permettant de retrouver une filiation génomique entre les sous-catégories de lésions bénignes et les cancers invasifs [8,83,125,139,144].

L'étude d'Arpino fait en ce sens une revue de la littérature (avec 130 références) des différents niveaux de connaissance sur le caractère prénéoplasique des lésions bénignes proliférantes (Tableau 4).

Entités histologiques comportant un RR supérieur à 2

Ces lésions bénignes à risque représentent rarement des entités histologiques pures, elles sont très souvent associées. Cependant pour en dresser les principales caractéristiques, celles-ci seront décrites séparément.

La métaplasie cylindrique avec atypie (MCA)

Correspond à « néoplasie intraépithéliale canalaire (*ductual intraepithelial neoplasia*, DIN), grade 1A » de la classification de l'OMS : DIN 1A [123,124,131,132]. Autres noms utilisés : *clinging carcinoma*, *flat epithelial with atypia*, *collumman cell change with atypia*…

L'incidence de la MCA isolée est d'environ 3,5 % des biopsies chirurgicales [124].

La MCA est fréquemment découverte sur des microcalcifications ACR4 (50 à 75 % des cas).

La MCA peut coexister avec les autres HA : HCA et NL.

Elle est considérée comme un précurseur de cancer : CCIS de bas grade et cancer invasif en particulier tubuleux.

Elle a cependant un très faible potentiel évolutif. Sur un suivi à long terme, aucun cas de cancer invasif n'a été observé chez :

• 25 patients suivis à 19 ans [45] ;

• 101 patients suivis à dix ans [36] ;

• 59 patients suivis à cinq ans [13].

Hyperplasie canalaire atypique (HCA) et concept de DIN

Définition histologique

Les HCA ont fait couler beaucoup d'encre. Découvertes au contact des cancers invasifs, elles ont fait ensuite l'objet d'études épidémiologiques pour évaluer leur niveau de risque. Malheureusement, le niveau de reproductibilité de cette lésion y compris

Tableau 4. Arguments supportant l'hypothèse que les carcinomes invasifs proviennent de lésions bénignes prénéoplasiques

Faits	*Microkystes/LB proliférantes sans atypies (HCS)*	*Hyperplasie canalaire atypique (HCA)*	*Néoplasie lobulaire*	*Carcinome canalaire in situ (CCIS)*
Continuum avec la lésion invasive	Oui	Oui	Oui	Oui
Risque de cancer invasif	Oui (RR : 1,5 à 2)	Oui (RR ≥ 4)	Oui (RR : 6–10)	Oui (RR : 8–10)
Corrélation avec les altérations génomiques du cancer invasif	Oui 37 % HCS présentent une perte d'hétérozygotie de plus de 1 locus 5 % des HCA	Oui 45 % des HCA présentent une perte d'hétérozygotie	Oui perte d'hétérozygotie 1q,16q,17p comparable au carcinome lobulaire infiltrant	Oui 80 % des CCIS présentent une perte d'hétérozygotie > 1 locus

par des experts [88] est très faible, en dépit de plusieurs essais de meilleure définition.

Cette définition est basée sur l'architecture cribriforme le plus souvent et la taille : moins de 2–3 mm, jusqu'à 4 mm pour des atypies apocrines au sein d'un papillome.

Le plus important à comprendre est par conséquent qu'il s'agit d'une définition histologique par défaut de carcinome intracanalaire (CIC) de bas grade extrêmement limité en taille.

Cela a pour conséquence que ce diagnostic sur micro- ou macrobiopsie peut sous-estimer une authentique lésion de CIC adjacent.

La confrontation des macrobipsies pour microcalcifcations avec les pièces opératoires a permis de déterminer l'importance du nombre de foyers de HCA. En dessous de deux foyers, le taux de sous-estimation sur pièce opératoire est extrêmement faible, ce qui permettrait une abstension chirurgicale [54].

Actuellement cependant, l'immunohistochimie, par la cytokeratine 5/6, permet de les distinguer des hyperplasies canalaires simples. Cette précaution permet de ne pas augmenter leur fréquence par défaut ou dans le doute.

À ces lésions d'HCA, on doit adjoindre les HCA de type plane correspondant au « *Clinging carcinoma* de Azzopardi ». Ces lésions atypiques présentent des images de métaplasie cylindrocubiques et peuvent être associées à un CIC cribriforme ou invasif tubuleux. En microdissection, 77 % présentent des altérations de type LOH. Par contre, leur taux de récidive est très bas, une seule décrite sur 25 cas par Eusebi et al. avec 19 ans de suivi et aucune dans le groupe de l'EORTC, mais avec cinq ans de recul. Par conséquent, l'intérêt de cette entité réside dans la possibilité qu'elle soit sentinelle d'un CIC de bas grade ou d'adénocarcinomes tubuleux, voire d'une HCA, notion qui explique les précautions apportées dans leur prise en charge thérapeutique [33,45,71,93,101,123,124,126]. L'étude rétrospective de De Mascarel [36,37] tend à démontrer que ces lésions seraient essentiellement un marqueur de risque.

Moyen diagnostique

Ces deux types lésionnels sont le plus souvent diagnostiqués de manière fortuite sur une exérèse mammaire, mais surtout sur micro-/macrobiopsie (MB) pour microcalcifications. Dans la mesure où elles ont un fort potentiel de lésions associées, la prise en charge thérapeutique nécessite une importante concertation pluridisciplinaire. Elles seront classées en B3 et nécessitent le plus souvent une exérèse chirurgicale.

Classification en DIN

Comme pour beaucoup de classifications histologiques, la connaissance des types d'altérations génomiques d'une lésion peut faire évoluer la classification [16,132,133]. Par conséquent, actuellement, pour bien les distinguer des lésions malignes, certains auteurs préfèrent garder le terme d'HCA [136]. D'autres au contraire, argumentant du continuum lésionnel génomique et de la notion d'extension (< 2 mm), défendent le concept de DIN [131]. Dans ce cadre, les HCA de type planes représentent la première étape (DIN1A), l'HCA la deuxième (DIN1B) et le CIC de grade 1 la troisième (DIN1C).

En l'absence de consensus total, les deux terminologies coexistent.

HCA

- Correspond à « DIN, grade 1B » selon l'OMS : DIN1B
- l'incidence de l'HCA isolée est d'environ :
  - 2,1 % des biopsies chirurgicales en 1985 [104] ;
  - 12 % des biopsies chirurgicales en 2007 (342/2 833) [37] ;
- l'HCA est considérée comme un marqueur de risque de cancer du sein :
  - avec un risque modéré (RR × 4 à 5) [26,38, 53,63]) ;
  - **ce RR est augmenté en cas d'antécédents familiaux de 1er degré ;**
  - sept cas de cancer (3,2 %) sur un suivi médian de 160 mois parmi 220 cas d'HCA sur biopsie chirurgicale dont deux CCIS et cinq invasifs (trois dans le même sein et quatre dans le sein controlatéral) [36,37]) ;
- les HCA sont souvent associées aux CCIS de bas grade, aux NL, aux cancers tubuleux [1,16,18,55, 61,123].

Dans une revue de la littérature, Bratthauer et Tavassoli [16] ont retrouvé sur 1 000 cas d'HCA : 7 % de cancers invasifs et 26 % de NL ;

- l'âge moyen du diagnostic est de 46 ans.

Hyperplasie lobulaire atypique (HLA), CLIS, néoplasie lobulaire (NL)

Classification histologique et pronostique

Comme précédemment, deux types de classification coexistent, alors qu'ici aucune donnée génomique ne permet de les distinguer puisque le point commun majeur de ces lésions est la perte d'expression de la E-cadhérine.

L'HLA correspond à la classification [6,131] néoplasie lobulaire 1 et 2 (*lobular intraepithelial neoplasia* 1/2 [LIN1/LIN2]. Alors que le CLIS correspond au LIN3. Cependant, le profil génomique de ces trois stades est similaire.

Il s'agit d'une prolifération au sein de l'unité ductulolobulaire de cellules de petites tailles, non cohésives, pour lesquelles dès 1978 Haagensen et al. [62] proposent déjà le terme de NL (type A ou B).

Selon les différents stades, on observe les aspects morphologiques suivants :

• LIN1 (HLA) : comblement cellulaire partiel sans distension (fréquence10 %) ;

• LIN2 (HLA/CLIS) : comblement et distension sans confluence (fréquence 80 %) ;

• LIN3 (CLIS) :comblement, distension, confluence, atypies, cellules en « bague a chatons », nécrose centrale, calcifications (fréquence 10 %).

L'aspect pléomorphe observé surtout dans le LIN3 pourrait être un critère plus péjoratif.

Les études épidémiologiques démontrent une augmentation de fréquence des NL plus importante que celle des CIC. Le risque de carcinome invasif est de 14 % pour les LIN1 mais dans 89 % des cas en carcinome canalaire. Le risque des LIN3 est de 23 % mais plutôt en carcinome lobulaire infiltrant. Si classiquement le risque était considéré autant homo- que controlatéral, des études plus récentes [102] montrent cependant un ratio de 3/1 pour la transformation invasive homolatérale. Cette transformation semble être par ailleurs plutôt de type lobulaire que canalaire. Par contre, le LIN3 a été longtemps confondu avec un CIC, est mieux individualisé en raison de l'absence d'expression de la E-cadhérine. Le LIN3 peut présenter des microcalcifications de type comédocarcinome qui expliquent qu'elle soit détectée sur des microcalcifications. Devant la présence d'une prolifération de cellules rondes peu cohésives, la perte d'expression de la E-cadhérine permet de confirmer le diagnostic.

Si l'on sépare les HLA du CLIS, le RR de cancer invasif serait de 4–5 pour le premier et de 8–10 pour le second [107].

L'étude cas-témoin de Shaaban et al. [125] souligne la différence entre le RR des lésions lobulaires et canalaires atypiques, ainsi l'HLA aurait un RR de 4,55 et l'HCA de 2,03.

La NL doit être considérée aujourd'hui non seulement comme un marqueur de risque, mais surtout comme un précurseur [75,107].

Sa caractéristique principale est d'être multifocale (60–80 % des cas) et bilatéral dans 30 % des cas [5,11,15,23,75,107,118,128].

Une revue récente de la littérature [6] portant sur 22 études s'adresse à la NL en général. Cette étude met en évidence un RR moyen de carcinome invasif de 8,7 % pour les LIN et de 2,9 % pour les CIC. Cinquante-deux pour cent de ces cancers surviennent dans un délai de moins de dix ans.

Trois sous-types de NL :

• LIN 1 (majorité des HLA) ;

• LIN 2 (lésions d'HLA et des CLIS) ;

• LIN 3 (majorité des CLIS) :

– 3a standard ;

– 3b cellules proliférantes de type bague à chaton ;

– 3c distension acineuse + nécrose centrale.

Du fait de l'absence de manifestation clinique et radiologique, ces lésions sont le plus souvent de découverte fortuite après des biopsies pour microcalcifications.

Moyen diagnostique

Longtemps considérée comme une lésion muette et indolente, son augmentation de fréquence pourrait être liée au dépistage, mais aussi a une meilleure connaissance de l'entité.

Elle est le plus souvent de découverte fortuite sur MB pour microcalcifications de fibroadénose ou autre lésion bénigne, ou sur des calcifications de type comédo comme pour le LIN3. Cela revient à dire que l'incidence réelle de cette lésion est difficile à apprécier compte tenu de son absence de spécificité radiologique diversement appréciée de 0,5 à 3,8 %.

Le LIN3 peut être associé à un carcinome lobulaire infiltrant et nécessite d'effectuer des coupes sériées sur le prélèvement de MB.

Sur MB : LIN1/LIN2 doivent être classés en B3, ce qui revient à indiquer un contrôle chirurgical, par contre le LIN3 pourra être classé en B4 ou B5.

Lésions associant HCA/DIN1 a–b et HLA/CLI/LIN

Dans une importante série rétrospective de 2 628 cas de DIN revus à l'AFIP [16,131]), il apparaît que les lésions de DIN1 (de a à c) sont plus fréquemment associées aux LIN 1et 2 (14 %). Par contre, les lésions de LIN3 sont plus fréquemment associées (15 % des cas) aux CIC de haut grade.

Le risque de cancer invasif est plus important en présence de plusieurs lésions. Dans une série rétrospective de 467 cas de LIN diagnostiqués sur MB, l'association avec une HCA ou DIN1(a,b) a permis de découvrir un authentique carcinome sur pièce opératoire dans 25 % des cas contre 8,6 % en cas de LIN isolé sur MB [118].

CR

Définition histologique et moyen diagnostique

La lésion de CR a été également considérée comme un risque indépendant de cancer invasif. Le dépistage pourrait en augmenter la fréquence de détection (Tableau 5).

Histologiquement, elle est caractérisée par un centre fibroélascéinique autour duquel s'organisent de manière radiée différents types de proliférations allant de l'hyperplasie simple au papillome. Au-delà de 1 cm, cette CR est nommée « lésion sclérosante complexe ».

L'association avec l'adénocarcinome tubuleux a été évoquée, moins retenue actuellement. Cependant bien que la taille moyenne de ces lésions soit plutôt de 4 mm [67,68], le risque de cancer augmente avec la taille de la lésion. Pour d'autres au contraire déterminer le caractère indépendant de ce risque est difficile dans la mesure où les lésions atypiques associées sont fréquentes. Rarement diagnostiquée sur MB, l'ensemble des auteurs confirment, compte tenu du risque de cancer associé, la nécessité d'une exérèse chirurgicale [40,47,67,69,94,95,108].

Tableau 5. Cicatrices radiaires et risque de cancer

Auteurs/année	*Type d'étude*	*Risque relatif/ association*
Jacobs et al. *NEJM* 1999 [67]	Cas/témoins	99 cas de CR (7,1 %) RR = 1,8 RR = 5,8 si association HCA
Sanders et al. *Cancer* 2006 [121]	Cohorte/ retrospective	880 cas (9,2 %) RR = 2,14 âge > 49 ans RR = 2,13 si association HCA
Patterson et al. *EJSO* 2004 [108]	Retrospective descriptive	175 cas 16,9 % si association CIC et 15,7 % CI
Fasih et al. *EJSO* 2005 [49]	Descriptive MB/chirurgie	124 cas 16,1 % si association CIC ou CI

Papillomes

Le risque des lésions papillomateuses a été diversement apprécié dans la littérature (Tableau 6).

On peut distinguer :

• les papillomes uniques et macroscopiques généralement de siège central, rétroaréolaires sans hyperplasie (PS). Leur fréquence se situe autour de 10 % des lésions bénignes ;

• les papillomes périphériques sont plutôt des découvertes histologiques et considérés comme multiples au-delà de cinq. Ces lésions sont plus fréquentes et assimilées aux hyperplasies épithéliales simples.

Une étude de cohorte récente portant sur 9 155 lésions bénignes [82] permet de mieux en dresser le niveau de risque. Pour cela, les lésions ont été classées en quatre principales catégories lésionnelles et en fonction de l'existence ou non d'une hyperplasie atypique.

Tableau 6. Papillomes et risque de cancer

Classification de Lewis et al [82]	*Papillome simple unique*	*Papillome unique avec atypies*	*Papillomes multiples sans atypies*	*Papillomes multiples avec atypies*
Nombre de cas (pourcentage)	372 (77,5 %)	54 (11,5 %)	41 (8,5 %)	13 (2,7 %)
Risque relatif de cancer	2,04	5,11	3,01	7

Il est par conséquent important de réaliser que les papillomes multiples présentent des atypies fréquentes et qu'en ce sens ces papillomes réalisent un risque très important.

Compte tenu de leur volume, la plus grande prudence s'impose au cours de leur diagnostic sur MB. Ce qui incite à classer tout papillome macroscopique en B3, quant aux microscopiques, il est fondamental également de bien vérifier l'existence ou non de leur caractère multiple ou atypique.

L'immunohistochimie comme précédemment est une aide importante pour le diagnostic du niveau des atypies (CK5/6, CK14) mais également pour le diagnostic différentiel avec un carcinome papillaire (P63, calponin…).

Le traitement standard de ces lésions est par conséquent leur exérèse complète avec une bonne évaluation du tissu glandulaire de bordure [2,82,88,103,106].

Messages

• L'ensemble de ces données permet de synthétiser l'attitude pratique comme suit (grade B) ;

• ces lésions sont l'apanage des confrontations anatomoradiochirurgicales. Chaque décision thérapeutique devra être prise en concertation pluridisciplinaire avec la connaissance complète du dossier clinique et radiologique (réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée) ;

• interviennent dans la décision : l'âge, les antécédents personnels et familiaux, les traitements hormonaux… La topographie lésionnelle histologique des signes d'appel radiologiques comme les microcalcifications sont essentielles. La question récurrente est : est-ce que les microcalcifications se situent au sein de la lésion à risque ?

• Pour augmenter la reproductibilité diagnostique des lésions bénignes à risque dont on connaît le faible niveau même entre les mains d'experts [43,67,123]), le pathologiste se doit actuellement de se faire aider par une analyse immunohistochimique complémentaire ;

• devant une hyperplasie épithéliale simple canalaire d'architecture un peu rigide, dans un contexte d'antécédent familial, une mise évidence de la cytokératine 5/6 ou 14 s'impose. Les lésions atypiques étant négatives ;

• devant une hyperplasie lobulaire, la perte d'expression de la E-cadhérine viendra confirmer le diagnostic de néoplasie lobulaire ;

• pour les cicatrices radiaires et les papillomes, ces deux anticorps pourront être appliqués en cas de moindre doute de remaniement atypique. En effet, le risque de ces lésions est nettement majoré par l'existence d'une hyperplasie atypique ;

• les lésions bénignes à risque seront classées en B3 (Tableau 7) sur MB. Elles doivent par conséquent faire l'objet d'une exérèse avec repérage compte tenu de la fréquence des lésions invasives associées.

Tableau 7. Classification des recommandations européennes pour ce type de lésion sur microbiopsies (Ellis *J Clin Pathol* 2004)

Lesion	*B2*	*B3*	*B4*	*B5*
Métaplasie cylindro-cubique	Simple	Atypique DIN1a		
Métaplasie apocrine	Simple	Atypique		
Hyperplasie canalaire	Simple (CK5/6 pos)	Atypique (HCA) DIN1b		
Néoplasie lobulaire		LN1/LN2		LN3 pléo-morphe
Cicatrice radiaire		Quelles que soient les atypies		
Papillomes	Micro-scopique simple et unique	Papillome central	Atypies marquées (> 4 mm)	

Femmes à risque histologique – Le point de vue du chirurgien

Qui doit-on opérer, qui doit-on surveiller ? Point de vue du chirurgien

Problématique

• On remarque une augmentation de fréquence relative en relation avec la généralisation du dépistage et des macrobiopsies : 3,6 % en 1985 [104] et 27 % en 2007 [37] sur des biopsies chirurgicales ;

• ces lésions histologiques à risque sont toutes des marqueurs de risque de survenue de cancer du sein homo- ou controlatéral par rapport à la population générale [53] ;

• le RR est majoré par d'autres facteurs : âge, antécédents familiaux (modèle de Gail) ;

• la décision thérapeutique repose sur une prise en charge pluridisciplinaire ;

• la difficulté dans l'indication chirurgicale réside dans le risque de sous-évaluation mais aussi de surtraitement ;

• malgré l'introduction de critères « anatomopathologiques », il existe toujours une grande variabilité interobservateur [59,112]. L'apport récent de la biologie moléculaire peut contribuer à la caractérisation de ces lésions pour adapter la prise en charge thérapeutique dans un contexte multidisciplinaire

Optimiser la prise en charge

Afin d'établir une reproductibilité du diagnostic et un consensus de la prise en charge, il est proposé en annexe (Annexe A) une fiche standardisée à chaque étape de cette prise en charge (clinicien, radiologue, anatomopathologiste, chirurgien).

Recommandations pour la prise en charge chirurgicale des lésions à risque

Ces recommandations rejoignent celles des lésions infracliniques.

Consultation préalable

La consultation préalable a pour objectifs :

• ne pas « affoler » ni trop rassurer ;

• rassembler et synthétiser les éléments nécessaires : mammographie initiale ± échographie, données de la micro- ou macrobiopsie (Annexe A), cliché post-macrobiopsie : migration du clip ? Microcalcifications résiduelles ?

• Corrélation radio/histologie ;

• si nécessaire demande d'examens complémentaires (IRM).

Acte chirurgical

• En milieu spécialisé : négatoscope dédié avec loupe au bloc opératoire, affichage des radiographies préopératoires et du repérage, accès organisé pour la radiographie de pièce opératoire avec compte rendu (ou faxitron au bloc) ;

• possibilité de réaliser l'acte chirurgical en ambulatoire ;

• pas de biopsie extemporanée pour les lésions infracliniques.

Technique

Tenant compte d'une forte présomption de bénignité, les recommandations de pratique chirurgicale sont les suivantes :

• incisions toujours esthétiques ;

• résections « limitées » ;

• pièce opératoire orientée ;

• mise en place de clips radio-opaques sur la pièce opératoire.

Radiographie de pièce opératoire

Elle devra répondre aux critères suivants :

- organisation pour un délai d'obtention raisonnable ;
- elle sera comparée aux radiographies préopératoires : la totalité de la lésion concernée a été prélevée ? Le clip est présent ?
- Si des recoupes sont nécessaires, il faudra se fier à l'orientation sur les données de la radiographie de la pièce ;
- un exemplaire de la radiographie de pièce est confié en anatomopathologie ;
- une mammographie postopératoire sera réalisée précocement en cas de doute sur une exérèse appropriée.

Qui opérer ? Qui surveiller ?

Actuellement, toutes les lésions classées B3 sur une micro- ou macrobiopsie relèvent d'une chirurgie d'exérèse complémentaire afin d'éviter une sous-évaluation histologique.

Quel que soit le sous-type histologique de lésion à risque, une sous-évaluation est observée, avec cependant une grande variabilité entre les études de la littérature en fonction des équipes, des procédés diagnostiques avec en particulier la taille des biopsies percutanées et des années de publication.

Ces éléments sont synthétisés dans les paragraphes suivants avec une proposition de conduite à tenir.

MCA isolée sur biopsie percutanée

- Peu de publications ont été rapportées, et les séries sont de faible effectif ;
- le pourcentage de sous-estimation de CCIS ou de carcinome infiltrant se situe entre 13 et 30 % ;
- une exérèse chirurgicale complémentaire est donc préconisée ; bien que David et al. évoquent l'option de se passer d'exérèse chirurgicale complémentaire si la MCA est inférieure à 1 cm [35].

HCA isolée sur biopsie percutanée

- Le pourcentage de sous-estimation est compris entre 17 et 38 % ;
- l'exérèse chirurgicale reste recommandée [17,19,34, 39,61,68,74,84,111,116,119,129,145,146] ;
- quelques études rétrospectives ont eu pour objectif la recherche de critères associés à un pourcentage de sous-estimation très faible ;
  - taille lésionnelle radiologique (< 6 mm) ;
  - nombre de foyers inférieur à deux (ou < 3) ;
  - absence de microcalcifications résiduelles.

Cela reste cependant à valider prospectivement [44,54,127].

L'attitude proposée par rapport aux berges d'exérèse non « in sano » pour l'HCA : pas de reprise chirurgicale [14,60,81].

Compte tenu du faible potentiel évolutif attendu de l'HCA après exérèse chirurgicale (3 % sur un suivi à 160 mois) [37] : une reprise chirurgicale systématique n'est pas recommandée ; il faut cependant tenir compte des autres facteurs de risque (antécédents familiaux, personnels, risques génétiques).

NL

Ce sont des lésions volontiers multifocales et bilatérales qui correspondent aux lésions anciennement appelées : HLA et CLIS [105].

Incidence des NL isolées :

- 1,6 % des biopsies chirurgicales en 1985 [104] ;
- 7,8 % des biopsies chirurgicales en 2007 [36].

NL « classique » : marqueur de risque de cancer du sein.

NL « pléomorphe » : précurseur d'invasion (car forte association avec CLI) [58,128,131].

Du fait des nombreuses classifications, l'interprétation des résultats de la littérature est difficile.

Le taux de sous-estimation des biopsies percutanées est rapporté de 8 à 46 % : une exérèse chirurgicale est donc recommandée [7,14,15,21,86,89, 107,105].

La prise en charge thérapeutique est fonction du type de lésion lobulaire, divisé en trois catégories LIN 1 à 3, avec trois sous-types pour le LIN 3. (référentiel INCa des cancers in situ [149]).

- LIN 1 : surveillance. Une biopsie chirurgicale peut être discutée en cas de facteurs de risque ou de discordance radiopathologique ;
- LIN 2 : biopsie chirurgicale puis surveillance comme pour les LIN 1 :
- LIN 3 : exérèse chirurgicale puis décision en fonction du résultat anatomopathologique.
  - LIN 3 de type 1 : (non pléomorphe et sans nécrose et sans cellules en bague à chaton) : pas de reprise chirurgicale si les berges sont atteintes, comme pour les LIN 1 et 2 ; pas de radiothérapie, ni d'hormonothérapie ;
  - LIN 3 de type 2 ou 3 (type 2 : cellules proliférantes de type bague à chaton ou pléomorphe ; type 3 : distension acineuse avec nécrose) : obtention de berges saines pour le contingent pléomorphe et/ou avec nécrose et/ou avec cellules en bague à chatons. La notion de marge minimale dans ces cas n'est pas définie. Une radiothérapie peut être discutée et reste optionnelle : elle peut se justifier s'il s'agit d'une forme étendue, sachant que le risque de retrouver de l'invasif est de 25 % en cas de LIN 3 pléomorphe. Dans ces cas difficiles et rares, une relecture anatomopathologique dans un centre de référence peut être proposée.

Certains ont proposé en option de ne pas réaliser d'exérèse chirurgicale si les éléments suivants sont réunis :

- absence de critères histologiques péjoratifs ;
- absence de signal radiologique résiduel ;
- absence d'antécédents importants familiaux ou personnels de cancer [65,76].

Il s'agit cependant d'études rétrospectives qui demandent à être validées.

Pour NL pléomorphe, une chirurgie est recommandée [46,80].

Lorsque les deux types d'hyperplasie HCA et LIN coexistent, le risque de cancer invasif est majoré [107] avec un odds radio de 6,94 (versus 3,09 pour HCA et 5,49 pour HLA) [27].

CR

C'est une lésion bénigne dont la traduction radiologique et/ou clinique peut imiter un cancer infiltrant [87].

Le plus souvent, la CR n'a pas de traduction clinique ou peut parfois correspondre à une zone plus ferme.

Sur la mammographie, elle se traduit par une opacité stellaire à centre clair sans image spécifique à l'échographie.

Une zonectomie est indiquée, du fait d'une image radiologique souvent difficile à surveiller et du fait du risque de cancérisation qui est cependant modéré.

Papillomes

Ce sont des lésions intracanalaires arborescentes.

Les papillomes sont classés en fonction de leur nombre et de leur topographie.

Papillomes solitaires, centraux

Les papillomes solitaires, centraux surviennent vers 45–50 ans. Ils sont le plus souvent révélés par un écoulement spontané, uniporique, séreux et/ou sanglant. La mammographie retrouve inconstamment une opacité arrondie. Les papillomes solitaires se développent habituellement à partir d'un grand canal galactophore [100]. Leur exérèse est indiquée du fait de la gêne qu'ils occasionnent et non de leur risque de cancérisation.

Papillomes multiples, périphériques

Les papillomes multiples, périphériques sont le plus souvent distaux, naissant dans l'UTDL [100]. Ils surviennent en moyenne dix ans avant les papillomes solitaires et sont peu fréquemment responsables d'un écoulement.

Ils peuvent s'associer à de l'hyperplasie canalaire simple ou atypique ou du carcinome in situ [103,106]. Les patientes ayant un papillome avec de l'hyperplasie atypique ont un risque majoré de cancer du sein (RR : 4–5), et les cancers se développent le plus fréquemment à l'endroit du papillome [103,106].

L'exérèse de ces papillomes périphériques est indiquée en raison de leur risque de dégénérescence, sous la forme d'une exérèse segmentaire ou d'une pyramidectomie [100,103,106].

Papillomatoses

Les papillomatoses correspondent au développement de multiples papillomes dans le sein.

Papillomatoses juvéniles. Elles surviennent chez les femmes jeunes. Elles ne constituent pas un facteur de risque de cancer du sein ultérieur ou concomitant, sauf s'il existe un risque familial associé [130]. Elles relèvent d'une chirurgie d'exérèse.

Tableau 8. Prise en charge des lésions prénéoplasiques mammaires

Type lésionnel	*Méthode diagnostique* *Évaluation du risque*	*Niveau de preuve*	*Traitement*	*Niveau de preuve*
Atypies planes HCA Papillomes CR **MB = B3**	Mammographie, antécédents familiaux pour facteurs de risque, examen clinique, modèle de Gail, revue histologique pour éliminer un CCIS **Exérèse chirurgicale, si diagnostic en MB**	Études rétrospectives (niveau 2)	Examen clinique tous les 6–12 mois Mammographie annuelle Hormonothérapie	Essais cliniques (niveau 2)
Neoplasie lobulaire 1–2 (LIN ou HLA) **MB = B3**	Mammographie, antécédents familiaux pour facteurs de risque, examen clinique, modèle de Gail **Exérèse chirurgicale à considérer en fonction du contexte, si diagnostic en MB**	Analyses rétrospectives, cas cliniques (niveau 2)	Examen clinique tous les 6–12 mois Mammographie annuelle Hormonothérapie	Essais cliniques ou opinion d'expert (niveau 2)
NL3 ou carcinome lobulaire in situ **MB = B5**	Mammographie, antécédents familiaux pour facteurs de risque, examen clinique, modèle de Gail, revue histologique pour éliminer un CCIS **Exérèse chirurgicale si diagnostic en MB**	Analyses rétrospectives, cas cliniques (niveau 2)	Examen clinique tous les 6–12 mois Mammographie annuelle Hormonothérapie	Essais cliniques ou opinion d'expert (niveau 2)

HCA = hyperplasie canalaire atypique ; NL = néoplasie lobulaire.

Recommandations

- Les lésions histologiques à risque ou lésions frontières, après un diagnostic sur macrobiopsie le plus souvent ou sur microbiopsie, correspondent à des lésions classées B3. Du fait du risque de sous-estimation et/ou du risque ultérieur de survenue de cancer, une exérèse complémentaire est actuellement l'attitude recommandée (**Grade B**) ;
- certaines études ont pu mettre en évidence un ou plusieurs critères où le risque de sous-estimation est minoré, suggérant dans ces cas une omission de chirurgie complémentaire. Cependant, les résultats de ces études monocentriques, sur des effectifs limités, demandent à être confirmés avec des études prospectives multicentriques sur des effectifs plus importants, tenant compte des nombreux sous-types histologiques et de la reproductibilité du diagnostic histologique (**Grade B**) ;
- ces lésions sont l'apanage des confrontations anatomoradiochirurgicales ;
- chaque décision thérapeutique devra être prise en concertation pluridisciplinaire avec la connaissance complète du dossier clinique et radiologique ;
- interviennent dans la décision : l'âge, les antécédents familiaux et personnels, les traitements hormonaux, la topographie lésionnelle histologique, les signes d'appel radiologiques, comme les microcalcifications ;
- les patientes présentant un risque histologique, doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle, clinique mammographique si possible numérique, voire échographique. L'IRM n'est pas indiquée en raison de faux-positifs ;
- toute anomalie nouvelle fera l'objet d'un prélèvement percutané ;
- ces patientes doivent sortir du dépistage organisé et du traitement hormonal substitutif.

Femmes à risque — Le point de vue du radiologue

En dehors des femmes présentant une mutation génétique authentifiée et des apparentées au premier degré pour lesquelles le dépistage radiologique est codifié, les femmes à risque représentent un vaste groupe hétérogène dans lequel la sensibilité de l'examen clinique et de l'imagerie conventionnelle est quelquefois insuffisante et l'IRM peu évaluée. Ce groupe inclut les femmes aux antécédents personnels de cancer du sein, de lésions bénignes à risque (NL, HCA), les patientes présentant des risques familiaux et celles dont la densité mammaire est élevée (Tableau 8).

Femmes non mutées

L'étude du NEJM de 2004 rapportée par Kriege et al. [92] intégrait 499/1 909 femmes dont le risque était de 15 à 29 % avec un taux de cancers de 7,8/1 000. La sensibilité de l'IRM chez ces femmes n'est pas évaluée séparément du reste de la population représentée par les femmes mutées (358 femmes) et les femmes à haut risque (risque = 30 à 49 %) (1 052 femmes) mais la sensibilité supérieure de l'IRM comparée à celle de la mammographie (71,1 versus 40 %) dans l'ensemble de la population malgré un seuil inférieur de risque faible (15 %) est très intéressante. Les référentiels américains et européens [79,90,122] recommandent l'IRM annuelle en dépistage associée à la mammographie pour les femmes non testées apparentées au premier degré avec une mutation BRCA et les femmes dont le risque cumulé au cours de la vie est supérieur ou égal à 20–25 %, lié à des facteurs de risque familiaux sévères. Kuhl et al. [73] retrouvent un taux de 2,5 % en prévalence et 2,7 % en incidence dans le groupe des femmes dépistées par IRM et non mutées présentant un risque compris de 20 à 40 % avec une VPP de l'IRM variant de 42,9 % (pour un risque de 20 %) à 55,6 % (pour un risque de 20 à 40 %). Morris et al. [96], chez 367 patientes présentant un haut risque familial, surveillées par IRM, obtiennent un taux de 6 % de cancer, un taux de biopsies de 20 % et une VPP de la biopsie de 32 %. Concernant l'échographie, elle n'est pas préconisée par tous en raison des faux-positifs et de la consommation de temps médical [79].

Il n'y a pas de recommandation lorsque le risque familial est estimé à 15–20 % et dans ce cas, les indications de dépistage par IRM seront posées individuellement. Il y a consensus d'experts pour ne pas proposer l'IRM lorsque les patientes ont un risque cumulé au cours de la vie inférieur à 15 %.

Antécédents d'irradiation thoracique

La majoration du risque lié à l'irradiation thoracique (maladie de Hodgkin) est corrélée à l'âge du traitement et accrue s'il a été administré avant 30 ans. Le risque cumulé absolu de cancer du sein est de 29 % à 55 ans pour une femme traitée à l'âge de 25 ans [4]. La surveillance est celle des femmes mutées (mammographie, échographie et IRM annuelles) si l'irradiation a eu lieu avant 30 ans. Selon l'American Cancer Society (ACS) [127], le National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2010 [D]) [150] et l'American College of Radiology (ACR) [79], avant 25 ans seuls l'examen clinique et l'autoexamen sont recommandés ; après 25 ans la mammographie et l'IRM sont recommandées huit à dix ans après l'irradiation ou à partir de 25 ans.

Risque histologique

Il est représenté par les néoplasies de type lobulaire et canalaire, les lésions à faible risque telles que les

adénofibromes complexes, les papillomes, les CR et l'adénose sclérosante ne nécessitent pas de surveillance en l'absence d'atypie (RR : 1,5 à 2). Les HCA et HLA ont un risque modéré (RR : 4,5 à 5) doublé en cas d'histoire familiale associée.

En ce qui concerne les lésions d'HCA (hyperplasie épithéliale ou canalaire atypique) et les LIN, Port et al. en 2007 [113] ; rapportent une série rétrospective sur six ans et 378 patientes présentant pour 126 d'entre elles des lésions d'HCA et pour 252 des lésions de CLIS et pour 182 patientes une surveillance par IRM (478 examens IRM ; moyenne : 2,6). Parmi celles-ci, 55 biopsies étaient réalisées chez 46 patientes (taux de biopsies : 25 %) dont 84 % (46/55) basées sur des anomalies IRM ; 6/8 cancers, dont un bilatéral, ont été dépistés (deux carcinomes canalaires in situ (DCIS, *ductal carcinoma-in-situ*) et quatre cancers canalaires invasifs) chez cinq patientes qui présentaient toutes des antécédents de CLIS, aucun cancer n'était détecté parmi celles qui présentaient des antécédents d'HCA. Pour les femmes suivies par IRM, le taux de cancers détectés était de 3 % pour l'ensemble des patientes et de 4 % dans le groupe des femmes aux antécédents de CLIS et le taux de cancers dans les biopsies était de 13 % (VPP : 6/46), le taux de cancers détectés rapporté à la totalité des examens IRM était inférieur à 1 %. Il y avait un cancer incident (patiente aux antécédents de CLIS ayant subi une mastectomie prophylactique) et un cancer d'intervalle (patiente aux antécédents d'HCA). Dans le groupe non suivi par IRM (196 patientes), 21 biopsies ont été réalisées (taux de biopsies : 11 %) et huit cancers ont été dépistés chez sept patientes, soit une VPP de la biopsie de 36 %. Toutefois, les stades des cancers étaient différents dans les deux groupes avec exclusivement des stades 0 et I pour les patientes suivies par IRM, qui par ailleurs étaient plus jeunes et présentaient des risques familiaux plus élevés, alors que dans le groupe non suivi par IRM, les cancers étaient de stades I et II. Dans le groupe des patientes suivies par IRM, non seulement le taux de biopsies est significativement plus élevé (p : 0,0002) mais également les surveillances : 28 % des IRM sont classées BI-RADS 3 et 70 % des patientes ont un examen classé BI-RADS 3,4 ou 5 durant leur suivi par IRM. Précédemment, Morris et al. [93], parmi 24 patientes aux antécédents de CLIS, retrouvent également 4 % de cancer avec un taux de biopsies de 21 % et une VPP de la biopsie de 25 % et parmi 15 patientes qui ont des antécédents d'HCA, un taux de biopsies de 27 % et aucun cancer détecté. **Le bénéfice d'une surveillance IRM est donc faible dans le groupe des patientes aux antécédents de CLIS et nul pour celles qui ont des antécédents d'HCA avec des effets non négligeables sur les taux de biopsies et de surveillance générés par l'IRM. Le risque lié aux facteurs familiaux n'influence pas significativement le risque de l'atypie (niveau 2).**

Malgré l'absence de preuve évidente, le guideline du NCCN publié en mars 2009 (NCCN 2010 [99]) recommande l'IRM chez ces patientes alors que l'INCa (Recommandations 2009 [117]), dans son rapport d'octobre 2009 comme antérieurement l'American Cancer Society en 2007 [122], ne retient pas l'indication de la surveillance IRM des patientes antérieurement traitées pour NL. En janvier 2010, l'ACR laisse la question ouverte concernant l'échographie et l'IRM et de plus estime que l'échographie est inutile si l'IRM est choisie [79]. Il faut construire des études randomisées prospectives pour répondre à cette question. La surveillance standard est identique à celle des DCIS et préconise un examen clinique annuel (biannuel pendant les cinq premières années) associé à une imagerie conventionnelle, l'IRM étant discutée en cas de sein dense et pour les femmes de moins de 40 ans.

Densité mammaire

La densité varie avec l'âge, le cycle menstruel, les THM (dont l'effet est réversible), le poids, la parité et des facteurs génétiques.

Le problème est double :

- l'impact de la densité sur le risque de cancer du sein : le risque est deux à six fois plus élevé que chez les femmes dont les seins sont graisseux [135] et il est indépendant de l'âge, du statut ménopausique, du poids et de la parité.

Dans la méta-analyse de McCormack et dos Santos Silva [92] portant sur 42 études (14 000 cas et 226 000 non-cas) le RR en fonction de la densité est de 1,79, 2,11, 2,92 et 4,64 pour des densités de 5–24 %, 25–49 %, 50–74 % et de plus de 75 % respectivement comparé à une densité de moins de 5 % ;

- l'impact de la densité sur le dépistage : il se manifeste sur la sensibilité mais également sur la spécificité augmentant les discordances entre lecteurs, les taux de rappel qui sont triplés, les bilans complémentaires qui sont doublés, et le taux de cancers d'intervalle qui est multiplié par 5 dans les seins denses de type 4 et par 3 dans les seins denses hétérogènes de type 3.

Toutefois, il faut souligner qu'il n'existe pas en routine de méthode objective de quantification de la densité mammaire dont l'évaluation est principalement qualitative. Des méthodes quantitatives semi-automatiques ou automatiques ont été testées en 2D et en reconstruction 3D.

Cette baisse de la sensibilité de la mammographie est partiellement compensée par l'examen clinique et le recours à l'échographie. Cependant, la rentabilité de l'échographie peut être discutée en termes de coût–efficacité et de morbidité qui s'évaluent par le taux d'anomalies détectées qui se situe à 8,1 % et par le taux de biopsies de 5,2 % dans le protocole ACRIN versus 4,4 et 3,2 % respectivement pour la mammographie [12]. Ces taux ne sont

pas négligeables, car la valeur prédictive positive de la biopsie réalisée pour ces lésions détectées de novo par l'échographie est faible (8,9 versus 22,6 % pour la mammographie). Par ailleurs, souvent ces faux-positifs de l'échographie induisent des surveillances inutiles (8,6 versus 2,2 % pour la mammographie) [12].

Il faut privilégier la technique numérique, l'étude des sous-groupes publiée en 2008 par Pisano et al. [110] met en évidence une différence statistiquement significative en faveur de la technique numérique pour les femmes de moins de 50 ans pré- ou périménopausées avec des seins denses.

Enfin, les études concernant le dépistage par IRM ne stratifient pas les résultats en fonction de la densité mammaire; la valeur de l'IRM dans les seins denses peut être altérée par les rehaussements intenses des mastopathies fibrokystiques sévères. En conclusion, bien que la densité mammaire ne soit pas incluse dans la plupart des modèles prédictifs de risque, clairement elle constitue un facteur de risque indépendant qui est probablement majoré lorsque d'autres facteurs de risque sont associés. Bien évidemment lorsqu'elle est isolée, seule l'échographie est indiquée en accord avec tous les référentiels (niveau 2).

Traitements hormonaux de la ménopause

Il n'y a pas lieu de proposer un dépistage particulier dans ce cas, bien qu'il existe une réduction récente de l'incidence du cancer du sein en France estimée à 4,3 % entre 2004 et 2005 et à 3,3 % entre 2005 et 2006 [3] particulièrement évidente chez les femmes de plus de 50 ans puisqu'il atteint 6 et 5,3 % pour les deux périodes respectivement et liée très probablement à une réduction de l'usage des traitements hormonaux de la ménopause (réduction de 62 %) à partir de 2003. Ce fait est également retrouvé aux États-Unis à partir de 2002.

Avec les recommandations de prescription actuelles pour une durée de moins de dix années, la surveillance annuelle n'est pas justifiée, car d'une part le RR de cancer du sein est faible (< 1,3RR < 2) et d'autre part les cancers dépistés sont de bon pronostic. Les traitements hormonaux de la ménopause engendrant une majoration de la densité mammaire, l'échographie sera souvent indiquée.

Conclusion

Les modalités de la surveillance radiologique des femmes à risque ne sont pas toujours aisément applicables, il s'agit, pour les femmes non mutées après une évaluation des risques familiaux, histologiques et personnels, de proposer un cadre adaptable le plus souvent après concertation pluridisciplinaire.

Recommandations

- Les lésions à risque en pathologie mammaire ou lésions frontières peuvent être des sentinelles de lésions plus graves et infraradiologiques ;
- l'évaluation de leur risque réel sur microbiopsie en particulier est associée à une sous-évaluation diagnostique de 30 % : elle ne peut être abordée que dans un contexte pluridisciplinaire (**Grade B**) ;
- les femmes avec mutation génétique et à haut risque, ainsi que celles ayant des antécédents d'irradiation thoracique, doivent bénéficier d'un examen mammographique associé à l'échographie et à l'IRM annuellement à partir de 30 ans. En cas d'anomalie IRM isolée, les prélèvements sous IRM doivent être accessibles (**Grade B**) ;
- il n'y a pas d'indication d'IRM lorsque le risque est inférieur à 15 % ou en cas de densité mammaire élevée (**Grade B**) ;
- en cas d'antécédent personnel de cancer du sein et de risque histologique, il n'y a pas de référentiel recommandant l'IRM mais l'indication peut être posée individuellement pour des femmes jeunes aux seins denses présentant des risques familiaux (**Grade B**).

Place d'un traitement systémique utilisé en prévention primaire – Point de vue du clinicien

Rationnel – Données du problème

- Le concept de chémoprévention suppose l'utilisation de molécules naturelles ou synthétiques afin de prévenir, bloquer ou réguler le processus de croissance tumorale [134,143].

Carcinogenèse humaine : phénomène multiétape avec longue période de latence (dysplasie, carcinome in situ, carcinome invasif) ; processus de transformation qui peut prendre des années, prévention à vie ?

- Le terme de chémoprévention ne sera pas utilisé dans le sens d'une prévention de l'initiation de la carcinogénèse tumorale ou d'arrêt définitif de ce processus, mais bien dans le sens d'un frein donné dans le déroulement des étapes de la carcinogénèse ;
- la chémoprévention des cancers du sein hormonodépendants se voudrait une alternative à la surveillance ou au dépistage ;
- l'essentiel des essais portant sur la chémoprévention des cancers du sein concerne l'hormonothérapie.

En effet, environ 80 % des cancers du sein sont hormonodépendants [30]. L'addiction oncogénétique du cancer du sein aux oestrogènes se traduit notamment par l'expression très précoce des

récépteurs aux oestrogènes (RE) à la surface des cellules carcinomateuses, dès le stade de carcinome intra-canalaire [20,112]. Elle se traduit également par l'hormonodépendance de la transformation des cellules épithéliales de la glande mammaire de la grande majorité des carcinomes invasifs du sein (CI) ;

• la compréhension de l'hormonoprévention des cancers du sein passe par l'étude du mode d'action de l'hormonothérapie. Le tamoxifène, via le blocage du récepteur oestrogénique, forme un complexe qui inhiberait la synthèse protéique et inhibe notamment la sécrétion des facteurs de croissance TGF et EGF médiés par les oestrogènes, bloque les cellules tumorales en phase G1. Des arguments issus de modèles animaux seraient en faveur d'un effet uniquement suspensif de l'hormonothérapie avec reprise évolutive systématique à l'arrêt du traitement [70].

• cependant, il a été démontré, à travers de nombreux essais de phase 3 randomisés, une efficacité de l'hormonothérapie adjuvante sur la prévention de la survenue d'un cancer du sein controlatéral.

En effet, trois essais (NSABP B-14 [50], Scottish Trial [98], Swedish Trial [120]) montrent que le tamoxifène diminue l'incidence d'un cancer au niveau du sein controlatéral alors que deux essais CRC (CRC 1988) [28], DBCG [97]) ne retrouvent pas ces résultats (Tableau 9).

Tableau 9. Essais prospectifs randomisés évaluant l'efficacité d'un traitement par tamoxifène après chirurgie d'un cancer du sein RE+ versus placebo : comparaison de l'incidence des cancers contro-latéraux dans le bras tamoxifène versus le bras témoin.

Essais	*Tamoxifène*	*Témoin*
NSABP B-14 [50]	28/1 419 (2 %)	55/1 428 (3,9 %)
Scottish Trial [98]	7/374 (1,9 %)	20/373 (5,4 %)
Swedish Trial [120]	40/931 (4,2 %)	66/915 (7,2 %)
CRC [28]	24/947 (2,5 %)	27/965 (2,8 %)
DBCG [97]	52/864 (6 %)	47/846 (5,6 %)

• Questions :

– quels sont les critères de sélection des patientes à risque ? Quelle est la durée optimale du traitement ? Pour quels objectifs : diminuer l'incidence du cancer ? Retarder l'apparition et les décès associés au cancer ? ;

– quelle est l'action du tamoxifène dans ces études qui évaluent l'effet du chémoprévention : agit-il en interférant avec les processus avec les processus d'initiation et de promotion ? Ou est-il un frein/une gène à la croissance de tumeurs invasives microscopiques ?

• Risques potentiels liés à une hormonoprévention :

– prendre le risque d'effets secondaires chez une personne en bonne santé est à mettre en balance avec l'efficacité de la prise en charge des carcinomes diagnostiqués et prise en charge précocement ;

– l'exposition aux effets secondaires de l'hormonothérapie (accidents thromboemboliques [ATE], carcinome de l'endomètre) chez des femmes qui ne développeront peut-être jamais un carcinome mammaire ;

– la sélection de clones résistants ou non sensibles à l'hormonothérapie, sous-type histologique de plus mauvais pronostic ;

– risque de mauvaise observance chez des patientes qui sont par ailleurs en bonne santé.

Essais publiés

a. Hormonothérapie de prévention primaire

i. SERM (tamoxifène/raloxifène)

Quatre essais randomisés

Une première étude de faisabilité a été publié par l'équipe du Royal Marsden Hospital, **The Royal Marsden Hospital Pilot Tamoxifen Chemoprevention Trial** [115] : entre octobre 1986 et juin 1993, 2 012 femmes à risque de développer un cancer du sein (CS) (au moins un antécédent familial de CS avant 45 ans, ou CS bilatéral ou deux CS au premier degré et une biopsie préalable pour lésion « bénigne ») ont été randomisées entre un bras tamoxifène 20 mg/j versus un bras placebo, pour une période de huit ans. La toxicité aiguë symptomatique a été faible et l'observance est restée élevée (77 % des femmes sous tamoxifène, 82 % des femmes sous placebo). Il ya eu une augmentation significative des bouffées de chaleur (34 contre 20 %), principalement chez les femmes préménopausées ($p < 0,005$), des pertes vaginales (16 contre 4 %, $p < 0,005$) et des irrégularités menstruelles (14 versus 9 %, $p < 0,005$). Au total 2 471 patientes ont été incluses [114], et une réduction de 23 %, non significative, de l'incidence des CI du sein a été observée dans le bras tamoxifène (6,6 % dans le groupe tamoxifène versus 8,4 % dans le groupe placebo). Cependant, 14 carcinome canalaire in situ (CCIS) ont été observés dans le groupe tamoxifène versus 9 dans le groupe placebo. Une réduction signifi cative des CS RE+, 53 versus 86, p = 0,005 et une augmentation non signifi cative des CS RE– (24 vs 17) a été également observée. Le nombre total de décès était équivalent dans chaque bras (54) alors qu'une légère augmentation, non significative, du nombre de décès par CS (12 vs 9) ainsi que par d'autres cancers (30 vs 24) a été observée dans le groupe tamoxifène.

Effets secondaires gynécologiques notés [114] (Tableau 10)

Tableau 10. Effets secondaires gynécologiques associés à l'utilisation du tamoxifène dans l'essai du Royal Marsden Hospital Pilot Tamoxifen Chemoprevention Trial

	Tamoxifène (1 238) (%)	*Placebo (1 233) (%)*	*p*
Bouffées de chaleur	48	32	< 0,001
Écoulements vaginaux	26	13	< 0,001
Autres « symptômes » vaginaux	3	1,4	0,008
Hystérectomies	14	8	< 0,001
Cancers de l'endomètre	1	0,4	0,06

L'essai "The National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Breast Cancer Prevention Trial Revisited (P1)" [51] a inclus 13 388 femmes entre 1992 et 1997, estimées à risque selon le modèle de GAIL [57]. Ont été incluses :

• les femmes âgées de plus de 60 ans ;

• les femmes âgées de 35 à 60 ans avec au moins un facteur de risque supplémentaire parmi : antécédent familial, biopsie pour lésion bénigne, avec un risque de CS du sein à cinq ans estimé à plus de 1,66 % ;

• un antécédent de carcinome lobulaire in situ (CLIS) ou d'hyperplasie atypique. Elles ont été randomisées entre tamoxifène 20 mg/j et placebo, pendant cinq ans. Après un recul médian de sept ans [52], une réduction globale de survenue des CS invasifs était notée (RR = 0,57, p = 0,0001) ainsi que des CCIS (93 dans le groupe placebo versus 60 dans le groupe tamoxifene). L'utilisation du tamoxifène était associée à une réduction du risque des CS RE+ de 62 %, mais pas à une réduction de l'incidence des cancers du sein non hormonosensibles (CS RE-). On notait également une réduction importante du risque chez les femmes porteuses d'une hyperplasie épithéliale atypique ou de CLIS ainsi qu'une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre chez les patientes âgées de plus de 50 ans (RR = 5,33) associée à la prise du tamoxifène. Le nombre total de décès était plus élevé chez les patientes sous tamoxifène (126 [1,9 %] vs 116 [1,7 %]). Ici encore, la mortalité par cancer était strictement identique dans les deux groupes, soit 10 % des causes de décès.

Le troisième essai, un **essai italien** [138], a inclus entre 1992 à 1997, 5 408 femmes hysterectomisées, randomisées entre tamoxifène 20 mg/j vs placebo pendant cinq ans. Un quart des femmes ont arrêté le traitement dont 5 % pour toxicité. Les résultats [137], obtenus après un recul médian de 132 mois, montraient une diminution (62 vs 74 % [RR = 0,84]) au prix d'une augmentation des effets secondaires (hypertriglycéridémie, ATE, arythmie). On ne notait pas de différence de survenue d'un CS chez les femmes de moins de 50 ans et celles n'ayant jamais eu de traitement hormonal substitutif (THS). Une diminution significative de la survenue des CS a été notée dans le groupe ayant eu un THS (HR = 0,43, intervalle de confiance [IC] 95 % : [0,20–0,95]) et chez les femmes ayant au moins un ovaire et à haut risque (13 vs 20 % : RR = 0,6).

Enfin, un quatrième essai, l'**étude IBIS-I** (International Breast Intervention Study) a randomisé 7 154 femmes de 35 à 70 ans, incluses de 1992 à 2001 [31], entre un bras tamoxifène 20 mg/j et un bras placebo pendant cinq ans. Les critères d'inclusion étaient variables selon l'âge et l'association à d'autres facteurs de risque histologique ou familiaux. Les résultats après 96 mois de recul montraient une réduction significative de 27 % de l'incidence des CS dans le groupe tamoxifène (142 vs 195 % ; p = 0,004). Ce bénéfice était plus important chez les patientes âgées de moins de 50 ans, et chez celles n'ayant jamais eu de THS (soit l'inverse de l'essai tamoxifène italien). La diminution d'incidence des CS était retrouvée uniquement dans le groupe des tumeurs RE+. On notait également une augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre (placebo, RR = 1,55) ainsi qu'un risque doublé de TVP ou EP. Vingt-cinq décès par CS ont été observés dans le bras tamoxifène versus 11 par CS dans le bras Placebo (p = 0,028).

Le raloxifène, autre SERM, a été testé dans l'**étude MORE** (Multiple Outcome Of Raloxifen Evaluation) [29] : entre 1994 et 1998, 7 705 femmes ménopausées, avec une ostéoporose avérée, sans antécédent personnel de CS, ni de prise de de THS et trois bras, raloxifène 60 mg/j, raloxifène 120 mg/j et placebo. L'objectif principal était une diminution du nombre nouveaux cas de CS prouvés histologiquement.Treize cas de cancer du sein ont été confirmés parmi les 5 129 femmes sous raloxifène contre 27 parmi les 2 576 femmes affectées au groupe placebo (RR : 0,24 ; IC 95 % : [0,13–0,44] ; p < 001). Ainsi, pour éviter un cas de cancer du sein, 126 femmes auraient besoin d'être traitées. Le raloxifène diminuerait ainsi le risque de cancer du sein à RE+ de 90 % (RR : 0,10 ; IC 95 % : [0,04–0,24]), mais pas les CS RE– (RR : 0,88 ; IC 95 % : [0,26–3,0]). Le raloxifène augmenterait le risque de MTE (RR : 3,1 ; IC 95 % : [1,5–6,2]), mais n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR : 0,8 ; IC 95 % : [0,2–2,7]). En conclusion, chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, le risque de cancer du sein invasif a été diminué de 76 % pendant trois ans de traitement par le raloxifène. Ce traitement préventif ne diminuait pas l'incidence des CCIS. L'essai MORE a été poursuivi avec **l'essai CORE** (Continuing Outcomes Relevant To EVISTA) [91] : 4 011 sur les 7 705 de l'essai MORE ont été randomisées entre quatre ans de placebo (1 286 patientes) vs quatre ans de raloxifène (2 725 patientes). On a retrouvé ici une réduction de l'incidence des CS de 59 %, effet qui était retrouvé uniquement dans le groupe RE+. La survenue des effets secondaires ainsi que le nombre de décès était équilibré entre les deux bras. Notamment, zéro décès par CS a été noté avec ce recul. Une différence

significative de survenue d'ATE a été notée contre le groupe raloxifène. Un biais de sélection a pu être opposé à l'interprétation de ces résultats, les patientes ostéoporotiques étant potentiellement "moins exposées aux oestrogènes". **L'étude RUTH (Raloxifene Use For The Heart)** [10], a inclus 10 101 femmes ménopausées randomisées entre placebo versus et raloxifène. Cet essai ne retrouvait pas pas de différence en termes d'événements coronariens, mais un nombre de CS réduit de 70 à 40 (HR : 0,56) en faveur de l'utilisation du raloxifène, bénéfice uniquement observé pour les tumeurs RE+. Cependant, l'utilisation du raloxifène était associée à une augmentation des ATE et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) mortels.

Un essai a comparé le tamoxifène avec le raloxifène utilisés en prévention de la survenue d'un CS. L'essai **P-2 STAR trial Study (Study Of Tamoxifen And Raloxifen)** [140] a inclus 19 747 femmes ménopausées, ayant un RR supérieur à 1,66 de développer un CSI CS et n'ayant pas d'antécédent personnel d'ATE. Les résultats sont résumés dans le tableau 11. Ont été randomisées entre tamoxifène (20 mg/j) et raloxifene (60 mg/j) pour cinq ans.

Tableau 11. Résultats de l'essai STAR-P2 : comparaison entre tamoxifène et raloxifène utilisés en prévention de la survenue d'un CS

	Tamoxifène	*Raloxifène*	
CSI	163	168	RR : 1,02 ; IC 95 % : 0,82–1,28
CCIS/CLIS	57	80	RR :1,40 ; IC 95 % : 0,98–2
Ca utérins	36	23	RR : 0,62 ; IC 95 % : 0,35–1,08 ; $p = 0,07$
Hyperplasies de l'endomètre	84	14	RR = 0,16
ATE	141	100	RR = 0,7
EP	54	35	
TVP	87	65	
Décès (taux)	101 (2,64 %)	96 (2,49 %)	

Le tamoxifène et le raloxifène réduisaient de manière équivalente le risque de CSI, quel que soit le sous-groupe analysé, après un recul médian de 3,9 ans.

Méta-analyse de Cuzick [32] (Tableaux 12–14)

Les essais de prévention du tamoxifène ont montré une réduction de 38 % (IC 95 % : [28–46] ; $p < 0,0001$) de l'incidence des CS. Il n'y avait pas d'effet pour les cancers du sein RE– (ER ; hazard ratio : 1,22 [0,89–1,67] ; $p = 0,21$), mais les cancers RE+ ont été diminués de 48 % (36 à 58 ; $p < 0,0001$) dans les essais de prévention par le tamoxifène. L'âge n'a eu aucun effet apparent. Les taux de cancers de l'endomètre ont été augmentés dans tous les essais de prévention avec le tamoxifène (RR : 2,4 [1,5–4] ; $p = 0,0005$) et dans les essais testant le tamoxifène en adjuvant (RR : 3,4 [1,8–6,4] ; $p = 0,0002$) ; aucune augmentation n'a été constatée jusqu'à présent avec le raloxifène. Les événements thromboemboliques veineux ont été augmentés dans toutes les études testant le tamoxifène (RR : 1,9 [1,4–2,6] dans les essais de prévention ; $p < 0,0001$) et avec le raloxifène. Dans l'ensemble, il n'y avait aucun effet sur la mortalité globale (nombre de décès identique dans les deux bras de l'essai du royal Marsden diminué dans les essais italiens et du NSABP, mais nettement augmenté dans l'essai IBIS-I) ; la seule cause montrant une augmentation de la mortalité a été l'embolie pulmonaire.

Les auteurs de la méta-analyse concluent ainsi en l'existence de preuves d'une réduction du risque de la survenue des cancers du sein RE+ par l'utilisation préventive du tamoxifène. De nouvelles approches sont à leur sens nécessaires pour prévenir la survenue des CS RE– et réduire les effets secondaires du tamoxifène. Le raloxifène et les inhibiteurs de l'aromatase doivent pour eux être évalués. Bien que le tamoxifène ne puisse être recommandé comme agent de prévention (à l'exception peut-être des femmes à risque très élevé avec un faible risque d'effets secondaires), un suivi continu des essais en cours est essentiel pour l'identification d'un sous-groupe de haut risque, femmes en bonne santé dont le rapport bénéfice/risque est suffisamment important.

Tableau 12. Essais de chémoprévention du cancer du sein

Essais	*Population*	*Nombre de ptes randomisées*	*Molécule (vs placebo) et dose journalière*	*Durée de traitement*
Royal Marsder (1986–96)	Haut risque, histoire familiale	2,471	Tamoxifen 20 mg	5–8 ans
NSA3P-P1 (1992–97)	Risque à 5 ans > 1–6 %	13,388	Tamoxifen 20 mg	5 ans
Italian (1992–97)	Risque normal, hystérectomie	5,408	Tamoxifen 20 mg	5 ans
IBIS-I (1992–2001)	Risque relatif > 2	7,139	Tamoxifen 20 mg	5 ans
MORE (1994–99)	Risque normal, ménopause Ostéoporose	7,705	Raloxifene 60 mg or 120 mg trois bras	4 ans

Tableau 13. Résultats des essais évaluant l'efficacité et la tolérance de l'hormonoprévention des CS(méta-analyse de Cuzick, [32])

	Royal Marsden	*NSABPP1*	*Italian*	*IBIS 1*	*Essais testant le tamoxifène en prévention*	*Adjuvant (5 ans tamoxifen)*	*MORE (raloxifene vs placebo)*[a]
Nombre de patientes randomisées	1,238 vs 1,233	6,681 vs 6,707	2,700 vs 2,708	3,573 vs 3,566	14,192 vs 14,214	7,085 vs 7,085	2,557 + 2,572 vs 2,576
Cancers du sein							
Total	62 vs 75	124 vs 244	34 vs 45	69 vs 101	289 vs 465	105 vs 192	31/2 vs 43
Invasif	54 vs 64	89 vs 175	28 vs 40	64 vs 85	235 vs 364	105 vs 192	22/2 vs 39
CCIS	7 vs 7	35 vs 69	5 vs 4	5 vs 16	52 re 96	ND	9/2 vs 4
Non connu	1 vs 4	..	1 vs 1	..	2 vs 5	..	..
Statut RE (Invasif seulement)							
Positif	31 vs 44	41 vs 130	19 vs 30[b]	44 vs 63	135 vs 267	ND	10/2 vs 31
Negatif	17 vs 10	38 *vs* 31	14 *vs 12*[b]	19 vs 19	88 vs 72	ND	9/2 vs 4
Cancer de l'endomètre	6 vs 2	36 vs 15	..[c]	11 vs 5	53 re 22	41 vs 12	5 + 4 vs 5
Evènements thrombo-emboliques							
Evènements thrombo-emboliques profonds	12 vs 8	53 vs 28	10 vs 9	43 vs 17	118 vs 62	8 vs 3[d]	31 + 35 vs 12
Evènements thrombo-emboliques superficiels	5 vs 5	ND	33 vs 16	27 vs 9	68 vs 30	ND	ND
Evènements cardio-vasculaires							
Infarctus du myocarde	6 vs 3	31 vs 28	5 vs 5	5 vs 5	47 vs 41	ND	ND
Evènements cérébro-vasculaires	9 vs 17	57 vs 49	15 vs 9	15 vs 18	96 vs 93	11 vs 14[d]	ND
AVC	4 vs 7	38 vs 24	5 vs 0	12 vs 8	59 vs 39	ND	ND
AIT	5 vs 10	19 vs 25	ND	3 vs 10	27 vs 45	ND	ND
Femmes-années ($\times 10^3$) suivi	12.2 vs 12.2	26.2 vs 26.2	17.2 vs 17.2	15.0 vs 15.0	70.6 vs 70.6	32.2 vs 32.0	17.0/2 vs 8.4

CCIS: carcinome canalaire in situ ; ND: Non disponible ; AIT: Accident Ischémique Transitoire.
[a] Nombreux cancers du sein qui ont reçu le double de raloxifène, le nombre devrait être divisé par deux pour être comparable
[b] Inclus les CCIS
[c] Toutes les femmes incluses dans l'essai italien ont eu une hystérectomie avant la randomisation
[d] Mortalité
Jusqu'à survenue d'un cancer du sein ou le décès (ou rechute si adjuvant)

Tableau 14. Principaux effets secondaires rapportés selon l'âge au moment de la randomisation dans les différents essais comparant le tamoxifène avec un placebo dans le cadre d'une hormonoprévention du CS

	Royal Marsden	*NSABP-P1*	*Italian*	*IBIS-I*	*Tout essai testant le tamoxifène en prévention*	*Adjuvant (5 ans tamoxifen)*	*MORE (60 + 120 vs placebo)*
Breast cancer							
Age < 50 ans	36 vs 44	3S vs 68	7 vs 8	25 vs 39	106 vs 159	43 vs 77	..
Age > 50 ans	26 vs 31	51 vs 107	27 vs 37	44 vs 62	148 vs 237	62 vs 115	31/2 vs 43
Endometrial cancer							
Age < 50 ans	4 vs 0	9 vs 8	..[a]	1 vs 2	14 vs 10	7 vs 3	..
Age > 50 ans	2 vs 2	27 vs7	..	10 vs 3	39 vs 12	34 vs 9	5 + 4 vs 5
Venous thromboembolic event (excluding superficial)							
Age < 50 ans	14 vs 6	13 vs 9	0 vs 0	17 vs 4	44 vs 19	0 vs 1[b]	..
Age > 50 ans	6 vs 7	40 vs 19	10 vs 9	26 vs 13	82 vs 48	8 vs2[b]	31 + 36 vs 12
Any death							
Age < 50 ans	8 vs 8	NA	2 vs 3	10 vs3	20 vs 14	17 vs 14	..
Age > 50 ans	12 vs 13	NA	8 vs 17	15 vs 7	35 vs 32	142 vs 131	2 + 0 vs 1
Femmes-années (suivi) [$\times 10^3$]							
Age < 50 ans	7.6 vs 7.4	10.3 vs 10.3	6.5 vs 6.5	7.6- vs 7.8	32.0 vs 32.0	12.0 vs 11.9	..
Age > 50 ans	4.7 vs 4.8	15.9 vs 15.9	10.7 vs 10.7	7.3 vs 7.2	38.6 vs 38.6	20.3 vs 20.1	..

[a] Toutes les femmes ont eu une hysterectomie avant randomisation [b] Mortalité.

En conclusion, ces essais montrent une réduction de survenue des cancers du sein hormono-dépendants, mais aucun effet n'est noté ni sur la survenue des cancers du sein non hormono-dépendants ni sur la survie globale. L'hétérogénéité des études complique la définition de femmes bénéficiant d'une telle stratégie d'autant plus difficile à recommander qu'elle implique un coût financier et un coût médical alors qu'il n'y a pas de gain en survie démontré.

ii. Inhibiteurs de l'aromatase

L'essai du NSABP (STELLAR) qui avait pour objectif de comparer l'effet du létrozole en comparaison au tamoxifène pour la chémoprévention des CS a été refusé par la FDA.

b. Autres molécules ?

Les Rexinoides ou Retinoid X receptor selective bexarotene sont également développés dans le cadre de la prévention des CS RE– sur la foi de données précliniques. L'essai clinique est en cours chez les femmes à haut risque [64]. Il y aurait une action synergique avec les SERM [85], et un effet moins toxique que les rétinoïdes.

Essais en cours (Tableau 15)

L'objectif des essais en cours est un ciblage de la population, pour optimiser les critères de validation de la chémoprévention et ainsi gagner en puissance dans la construction des essais. Le tableau 15 reprend les principaux essais en développement dans cette thématique.

c. En France

i. BRCA1/2 : LIBER

Patientes ménopausées BRCA1/2 ; randomise 724 patientes (1/1), létrozole versus placebo, durée cinq ans.

ii. DCIS : IBIS 2

Patientes ayant un antécédent personnel de CCIS, anastrozole versus tamoxifène [31,32].

iii. Haut risque familial non BRCA/CLIS: MAP 3

Patientes ménopausées à haut risque de développer un cancer du sein, c'est-à-dire présentant au moins un des facteurs de risque suivants : score de Gail supérieur à 1,66, antécédent personnel d'HCA, d'hyperplasie lobulaire, de CLIS ou de mastectomie pour DCIS. Randomise Exemestane versus placebo, objectif primaire ?

d. NCI

Résumé des essais déclarés sur le site clinical.trial.gov du NCI.

On peut noter une volonté de ciblage des populations pouvant bénéficier d'une hormonothérapie de prévention.

Certains essais testent des rexinoïdes, d'autres des statines ou encore des aliments ou oligoéléments.

Tableau 15. Essais évaluant la chémoprévention des cancers du sein, en cours

Références essai	*Titre*	*Type d'essai*	*Population concernée*
NCT00256217	Chemoprevention Trial - Anastrozole in Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) in Postmenopausal Women	Phase II, recruting	DCIS Early invasive breast cancer
NCT00853996	Acolbifene for Breast Cancer Chemoprevention	Phase II, recruting	Premenopausal high risk
NCT00001378	A Pilot Trial of Tamoxifen and 4-HPR (4-N-Hydroxyphenyl Retinamide) in Persons at High Risk for Developing Breast Cancer	Phase I, completed	High Risk
NCT00295100	Tamoxifen-MRI Study	Phase II, completed, 1 an de tam	High Risk
NCT00285857	Phase II Trial - Breast Cancer Chemoprevention by Lovastatin	Phase II recruiting	High Inherited Risk of Breast Cancer
NCT00291135	Protocol for Women at Increased Risk of Developing Breast Cancer	Phase II	High Risk Postmenopausal Women Receiving Hormone Replacement Therap
NCT00976339	Study of Vitamin D for Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer		Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer
NCT00808522	Prevention of Breast Cancer: As Simple as hCG-A Randomized Clinical Trial in High Risk Women	Phase III recruiting	High Risk Women
NCT00073073	Exemestane and Celecoxib in Postmenopausal Women at High Risk for Breast Cancer	Phase II	Postmenopausal Women With DCIS or at High Risk for Invasive Breast Cancer
NCT00859651	Vitamin D in Postmenopausal Women at High Risk for Breast Cancer	Phase II recruiting	Postmenopausal Women at High Risk for Breast Cancer Development
NCT00078832	Anastrozole in Preventing Breast Cancer in Postmenopausal Women at Increased Risk of Breast Cancer		Multi-Centre Study Of Anastrozole Versus Placebo In Postmenopausal Women At Increased Risk Of Breast Cancer

(Suite page suivante)

Tableau 15. *(suite)*

Références essai	*Titre*	*Type d'essai*	*Population concernée*
NCT00637481	Atorvastatin in Preventing Breast Cancer in Women at Increased Risk for Breast Cancer	Phase I	Increased Risk for Breast Cancer
NCT00245024	Sulindac in Preventing Breast Cancer in Women at High Risk for Breast Cancer	Phase I	High Risk for Breast Cancer
NCT00700778	Recombinant Human Chorionic Gonadotropin in Preventing Breast Cancer in Premenopausal Women With BRCA1 Mutations		BRCA
NCT00019500	Raloxifene in Preventing Breast Cancer in Premenopausal Women	Phase II	Pre-Menopausal Women at High Risk For Developing Invasive Breast Cancer
NCT00056082	Celecoxib in Preventing Breast Cancer in At-Risk Premenopausal Women	Phase II	Identify Biomarker Modulation by a Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitor in Breast Tissue of Premenopausal Women at High Risk for Estrogen Receptor Negative (ERN) Breast Cancer
NCT00055991	Bexarotene in Preventing Breast Cancer in Women at Genetic Risk		A Multicenter Randomized Double-Blind Trial Of Targretin Capsules Modifying Immunophenotypic Markers Related To Breast Cancer Progression In Breast Tissue From Genetically Identified High Risk Patients
NCT00031850	Raloxifene and Goserelin in Preventing Breast Cancer in Women With a Family History of Breast Cancer		
NCT00088972	Celecoxib in Preventing Breast Cancer in Premenopausal Women	Phase II	Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer
NCT00114296	Omega-3 Fatty Acids in Preventing Breast Cancer in Women at High Risk of Developing Breast Cancer		Evaluate the Effects of Omega-3 Fatty Acids on Intermediate Markers of Breast Cancer
NCT00096369	Tamoxifen in Preventing Breast Cancer in Women at Increased Risk for Breast Cancer	Phase II randomisé vs placebo	
NCT00290758	Phase IIb Trial of G-2535 (Unconjugated Isoflavones-100) in Women at High Risk for Breast Cancer	Phase II	High Risk for Breast Cancer
NCT00100893	IH636 Grape Seed Extract in Preventing Breast Cancer in Postmenopausal Women at Risk of Developing Breast Cancer	Phase I	
NCT01219075	Soy Isoflavones Supplementation in Treating Women at High Risk For or With Breast Cancer		
NCT00033345	Indole-3-Carbinol in Preventing Breast Cancer in Nonsmoking Women Who Are at High Risk For Breast Cancer	Phase I	
NCT00090857	Letrozole in Preventing Breast Cancer in Postmenopausal Women	Phase II placebo control	A Pilot Study of Aromatase Inhibitors for Women at Increased Risk of Breast Cancer Based on Estradiol Levels
NCT00005879	LY353381 in Preventing Breast Cancer in Women With Hyperplasia	Phase II	A Phase II Clinical Trial of a Selective Estrogen Receptor Modulator (LY353381*HCl) in High Risk Women With Fine Needle Aspiration Cytologic Evidence of Hyperplasia
NCT00004247	Exemestane and Raloxifene in Treating Postmenopausal Women With a History of Ductal Carcinoma in Situ, Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer	Phase II	Combined Estrogen Blockade of the Breast With Exemestane and Raloxifene in Estrogen Receptor (ER)-Negative and Progesterone Receptor (PR)-Negative Postmenopausal Women With a History of Breast Cancer Who Have No Clinical Evidence of Disease
NCT00253539	Arzoxifene or Tamoxifen in Preventing **Breast Cancer** in Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer	Phase II Drug: arzoxifene hydrochloride Drug: tamoxifen citrate Other: placebo	A Phase II Study of a Selective Estrogen Receptor Modulator (LY353381) vs. Tamoxifen vs. Placebo in Premenopausal Women With and Increased Risk for Breast Cancer

(Suite page suivante)

Tableau 15. *(suite)*

Références essai	*Titre*	*Type d'essai*	*Population concernée*
NCT00334542	Simvastatin in Preventing a New Breast Cancer in Women Who Are at High Risk for a New Breast Cancer After Undergoing Surgery for Ductal Carcinoma in Situ or Stage I, Stage II, or Stage III Breast Cancer	Drug: simvastatin Other: laboratory biomarker analysis Other: pharmacological study Procedure: radiomammography	
NCT00354640	Simvastatin and Anastrozole in Treating Postmenopausal Women With Ductal Carcinoma In Situ or Invasive Breast Cancer	Drug: anastrozole Drug: simvastatin Other: pharmacological study Procedure: adjuvant therapy	A Trial Assessing the Effect of Simvastatin on the Pharmacokinetics of Anastrozole
NCT00080756	Deslorelin Combined With Low-Dose Add-Back Estradiol and Testosterone in Preventing Breast Cancer in Premenopausal Women Who Are at High Risk for This Disease	Biological: therapeutic estradiol Drug: deslorelin Drug: therapeutic testosterone	
NCT00114270	Letrozole With or Without Zoledronate in Treating Healthy Postmenopausal Women With High Breast Density	Allocation: Randomized Control: Placebo Control Masking: Double-Blind Primary Purpose: Prevention	Evaluating the Effect of Letrozole With or Without Concomitant Zoledronic Acid on Estrogen Responsive Targets in Postmenopausal Women
NCT00099008	Genistein in Preventing Breast or Endometrial Cancer in Healthy Postmenopausal Women	Allocation: Randomized Control: Placebo Control Masking: Double-Blind Primary Purpose: Prevention	Phase I Multiple Dose Clinical Study of Soy Isoflavones in Healthy, Post-Menopausal Women
NCT01060345	A Pilot Study of Chemo-prevention of Green Tea in Women With Ductal Carcinoma in Situ	Allocation: Non-Randomized Control: Active Control Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Prevention	A Pilot Study of Chemo-prevention of Green Tea in Women With Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)

Conclusions

Résumé

• Efficacité d'une « hormonoprévention » chez les femmes à risque élevée, mesurable sur l'incidence du CS RE+, pas sur la survie.

• Nécessité d'une meilleure définition/quantification multiparamétrique du risque de survenue de cancer du sein.

• Femmes qui en bénéficieraient le mieux : prémé-nopausées, ménopausées hystérectomisées, porteu-ses de LCIS ou d'hyperplasie atypique, CCIS, BRCA1/BRCA2 mutées (**niveau 1**).

• Tenir compte, en plus des lésions histologiques frontières, des antécédents familiaux, de la densité mammaire, d'un antécédent d'irradiation thoracique avant l'âge de 30 ans, etc.

• Attention au manque récurrent de recul de ces essais dans l'interprétation des données !!!

• Effets secondaires du tamoxifène non tolérables pour un traitement de prévention primaire.

Recommandations

• Toute hormonoprévention devra se faire dans le cadre d'un essai (**niveau 2**) ;

• Trois essais sont actuellement ouverts en France :

• LIBER : BRCA1/BRCA2 ;

• MAP3 : non BRCA1/BRCA2 ;

• IBIS-II : carcinomes intracanalaires.

Annexe A.

Fiche standardisée de prise en charge

Identification

Nom d'épouse : ⌊_⌊_⌊_⌊_⌋ Prénom : ⌊_⌊_⌊_⌊_⌋

Nom de JF : ⌊_⌊_⌊_⌊_⌋

N° Dossier : ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌋

Date de naissance : ⌊_⌊_⌋/⌊_⌊_⌋/⌊_⌊_⌊_⌋ Âge : ⌊_⌊_⌋

Établissement :.....

Date macro biopsie : ⌊_⌊_⌋/⌊_⌊_⌋/⌊_⌊_⌊_⌋

Côté : Droit = 1 Gauche = 2 ⌊_⌋

Facteurs cliniques et épidémiologiques

• Intervention antérieure :

– De même côté : ⌊_⌋ Non ⌊_⌋ Bénin ⌊_⌋ L.F.

– Si L.F. Type : .....

– Contro latérale : ⌊_⌋ Non ⌊_⌋ Bénin ⌊_⌋ L.F.

⌊_⌋ Malin ⌊_⌋ Inconnu

– Si L.F. Type : .....

• Âge premières règles : ⌊_⌊_⌋

• Âge premières grossesse : ⌊_⌊_⌋

• Antécédents familiaux 1er degré – nombre : 0, 1, 2… ⌊_⌊_⌋

• Mutation identifiée : 0 = non 1 = oui ⌊_⌋

• Densité mammaire : ⌊_⌋

• THS : 0 = non 1 = oui ⌊_⌋

• Ménopause : 0 = non 1 = oui 2 = péri Ménopause ⌊_⌋

Facteurs radiologiques

• Classification ACR : ⌊_⌋
• Mammographie : analogique (1) numérique (2) ⌊_⌋
• Densité mammaire : I, II, III, IV ⌊_⌋

• Localisation du foyer ⌊_⌊_⌋
• Taille du foyer de micro calcification : ⌊_⌊_⌋
< 10 mm (1) 10 à 20 mm (2) > 20 mm (3)
• Taille foyer prélevé ⌊_⌊_⌋
• Autres foyers : OUI (1) NON (0) ⌊_⌋ si oui autre fiche

• Micro calcifications résiduelles : ⌊_⌋ 0 = non 1 = oui
• Micro calcifications résiduelles : ⌊_⌋ 1 = localisées 2 = étendues
• Clip de repérage : ⌊_⌋ 0 = non 1 = oui

• Calibre de l'aiguille (11, 10, 8 G) ⌊_⌊_⌋
• Difficulté à la réalisation susceptible d'influer sur la fiabilité de la procédure : ⌊_⌋ 0 = non 1 = oui

Facteurs Histologiques : Macro biopsie

Type de L.F. (classification) :
Radiographie des Carottes ? 0 = non 1 = oui ⌊_⌋
Radiographie des carottes transmise au pathologiste ? Oui/non ⌊_⌋
Taille du foyer pour la lésion la plus grave (mm) : ⌊_⌋⌊_⌋
Nombre de lésions histologiques à risque différentes ⌊_⌋⌊_⌋
Détailler les différents codes histologiques (max 3)

⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋

Nombre de canaux atteints : ⌊_⌋⌊_⌋
Nombre total de carottes prélevées : ⌊_⌋⌊_⌋
Nombre de carottes avec micro calcifications : ⌊_⌋⌊_⌋
Nombre de carottes atteintes par la L.F. : ⌊_⌋⌊_⌋

Double lecture « en aveugle » et étude de concordance : Option .....
.....

Résultats anatomo pathologiques après chirurgie

- Taille pièce en mm : ⌊_⌋⌊_⌋
- Type de lésion : (plusieurs codes possibles) .....
- Taille de la lésion en mm : ⌊_⌋⌊_⌋
- Nombre de foyers : ⌊_⌋
- Traces de la macro biopsie au niveau de la pièce opératoire :
  ⌊_⌋ 0 = non 1 = oui

En cas de cancer

- Type histologique : ⌊_⌋ Codes snomed ou ADICAP
- Taille en mm : ⌊_⌋⌊_⌋
- Grade : ⌊_⌋

Références

1. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. (2007) High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. Am J Surg Pathol 31: 417–26
2. Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T, Visscher DW (2003) Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. Hum Pathol 34: 234–9
3. Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P (2008) Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend. Bull Cancer 95: 11–5
4. Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, et al. (2009) Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(1): 69–74
5. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL (2006) Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. J Natl Compr Canc Netw 4: 511–22
6. Aroner SA, Collins LC, Schnitt SJ, et al. (2010) Columnar cell lesions and subsequent breast cancer risk: a nested case-control study. Breast Cancer Res 12: R61
7. Arpino G, Allred DC, Mohsin SK, et al. (2004) Lobular neoplasia on core-needle biopsy — clinical significance. Cancer 101: 242–50
8. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM (2005) Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. Ann Intern Med 143: 446–57
9. Barlow WE (2006) Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst 98(17): 1204–14
10. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. (2006) Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 355: 125–37
11. Bauer VP, Ditkoff BA, Schnabel F, et al. (2003) The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy. Breast J 9: 4–9
12. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. (2008) ACRIN 6666 Investigators. Combined screening withultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 299(18): 2151–63
13. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. (2001) Risk factors for recurrence and metastasis after breastconserving therapy for ductal carcinoma in situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. J Clin Oncol 19: 2263–71
14. Bijker N, Rutgers EJ, Peterse JL, et al. (2001) Variations in diagnostic and therapeutic procedures in a multicentre, randomized clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving treatment for DCIS. Eur J Surg Oncol 27: 135–40
15. Bratthauer GL, Tavassoli FA (2002) Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. Virchows Arch 440: 134–8
16. Bratthauer GL, Tavassoli FA (2004) Assessment of lesions coexisting with various grades of ductal intraepithelial neoplasia of the breast. Virchows Arch 444: 340–4
17. Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OM (1999) Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. AJR Am J Roentgenol 172: 1405–7

18. Brogi E, Oyama T, Koerner FC (2001) Atypical cystic lobules in patients with lobular neoplasia. Int J Surg Pathol 9: 201–6
19. Brogi E, Tan LK (2002) Findings at excisional biopsy (EBX) performed after identification of columnar cell change (CCC) of ductal epithelium in breast core biopsy (CBX). Mod Pathol 15: 29A–30A
20. Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ, et al. (1992) Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. Cancer 69: 1174–81
21. Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, et al. (2008) Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ diagnosed on core needle biopsy? A report of 38 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 132: 979–83
22. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. (2003) Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann Intern Med 138(3): 168–75 [Erratum in: Ann Intern Med 2003 May 6; 138(9): 771]
23. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. (2005) Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol 23: 5534–41
24. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE (1996) Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. J Natl Cancer Inst 88: 365–71
25. Colin C, Prince V, Valette PJ (2010) Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? Eur J Radiology 4465
26. Collins LC, Achacoso NA, Nekhlyudov L, et al. (2007) Clinical and pathologi features of ductal carcinoma in situ associated with presence of flat epithelial atypia: an analysis of 543 patients. Mod Pathol 20: 1149–55
27. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, et al. (2007) Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histology type of atypical hyperplasia: results from the Nurses'Health Study. Cancer 109: 180–7
28. CRC (1988) Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. Br J Cancer 57: 604–7
29. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. (1999) The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. JAMA 281: 2189–97
30. Cutuli B, Cottu PH, Guastalla JP, et al. (2006) A French national survey on infiltrating breast cancer: analysis of clinico-pathological features and treatment modalities in 1,159 patients. Breast Cancer Res Treat 95: 55–64
31. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. (2002) First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. Lancet 360: 817–24
32. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. (2003) Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 361: 296–300
33. Dabbs DJ, Carter G, Fudge M, et al. (2006) Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast. Mod Pathol 19: 344–9
34. Darling ML, Smith DN, Lester SC, et al. (2000) Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. AJR Am J Roentgenol 175: 1341–6
35. David N, Labbe-Devilliers C, Moreau D, et al. (2006) Lésions de métaplasie cylindrique atypique (MCA) diagnostiquées par macrobiopsies assistées par aspiration : opportunité d'une exérèse chirurgicale ? J Radiol 87: 1671–7
36. De Mascarel I, Mac Grogan G (2007) Prise en charge des atypies épithéliales du sein. Ann Pathol 27: 182–94
37. De Mascarel I, Mac Grogan G, Mathoulin-Pelissier S, et al. (2007) Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. Practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. Virchows Arch 451: 1–10
38. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. (2007) Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. J Clin Oncol 25: 2671–7
39. Doren E, Hulvat M, Norton J, et al. (2008) Predicting cancer on excision of atypical ductal hyperplasia. Am J Surg 195: 358–61 [361–2 discussion]
40. Douglas-Jones AG, Denson JL, Cox AC, et al. (2006) Radial scar lesions of the breast diagnosed by needle core biopsy: analysis of cases containing occult malignancy. J Clin Pathol 60(3): 295–8 [Epub 2006 May 26]
41. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. (1993) Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 71: 1258–65
42. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. (2004) Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). Bull Cancer 91(3): 219–37 [Review French]
43. Elston CW, Sloane JP, Amendoeira I, et al. (2000) Causes of inconsistency in diagnosing and classifying intraductal proliferations of the breast. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Eur J Cancer 36: 1769–72
44. Ely KA, Carter BA, Jensen RA, et al. (2001) Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. Am J Surg Pathol 25: 1017–21
45. Eusebi V, Mignani S, Koerner F, Oyama T (2001) Well differentiated clinging carcinoma and atypical ductal hyperplasia are synonymous. Breast Cancer 8: 283–4
46. Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I, et al. (2006) Lobular intraepithelial neoplasia (lobular carcinoma in situ) with comedo-type necrosis: a clinicopathologic study of 18 cases. Am J Surg Pathol 30: 1445–53
47. Farshid G, Rush G (2004) Assessment of 142 stellate lesions with imaging features suggestive of radial scar discovered during population-based screening for breast cancer. Am J Surg Pathol 28: 1626–31
48. Fasching PA, Bani MR, Nestle-Krämling C, et al. (2007) Evaluation of mathematical models for breast cancer risk assessment in routine clinical use. Eur J Cancer Prev 16(3): 216–24
49. Fasih T, Jain M, Shrimankar J, et al. (2005) All radial scars/complex sclerosing lesions seen on breast screening mammograms should be excised. Eur J Surg Oncol 31: 1125–8
50. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. (1989) A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med 320: 479–84
51. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. (1998) Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 90: 1371–88
52. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. (2005) Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 97: 1652–62
53. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV (1998) Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 122: 1053–5
54. Foregeard C, Benchaib M, Guerin N, et al. (2008) Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. Am J Surg 196(3): 339–45

55. Fraser JL, Raza S, Chorny K, et al. (1998) Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions : a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. Am J Surg Pathol 22: 1521–7
56. Friedenreich C, Bryant H, Alexander F, et al. (2000) Risk factors for benign proliferative breast disease. Int J Epidemiol 29: 637–44
57. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. (1989) Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 81: 1879–86
58. Georgian-Smith D, Lawton TJ (2001) Calcifications of lobular carcinoma in situ of the breast: radiologic-pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 176: 1255–9
59. Ghofrani M, Tapia B, Tavassoli FA (2006) Discrepancies in the diagnosis of intraductal proliferative lesions of the breast and its management implications: results of a multinational survey. Virchows Arch 449: 609–16
60. Greene T, Tartter PI, Smith SR, Estabrook A (2006) The significance of surgical margins for patients with atypical ductal hyperplasia. Am J Surg 192: 499–501
61. Guerra-Wallace MM, Christensen WN, White RL Jr (2004) A restrospective study of columnar alteration with prominent apical snouts and secretions and the association with cancer. Am J Surg 188: 395–8
62. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C (1978) Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 42: 737–69
63. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. (2005) Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 353: 229–37
64. Hede K (2004) Rexinoids may be ready for prime time in prevention, but challenges remain. J Natl Cancer Inst 96: 1807–8
65. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B (2008) Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. Mod Pathol 21(10): 1208–16
66. Jacobi CE, de Bock GH, Siegerink B, van Asperen CJ (2009) Differences and similarities in breast cancer risk assessment models in clinical practice: which model to choose? Breast Cancer Res Treat 115(2): 381–90 [Epub 2008 May 30]
67. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, et al. (1999) Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. N Engl J Med 340(6): 430–6
68. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ (2002) Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? Am J Surg Pathol 26: 1095–110
69. Jacobs TW, Schnitt SJ, Tan X, Brown LF (2002) Radial scars of the breast and breast carcinomas have similar alterations in expression of factors involved in vascular stroma formation. Hum Pathol 33: 29–38
70. Jordan VC, Lababidi MK, Langan-Fahey S (1991) Suppression of mouse mammary tumorigenesis by long-term tamoxifen therapy. J Natl Cancer Inst 83: 492–6
71. Koerner FC, Oyama T, Maluf H (2001) Morphological observations regarding the origins of atypical cystic lobules (low-grade clinging carcinoma of flat type). Virchows Arch 439: 523–30
72. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. (2004) Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 351(5): 427–37
73. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. (2005) Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol 23: 8469–76
74. Kunju LP, Kleer CG (2007) Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: should it be excised? Hum Pathol 38: 35–41
75. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, et al. (2006) The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? Eur J Cancer 42: 2205–11
76. Lavoue V, Graesslin O, Classe JM, et al. (2007) Management of lobular neoplasia diagnosed by core needle biopsy: study of 52 biopsies with follow-up surgical excision. Breast 16: 533–9
77. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. (2005) Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 365(9473): 1769–78 [Erratum in: Lancet 2005 May 28–Jun 3; 365(9474): 1848]
78. Leconte I, Feger C, Galant C, et al. (2003) Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. AJR Am J Roentgenol 180(6): 1675–9
79. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. (2010) Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol 7(1): 18–27
80. Lerwill MF (2006) The evolution of lobular neoplasia. Adv Anat Pathol 13: 157–65
81. Lerwill MF (2008) Flat epithelial atypia of the breast. Arch Pathol Lab Med 132: 615–21
82. Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, et al. (2006) An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. Am J Surg Pathol 30: 665–72
83. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR (2006) Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988–2001. Cancer 106: 2104–12
84. Liberman L, Holland AE, Marjan D, et al. (2007) Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. AJR Am J Roentgenol 188: 684–90
85. Liby K, Rendi M, Suh N, et al. (2006) The combination of the rexinoid, LG100268, and a selective estrogen receptor modulator, either arzoxifene or acolbifene, synergizes in the prevention and treatment of mammary tumors in an estrogen receptor-negative model of breast cancer. Clin Cancer Res 12: 5902–9
86. Londero V, Zuiani C, Linda A, et al. (2008) Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. Breast 17(6): 623–30
87. Lopez-Medina A, Cintora E, Mugica B, et al. (2006) Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. Eur Radiol 16(8): 1803–10
88. Mac Grogan G, Tavassoli FA (2003) Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. Virchows Arch 443: 609–17
89. Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA (2006) Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. AJR Am J Roentgenol 187: 949–54
90. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C (2008) Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol 18(7): 1307–18
91. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. (2004) Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 96: 1751–61
92. McCormack VA, dos Santos Silva I (2006) Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15(6): 1159–69
93. Moinfar F, Man YG, Bratthauer GL, et al. (2000) Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging

ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. Cancer 88: 2072–81
94. Mokbel K, Price RK, Carpenter R (1999) Radial scars and breast cancer. N Engl J Med 341: 210
95. Mokbel K, Price RK, Mostafa A, et al. (1999) Radial scar and carcinoma of the breast: microscopic findings in 32 cases. Breast 8: 339–42
96. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, et al. (2003) MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. AJR Am J Roentgenol 181(3): 619–26
97. Mouridsen HT, Rose C, Overgaard M, et al. (1988) Adjuvant treatment of postmenopausal patients with high-risk primary breast cancer. Results from the Danish adjuvant trials DBCG 77 C and DBCG 82 C. Acta Oncol 27: 699–705
98. MRC (1987) Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. Lancet 2: 171–5
99. National Comprehensive Cancer Network (2009) National clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2010. Published mars 11, www.nccn.org
100. Ohuchi N, Abe R, Takahashi T, Tezuka F (1984) Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction study. Breast Cancer Res Treat 4(2): 117–28
101. O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S, et al. (2006) Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. Mod Pathol 19: 172–9
102. Page DL, Dupont WD (1990) Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. Cancer 66: 1326–35
103. Page DL, Dupont WD, Jensen RA (1996) Papillary apocrine change of the breast: associations with atypical hyperplasia and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 5: 29–32
104. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS (1985) Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. Cancer 55: 2698–708
105. Page DL, Kidd Jr TE, Dupont WD, et al. (1991) Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. Hum Pathol 22: 1232–9
106. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD (1996) Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. Cancer 78(2): 258–66
107. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, et al. (2003) Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. Lancet 361: 125–9
108. Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ (2004) Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. Eur J Surg Oncol 30(10): 1065–8
109. Pauw AD, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N (2009) Asselain estimation of individual breast cancer risk: relevance and limits of risk estimation models B. Bull Cancer 96(10): 979–88 [French]
110. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al. (2008) DMIST Investigators Group. Diagnostic accuracy of digital vs film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. Radiology 246: 376–83
111. Plantade R, Hammou JC, Fighiera M, et al. (2004) Underestimation of breast carcinoma with 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. J Radiol 85: 391–401.
112. Poller DN, Snead DR, Roberts EC, et al. (1993) Oestrogen receptor expression in ductal carcinoma in situ of the breast: relationship to flow cytometric analysis of DNA and expression of the c-erbB-2 oncoprotein. Br J Cancer 68: 156–61
113. Port ER, Park A, Borgen PI, et al. (2007) Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. Ann Surg Oncol 14(3): 1051–7
114. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. (2007) Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst 99: 283–90
115. Powles TJ, Jones AL, Ashley SE, et al. (1994) The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. Breast Cancer Res Treat 31: 73–82
116. Rao A, Parker S, Ratzer E, et al. (2002) Atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy. Am J Surg 184: 534–7 [537 discussion]
117. Recommandations professionnelles (2009) Cancer du sein in situ. Octobre ; www.e-cancer.fr
118. Renshaw AA, Derhagopian RP, Martinez P, Gould EW (2006) Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is associated with a low-risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma on subsequent excision. Am J Clin Pathol 126: 310–3
119. Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ (1998) Biopsy of breast microcalcifications using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. AJR Am J Roentgenol 171: 611–3
120. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. (1991) Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. J Natl Cancer Inst 83: 1299–306
121. Sanders ME, Page DL, Simpson JF, et al. (2006) Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies. Cancer 106: 1453–61
122. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. (2007) American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 57(2): 75–89 [Erratum in: CA Cancer J Clin 2007 May–Jun; 57(3): 185]
123. Schnitt SJ (2003) The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia-classification, pathologic features and clinical significance. Breast Cancer Res 5: 263–8
124. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A (2003) Columnar cell lesions of the breast. Adv Anat Pathol 10: 113–24
125. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, et al. (2002) Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. Am J Surg Pathol 26: 421–30
126. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, et al. (2005) Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. Am J Surg Pathol 29:734–46
127. Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, et al. (2003) Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. Am J Clin Pathol 119: 248–53
128. Sneige N, Wang J, Baker BA, et al. (2002) Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. Mod Pathol 15: 1044–50
129. Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, et al. (2007) Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted vs the 14-gauge core biopsy needle. Ann Surg Oncol 14: 2497–501
130. Taffurelli M, Santini D, Martinelli G, et al. (1991) Juvenile papillomatosis of the breast. A multidisciplinary study. Pathol Annu 26(Pt 1): 25–35
131. Tavassoli F, Millis R, Boecker W, Lakhani S (2003) World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs, 60–76
132. Tavassoli FA (2000) Ductal intraepithelial neoplasia (IDH, AIDH and DCIS). Breast Cancer 7: 315–20
133. Tavassoli FA (2001) Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. Virchows Arch 438: 221–7
134. Tsao AS, Kim ES, Hong WK (2004) Chemoprevention of cancer. CA Cancer J Clin 54: 150–80

135. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, et al. (2007) Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. Breast Cancer Res 9(6): 217 [Review]
136. Van de Vijver MJ, Peterse H (2003) The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathological diagnosis-problems with existing classifications. Breast Cancer Res 5: 269
137. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. (2007) Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian randomized tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. J Natl Cancer Inst 99: 727–37
138. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. (2002) Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. Lancet 359: 1122–4
139. Vogel VG (2004) Atypia in the assessment of breast cancer risk: implications for management. Diagn Cytopathol 30: 151–7
140. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. (2006) Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 295: 2727–41
141. Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, et al. (2004) Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. J Natl Cancer Inst 96: 616–20
142. Warner E, Hill K, Causer P, et al. (2011) Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. J Clin Oncol [in press]
143. Wattenberg LW (1985) Chemoprevention of cancer. Cancer Res 45: 1–8
144. Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ, et al. (2002) Family history of breast cancer, age and benign breast disease. Int J Cancer 100: 375–8
145. Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, et al. (2003) Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy. Arch Surg 138: 619–22 [622–3 discussion]
146. Yeh IT, Dimitrov D, Otto P, et al. (2003) Pathologic review of atypical hyperplasia identified by image guided breast needle core biopsy. Correlation with excision specimen. Arch Pathol Lab Med 127: 49–54

Références électroniques

147. [A]BOADICEAhttp://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_home.html
148. [B] BRCAPRO http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/brcapro.html
149. [C] INCa http://www.e-cancer.fr
150. [D] NCCN update 2010 (http://www.nccn.org)
151. [E] NICE clinical guideline 41 update october 2006 (http://www.nice.org.uk/guidance)

Oncologie (2011) 13: 645–653
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2086-9

Cancer du sein associé à la grossesse

Groupe de travail : Lise Selleret (Service de gynécologie obstétrique, Tenon), Anne-Sophie Genin (Service de gynécologie obstétrique, Tenon), Catherine Uzan (Département de chirurgie, Institut Gustave Roussy), Olivier Mir (Service d'oncologie médicale, Cochin), Suzette Delaloge (Département d'oncologie médicale, Institut Gustave Roussy), Emmanuel Barranger (Service de gynécologie obstétrique, Lariboisière), Philippe Descamps (Service de gynécologie obstétrique, Angers), Roman Rouzier (Service de gynécologie obstétrique, Tenon)

La rareté de cette situation clinique et l'absence évidente de possibilités d'études randomisées en ce qui concerne les attitudes thérapeutiques et les modalités de prise en charge expliquent que la totalité de ces recommandations repose essentiellement sur des données rétrospectives et un accord d'experts.

Résumé

Diagnostiquer un cancer du sein durant une grossesse est un événement qui bouleverse aussi bien la patiente, sa famille que les médecins. La prise en charge de cette situation clinique doit être la plus standardisée possible : la plus similaire à celle qui serait proposée en dehors d'une grossesse. L'interruption de grossesse n'est pas justifiée par le cancer lui-même, car celle-ci n'améliore pas le pronostic. L'hormonothérapie, les thérapeutiques ciblées, la chimiothérapie au premier trimestre et la radiothérapie mammaire au troisième trimestre sont contre-indiquées. Par contre, la prise en charge au deuxième et troisième trimestre va suivre le plus possible les recommandations habituelles avec chirurgie avec potentiellement procédure du ganglion sentinelle à l'isotope seul, chimiothérapie à base d'anthracycline et éventuellement de taxanes. La date de l'accouchement dépend de la date de découverte du cancer et se fait au-delà de 35 semaines d'aménorrhée dans la majorité des cas. Elle est au mieux programmée de concert entre l'oncologue et l'obstétricien pour minimiser les risques fœtaux ou obstétricaux.

Introduction

L'association cancer du sein et grossesse, définie comme la découverte d'un cancer du sein pendant la grossesse ou dans l'année qui suit l'accouchement, est une situation de plus en plus fréquente, car les grossesses dites tardives sont de plus en plus fréquentes.

La prise en charge thérapeutique des cancers du sein diagnostiqués pendant la grossesse est idéalement la plus proche possible de celle dont bénéficierait la patiente si elle n'était pas enceinte. Cependant, certains traitements sont contre-indiqués pendant tout ou partie de la grossesse, imposant des « aménagements » dans les protocoles thérapeutiques, le but étant de concilier poursuite de la grossesse et traitement antitumoral en minimisant les risques fœtaux d'une part et en évitant une prise en charge carcinologique retardée ou suboptimale d'autre part.

Elle doit être réalisée par des équipes ayant l'expérience de ces situations, en collaboration multidisciplinaire (cancérologue, gynécologue, obstétricien, pédiatre, anesthésiste, radiothérapeute, radiologue).

Épidémiologie

L'association cancer du sein et grossesse est une situation de plus en plus fréquente du fait de l'augmentation du nombre de grossesses dans les troisième et quatrième décennies dans les pays développés. Sa fréquence est estimée entre 1/10 000 et 1/3000 grossesses [3,50], le cancer du sein est le deuxième cancer par ordre de fréquence associé à la grossesse. Son incidence est estimée à 0,2–3,8 % [29,48]. L'âge moyen semble se situer vers 34 ans. Des éléments épidémiologiques et biologiques semblent suggérer une relation entre grossesse et développement d'un cancer. L'effet de la grossesse sur le risque de survenue d'un cancer du sein est double : d'abord une augmentation transitoire du risque après l'accouchement puis une diminution après 15 ans où le risque devient inférieur à celui d'une nullipare. L'excès de risque est d'autant plus important que l'âge est élevé lors de la première grossesse (odds ratio cinq ans après accouchement chez les femmes de plus de 35 ans lors de leur premier accouchement : 1,26 ; IC 95 % : 1,10–1,44) [23].`

Risque génétique

Les cancers du sein associés à une grossesse (CSAG) sont évocateurs d'une prédisposition génétique. Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ont un risque significativement plus élevé de CSAG [OR : 3,9 ; IC 95 % : 1,4–10,8] que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 (OR : 1,9 ; IC 95% : 0,5–7,0) [19]. Une histoire familiale de cancer du sein est retrouvée trois fois plus fréquemment chez les femmes avec un CSAG par rapport aux patientes ayant un cancer du sein non associé à une grossesse [18]. Ces données incitent à recommander un conseil génétique aux patientes ayant un CSAG.

Les patientes BRCA1/2 ayant eu une grossesse développent leur cancer plutôt avant l'âge de 40 ans comparativement aux patientes BRCA1/2 nullipares.

Par contre, il est difficile de savoir si les grossesses précoces protègent les patientes ayant une mutation avérée, car les données sont contradictoires [4].

Particularités histopathologiques

Les différents types histologiques de cancer du sein surviennent à la même fréquence chez la femme enceinte que la femme non enceinte. Les lésions sont majoritairement des carcinomes canalaires invasifs (70–90 %) suivis par les carcinomes lobulaires invasifs. Les cancers du sein inflammatoires sont rares (1,5–4 %). La majorité des tumeurs sont de haut grade. Ce profil histologique de tumeur de mauvais pronostic est superposable à celui des tumeurs rencontrées chez des femmes âgées de moins de 40 ans [40]. Une atteinte ganglionnaire est détectée dans 60–90 % des cas, de façon similaire au taux rencontré dans la population générale. L'incidence des tumeurs réceptrices aux estrogènes et à la progestérone est faible (< 30 %). Concernant la surexpression HER2, dans la population générale, HER2 est surexprimé dans 10–25 % des cas, et ce taux atteint 25–50 % des cas dans le groupe des femmes atteintes d'un cancer âgées de moins de 35 ans. Ces chiffres recoupent les taux de surexpression de HER2 dans les CSAG, il n'y a donc aucune différence significative.

Expression clinique

Le mode de révélation du CSAG est habituellement l'autopalpation par la patiente d'une masse mammaire généralement sensible. Plus rarement, il s'agit de la découverte d'un écoulement mamelonnaire sanglant pendant la grossesse et au cours de l'allaitement, d'une rétraction mamelonnaire ou bien d'un sein inflammatoire. Le mode de révélation peut être la découverte d'adénopathies axillaires.

Le délai diagnostique varie de 2 à 15 mois. Les CSAG ont donc un risque 2,5 fois plus élevé d'être découverts à un stade plus avancé que chez les femmes non enceintes [40].

Les formes multifocales ou bilatérales sont plus fréquentes (4,6 %) [13] que chez la femme non enceinte alors que les formes inflammatoires ne le sont pas.

L'examen physique des seins et des aires axillaires doit être pratiqué régulièrement au cours du suivi de la grossesse. La persistance d'une masse, la découverte d'une adénopathie, d'une rétraction mamelonnaire ou bien d'un écoulement sanglant doivent entraîner des investigations en imagerie.

Imagerie diagnostique et interventionnelle

Imagerie diagnostique

La pathologie maligne bien que rare doit néanmoins être systématiquement évoquée [44]. Les difficultés du diagnostic sont liées aux remaniements physiologiques qui entraînent une augmentation diffuse et marquée de la densité mammaire. En mammographie, le tissu glandulaire apparaît très dense, de répartition hétérogène éparse ou d'aspect nodulaire et confluent. Le contingent graisseux diminue et les structures galactophoriques sont hypertrophiées. Ces éléments associés à une densité glandulaire élevée chez les femmes jeunes diminuent de façon importante la sensibilité de la mammographie habituellement établie entre 70–90 %. Néanmoins, ces signes ne sont pas constants, et la densité glandulaire peut être inchangée. Si la femme allaite, il est recommandé de réaliser la mammographie juste après un allaitement.

L'échographie mammaire constitue donc l'examen de première intention à réaliser lors de l'exploration de toute symptomatologie mammaire. Sa sensibilité (proche de 100 %) est plus élevée que celle de la mammographie [25]. Environ 90 % des femmes ayant un CSAG ont une masse détectée aisément en échographie. Cet examen est très performant pour explorer une anomalie palpatoire permettant de distinguer les remaniements physiologiques de masse. Elle permet d'explorer les aires ganglionnaires, de rechercher des lésions additionnelles intramammaires homo- ou controlatérales et d'envisager d'éventuels prélèvements échoguidées. Néanmoins, la mammographie bilatérale doit également être systématiquement réalisée si une lésion maligne est suspectée.

L'exposition au cours d'une mammographie avec une protection abdominale plombée représente un risque faible pour le fœtus. Une dose de 200–400 mGy est délivrée lors d'une mammographie conventionnelle. Cela représente une exposition inférieure à 50 mrad (0,5 µGy) pour l'embryon/fœtus. Le niveau seuil de 10 rad (100 mGy) élève le risque de malformations fœtales de 1 % [28]. Cet examen doit être réalisé dès que nécessaire, il peut être limité en cas de densité mammaire élevée à une seule incidence médiolatérale oblique de chaque sein. La qualité des clichés doit être optimale en particulier au niveau du contraste afin de pouvoir détecter des microcalcifications. Dans la série de Yang et al., la sensibilité de la mammographie était de 90 %, ce chiffre élevé peut résulter d'une sélection des patientes diagnostiquées à un stade plus avancé, car elles ont toutes été traitées par chimiothérapie [52].

Il n'y a pas de particularité dans l'expression en imagerie du CSAG, la lésion maligne est habituellement révélée par une masse irrégulière plus ou moins associée à des microcalcifications. Seul Ahn dans sa série retrouve un nombre plus élevé de tumeurs ayant une échostructure mixte avec des composants kystiques en particulier lorsque l'histologie est un carcinome médullaire. Ce type histologique avec ses particularités échographiques est rencontré plus fréquemment chez les patientes ayant une mutation constitutionnelle délétère, plus fortement représentées dans les CSAG.

L'utilisation de l'IRM mammaire n'est pas recommandée chez la femme enceinte, car les effets tératogènes et toxiques du champ magnétique et de l'agent de contraste sont incertains bien qu'aucune étude clinique ne les a prouvés. Habituellement, la

mammographie et l'échographie sont suffisantes au diagnostic et au bilan d'extension locorégional. Dans certaines situations cliniques difficiles, si cet examen peut conditionner une modification de la prise en charge et que le ratio risque/bénéfice plaide en faveur de la réalisation de l'IRM mammaire, cet examen peut être pratiqué [44]. Sa réalisation ne pose aucun problème en post-partum.

Imagerie interventionnelle

Les indications de prélèvements doivent porter sur les kystes complexes, les masses solides, les calcifications de nature indéterminée et la persistance de signes inflammatoires. Elles sont superposables à celles de la femme non enceinte.

Le cytopathologiste qui doit être expérimenté sera averti de l'état gestationnel de la patiente, car cela interfère dans son interprétation. La lecture d'examen cytologique peut être rendue difficile et le risque de faux-positif plus élevé par la grossesse. La microbiopsie le plus souvent échoguidée est l'examen standard dans l'évaluation diagnostique d'une masse mammaire chez une femme enceinte ou allaitante. Les macrobiopsies sous stéréotaxie sont possibles sur les microcalcifications avec une protection abdominale plombée et si la grossesse n'est pas trop avancée (problématique du positionnement en procubitus). Les risques de saignement, de surinfections, voire de fistule lactée au cours des procédures interventionnelles sont plus importants dans cette situation clinique. L'allaitement doit être interrompu les jours précédents le geste afin de minimiser la congestion glandulaire.

Bilan d'extension

En raison du risque d'exposition aux radiations du fœtus, le bilan d'extension doit être limité à une radiographie thoracique avec protection abdominale plombée et une échographie abdominale. Toute exploration scanographique ou isotopique est contre-indiquée. En présence de signes cliniques de suspicion ou d'une tumeur localement avancée, une imagerie par résonance magnétique (cérébrale, hépatique, osseuse) peut éventuellement être discutée, mais certains recommandent de ne pas faire d'injection de produit de contraste paramagnétique au cours du premier trimestre sans qu'aucun consensus formel ne soit établi [49].

Interruption thérapeutique de grossesse

Elle peut être proposée dans les cas découverts au premier trimestre de la grossesse pour lesquels la poursuite de la grossesse induirait un retard de prise en charge carcinologique théoriquement préjudiciable au pronostic maternel. Cela concerne les patientes devant bénéficier d'une chimiothérapie (contre-indiquée au premier trimestre en raison des risques tératogènes), soit une grande proportion des patientes (âge souvent inférieur à 35 ans, tumeur plus fréquemment localement avancée, caractéristiques immunohistologiques fréquemment « agressives »).

Dans les cas diagnostiqués aux deuxième et troisième trimestres, l'interruption thérapeutique de grossesse n'est pas justifiée puisqu'elle n'entraîne aucune amélioration du pronostic maternel et qu'une prise en charge carcinologique satisfaisante est possible.

Chirurgie

La chirurgie (et l'anesthésie qui lui est associée) est tout à fait possible pendant la grossesse, et ce, quel que soit le terme de cette dernière.

Particularités liées à la grossesse [37]

En peropératoire

Les modifications hémodynamiques maternelles secondaires à l'anesthésie et au geste chirurgical peuvent avoir un retentissement sur le bien-être fœtal. Cela peut être surveillé par un enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) pendant l'intervention, à partir de 24–26 semaines d'aménorrhée (SA). L'interprétation doit être adaptée au contexte clinique, notamment à l'utilisation de certaines substances anesthésiques qui ralentissent le RCF de base et sa variabilité : ne pas interpréter trop facilement des « anomalies » du RCF comme une souffrance fœtale alors qu'il ne s'agit que d'un effet « normal » non péjoratif et transitoire.

En postopératoire

On contrôle l'absence de contractions par tocométrie externe, l'utilisation des analgésiques pouvant masquer des douleurs de contractions et donc retarder une tocolyse. La prévention thrombotique par héparine de bas poids moléculaire est nécessaire en raison du risque accru de thrombose veineuse (stase veineuse postopératoire, terrain d'hypercoagulabilité sanguine dû à la grossesse ainsi qu'au cancer).

Options chirurgicales [35]

Chirurgie mammaire

La mastectomie a longtemps été considérée comme la seule chirurgie possible, le traitement conservateur (tumorectomie) étant récusé en raison des contre-indications aux traitements qui lui sont associés (radiothérapie mammaire, chimiothérapie néo- ou adjuvante). Cela n'est plus le cas aujourd'hui. La tumorectomie peut être réalisée dans les mêmes indications que chez une patiente non enceinte. Elle est compliquée par l'hypervascularisation mammaire secondaire à la grossesse, qui impose une hémostase soigneuse et limite les possibilités d'oncoplastie. Le traitement complémentaire par radiothérapie externe peut être effectué aux premier et deuxième trimestres

et sera décalé au post-partum si l'on est au troisième trimestre de grossesse, ce qui en général ne retarde pas la prise en charge carcinologique, la chimiothérapie adjuvante étant réalisée dans cet intervalle. Certaines réserves sont à signaler : le risque de rechute locale, fréquent dans cette population jeune, doit avoir bien été estimé et explicité à la patiente. L'IRM mammaire n'est pas recommandée sauf en cas de doute sur une multifocalité.

En cas de mastectomie, la reconstruction mammaire aura lieu dans un second temps en raison de l'augmentation de volume du sein controlatéral secondaire à la grossesse.

Chirurgie axillaire

Elle obéit aux mêmes indications que pour les patientes non enceintes.

La technique du ganglion sentinelle n'est plus contre-indiquée chez la femme enceinte [1] et doit être réalisée uniquement par isotope radioactif (technétium 99 m), car le bleu patenté ou le bleu isosulfan n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte. Les doses de radioactivité reçues par le fœtus sont en effet de l'ordre de l'exposition journalière [16,21,39] bien inférieures aux seuils considérés dangereux pour le fœtus [22,34]. Aucun cas d'échec de procédure n'a, à notre connaissance, été décrit à ce jour.

Néanmoins, en raison des caractéristiques épidémiologiques des cancers du sein découverts lors de la grossesse (taille supérieure à 20 mm dans 75 à 80 % des cas, envahissement ganglionnaire axillaire retrouvé chez plus de la moitié des patientes [8,24]), le curage axillaire est souvent le traitement indiqué.

Radiothérapie

D'après les *International recommendations from an expert meeting*, la radiothérapie externe nécessaire au traitement curatif du cancer du sein est contre-indiquée pendant la grossesse compte tenu des risques fœtaux de l'irradiation [26]. Ainsi, elle devrait être reportée après l'accouchement [40]. Cependant, il existe une controverse quant aux risques fœtaux durant l'irradiation mammaire.

De manière générale, l'exposition fœtale aux radiations dépend de plusieurs facteurs : la dose totale d'irradiation, la taille du champ d'irradiation et la distance fœtus–champs d'irradiation.

Les données les plus anciennes sur le risque malformatif postirradiation fœtale résultent des observations ayant suivi Hiroshima et Nagasaki. Elles rapportent principalement la mort embryonnaire pendant la période préimplantatoire (zéro à dix jours postconception) et des anomalies de l'organogenèse marquées par des malformations du système nerveux entre 14 jours et huit semaines (20 % pour une irradiation à 180 mGy, 100 % à 2 000 mGy) responsables d'une augmentation de la prévalence des microcéphalies et des retards mentaux. De huit semaines jusqu'au terme, les malformations congénitales sont moins nombreuses, et les déficits congénitaux radio-induits sont rarissimes après 30 semaines. Aucune anomalie n'est rapportée pour des doses reçues par l'embryon inférieures à 300 mGy.

Dans les années 1990, différents auteurs ont réévalué la dose d'irradiation reçue par le fœtus. L'irradiation du sein maternel ou de la paroi thoracique au premier trimestre de grossesse va exposer le fœtus à 0,1–0,3 % de la dose totale, soit 0,05–0,15 Gy pour une irradiation classique de 50 Gy [15]. À la fin de la grossesse, le fœtus se rapproche du champ d'irradiation et peut recevoir jusqu'à 2 Gy [47]. Pour 6–25 MV de rayon X, la dose maximale de radiation reçue par le fœtus va varier en fonction de l'âge gestationnel : 0,03 Gy à 8 SA, 0,20 Gy à 24 SA et 1,43 Gy à 36 SA [47]. Toutefois, ces estimations sont fondées sur l'hypothèse que le fœtus est représenté par un seul point [28]. Cette hypothèse peut être justifiée dans les premières semaines postconceptionnelles lorsque la taille de l'embryon est minime, mais l'augmentation de la taille du fœtus au cours de la gestation va entraîner des variations considérables de la dose de photons dispersés à travers le fœtus [27].

Mazonakis et al. [28] ont étudié la dose de rayons reçue par le fœtus pendant l'irradiation mammaire à l'aide de fantômes anthropomorphiques simulant la morphologie d'une femme enceinte au cours du premier, deuxième et troisième trimestre de grossesse. La dose fœtale augmente avec l'avancement de la grossesse, compte tenu de la diminution de la distance fœtus–champ d'irradiation. Ils concluent que, aux premier et deuxième trimestres de grossesse, la dose d'irradiation reçue par le fœtus est considérablement inférieure à la dose seuil des effets nocifs. Au cours du troisième trimestre, par contre, la dose fœtale semble dépasser ce seuil. Ils ont également remarqué que l'irradiation in utero, à tout âge gestationnel, pourrait augmenter le risque cancer radio-induit pendant l'enfance. D'après ces résultats, la radiothérapie pourrait être utilisée en toute sécurité au premier et deuxième trimestre de grossesse, mais doit être évitée au troisième trimestre.

Dans la littérature, plusieurs cas de naissance d'enfants en bonne santé malgré une irradiation mammaire en cours de grossesse ont été rapportés [5,36]. Dans ces cas, les doses reçues par le fœtus allaient de 0,039 à 0,18 Gy grâce à l'utilisation de boucliers de plombs. Sans l'utilisation de bouclier, la dose reçue aurait été de 0,28. Peu d'études ont établi les effets à long terme chez des enfants ayant été exposés in utero à une radiothérapie utilisée lors du traitement du cancer du sein de leur mère même si les doses reçues par le fœtus sont en réalité faibles [20].

Ces données théoriques et ces observations sont susceptibles de remettre en cause le dogme « pas d'irradiation pendant la grossesse ». En pratique, les traitements adjuvants ou néoadjuvants étant de plus

en plus long, l'irradiation mammaire peut le plus souvent être réalisée après l'accouchement. Cependant, en cas de traitement d'un cancer opéré précocement pendant la grossesse et ne nécessitant pas de chimiothérapie, le choix entre une radiothérapie pendant le premier ou deuxième trimestre de la grossesse, une radiothérapie en post-partum avec le retard thérapeutique qui en découle, une mastectomie sans radiothérapie (difficile à décider en l'absence de statut ganglionnaire) doit être discuté en réunion collégiale.

Chimiothérapie

Agents cytotoxiques

L'effet de la chimiothérapie sur le fœtus semble dépendre du type, de la durée et des doses de substances cytotoxiques utilisées, ainsi que de l'âge gestationnel.

Pendant les quatre premières semaines post-conceptionnelles, la différenciation cellulaire et l'organogenèse sont minimales. La cytotoxicité de la chimiothérapie va donc entraîner soit à l'arrêt spontané de la grossesse, soit à aucun effet (loi du tout ou rien). Lors des semaines ultérieures du premier trimestre, la chimiothérapie peut interférer avec l'organogenèse avec un risque tératogène important, c'est la phase la plus vulnérable de la gestation [2]. Aux deuxième et troisième trimestres, l'organogenèse est complète à l'exception du système nerveux central et des gonades. Des effets secondaires de la chimiothérapie sont rarement observés : retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero, accouchement prématuré, myélosuppression transitoire maternelle et fœtale (surtout en cas de chimiothérapie après 35 SA). Les malformations sont rares avec une fréquence similaire à celle de la population générale (2–3 %) [12].

Les traitements les plus documentés sont la doxorubicine, le cyclophosphamide et le 5-fluoro-uracile dans le cadre du traitement des cancers du sein.

Deux séries importantes dans la littérature rapportent chacune 24 patientes traitées par doxorubicine lorsqu'elles étaient enceintes [10,41]. Malgré une prééclampsie et deux accouchements prématurés sans cause retrouvée, aucune complication pendant la grossesse ne pouvait être attribuée à la chimiothérapie. En ce qui concerne le risque cardiotoxique, Aviles et al. [6] décrivent 81 cas d'exposition in utero aux anthracyclines. Les enfants ont subi un examen clinique et une échographie cardiaque tous les cinq ans. Après un suivi moyen de 17,1 ans (9,3 à 29,5), aucun enfant ne présentait d'anomalie échographique, la fraction d'éjection était normale. Dans ces études nord-américaine et anglaise, l'anthracycline administrée était la doxorubicine, et les doses étaient de 50 mg/m^2. En France, l'anthracycline utilisée est plus volontiers, l'épirubicine et les doses sont de 100 mg/m^2. En l'absence d'effet délétère démontré de l'épirubicine par rapport à la doxorubicine et de toxicité liée à la dose, il pourrait être recommandé de favoriser l'utilisation de l'épirubicine à la dose de 100 mg/m^2 [33].

Plus récemment, l'exposition in utero aux taxanes a été rapportée. Mir et al. [31], en 2009, ont effectué une revue systématique de la littérature pour colliger l'utilisation des taxanes pendant la grossesse. La démonstration de l'innocuité sur le fœtus des taxanes administrés chez une femme enceinte est importante, car les taxanes sont maintenant un élément incontournable du traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire. Aucun avortement spontané ni mort fœtale in utero n'a été rapporté. La toxicité maternelle des deux médicaments est tolérable. Un hydramnios a été décrit chez une jeune femme recevant du paclitaxel. Aucune malformation n'a été rapportée en dehors d'un cas de sténose du pylore chez le nouveau-né d'une patiente ayant reçu une polychimiothérapie (doxorubicine, cyclophosphamide, paclitaxel et docétaxel) pendant la grossesse. Tous les enfants se portent bien après 18 mois de recul (9–28 mois).

L'utilisation de Navelbine® a été rapportée dans six cas : aucune toxicité maternofœtale n'a été rapportée, et les enfants se portent bien avec 23 mois de recul (6–35 mois).

Les données des effets à long terme de l'exposition in utero à la chimiothérapie sont dans l'ensemble rassurantes, mais elles restent insuffisantes en ce qui concerne le risque de survenue d'un cancer chimio-induit, la fertilité et l'intégrité des cellules germinales chez ces enfants. Néanmoins, il n'existe aucune évidence qui suggère un risque carcinologique ou d'infertilité chez ces enfants par rapport à la population générale.

Les recommandations internationales préconisent le même protocole de chimiothérapie pour CSAG que celui appliqué au cancer du sein en dehors de toute grossesse, bien que ceux-ci présentent des caractéristiques différentes. Se pose donc la question de l'efficacité de la chimiothérapie « classique » sur ce type de cancer. Rouzier et al. [43], en 2009, démontrent à l'aide d'un nomogramme que les CSAG sont aussi chimiosensibles que les cancers du sein classiques.

Au total, la chimiothérapie peut être utilisée après le premier trimestre (14 SA). Il semble optimal de réaliser une chimiothérapie pendant la grossesse type adriamycine (100 mg/m^2), cyclophosphamide (AC 60) ou bien 5-fluoro-uracile, épirubicine (100 mg/m^2), cyclophosphamide (FEC 100). Compte tenu de l'absence d'effet délétère démontré, les taxanes, qui sont maintenant devenus incontournables dans le traitement adjuvant des cancers du sein avec envahissement ganglionnaire, peuvent être utilisés. Peu d'études pharmacodynamiques rapportent l'administration de cytotoxiques chez la femme enceinte.

Les recommandations des experts sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que chez les femmes non enceintes ayant un cancer du sein.

Dans la situation où quatre cycles d'anthracyclines ont été administrés et que le terme de la grossesse

est inférieur à 35 SA, le choix entre une cinquième et une sixième cure d'anthracyclines, une chimiothérapie séquentielle par taxanes, une intervention chirurgicale, un déclenchement doit être discuté en réunion collégiale en incluant dans les éléments de décision la réponse à la chimiothérapie d'induction et l'opérabilité.

Hormonothérapie

Tamoxifène

Le tamoxifène est un inhibiteur sélectif du récepteur aux estrogènes. Il est utilisé comme traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles de la femme non ménopausée.

Une revue de la littérature [7] rapportant les grossesses menées sous tamoxifène pendant le premier trimestre ou plus a été réalisée en 2004. Il est décrit un cas d'ambiguïté sexuelle et plusieurs cas de malformations craniofaciales (dont un cas de syndrome de Godendard). En 2008, Berger et al. rapportent un cas de syndrome de Pierre-Robin suite à une exposition in utero au premier trimestre de grossesse au tamoxifène.

Le tamoxifène présente une structure chimique proche de celle du diéthylstilbestrol. Chez l'animal, l'exposition in utero serait responsable de malformations similaires (cancers et malformations gynécologiques chez les filles). Il n'y a pas de données à long terme sur des enfants ayant été exposés au tamoxifène pendant leur développement fœtal, ce qui pourrait être particulièrement important en raison des similitudes avec le diéthylstilbestrol.

L'ensemble de ces données indique qu'il est prudent d'arrêter le tamoxifène avant de tenter une grossesse. Cependant, la découverte inattendue d'une grossesse sous tamoxifène ne pose pas d'indication absolue à une interruption médicale de grossesse. Les parents doivent être informés qu'il est décrit quelques cas de malformations congénitales mais que la majorité des enfants sont en bonne santé. De même, ils doivent être avisés de l'absence de données sur l'évolution à long terme des enfants ayant été exposés au tamoxifène pendant leur développement fœtal et des similitudes entre le tamoxifène et le distilbène.

Antiaromatase

L'utilisation des antiaromatases n'a pas de place chez les femmes non ménopausées qui ont une imprégnation estrogénique d'origine ovarienne, ce qui est le cas des femmes enceintes.

Thérapeutique ciblée

Trastuzumab

Les CSAG présentent dans une grande proportion une amplification HER2 [42] et sont donc susceptibles d'être traités par trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal dirigé contre HER2. Cependant, le trastuzumab traverse la barrière placentaire, et l'expression d'HER2 est importante dans les tissus embryonnaires. Plusieurs publications [32] rapportent l'apparition d'un oligo, voire d'un anamnios lors de l'exposition au trastuzumab. L'expression de HER2 par les cellules épithéliales du tubule rénal fœtal (et non dans le rein adulte) pourrait expliquer ce phénomène [51]. Aucun cas de malformation fœtale n'a été rapporté et les enfants semblent en bonne santé avec 2 à 18 mois de recul (médiane : six mois). Une évaluation des mécanismes d'action de HER2 dans le développement fœtal est encore nécessaire avant l'utilisation du trastuzumab pendant la grossesse [46].

L'emploi du trastuzumab ne peut être recommandé aujourd'hui du fait du peu de données disponibles. Le bénéfice du trastuzumab et son effet synergique avec les taxanes doivent être pris en compte en cas de tumeur avec amplification HER2 survenant tôt durant la grossesse, mais il reste nécessaire de retarder sa mise en route si la grossesse est conservée.

Médicaments de soutien

Il n'y a pas de contre-indications aux antalgiques ou aux corticoïdes. Par contre, l'utilisation des AINS devra être limitée (contre-indiqués aux premier et troisième trimestres).

Les biphosphonates traversent la barrière placentaire et sont responsables d'anomalies du développement osseux chez l'animal et de troubles du métabolisme calcique chez l'animal et chez l'homme [17,30], leur utilisation est donc contre-indiquée pendant la grossesse.

L'utilisation d'antiémétiques (ondansentron et métoclopramide) est possible durant la grossesse, aucun effet sur le fœtus n'a été rapporté [9,14].

L'utilisation de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF) ainsi que l'érythropoïétine semblent être sans danger [11,38,45] : leur utilisation est donc possible si nécessaire.

Conclusion

En fonction des traitements autorisés, des arbres décisionnels ont été proposés récemment ; ils tiennent compte du terme de découverte du cancer et du stade de découverte de la tumeur (Figs. 1 et 2). Cependant, la prise en charge d'un cancer associé à la grossesse soulève tout de même des problématiques singulières. C'est dans ce contexte qu'a été créé un réseau cancer du sein associé à la grossesse : www.cancer-et-grossesse.fr.

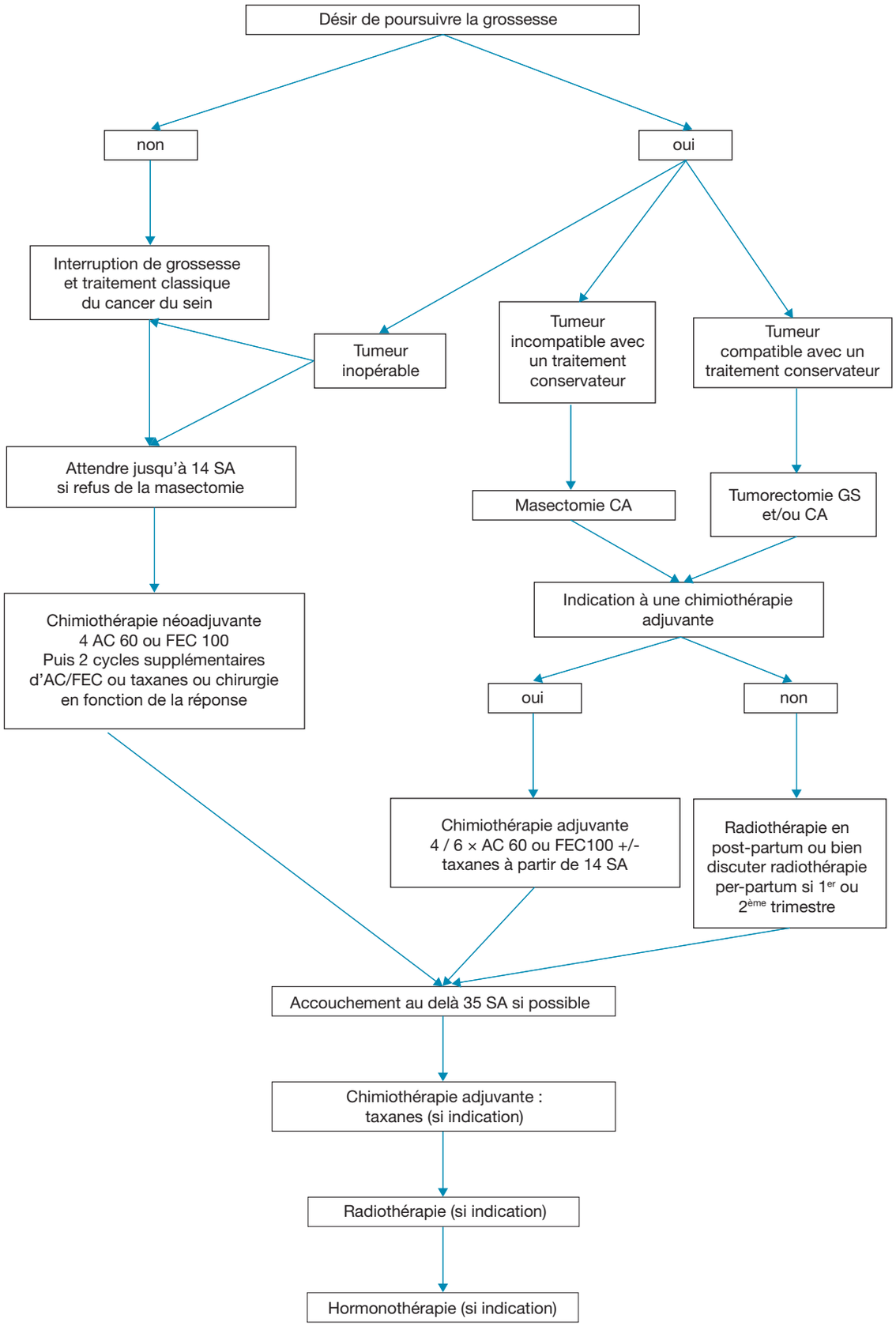


Fig. 1.

Arbre décisionnel de prise en charge d'un cancer du sein associé à la grossesse diagnostiqué avant 14 semaines d'aménorrhée (SA)
CA=curage axillaire ; GS=ganglion sentinelle ; AC=Adriamycine+Cyclophosphamide ; FEC=5-Fluorouracile+Epirubicine+Cyclophosphamide

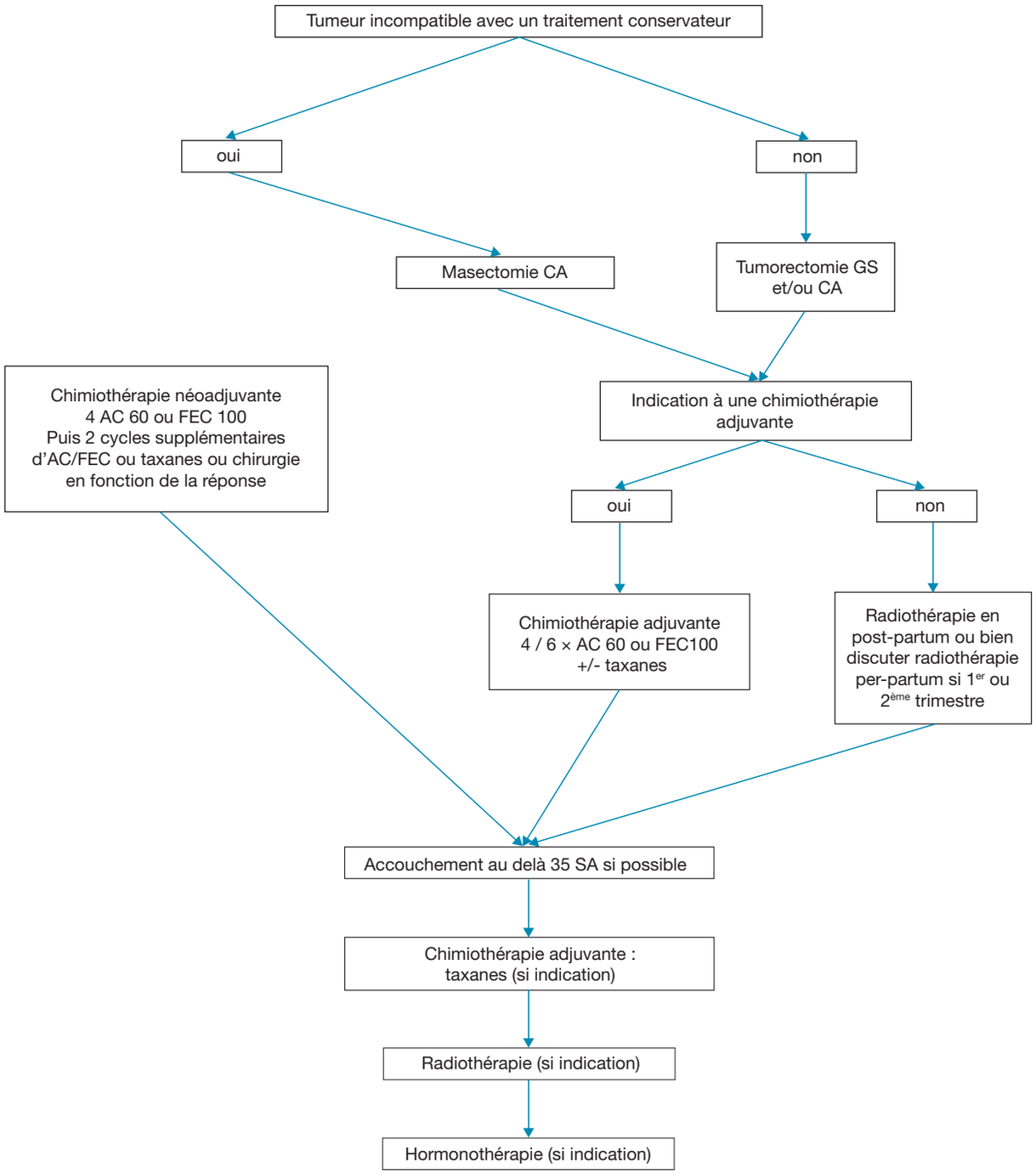


Fig. 2.

Arbre décisionnel de prise en charge d'un cancer du sein associé à la grossesse diagnostiqué après 14 semaines d'aménorrhée (SA)
CA=curage axillaire ; GS=ganglion sentinelle ; AC=Adriamycine+Cyclophosphamide ; FEC=5-Fluororuracile+Epirubicine+Cyclophosphamide

Références

1. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K et al. (2010) Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer 46(18):3158-68
2. Amant F, Van Calsteren K, Vergote I, Ottevanger N (2008) Gynecologic oncology in pregnancy. Crit Rev Oncol Hematol 67: 187–95
3. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC et al. (2009) Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. Obstet Gynecol 114:568-572.
4. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. (2006) Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). J Natl Cancer Inst 98(8): 535–44
5. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, et al. (1998) Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40: 995–9
6. Aviles A, Neri N, Nambo MJ (2006) Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. Ann Oncol 17: 286–8
7. Barthelmes L, Gateley CA (2004) Tamoxifen and pregnancy. Breast 13(6): 446–51

8. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al. (2009) The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤ 35 years. Cancer 115(6): 1174–84
9. Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, et al. (2002) Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. Am J Perinatol 19: 311–6
10. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. (1999) Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 17: 855–61
11. Briggs GC, Freeman RK, Yaffee SM (1998) A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
12. Cardonick E, Iacobucci A (2004) Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 5: 283–91
13. Clark RM, Reid J (1978) Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. Int J Radiat Oncol Biol phys 4:693-98
14. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. (2004) The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. BJOG 111: 940–3
15. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M (2001) Pregnancy and radiation. Cancer Treat Rev 27: 1–7
16. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. (2004) Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol 15(9): 1348–51
17. Illidge TM, Hussey M, Godden CW (1996) Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. Clin Oncol (R Coll Radiol) 8: 257–8
18. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. (1992) Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res 83(11): 1143–9
19. Johannsson O, Loman N, Olsson H (1998) Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. Lancet 352: 1359-60
20. Kal HB, Struikmans H (2005) Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol 6: 328-33
21. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, et al. (2004) The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. Breast J 10(6): 492–5
22. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. (2008) Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J 14(3): 250–4
23. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, et al. (1996) Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. Breast Cancer Res Treat 38(3): 305–11
24. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, et al. (2009) Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged < 35 years: a GET(N)A Working Group analysis. Cancer 115(22): 5155–65
25. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, et al. (1994) Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology 191(1): 245–8
26. Loibl S, Von Minckwitz G, Gwyn K, et al. (2006) Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer 106: 237–46
27. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, et al. (1999) A method of estimating fetal dose during brain radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44: 455–9
28. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, et al. (2003) Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55(2): 386–91
29. Mignot L (2002) Cancer of the breast and pregnancy: the point of view of the breast cancer specialist. Bull Cancer 89(9): 772–8
30. Minsker DH, Manson JM, Peter CP (1993) Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 121: 217–23
31. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. (2010) Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Ann Oncol 21(2): 425–6. Epub 2009 Nov 3
32. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. (2008) Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. Ann Oncol 19: 607–13
33. Mir O, Berveiller P, Rouzier R, et al. (2008) Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? Ann Oncol 19: 1814–5
34. Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. (2007) Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol 14(1): 218–21
35. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. (2008) Breast cancer during pregnancy: a mini-review. Eur J Surg Oncol 34(8): 837–43
36. Ngu SL, Duval P, Collins C (1992) Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. Australas Radiol 36: 321–2
37. Ní Mhuireachtaigh R, O'Gorman DA (2006) Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. J Clin Anesth 18(1): 60–6
38. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. (2000) American Society of Clinical Oncology. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol 18: 3558–85
39. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. (2006) Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. J Nucl Med 47(7): 1202–8
40. Pavlidis N, Pentheroudakis G (2005) The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. Cancer Treat Rev 31: 439–47
41. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. (2005) Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. J Clin Oncol 23: 4192–7
42. Rouzier R, Uzan S (2006) Place du traitement chirurgical des cancers du sein en cours de grossesse. 30e Journées nationales du Collège national des gynécologues obstétriciens français
43. Rouzier R, Werkoff G, Uzan C, et al. (2011) Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as classic breast cancer in the neoadjuvant setting. Into submission
44. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, et al. (2007) Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. Radiographics 27(Suppl 1): S101–S24
45. Scott LL, Ramin SM, Richey M, et al. (1995) Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature. Am J Perinatol 12: 22–4
46. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. (2007) Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin®) use during pregnancy. Case report and updated literature review. Reprod Toxicol 23: 611–3
47. Van der Giessen PH (1997) Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. Radiother Oncol 42: 257–64
48. Waalen J (1991) Pregnancy poses tough questions for cancer treatment. J Natl Cancer Inst 83(13): 900–2
49. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, members of contrast media safety commitee of european society of urogenital radiology (ESUR) (2005) The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. Eur Radiol 15:1234-40
50. White TT (1954) Carcinoma of the breast and pregnancy: analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases. Ann Surg 139:9-18
51. Wilson S, Amsler K, Hyink D, et al. (2006) Inhibition of HER2/(neu/ErbB2) restores normal function and structure to polycystic kidney disease (PKD) epithelia. Biochim Biophys Acta 1762: 647–55
52. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. (2006) Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology 239(1): 52–60

Oncologie (2011) 13: 654–657
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2085-x

Le cancer du sein métastatique après la première ligne de chimiothérapie

Groupe de travail : Anne-Claire Hardy-Bessard, Marie-Ange Mouret-Reigner, Thomas Facchini, Louis-Marie Dourthe

Au-delà la première ligne métastatique, nous disposons de peu d'études de stratégie et de quelques phases III seulement. Le sujet traité ici concerne des patientes ayant déjà reçu une ligne de chimiothérapie, donc nous traiterons la deuxième ligne de chimiothérapie, en considérant que les patientes sont soit RH négatives, soit RH positives mais ayant déjà épuisé les lignes d'hormonothérapie. De fait, nous ne séparerons donc pas les patientes RH+ et RH –. Par contre, la prise en charge est sensiblement différente selon que Her2 est surexprimé ou non.

Patientes Her2 positives

Toutes ces patientes ont reçu un anti-Her2 en première ligne, qui pour la plupart d'entre elles est le trastuzumab. Deux phases III ont démontré l'intérêt de poursuivre un anti-Her2 en deuxième ligne. L'étude rapportée par Geyer et al. [6] a comparé lapatinib capécitabine à capécitabine seule chez 528 patientes prétraitées par anthracyclines, taxanes et trastuzumab. Les résultats actualisés [3] confirment le bénéfice en survie sans récidive, 6,2 versus 4,3 mois (HR : 0,57) du bras avec lapatinib. Une phase III a également comparé trastuzumab capécitabine à capécitabine [10] chez des patientes en deuxième ligne. Cent cinquante-six patientes ont été incluses sur les 482 initialement prévues. Les résultats en survie sans progression sont positifs en faveur de la poursuite du trastuzumab : 8,2 versus 5,6 mois, HR : 0,69. Ces deux études sont de design similaire mais toute comparaison est non valide, car les populations traitées sont très différentes. Dans l'étude EGF100151, les patientes ont une maladie plus avancée et sont plus lourdement prétraitées : 75 % des patientes ont reçu trois lignes antérieures ou plus. Dans GBG26, 98 % des patientes ont reçu seulement une ligne métastatique antérieure.

Les études en deuxième ligne de trastuzumab ou lapatinib avec une autre chimiothérapie sont des phases II. Plusieurs phases II ont étudié l'association vinorelbine–trastuzumab, aucune en deuxième ligne stricte et aucune ne comportant plus de 50 patientes. Les taux de réponse sont intéressants et vont de 45 à 75 % selon les études.

L'étude de Blackwell et al. [1] a démontré l'intérêt de la double inhibition Her2. Deux cent quatre-vingt-seize patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant Her2 et progressif après un traitement par chimiothérapie plus trastuzumab ont été randomisées entre lapatinib et lapatinib plus trastuzumab. Les résultats sont en faveur de la double inhibition en termes de PFS dans cette population pourtant au-delà de la deuxième ligne (Tableau 1). Les essais de néoadjuvant confirment l'intérêt de cette double inhibition.

Tableau 1. Résultats lapatinib+ trastuzumab vs lapatinib [1]

	L + T	*L*	*p*	*HR*
PFS	12	8,1	0,008	0,73
CBR	24,7	12,4	0,01	
ORR	10,3	6,9	0,46	
OS (semaine)	51,6	39	0,106	0,75

Les recommandations des experts sont donc les suivantes :

Poursuite d'une thérapeutique ciblée anti-Her2 couplée à la chimiothérapie

- Niveau 1 grade A

Pas de standard (accord d'experts)

- Pas d'étude randomisée et comparative entre les deux thérapies anti-Her2 disponibles

Options :

- Lapatinib + capécitabine (niveau 1, grade A)
- Trastuzumab + capécitabine (niveau 2, grade B)
- Trastuzumab + autre chimiothérapie (niveau 3, grade C)

Au-delà :

- Trastuzumab + lapatinib (accord d'expert)

Patientes Her2 négatives

Quand on analyse la littérature sur le traitement du cancer du sein métastatique au-delà de la première ligne de chimiothérapie, on s'aperçoit rapidement que les études, même de phase III, sont rarement pures, le pourcentage de patientes en deuxième ligne est variable, mixé avec des premières lignes ou au contraire des patientes lourdement prétraitées. Les données sur les traitements antérieurs sont souvent vagues : « anthracyclines et taxanes prétraités », l'adjuvant et la première ligne n'étant pas différenciés,

les critères d'inclusion sont variables, notamment en ce qui concerne les définitions de résistance aux traitements antérieurs. Nous utilisons pourtant au quotidien ces résultats au cas par cas pour prendre une décision de traitement.

Nous avons donc décidé pour des raisons de clarté et reposant sur des accords d'experts de définir ainsi la notion de résistance :

Prétraitement de chimiothérapie par anthracyclines et/ou taxanes

Résistance :

- récidive moins d'un an après adjuvant ;
- récidive moins de six mois après une première ligne métastatique.

Par ailleurs, le bévacizumab étant devenu un standard de traitement en première ligne métastatique, nous avons donc deux populations distinctes : les patientes ayant reçu le bévacizumab en première ligne et les autres.

Patientes ayant reçu du bévacizumab en première ligne

Dans les principales études de deuxième ligne ou plus, les patientes sont naïves de bévacizumab. Nous avons choisi de transposer les résultats de ces études pour établir ces recommandations (accord d'experts) (Tableau 2). Il existe plusieurs phases III mais aucune de deuxième ligne stricte.

Il n'y a pas de phases III portant sur les anthracyclines en deuxième ligne ou seulement dans une population taxane-résistante, mais des études de première ligne. Les experts cependant recommandent l'utilisation d'anthracyclines liposomales chez les patientes considérées comme « anthracyclines-sensibles », au vu des études de tolérance cardiaque.

De nombreuses phases II sont publiées, mais avec des critères d'inclusion plus liés aux substances antérieures qu'au nombre de lignes métastatiques. Nous avons listé les phases II ayant inclus plus de 50 patientes (Tableau 3).

Tableau 2. Phases III

Étude	*Nombre de patientes*	*Deuxième ligne (%)*	*Traitement*	*Taux de RO*	*SSP (mois)*	*SG (mois)*
Shaughnessy et al. [9]	511	48	Docétaxel vs docétaxel–capécitabine	42 vs 30 % $p = 0,006$	6,1 vs 4,2 $p = 0,0001$	14,5 vs 11,5 $p = 0,01$
Chan et al. [4]	305	22	Docétaxel–gemcitabine vs docétaxel capécitabine	32 vs 32 %	8,05 vs 7,98 $p = 0.121$	$p = 0,983$
Martín et al. [8]	252	52	Gemcitabine–vinorelbine vs vinorelbine	36 vs 26 % $p = 0,093$	6 vs 4 $p = 0,0028$	15,9 vs 16,4 NS
Gradishar et al. [7]	460	42	Nab–paclitaxel vs paclitaxel	33,2 vs 18,7 % $p = 0,001$	56,4 vs 46,7 semaines $p = 0,024$*	

* Pour les deuxièmes lignes et plus.

Tableau 3. Phases II

			Nombre	*Lignes*	*ORR*	*TTP*	*OS*
Phase II	Caelyx® 25 j1, Gemzar® j1 j8, j1 = j21	Fabi 2005	50	50 % 1re ligne 50 % 2e ligne	47,8 %	7 mois	
Phase II	Capécitabine	Blum 2001	163	Prétraitées taxanes	20 %	3 mois	12,6 mois
Phase II	Capécitabine	Reichardt 2003	136	Prétraitées taxanes	15 %	3,5 mois	10,2 mois
Phase II	Capécitabine	Fumoleau 2004 Largillier 2006	126	Prétraitées taxanes	28 %	4,9 mois	15,9 mois
Phase II	FU continu 21 j NVB j1 j8	Stuart et al. 2008	61	Prétraitées anthra	46 %	15 semaines	
Phase II	Gemzar® 1000 Nav 25 j1 j8	Kim et al. 2008	57	Prétraitées anthra–taxanes	30 %	3,9 mois	10,8 mois
Phase II	Nav orale j1 j8 capécitabine 14 j	Finek et al. 2009	65	Prétraitées anthra	56,5 %	10,5 mois	
Phase II	Nav Fu Fol de gramont j1 j14	Oliva et al. 2010	51	Prétraitées anthra–taxanes	27,5 %	7,7 mois	
Phase II	Nav25 Gemzar® 1000 j1 j8 j1 j21	Donadio et al. 2003	51	2e–3e lignes	33,3 %	10,8 mois	
Phase II	Nav hebdo	Toi et al. (2005)	50	Prétraitées anthra–taxanes	20 %	115 j	

À la lecture de ces études, il n'y a pas de traitement standard en deuxième ligne, mais des options et des avis d'experts :

Anthra-sensibles et taxanes-sensibles : (avis d'experts)

- Docétaxel–capécitabine ou docétaxel–gemcitabine
- Anthracyclines liposomales
- Nab–paclitaxel ou taxanes
- Options :
  - Gemcitabine–vinorelbine
  - Capécitabine ou vinorelbine ou association

Anthra-sensibles et taxanes-résistantes :

- Anthracyclines liposomales (avis d'experts)
- Options :
  - Gemcitabine–vinorelbine
  - Capécitabine ou vinorelbine ou association

Anthra-résistantes et taxanes-sensibles :

- Docétaxel–capécitabine ou docétaxel–gemcitabine
- Nab–paclitaxel ou taxanes (avis d'experts)
- Options :
  - Gemcitabine–vinorelbine
  - Capécitabine ou vinorelbine ou association

Anthra- et taxanes-résistantes : options

- Nab–paclitaxel
- Gemcitabine–vinorelbine
- Capécitabine ou vinorelbine ou association

Patientes n'ayant pas reçu du bévacizumab en première ligne

L'étude RIBBON 2 [2] est la seule phase III pure de deuxième ligne dans le cancer du sein métastatique. Elle a inclus 684 patientes randomisées entre chimiothérapie plus bévacizuab et chimiothérapie plus placebo. L'étude est positive en faveur du bras bévacizumab (Tableau 4) avec toutes les substances utilisées, à l'exception de la navelbine, mais l'effectif est plus faible.

Les experts recommandent donc l'utilisation du bévacizumab en deuxième ligne chez les patientes naïves de bévacizumab.

Chimiothérapie associée au bévacizumab

- Niveau 1 grade A

Quelle chimiothérapie : options

- Taxanes
- Gemcitabine
- Capécitabine

Au-delà de la deuxième ligne

- Éribuline

Il y a peu de données au-delà de la deuxième ligne, mais récemment une phase III a été publiée démontrant le bénéfice d'une nouvelle substance, l'éribuline, comparée à un traitement au choix de l'investigateur, traitement qui a été une chimiothérapie chez 95 % des patientes [5]. Cette étude qui a inclus 762 patientes est positive en survie globale : 13,1 versus 10,5 mois, p = 0,41, HR = 0,81. Ce traitement est donc un standard en troisième ligne ou plus (Niveau IA).

Tableau 4. Phase III RIBBON 2 : résultats

		Chimio+Placebo n = 225		*Chimio+Bévacizumab n = 459*		
	Total (n)	*Evènements*	*Médiane (mo)*	*Evènements*	*Médiane (mo)*	*HR (IC 95 %)*
Cohorte	684	184/225	5,1	372/459	7,2	0,77 (0,64–0,93)
Chimio						
Taxanes	304	84/103	5,8	151/201	8,0	0,64 (0,49–0,84)
Gemcitabine	160	43/52	5,5	84/108	6,0	0,90 (0,61–1,32)
Capecitabine	144	39/47	4,1	87/97	6,9	0,73 (0,49–1,08)
Vinorelbine	76	18/23	7,0	50/53	5,7	1,42 (0,78–2,59)

• Estramustine

D'autres options existent et reposent sur des phases II. Le taux de réponse avec l'estramustine varie de 17 à 47 % selon les études qui ont des effectifs faibles, mais retrouvent des résultats superposables. La chimiothérapie métronomique a également fait l'objet de nombreuses phases II avec un bénéfice clinique de 30 à 40 %, avec surtout des taux de stabilisation intéressants.

Références

1. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. (2010) Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. JCO 28(7): 1124–30
2. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. (2011) RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. [Epub ahead of print]
3. Cameron D, Casey M, Press M, et al. (2008) A phase III randomized comparison of lapatinib plus capécitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 112(3): 533–43
4. Chan S, Romieu G, Huober J, et al. (2009) Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27(11): 1753–60
5. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. (2011) Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 377(9769): 914–23
6. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. (2006) Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer. NEJM 355: 2733–43
7. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. (2005) Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil–based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 23: 7794–803
8. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 8(3): 219–25
9. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. JCO 20(12): 2812–23
10. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. (2009) Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03–05 study. JCO 27(12) : 1999–2006

Oncologie (2011) 13: 658–680
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2075-z

Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire)

Groupe de travail : Luc Ceugnart (radiologue), Bruno Coudert (oncologue médical), Florence Dalenc (oncologue médical), Jean-Marc Guinebretiere (pathologiste), Philippe Rouanet (chirurgien), Alain Toledano (oncologue radiothérapeute)

Introduction

Un traitement systémique néoadjuvant est devenu une option thérapeutique pour la prise en charge d'un certain nombre de femmes présentant un cancer du sein. Les recommandations que nous formulons ici résument les indications et contre-indications d'un traitement systémique néoadjuvant, toutes les précautions qui nous semblent indispensables de prendre avant la mise en place d'un tel traitement, les modalités de ce traitement néoadjuvant (TNA) [durée, type de chimiothérapie (CT), type d'hormonothérapie (HT), choix entre CT et HT] mais aussi les modalités du traitement locorégional qui doit être au décours réalisé, ainsi que les modalités d'évaluation anatomopathologique de la pièce opératoire.

Indications et contre-indications des TNA

Revue de la littérature

Concernant la chimiothérapie néoadjuvante (CNA)

La CNA est classiquement proposée pour augmenter les indications de conservation mammaire (CS). Si elle n'a pas fait la preuve d'une efficacité significative sur la survie globale et la survie sans récidive [94,99], la valeur pronostique de la réponse histologique complète (pCR) est clairement démontrée [91,118].

La méta-analyse de Mauri et al. [94], publiée en 2005, regroupe 4 000 femmes ayant participé à neuf essais prospectifs comparant CT adjuvante et CNA. Elle montre qu'il n'y a pas de différence en termes de survie globale (HR = 1,00, IC 95 % = [0,90–1,12]) ni en termes de survie sans rechute métastatique entre les deux modalités thérapeutiques, contrairement à ce que la théorie pouvait laisser espérer en traitant plus précocement la maladie micrométastatique. Plus récemment, Mieog et al. [99] ont conduit une même analyse de la littérature regroupant 5 500 femmes ayant participé à 14 études randomisées. La survie globale est identique dans les deux groupes (HR = 0,98 ; IC 95 % = [0,87–1,09]). Le taux de mastectomie est significativement inférieur dans le groupe des patientes ayant reçu une CNA (RR = 0,71 ; IC 95 % = [0,67–0,75]), sans que cela impacte négativement le taux de rechute locorégionale (HR = 1,21 ; IC 95 % = [0,92–1,37]), dans la mesure où l'on exclut de l'analyse les patientes qui n'ont pas reçu un traitement locorégional complet (chirurgie + radiothérapie). Cependant, ces résultats peuvent faire l'objet de débats : les conclusions seraient-elles les mêmes si :

- l'on avait inclus dans ces essais les femmes ayant les tumeurs les plus chimiosensibles uniquement ?
- les traitements « modernes », et notamment thérapie anti-HER2, avaient été délivrés aux patientes ?

Une analyse plus en détail de ces données soutient cette interrogation. En effet, les résultats à neuf ans du NSABP B-18 publiés par Wolmark et al. [164] affichent une tendance à de meilleures survies globale et sans rechute dans le bras CNA, uniquement chez les femmes de moins de 49 ans (SG à neuf ans : 71 versus 65 % et RR = 0,85 ; SSR à neuf ans : 55 versus 46 % et RR = 0,85), qui ont plus souvent des tumeurs plus chimiosensibles ; de plus, les auteurs soulignent que ces femmes non ménopausées ayant une tumeur RE+ n'ont pas reçu de traitement adjuvant par HT, ce qui aurait pu creuser l'écart. Une publication de l'équipe de l'institut Curie avait suggéré la même tendance : dans une étude de phase III comparant CNA et CT adjuvante chez des femmes non ménopausées, la courbe de SG à huit ans était un peu meilleure dans le bras CNA (Mantel : 0,09 ; Breslow : 0,05), sans qu'il y ait de bénéfices en termes de taux de rechute à distance ou local [130].

Par ailleurs, il est clairement démontré et admis que la qualité de la réponse histologique (au niveau du sein et des ganglions axillaires) après CNA peut être utilisée comme un *surrogate marker* d'efficacité et qu'elle est étroitement corrélée à la survie sans rechute ainsi qu'à la survie globale : les patientes en pCR ont un bien moindre risque de rechute que les autres [57,66,83,164]. La qualité de la réponse histologique permet donc de disposer d'un paramètre pronostique supplémentaire.

Concernant l'hormonothérapie néoadjuvante (HNA)

Dans les années 1980, l'HT par tamoxifène était proposée comme la seule thérapie pour des femmes âgées dont les tumeurs étaient localement avancées [116]. Puis de nombreuses phases II ont été publiées et quatre études de phases III. Ces quatre dernières ont concerné des patientes, d'âge supérieur à 70 ans, présentant un cancer du sein opérable

d'emblée [15,60,102,121]. Le dosage des récepteurs hormonaux (RH) n'était pas systématiquement réalisé à l'époque. Ces quatre études ont comparé un traitement par tamoxifène donné de façon continue sans aucun traitement locorégional à une chirurgie première, conservatrice ou non, complétée ou non par du tamoxifène en adjuvant. Après un suivi médian supérieur à cinq ans pour toutes ces études, il apparaît que la chirurgie première permet un meilleur contrôle local que le tamoxifène donné en continu, mais les patientes traitées par HT seule n'ont pas plus de métastases et ne décèdent pas plus de leur cancer que les autres. Cependant, les données actualisées après 12,7 ans dans une de ces études montrent que le risque de récidive est accru chez les patientes qui n'ont reçu que du tamoxifène en continu ; avec une survie globale et une survie liée au cancer du sein qui sont moins bonnes à 12,7 ans [56]. Notons qu'aucune étude prospective de phase III comparant HNA et HT adjuvante n'a été réalisée ; si bien que nous n'avons pas d'étude qui ait formellement prouvé l'absence d'effet délétère d'une HNA en termes de survie.

Après une HNA, la conservation chirurgicale est possible en cas de bonne réponse [13]. Une chirurgie conservatrice (alors qu'elle ne l'était pas initialement) serait ensuite possible dans 37 à 45 % des cas avec une antiaromatase (AI) et dans 20 à 35 % des cas avec le tamoxifène. Les taux de CS dans les études de phase III comparant une AI au tamoxifène sont les suivants :

- étude 024 (létrozole versus tamoxifène) : 45 versus 35 %. Toutes les patientes présentées initialement une tumeur non accessible à une CS [51] ;
- étude IMPACT (anastrozole versus tamoxifène versus les deux associés) : 45,7 versus 22,2 versus 26,2 % si l'on considère les 124 patientes qui d'emblée auraient dû avoir une mastectomie [141] ;
- exemestane versus tamoxifène : 35 versus 20 % de CS [134].

Par ailleurs, une phase II conduite avec le létrozole confirme que l'HNA améliore les possibilités chirurgicales ultérieures [105]. Cent quinze patientes, ayant une tumeur supérieure à 2 cm et RH+, ont reçu quatre à six mois de létrozole en néoadjuvant. Trente sur 46 (65 %) patientes pour qui initialement la CS était incertaine ont pu en bénéficier dans un second temps ; 15/39 (38 %) des patientes qui auraient dû avoir une mastectomie initialement ont pu avoir une CS ensuite et les 11 patientes inopérables d'emblée ont pu l'être ensuite dont trois (27 %) en CS.

La corrélation entre pCR après HNA et survie sans rechute ou survie globale n'est pas démontrée et n'a guère été évaluée (à la différence de la pCR après CNA). L'une des raisons est que la pCR est rare après HNA. Dans trois études conduites avec le létrozole, elle ne dépasse pas 1 % [14,51,105]. Akashi-Tanaka et al. [4] se sont intéressés à la question : dans une série portant sur 45 patientes traitées par HNA, la qualité de la réponse histologique (réponse versus pas de réponse) est-elle corrélée à la survie sans rechute en analyse univariée et multivariée (HR : 6,3 ; $p = 0,0067$).

Conclusion du groupe concernant les indications d'un TNA

Nous retenons comme indication d'un TNA.

Les tumeurs initialement inopérables

Hors forme inflammatoire (T4d), cette situation est rare (5 % environ), essentiellement représentée par les tumeurs localement très évoluées : T4a fixées à la paroi, T4b ulcérées à la peau, nodules de perméation ou adénopathies axillaires fixées (N2). Le TNA est alors proposé pour rendre possible une chirurgie carcinologiquement complète.

Les tumeurs initialement opérables mais non conservables

L'appréciation de l'indication d'une mastectomie est multifactorielle et chirurgien-dépendante. Hormis les tumeurs histologiquement prouvées multicentriques (tumeurs dans deux quadrants mammaires différents) ou celles infiltrant plus de deux quadrants mammaires (soit masse tumorale unique, soit microcalcifications tumorales étendues), la CS peut théoriquement s'envisager sous couvert d'obtenir des marges histologiquement saines. La prise en charge des tumeurs volumineuses ou multifocales est techniquement difficile non pas pour l'exérèse mais pour le remodelage glandulaire, c'est-à-dire l'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant. Il est donc souvent théorique de diviser les indications d'un TNA entre motivation oncologique et motivation esthétique. Cette réflexion est parfaitement illustrée par les critères d'inclusions des phases III où très souvent sont mélangées des T1 et des T3.

➔ Motivation d'ordre oncologique

C'est essentiellement la taille qui est le facteur limitant de la CS. Jacquillat et al. [75] ainsi que Bonadonna et al. [20] furent les deux premières équipes à démontrer la possibilité de transformer une indication initiale de mastectomie en CS. Avec des protocoles de CNA anciens, ils ont obtenu un taux de CS entre 80 et 90 %. Classiquement, une taille supérieure à 3 cm est une indication de mastectomie. Elle est restée le critère d'inclusion de la majorité des phases III (Tableaux 1 et 2). Les méta-analyses qui ont compilé ces phases III, ayant randomisé chirurgie première versus CNA, ont démontré une augmentation significative du taux de conservation après CNA entre 17 et 25 % [94,99]. L'essai le plus pur est celui de l'institut Bergonié [95] qui n'incluait que des tumeurs relevant initialement d'une mastectomie. Le taux de conservation passait de 0 à 63 % et se maintenait à 45 % avec dix ans de recul. Cet essai a été pénalisé par l'omission de la chirurgie pour les réponses cliniques complètes et l'absence d'évaluation des marges

Tableau 1. Essais de phase III de CNA : chirurgie première versus CNA

	Nombre	*Critères d'inclusion*	*Type de CNA*	*ypCR (%)*	*Tx CS (%)*	*Tx RL (%)*	*Tx S (%)*	*Recul*
Mauriac et al. [95]	270	T > 3	EVM-MTV		0/63	32/20/22	68/64	10 ans
Curie et al. [130]	390	T2–3 Préménopause	FACx4		77/82	27	65/60	9 ans
Makris et al. [87] Cleator et al. [35]	286	T1–3	MMM		78/90 $p < 0{,}003$	3 NS	63/70 NS	10 ans
NSABP B-18 [164]	1493	T1–3	ACx4	13 %	60/68	20/18	55/55	16 ans
EORTC 10902 [157]	698	T1–3	FEC60x4		26/40	10/9,4	82/84	5 ans
ECTO Gianni [62]	1355	T > 2 cm	Seq AT-CMF		34/63 $p < 0{,}001$	6/7 NS	84 % NS	76 mois

Tableau 2. Essais de phase III comparant deux schémas différents de CNA

	Nombre	*Crit d'inclusion*	*Proto CT*	*ypCR (%)*	*Tx CS (%)*	*Tx RL (%)*	*Tx S (%)*	*Recul (mois)*
NSABP B-27 [16]	2 411	T1c-3	AC/AC-T/AC puis T	14/26 DS	62/63	?	75 NS	78
Aberdeen [72]	162	T > 3 cm ou N2	CVAPx4/ CVAP/Dx	16 34 $p = 0{,}03$	48/67	–	84 97 $p = 0{,}05$	
Buzdar et al. [26]	174	T1–3	FAC/Paclit	8/17 $p = 0{,}11$	40/53 $p = 0{,}3$	NS	–	23
SICOG [58,59]	200	T3–4	PET–ET	22/14 $p = 0{,}02$	24/15	–	82/69 $p = 0{,}07$	74
ACCOG [55]	363	T > 3 cm	Acx6/Adx6	24/21	24/27	–	84/86	32
AGO [155]	567	T > 3 cm	EpiPacli/IDD	10/18 $p = 0{,}008$	54/63 $p = 0{,}04$	?	77/83 $p = 0{,}008$	55
Topic [140]	426	T > 3 cm	AC/ECisF	16 NS	63/66 $p = 0{,}19$	–	74/82 $p = 0{,}18$	60
NOAH [63]	228	T3 ou T4 HER2+	R : Trastu, AP-P-CMF	19/36 $p = 0{,}01$	?	–	79/87 $p = 0{,}11$	60
GEPAR4 [156]	1 050 451	HER2+	Seq Trastu	15,7 31,7	63 64	–	–	–

en cas de CS. Néanmoins, il a fait la preuve irréfutable de l'apport de la CNA dans la CS.

Les tumeurs infiltrantes avec composante intracanalaire extensive (CICE) sont un sous-groupe particulier de cette prise en charge, car si le résidu intracanalaire n'a pas d'impact sur le pronostic général, il peut être, lui-même, la seule cause de la mastectomie. En règle générale, les motivations de mastectomie après CNA sont exceptionnellement précisées dans les études cliniques.

➔ Motivation esthétique

Le rapport volume du sein/volume de la tumeur conditionne le résultat cosmétique d'un traitement conservateur. L'élasticité cutanée, la consistance de la glande, l'adiposité du sein rentrent également en ligne de compte ainsi que la motivation du chirurgien. La multiplicité de ces facteurs explique que le taux de CS n'apparaît pas comme l'objectif principal de nombreuses phases III de CNA ; il est remplacé par le taux de pCR qui paraît plus objectif et surtout d'interprétation reproductible.

Récemment, l'apparition de la chirurgie oncoplastique a fait évoluer les indications de TNA motivées pour conservation. Ces nouvelles techniques de comblement glandulaire par déplacement de la glande autorisent des résections allant de 20 à 40 % du volume mammaire [9,36,44].

Selon l'expérience du centre Val D'aurelle, qui rejoint celles des autres centres experts français, cela représente 10 à 15 % des indications chirurgicales pour cancer du sein. Le choix entre chirurgie oncoplastique de première intention et TNA est délicat, car multifactoriel. Cinq types de paramètres sont à considérer :

- la tumeur (taille, topographie, rapport volume tumoral/volume du sein, CICE) ;
- le pronostic oncologique (évolutivité clinique, facteurs pronostiques, possibilité d'un TNA postopératoire) ;
- la prédiction de la réponse au TNA ;
- la patiente (volume du sein, consistance, ptose) et son souhait ;
- enfin, les possibilités techniques du chirurgien et ses motivations à la conservation.

Il est très difficile de standardiser ces indications. Les arguments pour une chirurgie oncoplastique

première sont la facilité de repérer parfaitement la tumeur et donc de respecter une marge de sécurité homogène, d'éviter une CT adjuvante grâce au recueil complet des facteurs pronostiques, de prévenir une progression tumorale sous traitement (risque de 3 % selon Caudle et al. [29]). Les arguments pour la CNA sont de tester in vivo l'impact du traitement, de préciser le pronostic de la maladie grâce à la réponse, de pratiquer un geste chirurgical moins lourd en cas de bonne réponse. La question qui persiste est de définir la quantité optimum de glandes à réséquer après CNA pour être sûr de ne pas laisser en place une maladie résiduelle inaccessible à la radiothérapie.

Modèle de recherche clinique pour personnalisation du traitement médical

Cette approche thérapeutique néoadjuvante peut être mise à profit pour la réalisation d'études translationnelles visant par exemple à préciser le mode d'action des anticancéreux ou bien à rechercher des paramètres biologiques prédictifs de réponse ou de résistance à ces différents traitements.

Recommandations

Prérequis à l'initiation d'un TNA (accords d'experts)

- Le chirurgien doit examiner la patiente avant tout traitement (traçabilité)
- Demande de la patiente pour CS
- Disposer d'un diagnostic anatomopathologique complet

Indications d'un TNA (grade A)

- Les tumeurs non accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée
- Les tumeurs initialement non résécables ou localement évoluées en vue d'une résection carcinologiquement satisfaisante (T4a, b, c et/ou N2 fixé)
- Les cancers du sein inflammatoire (T4d)

➔ Il n'est pas recommandé de proposer un TNA en dehors de ces indications (accord d'experts), et en particulier, il n'y a pas d'indication, en dehors d'essais thérapeutiques, de TNA pour une tumeur qui peut faire l'objet d'une chirurgie conservatrice (quels que soient les paramètres pronostiques et prédictifs associés)

Contre-indications d'un TNA

- Multicentricité et/ou foyer de microcalcifications étendu (grade A)
- Carcinome lobulaire infiltrant sauf les plus prolifératifs de type polymorphe (pour CNA) [accord d'experts]

Pistes potentielles (accord d'experts)

- Modèle de recherche clinique pour personnalisation du traitement médical
- Disposer de facteurs pronostiques supplémentaires

Bilan d'imagerie requis pour la décision d'un TNA

L'imagerie dans le bilan initial d'une potentielle indication d'un TNA devra répondre aux éléments suivants en complément des données cliniques :

- établir un bilan le plus exhaustif possible du sein traité (taille tumorale, localisation dans le sein et multifocalité éventuelle) ;
- établir le staging ganglionnaire homolatéral ;
- établir un bilan du sein controlatéral ;
- effectuer un bilan d'extension général.

Revue de la littérature

Bilan d'extension

Le bilan d'extension comporte, au vu des référentiels actuels, une exploration thoracoabdominale (radiographie thoracique et échographie hépatique ou une tomodensitométrie [TDM] thoracoabdominale) associée à une scintigraphie osseuse. La TEP fait l'objet de nombreux travaux dans cette indication tant au niveau de l'évaluation locale que du bilan d'extension, mais n'est pas traitée dans ce travail. Elle est considérée comme une option.

Bilan locorégional

L'imagerie minimale actuelle comporte une mammographie bilatérale, une échographie mammaire bilatérale et une échographie axillaire, associées en fonction des pratiques locales à une IRM préthérapeutique. Nous n'aborderons pas ici la fiabilité de l'IRM dans cette indication.

Dans le cas d'une potentielle CNA, plusieurs sociétés savantes ont proposé la réalisation systématique d'une IRM mammaire, principalement dans le cadre du suivi [69,89,127]. Par conséquent, l'IRM est indispensable dans le bilan initial, si l'on considère que l'IRM préopératoire est un examen utile pour apprécier la réponse au TNA et plus particulièrement à la CNA et par là même, utile pour guider le geste chirurgical. L'échographie mammaire permet d'apporter des arguments pour l'extension ganglionnaire et la réalisation de ponction cytologique souvent contributive. Par contre, un examen négatif n'élimine pas l'envahissement axillaire.

Recommandations

Bilan locorégional

- Mammographie bilatérale (grade A)
- Échographie mammaire bilatérale et axillaire (grade A)
- IRM mammaire si accès rapide et possibilité de biopsie sous IRM ou TDM (accord d'experts)

➔ Dans tous les cas, une analyse synthétique des différents examens doit être effectuée

➔ Le compte rendu minimum doit comporter les données suivantes : localisation tumorale dans le sein, taille de la (des) tumeur(s), nombre de lésions, aspect morphologique de la (des) lésion(s), les calcifications associées

La mise en place d'un clip avant C2 puis la réalisation d'une mammographie (face et profil) de contrôle sont impératives en cas de CNA pour une tumeur triple négative et HER2+ ; elles sont recommandées en cas de CNA pour une tumeur RE+ et HER2– (accord d'experts)

Bilan systémique systématiquement indiqué et utilisant idéalement les meilleurs outils de détection :

TEP-scan sinon TDM thoracoabdominal–pelvien + SO, sinon au minimum échographie hépatique, RT et SO (accord d'experts)

Paramètres cliniques et biologiques prédictifs d'une réponse à un TNA

La connaissance de ces facteurs est fondamentale, car elle est devenue un élément important de l'indication de cette prise en charge.

Un TNA impose que le diagnostic de cancer infiltrant soit formellement établi, sa caractérisation complète intégrant le type histologique, le grade histopronostique SBR modifié par Elston-Ellis, l'expression des RH (RE, RP) et de HER2. Malgré la taille importante de la tumeur, il est essentiel que le prélèvement soit réalisé par un médecin entraîné pour obtenir un fragment tumoral, parfaitement représentatif et suffisamment volumineux pour permettre l'évaluation des différents paramètres.

Il n'existe pas de marqueur tumoral biologique ou histologique unique et validé permettant de choisir entre CNA et HNA pour une patiente donnée. Le choix s'effectue aujourd'hui principalement selon un ensemble de critères qui sont pour l'essentiel cliniques et biologiques.

Revue de la littérature

Concernant la CNA

• **L'âge jeune** : Les tumeurs des femmes jeunes (âge < 35 ou 40 ans) sont bien souvent plus volumineuses au diagnostic et plus prolifératives. Les séries publiées montrent que ce sous-groupe tire le maximum profit de la CNA [88] au prix d'un risque de rechute locorégionale classiquement majoré mais sans impact sur la survie [79]. La résection glandulaire large associée à un traitement adjuvant approprié doit permettre d'atténuer ce risque [61].

• **Les paramètres biologiques** : Les marqueurs testés sont nombreux, car il s'agit de l'approche la plus privilégiée et la plus simple pour l'évaluation de cette catégorie de marqueurs. La corrélation s'effectue entre le taux de pCR et la valeur du ou des marqueurs. Toutefois, elle comporte des limitations liées à la faible quantité tumorale obtenue par la biopsie qui permet l'étude d'un nombre encore limité de marqueurs ainsi que sa représentativité parfois incomplète en comparaison avec le reliquat présent sur la résection chirurgicale.

Les patientes susceptibles de bien répondre à une CNA [79] sont surtout les femmes ayant une tumeur qui n'exprime pas le RE [39,81,120] mais aussi, celles ayant une tumeur avec un haut index de prolifération, un grade élevé, une surexpression de HER2 [37] et les tumeurs non lobulaires. Kuerer et al. [81], dans une analyse rétrospective portant sur 372 patientes ayant reçu quatre cycles de CT à base d'anthracycline en néoadjuvant, rapportent une corrélation étroite entre le statut RE de la tumeur et la pCR (au niveau de la tumeur primitive + des ganglions) : le taux de pCR est de 3 versus 17 % dans les sous-groupes RE+ et RE– respectivement ($p < 0,01$). Dans une autre étude rétrospective où 435 patientes ont été traitées par CNA contenant ou non une anthracycline, les auteurs rapportent également un taux de pCR significativement inférieur dans le sous-groupe des tumeurs RE+ versus RE– (taux de pCR de 8,1 versus 21,6 % ; $p < 0,001$) [120]. Le travail de Sanchez-Munoz et al. [125] aboutit à une conclusion identique : les taux de pCR chez 99 patientes traitées par CNA (contenant au moins une anthracycline + paclitaxel ± trastuzumab) sont les suivants : 14/24 (58,3 %) pCR pour les tumeurs triple négatives ; 15/38 (39,5 %) pCR pour les tumeurs HER2+ et 2/37 (5,4 %) pCR pour les tumeurs RH+ et HER2–. Dans une autre série rétrospective, les taux de pCR (sein + ganglions) après CNA contant également anthracycline et taxane s'avèrent faibles dans le sous-groupe des tumeurs RH+ et HER2– : 3/88 (3 %) versus 13/38, soit 34 %, pour les tumeurs triples négatives et 13/41, soit 32 %, pour les tumeurs HER2+ [142]. Enfin, Petit et al. ont récemment précisé que le taux de pCR était directement corrélé au niveau d'expression du RE mais pas du RP, passant de 28 % pour les scores bas à 9 % pour les scores moyens et 3 % pour les scores hauts [110].

En reprenant la classification moléculaire des tumeurs mammaires, les bons répondeurs potentiels à la CNA sont les femmes ayant une tumeur HER2+ et luminal B (33 % de réponse) et triple négative (30 %). Ces tumeurs conservent le paradoxe d'une meilleure réponse à la CNA mais une plus mauvaise survie [25,79]. Après CNA contenant anthracycline ou taxane ou les deux, Bhargava et al. [18] rapportent dans une série rétrospective et monocentrique les chiffres de pCR suivants : 2/11 soit 1,8 % pour les luminales A, 1/73 soit 1,4 % pour les luminales B, 2/24 soit 8,4 % pour les luminales B hybrides, c'est-à-dire HER2+ et RH+ ; alors que les taux de pCR sont de 33,3 % (19/57) et 30,4 % (24/79) pour les tumeurs HER2+ et triples négatives respectivement. Après CNA par paclitaxel et FAC, Rouzier et al. [124] affichent également, dans leur série, un taux de pCR faible pour le sous-groupe

des luminales : 7 % (2/30) versus 45 % (9/20) et 45 % (10/22) pour le sous-groupe des tumeurs respectivement HER2+ et basales. Enfin, pour Goldstein et al. [65], dans une petite série de 68 patientes où 28 pCR ont été obtenues après CNA à base d'anthracycline, les taux de pCR sont plus importants mais néanmoins toujours inférieurs pour les tumeurs luminales A et B que pour les tumeurs HER2+ et de phénotype basal : 2/15 (13,3%), 4/16 (25%), 10/12 (83.3%) et 12/21 (57,1) de pCR respectivement.

Straver et al. [142] précisent le taux d'augmentation de CS à partir de 254 patientes traitées par CNA. Globalement, le gain de CS est de 37 % dans cette série. Quand on compare le gain de CS et le taux de pCR, ils notent pour les formes canalaires 12 % de pCR pour un gain de CS de 41 %, pour les formes lobulaires, respectivement 2 et 20 %, pour les RE+ 2 et 39 %, pour les TN 28 et 24 %, et pour les HER2+ 18 et 45 %. Le gain de CS est relié partiellement au taux de pCR, avec une dissociation entre les tumeurs agressives prolifératives et les autres.

Boughey et al. [21] ont étudié 284 tumeurs lobulaires, dont 84 ont bénéficié d'une CNA (diamètre tumoral médian de 4,9 cm). Le taux de CS fut de 17 % pour le groupe CNA contre 43 % pour le groupe chirurgie première ($p < 0{,}001$), avec un taux de pCR de 10 %. Avec un suivi de 47 mois, le contrôle local était similaire entre les deux groupes (RL : 1,2–0,5 %, $p = 0{,}5$). Le taux de pCR est plus faible pour les formes lobulaires (0–3 %) que pour les formes canalaires (9–20 %) [42,153,161]. Ces constatations ont été rapportées par deux séries françaises [19,93]. Les formes lobulaires sont un facteur indépendant de mauvaise réponse à la CNA sans impact sur la survie et le contrôle local. Dans la série de Curie [19], il n'y avait pas de différence significative sur le taux de CS (65 versus 54 %).

Concernant l'HNA

Pour l'HNA, les bonnes candidates sont à l'inverse les patientes ayant des tumeurs exprimant les RH. L'expression des RH est le seul paramètre biologique prédictif de réponse à une HT validé à ce jour. La surexpression de HER2 est associée à une moindre réduction de l'expression du Ki67, après traitement par létrozole ou tamoxifène [53], suggérant globalement une moindre hormonosensibilité des tumeurs HER2+ et RH+. En pratique sauf contre-indication, les patientes ayant une tumeur HER2+ recevront une CNA associée à une thérapie anti-HER2. Soulignons que l'association HT + thérapie anti-HER2 n'a pas fait l'objet d'étude clinique prospective à ce jour en néoadjuvant. Le rôle de la prolifération dans la réponse à l'HT est plus implicite que démontré. Si une prolifération élevée est un facteur prédictif de réponse histologique à une CNA, la démonstration d'une mauvaise réponse à l'HNA dans le cas d'une tumeur hautement proliférante ou d'une efficacité différente du tamoxifène versus AI n'est pas claire ou insuffisamment documentée. Par contre, la diminution de la prolifération (Ki67) pourrait être un marqueur précoce de la réponse à l'HNA [49].

Recommandations

Paramètres biologiques prédictifs de réponse à la CNA

- Statut RE négatif (grade A)
- Statut HER2+ (grade A)
- Tumeurs triples négatives (grade A)
- Prolifération élevée : compte mitotique de 3 ou Ki67 élevé (grade B)
- Grade SBR EE élevé, c'est-à-dire III (grade B)

Paramètres biologiques prédictifs de réponse à une HNA

- Tumeurs RH positives (grade A)
- Niveau élevé d'expression des RH (grade C)
- Statut HER2– (grade B)

Imagerie et monitoring de la réponse à un TNA

L'évaluation de la réponse a deux objectifs :

- à la phase précoce (une à trois cures) : dépister les patientes présentant des critères de bonne/mauvaise réponse pour éventuellement modifier la thérapeutique chez les non-répondeuses ;
- à la fin du cycle : évaluer le résidu tumoral et orienter vers une chirurgie partielle ou radicale.

Revue de la littérature (concernant la CNA)

Évaluation de la réponse

Quelle imagerie ?

La revue de la littérature effectuée par Tardivon et al. en 2006 [149] rapporte clairement les performances des examens d'imagerie dans la réponse tumorale. Pour évaluer la progression tumorale ou l'absence de réponse, l'IRM semble la plus fiable même si les autres examens d'imagerie sont en mesure de le faire de même que l'examen clinique (qui peut cependant être pris en défaut notamment dans le cas des patientes présentant une dystrophie fibrokystique).

La mammographie a une sensibilité supérieure à l'examen clinique, mais avec un taux de faux-positif souvent plus important. Cette évaluation est fiable si, sur la mammographie initiale, il existe une masse (avec des contours clairement définis sur au minimum 50 % de la surface) et/ou des microcalcifications associées. Cependant, la persistance de microcalcifications sur l'examen final ne préjuge pas de la persistance de lésions résiduelles. L'évaluation n'est pas fiable en cas de distorsion architecturale ou de masse à contours masqués sur plus de 50 % de la circonférence.

L'échographie mammaire présente également des résultats controversés. Ainsi, dans le travail de Balu-Maestro et al. [12], la fiabilité de cet examen était

seulement de 43 %. Elle est encore plus faible dans le travail prospectif de Yeh et al. [168], puisque estimée à 26 %. Scott et al. [131] retrouvaient par contre une corrélation dans 82 % des cas sur 41 patientes. La meilleure corrélation est obtenue lorsque la lésion est hypoéchogène par rapport aux tissus adjacents (aspect fréquent dans les seins denses en mammographie), ce qui rend les deux examens très complémentaires. L'échographie est peu fiable pour estimer les réponses fragmentées, notamment si les lésions mesurent moins de 7 mm [131]. L'apport du doppler couleur semble intéressant, puisqu'il augmenterait la sensibilité et la VPN lors de l'évaluation finale mais avec comme limite la faible reproductibilité de la technique.

Dès 1996, Abraham et al. [1] montrent que l'IRM a des performances supérieures à l'examen clinique dans l'évaluation de la réponse à la CNA ; ainsi, l'évaluation à partir des données cliniques (recueillies par un chirurgien ou par un oncologue médical) était corrélée aux données de l'IRM dans 55 % des cas au maximum. Par contre, l'IRM était corrélée aux données anatomopathologiques dans 97 % des cas (sur 31 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie totale). Les études publiées ensuite et colligées dans le travail de l'EUSOMA [127] confirment toutes la supériorité de l'IRM pour évaluer la réponse thérapeutique comparativement à l'examen clinique ou au bilan conventionnel mammoéchographique [1,17,50,78,85,107,123,131, 160,168] ; dans l'étude prospective de Yeh et al. [168] sur 41 patientes, la corrélation entre l'examen clinique, la mammographie, l'échographie et l'IRM comparativement à l'histologie finale était de 19, 26, 35 et 71 % respectivement. Les modes de réponse en IRM sont de trois types : absence de rehaussement, diminution concentrique de taille du rehaussement initial ou aspect fragmenté de la réponse avec présence en lieu et place de la lésion primaire des rehaussements multiples souvent de petite taille. Dans ce dernier cas, l'évaluation de la taille résiduelle est peu fiable, et ce type de réponse doit inciter fortement à la réalisation d'un geste radical. L'aspect morphologique de la lésion initiale peut apporter des éléments pronostiques en faveur d'une réponse : une masse de grande taille présentant un hypersignal central en pondération T2 (évocateur de nécrose), la présence d'un rehaussement multinodulaire ou une prise de contraste non masse auront statistiquement moins de chance de pCR ou concentrique qu'un rehaussement en masse homogène [154]. Ces données confirment celles plus anciennes de Thibault et al. [150].

Une étude récente [165] a montré que l'IRM de diffusion (sans injection de produit de contraste) était en capacité de détecter de manière aussi sensible que l'examen injecté la présence d'un reliquat tumoral (96 versus 89 %). Par contre, la quasi-totalité des travaux sont en accord pour considérer que le coefficient de diffusion apparent (ADC) n'est pas un élément permettant, avant la mise en place de la CNA, de faire un tri entre les patientes potentiellement répondeuses ou non [103,165]. Cependant, une autre équipe vient de publier des résultats qui semblent intéressants en utilisant la valeur de diffusion moyenne (ADC calculé dans les trois plans de l'espace et moyenné) : elle montre qu'une valeur initiale basse de ce paramètre serait corrélée à un risque de non-réponse élevée [73].

Évaluation de la réponse précoce

L'imagerie a un rôle majeur avec un indice de performance supérieur à l'examen clinique. L'intérêt théorique de pouvoir prédire la qualité de la réponse finale serait de modifier la stratégie thérapeutique dès la fin de la première cure (modification du protocole de CNA ou intervention chirurgicale immédiate). Cependant, il faut pondérer l'intérêt de cette évaluation, car la plupart des schémas de CT sont de type séquentiel, la réponse n'étant évaluée qu'à la fin des deux phases et qu'il existe peu de preuve d'un niveau suffisant de l'intérêt de modifier le protocole en cas de maladie peu réactive. Une étude récente semble cependant montrer un impact positif d'une modification du protocole suite à une réponse insuffisante sur le bilan d'évaluation précoce [129].

L'évaluation peut être faite sur des critères morphologiques, notamment en IRM, ou sur des critères fonctionnels, notamment dans l'évaluation de la néoangiogenèse (perfusion tumorale en échographie, TDM ou IRM), ou sur des développements récents en IRM (diffusion et spectroscopie). Bien évidemment, la place du TEP devra être prise en compte.

Dimensions tumorales et volume. Pour Cheung et al. [32], la diminution de plus de 30 % de la taille tumorale (selon les critères RECIST) après le premier cycle de CNA était un argument en faveur d'une pCR : toutes les patientes de cette étude en pCR en fin de traitement ont vu les dimensions de leur tumeur réduites de plus de 45 % lors de l'évaluation à une cure selon les critères RECIST. Pour Partridge et al. [107], le volume tumoral (calculé en délimitant le rehaussement sur chaque coupe et en sommant le nombre de pixels obtenus par coupe) était un élément plus prédictif que l'estimation sur deux dimensions de la taille tumorale (critères WHO). De même, dans une étude comparant des paramètres de perfusion tumorale plus spécifique (Ktrans et Kep), Yu et al. [169] montraient que si la diminution après une cure de ces constantes était corrélée à un changement précoce de la taille tumorale, cette dernière restait la plus fiable pour prédire la réponse clinique finale.

L'absence de réponse après un ou deux cycles de CNA est un élément fiable surtout pour définir les patientes mauvaises répondeuses (mais l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle le font aussi très bien), comme l'ont montré Loo et al. [86] sur 54 patientes où une diminution de moins de 25 % après deux cycles prédisait l'absence de réponse complète dans 95 % des cas.

Critères cinétiques. En IRM dynamique avec injection de sels de gadolinium, des données dynamiques sont facilement obtenues. Gilles et al. [64] avaient montré dans plus de 80 % des cas une corrélation

entre l'intensité du rehaussement initial et le volume tumoral résiduel. D'autres travaux ont montré qu'était prédictif de réponse l'aplatissement de la courbe après une cure [119], et à l'inverse que l'absence de diminution du phénomène de lavage était en faveur d'une mauvaise répondeuse [52].

Nouvelles techniques. Des études utilisant des données dynamiques représentant de façon plus fidèle la perfusion tumorale (Ktrans, Kep, Ve) ont montré une corrélation intéressante en termes de prédiction de réponse [11,169] et Pickles [112]. Ces travaux apportent des données intéressantes lorsqu'une diminution de ces paramètres était décrite après le premier cycle de CNA. Pour Pickles et al., en 2005 [112], la diminution des valeurs de Ktrans et Kep permet de différencier de façon statistiquement significative ($p < 0,01$) les patientes répondeuses (avec dans le même temps une élévation du paramètre Ve). Pour Ah See et al. [3], la corrélation optimale n'était retrouvée que pour le facteur Ktrans et les non-répondeurs (95 % des non-répondeurs identifiés et 73 % des répondeurs), la variation de taille n'étant par contre pas corrélée à la réponse (résultats inverses de ceux rapportés par Yu et al.).

Les techniques de spectroscopie par IRM semblent également avoir le potentiel de prédire la réponse de façon très précoce dans les 24 heures suivant le cycle de CNA dans une étude expérimentale. Le travail de Meisamy et al. [98] évaluant 35 patientes incluses de façon prospective et traitées selon un schéma mixte, la diminution du pic de choline notamment après la deuxième cure était plus fiable que la réduction des dimensions de la lésion pour différencier les patientes en pCR ou non (mais sans atteindre la significativité). Sur 16 patientes, Tozaki et al. [152] montrent qu'une réduction de 50 % du taux de choline entre l'examen de référence et celui effectué après la deuxième cure permet de faire un tri entre les groupes des répondeurs et des non-répondeurs avec une VPP de 89 % et une VPN de 100 %. Dans cet article, ils montrent aussi que le taux de choline initial n'était pas différent entre les deux groupes. Ces données nécessitent d'être confirmées par d'autres travaux.

Fiabilité dans l'évaluation du résidu tumoral

Le taux de pCR est très variable entre les études s'établissant de 4 à 30 % en fonction du type de tumeurs initiales (cancer opérable d'emblée ou non), des cytotoxiques utilisés, de la finesse de l'analyse histologique (coupe de 0,5 ou 1 mm) et de la notion de réponse axillaire associée ou non.

Pour évaluer le résidu tumoral en fin de CNA, si la sensibilité de l'IRM est meilleure que pour les autres techniques (entre 90 et 100 %), la spécificité est en contrepartie relativement faible (entre 37 et 100 %). De plus, dans les différents travaux publiés, les résultats dépendent bien évidemment des critères histologiques retenus pour définir une pCR. Ainsi, dans l'étude de Morvan et al. [101], la sensibilité de l'IRM est de 100 % si on ne retient comme reliquat que des cellules invasives, mais elle diminue à 96 % si on inclut les lésions de CCIS ou les foci invasifs de moins de 1 mm. Dans ce dernier cas, on obtenait des valeurs de VPP et VPN respectivement de 92 et 80 % contre 85 et 100 % pour des résidus uniquement invasifs. Des résultats identiques sont retrouvés dans une étude prospective récente [48] menée sur 99 patientes comparant TEP, mammographie, échographie et IRM (46 patientes ayant bénéficié de l'IRM), où la sensibilité et la spécificité des quatre techniques étaient respectivement de 33 et 87 %, 92 et 57 %, 92 et 37 % et 90 et 40 % pour l'IRM.

La corrélation entre la taille tumorale résiduelle mesurée en IRM et l'histologie finale est également très variable. Elle était estimée par exemple à $r = 0,34$ dans l'étude de Morvan et al. [101], 0,48 dans celle de Wasser et al. [160] mais pouvait aussi s'élever entre 0,65 et 0,98 [1,17,50,78,85,107]. Les discordances de taille les plus importantes étaient retrouvées pour les lésions ayant régressé de façon fragmentée, les carcinomes lobulaires invasifs et l'association de lésions in situ à une composante invasive. Dans une étude prospective récente sur 48 patientes présentant un cancer localement avancé comparant examen clinique, mammographie et IRM, Wright et al. [166] retrouvent également une corrélation faible entre tailles tumorale et histologique respectivement de 0,63, 0,15 et 0,49. Cependant, si l'examen clinique présentait la meilleure corrélation en termes d'évaluation de la réponse complète (cinq sur six patientes), il considérait à tort 13 autres cas en réponse complète.

Sous-estimations du résidu tumoral : L'absence de rehaussement sur IRM postthérapeutique est en faveur d'une pCR à la condition formelle d'avoir un examen de référence avant traitement et d'avoir respecté un protocole adéquat (avec notamment des séquences dynamiques tardives). Cependant, de nombreux cas de sous-estimations et de faux-négatifs sont décrits dans les travaux, notamment pour des lésions invasives de petite taille (foci de moins de 1 mm), des lésions de carcinome canalaire in situ ou de carcinome lobulaire invasif : ces faux-négatifs sont engendrés soit par une absence totale de prise de contraste, soit par un rehaussement faible et retardé (lié à la dévascularisation induite par les traitements). De ce fait, l'IRM ne permet pas d'éviter le recours à une chirurgie systématique (tumorectomie au minimum) pour éviter un taux de récidive locale trop important.

Surestimations du résidu tumoral : À l'inverse, la présence d'un rehaussement ne signifie pas systématiquement la présence d'un reliquat tumoral mais peut correspondre à des lésions de fibrose ou à des phénomènes inflammatoires de résorption. Cela est retrouvé dans 6 à 66 % des cas. Ainsi dans l'étude Kwong et al. [82], sur six patientes pour lesquelles une pCR était retrouvée, quatre présentaient un rehaussement suspect en IRM.

La fiabilité de l'IRM a été validée pour des traitements utilisant des thérapeutiques antiangiogéniques de type bevacizumab [10]. Enfin, les résultats de l'IRM

semblent plus précis pour les tumeurs surexprimant HER2 et en cas d'utilisation du trastuzumab [31] probablement en raison de l'efficacité de ce traitement en termes de pCR (76 % des cas en pCR si HER+ et 35 % si HER2–). Cependant, dans cette publication, la sensibilité de l'IRM était diminuée en cas d'utilisation du bevacizumab : il conviendra donc pour l'interprétation de connaître l'histologie, le statut HER2 et le type de traitement utilisé.

Quelle utilisation des résultats de l'imagerie dans la décision thérapeutique post-CNA (point de vue du radiologue) ?

En 2004, Thibault et al. [150] avaient analysé, de façon rétrospective, l'utilisation qu'auraient pu faire les chirurgiens des résultats de l'IRM préopératoire et post-CNA. Sur les données initiales, 20 % des patientes (6/30) auraient eu une mastectomie au lieu d'une CNA pour des raisons de multifocalité, mais chez deux d'entre elles, la CNA a permis une chirurgie partielle en berges saines. Chez 14 femmes (47 %), l'examen posttraitement aurait permis une meilleure planification de l'acte chirurgical : cinq d'entre elles avaient une lésion circonscrite et auraient pu bénéficier d'un traitement conservateur, les neuf autres étaient suspectes de maladie multifocale et devaient bénéficier d'un geste radical. Chez l'une d'entre elles, une récidive à 15 mois aurait peut-être pu être évitée (multifocalité sur l'IRM posttraitement). Plus récemment, une étude a apporté des éléments sur l'impact de l'IRM sur les indications de chirurgie sur une série prospective de 76 patientes [31]. La concordance entre les chirurgiens sur l'IRM initiale était excellente (97 %) mais chutait à 88 % avec l'IRM post-CNA : dans neuf cas discordants, sept auraient dû bénéficier d'un traitement conservateur (pCR ou lésions résiduelles minimes à l'examen final) et deux auraient dû être traitées par mastectomie (deux faux-négatifs de l'IRM avec lésions histologiques résiduelles de grande taille). Les discordances les plus importantes survenaient chez les patientes présentant une très bonne réponse avec une tumeur initiale de volume important ; ainsi, chez 22 patientes potentiellement candidates à une chirurgie partielle alors qu'une mastectomie totale avait été initialement prévue, seule huit d'entre elles ont opté pour ce choix.

L'imagerie peut-elle apporter des éléments pronostiques en termes de récidive et de survie globale ?

Des données récentes de la littérature semblent montrer que l'imagerie pourrait apporter des éléments en termes de pronostic. Ainsi, Pickles et al. [113] viennent de montrer que les critères reflétant la perfusion tumorale et la néoangiogenèse accessible en IRM dynamique pouvaient avoir une valeur pronostique sur la survie sans récidive et la survie globale ; ainsi, le rehaussement à 30 secondes et l'aire sous la courbe étaient des paramètres discriminants en analyse uni- et multivariée au même titre que le grade ou d'autres paramètres plus classiques. Ces éléments seront à valider sur des études prospectives.

Conclusion du groupe

L'imagerie tient une place très importante dans la prise en charge des cancers du sein localement évolués devant bénéficier d'une CNA. L'IRM semble la technique la plus appropriée à tous les stades de la prise en charge et notamment pour l'évaluation de la réponse précoce et préopératoire. Cependant, l'évaluation de la réponse finale n'est pas assez fiable pour éviter le recours à une chirurgie localisée du lit tumoral (qui doit donc être repéré initialement par un ou des clips) lorsque la réponse clinique ou en imagerie paraît complète.

Les recommandations de l'EUSOMA [127] publiées en mai 2010 sont :

- l'IRM peut être indiquée pour les patientes présentant un cancer potentiellement opérable à la condition que l'évaluation par IRM préthérapeutique ne retarde pas la mise en route du traitement. De même, l'IRM préchirurgicale doit être réalisée dans les deux semaines avant la chirurgie, et la réalisation de cet examen ne doit pas augmenter le délai de prise en charge de plus d'un mois ;
- l'évaluation finale doit être faite en possession de l'IRM préthérapeutique, et tout rehaussement même faible et tardif dans la région tumorale initiale doit être considéré comme une lésion résiduelle ;
- les mensurations doivent être effectuées selon les critères WHO ou RECIST ;
- l'interprétation doit être faite avec précaution en cas d'utilisation de taxanes ou de bevacizumab ;
- pour toute prise de contraste préopératoire pouvant modifier le staging, une preuve histologique doit être apportée (accès aisé à la biopsie sous IRM) ;
- chez les patientes non répondeuses, l'IRM n'apporte pas d'élément supplémentaire aux données de l'imagerie conventionnelle et de l'examen clinique et n'est donc pas recommandée.

Recommandations

Le bilan post-CNA doit comporter :

- Mammographie + échographie mammaire (grade A)
- IRM mammaire (accord d'experts)
  - À réaliser idéalement deux semaines après le dernier cycle de CT et deux semaines avant l'acte chirurgical
  - À condition de disposer d'une IRM préthérapeutique
  - Sa sensibilité supérieure à l'évaluation par mammographie + échographie
  - Elle permet une appréciation du mode de régression (concentrique ou fragmentée)
  - Sa spécificité moyenne/pCR
  - Difficulté d'estimation de la taille par IRM/histologie (risque de sur- ou sous-estimation)

CNA des tumeurs HER2+

Revue de la littérature

L'indication de CNA des cancers du sein HER2+ est la même que pour les autres types de cancer du sein et reste la CS. Les traitements locorégionaux (chirurgie et/ou radiothérapie) ainsi que l'HT adjuvante pour les tumeurs RH positifs s'appliquent après CT première selon les mêmes règles que pour les autres cancers du sein.

Selon les études publiées (Tableau 3), la CNA des cancers du sein HER2+ non inflammatoire est à base d'une association de trastuzumab et de CT. Les premiers résultats d'autres associations, notamment avec le lapatinib et le pertuzumab, ont été communiqués lors du SABCS 2010 ; ils ne peuvent être délivrés à ce jour. Le trastuzumab adjuvant est utilisé selon les standards pour un total de 18 injections.

Il n'y a pas d'étude comparant trastuzumab néoadjuvant versus adjuvant pouvant démontrer d'effet bénéfique sur la survie sans récidive ou la survie globale de l'introduction précoce de la thérapeutique anti-HER2. Néanmoins, il existe des arguments laissant à penser à un effet bénéfique de l'introduction précoce du trastuzumab associé à la CT soit en situation adjuvante [109], soit en situation métastatique [74,90].

Chez les patients avec cancers du sein HER2+, les CNA contenant du trastuzumab sont supérieures, en termes de réponse histologique, aux mêmes CT sans trastuzumab [25,63]. De nombreuses phases II ont aussi été publiées (Tableau 4). Le rôle néoadjuvant des anthracyclines, en association avec le trastuzumab,

Tableau 3. CNA dans les cancers du sein HER2+. Taux de réponse et taux de conservation

	Année	*Protocole de traitement*	*N*	*RO (%)*	*RCc (%)*	*pCR (%)*	*Chir Cons*
Burstein et al. [24]	2003	Trastuzumab hebdomadaire × 12 Paclitaxel/3s (175 mg/m^2)	40	75	30	18	58
Van Pelt et al. [158]	2003	Trastuzumab hebdomadaire × 12 Docétaxel/3s (100 mg/m^2)	22	77	41	NR	
Wenzel et al. [162]	2004	Trastuzumab hebdomadaire × 12 Docétaxel (30 mg/m^2), épirubicine hebdomadaire (35 mg/m^2)	14	86	NR	7	79
Buzdar et al. [25]	2005	Paclitaxel/3s (225 mg/m^2) × 4 FEC75/3s × 4, ± trastuzumab hebdomadaire × 24	19 23	94,7 95,6	47,4 86,9	26,3 65,2	
Buzdar et al. [27]	2007	Paclitaxel/3s (225 mg/m^2) × 4 FEC75/3s × 4, + trastuzumab hebdomadaire × 24	45			60	
Coudert et al. [40]	2006	Trastuzumab hebdomadaire × 18 Docétaxel/3s (100 mg/m^2) × 6	33	96	73	47	77
Hurley et al. [71]	2006	Trastuzumab hebdomadaire × 12 Docétaxel/3s (70 mg/m^2) + cisplatin/3s (70 mg/m^2)	34	100	NR	21	
Sano et al. [126]	2006	Trastuzumab Docétaxel/3s (100 mg/m^2) × 4	21	90	24	21	
Coudert et al. [41]	2007	Trastuzumab hebdomadaire × 18 Docétaxel/3s (75 mg/m^2) + carboplatin AUC 6/3s	69	95	85	37	64
Harris et al. [68]	2007	Trastuzumab hebdomadaire × 12 Vinorelbine hebdomadaire (25 mg/m^2) × 12	42	88	38	19	
Limentani et al. [84]	2007	Trastuzumab hebdomadaire × 12 Docétaxel/2s (60 mg/m^2) + vinorelbine : 2s (45 mg/m$^{2)}$	17	88	65	42	
Mehta et al. [97]	2008	AC/3s (60/60 mg/m^2) OR dose-dense AC/3s + GMCSF TCH hebdomadaire (T-80mg/m^2, C-AUC 2, H*13)	8	NR	62,5	87,5	
Paluch-Shimon et al. [106]	2008	Doxorubicine 60 mg/m^2 et cyclophosphamide (600 mg/m^2) 4 cycles/3s then weekly taxane (paclitaxel or docetaxel) with weekly trastuzumab (4 mg/kg initial loading dose followed by 2 mg/kg) for 12 weeks	37 24		32 79	24 75	68 75
Shimizu et al. [136]	2009	Anthracycline + taxane Anthracycline + taxane + trastuzumab	71 54			24 50	
Gianni et al. [63]	2010	Doxorubine–paclitaxel × 3, paclitaxel × 4, CMF × 3 associated or not to trastuzumab 3 weekly	115 117	74 87		19 38	
Uncht et al. [156]	2010	Épirubicine 90 mg/m^2–cyclophosphamide, docétaxel 100 mg/m^2 vs docétaxel 75 mg/m^2–capécitabine vs docétaxel 75 mg/m^2 then capecitabine associated to 3 weekly trastuzumab	146 144 136	91	35	32,9 31,3 34,6	63
Wielders et al. [163]	2010	Capecitabine 900 mg/m^2 twice daily, D1–D14, Docetaxel 36 mg/m^2 D1 and D8. Trastuzumab (8 mg/kg initial loading dose followed by 6 mg/kg/3 weekly) 6 courses. Adjuvant trastuzumab then capecitabine associated to 3 weekly trastuzumab	50	88	14	50	16
Pierga et al. [114]	2010	4 EC (75/750(3 weekly then 4 DOC (75) three weekly ± Trastuzumab (8 mg/kg initial loading dose followed by 6 mg/kg/3 weekly). Adjuvant trastuzumab	58 62	77,4 86,2	22,4 32,9	19 26	50

Tableau 4. CNA dans les cancers du sein HER2+. Données de survie par durée de suivi médian

Étude	*Suivi médian (mois)*	*Survie sans récidive % [IC 95 %]*	*Survie globale % [IC 95 %]*
Guiu et al. [67]	48	73,2 [63,8–80,6]	91,9 [84,23–95,9]
Hurley et al. [71]	43	81 [64,6–90]	86 [71–94]
Gianni et al. [63]	38,4	71	87
Buzdar et al. [25,27]	36,1	100 [85,2–100]	
Shimizu et al. [136]	12	92	
	24	78	
Wielders et al. [163]	21	90	92

dans les cancers du sein HER2+, n'a jamais été testé dans une étude randomisée. Les taux de pCR obtenus avec des schémas anthracycline–trastuzumab varient de 7 à 75 %. Ceux obtenus sans anthracycline varient de 18 à 47 %. Les taux de CS ne sont pas toujours rapportés et dépassent constamment 50 %.

L'adjonction du trastuzumab à une CT est maintenant bien connue sur le plan de la toxicité qui n'est pas aggravée. L'association d'anthracycline et de trastuzumab fait craindre une toxicité cardiaque, qui a été décrite entre 1,9 et 3,8 % d'événements cardiaques, dès les premières études [132,139] et dans les études adjuvantes [77,111,120,138]. Néanmoins, ces données sont contrebalancées par les données des études néoadjuvantes. Dans l'étude de Buzdar et al., aucune toxicité cardiaque n'est observée [25,27]. Dans celle de Gianni et al., la toxicité cardiaque est de 11 % indépendamment de l'adjonction du trastuzumab, et la baisse la plus importante de la fraction d'éjection ventriculaire (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria grade 1, 2 or 3) a été rapportée plus fréquemment pour l'association CT trastuzumab (23,2 et 2 %) que pour la CT seule (16,1 et 0 %) [63]. Enfin, dans l'étude de Untch et al., la toxicité cardiaque rapportée est de 0,6 % [156]. Toutefois, plus récemment Bozovic-Spasojevic et al. ont souligné le risque réel de toxicité cardiaque de l'association trastuzumab et anthraycline en néoadjuvant et déconseillent cette prescription en dehors d'un essai thérapeutique [22]. Pour l'instant, l'utilisation concomitante du trastuzumab et des anthracyclines reste donc contre-indiquée même si cette notion peut évoluer dans les années futures.

La survie des cancers du sein HER2+ après CNA contenant du trastuzumab est rarement rapportée (Tableau 4). Les résultats obtenus, avec ou sans anthracycline, en termes de survie sans récidive et de survie globale sont de qualité et équivalents à ceux des études adjuvantes.

Recommandations concernant la CNA des tumeurs HER2+

- Le trastuzumab est associé à la CT (grade A)
- Le trastuzumab adjuvant est un standard (18 injections j1 = j21 au total) (grade A)
- Les schémas publiés en phase III (grade A)
- L'association trastuzumab et anthracycline reste contre-indiquée en dehors d'un essai thérapeutique (grade A)
- Du fait de l'absence de différences en termes de survie des approches néoadjuvantes et adjuvantes démontrée pour la population générale de cancers du sein dans des essais cliniques, il paraît logique de pouvoir proposer aux patientes en situation néoadjuvante des schémas séquentiels associant anthracyclines (trois ou quatre cycles) suivis de l'association taxanes + trastuzumab (trois ou quatre cycles) [accords d'experts]
- Autres schémas possibles (grade B)
  - Trastuzumab + docétaxel 100 × 6
  - Trastuzumab + docétaxel 75 + carboplatine AUC 6 × 6

CNA des tumeurs HER2 négatives

Revue de la littérature

Les premiers essais thérapeutiques de CNA ont utilisé des CT de type CMF puis des schémas avec anthracyclines [117,144]. La plus importante des études adjuvantes fut la NSABP B-18 qui comparaît quatre cycles de AC avant versus après chirurgie. Le taux de CS a été plus important dans le bras CNA (67 versus 60 %, $p = 0,002$) [164].

L'addition d'un taxane aux anthracyclines permet d'obtenir des taux de pCR plus importants [16,147]. Dans l'étude de Hutcheon et al., 162 patientes en réponse complète ou partielle après quatre cycles de CNA avec anthracycline ont été randomisées entre chirurgie d'emblée et quatre cycles de docétaxel avant chirurgie : le taux de pCR a été de 16 versus 34 % respectivement entre les deux bras ($p = 0,04$), et après un recul médian de 65 mois, les auteurs ont rapporté un taux de SG de 78 versus 95 % respectivement entre les deux bras ($p = 0,04$) [72]. Dans l'essai du NSABP B-17, le taux de pCR est multiplié par 2 chez les patientes recevant du docétaxel en plus des anthracyclines : 26,1 versus 13,7 % ; mais les auteurs ne rapportent pas de différence en survie entre les deux bras [16].

Des études de phase I ou II, récentes, ont inclus la gemcitabine ou la capécitabine. Les sels de platine ont

montré des taux de pCR importants chez des patientes mutées pour BRCA1 et ayant une tumeur triple négative dans de petites séries. Mais le niveau de preuve est largement insuffisant pour modifier les standards.

Recommandations

La CNA tumeurs HER2 négatives (accord d'experts)

- Les CT sont à base d'anthracycline et de taxane
- Six à huit cycles de CT

➔ L'inclusion dans un essai thérapeutique est fortement recommandée pour les tumeurs triples négatives

HNA : quelle HT et pour quelle durée ?

Revue de la littérature

Nous dressons une revue de la littérature.

HNA

Peut-elle être envisagée chez une femme non ménopausée qui présenterait une tumeur potentiellement hormonosensible ?

Aucune étude clinique de phase III randomisée n'a été publiée sur ce thème, à part l'étude randomisée du groupe de Nottingham qui compare l'HNA (tamoxifène seul ou tamoxifène + agoniste de la LHRH) à un traitement associant CNA suivi de mastectomie et d'HT adjuvante. Les tumeurs étaient toutes localement avancées et les RH ont été dosés a posteriori. Les patientes recevaient un traitement locorégional en cas de reprise évolutive seulement : il ne s'agissait donc pas d'un vrai TNA. La survie sans récidive locorégionale est moins bonne dans le groupe traité par HT seule, mais la SG et la survie sans métastase sont identiques [147]. Une autre étude sur la thématique a été publiée par Torrisi et al. [151] qui ont traité par agoniste de la LHRH + létrozole en néoadjuvant des femmes ayant une tumeur RH+. Trente-deux patientes évaluables ont reçu l'agoniste de la LHRH pendant une durée médiane de 5,2 mois et le létrozole pendant quatre mois. Quinze réponses partielles cliniques et échographiques et une pCR ont été obtenues.

Quelle HT ? AI versus tamoxifène

La démonstration de l'efficacité supérieure des AIs par rapport au tamoxifène en phase palliative a incité à leur utilisation en phase néoadjuvante, alors même qu'ils n'avaient pas d'AMM en adjuvant. Des phases II montrent l'efficacité de l'anastrozole, du létrozole et de l'exémestane chez des femmes âgées ayant une tumeur RH+.

Puis, des phases III comparant tamoxifène à un AI ont été conduites et publiées (Tableaux 5 et 6) :

- **l'étude 024** [51] a comparé le tamoxifène au *létrozole* pendant quatre mois chez 207 patientes qui avaient toutes des tumeurs RH+, jugées trop volumineuses pour être traitées d'emblée par une chirurgie conservatrice, et 14 % des femmes étaient

Tableau 5. Liste des études de phase III ayant comparé le tamoxifène à un AI en néoadjuvant

Étude	*Bras*	*Nombre ptes*	*Durée du ttt (mois)*	*Références*
P024	Let vs tam	L 162/T 175	4	Eiermann et al. 2001 [51]
IMPACT	Ana vs Tam vs Comb	A 113/T 108	3	Smith et al. 2005 [141]
PROACT	Ana vs Tam ± CT	A 228/T 223	3	Cataliotti et al. 2006 [28]
Exemestane	Exe vs tam	E 76/T 75	3	Semiglazov et al. 2005 [134]

ttt : traitement ; ptes : patientes.

Tableau 6. Résultats des études de phase III ayant comparé le tamoxifène à un AI en néoadjuvant

	Letrozole P024	*IMPACT*	*PROACT*
Pts : nb et caractéristiques	337 randomisées 0 BCS possible au départ et 14 % inopérable	330 randomisées 96/220 éligible pour BCS	451 randomisées 386 nécessitaient mastectomie au départ ou bien étaient inopérable
Durée du traitement	4 mois	3 mois	3 mois ± CT
Objectif principal	Réponse clinique	Réponse clinique	Réponse échographique
Réponse clinique	55 % L vs 36 % T ; $p < 0,001$	37 % A vs 36 % T	
Réponse échographique	35 % L vs 25 % T ; $p = 0,042$	34 % A vs 20 % T	36,2 % A seul vs 26,5 % T seul ; $p = 0,07$
Taux de BCS (par *down staging*)	45 % J vs 35 % T ; $p = 0,022$	44 % A vs 31 % T ; $p = 0,23$ 45,7 % A vs 22,2 % T des 124 ptes ; $p = 0,03$	43 % A vs 30,8 % T ; $p = 0,04$ (ptes chez qui la BCS n'étaient pas possible au départ)

pts : patients ; nb : nombre.

considérées comme inopérables d'emblée. Il s'agit d'une étude de phase III en double insu. Au-delà de quatre mois d'HNA, une chirurgie a été réalisée dont les modalités étaient fonction du reliquat tumoral. La réponse clinique a été estimée à 55 versus 36 % en faveur du létrozole ($p < 0,001$). Le taux de réponse échographique était de 35 versus 25 % ($p = 0,042$) ; le taux de réponse mammographique était de 34 % (dont sept RC) versus 17 % ($p < 0,001$). Enfin, une chirurgie conservatrice a pu être réalisée chez 45 % des patientes dans le bras AI versus 35 % dans le bras tamoxifène ($p = 0,022$) ;

• **l'étude IMPACT** [141] a comparé le tamoxifène à l'*anatrazole* versus *l'association* des deux. Il s'agissait d'une étude en double insu avec placebo portant sur 330 patientes. La durée de l'HNA était de trois mois. Les tumeurs étaient RH+ dans 99 % des cas. Les taux de réponses sont équivalents dans les trois bras, qu'ils soient évalués par la clinique ou l'échographie. Le taux de réponse clinique a été estimé à 37 versus 36 versus 39 % respectivement pour les bras anastrozole, tamoxifène et association (p = NS). Les auteurs ont rapporté un taux de réponse échographique de 24 versus 20 versus 28 % (p = NS). Globalement, le taux de conservation était également identique entre les bras : 44 versus 31 % pour respectivement les bras anastrozole et tamoxifène ($p = 0,23$). Si l'on considère les 124 patientes dont la taille de la tumeur tumorale initiale nécessitait une mastectomie, celles traitées par anastrozole ont eu un taux de CS de 45,7 versus 22,2 et 26,2 % chez celles traitées par tamoxifène ou l'association des deux ($p = 0,03$) ;

• **l'étude PROACT** [28] est une étude menée en double insu chez 451 patientes. Elle a comparé le tamoxifène à l'*anastrozole* (± CT dans chacun des bras) pendant trois mois. Presque toutes les patientes avaient une tumeur RH+ (4 % seulement dans chaque bras de tumeurs avec RH inconnus). Cent trente-sept femmes ont aussi reçu une CNA, sans que cela améliore le taux de réponse clinique. Après exclusion des patientes qui ont aussi eu une CNA, le taux de réponse échographique est de 36,2 versus 26,5 % avec l'anastrozole et le tamoxifène respectivement ($p = 0,07$). Chez les patientes non opérables d'emblée ou bien chez lesquelles une chirurgie conservatrice n'était pas possible d'emblée, les auteurs rapportent :

  – un taux de réponse objective clinique de 48,6 versus 35,8 % ($p = 0,04$) ;

  – un taux de réponse échographique de 36,6 versus 24,2 % ($p = 0,03$) ;

  – et, en conséquence, l'anastrozole ou le tamoxifène améliore la faisabilité de la chirurgie dans respectivement 43 et 30,8 % ($p = 0,04$) des cas ;

• une seule étude randomisée [134] portant sur seulement 151 patientes a comparé *l'exémestane* au tamoxifène en néoadjuvant pendant trois mois. Le taux de réponse clinique est de 76 versus 40 % ($p = 0,05$) et le taux de CS de 37 versus 20 % ($p = 0,05$) respectivement pour les deux HT ;

• enfin, une méta-analyse portant sur les études P04, IMPACT, PROACT et celle réalisée avec l'exémestane confirment cette supériorité en termes de taux de réponse objective clinique (RR : 1,29 ; IC 95 % : 1,14–1,47 ; $p < 0,001$), de taux de réponse échographique (RR : 1,29 ; IC 95 % : 1,10–1,51 ; $p = 0,002$) et de taux de CS (RR : 1,36 ; IC 95 % : 1,16–1,59 ; $p < 0,001$) [135].

Durée de l'HNA

Peu d'études se sont intéressées à la question. Il n'existe pas de phase III randomisée.

Les éléments de réponse proviennent de deux articles :

• **une phase IIb/III** s'est intéressée à la question de la durée optimale de l'HNA [80], mais ne permet pas d'y répondre. Il s'agit d'une étude conduite, avec le létrozole, chez 33 femmes seulement, ayant une tumeur RH+, d'emblée non accessible à une CS. Quatorze patientes ont reçu le létrozole pendant quatre mois et 15 patientes au-delà de quatre mois. La majorité des réponses complètes ou partielles ont été obtenues dès quatre mois ; cependant, des poursuites de régression tumorale ont été observées au-delà (jusqu'à huit mois). Un peu plus de 70 % des patientes ont pu avoir une CS alors qu'initialement elles étaient toutes éligibles pour une mastectomie ;

• **une étude observationnelle** dans laquelle 163 patientes ont reçu du létrozole en néoadjuvant dont 63 plus de trois mois (38 plus d'un an et 23 plus de deux ans). À trois mois, 69,8 % des patientes avaient une réponse partielle ou complète ; mais le taux de réponse augmente jusqu'à 83,5 % si l'on prolonge la durée de l'HT. La poursuite du létrozole au-delà de trois mois a permis d'augmenter le nombre de patientes qui ont pu avoir au final une conservation : 81/134 soit 60 % à trois mois versus 96/134 soit 72 % en poursuivant [47].

HNA versus CNA : études comparatives

• Dans une étude de phase II randomisée, Semiglazov et al. ont traité 239 patientes, ménopausées, non éligibles pour une CS d'emblée et présentant un cancer du sein RH+ soit par CNA (doxorubicine 60 mg/m^2 + paclitaxel 200 mg/m^2 ; j1 = j21 ; quatre cycles ; n = 118), soit par HNA (exémestane n = 60 ou anastraozole n = 61 ; pendant trois mois) [133]. Ces auteurs rapportent un taux de réponse clinique objective de 64 % dans chacun des bras, un taux de pCR de 3 versus 6 % ($p > 0,05$) dans les bras HT versus CT respectivement, un taux de progression de 9 % dans chacun des bras et un taux de CS de 33 versus 24 % en faveur de l'HT ($p = 0,058$). Aucun renseignement concernant le grade de la tumeur ou l'index de prolifération dans la publication. Si l'on considère le sous-groupe des patientes (n = 70 dans le bras HT et n = 63 dans le bras CT) ayant une tumeur exprimant fortement le RE (score d'Allred ≥ 6 ou ≥ 120 fmol/l), l'HT a tendance à être supérieure à la CT en termes de réponse clinique

objective (70 versus 60 %, $p = 0,068$), de réponse à la mammographie (66 versus 60 %, $p = 0,088$) et de CS (43 versus 24 %, $p = 0,054$). Après un recul médian de 36 mois, le taux de rechute locorégionale est identique entre les deux bras : 3,3 versus 3,4 % pour respectivement HT et CT. Soulignons que la médiane d'âge dans cette étude est assez élevée dans les deux bras (68 ans pour le bras CT et 67 ans pour le bras HT) ;

• lors de l'ASCO 2010, le groupe du GEICAM a rapporté les résultats d'une étude clinique de phase II comparant une CT (quatre EC tous les 21 jours puis quatre TXT tous les 21 jours) à une HT (exémestane ± goserelin) chez 95 patientes présentant une tumeur RE+, RP+, HER2– et CK8/18+ [5]. Quarante-sept patientes ont reçu la CNA et 48 patientes ont reçu l'HNA. Plus de 50 % des femmes étaient en préménopauses. Le taux de réponse mesuré en IRM était supérieur dans le bras CT versus HT chez les femmes non ménopausées (18/24 pour la CT versus 12/27 pour l'HT ; $p = 0,027$). Mais chez les femmes ménopausées avec un taux initialement bas de Ki67, les deux bras sont comparables.

Conclusion du groupe

Les femmes non ménopausées ne peuvent donc prétendre à une HNA, exception faite de rares cas où, en présence d'une tumeur localement avancée, la CT serait contre-indiquée.

Les études démontrent la supériorité des AIs sur le tamoxifène en néoadjuvant.

À la lumière de la littérature trop pauvre sur le sujet, aucune conclusion définitive ne peut être donnée. Trois à quatre mois de traitement semble un minimum (sauf progression), et il semble que la majorité des RP soient alors obtenues. Poursuivre au-delà (jusqu'à huit mois ou jusqu'à réponse clinique et/ou échographique jugée comme maximale) pourrait augmenter les chances de réponse et donc de CS ultérieure. C'est une option mais sous surveillance.

Recommandations concernant l'HNA

Elle ne peut être considérée comme un standard chez la femme non ménopausée, en l'absence d'étude (accord d'experts)

➔ À considérer uniquement chez les femmes ménopausées

• Supériorité des AI par rapport au tamoxifène (grade B)

• Durée minimale de trois à quatre mois (grade C) mais semble insuffisante (accord d'experts)

➔ Option : poursuivre (sous surveillance) jusqu'à obtention d'une réponse clinique/radiologique jugée comme maximale (accord d'experts)

Traitement locorégional

Revue de la littérature

Voici une revue de la littérature.

Évaluation de la réponse (le point de vue du chirurgien)

La qualité de l'évaluation de la réponse tumorale dépend de la qualité du bilan initial. L'évaluation clinique reste fondamentale [23]. Pour cela, le chirurgien devra voir la patiente initialement pour confirmer le risque de mastectomie. La cause potentielle de la mastectomie doit alors être précisée : volume tumoral, composante intracanalaire associée (microcalcifications), volume du sein. La description de la tumeur doit être rigoureuse, aidée d'un schéma, avec des mesures objectives (diamètre, positionnement tumoral sur le cercle horaire, distance par rapport à l'aréole). Le bilan morphologique s'accompagne du positionnement d'un clip au centre de la tumeur mais également sur toute autre anomalie qui devrait être enlevée lors de la chirurgie [23]. L'évaluation tumorale est difficile. Le taux de corrélation avec l'évaluation histologique reste inférieur à 50 %. Prati et al. [115] pensent que l'évaluation clinique de la réponse est mieux corrélée à la pathologie que la mammographie ou l'IRM. Straver et al. [142] publient, à partir de 208 patientes, que l'IRM permet d'évaluer correctement la maladie résiduelle dans 76 % des cas. Ils concluent que les critères IRM principaux pour prédire la conservation sont la taille tumorale au départ, sa réduction après CNA et la corrélation au statut hormonal et HER2. L'IRM semble intéressante pour définir le mode de réponse, surtout l'existence d'une fragmentation tumorale. La normalisation de l'IRM après CNA, notamment la disparition de tout rehaussement, n'est pas synonyme de pCR et ne peut exclure la chirurgie.

La réponse tumorale est le facteur déterminant du pronostic. Guarneri et al. [66] rapportent les résultats de 1 732 cancers du sein traités au MD Anderson par CNA. Le taux de pCR est de 13, 24 % si RE– et 8 % si RE+. En fonction de la réponse histologique, pCR versus non pCR, la survie globale à cinq ans passe de 96 à 84 % pour les RE+ et de 84 à 67 % pour les RE–. Il est intéressant de noter que l'augmentation du taux de pCR ne s'accompagne pas toujours d'une augmentation parallèle du taux de CS. Dans l'essai NSABP B-27 [16], malgré le fait que le taux de pCR doublait de 13,7 à 26,1 %, la CS n'augmentait pas (61,5 versus 63,7 %), pas plus que la survie globale. Une forme particulière de pCR concerne les tumeurs infiltrantes ou ne persiste que la CICE après CNA. Cette CICE explique, en cas de pCR, un taux de mastectomie plus important, 40 % pour Jones, 62 % pour Mazouni et al. [96]. Dans les deux séries, la CICE résiduelle n'a aucun impact sur la DFS (85 %) et la survie globale (93 %), et le taux de RL n'est pas augmenté.

Type de chirurgie

Résection glandulaire

Bonadonna et al. [20] furent une des premières équipes à démontrer que la CNA permet de transformer

une indication de mastectomie en CS. En utilisant des schémas de CNA très classiques (CMF, FAC, FEC), ils ont publié une transformation de l'indication chirurgicale dans 77 % des cas, qui souligne l'impact de la motivation du chirurgien sur l'attitude retenue. Les essais phase III publiés confirment l'augmentation de la CS en cas de CNA mais également l'absence de consensus sur la technique de résection glandulaire à réaliser et le caractère hétérogène de la réponse tumorale. Certaines tumeurs se réduisent de façon concentrique alors que d'autres se fragmentent sur toute la surface tumorale de départ [23]. Dans ces cas, une chirurgie limitée au centre de la tumeur expose à un risque majeur de maladie résiduelle et donc de RL. Straver et al. [143] étudient 251 patientes traitées par CNA. Ils publient pour les groupes histologiques et biologiques le gain en conservation et le taux de rechute locale à trois ans. Vingt pour cent des lobulaires sont conservés contre 40 % des canalaires. Une patiente sur deux, pour un lobulaire, doit bénéficier d'une mastectomie de rattrapage pour marge non saine. Quarante-cinq pour cent des tumeurs HER2+ sont conservées contre 24 % des triples négatifs et 39 % des RE+. Les auteurs questionnent le bien-fondé d'une CNA pour les tumeurs lobulaires et soulignent que si le pCR des RE+ est faible, leur augmentation de CS est importante. Dans cette série, le type de chirurgie est classique, c'est-à-dire limité au résidu tumoral, on peut avec raison se poser le bien-fondé de cette résection glandulaire limitée pour les T lobulaires. Untch et al. [155] démontrent que le taux de pCR est fortement augmenté pour les femmes HER2+ qui reçoivent du trastuzumab (31,7 %), alors qu'il n'est que de 15,7 % pour les HER2–. Malgré cela, le taux de CS est le même (63 %) dans les deux groupes avec 20 % de pCR pour les femmes mastectomisées dans le groupe HER2+.

Boughey et al. [21] notent que le volume glandulaire réséqué est moins important après CNA et que le taux de réexcision n'est pas augmenté que la taille initiale soit supérieure ou pas à 2 cm.

L'étude de la littérature confirme l'hétérogénéité des techniques de résection glandulaire. Schématiquement, ces résections apparaissent limitées en Amérique du Nord, un peu plus larges en Europe, où certaines équipes réalisent systématiquement des quadrantectomies anatomiques (Milan). Aucun essai prospectif n'a comparé, après CNA, la résection classique (tumorectomie élargie) à la résection standardisée du quadrant. L'attitude d'adapter le volume de glande réséquée à la réponse tumorale paraît logique dans le cadre du concept de conversion qui transforme une indication initiale de mastectomie vers une chirurgie conservatrice.

Pour définir le type de résection glandulaire à effectuer après CNA, il nous semble important d'intégrer le type tumoral (histologie, CICE), le stade initial (taille, N, multifocalité), la prédiction de la réponse (RE, grade, Ki67, Her2) et le mode de réponse tumoral (concentrique/fragmentation). Il faut proposer une chirurgie d'exérèse large (quadrantectomie ± remodelage glandulaire) aux sous-groupes à risque : femmes jeunes, T initiale supérieure à 5 cm, N2 initial, type lobulaire, réponse tumorale fragmentée, maladie résiduelle multifocale.

Pour le cas particulier des tumeurs non répondeuses à la CNA, leur très mauvais pronostic systémique doit faire étudier des prises en charge non mutilantes comme une résection oncoplastique même R1 ou un rattrapage local par radiochimiothérapie.

Prélèvement ganglionnaire

Plusieurs séries récentes confirment la faisabilité de la recherche du ganglion sentinelle (GS) en cas de CNA (Tableau 7). Classe et al. [34] publient une série de 195 KS traitée par CNA (GANEA), ayant bénéficié de la recherche du GS. Le taux de détection global était de 90 %, plus important en cas de N0 clinique initial (94,6/81,5 % si N1, $p = 0{,}008$). Le taux de faux-négatif était de 11,5 %, plus faible pour les N0 initiaux (9,4/15 % si N1, $p = 0{,}66$). Dans l'essai NSABP B-27, Mamounas et al. [88] confirmaient un taux d'identification de 84,8 %, meilleur pour la recherche combinée (87,6 %). Le taux de faux-négatif était de 10,7 %. La méta-analyse de Xing et al. [167] confirme un taux de détection de 90 % et de faux-négatifs de 12 %. Dixon

Tableau 7. Ganglion sentinelle après CNA

Étude	*Tumeur*	*N° de patients*			*Tx identification rate (%)*			*Tx faux neg (%)*			*Concordance (%)*		
			N0	*N1*		*N0*	*N1*		*N0*	*N1*		*N0*	*N1*
Mamounas et al. [88]	T ≤ 2 cm T > 4 cm	428	326	102	84,8	84,4 *p* = 0,75	86,3	10,7	9 à 14 %		95,6	–	–
Classe et al. [34]	T1–T3	195	130	65	90,1	94,6 *p* = 0,08	81,5	11,5	9,4 *p* = 0,66	15	96,5	97,5	94
Komenaka (2010)	T1–T3	37	24	13	100	–	–	–	–	–	90	–	–
Schwartz (2010)	T0 (N1)–T4	79	40	39	98,7	–	–	1/79	–	–	–	–	–
Jurado (ASCO 2010)	T1–T4 *(45 % T3–T4)*	51	17	34	92	–	–	1/48	100 *p* = 0,23	96	–	–	–
Ohtani (ASCO 2010)	–	242	242	0	86,9	–	–	3,4	–	–	–	–	–

Tx : taux ; faux neg : faux-négatif.

[46] rapporte une série compilée de 793 patientes avec ganglion prouvée positif initialement, ayant bénéficié d'une CNA puis de la recherche du GS. Le taux d'identification se maintenait à 90 % pour 11 % de faux-négatif. Trente-cinq pour cent des GS était négatif, témoin direct du downstaging chimio-induit. Il conclut que la recherche du GS est raisonnable pour les patientes N+ au départ mais avec une imagerie de réponse ganglionnaire complète après CNA. Cette stratégie rend obsolète la recherche du GS avant CNA, qui impose deux opérations à la patiente.

Ces résultats sont comparables aux séries de GS pratiquée d'emblée, surtout si initialement le statut axillaire est N0. Pour les patients initialement N1–N2, qui ont une bonne réponse à la CNA, la technique du GS permettrait d'éviter des curages inutiles. De plus, les faux-négatifs n'ont pas d'impact sur l'indication de traitement systémique, puisque la CT a été délivrée auparavant et sur l'indication de radiothérapie axillaire qui n'est pas consensuelle dans cette situation.

Résultats sur le contrôle locorégional

Les résultats à long terme de l'essai NSABP B-18 [164] démontrent que globalement le taux de rechute locale n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes (10,7–7,6 %). Par contre, pour le groupe de patientes converties de la mastectomie au CS, ce taux devient significatif (15,7–9,9 % ; p = 0,04). Les auteurs interprètent ce fait soit par une plus grande agressivité des tumeurs localement évoluées, soit comme une insuffisance de volume glandulaire réséqué. La compilation des cas (EORTC 10902 plus NSABP B-18) précise que ce risque n'est plus significatif (inférieur à 7,5 %). La méta-analyse de Mauri et al. [94] confirme que le risque relatif de rechute locale est majoré en cas de CNA (RR : 1,22). Les auteurs soulignent que l'absence de chirurgie proposée dans certains essais, pour les répondeurs complets, accentue cette tendance globale (RR : 1,53). La méta-analyse de Mieog et al. [99] précise ces données avec plus de recul des phases III comparant CNA et chirurgie première. Après avoir exclu de l'analyse les séries sans chirurgie après CNA, le risque de rechute locale devient non significatif (HR : 1,12). La série historique de Veronesi et al. [159], à partir de 226 patientes initialement candidates à une mastectomie, note un taux de CS par quadrantectomie de 90 % avec un taux de rechute locale de 6 % avec 36 mois de recul. Les auteurs soulignent l'importance d'une technique d'exérèse rigoureuse associant repérage strict de la tumeur initiale et résection de toutes les microcalcifications résiduelles. Le mode de réponse sous forme de fragmentation tumorale était de 16,3 %. Huang et al. [70] ont essayé de formaliser un score pour prédire le risque de rechute locale en fonction du geste chirurgical réalisé après CNA. Les points sont attribués selon quatre paramètres :

- N2 résiduel ;
- emboles vasculaires ;
- T supérieure à 2 cm ;
- maladie résiduelle multifocale.

Pour un score de 0–1, il n'y a pas de différence sur le contrôle local entre mastectomie et CS, pour un score de 2, le taux de rechute locale n'est pas significativement différent (12 versus 28 %), il le devient pour un score de 3–4 (20 versus 60 %, p = 0,009). Chen et al. [30] rapportent l'expérience du MD Anderson, à propos de 340 CS après CNA. Quatre pour cent des patientes avaient des marges positives et 24 % présentaient une pCR. Les facteurs statistiquement significatifs de risque de rechute locale sont : les N2–N3 cliniques au stade initial, l'existence d'une maladie résiduelle multifocale, une T résiduelle supérieure à 2 cm et des emboles vasculaires. Les facteurs retrouvés comme non statistiquement significatifs : le statut des marges, une composante intracanalaire résiduelle, les RE, les pN+ et une pCR. Les auteurs ont établi un score prédictif de RL à cinq ans : zéro–un facteur : 3 % ; deux facteurs : 12 % ; trois facteurs : 18 %. En cas de réponse clinique complète mais de maladie résiduelle multifocale, le taux de rechute locale reste élevé à 20 %. Pour le cas particulier des tumeurs avec une pCR, l'identification de facteurs de risque de RL est plus difficile. Tanioka et al. [148], à partir de 88 patientes présentant une pCR, ont identifié comme facteur de risque l'expression de HER2 et la présence de métastases ganglionnaires axillaires.

Recommandations

Après TNA, quelle que soit la réponse, la séquence thérapeutique doit être complète et appliquée selon les standards (grade A)

- Chirurgie
- Radiothérapie
- HT pour les RH+

Les modalités du traitement chirurgical concernant :

- La tumeur
  - – La résection glandulaire s'impose (grade A) et elle est adaptée à la réponse (clinique ainsi que radiologique)
  - – En cas de bonne réponse : tumorectomie centrée sur le repère
  - – Mais l'appréciation de la réponse des tumeurs RH+ est difficile même à l'IRM (accord d'experts)
  - – L'exérèse du lit tumoral initial est recommandée pour une réponse tumorale fragmentée, pour des tumeurs initiales N2, les tumeurs lobulaires, les femmes jeunes (accord d'experts)
- Les ganglions axillaires
  - – Hors essai, le standard reste le curage axillaire après TNA (grade A)

En cas de progression tumorale pendant le TNA, il est recommandé de mettre en place le traitement locorégional

Évaluation anatomopathologique de la pièce opératoire post-TNA

Revue de la littérature

Voici une revue de la littérature.

Modalités de la réponse anatomopathologique

Différentes modifications observées

Sous l'action du TNA et en particulier de la CNA, la lésion peut se stabiliser, rarement progresser, diminuer ou bien complètement disparaître. En cas de régression partielle, celle-ci peut s'effectuer de façon homogène et concentrique ou bien se fragmenter, ce qui représente le mode de réponse le plus fréquent. La corrélation entre réponses clinique et histologique est imparfaite, l'analyse histologique constitue le standard. En cas de lésions multiples, il est possible, bien que rare, d'observer des réponses dissociées. La rapidité de réponse clinique ou à l'imagerie ne semble pas être un élément pronostique.

Techniques d'évaluation de la réponse histologique

En raison des modifications induites par le traitement, il est souvent difficile pour le pathologiste d'identifier la tumeur ou l'ensemble du site tumoral surtout lors de l'examen macroscopique, mais aussi durant l'analyse microscopique [92]. Cela souligne l'importance de marquer le site tumoral avant ou en cours de traitement pour guider à la fois le geste chirurgical et la prise en charge histologique de la pièce opératoire. Le bon repérage de la lésion et le nombre de prélèvements réalisés par le pathologiste conditionnent directement la qualité de l'évaluation de la réponse au TNA [6,8]. Ils sont également importants pour l'analyse de la qualité d'exérèse. L'inclusion en totalité des pièces qui est la seule garantie de ne pas sous-estimer un reliquat n'est toutefois pas toujours possible techniquement en raison de la taille importante des prélèvements. Il n'existe pas de consensus de méthode de prise en charge ou de nombre de prélèvements. Il est recommandé :

- d'inclure en totalité la tumeur ou la cicatrice visible et en l'absence d'anomalie, la zone repérée et d'associer des prélèvements étagés et systématiques multiples des différents quadrants et des limites d'exérèse ;
- de noter le nombre de prélèvements réalisés sur la zone tumorale ou résiduelle et celui sur l'ensemble de la pièce d'exérèse ;
- de préciser systématiquement la présence de remaniements fibreux et/ou inflammatoires qui témoigneraient de la présence initiale de la tumeur et des modifications de la tumeur en cas de reliquat viable.

Différents systèmes d'évaluation microscopique de la réponse au traitement sous forme de grille standardisée ont été publiés : Sataloff, Chevallier, Aberdeen, Kuerer, AJCC, Bonadonna, Ogston. Entre ces différentes échelles de réponse, quelques différences existent notamment sur la définition de la pCR, limitée tantôt à l'absence complète de tout carcinome au niveau du sein uniquement [118] ou du sein et des ganglions tantôt intégrant un reliquat in situ [33] ou infiltrant limité à des cellules isolées [128] faisant varier de quelques pour cent le taux de pCR entre elles, mais les rares comparaisons publiées n'ont pas révélé de différences dans leur valeur pronostique [108]. Il est recommandé d'utiliser pour apprécier la réponse au traitement, l'un de ces systèmes en privilégiant parmi ceux-ci les plus diffusés et ceux appréciant la réponse au niveau du sein et des ganglions. Le pathologiste doit également décrire les caractéristiques intégrées dans ces grilles de réponse les plus diffusées pour permettre si nécessaire leur détermination dans un second temps.

La présence d'un reliquat purement in situ, sans composante infiltrante au niveau du sein et des ganglions, est associée à un excellent pronostic. L'absence de différence de la survie sans maladie entre ces patients et ceux avec une absence complète de carcinome résiduel [96,104] fait intégrer ce groupe à celui des pCR [33,66,81,82].

Si ces différents systèmes d'évaluation intègrent peu de paramètres dont l'évaluation est simple, de nouveaux systèmes d'évaluation de la réponse ont été publiés, nécessitant une quantification plus précise de la taille de la tumeur (deux dimensions), de sa cellularité, du nombre de ganglions métastatiques et la taille de la plus grande des métastases qui semblent apporter une information pronostique supplémentaire [145]. Toutefois, une validation de leur reproductibilité et de leur valeur pronostique est encore nécessaire [2]. De façon plus générale, une uniformisation et standardisation de l'évaluation du traitement est souhaitable [45,54].

Différents travaux ont identifié des différences entre la biopsie initiale et le reliquat après traitement, tant pour HER2 [43,100] que pour les RH [146] qui pourraient avoir une incidence pronostique. Différentes hypothèses sont évoquées, sélection d'un clone, modification sous la pression du traitement, hétérogénéité tumorale. Toutefois, ces modifications ne sont pas toujours retrouvées [38], si bien que la nécessite de contrôler ou non la stabilité du profil biologique, RE, RP et HER2 n'est pas encore tranchée.

Facteurs pronostiques liés à la réponse au TNA

La réponse au TNA constitue en soi une information pronostique majeure et peut modifier ou compléter l'évaluation pronostique faite avant tout traitement. Cela a été surtout évalué pour la CT.

Pour la CNA

Une pCR est un facteur pronostique favorable prouvé par de nombreuses études prospectives [16,57,81,118,130] à tel point qu'elle constitue un *surrogate marker* de la survie sans maladie. Sa survenue

est très variable selon le type histologique ou moléculaire de carcinome, comme détaillé lors du chapitre *Paramètres cliniques et biologiques prédictifs d'une réponse à un TNA*.

À l'inverse, une absence de réponse et une réponse partielle sont des facteurs pronostiques péjoratifs. Si pour la réponse partielle, qui est la plus fréquente, le pronostic est plus mauvais de façon globale, il est très variable et influencé par de nombreux autres facteurs. Les facteurs qui sont associés à un risque plus grand de rechute ou à la survie sont la taille microscopique résiduelle élevée après traitement [37,124,145], la cellularité [145], le nombre de ganglions métastatiques viables [37,124,145], la taille de la plus grande métastase [2], un taux de prolifération évalué par Ki67 élevé [37,59,65], un grade SBR élevé [7,59,124], la présence et l'importance des emboles vasculaires tumoraux [37], une hyperexpression pour HER2 [37,59], un taux faible de RE [37,124], le type canalaire plutôt que lobulaire [124].

À partir de certains de ces critères, des nomogrammes et des index ont été construits, permettant de classer les patientes en groupes homogènes associés à des pronostics différents et d'adapter le traitement adjuvant [2,37,76,124,145]. Ces modèles, bien que disponibles, restent encore du domaine de la recherche clinique dans l'attente de validations supplémentaires. Il semble que la valeur de ces facteurs puisse différer selon le type moléculaire [137], ce qui inciterait à développer des index adaptés à chacune des catégories de cancers (RH+, HER2, triple négatif…).

Pour l'HNA

Des modifications de la biologie de la tumeur surviennent en cours de traitement, très rapidement [49]. Dès 15 jours, une diminution de la prolifération et une augmentation de l'apoptose peuvent être constatées, parfois corrélées à la réponse clinique.

Recommandations

Évaluation de la pièce opératoire (accord d'experts)

- Prise en charge guidée par le repère
- pièce chirurgicale orientée, non fragmentée ;
- en l'absence de consensus pour la prise en charge de ces prélèvements, l'échantillonnage sera le plus complet possible :
  - sur le reliquat, la cicatrice visible ou le repère ;
  - sur les autres secteurs ;
  - les marges ;
- utiliser des grilles standardisées de réponse au traitement type Chevallier, Sataloff, AJCC…
- préciser le nombre de blocs prélevés sur la résection, la tumeur et celui renfermant un reliquat viable ;
- préciser les modifications induites par le traitement.

Références

1. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, et al. (1996) Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic responses of locally advanced breast cancer with magnetic resonance imaging. Cancer 78(1): 91–100
2. Abrial C, Thivat E, Tacca O, et al. (2008) Measurement of residual disease after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 26(18): 3094; author reply 5
3. Ah See ML, Makris A, taylor NJ, et al. (2008) Early changes in functional dynamic MRI predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. Clin Cancer Res 14: 6580–89
4. Akashi-Tanaka S, Omatsu M, Shimizu C, et al. (2007) Favorable outcome in patients with breast cancer in the presence of pathological response after neoadjuvant endocrine therapy. The Breast 16: 482–88
5. Alba E, calvo L, Albanell J, et al. (2010) Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: a multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). J Clin Oncol 28 Abstract 500
6. Alvarado-Cabrero I, Alderete-Vázquez G, Quintal-Ramírez M, et al. (2009) Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, Her2/Neu, and gross pathologic findings. Ann Diagn Pathol 13(3): 151–7
7. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, et al. (2002) Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. Int J Oncol 20(4): 791–6
8. Apple SK, Suthar F (2006) How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy ? Breast 15(3): 370–6. Epub 2005 Sep 26
9. Audretsch W, Rezai M, Kolotas C, et al. (1998) Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients. Perspective in plastic surgery 11: 71–100
10. Babri MD, Chen JH, Mehta RS, et al. (2009) Residual breast cancer diagnosed by MRI in patients receiving adjuvant chemotheray with and without Bevacizumab. Ann Surg Oncol 16: 1619–28
11. Baek HM, Chen JH, Nie KN, et al. (2009) Predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by using MR imaging and quantitative1H MR spectroscopy. Radiology 251: 653–60
12. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, et al. (2002) Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. Breast Cancer Res Treat 72(2): 145–52
13. Barnadas A, Gil M, González S, et al. (2009) Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. Br J Cancer 100: 442–9
14. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. (2009) Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 27: 2630–37
15. Bates T, Riley DL, Houghton J, et al. (1991) Bresat cancer in elderly women: a cancer research campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. Br J Surg 78: 591–4
16. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 24: 2019–27

17. Belli P, Costantini M, Malaspina C, et al. (2006) Accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Clin Radiol 61(11): 946–53
18. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. (2010) Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy. Cancer 116: 1431–9
19. Bollet MA, Savignoni A, Pierga JY, et al. (2008) High rates of breast conservation for large ductal and lobular invasive carcinomas combining multimodality strategies. Br J Cancer 98: 734–41
20. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. (1990) Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. J Natl Cancer Inst 82: 1539–45
21. Boughey JC, Wagner J, Garrett BJ, et al. (2009) Neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular carcinoma may not improve rates of breast conservation. Ann Surg Oncol 16: 1606–11
22. Bozovic-Spasojevic I, Azim HA, Paesmans M, et al. (2001) Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? Lancet Oncol 12(3): 209–11
23. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, et al. (2008) Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. J Clin Oncol 26: 791–7
24. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. (2003) Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. J Clin Oncol 21(1): 46–53
25. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. (2005) Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 23: 3676–85
26. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. (1999) Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 17: 3412–7
27. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. (2007) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 13(1): 228–33
28. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. (2006) Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the preoperative « armidex » compared to tamoxifen (PROACT) trial. Cancer 106: 2095–103
29. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. (2010) Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 28: 1821–8
30. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. (2004) Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. J Clin Oncol 22: 2303–12
31. Chen JH, Feig BA, Hsiang DJ, et al. (2009) Impact of MRI-evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. Ann Surg 249(3): 448–54
32. Cheung YC, Chen SC, Su MY, et al. (2003)Monitoring the size and response for locally advanced breast cancers with serial enhanced MRI. Breast Cancer Res Treat 78: 51–8
33. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. (1993) Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. Am J Clin Oncol 16(3): 223–8
34. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. (2009) Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of ganglion sentinelle et chimiotherapie neoadjuvante, a French prospective multicentric study. J Clin Oncol 27: 726–32
35. Cleator SJ, Makris A, Ashley SE, et al. (2005) Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival. Ann Oncol 16: 267–72
36. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. (2010) Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. Ann Surg Oncol 17: 1375–91
37. Colleoni M, Viale G, Zahried, et al. (2008) Expression of ER, PgR, HER1, HER2 and response: a study of preoperative chemotherapy. Ann Oncol 19: 465–72
38. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. (2007) Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. Ann Oncol 19(3): 465–72
39. Colleoni M, Viale G, Zarieh D, et al. (2004) Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 10: 6622–8
40. Coudert B, Arnould L, Moreau L, et al. (2006) Preoperative systemic (neoadjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. Ann of Oncol 17: 409–14
41. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, et al. (2007) Neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a GETN(A) group and OSMO multicenter phase II trial (GETN[A]-1 trial) 547. J Clin Oncol 25: 2678–84
42. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. (2005) Invasive lobular carcinoma classic type : response to primary chemotherapy and survival outcomes. J Clin Oncol 23: 41–8
43. D'Alfonso T, Liu YF, Monni S, et al. (2010) Accurately assessing HER2/neu status in needle core biopsies of breast cancer patients in the era of neoadjuvant therapy: emerging questions and considerations addressed. Am J Surg Pathol 34(4): 575–81
44. De Lorenzi F (2010) Oncoplastic surgery: the evolution of breast cancer treatment. Breast J 16: S20–S1
45. Debled M, Mauriac L (2010) Neoadjuvant chemotherapy: are we barking up the right tree? Ann Oncol 21(4): 675–9
46. Dixon JM (2010) Role of sentinel node biopsy in patients having neoadjuvant chemotherapy. Eur J Surg Oncol 36: 511–3
47. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. (2009) Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. Breast Cancer Res and Treat 113: 145–51
48. Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen, et al. (2010) Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. Br J Cancer 102(1): 35–41
49. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. (2007) Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. JNCI 99(2): 167–10
50. Drew PJ, Kerin MJ, Mahapatra E, et al. (2001) Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. Eur J Surg Oncol 27(7): 617–20
51. Eiermann W, paepke S, Appfelstaedt J, et al. (2001) Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 12: 1527–32
52. El Khoury C, Servois V, Thibault F, et al. (2005) MR quantification of washout changes in breast tumors under preoperative chemotherapy: feasibility and preliminary results. AJR; 184: 1499–04

53. Ellis MJ, Tao Y, Young O, et al. (2006) Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoajuvant letrozole. J Clin Oncol 24: 3019–25
54. Esteva FJ, Hortobagyi GN (2008) Can early response assessment guide neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer? JNCI J Natl Cancer Inst 100(8): 521–3
55. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al. (2005) Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: ACCOG study. J Clin Oncol 23(13): 2988–95
56. Fennessy M, Bates T, Macrae K, et al. (2004) Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. Br J Surg 91: 699–704
57. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. (1998) Effect of preoperative chemotherapy on outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 16: 2672–85
58. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P, et al. (2006) Weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor support vs triweekly epirubicin and paclitaxel in locally advanced breast cancer: final analysis of a sicog phase III study. Br J Cancer 95: 1005–12
59. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P, et al. (2010) Preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) improves prognosis in locally advanced breast cancer patients: an update of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) randomised trial 9908. Ann Oncol 21: 707–16
60. Gazet JC, Ford HT, Bland JM, et al. (1988) Prospective randomized trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. Lancet 1: 679–81
61. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. (2010) Breast-conserving surgery in 201 very young patients (< 35 years). Breast 19: 55–8
62. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. (2009) Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 27: 2474–81
63. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. (2010) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 375: 377–84
64. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, et al. (1994) Locally advanced Breast cancer : contrast enhanced substraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. Radiology 191: 633–8
65. Goldstein NS, Decker D, Severson D, et al. (2007) Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathological response after neoadjuvant chemotherapy. Cancer 110: 1687–96
66. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. (2006) Prognostic value of pathological complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. J Clin Oncol 24: 1037–44
67. Guiu S, Liegard M, Favier L, et al. (2011) Long-term follow-up of HER2-overexpressing stage II or III breast cancer treated by anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol 22(2): 321–8
68. Harris LN, You F, Schnitt SJ, et al. (2007) Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer 3. Clin Cancer Res 13(4): 1198–207
69. Haute Hautorité de santé (2010) Rapport d'évaluation de la place de l'IRM mammaire dans le bilan préthérapeutique
70. Huang EH, Strom EA, Perkins GH, et al. (2006) Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 352–7
71. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. (2006) Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 24(12): 1831–38
72. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK (2003) the Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 79(Suppl 1): S19–S24
73. Iacconi C, Giannelli M, Marini C, et al. (2010) The role of mean diffusivity (MD) as a predictive index of response to chemotherapy in locally advanced breast cancer:a preliminary study. Eur Radiol 20(2): 303–8
74. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, et al. (2010) Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. Breast Cancer Res Treat 119(1): 127–36
75. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. (1990) Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. Cancer 66: 119–29
76. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. (2008) Combined Use of Clinical and Pathologic Staging Variables to Define Outcomes for Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Therapy. J Clin Oncol 26(2): 246–52
77. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. (2009) Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 27(34): 5685–92
78. Kanazawa T, Akashi-Tanaka S, Iwamoto E, et al. (2005) Diagnosis of complete response to neoadjuvant chemotherapy using diagnostic imaging in primary breast cancer patients. Breast J 11(5): 311–6
79. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. (2007) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol 18: 1927–34
80. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, et al. (2008) Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. BMC Cancer 8: 62–72
81. Kuerer H, Newman LA, Smith TL, et al. (1999) Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 17(2): 460–69
82. Kwong MS, Chung GG, Horvath LJ, et al. (2006) Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. Cancer J 12(3): 212–21
83. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 26(8): 1275–128
84. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. (2007) Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer 1. J Clin Oncol 25(10): 1232–38
85. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, et al. (2004) Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR

imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. Eur Radiol 14(8): 1371–9

86. Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis S, et al. (2008) Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: initial results. AJR 191(5): 1331–8
87. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al. (1998) A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. Ann Oncol 9: 1179–84
88. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. (2005) Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 23: 2694–702
89. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C (2008) Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging (EUSOBI). Eur Radiol 18(7): 1317–18
90. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. (2005) Randomized phase ii trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. J Clin Oncol 23(19): 4265–74
91. Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, et al. (2009) Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. Eur J Surg Oncol 35: 113–22
92. Mathieu MC, Bonhomme-Faivre L, Rouzier R, et al. (2007) Tattooing breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 14(8): 2233–8. Epub 007 May 16
93. Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, et al. (2004) The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. Eur J Cancer 40: 342–51
94. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 97: 188–94
95. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. (1999) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124 month median follow up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). Ann Oncol 10: 47–52
96. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. (2007) Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. J Clin Oncol 25: 2650–5
97. Mehta RS, Schubbert T, Kong K (2008) Trastuzumab in inflammatory breast cancer. Ann Oncol 19(10): 1815–17
98. Meisamy S, Bolan PJ Baker EH, et al. (2004) Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy a pilot study at 4T. Radiology 233: 424–31
99. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ (2007) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Br J Surg 94: 1189–200
100. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. (2009) Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. Clin Cancer Res 15(23): 7381–8. Epub 2009 Nov 17
101. Morvan A, De Korvin B, Bouriel C, et al. (2010) MRI evaluation of residual breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy. J Radiol 91: 693–9
102. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al. (2003) Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol 14: 414–20
103. Nilsen L, Fangberget A, Geier O, et al. (2010) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for pretreatment prediction and monitoring of treatment response of patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. Acta Oncol 49(3): 354–60
104. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. (2003) A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. Breast 12(5): 320–7
105. Olson JA, Budd GT, Carey LA, et al. (2009) Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial. J Am Coll Surg 208: 906–14
106. Paluch-Shimon S, Wolf I, Goldberg H, et al. (2008) High efficacy of preoperative trastuzumab combined with paclitaxel following doxorubicin & cyclophosphamide in operable breast cancer. Acta Oncologica 47(8): 1564–69
107. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, et al. (2005) MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. AJR Am J Roentgenol 184(6): 1774–81
108. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, et al. (2008) Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. Hum Pathol 39(8): 1221–8
109. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. (2009) Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. Cancer Research 69, San Antonio Breast Cancer Symposium 2009
110. Petit T, Wilt M, Velten M, et al. (2010) Semi-quantitative evaluation of estrogen receptor expression is a strong predictive factor of pathological complete response after anthracycline-based neo-adjuvant chemotherapy in hormonal-sensitive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 124: 387–91
111. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. New Engl J Med 353(16): 1659–72
112. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, et al. (2005) Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 91(1): 1–10
113. Pickles MD, Manton DJ, Lowry M, Turnbull LW (2009) Prognostic value of pre-treatment DCE–MRI parameters in predicting disease free and overall survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. Eur J Radiol 71(3): 498–505
114. Pierga JY, Delaloge S, Espie M, et al. (2010) A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 122(2): 429–37
115. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, et al. (2009) Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Cancer 115: 1194–202
116. Preece PE, Wood RAB, Mackie CR, Cuschieri A (1982) tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. Br Med J 284: 869–70
117. Ragaz J, Baird R, Rebbeck P, et al. (1985) Neoadjuvant (preoperative) chemotherapy for breast cancer. Cancer 56: 719–24
118. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. (2008) Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 26: 778–85
119. Rieber A, Brambs H, Guliemann A, et al. (2002) Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. Eurradiol 12: 1711–19
120. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. (2004) Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Br J Cancer 91: 2012–7

121. Robertson JFR, Ellis IO, Elston CW, Blamey R (1992) Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. Eur J Cancer 28A: 908–10
122. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. New Engl J Med 353(16): 1673–84
123. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, et al. (2003) Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. AJR Am J Roentgenol 181(5): 1275–82
124. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. (2005) Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 11(16): 5678–85
125. Sanchez-Munoz A, Garcia-Tapiador AM, Martinez-Ortega E, et al. (2008) Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and HER2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. Clin transl Oncol 10: 646–53
126. Sano M, Tabei T, Suemasu K, et al. (2006) Multicenter phase II trial of thrice-weekly docetaxel and weekly trastuzumab as preoperative chemotherapy in patients with HER2-overexpressing breast cancer-Japan East Cancer Center Breast Cancer Consortium (JECBC) 02 Trial. Gan To Kagaku Ryoho 33(10): 1411–5
127. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 46(8): 1296–316
128. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. (1995) Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. J Am Coll Surg 180(3): 297–306
129. Schegerin M, Tosteson AN, Kaufmann PA, et al. (2009) Prognostic imaging in neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer should be cost effective. Breast Cancer Res Treat 114: 537–47
130. Scholl S, Fourquet A, Asselain B, et al. (1994) Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial. Eur J Cancer 30A: 645–52
131. Scott ZF, Roubidoux MA, Helvie MA, et al. (2005) Clinical and radiological assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Breast cancer Res Treat 92: 231–38
132. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. (2002) Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 20(5): 1215–21
133. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. (2007) Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer 110: 244–54
134. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. (2003) Neoadjuvant endocrine therapy : exemestane (E) vs tamoxifen (T) in post-menopausal ER+ breast cancer patients (T1-4 N1-2 M0). Breast Cancer Res and Treat 82(Suppl 1): S22
135. Seo JH, Kim YH, Kim JS (2009) Meta-analysis of preoperative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharamacol 63: 261–6
136. Shimizu C, Masuda N, Yoshimura K, et al. (2009) Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. Jpn J Clin Oncol 39(8): 484–90
137. Shimizu C, Masuda N, Yoshimura K, et al. (2009) Long-term Outcome and Pattern of Relapse after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Primary Breast Cancer. Japanese J Clin Oncol 39(8): 484–90
138. Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. (2009) Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2/neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. Cancer Res 69, SABCS 2009, San Antonio, USA
139. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. New Engl J Med 344(11): 783–92
140. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, et al. (2004) A novel continuous infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5-year results of the TOPIC trial. Ann Oncol 15: 751–8
141. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. (2005) Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 22(23): 5108–16.
142. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. (2010) The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 119(3): 551–8
143. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. (2010) The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 17: 2411–8
144. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al. (1987) Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced non metastatic breast cancer. Cancer Res 47: 3889–94
145. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. (2007) Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 25(28): 4414–22
146. Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C, et al. (2007) Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Oncologist 12(6): 636–43
147. Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, et al. (2001) Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomized trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. Eur J Cancer 37: 2331–8
148. Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K, et al. (2010) Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. Br J Cancer 103: 297–302
149. Tardivon A, Ollivier L, El Khoury C, Thibaut F (2006) Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinoma. Eur Radiol 16: 2549–58
150. Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. (2004) MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. AJR 163: 1159–68
151. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, et al. (2007) Antitumor and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR postive locally advanced operable breast cancer. Br J Cancer 97: 802–8
152. Tozaki M, Oyama Y, Fukuma E (2010) Preliminary study of early response to neoadjuvant chemotherapy after the first cycle in breast cancer: comparison of 1H magnetic resonance spectroscopy with diffusion magnetic resonance imaging. Jpn J Radiol 28(2): 101–9
153. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al. (2006) Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. Ann Oncol 17: 1228–33
154. Uematsu T, Kasami M, Yuen S (2010) Neoadjuvant chemotheray for breast cancer: correlation between the baseline MR imaging findinds and responses therapy. Eur Radiol 20(10): 2315–22

155. Untch M, Möbus V, Kuhn W, et al. (2009) Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. AGO study. J Clin Oncol 27: 2938–45
156. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. (2010) Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. J Clin Oncol 28: 2024–31
157. van der Hage JA, Cornelis JH, van de Velde CJ, et al. (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 19: 4224–37
158. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. (2003) Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. Clin Breast Cancer 4(5): 348–53
159. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrida S, et al. (1995) Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. Ann Surg 5: 612–8
160. Wasser K, Klein SK, Fink CS, et al. (2003) Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. Eur Radiol 13(1): 80–7
161. Wenzel C, Bartsch R, Hussian D, et al. (2007) Invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC) of breast differ in response following neoadjuvant therapy with epidoxorubicin and docetaxel + G-CSF. Breast Cancer Res and Treat 104: 109–14
162. Wenzel C, Hussian D, Bartsch R, et al. (2004) Preoperative therapy with epidoxorubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study. J Cancer Res & Clin Oncol 130(7): 400–4
163. Wildiers H, Neven P, Christiaens MR, et al. (2011) Neoadjuvant capecitabine and docetaxel (plus trastuzumab): an effective non-anthracycline-based chemotherapy regimen for patients with locally advanced breast cancer. Ann Oncol 22(3): 588–94
164. Wolmark N, Wang J, Mammounas E, et al. (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: mine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 30: 96–102
165. Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al. (2010) Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging-comparison with contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings. Radiology 254(2): 357–66
166. Wright FC, Zubovits J, Gardner S, et al. (2010) Optimal assessment of residual disease after neo-ajuvant therapy for locally advanced and inflammatory Breast cancer-clinical examination; mammography or MRI? J Surg Oncol 101: 604–10
167. Xing Y, Foy M, Cox DD, et al. (2006) Meta-analysis of sentinel node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg 93: 539–46
168. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. (2005) Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. AJR Am J Roentgenol 184(3): 868–77
169. Yu HJ, Chen JH, Mehta RS, et al. (2007) MRI measurements of tumor size and pharmacokinetic parameters as early predictors of response in breast cancer patients undergoing neoadjuvant anthracycline chemotherapy. J Magn Reson Imaging 26(3): 615–23

Oncologie (2011) 13: 681–697
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2076-y

Prise en charge de la récidive homolatérale d'un cancer du sein après traitement conservateur initial

Groupe de travail : B. Barreau (radiologue), F. Ettore (anatomopathologiste), S. Giard (chirurgien oncologue), J.-M. Hannoun-Levi (oncologue radiothérapeute), K. Kerrou (médecin nucléaire), O. Tredan (oncologue médical)

Introduction

Ce chapitre porte sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une récidive intramammaire homolatérale isolée d'un cancer du sein ayant eu initialement un traitement conservateur. Il exclut la surveillance après traitement de la récidive locale (RL). La RL isolée homolatérale est définie comme une récidive intramammaire dans le sein traité (y compris avec atteinte de la peau par contiguïté ou nodule isolé sur la cicatrice initiale, mais exclut les nodules de perméation et les récidives associées à une localisation ganglionnaire ou métastatique). La tumeur initiale et la récidive peuvent être un cancer in situ et/ou invasif.

Prise en charge diagnostique

Standard actuel : le diagnostic de RL repose sur l'analyse histopathologique de fragments biopsiques obtenus par biopsies percutanées.

Place de l'IRM mammaire dans la prise en charge initiale de la RL

Cet examen doit être réalisé selon les règles strictes afin d'être pertinent et de permettre de garder une bonne sensibilité avec une spécificité satisfaisante [29,84,92]. Cet examen apprécie l'angiogenèse des tumeurs mammaires, cela nécessite des séquences adaptées avec injection de produit de contraste. La plupart des équipes travaillent aujourd'hui avec des champs magnétiques de 1,5 tesla (≥ 1 tesla) avec une antenne dédiée. Les critères qualité d'une IRM mammaire diagnostique sont les suivants :

- étude mammaire doit être bilatérale ;
- coupes jointives et fines (< 3 mm) ;
- séquences pondérées en T2, dynamiques avec une série d'écho de gradient pondéré T1, 2D ou 3D avec reconstructions et soustractions ;
- l'équipe doit disposer de la possibilité de réaliser des prélèvements sous IRM et/ou avoir une équipe référénte.

Les anomalies découvertes sont classées selon les catégories BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) [3,5,51]. Cela permet d'apprécier la valeur prédictive positive d'une anomalie. La conduite à tenir est fonction de ce classement.

Analyse de la littérature

Place de l'IRM dans le diagnostic

La HAS a publié un rapport sur la place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein [44]. Dans ce rapport, après revue de la littérature, il est retenu 14 études totalisant 2 235 patientes et une méta-analyse de 44 études.

Dans le cadre des seins traités, l'IRM a une sensibilité d'au moins 90 %, et elle peut attendre 100 % dans certaines séries (carcinome infiltrant). Nonobstant, elle garde une excellente spécificité qui est supérieure au cadre général (Sp varie entre 65 et 72 %). Ce point particulier est dû au fait que le traitement par radiothérapie estompe d'éventuels rehaussements physiologiques. Dès les années 1990, l'IRM a été étudiée dans le cadre du diagnostic de récidive (cicatrice versus récidive) [25]. Preda et al. [78] publient une sensibilité de 90 %, une spécificité de 91,6 %, une VPP de 56,3 % et une VPN de 98,8 % dans le diagnostic différentiel « récidive vs cicatrice ». Toutefois, il est nécessaire de respecter un intervalle entre le traitement initial et l'IRM, car après irradiation récente, il existe des rehaussements en motte ou diffus au niveau du sein traité dans un tiers des cas [92]. Ils s'estompent entre les huitième et dixième mois et seraient essentiellement gênants dans les trois premiers mois [69]. En pratique, l'IRM est considérée comme performante six mois après la fin de la radiothérapie. Ces prises de contrastes, dues à la radiothérapie, sont en réalité peu gênantes puisque les récidives sont exceptionnelles dans la première année suivant le traitement.

Il peut être difficile de réaliser le diagnostic différentiel entre cicatrice ou récidive dans certains types d'images, notamment les distorsions. L'absence de prise de contraste au niveau de la cicatrice en IRM permet de la considérer comme « non-récidive » en l'absence de discordance avec les données cliniques et mammographiques.

L'IRM est donc performante avec une sensibilité de 93,8 %, une spécificité de 90 %, une VPP de 62,5 % et une VPN de 98,8 % pour la détection d'une lésion maligne [78].

Il n'y a cependant pas de justification à réaliser systématiquement une IRM lorsque le diagnostic de récidive est évident lors d'une mammographie et/ou d'une échographie (catégorie 4 ou 5 du BI-RADS de l'ACR), puisque le diagnostic sera établi par la biopsie percutanée (micro- ou macrobiopsie selon le type d'image).

En revanche, s'il existe un doute clinique et/ou mammographique, non confirmé par l'échographie, l'IRM a toute sa pertinence. Si cet examen confirme une prise de contraste ambiguë ou suspecte, une échographie de *second look* est effectuée, car elle permet de retrouver les images dans de nombreux cas. Abe et al. [1] ont trouvé une corrélation entre IRM et échographie de *second look* dans 57 % des cas (étude rétrospective de 202 lésions). Les masses détectées en IRM ont une corrélation avec l'échographie de *second look* supérieure aux anomalies non-masses (65 vs 12 %). Pour les masses correspondant à des cancers, la corrélation est de 85 %, mais les signes échographiques sont très subtils. Destounis et al. [26] détectent lors de l'échographie de *second look* 70 % des lésions qui ont ainsi pu être biopsiées sous échographie (183 anomalies IRM).

En l'absence d'image biopsiable à l'échographie de *second look*, une biopsie guidée par IRM est réalisée [64]. La biopsie chirurgicale ne sera effectuée que s'il existe une discordance entre le résultat de la macrobiopsie et les signes IRM ou si la lésion est techniquement non accessible à la biopsie sous IRM.

Dans les seins denses, trois études montrent que les valeurs de sensibilité de l'IRM sont supérieures à la mammographie et à l'échographie pour les cancers invasifs. Elle reste inférieure à la mammographie pour les CCIS [44].

Si la femme est jeune (≤ 40 ans) avec des seins denses, ou chez les femmes à haut risque génétique, une IRM mammaire est généralement réalisée dans le cadre de son suivi [85].

Actuellement, il n'y a pas d'étude sur les performances de l'IRM mammaire comparées aux performances de la mammographie dans l'évaluation de métastase au niveau des ganglions axillaires.

Les nouvelles techniques d'IRM fonctionnelle, comme l'IRM de diffusion, la spectroscopie, ou de perfusion ne sont actuellement pas réalisées en « routine ».

Place de l'IRM dans le diagnostic de lésions multiples

Les performances de l'IRM pour détecter la multifocalité et la multicentricité semblent supérieures à celles de la mammographie et de l'échographie.

Pour la multifocalité, des études retrouvent une fréquence de détection de 15 à 28 % [82,86], alors que pour la deuxième étude, la mammographie permet une détection de 6 % et l'échographie de 3 %. Pour Rieber et al. [82], la VPP est de 93 %.

Pour la multicentricité, la fréquence de détection de l'IRM est de 12 et 15 % dans deux études [46,86]. La mammographie permet une détection de 2 et 8 % et l'échographie de 3 %. Pour Schelfout et al. [86], la VPP est de 99 %.

Dans son rapport [44], la HAS conclut, à la vue des cinq études analysées, que la détection de la multicentricité et de la multifocalité semble meilleure avec l'IRM qu'avec les techniques d'imagerie conventionnelle.

L'étude COMICE [98] a étudié l'impact de l'IRM sur une population de 1 623 patientes présentant une primotumeur. Cette étude est randomisée (816 ont eu une IRM versus 807 sans IRM dans leur prise en charge). Il n'y a pas de différence statistiquement significative trouvée dans les deux groupes en ce qui concerne une reprise chirurgicale (patientes avec IRM : 18,75 % versus patientes sans IRM avant la chirurgie première : 19,33 %). Il n'y a pas plus de récidive dans le groupe « sans IRM mammaire ». L'IRM a permis de mieux apprécier la taille et l'extension de la tumeur pour les femmes de plus de 50 ans qui ont une tumeur de type canalaire. Mais les auteurs concluent que cela induit une consommation de ressources pour peu ou pas de bénéfices en termes de coût–efficacité. Les données actuelles sont insuffisantes pour extrapoler ces résultats à la situation de rechute locale.

Place de l'IRM dans le diagnostic de controlatéralité.

La fréquence de détection de lésions dans le sein controlatéral varie en fonction des études entre 3 et 28 %. La HAS [44] a étudié dans son rapport les données générales et conclut que, d'après les six études retenues, l'IRM a une bonne sensibilité et une spécificité satisfaisante, mais cinq études sur six rapportent une VPP en dessous de 50 %. Les CLI présenteraient un intérêt d'étude par la fréquence des atteintes controlatérales dans les seins denses. La fréquence de détection varie également entre les études de 6 à 27 %.

Conclusions des experts

La réalisation systématique d'une IRM lors de la découverte d'une RL ne se justifie pas en termes de coût–efficacité, lorsque le diagnostic de récidive est évident lors d'une mammographie et/ou d'une échographie (catégorie 4 ou 5 du BI-RADS de l'ACR). Le diagnostic sera établi par la biopsie percutanée (micro- ou macrobiopsie en fonction du type de l'image).

Même si l'IRM semble plus performante que l'imagerie classique pour détecter la multifocalité ou la centricité, sa réalisation dans le cadre du bilan d'extension local lors de la prise en charge d'une RL n'a d'intérêt que si un deuxième traitement conservateur est discuté.

En l'état actuel des connaissances, compte tenu de l'existence de faux-positifs à l'IRM, du risque cumulé d'environ 5 % par an [44], il n'y a pas d'argument

pour proposer ou non une IRM de manière systématique pour l'étude du sein controlatéral. L'IRM peut cependant se discuter dans les cas de haut risque de controlatéralité : patientes jeunes avec des seins denses ou à haut risque génétique, sous-type histologique particulier (lobulaire invasif dans des seins denses).

Recommandations

Le diagnostic de RL repose sur la biopsie percutanée mammo- ou échoguidée (**niveau 1, grade A**)

La pratique systématique d'une IRM n'est pas recommandée lors de la découverte d'une RL lorsque le diagnostic est évident sur la mammographie et/ou l'échographie, et qu'une mastectomie totale (MT) est envisagée.

La réalisation d'une IRM sera discutée en RCP :

- s'il y a une difficulté diagnostique ou une discordance entre la clinique, la mammographie et/ou l'échographie ;
- ou lorsqu'un deuxième traitement conservateur est envisagé ;
- ou en cas de risque important de controlatéralité (contexte génétique, femmes jeunes avec des seins denses).

La découverte d'une prise de contraste ambiguë ou suspecte en IRM, non retrouvée en imagerie standard (échographie de *second look*), nécessite la réalisation d'une biopsie sous IRM (**accord professionnel**)

Renseignements fournis par les biopsies et les pièces d'exérèses

Données de la littérature

Modifications induites par les traitements

Ces modifications seront d'autant plus importantes que la récidive sera précoce. Elles ne porteront sur le tissu tumoral que si la récidive est due à une insuffisance du traitement radiochirurgical initial. Mais c'est surtout le tissu non tumoral qui va subir des altérations portant sur les cellules épithéliales des unités ductulolobulaires terminales, des canaux prélobulaires et du conjonctif. Les cellules des glandes présentent des atypies de degré variable, les lobules se sclérosent entraînant des distorsions des acini ou s'atrophient donnant des aspects pseudo-infiltrant, ces aspects étant plus marqués chez les femmes ménopausées.

Le conjonctif de la glande montre des fibroblastes plus ou moins atypiques puis subit une involution fibreuse et fibrohyaline [79].

L'hormonothérapie de type tamoxifène induit une vacuolisation du cytoplasme des cellules myoépithéliales comparable à la phase lutéale du cycle menstruel [56].

Ces altérations liées aux thérapeutiques adjuvantes qui peuvent persister des années [68] doivent être connues du pathologiste afin de ne pas faire porter un diagnostic erroné de récidive.

Récidives des CCIS

Pour l'essai EORTC 10853, Bijker et al. [9,10] ont comparé la localisation et l'histologie du CCIS primaire et de la récidive sur 116 cas. Onze pour cent des récidives se sont développées à distance du CCIS primaire mais presque toutes ces récidives avaient la même histologie et le même profil immunohistochimique, ce qui les fait interpréter comme des RL développées à partir d'une maladie résiduelle.

Pour l'ensemble des récidives, l'histologie est concordante dans 62 % des cas et les marqueurs (RO, RP, HER2, P53) concordants dans 63 % des cas. Cinq patientes ont développé un CCIS de bas grade ou un CCI de grade I après un CCIS de haut grade et quatre patientes un CCIS de haut grade ou un CCI de grade III après un CCIS de bas grade dans le même quadrant. Pour ces dernières, la question d'un second premier cancer se pose.

Idvall et al. [50] ont comparé les caractéristiques histopathologiques et biologiques (par IHC) de 37 CCIS primaires avec celles de leur récidive. Ces dernières se sont faites pour 25 (67,5 %) sur le mode in situ et 12 (32,5 %) sur le mode infiltrant. Pour le grade (haut grade versus non haut grade), la concordance est de 68 %. L'expression des biomarqueurs est la même sur les contingents in situ et infiltrants avec une concordance de 83 % pour les RO, 87 % pour les RP et 71 % pour HER2.

Ces hauts taux de concordance les font interpréter dans la majorité des cas comme de vraies RL développées à partir des prolongements de la tumeur primaire.

Données histopathologiques : biopsies percutanées versus pièces d'exérèse

La reproductibilité du type histopathologique et du grade histopronostique est liée à l'hétérogénéité tumorale.

Pour les biomarqueurs, les auteurs traitent par IHC (± FISH pour HER2), avec des techniques assez hétérogènes, des paires de prélèvements, mais la comparaison fait apparaître une assez grande concordance malgré l'hétérogénéité tumorale (Tableau 1).

Apple et al. [7] étudient seulement la reproductibilité de HER2 par IHC et FISH chez 125 patientes. La concordance entre les deux techniques est de 87 %. Pour les biopsies et les pièces d'exérèse évaluées par FISH, la concordance est de 92 % et de 98 % quand elle est évaluée par IHC.

Tableau 1. Concordance RH et HER2 entre biopsies percutanées et pièces opératoires : revue de la littérature

	Nombre	*Pourcentage de concordance*		
		RO	*RP*	*HER2*
Mann et al. 2005 [65]	100	86	83	80
Cahill et al. 2006 [16]	95	70	72	64
Burge et al. 2006 [14]	87	95	89	96
Usami et al. 2007 [99]	112	95	88	88
Arnedos et al. 2009 [8]	336	98,2	85	98,8

L'étude de ces variations demande de répéter sur la pièce d'exérèse l'évaluation de HER2 par IHC et/ou FISH dans les cas hétérogènes, les HER2 équivoques et après chimiothérapie néoadjuvante.

Ces études ont été faites sur les tumeurs primaires, il n'y a pas de données concernant spécifiquement les RL.

Comparaison des biomarqueurs entre tumeur primaire et récidive homolatérale

Deux études, l'une de 45 patientes [49] recensées entre 1991 et 2007 ayant récidivé localement dans le sein ou sur la cicatrice de mammectomie, l'autre du MD Anderson Cancer Center de 789 patientes [63] recensées entre 1990 et 2007 et ayant récidivé soit localement, soit régionalement, soit à distance, ont été publiées.

Pour la première, les taux de discordance sont de 13 % pour les RO, de 33 % pour les RP et de 2 % pour le HER2 (sans cas équivoque et donc sans FISH).

La seconde a été réalisée à partir des données d'IHC et/ou de FISH extraites d'un fichier, sans relecture centralisée pour trois récepteurs RO, RP, HER2. La concordance est définie comme « récepteurs positifs » si au moins un des récepteurs est positif et « récepteurs négatifs » si les trois sont négatifs. Les discordances sont de 18,4 % pour les RO, de 40,3 % pour les RP et de 13,6 % pour HER2. Les auteurs expliquent de tels taux de discordance essentiellement par le manque de fiabilité des techniques immunohistochimiques dû à leur reproductibilité suboptimale. Toutefois, l'étude leur permet de constater que les patientes avec des récepteurs discordants ont une survie postrécidive aussi défavorable que celles aux trois récepteurs négatifs concordants et que ces deux groupes ont une survie nettement diminuée par rapport aux groupes qui ont de récepteurs positifs concordants.

Conclusions des experts

Les renseignements histopathologiques fournis par les biopsies percutanées sont identiques à ceux fournis par les prélèvements des tumeurs primaires. La seule différence est qu'ils concernent une glande qui, après la chirurgie, a subi l'effet des thérapeutiques adjuvantes d'où l'importance des renseignements fournis au pathologiste lors des demandes d'examen.

Recommandations

Le diagnostic histopathologique porté sur biopsies percutanées doit tenir compte, en cas de suspicion de RL, de la présence de modifications tissulaires liées aux traitements antérieurs.

Le prescripteur des biopsies doit donc renseigner les traitements initiaux réalisés lors de sa demande au pathologiste.

Le pathologiste doit préciser si les altérations dues aux traitements antérieurs n'intéressent que le tissu non tumoral ou si elles atteignent également la rechute (**accord professionnel**).

Faut-il faire un bilan d'extension et lequel ?

Analyse de la littérature

L'habitude actuelle est de réaliser un bilan d'extension systématique lors du diagnostic de RL isolée (patiente asymptomatique) sans que l'intérêt de ce bilan ait été évalué (taux de métastases occultes découvertes, retentissement sur la prise en charge et, a fortiori, impact sur le devenir des patientes).

Taux de métastases synchrones lors de la découverte d'une RL chez une patiente asymptomatique ?

Dans d'anciennes études, le taux de métastases occultes découvertes lors d'une RL cliniquement isolée est estimé entre 5 et 10 % [32,95]. Il est de 18 % dans l'étude de Voogd et al. [103], qui inclut une période de trois mois pour la découverte des métastases après celle de la RL.

Dans un groupe de 127 patientes ayant une RL, Van Oost et al. [101] donnent un taux de 11 % de métastases synchrones (14/127) découvertes sur le bilan d'extension. Ce taux est de 36 % (46/127) si l'on y ajoute les métastases découvertes dans les 18 mois suivant le diagnostic de RL. Ce groupe de patientes comporte des RL après traitement conservateur mais aussi après MT. Les modalités du bilan d'extension étaient variables mais ne comportaient semble-t-il pas de TEP–TDM.

Tennant et al. [94], dans une étude prospective de 61 patientes avec récidive locorégionale, asymptomatiques par ailleurs, évaluent les résultats du bilan systématique par scanner thoracoabdominopelvien. Trois patientes sont porteuses de métastases occultes sur les 21 ayant une RL après traitement conservateur initial (14,3 %). Les risques de découverte d'une atteinte métastatique occulte sont l'atteinte ganglionnaire ou un GHP élevé sur la tumeur initiale et un âge inférieur à 50 ans sans que cela soit statistiquement significatif. Il souligne enfin le risque important de faux-positifs, générateurs de multiples procédures et d'anxiété pour les patientes.

Quel bilan d'extension ?

Les études publiées sur cette question sont rétrospectives dans leur très grande majorité et correspondent à des situations variables : bilan d'extension systématique dans le suivi d'un cancer du sein traité (incluant alors la recherche de la RL elle-même) ou bilan d'extension lors d'une récidive, patientes asymptomatiques ou non, ayant eu ou non un dosage de marqueurs biologiques… Une revue de la littérature [45] s'intéresse au problème du bilan d'extension lors de la récidive. Elle retient 22 études (n = 1 023, 20 études rétrospectives) évaluant les performances du FDG-PET (deux de ces études avec TEP–TDM) par rapport à l'imagerie conventionnelle.

En termes de détection de métastases à distance et ganglionnaires, les performances du TEP varient de 78 à 100 % pour la sensibilité, de 20 à 100 % pour la spécificité, de 50 à 100 % pour la VPN, de 50 à 96 % pour la VPP et de 80 à 99 % pour la concordance (*accuracy*). Dans quatre études évaluant des patientes asymptomatiques, mais avec une élévation des marqueurs biologiques (CA 15-3 et/ou ACE), la sensibilité varie de 90 à 96 % et la VPP de 84 à 93 %.

Ces performances seraient supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle, la seule limite du TEP semblait être la détection des métastases osseuses ostéocondensantes, mais le couplage TEP–TDM actuellement réalisé semble avoir remédié à cet inconvénient

L'IRM corps entier (*Whole body MRI*) permet une cartographie complète du corps, y compris encéphalique, contrairement au TEP. Ces deux examens auraient des taux de concordance proches [87], la limite actuelle de l'IRM corps entier réside essentiellement dans la durée d'acquisition et le temps de lecture des images.

Conclusions des experts

Il est impossible de préciser actuellement l'intérêt de la pratique systématique d'un bilan d'extension chez les patientes présentant une RL cliniquement isolée. Les performances du bilan d'extension augmentent avec la prévalence du risque métastatique (âge, caractéristiques de la tumeur initiale et de la RL, délai entre les deux, dosage des marqueurs biologiques). Le TEP–TDM et l'IRM corps entier semblent avoir de meilleures performances que le bilan conventionnel et permettent de réaliser en un seul examen une cartographie corps entier incluant l'évaluation axillaire pour le TEP–TDM, incluant l'encéphale pour l'IRM corps entier. Des mises au point techniques semblent cependant encore nécessaires avant l'utilisation en pratique courante de l'IRM corps entier

Recommandations

En cas de RL chez une patiente asymptomatique avec des marqueurs biologiques normaux, la prescription d'un bilan d'extension ne doit pas être systématique.

Elle doit être modulée en fonction du risque métastatique et du retentissement de la découverte de métastases asymptomatiques sur la stratégie thérapeutique.

Dans une population ciblée à haut risque métastatique (patiente non ménopausée, critères tumoraux de la RL, intervalle libre), le TEP–TDM est l'examen le plus performant.

Il n'y a pas lieu de faire de bilan d'extension en cas de récidive in situ (**accord professionnel**).

Prise en charge thérapeutique

Traitement local

En pratique, la prise en charge thérapeutique locale d'une récidive mammaire homolatérale repose sur la MT. Cependant, il n'existe pas de données scientifiques fiables permettant de la comparer à des alternatives conservatrices.

Traitement local du sein

La proportion de RL non accessible à un traitement chirurgical d'emblée du fait de l'extension locale (RL inflammatoire ou localement évoluée) est estimée à 6–7 % [60,83]. Ce taux diminuerait encore avec l'augmentation du délai entre le traitement initial et la RL [83].

Données de la littérature

MT exclusive

Globalement (Tableau 2), la MT après RL d'un carcinome mammaire antérieurement traité de façon conservatrice (radiochirurgicale) expose à un risque de deuxième RL (pariétale) de 10 à 15 %. Le taux de survie sans progression métastatique à dix ans est d'environ 40 %, celui de la survie sans événement à cinq ans de 50 %. Le taux de survie spécifique à dix ans est compris entre 60 à 70 % avec un taux de survie globale de 70 et 65 % respectivement à cinq et dix ans.

MT avec irradiation

Dans l'essai randomisé de phase III de Borner et al. [12], la randomisation portait sur l'apport éventuel de

Tableau 2. Résultats cliniques des séries rétrospectives de mastectomie en cas de récidive locale

Auteurs	*N pts*	*Suivi médian (mois)*	*2e RL (%)*	*SSM à 5 ans (%)*	*SSR à 5 ans (%)*	*SS à 5 ans (%)*	*SG à 5 ans (%)*
Kurtz et al. [60]	66	84	12	–	–	–	–
Fowble et al. [33]	52	25	–	–	59	–	84
Osborne et al. [73]	46	28	15	–	55	–	76
Cajucoum et al. [17]	25[a]	52	32	–	51	–	65
Abner et al. [2]	123	39	6	–	41	–	–
Voogd et al. [104]	266	60	25	47	–	–	61
Salvadori et al. [83]	134	–	4	55 (4 ans)	–	–	70
Doyle et al. [28]	112	44	3	47 (10 ans)	–	–	69 (10 ans)
Huang et al. [48]	126	–	12	45 (10 ans)	–	62 (10 ans)	58 (10 ans)
Alpert et al. [4]	116	244	7	32 (10 ans)	–	73 (10 ans)	66 (10 ans)

N pts : nombre de patients ; SSM : survie sans métastase ; SSR : survie sans récidive, SS : survie spécifique ; SG : survie globale.
[a] Sans irradiation postopératoire, prélèvement ganglionnaire lors de la mastectomie totale.

l'hormonothérapie (Tam versus non Tam) après traitement de la RL par MT avec radiothérapie externe pariétale par électrons (50 Gy en 25 fractions) centrée sur l'aire de la RL. Avec un suivi médian de 75,6 mois après la prise en charge de la rechute locale, les patientes randomisées dans le bras TAM ont présenté une évolution significativement meilleure en termes de survie à cinq ans sans seconde rechute locorégionale (90 versus 72 %), sans événements (59 versus 36 %), alors que la survie globale n'était pas modifiée (76 versus 74 %).

Hannoun-Levi et al. [43] rapportent les résultats d'une étude rétrospective portant sur 32 patientes traitées par MT et curiethérapie interstitielle à bas (46 Gy dose totale) ou haut débit de dose (34 Gy en dix fractions, cinq jours), après RL. Avec un suivi médian de 22 mois, le taux de deuxième RL pariétale était de 3 %, alors que le taux d'évolution métastatique à distance était de 28 %. Le taux de complication G3 était de 7 % sans complication de grade 4.

Plus récemment, Richards et al. [81] ont rapporté les résultats d'une petite série de 17 patientes traitées par mastectomie suivie d'une irradiation par curiethérapie interstitielle à débit pulsé. Cette étude confirme que cette technique d'irradiation est faisable dans cette indication.

Deuxième traitement conservateur chirurgical exclusif

Les données de la littérature relatives à ce type de prise en charge sont présentées dans les Tableaux 3 et 4 ci-après.

Le délai entre le traitement initial et la RL apparaît comme un facteur pronostique de deuxième RL [34,61], mais il est également un facteur de risque métastatique après RL quel que soit le traitement de celle-ci [6]. De façon générale, les facteurs de risque métastatiques (cf. paragraphe sur les traitements systémiques) sont aussi des facteurs de risque de deuxième RL après MT ou deuxième traitement conservateur. Il apparaît peu probable que le choix du traitement local de la RL, s'il est techniquement réalisable (c'est-à-dire en berges saines et laissant un sein esthétiquement correct), puisse modifier le pronostic général lorsque les risques de rechute métastatique sont importants.

Tableau 3. Contrôle local après deuxième traitement conservateur

	Nombre de deuxième TTC	*Deuxième TTC/# RL opérées (%)*	*Tx deuxième RL après deuxième TTC*
Kurtz et al. [62]	50	NR	38 % à 5 ans
Dalberg et al. [23]	14	NR	33 % à 5 ans
Salvadori et al. [83]	57	30	19 % à 5 ans
Alpert et al. [4]	30	20	2/30 (suivi médian de 13,8 ans)
Komoike et al. [58]	55	32	20 % à 5 ans
Gentilini et al. [34]	161	57	31,4 % à 5 ans 12,8 % à 5 ans : T < 2 cm, D > 48 mois[a]

TTC : traitement conservateur ; NR : non renseigné.
[a] D : délai entre traitement initial et RL. Dans la quasi-totalité des cas, le deuxième TTC était uniquement chirurgical (sans radiothérapie).

Tableau 4. Risque métastatique et survie après traitement chirurgical de RL

	Après deuxième TTC			*Après mastectomie totale*		
	n	*Pourcentage de métastases*	*SG*	*n*	*Pourcentage de métastases*	*SG*
Salvadori et al. [83]	57	20 % à 5 ans	85 % à 5 ans	133	47 % à 5 ans	70 % à 5 ans
Komoike et al. [58]	55		84,2 % à 5 ans	81		75,7 % à 5 ans
Alpert et al. [4]	30		58 % à 10 ans	81		67,7 % à 10 ans
Chen et Martinez [20]	179		57 % à 10 ans	568		62 % à 10 ans
Gentilini et al. [34]	161	9,3 % à 5 ans	82,2 % à 5 ans			
Botteri et al. [13]				121	19 % à 5 ans	73,3 % à 5 ans

TTC : traitement conservateur ; SG : survie globale.

Dalberg et al. [24] étudient le risque de maladie locale non contrôlable après prise en charge d'une RL ($n = 307$) : ce risque est de 13 % à cinq ans et cinq facteurs indépendants sont identifiés : l'absence de traitement chirurgical de la RL, l'existence de métastases concomitantes, l'envahissement ganglionnaire initial, un délai inférieur à trois ans entre le traitement initial et la RL et l'absence d'hormonothérapie. En revanche, le type de prise en charge chirurgicale de la RL ne modifie pas significativement ce risque (risque à cinq ans de maladie locale non contrôlée : 10 % après MT, 16 % après deuxième traitement conservateur).

Le pourcentage de patientes ayant eu un traitement conservateur pour RL n'excède pas dans la majorité des études un tiers des patientes (Tableau 3). Il n'y a pas de données disponibles sur la morbidité ni sur le résultat esthétique de tels gestes, on peut simplement souligner que les remodelages par larges décollements, a fortiori par larges oncoplasties, sont à prohiber sur ces seins irradiés.

Deuxième traitement conservateur avec irradiation postopératoire

Dans les sept études rétrospectives référencées, la curiethérapie interstitielle est la technique d'irradiation la plus souvent utilisée. Elle est essentiellement à bas débit de dose, mais dans les séries les plus récentes le haut débit de dose fait son apparition. L'implantation du matériel vecteur de curiethérapie est le plus souvent faite en peropératoire. La dose moyenne délivrée en curiethérapie à bas débit est de l'ordre de 46 Gy, alors qu'en haut débit elle est de 30 à 34 Gy. Les résultats cliniques de cette prise en charge radiochirurgicale conservatrice sont rapportés dans le Tableau 5.

Globalement, le taux de deuxième rechute locale est de 10 à 15 % compris entre 2 et 26 %. Le taux

Tableau 5. Résultats cliniques des séries rétrospectives de deuxième traitement conservateur par nouvelle tumorectomie avec irradiation postopératoire

Auteurs	*N pts*	*Suivi médian (mois)*	*TI*	*Dose (Gy)*	*Deuxième RL (%)*	*SSM à 5 ans (%)*	*SSR à 5 ans (%)*	*SG à 5 ans (%)*	*Tox. G3/4 (%)*	*Résultats esthétiques B/E (%)*
Maulard et al. [66]	15	48	CIB	30	26	–	31	61	8	53
	23	36	CIB[a]	60-70	17	–	41	50		
Deutsch [27]	39	63	e-LT	50	21	–	68	78	–	69
Hannoun-Levi et al. [42]	24	50	CIB	30	25	87	69	92	10	–
	45		CIB	46	11					–
Chadha et al. [19]	15	36	CIB	30–45	7	–	–	100 (3 ans)	0	100
Trombetta et al. [96,97]	25	38	CIB/MH	45–50/34	4	–	–	–	14	92
Guix et al. [36]	36	89	CIH	30	3	–	64[b]	97[b]	0	–
Hannoun-Levi et al. [41]	42	21	CIH	34	2	–	–		3	97

N pts : nombre de patients ; TI : technique d'irradiation ; CIB : curiethérapie à bas débit ; MH : mammosite curiethérapie à haut débit ; CIH : curiethérapie à haut débit ; e- LT : électronothérapie du lit tumoral ;
SSM : survie sans métastase ; SSR : survie sans récidive ; SG : survie globale.
[a] Deuxième irradiation sans geste chirurgical.
[b] Résultats à dix ans.

de survie à cinq ans sans événements est de l'ordre de 50 %, avec taux de survie globale à cinq ans d'environ 70 %. Les taux de complications de grades 3–4 sont de 5 à 6 % avec des taux de résultats esthétiques excellents ou bons d'environ 80 %.

Hannoun-Levi et al. [42] ont analysé les résultats de deux séries de patientes traitées par seconde tumorectomie plus curiethérapie interstitielle à bas débit de dose délivrant une dose totale de 30 Gy avec des implants en un plan (24 patientes) ou de 46 Gy en deux à trois plans (45 patientes). Le taux de second contrôle local était meilleur en cas de dose totale délivrée élevée et de volume irradié plus important (11 versus 25 %). En analyse multivariée, le nombre de lignes radioactives (> 5) et l'intervalle libre entre tumeur primaire et rechute locale sont considérés comme des facteurs indépendants de meilleur second contrôle local.

Guix et al. [36] rapportent les résultats d'une étude de deuxième traitement conservateur associant nouvelle tumorectomie à une curiethérapie intestielle à haut débit de dose (30 Gy en huit fractions). Les auteurs rapportent leurs résultats avec le plus long suivi médian publié dans ce type de procédure (89 mois). Le taux de survie à dix ans sans événements est de 64 %, alors que le taux de survie globale est de 97 %. Les auteurs ne rapportent aucune complication de grades 3–4.

Conclusion des experts

Malgré la sélection importante des patientes ayant eu un deuxième traitement conservateur lors de la RL, le risque de deuxième RL est de l'ordre de 20 à 30 % à cinq ans après ce deuxième traitement conservateur chirurgical (sans seconde irradiation postopératoire), et de 2 à 26 % après deuxième traitement conservateur radiochirurgical. Il est difficile d'évaluer l'impact de ce choix de deuxième traitement conservateur par rapport à la MT sur le risque métastatique et la survie, les patientes différant entre les deux groupes tant par les critères de la tumeur initiale que par les caractéristiques de la RL. Seuls Chen et Martinez [20] retrouvent, en analyse multivariée, l'impact négatif du choix thérapeutique (deuxième traitement conservateur) sur la SG. Dans cette étude, les caractéristiques différentes entre les deux groupes tant sur le plan tumoral que thérapeutique, les données manquantes, l'absence de précision sur les modalités du deuxième traitement conservateur (avec ou sans irradiation, modalités de cette irradiation) ne permettent pas de retenir sa conclusion comme définitive.

À ce jour, il n'existe pas d'argument autre qu'historique pour présenter la MT comme traitement de référence de la rechute locale. Les données de la littérature sur un deuxième traitement conservateur ne permettent cependant pas de dire qu'un deuxième traitement conservateur fait moins bien que la mastectomie sous réserve d'une sélection rigoureuse des patientes, de la réalisation d'une irradiation du lit tumoral complémentaire au traitement chirurgical conservateur. Cette irradiation localisée du sein peut faire appel à différentes techniques, la curiethérapie interstitielle étant la technique le plus souvent utilisée dans les études publiées.

Recommandations

La MT est le traitement local proposé en première intention.

Une reconstruction mammaire immédiate doit alors être proposée, sauf contre-indication d'ordre général.

L'irradiation après MT est discutée si elle n'a pas été réalisée initialement et/ou en cas d'exérèse incomplète (**niveau 2, grade B**).

Un deuxième traitement conservateur pourra être proposé aux patientes qui s'opposent à ce geste radical si tous les facteurs suivants sont réunis :

- traitement chirurgical techniquement réalisable (tumeur de petite taille par rapport au volume du sein, et dont l'exérèse laissera un sein esthétiquement satisfaisant) ;
- tumeur unifocale (intérêt de l'IRM dans ce cas), sans contingent intracanalaire extensif, dont l'exérèse est faite en berges saines.

Une irradiation complémentaire du lit tumoral doit alors être discutée.

La patiente sera prévenue qu'une réintervention en MT lui sera de nouveau proposée si tous les critères histologiques ne sont pas réunis sur l'analyse de la pièce opératoire.

Elle sera également informée du risque de deuxième RL et de l'ignorance actuelle de l'impact de ce choix sur l'évolution générale de la maladie (**niveau 4, grade C**).

Faut-il évaluer l'état ganglionnaire ?

Avant l'avènement de la technique du ganglion sentinelle, la morbidité d'un deuxième curage axillaire et la relative rareté d'une atteinte ganglionnaire occulte associée à une RL faisaient réserver l'évaluation ganglionnaire par curage en cas de RL invasive aux seuls cas où celle-ci n'avait pas été effectuée initialement (en pratique, RL invasive après CCIS initial). La procédure du ganglion sentinelle n'était pas recommandée dans ces indications (c'est-à-dire après antécédents de chirurgie ± RT du sein, ou antécédents de chirurgie axillaire), faute d'évaluation du GS dans ces indications.

Données de la littérature

Taux d'atteinte ganglionnaire lors d'une RL invasive cliniquement isolée

Il existe peu de données sur les résultats de l'évaluation par curage lors d'une RL invasive et elles ne concernent que les RL invasives après CCIS initial.

Dans une étude de Pinski et al. [76], sur 15 RL invasives après CCIS, 12 avaient une taille inférieure à 1 cm et sur les sept ayant eu une évaluation ganglionnaire, aucune n'était N+. Dans les essais randomisés sur les CCIS comparant un traitement conservateur avec ou sans irradiation, aucune donnée n'est disponible sur le taux de N+ occulte lors de la RL invasives. Dans l'essai EORTC [9], le taux de récidives axillaires (isolées ?) est de 1 (après RT) à 3 % (sans RT) à dix ans. Tout au plus peut-on relever que ces RL invasives sont très généralement de petite taille et de bon pronostic (2 % de décès par métastases après RL invasives) [9,90].

Quelques publications de faible effectif (Tableau 6) ont évalué le taux de N+ lors de la réalisation d'une procédure de GS synchrone d'une RL.

L'étude de Port et al. [77] est la seule où le curage a été systématique quel que soit le résultat du GS (identifie ou non, positif ou négatif). Le taux de N+ dans cette série est de 13/117 (11 %).

Résultats de la procédure du GS lors du traitement de la RL

Le facteur majeur d'identification d'un GS lors de la RL est le nombre de ganglions prélevés lors de la chirurgie initiale : taux d'identification (TI) = 80 % quand inférieur ou égal à deux ganglions prélevés lors du traitement initial, TI = 38 % si supérieur ou égal à neuf ganglions prélevés dans l'étude de Port et al. [77] (Tableau 7). L'influence de la réalisation ou non d'une radiothérapie lors du traitement conservateur initial n'est pas connue.

Drainage extra-axillaire lors de la réalisation d'un GS synchrone de la RL

Dans leur revue de la littérature, Palit et al. [74] relèvent un taux de drainage extra-axillaire de 32,4 % lors de la réalisation d'un GS, sans préciser le taux de drainage uniquement extra-axillaire. Port et al. [77], dans la plus importante série publiée de GS lors de RL (*n* = 117), trouvent 19 drainages extra-axillaires sur 63 lymphoscintraphies positives (30 % des scintigraphies positives, 16 % sur l'ensemble de la série). Huit de ces drainages extra-axillaires étaient associés à un drainage axillaire ; 11 de ces drainages extra-axillaires étaient mammaires internes, cinq axillaires controlatéraux. Il souligne que la fréquence des drainages extra-axillaires est corrélée au geste réalisé initialement : 30 % si curage initial, 6 % si GS initial, cette corrélation est également retrouvée dans l'étude de Schrenck et al. [88] : 14 % de drainage axillaire si GS initial, 60 % si CA initial.

Kaur et al. [55] font une revue de neuf études publiées de GS lors de RL chez des patientes ayant toutes eu un CA initial : ces neuf études totalisent 285 patients, le TI varie de 29 à 100 %, 45 avaient un drainage extra-axillaire sans qu'il soit précisé si celui-ci était associé ou non à un drainage axillaire, le taux de N+ est de 14 % (21/153) sans que soit précisé le site des N+. Il n'existe aucune donnée sur la morbidité de ces deuxièmes réévaluations ganglionnaires ni sur leur impact en termes de modification de la stratégie thérapeutique ou surtout sur le devenir des patientes.

Tableau 6. Réalisation du GS en cas de RL : revue de la littérature

	n	*n N+ si GS identifié*	*n N+ si CA après échec GS*
Cox et al. [22]	56	9/45 (20 %)	1/2
Intra et al. [52]	65	7/63 (11 %)	1/2
Schrenck et al. [88]	30	3/19 (16 %)	1/11
Port et al. [77]	117	12/64 (19 %)	1/53

CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle.

Tableau 7. Résultats du GS lors d'une RL après traitement conservateur

	n	*Identification du GS*			*Drainage erratique*	*GS métastatique*
		Total	*CA antérieur*	*GS antérieur*		
Palit et al. [74][a]	287	210/287	77/210	131/210	68/210	31/210
Cox et al. [22]	56	45/56	0	45/56	1/45	9/45
Schrenck et al. [88]	30	19/30	?/13	?/11	5/19	2/13
Koizumi et al. [57]	31	28/31	?/16	?/3	6/28	4/28
Tasevski et al. [93]	18	12/18	?/15	?/3	9/12	3/12
Total	422	314/404 (78 %)	77/210 (37 %)	176/266 (66 %)	89/314 (28 %)	49/308 (16 %)

CA : curage axillaire ; GS : ganglion sentinelle,
[a] L'étude de Palit et al. [74] est une revue de la littérature regroupant 16 études parues avant décembre 2007 et comportant de 1 à 117 patientes.

Conclusions des experts

Les données actuelles ne permettent pas de juger de l'utilité (balance bénéfice/risque) d'une évaluation ganglionnaire systématique lors d'une RL. L'existence d'une atteinte axillaire occulte lors d'une RL est un événement rare, de même que la survenue ultérieure d'une récidive ganglionnaire. La réalisation d'un ganglion sentinelle lors de la prise en charge initiale, compte tenu de la fiabilité de la technique ne semble pas augmenter ces risques.

La réalisation d'un GS comme mode d'exploration lors des RL pose actuellement plus de questions qu'elle n'en résout : la faisabilité (TI) n'a été évaluée que sur de petites séries, la fiabilité (taux de FN) est peu appréciée, que faire en cas d'échec du GS, que faire en cas de visualisation de drainages extra-axillaires. Enfin, on ignore actuellement le retentissement thérapeutique (traitement systémique, irradiation des chaînes ganglionnaires ?) et surtout l'impact sur le devenir ultérieur d'une réévaluation ganglionnaire systématique.

Recommandations

En cas de RL invasive après traitement conservateur d'un cancer invasif, il n'est pas recommandé de réaliser une exploration ganglionnaire systématique quel que soit le geste ganglionnaire initial (CA ou GS) chez les patientes N0. Ce statut N0 clinique peut être précisé par une échographie axillaire avec cytoponction des ganglions suspects.

En cas de RL invasive après traitement initial d'un CCIS, il est recommandé, compte tenu de la petite taille habituelle de ces RL, d'évaluer le risque de N+ en fonction des critères tumoraux de la RL, éventuellement en s'aidant d'un nomogramme. Si ce risque est jugé important *et* susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique, l'exploration ganglionnaire est recommandée, le curage axillaire restant actuellement le geste de référence.

Il n'y a pas lieu d'effectuer d'exploration ganglionnaire en cas de RL in situ (**niveau 3, grade C**).

Traitement systémique

Analyse de la littérature

Critères de choix d'un traitement systémique devant une RL isolée

Les séries publiées sur les survies des patientes présentant des rechutes locales sont, pour les plus anciennes, des études rétrospectives, à partir du suivi de femmes ayant eu une mastectomie et une rechute locale sur la cicatrice. Ainsi, il a été montré que la survie globale à cinq ans de ces femmes est de 50 % [40,109]. Cependant, la rechute locale apparaît, depuis ces études, comme un événement potentiellement curable. Dans ces séries rétrospectives, il existe notamment des cohortes de patientes sélectionnées pour la présence de critères de bon pronostiques (tumeur RH+, intervalle libre entre le traitement initial et la rechute [IL] > 12 mois, faible volume tumoral à la rechute). La survie globale à cinq ans de ces femmes est alors de 80 % [47,105] (Tableau 8).

Depuis les années 1990, le NSABP a examiné la relation entre la rechute locale après un traitement conservateur et le risque de développer des métastases à distance. Il a été montré que la rechute locale est un facteur indépendant de rechute à distance (RR = 3,4) [31] et de mortalité (RR = 2,5 à 3) [6,107]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes [21,38,59,70,100,108].

L'analyse des cohortes prospectives des essais du NASBP [6,107] est particulièrement instructive :

- pour les patientes N+ : près de 260 patientes (sur 2 700) ont présenté des rechutes homolatérales après traitement conservateur initial. Dans 62 % des cas, cette rechute s'est produite dans les cinq années suivant la chirurgie (et dans 88 % des cas dans les dix ans). Les rechutes les plus précoces (typiquement dans les 24 premiers mois après le traitement initial) sont associées avec un risque de mortalité augmentée (HR = 0,57 ; IC 95 % : [0,48–0,69]) [107] ;
- pour les patientes N– : près de 350 patientes (sur 3 800) ont présenté des rechutes homolatérales après traitement conservateur initial. Dans 37 % des cas, cette rechute s'est produite dans les cinq années suivant la chirurgie (et dans 68 % des cas dans les dix ans). Les rechutes les plus précoces (typiquement dans les 24 premiers mois après le traitement initial) sont associées avec un risque de mortalité augmentée (survie globale à cinq ans : 39 versus 85 %) [6].

Sur l'ensemble des études ayant analysé la survie des patientes présentant une rechute locale après traitement conservateur, il apparaît que la survie sans rechute à cinq ans est proche de 60 % et la survie globale à cinq ans se situe entre 60 et 80 % [2,4,23,28,33,38,61,83,91,100].

Dans l'étude suisse SAKK 23/82 [5], les facteurs indépendants de mauvais pronostique de survie globale sont un intervalle libre inférieur à 12 mois (p = 0,003), un âge supérieur à 65 ans (HR = 2,11 ; IC 95 % : [1,24–3,57]), et un envahissement ganglionnaire à la rechute (HR = 2,66 ; IC 95 % : [1,31–5,41]). Un DFI supérieur à 12 mois est donc un facteur indépendant de bon pronostique (HR = 0,37 ; IC 95 % : [0,19–0,72]) [5,78]. La survie sans rechute à distance pour les femmes ayant rechuté dans les cinq premières années est de 41 %, alors qu'elle est de 68 % pour les femmes ayant rechuté après cinq ans [100]. La survie globale à cinq ans pour les femmes ayant rechuté dans les cinq premières années est de 65 %, alors qu'elle est de 81 % pour les femmes ayant rechuté après cinq ans [70]. Dans l'étude de Philadelphie, le seul facteur pronostique indépendant de survie globale après RL est l'intervalle libre avant la récidive : la

Tableau 8. Devenir après récidive locale ou loco-régionale : revue de la littérature

Groupe(s)	*Patientes et ttt initial*	*Rechute*	*SSR*	*SG*	*Références*
St. Louis	230 ptes Mastectomie	RLR		SG 5 ans pour 138 ptes avec rechute sur cicatrice de mastect. = 49 %	[40]
Würzburg	145 ptes Mastectomie	RLR		SG 5 ans pour 85 ptes avec rechute sur cicatrice de mastect. = 52 %	[109]
Pennsylvania	18 ptes Mastectomie Bon pronostic	RLR	SSR 5 ans = 67 % SSR 10 ans = 42 %	SG 5 ans = 81 % SG 10 ans = 72 %	[47]
SAKK 23/82	167 ptes ER+ Mastectomie Bon pronostic	RLR	SSR 5 ans = 40% vs 61%	SG 5 ans = 73–79 %	[105]
Finsen Institute	140 ptes Mastectomie	RLR + CCL		SG à 10 ans pour 52 ptes avec rechute sur cicatrice de mastect. = 38 %	[54]
NSABP B13 B14 B19 B20 B23	342 ptes (/3800) Tumorectomie N– ± radiothérapie ± chimio	RL (sein ou peau)	SSR 5 ans = 67 %	SG 5 ans = 77 %	[6]
NSABP B15 B16 B18 B22 B25	259 ptes (/2669) tumorectomie N+ ± radiothérapie + chimiothérapie (sauf ptes B16)	RL (sein ou peau)	SSR 5 ans = 51 %	SG 5 ans = 60 %	[107]
Yale-New Haven	73 ptes ttt conservateur IL= ?	73 RL	Survie à 10 ans sans méta. = 77 % Survie à 10 ans sans rechute dans sein = 84 %	SG 10 ans = 71 %	[38]
Beth Israel Havard	166 ptes ttt conservateur IL= ?	97 RL 123 mastect. de rattrapage ± chimio		Temps médian à la 2e rechute : 16,5 mois SG à 5 ans = 79 %	[2]
Basel	171 ptes ttt conservateur IL ≈ 60 mois	159 chir. de rattrapage		SG 5 ans = 69 % SG 5 ans = 84 % (si RL < 2 cm) SG 10 ans = 57 %	[61]
Pennsylvania	65 ptes ttt conservateur IL = 38 mois	34 RL 52 mastect. de rattrapage	Pour les mastect. : SSR 5 ans = 59 %	Pour les mastect. : SG 5 ans = 84 %	[33]
MD Anderson	49 ptes ttt conservateur IL = 42 mois	33 RLR 24 chir. ± chimio		SG 5 ans = 63 %	[91]
Karolinska	85 ptes ttt conservateur IL = 48 mois	85 RL 65 mastect. de rattrapage 14 chir. conserv. de rattrapage	SSR 5 ans = 59 %		[23]
Milan	232 ptes ttt conservateur IL > 48 mois	232 RL 134 mastect. de rattrapage 57 chir. conserv. de rattrapage		SG 5 ans = 64 % cohorte mastect de rattrapage = 70 % cohorte zonect. de rattrapage = 85 %	[83]
Pennsylvania	112 ptes ttt conservateur IL = 56 mois	100 RL 112 mastect. de rattrapage 36 ttt adj.	SSR 10 ans = 47 % SSR10 ans = 44 % pour les rechutes sous forme invasive	SG 10 ans = 69 % SG 10 ans = 64 % pour les rechutes sous forme invasive	[28]
Yale-New Haven	146 ptes ttt conservateur IL ≈ 59 mois	146 RL 116 mastect. de rattrapage 30 chir. conserv. de rattrapage		SG 10 ans = 64 % cohorte mastect. de rattrapage = 66 % cohorte zonect. de rattrapage = 58 %	[4]

SSR : survie sans récidive ; SG : survie globale ; IL : intervalle libre entre le traitement initial et la récidive ; RL : récidive locale ; RLR : récidive locorégionale ; CCL : cancer controlatéral ; ttt : traitement.

survie globale à cinq ans est respectivement de 65, 84 et 89 %, lorsque l'intervalle libre est inférieur à deux ans, entre 2,1 et 5 ans, et supérieur à cinq ans [28]. La rechute précoce pourrait être un signe de radio- ou de chimiorésistance.

La rechute sur un mode invasif est de plus mauvais pronostic que la rechute sur un mode non-invasif ou micro-invasif [2]. Dans cette dernière étude, il s'agit même du seul facteur pronostique indépendant.

Une analyse rétrospective d'un essai italien avec 235 femmes traitées par chirurgie conservatrice sans irradiation postopératoire a retrouvé que la rechute locale était un facteur pronostique péjoratif sur la survie sans métastase uniquement pour les femmes de plus de 50 ans, suggérant des différences physiopathologiques entre les rechutes locales des femmes jeunes et celles des femmes de plus de 50 ans [18].

Place du traitement « adjuvant » systémique après traitement local de la RL isolée ?

Un essai rétrospectif ancien a analysé les données de 164 patientes traitées par mastectomie. Le taux de patientes ayant un contrôle locorégional était globalement de 60 %. Le taux d'échec était de 54 % pour les patientes traitées par chimiothérapie seule (huit à dix cycles de 5-FU, adriamycine, cyclophosphamide, suivis de CMF), de 35 % pour les patientes traitées par radiothérapie seule et de 33 % pour les patientes traitées par radiothérapie + chimiothérapie [53] (Tableau 9).

Plusieurs essais prospectifs anciens ont testé la place du traitement systémique postrechute locale du cancer du sein. Là encore, les études concernent essentiellement des patientes ayant eu initialement des traitements radicaux (mastectomie). Les deux premières études datent des années 1970. La première a randomisé 32 patientes entre une irradiation seule et une irradiation avec un traitement concomitant par actinomycine-D. Le contrôle local était statistiquement plus fréquent dans le bras radiochimiothérapie [72]. Un essai de chimiothérapie par 5-FU, adriamycine, cyclophosphamide et BCG chez 68 patientes (déjà traitées par réexcision de la rechute) a permis d'obtenir un taux de survie sans rechute à deux ans de 69 % [15]. Aucun de ces deux essais ne permet de tirer des conclusions définitives.

Une étude des années 1980 a randomisé également 32 patientes irradiées après une rechute locorégionale. La moitié des patientes a reçu un traitement par interféron-α (3×10^6 UI s.c.) pendant un an. Il n'y avait aucune différence en termes de SSR et de survie globale [30].

L'étude suisse (SAKK, Bern) concerne 167 patientes avec des critères de bons pronostiques (ER+, IL > 12 mois, moins de trois nodules de moins de 3 cm). Après mastectomie de rattrapage (± irradiation), les patientes étaient randomisées entre surveillance simple et traitement hormonal par tamoxifène, jusqu'à progression. Pour la première analyse, le suivi médian était de 6,3 ans [12]. La médiane de SSR (à la date de la randomisation) était alors de 26 mois dans le bras surveillance et de 82 mois dans le bras hormonothérapie ($p = 0{,}007$). La SSR à cinq ans était de 36 % dans le bras surveillance et de 59 % dans le bras tamoxifène. L'analyse multivariée retrouvait l'intervalle libre et le traitement par tamoxifène comme des facteurs pronostiques indépendants de la SSR. Pour la dernière analyse de cette étude, le suivi médian était de 11,6 ans [105]. La SSR à cinq ans était de 40 % dans le bras surveillance et de 61 % dans le bras tamoxifène. L'efficacité du tamoxifène n'est significative que pour la sous-population de femmes ménopausées. La survie globale à cinq ans (à partir de la date de randomisation) était de 79 % dans le bras surveillance et de 73 % dans le bras tamoxifène [5]. L'absence d'impact de l'hormonothérapie sur la

Tableau 9. Essais randomisés évaluant la place d'un traitement systémique lors d'une RL

Essai(s)	*Patientes et traitement*	*Remarque*	*Suivi médian*	*Survie*	*Références*
St. Louis	230 ptes mastectomie RLR Rétrospectif	Radiothérapie ± hormono ± chimio		*SG à 5 ans :* – bras obs. = 28 % – bras tam. = 50% – bras chimio = 68%	[39]
SAKK	50 ptes randomisées Observation vs vincristine + doxo + cyclophos	Clos pour recrutement insuffisant	N/A	N/A	[80]
SAKK	167 ptes RH+ mastectomie RLR Randomisées Observation vs tamoxifène	Réexcision + 50 Gy	11,6 ans	*SSR à 5 ans :* – bras obs. = 40 % – bras tam. = 61 % *SG à 5 ans :* – bras obs. = 79 % – bras tam. = 73 %	[12,105]
BIG 1-02 IBCSG 27-02 NSABP B-37	RL ou RLR Randomisées Observation vs chimio	Réexcision ± rayons ± hormono en cours d'inclusion	N/A	N/A	[106]

survie globale peut être expliquée par le faible effectif et le faible nombre d'événements.

En ce qui concerne la chimiothérapie, il existe actuellement un essai international (Breast International Group [BIG] et International Breast Cancer Study Group [IBCSG] depuis 2002 ; collaboration avec le NSABP depuis 2005) afin de définir la place de la chimiothérapie après un traitement local pour rechute. Il s'agit d'une étude randomisée entre un bras chimiothérapie et un bras surveillance. Les patientes incluses présentent soit des rechutes locales après un traitement conservateur, soit des rechutes locorégionales après des traitements conservateurs ou non. Les patientes peuvent donc avoir eu un traitement initial non optimal. Elles sont stratifiées en fonction de l'utilisation de chimiothérapie adjuvante, des récepteurs hormonaux et de la localisation de la rechute (sein, paroi thoracique, aires ganglionnaires axillaires ou mammaires internes). La radiothérapie n'est pas obligatoire pour les patientes ayant eu une mastectomie. La chimiothérapie (avec l'éventuelle utilisation du trastuzumab) est laissée à la discrétion de l'investigateur. Une première analyse a rapporté les données des 99 premières patientes incluses. Seulement 56 % de ces patientes avaient une rechute locale dans le sein initialement opéré par traitement conservateur [106]. Étant donné les critères d'inclusion de cette étude et les modalités du traitement, il sera probablement difficile de conclure à l'efficacité de la chimiothérapie (ou non) pour le sous-groupe des femmes qui nous concernent (notamment pour les femmes ayant eu un traitement initial conservateur pour une tumeur RH+). Le bénéfice en termes de survie globale ne sera probablement pas possible à mettre en évidence.

Il n'y a pas d'étude analysant, lors d'une RL, la place d'un retraitement systémique (hormono- ou chimiothérapie) utilisant les mêmes molécules que lors du traitement adjuvant initial. Les données ne pourraient qu'être extrapolées à partir des études de première ligne métastatique. Dans ce cas, la plupart des auteurs proposent la reprise d'une hormono- ou d'une chimiothérapie avec les mêmes molécules que lorsque l'intervalle libre est supérieur à 12 mois entre la prise en charge initiale et la rechute métastatique.

Conclusion des experts

La RL après un traitement conservateur est, en soi, un facteur de mauvais pronostique (survie globale à cinq ans < 80 %). Le facteur pronostique le plus souvent retrouvé lors de la rechute pour prédire la survie est l'IL. Différents seuils ont été utilisés (12, 24 mois…). Plus cet intervalle est long et plus la survie est longue.

Une seule étude prospective (SAKK, Bern) [12,105] évalue l'impact de l'hormonothérapie postchirurgicale en cas de rechute locale. Il existe un bénéfice en termes de survie sans rechute, mais pas de bénéfice en termes de survie globale.

Il n'existe pas, dans la littérature, d'arguments pour recommander une chimiothérapie postchirurgie de rattrapage.

Recommandations

Pour les patientes ayant une RL RH+ :

- (re)mise en place d'une hormonothérapie si non prescrite initialement ou patiente non observante ou RL survenant plus d'un an après la fin de l'hormonothérapie initiale ;
- changement d'hormonothérapie si RL survenant pendant l'hormonothérapie ou moins d'un an après la fin de celle-ci ;
- durée de traitement à partir de la rechute : cinq ans (**niveau 4, grade C**).

Pour les patientes ayant une RL RH+, un IL inférieur à deux ans, et ayant reçu un traitement adjuvant initial adapté (hormonothérapie ou chimiothérapie) :

- pas de chimiothérapie systématique à la rechute ;
- discuter le changement d'hormonothérapie (**niveau 4, grade C**).

Pour les patientes ayant une RL RH– :

- pas d'hormonothérapie ;
- discuter une chimiothérapie pour les patientes n'ayant pas eu de chimiothérapie adjuvante initiale ;
- discuter la prescription de taxanes ou d'anthracyclines pour les patientes ayant eu une chimiothérapie adjuvante sans taxane ou sans anthracyclines ;
- pour les patientes ayant eu une chimiothérapie avec anthracyclines et taxanes, la reprise d'une chimiothérapie ne se discute que lorsque l'IL est supérieur à deux ans (**accord professionnel**).

Pour les RL ayant une surexpression ou une amplification d'HER2 :

- (re)proposer un traitement par trastuzumab (pour un an), en association avec une chimiothérapie ;
- il n'y a pas de recommandation en cas de RL sous trastuzumab (**accord professionnel**).

Point particulier : vraies RL ou nouveaux cancers homolatéraux ?

Deux entités différentes de RL ont été décrites : la vraie récidive considérée comme le développement des cellules malignes non totalement éradiquées par les premiers traitements (chirurgie, RT et/ou systémique) et la nouvelle première tumeur considérée comme un cancer de novo développé dans le tissu mammaire restant qui peut être différente de la tumeur première par la localisation et l'histologie…

Les études qui insistent sur cette distinction sont très hétérogènes dans les critères de tri pris en compte tant sur le plan clinique, histopathologique que thérapeutique. Les deux facteurs le plus souvent pris en compte sont la localisation de la récidive par rapport à la première tumeur et le type histologique (c'est-à-dire canalaire, lobulaire, tubuleux… mais non in situ versus invasif) [37,48,58,71,89,110]. La différence entre vraie récidive et nouveau cancer repose actuellement sur des critères mal définis, non standardisés.

L'utilisation de la biologie moléculaire (génotypage sur fragments de tumeurs congelées [11], technique PCR sur tumeurs « bien techniquées » en paraffine [35,67,102]) est actuellement en cours d'évaluation pour essayer de mieux caractériser « vraie RL » et nouveau cancer, à l'aide de biomarqueurs permettant une classification standardisée et reproductible de ces deux entités [75].

Les nouveaux cancers auraient pour la plupart des auteurs une survie (survie globale, survie spécifique et survie sans métastase) meilleure que les « vraies RL » [48,58,71,110]. Dans l'étude de Huang et al. [48], le risque de deuxième RL serait plus important pour les nouveaux cancers que pour les vraies RL, mais la prise en charge locale était significativement différente : 94 % de MT en cas de nouveau cancer, 75 % en cas de vraie RL, avec 15 % de patientes sans traitement local lors de la RL. Dans la série de Komoike et al. [58], la différenciation nouveau cancer versus vraie RL est, en analyse univariée, le seul facteur de risque significatif de deuxième RL après deuxième traitement conservateur. Mais l'effectif n'est que de 26 patientes, et le deuxième traitement conservateur était uniquement chirurgical.

Recommandations

Il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour proposer, devant un nouveau cancer homolatéral, une prise en charge thérapeutique locale ou générale différente de celle recommandée pour les « vraies » RL.

Références

1. Abe H, Schmidt RA, Shah RN, et al. (2010) MR-directed ("second look") ultrasound examination for breast lesions detected initially on MRI: MR and sonographic findings. AJR Am J Roentgenol 194: 370–7
2. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. (1993) Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 11: 44–48
3. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, et al. (2009) Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS MRI lexicon. Cancer 115: 1363–80
4. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. (2005) Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy versus salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 845–51
5. American College of Radiology (ACR) Practice guideline for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MR) of the breast. http://www.acr.org (revised 2008)
6. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. (2009) Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. J Clin Oncol 27: 2466–73
7. Apple SK, Lowe AC, Rao PN, et al. (2009) Comparison of fluorescent in situ hybridization HER-2/neu results on core needle biopsy and excisional biopsy in primary breast cancer. Mod Pathol 22: 1151–9
8. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, et al. (2009) Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). Ann Oncol 20: 1948–52
9. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. (2006) Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 24: 3381–7
10. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. (2001) Histological type and marker expression of the primary tumour compared with its local recurrence after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. Br J Cancer 84: 539–44
11. Bollet MA, Servant N, Neuvial P, et al. (2008) High-resolution mapping of DNA breakpoints to define true recurrences among ipsilateral breast cancers. J Natl Cancer Inst 100(1): 48–58
12. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. (1994) First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol 12: 2071–7
13. Botteri E, Romensz N, Sangalli C, et al. (2009) Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after conservative surgery: patient outcome. Ann Oncol 20: 1008–12
14. Burge CN, Chang HR, Apple SK (2006) Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? Breast 15: 167–72
15. Buzdar AU, Blumenschein GR, Smith TL, et al. (1979) Adjuvant chemoimmunotherapy following regional therapy for isolated recurrences of breast cancer (stage IV NED). J Surg Oncol 12: 27–40
16. Cahill RA, Walsh D, Landers RJ, Watson RG (2006) Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy. Ann Surg Oncol 13: 45–51
17. Cajucoum CC, Tsangaris TH, Nemoto T, et al. (1993) Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast-conserving surgery without radiation therapy. Cancer 71: 1774–9
18. Casalini P, Carcangiu ML, Tammi R, et al. (2008) Two distinct local relapse subtypes in invasive breast cancer: effect of their prognostic impact. Clin Cancer Res 14(1): 25–31
19. Chadha M, Feldman S, Boolbol S, et al. (2008) The feasibility of a second lumpectomy and breast brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. Brachytherapy 7: 22–8
20. Chen SL, Martinez SR (2008) The impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence. Am J Surg 196: 495–9
21. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. (1996) Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for

node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst 88: 1659–64
22. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. (2008) Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. J Am Coll Surg 207: 57–61
23. Dalberg D, Mattsson A, Sandelin K, et al. (1998) Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 49: 69–78
24. Dalberg K, Liedberg A, Johansson U, et al. (2003) Uncontrolled local disease after salvage treatment for ipsilateral breast tumor recurrence. Eur J Surg Oncol 29: 143–54
25. Dao TH, Rahmouni A, Campana F, et al. (1993) Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology 187: 751–5
26. Destounis S, Arieno A, Somerville PA, et al. (2009) Community-based practice experience of unsuspected breast magnetic resonance imaging abnormalities evaluated with second look sonography. J Ultresound Med 28: 1337–46
27. Deutsch M (2002) Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53: 687–91
28. Doyle T, Schultz DJ, Peters C, et al. (2001) Long-term results of local recurrences after breast conservation treatment for invasive breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51: 74–80
29. El Khoury C, Tardivon A, Thibault F, et al. (2007) How I perform a breast MRI. J Radiol 88: 694–700
30. Fentiman IS, Balkwill FR, Cuzick J, et al. (1987) A trial of human alpha interferon as an adjuvant agent in breast cancer after locoregional recurrence. Eur J Surg Oncol 13: 425–8
31 Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al. (1991) Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. Lancet 338: 327–31
32. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. (1089) Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 719–25
33. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, et al. (1990) Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 833–42
34. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. (2007) When can a second conservative approach be considered for ipsilateral breast tumor recurrence? Ann Oncol 18: 468–72
35. Goldstein NS, Vicini FA, Hunter S, et al. (2005) Molecular clonality determination of ipsilateral recurrence of invasive breast carcinomas after breast-conserving therapy: comparison with clinical and biologic factors. Am J Clin Pathol 123(5): 679–89
36. Guix B, Lejárcegui JA, Tello JI, et al. (2010) Exeresis and brachytherapy as salvage treatment for local recurrence after conservative treatment for breast cancer: results of a ten-year pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(3): 804–10
37. Gujral DM, Sumo G, Owen JR, et al. (2011) Ipsilateral breast tumor relapse: local recurrence versus new primary tumor and the effect of whole-breast radiotherapy on the rate of new primaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(1): 19–25
38. Haffty BG, Reiss M, Beinfield M, et al. (1996) Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. J Clin Oncol 14: 52–7
39. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. (1992) Locoregional recurrence of breast cancer: a retrospective comparison of irradiation alone versus irradiation and systemic therapy. Am J Clin Oncol 15: 93–101
40. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. (1992) Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23: 285–91
41. Hannoun-Levi JM, Castelli J, Plesu A, et al. (2010) Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction. Brachytherapy 10(3): 171–7
42. Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. (2004) Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 1385–92
43. Hannoun-Levi JM, Raoust I (2008) In regard to Wahl et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70: 477–84). Int J Radiat Oncol Biol Phys 71: 1603–4
44. Haute Autorité de santé (HAS) Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation mars 2010, pp. 1–104 http://www. has-sante.fr
45. Hodgson NC, Gulenchyn KY (2008) Is there a role for Positron Emission Tomography in breast cancer staging? J Clin Oncol 26: 712–20
46. Hollingsworth AB, Stough RG, O'Dell CA, Brekke CE (2008) Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging. Am J Surg 196: 389–97
47. Hsi RA, Antell A, Schultz DJ, Solin LJ (1998) Radiation therapy for chest wall recurrence of breast cancer after mastectomy in a favorable subgroup of patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42: 495–9
48. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. (2002) Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. Cancer 95: 2059–67
49. Idirisinghe PK, Thike AA, Cheok PY, et al. (2010) Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer. Pathologic correlations and clinical significance. Am J Clin Pathol 133: 416–29
50. Idvall I, Ringberg A, Anderson H, et al. (2005) Histopathological and cell biological characteristics of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast-a comparison between the primary DCIS and subsequent ipsilateral and contralateral tumours. Breast 14: 290–7
51. Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, et al. (2001) Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. J Magn Reson Imaging 13: 889–95
52. Intra M, Trifiro G, Galimberti V, et al. (2007) Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. Br J Surg 94: 1216–19
53. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, et al. (1986) Management of locoregional recurrent breast cancer. Cancer 58: 1552–6
54. Kamby C, Sengelov L (1997) Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow-up. Breast Cancer Res Treat 45: 181–92
55. Kaur P, Kiluk JV, Meade T, et al. (2010) Sentinel lymph node biopsy in patients with previous ipsilateral complete axillary lymph node dissection. Ann Surg Oncol 18(3): 727–32
56. Kennedy S, Merino MJ, Swain SM, Lippman ME (1990) The effects of hormonal and chemotherapy on tumoral and nonneoplastic breast tissue. Hum Pathol 21: 192–8
57. Koizumi M, Koyama M, Tada K, et al. (2008) The feasibility of sentinel node biopsy in the previous treated breast. Eur J Surg Ooncol 34: 365–68
58. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. (2005) Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. Breast Cancer 12: 104–11
59. Komoike Y, Akiyana F, Lino Y, et al. (2006) Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Cancer 106: 35–41

60. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. (1988) Results of salvage surgery for mammary recurrence following breast-conserving therapy. Ann Surg 207: 347–51
61. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. (1989) Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. Cancer 63: 1912–7
62. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. (1991) Is breast conservation after local recurrence feasible? Eur J Cancer 27: 240–4
63. Liedtke C, Broglio K, Moulder S, et al. (2009) Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. Ann Oncol 20: 1953–8
64. Malhaire C, El Khoury C, Thibault F, et al. (2010) Vacuum-assisted biopsies under MR guidance: results of 72 procedures. Eur Radiol 20: 1554–62
65. Mann GB, Fahey VD, Feleppa F, Buchanan MR (2005) Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. J Clin Oncol 23: 5148–54
66. Maulard C, Housset M, Brunel P, et al. (1995) Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. Am J Clin Oncol 18: 348–52
67. McGrath S, Antonucci J, Goldstein N, et al. (2010) Long-term patterns of in-breast failure in patients with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: a molecular based clonality evaluation. Am J Clin Oncol 33(1): 17–22
68. Moore GH, Schiller JE, Moore GK (2004) Radiation-induced histopathologic changes of the breast: the effects of time. Am J Surg Pathol 28: 47–53
69. Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, et al. (2003) Breast MR imaging during or soon after radiation therapy. Radiology 229: 893–901
70. Moran MS, Haffty BG (2002) Local-regional breast cancer recurrence: Prognostic groups based on patterns of failure. Breast J 8: 81–7
71. Nishimura S, Takahashi K, Akiyama F, et al. (2005) Classification of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: new primary cancer allows a good prognosis. Breast Cancer 12(2): 112–7
72. Olson CE, Ansfield FJ, Richards MJ, et al. (1977) Review of local soft tissue recurrence of breast cancer irradiated with and without actinomycin-D. Cancer 39: 1981–3
73. Osborne MP, Borgen PI, Wong GY, et al. (1992) Salvage mastectomy for local and regional recurrence after breast-conserving operation and radiation therapy. Surg Gynecol Obstet 174: 189–94
74. Palit G, Jacquemyn Y, Tjalma W (2008) Sentinel node biopsy for ipsilateral breast cancer recurrence: a review. Eur J Gynaecol Oncol 29: 565–7
75. Panet-Raymond V, Truong PT, Watson PH (2010) Ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy. Expert Rev Anticancer Ther 10(8): 1229–38
76. Pinski RW, Rebner M, Pierce LJ, et al. (2007) Recurrent cancer after breast-conserving surgery with radiation therapy for DCIS: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence. Am J Surg Oncol 189: 140–4
77. Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J, et al. (2007) Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. Ann Surg Oncol 14: 2209–14
78. Preda L, Villa G, Rizzo S, et al. (2006) Magnetc resonance mammography in the evaluation of recurrence at the prior lympectomy site after conservatice surgery and radiotherapy. Breast Cancer Res 8: R53
79. Rajan R, Esteva FJ, Symmans WF (2004) Pathologic changes in breast cancer following neoadjuvant chemotherapy: implications for the assessment of response. Clin Breast Cancer 5: 235–8
80. Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, et al. (2007) Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. Cochrane Database Syst Rev CD002195
81. Richards GM, Tomé WA, Robins HI, et al. (2009) Pulsed reduced dose-rate radiotherapy: a novel locoregional retreatment strategy for breast cancer recurrence in the previously irradiated chest wall, axilla, or supraclavicular region. Breast Cancer Res Treat 114: 307–13
82. Rieber A, Schirrmeister H, Gabelmann A, et al. (2002) Pre-operative staging of invasive breast cancer with MR mammography and/or PET: boon or bunk? Br J Radiol 75: 789–98
83. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. (1999) Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. Br J Surg 86: 84–7
84. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 46: 1296–316
85. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. (2007) American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 57: 75–89
86. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, et al. (2004) Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. Eur J Surg Oncol 30: 501–7
87. Schmidt GP, Baur-Melnyk AB, Haug A, et al. (2008) Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patient using whole body MRI at 1,5 and 3 T compared with FDG-PET-CT. Eur J Radiol 65: 47–58
88. Schrenck P, Tausch C, Wayand W (2008) Lymphating mapping in patients with primary or recurrent breast cancer following previous axillary surgery. Eur J Surg Oncol 34: 851–6
89. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. (2000) True recurrence versus new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(5): 1281–9
90. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. (2001) Salvage treatment for local recurrence after breast-conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected DCIS of the breast. Cancer 91: 1090–7
91. Stotter A, Atkinson EN, Fairston BA, et al. (1990) Survival following locoregional recurrence after breast conservation therapy for cancer. Ann Surg 212: 166–72
92. Taourel P, Xavier P, Boulet P, et al. (2007) IRM du sein. Éd Sauramps médical, Montpellier, pp. 205–19
93. Tasevski R, Gogos AJ, Mann GB (2009) Reoperative sentinel lymph node biopsy in ipsilateral breast cancer relapse. Breast 18: 322–6
94. Tennant S, Evans A, Macmillan D, et al. (2009) CT staging of locoregional breast cancer recurrence. A worthwhile practice? Clin Radiol 64: 885–90
95. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. (1999) Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 25–38
96. Trombetta M, Julian T, Bhandari T, et al. (2008) Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: the Allegheny General Hospital experience. Brachytherapy 7: 29–36
97. Trombetta M, Julian TB, Werts DE, et al. (2009) Long-term cosmesis after lumpectomy and brachytherapy in the management of carcinoma of the previously irradiated breast. Am J Clin Oncol 32: 314–8
98. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. (2010) Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomized controlled trial. Lancet 375(9714): 563–71

99. Usami S, Moriya T, Amari M, et al. (2007) Reliability of prognostic factors in breast carcinoma determined by core needle biopsy. Jpn J Clin Oncol 37: 250–5
100. van der Sangen MJ, van de Poll-Franse LV, Roumen RM, et al. (2006) The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. Eur J Surg Oncol 32: 34–8
101. Van Oost FJ, van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, et al. (2004) Staging in patients with locoregionally recurrent breast cancer: current practice and prospects for positron emission tomography. Eur J Cancer 40: 1545–53
102. Vicini FA, Antonucci JV, Goldstein N, et al. (2007) The use of molecular assays to establish definitively the clonality of ipsilateral breast tumor recurrences and patterns of in-breast failure in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Cancer 109(7): 1264–72
103. Voogd AC, Tienhoven GV, Peterse HL, et al. (1999) Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma. Detection, treatment, and outcome in 266 patients. Cancer 85: 437–46
104. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, et al. (1999) Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Cancer 85: 437–46
105. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al. (2003) Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) com paring tamoxifen with observation. Ann Oncol 14: 1215–21
106. Wapnir IL, Aebi S, Gelber S, et al. (2008) Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer. Ann Surg Oncol 15: 3227–31
107. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. (2006) Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. J Clin Oncol 24: 2028–37
108. Whelan T, Clark R, Roberts R, et al. (1994) Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 11–6
109. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O (1997) Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 853–63
110. Yoshida T, Takei H, Kurosumi M, et al. (2010) True recurrences and new primary tumors have different clinical features in invasive breast cancer patients with ipsilateral breast tumor relapse after breast-conserving treatment. Breast J 16(2): 127–33

Oncologie (2011) 13: 698–702
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2080-2

État des lieux et mise à jour des traitements systémiques adjuvants

Groupe de travail : Thomas Bachelot (oncologue médical), Kamel Bouzid (oncologue médical), Thierry Delozier (oncologue médical), Alain Lortholary (oncologue médical), Thierry Petit (oncologue médical)

Indication des traitements médicaux adjuvants

Pour les patientes de plus de 70 ans cf. (dans ce même numéro) : *Le cancer du sein de la femme âgée (hors situation métastatique) – RPC Nice–Saint-Paul-de-Vence 2011*

En 2005, les recommandations de Saint-Paul-de-Vence pour la pratique clinique précisaient qu'une chimiothérapie adjuvante était recommandée si le risque de décès en rapport avec l'évolution du cancer du sein était supérieur ou égal à 10 % à dix ans, qu'une hormonothérapie adjuvante était recommandée si la tumeur exprimait les récepteurs aux estrogènes [6]. Le risque de décès en rapport avec l'évolution du cancer du sein était calculé en utilisant le site Internet Adjuvant ! Online. L'indication de la chimiothérapie était ainsi posée en tenant compte des facteurs de risque de rechute utilisés dans Adjuvant ! Online.

En 2007, les recommandations de Saint-Paul-de-Vence pour la pratique clinique voulaient tenir compte des facteurs prédictifs de réponse aux traitements médicaux adjuvants [7]. Ainsi, une chimiothérapie adjuvante était recommandée si la réduction du risque de rechute apportée par ce traitement était supérieure à 5 %. Une hormonothérapie adjuvante était pour sa part recommandée si la réduction du risque de rechute était supérieure à 2 %. Cette réduction du risque de rechute était aussi calculée en utilisant le site Internet Adjuvant ! Online.

En 2011, nous jugeons que l'utilisation d'Adjuvant ! Online pour poser l'indication d'une chimiothérapie ou hormonothérapie adjuvante n'est plus adaptée. En effet, cet outil souffre de nombreuses approximations et imprécisions, et il ne tient pas compte du statut HER2 [29]. Plusieurs instituts ont comparé l'évolution de leurs patientes et l'estimation de cette évolution par Adjuvant ! Online [5,28]. Il était systématiquement retrouvé une surestimation de la survie sans rechute et de la survie globale pour les patientes de moins de 35 ans et de plus de 70 ans, ainsi qu'en présence d'emboles vasculaires. Le bénéfice de l'association chimiothérapie + hormonothérapie était globalement surévalué alors que le bénéfice de l'hormonothérapie était sous-évalué [30].

De plus, nous savons que les tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2 (HER2+) et triples négatives (RO–, RP–, HER2–) représentant environ 30 % des tumeurs, ont un pronostic particulièrement péjoratif et que l'usage d'un outil pour évaluer leur pronostic n'est pas nécessaire [16,39].

L'usage d'un outil pour nous aider à calculer le pronostic est utile face aux tumeurs RH+ HER2–. Dans cette situation, la prescription d'une hormonothérapie est très largement indiquée. L'indication d'une chimiothérapie dépend du pronostic de la tumeur mais aussi de l'évaluation de la chimiosensibilité de cette tumeur. Adjuvant ! Online est ainsi très imparfait dans cette situation, car cet outil ne tient pas compte d'un indice de prolifération, aussi bien facteur pronostique que prédictif pour ces tumeurs [2,4].

A. Tumeurs triples négatives

Une chimiothérapie adjuvante est indiquée si la tumeur mesure plus de 5 mm (**> pT1a, accord d'experts**) [31] ou s'il existe une atteinte ganglionnaire axillaire (**pN+, niveau 1**).

B. Tumeurs HER2+.

Une chimiothérapie adjuvante est indiquée si la tumeur mesure plus de 5 mm (**> pT1a, accord d'experts**) [20] ou s'il existe une atteinte ganglionnaire axillaire (**pN+, niveau 1**).

Le trastuzumab est prescrit chaque fois que l'indication de chimiothérapie est retenue (**accord d'experts**).

Une hormonothérapie adjuvante est indiquée si la tumeur mesure plus de 5 mm et exprime les récepteurs hormonaux (**> pT1a, RH+, accord d'experts**) [2].

C. Tumeurs RH+ HER2–

Il n'y a pas d'indication de chimiothérapie si la tumeur mesure moins de 10 mm (pT1a–1b) avec un grade 1, sans embole vasculaire et ni atteinte ganglionnaire axillaire (**niveau 1**) [25].

Une chimiothérapie est indiquée s'il existe une atteinte ganglionnaire axillaire (**pN+, niveau 1**) [20], et en l'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire, si la tumeur mesure plus de 20 mm (≥ **pT2, niveau 1**) [11] ou si la tumeur mesure plus de 10 mm (> pT1c) avec un grade 3 (**avis d'experts**) [14,15,31].

Pour les autres tumeurs sans atteinte ganglionnaire, l'usage d'un outil décisionnel supplémentaire est nécessaire pour indiquer une chimiothérapie adjuvante [1]. Certains de ces outils (uPA/PA1 et outils génomiques) ont été évalués récemment par l'INCa avec un niveau 1 de recommandation pour uPA/PA1 (Rapport 2009 sur l'état des connaissances relatives aux biomarqueurs tissulaires uPA-PAI-1, Oncotype DX et Mammaprint® dans la prise en charge du cancer du sein).

Une évaluation de la prolifération grâce au Ki67 ou l'index mitotique peut orienter notre choix (**avis d'experts**) [41,42]. Un Ki67 ou un index mitotique élevé sont des arguments supplémentaires pour recommander une chimiothérapie adjuvante.

Une hormonothérapie adjuvante est indiquée si, en absence d'envahissement ganglionnaire, la tumeur mesure plus de 5 mm et exprime les récepteurs hormonaux (**> pT1a, RH+, accord d'experts**) [11].

Modalités des traitements médicaux adjuvants

En 2007, les chimiothérapies recommandées comportaient les associations d'anthracyclines et taxanes (niveau 1 pour les pN+, niveau 3 pour les pN–), les schémas avec anthracylines sans taxane (niveau 1) et les schémas avec taxanes sans anthracycline (niveau 2) pour les tumeurs HER2–, quel que soit le statut hormonal. Un schéma séquentiel associant anthracyclines et taxanes (accord d'experts) était recommandé pour les tumeurs HER2+, quel que soit le statut hormonal.

En 2007, l'hormonothérapie adjuvante recommandée était prescrite pendant cinq ans (niveau 1). Pour les patientes non ménopausées, ce traitement était le tamoxifène ou l'association du tamoxifène avec un analogue de la LHRH (niveau 1). L'hormonothérapie adjuvante recommandée pour les patientes ménopausées devait comporter un inhibiteur de l'aromatase en respectant leurs AMM respectives (niveau 1). Le tamoxifène pendant cinq ans restait une option pour les patientes ménopausées à très bon pronostic (accord d'experts). Une prolongation de l'hormonothérapie après cinq ans de tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase était une option pour les patientes ménopausées à mauvais pronostic (niveau 1).

En 2007, il était recommandé de prescrire le trastuzumab pendant un an après administration des anthracyclines (niveau 1).

Depuis ces recommandations, plusieurs études randomisées ont été publiées et nous permettent d'affiner nos schémas thérapeutiques adjuvants.

Chimiothérapie

Chez les patientes avec atteinte ganglionnaire axillaire, les études NSABP B-30 (5 351 patientes) et BCIRG 005 (3 298 patientes) ont utilisé des chimiothérapies comportant anthracyclines et taxanes de manière séquentielle ou concomitante en comparant quatre, six ou huit cures [12,37].

Dans l'étude NSABP B-30, le schéma séquentiel comportant quatre cures à base d'anthracyclines suivies par quatre cures de taxanes améliorait significativement la survie globale par rapport à quatre cures associant de manière concomitante anthracyclines et taxanes (HR = 0,83, p = 0,03) ou quatre cures associant de manière concomitante anthracyclines, taxanes et cyclophosphamide (HR = 0,86, p = 0,09) [41].

L'étude BCIRG 005 comparait six cures associant de manière concomitante taxanes, anthracyclines et cyclophosphamide et huit cures comportant de manière séquentielle anthracyclines puis taxanes. La survie sans maladie était identique dans les deux bras de traitement (HR = 1,002, p = 0,98) [42].

Chez les patientes sans atteinte ganglionnaire mais avec au moins un facteur de risque, l'étude GEICAM 9805 (1 059 patientes) a mis en évidence une amélioration significative de la survie sans maladie grâce à l'addition d'un taxane de manière concomitante par rapport à un schéma de traitement sans taxane (HR = 0,68, p = 0,01) [27].

Les études BIG 02-98 et TACT n'ont pas confirmé la supériorité des schémas avec taxanes par rapport aux schémas sans taxane [13,17].

L'étude BIG 02-98 (2 887 patientes) comportait quatre bras de traitement avec un schéma séquentiel sans taxane, un schéma concomitant sans taxane, un schéma séquentiel avec taxanes et un schéma concomitant avec taxanes [12]. En comparant les deux bras sans taxane avec les deux bras comportant un taxane, il n'était pas constaté d'amélioration significative de la survie sans maladie par l'addition des taxanes (HR = 0,86, p = 0,51). En objectif secondaire, la comparaison des deux schémas séquentiels avec ou sans taxane montrait une amélioration significative de la survie sans progression dans le bras avec taxanes (HR = 0,79, p = 0,035).

La supériorité d'un schéma séquentiel avec taxanes n'était pas confirmée par rapport à un schéma sans taxane dans l'étude TACT (4 162 patientes) chez des patientes avec atteinte ganglionnaire axillaire ou à haut risque (HR = 0,95, p = 0,44) [37].

Des chimiothérapies plus courtes ont été évaluées chez des patientes à risque intermédiaire dans les études USO 9735 et CALGB 40101 [26,35].

Dans l'étude 9735 de l'US Oncology (1 016 patientes), quatre cures associant docétaxel et doxorubicine offraient une amélioration significative de la survie sans maladie à sept ans (HR = 0,74, p = 0,033) par rapport à quatre cures associant doxorubicine et cyclophosphamide [26].

L'étude CALGB 40101 (3 173 patientes) comparait quatre à six cures [35]. La survie sans rechute à quatre ans était identique dans les deux bras de traitement (HR = 1,1, p = 0,42).

Les études NCCTG N9831 et BCIRG 006 ont évalué des schémas comportant de manière concomitante chimiothérapie et trastuzumab chez des patientes avec tumeur HER2+ [24,33,34,36].

L'étude NCCTG N9831 (2 393 patientes) comportait un bras de référence sans trastuzumab et deux bras de traitement expérimentaux avec trastuzumab. Ces deux traitements expérimentaux étaient différents, car le trastuzumab était administré soit de manière concomitante, soit de manière séquentielle par rapport aux taxanes [34]. Dans une analyse intermédiaire, il existait une amélioration non significative de la survie sans progression quand le trastuzumab était donné concomitamment aux taxanes (HR = 0,75, p = 0,019, niveau de significativité avec p = 0,00116) [33]. L'administration concomitante du trastuzumab avec l'irradiation n'augmentait pas la toxicité cardiaque à court terme [24].

L'étude BCIRG 006 comparait un bras de référence sans trastuzumab et deux bras de traitement expérimentaux avec trastuzumab. Parmi ces deux bras expérimentaux, l'un d'eux ne comportait pas d'anthracycline [36]. Dans une troisième analyse intermédiaire, la survie sans progression était supérieure dans les deux bras de traitement comportant du trastuzumab par rapport au traitement sans trastuzumab (HR = 0,64 et p < 0,001, HR = 0,75 et p = 0,04). Il n'était pas possible de conclure à l'équivalence des deux bras de traitement avec trastuzumab.

1. Chimiothérapie des tumeurs HER2–

Nous recommandons une chimiothérapie comportant six à huit cures et comprenant anthracyclines et taxanes (3x FEC100 + 3x docétaxel, 4x AC + 12 paclitaxel hebdomadaire, 4x AC + 4x docétaxel, 6x TAC) quel que soit le statut ganglionnaire axillaire (niveau 1, grade A) [12,27,37].

Des chimiothérapies optionnelles sont disponibles pour des patientes à risque intermédiaire, avec anthracyclines sans taxane (6x FEC100) [**niveau 2, grade B**] ou taxanes sans anthracycline (4x docétaxel + cyclophosphamide) [**niveau 2, grade B**] [26,32].

2. Chimiothérapie des tumeurs HER2+

Nous recommandons une chimiothérapie comprenant anthracyclines et taxanes de manière séquentielle (**niveau 1, grade A**) [34,36].

Une chimiothérapie sans anthracycline (6x docétaxel + carboplatine) est une option (**niveau 3, grade C**) [36].

3. Trastuzumab pour les tumeurs HER2+

Le trastuzumab est administré concomitamment au taxane (**niveau 2, grade B**) [33].

Le trastuzumab peut être poursuivi pendant la radiothérapie (**niveau 3, grade C**) [24].

La durée de traitement est de 12 mois (**niveau 1, grade A**).

Hormonothérapie

L'hormonothérapie des patientes non ménopausées a été évaluée dans l'étude ZIPP (2 710 patientes) [23]. La réduction du risque de rechute apportée par le tamoxifène ou la suppression ovarienne était équivalente, alors que la prescription concomitante de ces deux hormonothérapies n'était pas supérieure à l'administration d'une seule de ces deux modalités.

Pour les patientes ménopausées, l'étude TEAM (9 775 patientes) a comparé cinq ans d'exemestane au schéma séquentiel comportant tamoxifène puis exemestane [38]. La survie sans maladie à cinq ans était identique dans les deux bras de traitement (HR = 0,97, p = 0,60).

L'étude BIG 1-98 (6 182 patientes) comportait quatre bras de traitement dont deux étaient séquentiels avec la succession tamoxifène suivi de létrozole ou la succession inverse létrozole suivi de tamoxifène [3]. Il n'existait pas de différence significative en survie sans progression entre ces deux bras séquentiels et cinq ans de létrozole (tamoxifène→létrozole versus létrozole : HR = 1,05 [0,84–1,32] ; létrozole→tamoxifène versus létrozole : HR = 0,96 [0,76–1,21]). Il existait de manière non significative plus de rechutes précoces dans le bras séquentiel débutant par le tamoxifène.

Enfin, l'étude MA-27 (7 576 patientes) a comparé cinq ans d'anastrozole à cinq ans d'exemestane sans mettre en évidence de différence [21].

Les résultats de l'étude BIG 1-98 ont été analysés de manière rétrospective en tenant compte d'un facteur pronostique composite tenant compte de critères anatomopathologiques (taille tumorale, atteinte ganglionnaire axillaire, angio-invasion) et de critères biologiques (grade tumoral, KI67, niveau d'expression des RO, RP et HER2) [40]. Ce facteur pronostique composite permettait de définir trois groupes (pronostic bon, intermédiaire et mauvais) et le bénéfice attendu de l'hormonothérapie. Le groupe à bon pronostic tirait le même bénéfice d'une hormonothérapie par tamoxifène seul, létrozole seul ou d'un schéma séquentiel.

1. Hormonothérapie des patientes non ménopausées

Le tamoxifène pendant cinq ans est l'hormonothérapie de référence (**niveau 1, grade A**) [23].

La prescription d'un analogue de la LHRH est une option en cas de contre-indication à la prescription de tamoxifène (**niveau 1, grade A**).

Il n'existe pas d'indication à la prescription d'un inhibiteur de l'aromatase [19].

2. Hormonothérapie des patientes ménopausées

La prescription d'un inhibiteur de l'aromatase est l'hormonothérapie de référence. Cet inhibiteur de l'aromatase peut être utilisé pendant cinq ans (**niveau 1, grade A**) ou de manière séquentielle avec le tamoxifène (niveau 1, grade A) [9,10].

Si le schéma séquentiel est privilégié, il est recommandé de débuter par l'inhibiteur de l'aromatase (**accord d'experts**) [3].

La prescription de cinq ans de tamoxifène reste une option pour les patientes à bon pronostic (**niveau 2, grade B**) [40].

Une hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase pour une durée minimale de deux ans après cinq ans de tamoxifène est indiquée chez les patientes pN+ et ménopausées à l'arrêt du tamoxifène (**niveau 1, grade A**) [22].

Biphosphonates

Plusieurs études randomisées ont étudié les biphosphonates en phase adjuvante. L'étude ABCSG-12 (1 803 patientes) comportait deux randomisations successives. La première randomisation comparait deux modalités d'hormonothérapie [18]. La seconde randomisation évaluait la réduction de l'ostéoporose induite par l'hormonothérapie grâce à la prescription d'acide zolédonique. Avec un recul médian de quatre ans, il était constaté une amélioration significative de la survie sans progression pour les patientes recevant l'acide zolédronique (HR = 0,64, p = 0,01). L'étude AZURE (3 360 patientes) était construite pour démontrer que l'addition de l'acide zolédronique au traitement médical adjuvant offrait une amélioration de la survie sans maladie [8]. Cette étude était négative. Il n'était pas constaté d'amélioration significative de la survie sans maladie pour les patientes recevant l'acide zolédronique (HR = 0,98, p = 0,79). Une analyse selon le statut ménopausique était prévue. Une amélioration significative de la survie sans maladie était constatée chez les patientes ménopausées (1 101 patientes) recevant le zolédronate.

À la vue de ces résultats, il n'existe actuellement pas d'indication à la prescription de biphosphonates en phase adjuvante [8,18].

Références

1. Albain KS, Paik S, van't Veer L (2009) Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. Breast 18(Suppl 3): S141–S5
2. Balakrishnan A, Haysom SA, Ravichandran D (2011) Adjuvant! Online does not significantly influence adjuvant chemotherapy decisions of a breast cancer multidisciplinary team (MDT): a prospective study. Ann Oncol 22(6): 1461–2
3. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, et al. (2009) Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 361(8): 766–76
4. Campbell HE, Gray AM, Harris AL, et al. (2010) Estimation and external validation of a new prognostic model for predicting recurrence-free survival for early breast cancer patients in the UK. Br J Cancer 103: 776–86; doi:10.1038/sj.bjc.6605863
5. Campbell HE, Taylor MA, Harris AL, Gray AM (2009) An investigation into the performance of the Adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. Br J Cancer 101(7): 1074–84
6. (2005) « Cancers du sein » Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. Oncologie 7: 342–79
7. (2007) « Cancers du sein » Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. Oncologie 9: 593–644
8. Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al. (2010) Adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. The AZURE Trial (BIG 01/04). SABCS, abs S4–S5
9. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. (2011) Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. J Clin Oncol 29(9): 1117–24
10. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. (2010) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 11(12): 1135–41
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 365(9472): 1687–717
12. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. (2008) BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) in women with HER2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. SABCS, abs 77
13. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. (2009) Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomized controlled trial. Lancet 373(9676): 1681–92
14. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. (2001) Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr (30): 62–6
15. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G (1990) Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. Cancer 65(9 Suppl): 2121–8
16. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS (2010) Triple-negative breast cancer. N Engl J Med 363(20): 1938–48
17. Francis P, Crown J, Di Leo A, et al. (2008) Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. J Natl Cancer Inst 100(2): 121–33
18. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 360(7): 679–91
19. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. (2010) Mature results from ABCSG-12: Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. J Clin Oncol 28: 15s, (Suppl; abstr 533)
20. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. (2009) High-risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol 27(34): 5700–6
21. Goss PE, Ingle JN, Chapman JAW, et al. (2010) Final Analysis of NCIC CTG MA.27: a randomized phase III trial of exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with hormone receptor positive primary breast cancer. SABCS, abs S1–1

22. Goss PE, Muss HB, Ingle JN, et al. (2008) Extended adjuvant endocrine therapy in breast cancer: current status and future directions. Clin Breast Cancer 8(5): 411–7
23. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, et al. (2009) Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. J Natl Cancer Inst 101(5): 341–9
24. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, et al. (2009) Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III trial N9831. J Clin Oncol 27(16): 2638–44
25. Héry M, Delozier T, Ramaioli A, et al. (2002) Natural history of node-negative breast cancer: are conventional prognostic factors predictors of time to relapse? Breast 11(5): 442–8
26. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. (2009) Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 27(8): 1177–83
27. Martín M, Seguí MA, Antón A, et al. (2010) Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. N Engl J Med 363(23): 2200–10
28. Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, et al. (2009) Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. Lancet Oncol 10(11): 1070–6
29. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. (2005) Population-based validation of the prognostic model Adjuvant! for early breast cancer. J Clin Oncol 23(12): 2716–25
30. Paridaens RJ, Gelber S, Cole BF, et al. (2010) Adjuvant! Online estimation of chemotherapy effectiveness when added to ovarian function suppression plus tamoxifen for premenopausal women with estrogen-receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 123(1): 303–10
31. Park YH, Kim ST, Cho EY, et al. (2010) A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER2 status in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? Breast Cancer Res Treat 119(3): 653–61
32. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, et al. (2009) Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 27(17): 2809–15
33. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. (2008) Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol 26(8): 1231–8
34. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. (2009) Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER-positive adjuvant breast cancer trial. SABCS, abs 80
35. Shulman LN, Cirrincione C, Berry DA, et al. (2010) Four versus 6 cycles of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or paclitaxel (T) as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0–3 positive axillary nodes: CALGB 40101 – A 2 × 2 factorial phase III trial: first results comparing 4 versus 6 cycles of therapy. SABCS, abs S6–S3
36. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. (2009) Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. SABCS, abs 62
37. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. (2010) Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med 362(22): 2053–65
38. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. (2011) Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase III trial. Lancet 377(9762): 321–31
39. Verma S, Lavasani S, Mackey J, et al. (2010) Optimizing the management of HER2-positive early breast cancer: the clinical reality. Curr Oncol 17(4): 20–33
40. Viale G, Regan MM, Dell'orto P, et al. (2011) Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. Ann Oncol 22(10): 2201–7
41. Weigel MT, Dowsett M (2010) Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. Endocr Relat Cancer 17(4): R245–R62
42. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. (2010) Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol 11(2): 174–83

Oncologie (2011) 13: 703–726
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2078-9

Prise en charge du cancer du sein infiltrant de la femme âgée de 40 ans ou moins

Groupe de travail : M.-P. Chauvet (chirurgien), M. Debled (oncologue médical), C. Decanter (gynécologue endocrinienne), A. Goncalves (oncologue médical), R. Largillier (oncologue médical), P. Pujol (oncologue médical), P. Saltel (psychiatre), P. Taourel (radiologue)

Ce travail se propose de traiter des questions et sujets qui nous sont apparus nouvellement intéressants ou qui n'avaient pu être abordés lors des recommandations sur les femmes non ménopausées publiées en 2009.

Ne sont concernées par cette présentation que les femmes de moins de 40 ans présentant un cancer du sein infiltrant en dehors d'un contexte de grossesse ou de mutation génétique connue.

Sont exclues les formes in situ, inflammatoires et métastatiques. Sont exclues également de la discussion les patientes traitées par traitement néoadjuvant, cette prise en charge étant traitée par un autre groupe de cette session.

L'objet de ce travail est d'aborder les spécificités de cette population ainsi que les points qui prêtent à discussion.

Généralités

Particularités biologiques des cancers du sein des femmes avant 40 ans

La description comparative des caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs de la femme jeune a fait l'objet de nombreuses études ces dernières décennies. Traditionnellement, les cancers du sein survenant chez la femme jeune sont associés à un phénotype plus agressif et à un pronostic plus défavorable [1,39,48,85,96,99,120,182].

Nixon et al. ont analysé rétrospectivement 1 398 patientes présentant un cancer du sein localisé, dont 107 étaient âgées de moins de 35 ans. Ces patientes présentaient plus souvent que la population plus âgée un grade élevé, des emboles vasculaires, de la nécrose et une négativité des récepteurs aux estrogènes (RE) [120].

Walker et al. [177] ont rapporté les cas de 163 cancers du sein survenant chez des patientes âgées de 26 à 44 ans, qu'ils ont comparés à un groupe témoin de tumeurs survenant chez des patientes âgées de 50 à 67 ans. Les tumeurs survenant avant 35 ans étaient plus fréquemment des tumeurs moins différenciées et à taux élevé de prolifération. L'incidence de la surexpression de p53 en immunohistochimie était également plus élevée. Chez les femmes de moins de 40 ans, l'expression des RE et des récepteurs à la progestérone (RP) était plus faible.

Kollias et al. ont examiné une série monocentrique de 120 patientes âgées de moins de 35 ans, comparativement aux patientes âgées de 35 à 50 ans et à celles âgées de plus de 50 ans. Ils ont observé significativement plus de tumeurs de grade 3 (78 vs 47 vs 41 %, $p < 0,0005$), et plus d'emboles vasculaires (35 vs 28 vs 21 %, $p = 0,0005$). Sur le plan histologique, les formes médullaires étaient plus fréquentes (12 vs 6 vs 4 %, $p < 0,0001$), à l'inverse des formes lobulaires (8 vs 12 vs 14 %, $p < 0,01$ [96].

De même, parmi 185 patientes non ménopausées présentant un cancer du sein invasif et référées entre 1997 et 2000 à l'Institut européen d'oncologie de Milan, Colleoni et al. [41] ont observé que les patientes âgées de moins de 35 ans présentaient plus fréquemment les caractéristiques clinicopathologiques défavorables suivantes : plus haute incidence des tumeurs RE– (38,8 vs 21,6 %, $p < 0,001$), RP– (49,1 vs 35,3 %, $p = 0,001$), d'un marquage Ki-67 supérieur ou égal à 20 % (71,4 vs 56 %, $p < 0,001$), des emboles vasculaires (48,6 vs 37,3 %, $p = 0,006$), des tumeurs grade 3 (61,9 vs 37,4 %, $p < 0,001$).

Les données concernant le lien entre âge, taille tumorale, atteinte ganglionnaire et statut HER2 sont plus controversées [4,7,41,59,83,94,171], avec des discordances qui, pour le dernier paramètre, peuvent être rapportées aux techniques de mesure qui ne sont pas homogènes pour les études les plus anciennes. Il a également été retrouvé une plus grande incidence des formes inflammatoires chez les femmes plus jeunes [31].

Au total, le cancer du sein de la femme jeune est donc associé à des facteurs clinicopathologiques de mauvais pronostic, qui ne peuvent cependant peut-être pas expliquer, à eux seuls, l'agressivité de cette forme.

Cela a justifié le développement récent d'analyses moléculaires visant à mieux comprendre la biologie de cette forme clinique. Plusieurs études génétiques ont décrit des pertes d'hétérozygotie (LOH) au niveau des chromosomes 17p13 (*p53*), 17q21 (*BRCA1*) et 3q12–q13 (*BRCA2*) dans des cancers du sein sporadiques

chez la femme de moins de 35 ans, par rapport à des patientes postménopausées [92], souvent corrélées à un pronostic défavorable [9,69,70,138]. Le séquençage de p53 trouvait plus de mutations ponctuelles dans cette tranche d'âge, notamment les mutations missense et de l'exon 8 [103], avec un impact pronostique défavorable [69].

Une étude des altérations génomiques globales par *comparative genomic hybridization* (CGH) a analysé 88 échantillons tumoraux de patientes âgées de moins 35 ans. Les gains de matériel génomiques étaient regroupés surtout au niveau des bras chromosomiques 1q (64,8 %), 8q (61,4 %), 17q (50,0 %), 20q (33,0 %), 3q (20,5 %), 1p (17,0 %), 5p (17,0 %) et 15q (17 %). Les pertes génomiques étaient localisées sur le 8p (19,3 %), le 11q (11,4 %), le 16q (11,4 %), le 17p (11,4 %) et le 18q (10,2 %). Une comparaison avec les données publiées précédemment a montré les différences suivantes [82] : les gains étaient beaucoup plus fréquents que les pertes, et les pertes sur le 8p22-p23 étaient plus fréquentes chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire (p = 0,02), tandis que les tumeurs de grade 3 étaient associées à des gains sur le 8q (p = 0,01). Ces résultats suggéraient que ces anomalies puissent être responsables de la survie réduite de ces patientes [179].

Sur le plan transcriptome, une étude récente a utilisé les données transcriptionnelles publiques provenant de plus de 700 tumeurs, pour conduire une analyse génomique à grande échelle visant à comparer les patientes de moins de 46 ans à celles de plus de 65 ans. Dans cette étude, on observait une plus faible expression en ARNm des gènes *ER alpha et beta, PR*, chez les patientes les plus jeunes, tandis que *HER2* et *EGFR* étaient surexprimés dans ce groupe. De plus, une analyse de type GSEA (*gene set enrichment analysis*) a identifié des groupes de gènes différenciellement exprimés dans le groupe des femmes les plus jeunes, impliqués notamment dans la réponse immune, l'hypoxie, la voie BRCA1, la physiologie des cellules souches, l'apoptose, les histones déacétylases et de multiples voies de signalisation intracellulaires oncogéniques, telles que les voies Myc, E2F, Ras et mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [7].

Comme largement démontré par les études génomiques séminales du groupe de Pérou, le cancer du sein est une maladie hétérogène, constituée de sous-types moléculaires spécifiques, dont le pronostic et les caractéristiques de réponse thérapeutique sont distincts [134,146,156,157]. Ces sous-types comprennent les formes luminales A et B, les formes HER2, les formes *basal-like* et *normal-like*. La prévalence des différents sous-types moléculaires dans les tumeurs de la femme jeune a été examinée par plusieurs études, utilisant une approximation immunohistochimique (IHC) de cette classification transcriptionnelle. Ainsi, Cancello et al. [34] ont analysé 2 970 cancers du sein provenant de femmes préménopausées. Les tumeurs étaient classées de la façon suivante : luminales A (RE > 0 ou RP > 0 et Ki-67 < 14 % et HER2–), luminales B (RE > 0 ou RP > 0 et [Ki-67 ≥ 14 % ou HER2+]), HER2 (RE = 0 et RP = 0 et HER2+) et triple-négatives (RE = 0 et RP = 0) et (HER2–). Dans le groupe des patientes âgées de moins de 35 ans, on notait moins de tumeurs luminales A (9,2 vs 21,2 %) et plus de tumeurs triple-négatives (16,2 vs 7,5 %). Si le pronostic était similaire aux patientes plus âgées dans les formes luminales A, il était clairement plus défavorable dans les autres sous-types.

Dans l'étude d'Ihemelandu et al. [89] qui concernait des patientes afro-américaines, les sous-types étaient définis de la façon suivante en IHC : luminales A (RE > 0 ou RP > 0 et HER2–) luminales B (RE > 0 ou RP > 0 et HER2+), HER2 (RE = 0 et RP = 0 et HER2 +++), et basal-like (RE = 0 et RP = 0 et HER2 0/+/++). Dans la population générale, la répartition des sous-types était la suivante : luminales A (55,4 %), luminales B (11,8 %), *basal-like* (21,2 %) et HER2 (11,6 %). Cependant, chez les femmes de moins de 35 ans, le sous-type *basal-like* était le plus fréquent (57,1 % des cas, contre 25, 14,3 et 3,6 % pour les formes luminales A, B et HER2+ respectivement). L'association entre les tumeurs *basal-like* [117] ou triple-négatives [17], plus fréquentes chez les Afro-Américaines, et un âge au diagnostic plus jeune a également été noté. À noter toutefois que dans l'étude taïwanaise de Lin et al. [107], les patientes les plus jeunes (< 50 ans) présentaient une prévalence plus élevée des formes luminales A (67 %) et une prévalence plus basse des formes *basal-like* (9 %), à l'inverse des résultats précédents.

Les approches génomiques ont également permis de générer des signatures moléculaires permettant de prédire l'évolution clinique des patientes, potentiellement mieux que les paramètres clinicopathologiques conventionnels [63,131,158,170,178]. De façon intéressante pour les deux signatures qui font actuellement l'objet d'une validation prospective, le test mammaprint et l'oncotype DX, l'âge n'apparaissait plus comme un facteur pronostique indépendant dans les modèles multivariés comportant les signatures moléculaires [170]. Ces résultats suggèrent donc que les signatures moléculaires en cours de validation, à l'heure actuelle, peuvent capter l'agressivité biologique de la tumeur, indépendamment de l'âge des patientes.

Impact de l'âge inférieur à 40 ans sur le pronostic

L'âge jeune a été considéré depuis de nombreuses années comme un facteur aggravant le pronostic des cancers du sein [48,122]. Mais plusieurs facteurs de confusions viennent influencer la notion pronostique associée à un âge inférieur à 35 ou 40 ans : d'abord, la rareté de la maladie, puis la difficulté et le retard au diagnostic fréquent sur ce terrain, et enfin les particularités biologiques spécifiques des tumeurs à cet âge.

D'après les données récentes du SEER, les patientes diagnostiquées avant 35 ans ne représentent que 2,4 % des cas de cancers du sein avec seulement 1 % de patientes atteintes avant l'âge de 30 ans [142].

L'étude du pronostic, évaluée sur ces bases de données comportant 200 000 patientes traitées entre 1988 et 2003, met en évidence un risque relatif de décès majoré de 39 % chez les femmes de moins de 40 ans comparées aux femmes plus âgées (RR = 1,39 [1,34–1,35]) [73].

L'étude de Nixon et al. évaluant le pronostic des femmes âgées de moins de 35 ans chez plus de 1 200 patientes retrouve un rôle pronostique péjoratif indépendant de l'âge aussi bien pour la survie sans métastase (RR = 1,60, $p < 0,009$) que pour la survie globale (RR = 1,50, $p < 0,04$) [120].

Pour simplifier les analyses statistiques multivariées, des *cut-of* ou bornes d'âges ont dû être utilisées pour décrire cette population. L'âge de 35 ou 40 ans a le plus souvent été retenu pour les études pronostiques, la transition se fait en fait sous la forme d'un continuum, entre 35 et 45 ans [41,48]. Les courbes de survie relative en fonction de l'âge du registre FRANCIM décrivent également ce phénomène lié à l'âge très jeune [28]. L'analyse de l'institut Curie, publiée il y a 20 ans, montrait que le risque de rechute par année supplémentaire au diagnostic diminuait progressivement de 4 % par an [48]. La même observation est également vraie si on évalue directement les caractéristiques tumorales : plus le cancer survient jeune, plus il présente des critères histologiques d'agressivité, mais il n'y a pas de seuil à 35 ou 40 ans [41].

Dans les publications les plus récentes, le risque de décès augmente de 5 % pour chaque année de moins au diagnostic jusqu'à 35 ans. Cette augmentation du risque n'était plus significative entre 35 et 50 ans [81].

Les caractéristiques tumorales plus péjoratives observées chez les femmes jeunes [96,177] essentiellement pour le grade tumoral, l'index mitotique plus élevé, les embols péritumoraux plus fréquents, la taille tumorale plus grande, la surexpression de HER2 et l'intensité des récepteurs hormonaux ont rarement été intégrées dans les analyses pronostiques multifactorielles anciennes biaisant leurs conclusions.

Si l'âge a pu garder une valeur pronostique dans ces études, il est probable que cela n'était vrai qu'avant la généralisation des standards actuels de prise en charge pour la chimiothérapie et l'hormonothérapie adjuvante et en l'absence d'analyse des facteurs moléculaires et IHC disponibles aujourd'hui qui caractérisent mieux le profil évolutif de ces tumeurs.

Des données danoises réalisées sur 10 000 patientes de moins de 50 ans rapportent un risque relatif de décès de 2,18 à dix ans chez les patientes de moins de 35 ans non traitées par chimiothérapie. Cet effet négatif était annulé lorsqu'il était réalisé une chimiothérapie adjuvante [99]. Le bénéfice de l'hormonothérapie adjuvante chez les patientes non ménopausées n'a été validé qu'en 1999, suite à la troisième méta-analyse d'Oxford. Dans la plupart des études pronostiques, les patientes RH+ non ménopausées ne recevaient pas d'hormonothérapie alors que l'on sait aujourd'hui que le bénéfice est indépendant de l'âge.

La différence de pronostic entre les patientes les plus jeunes et les patientes préménopausées de 40–50 ans peut être également liée à l'impact de la chimiothérapie adjuvante sur la fonction endocrine ovarienne, une aménorrhée chimio-induite (ACI) prolongée étant rarement observée avant 40 ans. L'analyse rétrospective des bases de données de l'IBCSG réalisée par Aebi et al. en 2000 [3] a ainsi montré que le pronostic plus défavorable des patientes jeunes ne concernait en fait que les tumeurs récepteurs hormonaux positifs non traitées par hormonothérapie adjuvante. Goldhirsch et al. ont confirmé ces résultats dans une analyse des bases de trois grands groupes coopératifs américains [75] évaluant les patientes non ménopausées traitées par chimiothérapie. L'augmentation du risque de rechute chez les patientes jeunes ne concernait que les tumeurs RE positifs. Dans la base de l'IBCSG, l'augmentation du risque n'apparaissait essentiellement qu'en l'absence d'ACI [75].

Dans l'étude rapportée par De Cluze et al. après prise en compte du stade et du grade tumoral, l'âge jeune n'apparaît plus comme un facteur de mauvais pronostic dans la majorité des situations examinées [47].

De même Cancello et al. [34] ont rapporté en 2010, dans une étude rétrospective, que le devenir des patientes jeunes avec un sous-type moléculaire de type luminal A n'était pas plus péjoratif que pour les patientes plus âgées. Par contre, les patientes présentant un sous-type luminal B, HER2 positif et triple-négatif présentaient un pronostic plus sévère.

Ainsi, il n'y a pas aujourd'hui d'argument formel permettant de penser que l'âge jeune soit un facteur pronostique péjoratif indépendant suffisant pour porter à lui seul une indication de chimiothérapie adjuvante. Il est par contre associé à des caractéristiques tumorales plus agressives qui doivent être considérées dans la décision thérapeutique.

La Conférence internationale de consensus sur les traitements adjuvants des cancers du sein de Saint-Gallen de 2009 ne considère plus l'âge inférieur à 35 ans comme un facteur pronostique déterminant pour la décision de chimiothérapie ([76] – table 3, p. 1324). Le NCCN, indépendamment de l'âge des patientes, ne recommande pas de chimiothérapie systémique uniquement pour les tumeurs de moins de 10 mm (pT1 a et b, p N0), bien différenciées (grade I), récepteurs hormonaux positifs et pour les tumeurs de moins de 5 mm récepteurs hormonaux négatifs quel que soit le statut HER2 [35].

Prise en charge initiale

Actualisation de la place de l'IRM mammaire dans le bilan préthérapeutique du cancer du sein

La place de l'IRM dans le bilan préthérapeutique du cancer du sein reste actuellement discutée, et c'est la raison pour laquelle ce thème a été étudié dans le cadre d'un rapport de la Haute Autorité de santé (HAS) [187], publié au printemps 2010.

Les points essentiels issus de ce rapport sont pour la population générale les suivants :

• dans la littérature, les performances de l'IRM en termes de sensibilité, de valeur prédictive négative et d'efficacité sont supérieures à celles de la mammographie et/ou de l'échographie dans l'évaluation de la présence de lésions néoplasiques. On estime que l'IRM détecte des lésions non vues en mammographie/échographie une fois sur cinq mais avec un taux de faux-positifs estimé à 30 % ;

• dans les études publiées, la taille tumorale estimée par l'IRM par rapport à celle estimée en mammographie est mieux corrélée à la taille réelle histologique. La fréquence de sous-estimation de la taille des lésions est moindre avec l'IRM. Ce résultat est retrouvé particulièrement dans les seins denses ;

• concernant la multifocalité et la multicentricité, de nombreuses études ont été publiées avec des résultats concordants. Elles sont reprises dans la méta-analyse d'Houssami et al. en 2008 [87], qui inclut 19 études et 2 610 patientes dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer du sein. Cette méta-analyse montre un certain nombre de résultats : l'efficacité (*accuracy*) de l'IRM dépend du gold standard utilisé, diminuant de 99 à 86 % en fonction de celui-ci. Des lésions supplémentaires sont retrouvées en IRM chez 16 % des patientes. Il existe un impact thérapeutique chez 19,4 % des patientes (passage à une mastectomie chez 8,1 % et une chirurgie conservatrice plus extensive chez 11,3 %). Chez 1,1 % des patientes, cette conversion n'est pas justifiée par un cancer confirmé (faux-positif) dans le passage d'une chirurgie conservatrice à une mastectomie, et chez 5,5 % des patientes, la chirurgie conservatrice plus large n'était pas justifiée pour les mêmes raisons.

En résumé, l'impact thérapeutique dans les études publiées a été retrouvé chez 20 % des patientes avec, chez une patiente sur quatre, une modification thérapeutique jugée au final non nécessaire. Ces données soulignent un point maintenant bien connu : aucune mastectomie ne doit être réalisée sur les seules données de l'IRM en l'absence de confirmation histologique :

• sur la bilatéralité : Une autre méta-analyse publiée par Brennan et al. en 2009 [30] inclut 22 études et 3 253 patientes. Une lésion controlatérale est dépistée seulement par l'IRM chez 3,3 % des patientes. Il s'agit là de lésions correspondant à un cancer démontré. Chez ces patientes avec un cancer bilatéral démontré uniquement par l'IRM, il s'agissait deux fois sur trois d'un cancer invasif et une fois sur trois d'un carcinome canalaire in situ. Le diamètre moyen du cancer invasif était de 9 mm et celui du carcinome canalaire in situ de 7 mm. La valeur prédictive positive d'un rehaussement controlatéral pour un cancer était de 47,9 % ;

• sur la diminution du taux de récidive : En permettant un meilleur bilan d'extension, on pourrait s'attendre à ce que l'IRM diminue le taux de récidives (récidives correspondant à des lésions néoplasiques laissées en place au moment du traitement du cancer du sein). Les études publiées ne permettent ni d'affirmer ni d'infirmer cette assertion. Deux études ont été publiées à ce jour comparant le devenir des patientes ayant eu une IRM et celles n'ayant pas eu d'IRM :

– la première étude, rétrospective, publiée en 2004 [60] retrouve une diminution du taux de récidive chez les patientes qui ont eu une IRM, mais l'étude est fortement biaisée puisque les groupes n'étaient pas comparables et les patientes ayant eu une IRM étaient des patientes avec un cancer du sein de meilleur pronostic ;

– la seconde étude avec un suivi à sept ans, également rétrospective [154], ne retrouve pas de diminution du taux de récidive à sept ans chez la patiente ayant eu une IRM, mais cette étude est également fortement biaisée : la moitié des patientes a eu une IRM postopératoire, les groupes ne sont pas parfaitement comparables (étude rétrospective) et surtout les patientes qui ont eu une mastectomie ont été exclues de l'étude.

La première étude prospective randomisée comparative a été publiée en 2010 [165]. Dans cette étude, l'objectif principal retenu était le taux de reprise chirurgicale et non pas le taux de récidive. L'analyse des données ne met pas en évidence de différence entre le groupe avec IRM ou sans IRM en termes de reprise chirurgicale, avec néanmoins un taux plus élevé de chirurgie en plusieurs temps chez les patientes qui n'ont pas eu d'IRM dans le cadre des carcinomes lobulaires infiltrants avec seins denses.

Aussi, aucune étude publiée ne permet de répondre à la question de savoir si l'IRM permet de diminuer le nombre de récidives locales.

Du fait d'une meilleure appréciation de la taille tumorale, d'une meilleure appréciation de la multifocalité, de la multicentricité et de la bilatéralité, et malgré l'absence de preuve de l'impact de l'IRM sur la fréquence des récidives locales observées dans le cancer du sein, un certain nombre de recommandations nationales ont été émises.

Les principales recommandations émises à ce jour sont les suivantes :

• recommandations émises par la Société européenne d'imagerie du sein (EUSSOBI) (2008) [186] :

– « une IRM est recommandée chez les patientes présentant des seins denses ou un carcinome lobulaire invasif dans la recherche d'une extension homolatérale » ;

– « quoi qu'il en soit, le dépistage d'un cancer controlatéral justifie l'IRM chez une patiente qui a des signes de cancer unilatéral du sein, avec l'imagerie conventionnelle » ;

– il est spécifié que compte tenu du risque de changement thérapeutique dans 20 à 30 %, il convient de réaliser des prélèvements à visée histologiques de ces lésions qui se révèlent bénignes dans 20 % des cas ;

• recommandations de l'American College of Radiology publiées en 2010 (révisées en 2008) :

– « le bilan d'extension controlatéral chez une patiente chez laquelle a été diagnostiqué un cancer du sein est considéré comme une indication courante » ;

– « l'IRM peut être utile dans le bilan d'extension d'un cancer invasif ou in situ, pour définir l'étendue de la maladie et la présence d'une multifocalité ou d'une multicentricité, car elle est plus performante que l'imagerie conventionnelle pour répondre à ces questions ;

– néanmoins, il reste à démontrer que ce meilleur staging modifie le taux de récidives en tenant compte de la chirurgie, de la radiothérapie et des thérapies systémiques » ;

• indications proposées par la HAS 2010 [187] :

– « l'IRM dans le bilan préthérapeutique est un examen à discuter dans un contexte de prise en charge globale comprenant en première intention : examen clinique, mammographie et échographie » ;

– l'IRM ne doit se discuter qu'en complément de ce bilan de référence et dans certaines situations.

Les indications de l'IRM dans le bilan préthérapeutique d'un cancer du sein sont donc ainsi nuancées par la HAS :

• « le recours à l'IRM dans le bilan locorégional du cancer du sein doit être réfléchi et non systématique et réservé à des indications particulières » :

– en cas de discordance entre l'examen clinique et l'imagerie standard pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique ;

– en cas de choix thérapeutique difficile (oncoplastie, traitement néoadjuvant) ;

– dans un contexte de haut risque familial ;

– pour les patientes d'âge inférieur à 40 ans.

Il n'y a pas à ce jour d'étude publiée sur les résultats de l'IRM dans le bilan d'extension des cancers du sein chez les femmes jeunes ; la plupart des études publiées (incluses dans les méta-analyses sus-citées) n'analysant pas les résultats en fonction de l'âge des patientes. Ces études incluent relativement peu de patientes jeunes et ne retrouvent pas des résultats significativement différents en termes d'apport diagnostique et d'impact thérapeutique. L'indication d'IRM chez les femmes jeunes repose donc essentiellement de façon indirecte sur la fréquence accrue de forte densité mammaire et, de ce fait, sur les situations de discordance radioclinique plus fréquentes.

En cas de découverte de lésion suspecte à distance de la lésion initiale avec un bilan radiologique standard post-IRM normal, on insistera sur la nécessité d'obtenir un diagnostic histologique par prélèvement percutané (guidé au mieux par IRM ou parTDM) avant toute modification thérapeutique.

Recommandations IRM mammaire 2010 (HAS) :

• *« Le recours à l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du sein,* ***réfléchi et non systématique*** *devrait être réservé à des situations cliniques bien identifiées dont les femmes de moins de 40 ans »*.

Indications d'IRM mammaire avant 40 ans :

• en cas de bilan standard insuffisant (seins denses, discordance bilan standard/clinique) ;

• uniquement si un traitement conservateur est envisagé.

Toute image suspecte en IRM :

• à distance de la lésion initiale ;

• avec un bilan standard post-IRM normal (mammo-/échographie) doit être documentée par un prélèvement percutané guidé (IRM si possible ou TDM) (**accord professionnel**).

Recommandations sur la place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale chez les femmes jeunes.

Place du bilan génétique dans la prise en charge initiale

Une analyse génétique peut être demandée chez une femme jeune quand la situation personnelle et/ou familiale est fortement évocatrice d'une prédisposition génétique (association familiale de cancer du sein et de l'ovaire, plusieurs sujets atteints proches, notion de précocité ou de bilatéralité dans la famille, cancer du sein chez un apparenté homme…). Une probabilité de mutation de plus de 20–25 % obtenue par les modèles de calcul de risque constitue une forte présomption pour laquelle

une analyse est généralement retenue. Une prédisposition génétique peut également être évoquée (et une indication de test retenue) chez toutes femmes ayant un cancer invasif à moins de 35 ans [108,109] ou ayant une tumeur triple-négative à moins de 50 ans [77,136].

Dans certaines situations où un cancer du sein est diagnostiqué chez une femme jeune, le statut génétique peut contribuer à moduler la proposition du programme personnalisé de soin. Il s'agit notamment de l'option d'un traitement conservateur ou radical mammaire, mais aussi parfois du traitement prophylactique mammaire controlatéral ou ovarien.

Schématiquement, il y a deux cas de figure.

Cancer du sein survenant chez une femme appartenant à une famille où une mutation délétère a été identifiée

Lorsque la mutation familiale est connue, le laboratoire de biologie moléculaire est le plus souvent en mesure d'analyser en deux à quatre semaines la présence de la mutation chez la personne atteinte (médiane de trois semaines, source rapport d'activité oncogénétique INCa 2009). Il est en effet préférable de s'assurer de la présence de la mutation familiale vu la possibilité de phénocopies, c'est-à-dire l'existence d'un cancer du sein non génétique à l'intérieur d'une famille (fréquence estimée de 6 % [112].

Cancer du sein survenant chez une femme appartenant à une famille à risque héréditaire non encore testée

C'est le cas le plus fréquent. La présomption d'une forme héréditaire est forte en raison de critères évocateurs (bilatéralité, précocité, nombreux cas, cas de cancer de l'ovaire, de cancer du sein chez l'homme…), mais la famille n'a pas encore fait l'objet d'une recherche de mutation.

Le délai pour les analyses génétiques est variable selon les laboratoires (de 10 à 65 semaines, selon les chiffres de l'INCa 2010 [188], avec une médiane de 36 semaines. Dans un certain nombre de laboratoires, il peut cependant être demandé en priorité si l'on pense que le risque génétique est élevé et que le résultat peut contribuer pour la décision d'un traitement radical plutôt que conservateur. Ce délai qui peut être raccourci à 6 à 12 semaines peut alors être compatible avec une chimiothérapie néoadjuvante.

Les informations sur le risque controlatéral et ses possibles conséquences restent délicates à gérer au moment du diagnostic et pendant les traitements initiaux [10]. Cette possibilité de recherche de mutation rapide doit donc être réservée aux femmes qui, clairement informées, souhaitent envisager un geste préventif et reste un recours rare.

Quand doit-on demander une analyse génétique chez une femme jeune ?

- Devant une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire évocatrice **(St Paul 2007)** ;
- en dehors d'une histoire familiale :
  - chez une femme de moins de 35 ans **(niveau 2)** ;
  - en cas de tumeur triple-négative (< 50 ans) **(niveau 2)** ;
- en cas de forte présomption de mutation BRCA, le test génétique peut être demandé dans la prise en charge initiale :
  - pour discuter des options chirurgicales (traitement conservateur ou radical, mastectomie prophylactique controlatérale, reconstruction) ;
  - en accord avec une patiente clairement informée ;
- l'intérêt d'une chimiothérapie spécifique (alkylants) ou de thérapies ciblées (PARPi) chez des femmes BRCA1/2 est en cours d'évaluation.

Recommandations sur la place de la génétique dans la prise en charge initiale des femmes jeunes.

Préservation de la fertilité

La fertilité ultérieure peut être gravement affectée, du fait de la toxicité ovarienne des chimiothérapies pouvant entraîner une ménopause très précoce, mais aussi lorsqu'un traitement hormonal est prescrit car il impose de retarder la grossesse à un âge où la fertilité peut décroître rapidement. Le « désir d'enfant » est à l'évidence une composante essentielle de l'identité féminine, cet enfant « possible » est en effet au cœur de toute relation de couple. Dans ces circonstances, un tel désir peut entraîner des réactions conflictuelles à l'égard des préconisations médicales, en particulier à propos de la réalisation de grossesse après la fin des premiers traitements. On peut relever dans l'enquête conduite par Schover et al. [150] auprès de 130 jeunes, cinq ans après la fin de traitement de divers cancers, des affirmations qui témoignent de l'importance de cet enjeu : 78 % considèrent que l'expérience de la maladie ferait d'eux de meilleurs parents et 60 % approuvent la formule « Même si je dois mourir précocement, je persiste à vouloir être parent ! ». Des sites informatiques récents, comme « fertile HOPE » créé par Lance Armstrong, apportent des informations très précises au public à ce sujet.

La communication avec les médecins reste certainement souvent insuffisante à ce propos en particulier dès les débuts du traitement alors que l'état émotionnel des patientes est fragilisé. Plusieurs études [162] soulignent l'utilité d'actions d'éducation qui pourraient être proposées avant la fin des traitements sur les questions de contraception et de risque d'infertilité ultérieure.

Le texte de décembre 2006 (décret d'application de la loi du 06 août 2004 paru le 22 décembre 2006) précise que « ***toute personne*** peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinal… lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité ***ou*** lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée… ». Les techniques de préservation appartiennent donc désormais au domaine commun et peuvent être proposées et discutées avec chacune des patientes avant le début de sa chimiothérapie. En 2006 toujours, l'ASCO établit des recommandations claires concernant à la fois l'information aux patientes sur les risques d'infertilité et les méthodes de préservation ; ces recommandations évoquent la collaboration pluridisciplinaire systématique avec les équipes de médecine de la reproduction [106]. C'est la naissance de l'« oncofertilité ».

Il existe quatre grands types de préservation de la fonction ovarienne :

- la cryoconservation ovarienne ;
- la congélation d'embryons ;
- la congélation d'ovocytes ;
- la préservation médicamenteuse ou blocage ovarien (agonistes de la GnRH).

Pour chacun des cas soumis au centre de préservation de la fertilité, les chances de grossesse offertes par ces différentes techniques ainsi que leur faisabilité devront être mises en balance avec les risques d'infertilité liés au protocole choisi.

Dans la problématique du cancer du sein, la chimiothérapie n'est pas le seul argument pour recourir à la préservation : il y a également et peut-être même surtout la mise en différé, plus ou moins longue en fonction du type de cancer, du projet de grossesse. La préservation de la fertilité doit donc maintenant faire partie intégrante de l'offre de soins proposée aux jeunes femmes relevant d'un traitement adjuvant du cancer du sein.

Fertilité après chimiothérapie pour cancer du sein

Le risque d'infertilité après chimiothérapie est âge-, dose- et type de chimiothérapie-dépendant. Le taux d'infertilité après chimiothérapie est vraisemblablement sous-estimé, les études n'explorant bien souvent que le profil des cycles quelques années après la fin du traitement.

L'âge est le facteur prédictif le plus important d'ACI, les femmes de plus de 40 ans ayant un risque jusqu'à cinq fois plus important que les femmes plus jeunes [110,161]. Cependant, les très jeunes femmes (< 30 ans) ne sont pas à l'abri d'une ACI avec un taux retrouvé à 41 % [160].

Le retentissement sur la fertilité des protocoles CMF [74] ou avec anthracyclines [86] est relativement bien documenté. En revanche, peu d'études concernent les protocoles incluant les taxanes. De plus, les différentes publications retrouvent des résultats contradictoires [20,64,80,110,133,141,160,161] (Tableau 1). L'incidence de l'ACI varie en effet de 29 à 93 % chez les patientes traitées à base d'anthracyclines sans taxanes et de 17 à 93 % en cas de protocoles associant anthracyclines et taxanes. Cela peut s'expliquer en partie par l'hétérogénéité de la définition d'aménorrhée, l'hétérogénéité des caractéristiques des patientes et des différents protocoles analysés. Étant donné la corrélation entre l'âge et le taux d'ACI, les différentes tranches d'âge choisies sont particulièrement importantes pour pouvoir analyser les résultats. Ainsi, dans l'étude de Fornier 64, le taux d'ACI est très bas (17 %) dans une population très jeune (100 % < 40ans), tandis que Berlière [20] retrouve 93 % d'ACI dans un groupe de patientes dont seules 25,3 % ont moins de 40 ans. Il est donc particulièrement difficile de conclure. Hickey et al. traduisaient ces résultats par le fait que la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein majore de dix ans l'« âge ovarien » en termes de fonction de reproduction [84].

Techniques de préservation de la fertilité

Cryopréservation de tissu ovarien

Le principe est de prélever avant le début de la chimiothérapie tout ou partie d'un ovaire par cœlioscopie dans le but de congeler des fragments de cortex ovarien. Ces fragments contiennent le stock de follicules primordiaux. Ce tissu pourra être utilisé si la patiente, une fois guérie et munie du feu vert du cancérologue, n'a pas retrouvé de fonctionnement ovarien. Le tissu ovarien peut être greffé en situation orthotopique (sur l'ovaire restant ou sur le péritoine adjacent) [51,113] ou en situation hétérotopique (face interne de l'avant-bras, bas de l'abdomen) [125]. Dans les deux cas, il faut compter environ quatre à six mois pour que le greffon soit sécrétant en hormones et permette de rétablir des cycles menstruels [125,127]. Avec le recul, il semble que le greffon puisse être « actif » pendant cinq ans. La première procédure a été réalisée en 2000 [128]. Aucune grossesse n'a été obtenue chez la femme quand la greffe a été réalisée dans l'avant-bras. Dans le monde, l'on estime à 40 le nombre de greffes ovariennes orthotopiques réalisées. Quinze naissances ont été publiées, dont la moitié obtenue après stimulation ovarienne et FIV [144,145]. La congélation ovarienne n'est donc plus une technique expérimentale mais reste une technique en cours d'évaluation. À l'origine, la congélation ovarienne a été développée pour les enfants ou jeunes filles amenées à recevoir un traitement castrateur (allogreffe de moelle osseuse) dans le cadre de PHRC. Depuis le décret de 2006, la congélation de tissu germinal appartient au domaine commun, seule sa réutilisation reste dans le domaine de la recherche. Quand la greffe n'est pas possible, en cas de risque de réinoculer la maladie, deux voies de recherche sont en cours de développement : la maturation folliculaire

in vitro ou l'isolation des follicules par collagénases et mise en croissance de ceux-ci sur des membranes synthétiques d'alginate de calcium. Ces deux techniques progressent mais sont encore en cours d'évaluation chez l'animal.

• Avantages :

– absence de stimulation ovarienne ;

– possible chez les femmes sans conjoint ;

– peut être mis en place rapidement ;

– peu de risque sur le plan opératoire ;

• inconvénients et risques :

– risque de réintroduction de cellules cancéreuses lors de la greffe (micrométastases ovariennes ; patiente BRCA non encore dépistée au moment de la décision d'ovariectomie) [155]. Oktay et al. avaient d'ailleurs initialement développé la greffe hétérotopique dans l'avant-bras dans l'idée de pouvoir retirer le greffon une fois la grossesse obtenue afin de ne pas s'exposer à ce risque ;

– l'ovariectomie au-delà de 30 ans est susceptible d'altérer significativement la réserve folliculaire ovarienne, réduisant ainsi les possibilités de « récupération » ovarienne après le protocole FEC–TAXOTERE. De plus, la toxicité jugée moyenne de ce protocole chez la femme jeune amène à reconsidérer la balance risque/bénéfice de cette technique.

Congélation d'embryons

Le principe est d'effectuer une fécondation in vitro « en urgence » (« emergency IVF ») puis de congeler les embryons obtenus. Le protocole de stimulation ovarienne consiste en l'administration quotidienne de gonadotrophines à fortes doses (150 UI/j) associées en fin de stimulation à des antagonistes de la GnRH. Une surveillance hormonologique et échographique du développement des follicules est instaurée de manière répétée avant l'administration d'hCG (gonadotrophine chorionique humaine) pour achever leur maturation finale et optimiser ainsi le recueil ovocytaire. Le taux d'estradiol plasmatique est alors de l'ordre d'environ 1 500 à 2 000 pg/ml durant quelques jours. Les ovocytes sont alors prélevés par aspiration transvaginale échoguidée avant d'être fécondés. Les embryons obtenus sont congelés et seront, à distance des traitements, décongelés puis réimplantés dans l'utérus de la patiente [130]. Jusqu'alors cette technique n'a que très peu été proposée aux femmes chez qui un diagnostic de cancer du sein venait d'être posé. La principale retenue vient des éventuels risques tumoraux liés à l'élévation de l'estradiolémie qui peut être jusqu'à 10 à 20 fois plus élevée que lors d'un cycle naturel. Il faut cependant admettre que l'exposition à ce taux élevé d'estradiol est de courte durée (environ cinq jours). Pour limiter l'élévation du taux d'estradiol et ses conséquences, Oktay et al. préconisent le recours au tamoxifène ou à un antiaromatase, le létrozole pendant la stimulation [16]. Les niveaux d'estradiolémie ainsi obtenus sont bas, surtout avec le létrozole, sans que cela ne nuise à la qualité du recueil ovocytaire [16]. En France, l'utilisation du létrozole dans le cadre de stimulation ovarienne n'est pas autorisée et est même fortement découragée par le laboratoire qui le commercialise. Le tamoxifène, quant à lui, n'a pas l'AMM pour cette indication, mais le citrate de clomiphène peut tout à fait être prescrit dans ce contexte.

Le transfert d'embryons congelés peut se faire quant à lui sans traitement hormonal si la patiente est encore cyclée. En revanche, si l'aménorrhée persiste, un traitement par estrogènes sera indispensable pour leur bonne implantation. L'estradiolémie sera donc élevée… comme lors de toute la période de grossesse (environ 10 000 pg/ml dès la fin du 1er trimestre) ! Les chances de grossesse par transfert d'embryons congelés sont comprises entre 25 et 30 % [147]. Par voie de conséquence, plus le nombre d'embryons congelés est élevé, plus les chances de grossesse seront satisfaisantes !

Le timing de cette FIV reste difficile à préciser. Pour optimiser les chances de bonne réponse ovarienne, il est impératif et logique que la FIV soit réalisée avant le début de la chimiothérapie et, idéalement *après* la chirurgie. Mais ce dernier point reste discuté : certaines équipes, notamment celles qui utilisent le létrozole, pratiquent indifféremment la stimulation avant ou après la chirurgie. La notion de récepteurs hormonaux positifs ou négatifs n'est que rarement évoquée dans la littérature ; autant dire qu'il n'existe aucun consensus…

• Avantages

Technique de préservation de la fertilité la plus efficace et pour laquelle nous avons le plus de recul ;

• inconvénients :

– délai de trois semaines nécessaire (bilan préalable, spermogramme, stimulation ovarienne) ;

– absence de données quant aux effets de la montée d'estradiol sur la prolifération tumorale ;

– nécessité d'être en couple ;

– préservation de la fertilité du couple et non pas de la patiente elle-même compte tenu de la législation française.

Congélation ovocytaire

Recueil d'ovocytes matures

Les techniques de congélation d'ovocytes matures (ovocytes en métaphase de deuxième division méiose ou méta II) progressent considérablement et offrent désormais la possibilité aux patientes sans conjoints de préserver leur fertilité. Le processus de stimulation ovarienne est identique à celui de la FIV. Les incertitudes et les risques aussi !! Le taux final de grossesse est inférieur à celui obtenu par congélation embryonnaire,

car les ovocytes résistent moins au processus de congélation/décongélation (2 % de grossesse par ovocyte décongelé en utilisant la congélation lente) [126]. À ce jour, près de 1 000 bébés sont nés dans le monde par le biais soit de congélation lente ou de vitrification d'ovocytes (= deux techniques différentes de congélation avec un meilleur taux de récupération à la décongélation pour les ovocytes vitrifiés) [111].

- Avantages :
  - – accessible aux patientes sans conjoint ;
  - – préservation de la fertilité de la patiente et non du couple ;
- inconvénients et risques :
  - – délai de trois semaines nécessaires (bilan préalable, stimulation ovarienne) ;
  - – inconnues quant aux effets de la montée d'estradiol sur la prolifération tumorale ;
  - – moindres résultats en termes de taux de grossesse que la congélation embryonnaire : donc nécessité d'un grand nombre d'ovocytes pour donner de réelles chances de grossesse ultérieure (faire deux recueils ?).

Maturation ovocytaire in vitro (MIV)

Il s'agit de prélever des ovocytes immatures quelles que soient la période du cycle et l'imprégnation hormonale. La ponction se fait par voie transvaginale et de manière échoguidée ; elle consiste à « balayer » l'ovaire avec l'aiguille tout en appliquant une aspiration continue. Après le recueil, les biologistes réalisent une maturation in vitro des ovocytes. Si les ovocytes sont matures, ils peuvent être congelés pour être fécondés ultérieurement ou fécondés immédiatement par ICSI. La technique est très séduisante, mais la fécondabilité et les capacités de développement de ces ovocytes maturés in vitro restent pour l'instant inférieures à celles observées avec les ovocytes matures [152]. Le nombre d'ovocytes finalement matures dépendra étroitement du nombre d'ovocytes immatures recueillis et surtout de la réserve ovarienne de la patiente. Aucune naissance n'a encore été rapportée à ce jour dans le contexte de cancer du sein. On estime à 500 le nombre de bébés nés dans le monde issus de cette technique réalisée chez des patientes à haut risque d'hyperstimulation ovarienne ou présentant des risques thromboemboliques.

- Avantages :
  - – pas de stimulation ovarienne. Aucun délai nécessaire ;
  - – possible avant ou après la chirurgie ;
- inconvénients :
  - – technique encore en cours d'évaluation ;
  - – inconnues liées à la maturation in vitro ;
  - – taux de grossesse significativement inférieurs à ceux des autres techniques.

Certaines équipes [124] proposent de combiner au cours d'un cycle stimulé le recueil d'ovocytes matures et le recueil d'ovocytes immatures qui seront maturés in vitro. Cette stratégie permet de quasiment doubler le rendement en ovocytes. Cette même équipe souligne que la prise en charge précoce (dès le temps préopératoire pour la réalisation du bilan) permet de raccourcir globalement la prise en charge et de réaliser deux cycles de stimulation.

Par ailleurs, une congélation « mixte » embryonnaire et ovocytaire peut être discutée avec le couple. Cette stratégie n'est réalisable que si la cohorte folliculaire est suffisante (probablement > 6). Dans le cas contraire, la congélation embryonnaire sera favorisée avec l'accord du couple compte tenu des taux de grossesses bien plus élevés.

L'ensemble de ces stratégies implique que la patiente (ou le couple) affronte, dans une situation d'urgence, une démarche à laquelle elle n'était pas du tout préparée. Cela survient de plus dans le contexte émotionnel déjà extrêmement lourd de l'annonce du cancer. La cohérence du discours des différents professionnels de santé impliqués et la présence des psychologues sont particulièrement importantes dans ce contexte.

Suppression ovarienne

L'utilisation de la suppression ovarienne par des agonistes de la GnRH a été étudiée. Bien que prouvée dans les modèles animaux (rats, souris, macaques rhésus), leur efficacité antiapoptotique au rang ovarien chez la femme reste hypothétique. Le principe est de mettre les ovaires au repos durant la chimiothérapie [25]. L'agoniste de la GnRH agirait en empêchant le recrutement de nouveaux follicules et les préservant ainsi de l'exposition à l'effet toxique de la chimiothérapie en les laissant à un état quiescent tel que peuvent être les follicules des petites filles prépubères. De plus, l'état d'hypoestrogénie lié aux agonistes de la GnRH diminuerait la perfusion utéro-ovarienne et de ce fait, l'exposition des ovaires à la chimiothérapie apparaissent moins délétères sur les follicules quiescents des petits premiers résultats qui ont été obtenus sur l'effet protecteur des agonistes de la GnRH sur les follicules primordiaux dans des études expérimentales sont peu concluants et controversés [15,96]. Il n'y a pas d'évidence en faveur de la présence de récepteurs aux gonadotrophines ou à la GnRH sur les follicules primordiaux [46] et si les gonadotrophines agissent principalement sur le recrutement cyclique des follicules antraux, le recrutement initial des follicules primordiaux n'apparaît pas dépendant des gonadotrophines [114,115]. Le recrutement initial de follicules met en jeu notamment les agonistes de la sphingosine 1 phosphate réputée pour ses propriétés antiapoptotiques [119,129]. Une piste actuellement explorée (avec succès dans des modèles murins) est donc la modulation des phénomènes apoptotiques, par exemple à l'aide de l'imatinib (Glivec®) [57].

En pratique clinique, plusieurs études principalement de phase II ont évalué l'effet des agonistes de la GnRH sur la préservation de la fertilité et de la fonction ovarienne chez les patientes atteintes d'un cancer du sein recevant une chimiothérapie adjuvante [26]. Plusieurs auteurs concluent que l'ajout d'un agoniste de la GnRH a un effet protecteur à long terme sur la fonction ovarienne [49,139]. Dans les études précitées, on regrette l'absence de bras témoin. Cependant, on note que les données favorables à l'ajout de l'agoniste proviennent toutes d'études observationnelles. En effet, une très récente méta-analyse (12 études, 596 patients) conclut que l'efficacité des agonistes de la GnRH dans la réduction de l'ACI est significative dans les études non randomisées mais pas du tout retrouvée dans les études randomisées [19]. Cette revue concernait les patientes recevant une chimiothérapie pour toutes pathologies. Tout récemment également, au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (Chicago 2010), deux présentations traitaient de l'impact des agonistes de la GnRH sur l'ACI chez les patientes traitées par une chimiothérapie adjuvante d'un cancer du sein. Les conclusions divergent. Del Mastro conclut que l'administration de

Tableau 1. Aménorrhée chimioinduite (ACI) : revue de littérature

Étude	*Nombre de patients*	*Type d'études*	*Âge*	*Facteurs de risque ACI*	*Incidence ACI dans le bras taxanes*	*Incidence ACI dans le bras anthracyclines*	*p*	*Point d'évaluation*	*Conclusion*
Martin et al. 2005 [110]	823	Prospective	Tous âges		61 % TAC	52,4 % FAC	0,07	3 mois d'aménorrhée	
Fornier et al. 2005 [64]	166	Rétrospective	< 40 ans		17 % AC→T	Pas de bras témoin		12 mois d'aménorrhée	Pas d'impact comparativement avec les données de la littérature sur ACI par anthracyclines
Berliere et al. 2008 [20]	154	Prospective (PACS 01)	Tous âges	Âge	93 % (3FEC/3D)	92,8 % (6 FEC)	NS	% ACI en fin de traitement	NS en ACI en fin de ttt mais reprise de cycles et valeurs hormonales préménopausiques significativement plus importants à 1 an dans le groupe séquentiel
Han et al. 2009 [80]	122	Prospective (essai chimionéo-adjuvante)	Tous âges	Âge, tamoxifène, taxanes	90,2 % D/AC 73,5 % AC→P	72,1 % AC	0,002	3 mois d'aménorrhée durant les 24 mois de suivi	Impact des taxanes sur ACI dans la 1ére année non confirmée la 2nde
Swain et al. 2009 [160]	708	Prospective (NSABP B30)	Tous âges	Âge, tamoxifène	83 % AC→D	Pas de bras témoin		6 mois d'aménorrhée dans les 24 mois de suivi	
Perez-Fidalgo et al. 2010 [133]	305	Rétrospective RH +	Tous âges	Âge	82,7 % 4 FAC→8 P hebdo 4 AT→4 CMF	75,5 % 6AC/6FAC	NS	12 mois d'aménorrhée	Pas d'impact significatif
Reh et al. 2008 [141]	25	Prospective	Tous âges		41,7 % ACT	29 % AC	NS	6 mois d'aménorrhée	Pas d'impact même dans sous-groupe avec marqueurs biologiques de la réserve ovarienne
Tham et al. 2007 [161]	191	Rétrospective	< 50 ans	Âge, taxanes	64 % AC→T	55 % AC	0,05	6 mois d'aménorrhée	↑ Risque d'ACI sous taxanes

triptoréline de manière concomitante à la chimiothérapie réduit significativement le risque d'aménorrhée ($p = 0,0006$) tandis que dans l'étude de Léonard il n'y a pas de différence significative en termes d'incidence d'ACI avec ou sans goséréline.

L'information des patientes concernant la problématique du cancer, de son traitement et de la fertilité va se développer considérablement. Il est donc indispensable qu'en plus de l'information concernant les risques d'infertilité, chacune des techniques de préservation soit discutée avec la patiente en expliquant clairement les indications et contre-indications de celles-ci dans son cas précis.

• Toute femme jeune avant chimiothérapie doit être informée sur :

– les effets des traitements sur la fertilité ;

– le report éventuel de projet de grossesse ;

– les possibilités de prise en charge en médecine de la reproduction ;

• il est recommandé de mettre en place un circuit avec un centre référent en médecine de la reproduction à qui adresser rapidement la patiente.

Selon le souhait de la patiente, une information spécialisée et complète doit pouvoir être délivrée dès la prise en charge initiale du cancer du sein (**accord professionnel**).

Recommandations sur la place de la préservation de la fertilité dans la prise en charge initiale des femmes jeunes.

Particularités psychologiques

La découverte d'un cancer du sein chez une femme âgée de moins de 40 ans constitue à l'évidence une expérience bien particulière, à la fois parce qu'elle est relativement rare et qu'ainsi elle s'inscrit parfois dans une procédure diagnostique hésitante, mais aussi du fait que les choix thérapeutiques, dans ce contexte de grande crainte, peuvent être délicats. En effet, toutes les dimensions d'une vie habituellement en train de se construire en seront affectées ! C'est cette diversité et cette concomitance des enjeux qui impliqueront une démarche de soin spécifique : comment hiérarchiser des objectifs dont la plupart seront à cette étape du cycle de la vie, essentiels ?

La littérature oncologique témoigne de la prise de conscience actuelle de l'importance de ces questions [6]. La définition donnée à la notion de « jeune adulte » ne peut se limiter à l'âge, elle doit s'attacher aussi au contexte, il est recommandé de tenir compte de l'âge des enfants et peut-être surtout de la représentation que la personne a elle-même de ce « statut » ! C'est en discutant les objectifs qu'elle se donne, les étapes de son cursus professionnel ou social que cela sera apprécié, car bien sûr, ses besoins et ses choix en seront influencés. On ne peut donc limiter la singularité de telles situations aux caractéristiques médicales qui s'observent habituellement : le déterminisme génétique fréquent, la fréquence des formes dites « triple-négatifs… [52].

Quelles manifestations de difficultés psychologiques ?

L'âge ne semble pas être une « variable » décisive qui influencerait fortement et de manière indépendante la prévalence des réactions psychologiques observées dans les premiers temps des traitements ; cependant, il y a encore assez peu de travaux qui s'attachent à préciser cet enjeu.

Le risque de dépression paraît augmenté lors d'un âge plus jeune, en particulier en cas de plaintes douloureuses importantes et d'antécédents personnels, dont une faible estime de soi et un manque de soutien social. La charge d'enfants en bas âge peut aussi augmenter ce risque [183].

Alors que les scores d'anxiété sont assez élevés au début du traitement quel que soit l'âge (la prévalence de scores pathologique est deux fois plus élevée qu'une population témoin), on note que pour les plus jeunes, l'amélioration, au-delà de deux ans de suivi sans récidive est bien moins nette [32].

Des antécédents personnels de difficultés psychologiques aggravent ce constat. Les « pensées intrusives » à propos de la récidive restent elles aussi, plus fréquentes et insistantes [43].

Une récente étude suédoise [56], qui rapporte un nombre de personnes insatisfaites à propos de leur « image du corps » supérieur d'environ 6 %, en comparaison avec une population témoin, pour l'ensemble des femmes ayant été traitées dix ans auparavant, indique par contre, que l'âge au moment du diagnostic n'influence pas ce score ! Cependant, selon Fobair et al. [61], la moitié environ des femmes de moins de 50 ans traitées depuis quelques mois, rapportent des « problèmes » subjectifs avec leur image du corps : cette mauvaise « image du corps » affecte à la fois l'estime de soi mais aussi la vie sociale, affective et sexuelle. Elle est un facteur de risque pour la dépression. On peut souligner aussi l'intensité habituelle du désarroi provoqué par l'alopécie souvent brutale induite par la chimiothérapie chez des mères de jeunes enfants, surtout lorsqu'elles avaient souhaité le recours au « casque réfrigérant » et qu'il se révèle inefficace ! [166].

L'étude conduite en France par la DRESS, [56] sur la qualité de vie deux après la fin des TTT souligne que les femmes jeunes (moins de 50 ans) ont une QOL dite « mentale » moins satisfaisante que les femmes plus âgées. Cela peut dépendre entre autres, de l'importance habituelle des manifestations de ménopause. Ce constat est partagé par de nombreux articles consacrés à la QOL [40].

Par ailleurs, dans la situation de révélation d'une prédisposition génétique, surtout quand le résultat est dit « non informatif », l'âge devient un facteur plus influent

sur l'anxiété ainsi provoquée : si ensuite le désarroi tend à s'apaiser, il est bien plus intense dans les suites immédiates chez les femmes les plus jeunes [123].

La grande diversité des préoccupations est spécifique au jeune âge

Des enquêtes récentes soulignent l'importance et la diversité des « besoins » chez ces jeunes femmes confrontées en même temps, en effet, à de nombreux enjeux [2] :

• même si parmi l'ensemble des jeunes ayant été traitées auparavant d'un cancer, celles concernées par le cancer du sein ne sont pas les plus revendicatives à propos de l'information donnée par les soignants (en particulier à propos de la fertilité si l'on compare aux situations de l'oncohématologie), on relève néanmoins une insatisfaction à propos de la connaissance de la maladie ainsi que sur des enjeux comme la nutrition, le sport, les assurances… [184]. La fréquence chez ces jeunes femmes de regrets à propos des soins, cinq ans après un cancer du sein [58] est modeste (environ un tiers d'entre elles) mais portent surtout sur des démarches, des options qui n'ont pas été utilisées au moment des premières étapes des traitements, sur ce qui « aurait pu être fait » ! Cela est corrélé à une insatisfaction à l'égard de la communication avec les soignants ;

• la nécessité de sauvegarder la vie familiale et la volonté de préserver les enfants souvent en bas âge seront une préoccupation majeure. Les soucis à l'égard de la révélation à l'entourage du diagnostic, des explications à donner aux proches sont toujours évoqués dès les premières consultations médicales. Une expérience de « focus groupes avec des jeunes couples récemment confrontés au diagnostic de cancer du sein conduite à Lille par V. Christophe (Kalicou — rapport INCa 2009) montre que si les préoccupations des deux partenaires sont assez semblables (l'analyse des récits montre que les mots « enfant », « travail », « cheveu », « sein », « couple » et « famille » sont les plus évoqués), elles divergent cependant sur les sujets comme « état physique », « rôle social » dans lesquels la patiente est peut-être un peu plus seule…

• le maintien d'un équilibre psychologique dépend beaucoup du soutien par l'entourage, mais l'étude de BLOOM souligne que progressivement dès la fin des traitements, l'aide des proches tend à s'alléger pour l'aide matérielle et aussi le soutien affectif, un certain isolement social peut s'observer ! Le sentiment de ne pas être « en phase » avec la vie des personnes du même âge et de ne pouvoir partager leurs loisirs, leurs activités est douloureux. L'attitude du conjoint peut aussi se révéler frustrante, car elle aura parfois été surtout investie dans le quotidien et moins sur un plan plus émotionnel… [24] ;

• les symptômes si habituels, bouffées de chaleur, insomnie, fatigue, affectent gravement la QOL de ces patientes et entretiennent le désarroi psychologique. La douleur est ainsi particulièrement corrélée à des pensées intrusives à type de « peur de mourir » [159]. On observera souvent, du fait de la volonté farouche de « préserver leurs proches », une certaine banalisation de tels symptômes avec le risque d'un défaut de prise en charge !

• les préoccupations à propos des répercussions sur la « santé sexuelle » ainsi que sur la fertilité ultérieure vont être extrêmement présentes, risquant d'ailleurs d'entraîner quelques malentendus à propos des choix thérapeutiques avec l'entourage, dont les inquiétudes, s'attachent surtout aux enjeux de survie [67] ;

• sexualité.

Outre les modifications de l'image du corps et/ou de la « confiance en soi » (*self esteem*), la « santé sexuelle est perturbée par les chimiothérapies, et l'évolution peut rester défavorable plusieurs années ensuite ! Les divers symptômes observés ne sont pas spécifiques : baisse du désir, anorgasmie, dyspareunies, sécheresse vaginale. Ils ne sont pas corrélés aux scores de désarroi psychologique qui eux, spontanément, s'améliorent avec le temps. Les thérapies préventives hormonales (exemple du tamoxifène) n'ont pas de répercussions négatives sur la satisfaction sexuelle. Les antiaromatases aggravent la sécheresse vaginale, un « blocage ovarien » souvent indiqué accentue ces symptômes [11,33,62,93] ;

• enfin, des problèmes liés à la formation ou l'activité professionnelle sont souvent présents.

Une fatigabilité est habituelle et dans les suites des traitements, certaines patientes peuvent se plaindre d'un manque de vivacité intellectuelle, le *chemofog*. La plupart des plaintes subjectives du *chemofog* sont probablement liées à des équivalents dépressifs ou de doutes/estime de soi [180]. Des répercussions cognitives des chimiothérapies adjuvantes peuvent néanmoins être révélées par divers tests psychotechniques dans un « sous-groupe » qui n'est d'ailleurs pas nécessairement celui qui s'en plaint le plus ! Le rôle des hormonothérapies est aussi discuté. Les troubles sont réputés modérés, transitoires et réversibles.

Des interrogations sur l'origine de la maladie, en particulier sur le rôle du « stress » peuvent aussi conduire à une certaine prise de distance à l'égard de la compétition sociale, et on peut observer des styles de vie « alternatifs ».

Modalités d'adaptation psychologique

« C'était un combat entre moi et elle (la douleur). Je voulais gagner sans tricher. C'est un combat qu'on mène, il ne faut pas rêver. C'est pour ça qu'il y a des personnes qui s'en sortent et d'autres qui ne s'en sortent pas. » (Audrey, 30 ans, traitée pour cancer du sein [159]*).*

Tous les travaux et enquêtes soulignent la violence du sentiment de révolte, un vécu d'agression et l'incompréhension profonde de se trouver confrontée si jeune à un cancer qui dans leur esprit survenait à un âge mûr, plutôt à celui de leur mère.

Même dans les familles où une prédisposition génétique a entraîné sur plusieurs générations la survenue de nombreux cas, elles rapportent bien souvent leur étonnement de faire partie des plus jeunes atteintes ! La maladie vient bouleverser tous les projets, tous les rêves qui sont si légitimes à cet âge ! Un auteur utilisera le terme de *psychological insult* ! [153].

L'étude DREES « deux ans après » [36] dans le chapitre consacré aux facteurs associés à l'ajustement mental indique que les patientes plus jeunes manifestent, et cela d'autant que leur niveau d'étude est élevé, un esprit plus « combatif » : moyenne du score à la MAC Scale (inventaire de *coping*) : 57,4 avant 40 ans versus 50,1 après 60 ans ; par contre, l'écart du score « détresse » est moins significatif : 47,8 versus 49,7 indiquant un désarroi initial semblable quel que soit l'âge…

L'expérience quotidienne confirme ce constat et leur détermination se manifestera par une volonté de participer pleinement aux décisions, par de nombreuses interrogations sur les options possibles et leurs séquelles prévisibles, parfois par l'investissement de médecines « douces » (CAM), tout cela pouvant s'inscrire dans ce que les sociologues décrivent comme un processus d'*empowerment*. Les proches et surtout le partenaire se montreront aussi très impliqués dans ces démarches : toutes les caractéristiques donc pour demander plus d'informations+++.

On peut noter aussi un investissement du quotidien et une certaine banalisation des symptômes/exigence de la vie de la famille… Certains ont pu parler d'une dimension d'« invincibilité ».

L'étude QOL de Cimprich et al. [40], réalisée auprès d'anciennes malades plus de cinq ans après le diagnostic, rend compte de stratégies d'ajustement différentes selon l'âge au *moment du diagnostic. Les auteurs distinguent les* « moins de 40 ans », le *midle-age* et un groupe âgé. Les inquiétudes à propos d'une possible récidive ou au moment des bilans sont présentes chez toutes de façon à peu près identique, mais le groupe des plus jeunes (qui rapportait le souvenir du plus de désarroi au moment du diagnostic) invoque moins de remise en question de soi-même et de réorganisation de ses priorités de vie qu'en particulier le groupe *middle âge*. Par contre, il s'oriente plus vers un investissement de la spiritualité alors que s'éprouve une certaine perte de confiance par rapport à son apparence physique (influencée aussi par la prise de poids) et son rôle social ! Dans l'étude de Dunn et Steginga [52], la dimension « maturation personnelle ?? » fait partie des cinq premiers thèmes cités par un échantillon de ces jeunes femmes.

Adams et al. [2], à partir d'une analyse de la littérature regroupent les « enjeux » des changements imposés par la maladie à ces jeunes femmes, selon trois catégories :

- maintenir un « équilibre » (*balancing*) : au milieu de nombreuses obligations et contraintes de la vie familiale, professionnelle, parvenir à en assurer les principales tout en assumant les nombreux symptômes induits par la poursuite des soins…
- présenter une « image » cohérente de la vie quotidienne au regard de l'entourage *normalising* : les bouleversements liés à la vulnérabilité physique, psychologique, les changements de l'image du corps, de la vitalité, doivent rester discrets : « tenir la façade » !
- inventer une « manière d'être » dans l'intimité et les désirs (*changing*) : l'expérience vécue quotidienne confronte sans cesse à de nouvelles émotions, sensations, la relation aux proches peut révéler, réciproquement, des réactions inattendues… Dépasser des inhibitions, des craintes plus ou moins secrètes, demandera beaucoup de courage !

Enjeux pour la relation soignante

Le cancérologue légitimement attentif à la gravité habituelle des formes cliniques rencontrées court le risque de voir ses propositions de traitements souvent très exigeantes se heurter à des attitudes de révolte. Il peut apparaître en effet, comme une « figure d'autorité » dont les critères de jugement seront considérés comme peu pertinents, paradoxalement du fait de la revendication de la patiente, d'être un « cas à part »… !

Il est donc essentiel que l'organisation des soins affiche très explicitement le souci de prendre en compte les principales préoccupations évoquées ci-dessus, *dans l'élaboration du* projet de soin ! Deux d'entre elles paraissent prioritaires : favoriser le maintien d'un équilibre de la vie familiale et affective ainsi que préserver la revendication d'autonomie qui est la dynamique essentielle de cet âge. La littérature et surtout le cinéma ont illustré par des œuvres récentes et qui ont connu le succès, de telles situations. On peut citer le film *Haut les cœurs* primé à Cannes en 2000, où une grossesse en cours rend les choix d'autant plus complexes que la patiente et son compagnon n'hésitent pas à influencer avec une grande détermination, les médecins.

L'ensemble de l'équipe soignante est donc confronté à la difficulté de devoir adapter ses pratiques les plus habituelles, à la spécificité d'un contexte qui n'est pas si fréquent. Chacun peut se trouver alors démuni, confortant l'ambivalence de la patiente d'être ainsi, d'une certaine façon « stigmatisée » !

Le recours à des procédures d'autoévaluation répétées des symptômes et/ou de la QOL pourrait contribuer à une plus grande attention aux nombreuses péripéties intercurrentes parfois mal rapportées par une patiente dont on a décrit la tendance à les banaliser du fait de sa volonté de « tenir la façade » [52].

Conditions de l'annonce

Encore plus qu'aux autres âges de la vie, le moment de l'annonce ne peut se limiter à la révélation d'un diagnostic et à l'esquisse d'une décision thérapeutique. Il doit être de manière concomitante le moment où se discuteront aussitôt, les *conditions* pour en

assumer les contraintes et les exigences. Il importe de conforter la confiance en un « possible » *qui se confrontera* désormais à l'incertitude !!

Assez souvent, la patiente jeune avait une connaissance de la maladie par des ATCD familiaux et on pourra en explorer les représentations, les souvenirs… On entendra assez fréquemment la remarque « cela ne me surprend pas, je le craignais depuis longtemps… ».

Il n'y a pas toujours (à l'étonnement parfois du médecin) de graves inquiétudes à propos du risque vital, mais plutôt le souci des conséquences pour l'entourage. Il importe d'inscrire la prise en compte des enjeux médicaux dans l'attention plus globale au contexte de vie. Il ne s'agit donc pas tant d'expliquer ou de convaincre que de comprendre comment la patiente perçoit les inévitables perturbations qu'une telle révélation implique pour sa vie quotidienne.

Dans cette situation, le médecin doit plus particulièrement anticiper que la confiance ne peut être immédiate. Des doutes, parfois une certaine méfiance, seront assez fréquents. Cela d'autant plus que les circonstances de la découverte ont été parfois bien « précipitées » : les médecins consultés compte tenu du jeune âge banalisaient les symptômes et tardaient à les investiguer, les examens radiologiques sont moins lisibles… Lorsqu'une grossesse est en cours, tenter d'éviter une ITG devient souvent une priorité !

Les autres membres de la famille, en particulier le conjoint, sont habituellement présents et très impliqués dans les décisions initiales. Ils seront des interlocuteurs eux-mêmes très bouleversés, susceptibles d'aborder la situation avec des réactions affectives intenses.

Les nombreux enjeux à discuter ne pourront, à l'évidence, être abordés que par étapes successives, mais il est important de les évoquer au moins allusivement dès les premières rencontres, d'en faire un rapide inventaire afin de signifier combien l'ensemble de ces divers facteurs appartiennent légitimement aux soins envisagés ! C'est dans les propos de la patiente que l'on cherchera un guide pour hiérarchiser les préoccupations les plus urgentes. Tout non-dit, évitement pourrait être interprété par celle-ci comme participant d'une disqualification de telle ou telle préoccupation et serait facteur de malentendu.

Les questions de conservation de la fertilité, d'un éventuel déterminisme génétique sont complexes mais peuvent être urgentes, car elles influencent les décisions thérapeutiques. Il est essentiel de se positionner comme un « aidant » à la décision : l'information à propos d'un risque doit conduire à un « choix » et donc à discuter des options…

C'est bien la mise en question radicale des projets essentiels pour cet âge à la « réalisation de soi » qui détermine les réactions émotionnelles et participe à des attitudes initiales souvent excessives comme par exemple un vécu d'agression subie ou de considérer tout renoncement comme un sacrifice inacceptable ! Les objectifs discutés avec la patiente ne peuvent se limiter à la survie et s'affranchir de l'évaluation d'options plus risquées mais susceptibles de ménager certaines illusions. Ce sera bien souvent la condition pour que la patiente puisse se résoudre à abandonner des attitudes en « tout ou rien » et ne pas trop se maintenir dans une posture « d'invincibilité » déconcertante pour les soignants et même les proches…

Prise en charge thérapeutique

Place actuelle du traitement chirurgical conservateur

Les études randomisées comparant mastectomie totale et association chirurgie conservatrice–radiothérapie ont permis de valider le traitement conservateur pour des tumeurs allant jusqu'à 5 cm, tout âge confondu. Cependant, la lecture de la littérature met en évidence une fréquence accrue du nombre de récidives locales/locorégionales chez les femmes jeunes.

La revue de littérature qui suit ne s'intéressera qu'aux femmes présentant un cancer invasif de stade 1 ou 2, sans exploration génétique connue, traitées localement (traitement conservateur ou non, irradiation ou non).

Récidive locale après traitement conservateur radiochirurgical

Des six essais randomisés, seul Voogd et al. en 2001 [175] ont publié une étude à la recherche de facteurs de risque de récidive locale et à distance. L'auteur a en effet « poolé » les données de l'étude de l'EORTC (10801) et de l'étude danoise regroupant ainsi les 1 772 patients tous âges confondus avec un recul médian de 9,8 ans. En analyse multivariée, les facteurs de risque de récidive locale sont l'âge et la présence d'une composante in situ extensive en cas de traitement conservateur, le type histologique lobulaire en cas de traitement radical et l'invasion vasculaire pour l'ensemble des patientes. Cette étude a mis en évidence un risque de récidive locale 9,2 fois plus élevé en cas de traitement conservateur chez les femmes de moins de 35 ans comparativement aux femmes de plus de 60 ans (IC 95 % : [3,74–22,81]). Dans le groupe mastectomie totale, ces mêmes femmes jeunes n'ont pas davantage de récidive. Chez ces femmes, le taux actuariel à dix ans de récidive locale est de 35 % en cas de traitement conservateur contre 7 % en cas de mastectomie totale. Dans cette étude, l'âge inférieur ou égal à 35 ans et l'envahissement des berges augmentent le risque de récidive métastatique en cas de traitement conservateur (respectivement HR = 2,24 [1,26–3,96] et HR = 1,75 [1,17–2,62] ; effectifs non renseignés) ; la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, le grade et l'invasion vasculaire augmentent ce risque dans tous les cas. Cependant, on peut reprocher à cette étude le faible effectif de femmes inférieur ou égal à 35 ans (65 patientes ; 36 dans le groupe conservateur et 29 dans le groupe mastectomie), la prise en compte approximative des berges d'exérèse (analyse macroscopique seule, patientes éligibles en cas d'atteinte microscopique) et la variabilité des traitements complémentaires.

Dans l'étude de Botteri et al. [29] à partir d'une série rétrospective de 2 784 patientes traitées par quadrantectomies et radiothérapie, l'âge inférieur ou égal à 35 ans est un facteur de risque de récidive locorégional en analyse univariée mais l'âge n'est significatif en analyse multivariée qu'en deçà de 50 ans. Arriagada et al. [12], après ajustement, montrent que les femmes de moins de 40 ans ont un risque de récidive locorégional multiplié par cinq à dix ans comparativement aux femmes de plus de 60 ans.

Au-delà de cette étude, de nombreuses séries rétrospectives retrouvent de façon quasi constante l'âge inférieur ou égal à 35 ou 40 ans comme facteur indépendant de récidive locale [29,65,120]. Ce facteur de risque persiste même dans les groupes N– [12,66].

Cette augmentation est d'autant plus importante que les berges d'exérèse sont atteintes [65], mais persiste dans la majorité des études lorsque celles-ci sont saines soit initialement, soit après reprise chirurgicale [66,173]. Peu d'études ont examiné l'impact combiné de l'âge et de la qualité d'exérèse chirurgicale. Dans l'étude de Curie [65], l'âge jeune, l'atteinte des berges et l'invasion lymphovasculaire augmentaient significativement le risque de récidive locale (respectivement RR = 2,44, 2,78 et 2,98 ; $p < 0,05$). Les femmes jeunes avec exérèse complète avaient un risque de récidive local supérieur (14 % à cinq ans) comparativement aux femmes plus âgées. Cependant, il n'y avait pas d'analyse microscopique des marges dans cette étude.

Dans l'essai randomisé de l'EORTC *boost versus no boost* [176], la qualité d'exérèse chirurgicale était uniquement évaluée sur les lésions invasives. Or, dans cette série, après relecture histologique, 35 % des exérèses chez les femmes de moins de 35 ans étaient non in sano pour des lésions de carcinome canalaire in situ ($p = 0,008$), comparativement aux autres tranches d'âge. Malheureusement, les auteurs n'ont pas étudié l'incidence des récidives locales par tranche d'âge en fonction de la qualité réelle des berges d'exérèse.

Par ailleurs, dans une étude récente [168], les berges étaient microscopiquement saines dans 92 % des récidives locales observées chez des femmes de moins ou égale à 40 ans. Il n'y a pas dans la littérature de données évaluant la taille des marges nécessaire spécifiquement chez les femmes jeunes.

Les autres facteurs les plus fréquemment associés sont le grade histologique [102,121,185], la qualité d'exérèse chirurgicale [65,173,185] et la présence d'une composante in situ extensive [149,164,169].

Concomitamment, les tumeurs de ces femmes jeunes sont significativement plus volumineuses [66], souvent RH– [66,102], et plus fréquemment associées à une composante in situ étendue.

Globalement, les taux de récidive locale peuvent aller dans les études anciennes jusqu'à 25 % à cinq ans et souvent au-delà de 20 % au-delà de dix ans. De plus, le risque semble augmenter de façon linéaire au cours du temps et de façon prolongée [168].

Les études les plus récentes sont rapportées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Contrôle local après traitement conservateur selon l'âge

Auteur	*Période*	*FU (années)*	*Âge (années)*	*n*	*% RLR*		
					Taux actuariel à 5 ans	*Taux actuariel à 10 ans*	*Taux brut*
Voogd et al. 2001 [175]	1980–1989	9,8	≤ 35	36		35	28
			36–40	72		9	8
			41–50	274		9	8
			51–60	273		11	10
			> 60	223		7	6
Touboul et al. 1999 [164]	1976–1993		≤ 40	67	15 revoir	25,2	
Gentilini et al. 2010 [71]	1997–2004	6	< 35	201	8,2	12,3	9 %
Bollet et al. 2007 [27]	1985–1995	12 (1–20)	≤ 40	209	25	38	
Bollet et al. 2007 [27]	1985–1995	12 (1–20)	≤ 35	66		52	
Fowble et al. 1994 [66]	1981–1991	4,6	≤ 35	64	14	24	19
			36–50	363	10	15	9
			> 50	553	7	14	7
Arriagada et al. 2002 [13]	1953–1983	20	≤ 40	248	RR 10 ans = 5,3		
Kurtz et al. 1990 [102]	1963–1982	11	≤ 35	109			18
			35–39	134			24
			> 39	1 440			9
Van der Leest et al. 2007 [167]	1988–2002	8,5	≤ 40	758	9	17,9	
Zhou et al. 2007 [185]	1993–1999		≤ 40	130	8	14 à 8 ans	
Elkhuizen et al. 1998 [55]	1980–1994	4,3	< 35	77	20	28	
			35–44	300	10	16	
			45–65	750	7	11	
			> 65	266	3	4	

Cependant, les résultats de ces études sont à prendre avec prudence dans le contexte actuel. En effet, les périodes d'inclusion des patientes datent en général des années 1990 ou avant. Les traitements proposés en particulier systémiques étaient alors radicalement différents (que ce soit en termes de molécules ou d'indications). Or, plusieurs auteurs ont montré l'impact de la chimiothérapie sur le risque locorégional en particulier chez les femmes jeunes [18,102,143,167]. Récemment, Van der Sangen et al. [168] ont montré que la chimiothérapie diminuait par deux le risque de récidive locale chez les femmes de moins de 40 ans.

L'ensemble de ces études comporte d'autres biais liés à la taille des échantillons, le *cut-off* choisi pour l'âge, et le recul parfois court. Par ailleurs, la définition (locale ou locorégionale ?) et la localisation de la récidive (site ou hors site traité) ne sont pas toujours précisées.

Impact de la mastectomie totale sur le contrôle local

Différents auteurs se sont de ce fait, intéressés à l'impact du type de geste chirurgical réalisé. Dans la majorité des études, l'âge jeune n'apparaît pas comme étant un facteur de récidive locale en cas de traitement radical.

Lammers et al. [104], sur une étude rétrospective de patientes de moins de 40 ans et traitées par mastectomie totale retrouvent globalement des taux de récidive locale à cinq et dix ans respectivement de 5,6 et 7,3 %. Ce taux diminue à 1,6 % à cinq ans en cas d'irradiation et dans les mêmes proportions en cas de chimiothérapie.

Le Tableau 3 rapporte les séries étudiant le contrôle local selon le type de chirurgie.

Coulombe et al. [44] ont étudié l'impact du geste effectué sur un groupe dit « idéal » de bon pronostic (tumeur ≤ 2 cm, pN0, sans CCIS étendu, berges saines). Que ce soit dans la population générale ou dans le groupe des femmes avant 40 ans, l'auteur ne met pas en évidence de différence significative sur le contrôle local en fonction du geste réalisé avec un recul de neuf ans.

Traitement local et survie globale

Trois études se sont intéressées à l'impact du type de geste chirurgical sur la survie globale des femmes jeunes. Deux d'entre elles [98,168] ont montré que si le risque de récidive locale était significativement plus élevé en cas de traitement conservateur, la survie globale n'était pas différente. Dans la série de Van der Sangen et al. [168] publiée en 2010, la survie sans métastase et la survie globale à dix ans sont respectivement de 71 et 74,9 % dans le groupe conservateur contre 67 et 71,2 % dans le groupe radical. Dans cette étude, les facteurs significatifs en analyse multivariée sont : la période de diagnostic, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et l'administration de chimiothérapie.

Kroman et al. [98] retrouvent à partir d'une étude de cohorte de plus de 9 000 patientes de moins de 50 ans un risque de récidive locale cinq fois supérieur à cinq ans chez les femmes de moins de 35 ans (15,4 contre 3 % dans le groupe 45–49 ans). Les auteurs, dont l'objectif était une analyse de survie globale, montrent que dans cette population, il n'existe pas d'augmentation de risque de décès à dix ans, que ce soit globalement ou en sous-groupes (tumeur < 2 cm, haut risque avec traitement systémique ou non).

Coulombe et al. [44], dans une étude rétrospective concernant des femmes à partir d'un registre canadien, montrent que les survies (sans récidive locale, locorégionale ou métastatique) ne sont pas significativement différentes en fonction du geste réalisé, y compris dans le sous-groupe des femmes de moins de 40 ans et dans le groupe de bon pronostic dit « idéal ».

Voogd et al. [175], par contre, montrent que chez les femmes de moins de 35 ans le risque de métastase est significativement plus élevé en cas de traitement conservateur (HR = 2,24 : [1,26–3,96]). Ce risque est également corrélé, dans cette étude à l'atteinte des berges chirurgicales, tout âge confondu. On ne connaît pas ici l'incidence des berges positives chez les femmes jeunes.

Globalement, la littérature met en évidence des taux de récidive locale après traitement conservateur

Tableau 3. Contrôle local selon le type de chirurgie

Auteur	*Période*	*Recul (ans)*	*Âge (ans)*	*n*	*Traitement conservateur*		*Traitement radical*		*p*
					RL à 5 ans	*RL à 10 ans*	*RL à 5 ans*	*RL à 10 ans*	
Coulombe et al. 2007 [44]	1989–1998	9	≤ 40	540		14		16,2	0,09
Coulombe et al. 2007 [44]	1989–1998	9	≤ 40	174 Groupe « idéal »		13,7		4,9	0,3
Van der Sagen et al. 2010 [168]	1988–2005	8,9	≤ 40	1 451	8,3	18,4 et 28,2 à 15 ans	4,4	6 et 6 à 15 ans	
Beadle et al. 2009 [18]	1973–2006	9,5	≤ 35	652		19,8		24,1 sans RT 15,1 avec RT	0,05

chez les femmes de moins de 40 ans pouvant aller dans les études anciennes jusqu'à 25 % à cinq ans, et souvent au-delà de 20 % au-delà de dix ans. Ces femmes présentent des tumeurs de profil biologique particulier, de pronostic moins favorable et souvent associées à une composante in situ étendue. L'impact de cette augmentation locale ne semble pas impacter sur le pronostic global chez ces patientes au vu des études rétrospectives publiées. L'impact de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie dans ce contexte semble non négligeable avec un risque divisé par deux dans différentes études.

- **Le traitement conservateur est possible chez les femmes jeunes (quel que soit l'âge) ;**
- **conditions optimales indispensables :**
  - lésion unifocale ou enlevable en monobloc ;
  - recherche de CCIS extensif attentive ;
  - exérèse rigoureusement complète (berges microscopiquement saines pour le carcinome invasif et in situ) ;
  - pas de consensus sur la taille des marges chez les femmes jeunes (**niveau 2, grade B**).

Recommandations sur la prise en charge chirurgicale initiale des femmes jeunes.

Impact de l'âge de moins de 40 ans sur la réponse à la chimiothérapie ou au trastuzumab

Les méta-analyses successives ont constamment mis en évidence que le bénéfice apporté par la chimiothérapie adjuvante était moins important avec l'augmentation de l'âge. Selon la dernière méta-analyse publiée [53], une polychimiothérapie permettait une réduction moyenne du risque annuel de rechute de 40 % avant 40 ans, de 36 % entre 40 et 49 ans, de 23 % entre 50 et 59 ans, de 13 % de 60 à 69 ans et de 12 % au-delà de 70 ans. L'âge jeune semble donc être un facteur prédictif d'efficacité de la chimiothérapie.

Plus récemment, des analyses rétrospectives réalisées à partir de larges études randomisées ont suggéré que l'impact de la chimiothérapie adjuvante était différent selon la positivité des récepteurs pour les estrogènes (RE) [21,42] ou de leur niveau d'expression [14,88] confortant les mêmes résultats rencontrés en situation néoadjuvante.

Dans les programmes d'évaluation de signatures moléculaires, Oncotype Dx [5,132] ou Mammaprint® [95,118], l'efficacité de la chimiothérapie était surtout corrélée à la prolifération tumorale comme cela avait été observé précédemment pour l'index mitotique [8]. Ces différentes caractéristiques tumorales, récepteurs hormonaux [79], prolifération [50], sont également très fortement liées à l'âge des patientes et peuvent expliquer la valeur prédictive de l'âge pour le bénéfice de la chimiothérapie. C'est ce que suggère la dernière méta-analyse d'Oxford pour les tumeurs récepteurs hormonaux négatifs ou peu exprimés ou la valeur prédictive de l'âge disparaît, car ces tumeurs présentent des critères de forte chimiosensibilité quel que soit l'âge des patientes [54].

Les données sont actuellement insuffisantes pour définir si l'âge est un facteur prédictif de réponse au trastuzumab. Dans l'étude HERA [137] le bénéfice du trastuzumab est d'autant plus marqué que les patientes sont jeunes, mais cette tendance n'est pas significative.

Il n'y a pas aujourd'hui de certitude que l'âge jeune puisse être un facteur prédictif indépendant de réponse à la chimiothérapie ou au trastuzumab. Il est par contre associé à des caractéristiques tumorales de plus grande chimiosensibilité.

Impact de la chimiothérapie chez des patientes traitées pour une tumeur RH+ recevant un traitement endocrine

L'étude ABCSG-12, réalisée par un groupe national autrichien, montre que l'abstention de chimiothérapie adjuvante chez une patiente préménopausée atteinte d'une tumeur aux récepteurs hormonaux positifs est envisageable et qu'un blocage hormonal complet seul peut être discuté. Les résultats observés dans la mise à jour présentée à l'ASCO 2010 montrent une survie sans rechute supérieure à 90 % à cinq ans [72] qui ne récuse donc pas cette stratégie thérapeutique. Les antiaromatases (anastrozole) associés aux analogues de la LH-RH (goserelin) n'apportaient pas de bénéfices supplémentaires par rapport à une hormonothérapie classique type tamoxifène, voire même un résultat inférieur chez les patientes en surpoids (IMC > 25) avec une augmentation significative du risque de rechute et de décès. [135]. Dans cette étude, seulement un quart des patientes étaient âgées de moins de 40 ans.

Les résultats de l'étude SOFT évaluant le tamoxifène plus ou moins associé à une suppression ovarienne comparée à une suppression ovarienne associée à un inhibiteur de l'aromatase ne sont actuellement pas disponibles.

La seule étude ayant évalué l'impact d'une chimiothérapie adjuvante chez des patientes non ménopausées traitées par blocage ovarien et tamoxifène durant cinq ans est l'étude IBCSG 11-93 [163]. Cette étude devait inclure 760 patientes avec atteinte ganglionnaire mais a dû être arrêtée après l'inclusion de 174 patientes par insuffisance de recrutement. Après dix ans de suivi, il n'est observé aucun bénéfice (DFS : RR = 0,92, $p = 0,94$), à l'administration de quatre cures de chimiothérapie de types anthracycline et cyclophosphamide. Ces résultats manquent de puissance pour exclure un bénéfice de la chimiothérapie chez des patientes non ménopausées recevant un traitement hormonal optimal, mais la question reste posée et l'essai PERCHE (Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy) qui abordait ce sujet a dû être également fermé en 2006, faute d'inclusions.

Particularités de l'hormonothérapie adjuvante chez des patientes de moins de 40 ans traitées pour une tumeur RH+

Les données de la littérature montrent que les patientes jeunes ont rarement les caractéristiques tumorales adéquates pour un traitement hormonal exclusif. Dans une étude regroupant dix grands centres européens, seulement 4 % des patientes de moins de 30 ans et 13 % des patientes de 30 à 40 ans ont une tumeur de grade I contre 25 à 30 % au-delà de cet âge [23]. Dans l'étude internationale TEXT évaluant différentes hormonothérapies chez des patientes non ménopausées : en absence d'envahissement ganglionnaire, 33 % des patientes de moins de 35 ans et 51 % des patientes de 35 à 39 ans n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante, alors que 95 % des patientes ont été traitées en cas d'atteinte ganglionnaire [140].

En l'absence de publication spécifique à la femme très jeune (< 40 ans) les recommandations suivront celles des patientes préménopausées. La suppression ovarienne seule améliore la survie globale et sans rechute des patientes préménopausées dans la méta-analyse d'Oxford de 2007 [38].

La méta-analyse de Cuzik ne montre pas d'amélioration des résultats apportés par le tamoxifène avec l'adjonction d'un analogue de la LH-RH qui ne constitue donc pas le standard thérapeutique [45]. Après chimiothérapie adjuvante, elle pourrait être proposée chez la femme très jeune ayant une très forte sensibilité hormonale [13] ou dans le cadre de tumeurs luminales B [34].

La durée de prescription du tamoxifène est de cinq ans chez la femme jeune mais si en fin de traitement adjuvant, la patiente est ménopausée, l'addition de trois ans de létrozole apporte un bénéfice supplémentaire avec une réduction absolue de 10 % du risque de rechute (RR = 0,25, $p < 0,0001$) [78].

La prescription d'un analogue de la LH-RH dans un objectif de prévention de la fonction gonadique en début de chimiothérapie n'a pas été évaluée sur le plan carcinologique, et il n'est pas possible d'éliminer un effet potentiellement délétère de cette attitude sur la survie sans rechute. Le groupe d'experts de l'ASCO établissant les recommandations sur la préservation de la fertilité ne conseille pas l'utilisation concomitante des analogues de la LH-RH et de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer du sein de la femme jeune en dehors des essais cliniques [106].

En conclusion, il semble logique de ne pas intégrer l'âge dans les critères pronostiques indépendants suffisant pour la décision de chimiothérapie adjuvante du fait de la probable confusion avec les facteurs biologiques tumoraux qui sont maintenant accessibles en routine et déterminants pour les choix thérapeutiques. La très grande majorité des patientes jeunes nécessitent donc un traitement adjuvant par chimiothérapie du fait des critères pronostiques de leurs tumeurs, un traitement par trastuzumab est systématiquement associé dans les tumeurs HER2 positives. La présence de récepteurs hormonaux positifs légitimement systématiquement un traitement adjuvant par hormonothérapie de type tamoxifène.

- **La très grande majorité des tumeurs des femmes de moins de 40 ans présentent des critères biologiques indiquant un traitement par chimiothérapie** (chimiosensibilité) ;
- cependant, **l'âge ne doit pas être considéré comme un facteur indépendant devant indiquer une chimiothérapie ;**
  - exemple : 31 ans, tumeur luminale A <10 mm, grade 1, sans atteinte ganglionnaire, Ki-67 bas et sans emboles (**accord professionnel**) ;
- pas de recommandation particulière sur le protocole de chimiothérapie en fonction de l'âge ;
- le **tamoxifène** reste le traitement standard (cinq ans) **si RH+ ;**
  - les patientes seront informées du risque tératogène potentiel (**niveau 1, grade A**) ;
- absence d'arguments pour proposer un traitement par analogues LH-RH en complément du tamoxifène après chimiothérapie (**accord professionnel**).

Recommandations sur la place de la génétique dans la prise en charge initiale des femmes jeunes.

Grossesse après cancer du sein

Chez les patientes ayant présenté un cancer du sein, il a été suspecté que la grossesse, en augmentant très nettement les taux d'estrogène et de progestérone, pourrait stimuler d'éventuelles micrométastases et, par ce biais, augmenter le risque de rechute, particulièrement pour les tumeurs RH+ [22,116]. La connaissance de ce risque de rechute est capitale pour conseiller les patientes en âge de procréer désirant une grossesse [181].

Risque lié à une grossesse après traitement d'un cancer du sein

Lorsqu'on regarde les séries rétrospectives de la littérature, les patientes jeunes qui mènent à terme une grossesse ont souvent un pronostic plus favorable que les patientes n'ayant pas de grossesse après cancer du sein. Il s'agit d'une situation épidémiologique bien connue, car ces patientes présentent en général un cancer du sein de meilleur pronostic, elles sont en général en bonne santé et en rémission au moment de la mise en place de leur projet familial. Ce biais de sélection est appelé le « Healthy Mother Effect » [148].

D'autres théories tentent d'expliquer l'« effet protecteur » de la grossesse sur une potentielle rechute du cancer du sein par l'induction d'une meilleure capacité de réparation des lésions de l'ADN oncogènes ou bien par une immunisation qui empêcherait

le développement de micrométastases. Une étude prospective multicentrique évaluant cette problématique est en cours, mais ses résultats ne sont pas encore disponibles [101].

Dans l'étude du groupe GETNA, réalisée chez 908 patientes âgées de moins de 35 ans traitées pour un cancer du sein entre 1990–1999, a été évalué le risque entraîné par la survenue d'une grossesse après traitement [105]. Treize pour cent des patientes ont mené à terme une grossesse spontanée après traitement du cancer du sein et aucun effet délétère sur la survie globale n'a été mis en évidence. Avec un risque relatif de 0,23 et une valeur de *p* inférieure à 0,001, la survie à cinq ans était de 97 % pour les patientes ayant une grossesse contre 80 % en l'absence de grossesse [105].

Ce bon pronostic apparent est induit par l'effet de sélection des patientes au moment du choix de la conception. Il s'agit de patientes en rémission et pouvant mener à terme une grossesse en raison d'une fertilité conservée, en l'absence de traitement antihormonal. Mais ce bon résultat démontre également indirectement l'absence d'effet délétère de la grossesse après cancer du sein, ce qui est largement décrit dans la littérature [68,91,97,100,105,148,151,172,174] et aucune étude ne traduit une aggravation du pronostic par la grossesse (Tableau 4).

Tableau 4. Effet de la grossesse après cancer du sein sur la survie (données de la littérature)

Étude	*n*	*RR*	*IC 95 %*	*Impact grossesse sur les décès*
Gelber [68]	137	0,44	0,21–0,96	Réduction
Sankila [148]	91	4,80	0.28-1.06	Pas d'effet
Von Schoultz [174]	50	0,48	0,18–1,29	Pas d'effet
Velentgas [172]	53	0,80	0,30–2,30	Pas d'effet
Kroman [100]	173	0,55	0,28–1,06	Réduction
Ives [91]	123	0,59	0,37 –0,95	Réduction
Largillier [105]	118	0,23	0,1–0,5	Réduction
Kranick [97]	107	1	0,6–1,9	Pas d'effet

RR : risque relatif ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Y a-t-il un délai à recommander avant une grossesse après cancer du sein ?

Il est important de pouvoir conseiller les patientes et leurs médecins traitants de manière adaptée à chaque cas, sachant que le pronostic peut parfois être réservé avec un risque de métastases important.

Dans la littérature, il est généralement conseillé aux patientes de ne pas programmer de grossesse dans un délai de deux ans après cancer du sein [91].

Dans une étude australienne évaluant les risques de rechute en fonction du délai avant la grossesse, le bon pronostic des patientes menant à terme une grossesse n'était retrouvé qu'après un délai d'attente de deux ans. Les grossesses précoces (< 6 mois) étaient associées à un risque plus élevé de décès par cancer du sein (HR = 2,20), mais de manière non significative ($p = 0,57$) [91].

Dans l'étude du groupe GETNA 07 a été évalué chez les patientes très jeunes et potentiellement fertiles le risque de rechute en fonction du pronostic initial de la maladie. Les patientes de bon pronostic avaient un risque de rechute faible constant dans le temps, les patientes de plus mauvais pronostic avaient-elles un risque de rechute élevé pendant cinq ans. Au-delà de 80 mois, le risque était identique quel que soit le pronostic initial.

Après traitement d'un cancer du sein, le conseil à donner à une patiente envisageant une grossesse doit donc s'appuyer sur les caractéristiques propres de sa maladie. Au vu des données de la littérature et de ses manquements, le rôle de l'oncologue ne peut se limiter qu'à délivrer une information la plus objective possible sur les risques encourus. En cas de tumeur RH–, les patientes devront être informées du risque de récidive potentiellement accru lors des trois premières années. En cas de tumeur RH+, il conviendra d'insister sur l'intérêt de poursuivre le tamoxifène pendant cinq ans et d'informer sur les risques tératogènes de ce médicament. Les stratégies de préservation de la fertilité devraient également être déjà discutées avant la mise en place du traitement adjuvant par une équipe multidisciplinaire chez les patientes jeunes [37] (cf. chapitre dédié).

Le risque de rechute après grossesse est donc faible, mais cependant réel, et les patientes doivent être averties de cette éventualité.

- **Absence d'effet délétère démontré de la grossesse sur la maladie en termes de décès ou de récidive (niveau 2, grade B) ;**
- **absence de données justifiant une recommandation sur le délai avant de débuter une grossesse (accord professionnel) ;**
- **en cas de tumeur RH–**
  - prévenir du risque de récidive plus élevé les deux à trois premières années.

Recommandations sur grossesse après cancer du sein.

Références

1. Adami HO, Malker B, Holmberg L, et al. (1986) The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. N Engl J Med 315: 559–63
2. Adams E, McCann L, Armes J, et al. (2010) The experiences, needs and concerns of younger women with breast cancer: a meta-ethnography. Psycho-oncology: article first published online: 30 June 2010, DOI:10.1002/pon.1792
3. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. (2000) Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer? Lancet 355: 1869–74

4. Agrup M, Stål O, Olsen K, et al. (2000) C-erbB-2 overexpression and survival in early onset breast cancer. Breast Cancer Res Treat 63: 23–9
5. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. (2010) Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 11: 55–65
6. Albritton K, Barr R, Bleyer A (2009) The adolescence of yound adult oncology. Semin Oncol 36(5): 478–88
7. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. (2008) Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol 26: 3324–30
8. Andre F, Khalil A, Slimane K, et al. (2005) Mitotic index and benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early breast cancer. J Clin Oncol 23: 2996–3000
9. Ansquer Y, Gautier C, Fourquet A, et al. (1998) Survival in early-onset BRCA1 breast-cancer patients. Institut Curie Breast Cancer Group. Lancet 352: 541
10. Ardern-Jones A, Kenen R, Eeles R (2005) Too much, too soon? Patients and Health professionals' views concerning the impact of genetic testing at the time of breast cancer diagnosis in women under the age of 40. Eur J Cancer Care 14: 272–81
11. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP et al. (2001) Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. Cancer 92: 1288–98
12. Arriagada G, Lê MG, Contesso G, et al. (2002) Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. Ann Oncol 13: 1404–13
13. Arriagada R, Lê MG, Spielmann M, et al. (2005) Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Ann Oncol 16(3): 389–96
14. Arriagada R, Spielmann M, Koscielny S, et al. (2002) Patterns of failure in a randomized trial of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with early breast cancer treated with tamoxifen. Ann Oncol 13: 1378–86
15. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, et al. (1985) A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. Cancer Res 45(8): 3651–6
16. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K (2008) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol 26(16): 2630–5
17. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. (2007) Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. Cancer 109: 1721–8
18. Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, et al. (2009) Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(3): 734–44
19. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. (2010) Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 122(3): 803–11
20. Berliere M, Dalenc F, Malingret N, et al. (2008) Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. BMC Cancer 8: 56
21. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, et al. (2006) Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. J Am Med Assoc 295: 1658–67
22. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al. (2004) Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. Cancer 100: 465–9
23. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, et al. (2010) ONCOPOOL – A European database for 16,944 cases of breast cancer. Eur J Cancer 46: 56–71
24. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, et al. (2004) Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. Psychooncology 13: 147–60
25. Blumenfeld Z, Eckman A (2005) Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. J Natl Cancer Inst Monogr (34): 40–3
26. Blumenfeld Z, von Wolff M (2008) GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. Hum Reprod Update 14(6): 543–52
27. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V, et al. (2007) Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (< 40 years) women treated with breast conserving surgery first. Radiother Oncol 82: 272–80
28. Bossard N, Velten M, Remontet L, et al. (2007) Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). Eur J Cancer 43: 149–60
29. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. (2010) Analysis of local and regional redurrences in breast cancer after conservative surgery. Ann Oncol 21: 723–8
30. Brennan ME, Houssami N, Lord S, et al. (2009) Magnetic resonnance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incermental cancer detection and impact on surgical management. C Clin Oncol 27: 5640–9
31. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, et al. (2008) Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. J Natl Cancer Inst 100: 1643–8
32. Burgess C, Cornelius V, Love S, et al. (2005) Depression and anxiety in woman with early breast cancer: five years observational cohort study. BMJ 330(7493): 702
33. Burwel SR, Case LD, Kaelin C, et al. (2006) Sexual problems younger women after breast cancer surgery. J Clin Oncol 24: 2815–21
34. Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. (2010) Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (< 35 years) with operable breast cancer. Ann Oncol 21: 1974–81
35. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. (2009) NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines Panel. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 7(2): 122–92
36. Cayrou S, Dickes P (2008) Les facteurs associés à l'ajustement mental des malades du cancer : un exemple d'utilisation de la MAC. Chapitre IV : Les problèmes psychologiques des malades et leur prise en charge — Étude DRESS : La vie deux ans après le diagnostic de cancer — Le Corroler-Soriano AG, Malatvolti L, Mermilliod C. Ministère du Travail
37. Chabert Buffet N, Uzan C, Gligorov J, et al. (2010) Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. Surg Oncol 19(1): e47–e55. Epub 2009 May 14
38. Chia S, Bryce C, Gelmon K (2005) The 2000 EBCTCG overview: a widening gap. Lancet 365(9472): 1665–6
39. Chung M, Chang HR, Bland KI, et al. (1996) Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. Cancer 77: 97–103

40. Cimprich B, Ronis DL, Martnez-Ramos G (2002) Age at diagnosis and quality of life in breast cancer survivors. Cancer Pract 10: 85–93
41. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, et al. (2002) Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 13: 273–9
42. Conforti R, Boulet T, Tomasic G, et al. (2007) Breast cancer molecular subclassification and estrogen receptor expression to predict efficacy of adjuvant anthracyclines-based chemotherapy: a biomarker study from two randomized trials. Ann Oncol 18: 1477–83
43. Costanzo ES, Lutgendorf SK, Mattes ML, et al. (2007) Adjusting to life after treatment for breast cancer. Br J Cancer 97(12): 1625–31
44. Coulombe G, Tyldesley S, Speers C, et al. (2007) Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(5): 1282–90
45. Cuzik J (2007) Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 369(9574): 1711–23
46. Danforth DR, Arbogast LK, Friedman CI (2005) Acute depletion of murine primordial follicle reserve by gonadotropin-releasing hormone antagonists. Fertil Steril 83(5): 1333–8
47. De Cluze C, Colonna M, Remontet L, et al. (2009) Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 117: 117–9
48. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. (1993) Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. Lancet 341: 1039–43
49. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, et al. (2006) Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. Ann Oncol 17(1): 74–8
50. Diab SG, Elledge RM, Clark GM (2000) Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 92: 550–6
51. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. (2004) Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 364(9443): 1405–10
52. Dunn J, Steginga SK (2000) Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. Psychooncology 9: 137–46
53. EBCTCG Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 365: 1687–717
54. EBCTCG Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2008) Adjuvant chemotherapy in estrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 371: 29–40
55. Elkhuizen PHM, van de Vijver MJ, Hermans JH, et al. (1998) Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40(4): 859–62
56. Falk Dahl CA, Reinersten KV, Fossa SD, et al. (2010) A study of body image in long-term breast cancer survivors. Cancer 116(15): 3549–57
57. Fénichel P, Chevalier N (2011) Existe-t-il des médicaments fertiloprotecteurs en cas de chimiothérapie chez la femme ? Gynecol Obstet Fertil 39(1): 63–6
58. Fernandes-Taylor S, Bloom JR (2010) Post-treatment regret among young breast cancer survivors. Psycho-oncology 2010 Article first published online: 23 APR 2010, DOI:10.1002/pon.1749
59. Figueiredo J, Ennis M, Knight J, et al. (2007) Influence of young age at diagnosis and family history of breast or ovarian cancer on breast cancer outcomes in a population-based cohort study. Breast Cancer Res Treat 105: 69–80
60. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. (2004) The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. Eur Radiol 14: 1725–31
61. Fobair P, Steward SL, Chang S, et al. (2006) Body image and sexual problems in young women with breast cancer. Psychooncology 15: 579–94
62. Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al. (2009) Body image and sexual problems in young women with breast cancer. Psychooncology 16: 579–94
63. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, et al. (2006) Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. J Clin Oncol 24: 1665–71
64. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, et al. (2005) Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. Cancer 104(8): 1575–9
65. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. (1989) Pronostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17(4): 719–25
66. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, et al. (1994) The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30(1): 23–33
67. Ganz P, Greendale GA Petersen L, et al. (2003) Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. J Clin Oncol 21: 4184–93
68. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. (2001) Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. J Clin Oncol 19: 1671–5
69. Gentile M, Bergman Jungestrom M, Olsen KE, et al. (1999) p53 and survival in early onset breast cancer: analysis of gene mutations, loss of heterozygosity and protein accumulation. Eur J Cancer 35: 1202–7
70. Gentile M, Olsen K, Dufmats M, et al. (1999) Frequent allelic losses at 11q24.1-q25 in young women with breast cancer: association with poor survival. Br J Cancer 80: 843–9
71. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. (2010) Breast-conserving surgery in 201 very young patients (< 35 years). Breast 19: 55–8
72. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. (2010) Mature results from ABCSG-12: adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. 2010 ASCO annual meeting. J Clin Oncol 28: 15s (Suppl.; abstr 533)
73. Gnerlich J, Deshpande A, Jeffe D, et al. (2008) Elevated breast cancer mortality in young women (< 40 years) compared with older women is attributed to poorer survival in early stage disease. 2008 American College of Surgeons Clinical Congress
74. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M (1990) The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. Ann Oncol 1(3): 183–8
75. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, et al. (2001) Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. J Natl Cancer Inst Monogr 30: 44–51
76. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 20: 1319–29
77. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. (2011) Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. Clin Cancer Res

78. Goss PE (2009) Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC-CTG MA17 Trial. SABCS 2009 Abst 13
79. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, et al. (2005) Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. Cancer 103: 2241–51
80. Han HS, Ro J, Lee KS, et al. (2009) Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 115(2): 335–42
81. Han W, Kang SY (2010) Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer age less than 35 years is a reasonable cut off for defining young age-onset breast cancer. Breast Cancer Res Treat 119(1): 193–200
82. Hankey BF, Miller B, Curtis R, et al. (1994) Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. J Natl Cancer Inst Monogr 7–14
83. Hartley MC, McKinley BP, Rogers EA, et al. (2006) Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (≤ 40) breast cancer patients: a case-control study. Am Surg 72: 1189–94; discussion 1194-5
84. Hickey M, Peate M, Saunders CM, et al. (2009) Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. Hum Reprod Update 15(3): 323–39
85. Holli K, Isola J (1997) Effect of age on the survival of breast cancer patients. Eur J Cancer 33: 425–8
86. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, et al. (1986) Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. NCI Monogr (1): 105–9
87. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. (2008) Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 26: 3248–58
88. IBCSG International Breast Cancer Study Group (2002) Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 94: 1054–65
89. Ihemelandu CU, Leffall Jr LD, Dewitty RL, et al. (2007) Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. J Surg Res 143: 109–18
90. Imai A, Sugiyama M, Furui T, et al. (2007) Direct protection by a gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. Gynecol Obstet Invest 63(2): 102–6
91. Ives A, Saunders C, Bulsara M, et al. (2007) Pregnancy after breast cancer: population based study. BMJ 334: 194
92. Johnson SM, Shaw JA, Walker RA (2002) Sporadic breast cancer in young women: prevalence of loss of heterozygosity at p53, BRCA1 and BRCA2. Int J Cancer 98: 205–9
93. Joly F, Espie M, Marty M, et al. (2000) Long-term quality of life in premenopausal women with node negative localized breast cancer with or without adjuvant chemotherapy. Br J Cancer 83: 577–82
94. Kim J, Kwak B, Lee J, et al. (2007) Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes? Ann Surg Oncol 14: 3385–91
95. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al. (2010) The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 120: 655–61
96. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, et al. (1997) Early-onset breast cancer. Histopathological and prognostic considerations. Br J Cancer 75: 1318–23
97. Kranick JA, Schaefer C, Rowel S (2010) Is pregnancy after breast cancer safe? Breast J 16(4): 404–11
98. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. (2004) Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. Cancer 100(4): 688–93
99. Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, et al. (2000) Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study/Commentary: much still to learn about relations between tumour biology, prognosis, and treatment outcome in early breast cancer. BMJ 320: 474–9
100. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, et al. (1997) Time since childbirth and prognosis in primary breast cancer: population based study. BMJ 315: 851–5
101. Krychman ML, King T (2006) Pregnancy after breast cancer: a case study revolving the reproductive challenge with a gestational surrogate. Breast J 12: 363–5
102. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. (1990) Why are local recurrences after breast-conservating therapy more frequent in younger patients? J Clin Oncol 8(4): 591–8
103. Lai H, Lin L, Nadji M, et al. (2002) Mutations in the p53 tumor suppressor gene and early onset breast cancer. Cancer Biol Ther 1: 31–6
104. Lammers EJR, Huibers P, van der Sangen MJC, et al. (2010) Factors contributing of improved local control after mastectomy in patients with breast cancer aged 40 years or younger. Breast 19: 44–9
105. Largillier R, Savignoni A, Gliogorov J, et al. (2009) Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients ages < 35 years: a GET(N)A Working Group analysis. Cancer 115(22): 5155–65
106. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. (2006) American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. ASCO recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 24(18): 2917–31
107. Lin CH, Liau JY, Lu YS, et al. (2009) Molecular subtypes of breast cancer emerging in young women in Taiwan: evidence for more than just westernization as a reason for the disease in Asia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18: 1807–14
108. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. (2006) Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. Cancer Res 66(16): 8297–308
109. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, et al. (1998) BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. JAMA 279(12): 922–9
110. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. (2005) Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 352(22): 2302–13
111. Martinez-Burgos M, Herrero L, Megías D, et al. (2011) Vitrification versus slow freezing of oocytes: effects on morphologic appearance, meiotic spindle configuration, and DNA damage. Fertil Steril 95(1): 374–7
112. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, et al. (2003) Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 21(9): 1675–81
113. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. (2005) Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med 353(3): 318–21
114. Meistrich ML (1994) Failure to demonstrate hormonal protection of chemotherapy-induced fertility reduction in female rats. Reprod Toxicol 8(3): 277–8
115. Meistrich ML, Shetty G (2008) Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. Reproduction 136(6): 691–701

116. Mignot L, Morvan F, Berdah J, et al. (1986) Pregnancy after treated breast cancer. Results of a case-control study [In French]. Presse Med 15: 1961–4
117. Millikan R, Newman B, Tse C-K, et al. (2008) Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 109: 123–39
118. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. (2009) The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes in an independent validation study. Breast Cancer Res Treat 116: 295–302
119. Morita Y, Perez GI, Paris F, et al. (2000) Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. Nat Med 6(10): 1109–14
120. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. (1994) Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I and II breast cancer. J Clin Oncol 12: 888–94
121. Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, et al. (1996) Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy. Cancer 78(7): 1426–31
122. Noyes RD, Spanos WJ Jr, Montague ED (1982) Breast cancer in women aged 30 and under. Cancer 49: 1302–7
123. O'Neill SC, Rini C, Goldsmith, et al. (2009) Distress among women receiving uninformative BRCA 1/2 results: 12-month outcomes. Psychooncology 18: 1088–96
124. Oktay K, Buyuk E, Rodriguez-Wallberg KA, et al. (2010) In vitro maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. Reprod Biomed Online 20(5): 634–8
125. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, et al. (2004) Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 363(9412): 837–40
126. Oktay K, Cil AP, Bang H (2006) Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. Fertil Steril 86(1): 70–80
127. Oktay K, Economos K, Kan M, et al. (2001) Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. JAMA 286(12): 1490–3
128. Oktay K, Karlikaya G (2000) Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. N Engl J Med 342(25): 1919
129. Oktay K, Sönmezer M, Oktem O, et al. (2007) Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. Oncologist 12(9): 1055–66
130. Olivennes F, Aubard Y (2002) Treatment of cancer in women and fertility preservation. Bull Cancer 89(9): 786–94
131. Paik S, Shak S, Tang G, et al. (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 351: 2817–26
132. Paik S, Tang G, Shak S, et al. (2006) Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor–positive breast cancer. J Clin Oncol 24: 3726–34
133. Perez-Fidalgo JA, Roselló S, García-Garré E, et al. (2010) Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. Breast Cancer Res Treat 120(1): 245–51
134. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. Nature 406: 747–52
135. Pfeiler G (2010) Impact of BMI on endocrine therapy in premenopausal breast cancer patients on analysis of the ABCSG-12 Trial, ASCO 2010
136. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, et al. (2010) Family history of breast cancer in first-degree relatives and triple-negative breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat
137. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353: 1659–72
138. Querzoli P, Albonico G, di Iasio MG, et al. (2001) Biophenotypes and survival of BRCA1 and TP53 deleted breast cancer in young women. Breast Cancer Res Treat 66: 135–42
139. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. (2006) Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. Cancer 106(3): 514–23
140. Regan MM, Pagani O, Walley B, et al. (2008) Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? Ann Oncol 19: 1231–41
141. Reh A, Oktem O, Oktay K (2008) Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. Fertil Steril 90(5): 1635–9
142. Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al. (2008) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. National cancer Institute; Bethesda, MD: http://seercancergov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER website
143. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ (1984) Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. Ann Surg 199(2): 133–42
144. Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, et al. (2006) Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: case report. Hum Reprod 21(8): 2006–9
145. Roux C, Amiot C, Agnani G, et al. (2010) Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. Fertil Steril 93(7): 2413 e15–e19
146. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. (2005) Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 11: 5678–85
147. Salumets A, Suikkari AM, Mäkinen S, et al. (2006) Frozen embryo transfers: implications of clinical and embryological factors on the pregnancy outcome. Hum Reprod 21(9): 2368–74
148. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T (1994) Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". Am J Obstet Gynecol 170: 818–23
149. Schmitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. (1994) The relation-ship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast-conserving surgery and radiation therapy. Cancer 74: 1746–51
150. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, et al. (1999) Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. Cancer 86(4): 697–709
151. SFSPM (2004) Grossesse après cancer du sein. In: F. Abel-Decollogne, A. Lessur, N. Mallol, M. Mugnoz (eds) 26e Journée de la SFSPM, 6 novembre 2004
152. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, et al. (2010) Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. Reprod Biomed Online 21(4): 566–71
153. Siegel K, Gluhoski V, Gorey E (1999) Age-related distress among young women with breast cancer. J Psychosoc Oncol 17(1): 1–20
154. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, et al. (2008) Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 26: 386–91
155. Sonmezer M, Oktay K (2006) Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. Oncologist 11(5): 422–34
156. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 98: 10869–74

157. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. (2003) Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A 100: 8418–23
158. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. (2006) Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst 98: 262–72
159. Spica L, Bendiane MK, Perretti-Wattell P, et al. (2010) L'expérience de la douleur parmi des femmes atteintes d'un cancer du sein (cohorte Ellipse). Bull Cancer 97: 909–16
160. Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. (2009) Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. Breast Cancer Res Treat 113(2): 315–20
161. Tham YL, Sexton K, Weiss H, et al. (2007) The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. Am J Clin Oncol 30(2): 126–32
162. Thewes B, Meiser B, Rickard J, et al. (2003) The fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of breast cancer: a qualitative study. Psychooncology 12(5): 500–11
163. Thürlimann B, Price KN, Gelber RD, et al. (2009) Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node positive, endocrine responsive breast cancer? 10-Year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. Breast Cancer Res Treat 113: 137–44
164. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, et al. (1999) Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43(1): 25–38
165. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. (2010) Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet 375: 563–71
166. Van den Hurk CJ, Mols F, Vingerhoets A, et al. (2010) Impact of alopecia and scalp cooling on the well being of breast cancer patients. Psychooncology 19: 701–9
167. Van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJC, et al. (2007) The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged ≤ 40 years. Cancer 109: 1957–64
168. Van der Sangen MJC, Van de Wiel FMM, Poortmans PMP, et al. (2010) Are breast conservation and mastectomy equally effective in the treatment of young women with early breast cancer? Long-term results of a population-based cohort of 1,451 patients aged ≤ 40 years. Breast Cancer Res Treat 127: 207–15
169. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. (2000) Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 92(14): 1143–50
170. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 415: 530–6
171. Varga D, Koenig J, Kuhr K, et al. (2010) Comparison of early onset breast cancer patients to older premenopausal breast cancer patients. Arch Gynecol Obstet 282: 427–32
172. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, et al. (1999) Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. Cancer 85: 2424–32
173. Vincini F, Recht A, Abner A, et al. (1990) The association between very young age and recurrence in the breast in PTS treated with conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT). Int J Radiat Oncol Biolog Physics 19(Suppl 1): 132
174. Von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, et al. (1995) Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. J Clin Oncol 13: 430–4
175. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. (2001) Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European Randomized Trials. JCO 19(6): 1688–97
176. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. (2000) The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol 55(3): 219–32
177. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ (1996) Breast carcinomas occuring in young women (< 35 years) are different. Br J Cancer 74: 1796–800
178. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. (2005) Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet 365: 671–9
179. Weber-Mangal S, Sinn HP, Popp S, et al. (2003) Breast cancer in young women (≤ 35 years): genomic aberrations detected by comparative genomic hybridization. Int J Cancer 107: 583–92
180. Weiss J, Poppelreuter M, Bartsch H (2009) Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results. Psychooncology 18: 775–82
181. Werkoff G, Morel O, Malartic C, et al. (2008) Pregnancy after breast cancer: the obstetricians' point of view. Literature review. Gynecol Obstet Fertil 36(10): 1022–9
182. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR (1996) The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. Cancer 78: 1838–43
183. Wong-Kim EC, Bloom JR (2005) Depression experienced by young women newly diagnosed with breast cancer. Psychooncology 14: 564–73
184. Zebrack B (2009) Information and service needs for young adult cancer survivors. Support Care Cancer 17: 349–57
185. Zhou P, Gautam S, Recht A (2007) Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Breast Cancer Res Treat 101: 51–7
186. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C (2008) Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol. 18(7):1307-18

Références électroniques

187. HAS 2010. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein. Haute Autorité de santé, mars 2010. www.has-sante.fr
188. INCa 2010. Recommandations de l'INCa : chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique "www.e-cancer.fr" "http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/oncogenetique"

Oncologie (2011) 13: 727–754
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2084-y

Groupe chirurgie

Veille bibliographique et recommandations

Groupe de travail : Emmanuel Barranger (chirurgie oncologique), Jean-Marc Classe (chirurgie oncologique), Krishna Clough (chirurgie oncologique), Sylvia Giard (chirurgie oncologique), Gilles Houvenaeghel (chirurgie oncologique), Claude Nos (chirurgie oncologique)

Les questions ont été scindées en deux groupes :

Problématique liée à la chirurgie du sein ;

Problématique liée à la chirurgie du ganglion axillaire sentinelle.

Problématique liée à la chirurgie du sein

État de l'art des recommandations actuelles sur les marges de sécurité nécessaires lors de l'exérèse conservatrice d'un cancer du sein

Introduction

Le traitement conservateur du cancer du sein est caractérisé par l'augmentation du risque de récidive locale homolatérale (RLH).

L'analyse anatomopathologique des limites périphériques de la pièce opératoire peut soit mettre en évidence un envahissement des berges de la tumorectomie, par du carcinome infiltrant ou in situ, soit mettre en évidence une distance, ou marge, entre la limite de la résection chirurgicale et la tumeur. Le statut des marges d'exérèse est un facteur de risque indépendant de récidive locale [129]. L'analyse de la qualité des marges de la pièce de résection chirurgicale amène à envisager l'indication d'une réexcision dans l'objectif de réduire le risque de RLH.

Il n'existe pas de consensus sur la distance en mm, entre la limite de résection et la tumeur, définissant la marge saine. Une enquête menée par l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York auprès de 418 chirurgiens américains a montré que la marge imposant une réexcision était inférieure à 2 mm pour 42 % d'entre eux, inférieure à 5 mm pour 28 % et inférieure à 10 mm pour 19 % [10].

Dans l'hypothèse où la RLH est directement liée à la maladie résiduelle après traitement conservateur du sein, le but de la réexcision est de diminuer au maximum la quantité de maladie résiduelle présente dans le sein.

Toute réexcision peut entraîner des complications locales, retarder les traitements adjuvants, aboutir à de mauvais résultats esthétiques et augmenter le coût de la procédure chirurgicale par une réhospitalisation avec nouveau passage au bloc opératoire.

Les réexcisions indemnes de résidu tumoral ne participant pas au contrôle local, il est impératif de définir les critères posant l'indication d'une reprise chirurgicale pour minimiser le risque de récidive locale d'une part et de chirurgie inutile d'autre part.

Facteurs prédictifs de maladie résiduelle

La probabilité de retrouver de la maladie résiduelle est plus forte pour des marges atteintes que pour des marges proches. Ward et al., à partir d'une série de 303 patientes traitées par chirurgie conservatrice avec réexcision en cas de marge inférieure à 5 mm, ont montré pour le carcinome infiltrant que pour une définition d'une marge saine supérieure à 2 mm, la probabilité de trouver de la maladie résiduelle sur la pièce de réexcision était de l'ordre de 2,4 % [257].

En plus de la distance en millimètres, le type d'atteinte (focale, diffuse, par de l'infiltrant, par de l'in situ) et le nombre de berges atteintes modifient la probabilité de retrouver de la maladie résiduelle. La présence d'une composante in situ extensive sur la tumeur est reconnue comme facteur prédictif de maladie résiduelle. Selon Smitt, la présence d'une composante in situ diffuse augmente la fréquence de la maladie résiduelle jusqu'à 100 % en cas d'atteinte diffuse [230]. Le jeune âge est un facteur de risque connu de maladie résiduelle. Dans l'étude de Wazer, le cut-off est à 45 ans [258].

La plupart des facteurs de risque de maladie résiduelle sont aussi des facteurs de risque de RLH.

Facteurs de risque de RLH

La résection chirurgicale avec berge d'exérèse atteinte est le principal facteur indépendant de risque de RLH.

Il n'existe à ce jour aucun consensus pour définir après chirurgie conservatrice la distance en millimètres, ou marge, optimale entre berges de résection chirurgicale et limites de la tumeur. La méta-analyse

de Singletary, analysant les données de séries cliniques publiées entre 1985 et 2000, n'a pas mis en évidence de différence significative du risque de RLH en fonction de la définition en millimètres de la marge proche : 1, 2, 3, 4 ou 5 mm [228]. Une méta-analyse plus récente, analysant des séries cliniques publiées entre 1999 et 2008 aboutit au même résultat d'absence d'impact significatif de l'augmentation de la marge saine en millimètres sur la diminution du risque de RLH [100].

Le type d'atteinte, focale ou diffuse, a un impact important sur le taux de RLH.

Le nombre de marges atteintes a un impact sur le taux de RLH [59,193].

La notion de marges atteintes doit être complétée du nombre de marges atteintes.

Le cut-off en millimètres, définissant une marge proche, est variable dans la littérature.

Dans la méta-analyse de Singletary, le taux de RLH d'une marge supérieure à 2 mm n'est pas inférieur au taux de RLH d'une marge supérieure à 1 mm [228].

Lorsque les études sont regroupées selon la définition millimétrique d'une marge saine, la différence de taux de RLH n'apparaît que lorsque les différentes définitions publiées de marge proche sont poolées en un groupe « marges non atteintes ». Dans ce cas, il existe une augmentation significative du risque de RLH en cas de marges atteintes comparées aux patientes avec marges non atteintes.

L'ensemble des informations de la littérature, regroupées dans les deux méta-analyses citées montre que la définition millimétrique d'une marge saine ne doit être qu'un des éléments à prendre en compte pour poser l'indication d'une réexcision.

Les autres référentiels internationaux

Dans ce contexte d'absence de définition consensuelle de distance de sécurité définissant de manière univoque une réduction significative du risque de récidive locale, la plupart des référentiels internationaux indiquent qu'une reprise chirurgicale ne s'impose qu'en cas de berge atteinte pour le carcinome infiltrant ; référentiels britannique NICE 2009 [164], écossais [206], irlandais [224]. L'European Society of Medical Oncology en 2009 précise qu'en cas de carcinome in situ, une marge inférieure à 1 mm n'est pas adéquate et, qu'en cas de carcinome infiltrant, la recommandation est d'obtenir des berges d'exérèse non atteintes [115].

Le seuil de 2 mm est celui qui est rapporté dans la littérature comme suffisant pour un taux de récidive locale acceptable (en principe 1 à 1,5 % au maximum par an), en particulier pour les séries avec un suivi à long terme (≥ 10 ans) [101]. Ce seuil ne correspond pas à un standard reconnu, mais au seuil le plus souvent retenu de façon « a priori » pour les analyses.

Recommandations

En cas de berge atteinte par la composante infiltrante ou in situ, il est recommandé de réaliser une réexcision permettant d'obtenir des berges saines.

En cas de carcinome infiltrant, il est recommandé d'avoir des berges saines. En cas de marge proche, en millimètres, il n'y a pas d'indication de réexcision systématique. L'indication d'une éventuelle réexcision devra être envisagée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque de récidive locale dont la distance en millimètre de la marge n'est qu'un des éléments (**niveau de preuve 2, grade B**).

Cancer du sein multifocal : la question du traitement chirurgical conservateur

Introduction

Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein opérable d'emblée répond au double objectif d'un risque de récidive locale acceptable et d'un résultat cosmétique satisfaisant. Le caractère multifocal d'une tumeur du sein est un facteur de risque de récidive locale [44]. Le traitement conservateur comporte une irradiation du sein pour améliorer le contrôle local. Le cancer du sein est multifocal quand il est constitué d'au moins deux lésions séparées, situées dans le même quadrant, et multicentrique quand il est constitué d'au moins deux lésions situées dans des quadrants différents [81]. La question de la différence entre multifocal et multicentrique peut n'être que sémantique quand les lésions sont assez proches mais à cheval entre deux quadrants. Il est important, en cas de lésions à l'intervalle de deux quadrants, de s'assurer de la distance entre les deux lésions. Parmi les définitions du caractère multiple des lésions, celle de Sikand et al. considère une tumeur comme multifocale s'il existe une distance d'au moins 5 mm faite de tissu sain, entre les lésions, limitées à un même quadrant [226]. Les techniques d'imagerie moderne mettent en évidence le caractère multifocal du cancer du sein dans 40 % des cas [57]. Dans la classification de l'UJCC, le stade clinique dépend de la taille de la plus grosse lésion [227]. Coombs et Boyages proposent de tenir compte de la taille de l'ensemble de l'agrégat tumoral constitué par la lésion multifocale pour déterminer le pronostic de la lésion. Dans leur analyse anatomopathologique de 94 tumeurs multifocales, les auteurs ont montré que l'utilisation de la taille de la plus volumineuse lésion entraînait une sous-estimation du pronostic des tumeurs [40].

Facteurs de risque de multifocalité

En cas de lésion a priori unifocale, une tumeur multifocale est retrouvée dans 36 à 63 % des cas [96,156,217]. Holland et al. en 1985 sur 314 pièces de mastectomie ont montré l'existence de *foci*

tumoraux à plus de 2 cm de la lésion principale dans 43 % des cas [96]. Luttges et al. retrouvent 46 % de tumeurs multifocales et 22 % de tumeurs multicentriques dans leur étude de 1 666 pièces de mastectomie. Tot retrouve 35 % de tumeurs multifocales et 4 % de tumeurs multicentriques dans son étude de 519 pièces [239].

Le carcinome lobulaire infiltrant présente un plus haut risque de multifocalité [60]. Néanmoins, dans la limite d'une résection en marges saines, la chirurgie conservatrice peut lui être appliquée avec la même garantie de contrôle local que pour le carcinome canalaire infiltrant [195,196,215].

Le carcinome in situ, souvent diagnostiqué sous la forme de lésions non palpables, comporte aussi une difficulté d'évaluation de l'étendue des lésions [179]. Dans ce sens, il est fondamental d'assurer à la patiente un risque très faible de récidive locale. Malgré son excellent pronostic, il apparaît que près d'un tiers des patientes porteuses d'un carcinome in situ bénéficient d'une mastectomie, dont l'indication porte essentiellement sur le caractère multiple de cette lésion [202].

Évaluation préopératoire du caractère multifocal

Toute la difficulté réside dans le diagnostic préopératoire de certitude du caractère multifocal. En termes d'imagerie, l'IRM est plus performante que la mammographie et l'échographie pour l'évaluation préopératoire du caractère multifocal chez les patientes avec les seins denses [185]. L'intérêt de l'IRM pour déterminer le caractère multiple des lésions est également démontré dans le cas du carcinome in situ [65]. L'IRM surévalue l'extension intramammaire des lésions pouvant entraîner des interventions inutiles : biopsies complémentaires voir indication excessive de chirurgie radicale [219].

Le diagnostic de cancer multifocal doit être porté en préopératoire et ne peut être affirmé que sur la réalisation d'au moins deux prélèvements sur les lésions les plus éloignées. La proposition de chirurgie conservatrice doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) préthérapeutique. La chirurgie diagnostique ne doit représenter qu'une alternative en cas de lésion extrêmement difficile à explorer autrement, car cette démarche augmente le risque de marges non saines [25].

Indication du traitement conservateur

Proposer un traitement conservateur en cas de lésion multifocale, c'est faire l'hypothèse que l'exérèse monobloc du quadrant comportant l'ensemble des localisations multifocales avec des marges saines, un résultat cosmétique satisfaisant, pourrait être équivalent en termes de contrôle local au traitement d'une lésion unifocale. Sur le plan de la technique chirurgicale, l'oncoplastie, qui repose sur le principe d'exérèses glandulaires importantes avec un bon résultat cosmétique, apporte une série d'outils permettant d'atteindre cet objectif [41]. L'évaluation de la faisabilité de ce geste conservateur, qui suppose l'évaluation de la résection comparée au volume mammaire de la patiente, est un préalable indispensable à tout geste de chirurgie conservatrice du cancer du sein. La consultation préopératoire par le chirurgien qui opèrera la patiente, la présentation du dossier en RCP préthérapeutique sont indispensables à la bonne qualité de la prise en charge.

Concernant l'impact du traitement conservateur en cas de tumeur multiple sur le contrôle local, il y a deux types de publications ; sans prise en compte de la qualité des marges d'exérèse ou avec l'analyse des marges d'exérèse. En l'absence de prise en compte de la qualité des marges d'exérèse, le risque de récidive locale est compris entre 23 et 40 % [136,150,262]. En cas d'analyse de la qualité des marges d'exérèse et de reprise chirurgicale en cas de marges non saines, le risque de récidive locale en cas de traitement conservateur d'une tumeur mammaire multiple est compris entre 2 et 11 % avec un recul de six à dix ans [32,78,114,154,182,184].

Faverly et al. proposent de définir le *breast carcinoma of limited extent* comme une tumeur sans signe de cancer infiltrant, in situ, ni embole à plus de 1 cm de la tumeur principale. Pour ces auteurs, cette définition représente 53 % de leurs 135 patientes avec tumeur multifocale [69]. Ces auteurs ne retrouvent pas de lien significatif entre cette définition de la lésion mammaire et les facteurs de pronostic validés comme l'âge, le grade de la tumeur ou l'envahissement ganglionnaire. Plus récemment, Tot propose de définir le *breast carcinoma of limited extent* comme un ensemble de moins de 40 mm. Pour cet auteur, une tumeur multifocale comprise dans un volume de moins de 40 mm peut correspondre à une indication de traitement conservateur [239].

Lors de la consultation d'annonce, la patiente doit être informée loyalement des questions et controverses soulevées par l'indication du traitement conservateur dans le contexte des tumeurs multifocales et de son alternative la mastectomie. Une démarche structurée de choix partagé permet à la patiente de s'exprimer, au-delà de la proposition médicale simple, sur son choix de traitement [175].

Recommandations

En cas de suspicion de tumeurs multiples, un bilan d'imagerie complet comportant une IRM doit évaluer la localisation et la taille des lésions ainsi que les distances les séparant afin de déterminer au mieux la quantité de glandes à réséquer et d'appréhender le résultat cosmétique. La proposition de chirurgie conservatrice, en cas de marges saines, doit être validée en RCP préthérapeutique.

Lors de la consultation d'annonce, la patiente doit être informée notamment de l'éventualité de reprise chirurgicale en fonction des berges et marges d'exérèse.

À ces conditions, la prise en charge conservatrice d'un cancer du sein multifocal est une alternative au traitement radical (**niveau de preuve 2, Grade B**).

Chirurgie oncoplastique : définition, techniques, indications, résultats

La OP consiste à utiliser des techniques de chirurgie plastique dans le même temps que l'exérèse du cancer, afin de reconstruire immédiatement la forme du sein. L'usage tend à réserver ce terme aux interventions réalisées en chirurgie conservatrice du sein : nous nous limiterons ici au traitement conservateur.

Techniques

Il existe une grande diversité de techniques, allant du remodelage glandulaire simple aux techniques de réduction par plastie mammaire [6,38,73]. D'autres ont proposé de combler le défect de tumorectomie par un lambeau musculaire de grand dorsal [201] ou un lambeau fasciocutané [177,207], voire une prothèse. Une classification des techniques oncoplastiques a été proposée [38] : elle distingue les techniques de remodelage simple après exérèse glandulaire modérée (niveau 1) et les techniques faisant appel à une plastie mammaire après exérèse glandulaire étendue (niveau 2). Ces dernières permettent de remodeler le sein lorsque l'exérèse a porté sur une grande partie d'un quadrant (20 % du volume total du sein ou plus). En fonction de la localisation de la tumeur et du volume du sein, plusieurs techniques de plastie mammaire sont utilisables. Schématiquement, pour chaque quadrant, on peut faire appel à une technique de plastie mammaire spécifique [38,73]. Les chirurgiens qui pratiquent des interventions OP (soit un seul chirurgien effectuant toute l'intervention, soit chirurgie en double équipe) doivent maîtriser plusieurs techniques de plastie mammaire.

Indications

La OP introduit une troisième possibilité chirurgicale entre la tumorectomie et la mastectomie. Elle est indiquée quand une tumorectomie traditionnelle n'est pas envisageable, soit parce qu'elle ne permet pas de pratiquer l'exérèse de toute la zone à exciser, soit parce qu'elle va entraîner une déformation majeure. Les indications sont donc les cas où le traitement conservateur est possible sur le plan carcinologique (CIC étendus, carcinomes lobulaires infiltrants aux limites imprécises, tumeur volumineuse et/ou mal limitée, tumeurs multifocales de proximité, tumeur avec réponse partielle après CT/HT néoadjuvante...), mais où la conservation du sein dans de bonnes conditions n'est pas réalisable avec les techniques classiques pour des raisons techniques.

Compte tenu des séquelles cicatricielles et de leur morbidité possible, les interventions OP ne doivent pas être proposées quand une tumorectomie traditionnelle est réalisable dans de bonnes conditions.

Résultats

Volume d'exérèse

Lorsque le volume du sein le permet, les techniques oncoplastiques permettent de pratiquer l'exérèse de 100 à 800 g de glande. Le facteur limitant principal est le volume de glande restant après exérèse tumorale : il doit être suffisant pour reconstruire un sein.

Berges

Pour des tumeurs volumineuses traitées par tumorectomie traditionnelle, le taux d'envahissement des berges est compris entre 20 et 40 % [199]. À taille tumorale égale, le risque est moindre avec des techniques OP [118]. En cas d'envahissement des berges après chirurgie OP, une reprise opératoire soit par reprise de tumorectomie, soit par mastectomie est nécessaire. Le taux de mastectomie pour berges envahies dans les séries OP est compris entre 1 et 10 % [73].

Récidives locales et survie

Les séries de techniques OPS sont toutes rétrospectives et hétérogènes. Dans les trois séries avec un recul de cinq ans [39,73,210], les taux de récidive locale et de survie sont comparables à ceux obtenus par chirurgie traditionnelle. Un seul essai randomisé a comparé les taux de récidive après exérèse élargie (à plus de 2 cm de la tumeur) et tumorectomie : le taux de récidive locale à dix ans était deux fois plus élevé en cas de tumorectomie [161].

OP et prise en charge multidisciplinaire

Les techniques OP sont réalisables après chimiothérapie préopératoire. Elles ne changent pas les traitements postopératoires.

Complications

Le taux de complications après chirurgie OP semble plus élevé qu'après tumorectomie traditionnelle, avec des taux allant de 16 à 24 % [165,176]. Ces taux semblent liés à la technique utilisée et à l'expérience de l'opérateur. En cas de complication, les traitements postopératoires (chimiothérapie, radiothérapie) risquent d'être retardés : les techniques OP doivent permettre de débuter ces traitements sans délai. La formation des opérateurs est essentielle à la diffusion de ces techniques en sécurité.

Résultats esthétiques et symétrisation

Les techniques OP permettent de réaliser des exérèses larges avec de bons résultats esthétiques, mais des cicatrices plus importantes qu'une chirurgie traditionnelle. Lorsque le volume d'exérèse est important (20 % du volume du sein ou plus), le sein remodelé est plus petit que le sein controlatéral. Une plastie mammaire de symétrisation est possible soit dans le même temps, soit dans un second temps opératoire.

Limites

Lorsque le volume résiduel du sein ne permet pas de plastie mammaire, une technique de remplacement du volume d'exérèse est possible. La technique la plus fréquente est le transfert d'un LMC de grand dorsal dans le défect [181,201], mais on peut également utiliser un lambeau fasciocutané, en particulier pour les tumeurs proches du sillon sous-mammaire [207]. Ce lambeau peut être irradié sans risque.

Incidence des chirurgies oncoplastiques

Dans les équipes référentes, les indications de OP de niveau 2 représentent environ 5 à 10 % des traitements conservateurs. Ce chiffre est indicatif : en deçà de 5 %, on peut probablement accroître le taux de conservation en utilisant plus souvent des techniques OP.

Formation des chirurgiens

Les techniques OP nécessitent un apprentissage spécifique. La formation chirurgicale en sénologie doit inclure les techniques OP [12,223].

Conclusion

Les techniques de chirurgie OP autorisent des exérèses glandulaires plus larges qu'une tumorectomie traditionnelle. Elles permettent d'étendre les limites du traitement conservateur, en introduisant une troisième option entre la tumorectomie simple et la mastectomie. Elles ne doivent être proposées que lorsqu'une tumorectomie n'est pas réalisable dans de bonnes conditions, y compris après traitement préopératoire. Les interventions OP doivent être pratiquées par des chirurgiens formés à ces techniques, qui disposent de l'ensemble des techniques de plastie mammaire possibles.

Traitement local des récidives mammaires après traitement conservateur

En cas de récidive homolatérale après traitement conservateur, le traitement local standard est une mastectomie. L'argument historique principal est qu'il est impossible de réaliser une nouvelle irradiation de l'ensemble du sein [134]. Toutefois, certaines études ont montré que dans des indications sélectionnées, un nouveau traitement conservateur peut parfois constituer une alternative chirurgicale à la mastectomie.

Données de la littérature

Il n'existe aucune étude randomisée comparant, après récidive, la mastectomie à un second traitement conservateur. Les seules données proviennent d'études rétrospectives, portant sur des séries très limitées de quelques dizaines de patientes [1,30,52,137,216,256]. La plus importante série publiée est l'étude de Gentilini et al. [79] qui portait sur 161 cas, avec un recul moyen de 44 mois. La série française la plus importante [91] portait sur 69 cas, avec un recul médian de 50 mois.

Dans ces séries de patientes très sélectionnées, la récidive a été traitée par tumorectomie, isolément [1,52,79,216,256], ou suivie d'une irradiation partielle du lit tumoral, par curiethérapie [91,92,163] ou irradiation externe [58,209].

Le taux de seconde récidive dans le sein conservé est compris entre 3 % à 21 mois [92] et 38 % à 52 mois [256]. Pour les séries avec un recul de plus de trois ans, le taux moyen de seconde récidive locale est compris entre 20 et 35 % à cinq ans [79,137,216]. Ce taux semble moins important en cas de réirradiation [58,89,92]. Pour la grande majorité des auteurs, ce taux de récidive locale élevé n'a pas de conséquences délétères sur la survie. Une étude montre cependant qu'un second traitement conservateur aggraverait le risque de décès [30]. Compte tenu des nombreux biais de sélection de ces séries, ces données doivent donc être interprétées avec prudence.

Après second traitement conservateur, le risque de nouvelle récidive locale est fonction de plusieurs paramètres : délai entre le traitement initial et la première récidive [79], taille de la récidive [79], qualité d'exérèse de la récidive [137], réirradiation du lit tumoral après exérèse, dose délivrée au site de récidive [92]...

Le risque le plus faible est celui des seconds traitements conservateurs pour des récidives tardives (> 48 mois), de moins de 2 cm, d'exérèse complète.

Indications possibles

Les deux questions principales sont :

- quand pourrait-on proposer un deuxième traitement conservateur ?
- Selon quelle(s) modalité(s) ce traitement doit-il être réalisé ?

Les éléments de réponse sont :

- la demande de la patiente ;
- les caractéristiques de la tumeur initiale et de la récidive ;
- les conditions anatomiques, en particulier la localisation de la récidive, le rapport volume de la tumeur/volume du sein, les séquelles éventuelles de la radiothérapie initiale.

Les éléments de décision sont les suivants :

• la patiente doit être formellement demandeuse d'un nouveau traitement conservateur, ayant été informée des risques (risque de deuxième récidive locale, pas d'étude fiable de l'impact d'une chirurgie limitée sur la survie) et des limites de ce traitement (peu de données, résultat esthétique parfois imparfait) ;

• une exérèse par tumorectomie large en berges saines doit être faisable, avec un résultat esthétique satisfaisant, en tenant compte du volume du sein, de la localisation de la tumeur et des séquelles éventuelles de la radiothérapie initiale. Du fait des antécédents de radiothérapie, un remodelage par décollement, a fortiori une OP n'est pas recommandée ;

• sur le plan carcinologique, ce deuxième traitement conservateur doit être réservé à des indications très sélectionnées afin de limiter le risque de nouvelle récidive, en tenant compte du délai de survenue de la récidive locale (> 4 ans) [79], de la taille de la récidive qui doit être unique et de petite taille (< 2 cm), de l'obtention de berges saines, de la faisabilité éventuelle d'une irradiation complémentaire [92]. L'âge semble également être un facteur (> 50 ans) ;

• certains réalisent une irradiation complémentaire de la zone de récidive, après exérèse de celle-ci [58,89,92]. Mais si les modalités de prise en charge chirurgicale sont relativement bien définies, l'indication et les modalités de l'irradiation (curiethérapie, irradiation peropératoire ou irradiation externe) ne sont absolument pas établies. La dose de 100 Gy dans le site de la récidive (en cumulant le traitement initial et le traitement de la récidive) semble constituer la dose maximum au-delà de laquelle les complications graves peuvent apparaître.

Recommandations

Si tous ces éléments sont réunis, il semble possible d'accepter un deuxième traitement conservateur, la patiente étant dument informée du peu de connaissances disponibles : il s'agit, compte tenu de l'ensemble des critères sus-cités d'une population relativement restreinte, extrêmement sélectionnée. Seule une étude randomisée permettrait de valider cette option. Compte tenu des difficultés pour la réaliser, nous préconisons la mise en place d'un recueil prospectif multicentrique, le traitement standard d'une récidive locale après traitement conservateur restant aujourd'hui la mastectomie totale (**niveau de preuve 3, grade C**).

Mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire

Lors des mastectomies avec reconstruction immédiate, la proposition de conservation de la plaque aréolomamelonnaire (PAM) réalisant ce que les Anglo-Saxons appellent Nipple Sparing Mastectomy (NSM) est une évolution logique de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané ou Skin Sparing Mastectomy (SSM).

La NSM fait l'objet de publications aux résultats hétérogènes et d'une revue de la littérature [31,77,93,171,203,213]. Il existe d'importantes séries, mais il n'y a pas d'étude majeure comparative randomisée comparant NSM et SSM [198]. Le niveau de preuve exigible pour un consensus ne va donc pas dépasser B.

L'intérêt évident de la conservation de la PAM est esthétique, apportant un bénéfice en termes de qualité par rapport à la conservation seule de la peau. De plus, 20 à 30 % des patientes récupèrent totalement la sensibilité mamelonnaire [16,198].

La NSM présente par rapport à la SSM deux risques spécifiques : un risque carcinologique de récidive locale et un risque chirurgical de défaut de cicatrisation. Sur le plan carcinologique, l'atteinte occulte du mamelon est un risque connu de longue date variant entre 6 et 31 % selon les séries [213]. Ce risque, faisant craindre la récidive mamelonnaire en cas de NSM conduit le chirurgien à proposer des examens histopathologiques spécifiques aux NSM (repérage de la zone rétroaréolaire, recoupe, extemporané, indication à la RT mamelonnaire) et à affiner, voire énucléer la zone glandulaire rétromamelonnaire. Sur le plan chirurgical, la dévascularisation de la PAM induit un risque de nécrose totale ou partielle de la PAM évaluable à 8 et 16 % respectivement [213].

La réduction du risque carcinologique à un taux acceptable (moins de 5 % de récidive mamelonnaire) passe par le choix des indications sur le plan carcinologique (chirurgie prophylactique [CP], cancers in situ, cancers infiltrants) et la réduction du risque de nécrose aréolaire (moins de 5 % de dépose de prothèse pour nécrose de la PAM) passe par le choix des indications sur le plan de la morphologie des patientes (le sein ne doit pas être hypertrophique, ni présenter de ptôse majeure) et le choix des incisions (radiaire, sous-mammaire, latéromammaire, courte périaréolaire prolongée en radiaire, en sachant que l'incision périaréolaire) ne doit pas dépasser le tiers du périmètre total de la PAM sous peine d'augmenter considérablement le risque de nécrose [77].

Les indications carcinologiques retenues sont :

• la CP. La NSM doit être envisagée, car cette technique peut limiter l'impact psychologique négatif ainsi que le sentiment de mutilation consécutif à la mastectomie.

Dans le groupe des patientes mutées ou à haut risque, le taux d'apparition d'un cancer du sein dans les dix années qui suivent une mastectomie–reconstruction type NSM est de 0 à 3 % [93,203].

Comme pour toute CP, les patientes doivent être particulièrement informées d'un possible sur risque spécifique à la NSM. Cependant, du fait de l'absence de consensus, il est indispensable que chaque cas de MP soit préalablement discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire ;

• pour les CIC et les CI, l'envahissement clinique du mamelon est une contre-indication évidente.

L'examen clinique et iconographique est indispensable pour s'assurer d'une marge d'au moins quelques centimètres entre la lésion et le mamelon, mais il n'y a pas de distance seuil qui garantisse l'absence d'atteinte rétromamelonnaire [155]. L'analyse de la zone retroaréolaire est donc indispensable. Il n'y a pas de consensus sur la quantité de tissu mammaire à préserver en arrière de la PAM. L'épaisseur de tissu restante allant de 5 mm à rien selon les auteurs (énucléation). La pratique d'une extemporanée est recommandée. Si les marges sont atteintes, une ablation de la PAM est indiquée en peropératoire ou secondairement. Le risque de faux-négatif de l'extemporanée rétroaréolaire est estimé à 8,6 % selon Petit et al. [198].

Il n'y a pas d'étude sur le risque spécifique de récidive mamelonnaire après NSM. Le taux de récidive locale homolatérale va de 0 % à 19 mois dans l'étude de Petit et al. (série avec utilisation de la radiothérapie peropératoire) à 16 % pour les mastectomies sous-cutanées sans que la localisation précise de la récidive soit bien connue [31,198]. Cette notion devrait être précisée pour Saint-Paul-de-Vence 2013.

Recommandations

La NSM peut être proposée en cas de mastectomie prophylactique.

La NSM peut être proposée en cas de carcinome in situ ou infiltrant, dans les limites d'une imagerie de qualité montrant une distance de plusieurs centimètres entre la lésion et la PAM (**niveau de preuve 3, grade C**).

Problématique liée à la chirurgie du ganglion sentinelle (GS)

Peut-on étendre les indications de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) aux cancers du sein de plus de 2 cm ?

Rationnel

La prise en charge chirurgicale du cancer du sein a été radicalement modifiée depuis l'introduction de la BGS au début des années 1990. Rapidement, le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) est devenu un standard en évitant un curage axillaire (CA) aux patientes ayant une tumeur du sein sans envahissement ganglionnaire. En France, cette technique, maintenant bien standardisée et peu morbide par rapport au CA, était proposée systématiquement aux patientes ayant une lésion invasive unique de moins de 15–20 mm non inflammatoire, tumeur en place, sans adénopathie palpable, ni chirurgie antérieure du creux axillaire ou du sein [204]. Cependant, les recommandations concernant les indications de cette technique sur la taille tumorale sont très différentes en France par rapport aux autres pays européens et nord-américains. En limitant l'indication de la biopsie du GS à une taille tumorale inférieure à 20 mm en France, nous réduisons théoriquement le risque de faux-négatifs (FN), et donc potentiellement la récidive axillaire (RA), principal écueil à la diffusion de la technique. Cependant, aux États-Unis, les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [157], basées sur une revue de la littérature faite jusqu'en février 2004, valident la pratique de la biopsie du GS pour les tumeurs unifocales non inflammatoires de moins de 5 cm (T1 et T2, N0). On constate que quelle que soit la taille de la tumeur, le taux de FN est bien supérieur aux 5 % initialement recommandés pour accepter la diffusion de la technique en routine, c'est-à-dire sans CA systématique. Ce chiffre est plutôt proche de 10 %. La méta-analyse de Kim et al. [122] incluant 69 études et plus de 8 000 patientes rapporte un taux de FN de plus de 7 %, tout comme l'analyse de la littérature faite par Lyman et al. [157] avec un taux de FN supérieur à 8 % (niveau, 1 grade A). Les résultats des séries randomisées sont même plus surprenants avec un taux de FN de plus de 10 % [131,272] (niveau 1, grade A).

Les avantages de la BGS par rapport au CA sont désormais clairement acquis : moindre morbidité, et une meilleure stadification de l'aisselle (*upstaging* dans 17 à 28 %) [122] (niveau 1, grade A), sans augmentation du risque de RA ou métastatique (niveau 1 grade A) [17,234,245,272].

Pour les tumeurs de moins de 2 cm (T1N0), la BGS permet d'éviter la morbidité d'un CA lorsqu'elle est négative, dans globalement 70 % des cas. Pour les tumeurs classées T2N0, la problématique change, car quelle que soit la stadification ganglionnaire, il y a un bénéfice à proposer une chimiothérapie adjuvante (groupe à risque intermédiaire [36]). Le principal intérêt de la BGS serait donc d'éviter la morbidité du CA pour les patientes N– qui représentent encore une patiente sur deux.

La validation de la technique de la BGS repose sur l'appréciation des taux d'identification des GS et de FN. Le principal écueil théorique avancé en France contre l'extension de la BGS aux tumeurs de plus de 15–20 mm était l'accroissement du taux d'envahissement ganglionnaire, augmentant ainsi théoriquement le risque de FN.

Analyse et revue de la littérature

Une mise à jour des principales études randomisées incluant les cancers du sein de taille supérieure à 2 cm, et des études non randomisées incluant des tumeurs classées T2 et T3, N0 depuis 2005 [204] jusque 2010 a été pratiquée via Medline. Les paramètres étudiés étaient le taux d'identification des GS, le taux de faux-négatifs, l'incidence des faux-négatifs sur les RA. D'autres facteurs pronostiques influençant ces paramètres dans ces études ont été également analysés.

Le taux d'identification des GS diminue-t-il quand la taille de la tumeur augmente ?

Le taux d'identification du GS pour les cancers invasifs de plus de 2 cm, après double détection (radioisotopique et bleu), est identique à celui de petits cancers du sein, soit supérieur à 93 %, dans toutes les séries [14,15,131,148,149,160,162,222,264]. Les facteurs pouvant influencer le taux d'identification ne diffèrent pas de ceux des cancers de plus petite taille. Ainsi, Schüle et al. [222], dans leurs séries de 109 tumeurs supérieures à 3 cm, ont constaté que le seul facteur affectant significativement le taux d'identification après double détection était l'âge. Dans l'essai randomisé anglais, l'ALMANAC Trial [160], qui incluait 235 tumeurs classées T2 et 12 tumeurs classées T3 (phase de validation), les taux d'identification après double détection variaient entre 92 et 96,5 %, selon la taille, sans différence significative (niveau 2, grade B). Les seuls facteurs significativement associés aux taux d'identification étaient l'indice de masse corporelle (IMC) et la visualisation ou non de GS sur la lymphoscintigraphie préopératoire quelle que soit la taille tumorale. Leidenius et al. [148] dans une série de 193 tumeurs de 2 à 3 cm, et de 56 tumeurs supérieures à 3 cm ont confirmé que le taux d'identification ne variait pas avec la taille de la tumeur (niveau 2, grade C).

Incidence des faux-négatifs (FN) en fonction de la taille de la tumeur

Le taux de FN correspond au nombre de patientes ayant des GS négatifs avec le reste du curage axillaire métastatique, rapporté au nombre total de patientes pN+ chez lesquels on a pu identifier au moins un GS. Donc, seules les études comportant une BGS suivie de CA systématique immédiat ou différé permettent de calculer le taux de FN.

Les études récemment publiées prospectives randomisées et multicentriques non randomisées incluant plusieurs milliers de patientes rapportent des résultats en termes de FN très informatifs. Toutes ces études ont inclus des tumeurs au-delà de 2 cm [131,160,186]. Les patientes ayant des tumeurs T2 ont un taux de FN qui n'est pas significativement différent de celui des petites tumeurs (T1) [niveau 1, grade A], voire même significativement plus faible dans deux études [162,272]. Wong et al. [264] (545 tumeurs classées T2 et 44 tumeurs T3) rapportent un taux de FN respectivement de 9, 6,8 et 3,4 % pour les tumeurs classées T1, T2, T3 ; Chung et al. [35] (35 tumeurs T3) rapportent un taux de FN de 3 % ; Schüle et al. [222] (109 tumeurs de plus de 3 cm), un taux de FN de 8 % ; Lelievre et al. [149] (152 tumeurs supérieures ou égales à 3 cm), un taux de 4 % ; Martin et al. [162] (495 tumeurs de plus de 2,5 cm), un taux de FN de 4,9 vs 9,3 % pour les tumeurs de moins de 2,5 cm (n = 537) ; Bedrosian et al. [14] (104 tumeurs T2 et T3), 3 % de FN seulement. Dans le groupe CA de l'étude du NSABP-B32 [131] (493 tumeurs de 2 à 4 cm et 59 tumeurs de plus de 4 cm), le taux de FN était respectivement de 8,9 et 7,4 % ; enfin dans l'étude randomisée italienne SENTINELLA/GIVOM [272] (31 tumeurs T2), il est de 0 vs 18 % pour les tumeurs T1 (n = 77).

Au total, le taux de FN pour les tumeurs de plus de 2 cm se situerait entre 4 et 10 % selon les séries, ce qui est identique à celui des tumeurs T1.

Comment réduire les faux-négatifs pour les tumeurs de plus de 2 cm

Quelle que soit la taille de la tumeur, des moyens permettant de réduire les FN sont bien connus, tels que l'expérience du chirurgien, la réalisation d'une double détection, l'analyse immunohistochimique du GS en coupes sériées, le prélèvement d'au moins deux GS et enfin l'exérèse en peropératoire de tout ganglion non sentinelle induré, comme l'ont montré Lelievre et al. [149] (152 tumeurs de 3 cm ou plus), où le taux de FN passait ainsi de 10 à 4 %. Parmi tous ces facteurs ayant un impact sur le risque de FN, il semble que le nombre de GS prélevé apparaisse comme le facteur le plus significatif. Ainsi, Mansel et al. [160] dans l'étude ALMANAC ont démontré que le taux de FN passait de 10 % si un GS était prélevé à 1 % après exérèse de trois GS.

En France, nous avons par prudence limité la BGS aux tumeurs de 2 cm car au-delà, le risque d'envahissement ganglionnaire augmente très nettement et donc le risque de FN également. Cependant, ne tenir compte que du facteur « taille » comme seul élément corrélé au risque d'envahissement ganglionnaire pour limiter l'indication de la BGS n'est pas suffisant. Ainsi, pour les tumeurs T2N0 inférieures à 3 cm, le taux d'atteinte métastatique ganglionnaire peut varier entre 27,6 % en cas de grades histologiques 1–2 sans emboles lymphovasculaires (taux identique à celui des tumeurs T1N0) à 60,5 % en cas de grade 3 avec emboles lymphovasculaires [102]. À taux de FN constant, pour les tumeurs comprises entre 2 et 3 cm, la procédure du GS serait donc moins spécifique si des facteurs de mauvais pronostics tels que le grade élevé, la présence d'emboles lymphovasculaires et le jeune âge sont associés.

Impact des FN sur le risque de récidives axillaires après BGS seule (GS négatif)

Avec un taux de FN évalué à environ 10 % dans la littérature, nous devrions observer un taux de RA relativement élevé. Les données publiées avec un recul supérieur à trois ans démontrent que ce risque est inférieur à 1 % [234] (niveau 1, grade A), bien en dessous de celui attendu. Mais le recul est-il encore suffisant pour considérer ces résultats comme pertinents ? Pourtant, le recul des études récemment publiées est déjà de cinq ans pour certaines [171]. De plus, il semble que le pic de RA apparaisse en moyenne moins de deux ans après la biopsie du GS [245] (niveau 2, grade B). Ainsi, la revue de la littérature effectuée par Van der Ploeg et al. [245], qui reprend 48 articles publiés et près de 15 000 patientes, met en évidence un taux de RA de 0,3 % sur une période 34 mois, avec un pic de récidive à 20 mois (niveau 2, grade B). L'étude de Takei et al. [234] montre que le risque de survenue d'une RA après prélèvement isolé du GS semble surtout lié aux

caractéristiques de la tumeur : toutes les RA étaient de grade 3 ; 8/11 récidives avaient une taille supérieure à 2,5 cm, et 6/11 patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie adjuvante. Dans l'étude multicentrique suédoise de Bergkvist et al. [17], toutes les RA pour les tumeurs T2 étaient de grade 3, dont 3/7 n'avaient pas non plus reçu de chimiothérapie adjuvante ; par contre, 20/27 des récidives concernaient des tumeurs T1. Cette proportion plus élevée de récidives ganglionnaires en cas de mauvais facteurs pronostiques n'a pas été retrouvée dans l'étude de Naik et al. [178] où 8/10 récidives ganglionnaires sont des tumeurs T1 de bas grade. L'étude du NSABP-B32 publiée récemment [132] a comparé 2011 patientes T1-2N0 GS négatif sans CA avec 1975 patientes GS négatif avec CA systématique. Le suivi moyen était de huit ans. Le taux de récidive ganglionnaire était équivalent dans les deux groupes (0,4 % dans le groupe 1, contre 0,7 % dans le groupe 2, tout comme la survie sans récidive et la survie globale. A travers les résultats à 8 ans de cet essai randomisé, les auteurs confirment que la technique du GS peut être proposée de façon standard à des patientes présentant une tumeur T1-T2 N0.

Recommandation

La procédure du GS peut être raisonnablement étendue à toutes les tumeurs T1–T2 (≤ 3 cm) N0 à condition que certaines règles de bonnes pratiques soient respectées telles que la réalisation d'une technique d'identification combinée, la validation d'un apprentissage, le prélèvement si possible d'au moins deux GS et la réalisation d'une analyse anatomopathologique par coupes sériées et immunohistochimies des GS (**niveau de preuve 1, grade A**).

Indication du curage axillaire (CA) en cas de macrométastase(s) des ganglions sentinelles (GS)

Environ 30 % des cancers du sein T1 ou T2 sans adénopathie cliniquement palpable présentent un envahissement du GS [131,252]. En cas de GS envahi, un CA complémentaire est indiqué, avec une réalisation lors d'une reprise opératoire en cas de faux-négatif de la biopsie extemporanée. La question peut cependant être subdivisée en deux parties en fonction de la taille de l'atteinte du GS : macrométastase d'une part (> 2 mm) et micrométastase ou cellules isolées d'autre part. Lorsqu'un GS est envahi, il s'agit dans 55 à 60 % des cas environ d'une macrométastase [104].

La réalisation d'un CA pour ces objectifs est-elle toujours nécessaire lorsqu'il existe une atteinte par une macrométastase d'un ou de plusieurs GS ?

Éléments en faveur du curage axillaire

La réalisation d'un CA systématique en cas de GS envahi par une macrométastase est l'attitude actuellement standard et recommandée [133] qui aurait un intérêt pronostique et thérapeutique. Plusieurs séries ont montré une relation inverse entre le nombre total de ganglions axillaires envahis et la survie [27,174].

Avant l'avènement du GS, plusieurs études randomisées ont montré que le CA était le meilleur traitement de l'aisselle des patientes présentant un cancer du sein, avec un gain de survie de 5,4 % dans une méta-analyse regroupant six essais ayant comparé CA et observation [187]. Pour les patientes avec des ganglions axillaires envahis, le risque de récidive axillaire à long terme était très faible lorsqu'un CA de bonne qualité était réalisé [72].

Éléments en défaveur du CA systématique

À l'opposé, la réalisation d'un CA systématique pour toutes les patientes présentant un GS envahi est remise en question, celui-ci ayant essentiellement un intérêt diagnostique. Dans environ 50 à 60 % des cas, le GS est le seul ganglion envahi de l'aisselle et la réalisation d'un CA complémentaire est source d'une morbidité importante. Plusieurs études ont montré que la morbidité et la qualité de vie des patientes étaient significativement améliorées en cas de GS par comparaison au CA [4,8,9,55,74,139].

Le nombre de ganglions envahis a un intérêt limité dans le choix des traitements adjuvants. Par ailleurs, la chimiothérapie est supposée éradiquer une maladie résiduelle ganglionnaire, et la radiothérapie mammaire irradie par des faisceaux tangentiels une partie significative de l'aisselle, limitant ainsi le risque de récidive locale.

La conduite à tenir devant un GS envahi par une macrométastase repose actuellement sur une attitude standard qui est le curage axillaire. Les autres options thérapeutiques, radiothérapie axillaire après prélèvement du (des) GS ou simple surveillance, font l'objet d'essais (en cours) et ne peuvent être actuellement recommandées en pratique clinique en l'absence d'éléments de preuves suffisants.

Plusieurs séries de patientes avec GS envahis sans CA ont rapporté des taux de récidive axillaire très faibles et très inférieurs aux taux de GNS envahis en cas de CA [45,67,83,88,108,113,167,178,194,270].

L'essai américain ACOSOG Z0011 était une grande étude randomisée multicentrique, comparant la survie des patientes avec GS envahis avec ou non-réalisation d'un CA complémentaire, qui devait comporter plus de 5 000 patientes [83]. Cet essai a été fermé en raison d'une faible participation et n'apportera pas de réponse « définitive » à cette question. Les résultats des 856 patientes incluses ont cependant été récemment publiés [83]. Toutes les patientes avaient un traitement conservateur avec radiothérapie mammaire, et un traitement systémique adjuvant a été administré de manière équivalente entre les deux bras. L'envahissement des GS correspondait à une macrométastase dans 50,2 % des cas. Aucune différence significative n'a été mise en évidence, avec un suivi médian de 6,3 ans, entre les deux groupes randomisés en termes de récidive locale et de récidive régionale.

L'essai randomisé anglais AMOROS comparant en cas de GS envahi radiothérapie axillaire et CA complémentaire est actuellement en cours [107] avec des résultats qui ne seront connus que dans plusieurs années.

Facteurs prédictifs du risque d'atteinte des ganglions non sentinelles (GNS)

En l'absence d'étude randomisée disponible, de multiples séries ont cherché à évaluer les facteurs de risque de maladie résiduelle axillaire après GS envahi dans le but d'identifier un sous-groupe de patientes à faible risque pour lesquelles le CA pourrait être évité. Différents facteurs prédictifs d'envahissement des GNS ont été mis en évidence, notamment la taille de la tumeur primitive, la taille de la métastase dans le GS, la présence d'embole, le nombre de GS prélevés et envahis (ou le ratio) [29,33,85,183,187,194,243,246, 249,253,254,259,266,269].

D'autres facteurs prédictifs ont mis en évidence dans certaines études : le grade SBR élevé, la surexpression d'HER2, le statut des récepteurs hormonaux, le type histologique… le site sinusal de l'atteinte.

Scores et nomogrammes

Plusieurs auteurs ont développé des « modèles ou scores » prédictifs permettant d'estimer le risque de maladie résiduelle axillaire après biopsie positive du GS. Ces modèles ont été évalués de manière comparative à partir de séries de patientes pour lesquelles le résultat du CA est connu.

Le nomogramme le plus répandu provient du Memorial Sloan-Kettering Hospital [249].

Les inconvénients de ce modèle est qu'il est d'utilisation peu aisée en pratique quotidienne, qu'il ne prend pas en compte la taille de la métastase dans le GS [190], et qu'il n'a pas été validé par d'autres équipes [5,125].

D'autres scores ou nomogrammes ont été également publiés : le score de Tenon [13] d'utilisation simple, récemment évalué dans une série multicentrique confirmant la reproductibilité du modèle [43] ; le modèle d'utilisation également simple du MD Anderson [108] ; le modèle simple proposé par Chagpar et al. [29], avec une population dont le risque d'atteinte des GNS inférieur à 5 % reste très limité, réduisant son intérêt clinique. D'autres scores ont été rapportés, mais n'ont pas été validés de manière prospective. L'utilisation de ces scores ou nomogrammes dans le choix du traitement complémentaire de l'aisselle n'a jamais été validée dans un essai randomisé. Il semble par ailleurs difficile malgré l'utilisation de ces nomogrammes d'identifier de façon précise et reproductible une population de patientes à faible risque (inférieur à 5–10 %) d'envahissement des GNS. Le CA reste ainsi recommandé en cas de GS envahi pour les patientes présentant un GS avec macrométastase.

Quel score ou nomogramme utiliser en pratique ?

Différents scores ont été comparés sur une série multicentrique de GS envahis [42] : le nomogramme du MSKCC et le score de Tenon étaient les deux modèles avec les meilleures performances, en particulier le taux de faux-négatif du modèle et le taux « d'utilité clinique » (c'est-à-dire le pourcentage de patientes ayant un faible risque de GNS envahi en dessous du seuil) avec cependant un modèle insuffisamment bien calibré [42]. Cela explique certainement des résultats divergents, avec selon les études des résultats qui remettent en cause la validité du nomogramme du MSKCC [244].

Ces outils de prédiction du risque d'envahissement GNS peuvent être utilisés en pratique clinique pour discuter de la réalisation ou non d'un CA complémentaire en fonction du choix des patientes ou de leur refus du curage et dans des cas particuliers (âge, comorbidités importantes…) où le bénéfice du curage est discutable.

Le risque d'envahissement d'un nombre important de GNS (> 4 N+) apparaît dans ce contexte intéressant à évaluer. Le modèle qui a été proposé permet une prédiction des patientes qui ont un risque élevé de présenter une atteinte par des macrométastases de quatre ganglions ou plus [117]. Récemment, trois modèles ont été comparés et validés [260] : le nomogramme de Katz et al. étant le plus performant.

Recommandations

Curage axillaire (CA) et macrométastase des ganglions sentinelles (GS)

En cas de macrométastase du (des) GS, un CA complémentaire est indiqué.

Le CA est réalisé dans le même temps lorsque l'envahissement du GS est diagnostiqué en extemporanée, ou dans un deuxième temps lorsque l'envahissement n'est connu qu'après la chirurgie initiale sur les résultats anatomopathologiques définitifs (faux-négatif de la BE ou absence de BE) [**niveau de preuve 1, grade A**].

Ganglion sentinelle (GS) et tumeurs multiples

Le terme « multiple » se définit par la présence synchrone de plusieurs lésions invasives distinctes dans le même sein, regroupant les notions de tumeurs multifocales *(situées dans le même quadrant et/ou à moins de 5 cm l'une de l'autre)* et multicentriques *(tumeurs situées dans deux quadrants différents et à plus de 5 cm l'une de l'autre)*.

Deux situations sont à distinguer :

- les tumeurs multiples « préopératoires » : présence dans le même sein d'au moins deux tumeurs invasives distinctes, décelables par la clinique et/ou l'imagerie ;

• les tumeurs multiples « histologiques » : découverte sur la pièce opératoire de plusieurs foyers lésionnels invasifs distincts (*multifocalité histologique*) alors que la tumeur était considérée comme unifocale sur le bilan préopératoire.

Données de la littérature

Alors que les tumeurs multiples semblaient constituer une future indication à la technique du GS, l'étude française [81], spécifiquement conçue pour répondre à cette question vient contredire cette notion.

La grande majorité des études publiées précédemment et comportant un curage axillaire (CA) systématique après la procédure du GS montraient un taux de faux-négatifs (TFN) inférieur à 10 %, alors que les taux de N+ sont élevés dans cette indication, variant de 40 à 60 % selon les séries. L'exception était l'étude d'Ozmen et al. [189] qui n'utilisait que l'injection de bleu péritumorale (Tableau 1).

Dans toutes les autres séries, les isotopes sont toujours utilisés seuls ou en association avec le bleu et les sites d'injection sont variables. L'injection périaréolaire semble la voie préférentielle, à la fois pour le TFN [127] et sa simplicité d'utilisation dans les tumeurs multiples notamment infracliniques.

Les résultats de l'étude multicentrique française IGASSU [81] vont à l'encontre des résultats de la littérature : 211 patientes ayant au moins deux tumeurs invasives synchrones dans le même sein et dont la multiplicité a été reconnue avant l'intervention (clinique ou en imagerie) ont eu un GS suivi de CA systématique. Le TI est de 93,4 % (197/211) et le TFN de 13,6 % (14/103) ; IC 95 % : [7–20 %]. En analyse univariée, seule la localisation tumorale (tumeur externe seule vs autre localisation) apparaît comme le seul facteur faisant varier le TFN (22 vs 7 %), alors même que la taille tumorale totale est moins importante pour les tumeurs externes (17 vs 34 mm). Le taux de TFN reste supérieur à 10 % pour les petites tailles tumorales (taille de la tumeur principale ou somme des tailles). Il s'agit du seul essai prospectif réalisé pour cette question spécifique, n'incluant que des tumeurs multiples de diagnostic préopératoire (et donc à risque important de N+), les autres études publiées étant des relevés rétrospectifs sur des *data-bases* parfois prospectives, mélangeant souvent la multiplicité clinique et la multiplicité purement histologique.

Les résultats de l'étude IGASSU viennent à l'encontre des pratiques internationales mais servent de références à l'élaboration des recommandations de Saint-Paul 2011.

À part : l'étude IGASSU n'est pas la seule à montrer que les tumeurs externes sont plus souvent la cause d'erreur dans le prélèvement des GS que les tumeurs de localisation interne (Tableau 2).

Tableau 1. Tumeurs multiples et GS avec CA systématique : revue de la littérature

Auteurs	*Nombre de patientes (type de tumeur[a])*	*Étude[b]*	*Technique du GS[c]*	*Nombre de GS prélevés*	*TI (%)*	*TFN (%)*
Mertz et al. [169]	16 (pré)	P	I, SA	2,7 (1–7)	98	0
Ozmen et al. [189]	21 (pré, post)	P	B, PT	–	86	33,3 %
Tousimis et al. [240]	70 (pré)	R	I+B, PT	_	_	8 % (3/38)
Kumar et al. [135]	48 (pré, post)	R	I, ID ± B, PT	2,4 (1–9)	93	0
Goyal et al. [87]	75 (post)	PM	I+B, PT	2,4	95	9 % (3/34)
Knauer et al. [127]	125 (pré)	PM	Variable	1, (1–5)	91	4 % (3/82)
Ferrari et al. [71]	31 (pré)	P	I, ID ou SA	2,1 (1–4)	100	7 % (1/14)
D'Eredita et al. [51]	30 (post)	R	I + B, ID ou SA	1,8 (1–5)	100	6 %
Holwitt et al. [97]	41 (pré)	R	Variable	NR	100	7 %
Kim et al. [121]	127 (post)	R	I	2,68	98	8 % (3/38)
Giard et al. [81]	211 (pré)	PM	Variable	2,2 (1–8)	93	13,6 (14/103)

[a] Type de tumeurs multiples : de diagnostic préopératoire (pré) ou postopératoire (post).
[b] Type d'étude : R = rétrospective, P = prospective, PM = prospective multicentrique.
[c] Technique du GS : I = isotopes, B = bleu, I + B = combinés isotopes + bleu, SA = injection sous-aréolaire, ID = injection intradermique à l'aplomb de la tumeur, PT = injection péritumorale.

Tableau 2. TFN en fonction de la localisation tumorale externe ou interne

Auteurs	*Nombre de patientes*	*Caractéristiques*	*TFN tumeur ext-/interne*
Krag et al. [131]	2 800	Études randomisées	12/8 %
Goyal et al. [86]	842		Idem mais plus de GS prélevés quand tumeur externe
McMasters et al. [166]	806	Études multicentriques	11/4 %
Giard et al. [81]	219		22/7 %

Recommandations

Dans les tumeurs multiples du sein de diagnostic préopératoire, le curage axillaire (CA) reste l'attitude standard pour l'évaluation ganglionnaire, même pour les tumeurs de petite taille (**niveau de preuve 1, grade A**).

Pour les tumeurs considérées comme unifocales en préopératoire, mais où l'analyse de la pièce opératoire montre une multifocalité histologique contenue dans la pièce d'exérèse mammaire et non préalablement diagnostiquée, la reprise par CA n'est pas nécessaire si l'évaluation ganglionnaire initiale a été faite par GS et que celui-ci est négatif (**accord d'experts**).

Micrométastases du (des) ganglion(s) sentinelle(s) [GS] : conduite thérapeutique – recommandations

Le taux de ganglion non sentinelle (GNS) envahi en cas de **macrométastase** (> 2 mm) du ou des GS est important, globalement de 50 %. Plusieurs scores ou nomogrammes prédictifs du risque d'envahissement des GNS ont été rapportés avec des fiabilités satisfaisantes en cas d'atteinte du GS par une macrométastase. Cependant, ces modèles apparaissent peu fiables pour les cas de **micrométastases** (> 0,2 mm et < 2 mm) ou submicrométastases (< 0,2 mm) des GS, qui représentent 40 à 45 % des atteintes des GS [104], avec dans ces cas des taux d'envahissement des GNS de l'ordre de 13 à 18 % [49,103,104,254].

Risque d'envahissement des GNS en cas de micrométastase ou de submicrométastase du ganglion sentinelle

Le risque d'envahissement des GNS en cas de micrométastase du GS a été rapporté dans les études les plus significatives de la littérature avec des taux de 13 à 18 % [48,49,103,104,254]. Les taux les plus faibles d'envahissement des GNS sont retrouvés pour les plus petites tumeurs, avec une atteinte du GS détectée en immunohistochimie (IHC) seule et pour les submicrométastases. La détection par IHC seule semble contributive puisque 10 % des patientes dans cette situation présentent une ou plusieurs macrométastases des GNS, avec des résultats concordants dans la littérature.

Le nombre de GNS envahis a été rapporté en cas de micrométastase du (des) GS dans quelques études : 2,1 à 5,6 % des patientes [104,248] présentaient trois ou plus de trois GNS envahis et 1,4 ou 1,5 % des patientes [104] présentaient quatre ou plus de quatre GNS envahis.

Modèle prédictif de l'atteinte des GNS

Les modèles rapportés apparaissent fiables en cas de macrométastases des GS, mais il n'en est pas de même pour les micrométastases [5,43]. Les critères prédictifs significatifs dans les études dédiées spécifiquement aux micrométastases des GS [103] ou comportant une majorité de micrométastases [42,125,128] ont été les suivants : la taille pathologique de la tumeur infiltrante, la présence ou non d'emboles, le mode de détection des micrométastases ou leur taille, le type histologique mixte ou autre de la tumeur et le nombre de GS envahis ou le ratio par rapport au nombre de GS prélevés. Outre la fiabilité des différents modèles, leur intérêt réside également dans la proportion des cas où le risque d'atteinte des GNS est inférieur au seuil fixé (habituellement de 10 %).

Les modèles publiés ont été comparés en cas d'atteinte des GS, quel que soit le type d'atteinte (561 patientes) mais également en cas de micrométastase (246 patientes) [42] où seul le nomogramme du MSKCC répond aux critères déterminants [42]. Ce nomogramme n'est pas spécifique des micrométastases ou cellules isolées des GS. Un nomogramme spécifique a été établi à partir de 909 observations [103]. Ce nomogramme a été complété avec un modèle intégrant le ratio du nombre de GS envahi sur le nombre de GS prélevés et a fait l'objet sur une série indépendante (484 patientes) d'une validation et d'une comparaison avec les autres modèles : les deux modèles répondant aux critères (taux de FN, sous-groupe à faible risque de GNS envahi, calibration) étaient le nomogramme du MSKCC et celui rapporté dans cette étude avec des taux plus performants pour ce dernier.

Pourrait-on s'abstenir de curage axillaire (CA) dans certaines situations ?

Afin de répondre à cette question, il est important d'évaluer les risques de l'abstention de CA qui peuvent se subdiviser en risque de récidive axillaire, risque de sous-traitement par non-indication d'une chimiothérapie adjuvante et/ou par non-indication d'irradiation de la chaîne mammaire interne et de la région claviculaire.

Le risque de récidive axillaire a été étudié après CA et après procédure du GS sans CA en cas de GS envahi ou non. Quelle que soit la situation d'envahissement ou non du GS, le taux de récidive axillaire en l'absence de CA apparaît très inférieur au taux attendu d'atteinte des GNS : les taux en cas de GS envahis sans CA sont faibles (0 à 1,8 %). L'essai randomisé ACOSOG Z0011 comparant la survie des patientes avec GS envahis avec ou non un CA complémentaire a été fermé en raison d'une faible participation, mais les résultats des 856 patientes incluses ont été rapportés [83]. L'envahissement des GS correspondait à une micrométastase dans 35,1 % des cas. Aucune différence significative de récidive locale et régionale n'a été mise en évidence, avec un suivi médian de 6,3 ans, entre les deux groupes randomisés. Dans l'étude du National Cancer Data Base sur 97 314 patientes présentant un GS envahi, 20,8 % ont eu une biopsie des GS

sans CA [18]. Le taux de récidive axillaire avec un suivi médian de 63 mois était de 0,6 % après GS seul (530 patientes) par rapport à un taux de 0,2 % en cas de CA après GS (1 673 patientes) [HR ajusté : 0,2] chez les patientes qui présentaient une ou plusieurs micrométastases des GS.

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante sur le seul facteur correspondant à une micrométastase (pN1mi) reste controversée, et il n'y a pas d'indication en cas d'atteinte par des cellules isolées ou amas cellulaires (pN0i+). Tenant compte des facteurs liés à la tumeur pour indiquer une chimiothérapie adjuvante, une omission à « tort » d'indication de chimiothérapie adjuvante repose sur le non-diagnostic d'atteinte des GNS par une macrométastase. Dans l'étude de Straver et al. [232], la non-connaissance de l'importance de l'envahissement ganglionnaire n'a pas modifié le taux de chimiothérapie adjuvante.

Valeur pronostique des micrométastases ?

La valeur pronostique des micrométastases a été différemment appréciée dans la littérature, initialement sur des données de CA avec réanalyse des ganglions puis sur des études sur les GS. Les études portant sur de larges effectifs apportent des résultats sensiblement convergents avec des survies intermédiaires chez les patientes pN1mi par rapport aux patientes pN0 d'une part et pN1a d'autre part. Par contre, les survies apparaissent équivalentes entre les pN0i+ et i–. Une revue systématique sur ce sujet a été publiée en 2010 [54] avec, en conclusion, une survie globale et sans récidive diminuée en cas d'atteinte ganglionnaire inférieure à 2 mm par rapport à l'absence d'atteinte. Cependant, les études ayant porté sur le GS ne permettaient pas de conclure du fait de faibles effectifs et de délais trop courts de suivi.

Une étude hollandaise récente, sur un effectif important de patientes avec des tumeurs de petite taille, a permis de mettre en évidence des différences significatives de survie sans récidive à cinq ans entre les pN0i+ et i– d'une part, et pN1mi vs pN0i– d'autre part. Il n'y avait pas de différence entre les pN1mi et pN0i+. Une amélioration de la survie sans récidive a été rapportée en cas de traitement systémique (hormonothérapie et/ou chimiothérapie) aussi bien pour les pN0i+ que les pN1mi [53]. Ces conclusions restent cependant très discutées.

Dans l'étude rapportée par Reed et al. [205] portant sur 1 259 patientes avec un suivi médian de 4,9 ans, le taux de métastases observé était de 6 % en cas de pN0, 8 % en cas de pN0i+, 14 % en cas de pN1mi et de 21 % en cas de macrométastase.

Dans l'étude du National Cancer Data Base [18] avec 97 314 patientes présentant un GS envahi, 20,8 % des patientes ont eu une biopsie des GS sans CA. Les survies à cinq ans en cas de micrométastases étaient non différentes entre les patientes avec ou non un CA.

Dans une étude [158] portant sur 6 803 patientes avec 50 mois de suivi médian, aucune différence significative de survie n'a été observée entre les patientes pN1mi d'une part et pN0i+ d'autre part en comparaison aux patientes pN0 sur les GS, y compris après ajustement sur l'âge, le grade, le stade pT ainsi qu'après ajustement sur la réalisation ou non d'un traitement systémique.

L'essai ACOSOG Z0010 a par ailleurs mis en évidence un effet significatif sur la survie de la présence de métastases médullaires détectées en IHC, alors que la détection d'une atteinte des GS uniquement en IHC (10,5 % des cas) n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale.

Recommandation

Actuellement, *la réalisation d'un curage axillaire (CA) en cas d'envahissement du (des) ganglion(s) sentinelle(s) [GS] reste recommandée* en pratique courante, que ce soit pour les cas de micrométastases ou de cellules isolées du GS (**niveau de preuve 2, Grade B**).

Cependant, la morbidité du CA est très supérieure à celle du prélèvement isolé du GS, le risque d'envahissement des GNS est faible et le risque de sous-traitement ou d'effet néfaste de l'omission du CA apparaît très faible. *La question actuelle* est de pouvoir proposer cette *omission du CA* chez les patientes avec un très faible risque d'atteinte des GNS en fonction du risque évalué par les nomogrammes et en fonction du choix des patientes dûment informées (**niveau de preuve 2, Grade B**).

GS après chirurgie tumorale préalable

Les principaux paramètres d'évaluation de la technique du ganglion sentinelle (GS) restent le taux de détection (TD) et le taux de faux-négatif (TFN) qui ne peut être envisagé de manière directe qu'avec la réalisation systématique concomitante d'un curage axillaire (CA) complémentaire à la recherche du GS.

Une chirurgie préalable pour le diagnostic de la tumeur mammaire (biopsie chirurgicale excisionnelle, retirant la lésion) a été considérée comme une contre-indication au moins relative à la réalisation du GS lors de la reprise chirurgicale pour évaluation ganglionnaire soit parce que cette situation n'avait pas été explorée dans les premières séries publiées, soit parce que dans certaines séries comportant le curage systématique en plus du GS, le TFN était jugé trop important [70]. Pour illustrer l'impact potentiel d'une exérèse chirurgicale première sur le drainage lymphatique axillaire, l'étude d'Estourgie et al., publiée en 2008 dans le *British journal of surgery*, montre un changement de drainage lymphatique, objectivé par lymphoscintigraphie pré- et post-tumorectomie chirurgicale [66].

Données de la littérature

Il faut tenir compte du fait que certaines séries publiées récemment et qui concluent à la faisabilité du GS dans cette situation **ne permettent pas d'obtenir la mesure directe du TFN par l'absence de curage systématique**.

C'est l'exemple de Ruano et al. dans un article récent de l'*European journal of nuclear medicine* portant sur une série rétrospective de 138 patientes avec excision chirurgicale première, détection secondaire du GS sans curage systématique mais uniquement en cas d'échec de détection ou de GS envahi [212].

Dans l'étude multicentrique de validation de la technique du GS, publiée par Krag et al. en 1998 dans le *New England journal of medicine*, l'exérèse chirurgicale première de la tumeur était un des principaux facteurs indépendants de risque d'échec de détection du GS [130]. Dans l'essai NSABP B-32 [131], le TFN est de 15,3 % après biopsie chirurgicale (incisionnelle ou excisionnelle) alors qu'il n'était que de 8,1 % en cas de biopsie percutanée.

Pour analyser de façon fiable les performances du GS après chirurgie d'excision de la tumeur, il faut non seulement avoir un curage systématique pour déterminer le TFN mais aussi avoir un nombre d'événements suffisants, taux d'envahissement ganglionnaire et nombre de cas faussement négatifs. Dans l'étude de Borgstein publiée en 1998, il n'y avait que 22 patientes avec une biopsie chirurgicale première [19]. Dans l'étude de Feldman publiée en 1999, sur les 57 patientes de l'étude, dont 48 avaient eu une chirurgie d'exérèse première, les quatre cas faussement négatifs étaient tous des cas de patiente avec une chirurgie d'exérèse première [70]. Dans l'étude de Heuts et al., publiée en 2005 dans l'*European journal of surgical oncology*, il n'y avait que 35 patientes avec envahissement ganglionnaire sur les 85 patientes avec une excision tumorale première et aucun cas faussement négatif [95]. Dans l'étude récente de Celebioglu et al., publiée dans l'*European journal of surgical oncology* en 2007, il n'y avait que 20 cas d'envahissement ganglionnaire sur la série de 75 cas avec chirurgie d'exérèse première [28].

Avec la diffusion et la fiabilité des techniques de diagnostic percutané préopératoire, les chirurgies diagnostiques sont devenues rares. La question de l'évaluation ganglionnaire secondaire, après excision chirurgicale sans diagnostic premier d'une lésion qui se révèle être un carcinome infiltrant, va donc se poser généralement pour des tumeurs dont le contingent invasif sera de petite taille avec un faible risque d'envahissement ganglionnaire. La décision de l'indication d'une reprise chirurgicale axillaire secondaire pour évaluation ganglionnaire dans les petits foyers invasifs (< 5 mm) doit faire l'objet d'une discussion en RCP prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque pour une patiente donnée de la méconnaissance d'une telle atteinte.

Dans ce contexte, lorsque la décision d'une évaluation ganglionnaire secondaire est retenue, la discordance des résultats sur le TFN ne permet pas actuellement de proposer en routine la pratique du GS après tumorectomie préalable. Une étude multicentrique française actuellement en cours (GATA), sentinelle avec méthode combinée et CA après tumorectomie préalable, permettra prochainement de lever l'ambigüité des résultats actuellement publiés.

Recommandations

La découverte d'un foyer carcinomateux invasif après tumorectomie sans exploration axillaire doit faire discuter en RCP l'intérêt d'une reprise chirurgicale pour évaluation ganglionnaire axillaire lorsque le risque d'envahissement ganglionnaire est faible (taille du foyer infiltrant, âge, emboles, grade, biologie tumorale). Dans ce contexte, si la proposition d'une évaluation ganglionnaire chirurgicale est validée, elle doit se faire, hors étude, par curage axillaire.

Après tumorectomie préalable, l'indication du Ganglion sentinelle (GS) pour l'exploration axillaire n'est pas recommandée (**niveau de preuve 2, Grade B**).

Ganglion sentinelle (GS) et chimiothérapie néoadjuvante

GS après chimiothérapie néoadjuvante

Données de la littérature

Taux d'identification (TI) et taux de faux-négatifs (TFN)

Une méta-analyse regroupant 21 études publiées de 1993 à décembre 2004 et incluant 1 273 patientes ayant eu un CA systématique après GS réalisé après chimiothérapie première, évalue le TI à 91 % (IC 95 % : [88–94]) et le TFN à 12 % (IC 95 % : [9–16]) [267].

Les nouvelles séries publiées depuis décembre 2004, comportant plus de 100 patientes et ayant eu aussi un CA systématique après GS postchimiothérapie, restent dans la même fourchette de résultats (Tableau 3).

Dans la grande majorité des études, le TFN est donc à la limite supérieure du taux considéré généralement comme acceptable (10 %) pour retenir l'indication de la procédure de GS.

Mais ce TFN est dépendant du statut ganglionnaire avant la chimiothérapie néoadjuvante. Les résultats publiés montrent, en cas d'envahissement ganglionnaire avant traitement, un TFN incompatible avec l'utilisation de la technique du GS dans trois des six études publiées. Le statut ganglionnaire avant CNA peut s'envisager soit par l'examen clinique, soit par une échographie axillaire avec cytoponction des ganglions suspects, soit par

Tableau 3. Résultats des séries de GS postchimiothérapie publiées depuis décembre 2004, comportant plus de 100 patientes et ayant eu un CA systématique

Auteurs	*Technique du GS*	*Type d'étude*	*Nombre de patientes*	*TI*	*TFN*
Tausch et al. [238]	Variable	Multicentrique prospective	167	144/167 (85 %)	6/76 (8 %)
Lee et al. [146]			238	77,6 %	5,6 %
Kinoshita [124]	RC ID + bleu SA	Unicentrique prospective	104	97/104 (93 %)	4/40 (10 %)
Gimbergues et al. [82]	RC	Unicentrique prospective	129	121/129 (94 %)	8/56 (14 %)
Classe et al. [37]	RC + bleu	Multicentrique prospective	195	176/195 (90 %)	6/52 (11,5 %)

RC : radiocolloide ; ID : intradermique ; SA : sous-aréolaire.

évaluation anatomopathologique des ganglions post-CNA utilisant un des deux principaux scores : Sataloff ou Chevallier (Tableau 4). Lanng et al., en 2007, sur 301 patientes examinées par des experts, ont montré que pour les patientes cliniquement évaluées N0, 40 % avaient des ganglions métastatiques [140].

La publication de Shen et al. en 2006, portant sur 69 patientes avec un envahissement ganglionnaire prouvé par cytologie avant la CNA, montre dans ce contexte un TFN de 25 % [225]. Ce résultat est cohérent avec l'analyse de l'impact du score de Sataloff sur le TFN de l'étude de Classe et al., avec un TFN de 11,5 % pour les patientes ND c'est-à-dire avec persistance de métastase axillaire sans signe histologique d'efficacité de la CNA [37].

Contrairement au cas des patientes opérables d'emblée, dans le contexte de l'exploration ganglionnaire après CNA le cas de faux-négatif apparaît après que la chimiothérapie ait été administrée. Il s'agit de faire courir aux patientes concernées le risque de laisser des ganglions axillaires métastatiques sans plus aucun traitement axillaire à suivre.

Une étude française est en cours, Ganéa 2, dont l'objectif est d'analyser le TFN chez des patientes présentant un envahissement axillaire prouvé avant CNA sur une grande série multicentrique de 260 patientes. Cette étude sera aussi l'occasion d'envisager les performances de l'échographie axillaire.

Au total, le risque de cas faussement négatif est important chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire avant chimiothérapie néoadjuvante et l'évaluation clinique préopératoire n'est pas suffisamment sensible ni spécifique pour déterminer ce risque d'envahissement ganglionnaire.

GS avant chimiothérapie néoadjuvante

Données de la littérature

Certains auteurs ont proposé de réaliser la procédure de GS avant la chimiothérapie néoadjuvante dans l'hypothèse de mieux sélectionner les patientes N0 initiales et d'améliorer ainsi le TI et le TFN en récusant les patientes non N0 initiales, devenues N0 après la chimiothérapie.

La question des performances de la technique du GS dans ce contexte s'apparente à la question du GS pour des tumeurs de plus de 2 cm traitée dans un chapitre spécifique.

L'inconvénient de cette stratégie dans le contexte de la CNA est d'ajouter un temps chirurgical avant le traitement systémique, la procédure du GS pouvant cependant être couplée à la mise en place de la chambre implantable. Seules deux séries ont actuellement été publiées, évaluant la réalisation du GS avant la chimiothérapie avec réalisation systématique d'un CA après celle-ci : Papa et al. trouvent un TI de 99 % et un TFN de 0 sur une série de 58 patientes,

Tableau 4. Résultats du GS postchimiothérapie en fonction du statut ganglionnaire avant la chimiothérapie

Auteurs	*Mode d'évaluation du statut ggl préchimio*	*N0 préchimio*		*≥ N1 postchimio*	
		TI	*TFN*	*TI*	*TFN*
Tanaka et al. [237]	Clinique	NR	0/17	NR	1/26 (6 %)
Shen et al. [225]	Clinique + US ponction	NA	NA	64/69 (93 %)	10 FN (25 %)
Kinoshita [124]	Clinique	52/54 (96 %)	2/14 (14 %)	45/50 (90 %)	2/26 (7 %)
Newman et al. [180]	Clinique + US ponction ou biopsie chirurgicale	NA	NA	98 %	3/39 (8,6 %)
Gimbergues et al. [82]	Clinique	NR	0/29	NR	8/27 (30 %)
Classe et al. [37]	Clinique	123/130 (95 %)	3/32 (9 %)	53/65 (81,5 %)	3/20 (15 %)

NR : non renseigné ; NA : non approprié (séries ne comportant que des N1 ou N1–N2 initiaux) ; US ponction : évaluation par échographie axillaire avec ponction cytologique si ganglions suspects.

Schrenk et al., un TI de 100 % et un TFN de 0 sur une série de 45 patientes et Menard et al., un TI de 100 % et un TFN de 0 sur une série de 20 patientes [167,192,221].

L'objectif essentiel de ces stratégies de GS préchimiothérapie est de s'intéresser à la conduite à tenir chez les patientes ayant un GS positif en préopératoire : faut-il faire un curage systématique quel que soit le type d'atteinte du GS (micro- ou macrométastase), quelle est la faisabilité d'une nouvelle procédure de GS après chimiothérapie chez les patientes GS+ initial ? Deux séries proposant une nouvelle procédure de GS après la chimiothérapie chez des patientes ayant un GS préchimiothérapie positif donnent des résultats discordants : Khan et al. trouvent sur une série de 33 patientes, un TI de 97 % (32/33) et sans faux-négatif (0/8) lors de la deuxième procédure de GS. Schrenk et al., sur une série de 26 patientes, ont un TI de 45 % et un TFN de 50 %. Ces résultats sont évidemment trop préliminaires pour en tirer des conclusions [120,220].

Une étude française non encore publiée, étude EVA, apportera une réponse à cette question.

Recommandations

Avant CNA, en cas de tumeur opérable d'emblée, la technique du GS s'assimile à la question de l'indication du Ganglion sentinelle (GS) en cas de tumeur volumineuse (cf. ce chapitre). Si le GS n'est pas détecté ou métastatique, un curage axillaire doit être réalisé avant ou après la CNA.

Après CNA, il n'est pas recommandé de réaliser en routine et hors étude la technique du GS avec abstention du curage en cas de GS négatif (**niveau de preuve 1, Grade A**).

Ganglion sentinelle (GS) et carcinome intracanalaire

Résumé : L'objectif de ce travail est de proposer des recommandations concernant l'utilisation de la technique du GS pour des cancers du sein correspondant sur une biopsie préopératoire à un carcinome intracanalaire. Une étude de la littérature a été réalisée pour apporter des éléments de réponse aux différentes questions.

Mots clés : Ganglion sentinelle – Carcinome intracanalaire – Cancer du sein

Abstract: The aim of this work is to propose recommendations about the use of sentinel lymph node biopsy in intraductal breast carcinoma diagnosed with pre-operative biopsy. A review of literature has been done to answer the different questions.

Keywords: Sentinel node – Ductal carcinoma in situ – Breast cancer

L'incidence des carcinomes in situ du sein est en augmentation, en particulier du fait du dépistage de masse organisé, et ce, dans toutes les tranches d'âge. Les carcinomes in situ représentent 5 à 20 % des cancers du sein. Ce taux était de 21,9 % en 2006 dans le rapport de l'American Cancer Society (61980/281900) [229].

L'envahissement ganglionnaire est peu fréquent en cas de carcinome in situ, mais n'est pas nul. L'exploration ganglionnaire dans ces cas ne fait pas l'objet d'un consensus. Une mise au point sur les bases des données de la littérature peut permettre d'envisager des options ou recommandations de pratique clinique.

Les arguments qui conduisent à se poser la question d'une prise en charge simultanée du GS lors de la chirurgie initiale des carcinomes intracanalaires (CIC) sont les suivants :

- un risque d'envahissement ganglionnaire faible mais non nul ;
- un risque de sous-évaluation CIC/infiltrant sur les micro-/macrobiopsies préopératoires ;
- l'impossibilité théorique d'explorer secondairement l'aisselle par un GS si nécessaire puisque le GS après tumorectomie n'est pas validé.

Risque d'envahissement des GS en cas de carcinome intracanalaire sans micro-invasion

Le taux d'atteinte des GS en cas de CIC a été rapporté dans la littérature avec des variations de 0 à 13 %, avec un taux moyen de 5,35 % (Tableau 5) [7,21,24, 26,46,50,62–64,68,80,105,109,110,116,119,126,1 41,147,159,172,173,197,214,233,236,242,247,251, 268,271].

Ce taux était après un diagnostic postopératoire de CIC sur 11 études de 3,7 % (2,8 à 4,8 : IC 95 %) [7].

Il est important de noter que 79,1 % de ces atteintes correspondent à des micrométastases (< 2 mm et > 0,2 mm) ou à des submicrométastases (amas cellulaires ou cellules isolées : < 0,2 mm), respectivement pour les cas où la taille était précisée, 87 % de cellules isolées et 13 % de micrométastases.

Risque de sous-évaluation CIC/infiltrant sur les micro-/macrobiopsies préopératoires

La possibilité de découvrir une (micro-) infiltration sur l'histologie définitive de la pièce opératoire conduit à se poser trois questions : 1) quelle est la fréquence de cette sous-estimation diagnostique ? 2) Existe-t-il des facteurs prédictifs de sous-estimation ? 3) Quel est le taux d'envahissement des GS en présence d'une micro-invasion ?

Tableau 5. CIC pur et GS : revue de la littérature

Auteur	*Année*	*Nombre*	*% GS+*	*Nombre de GS+*	*Mic ou i+*	*i+*	*Nombre de curages*	*Nombre de GNS+*	*% GNS+*
Pendas et al. [197]	2000	75	12	9	7				
Klauber-DeMore et al. [126]	2000	76	12	9	7				
Cox et al. [46]	2001	200	13	26	13				
Cserni [50]	2002	10	10	1	1				
Tamhane et al. [236]	2002	26	23	6	6				
Intra et al. [110]	2003	223	3,1	7	5				
Lara et al. [141]	2003	102	13	13	13				
Kelly et al. [119]	2003	131	2,3	3	3				
Farkas et al. [68]	2004	44	0	0					
Buttarelli et al. [24]	2004	41	7,3	3	2				
Veronesi et al. [251]	2005	500	1,8	9	5				
Zavagno et al. [271]	2005	102	1	1	1				
El-Tamer et al. [64]	2005	229	5,7	13	13				
Mittendorf et al. [172]	2005	41	22	9	4				
Giard et al. [80]	2005	55	1,8	1	0				
Camp et al. [26]	2005	30	3,3	1	1				
Yen et al. [268]	2005	99	3	3	3				
Katz et al. [116]	2006	110	7,2	8					
Mabry et al. [159]	2006	171	5,8	10					
Leidenius et al. [147]	2006	74	7	5					
Broekhuizen et al. [21]	2006	71	11,3	8	7	6	NP		
Di Saverio et al. [62]	2007	32	13	4					
Sakr et al. [214]	2008	49	10	5	3	3	5	1*	20
Van La Parra et al. [247]	2008	45	4,4	2	1		2	0	0
Moore et al. [173]	2007	470	9	43	40	36	25	1	4
Dominguez et al. [63]	2007	158	10,1	16	16	15	3	0	0
Tunon-de-Lara et al. [242]	2008	116	3,4	4	0		4	0	0
Intra et al. [109]	2008	854	1,9	16	11	7	11	0	0
Tada et al. [233]	2010	255	0,39	1					
Hung et al. [105]		75	4	3					
Ansari et al. [7]									
		4 464	**5,35**	**239**	162 79,10 %	67 67/77 : 87 %	50	2	4

Méta-analyse Ansari % de GS+ après diagnostic préop de DCIS sur biopsie : 0 à 16,7 % sur 11 études : 7,4 % (6,2 à 8,9 IC 95 %)

Taux de sous-estimation du diagnostic

Dans la méta-analyse de Houssami et al. [99], le taux de sous-estimation était de 22,8 % (IC 95 % : [19–26,5]), 109 cancers invasifs parmi 479 diagnostics préopératoires de CIC. Ce taux était fonction principalement :

- **du type d'image** (masse : 27,9 % ; microcalcifications : 27,6 %) ;
- **du calibre de l'aiguille** (14 G : 34,2 % ; 11 G : 23,5 %, 3) **de la taille de l'image radiologique** (6 à 10 mm : 22,57 % ; > 50 mm : 61,1 %).

Dans la revue de la littérature, les taux de sous-estimation variaient de 9 à 52 %, avec un taux moyen de 18,2 %. Les sous-estimations apparaissent là encore plus fréquentes lorsque la taille de l'aiguille du prélèvement était de 14 G par rapport à une taille de 11 G (18,1 % vs 11,9 %) (Tableau 6) [2,20,22,23,46,47,52,61,76, 84,98,105,106,111,112,123,145,151,191,200,207, 250,261,263,268], (Tableau 7) [11,22,23,52,112,144, 151–153,170,263].

Facteurs prédictifs de sous-estimation

Le taux de sous-estimation de diagnostic de cancer invasif ou micro-invasif après découverte d'un CIC est donc de l'ordre de 18 %. Plusieurs études ont recherché des facteurs prédictifs de sous-évaluation. Ces facteurs peuvent donc être une aide à la décision pour indiquer ou non une procédure de biopsie des GS.

Les principaux facteurs retrouvés dans la littérature sont la taille, le type comédocarcinome, la présence de nécrose, le grade, la présence clinique d'une masse [3].

Tableau 6. Revue des études révélant un cancer invasif après diagnostic de CIC sur biopsie préopératoire (core or vacuum)

Auteur	*Année*	*Nombre de cas*	*Nombre de cancers invasifs*	*Pourcentage*
Jackman et al. [112]	1994	43	8	19
Liberman et al. [151]	1995	15	3	20
Acheson et al. [2]	1997	54	10	19
Burbank [23]	1997	87	9	10
Fuhrman et al. [76]	1998	84	30	36
Won et al. [263]	1999	40	10	25
Burak et al. [22]	2000	89	10	11
Darling et al. [52]	2000	289	40	13
Lee et al. [145]	2000	59	17	29
Cox et al. [46]	2001	224	23	10
Brem et al. [20]	2001	34	3	9
Jackman et al. [111]	2001	1 326	183	14
King et al. [123]	2001	140	36	26
Renshaw [208]	2002	91	17	19
Verkooijen [205]	2002	190	32	17
Pandelidis et al. [191]	2003	91	12	13
Crowe et al. [47]	2003	33	17	52
Hoorntje et al. [98]	2003	255	41	16
Yen et al. [268]	2005	398	80	20
Wilkie et al. [261]	2005	675	66	10
Huo et al. [106]	2006	200	44	21
Goyal et al. [84]	2006	587	220	38
Dillon et al. [61]	2006	91	31	33
Polom et al. [200]	2008	241	32	13
Hung et al. [105]	2010	107	32	30
Total		5 443	1 006	18,4

Tableau 7. Sous-estimation CIC/invasif en fonction de la taille de l'aiguille 11 vs 14 G

Auteur	*Année*	*Nombre de patientes*	*Nombre de sous-estimations*	*Pourcentage*	*Taille aiguille*
Lee et al. [144]	2003	19	2	10,5	11 G
Liberman et al. [152]	2002	60	12	20	11 G
Bagnall et al. [11]	2001	68	14	20,6	14 G
Burak et al. [22]	2000	89	10	11,2	11 G
Darling et al. [52]	2000	175	18	10	11 G
		114	22	19,3	14 G
Meyer et al. [170]	1999	28	1	4	11 G
		105	19	19	14 G
Liberman et al. [153]	1999	28	4	14	11 G
Won et al. [263]	1999	20	3	15	11 G
		20	7	35	14 G
Burbank [23]	1997	87	9	10,3	14 G
Liberman et al. [151]	1995	15	3	20	14 G
Jackman et al. [112]	1994	43	8	19	14 G
Total		452	82	18,1	14 G
		419	50	11,9	11 G

Taux d'envahissement des GS après diagnostic de carcinome intracanalaire

Taux d'envahissement des GS après diagnostic de carcinome intracanalaire pouvant correspondre en définitif à un carcinome intracanalaire ou un micro-invasif. Cela correspond à la situation clinique habituelle après macrobiopsie et au taux d'atteinte du GS auquel les cliniciens peuvent s'attendre en pratique, avant le diagnostic de CIC pur ou avec micro-invasion.

Les données de la littérature sont synthétisées dans le Tableau 8 [24,26,46,63,80,110,116,126,214,242,247]. Le taux d'envahissement des GS varie selon les séries de 2,3 à 13,5 %, avec une moyenne de 8 % (109/1355). Cet envahissement des GS correspondait à une micrométastase dans 5 % des cas.

Taux d'envahissement des GS en cas de cancer micro-invasif

Les données de la littérature sont synthétisées dans le Tableau 9 [21,24,26,46,63,75,80,90,110,116,126,143,211, 214,242,261,265,273]. Le taux d'envahissement des GS varie selon les séries de 3 à 50 %, avec une moyenne de 10,9 %. Cet envahissement des GS correspondait à une micrométastase dans 68,6 % des cas, dont 45,7 % étaient détectés uniquement en immunohistochimie.

Doit-on réaliser un curage secondaire en cas de découverte d'un GS micrométastatique sur un CIC ?

Quel est le taux d'envahissement des ganglions non sentinelles au curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement des GS ?

Très peu de données sont rapportées sur les résultats du curage axillaire complémentaire, soit parce que ces données n'ont pas été précisées, soit du fait de l'absence de curage axillaire complémentaire, en particulier en cas de micrométastase ou de submicrométastase.

Parmi les carcinomes intracanalaires purs, c'est-à-dire sans micro-invasion, un envahissement des ganglions non sentinelles a été rapporté dans 3,8 % des cas, deux fois parmi 53 curages axillaires. Parmi les carcinomes micro-invasifs, un envahissement des ganglions non sentinelles a été rapporté dans 22 % des cas, deux fois parmi neuf curages axillaires.

Il s'agit donc de données peu concluantes étant donné le faible nombre de cas.

Tableau 8. CCIS et CCIS avec micro-invasion : revue de la littérature

Auteur	*Année*	*Nombre de patientes*	*Pourcentage de GS+*	*Nombre de GS+*	*Nombre de Mic*
Klauber-DeMore et al. [126]	2000	106	11,3	12	9
Cox et al. [46]	2001	215	13,5	29	14
Intra et al. [110]	2003	264	4,2	11	7
Buttarelli et al. [24]	2004	52	7,7	4	3
Giard et al. [80]	2005	87	2,3	2	1
Camp et al. [25]	2005	43	7	3	1
Katz et al. [116]	2006	131	7,6	10	
Sakr et al. [214]	2008	69	10,1	7	5
Van La Parra et al. [247]	2008	51	10	5	3
Dominguez et al. [63]	2007	176	11,4	20	20
Tunon-de-Lara et al. [242]	2008	161	3,7	6	0
		1 355	8	109	63
					58 %

Tableau 9. CCIS avec micro-invasif : revue de la littérature

Auteur	*Année*	*Nombre*	*Pourcentage de GS+*	*Nombre GS+*	*Mic*	*IHC*	*i+*
Zavotsky et al. [273]	1999	14	14,3	2	1	1	
Rivadeneira et al. [211]	2000	21	10	2		0	
Klauber-DeMore et al. [126]	2000	31	10	3	2	1	
Cox et al. [46]	2001	15	20	3	1	1	
Wong et al. [265]	2002	24	8	2		0	
Intra et al. [110]	2003	41	9,7	4	2		
Buttarelli et al. [24]	2004	11	9	1	1	0	
Giard et al. [80]	2005	32	3	1	1	1	
Camp et al. [26]	2005	13	15,4	2			
Wilkie et al. [261]	2005	51	14	7		5	
Broekhuizen et al. [21]	2006	12	25	3	2	2	
Katz et al. [116]	2006	21	9,5	2	1		
Sakr et al. [214]	2008	20	10	2	2	2	0
Van La Parra et al. [247]	2008	6	50	3	2		
Le Bouëdec et al. [143]	2007	40	10	4	3	1	
Dominguez et al. [63]	2007	19	21	4	4		3
Fortunato et al. [75]	2008	77	8	6			
Guth et al. [90]	2008	20	15	3	2	2	2
Tunon-de-Lara [242]	2008	45	4,5	2		0	
		513	10,9	56	24	16	5
					24/35	16/35	
					68,6 %	45,7 %	

Recommandations

Quand réaliser un prélèvement des ganglions sentinelles (GS) en cas de diagnostic préopératoire de CIC ?

En cas d'indication de mastectomie, il existe un relatif consensus [224] pour réaliser un prélèvement des GS du fait de l'impossibilité ultérieure de réaliser cette technique avec une fiabilité reconnue et du fait de lésions correspondant habituellement à des carcinomes intracanalaires étendus avec un risque de sous-estimation par rapport à l'histologie définitive pouvant correspondre à un carcinome micro-invasif ou un carcinome invasif (**niveau de preuve 2, Grade B**).

En cas de résection conservatrice, il semble raisonnable d'associer une procédure de GS d'emblée dans les situations « à risque » de découverte d'une (micro-) invasion au définitif : CIC de haut grade, CIC étendus (> 20 mm) et en cas de suspicion de micro-invasion sur l'imagerie ou la microbiopsie préopératoire (importance de la RCP) [accord d'experts].

Lorsqu'une macrométastase a été retrouvée en analyse anatomopathologique, un curage axillaire complémentaire est indiqué (**accord d'experts**).

Lorsqu'une micrométastase a été retrouvée en analyse anatomopathologique, un curage axillaire est en principe indiqué. Il est cependant constaté dans les séries de la littérature que le curage axillaire dans cette situation n'a pas été systématique. Le taux d'atteinte des ganglions non sentinelles était de 7,7 % (1/13) dans la série multicentrique française [104] et le taux estimé par le nomogramme est compris entre 0 et 7 % en fonction du mode de détection en immunohistochimie ou en coloration standard sur coupes sériées [103].

Lorsque des cellules isolées ou des amas cellulaires sont détectés au niveau des GS, généralement par une analyse en immunohistochimie, un curage axillaire complémentaire peut être omis pour les carcinomes intracanalaires purs (**accord d'experts**) et discuté en cas de micro-invasif. Le risque d'envahissement de ganglions non sentinelles apparaît en effet extrêmement faible (**niveau de preuve 4, Grade C**).

Ganglion sentinelle (GS) et biologie moléculaire

L'objectif de la technique du GS est de connaître le statut des ganglions de l'aisselle par l'analyse du seul GS pour poser l'indication, ou non, de curage axillaire complémentaire et aider dans le choix d'un traitement adjuvant.

Hors étude, un traitement systémique adjuvant est indiqué en cas de macrométastase ganglionnaire (> 2 mm), et un curage axillaire complémentaire est indiqué en cas de découverte d'une macrométastase ou d'une micrométastase (entre 0,2 et 2 mm) dans le GS. L'impact pronostique de la découverte de cellules isolées (< 0,2 mm) au niveau du GS est controversé tant sur le plan pronostique que sur la stratégie thérapeutique à proposer dans cette situation, notamment quant à l'intérêt éventuel d'un curage axillaire complémentaire [157].

Le GS peut être examiné en extemporanée dans l'objectif de poser l'indication du curage axillaire complémentaire en un seul temps. L'examen extemporané peut être réalisé par techniques anatomopathologiques, cytologique par apposition ou histologique par coupes en congélation.

Une récente méta-analyse montre que l'examen extemporané par apposition présente une spécificité de 100 %, une sensibilité de 70 à 81 % pour les macrométastases, de 6 à 22 % pour les micrométastases et une cohérence avec l'analyse anatomopathologique définitive de 79 à 95 %, et l'examen extemporané par coupes congelées présente une spécificité de 100 %, une sensibilité de 84 à 92 % pour les macrométastases et de 17 à 27 % pour les micrométastases et une cohérence avec l'analyse anatomopathologique définitive de 83 à 90 % [142].

L'analyse peropératoire du GS par biologie moléculaire a pour objectif de répondre en extemporanée à la présence de macrométastase ou de micrométastase en réduisant le risque de ré-intervention pour curage axillaire secondaire. La technique actuellement disponible est la technique OSNA (One Step Nuclear Nucleic Acid Amplification) qui correspond à une analyse automatisée amplifiant directement l'ARNm de la cytokératine 19 présente dans les ganglions tumoraux et absence des ganglions indemnes, de façon isotherme à pH constant sans nécessité d'extraction préalable d'ARN. À ce jour, six séries ont été publiées évaluant les performances de cette technique, portant sur un total de 2 324 patientes montrant une spécificité de 91 à 97,7%, une sensibilité de 87 à 95 % et une cohérence avec l'analyse anatomopathologique définitive de 92 à 98 % [70 bis, 218,231,235,241,255]. La méthode OSNA apporte une amélioration de la sensibilité de l'examen peropératoire pour les macrométastases mais aussi pour les micrométastases réduisant considérablement le risque d'avoir à réopérer la patiente pour un curage axillaire complémentaire.

Inconvénients d'OSNA

Le risque d'avoir une tumeur mammaire infiltrante n'exprimant pas la protéine CK19 est de moins de 3 % des patientes [34]. La qualité de réalisation technique limite les risques de contamination qui pourraient interférer avec la spécificité de la technique (accord d'expert). Le lysat de GS peut être congelé pour répondre à l'obligation réglementaire de conservation de matériel. La méthode d'analyse de concordance avec l'histologie définitive pose le problème de la méthode utilisée.

La technique OSNA en peropératoire prend en moyenne 30 minutes pour un ganglion et 42 minutes pour deux ganglions [231]. L'évaluation de l'impact médicoéconomique de cette technique, avec son surcoût lié aux investissements et au fonctionnement et sa part d'économie en termes de non-reprise chirurgicale secondaire pour curage, reste à faire.

La technique du GS est validée dans les référentiels internationaux depuis 2005, alors qu'il existe encore des zones d'ombres comme en témoigne l'hétérogénéité des pratiques : place de la scintigraphie préopératoire, quantité précise d'activité de technétium à injecter, place de l'immunohistochimie [157]. Il existe aussi des zones d'ombre à la technique de biologie moléculaire, comme son seuil de discrimination des métastases de moins de 1 mm, la question de la durée de la prise en charge, qui doivent continuer de faire l'objet d'analyse et de validation. Aujourd'hui, l'impact pronostique des cellules isolées est controversé, et en standard, ce diagnostic n'impose pas d'implication thérapeutique.

Néanmoins, dans l'objectif de réduire les risques de réintervention pour curage axillaire secondaire, les résultats de la littérature amènent à envisager de proposer que l'examen extemporané du GS par biologie moléculaire puisse s'intégrer dans les stratégies d'examen peropératoire du ganglion sentinelle. Des recommandations européennes sont en cours d'élaboration.

Références

1. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. (1993) Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 11(1): 44–8
2. Acheson MB, Patton RG, Howisey RL, et al. (1997) Histologic correlation of image-guided core biopsy with excisional biopsy of nonpalpable breast lesions. Arch Surg 132: 815–21
3. Adamovich TL, Simmons RM (2003) Ductal carcinoma in situ with microinvasion, Am J Surg 186(2): 112–6. Review
4. Al Nakib M, Buttarelli M, Huiart L, et al. (2010) Years follow-up after sentinel lymph node quality of life at 2 Biopsy, Immediate or delayed axillary dissection for breast cancer. Breast J 16(5): 555–7
5. Alran S, De Rycke Y, Fourchotte V, et al. (2007) Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol 14: 2195–201
6. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ (2005) Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. Lancet Oncol 6(3): 145–57
7. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, et al. (2008) Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast Br J Surg 95(5): 547–54. Review
8. Arnaud S, Houvenaeghel G, Moutardier V, et al. (2004) Patients' and surgeons' perspectives on axillary surgery for breast cancer EJSO 30(7): 735–43
9. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. (2010) Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol 102 (2): 111–8
10. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, et al. (2010) What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. Ann Surg Oncol 17(2): 558–63
11. Bagnall MJ, Evans AJ, Wilson AR, et al. (2001) Predicting invasion in mammographically detected microcalcification. Clin Radiol 56(10): 828–32
12. Baildam AD (2008) Oncoplastic surgery for breast cancer. Br J Surg 95(1): 4–5
13. Barranger E, Coutant C, Flahault A, et al. (2005) An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. Breast Cancer Res Treatn91: 113–9
14. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al. (2000) Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. Cancer 88: 2540–5
15. Behm EC, Buckingham JM (2008) Sentinel node biopsy in larger or multifocal breast cancers: to do or not to do. ANZ J Surg 78: 151–7
16. Benediktsson KP, Perbeck L, Geigant E, Solders G (1997) Touch sensibility in the breast after subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with a prosthesis. Br J Plast Surg 50: 443–9
17. Bergkvist L, de Boniface J, Jönsson PE, et al. (2008) Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. Ann Surg 247: 150–6
18. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. (2009) Comparison of sentinel lymph node biopsy alone complexion axillary lymph node dissection for node positive breast cancer. J Clin Oncol 27(18): 2946–53
19. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. (1998) Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. J Am Coll Surg 186(3): 275–83
20. Brem RF, Schoonjans JM, Sanow L, Gatewood OMB (2001) Reliability of histologic diagnosis of breast cancer with stereotactic vacuum-assisted biopsy. Am Surg 67: 388–92
21. Broekhuizen LN, Wijsman JH, Peterse JL, Rutgers EJ (2006) The incidence and significance of micrometastases in lymph nodes of patients with ductal carcinoma in situ and T1a carcinoma of the breast. Eur J Surg Oncol 32(5): 502–6
22. Burak WE Jr., Owens KE, Tighe MB, et al. (2000) Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: histologic underestimation of malignant lesions. Arch Surg 135(6): 700–3
23. Burbank F (1997) Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. Radiology 202(3): 843–7
24. Buttarelli M, Houvenaeghel G, Martino M, et al. (2004) Interest of sentinel lymph node biopsy for the staging of ductal carcinoma in situ. Ann Chir 129(9): 508–12
25. Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, et al. (2007) Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol 14(4): 1458–71
26. Camp R, Feezor R, Kasraeian A, et al. (2005) Sentinel lymph node biopsy for ductal carcinoma in situ: an evolving approach at the University of Florida. Breast J 11: 394–7
27. Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 63: 181–7
28. Celebioglu F, Frisell J, Danielsson R, et al. (2007) Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with a previous diagnostic excision. Eur J Surg Oncol 33(3): 276–80
29. Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC, 2nd, et al. (2006) Prediction of sentinel lymph node-only disease in women with invasive breast cancer. Am J Surg 192: 882–7

30. Chen S, Martinez S (2008) The survival impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast recurrence. Am. J. Surgery 196(4): 495–9
31. Cheung KL, Blamey RW, Robertson JF, et al. (1997) Subcutaneous mastectomy for primary breast cancer and ductal carcinoma in situ. Eur J Surg Oncol 23(4): 343–7
32. Cho LC, Senzer N, Peters GN (2002) Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. Am J Surg 183(6): 650–4
33. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. (1999) Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection ? Ann Surg 229: 536–41
34. Chu PG, Weiss LM (2002) Keratin expression in human tissues and neoplasms. Histopathology 40(5): 403–39
35. Chung MH, Ye W, Giuliano AE (2001) Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (≥ 5 cm) invasive breast cancer. Ann Surg Oncol 8: 688–92
36. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, et al. (2007) Adjuvant strategies in breast cancer: new prospectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. Ann Oncol 18: vi63–vi5
37. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. (2009) Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. J Clin Oncol 27(5): 726–32
38. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. (2010) Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. Ann Surg Oncol 17(5): 1375–91
39. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, et al. (2003) Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. Ann Surg 237(1): 26–34
40. Coombs NJ, Boyages J (2005) Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? J Clin Oncol 23(30): 7497–502
41. Cothier-Savey I, Rimareix F (2008) Principles of oncoplastic surgery in breast surgery. Ann Chir Plast Esthet 53(2): 102–11
42. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, et al. (2009) Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 27(17): 2800–8
43. Coutant C, Rouzier R, Fondrinier E, et al. (2008) Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis: a prospective multicenter study. Breast Cancer Res Treat 113: 537–43
44. Cowen D, Jacquemier J, Houvenaeghel G, et al. (1998) Local and distant recurrence after conservative management of "very low-risk" breast cancer are dependent events: a 10-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41(4): 801–7
45. Cox C, Kiluk J, Riker A, et al. (2008) Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. J Am Coll Surg 206: 261–8
46. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. (2001) Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg 67(6): 513–9
47. Crowe JP, Patrick RJ, Rybicki LA, et al. (2003) Does ultrasound core breast biopsy predict histologic finding on excisional biopsy. Am J Surg 186: 397–9
48. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, et al. (2008) Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions. Eur J Cancer 44(15): 2185–91.
49. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. (2004) Meta-anamysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. Br J Surg 91: 1245–52
50. Cserni G (2002) Sentinel lymph node biopsy as a tool for the staging of ductal carcinoma in situ in patients with breast carcinoma. Surg Today 32(2): 99–103
51. Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE (1998) Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 49(1): 69–78
52. Darling ML, Smith DN, Lester SC, et al. (2000) Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. AJR Am J Roentgenol 175(5): 1341–6
53. de Boer M, Van Deurzen CH, Van Dijck, et al. (2009) Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. N Engl J Med 361(7): 653–63
54. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, et al. (2010) Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. J Natl Cancer Inst 102(6): 410–25
55. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, et al. (2008) Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. Eur J Surg Oncol 34: 508–13
56. D'Eredita' G, Giardina C, Ingravallo G, et al. (2007) Sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer using subareolar injection of the tracer. Breast 16(3): 316–22
57. Deurloo EE, Klein Zeggelink WF, Teertstra HJ, et al. (2006) Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast-conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. Eur Radiol 16(3): 692–701
58. Deutsch M (2002) Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 53(3): 687–91
59. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. (1998) The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. Cancer 82(11): 2212–20
60. DiCostanzo D, Rosen PP, Gareen I, et al. (1990) Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of "classical" and variant tumors. Am J Surg Pathol 14(1): 12–23
61. Dillon MF, McDermott EW, Quinn CM, et al. (2006) Predictors of invasive disease in breast cancer when core biopsy demonstrates DCIS only. J Surg Oncol 93(7): 559–63
62. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. (2007) 259 patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index : a retrospective review with long term follow up. Breast Cancer Res Treat [Epub ahead of print]
63. Dominguez FJ, Golshan M, Black DM, et al. (2007) Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 15(1): 268–73
64. El-Tamer M, Chun J, Gill M, et al. (2005) Incidence and clinical significance of lymph node metastasis detected by cytokeratin immunohistochemical staining in ductal carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 12(3): 254–9
65. Esserman LJ, Kumar AS, Herrera AF, et al. (2006) Magnetic resonance imaging captures the biology of ductal carcinoma in situ. JClin Oncol 24(28): 4603–10
66. Estourgie SH, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, et al. (2007) Excision biopsy of breast lesions changes the pattern of lymphatic drainage. Br J Surg 94(9): 1088–91

67. Fant J, Grant M, Knox S, et al. (2003) Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. Ann Surg Oncol 10: 126–30
68. Farkas EA, Stolier AJ, Teng SC, et al. (2004) An argument against routine sentinel node mapping for DCIS. Am Surg 70(1): 13–7
69. Faverly DR, Hendriks JH, Holland R (2001) Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. Cancer 91(4): 647–59
70. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, et al. (1999) Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. J Am Coll Surg 188(3): 248–54
70 bis. Feldman S, Krishnamurthy S, Gillanders W, et al. for the US One Step Nucleic Acid Amplification Clinical Study Group (2011) A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. Cancer 117(12):2599-607
71. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, et al. (2006) Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. World J Surg Oncol 4: 79
72. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. (1981) The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 152: 765–72
73. Fitoussi AD, Berry MG, Fama F, et al. (2010) Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. Plast Reconstr Surg 125(2): 454–62
74. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. (2006) Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 95: 279–93
75. Fortunato L, Santoni M, Drago S, et al. (2008) Sentinel lymph node biopsy in women with pT1a or "microinvasive" breast cancer. Breast 17(4): 395–400
76. Fuhrman GM, Cederbom GJ, Bolton JS, et al. (1998) Image-guided core-needle breast biopsy is an accurate technique to evaluate patients with nonpalpable imaging abnormalities. Ann Surg 227: 932–9
77. Garwood ER, Moore D, Ewing C, et al. (2009) Total skin-sparing mastectomy: complications and local recurrence rates in 2 cohorts of patients. Ann Surg 249: 26–32
78. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. (2009) Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. Breast Cancer Res Treat 113(3): 577–83
79. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. (2007) When can a second conservative approach be considered for ipsilateral breast tumour recurrence? Ann Oncol 18(3): 468–72
80. Giard S, Chauvet MP, Houpeau JL, et al. (2005) Sentinel node biopsy without systematic axillary dissection: study about 1000 procedures. Gynecol Obstet Fertil 33(4): 213–9
81. Giard S, Chauvet MP, Penel N, et al. (2010) Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502).Ann Oncol 21(8): 1630–5
82. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. (2008) Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. Ann Surg Oncol 15(5): 1316–21
83. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. (2010) Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 252(3): 426–32
84. Goyal A, Douglas-Jones A, Monypenny I, et al. (2006) Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ?: analysis of 587 cases. Breast Cancer Res Treat 98(3): 311–4
85. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE (2004) Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Eur J Cancer 40: 1731–7
86. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, et al. (2006) Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase.Breast Cancer Res Treat 99(2): 203–8
87. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, et al. (2004) Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. Eur J Surg Oncol 30(5): 475–9
88. Guenther J, Hansen N, DiFronzo L, et al. (2003) Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. Arch Surg 138: 52–6
89. Guix B, Lejárcegui JA, Tello JI, et al. (2010) Exeresis and brachytherapy as salvage treatment for local recurrence after conservative treatment for breast cancer: results of a ten-year pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(3): 804–10. Epub 2010 Jan 26
90. Guth AA, Mercado C, Roses DF, et al. (2008) Microinvasive breast cancer and the role of sentinel node biopsy: an institutional experience and review of the literature. Breast J 14(4): 335–9
91. Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. (2004) Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(5): 1385–92
92. Hannoun-Levi JM, Castelli J, Plesu A, et al. (2010) Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: Preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction. Brachytherapy [Epub ahead of print]
93. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. (2001) Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 93(21): 1633–7
94. Heneghan HM, Prichard RS, Devaney A, et al. (2009) Evolution of breast cancer management in Ireland: a decade of change. BMC Surg 9: 15
95. Heuts EM, van der Ent FW, Kengen RA, et al. (2006) Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. Eur J Surg Oncol 32(3): 278–81
96. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH (1985) Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 56(5): 979–90
97. Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL, et al. (2008) Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: low false-negative rate and lack of axillary recurrence. Am J Surg 196(4): 562–5
98. Hoorntje LE, Schipper ME, Peeters PH, et al. (2003) The finding of invasive cancer after a preoperative diagnosis of ductal carcinoma-in-situ: causes of ductal carcinoma-in-situ underestimates with stereotactic 14-gauge needle biopsy. Ann Surg Oncol 10(7): 748–53
99. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D (2007) Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy; concepts and and precise overall and category-specific estimates. Cancer 109(3): 487–95
100. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. (2010) Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer (in press)
101. Houvenaeghel G, Lambaudie E, Buttarelli M, et al. (2008) Marge d'exérèse dans les cancers infiltrants du sein. Bull Cancer 95(12): 1161–70

102. Houvenaeghel G, Martino M, Jacquemier J, et al. (2003) Risk of stage underestimation of breast cancer by sentinel lymph node biopsy method. Bull Cancer 90: 467–73
103. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S, et al. (2009) A nomogram predictive of non sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. Eur J Surg Oncol 35(7): 690–5
104. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al. (2006) Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol 24: 1814–22
105. Hung WK, Ying M, Chan M, et al. (2010) The impact of sentinel lymph node biopsy in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. Breast Cancer 17: 276–80
106. Huo L, Sneige N, Hunt KK, et al. (2006) Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. Cancer 107(8): 1760–8
107. Hurkmans CW, Borger JH, Rutgers EJ, van Tienhoven G (2003) Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. Radiother Oncol 68: 233–40
108. Hwang R, Gonzalez-Angulo A, Yi M, et al. (2007) Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. Cancer 110: 723–30
109. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al. (2008) Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg 247(2): 315–9
110. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, et al. (2003) Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. Arch Surg 138(3): 309–13
111. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, et al. (2001) Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. Radiology 218: 497–502
112. Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ, et al. (1994) Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. Radiology 193(1): 91–5
113. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, et al. (2005) Axillary recurrence after sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol 12: 34–40
114. Kaplan J, Giron G, Tartter PI, et al. (2003) Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers. J Am Coll Surg 197(5): 726–9
115. Kataja V, Castiglione M (2009) Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 20(Suppl 4): 10–4
116. Katz A, Gage I, Evans S, et al. (2006) Sentinel lymph node positivity of patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. Am J Surg 191(6): 761–6
117. Katz A, Smith BL, Golshan M, et al. (2008) Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. J Clin Oncol 26: 2093–8
118. Kaur N, Petit JY, Rietjens M, et al. (2005) Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. Ann Surg Oncol 12(7): 539–45
119. Kelly TA, Kim JA, Patrick R, et al. (2003)Axillary lymph node metastases in patients with a final diagnosis of ductal carcinoma in situ. Am J Surg 186(4): 368–70
120. Khan A, Sabel MS, Nees A, et al. (2005) Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 12(9): 697–704
121. Kim HJ, Lee JS, Park EH, et al. (2008) Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer. Breast Cancer Res Treat 109(3): 503–6. Epub 2007 Jul 28
122. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH (2006) Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. Cancer 106: 4–16
123. King TA, Farr GH, Jr., Cederbom GJ, et al. (2001) A mass on breast imaging predicts coexisting invasive carcinoma in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. Am Surg 67(9): 907–12
124. Kinoshita T (2007) Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer 14(1): 10–5
125. Klar M, Jochmann A, Foeldi M, et al. (2008) The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. Breast Cancer Res Treat; 112: 523–31
126. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, et al. (2000) Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? Ann Surg Oncol 7(9): 636–42
127. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. (2006) Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. J Clin Oncol 24(21): 3374–80
128. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. (2008) New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. BMC Cancer 8: 66
129. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. (2006) Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Cancer 106(1): 35–41
130. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. (1998) The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. NEJM 339(14): 941–6
131. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. (2007) Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol 8(10): 881–8
132. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. (2010) Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 11: 927–33
133. Krag DN (2008) Is axillary dissection needed when the sentinal node is positive? Yes! J Surg Oncol 97: 197–8
134. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG (2004) Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. Cancer 100(11): 2269–80
135. Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al. (2003) Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable,or nonpalpable breast cancer. J Nucl Med 44(1): 7–10
136. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. (1990) Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. Ann Surg 212(1): 38–44
137. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. (1991) Is breast conservation after local recurrence feasible? Eur J Cancer 27(3): 240–4
138. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR (1981) The concept and implications of multicentricity in breast carcinoma. Pathol Annu 16(Pt 2): 83–102
139. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. (2010) Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving

sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. J Clin Oncol 28(25): 3929–36

140. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U (2007) Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. Eur J Surg Oncol 33(3): 281–4
141. Lara JF, Young SM, Velilla RE, et al. (2003) The relevance of occult axillary micrometastasis in ductal carcinoma in situ: a clinicopathologic study with long-term follow-up. Cancer 98(10): 2105–13
142. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI (2011) Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. Br J Surg 98(1): 4–17
143. Le Bouëdec G, de Lapase C, Mishellany F, et al. (2007) Ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion. Role of sentinel lymph node biopsy. Gynecol Obstet Fertil 35(4): 317–22
144. Lee AH, Denley HE, Pinder SE, et al. (2003) Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3). Histopathology 42(4): 331–6
145. Lee CH, Carter D, Philpotts LE, et al. (2000) Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? Radiology 217(2): 466–70
146. Lee S, Kim EY, Kang SH, et al. (2007) Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 102(3): 283–8
147. Leidenius M, Salmenkivi K, von SK, Heikkila P (2006) Tumour-positive sentinel node findings in patients with ductal carcinoma in situ. J Surg Oncol 94(5): 380–4
148. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KA (2005) Sentinel node biopsy is not sensible in breast cancer patients with large primary tumours. Eur J Surg Oncol 31: 364–8
149. Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, et al. (2007) Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. Ann Surg Oncol 14: 621–6
150. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, et al. (1989) Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16(1): 11–6
151. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al. (1995) Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. Radiology 194(2): 379–81
152. Liberman L, Kaplan JB, Morris EA, et al. (2002) To excise or to sample the mammographic target: what is the goal of stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy? AJR Am J Roentgenol 179(3): 679–83
153. Liberman L, Vuolo M, Dershaw DD, et al. (1999) Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. AJR Am J Roentgenol 172(3): 677–81
154. Lim W, Park EH, Choi SL, et al. (2009) Breast conserving surgery for multifocal breast cancer. Ann Surg 249(1): 87–90
155. Loewen MJ, Jennings JA, Sherman SR, et al. (2008) Mammographic distance as a predictor of nipple-areola complex involvement in breast cancer. Am J Surg 195(3): 391–4
156. Luttges J, Kalbfleisch H, Prinz P (1987) Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections. J Cancer Res Clin Oncol 113(5): 481–7
157. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. (2005) American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 23(30): 7703–20
158. Maaskant-Braat AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, et al. (2011) Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. Breast Cancer Res Treat 127(1):195-203
159. Mabry H, Giuliano AE, Silverstein MJ (2006) What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? Am J Surg 192(4): 455–7
160. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 98: 599–609
161. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, et al. (1998) Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. Eur J Cancer 34(8): 1156–62
162. Martin RC 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, et al. (2005) Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. Ann Surg 241: 1005–12
163. Maulard C, Housset M, Brunei P, et al. (1995) Use of Perioperative or Split-Course Interstitial Brachytherapy Techniques for Salvage Irradiation of Isolated Local Recurrences After Conservative Management of Breast Cancer. American Journal of Clinical Oncology 18(4): 348–52
164. Mayor S (2009) NICE updates guidance on early and advanced breast cancer. BMJ 338: b815
165. McCulley SJ, Macmillan RD (2005) Therapeutic mammaplasty--analysis of 50 consecutive cases. Br J Plast Surg 58(7): 902–7
166. McMasters KM, Wong SL, Martin RCG, et al. (2001) Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: Results of a multiinstitutional study. Ann Surg 233: 676–87
167. Menard JP, Extra JM, Jacquemier J, et al. (2009) Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. Eur J Surg Oncol 35(9): 916–20
168. Meretoja TJ, Vironen JH, Heikkila PS, Leidenius MH (2010) Outcome of selected breast cancer patients with micrometastasis or isolated tumor cells in sentinel node biopsy and no completion axillary lymph node dissection. J Surg Oncol 102: 215–9
169. Mertz L, Mathelin C, Marin C, et al. (1999) Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel nodes identification in multifocal invasive breast cancer. Bull Cancer 86(11): 939–45. French
170. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al. (1999) Large-core needle biopsy of non palpable breast lesions. JAMA 281(17): 1638–41
171. Missana MC, Germain MA, Spielman M, et al. (2007) Nipple areola complex conservation in immediate breast reconstruction: prospective study of 66 cases. J Chir (Paris) 144: 516–21
172. Mittendorf EA, Arciero CA, Gutchell V, et al. (2005) Core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an indication for sentinel lymph node biopsy. Curr Surg 62(2): 253–7
173. Moore KH, Sweeney KJ, Wilson ME, et al. (2007) Outcomes for women with ductal carcinoma-in-situ and a positive sentinel node: a multi-institutional audit. Ann Surg Oncol 14(10): 2911–7
174. Moore MP, Kinne DW (1997) Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. J Surg Oncol 66: 2–6
175. Moumjid N, Nguyen F, Bremond A, et al. (2008) Patients' preferences and decision-making: state of the art and applications in cancer. Rev Epidemiol Sante Publique 56(Suppl 3): S231–S8
176. Munhoz AM, Montag E, Arruda EG, et al. (2006) Critical analysis of reduction mammaplasty techniques in combination with conservative breast surgery for early breast cancer treatment. Plast Reconstr Surg 117(4): 1091–103; discussion 1097–104
177. Munhoz AM, Montag E, Arruda EG, et al. (2006) The role of the lateral thoracodorsal fasciocutaneous flap in immediate conservative breast surgery reconstruction. Plast Reconstr Surg 117(6): 1699–710
178. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. (2004) The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable

with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg 240: 462–8
179. Neira P, Aguirre B, Taub T, et al. (2009) Breast MRI-histologic correlation for ductal carcinoma in situ. Radiologia 51(4): 396–402
180. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, et al. (2007) Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. Ann Surg Oncol 14(10): 2946–52
181. Noguchi M, Taniya T, Tsugawa K, Miwa K (1998) Expanding the Role of Breast-Cancerving Therapy Using Immediate Volume Replacement. Breast Cancer 5(3): 219–26
182. Nos C, Bourgeois D, Darles C, et al. (1999) Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study. Bull Cancer 86(2): 184–8
183. Nos C, Harding-MacKean C, Freneaux P, et al. (2003) Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. Br J Surg 90: 1354–60
184. Okumura S, Mitsumori M, Yamauchi C, et al. (2004) Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(1): 146–51
185. Olivas-Maguregui S, Villasenor-Navarro Y, Ferrari-Carballo T, et al. (2008) Importance of the preoperative evaluation of multifocal and multicentric breast cancer with magnetic resonance imaging in women with dense parenchyma. Rev Invest Clin 60(5): 382–9
186. Olson JA Jr., McCall LM, Beitsch P, et al. (2008) American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. J Clin Oncol 26: 3530–5
187. Orr RK (1999) The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. Ann Surg Oncol 6: 109–16
188. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, et al. (2006) Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 95: 1–6
189. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, et al. (2002) Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer.Breast Cancer Res Treat 76(3): 237–44
190. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, et al. (2008) A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. Br J Surg 95: 302–9
191. Pandelidis S, Heilman D, Jones D, et al. (2003) Accuracy of 11-gauge vacuum-assisted core biopsy of mammographic breast lesions. Ann Surg Oncol 10: 43–7
192. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B, et al. (2008) Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Surg Oncol 98(6): 403–6
193. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. (2000) Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. J Clin Oncol 18(8): 1668–75
194. Park J, Fey JV, Naik AM, et al. (2007) A declining rate of completion axillary dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate nomogram. Ann Surg 245: 462–8
195. Paumier A, Sagan C, Campion L, et al. (2003) Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2155 infiltrating ductal carcinomas. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 32(6): 529–34
196. Peiro G, Bornstein BA, Connolly JL, et al. (2000) The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. Breast Cancer Res Treat 59(1): 49–54
197. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, et al. (2000) Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. Ann Surg Oncol 7(1): 15–20
198. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. (2009) Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). Breast Cancer Res Treat 117: 333–8
199. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, et al. (2009) Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. Ann Surg Oncol 16(10): 2717–30
200. Polom K, Murawa D, Wasiewicz J, et al. (2009) The role of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Surg Oncol 35(1):43-7
201. Rainsbury RM, Paramanathan N (1998) Recent progress with breast-conserving volume replacement using latissimus dorsi mini-flaps in UK patients. Breast Cancer 5(2): 139–47
202. Rakovitch E, Pignol JP, Chartier C, et al. (2007) The management of ductal carcinoma in situ of the breast: a screened population-based analysis. Breast Cancer Res Treat 101(3): 335–47
203. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. (2004) Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 22: 1055–62
204. Recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence. Oncologie (2005) 7: 342–79
205. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, et al. (2009) Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. J Am Coll Surg 208(3): 333–40
206. Reed MW (2007) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 84 -- National Clinical Guideline for the Management of Breast Cancer in Women. Clin Oncol (R Coll Radiol) 19(8): 588–90
207. Renouvel F, Nos C, Clough KB, Lecuru F (2008) Preliminary outcome of breast cancer located at the lower quadrant treated with a thoracomammary flap. Bull Cancer 95(7): 773–8
208. Renshaw AA (2002) Predicting invasion in the excision specimen from breast core needle biopsy specimens with only ductal carcinoma in situ. Arch Pathol Lab Med 126: 39–41
209. Resch A, Fellner C, Mock U, et al. (2002) Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy – a second chance to preserve the breast. Radiology 225(3): 713–8
210. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, et al. (2007) Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. Breast 16(4): 387–95
211. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al. (2000) Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. J Am Coll Surg 191(1): 1–6
212. Ruano R, Ramos M, Garcia-Talavera JR, et al. (2008) Staging the axilla with selective sentinel node biopsy in patients with previous excision of non-palpable and palpable breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(7): 1299–304
213. Rusby JE, Smith BL, Gui GPH (2010) Nipple-sparing mastectomy. Br J Surg 97: 305–16
214. Sakr R, Antoine M, Barranger E, et al. (2008) Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma in situ upstaged to invasive carcinoma. Breast J 14(1): 55–60
215. Salvadori B, Biganzoli E, Veronesi P, et al. (1997) Conservative surgery for infiltrating lobular breast carcinoma. Br J Surg 84(1): 106–9

216. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. (1999) Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. Br J Surg 86(1): 84–7
217. Sarnelli R, Squartini F (1986) Multicentricity in breast cancer: a submacroscopic study. Pathol Annu 21(Pt 1): 143–58
218. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO, et al. (2009) One-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. Virchows Arch 454(2): 203–10
219. Schouten van der Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, Wobbes T (2009) Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. Am J Surg 198(2): 262–9
220. Schrenk P, Tausch C, Wayand W (2008) Lymphatic mapping in patients with primary or recurrent breast cancer following previous axillary surgery. Eur J Surg Oncol 34(8): 851–6
221. Schrenk P, Tausch C, Wolfl S, et al. (2008) Sentinel node mapping performed before preoperative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes. Am J Surg 196(2): 176–83
222. Schüle J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L (2007) Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. Br J Surg 94: 948–51
223. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. (2006) Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. Cancer 107(2): 242–50
224. Shapiro-Wright HM, Julian TB (2010) Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of the Axilla in Ductal Carcinoma In Situ. J Natl Cancer Inst Monogr 41: 145–9
225. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, et al. (2007) Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. Cancer 109(7): 1255–63
226. Sikand K, Lee AH, Pinder SE, et al. (2005) Sections of the nipple and quadrants in mastectomy specimens for carcinoma are of limited value. J Clin Pathol 58(5): 543–5
227. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. (2003) Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Surg Clin North Am 83(4): 803–19
228. Singletary SE (2002) Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg 184(5): 383–93
229. Smigal C, Jemal A, Ward E, et al. (2006) Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. CA Cancer J Clin 56(3): 168–83
230. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS (2003) Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(4): 979–85
231. Snook KL, Layer GT, Jackson PA, et al. (2011) Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. Br J Surg 98(4):527-35
232. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. (2010) Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. J Clin Oncol 28(5): 731–7
233. Tada K, Ogiya A, Kimura K, et al. (2010) Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer. World Journal of Surgical Oncology 8: 6
234. Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, et al. (2007) Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. Breast Cancer 14: 16–24
235. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, et al. (2009) Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. Clin Cancer Res 15(8): 2879–84
236. Tamhane R, Dahlstrom JE, McCallum DD, Buckingham JM (2002) The clinical significance of cytokeratin-positive cells in lymph nodes at the time of mastectomy from patients with ductal carcinoma-in-situ. Ann Surg Oncol 9(10): 999–1003
237. Tanaka Y, Maeda H, Ogawa Y, et al. (2006) Sentinel node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Oncol Rep 15(4): 927–31
238. Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, et al. (2006) Sentinel Lymph Node Biopsy After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: Findings From the Austrian Sentinel Node Study Group. Ann Surg Oncol
239. Tot T (2009) The metastatic capacity of multifocal breast carcinomas: extensive tumors versus tumors of limited extent. Hum Pathol 40(2): 199–205
240. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, et al. (2003) The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. J Am Coll Surg 197(4): 529–35
241. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. (2007) One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. Clin Cancer Res 13(16): 4807–16
242. Tunon-de-Lara C, Giard S, Buttarelli M, et al. (2008) Sentinel node procedure is warranted in ductal carcinoma in situ with high risk of occult invasive carcinoma and microinvasive carcinoma treated by mastectomy. Breast J 14(2): 135–40
243. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. (2000) Pathologic features associated with non sentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. Cancer 89: 574–81
244. Van den Hoven I, Kuijt GP, Voogd AC, et al. (2010) Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel lymph node-positive breast cancer. Br J Surg 97(11): 1653–8
245. Van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, et al. (2008) Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. Eur J Surg Oncol 34: 1277–84
246. Van Iterson V, Leidenius M, Krogerus L, Von Smitten K (2003) Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. Breast Cancer Res Treat 82: 39–45
247. Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, et al. (2008) The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. Eur J Surg Oncol 34(6): 631–5
248. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, et al. (2006) Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. Cancer 107: 467–71
249. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. (2003) A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol 10: 1140–51
250. Verkooijen HM (2002) Core Biopsy After Radiological Localisation (COBRA) Study Group. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. Int J Cancer 99: 853–9
251. Veronesi P, Intra M, Vento AR, et al. (2005) Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? Breast 14(6): 520–2
252. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. (2003) A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 349: 546–53
253. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. (2001) Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. Cancer 92: 1378–84
254. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, et al. (2005) Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg 241: 319–25

255. Visser M, Jiwa M, Horstman A, et al. (2008) Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. Int J Cancer 122(11): 2562–7
256. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, et al. (1999) Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma. Detection, treatment, and outcome in 266 patients. Cancer 85: 437–46
257. Ward ST, Jones BG, Jewkes AJ (2010) A two-millimetre free margin from invasive tumour minimises residual disease in breast-conserving surgery. Int J Clin Pract 64(12): 1675–80
258. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. (1999) The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45(4): 885–91
259. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, et al. (2001) Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. Ann Surg Oncol 8: 145–9
260. Werkoff G, Lambaudie E, Fondrinier E, et al. (2009) Prospective multicenter comparison of models to predict four or more involved axillary lymph nodes in patients with breast cancer with one to three metastatic sentinel lymph nodes. J Clin Oncol 27(34): 5707–12
261. Wilkie C, White L, Dupont E, et al. (2005) An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. Am J Surg 190(4): 563–6
262. Wilson LD, Beinfield M, McKhann CF, Haffty BG (1993) Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. Cancer 72(1): 137–42
263. Won B, Reynolds HE, Lazaridis CL, Jackson VP (1999) Stereotactic biopsy of ductal carcinoma in situ of the breast using an 11-gauge vacuum-assisted device: persistent underestimation of disease. AJR Am J Roentgenol 173(1): 227–9
264. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. (2001) Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. Am Surg 67: 522–6
265. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. (2002) The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 9(3): 272–7
266. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. (2001) Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. Arch Surg 136: 563–8
267. Xing Y, Foy M, Cox DD, et al. (2006) Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg 93(5): 539–46
268. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, et al. (2005) Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. J Am Coll Surg 200(4): 516–26
269. Yu JC, Hsu GC, Hsieh CB, et al. (2005) Prediction of metastasis to non-sentinel nodes by sentinel node status and primary tumor characteristics in primary breast cancer in Taiwan. World J Surg 29: 813–8
270. Zakaria S, Pantvaidya G, Reynolds C, et al. (2008) Sentinel node positive breast cancer patients who do not undergo axillary dissection: Are they different? Surgery 143: 641–7
271. Zavagno G, Carcoforo P, Marconato R, et al. (2005) Role of axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. BMC Cancer 5: 28
272. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. (2008) A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Ann Surg 247: 207–13
273. Zavotsky J, Hansen N, Brennan MB, et al. (1999) Lymph node metastasis from ductal carcinoma in situ with microinvasion. Cancer 85(11): 2439–43

Oncologie (2011) 13: 755–757
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2079-8

Le cancer du sein de la femme âgée (hors situation métastatique)

Groupe de travail : Étienne Brain (oncologue médical), Élisabeth Carola (oncologue médical), Claire Falandry (oncologue médical), Gilles Freyer (oncologue médical), Frédérique Retornaz (oncologue gériatre)

Introduction

Ce travail de mise à jour des recommandations de 2009 s'est appuyé sur une revue de la littérature publiée depuis 2009 dans les domaines à la fois oncologique et gériatrique, mais aussi sur une analyse de l'impact de ces premières recommandations auprès des oncologues.

Proposition d'un dépistage (gériatrique) en deux étapes

Les recommandations de Nice–Saint-Paul-de-Vence de 2009 ont mis l'accent sur l'intérêt d'identifier les patientes à risque de vulnérabilité au travers d'un dépistage gériatrique. Celui préconisé, qui contenait plusieurs scores évaluant l'autonomie fonctionnelle (ADL, IADL), le statut cognitif (MMSE) et nutritionnel (MNA), est apparu trop complexe et consommateur de temps pour la plupart des oncologues. Depuis 2009, plusieurs publications ont démontré l'intérêt de scores simples de dépistage sur une population spécifiquement gériatrique, et notamment le score VES13 (Annexe 1), de niveau 2 grade B [14,11]. Un autre outil, la « aCGA » (pour *abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment*), a été validé de manière rétrospective sur un groupe de 513 sujets dont 43 % présentaient un cancer du sein, et peut être considéré comme de niveau 4, grade C [15]. Enfin, le score G8 (Annexe 2) est un outil de dépistage qui a été spécifiquement validé en oncologie générale sur une cohorte de 1 668 sujets (programme Oncodage promu par l'INCa) dont une majorité de cancers du sein ; il permet de prédire un test anormal lors d'une évaluation gériatrique multidimensionnelle avec une sensibilité de 76,6 % (supérieure à celle du VES13) et une spécificité de 64 %. Réalisable en quelques minutes, il permet au travers de huit items couvrant surtout les domaines nutritionnels d'établir un premier filtre pour une meilleure organisation du parcours de prise en charge [17]. Ces nouvelles publications conduisent à modifier les recommandations en faveur de l'utilisation de tels scores simples.

Après 70 ans : questionnement gériatrique systématique.

Outils de dépistage proposés :

– G8	(niveau 1) ;
– VES13	(niveau 2, grade B) ;
– aCGA	(niveau 4, grade C).

La terminologie « questionnement gériatrique » est préférée aux termes « évaluation gériatrique simplifiée » et « dépistage gériatrique ».

Ces scores permettent d'identifier la population justifiant d'une évaluation gériatrique multidimensionnelle.

Une évaluation gériatrique approfondie par le gériatre est recommandée en cas de :

– G8 ≤ 14	(niveau 1) ;
– VES13 ≥ 3	(niveau 2 grade B) ;
– aCGA anormale	(niveau 4 grade C).

Évaluation gériatrique préalable à la décision thérapeutique et évaluation de l'espérance de vie

En situation adjuvante, les algorithmes classiques d'aide à la décision thérapeutique en oncogériatrie apparaissent peu adaptés pour une décision individuelle qui prenne en compte à la fois les facteurs de risque carcinologiques, un questionnement gériatrique et une appréciation de l'espérance de vie. Alors que l'utilisation d'un algorithme n'est plus préconisée, une évaluation de l'espérance de vie globale, notamment avec le score de mortalité à quatre ans de Lee et al., garde pleinement son intérêt [10].

La décision de chimiothérapie adjuvante dépend de l'espérance de vie hors cancer et du pronostic du cancer.

Elle est peu adaptée à l'utilisation d'algorithmes décisionnels.

Elle repose sur la confrontation d'un questionnement gériatrique (ou d'une évaluation gériatrique simplifiée) et de l'évaluation oncologique.

L'espérance de vie peut être approchée à l'aide des scores de mortalité (niveau 2, grade B).

L'échelle de Lee apprécie l'espérance de vie à quatre ans et, par conséquent, peut aider à la décision d'un traitement adjuvant (accord professionnel).

Exploration ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est grevé d'un handicap fonctionnel majoré avec l'âge. Les recommandations

de 2009 faisaient état du manque de données spécifiques et de consensus en cas de ganglion sentinelle positif, certains auteurs proposant de réserver le curage complémentaire aux femmes sans comorbidité et avec une tumeur RH– [18]. À la lumière de deux études récentes [9,19], les recommandations peuvent être précisées.

En cas de ganglion sentinelle positif

Le curage complémentaire n'est pas justifié en cas d'envahissement i(+) ou mi (accord professionnel).

En cas de pN1a et de tumeur RH+ : l'abstention reste une option (accord professionnel).

Hormonothérapie néoadjuvante

Entre 2009 et 2010, de nombreuses publications [2,3,5–8,12,13] et une méta-analyse [16] ont évalué la place d'une hormonothérapie néoadjuvante, à la fois sur une population spécifiquement âgée [2,6] ou non. Ces publications ont consolidé les données antérieures, permettant des taux de traitements conservateurs entre 35 et 72 % [6]. Ces données renforcent le niveau de preuve pour l'hormonothérapie adjuvante, qui passe d'un niveau 2 (grade B) à un niveau 1 (grade A). Compte tenu de la persistance de taux de mastectomie très supérieurs chez les patientes âgées à taille tumorale égale et d'une utilisation encore suboptimale de l'hormonothérapie néoadjuvante, le groupe encourage cette option lorsque les tumeurs expriment des récepteurs hormonaux et sont de grade faible (I, II avec index de prolifération faible).

Pour les tumeurs RH+ et soit de grade I, soit de grade II avec prolifération faible, une hormonothérapie néoadjuvante doit être encouragée en absence de chirurgie conservatrice possible d'emblée pour des raisons de taille : cette stratégie permet dans un à deux cas sur trois d'éviter la mastectomie (niveau 1, grade A).

Les taux de réponse clinique et de conservation sont supérieurs avec les antiaromatases (niveau 1, grade A) [16].

Place de la chimiothérapie adjuvante

Au cours de la période 2009–2010, plusieurs résultats sur la chimiothérapie adjuvante chez les patientes âgées ont été publiés :

- les résultats de tolérance et faisabilité de l'étude de phase II GERICO 06 : une chimiothérapie par doxorubicine liposomale non pégylée en association au cyclophosphamide (schéma « MC ») est faisable sans avoir pour l'instant d'AMM (niveau 4 grade C) [4]. L'intérêt des formulations liposomales des anthracyclines est cependant souligné par la Société internationale d'oncogériatrie (SIOG) [1] ;
- l'observatoire français ADEP a recensé la faisabilité et la tolérance de l'association de quatre cycles de docetaxel–cyclophosphamide (TC) [schéma de Jones] chez 110 patientes âgées non sélectionnées ; il confirme la faisabilité du schéma TC avec G-CSF dans 49 % des cas (niveau 4 grade C) ;
- on rappelle que les schémas séquentiels (de type 3 FEC 100 puis 3 taxotère), très utilisés en France dans la population standard, n'ont pas été évalués au-delà de 70 ans, voire de 65 ans, et ne peuvent pas être considérés comme validés dans la population âgée.

Rappel : en cas de décision de chimiothérapie adjuvante **les schémas possibles** sont :

- 6 × CMF (niveau 1, grade A) ;
- les anthracyclines de première génération :
  - 4 × AC (niveau 1, grade A) ;
- les schémas avec taxanes sans anthracycline :
  - 4 × TC (niveau 2, grade B).

Une monothérapie par capécitabine n'est pas recommandée (niveau 2, grade A).

Les **schémas séquentiels n'ont pas été évalués chez des populations âgées**

Les analyses de toxicité sont rassurantes

- pour le schéma TC **niveaux 2 grade B** ;
- pour le schéma MC **niveau 4 grade C, (schéma hors** AMM).

Une **prophylaxie primaire par GCSF doit être systématiquement discutée (accord professionnel).**

Hormonothérapie adjuvante

La tolérance de l'hormonothérapie adjuvante et la prise en charge de ses effets secondaires fait l'objet d'une analyse spécifique par les recommandations de Nice–Saint-Paul-de-Vence. Les conséquences cognitives, induites à la fois par le tamoxifène et les antiaromatases, constituent néanmoins spécifiquement chez les patientes âgées une préoccupation de premier plan. Ces conséquences apparaissent réversibles à l'arrêt du traitement selon une publication récente (niveau 2, grade B).

Les troubles cognitifs, parfois induits par l'hormonothérapie adjuvante, sont réversibles à la fin du traitement (niveau 2 grade B)

Annexe 1. VES 13

Éléments d'évaluation	*Score*
Âge (années)	
75–84	1
≥ 85	3
Estimation personnelle de son état de santé	
Bon	0
Mauvais	1
Besion d'aide dans les activités quotidiennes	
Commission	1
Gestion de l'argent	1
Travaux domestiques	1
Transferts	1
Toilette	1
Besion d'aides autres	
Soulever 5 kg	1
Écrire et tenir des petits objets	1
Étendre le bras au-dessus de l'épaule	1
Marcher 1/4 de mile	1
Travaux domestiques lourds	1

Annexe 2. G8

	Items	*Réponses possibles (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 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 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 (kg/m^2)	0 : IMC < 18,5 1 : IMC = 18,5 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23c 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prends 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 1 : ne sait pas 2: aussi bonne 3 : meilleure
	Âge (années)	0 : > 85 1 : 80–85 2 : < 80
	Score total	**0–17**

Test G8 considéré anormal si ≤ 14

Références

1. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, et al. (2011) Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. Ann Oncol 22(2): 257–67
2. Barnadas A, Gil M, González S, et al. (2009) Exemestane as primary treatment of estrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. Br J Cancer 100(3): 442–9. Epub 2009 Jan 20
3. Bear HD (2010) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer: individualizing locoregional and systemic therapy. Surg Oncol Clin N Am 19(3): 607–26
4. Brain EG, Mertens C, Girre V, et al. (2011) Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: a French Geriatric Oncology Group (GERICO) phase II multicentre trial. Crit Rev Oncol Hematol 80(1): 160–70
5. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX (2010) Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. Br J Cancer 103(6): 759–64. Epub 2010 Aug 10
6. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. (2009) Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. Breast Cancer Res Treat 113(1): 145–51. Epub 2008 Feb 9
7. Ellis MJ, Miller WR, Tao Y et al. (2009) Aromatase expression and outcomes in the P024 neoadjuvant endocrine therapy trial. Breast Cancer Res Treat 116(2): 371–8. Epub 2008 Oct 22
8. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. (2008) Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst 100(19): 1380–8. Epub 2008 Sep 23
9. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. (2011) Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? Breast Cancer Res Treat DOI:10.1007/s10549-011-1486-2-Published on line
10. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, et al. (2006) Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA 295(7): 801–8
11. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, et al. (2010) Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. JCO 28(12): 2046–50
12. Mello-Grand M, Singh V, Ghimenti C, et al. (2010) Gene expression profiling and prediction of response to hormonal neoadjuvant treatment with anastrozole in surgically resectable breast cancer. Breast 121(2): 399–411. Epub 2010 Apr 29
13. Miller WR (2009) Clinical, pathological, proliferative and molecular responses associated with neoadjuvant aromatase inhibitor treatment in breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 118(4–5): 273–6
14. Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C (2011) Comparison of two frailty screening tools in older women with early breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 79: 51–64
15. Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S (2005) The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. Crit Rev Oncol Hematol 54: 129–36
16. Seo JH, Kim YH, Kim JS (2009) Meta-analysis of preoperative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 63(2): 261–6. Epub 2008 Mar 26
17. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. (2011) Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. J Clin Oncol 29 (suppl; abstr 9001)
18. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. (2001) Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann Oncol 12(7): 997–1003
19. Viehl CT, Langer I, Guller U, et al. (2011) Prognostic impact and therapeutic implications of sentinel lymph node micrometastases in early-stage breast cancer patients. J Surg Oncol 103(6): 531–3

Oncologie (2011) 13: 758–777
© Springer-Verlag France 2011
DOI 10.1007/s10269-011-2083-z

Cancer du sein méta-analyse en première ligne

Mise à jour des traitements en première ligne métastatique

**Groupe de travail : Nadine Dohollou (oncologue médical)
Gérard Ganem (radiothérapeute) Jean-Paul Guastalla (oncologue médical)
Rémy Salmon (chirurgien)**

Introduction

Nous proposons de présenter les résultats des essais rapportés à la phase métastatique depuis les précédentes recommandations de 2009 pour apprécier leur impact éventuel sur les pratiques.

Traitement d'entretien, de consolidation, de maintenance, de relais

Derrière ces termes, se cache la même stratégie, c'est-à-dire maintenir une « pression » sur la maladie métastatique soit en rémission complète, soit contrôlée après un traitement de première ou seconde ligne.

Aucune chimiothérapie ou hormonothérapie de relais n'a jamais fait la preuve de son impact sur la survie globale (SG) dans cette stratégie, néanmoins il semble que les traitements prolongés (neuf études randomisées) dans cette situation montrent un bénéfice vs des traitements courts, et notamment sur le versant qualité de vie, ce qui n'était pas forcément attendu.

Une revue de ces neuf études a été récemment faite par A. Sanchez Munoz [38] et tous ces essais montrent un bénéfice sur le temps jusqu'à progression et pour un d'entre eux un bénéfice en SG [1,8,11,12,13,17,18,32,34].

Une méta-analyse de quatre de ces essais publiés en 2003 [40] avait montré un bénéfice en SG, avec une réduction du risque de décès de 23 %.

Mais maintenant dix ans après, avec les data supplémentaires de huit essais randomisés avec 1 942 patientes, il a été montré qu'un traitement de chimiothérapie prolongé donnait une diminution de 8 % du risque de décès, indépendamment du type de chimiothérapie et du nombre de cycles.

Les deux essais récents de maintenance sont par paclitaxel, étude MANTA [13], et anthracycline liposomale : GEICAM 2001-01 [1]. L'étude MANTA évaluait l'apport du paclitaxel en maintenance après une association d'anthracyclines–paclitaxel chez les patientes en rémission ou stabilisées vs pas de traitement, l'étude intermédiaire n'ayant pas montré de différence en termes de temps jusqu'à progression ou survie, l'étude a été arrêtée.

L'étude du GEICAM évaluait l'apport d'une anthracycline liposomale chez des patientes en RC, RP ou stables après un traitement séquentiel doxorubicine–docétaxel, avec un bénéfice significatif sur le temps jusqu'à progression, sans toxicité importante.

L'hormonothérapie de relais pratiquée par la majorité des oncologues pour les patientes métastatiques, avec des tumeurs RH+, repose sur des convictions mais il existe à notre connaissance qu'un seul essai thérapeutique randomisé dans cette situation [21] évaluant l'apport de l'acétate de médroxyprogestérone. Cet essai montre un bénéfice sur le temps jusqu'à progression en faveur de l'hormonothérapie. Nous disposons ensuite de plusieurs études où l'hormonothérapie de maintenance ressort comme facteur favorable en analyse uni- et multivariée [2,29].

Cela permet à de nombreux auteurs de recommander cette pratique pour les patientes RE+ ou RP+.

Le trastuzumab a montré un bénéfice clinique chez les patientes porteuses d'un cancer du sein HER2+, métastatique n'ayant jamais reçu le trastuzumab [9], mais souvent cette thérapeutique est poursuivie après la progression, sans que nous disposions de data formelles.

Une méta-analyse sur données publiées vient de paraître [22], sur 194 articles revus, seuls 44 étaient éligibles et 16 comportaient toutes les données nécessaires pour analyse.

Nous ne disposons que d'une seule étude randomisée, celle de Minckwitz qui comparait chez des patientes progressives capécitabine seule ou associée au trastuzumab [44]. Il existe dans cette étude une augmentation de la réponse globale et du temps jusqu'à progression, sans impact sur la survie.

Les auteurs de cette revue sur des études publiées concluent donc que cette stratégie de maintenir le traitement par trastuzumab peut avoir un intérêt mais que nous manquons de phase III pour le démontrer. Néanmoins, nous devons nous interroger sur le rapport coût/bénéfice de cette stratégie, et cela a été fait par Matter-Walstra [24] qui a évalué l'utilisation du trastuzumab associé à la capécitabine. Cette étude du coût est basée sur l'étude clinique BIG 03-05 de Von Minckwitz et

n'appréhende pas les coûts indirects. Néanmoins, les auteurs montrent que la poursuite du trastuzumab après progression est plus chère que ce qui est considéré comme *cost effective*, mais qu'une diminution du coût du trastuzumab de 30–60 % pourrait changer les résultats de cette analyse. Les auteurs évoquent également les coûts/efficacité des associations lapatinib–capécitabine ou bevacizumab associé au paclitaxel pour les tumeurs HER2–, évaluation qui n'est pas plus favorable en termes de coût/efficacité.

En ce qui concerne la poursuite du trastuzumab après progression, 12 ans après sa découverte et des premiers résultats prometteurs, nous manquons cruellement de données pour préciser complètement son utilisation après la première ligne métastatique.

Les réponses viendront-elles de la recherche translationnelle ?

Cet exemple du manque de données en phase métastatique sur la première thérapeutique ciblée doit absolument nous faire réfléchir à des études de coût/efficacité associées aux études cliniques évaluant les nouvelles thérapeutiques.

Hormonothérapie

Pour les patientes ménopausées sous inhibiteur d'aromatase adjuvant, rappelons les recommandations de 2007 et de 2009 en première ligne métastatique :

Pas de traitement standard

Trois options :

- fulvestrant niveau 2, grade B ;
- exemestane niveau 2, grade B ;
- tamoxifène accord d'experts.

L'essai CONFIRM montre un bénéfice en survie sans progression (SPP) à utiliser le fulvestrant à la dose de 500 mg au lieu de 250 mg, tous les 28 j après une dose de charge.

Fulvestrant : essai CONFIRM

Essai randomisé comparant deux doses de fulvestrant IM, 500 contre 250 mg tous les 28 j après une dose de charge j1, j14, j28 (Tableau 1).

Il existe une différence en faveur de la dose de 500 mg significative pour la SPP : hasard ratio = 0,80 (IC 95 % : [0,68–0,94]) ; p = 0,006 non significative pour la SG : hasard ratio = 0,84 ; (IC 95 % : [0,69–1,03]) ; p = 0,091.

Recommandations 2011

Pas de modification des trois options (fulvestrant, exemestane, tamoxifène)

Dans le cas où l'option fulvestrant est choisie, la dose recommandée pour ce médicament est de 500 mg j1, j14, j28 puis tous les 28 j en intramusculaire (**niveau 2, grade A**).

Inhibition de la résorption osseuse

En présence de métastases osseuses, l'inhibition de la résorption osseuse diminue les événements osseux, et en 2009 a été recommandée dans cette situation l'utilisation d'un bisphosphonate (clodronate, pamidronate, zolédronate ou bandronate).

L'anticorps denosumab en se liant à RANK ligand inhibe la résorption osseuse par un mécanisme différent de celui des bisphosphonates. La comparaison en double insu au zolédronate montre une réduction significative des événements osseux par le denosumab avec une tolérance et une facilité d'utilisation meilleures.

Denosumab vs zolédronate [41]

Étude randomisée denosumab 120 mg en SC plus placebo IV (n = 1 026) vs acide zoledronique IV 4 mg ajusté à la créatininémie plus placebo SC (n = 1 020) toutes les quatre semaines.

Tableau 1. Comparaison Fulvestrant 500 mg contre Fulvestrant 250 mg

	Fulvestrant 500, n = 362 (%)	*Fulvestrant 250, n = 374 (%)*	*Odds ratio (IC 95 %)*
Réponse complète	4 (1,1)	1 (0,3)	
Réponse partielle	29 (8,0)	37 (9,9)	
Réponse objective	33 (9,1)	38 (10,2)	0,94 (0,57–1,55)
Stabilisation ≥ 24 semaines	132 (36,5)	110 (29,4)	1,28 (0,95–1,71)
Bénéfice clinique	165 (45,6)	148 (39,6)	
Stabilisation < 24 semaines	47 (13,0)	52 (13,9)	
Progression	140 (38,7)	167 (44,7)	
Non évaluable	10 (2,8)	7 (1,9)	
Durée médiane du bénéfice clinique (mois)	16,6	13,9	

Supplément quotidien en calcium et en vitamine D recommandé.

Le denosumab retarde significativement les événements osseux HR = 0,82 [0,71–0,95], p = 0,01 et diminue le risque du premier événement osseux et des suivants RR = 0,77 [0,66–0,89], p = 0,001. La SPP, la SG et les effets secondaires sont similaires dans les deux groupes. On observe plus d'événements rénaux et plus de réactions aiguës avec zolédronate et plus d'hypocalcémies avec denosumab. Une ostéonécrose de la mâchoire est observée chez 2,0 % des malades avec denosumab et 1,4 % avec zolédronate (p = 0,39).

Effets secondaires observés avec le denosumab et le zolédronate : analyse exploratoire de chaque événement sans ajustement (test exact de Fisher) [41] (Tableau 2).

Commentaire : le denosumab est significativement plus efficace que le zolédronate pour retarder et réduire le nombre d'événements osseux métastatiques. La tolérance est en faveur du denosumab et il n'est pas requis de dosage de la créatininémie avant son administration qui est particulièrement aisée en injection sous-cutanée mensuelle.

La durée du traitement n'est pas définie dans la publication (la durée de deux ans prévue par le protocole a été prolongée pour un nombre de malades non précisé). Les effets secondaires à long terme restent à préciser.

Après commercialisation le denosumab sera une option chez les patientes présentant un cancer du sein avec localisations métastatiques osseuses devant le clodronate, le pamidronate, le zolédronate et l'ibandronate (niveau 2, grade B).

Chimiothérapie

L'Abraxane® utilisé depuis plusieurs années aux États-Unis devrait prochainement être disponible en Europe et en France. Nous rapportons les principales études qui permettent de positionner le produit.

Nab–paclitaxel (Abraxane®) (Tableaux 3,4)

Étude de phase III pivotale [15]

Nab–paclitaxel 260 mg/m^2 i.v. (30 minutes) toutes les trois semaines n = 233 (pas de prophylaxie) vs paclitaxel 175 mg/m^2 i.v. sur trois heures toutes les trois semaines n = 227 (prophylaxie standard par dexaméthasone et antihistaminiques)

Tableau 2. Effets secondaires du Denosumab et du Zoledronate

	Denosumab (n = 1,020)		*Zoledronic acid (n = 1,013)*	
	No.	*%*	*No.*	*%*
Pyrexia	170	16.7	247	24.4
Bone pain	186	18.2	238	23.5
Arthralgia	250	24.5	291	28.7
Anemia	192	18.8	232	22.9
Chills	29	2.8	58	5.7
Pain	72	7.1	97	9.6
Renal Failure	2	0.2	25	2.5
Dyspepsia	52	5.1	74	7.3
Lumbar vertebral fracture	35	3.4	56	5.5
Increades alanine aminotransferase	28	2.7	47	4.6
Edema	22	2.2	40	3.9
Hypercalcemia	17	1.7	35	3.5
Metastases to spine	9	0.9	21	2.1
Skin hyperpigmentation	7	0.7	19	1.9
Hyperthermia	4	0.4	15	1.5
Bronchospasm	2	0.2	10	1.0
Increased blood urea	0	0.0	8	0.8
Acute renal failure	1	0.1	7	0.7
Toothache	57	5.6	37	3.7
Hypocalcemia	56	5.5	34	3.4

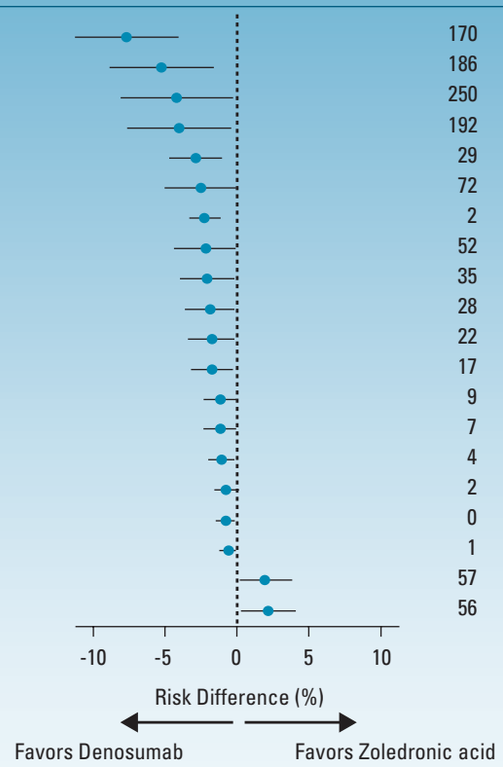


Tableau 3. Comparaison Nab-Paclitaxel-paclitaxel versus paclitaxel		
Caractéristiques de la population [15]		
	Nab–paclitaxel, n = 229	*Paclitaxel, n = 225*
Âge moyen (ans)	53	53
Foie	40 %	43 %
Poumon	32 %	35 %
Tissu mou seulement	16 %	13 %
Abdominal	4 %	3 %
Envahissement osseux	6 %	6 %
Inconnu	1 %	0 %
Anthracycline adjuvant et/ou en métastatique	77 %	78 %
Anthracycline métastatique seulement	50 %	58 %
Chimiothérapie antérieure pour maladie métastatique		
Aucune	42 %	40 %
1 schéma antérieur	41 %	43 %
2 schémas antérieurs	10 %	16 %
≥ 3 schémas antérieurs	7 %	2 %

Tableau 4. Comparaison Nab-Paclitaxel-paclitaxel versus paclitaxel							
Toxicité [15]							
	Nab–paclitaxel, n = 229			*Paclitaxel, n = 225*			
AE (%)	*Grade*			*Grade*			
	3		*4*	*3*		*4*	*p*
Neutropénie	25		9	32		22	< 0,001
Thrombopénie	< 1		0	< 1		0	0,290
Anémie	< 1		< 1	0		< 1	0,279
Neutropénie fébrile	< 1		< 1	< 1		0	0,491
Décès septique	0			0			–
Toxicité non hématologique [15]							
	Nab–paclitaxel, n = 229			*Paclitaxel, n = 225*			
Événements (%)	*Grade*			*Grade*			
	2	*3*	*4*	*2*	*3*	*4*	*P*[a]
Hypersensibilité	< 1	0	0	0	1	0	0,150
Flush	< 1	0	0	5	0	0	< 0,001
Neuropathie sensorielle[a]	20	10	0	10	2	0	< 0,001
Fatigue	13	8	< 1	16	3	< 1	0,062
Myalgies	12	7	0	15	2	0	0,567
Vomissements	4	3	< 1	4	1	0	0,022
Œdème	2	0	0	< 1	< 1	0	0,851

[a] Temps médian de récupération à un grade inférieur = 22 jours (17–22 jours) chez 24 malades.

Nab–paclitaxel améliore significativement le taux de réponse 33 % vs 19 % ($p = 0,001$) et améliore significativement la SPP 23,0 vs 16,9 semaines HR = 0,75 ($p = 0.006$) ; la différence de SG n'est pas significative HR = 0,90 (0,72–1,12), $p = 0,37$.

Conclusion : le nab–paclitaxel améliore significativement la SPP par rapport au paclitaxel toutes les trois semaines, modalité d'administration standard à l'époque aux États-Unis.

Comparaison nab–paclitaxel vs docétaxel [14]

Cette étude de phase II randomisée compare le nab–paclitaxel toutes les trois semaines ou hebdomadaire au standard français, le docétaxel administré toutes les trois semaines.

Schéma de l'étude :

Bras A : nab–paclitaxel 300 mg/m^2 toutes les trois semaines, *n* = 76.

Bras B : nab–paclitaxel 100 mg/m^2 par semaine (trois semaines sur quatre), *n* = 76.

Bras C : nab–paclitaxel 150 mg/m^2 par semaine (trois semaines sur quatre), *n* = 74.

Bras D : docétaxel 100 mg/m^2 toutes les trois semaines, *n* = 74.

Le nombre de malades (75 par bras) a été calculé pour comparer la tolérance hématologique et neurologique entre nab–paclitaxel et docétaxel ; pour un taux de réponse présumé de 30 % (IC 95 % entre 21 et 39 % dans chaque bras) (Tableau 5).

Conclusion : cette étude de phase II randomisée suggère un taux de réponse et de SPP en faveur de nab–paclitaxel, la dose de 150 mg/m^2 hebdomadaire donne le taux de réponse le plus élevé au prix d'un taux de neuropathie sévère plus élevé (35 % de grade 3 contre 19 %).

Tableau 5. Comparaison docetaxel versus 3 doses différentes de Nab-Paclitaxel

Efficacité [14]

	RR (%)	*IC 95 %*	*Médiane SSP[a] (mois)*	*IC 95 %*
Nab–paclitaxel 300 mg/m^2 par 3 semaines	37	26,0–47,7	11,0	7,3–15,0
Nab–paclitaxel 100 mg/m^2 hebdomadaire	45	33,6–55,9	12,8	9,0–14,7
Nab–paclitaxel 150 mg/m^2 hebdomadaire	49	37,3–60,0	12,9	10,9–16
Docétaxel 100 mg/m^2/3 semaines	35	24,3–46,0	7,5	6,2–9,0

Neuropathie périphérique [14]

	Nab–paclitaxel 300	*Nab–paclitaxel 100*	*Nab–paclitaxel 150*	*Docétaxel*
Grade 1	34	38	28	30
Grade 2	22	12	26	19
Grade 3	17	8	14	12
Grade 4	0	0	0	0

Temps médian jusqu'à amélioration de la neuropathie à un grade inférieur
Nab–paclitaxel 300 mg/m^2 toutes les trois semaines : 22 j
Nab–paclitaxel 100 mg/m^2 par semaines : 22 j
Nab–paclitaxel 150 mg/m^{2}semaines : 19 j
Docétaxel 100 mg/m^2 toutes les trois semaines : 37 j

Toxicité hématologique [14]

	Nab–paclitaxel 300	*Nab–paclitaxel 100*	*Nab–paclitaxel 150*	*Docétaxel*
Grade 1	20	22	15	3
Grade 2	29	33	32	3
Grade 3	39	20	35	19
Grade 4	5	5	9	75

[a] Nab–paclitaxel 150 mg/m^2 hebdomadaire vs docétaxel HR = 0,495 ; *p* = 0,065

Étude de phase I-II : nab–paclitaxel 100–125 mg/m^2 par semaine (Tableau 6)

Cette étude s'adresse à des malades préalablement traités par paclitaxel ou docétaxel.

L'étude montre avec nab–paclitaxel un bénéfice clinique chez un quart des malades ayant préalablement reçu un taxane.

Nab–paclitaxel en association avec bevacizumab

Dans l'étude RIBBON-1 le nab–paclitaxel représentait environ un tiers des taxanes utilisés (données laboratoire Abraxis).

En conclusion, la classe médicamenteuse des taxanes pourra être élargie à l'Abraxane® dès que le médicament sera mis à disposition (docétaxel–paclitaxel et nab–paclitaxel) (**niveau 2, grade B**).

Tableau 6. Etude de phase I-II : Nab-Paclitaxel 100 – 125 mg/m²/semaine

n = 106

	Nab–paclitaxel 100 mg/m² (n = 106)	*Nab–paclitaxel 125 mg/m² (n = 75)*
Âge médian (extrêmes), années	53 (34–76)	53 (33–74)
Maladie viscérale	94 %	89 %
> 3 sites métastatiques	65 %	69 %
Progression tumorale sous taxane en phase métastatique	88 %	89 %
Taxane hebdomadaire préalable en phase métastatique	*n* = 58	*n* = 41
Paclitaxel	40 %	44 %
Docétaxel	34%	37%
Paclitaxel/docétaxel (séquentiel)	26 %	20 %
Nombre de chimiothérapies préalables en phase métastatique, médiane (extrêmes)	3 (0–7)	3 (1–14)
Chimiothérapie adjuvante	*n* = 85	*n* = 79
Avec anthracycline	75 %	56 %
Avec taxane	29 %	27 %

	Nab–paclitaxel 100 mg/m²			*Nab–paclitaxel 125 mg/m²*		
	n	*Taux de RO*	*Contrôle de la maladie*	*n*	*Taux de RO*	*Contrôle de la maladie*
Population globale	106	14 %	26 %	75	16 %	37 %
Traitement antérieur par taxane pour la maladie métastatique						
Docétaxel	34	21 %	32 %	28	21 %	46 %
Paclitaxel	30	13 %	30 %	20	20 %	45 %
Docétaxel et paclitaxel	29	7 %	21 %	19	0	21 %
PFS (mo) 3,5 mois						
OS (mo) 9,1 mois						

Eribuline (Fig. 1, Tableau 7)

Cette molécule, non encore commercialisée en France, améliore la SG en troisième ligne ou plus de chimiothérapie.

L'eribuline est un inhibiteur dynamique des microtubules, analogue synthétique de l'halichondrine B extrait naturel d'une éponge marine.

Une étude randomisée 2 contre 1 chez 750 malades prétraitées par anthracyclines et taxanes ayant reçu deux ou plus lignes de chimiothérapie en phase métastatique (plus de 70 % des malades ont reçu également de la capécitabine) a comparé l'eribuline 1,4 mg/m², en perfusion de deux à cinq minutes j1 et j8 tous les 21 j à un traitement laissé au choix de l'investigateur (TCI) [43].

L'eribuline améliore la SG de 2,6 mois (médiane 13,2 vs 10,6 mois), $p = 0{,}041$; HR = 0,81 (IC 95 % [0,68–0,96]), $p = 0{,}01$.

Le taux de réponse est significativement amélioré : 12,2 contre 4,7 % ($p = 0{,}002$)

Recommandations 2011

L'eribuline devra être utilisée conformément à l'AMM quand elle sera disponible.

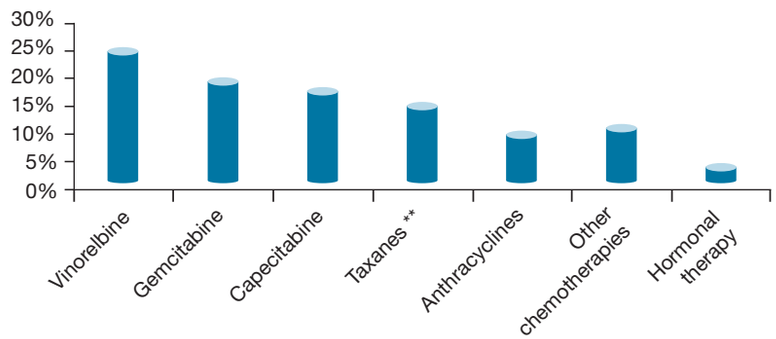


Fig. 1.

Traitements utilisés dans le groupe témoin (TCI)

Tableau 7. Eribuline versus traitement au choix de l'investigateir : toxicité

	Eribuline n = 503		*TCI n = 247*	
	Grade 3 (%)	*Grade 4 (%)*	*Grade 3 (%)*	*Grade 4 (%)*
Neutropénie	21,1	24,1	14,2	6,9
Leucopénie	11,7	2,2	4,9	0,8
Anémie	1,8	0,2	3,2	0,4
Neutropénie fébrile	3,0	1,2	0,8	0,4
	Eribuline (n = 503)		*TCI (n = 247)*	
	Grade 3 (%)	*Grade 4 (%)*	*Grade 3 (%)*	*Grade 4 (%)*
Asthénie	8,2	0,6	10,1	0
Neuropathie	7,8	0,4	2,0	0
Nausées	1,2	0	2,4	0
Dyspnée	3,6	0	2,4	0,4
Mucite	1,4	0	2,0	0
Syndrome mains–pieds	0,4	0	3,6	0
Effets secondaires, %	*Eribuline (n = 503)*		*TCI (n = 247)*	
Total	98,8		93,1	
Sérieux	25,0		25,9	
Conduisant à				
Interruption	5,0		10,1	
Discontinuation	13,3		15,4	
Réduction de dose	16,9		15,8	
Report de dose	35,2		32,4	
Fatal	4,0		7,3	
Lié au traitement	1,0		0,8	

Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées font l'objet d'une recherche clinique très active. Les derniers résultats dans le cancer du sein restent modestes.

Sorafenib

Quatre essais randomisés ne montrent aucun bénéfice du sorafenib en association à une chimiothérapie (capécitabine, docétaxel, paclitaxel) en termes de réponse, de SPP et de SG (Bergh J. ASCO 2010–Abs LBA1010 ; Crown J. ASCO 2010, abs LBA1011 ; Barrios et al. SABCS 2009, abs 46, communication orale ; Robert et al. Breast Conference 2010, communication orale).

La toxicité hématologique, l'asthénie et le syndrome mains–pieds sont significativement augmentés par le sunitinib par rapport à la chimiothérapie seule.

Recommandations 2011

Standard : pas d'utilisation du sorafenib.

Anti-PARP (poly [ADP-Ribose] polymérase)

Les premiers résultats obtenus par les anti-PARP sont extrêmement prometteurs.

BSI-201 (Tableau 8)

Phase II randomisée chez 123 patientes ayant un cancer du sein métastatique triple-négatif. Les patientes avaient reçu entre zéro et deux lignes de traitement au préalable pour la maladie métastatique.

Tableau 8. Etude de phase II randomisée Gemcitabine-Carboplatine +/- BSI-201

O'Shaughnessy et al., ASCO 2009 (ESMO 2010)	*Gemcitabine/ carboplatine (n = 44)*	*Gemcitabine/ carboplatine + BSI-201 (n = 42)*	*p*
Réponse objective *n* (%)	7 (16 %)	20 (48 %)	0,002
Bénéfice clinique *n* (%)	9 (21 %)	26 (62 %)	0,0002
Survie sans progression (mois)	3,3 HR = 0,342 (0,200–0,584)	6,5	< 0,0001
Survie globale (mois)	5,7 HR = 0,348 (0,189–0,649)	9,2	0,0005

Schéma :

- carboplatine (AUC 2, i.v., j1, j8)–gemcitabine (1 000 mg/m^2, i.v., j1, j8) ;
- vs carboplatine (AUC 2, i.v., j1, j8)–gemcitabine (1 000 mg/m^2, i.v., j1, j8) + BSI–201 (5,6 mg/kg, i.v., j1, j4, j8, j11).

Conclusion : il est exceptionnel de constater des différences aussi significatives en SG dans une étude de phase II randomisée. Les résultats de l'étude de phase III de confirmation sont attendus avec impatience.

Olaparib [42]

Une étude de phase II chez des patientes avec mutation constitutionnelle de BRCA1/2 où la moitié des tumeurs étaient triple-négatives, montre à 400 mg deux fois par jour une réponse objective exceptionnelle de 46 % ; une réduction de dose a été nécessaire chez un tiers des malades et un arrêt du traitement chez 30 %.

Là également, des études ultérieures sont nécessaires.

Recommandations 2011

Il est recommandé de ne pas utiliser des anti-PARP en dehors d'essais thérapeutiques.

Avastin

Les études avec ce produit sont anciennes, la question posée et de savoir si l'absence de bénéfice en survie observée dans les études randomisées remet en cause l'utilisation de ce médicament très coûteux.

Rappel des recommandations 2009 pour le bevacizumab

Il n'y a pas de facteur prédictif connu pour l'utilisation du bevacizumab (**accord d'experts**).

Le bevacizumab doit être associé à un taxane en première ligne métastatique : paclitaxel ou docétaxel (AMM) [**niveau 1, grade A**].

Il peut être associé à une autre CT (capécitabine–anthracyclines) en première ligne (niveau 3, grade B).

Le bevacizumab peut être poursuivi en monothérapie d'entretien après un traitement de première ligne (**niveau 4, grade C**).

L'utilité de l'emploi du bevacizumab au-delà de la première ligne n'est pas connue (**accord d'experts**).

Liste des principales études avec bevacizumab :

- en première ligne :
  - **E2100** (étude ouverte, bras contrôle : **paclitaxel à 90 mg/m² × 3 semaines**) [27] ;
  - *E2100 (paclitaxel ± bevacizumab 15 mg/kg)* [16,26] ;
  - **AVADO** (double insu bras témoin : **docétaxel à 100 mg/m² × 3 semaines**) [25] ;
  - **RIBBON** 1 (double insu, bras témoin : **capécitabine à 1 000 mg/m² × 2 par jour**, **doses optimales de docétaxel et de nab–paclitaxel**) ;
- en deuxième ligne :
  - Capécitabine ± avastin [28] ;
  - RIBBON 2 ;
  - Une méta-analyse sur données publiées.

Nous rapportons les principaux résultats de ces études pour aider la réflexion ; les résultats de ces essais en fonction des sous groupes sont rapportées ci-après (Fig. 2).

Étude AVADO [25] (Tableau 9)

Sept cent trente-six patientes.

Cancer localement avancé ou M + 1re ligne

Tableau 9. Comparaison Docetaxel Placebo vs Docetaxel Bevacizumab 7,5 mg/kg vs Docetaxel Bevacizumab 15 mg/kg

Étude AVADO : caractéristiques des patientes			
	Dx + Po (n = 241)	*Dx + Bz 7,5 (n = 248)*	*Dx + Bz 15 (n = 248)*
Âge médian	55 (29–83)	54 (26–83)	55 (27–76)
DFI ≥ 12 mois	81 %	75 %	82 %
> 3 sites	41 %	49 %	49 %
CT adjuvant	65 %	65 %	68 %
Taxane adjuvant	15 %	15 %	17 %
ER+	78 %	78 %	76 %
Étude AVADO : efficacité (comparaisons vs placebo)			
	Dx + Pbo	*Dx + Bz 7,5 mg/kg*	*Dx + Bz 15 mg/kg*
TR % (*p* vs docétaxel)	46,4	55,2 (*p* = 0,07)	64,1 (*p* < 0,001)
SSP mois	8,2	9,0 (*p* = 0,12)	10,1 (*p* = 0,006)
(*p* vs docétaxel)		HR = 0,80 (0,65 – 1,00) *p* = 0,045	HR = 0,67 (0,5465 – 0,83) *p* < 0,001
SG mois	31,9	30,8 (*p* = 0,72)	30,2 (*p* = 0,85)
(*p* vs docétaxel)		HR = 1,05 (0,8165–1,36)	HR = 1,03 (0,765–1,33)
Étude AVADO : toxicité			
	Dx (%)	*Dx + Bz 7,5 (%)*	*Dx + Bz 15 (%)*
Neutropénie fébrile	11,3	15,1	16,2
HTA	1,3	0,8	4,5
Thromboses veineuses	3,0	1,6	1,2
Thromboses artérielles	0	0	0,8
Perforation intestinale	0,9	0,4	0
Protéinurie	0	0,8	2,0

HER2 < 0

Objectif principal : SSP

Objectif secondaire : TR et SG

Cross-over autorisé

Schéma :

- docétaxel (Dx) 100 mg/m^2 + placebo (Po) ;
- docétaxel 100 mg/m^2 + bevacizumab (Bz) 7,5 mg/kg ;
- docétaxel 100 mg/m^2 + bevacizumab 15 mg/kg.

Cette étude montre que le bénéfice du bevacizumab est le même pour les malades ayant reçu des taxanes en n'adjuvant que celles n'en ayant pas reçu.

Étude RIBBON 1 (Robert et al. ASCO 2009, abs 1005) (Tableau 10)

Première ligne métastatique (*n* = 1 237)

Stratification :

- Intervalle de survie sans récidive
- Chimiothérapie adjuvante antérieure
- Nombre de sites métastatiques

Choix de chimiothérapie par l'investigateur : capécitabine, taxane ou anthracycline

- Capécitabine + bevacizumab, *n* = 409
- Capécitabine + placebo, *n* = 206
- Taxane/anthracyclines + bevacizumab, *n* = 415
- Taxane/anthracyclines + placebo, *n* = 207

Tableau 10. Chimiothérapie Bevacizumab versus chimiothérapie Placebo

Étude RIBBON 1 : efficacité population totale

Médiane SSP (mois)	*Placebo (207)*	*Bevacizumab (n = 415)*	*p*
Investigateurs	8 HR = 0,64 (0,52 – 0,80)	9,2	< 0,0001
Revue indépendante	8,3 HR = 0,77 (0,60 – 0,99)	10,7	0,04

Étude RIBBON 1 : efficacité selon chimiothérapie capécitabine

	Po (n = 206)	*Bz (n = 409)*	*p*
Médiane SSP (mois)	5,7	8,6	0,0002
Investigateurs	HR = 0,69 (0,56 – 0,84)		
	6,2	9,8	0,0011
Revue indépendante	HR = 0,68 (0,54 – 0,86)		

Étude RIBBON 1 : efficacité selon chimiothérapie

	Taxanes		*Anthracyclines*	
	Po (n = 104)	*Bz (n = 203)*	*Po (n = 103)*	*Bz (n = 212)*
Médiane SSP (mois)	8,2	9,2	7,9	9,2
HR (95% IC)	0,75 (0,56 – 1,01)		0,55 (0,40 – 0,74)	
p	0,0547		< 0,0001	

Étude RIBBON 1 : survie globale

	Capécitabine		*Tx/anthra*	
	PL (n = 206)	*BV (n = 409)*	*PL (n = 207)*	*BV (n = 415)*
Décès (%)	35	30	35	34
Médiane SG (mois)	21,2	29,0	23,8	25,2
HR (IC 95 %)	0,85 (0,63 – 1,14)		1,03 (0,77–1,38)	
p	0,27		0,83	
Survie à 1 an (%)	74	81	83	81
p	0,076		0,44	

Étude RIBBON 1 : Toxicité

Événements (%)	*Capécitabine*		*Taxanes*		*Anthracyclines*	
	Po (n = 201)	*Bz (n = 404)*	*Po (n = 102)*	*Bz (n = 203)*	*Po (n = 100)*	*Bz (n = 210)*
Hémorragies	0,5	0,2	0	5,4	0	0
Neutropénie fébrile	0	0	2,0	7,9	5,0	3,8
Perforation GI	0	0	1,0	2,0	0	0
Hypertension	1,0	9,4	2,0	8,9	0	10,0
Baisse FEV	0,5	1,0	0	2,0	0	2,9
Neutropénie	1,0	1,2	4,9	9,4	4,0	4,3
Protéinurie	0	2,2	0	3,4	0	1,9
Neuropathie	0,5	3,0	8,8	8,4	0	0,5
Mal. thromboembolique	3,5	4,8	4,9	2,0	1,0	2,9

Méta-analyse des 3 essais de première ligne métastatique avec bevacizumab (O'Shaughnessy et al. ASCO 2010, abs 1005) (Tableau 11)

Critères retenus pour l'inclusion dans la méta-analyse

Randomisation : chimiothérapie conventionnelle ± bevacizumab

Suivi médian 23–35 mois

Caractéristiques tumorales identiques

Environ 25 % de tumeurs triple-négatives

Résultats de chaque essai séparé (Tableau 12)

Dans la méta-analyse, le bénéfice de bevacizumab en SPP est observé dans les différents sous-groupes pronostiques (O'Shaughnessy et al. ASCO 2010, abs 1005).

Toxicité du bevacizumab par rapport au groupe témoin sans bevacizumab : méta-analyse portant sur 3 841 patientes randomisées (Tableau 13).

En résumé

On dispose de trois essais multicentriques randomisés, bien conduits avec une méthodologie correcte, qui montrent un bénéfice significatif en SPP avec une tolérance acceptable. Cependant, l'absence de bénéfice sur la SG constitue une réserve sérieuse quant à l'intérêt en termes de santé publique du bevacizumab dont le coût économique est majeur.

Peut-on approcher cette discordance plus précisément ?

Absence de SG et bénéfice en SPP, analyse théorique

Trois raisons peuvent empêcher d'observer une différence en SG quand une différence significative existe en SPP : un excès de décès dû au traitement expérimental, l'utilisation du produit expérimental en *cross-over* et la variabilité d'évolution naturelle de la maladie après la progression :

• la première raison de ne pas observer de différence en SG alors qu'il existe une différence significative en

Tableau 11. Méta-analyse des 3 essais de première ligne métastatique avec Trastuzumab

Méta-analyse		
(O'Shaughnessy et al. ASCO 2010, abs 1005)	Non-bevacizumab (*n* = 1 008)	Bevacizumab (*n* = 1 439)
Survie sans progression		
Médiane (mois) HR (IC 95 %)	6,7 0,64 (0,57–0,71)	9,2
Survie globale		
Médiane (mois) HR (IC 95 %) Survie à 1 an (%)	26,4 0,97 (0,86–1,08) 77	26,7 82

Tableau 12. Résultat séparé des essais de la méta-analyse

	E2100 (n = 722)		*AVADO (n = 488)*		*RIBBON-1, capécitabine (n = 615)*		*RIBBON-1, taxanes ou anthracyclines (n = 622)*	
	Cont.	*Bz*	*Cont.*	*Bz*	*Cont.*	*Bz*	*Témoin*	*Bz*
SSP (mois)	5,8	11,3	7,9	8,8	5,7	8,6	8,0	9,2
HR (IC 95 %)	0,48 (0,39–0,61)		0,62 (0,48–0,79)		0,69 (0,56–0,84)		0,64 (0,52–0,80)	
p	< 0,0001		0,0003		0,0002		< 0,0001	
Cross-over	–		51 %					

Tableau 13. Méta analyse : toxicité du Bevacizumab par rapport au groupe contrôle sans Bevacizumab (3841 patientes randomisées)

Cuppone et al. ASCO 2010, abs 1045	*Risque relatif*	*p*
Protéinurie	9,55 (3,44–26,5)	< 0,0001
Hypertension artérielle	5,15 (1,60–16,6)	0,006
Hémorragies	3,05 (1,13–8,23)	0,028
Neutropénie fébrile	1,39 (1,07–1,83)	0,015
Toxicité neurologique	1,20 (1,01–1,43)	0,044

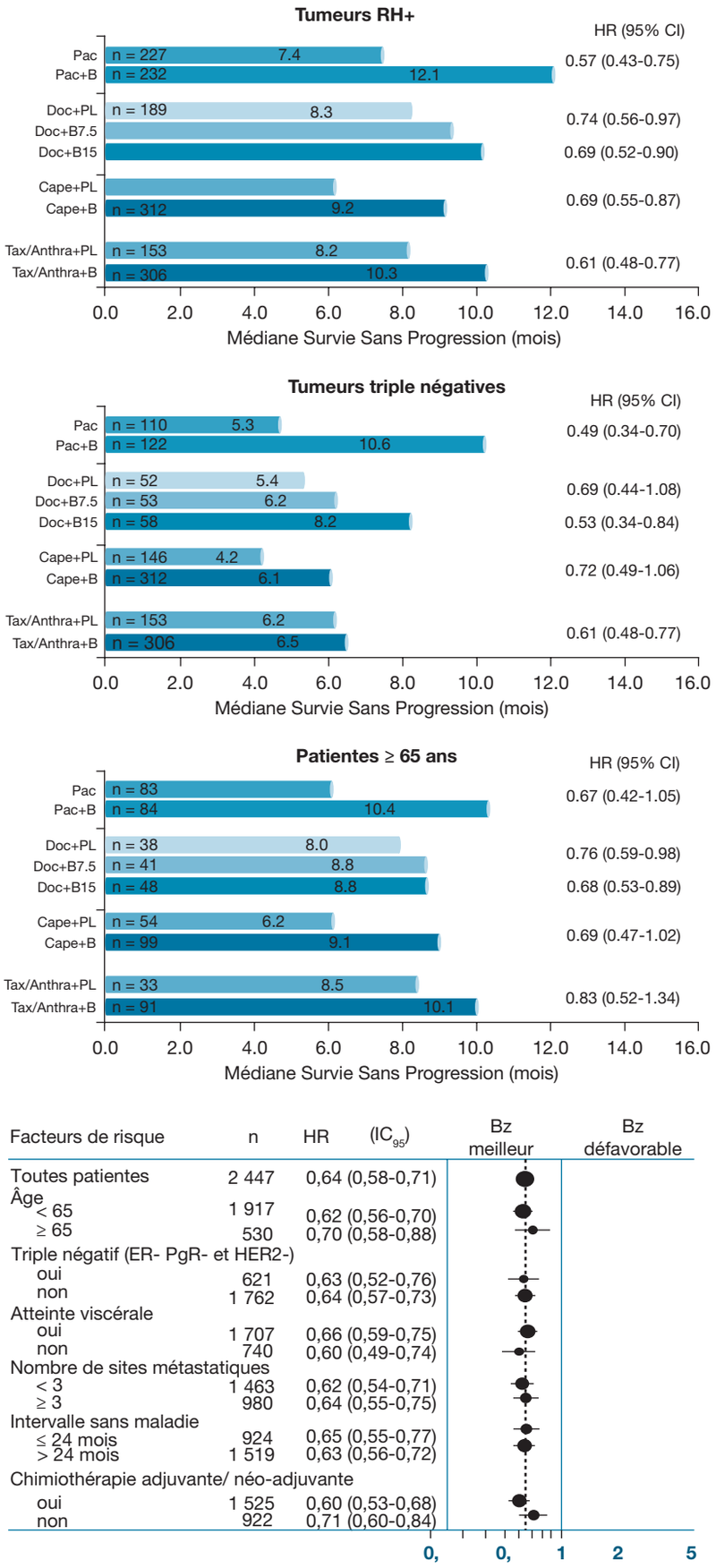


Fig. 2.

Résultats des essais du Bevacizumab en fonction des sous groupes

SPP serait que les décès toxiques[1] liés au traitement expérimental viennent annuler le bénéfice en SPP.

Une méta-analyse chez 10 217 malades regroupant les essais randomisés avec bevacizumab dans toutes les pathologies cancéreuses montre une augmentation significative des décès toxiques sous bevacizumab (2,5 contre 1,7 %), RR = 1,46 (IC 95 % : [1,09–1,94] ; $p = 0,01$), mais pour le cancer du sein cette explication n'est pas suffisante puisque 12 décès toxiques ont été observés chez 1 079 sous bevacizumab contre 10 chez 806 malades du groupe témoin : RR = 0,69 (0,30–1,62) [37] ;

- la deuxième raison est évidente : le produit expérimental utilisé en *cross-over* peut atténuer la différence en SG ; 50 % des malades des études AVADO et RIBBON-1 ont reçu du bevacizumab en *cross-over*, ce qui est en mesure de gommer partiellement le bénéfice attendu du bevacizumab sur la SG ;

- une troisième raison peut être avancée purement statistique en fonction de la survie postprogression (SPP) [3] : Broglio et Berry définissent la durée de SPP comme la durée de SG moins la durée de la SPP (SPP = SG – SSP).

Dans une population donnée, si aucun traitement efficace n'est disponible après progression, la SG est strictement corrélée à la SPP. Et une différence significative de SPP doit se traduire par une différence significative et parallèle en SG, et en corollaire la taille des échantillons calculée pour démontrer une différence de SPP sera la même pour observer une différence de SG.

En réalité, la variabilité d'évolution de la maladie influe directement sur le nombre de malades nécessaire : les modèles mathématiques montrent que la différence en SG est influencée par la durée de la SPP ; plus la SPP est longue, plus le bénéfice lié à la substance dans la SPP se dilue en postprogression et plus la probabilité d'observer une différence de SG diminue, imposant d'augmenter fortement le nombre d'inclusions pour annuler cette variabilité et constater un bénéfice en SG [3] ; autrement dit, quand la SSP est « courte » par rapport à la SG et la SPP longue, la probabilité d'observer une différence en SG est faible.

Broglio et Berry concluent que prendre la SG comme critère de jugement principal quand la SPP est longue (> 12 mois par exemple) est un objectif trop ambitieux et inadapté [3], cet objectif reste valable quand la SPP est brève de l'ordre de quelques mois.

L'exemple modélisé par Broglio et Berry montre en l'absence de *cross-over* qu'avec une puissance de 85 % nécessaire pour détecter un bénéfice significatif en SSP de six à neuf mois et avec une médiane de SPP de 20 mois, la probabilité de détecter une différence en SG sera de l'ordre de 20 % (cf. courbes ci-après) (Figs. 3, 4).

Application à la méta-analyse du bevacizumab :

- la SPP du groupe témoin est de 6,7 mois ;
- la SPP du groupe bevacizumab est de 9,2 mois ;
- la SG du groupe témoin est de 26,4 mois ;
- la SPP du groupe témoin est donc de 26,4 – 6,7 = 19,7 mois.

Le modèle mathématique de Broglio et Berry appliqué à la méta-analyse du bevacizumab montre que la probabilité d'observer une amélioration de la SG est de 20 % (sans aucunement tenir compte du *cross-over* réalisé chez plus de 200 malades).

Dit autrement : si par hypothèse le bevacizumab améliore significativement la SG, mathématiquement on a plus de huit chances sur dix de ne pas l'observer dans la méta-analyse de ces études.

Au total, dans le cancer du sein où la variabilité d'évolution est particulièrement grande, où l'évolution après la première ligne de chimiothérapie métastatique est relativement longue et où la maladie reste sensible à de nombreuses molécules dans les lignes suivantes, une substance efficace sur la SPP peut influencer favorablement la SG sans que l'on mette en évidence cette amélioration.

Courbes montrant la probabilité d'observer une différence en SG en fonction de la durée de SPP et de la durée de la SPP [3].

Recommandations 2011 : pas de nouvelles données, cependant l'utilisation du bevacizumab dont l'administration est contrainte par les recommandations administratives :

L'utilisation du bevacizumab est restreinte à une association avec paclitaxel en première ligne métastatique.

Tumeurs HER2(+) RH(+)

La surexpression d'HER2 est souvent perçue comme nécessitant un traitement par chimiothérapie associée à un anti-HER2, l'hormonothérapie étant considérée comme inadaptée.

Cette attitude automatique n'est pas soutenue par le résultat des études réalisées : la place de l'hormonothérapie reste primordiale pour les tumeurs surexprimant HER2 comme pour les tumeurs ne surexprimant pas HER2.

Pronostic des tumeurs HER2 (+) RH+

On dispose de relativement peu de données rapportant le pronostic selon les récepteurs hormonaux en cas de surexpression d'HER2.

Brufsky constate que le pronostic est meilleur quand les RH sont positifs avec une médiane de

[1] Remarquons que le critère « survie sans progression » est rarement défini dans les publications et jamais dans les communications orales ; habituellement, les décès ne sont pas pris en considération.

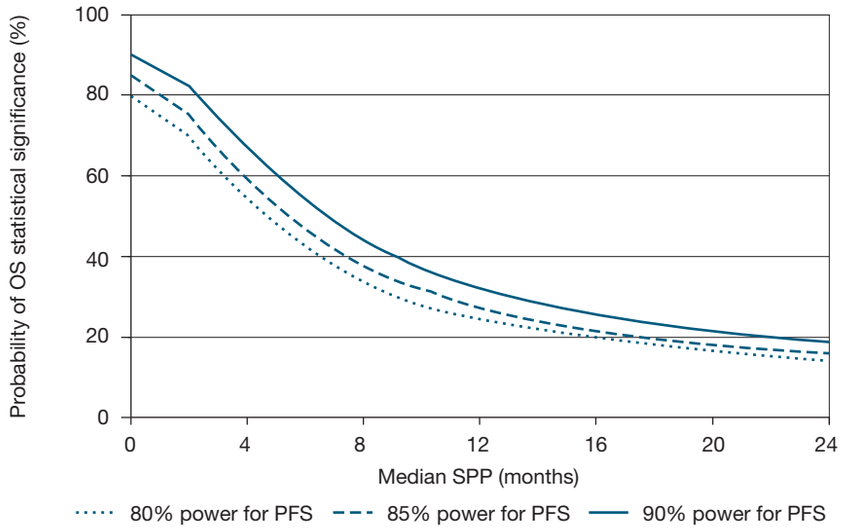


Fig. 3.

Probabilité d'observer une différence significative en Survie Globale en fonction de la Survie Post Progression. Les trois courbes comparent une Survie Sans Progression de 6 mois versus 9 mois avec une puissance statistique variable de 90%, 85% et 80%

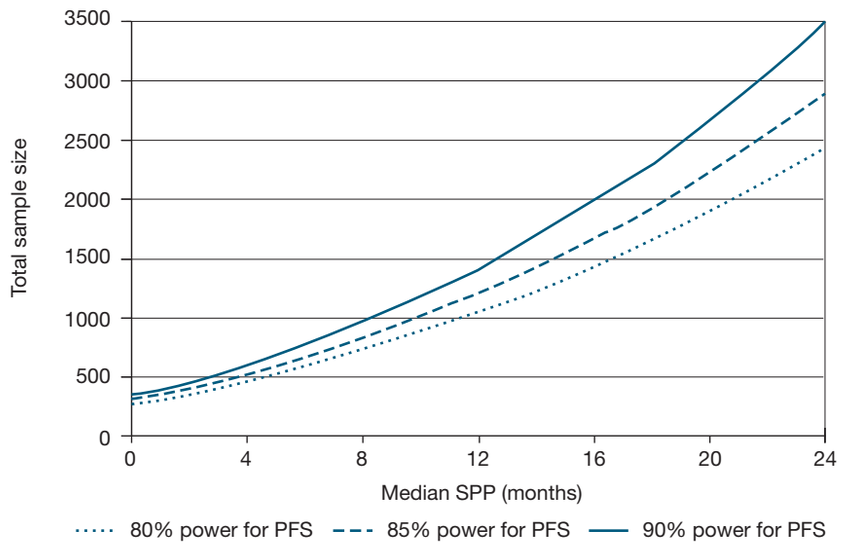


Fig. 4.

Taille des échantillons nécessaires pour détecter une différence significative de Survie Globale à partir de la médiane de Survie Post Progression. Les trois courbes représentent la probabilité d'une différence significative de Survie Globale avec trois puissances statistiques variables de 90%, 85% et 80%

survie de 29,4 mois (IC 95 % = [19,1–non obtenu]) contre 24,1 mois (IC 95 % = [19,8–31,4]), constate une efficacité identique pour les RH positifs ou négatifs du trastuzumab seul ou en association à la chimiothérapie et constate qu'une hormonothérapie préalable n'altère pas l'efficacité du trastuzumab [4].

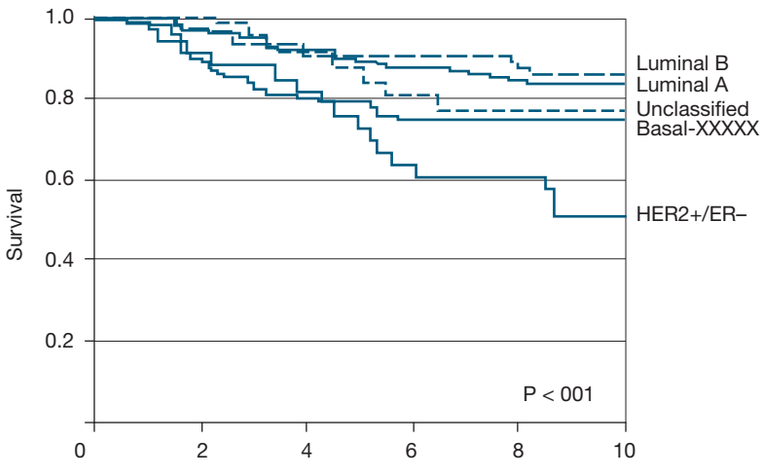
Dans le Carolina Breast Cancer Study, la survie des tumeurs RH+ est identique qu'il y ait surexpression d'HER2 (luminal B = ER+ et/ou PR + HER2+) ou non (luminal A = ER+ et/ou PR + HER2–) [6] comme on le constate (Fig. 5[2]) :

[2] Les traitements reçus par les malades ne sont pas rapportés.

Survie de la population de Caroline selon les sous-groupes immunohistochimiques [6].

Dans la série du Wisconsin [35] où 46 % des malades ont reçu une chimiothérapie, 70 % une hormonothérapie et 65 % une radiothérapie, on constate que la SG et la survie sans récidive sont identiques pour le groupe ER/PR+, HER2– et le groupe ER/PR+, HER2+ (Tableau 14).

Dans la série coréenne de 198 tumeurs HER2 surexprimées, on constate de même que le pronostic est significativement meilleur pour le sous-groupe RH+ que pour le sous-groupe RH– [36] (Tableau 15).



No. at Risk					
Luminal B	76	67	65	63	17
Luminal A	246	225	215	107	81
Unclassified	30	25	25	23	0
Basal-XXXXX	80	75	72	71	25
HER2+/ER–	50	27	21	20	7

Prevalence was luminal A = 51%, luminal B = 15%, XXXXX = 20%, HER2+/ER– = 7%, and unclassified = 6%

Fig. 5.

Courbes de survie des cas regroupés par sous types immunohistochimiques (Carolina Breast Cancer)

Tableau 14. Survie Globale et Survie Sans Récidive en fonction des sous groupes ER/PR+, Her2- et ER/PR+, Her2+

Hasard ratios (IC 95 %) ajustement sur âge, stade, grade, n et chimiothérapie [35]

Sous-type	*Survie globale*	*Survie sans récidive*
ER/PR+, HER2–	1,00	1,00
ER/PR+, HER2+	1,03 (0,52–2,05)	1,03 (0,52–2,05)
ER/PR–, HER2+	1,34 (0,69–2,62)	1,54 (0,80–2,96)
ER/PR–, HER2–	1,75 (1,01–3,03)	1,83 (1,06–3,17)

Tableau 15. Différence des caractéristiques des malades en fonction des sous groupes ER/PR+, Her2- et ER/PR+, Her2+ (Série coréenne, tumeurs HER-2 surexprimées [36])

	Total HER2+ (n = 198) (%)		*HER2+/ER+ (n = 87) (%)*		*HER2+/ER- (n = 111) (%)*		*p (χ^2)*
Chimiothérapie adjuvante	181	(91,4)	80	(92,0)	101	(91,0)	0,810
Radiothérapie	125	(63,1)	56	(64,4)	69	(62,2)	0,750
Hormonothérapie adjuvante	85	(42,9)	84	(96,6)	1	(0,9)	< 0,0001
Survie Sans Progression analysée à differentes dates après la chirurgie initiale							
< 24 mois	87	(43,9)	25	(28,7)	62	(55,9)	< 0,0001
< 36 mois	135	(68,2)	51	(58,6)	84	(75,7)	0,011
< 48 mois	165	(83,3)	67	(77,0)	98	(88,3)	0,035
< 60 mois	179	(90,4)	74	(85,1)	105	(94,6)	0,024

En conclusion

- Pour les tumeurs surexprimant HER2, le pronostic est significativement meilleur quand les récepteurs hormonaux sont exprimés ;
- quand les récepteurs hormonaux sont positifs, le pronostic des tumeurs HER2+ n'est pas différent de celui des tumeurs HER2–.

Traitements anti-HER2

Les deux essais associant un inhibiteur d'aromatase et un anti-HER2 ont été publiés. Nous rapportons les principaux résultats de ces deux publications.

Essai TAnDEM : association anastrozole trastuzumab vs anastrozole [20] (Tableau 16)

L'association trastuzumab–anastrozole améliore significativement en ITT la SPP : HR = 0,63 [0,47–0,84], médiane : 4,8 vs 2,4 mois ; $p = 0,0016$ et pour les tumeurs RH(+) centralisées (150 malades), l'amélioration est de 5,6 contre 3,8 mois ($p = 0,006$) ; il n'y a pas de différence en SG en notant que 70 % des malades du bras anastrozole ont reçu du trastuzumab à la progression. L'association entraîne plus d'effets secondaires de grade 3 (23 contre 15 %) et de grade 4 (5 contre 1 %) et neuf malades sont sorties d'étude pour toxicité avec l'association contre une malade avec anastrozole seul.

Commentaires

Aucune malade n'a reçu préalablement un inhibiteur d'aromatase.

Cette étude confirme une hormonosensibilité médiocre des tumeurs HER2+, avec à la fois une probabilité de réponse faible (6,8 % dans le bras anastrozole seul, 20,3 % dans le bras anastrozole + trastuzumab) et une durée de réponse brève : les 3,8 mois de SSP du bras anastrozole seul sont à mettre en parallèle avec les 11 mois observés avec anastrozole pour les tumeurs RH+ sans distinction d'HER2 dans la publication de Nabholtz et al. [33], mais les populations traitées sont un peu différentes (7 % seulement de métastases hépatiques dans cette dernière étude contre 30 % dans l'étude TAnDEM).

Cependant, 15 % de malades bénéficient plus de deux ans de l'association anastrozole–trastuzumab par opposition à une proportion plus faible de longs répondeurs avec l'association de chimiothérapie paclitaxel–trastuzumab [39].

On ne dispose pas de facteur prédictif de la réponse à l'association Inhibiteur d'aromatase–trastuzumab.

La deuxième étude a été réalisée avec le lapatinib.

Essai EGF 30008 : association létrozole–lapatinib vs létrozole placebo [19] (Tableau 17)

Deux cent dix-neuf malades tumeurs HER2+.

Létrozole 2,5 mg + lapatinib 1,500 mg.

Les commentaires sont les mêmes que pour l'étude TAnDEM.

Faible hormonosensibilité des tumeurs HER2+ (médiane de SPP avec létrozole seul de 3 mois et de 8,2 mois avec létrozole–lapatinib contre 9,4 mois avec létrozole seul dans une population à la fois HER2 < 0 et HER2+ comportant environ 45 % de métastases viscérales [30,31]).

Conclusion : en association à l'hormonothérapie, les anti-HER2 améliorent significativement la SPP par rapport à une hormonothérapie seule.

Méta-analyse des essais avec lapatinib [45]

La méta-analyse des données publiées des trois essais avec lapatinib (capécitabine vs capécitabine–lapatinib [5], paclitaxel vs lapatinib–paclitaxel [10] et létrozole vs létrozole–capécitabine [19] met en relief la cohérence du bénéfice du lapatinib en SPP dans chacun des essais, avec au total par un gain significatif en SG, que ce soit en association à une chimiothérapie ou à une hormonothérapie (Tableau 18).

Commentaire : dans cette méta-analyse, le poids de l'essai avec hormonothérapie (Johnston) se compare favorablement au poids des deux essais avec chimiothérapie.

Tableau 16. Comparaison Anastrozole Trastuzumab versus Anastrozole

Étude TAnDEM : principales caractéristiques de la population				
	AT		*A*	
Âge médian	56 ans		54 ans	
Intervalle libre depuis diagnostic	25,6 mois		27,3 mois	
Sites métastatiques				
Poumon	32 %		46 %	
Foie	32 %		28 %	
Os	62 %		51 %	
Tamoxifène adjuvant	60 %		66 %	
Tamoxifène métastatique	5 %		3 %	
Chimiothérapie	53 %		59 %	
TAnDEMa : résultats				
(mois)	*Témoin*	*Anti-HER2*	*HR (IC 95 %)*	*p*
Survie sans progression	3,8	5,6	0,62	0,006
Survie globale	28,6	34,1	0,85	0,451

[a] Pour récepteurs hormonaux positifs centralisés (en ITT : 23,9 vs 28,5 mois).

Tableau 17. Comparaison Létrozole Lapatinib versus Létrozole Placebo

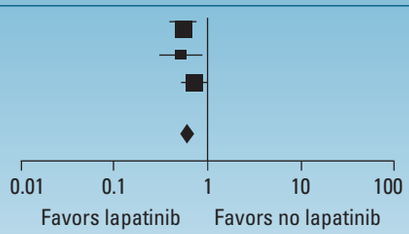
Étude EGF 30008 : principales caractéristiques de la population HER2+		
	Létrozole–placebo	*Létrozole–lapatinib*
Âge médian	59	60
Intervalle libre depuis diagnostic		
≥ 6 mois	62	66
< 6 mois	38	34
Sites métastatiques		
Poumon	37	39
Foie	34	30
Os seul	17	14
Tamoxifène (arrêté ≥ 1 an)	56	53
Chimiothérapie	47	55
Étude EGF 30008 population HER2+ : taux de réponse		
	Létrozole–lapatinib (%)	*Létrozole–placebo (%)*
Réponse complète	5	4
Réponse partielle	28	15
Bénéfice clinique	48	29
Étude EGF 30008 : survie sans progression population HER2+		
	Létrozole–placebo (n = 108)	*Létrozole–lapatinib (n = 111)*
Progression ou décès	89 (82 %)	88 (79 %)
PFS médiane mois	3,0	8,2
Hasard ratio (IC 95 %)	0,71 [0,53–0,96]	
p	0,019	
Étude EGF 30008 : survie globale population HER2+		
	Létrozole–placebo (n = 108)	*Létrozole–lapatinib (n = 111)*
Décédées	54 (50 %)	50 (45 %)
SG médiane mois	32,3	33,3
HR (IC 95 %)	0,74 [0,5–1,1]	
p	0,113	

Tableau 18. Méta analyse des trois essais publiées avec Lapatinib [(Capecitabine vs Capecitabine Lapatinib (Cameron), Paclitaxel vs Lapatinib Paclitaxel (Di Leo) et Létrozole vs Létrozole Capecitabine

(a)

Study	*Log (HR)*	*SE*	*Weight (%)*	*HR IV, random, 95% CI*	*HR IV, random, 95% CI*
Cameron *et al.*	– 0.5978	0.1569	41.1	0.55 (0.40–0.75)	
Di Leo *et al.*	– 0.6539	0.2603	14.9	0.52 (0.31–0.87)	
Johnston *et al.*	– 0.3425	0.1515	44.0	0.71 (0.53–0.96)	
Total (95% CI)			100.0	0.61 (0.50–0.74)	

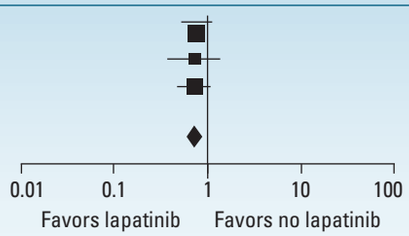
Heterogeneity: $\pi^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.82$, d.f. = 2 ($P = 0.40$); $P = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 4.91$ ($P < 0.00001$)



(b)

Study	*Log (HR)*	*SE*	*Weight (%)*	*HR IV, random, 95% CI*	*HR IV, random, 95% CI*
Cameron *et al.*	– 0.2458	0.1814	46.8	0.78 (0.55–1.12)	
Di Leo *et al.*	– 0.3011	0.3196	15.1	0.74 (0.40–1.38)	
Johnston *et al.*	– 0.3011	0.2011	38.1	0.74 (0.50–1.10)	
Total (95% CI)			100.0	0.76 (0.60–0.97)	

Heterogeneity: $\pi^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.05$, d.f. = 2 ($P = 0.98$); $P = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 2.22$ ($P = 0.03$)



Mise en parallèle des essais d'hormonothérapie et de chimiothérapie en association avec un anti-HER2

Si l'association chimiothérapie–anti-HER2 est très supérieure à l'association hormonothérapie anti-HER2, cela doit apparaître de façon éclatante en mettant en parallèle des essais réalisés en première ligne métastatique avec ces deux types de traitement, ce que nous proposons de faire ci-dessous en sachant parfaitement qu'une telle mise en parallèle ne doit absolument pas être considérée comme une comparaison statistique. Nous nous attacherons simplement aux ordres de grandeur.

Caractéristiques des malades incluses dans les différents essais testant un anti-HER2

Étude pivotale de Slamon [39]

Tableau 19. Comparaison chimiothérapie versus chimiothérapie plus Trastuzumab

Chimiothérapie trastuzumab vs chimiothérapie (première ligne métastatique) : principales caractéristiques de la population[a] [39]

Traitement dans l'étude	*Anthracyclines*	*Anthracyclines–trastuzumab*	*Paclitaxel*	*Paclitaxel–trastuzumab*
n	138	143	96	92
Âge médian	54	54	51	51
RH+	–	–	–	–
Méta. foie	–	–	–	–
Méta. poumon	–	–	–	–
Chimio. adjuvante	37 %	57 %	100 %	97 %
Hormonothérapie[b]	57 %	62 %	56 %	55 %

[a] Un quart environ de tumeurs HER2 deux croix.
[bb] Hormonothérapie adjuvante et métastatique

Étude de phase II randomisée de Marty [23]

Tableau 20. Comparaison Docetaxel versus Docetaxel plus Trastuzumab

Docétaxel–trastuzumab vs docétaxel (première ligne métastatique) : principales caractéristiques de la population [23]

	Docétaxel	*Docétaxel–trastuzumab*
n	94	92
Âge médian	55	53
RH+	56 %	41 %
Méta. foie	54 %	49 %
Méta. poumon	43 %	40 %
Chimio. adjuvante	68 %	71 %
Anthracyclines adj.	55 %	64 %
Hormonothérapie adj.	47 %	44 %

Tableau 21. Comparaison Anastrozole plus Trastuzumab versus Anastrozole

Étude TAnDEM : principales caractéristiques de la population [20]

	AT	*A*
Âge médian	56 ans	54 ans
Intervalle libre depuis diagnostic	25,6 mois	27,3 mois
Sites métastatiques		
Poumon	32 %	46 %
Foie	32 %	28 %
Os	62 %	51 %
Tamoxifène adjuvant	60 %	66 %
Tamoxifène métastatique	5 %	3 %
Chimiothérapie	53 %	59 %

Tableau 22. Comparaison Iz plus Lapatinib versus Létrozole plus Placebo

Étude EGF 30008 : principales caractéristiques de la population HER2+ [19]

	Létrozole–placebo	*Létrozole–lapatinib*
Âge médian	59	60
Intervalle libre depuis diagnostic		
≥ 6 mois	62	66
< 6 mois	38	34
Sites métastatiques		
Poumon	37	39
Foie	34	30
Os seul	17	14
Tamoxifène (arrêté ≥ 1 an)	56	53
Chimiothérapie	47	55

Efficacité des différents types de chimiothérapie et d'hormonothérapie associés à un anti-HER2 (Tableaux 23,24 et Figs. 6,7)

Tableau 23. Efficacité des chimiothérapies ou hormonothérapies associées à un anti HER-2

Survie sans progression dans les différents essais de trastuzumab en première ligne métastatique

(mois)	*Témoin*	*Anti-HER2*	*HR (IC 95 %)*	*p*
TAnDEM[a] (tamoxifène ± trastuzumab) [20]	3,8	5,6	0,62	0,006
EGF 30008 (létrozole ± lapatinib) [19]	3,0	8,2	0,71	0,019
Paclitaxel–anthracyclines ± trastuzumab [39]	4,5	6,9	0,51 (0,41–0,63)	< 0,001
Docétaxel ± trastuzumab [23]	6,1	11,7	–	0,0001

[a] Pour les récepteurs hormonaux positifs centralisés (en ITT : 23,9 vs 28,5 mois).

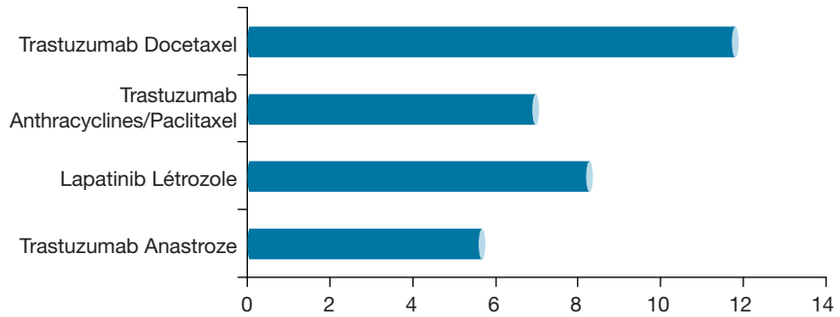


Fig. 6.

Survie sans progression en mois

Tableau 24. Survie Globale dans les différents essais d'anti HER-2 en première ligne métastatique

(mois)	*Témoin*	*Anti-HER2*	*HR (IC 95 %)*	*p*
TAnDEM[a] (tamoxifène/trastuzumab) [20]	28,6	34,1	0,85	0,451
EGF 30008 (létrozole/lapatinib) [19]	33,3	32,3	–	NS
Paclitaxel–anthracyclines/trastuzumab [39]	20,3	25,1	–	0,046
Docétaxel/trastuzumab [23]	22,7	31,2	–	0,0325
Trastuzumab/vinorelbine[b] [7]	–	23,7	–	–

[a] Pour récepteurs hormonaux positifs centralisés (en ITT : 23,9 vs 28,5 mois).
[b] *n* = 69 ; réponse = 62,9 % ; survie sans progression de 9,9 mois.

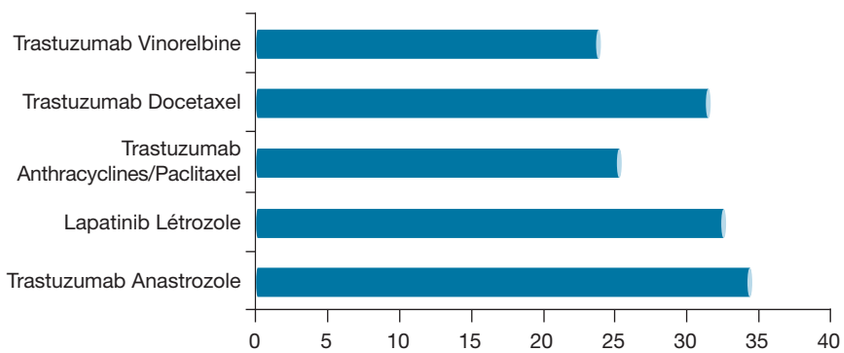


Fig. 7.

Survie globale en mois

Commentaire

Les Survies sans progression des essais avec hormonothérapie comparées à celles des essais avec chimiothérapie sont plutôt rassurantes.

Et pour les tumeurs surexprimant HER2, la SG est plus longue pour les malades traitées par hormonothérapie et anti-HER2 par rapport à celles traitées par chimiothérapie et trastuzumab.

Deux raisons peuvent être invoquées :

• d'une part, les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux ont un meilleur pronostic (toutes les malades des essais avec hormonothérapie ont des récepteurs hormonaux positifs contre la moitié seulement pour les essais de chimiothérapie) ;

• d'autre part, moins de métastases hépatiques sont présentes dans les essais d'hormonothérapie (environ 30 %) que de chimiothérapie (environ 50 %).

En tenant compte de ces réserves et des nombreux biais possibles, il paraît toutefois difficile de concevoir que de commencer le traitement par une hormonothérapie pour les tumeurs RH+ HER2+ pourrait être délétère en termes de survie.

Bien entendu, seule une étude randomisée permettrait de répondre à cette importante question stratégique : étude comparant inhibiteur d'aromatase associé à un anti-HER2 vs chimiothérapie associée à un anti-HER2.

Rappelons les recommandations de 2007 et de 2009 pour les tumeurs RH+ :

• choix d'hormonothérapie ou de chimiothérapie dans les différentes situations cliniques ;

  – pas de facteurs d'agressivité : indication d'hormonothérapie première (**niveau 2, grade B**) ;

  – facteurs d'agressivité : indication de chimiothérapie première (**niveau 2, grade B**) ;

  – pour les patientes HER2+ : ces options restent valides (**accord d'experts**) ;

• hormonothérapie pour patientes ménopausées RH+ et HER2+ :

  – pas de standard ;

  – options en fonction de l'agressivité de la maladie :

    ○ hormonothérapie seule (**accord d'experts**) ;

    ○ inhibiteur d'aromatase associé à un anti-HER2 (**niveau 1, grade A**) ;

    ○ chimiothérapie + trastuzumab (**niveau 1, grade A**).

Recommandations 2011

Pas de modification.

Références

1. Alba E, Ruiz-Borrego M, Margeli M, et al. (2010) Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin vs observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. Breast Cancer Res Treat 122(1): 169–76
2. Berruti A, Zola P, Buniva T, et al. (1997) Prognostic factors in metastatic breast cancer patients obtaining objective response or disease stabilization after first-line chemotherapy with epirubicin. Evidence for a positive effect of maintenance hormonal therapy on overall survival. Anticancer Res 17(4A): 2763–8
3. Broglio KR, Berry DA (2009) Detecting an overall survival benefit that is derived from progression–free survival. J Natl Cancer Inst 101(23): 1642–9
4. Brufsky A, Lembersky B, Schiffman K, et al. (2005) Hormone receptor status does not affect the clinical benefit of trastuzumab therapy for patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 6(3): 247–52
5. Cameron D, Casey M, Press M, et al. (2008) A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine vs capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Research and Treatment 112(3): 533–43
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. (2006) Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 295(21): 2492–502
7. Chan A, Martin M, Untch M, et al. (2006) Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. Br J Cancer 95(7): 788–93
8. Coates A, Gebski V, Bishop JF, et al. (1987) Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. N Engl J Med 317(24): 1490–5
9. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. (1999) Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 17(9): 2639
10. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. (2008) Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 26: 5544–52
11. Ejlertsen B, Pfeiffer P, Pedersen D, et al. (1993) Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. Eur J Cancer 29A(4): 527–31
12. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, et al. (1998) Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation vs maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. J Clin Oncol 16(5):1669–76
13. Gennari A, Amadori D, De Lena M, et al. (2006) Lack of Benefit of Maintenance Paclitaxel in First-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 24(24):3912–8
14. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. (2009) Significantly longer progression-free survival with nab–paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27(22): 3611–9
15. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. (2005) Phase III trial of nanoparticle albumin–bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 23(31): 7794–803

16. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. (2009) Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel vs paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27(30): 4966–72
17. Gregory RK, Powles TJ, Chang JC, Ashley S (1997) A randomised trial of six vs twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. Eur J Cancer 33(13): 2194–7
18. Harris AL, Cantwell BM, Carmichael J, et al. (1990) Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitozantrone) for advanced breast cancer. Lancet 335(8683): 186–90
19. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, et al. (2009) Lapatinib combined with letrozole vs letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27(33): 5538–46
20. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. (2009) Trastuzumab plus anastrozole vs anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 27(33): 5529–37
21. Kloke O, Klaassen U, Oberhoff C, et al. (1999) Maintenance treatment with medroxyprogesterone acetate in patients with advanced breast cancer responding to chemotherapy: results of a randomized trial. Breast Cancer Res Treat 55(1): 51–9
22. Mannocci A, De FE, de WC, et al. (2010) Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. Tumori 96(3): 385–91
23. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 23(19): 4265–74
24. Matter-Walstra KW, Dedes KJ, Schwenkglenks M, et al. (2010) Trastuzumab beyond progression: a cost-utility analysis. Ann Oncol 21(11): 2161–8
25. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. (2010) Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 28(20): 3239–47
26. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab vs paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 357: 2666–76
27. Miller KD (2003) E2100: a phase III trial of paclitaxel vs paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 3(6): 421–2
28. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. (2005) Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 23(4): 792–9
29. Montemurro F, Rondon G, Ueno NT, et al. (2002) Factors affecting progression–free survival in hormone-dependent metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell transplantation: role of maintenance endocrine therapy. Bone Marrow Transplant 29(10): 861–6
30. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. (2001) Superior efficacy of letrozole vs tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 19(10): 2596–606
31. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. (2003) Phase III Study of Letrozole Vs Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 21(11): 2101–9
32. Muss HB, Case LD, Richards F, et al. (1991) Interrupted vs continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. N Eng J Med 325(19): 1342–48
33. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. (2000) Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. J Clin Oncol 18(22): 3758–67
34. Nooij MA, de Haes JC, Beex LV, et al. (2003) Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients. Eur J Cancer 39(5): 614–21
35. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN (2009) Breast cancer subtypes based on ER/PR and HER2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. Clin Med Res 7(1–2): 4–13
36. Park Y, Lee S, Cho E, et al. (2010) Patterns of relapse and metastatic spread in HER2-overexpressing breast cancer according to estrogen receptor status. Cancer Chemother Pharmacol 66(3): 507–16
37. Ranpura V, Hapani S, Wu S (2011) Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 305(5): 487–94
38. Sanchez-Munoz A, Perez-Ruiz E, Ribelles N, et al. (2008) Maintenance treatment in metastatic breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther 8(12): 1907–12
39. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. New Eng J Med 344(11): 783–92
40. Stockler M, Wilcken N, Coates A (1997) Chemotherapy for metastatic breast cancer–when is enough enough? [editorial]. Eur J Cancer 33(13): 2147–8
41. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. (2010) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 28(35): 5132–9
42. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. (2010) Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 376(9737): 235–44
43. Twelves C, Loesch D, Blum JL, et al. (2010) A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate vs treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane J Clin Oncol 28(18s). Abstract CRA1004
44. von MG, Du BA, Schmidt M, et al. (2009) Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 27(12): 1999–2006
45. Yip AY, Tse LA, Ong EY, Chow LW (2010) Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. Anticancer Drugs 21: 487–93

Springer
the language of science

springer.com

Une mise au point actuelle sur un sujet rarement traité !

- ► Compte rendu du congrès de la Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire (SFSPM)
- ► Contribution des meilleurs experts francophones du domaine
- ► Surdiagnostic et surtraitement : deux thématiques rarement traitées en oncologie

COMMANDEZ MAINTENANT !

Cancer du sein : surdiagnostic, surtraitement. *À la recherche de nouveaux équilibres*.

Compte rendu des 33es Journées de la Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire (SFSPM)
Marseille, 9-11 novembre 2011

Sous la direction de P. Bonnier, J. Jacquemier, B. Séradour

A chaque étape de la prise en charge des cancers du sein, à vouloir trop bien faire, il est possible que l'on en fasse trop.

On sait que les progrès du dépistage, des traitements locaux et généraux ont permis d'obtenir une baisse de la mortalité. Toutefois, les nouvelles techniques d'imagerie ont mis à jour des lésions de nature ambigue dont l'évolution vers un cancer est incertaine. Le doute évolutif et le principe de précaution peuvent alors induire des traitements excessifs.

Ce principe de « sécurité » prévaut aussi pour les traitements généraux parfois prescrits pour des cancers de très bon pronostic ou systématiquement associés alors que leurs bénéfices réels sont encore insuffisamment évalués et leurs effets délétères trop peu évoqués.

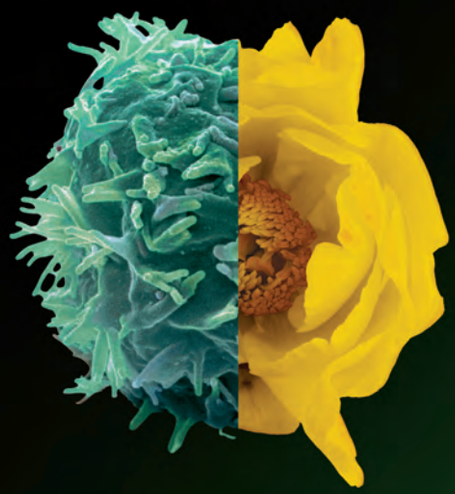
Entre surdiagnostic et surtraitement, et le risque d'une prise en charge incomplète, il nous faut trouver de nouveaux équilibres pour nos patientes, en toute indépendance.

2011. 248 p. Broché.
ISBN 978-2-8178-0248-0 ► **25 €**

Pour commander, contactez votre libraire ou à défaut ► par courrier : Springer Customer Service Center • Haberstr. 7 • 69126 Heidelberg, Allemagne
► **Tél. :** 00800 777 46 437 n° vert gratuit ► **Fax :** +49 (0) 6221 - 345 - 4229 ► **Email :** orders-HD-individuals@springer.com
Prix TTC en France. Pour les autres pays, la TVA locale est applicable. Prix hors frais de port. Les prix et autres détails sont susceptibles d'être modifiés sans avis préalable.

SPR00581_0248_ 10269_09/11

Une stratégie thérapeutique adaptée dans le cancer du sein métastatique RH+/HER2+*



* Tyverb® est indiqué dans le traitement du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase.

Remb. Séc. Soc. 100 % – Agréé Collect.
Boîte de 84 comprimés.

Tyverb®
lapatinib

TYVERB® 250 mg. ***LAPATINIB.*** COMPRIMÉS PELLICULÉS. **COMPOSITION** : Chaque comprimé : 250 mg de lapatinib, sous forme de ditosylate monohydraté de lapatinib. **Excipients*.** **FORME PHARMACEUTIQUE :** Forme ovale, biconvexe, jaunes et gravés "GS XJG" sur une face. **DONNÉES CLINIQUES : Indication :** Tyverb est indiqué, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) : - en association à la capécitabine,chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique (cf Propriétés pharmacodynamiques). - en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée . Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase (cf Propriétés pharmacodynamiques). **Posologie et mode d'administration* :** Traitement à initier uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux. Surexpression des récepteurs ErbB2 définie par score IHC3+, ou IHC2+ par immunohistochimie avec amplification génique, ou par amplification génique seule. Tyverb doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas. Ne pas diviser la dose quotidienne. En cas d'oubli d'une prise, ne pas remplacer la dose oubliée et prendre la suivante comme prévu à la posologie journalière recommandée. Administration en association à la capécitabine : Posologie recommandée de Tyverb : 1250 mg (soit 5 comprimés) en une prise/ jour, en continu ; CTJ : 90,63 €- boite de 2x70 comprimés. Dose recommandée de capécitabine : 2000 mg/m²/jour, en 2 prises à 12 heures d'intervalle, du jour J1 à J14 d'un cycle de 21 jours, au cours d'un repas, ou dans les 30 minutes suivant la prise alimentaire. Voir le Résumé de caractéristiques de Produit de la capécitabine. Administration en association avec un inhibiteur de l'aromatase : Posologie recommandée de Tyverb : 1500 mg (soit 6 comprimés) en une prise/ jour, en continu. CTJ : 109,50 €- boite de 84 comprimés. Posologie recommandée de l'inhibiteur de l'aromatase co-administré, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant. *Report de prise et réduction de la posologie. Evènements cardiaques :* En cas de diminution symptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) : grade 3 ou plus selon la classification du NCI – CTCAE, ou de diminution de la FEVG à une valeur < à la limite normale : arrêt du traitement. Reprendre Tyverb à 1000 mg/j (si associé avec capécitabine) ou 1250 mg /j (si associé avec un inhibiteur de l'aromatase) après une interruption d'au moins 2 semaines et à condition que la FEVG soit revenue à une valeur normale et que le patient soit asymptomatique. Symptômes pulmonaires de grade 3 ou plus selon la classification du NCI – CTCAE : arrêt du traitement. *Autres toxicités :* Grade 2 ou plus selon la classification du NCI - CTCAE : interrompre ou arrêter le traitement. Envisager la reprise du traitement à 1250 mg/jour (si associé avec capecitabine) ou à 1500 mg/jour (si associé avec un inhibiteur de l'aromatase), après diminution de la toxicité, ou après retour au grade 1 ou à la normale. En cas de réapparition de toxicité, le traitement par Tyverb pourra être repris à une posologie réduite (1000 mg/j si association avec la capécitabine ou 1250 mg/j si association avec un inhibiteur de l'aromatase). Insuffisance rénale légère à modérée : aucun ajustement posologique nécessaire. Insuffisance rénale sévère : utiliser avec précaution. Insuffisance hépatique : En cas d'altérations sévères de la fonction hépatique, le traitement par Tyverb doit être arrêté et ne pas être réintroduit. Insuffisance hépatique modérée à sévère : utiliser avec prudence. Enfants : non recommandé. Sujets âgés de plus de 65 ans : données limitées. **Contre-indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du médicament. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi* :** - Evaluation de la FEVG avant toute initiation de traitement chez tous les patients. Contrôle de la FEVG tout au long du traitement. Attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée. - Administration avec prudence chez les patients ayant des facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QTc (hypokaliémie, hypomagnésémie, syndrome du QT long congénital ou traitements associés). - Surveillance étroite des patients afin de détecter les symptômes d'une éventuelle toxicité pulmonaire. - Evaluation de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique. Attention particulière pour les patients ayant une insuffisance hépatique modérée et sévère. - Evaluation du transit intestinal des patients à l'initiation du traitement. Demander aux patients de signaler rapidement toute modification de leur transit intestinal. Prise en charge précoce de la diarrhée à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques. En cas de diarrhée sévère, réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse avec interruption ou arrêt du Tyverb. *Administration concomitante à éviter :* - Jus de pamplemousse. - Inhibiteurs puissants du cyt. CYP3A4 (par exemple : ritonavir, saquinavir, télithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone). - Inducteurs connus du cytochrome CYP3A4 (rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis *(Hypericum perforatum)*. - Traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique. - Médicaments ayant un index thérapeutique étroit et substrats du CYP3A4 (par exemple : cisapride, pimozide et quinidine) ou du CYP2C8 (par exemple : répaglinide). - Inhibiteurs (kétoconazole, itraconazole, quinidine, verapamil, ciclosporine, érythromycine) et inducteurs (rifampicine, millepertuis) des protéines de transport Pgp et BCRP. Paclitaxel (175 mg/m² toutes les 3 semaines) : surveillance étroite et instauration d'un traitement précoce de la diarrhée. *In vitro*, le lapatinib inhibe les protéines de transport Pgp, BCRP et OATP1B1. La pertinence clinique de cet effet n'a pas été évaluée. Il ne peut être exclu que le lapatinib affecte la pharmacocinétique des substrats de la Pgp (par exemple : digoxine), la BCRP (par exemple : topotécan) et l'OATP1B1 (par exemple : rosuvastatine) (Cf. Propriétés pharmacocinétiques). Irinotécan : risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan. Adaptation posologique d'irinotécan à envisager. **Grossesse et allaitement :** Grossesse : ne pas utiliser sauf en cas de nécessité **absolue.** Recommander aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception et d'éviter **de débuter une** grossesse pendant le traitement par Tyverb L'allaitement doit être interrompu chez les femmes recevant un traitement contenant Tyverb. **Effets indésirables* : El rapportés comme étant associés au lapatinib seul :** Très fréquent (≥ 1/10): diarrhées pouvant conduire à une déshydratation et dans quelques cas à une insuffisance rénale aigüe secondaire à une déshydratation sévère, nausées, vomissements, rash (incluant dermatite acnéiforme), anorexie, fatigue. Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) : diminution de la FEVG, affections de l'ongle (incluant paronychie), hyperbilirubinémie, hépatotoxicité. Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) : atteinte pulmonaire interstitielle/ pneumopathie. Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000) : réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie). **El rapportés comme étant liés à l'association lapatinib + capécitabine,** Très fréquent (≥ 1/10) : insomnie, dyspepsie, sécheresse cutanée, stomatite, constipation, douleurs abdominales, érythrodysesthésie palmo-plantaire, douleurs au niveau des extrémités, douleurs dorsales, inflammation des muqueuses. Fréquent (≥1/100 et < 1/10) : céphalées. **El rapportés comme étant liés à l'association lapatinib + létrozole.** Très fréquent (≥1/10) : céphalées, bouffées de chaleur, sécheresse cutanée, alopécie, prurit, douleurs au niveau des extrémités, douleurs dorsales, arthralgies, asthénie, epistaxis, toux, dyspnée. Fréquent (≥1/100 et <1/10) : constipation. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES* :** Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de protéine kinase, code ATC : L01XE07. **Durée et précautions particulières de conservation :** 2 ans et à conserver à une température < 30°C. **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** 3400938379518 : plaquette thermoformée (PA/Alu/PVC/Alu)-boite de 2 x 70 comprimés. Prix = 2537,74 €. 3400938379457 : plaquette thermoformée (PA/Alu/PVC/Alu)-boite de 70 comprimés (présentation non commercialisée en ville). 3400949164349 : plaquette thermoformée (PA/Alu/PVC/Alu)-boite de 84 comprimés. Prix : 1532,99 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Remb.Séc.Soc.100% - Agréé Collect. **TITULAIRE DE L'AMM :** Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Royaume-Uni. **REPRÉSENTANT LOCAL :** Laboratoire GlaxoSmithKline - 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00. Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45. **DATE D'APPROBATION :** Mars 2011. Version nº TYVE1R1_11. *** Pour une information complète sur le produit, veuillez vous reporter au RCP du produit disponible auprès de notre laboratoire.**

gsk GlaxoSmithKline Oncology

3311TYVE06 – Mars 2011 – © Laboratoire GlaxoSmithKline

ONCO_1102757_ann_210x280_V2_SR_ML_Reduites_TYVERB.indd 1 17/03/11 18:27:27

Copyright / *Copyright*

ONCOLOGIE
La Revue Francophone de Formation en Oncologie

ONCOLOGIE est la revue francophone de référence pour la formation continue des oncologues.
Elle apporte, à travers des dossiers thématiques et des rubriques variées, des réponses synthétiquesà des questions qui se posent dans la pratique quotidienne.
Son approche est multidisciplinaire. Elle souhaite faire le lien entre tous ceux qui font avancer la cancérologie – biologistes, thérapeutes, épidémiologistes, pathologistes, diagnosticiens... – et ceux qui à un titre ou à un autre, sont sur le terrain – cancérologues médicaux, radiothérapeutes, chirurgiens, spécialistes d'organe, psychologues, généralistes...

Dans cette perspective, ONCOLOGIE diffuse des revues générales et des articles de synthèses, des observations cliniques, des informations pratiques, des nouvelles sur l'actualité organisationnelle, des comptes rendus.
Elle diffuse également des suppléments. Un supplément dédié à la Recherche Clinique, publie deux fois par an, des articles de méthodologie et de réflexion sur la recherche clinique en France et des informations sur les essais en cours en France. Informations, suggestions et lettres à la rédaction peuvent être adressées auprès de l'éditeur.

La Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO) est affiliée à la revue Oncologie (www.sfco-esso.com).
La Fédération Française des Oncologues Médicaux (FFOM) est affiliée à la revue Oncologie.

Copyright
Ne peuvent être présentés au comité de rédaction que des manuscrits n'ayant pas été simultanément présentés autre part, n'ayant pas déjà été publiés ou n'étant pas en cours de publication. En présentant un manuscrit, les auteurs s'engagent à déléguer à la maison d'édition, à partir du moment où l'article est accepté, le copyright de celui-ci, les droits de reproduction photographique, en microforme ou par tout autre moyen, de traductions et de tirage à part compris.
L'autorisation de l'éditeur est nécessaire pour toute reproduction, photographique, en microforme ou par un autre moyen, du texte, des illustrations ou des tableaux.
Bien que les conseils et informations donnés dans ce périodique soient censés être vrais et exacts au moment de la mise sous presse, les auteurs, les rédacteurs et la maison d'édition n'assument aucune responsabilité quant aux erreurs et omissions qui pourraient se produire.
La maison d'édition ne peut donner aucune garantie, explicite ou implicite, quant au contenu de chaque numéro.
La Rédaction du journal rappelle que les opinions exprimées dans les articles ou reproduites dans les analyses n'engagent que les auteurs.

Éditions
Springer-Verlag France
22, rue de Palestro – F-75002 Paris, France

Directeur de publication
Guido Zosimo-Landolfo

Service éditorial/fabrication
Éditrice
Nathalie L'Horset-Poulain
e-mail : nathalie.lhorset-poulain@springer.com
Tél. : +33.(0)1.53.00.98.67 - Fax : +33.(0)1.53.00.98.61

Secrétaire de rédaction
Anne Baatard
e-mail : anne.baatard@springer.com
Tél. : +33.(0)1.53.00.98.86 - Fax : +33.(0)1.53.00.98.61

Production
Calliope Sevrin
e-mail : calliope.sevrin@springer.com
Tél. : +33.(0)1.53.00.98.72 - Fax : +33.(0)1.53.00.98.61

Service publicité et partenariat
Karine Pech
e-mail : karine.pech@springer.com
assistée par Céline Li
e-mail : celine.li@springer.com
Tél. : +33.(0)1.53.00.98.73 ou 70 - Fax : +33.(0)1.53.00.98.84

Abonnements
Le volume 13 (12 numéros) paraît en 2011.
Individual rates / Tarif individuel : 220,00 €
Institutional rates / Tarif institutionnel : 473,74 €
Les tarifs sont nets (TTC).
Les bulletins d'abonnement
doivent être adressés à :
NPAI – Service abonnement (10269)
Springer-Verlag France
39, Rue Marcelin Berthelot
93700 Drancy
France
Tél. : 33 (0)1 43 62 66 66 - Fax : 33 (0)1 72 33 55 05
e-mail : springer.abo@npai.fr

Amérique du Nord
Règlement à l'avance obligatoire.
Les bulletins d'abonnement sont à adresser à :
Springer New York, Journal Fulfillment
P.O. Box 2485, Secaucus, NJ 07096, USA
Tél. : +1-800-SPRINGER, +1-201-348-4033
Fax : +1-201-348-4505
e-mail : journals-ny@springer.com

Changements d'adresses
En cas de changement d'adresse de l'abonné, la livraison du prochain numéro pourra être retardée de six semaines environ. En informant le service d'abonnement concerné de ce changement, l'abonné est prié d'indiquer le nom de la revue, son ancienne et sa nouvelle adresse (avec code postal).

Impression
Jouve (Mayenne, France)
Imprimé sur papier garanti sans acide
Dépôt Légal 2011 - 800975P
CPPAP : 0213T81260
Ownership and Copyright
© Springer-Verlag France 2011
Imprimé en France
10269
ISSN version papier : 1292-3818
ISSN version électronique : 1765-2839
Springer is a part of Springer Science+Business Media
springer.com