

# Sein (principes de prise en charge)

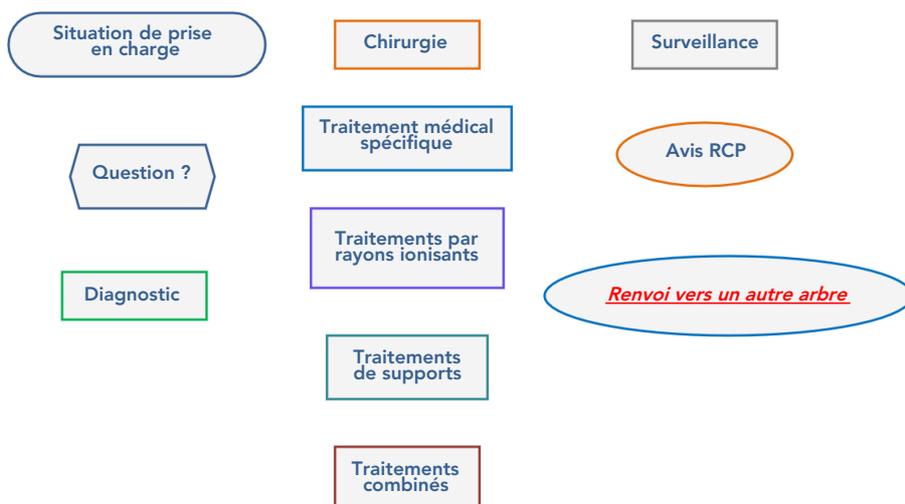


!! NOUVEAU !!

⇒ [Version en ligne du pocket SEIN 2019](#)

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Réseaux Régionaux de Cancérologie Bourgogne - Franche-Comté (ONCOBFC) et Grand Est (RRCGE) en tenant compte des recommandations nationales et conformément aux données acquises de la science au **18 novembre 2019**.

## Charte des arbres décisionnels



## 1. Généralités

- Ce référentiel présente :
  - les **démarches diagnostiques, thérapeutiques, de surveillance et de dépistage des cancers du sein**
  - les modalités de prise en charge en **génétique oncologique** chez les personnes prédisposées aux cancers du sein ou de l'ovaire
  - les **grossesses associées à un cancers du sein (CSAG)** ou après un **traitement de cancer du sein** ainsi que les modalités de préservation de la fertilité.

## 2. Diagnostic et bilans

### 2.1. Examen clinique

- **Anamnèse, interrogatoire, antécédents carcinologiques familiaux** (en précisant l'âge de survenue) : sein, ovaire, côlon et rectum et autres cancers, en particulier : sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeurs cérébrales, leucémie, cortico-surrénalome, cancer du poumon, tumeur des plexus choroïdes, carcinome gastrique de forme diffuse, cancer de la prostate, cancer du pancréas  
(Cf. le chapitre [génétique oncologique](#)).
- **Palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires homo- et controlatérales.**  
En cas d'adénopathie axillaire isolée, compléter le bilan.
- **Recherche d'une hépatomégalie, points d'appel osseux, pulmonaire, autres.**
- **Description de la tumeur avec un schéma :**
  - taille
  - mobilité
  - topographie (rayon horaire, distance au mamelon)
  - revêtement cutané
  - anomalie du mamelon (Paget, déviation, rétraction, écoulement mamelonnaire).
- **Notion d'évolutivité** (PEV = poussée évolutive) :
  - PEV 1 : doublement en moins de six mois
  - PEV 2 : inflammation limitée à une partie du sein
  - PEV 3 : inflammation diffuse de l'ensemble de la glande (mastite).

### 2.2. Bilan biologique

- A réaliser quelle que soit la taille de la tumeur :
  - NF plaquettes, bilan de coagulation, groupe sanguin si besoin
  - transaminases
  - bilirubine
  - gammaGT
  - phosphatases alcalines
  - calcémie corrigée
  - urée
  - créatininémie
  - CA 15-3.

### 2.3. Imagerie

#### 2.3.1. Mammographie

- Incidences face et oblique.
- Le **profil doit être réalisé systématiquement en cas de lésion** et permet de préciser la topographie d'une anomalie et la morphologie de certaines micro calcifications :  
("Même en cas d'anomalie à l'évidence maligne, il faut réaliser au moins un profil pour situer l'anomalie"[Cf. Cahier des charges des radiologues](#))
  - si foyer de micro calcifications : clichés localisés agrandis de face et de profil (pour une meilleure analyse de la morphologie des micro calcifications et une meilleure estimation de la taille du foyer)
  - si opacité : clichés localisés plus ou moins agrandis
  - si désorganisation architecturale : clichés centrés avec compression localisée.
- Option : **tomosynthèse** (pour les centres qui en disposent).

#### 2.3.2. Echographie mammaire

- Sonde dédiée haute fréquence de 10 à 18 MHz.
- Mesure de la lésion, localisation selon le rayon horaire, la distance au mamelon et la profondeur :
  - si seins denses ou de densité intermédiaire  
(composition de type 3 : 51 à 75 % de glande ou de type 4 : >75 % de glande)
  - si anomalie clinique
  - si anomalie mammographique (masse).

### 2.3.3. Echographie ganglionnaire axillaire et sus-claviculaire

- En cas de suspicion de cancer du sein.
- Avec prélèvement percutané si ganglion suspect (palpable ou critères échographiques : disparition ou caractère excentré du hile, caractère hypoéchogène du cortex, épaissement du cortex >3 mm diffus ou nodulaire, forme ronde du ganglion, vascularisation corticale en mode Doppler) afin d'éviter une procédure d'identification de ganglion sentinelle en cas de positivité.
- Echographie axillaire à réaliser de préférence avant les prélèvements dans la tumeur pour éviter les éventuelles modifications morphologiques ganglionnaires réactionnelles.
- A compléter par une étude de la chaîne mammaire interne pour les lésions internes et centrales.

### 2.3.4. IRM

- **Suspicion de tumeur :**
  - discordance radio-clinique (par exemple : anomalie douteuse à la palpation, maladie de Paget du mamelon pour rechercher une lésion profonde).
  - sein inflammatoire sans lésion identifiée en imagerie
  - asymétrie franche de densité ou anomalie mammographique visible sur une seule incidence et échographie normale afin de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion et d'en préciser la topographie
  - adénopathie axillaire évoquant une origine mammaire sans lésion primitive retrouvée sur mammographie/échographie mammaire.
- **Tumeur connue :** dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique :
  - recherche de multifocalité et de multicentricité lorsque l'imagerie classique est d'interprétation difficile (densité mammaire de type 3 ou 4) ; la multifocalité suspectée doit être confirmée par histologie
  - carcinome lobulaire infiltrant
  - détection d'un cancer controlatéral (indication non retenue par la HAS)
  - indication possible en cas de chimiothérapie néo-adjuvante dans le cadre du bilan de l'extension locale et de l'évaluation de la réponse au traitement
  - bilan d'extension locorégional d'un cancer du sein prouvé (indication pouvant être validée lors de la RCP) :
    - en cas de discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique, notamment pour les carcinomes lobulaires infiltrants
    - en cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitements néo-adjuvants)
    - chez les femmes de moins de 40 ans
    - chez les femmes à haut risque familial de cancer du sein : mutation connue ou si très haut risque familial connu.
    - chez les femmes porteuses de prothèses mammaires : recherche de lésions multiples et préciser l'état de la prothèse.

### 2.3.5. Conclusion du bilan

- La conclusion du bilan d'imagerie doit comporter la catégorie d'évaluation ACR BI-RADS, pour chaque sein.
- La classification doit figurer dans chaque technique (bilan radiologique/échographie, IRM, nouvelle échographie éventuelle).
- Mentionner dans le dernier bilan avant prélèvement, l'ACR le plus péjoratif entre les différentes modalités.
- La synthèse de l'ensemble du dossier doit idéalement être réalisée par le médecin qui interprète l'IRM mammaire.

### 2.3.6. Classification mammographique ACR (ACR BI-RADS, 2014)

ACR	
ACR 0	L'évaluation mammographique est incomplète : ▶nécessite une évaluation additionnelle (ou complémentaire) en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison.
ACR 1	Normal
ACR 2	Constatations bénignes
ACR 3*	Anomalie probablement bénigne (- de 2 % de risque de malignité) : ▶proposition d'une surveillance initiale à court terme
ACR 4	Anomalie suspecte : ▶une biopsie doit être envisagée
ACR 4A	Valeur Prédictive Positive Faible (2-10 %)
ACR 4B	Valeur Prédictive Positive Intermédiaire (10-50 %)
ACR 4C	Valeur Prédictive Positive Forte (>50 %)
ACR 5	Haute probabilité de malignité $\geq$ 95 % : ▶une action appropriée doit être entreprise (presque certainement malin)
ACR 6	Résultat de biopsie connu : ▶malignité prouvée : une action appropriée doit être entreprise.

\* ACR 3 : la règle est de ne pas biopser, mais à discuter en fonction des antécédents et de l'histoire de la patiente.

- si nodule ou opacité : contrôle à 4 mois
- si micro calcifications : contrôle à 6 mois.

### 2.3.7. Catégories d'évaluation en échographie ACR (American College of Radiology) BI-RADS - Ultrasons 2003 ; Edition française.

Catégories d'évaluation en échographie	
Catégorie 0 - Incomplet	Une imagerie additionnelle est nécessaire avant l'évaluation finale
Catégorie 1 - Normal	Pas de lésion trouvée (surveillance de routine)
Catégorie 2 - Constatations bénignes	Pas de signe de malignité ; par exemple kyste (surveillance de routine selon l'âge, prise en charge clinique)
Catégorie 3 - Anomalie probablement bénigne	Probabilité de malignité <2 % : aspect de fibroadénome, kystes compliqués, amas de microkystes (surveillance initiale à court terme)
Catégorie 4 - Anomalie suspecte	Probabilité de malignité intermédiaire, une biopsie doit être envisagée
Catégorie 5 - Haute probabilité de malignité	Cancer presque certain (probabilité de malignité >95 %), une action appropriée doit être entreprise
Catégorie 6 - Cancer connu	Malignité prouvée par biopsie, avant d'instituer le traitement

### 2.3.8. Bibliographie imagerie

- Cahier des charges des radiologues.  
[J Radiol 2006; 87 : 1S27-46](#)
- Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) - Correspondances avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) Février 2002 /3 pages.
- D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA *et al.*  
ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, Reston VA, American College of Radiology; 2013
- [Guide du bon usage des examens radiologiques de la S.F.R. \(version 2013\).](#)
- Haute Autorité de Santé  
Place de l'IRM Mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein.  
[Rapport d'évaluation. Mars 2010. 104 p.](#)
- Tardivon A.  
[Imagerie de la femme : sénologie. 2014.](#)

## 2.4. Actes invasifs diagnostiques

### 2.4.1. Biopsies à l'aiguille

#### 2.4.1.1. Microbiopsies au pistolet (18 à 14 G)

- Un calibre de 14 G ou 16 G est privilégié si cela est techniquement possible.
- Elles sont le plus souvent guidées par l'échographie et indiquées (standard) en cas de :
  - imagerie suspecte
  - nécessité de diagnostic histologique :
    - préopératoire
    - si chimiothérapie première envisagée.
- La mise en place d'un clip est recommandée :
  - en cas de lésions de petite taille pouvant disparaître à la suite des prélèvements
  - avant chimiothérapie néo-adjuvante qu'une conservation soit envisagée ou non, afin de permettre le repérage préopératoire de la lésion ou son identification dans une pièce de mastectomie totale, au cas où il y ait une réponse complète macroscopique
  - s'il s'agit d'une échographie orientée après IRM pour corrélation topographique (s'assurer que le microclip utilisé est visible en IRM).

#### 2.4.1.2. Macrobiopsies assistées par aspiration (12 à 7 G)

- Elles sont réalisées **avec guidage stéréotaxique ou échographique** :
  - sur foyers de micro calcifications (ACR 3 si antécédents familiaux faisant suspecter une prédisposition génétique, mutation délétère *BRCA* prouvée, antécédents de lésion à risque identifiée par biopsie, traitement hormonal de la ménopause (THM), ACR 4, ACR 5). Les prélèvements sont assistés par aspiration de préférence.
  - la mise en place d'un clip est :
    - indispensable : si le foyer est de petite taille et peut disparaître suite aux prélèvements
    - utile : s'il y a plusieurs foyers (sur chacun des foyers).
- Option : macrobiopsies sous guidage échographique, avec mise en place d'un clip recommandée, si l'exérèse de la lésion est totale ou sub-totale, en complément de microbiopsies préalables si atypies.
- **Biopsie sous guidage IRM** : Cf. [Macrobiopsie sous aspiration de lésion de la glande mammaire par voie transcutanée avec guidage remnographique \(IRM\) \(HAS, décembre 2011\)](#)
  - indications (à valider en RCP) : lésions visibles uniquement par IRM (après bilan iconographique complet : mammographie et échographie ciblée)
    - BI-RADS 4
    - BI-RADS 5
    - BI-RADS 3 :
      - lésion homolatérale à un cancer (si cela peut modifier la prise en charge thérapeutique)
      - lésion controlatérale à un cancer
      - présence de facteurs de risque (haut risque de cancer)
  - la mise en place d'un clip est systématique.

### 2.4.2. Cytoponction

- **de la masse mammaire** : non recommandée.
- **d'un ganglion axillaire** :
  - non recommandée en première intention
  - la microbiopsie est à privilégier
  - la cytoponction reste possible pour les lésions de localisation difficile.

### 2.4.3. Biopsie chirurgicale

- Elle reste exceptionnelle en cas de lésion inaccessible au radiologue ou en l'absence de lésion individualisée : ses indications doivent être discutées en RCP (si macro- ou microbiopsies non réalisables).

### 2.4.4. Biopsie cutanée en zone inflammatoire

- Elle est utile en cas de discordance radioclinique et de sein inflammatoire suspect pour confirmer la suspicion d'envahissement cutané par des embolies tumorales, ce qui conditionnera le traitement ultérieur.
- Biopsie du mamelon en cas de maladie de Paget.

## 2.5. Bilan d'extension locorégional

- **Inventaire lésionnel :**
  - sein concerné : taille de la ou des lésions
  - recherche de multifocalité et multicentricité
  - topographie et distance entre les lésions ; distance avec le mamelon, rayon horaire, distance à la peau et au plan profond
  - sein controlatéral
  - description des sites ganglionnaires.
- Le bilan d'imagerie peut être complété par des clichés mammographiques supplémentaires, une nouvelle échographie, une IRM dans des **cas particuliers** (notamment en cas de carcinome lobulaire infiltrant).
- L'identification d'un cancer dans un sein doit inciter à rechercher d'autres images qui n'avaient pas attiré l'attention initialement.
- L'évaluation de la concordance entre tous les examens d'imagerie et le résultat anatomo-pathologique est importante.

## 2.6. Bilan d'extension général

### 2.6.1. Carcinomes in situ

- Pas de bilan d'extension.

### 2.6.2. Carcinomes infiltrants

- Un bilan d'imagerie d'extension est **systématique** :
  - pour les tumeurs cT3-T4 : tumeurs de plus de 5 cm ou avec extension directe à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue) et/ou à la peau
  - pour les tumeurs cN+
  - après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique.
- Le bilan d'extension sera **réalisé idéalement avant chirurgie**, en particulier en cas de cancers :
  - triple négatif
  - avec surexpression d'HER2
  - inflammatoires (T4d)
  - localement avancés ou avec atteinte ganglionnaire prouvée.  
(Cf. [Recommandations de l'INCa et de la SFSPM juillet 2012 : Cancer du sein infiltrant non métastatique, Questions d'actualité](#))
- Chez les patientes atteintes de tumeurs T1 et T2 (inférieures ou égales à 5 cm) sans envahissement ganglionnaire clinique, compte tenu des faibles prévalences observées, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique.
- **Le bilan d'extension de première intention peut reposer sur l'une des options suivantes :**
  - scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse
  - PET-TDM au 18-FDG (stade IIB à IV, cancer du sein inflammatoire, suspicion de récurrence, évaluation thérapeutique en cas de chimiothérapie néo-adjuvante (en cours d'évaluation)).

## 2.7. Explorations fonctionnelles

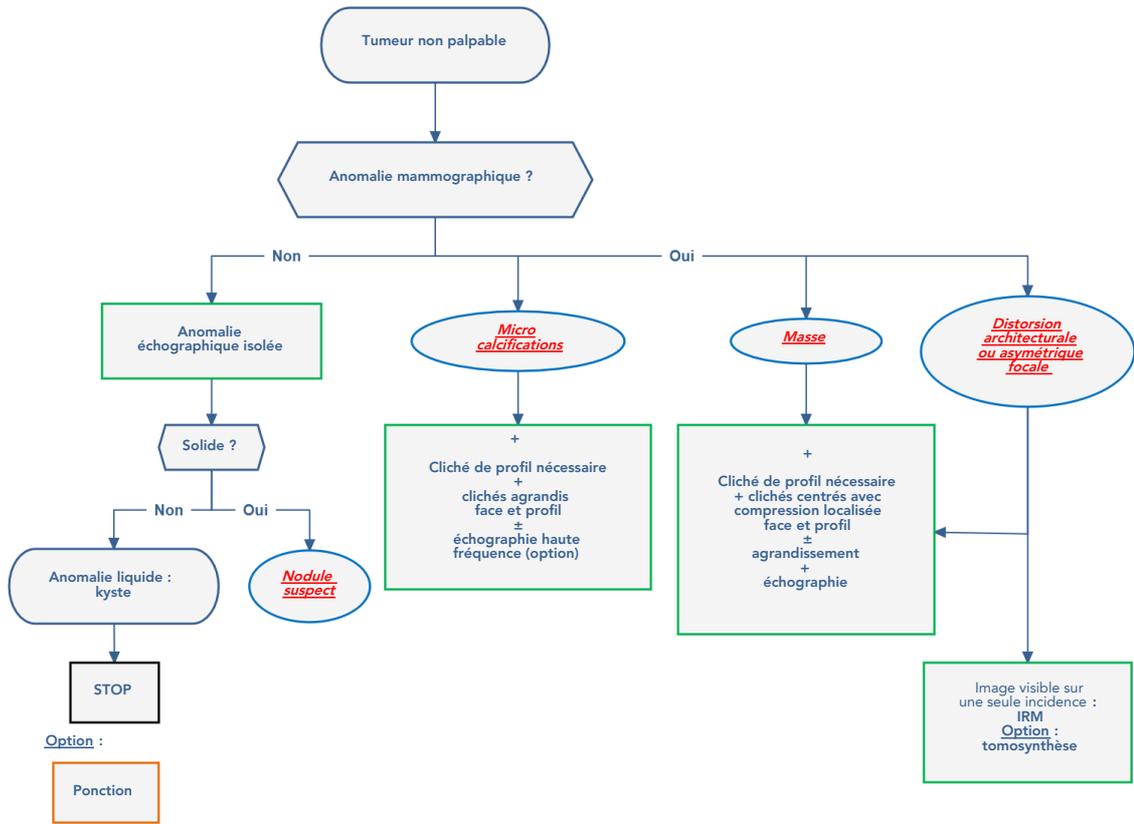
### 2.7.1. Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG)

- Isotopique ou échographique.
- Si un traitement par anthracyclines ou trastuzumab est prévu.

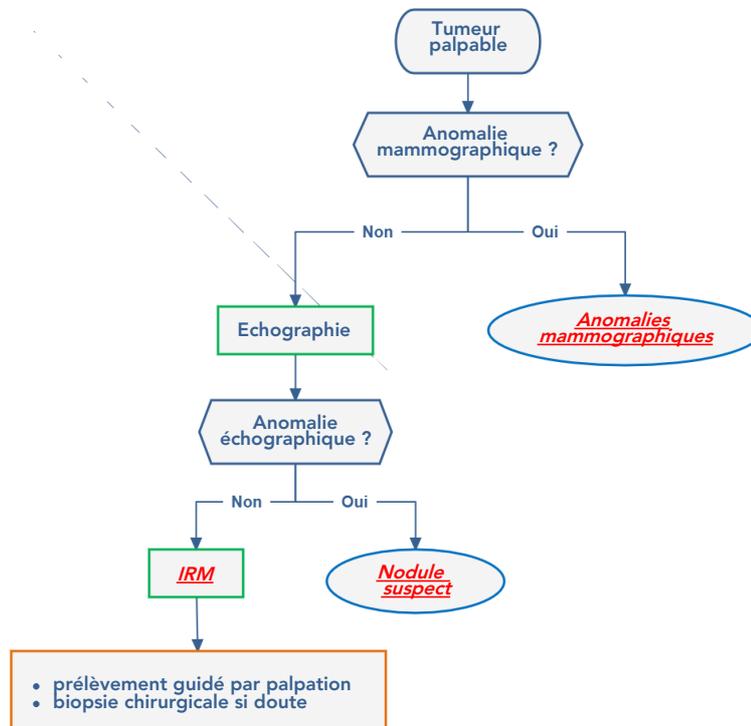
### 3. Conduite à tenir devant une lésion suspecte

#### 3.1. Bilan diagnostique

##### 3.1.1. Tumeur non palpable

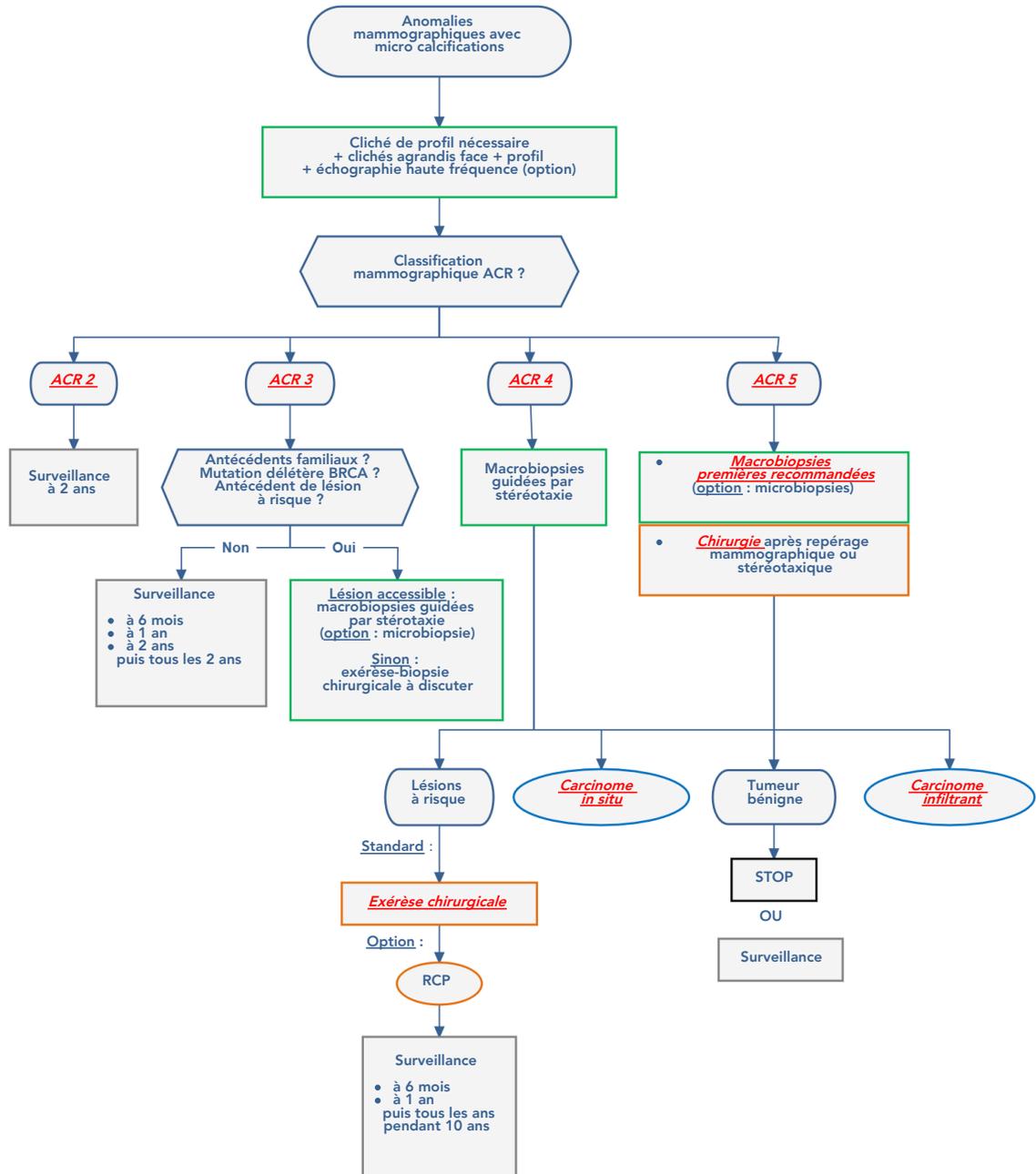


##### 3.1.2. Tumeur palpable

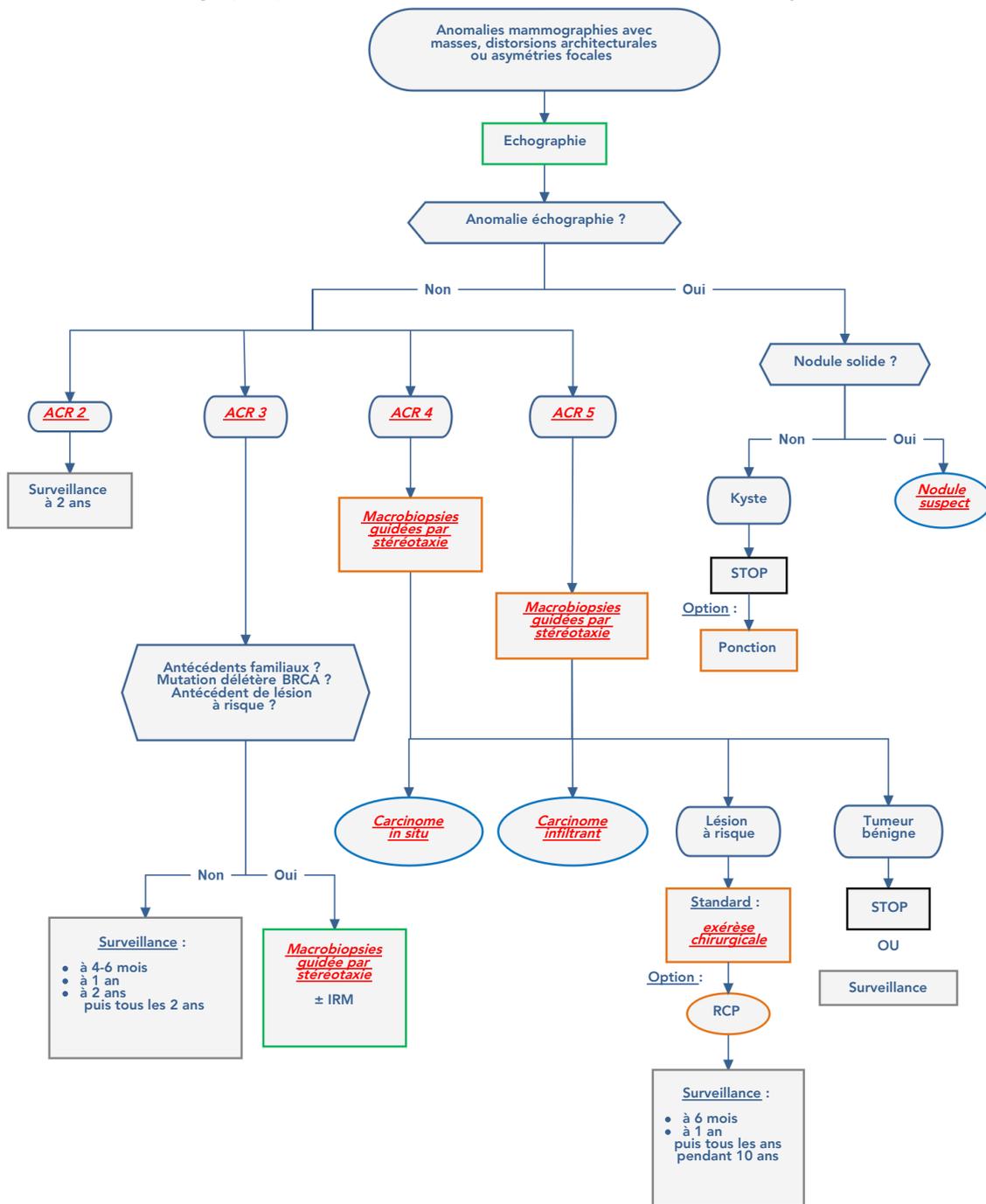


## 3.2. Anomalies mammographiques

### 3.2.1. Anomalies mammographiques avec micro calcifications

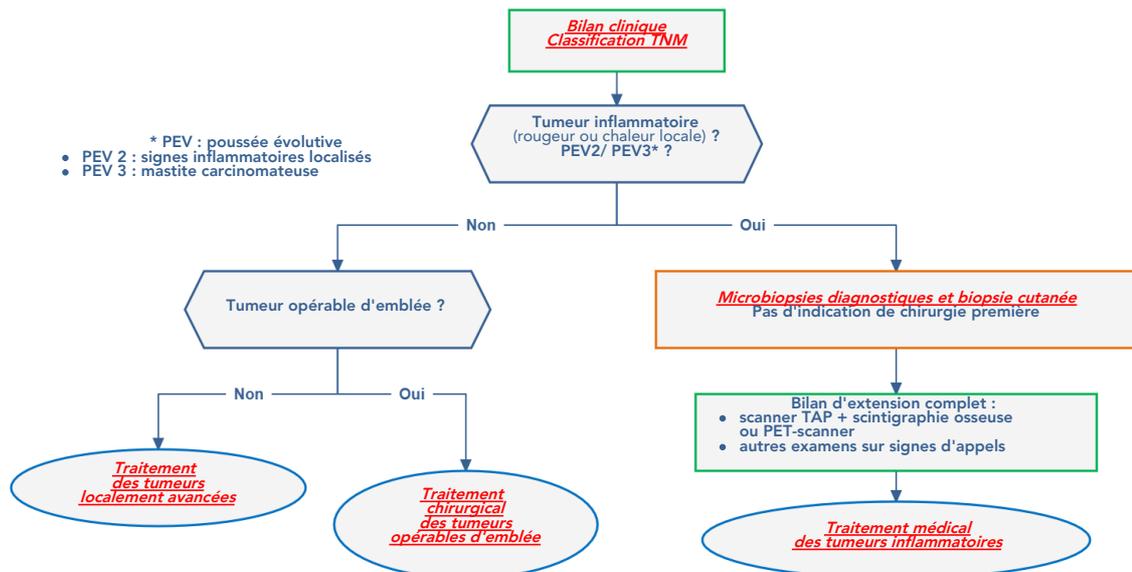


### 3.2.2. Anomalies mammographiques avec masses, distorsion architecturale ou asymétries focales



### 3.3. Bilan d'extension après diagnostic

#### 3.3.1. Carcinome infiltrant



## 4. Informations nécessaires pour présenter un dossier de cancer du sein en RCP

- Tous les dossiers doivent être validés en RCP idéalement en préopératoire (impérativement pour les cas d'HER2+++)  
et au minimum en postopératoire.
- La patiente sera informée de la présentation de son dossier en RCP.

### 4.1. Description du cas soumis

#### 4.1.1. Données administratives

- Le **nom de naissance, nom d'usage et le prénom** seront inscrits dans leur intégralité pour la mise à jour des données de la RCP mais pourront être cachés lors de la présentation pour raison d'anonymat.
- La **date de naissance** est nécessaire, avec l'**âge** actuel au jour où le dossier de la patiente est présenté, pour plus de clarté.
- Le **lieu de naissance** est nécessaire pour éviter les doublons.
- Le **lieu de résidence** peut être utile pour le choix du lieu de traitement.

#### 4.1.2. Génétique oncologique

- Antécédent familial de cancer du **sein** ou de l'**ovaire** et **âge** de survenue.
- Autres antécédents de cancer.
- Traitement prophylactique pour les femmes mutées.
- Critères de génétique oncologique à discuter en RCP dédiée avec les réseaux de surveillance :
  - gestes prophylactiques
  - mutation non identifiée et forte prédisposition.

#### 4.1.3. Comorbidités avec incidence directe

- Antécédent médical ou chirurgical pouvant interférer dans la décision du traitement ultérieur : essentiellement les accidents thrombo-emboliques, pathologies cardiaques, pathologies mentales.
- Antécédents carcinologiques (Hodgkin...), antécédents d'irradiation thoracique, pathologies ostéo-articulaires (ostéoporose...).
- Les médicaments pouvant limiter une prescription dans le cadre du traitement (anticoagulants, neuroleptiques, antidépresseurs...).

#### 4.1.4. Statut hormonal

- Le statut hormonal de la patiente doit apparaître clairement :
  - **ménopausée - non ménopausée**, sous traitement de la ménopause ou non (le traitement de la tumeur se fera plus en fonction du statut hormonal que de l'âge)
  - gestité/parité
  - désir de grossesse chez les patientes jeunes en âge de procréer
  - contraception en cours ?

#### 4.1.5. Antécédents cancérologiques mammaires

- Si la patiente a déjà présenté un premier cancer du sein, des renseignements précis doivent figurer : la date, son statut hormonal, le côté, le diagnostic histologique précis, les traitements effectués et leurs dates de réalisation.
- La localisation dans le sein (quadrant), le type de chirurgie, le type de chimiothérapie et les doses de radiothérapie, voire l'utilisation d'une hormonothérapie et/ou thérapie ciblée (immunothérapie) sont des notions majeures s'il s'agit d'une récurrence locorégionale.
- De même, les antécédents cancéreux ayant nécessité l'utilisation de chimiothérapie, radiothérapie et/ou thérapie ciblée (immunothérapie) pour d'autres localisations sont importants à connaître.

#### 4.1.6. Taille, poids, statut OMS

#### 4.1.7. Description clinique et diagnostic préopératoire de la tumeur

- Il est important de connaître le côté, la localisation, la taille de la tumeur, la taille du sein (taille du bonnet de soutien-gorge), ainsi que la distance entre plusieurs tumeurs.
- Le diagnostic préopératoire : il n'y a, *a priori*, pas de chirurgie cancérologique du sein sans diagnostic préopératoire par micro- ou macrobiopsie. Le compte-rendu anatomo-pathologique de cette biopsie est indispensable.

#### 4.1.8. Type d'intervention et date

- Le type d'intervention se décline en "mastectomie", "mastectomie partielle" ou "zonectomie" et "curage axillaire" ou "ganglion sentinelle".
- Préciser en cas de reconstruction si elle est immédiate ou secondaire.
- La date est indispensable pour les délais entre les différentes étapes thérapeutiques.

#### 4.1.9. Bilan d'extension si indiqué

#### 4.1.10. Compte-rendu anatomo-pathologique

- Cf. [Données minimales à renseigner pour les tumeurs primitives \(INCa, 2011\)](#).

#### 4.1.11. Avis oncogériatrique

- Si patiente de plus de 70 ans et/ou si score GVS (Geriatric Vulnerability Score) G8 bas ( $\leq 14$ ).

### 4.2. Question posée à la RCP

- Les dossiers "protocoles" ne nécessitant pas de discussion en RCP, bénéficieront d'un enregistrement simple avec application du référentiel.
- Dans le cas contraire, la ou les questions précises gênant l'application du référentiel doivent être posées à la RCP et générer la réponse la plus précise possible.
- Distinguer s'il s'agit d'un avis pré- ou postopératoire.

### 4.3. Propositions de la RCP

- Le médecin coordonnateur de la RCP se doit d'explicitier la prise de décision finale afin de justifier une décision non protocolaire.

## 5. Anatomo-pathologie

### 5.1. Microbiopsie mammaire : éléments du compte-rendu

#### 5.1.1. Données d'identification du patient et du médecin préleveur rattachées au compte-rendu anatomo-pathologique

- A fournir selon [les recommandations du document INCa-SFP \(fiche compte-rendu anatomo-pathologique\) \(décembre 2011\)](#)

#### 5.1.2. Renseignements fournis par le médecin préleveur

- Informations demandées :
  - raisons ayant conduit à la biopsie
  - antécédents sénologiques
  - traitements antérieurs, en particulier néo-adjuvants
  - informations radiologiques sur la cible visée, dont la taille radiologique de la lésion
  - topographie : rayon et distance du mamelon pour chaque lésion (optionnel)
  - précision du sexe (en particulier en cas de gynécomastie ou de pathologie mammaire chez l'homme)
  - **date et heure** de la réalisation de la biopsie\*.

\* Cette information est essentielle à la traçabilité du prélèvement tissulaire. Une durée de fixation trop courte ( $< 6$  h) ou trop longue ( $> 72$  h) expose à des résultats d'examens moléculaires erronés (d'immunohistochimie ou de biologie moléculaire). La sous-fixation n'est pas rattrapable. La sur-fixation est techniquement rattrapable, à condition d'être identifiable. La fixation est immédiate. Le formol neutre tamponné (formol à 4 %) reste le fixateur recommandé. Le radiologue place le(s) fragment(s) tissulaire(s) dans un flacon avec du formol, le plus rapidement possible.

### 5.1.3. Compte-rendu histologique

- **Données minimales** à fournir selon [les recommandations du document INCa-SFP](#) ([fiche compte-rendu anatomo-pathologique](#)) (décembre 2011)
- **Informations complémentaires** : (non spécifiées dans la fiche INCa)
  - pour un carcinome infiltrant :
    - les différents sous-scores du grading histopronostique SBR-EE (en précisant différenciation, anisocaryose, mitose).
    - le grading peut être complété par l'index mitotique (nombre de mitoses/mm<sup>2</sup>)
    - **score Ki67** selon les recommandations Ki67-recoGE.
  - pour un carcinome canalaire *in situ* :
    - préciser la présence ou non de nécrose
    - différencier les lésions d'hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ classique de carcinome lobulaire in situ pléomorphe.
    - hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ doivent être considérés comme des lésions pré-néoplasiques, non malignes; il existe une augmentation significative de risque de carcinome du sein à long terme.
    - le carcinome lobulaire *in situ* pléomorphe ou avec nécrose est une lésion maligne.
    - pour les néoplasies lobulaires *in situ* : la terminologie de LIN (1, 2, 3) apparue dans la classification WHO de 2003, peut continuer à être utilisée comme cela est le cas dans beaucoup d'endroits en Europe, et ce malgré sa disparition de la classification WHO de 2012.

## 5.2. Pièce opératoire mammaire : examen anatomo-pathologique

### 5.2.1. Données d'identification du patient et du médecin préleveur rattachées au compte-rendu anatomo-pathologique

- A fournir selon [les recommandations du document INCa-SFP](#) ([fiche compte-rendu anatomo-pathologique](#)) (décembre 2011)

### 5.2.2. Renseignements fournis par le médecin préleveur

- Informations demandées :
  - indication opératoire
  - antécédents sénologiques
  - localisation de la ou des lésions dans le sein, rayon et distance du mamelon pour chaque lésion (optionnel), schéma (optionnel)
  - présence d'un ou de plusieurs clips métalliques de repérage et leur topographie (optionnel)
  - traitements antérieurs, en particulier néo-adjuvants
  - résultats des examens des prélèvements préopératoires (cytologie, microbiopsie, macrobiopsie)
  - transmission des données radiologiques préopératoires et des données de la radiographie de la pièce
  - orientation tridimensionnelle de la pièce (repères mis en place par le chirurgien)
  - **date et heure** de l'exérèse de la pièce opératoire\*.

\* Cette information est essentielle à la traçabilité du prélèvement tissulaire, que celui-ci soit adressé frais ou fixé au laboratoire de pathologie. Il est souhaitable d'adresser au pathologiste la pièce opératoire fraîche, non ouverte. En cas d'impossibilité, il convient de mettre en place un protocole de fixation de la pièce opératoire dans l'environnement proche du bloc opératoire, en concertation avec le pathologiste. Le délai à la fixation ou à la congélation (temps d'ischémie froide) peut avoir un impact sur les résultats des examens moléculaires (d'immunohistochimie, de biochimie ou de biologie moléculaire). A titre d'exemple, il est recommandé que ce délai pour une pièce fraîche n'excède pas 1 heure à température ambiante (environ 20°C) pour les analyses standard, ce temps étant doublé à 4°C. Pour les examens particuliers, le délai requis peut être moindre et il convient alors de se concerter avec le pathologiste. Le formol neutre tamponné (formol à 4 %) est et reste le fixateur recommandé. Un prélèvement destiné à la tumorotheque peut être réalisé (optionnel).

### 5.2.3. Examen extemporané de la lésion mammaire

- Ses indications pour typer histologiquement une lésion se sont considérablement réduites depuis la généralisation des microbiopsies. Il peut néanmoins être réalisé avec cet objectif dans quelques cas peu fréquents, après discussion préalable entre le chirurgien et le pathologiste (en rappelant qu'il peut compromettre la fiabilité du diagnostic histologique final par perte ou altération du matériel tissulaire, en particulier en cas de foyer de micro calcifications, de tumeur inférieure à 1 cm, de lésion végétante intra-kystique).
- Il reste utile pour l'appréciation macroscopique de la marge d'exérèse des tumeurs palpables (distance entre la tumeur et les berges chirurgicales) lorsque celle-ci est douteuse chirurgicalement et/ou radiologiquement.

#### 5.2.4. Cancer infiltrant : éléments du compte-rendu anatomo-pathologique

- **Données minimales** à fournir selon [les recommandations du document INCa-SFP](#) (fiche compte-rendu anatomo-pathologique) (décembre 2011)
- **Précisions et informations complémentaires** (non spécifiées dans la fiche INCa) :
  - taille de la pièce (et poids en option)
  - l'inclusion *in toto* de la pièce opératoire est un standard pour les pièces de moins de 3 cm de grand axe.
  - nombre, taille et localisation du ou des foyers tumoraux résultant de la confrontation des données macroscopiques et des constatations microscopiques. En cas de foyers multiples, préciser la distance séparant les différentes lésions
  - les différents sous-scores du grading histopronostique SBR-EE en précisant : différenciation, anisocaryose, mitose.
    - le grading peut être complété par l'index mitotique (nombre de mitoses/mm<sup>2</sup>)
  - présence d'embolies vasculaires lymphatiques strictement péritumorales, d'embolies dermiques. Concernant les embolies lymphatiques péritumorales (il s'agit d'embolies sans ambiguïté), en apprécier l'importance de façon semi-quantitative. Proposition de restitution dans le compte-rendu pour les embolies lymphatiques (accord d'expert) :
    - il n'a pas été objectivé d'embolies lymphatiques péritumorales
    - présence de rares embolies lymphatiques péritumorales
    - présence de nombreux embolies lymphatiques péritumorales
  - présence d'un envahissement cutané (dermique ou épidermique avec ulcération)
  - appréciation de la qualité de l'exérèse :
    - préciser si la tumeur infiltrante ou *in situ* atteint la berge utile (latérale, à contact glandulaire). Les recommandations pour les tumeurs *in situ* pures n'ont pas été modifiées.
    - localisation et mesure en mm de la distance entre la lésion infiltrante et *in situ* associée (quand elle est débordante) et la berge\* la plus proche
  - en cas d'atteinte des berges d'exérèse ou de la marge de sécurité prédéfinie, l'importance de l'atteinte peut être précisée (front d'extension mesuré en mm)
  - présence de remaniements cicatriciels post-interventionnels (biopsie, mammotome, exérèse), notamment en l'absence d'identification sur la pièce, de la lésion antérieurement diagnostiquée
  - bilan des lésions associées
  - **score Ki67** selon les recommandations Ki67-Reco GE : faire le Ki67 sur la pièce opératoire (ou le refaire quand il a déjà été évalué sur la biopsie).

\* : on définit trois types de berges : berge profonde avec le fascia, berge superficielle et berge à contact glandulaire.

- D'autres marqueurs peuvent être évalués, notamment dans le cadre d'un essai clinique :
  - les récepteurs aux androgènes et autres marqueurs immunohistochimiques (cytokératines de type basal, EGFR...) pour les tumeurs triples négatives
  - les TILs (lymphocytes infiltrant la tumeur) (Salgado, 2014).

#### 5.2.5. Carcinome in situ : éléments du compte-rendu anatomo-pathologique

- **Données minimales** à fournir selon [les recommandations du document INCa-SFP](#) (fiche compte-rendu anatomopathologique) (décembre 2011)
- **Précisions et informations complémentaires en cas de CCIS (Carcinome Canalaire *In Situ*) ou de CLIS (Carcinome Lobulaire *In Situ*) pléomorphe** (non spécifiées dans la fiche INCa) :
  - présence ou non de nécrose
  - architecture prédominante
  - appréciation de la qualité de l'exérèse : localisation et mesure en mm de la distance entre la lésion *in situ* et la berge la plus proche
  - en cas d'atteinte des berges d'exérèse ou de la marge de sécurité prédéfinie, l'importance de l'atteinte doit être précisée (front d'extension mesuré en mm)
  - présence de remaniements cicatriciels post-interventionnels (biopsie, mammotome, exérèse)
  - bilan des lésions associées.
- Évaluation des marqueurs pronostiques (RE, RP, HER2) : possible *a posteriori*, uniquement dans le cadre d'un essai clinique.

## 5.3. Ganglions lymphatiques axillaires : éléments du compte-rendu

### 5.3.1. Pièce de curage

- Le compte-rendu de l'examen des ganglions lymphatiques doit répondre aux critères de la [classification pN \(UICC 2017\)](#). L'examen histologique des ganglions axillaires s'effectue sur des ganglions inclus *in toto* (sauf métastase macroscopiquement évidente) à partir de tranches macroscopiquement sériées.
- Le compte-rendu précise :
  - le nombre de ganglions métastatiques/nombre de ganglions examinés
  - la taille de la plus grande métastase
  - la présence ou non d'effraction capsulaire.

### 5.3.2. Ganglion sentinelle

- Le ganglion sentinelle se définit par un ganglion "chaud" ou bleu.
- Il n'y a pas d'indication de principe à réaliser un examen extemporané du ganglion sentinelle.
- **Aucun standard** n'est défini à l'heure actuelle quant à la procédure d'examen de ces ganglions en anatomie pathologique.
- En l'absence d'envahissement massif, macroscopiquement visible, l'examen histopathologique des ganglions sentinelles nécessite au minimum :
  - une inclusion en totalité des ganglions après découpe en tranches macroscopiquement sériées de 2 mm d'épaisseur
  - la réalisation de trois niveaux de coupe examinés en coloration standard.
- L'examen immunohistochimique n'est pas réalisé de façon systématique.

## 5.4. Annexes

- [Grade histopronostique](#)
- [Évaluation des récepteurs hormonaux](#)
- [Évaluation du statut HER2](#)
- [Évaluation de l'activité proliférative](#)
- [Évaluation d'uPA-PAI-1](#)
- [Signatures moléculaires](#)
- [Analyse des pièces opératoires après chimiothérapie.](#)

### 5.4.1. Grade histopronostique

- L'importance du grade histopronostique en tant que **facteur pronostique** important et indépendant dans les cancers du sein n'est plus à démontrer. Le système utilisé est le grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson) dans son adaptation par Elston et Elis : système SBR (EE).
- Le grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants. Il ne s'applique pas aux carcinomes *in situ*. En cas de carcinome infiltrant de 1 à 2 mm, les critères du grade sont difficilement évaluables.
- Le grade prend en compte trois critères histologiques, cotés de 1 à 3, décrits dans le tableau ci-dessous :

#### Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3 ou 4 ou 5
Grade II	6 ou 7
Grade III	8 ou 9

Diamètre du champ (mm, objectif x40)	Surface pour 10 champs (mm <sup>2</sup> )
0,4	1,26
0,425	1,42
0,45	1,59
0,475	1,77
0,5	1,96
0,525	2,16
0,55	2,37
0,575	2,60
0,6	2,83
0,625	3,07
0,65	3,32
0,675	3,58
0,7	3,85

## 5.4.2. Evaluation des récepteurs hormonaux

- La connaissance du statut des RH de la tumeur est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements anti-hormonaux).
- Il est recommandé de re-biopsier (si possible) les rechutes locales ou à distance et re-déterminer le statut RH.
  
- L'évaluation par IHC est le standard diagnostique.
- La détermination des RH s'effectue à partir des blocs de paraffine et peut être réalisée *a posteriori* sur du matériel d'archives.
- L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, estrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués.
- Un seuil de positivité à usage clinique a été fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal). Ce seuil est discuté par certains (seuil à 1 % en Europe et aux USA).
- Suivre des protocoles techniques validés par CQI (contrôle qualité internes) et EEQ (évaluations externes de la qualité) par un organisme de comparaison inter-laboratoires (ex : AFAQAP).
- La base nationale pour RH ou RE/RP est à renseigner : [HERFrance \(http://www.herfrance.afaqap.org\)](http://www.herfrance.afaqap.org).
  
- L'évaluation des récepteurs d'androgènes dans les tumeurs triple négatives n'est pas systématique, plutôt réservée aux essais cliniques.

## 5.4.3. Évaluation du statut HER2

(Penault-Llorca, 2014 ; MacGrogan, 2014)

- La connaissance du statut HER2 de la tumeur infiltrante est indispensable dès le diagnostic pour établir le plan thérapeutique de la patiente.
- Il est recommandé de re-biopsier (si possible) les rechutes locales ou à distance et re-déterminer le statut HER2.
- La détermination de HER2 s'effectue à partir des blocs de paraffine et peut être réalisée *a posteriori* sur du matériel d'archives.
  
- Il est souhaitable de re-tester HER2 sur la pièce opératoire :
  - si le premier examen sur la microbiopsie était positif en cas de carcinome de grade I et RE+ et RP+ [canalaire NOS, lobulaire, tubuleux ( $\geq 90$  % c.), mucineux ( $\geq 90$  % c.), cribriforme ( $\geq 90$  % c.), adénoïde kystique ( $\geq 90$  % c.) et  $\pm$  carcinomes sécrétants].
  - si le premier examen sur la microbiopsie était négatif dans les circonstances suivantes :
    - tumeur de grade III
    - tumeur peu cellulaire
    - pièce chirurgicale avec un contingent de haut grade non représenté sur la biopsie
    - résultat sur la biopsie ambigu pour IHC et HIS
    - doute sur la représentativité et/ou la qualité de la biopsie.
  
- Le seul fixateur recommandé est le formol neutre tamponné à 4 %.
  
- La méthode immunohistochimique (IHC) est considérée comme la première option pour l'évaluation du statut HER2.
- **Recommandations** pour la détermination du statut HER2 par IHC :
  - suivre les recommandations des tests standardisés commercialisés et utiliser des automates
  - calibrer sa technique selon les recommandations publiées
  - fixer pendant 6 à 72 h (selon les recommandations de l'ASCO)
  - suivre des protocoles techniques validés par CQI (contrôle qualité internes) et EEQ (évaluations externes de la qualité) par un organisme de comparaison inter-laboratoires (ex : AFAQAP)
  - renseigner la base nationale HER2 : [HERFrance \(http://www.herfrance.afaqap.org\)](http://www.herfrance.afaqap.org).

#### 5.4.3.1. Critères de positivité en immunohistochimie

- Vérifier les témoins internes et externes.
- Les règles de lecture doivent être conformes aux recommandations internationales (Wolff, 2018).
- Le marquage spécifique est localisé à la membrane cytoplasmique des cellules tumorales. Il doit être complet ou peut rarement être incomplet à condition d'être homogène. L'éventuel marquage cytoplasmique ne doit pas être pris en compte.
- Seul le statut des cellules carcinomateuses infiltrantes doit être pris en considération.
- L'analyse doit préciser la proportion de cellules marquées et l'intensité du marquage. Elle conduit à établir le score (Cf. tableau ci-dessous) reconnu pour décider d'un traitement ciblé par un anticorps anti-HER2.
- Rejeter le test IHC en cas de :
  - marquage membranaire des canaux et des lobules normaux. Le marquage membranaire des cellules apocrines est admis
  - marquage cytoplasmique gênant
  - artéfacts d'écrasement ou de bordure évidents
  - témoins de la réaction non valides.
- La conclusion énonce clairement le statut HER2 et le cas échéant la nécessité de mise en œuvre d'une technique complémentaire (immunohistochimie à refaire et/ou hybridation *in situ*).
- **Règle de lecture de l'intensité du marquage :**
  - forte : bien visible au x4-x5
  - modérée : perceptible au x4-x5 et bien visible au x10-x20
  - faible : imperceptible au x4-x5, perceptible au x10-x20, bien visible au x40.

Score	Marquage	Indication thérapeutique anti-HER2
<b>0 négatif</b>	Absence de marquage OU marquage membranaire faible, incomplet dans ≤ 10 % des cellules invasives	Non
<b>1+ négatif</b>	Marquage membranaire faible, incomplet dans >10 % des cellules invasives	Non
<b>2+ équivoque</b>	Marquage membranaire faible à modéré dans >10 % des cellules invasives OU Marquage membranaire fort, complet dans ≤ 10 % des cellules invasives (hétérogène) NB : en cas de tumeur d'architecture micro-papillaire, une tumeur avec marquage incomplet peut être considérée comme un 2+	Oui, si HIS positive
<b>3+ positif</b>	Marquage membranaire fort complet dans >10 % des cellules invasives	Oui

#### 5.4.3.2. Recommandations pour la détermination du statut HER2 par hybridation *in situ*

- La technique est à réaliser dans des structures spécialisées.
- Les recommandations ont été réactualisées en 2013 (ASCO/CAP) (Wolff, 2018).
- L'HIS est une méthode indirecte de la détection de la cible thérapeutique HER2. On détecte l'amplification du gène et non sa surexpression. Il peut y avoir surexpression sans amplification (rare, discordance dans <5 % de cas).
- Comptage d'au minimum 20 cellules (minimum de 40 cellules en cas d'hétérogénéité).
- Vérifier les témoins internes (les signaux dans le tissu normal).
  - problème de fixation ou de conditionnement du tissu
  - présence d'artéfacts (écrasement tissulaire, en périphérie du prélèvement)
  - en cas d'échec du test (absence d'hybridation, autofluorescence, mauvaise résolution nucléaire, important bruit de fond).

Nombre de copies	Rapport	Groupe	Résultat	Commentaires
≥ 4	≥ 2	Groupe 1	<b>AMPLIFIEE</b>	Aucun
<4	≥ 2	Groupe 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si 0 ou 1+ en IHC : Cf. commentaire</li> <li>• Si 3+ en IHC : <b>AMPLIFIEE</b></li> <li>• <b>SI HER2 2+ en IHC</b> : compter au moins 100 cellules pour voir si on reste dans cette catégorie <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ si oui : <b>Cf. commentaire</b></li> <li>◦ si non : résultat de la nouvelle catégorie</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Si IHC 0, 1+, 2+</b> L'évaluation de l'efficacité du trastuzumab est limitée dans cette situation mais dans les essais initiaux testant le trastuzumab en adjuvant, les tumeurs appartenant à ce groupe ne semblaient pas en tirer bénéfice et ce résultat doit être considéré comme <b>NEGATIF</b></p> <p><i>En revanche dans cette situation, si biopsie, il est important de reconstrôler l'HER2 en IHC sur pièce opératoire</i></p>
≥ 6	<2	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si 3+ en IHC : <b>AMPLIFIEE</b></li> <li>• <b>Si HER2 2+ en IHC</b> : compter au moins 20 cellules pour voir si on reste dans cette catégorie <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ si on reste dans la catégorie : <b>AMPLIFIEE</b></li> <li>◦ si non : résultat de la nouvelle catégorie</li> </ul> </li> </ul>	
≥ 4 et <6	<2	Groupe 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si 3 + en IHC : <b>AMPLIFIEE</b></li> <li>• <b>Si HER2 2+ en IHC</b> : compter au moins 100 cellules pour voir si on reste dans cette catégorie. <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ si oui : <b>Cf. commentaire</b></li> <li>◦ si non : résultat de la nouvelle catégorie</li> </ul> </li> </ul> <p><i>NB : si on est prêt du cut off, refaire HER2 pour être sur que ce n'est pas un 3+</i></p>	<p><b>Si IHC 0, 1+, 2+</b> L'évaluation de l'efficacité du trastuzumab est limitée dans cette situation mais dans les essais initiaux testant le trastuzumab en adjuvant, les tumeurs appartenant à ce groupe ne semblaient pas en tirer bénéfice et ce résultat doit être considéré comme <b>NEGATIF</b>.</p> <p><i>En revanche dans cette situation, si biopsie, il est important de reconstrôler l'HER2 en IHC sur pièce opératoire</i></p> <p><b>Si IHC 3+</b> Aucun</p>
<4	<2	Groupe 5	<b>NON AMPLIFIEE</b>	

- Une **technique** d'hybridation *in situ* est considérée comme **indéterminée** pour une des causes ci-dessous :
  - problème de fixation ou de conditionnement du tissu
  - présence d'artéfacts (écrasement tissulaire, en périphérie du prélèvement)
  - en cas d'échec du test (absence d'hybridation, autofluorescence, mauvaise résolution nucléaire, important bruit de fond).

#### 5.4.4. Evaluation de l'activité proliférative

- L'activité proliférative témoigne de la cinétique tumorale. Elle a une valeur prédictive de la réponse immédiate à une chimiothérapie.
- Elle repose sur le dénombrement des mitoses en HE/HES ou des techniques immunohistochimiques (Ki67 étant le plus utilisé).
- Le **dénombrement des mitoses** nécessite l'analyse de 10 champs consécutifs dans la zone la plus mitotique de la lésion repérée au faible grossissement.
- Le résultat est exprimé en nombre de mitoses pour 10 champs à l'objectif x40 (grossissement x400) (se référer à des abaques de seuils selon le diamètre de l'objectif) ou par surface (mm<sup>2</sup>).
- **Ki67** : la protéine est exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M). Ki67 permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. Les techniques IHC de révélation du signal demandent à être régulièrement évaluées par des contrôles qualité internes et externes. Le résultat (score) est exprimé en pourcentage de cellules infiltrantes marquées.
  - Le Ki67 peut être réalisé dès la microbiopsie, mais, compte-tenu de son caractère hétérogène, il doit être quasi-systématiquement réalisé sur les pièces opératoire.
  - Il est proposé d'utiliser dans ce référentiel, les seuils de 10 et 30 % (il s'agit de scores moyens, et non de scores limités aux hot-spots) pour les indications de **chimiothérapie** selon les **recommandations Ki67-RecoGE** (validées lors du séminaire interrégional de prise en charge du cancer du sein du 11 avril 2014).
  - **Standardisation des examens**
    - Seuils : utiliser 2 seuils pour l'index moyen : 10 % et 30 %.
    - Technique : suivre des protocoles techniques validés par CQI (contrôles qualités internes) et EEQ (évaluations externes de la qualité) par un organisme de comparaison inter-laboratoires (ex. AFAQAP).
    - Lecture du signal
      - Prendre en compte toutes les intensités de marquage.
      - Ne pas se focaliser sur les hot spots (foyers de petite taille).
      - Apprécier le marquage par eyeballing (appréciation appuyée à l'œil) ou par comptage manuel (au microscope ou sur écran).
    - En cas d'hétérogénéité tumorale (par plages)
      - Sectoriser la tumeur en 2 ou 3 surfaces maximum de niveaux d'index différents au faible grossissement et apprécier la part occupée par chaque surface.
      - Établir chaque index sur 1 champ représentatif, au x400.
      - Prendre en compte le différentiel de la densité cellulaire de chaque plage (sachant qu'1 champ au x400 d'une tumeur modérément cellulaire comporte environ 500 à 700 cellules tumorales).
      - Signaler la présence d'une zone occupant plus de 30 % de la surface tumorale et à index >30 % pour les tumeurs dont l'index Ki67 moyen se situe dans la zone grise (tranche 11 à 30 %).
  - Un outil Web **Ki67-RecoGE** (AFAQAP) permet de déterminer l'index Ki67, en cas de marquage tumoral hétérogène par plages :  
<https://www.afaqap.fr/index-ki67>

#### 5.4.5. Les signatures pronostiques

##### 5.4.5.1. uPA-PAI-1

(INCa, 2013)

- uPA et son inhibiteur PAI-1 sont des enzymes protéolytiques du stroma tumoral mesurables par technique Elisa sur des préparations cytosoliques à partir d'échantillons de tumeur mammaire rapidement congelés.
- C'est un **marqueur pronostique validé**, de niveau LOE IA pour les carcinomes infiltrants N0, permettant d'affiner les indications de chimiothérapie. Son utilisation est cependant tributaire de contraintes techniques et organisationnelles impliquant une synergie entre radiologues, chirurgiens et pathologistes pour une bonne gestion des conditions pré-analytiques.

#### 5.4.5.2. Signatures moléculaires

- Les tests moléculaires génomiques, effectués sur un bloc en paraffine (biopsie ou pièce opératoire), permettent d'éviter la chimiothérapie pour certains types de tumeurs et personnaliser le traitement.
- Il existe actuellement plusieurs tests moléculaires évaluant le risque de récurrence du carcinome du sein (Oncotype DX<sup>®</sup>, Endopredict<sup>®</sup>, Prosigna<sup>®</sup> PAM50...)
- En France, sont disponibles les tests Endopredict<sup>®</sup>, Oncotype DX<sup>®</sup> et Prosigna<sup>®</sup> PAM50. Ces tests d'expression génique sont fondés sur l'identification et la quantification d'ARN messagers (mRNA) ou d'ADN complémentaire (cDNA) de gènes impliqués essentiellement dans la prolifération tumorale par RT-PCR.
- Les prescriptions de ces tests doivent impérativement émaner d'une RCP (rapport HAS février 2019).
- Les indications de prescriptions de ces tests sont : cancer du sein au stade précoce, de type luminal, HER2 négatif : pT1b/c, pT2, pN0, pN1mic, pN1 (1-3 ganglions atteints), hormono-dépendant (RE positif (>10 % en IHC), RP positif (>10 % en IHC) ou négatif (<10 % en IHC) et HER2 non surexprimé ou non amplifié.
- Le résultat du test apparaît sous forme d'une estimation individuelle de la probabilité de récurrence à distance à 10 ans (faible ou élevée pour Endopredict<sup>®</sup> et faible, intermédiaire et élevée pour Oncotype DX<sup>®</sup> et Prosigna<sup>®</sup>).

#### 5.4.6. Analyse des pièces opératoires après chimiothérapie

- La réponse à la **chimiothérapie néo-adjuvante** est évaluée d'une part cliniquement et radiologiquement, d'autre part par l'analyse macroscopique et microscopique de la pièce opératoire.
- L'évaluation de la réponse thérapeutique par le pathologiste est essentielle. Elle détermine le choix des traitements mis en place après la chirurgie et intervient dans le pronostic de la maladie.
- La prise en charge par les pathologistes des pièces opératoires mammaires après chimiothérapie nécessite une bonne coordination multidisciplinaire avec les chirurgiens, radiologues et oncologues.
- Il existe des recommandations internationales pour la standardisation du rapport pathologique de la maladie résiduelle après traitement néo-adjuvant (Provenzano, 2015).
- La conclusion anatomo-pathologique après chimiothérapie néo-adjuvante fait apparaître les points suivants :
  - PcR ou maladie résiduelle avec la taille totale du reliquat tumoral en 2D et l'évaluation de la cellularité tumorale
  - type de carcinome
  - présence ou absence de carcinome *in situ*
  - présence ou absence d'embolies tumorales
  - évaluation du statut ganglionnaire avec le nombre de ganglions envahis / nombre total de ganglions examinés, présence ou absence de remaniement post-chimiothérapeutique (la présence de cellules carcinomateuses isolées (ypN0i+) n'est pas considérée comme PcR)
  - AJCC/UICC ypT et ypN sur le foyer de carcinome invasif (le plus grand). Si la tumeur est multifocale, procéder à la mesure et la description des autres foyers
  - évaluation de la maladie résiduelle (réponse post-chimiothérapeutique) tumorale et ganglionnaire selon une classification reconnue : RBCB (l'utilisation du RBCB permet une standardisation optimale des résultats histopathologiques) ou Chevallier ou Sataloff.
- En pratique, il y a un intérêt à refaire les RH sur résidus tumoraux, si la tumeur était RH- sur la microbiopsie. Le statut HER2 peut, s'il était négatif et en cas de mauvaise réponse, être réévalué sur la pièce opératoire.

##### 5.4.6.1. Classification de Sataloff

- Tumeur primaire mammaire :
  - TA : effet thérapeutique total ou presque total
  - TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total
  - TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique
  - TD : pas d'effet thérapeutique.
- Ganglions axillaires :
  - NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
  - NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique
  - NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
  - ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique.

##### 5.4.6.2. Classification de Chevallier

- Classe 1 : rémission complète : disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle
- Classe 2 : carcinome *in situ*, pas d'atteinte ganglionnaire
- Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale
- Classe 4 : rares altérations ou absence d'altération des cellules tumorales.

#### 5.4.6.3. Outil d'évaluation de la maladie résiduelle

- Calcul de la maladie résiduelle (Residual Breast Cancer Burden) ([Symmans, 2007](#)) : effectuer le calcul de la charge de la maladie résiduelle du cancer du sein après la chimiothérapie néo-adjuvante (RBCB) à l'aide de l'adresse Web (avec un guide de l'utilisateur) : <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>
- Évaluation macroscopique et microscopique de la pièce opératoire et des ganglions axillaires après chimiothérapie néo-adjuvante : [Cf. détails](#).

### 5.4.7. Chirurgie prophylactique

#### 5.4.7.1. Examen de la pièce de mastectomie prophylactique

- L'information sur les raisons de l'acte est à renseigner cliniquement (bon de demande d'examen anatomo-cytopathologique)
- **Prise en charge macroscopique** :
  - orientation de la pièce y compris la région aréolo-mamelonnaire (si absence de lambeau cutané)
  - description de toutes les lésions repérées en imagerie ou en macroscopie.
- **Échantillonnage** :
  - A/ prélèvements lésionnels selon la macroscopie + les lésions radiologiques (micro calcifications, rupture architecturale...)
  - B/ prélèvements systématiques
    - mamelon et le plan rétro-mamelonnaire
    - 1 prélèvement par quadrant au minimum
- **Prise en charge microscopique** : habituelle

#### 5.4.7.2. Examen de pièce d'annexectomie bilatérale prophylactique

- L'information sur les raisons de l'acte est à renseigner cliniquement (bon de demande d'examen anatomo-cytopathologique)
- **Prise en charge macroscopique** : description lésionnelle habituelle
- **Examen histologique *in toto*** des ovaires et des trompes, sans échantillonnage (dépistage d'un cancer occulte présent dans 5 % des cas) ([Cf. Surveillance](#)).
- **Prise en charge microscopique** : habituelle.

## 5.5. Bibliographie anatomo-pathologie

- HAS, janvier 2019  
RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE - Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce
- HAS, janvier 2019  
ANNEXES AU RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE - Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce
- INCa, décembre 2013.  
Synthèse - UPA/PAI-1, ONCOTYPE DXtm, MAMMAPRINT® - Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein
- Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K *et al.*  
Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas.  
*Cancer.* 1989;64:1914-21.
- MacGrogan G, MathieuM-C, Poulet B *et al.*  
Recommandations du GEFPICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein : mise à jour 2014.  
*Ann Pathol.* 2014 ;34:366-72.
- Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Mac Grogan G *et al.*  
Mise à jour 2014 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France.  
*Ann Pathol.* 2014 ;34:352-365
- Provenzano E, Bossuyt V, Viale G *et al.*  
Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group.  
*Mod Pathol.* 2015;28:1185-201.
- Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N *et al.*  
The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014.  
*Ann Oncol.* 2015 ;26:259-71.
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R *et al.*  
Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy.  
*J Clin Oncol.* 2007;25:4414-22.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BR *et al.*  
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer : American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update  
*J Clin Oncol.* 2018 ;36:2105-2122.

## 6. Classifications

### 6.1. Classifications TNM 8ème édition 2017

(EPU Pathologie Mammaire 2018; G. Mac Grogan, A. Vincent-Salomon, L. Arnould)

### 6.1.1. Tumeur primitive (T)

(cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomo-pathologique)

<b>Tx</b>	Détermination de la tumeur primitive impossible.
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive.
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
<b>Tis (CCIS)</b>	Carcinome canalaire <i>in situ</i> . Dans la classification 2017, le carcinome lobulaire <i>in situ</i> est considéré comme une lésion "bénigne" et est donc exclue de la classification pTNM.
<b>Tis (Paget)</b>	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable. <i>Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T1mic</b>	Micro-invasion <sup>[1]</sup> ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension. <i>Note : La micro-invasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de micro-invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.</i>
<b>T1a</b>	0,1 cm < T ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les lésions entre 1 et 2 mm, il est recommandé, du fait de l'imprécision de la mesure, de la taille, de formuler le compte-rendu en disant que la tumeur avoisine les 2 mm.</li> <li>• Il est bien précisé que le plus grand diamètre du nodule principal doit servir à cette classification. En cas de petit(s) nodule(s) satellite(s), ces derniers ne doivent pas être ajoutés à la taille du nodule principal.</li> <li>• En cas de tumeurs multiples, le plus grand diamètre de la tumeur la plus volumineuse doit servir pour le pT. Les dimensions des autres tumeurs plus petites ne doivent pas être ajoutées à la taille du nodule principal.</li> </ul>
<b>T1b</b>	0,5 cm < T ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T1c</b>	1 cm < T ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T2</b>	Tumeur 2 cm < T ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T3</b>	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension.
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b).
<b>T4a</b>	Extension à la paroi thoracique. <i>Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral.</i>
<b>T4b</b>	Œdème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein. <i>Il est précisé que l'atteinte cutanée uniquement visible microscopiquement, en l'absence d'ulcération ou de "peau d'orange" clinique, ne doit pas être classé comme T4b mais la tumeur doit être classée seulement en fonction de sa taille.</i>
<b>T4c</b>	A la fois 4a et 4b.
<b>T4d</b>	Carcinome inflammatoire. <i>Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.</i>

- Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'*in situ* (de 4 cm par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.
- Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

## 6.1.2. Adénopathies régionales (N)

(détectées à l'examen clinique ou radiologique)

<b>Nx</b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
<b>N0</b>	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
<b>N1</b>	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.
<b>N2</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables <sup>[1]</sup> en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
<b>N2a</b>	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures.
<b>N2b</b>	Métastases cliniquement détectables <sup>[1]</sup> uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.
<b>N3</b>	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable <sup>[1]</sup> en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
<b>N3a</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s).
<b>N3b</b>	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires.
<b>N3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s).

1. ↑ <sup>1,0</sup>, <sup>1,1</sup> et <sup>1,2</sup> : Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le sigle (f), comme par exemple cN3(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

## 6.1.3. Métastases à distance (M)

<b>MX</b>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance

- La catégorie M1 peut être subdivisée selon les rubriques suivantes :
  - Pulmonaire **PULM**
  - Osseuse **OSS**
  - Hépatique **HEP**
  - Surrénalienne **ADR**
  - Cérébrale **BRA**
  - Médullaire **MAR**
  - Pleurale **PLE**
  - Péritonéale **PER**
  - Cutanée **SKI**
  - Lymphatiques (ganglions) **LYM**
  - Autres **OTH**

## 6.2. Classification histopathologique pTNM

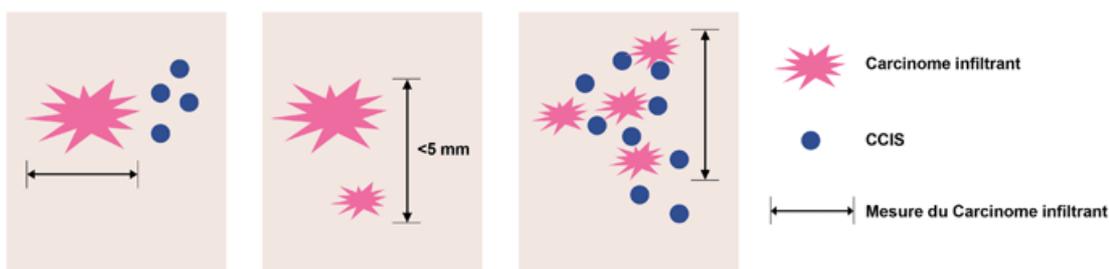
- **Remarque** : dans la classification TNM, le préfixe y indique que le classement a été établi après traitement néo-adjuvant.

### 6.2.1. Tumeur primitive (pT)

- La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.
- Les catégories pT correspondent aux catégories T.

#### Notes :

- **Pour la classification pT**, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il y a un important contingent d'*in situ* (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.
- **Carcinome plurifocal** : faire l'addition (selon le schéma) de la taille des foyers tumoraux macroscopiquement étroitement séparés (<5 mm) ou microscopiquement séparés par une composante carcinomateuse *in situ* et considérés comme une seule tumeur, si le complexe tumoral correspond à un foyer en examen clinique et surtout en imagerie.



© Oncolor

- **Carcinome pluricentrique** : pour plusieurs carcinomes distants et/ou dans différents quadrants, la taille tumorale de la plus grande tumeur est reportée comme pT.

## 6.2.2. Adénopathies régionales (pN)

- Cette classification intègre la technique du **ganglion sentinelle** (Cf. aussi le chapitre "[Chirurgie](#)" et "[Anatomopathologie](#)") et la découverte des **micrométastases**.
- La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I) (jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques.
- Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pN0.
- La présence de cellules carcinomateuses isolées après chimiothérapie néo-adjuvante (ypN0i+) n'est pas considérée comme pCR.

<b>pNx</b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.
<b>pN0</b>	Absence de signe histologique d'envahissement ganglionnaire régional, absence d'études complémentaires pour la recherche de cellules tumorales isolées.  <b>pN0(i-)</b> : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative. <b>pN0(i+)</b> : Présence de cellules tumorales isolées ou de micro-amas tumoraux dont la taille est $\leq 0,2$ mm visibles en histologie ou détectées par immunohistochimie, îlots cellulaires tumoraux $\leq 0,2$ mm. <b>pN0(mol-)</b> : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR). <b>pN0(mol+)</b> : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR).
<b>pN1</b>	Métastases ganglionnaires dans un à trois ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
<b>pN1mi</b>	Micrométastases (îlots cellulaires contigus, approximativement 200 cellules, $>0,2$ mm et $\leq 2$ mm). Il est bien précisé qu'il ne faut pas additionner plusieurs tailles d'amas de cellules tumorales bien distincts.
<b>pN1a</b>	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires.
<b>pN1b</b>	Métastases ganglionnaires mammaires internes microscopiques repérées par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectées cliniquement.
<b>pN1c</b>	Métastases ganglionnaires axillaires dans un à trois ganglions et métastase mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
<b>pN2</b>	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies axillaires.
<b>pN2a</b>	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires (au moins un envahissement $>2$ mm).
<b>pN2b</b>	Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniques en l'absence d'envahissement axillaire.
<b>pN3</b>	Métastases dans une des situations suivantes :
<b>pN3a</b>	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une $>2$ mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
<b>pN3b</b>	Ganglions mammaires internes ipsilatéraux métastatiques cliniquement décelables associés à 1 à 3 ganglions axillaires métastatiques ou plus de 3 ganglions axillaires métastatiques et ganglions mammaires internes détectés par la procédure du ganglion sentinelle, métastatiques à l'examen microscopique, mais non décelables cliniquement.
<b>pN3c</b>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s).

### 6.2.3. Classification par stade

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1 <sup>[1]</sup>	N0	M0
<b>IB</b>	T0, T1 <sup>[1]</sup>	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0, T1 <sup>[1]</sup>	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0, T1 <sup>[1]</sup> , T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>IIIC</b>	tous T	N3	M0
<b>IV</b>	tous T	tous N	M1

1. ↑ 1,0, 1,1, 1,2 et 1,3 : T1 inclut T1mi

## 7. Chirurgie

### 7.1. Généralités

- Le diagnostic doit être connu en préopératoire et le dossier discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) avant la chirurgie.
- Une information doit être donnée dès le geste chirurgical envisagé concernant les possibilités de reconstruction mammaire différée (en termes de délai et de technique) en cas de mastectomie prévue. Si une chirurgie conservatrice est envisagée, les possibilités de correction en cas de SETC (séquelle esthétique des traitements conservateurs) et de symétrisation controlatérale doivent également être évoquées.
- La [reconstruction mammaire](#) et la [chirurgie prophylactique](#) des cancers avec prédisposition génétique sont détaillées dans d'autres chapitres.

### 7.2. Indications des mastectomies

- Toute indication de mastectomie doit être validée en RCP préopératoire. Les indications les plus fréquentes sont :
  - lésions pluri focales
  - rapport volume de la tumeur/volume du sein défavorable
  - néoplasie inflammatoire
  - désir de la patiente
  - prédisposition génétique connue
  - les récurrences d'un cancer du sein déjà traité par un traitement conservateur + radiothérapie.

### 7.3. Techniques

#### 7.3.1. Mammectomie radicale modifiée (Patey)

- Mammectomie totale emportant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM).
- La préservation de l'étui cutané, si envisagée, doit également faire l'objet d'une discussion en RCP préopératoire (qu'elle soit seule, associée à la mise en place d'une prothèse rétro pectorale ou dans le cadre d'une inversion des séquences thérapeutiques). Elle n'est pas envisageable en cas de néoplasie inflammatoire initiale, d'atteinte cutanée ou de lésion trop proche de la peau.
- La conservation de la plaque aréolo-mammelonnaire n'est pas recommandée en dehors d'essai thérapeutique.

### 7.3.2. Mastectomie partielle

- **Une mastectomie partielle** emporte la tumeur en totalité avec des berges macroscopiquement saines, et le cas échéant des recoupes tissulaires en berges utiles. L'exérèse est effectuée sur toute l'épaisseur du tissu mammaire jusqu'au plan musculaire. Pièce orientée dans l'espace (fils, clips et/ou schéma), non morcelée. En cas de lésion infraclinique, nécessité de contrôler la qualité de la chirurgie par un examen radiologique peropératoire (à joindre au dossier).
- La mastectomie partielle doit permettre un contrôle local satisfaisant pour un résultat esthétique correct :
  - l'objectif à atteindre est une berge non envahie pour l'infiltrant.
  - pour l'*in situ* sans lésion infiltrante, une marge supérieure ou égale à 2 mm est recommandée.
  - cas particulier de l'*in situ* associé à une lésion infiltrante :
    - en cas de chirurgie première : il n'y a pas d'indication de reprise systématique si la marge de l'*in situ* est inférieure à 2 mm. On peut se contenter de l'absence d'encre sur la berge. Le pathologiste doit avoir un regard critique et éclairé sur l'état des berges. Si l'*in situ* est « proche » d'une berge sur plusieurs niveaux de coupe, il faut proposer une ré-excision.
    - en cas de chirurgie après chimiothérapie néo-adjuvante : une marge supérieure ou égale à 2 mm reste recommandée pour l'*in situ*
  - les décisions de reprise chirurgicale seront discutées en RCP.
- En cas de chirurgie conservatrice, les techniques d'oncoplastie peuvent être proposées afin d'atténuer les séquelles esthétiques.
- La mise en place des clips sur le site tumoral opératoire est recommandée (en particulier pour la radiothérapie).
- En ce qui concerne la plaque aréolo-mamelonnaire, elle peut être préservée sous réserve que l'exérèse puisse être *in sano*.

#### Références :

- Pilewskie M, Morrow M, Margins in breast cancer: How much is enough? [Cancer. 2018 124:1335-134](#)
- Tadros AB, Smith BD, Shen Y, Lin H et al. Ductal Carcinoma In Situ and Margins<2mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation. [Ann Surg. 2019 ;269:150-157](#)
- SSO/ASTRO/ASCO Consensus Guideline on Margins for Breast Conserving Surgery (BCS) with Whole Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ Septembre 2016

### 7.3.3. Chirurgie des tumeurs opérables d'emblée

- **Tumeur opérable d'emblée par chirurgie conservatrice** : tumeur permettant une exérèse complète avec résultat esthétique satisfaisant et des marges histologiques saines et suffisantes.

## 7.4. Recommandations pour la pratique du ganglion sentinelle (hors essai clinique)

### 7.4.1. Généralités

- La technique du ganglion sentinelle (GS) constitue aujourd'hui la technique de référence pour l'exploration axillaire dans les **cancers du sein unifocaux ou plurifocaux T1/T2-N0 sans atteinte ganglionnaire clinique et échographique** (Vincent, 2017).
- Elle doit être réalisée par une équipe entraînée (chirurgien, médecin nucléaire, anatomopathologiste) ayant rédigé des procédures chirurgicales, anatomo-pathologiques et isotopiques communes.

## 7.4.2. Techniques

- Actuellement la **détection isotopique** constitue la méthode de référence. Elle peut être associée à une seconde méthode, telle que la méthode colorimétrique.
  - **Site d'injection** : l'injection péri-aréolaire est recommandée.
  - **Technique colorimétrique** : même s'il existe un risque allergique lié au bleu patenté, il n'y a pas d'argument actuel pour changer de colorant.  
[Cf. Résumé des Caractéristiques du Produit](#). L'utilisation de la technique colorimétrique seule n'est pas recommandée.
  - **Technique isotopique** : la lymphoscintigraphie préopératoire dresse une cartographie qui peut faciliter l'exécution du geste d'adénectomie sélective (nombre de GS - localisation dans le creux axillaire - mise en évidence de GS extra-axillaire). En cas de lymphoscintigraphie blanche, la double détection est recommandée.
  - **Vert d'indocyanine et Sentimag** : ils peuvent être utilisés par des équipes entraînées.
  - **Anatomie pathologique** : l'examen extemporané **n'est plus recommandé**, compte tenu de la diminution des indications de curage axillaire en cas de GS positif.
  - **Palpation peropératoire** : lors de la réalisation du prélèvement du GS, le creux axillaire doit être palpé et tout ganglion suspect dur non sentinelle doit être prélevé.

### Références :

- Joost J Pouw, Maarten R Grootendorst, Roland Bezooijen, Caroline A H Klazen *et al.*  
Pre-operative sentinel lymph node localization in breast cancer with superparamagnetic iron oxide MRI: the SentiMAG Multicentre Trial imaging subprotocol  
[Br J Radiol. 2015;88:20150634](#)
- Lanitis S, Filippakis G, Sidhu V, Al Mufti R *et al.*  
Atypical anaphylactic reaction to Patent Blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer  
[Ann R Coll Surg Engl. 2008 ;90:338-9.](#)
- Vincent L, Margueritte F, Uzan J, Owen C *et al.*  
Review of national and international guidelines for sentinel lymph node biopsy and complementary axillary dissection in breast cancer  
[Bull Cancer. 2017 ;104:356-362.](#)
- Xiong L, Gazyakan E, Yang W, Engel H *et al.*  
Hirche CIndocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance.  
[Eur J Surg Oncol. 2014 Jul;40:843-9](#)

## 7.4.3. Indications

### 7.4.3.1. Dans les carcinomes in situ

- Cf. [Prise en charge d'un carcinome in situ](#)

#### 7.4.3.2. Dans les cancers infiltrants

- **La procédure sentinelle est indiquée :**
  - en cas de **cancer infiltrant, histologiquement prouvé, sans adénopathie axillaire palpable, ≤ 5 cm, unifocale.**
  - les indications peuvent être **élargies aux situations suivantes :**
    - en cas de ganglion axillaire palpable mobile (N1) après une échographie axillaire éventuellement complétée par une microbiopsie ganglionnaire confirmant l'absence d'atteinte ganglionnaire
    - tumeurs multifocales T1-T2N0
    - après chirurgie tumorale préalable
    - en cas d'antécédent de chirurgie mammaire (réduction mammaire).
- **En situation néo-adjuvante :**
  - ganglion sentinelle possible en pré- ou en post-chimiothérapie néo-adjuvante pour les patientes cN0 ou cN1 après une exploration négative de l'aisselle (échographie axillaire et biopsie ganglionnaire négative).
  - en cas de GS micro- ou macrométastatique diagnostiqué à l'occasion d'une procédure du GS réalisée en pré- ou post-chimiothérapie néo-adjuvante, la décision d'un curage axillaire complémentaire répond aux mêmes recommandations qu'en cas de chirurgie première.
  - en cas de ganglion métastatique prouvé par biopsie ganglionnaire, un curage axillaire post-chimiothérapie néo-adjuvante est indiqué. Dans les cas de réponse clinique et radiologique complète (i.e. ycN0), une procédure du GS sans curage axillaire n'est pas recommandée hors essai à l'heure actuelle.
- Chez une patiente **oligométastatique** : la procédure du GS sera discutée en RCP chez les patientes N0 clinique et échographique avant traitement et en réponse complète.
- **Indications de curage axillaire d'emblée:**
  - L'échec de détection du ganglion sentinelle impose l'indication d'un curage axillaire.
  - Un curage axillaire doit être réalisé d'emblée dans les situations suivantes :
    - atteinte ganglionnaire prouvée par biopsie ganglionnaire
    - T3
    - T4
    - antécédent de procédure du ganglion sentinelle homolatérale.

#### 7.4.4. Curage axillaire complémentaire en cas de GS micro ou macrométastatique

- **L'abstention ou la décision de curage devra être validée en RCP** et modulée en fonction de l'impact des informations pouvant être apportées par le curage sur les indications des traitements adjuvants.
- **En cas de cellules isolées pN0(i+) :** pas de curage systématique.
- **En cas de traitement conservateur avec radiothérapie du sein :** une abstention du curage axillaire complémentaire est **recommandée** :
  - ≤ 2 ganglion sentinelle macro- ou micrométastatiques **et** pas de rupture capsulaire **et** traitement adjuvant systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie).
- **En cas de mastectomie :** 2 situations en fonction d'une indication ou non de radiothérapie :
  - il y a indication de radiothérapie (en particulier en cas de **macrométastase**) : une abstention de curage axillaire complémentaire est possible si :
    - ≤ 2 **ganglions sentinelles macro- ou micro-métastatiques et** pas de rupture capsulaire **et** traitement adjuvant systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie).
    - les informations obtenues par un curage axillaire complémentaire ne modifieraient pas les indications de traitements adjuvants.
  - **il n'y a pas d'indication de radiothérapie (en particulier en cas de micrométastase)**, l'information obtenue par un curage axillaire complémentaire peut modifier l'indication de traitement adjuvant, en particulier en cas de macrométastase d'un ganglion du curage qui conduit à une indication de radiothérapie. Dans ce contexte, un curage axillaire complémentaire reste aujourd'hui la règle, mais l'abstention peut se discuter si :
    - ≤ 2 ganglions sentinelles micrométastatiques **et** pas de rupture capsulaire **et** traitement adjuvant systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie).

#### 7.4.5. Surveillance

- Le creux axillaire doit être surveillé avec la même périodicité que le sein.

#### 7.4.6. Bibliographie ganglion sentinelle

*Sein (principes de prise en charge)*

## ● Recommandations des sociétés savantes :

- Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M *et al.*  
De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017  
[Ann Oncol. 2017 ;28:1700-1712.](#)
- Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J *et al.*  
Breast Cancer, Version 3.2018: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network.  
[J Natl Compr Canc Netw. 2018 ;16:1362-1389](#)
- Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL *et al.*  
Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.  
[J Clin Oncol. 2017 ;35:561-56](#)

## ● Abstention du curage axillaire après GS positif :

- Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P *et al.*  
Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial.  
[Lancet Oncol. 2018 Oct;19:1385-1393](#)
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD *et al.*  
Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial.  
[JAMA. 2011;305:569-75.](#)
- Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD *et al.*  
Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial.  
[JAMA. 2017 Sep 12;318:918-926](#)
- Li CZ, Zhang P, Li RW, Wu CT *et al.*  
Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis.  
[Eur J Surg Oncol. 2015 Aug;41:958-66](#)

## ● Ganglion sentinelle avant/après chimiothérapie néoadjuvante :

- Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM *et al.*  
Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study.  
[J Clin Oncol. 2015 ;33:258-64.](#)
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM *et al.*  
Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial.  
[JAMA. 2013;310:1455-61.](#)
- Classe JM, Bordes V, Champion L, Mignotte H *et al.*  
Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Néoadjuvante, a French prospective multicentric study.  
[J Clin Oncol. 2009;27:726-32](#)
- Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH *et al.*  
Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis.  
[PLoS One. 2014 ;9:e105316.](#)
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B *et al.*  
Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study.  
[Lancet Oncol. 2013 ;14:609-18.](#)

*Sein (principes de prise en charge)*

## 7.5. Récidive locale après traitement conservateur

- L'évaluation du caractère unifocal ou multiple d'une récidive peut bénéficier de l'IRM complétée d'une échographie post-IRM.
- En cas de récidive locale après traitement conservateur radiochirurgical, le traitement de référence est la mastectomie totale.
- La reconstruction immédiate est parfois possible en s'assurant qu'il n'y ait pas d'indication de nouvelle irradiation (locale ou régionale) (discussion en RCP).
- En cas de récidive infiltrante homolatérale avec un antécédent de ganglion sentinelle, un curage axillaire est recommandé.
- Une 2<sup>ème</sup> chirurgie conservatrice peut être discutée en RCP pour des indications bien sélectionnées (exemple : petite taille, à distance du lit tumoral initial, long intervalle depuis le premier traitement). Une ré-irradiation d'une partie du sein est parfois possible, notamment par curiethérapie intersticielle (Cf.GEC ESTRO).

## 7.6. Chirurgie des maladies oligométastatiques

- Un traitement locorégional (chirurgie avec ou sans radiothérapie) peut être réalisé en cas de maladie oligométastatique, avec réponse complète après chimiothérapie, après validation en RCP.

### Référence :

- Soran A, Ozmen V, Ozbaz S, Karanlik H *et al.*  
Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01.  
*Ann Surg Oncol*.oct 2018;25:3141-9

# 8. Prise en charge d'un carcinome canalaire in situ (CCIS)

## 8.1. Chirurgie

- La décision de **mastectomie totale** dans les CCIS est multifactorielle et fonction des éléments cités ci-dessous :
  - éléments radiologiques : présence de micro calcifications diffuses, très étendues ou regroupées en plusieurs foyers dans le sein (témoignant d'une atteinte multicentrique qui peut être confirmée par des microbiopsies à plusieurs endroits).
  - éléments histopathologiques : marges d'exérèse insuffisantes et/ou lésions étendues sur plus de 5-6 cm (à discuter en fonction du volume du sein).
- En cas de **chirurgie conservatrice**, les techniques d'oncoplastie peuvent être proposées.
- **Ganglion sentinelle** : la procédure du ganglion sentinelle est recommandée dans les CCIS :
  - en cas d'indication de mastectomie
  - en cas de présentation nodulaire
  - en cas de suspicion de microinfiltration à la biopsie préopératoire
  - en cas d'exérèse étendue nécessitant un geste d'oncoplastie complexe.
- Un haut grade nucléaire ne constitue pas à lui seul une indication de procédure du ganglion sentinelle.
- En cas d'échec d'identification du ganglion sentinelle dans les situations précédentes, le curage axillaire n'est pas recommandé.

## 8.2. Bilan d'extension

- Pas de bilan d'extension dans les carcinomes *in situ* puisqu'il n'y a pas de risque métastatique.

## 8.3. Radiothérapie

- **La radiothérapie du sein est systématique après chirurgie conservatrice.**
- Un boost peut être proposé dans certains cas (marge  $\leq 1$  mm localement...) par extrapolation des résultats des études concernant les cancers infiltrants.
- Une irradiation hypofractionnée peut se discuter en RCP, selon un schéma validé.
- Il n'y a pas pour l'instant de sous-groupes défini pour lequel on peut se passer d'irradiation après chirurgie.
- Une désescalade de l'irradiation serait possible à l'avenir dans des cas à définir, dans le cadre d'essais cliniques.
- Après mastectomie totale, une irradiation peut se discuter si la marge d'exérèse est  $\leq 2$  mm, pour des lésions très étendues, pour les femmes jeunes, après discussion en RCP.

## 8.4. Hormonothérapie

- L'**hormonothérapie** n'est pas un standard dans le traitement des carcinomes *in situ*. Les essais randomisés sont discordants ; cependant certaines études rétrospectives récentes montrent un effet positif du tamoxifène avec une réduction du risque de rechute locale de 30 à 40 %.

## 8.5. Bibliographie CCIS

- Clough K.B, Giard S.  
in *monographie AFC cancer du sein*  
*Classe & Descamps 2007, Arnette ed. p.74 et 76-77.*
- Institut National du cancer  
Recommandations de pratique clinique : Prise en charge du carcinome canalaire *in situ*.  
[Questions d'actualités-Rapport intégral.Septembre 2015.](#)
- McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM *et al.*  
RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation.  
[J Clin Oncol. 2015;33:709-15.](#)
- Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC *et al.*  
Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study.  
[J Clin Oncol. 2015;33:3938-44.](#)
- Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R *et al.*  
Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS).  
[Breast Cancer Res Treat. 2014;143:343-50](#)

## 9. Recommandations pour la reconstruction mammaire (RM)

- La reconstruction mammaire fait partie intégrante du traitement du cancer du sein. Elle doit être systématiquement évoquée lors de l'annonce de la maladie et proposée après (ou pendant) la prise en charge du cancer.
- La reconstruction peut intervenir dans le même temps que l'ablation partielle du sein (chirurgie oncoplastique) ou totale du sein (**reconstruction mammaire immédiate (RMI)**) ou à distance (**reconstruction mammaire différée (RMD)**).
- La symétrisation mammaire controlatérale fait partie intégrante de la reconstruction.
- Une maladie métastatique ne contre-indique pas la reconstruction.
- Après mastectomie unilatérale, le bénéfice de la reconstruction mammaire sur la qualité de vie a été rapporté ([Jagsi, 2015](#)). La reconstruction améliore la satisfaction sur l'aspect physique de la poitrine, sur le plan psychosocial et sexuel, diminue les douleurs et améliore les amplitudes articulaires ([Eltahir, 2013](#)).

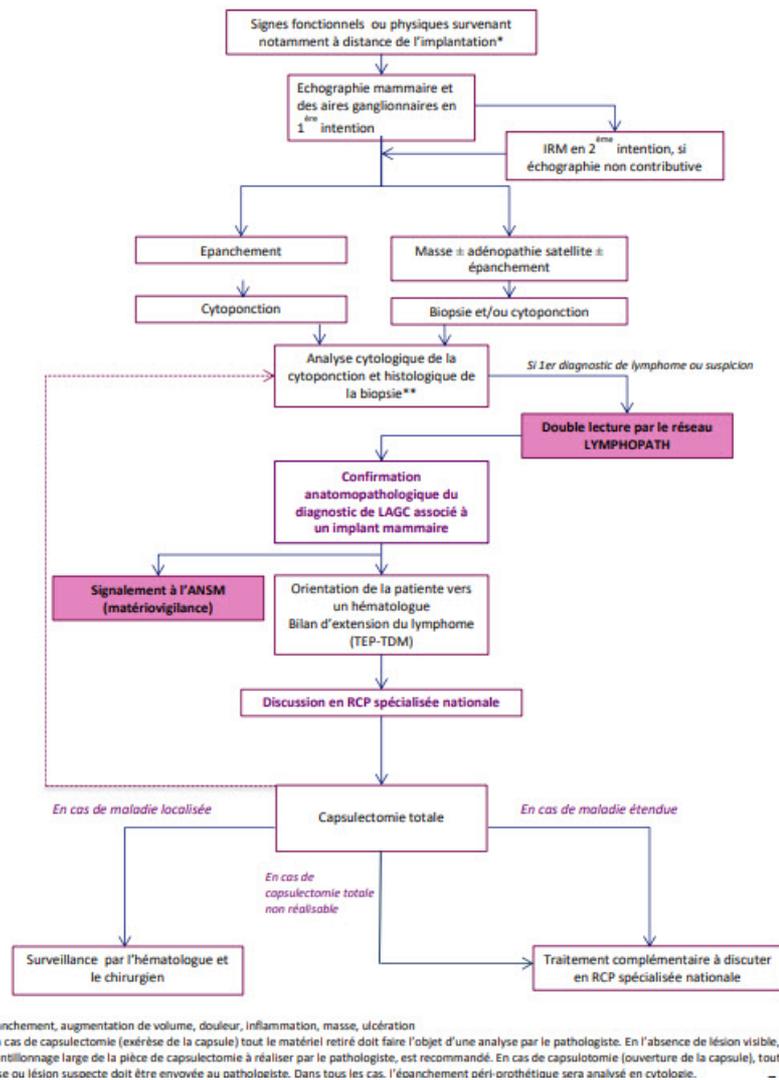
## 9.1. Le Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules (LAGC)

- **Le Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules (LAGC)** lié aux implants mammaires est une pathologie rare, de découverte récente (59 cas rapportés en France sur 400 000 patientes porteuses d'implants mammaires depuis 2011), qui nécessite une information particulière auprès des patientes. Il en existe 2 formes :
  - une forme *in situ*, limitée à la capsule (90 % des cas)
  - une forme infiltrante (avec masse adjacente à la capsule péri-prothétique).
- La physiopathologie et les facteurs déclenchants de ce type de lymphome sont encore mal élucidés mais **l'étiologie serait multifactorielle** :
  - texturation de surface des implants
  - présence de certaines bactéries (bacilles gram négatif (*Ralstonia pickettii*))
  - terrain atopique
  - produits de dégradation de fabrication du silicone
  - mutation génétique JAK1/STAT3.
- En cas de signe fonctionnel ou physique (épanchement péri-prothétique abondant, augmentation de volume, douleur, inflammation, masse, ulcération, altération de l'état général) survenant notamment à distance de la phase postopératoire chez une femme porteuse d'implant mammaire, le diagnostic de LAGC-AIM doit être évoqué.
- Une échographie mammaire ± IRM mammaire devra être réalisé dans le cadre du bilan radiologique.
- Les bénéfices apportés aux patientes par les implants mammaires sont actuellement infiniment supérieurs au risque de LAGC, tant en chirurgie reconstructrice qu'en chirurgie esthétique (Directoire de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique).
- L'ANSM :
  - décide, par mesure de précaution, de retirer du marché les implants mammaires macrotexturés et les implants mammaires à surface recouverte de polyuréthane (05/04/2019).
  - rappelle sa recommandation d'utiliser de préférence des implants mammaires lisses en chirurgie esthétique ou reconstructrice.
  - ne recommande pas d'explantation préventive pour les femmes porteuses de ces implants.

### Références :

- ANSM, communiqué du 04/04/2019
- Directoire de Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique, 22 novembre 2018  
[Recommandations du Directoire Professionnel des Plasticiens relatives aux implants mammaires et au risque de LAGC](#)
- HAS, juillet 2015  
[Rapport d'évaluation : Techniques de reconstruction après ablation d'implant mammaire dans le contexte d'un LAGC-AIM](#)
- Institut National du Cancer, 15 février 2019  
[Lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire, Avis d'experts](#)

### 9.1.1. Conduite à tenir en cas de suspicion de LAGC (Source : rapport INCa 2019) :



## 9.2. Procédés de reconstruction

On distingue deux grandes familles de reconstruction :

- **Les reconstructions avec prothèse :**
  - Elles font appel aux prothèses mammaires définitives ou aux prothèses d'expansion et peuvent être associées à des lambeaux.
  - L'échéance du délai de 10 ans chez une porteuse de prothèse mammaire aux normes CE n'est pas synonyme d'indication chirurgicale de révision et/ou de remplacement d'implant. L'utilisation de prothèses mammaires à surface lisse est recommandée par l'ANSM.
  - Chaque patiente porteuse d'un implant mammaire devra bénéficier d'un **suivi clinique et échographique annuel et d'une IRM au moindre doute.**
  - L'adjonction d'une matrice dermique est parfois nécessaire en cas de reconstruction par prothèse. Ce procédé justifie un complément d'information quant aux indications et aux potentiels effets indésirables et complications.
- **Les reconstructions sans prothèse** à partir des tissus de la patiente (**techniques autologues**).
  - Les reconstructions autologues font appel aux transferts de tissus vascularisés (lambeaux) sous forme pédiculé (grand dorsal, TRAM) ou libres (aux dépens de l'abdomen DIEP pour *Deep Inferior Epigastric Perforator*, de la fesse SIGAP et IGAP pour *Superior et Inferior Gluteus Artery Perforator*, de la cuisse (TMG *Transverse Myocutaneous Gracilis* ou TUG *Transverse Upper Gracilis*, PAP *Posterior Artery Perforator*)).
  - Les reconstructions autologues peuvent également faire appel aux greffes d'adipocytes.

### 9.3. Techniques de reconstruction

- Les **différentes techniques** se distinguent par :
  - la technicité des interventions (microchirurgie pour les lambeaux libres)
  - le nombre d'interventions (greffe(s) adipocytaire(s))
  - les séquelles ou bénéfices au niveau du site donneur
  - la qualité et la stabilité du résultat esthétique.
- Le **choix de la technique** dépend :
  - des souhaits de la patiente
  - des possibilités techniques qui s'offrent au chirurgien en fonction :
    - des antécédents
    - des comorbidités
    - de la pratique sportive
    - de la morphologie des patientes.
- Quelle que soit la technique de reconstruction, la reconstruction mammaire n'augmente pas le risque de récurrence et ne retarde pas le diagnostic de récurrence.
- La reconstruction mammaire étant une démarche volontaire, une information claire et loyale sur les principes de l'intervention, les risques, les complications et les résultats que l'on peut espérer doit être donnée. Le soin apporté à la cicatrice et une épargne cutanée lors de la mastectomie peuvent faciliter la reconstruction. Des massages de la cicatrice avant toute reconstruction peuvent faciliter la reconstruction.
- **La reconstruction mammaire par graisse autologue** peut être proposée pour corriger des séquelles esthétiques d'un traitement conservateur selon les recommandations de l'HAS de 2015 pour une reconstruction totale ou en complément d'une reconstruction par lambeau ou prothèse.
  - en cas de reconstruction bilatérale par injection de graisse, il est recommandé d'utiliser des canules différentes pour chaque sein.
  - la faisabilité de cette technique dépend de l'accès à une quantité de graisse suffisante par rapport à l'indication.
  - chez les patients à faible IMC (index de masse corporelle), cette technique est parfois impossible à réaliser.
  - l'injection de graisse n'est pas à l'heure actuelle recommandée dans le cadre de la symétrisation du sein controlatéral.
  - le nombre de séance d'injection nécessaire est surtout fonction du volume à reconstruire et du terrain.

### 9.4. La reconstruction mammaire immédiate (RMI)

- La reconstruction mammaire est réalisée en même temps que la mastectomie.

#### 9.4.1. Indications de la RMI

- La mastectomie totale suivie de RMI peut être une alternative à un traitement conservateur dans le but d'éviter une irradiation locorégionale (en l'absence d'atteinte ganglionnaire). Elle doit être discutée en RCP pré-thérapeutique.
- Les **indications idéales** et non exclusives sont :
  - mastectomie prophylactique
  - carcinome *in situ* étendu ± microinfiltrant
  - récurrence suite à un premier traitement conservateur
  - traitement conservateur d'un carcinome canalaire infiltrant dont les berges contiennent du carcinome *in situ*, la RMI intervenant alors à la fin de la séquence de chimioradiothérapie (mastectomie dite "de clôture").  
Pour ces indications idéales, la RMI doit systématiquement faire partie de l'information donnée aux patientes lors de la consultation d'annonce.

#### 9.4.2. Techniques utilisées

- La mastectomie est totale avec ou sans préservation de l'étui cutané mais avec ablation de la plaque aérolomamelonnaire (PAM) en cas de carcinome mammaire. Cependant, en cas de mastectomie prophylactique, la conservation de la PAM peut se discuter.
- En cas de carcinome mammaire, la préservation de la PAM peut se discuter dans les cas suivant (Cf. [liste des essais cliniques](#) : MAPAM en cours) :
  - T<3 cm
  - + de 2 cm de la PAM
  - N-
  - biopsies négatives
  - pas d'atteinte cutanée
  - IRM (pour confirmer la non atteinte de la PAM)
  - Contre-indications :
    - tumeurs distantes de <2 cm PAM
    - microcalcifications sous aérolaires
    - rétraction mamelonnaire
    - berge positive.
- Le taux de satisfaction des patientes (plan psychosocial et sexuel) ([Metcalife, 2015](#) ; [Wei, 2016](#)) est amélioré par la préservation de la PAM mais celle-ci augmente le risque de problème de cicatrisation.
- Une radiothérapie postopératoire prévisible n'est pas une contre-indication absolue à la RMI (mais peut en altérer le résultat, quelle que soit la technique de reconstruction).
- La RMI peut faire appel aux techniques de reconstruction avec prothèses (prothèse définitive ou d'expansion) ou aux techniques autologues.
- En cas de mise en place d'une prothèse d'expansion, un dégonflement de la prothèse avant l'irradiation selon une séquence précise (dégonflement de la prothèse d'expansion 3 semaines avant la radiothérapie et regonflage 3 semaines après la fin de la radiothérapie) peut être proposée ([Kronowitz, 2011](#)) . En cas d'irradiation de prothèse définitive ou d'expansion, la patiente doit être informée de l'altération de la qualité de la reconstruction et de l'augmentation de risque de complication (coques en particulier).

#### 9.4.3. Bénéfices/complications

- La patiente doit être bien informée en préopératoire des bénéfices attendus de la RMI (réduction du nombre d'intervention, présence d'un sein au réveil) mais également de la possibilité d'une asymétrie et de la possibilité de retouches. Des attentes irréalistes de la part des patientes peuvent contre-indiquer la RMI.
- La RMI présente un risque de complication supérieur à celui de la reconstruction mammaire différée (RMD). Néanmoins, les bénéfices de la RMI par rapport à la RMD sont tels que l'augmentation du risque de complication ne justifie pas de proposer systématiquement une RMD.

### 9.5. La reconstruction mammaire différée (RMD)

- La reconstruction est alors réalisée au plus tôt 3 mois après la fin d'une radiothérapie.
- Le chirurgien qui va pratiquer la reconstruction doit avoir connaissance de l'histoire de la maladie et informer les praticiens impliqués dans la surveillance.
- Chaque femme doit pouvoir rencontrer un chirurgien pratiquant la reconstruction mammaire, afin d'être informée des différentes possibilités ou non de reconstruction. Les avantages et inconvénients des différentes techniques de reconstruction doivent pouvoir être présentés à la patiente.
- Il n'est pas retenu de limite d'âge quant à la réalisation d'une reconstruction mammaire, si l'état général de la patiente le permet.
- Une maladie métastatique n'est pas une contre-indication absolue à la réalisation d'une RMD, le praticien devra s'assurer que la maladie est stable.
- L'échéance du délai de 10 ans chez une porteuse de prothèse mammaire aux normes CE n'est pas synonyme d'indication chirurgicale de révision et/ou de remplacement d'implant.

## 9.6. Bibliographie reconstruction mammaire

- Kronowitz SJ, Lam C, Terefe W, Hunt KK *et al.*  
A multidisciplinary protocol for planned skin-preserving delayed breast reconstruction for patients with locally advanced breast cancer requiring postmastectomy radiation therapy: 3-year follow-up.  
[Plast Reconstr Surg. 2011 ;127:2154-66.](#)
- Metcalfe KA, Cil TD, Semple JL, Li LD *et al.*  
Long-Term Psychosocial Functioning in Women with Bilateral Prophylactic Mastectomy: Does Preservation of the Nipple-Areolar Complex Make a Difference?  
[Ann Surg Oncol. 2015 ;22:3324-30.](#)
- Wei CH, Scott AM, Price AN, Miller HC *et al.*  
Psychosocial and Sexual Well-Being Following Nipple-Sparing Mastectomy and Reconstruction.  
[Breast J. 2016 ;22:10-7.](#)
- Rapports établis par la Haute Autorité de Santé (HAS) :
  - [Évaluation de la sécurité et des conditions de réalisation de l'autogreffe de tissu adipeux dans la chirurgie reconstructrice, réparatrice et esthétique du sein - Janvier 2015.](#)
  - [Evaluation des implants mammaires, prothèses d'expansion tissulaire et prothèses externes de sein - Mai 2009.](#)
  - [Interventions sur le sein controlatéral pour symétrisation au décours d'une chirurgie carcinologique mammaire - Rapport d'évaluation- Juin 2012.](#)
  - [Reconstruction du sein par lambeau cutanéograsseux libre de l'abdomen, avec anastomose vasculaire. Technique DIEP- Juillet 2011.](#)
  - [Techniques alternatives à la pose d'implants mammaires - Etat des lieux - Mai 2015.](#)
  - [Événements de santé indésirables observés après pose d'implants mammaires à visée esthétique- Janvier 2016.](#)
  - [Techniques de reconstruction après ablation d'implant mammaire dans le contexte d'un LAGC-AIM- Juillet 2015.](#)
- Rapports établis par l'Institut National du Cancer (INCa)
  - [Reconstruction mammaire : informations pour les patients et les proches](#)
  - [Avis d'experts sur les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire-Mars 2015.](#)
  - [Prothèses mammaires et risque de cancer- Mai 2016.](#)
  - [Prothèses mammaires externes : informations pour les patients et les proches](#)
- Informations par la Société Française de Chirurgie Plastique Esthétique et Reconstructrice : [à télécharger](#)
  - [Reconstruction du sein par prothèse](#)
  - [Reconstruction du sein par grand dorsal](#)
  - [Reconstruction du sein par DIEP](#)
  - [Reconstruction de la plaque aréolo-mamelonnaire](#)
  - [Transfert graisseux pour reconstruction mammaire après mastectomie totale](#)
  - [Transfert graisseux pour la correction des séquelles du traitement conservateur du cancer du sein](#)
  - [Mastectomies prophylactiques pour haut risque mammaire.](#)
  - [Tabac et chirurgie plastique](#)
- [Surveillance des implants mammaires – ANSM 2019](#)

## 9.7. Chirurgie prophylactique mammaire

### 9.7.1. Chirurgie prophylactique mammaire chez une patiente non atteinte

- **Mutation délétère de BRCA (BRCA+) : demande de chirurgie prophylactique bilatérale**
  - Une chirurgie prophylactique peut être proposée. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans. Son indication doit être validée dans le cadre d'une RCP. Dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale, la femme doit être accompagnée par une équipe pluridisciplinaire incluant :
    - oncogénéticien
    - psychologue
    - chirurgien.
  - La patiente doit bénéficier d'un temps de réflexion.
  - Une mastectomie prophylactique n'exclut pas une surveillance clinique et/ou par imagerie (à discuter en fonction du type de chirurgie et de reconstruction).
- **BRCA non informatif (BRCA-) : demande de chirurgie prophylactique bilatérale**
  - Dans une famille non informative, la surveillance proposée dépend du risque de cancer qui est évalué par le logiciel de calcul de risque (Boadicea). Le calcul sera effectué dans le cadre des consultations de génétique oncologique.
  - Pour une femme apparentée à une femme atteinte dont le risque cumulé entre 20 et 80 ans est  $\geq 20\%$ , ou porteuse d'un variant de signification inconnue, la surveillance par imagerie proposée sera identique à celle des porteuses de mutation. Une chirurgie prophylactique mammaire peut être discutée si le risque est  $>30\%$ .
  - Si son risque est intermédiaire (supérieur à  $15\%$  et inférieur à  $20\%$ ), la prise en charge pourra être discutée avec les équipes référentes.

### 9.7.2. Mastectomie contralatérale chez une patiente présentant ou ayant présenté un premier cancer du sein

- **Mutation délétère de BRCA (BRCA+) : demande de mastectomie prophylactique controlatérale**
  - La RCP peut statuer sur cette demande en tenant compte :
    - de la demande de la patiente
    - de l'état psychologique de la patiente (la RCP pouvant s'appuyer sur une consultation spécifique en psycho-oncologie)
    - du risque de contralatéralité de 20 à 42 % à 10 ans (Metcalf, 2011 ; Bordeleau, 2010 ; Metcalf, 2014) chez ces patientes par rapport à la population générale
    - des difficultés rencontrées au cours de la surveillance par IRM chez ces patientes (l'IRM est moins performante pour les patientes BRCA1 (Rijnsburger, 2010) avec 56 % des tumeurs  $>1$  cm, 20 % N+ et 76 RH+ dans une série de 802 femmes mutées BRCA1 (Moller, 2013))
    - du bénéfice que semble apporter ce geste sur la survie globale à 10 ans (Heemskerk-Gerritsen, 2015)
  - Le temps thérapeutique doit être privilégié au temps prophylactique si possible, ce dernier ne devant pas retarder la prise en charge de la maladie.
- **BRCA non informatif : demande de mastectomie prophylactique controlatérale**
  - Dans ce cas, le taux de récurrence controlatérale est évalué à 6 % en 10 ans (Metcalf, 2004). Ce taux, doit être rapporté au risque de complications d'une mastectomie avec reconstruction immédiate (Oger, 2014). De plus, la mastectomie controlatérale ne semble pas impacter positivement la survie de ces patientes à 10 ans (Wong, 2016).
  - La RCP peut évaluer la pertinence de la demande, en particulier :
    - le caractère anxiogène d'une surveillance annuelle
    - son retentissement sur la qualité de vie
    - la nécessité d'une chirurgie de symétrisation dans le cadre d'une reconstruction mammaire doivent être pris en considération.

La RCP doit s'appuyer sur un avis en psycho-oncologie.

### 9.7.3. Bibliographie chirurgie prophylactique mammaire

- Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P.  
Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence.  
[Breast Cancer Res Treat. 2010 ;119:13-24.](#)
- Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG *et al.*  
Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis.  
[Int J Cancer. 2015 ;136:668-77](#)
- Institut National du Cancer.  
Recommandations professionnelles.  
[Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique - Cancer du sein. Août 2009.](#)
- Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N *et al.*  
Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.  
[J Clin Oncol. 2004;22:2328-35.](#)
- Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P *et al.*  
Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.  
[Br J Cancer. 2011;104:1384-92.](#)
- Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT *et al.*  
Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis.  
[BMJ. 2014;348:g226.](#)
- Metcalfe KA, Kim-Sing C, Ghadirian P, Sun P *et al.*  
Health care provider recommendations for reducing cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.  
[Clin Genet. 2014 ;85:21-30.](#)
- Møller P1, Stormorken A, Jonsrud C, Holmen MM *et al.*  
Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program.  
[Breast Cancer Res Treat. 2013 ;139:155-61](#)
- Oger AS, Classe JM, Ingster O, Morin-Meschin ME *et al.*  
Prophylactic surgery in patients mutated BRCA or high risk: retrospective study of 61 patients in the ICO.  
[Ann Chir Plast Esthet. 2015 ;60:19-25.](#)
- Rijnsburger AJ1, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MM *et al.*  
BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study.  
[J Clin Oncol. 2010 ;28:5265-73](#)
- Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Aydogan F *et al.*  
Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite no Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer.  
[Ann Surg. 2017 ;265:581-589](#)

## 10. Radiothérapie

### 10.1. Généralités

- Ce référentiel se rapporte aux **indications** de la radiothérapie (RT) après traitement chirurgical **conservateur** ou **non**, et en cas d'absence de traitement chirurgical.

## 10.2. Aire mammaire : principes et indications

### 10.2.1. Après traitement conservateur

- L'irradiation du sein est systématique en postopératoire :
  - **50 Gy/25 fractions ou radiothérapie hypofractionnée** : schémas canadien ou anglais :
    - 42,4 Gy/16 fr en 22 jours ([Whelan, 2010](#))
    - 41,6 Gy/13 fr en 5 semaines ([START A, Bentzen, 2008](#))
    - 40 Gy/15 fr en 3 semaines ([START B, Bentzen, 2008](#)).
  - **+ surimpression dans le lit tumoral : 16 Gy** (équivalent) par photons ou électrons, en séquentiel ou concomitant ([Renoult, 2014](#) ; [Bartelink, 2015](#)).
  - Option : pas de surimpression, à discuter si patiente >60-70 ans, marges saines, T1, RH+, grade 1 ou 2.
- La mise en place de clips dans le lit tumoral avant remodelage du sein est recommandée.
- Le chirurgien doit préciser dans le compte-rendu opératoire la position et le nombre de clips.
- La cicatrice cutanée opératoire peut ne pas être incluse en totalité dans la surimpression, sauf dans certaines circonstances, comme la présence d'un envahissement cutané ou de lymphangite.
- Irradiation partielle du sein : Cf. [Cas particuliers](#).

### 10.2.2. Après traitement non conservateur (mastectomie)

- **Indications :**
  - en cas d'envahissement ganglionnaire **macro N+**, l'irradiation de la paroi thoracique est systématique
  - pour les **pN-** elle est proposée :
    - si T >5 cm (**pT3**)
    - si envahissement musculaire ou cutané (**pT4**)
    - si la taille de la tumeur interne est 2 cm <T ≤ 5 cm (**pT2**) **et ayant au moins 1 facteur de risque supplémentaire** (âge <40 ans ou grade 3 ou présence d'embolies lymphatiques et/ou vasculaires ou tumeur triple négative)
    - pas d'indication pour les tumeurs de moins de 2 cm
    - discussion en RCP en cas de multicentricité diffuse ou en cas de surexpression d'HER2
  - pour les **microN+** : l'irradiation de paroi sera associée à l'irradiation des aires ganglionnaires quand celle-ci est décidée (Cf. Aires ganglionnaires)
- **Dose :**
  - 50 Gy équivalent
  - 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
  - photons et/ou électrons
  - un schéma hypofractionné est possible pour irradier la paroi seule.

## 10.3. Aires ganglionnaires : principes et indications

### 10.3.1. pN0i+

- Pas de radiothérapie ganglionnaire.
- Pas de modification des tangentiels.

### 10.3.2. Chaîne mammaire interne (CMI)

- 45 à 50 Gy équivalent.
- Une dosimétrie optimisée est indispensable afin de minimiser la dose à l'aire cardiaque et éviter ainsi la toxicité cardiaque à long terme (observée dans plusieurs études anciennes avec des techniques plus forcément utilisées aujourd'hui).
- Les indications d'irradiation de la CMI restent débattues depuis de nombreuses années. Trois essais randomisés (français, de l'EORTC et canadien) et 1 étude prospective danoise ont tenté de répondre à cette question. Les critères d'inclusion étaient différents dans les 4 études. (Hennequin, 2013 ; Whelan, 2015 ; Poortmans, 2015 ; Thorsen, 2016).  
**Pour plus d'informations sur ces études, cliquer ici.**
- Selon les recommandations proposées par le RECORAD, une stratification en groupes prédictifs peut être utilisée pour faire le choix de l'irradiation de la chaîne mammaire interne (inspiré de Hennequin, 2016).

Groupe	Définition	Population
1	Sous-groupe bénéficiant avec une forte probabilité de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte prouvée (biopsie positive) ou fortement suspecte (tomographie par émission de positons (TEP)- scannographie positive).</li> <li>• Atteinte ganglionnaire axillaire importante (<math>\geq 4</math> ganglions atteints), d'autant que la tumeur est centrale ou interne avec des critères d'agressivité (femme jeune, grade 3, récepteurs hormonaux non exprimés, embolies vasculaires)</li> </ul>
2	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est probable	Tumeur interne avec atteinte axillaire modérée (1-3 ganglions atteints)
3	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur externe avec atteinte axillaire modérée (1-3 ganglions atteints)</li> <li>• Tumeur des quadrants internes pN0 notamment si pT &gt;2cm et au moins un des critères suivants présents : <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ âge &lt;40 ans</li> <li>◦ grade 3</li> <li>◦ présence d'embolies lymphatiques et/ou vasculaires</li> <li>◦ tumeur triple négative</li> </ul> </li> </ul>
4	Sous-groupe ne bénéficiant pas de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	<p>Tumeur externe et pas de ganglion histologiquement atteint.</p> <p>Peut être discuté si multiples facteurs de risques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• âge &lt;40-50 ans</li> <li>• grade 3</li> <li>• présence d'embolies lymphatiques et/ou vasculaires</li> <li>• tumeur triple négative</li> </ul>

- L'augmentation du risque d'événement cardio-vasculaire grave après l'irradiation du cœur pour un cancer mammaire est plus important chez les patientes ayant des antécédents cardio-vasculaires (Darby, 2013).
- Afin d'estimer le risque de base d'événement cardio-vasculaire, il est proposé d'utiliser le « Reynolds Risk Score » (Ridker, 2007).
- La toxicité possible de l'irradiation est nettement augmentée chez les patientes fumeuses (Darby, 2015 ; Taylor, 2017).

### 10.3.3. Aire sus-claviculaire

- 45 à 50 Gy.
- Mixage photons et électrons ou photons seuls.
- Champ plus ou moins large selon qu'on inclut ou pas le 3<sup>ème</sup> étage de Berg (région sous-claviculaire/apex de l'aisselle) en fonction de l'atteinte ganglionnaire axillaire (et/ou du nombre de ganglions prélevés).
- Le faisceau peut être incliné de 10° pour éviter la moelle épinière et l'œsophage.

- **Indications :**
  - **pN1 (pN+ macrométastase)**
  - **pNmic**
    - si T interne
    - si T externe et présence d'au moins 1 facteur de risque :
      - âge <40 ans
      - grade 3
      - présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires
      - tumeur triple négative
    - en tenant compte du ratio GS+/GS prélevés.
  - **pN- et tumeur interne :** uniquement si pT >2 cm et au moins un des critères suivants sont présents :
    - âge <40 ans
    - grade 3
    - présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires
    - tumeur triple négative
    - multicentricité : à discuter au cas par cas.
  - **pN- et tumeur externe :**
    - indiqué pour les T3 et les T4
    - à discuter pour les T1/T2 si multiples facteurs de risques :
      - âge <40 ans
      - grade 3
      - présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires
      - tumeur triple négative
      - multicentricité.

#### 10.3.4. Aire axillaire

- 50 Gy équivalent, photons.
- Indications à discuter en RCP en cas d'absence de curage, de curage insuffisant ou d'envahissement massif de l'aisselle.
- En cas de ganglion sentinelle positif, possibilité de ne pas faire de curage complémentaire au profit d'une irradiation (essai AMAROS : [Donker, 2013](#)).
- **pN1 et pas de curage :** selon l'essai AMAROS ([Donker, 2014 + actualisation](#)), la radiothérapie axillaire peut se substituer au curage chez certaines patientes (critères : pT1, pT2, pN1). Il y a moins de risque de lymphœdème après irradiation axillaire que curage.
- **pNmic et pas de curage :** l'irradiation axillaire peut se discuter pour les tumeurs agressives sur le plan biologique (triple négative, HER2 surexprimé, de grade 3, en présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires).
- La toxicité tardive de la radiothérapie axillaire est marquée par le lymphœdème du membre supérieur, mais également par la diminution des amplitudes articulaires et des arthralgies.
- Nécessité d'utiliser une technique adaptée à une couverture optimale des volumes et de cacher la tête humérale.

### 10.4. En cas de traitement néo-adjuvant

- Effectuer systématiquement une échographie axillaire et une cytologie ganglionnaire pour tout ganglion suspect à l'échographie.
- Si conservation mammaire : irradiation du sein avec complément systématique sur le lit opératoire.
- Irradiation ganglionnaire CMI sus-claviculaire ± axillaire :
  - si atteinte ganglionnaire prouvée au diagnostic (cytologie ganglionnaire positive ou GS positif préchimiothérapie) quelle que soit la réponse à la chimiothérapie
  - si ypN+
  - associée à une irradiation de la paroi si chirurgie non conservatrice.
- Si cN0 au diagnostic et ypN0 :
  - T3T4 ou T interne >2 cm : radiothérapie sein/paroi + sus-claviculaire + CMI sus-claviculaire
  - si T1 (interne ou externe) ou T2 externe :
    - ypT0 : pas de RTE ganglionnaire ni de paroi après mastectomie totale
    - résidu T : à discuter en RCP.

## 10.5. Cas des personnes âgées

- Pour les sujets de plus de 75 ans, il est recommandé d'utiliser un outil permettant de dépister la fragilité gériatrique. L'échelle G8 est la plus diffusée en France : si le score est inférieur à 14, il est recommandé de faire réaliser une évaluation oncogériatrique.
- Pas d'argument pour considérer la radiothérapie moins efficace ou plus toxique chez les personnes âgées.
- Chez des patientes étiquetées démentes ou à troubles cognitifs, la réalisation d'une évaluation oncogériatrique est utile pour tenter d'évaluer la compliance au traitement par radiothérapie (position, contention). Chez ces patientes, la répétition fréquente des consignes peut permettre la réalisation du traitement de manière complète. Dans tous les cas, ne pas décider d'abstention de radiothérapie sur dossier ; on peut proposer un scanner de centrage pour évaluer la capacité de la patiente à réaliser les séances dans de bonnes conditions.
- **Plusieurs schémas hypofractionnés sont possibles :**
  - 45 Gy/15 fr, 3 fois par semaine, sur la paroi et les aires ganglionnaires, voire le sein si les contraintes dosimétriques sont respectées.
  - sur le sein seul : 3 schémas hypofractionnés sont possibles :
    - 42,4 Gy/16 fr en 22 jours (Whelan, 2010)
    - 41,6 Gy/13 fr en 5 semaines (START A, Bentzen, 2008)
    - 40 Gy/15 fr en 3 semaines (START B, Bentzen, 2008).
  - l'ajout d'un boost séquentiel est possible selon le schéma de l'étude concernée.
  - pour les **patientes très âgées** et/ou avec **comorbidités majeures**, sur le sein seul :
    - 1 séance de 6,5 Gy par semaine (risque de fibrose majorée en cas de volume mammaire important)
    - 5 séances au total en postopératoire
    - 6 séances sur tumeur en place.

## 10.6. Cas particuliers

- **Irradiation partielle du sein (IPS)**  
(Strnad, 2016 ; Strnad, 2015 ; Polgar, 2009 ; Eliot, ; HAS, 2016)
  - En peropératoire : les données des essais ne sont pas encore matures pour le recommander en dehors d'un essai clinique.
  - IPS par curiethérapie : l'essai randomisé du GEC ESTRO montre pour une population très sélectionnée, une non infériorité de l'irradiation partielle en curiethérapie interstitielle par rapport à l'irradiation de l'ensemble du sein (récidives locales <1,5 % à 5 ans dans les 2 bras) ; cette technique pourrait être proposée aux patientes qui le souhaitent par les équipes entraînées.
  - Les autres techniques d'irradiation partielle du sein (curiethérapie par ballonnet, radiothérapie externe) font encore l'objet d'études cliniques.
- **En cas de mastite carcinomateuse ou de tumeur inflammatoire** : une radiothérapie préopératoire doit systématiquement être discutée en RCP.
- **En cas de tumeurs localement avancées** : une radiothérapie préopératoire doit être discutée en RCP.
- **Adénopathies axillaires sans primitif mammaire identifié** : après curage ± traitement médical adjuvant : irradiation du sein (50 Gy/25 fr) et aires ganglionnaires selon les mêmes principes que tumeurs mammaires identifiées N+.
- **Radiothérapie sur prothèse ou sein reconstruit** :
  - Risque de difficultés techniques (irradiation sous optimale des volumes cibles, irradiation cœur poumon élevée).
  - En cas de reconstruction par prothèse, l'irradiation est associée à l'apparition d'une contraction capsulaire majeure (coque fibreuse) dans environ un cas sur cinq. Un fractionnement à 1,8 Gy/fr peut être proposé pour limiter ce risque.
  - L'utilisation de l'IMRT semble réduire les fortes doses de radiothérapie au cœur et au poumon ipsilatéral, elle permet souvent d'avoir une meilleure homogénéité de dose mais ni les résultats esthétiques ni l'effet à long terme des faibles doses sur les organes à risques ne sont connus.
  - La décision de radiothérapie doit suivre les mêmes recommandations qu'il y ait eu RMI ou pas.
  - Deux situations cliniques peuvent exister :
    - prothèse sous cutanée (irradiation de l'ensemble de la loge prothétique)
    - prothèse sous pectorale (irradiation prépectorale).(Keider, 2019)

## 10.7. Bibliographie

- Recommandations professionnelles de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>
- Recommandations professionnelles de l'INCa : cancer du sein infiltrant non métastatique : questions d'actualité, juillet 2012.

- n°4 : quelles sont les indications de la surimpression du lit tumoral (boost) ? p23-27
  - n°5 : quelles sont les indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné ? p28-34
  - n°6 : quelles sont les indications de l'irradiation partielle mammaire ? p35-39
  - n°7 : quelles sont les indications de l'irradiation de la chaîne mammaire interne ? p40-46
  - n°8 : quelles sont les indications de l'irradiation post opératoire en cas de chimiothérapie néo-adjuvante ?
- Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C *et al.*  
Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence.  
[Crit Rev Oncol Hematol. 2011 ;79:91-102.](#)
  - Brenner DJ, Shuryak I, Jozsef G, Dewyngaert KJ *et al.*  
Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy.  
[JAMA Intern Med. 2014;174:158-60.](#)
  - Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM *et al.*  
Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer.  
[N Engl J Med. 2013;368:987-98.](#)
  - Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, van de Velde CJ *et al.*  
Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome.  
[Eur J Cancer. 2013;49:2093-100.](#)
  - Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P *et al.*  
Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial.  
[Lancet Oncol. 2014;15:1303-10.](#)
  - Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G *et al.*  
Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial.  
[Lancet Oncol. 2013 ;14:297-305.](#)
  - Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW *et al.*  
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. 2010 ;252:426-32;](#)
  - Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD *et al.*  
Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013.  
[Ann Oncol. 2013;24:2206-23.](#)
  - Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, Maingon P *et al.*  
Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy.  
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:860-6.](#)
  - Hennequin C, Fourquet A.  
Controverse sur l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans le cancer du sein.  
[Cancer Radiother. 2014;18:351-5.](#)
  - Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, Arenas M *et al.*  
ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer.  
[Radiother Oncol. 2019 ;137:159-166.](#)
  - Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G *et al.*  
Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009).  
[Radiother Oncol. 2010 ;94:264-73.](#)
  - Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E *et al.*  
Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer.  
[N Engl J Med. 2015 ;373:317-27.](#)
  - Renoult F, Marchal C, Brunaud C, Harter V *et al.*  
Safety and efficacy of whole breast irradiation with a concomitant boost: analysis of 121 cases treated at the Institute of Cancerology of Lorraine.  
[Cancer Radiother. 2014;18:165-70.](#)
  - Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR.

Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score.  
[JAMA. 2007;297:611-9.](#)

- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D *et al.*  
5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial.  
[Lancet. 2016 ;387:229-38](#)
- Strnad V, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, Lössl K *et al.*  
Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery.  
[Radiother Oncol. 2015;115:342-8.](#)
- Taylor C, Darby SC.  
Ischemic heart disease and breast cancer radiotherapy: the way forward.  
[JAMA Intern Med. 2014 ;174:160-1.](#)
- Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC *et al.*  
Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials.  
[J Clin Oncol. 2017 ;35:1641-1649.](#)
- Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, Berg M *et al.*  
DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer.  
[J Clin Oncol. 2016;34:314-20.](#)
- Truong PT, Sadek BT, Lesperance MF, Alexander CS *et al.*  
Is biological subtype prognostic of locoregional recurrence risk in women with pT1-2N0 breast cancer treated with mastectomy?  
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 ;88:57-64.](#)
- Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I *et al.*  
Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer.  
[N Engl J Med. 2015 ;373:307-16.](#)

### 10.7.1. Pour la radiothérapie post mastectomie : N+

- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies S *et al.*  
Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 yer survival: an overview of the randomized trials.  
[Lancet 2005 ; 366: 2087-106](#)
- Cutuli B.  
Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ?  
[Cancer Radiother. 2012 ;16:493-502](#)
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, *et al.*  
Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis : a randomized clinical trial  
[JAMA. 2011 ; 305:569-575.](#)
- Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J.  
Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes as recommended in international consensus report  
[Radiother Oncol. 2007 ;82:247-53.](#)
- Ragaz J, OlivottoIA, Spinelli J, Philips N, *et al.*  
Loco regional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy : 20 years results of the British Columbia randomized trial.  
[J Natl Cancer Inst 2005; 97 : 116-26](#)

### 10.7.2. Pour la radiothérapie post mastectomie : N-

- Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, *et al.*  
Risk factors for loco regional recurrence among breast cancer patients :results from International Breast cancer Study group Trials I through VII.  
[J Clin Oncol 2003; 21: 1205-13](#)

### 10.7.3. Pour indication de radiothérapie après chirurgie conservatrice :

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C.  
Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials.  
[Lancet. 2011 12;378:1707-16.](#)
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies S, *et al.*  
Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials.  
[Lancet 2005 ; 366: 2087-106](#)

### 10.7.4. Pour le boost :

- Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P *et al.*  
Prognostic Factors For Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial.  
[JAMA Oncol. 2016 Sep 8. \[Epub ahead of print\]](#)

### 10.7.5. Pour traitement non conservateur : N+

- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Hanssen PS, *et al.*  
Post operative radiotherapy in high risk pre menopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.  
Danish Breast Cancer Cooperative group 82b Trial . N.  
[Eng. J.Medicine 1997; 337:949-55](#)
- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Rose C, *et al.*  
Post operative radiotherapy in high risk post menopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen . Danish Breast Cancer Cooperative group 82c Trial.  
[Lancet 1999; 353: 1641-8](#)

### 10.7.6. Pour indication radiothérapie après traitement conservateur et après mastectomie :

- Fourquet A, Kirova Y, Bollet MA, Tournat H *et al.*  
Méta analyses des effets de la radiothérapie dans le cancer du sein : la preuve absolue ?  
[Cancer Radiotherapy, 2008; 12 : 554-8](#)

### 10.7.7. Cancer du sein métastatique d'emblée :

- Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL *et al.*  
Breast cancer with synchronous metastases : survival impact of exclusive locoregional radiotherapy.  
[J Clin Oncol. 2009 ;27:1375-81.](#)
- Le Scodan R, Ali D, Stevens D.  
Exclusive and adjuvant radiotherapy in breast cancer patients with synchronous metastases  
[BMC Cancer 2010, 17 ; 10:630.](#)

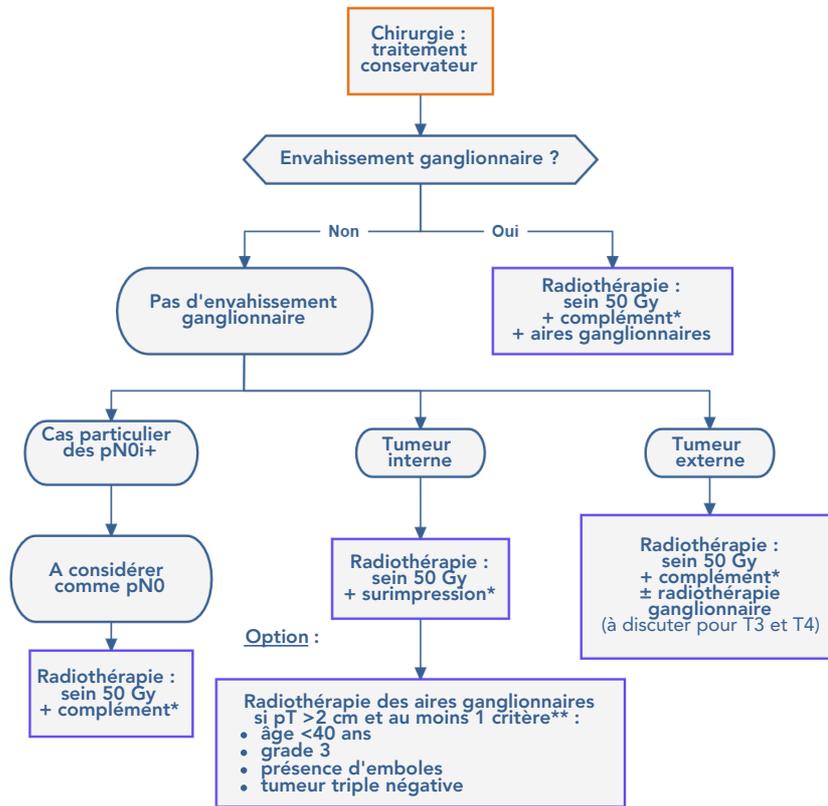
### 10.7.8. Radiothérapie hypofractionnée :

- Cutuli B.  
Hypofractionated whole breast irradiation (WBRT): Results and indications  
[Cancer Radiother. 2016;20:567-71](#)
- Cutuli B, De Lafontan B, Vitali E, Costa L *et al.*  
Breast conserving treatment (BCT) for stage I-II breast cancer in elderly women: analysis of 927 cases.  
[Crit Rev Oncol Hematol. 2009 ;71:79-88.](#)
- Doré M, Cutuli B, Cellier P, Campion L *et al.*  
Hypofractionated irradiation in elderly patients with breast cancer after breast conserving surgery and mastectomy : Analysis of 205 cases.  
[Radiat Oncol. 2015;10:161.](#)
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK *et al.*  
The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials.  
[Lancet Oncol. 2013;14:1086-94.](#)
- START Trialists Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM *et al.*  
The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer : a randomised trial.  
[Lancet Oncology 2008;9:331-41.](#)
- START Trialists Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM *et al.*  
The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.  
[Lancet 2008;371:1098-107.](#)
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA *et al.*  
Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.  
[N Engl J Med. 2010 11;362:513-20](#)

### 10.8. Arbres de décision : radiothérapie après chirurgie

- Pour les détails concernant les aires ganglionnaires : [Cf. chapitre spécifique.](#)
- En cas de chimiothérapie néo-adjuvante : [Cf. chapitre spécifique.](#)

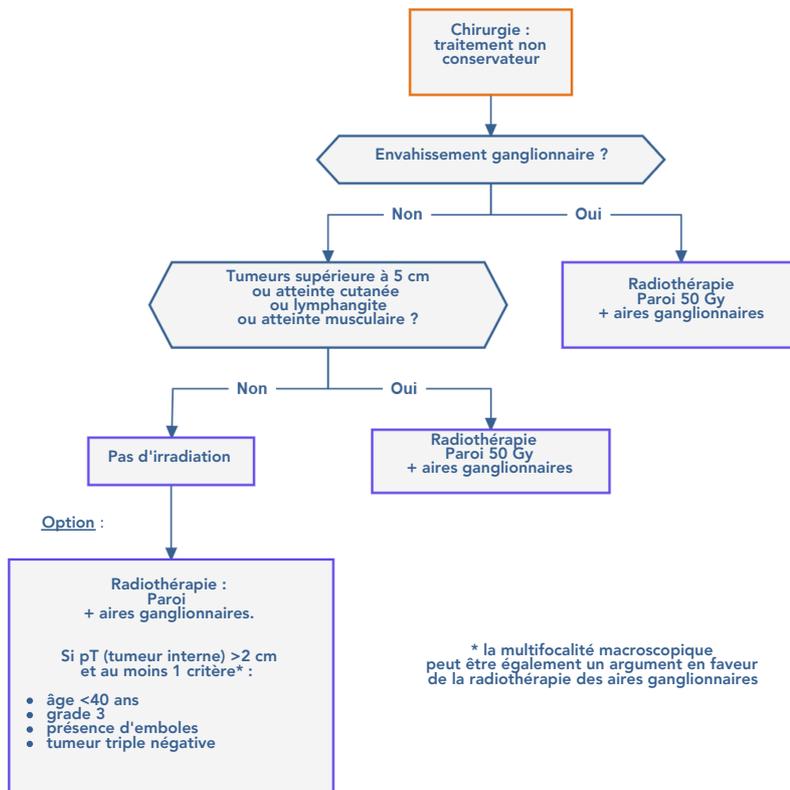
### 10.8.1. Radiothérapie après traitement conservateur



\* Boost. En option, pas de boost si : patiente >60-70 ans, T1, RH+, grade 1 ou 2

\*\* La multifocalité macroscopique peut être également un argument en faveur de la RTH ganglionnaire

### 10.8.2. Radiothérapie après traitement non conservateur



\* la multifocalité macroscopique peut être également un argument en faveur de la radiothérapie des aires ganglionnaires

# 11. Traitement médical adjuvant

## 11.1. Généralités

- Le traitement médical adjuvant comporte plusieurs modalités :
  - la **chimiothérapie**
  - les **anticorps monoclonaux** (trastuzumab)
  - l'**hormonothérapie**
  - les **biphosphonates**.
- L'indication dépend de la **surexpression ou non de HER2** et de la **présence des récepteurs hormonaux**.
- Elle doit être modulée en fonction des **bénéfices et des risques**. D'autres facteurs interviennent :
  - l'âge
  - la taille tumorale
  - le grade
  - le statut ganglionnaire
  - le Ki67.
- La participation à un essai thérapeutique est recommandée.
- Les **tests de signature génomiques** peuvent être retenus comme un outil de décision selon les 4 indications retenues par la HAS (janvier 2019) :
  - adénocarcinome infiltrant entre un et cinq centimètres de diamètre, prioritairement canalaire, de statut phénotypique hormonodépendant et HER2-
  - envahissement ganglionnaire microscopique ou absent
  - tumeur de prolifération intermédiaire (grade 2 histopronostique)
  - vérification effective de l'absence d'indication préalable de CTA basée sur d'autres critères complémentaires tels que l'âge de la patiente ou la présence d'emboles lymphovasculaires.
- Prise en charge de façon temporaire et dérogatoire dans le cadre du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN).
- Les carcinomes canaux et lobulaires infiltrants sont traités de la même façon.

### Références :

- Baena Cañada JM, Ramírez Daffós P, Díaz Díaz V, Estalella Mendoza S *et al.*  
Experience with a simplified format of decision making tool adjuvant! Online in breast cancer patients  
[Rev Calid Asist. 2010 ;25:228-31.](#)
- Haute Autorité de Santé  
Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce  
[Rapport d'évaluation technologique, janvier 2019.](#)
- Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van de Velde AO *et al.*  
Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study.  
[Lancet Oncol. 2009 ;10:1070-6.](#)

## 11.2. Chimiothérapie

- L'instauration de la chimiothérapie adjuvante doit se faire le plus rapidement possible, notamment en cas de triple négatif ou HER2+ surexprimé ([Raphael, 2016](#)).

### 11.2.1. Indications (Cf. Arbres de décisions)

- Nous définissons 3 catégories :
  - les tumeurs surexprimant HER2
  - les tumeurs triples négatives
  - les tumeurs avec présence de récepteurs hormonaux et sans surexpression de HER2.
- Les indications de chimiothérapie adjuvante sont discutées en RCP en tenant compte des caractéristiques tumorales, ganglionnaires, immunohistochimiques et génomiques.
- Les **guidelines de l'ESMO définissent différents sous-types** :

Sous-type	Caractéristiques clinico-pathologiques		Remarques
<b>Luminal A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positif</li> <li>• HER2 négatif</li> <li>• Ki67 bas</li> <li>• RP élevé</li> <li>• Signature moléculaire à faible risque (si disponible)</li> </ul>		Les scores Ki67 doivent être interprétés à la lumière des valeurs locales des laboratoires
<b>Luminal B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positif</li> <li>• HER2 négatif</li> <li>• et Ki67 haut ou RP bas</li> <li>• Signature moléculaire à haut risque (si disponible)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positif</li> <li>• HER2 positif</li> <li>• Tout Ki67</li> <li>• Tout RP</li> </ul>	
<b>HER2 Non luminal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 positif</li> <li>• RE négatif</li> <li>• RP négatif</li> </ul>		
<b>Basal-like</b>	<p style="text-align: center;">= <b>triple négatif (canaire)</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RE négatif</li> <li>• RP négatif</li> <li>• HER2 négatif</li> </ul>		Il existe un chevauchement d'environ 80 % entre les sous-types «triple négatif» et intrinsèque «de type basal», mais «triple négatif» inclut également certains types histologiques spéciaux tels que les carcinomes médullaires et adénoïdes kystiques (typiques) à faible risque de récurrence à distance.

RP : récepteurs à la progestérone  
RE : récepteurs aux estrogènes

(Senkus, 2015).

- On peut s'aider du **score Ki67** (dans le cas de tumeur RH+ HER2-) dont la reproductibilité de l'analyse est avérée :
  - **score faible ( $\leq 10$ )** : pas d'indication de chimiothérapie
  - **score élevé ( $>30$ )** : indication de chimiothérapie
  - **$10 < \text{score Ki67} \leq 30$**  : discussion de l'indication de chimiothérapie.

C'est notamment dans cette situation que **d'autres tests biologiques se révèlent utiles pour poser l'indication ou non de chimiothérapie** : uPA-PAI-1, tests biologiques moléculaires.

### 11.2.2. Moyens et modalités

- La pose de site implantable ou de voie veineuse centrale (VVC) est recommandée.
- En cas d'indication de chimiothérapie et d'hormonothérapie, ces traitements sont séquentiels (chimiothérapie puis hormonothérapie).
- **Traitement par polychimiothérapie** comportant une **anthracycline** et/ou un taxane (docétaxel ou paclitaxel) selon un schéma séquentiel ou concomitant.
- En cas de **chimiothérapie contenant du 5FU**, un dosage de l'uracilémie (résultats en 10 jours) est obligatoire ([recommandations INCa-HAS](#) (décembre 2018)).
- **Schémas recommandés :**
  - **tumeur sans surexpression de HER2 :**
    - 3 (F)EC 100 - 3 docétaxel ([Roche, 2006](#))
    - 4 AC - 4 docétaxel ([Bear, 2006](#))
    - 4 AC - 12 paclitaxel hebdomadaire ([Mamounas, 2005](#))
    - Options :
      - 4 docétaxel cyclophosphamide (TC) ([Jones, 2006](#))
      - 6 docétaxel cyclophosphamide (TC) ([Nitz, 2019](#))
      - 6 (F)EC 100 ([FESG, 2001](#))
      - 4 (F)EC 100 ([Del Mastro, 2015](#))
      - 6 CMF ([Bonadonna, 1977](#)) ([Perrone, 2015](#))
      - les chimiothérapies "dose-dense" pourraient apporter un avantage pour certaines patientes N+, RH- ([Citron, 2003](#)) ([Petrelli, 2015](#)) ([Möbus, 2018](#)).
  - **tumeur avec surexpression HER2 :**
    - 3 (F)EC 100 - 3 docétaxel + trastuzumab ([Romond, 2005](#))
    - 4 AC - 12 paclitaxel + trastuzumab ([Joensuu, 2006](#))
    - 6 carboplatine-docétaxel + trastuzumab ([Slamon, 2011](#))
    - Options :
      - 4 docétaxel cyclophosphamide + trastuzumab ([Jones, 2006 et 2013](#))
      - 6 docétaxel cyclophosphamide + trastuzumab ([Harbeck, 2017](#))
      - 12 paclitaxel hebdomadaire + trastuzumab ([Tolaney, 2015](#)).
- Si **chimiothérapie néo-adjuvante et absence de réponse pathologique complète**, une prescription de capécitabine en adjuvant (CREATE X) est recommandée pour les RH- ([Masuda, 2017](#)).
- Si **chimiothérapie néo-adjuvante à base de taxanes et de trastuzumab**, le trastuzumab-emtansine en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive (absence de réponse complète histologique) au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques (Protocole d'utilisation thérapeutique, août 2019). Le trastuzumab-emtansine *versus* le trastuzumab réduit de 50 % le risque de récurrence (essai KATHERINE, [von Minckwitz, 2019](#)).
- Un traitement par pertuzumab en adjuvant permet une augmentation significative de la survie sans événement invasif à 3 ans, surtout chez les patientes avec envahissement ganglionnaire (pas d'information sur la survie globale). Ce traitement bénéficie d'une AMM européenne mais n'est pas remboursé dans cette indication (essai APHINITY, [von Minckwitz, 2017](#)).
- Les protocoles de chimiothérapie doivent être adaptés à la situation clinique et peuvent être modulés selon les besoins (tolérance, souhaits du patient...).
- Le type de protocole est à adapter à l'âge physiologique : une évaluation oncogériatrique est recommandée pour les patientes âgées de plus de 70 ans.
- Avant la mise en place des anthracyclines et du trastuzumab, une **évaluation cardiaque** est obligatoire sans retarder la mise en place du traitement. La surveillance est ensuite adaptée au cas par cas.

### 11.2.3. Bibliographie chimiothérapie

- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr *et al.*  
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. *Extrapolation du schéma d'étude NSABP-B27 (Aberdeen).*  
[J Clin Oncol. 2006; 24:2019-27.](#)
- Bedard PL, Di Leo A, Piccat-Gebhart MJ  
Taxanes : optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer.  
[Nat Rev Clin Oncol 2010; 7:22-36.](#)
- Bria E, Nistico C, Cuppone F *et al.*

Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer : pooled analysis of 15,500 patients.

[Cancer. 2006 ;106 :2337-44.](#)

- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C *et al.*  
Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741.  
[J Clin Oncol. 2003;21:1431-9.](#)
- Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M *et al.*  
De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017.  
[Ann Oncol. 2017 ;28:1700-1712](#)
- Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M *et al.*  
Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial.  
[Lancet. 2015 ;385:1863-72.](#)
- Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S *et al.*  
Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial.  
[J Clin Oncol. 2011 ;29:3877-84.](#)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R *et al.*  
Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials.  
[Lancet. 2012 ;379:432-44.](#)
- French Epirubicin Study Group.  
Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial.  
[J.Clin.Oncol. 2001, 19 : 602-11.](#)
- INCa-HAS  
Recherche de déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines  
[Recommandations et référentiels -Décembre 2018](#)
- Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A. *et al.*  
Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer.  
[J.Clin.Oncol 2006, 24: 5381-87.](#)
- Jones SE, Colle R, Paul D, Sedlacek S *et al.*  
Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study.  
[Lancet Oncol. 2013;14:1121-8.](#)
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T *et al.*  
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.  
[N Engl J Med. 2006 ;354:809-20.](#)
- Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE *et al.*  
De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET.  
[J Clin Oncol. 2017 ;35:3046-3054](#)
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L *et al.*  
Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : results from NSABP B-28  
[J. Clin.Oncol 2005 ; 23:3686-96.](#)
- Masuda N Lee SJ, Ohtani S, Im YH *et al.*  
Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy.

*Sein (principes de prise en charge)*

[N Engl J Med. 2017 ;376:2147-2159.](#)

- Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W *et al.*  
West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer.  
[J Clin Oncol. 2019;37:799-808.](#)
- Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, Gravina A *et al.*  
Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial.  
[Ann Oncol. 2015 ;26:675-82.](#)
- Petrelli F, Cabiddu M, Coiu A, Borgonovo K *et al.*  
Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.  
[Breast Cancer Res Treat. 2015 ;151:251-9.](#)
- Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, Mates M *et al.*  
The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.  
[Breast Cancer Res Treat. 2016 ;160:17-28.](#)
- Roche H., P. Fumoleau, M. Spielmann, J. L. Canon, et al.  
Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.  
[J.Clin.Oncol. 2006, 24 : 5664-71.](#)
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ *et al.*  
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.  
[N Engl J Med. 2005 ;353:1673-84.](#)
- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F *et al.*  
Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
[Ann Oncol. 2015 ;26 Suppl 5:v8-30.](#)
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T *et al.*  
Breast Cancer International Research Group.  
Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.  
[N Engl J Med. 2011 ;365:1273-83.](#)
- Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA *et al.*  
Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer.  
[J Clin Oncol. 2015 ;33:2353-60.](#)
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA *et al.*  
Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer.  
[N Engl J Med. 2015;372:134-41.](#)
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D *et al.*  
Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer.  
[N Engl J Med. 2017 ;377:122-131.](#)
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S *et al.*  
Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer.  
[N Engl J Med. 2019 ;380:617-628.](#)

## 11.3. Anticorps monoclonaux (trastuzumab)

### 11.3.1. Population concernée

- Carcinome mammaire avec une **surexpression de HER2** (définie par : soit immunohistochimie +++ ou ++ et FISH ou CISH amplifié).
- Fonction ventriculaire gauche normale (FEV supérieure ou égale à la normale).

### 11.3.2. Modalités de traitement

#### En cas de surexpression HER2 :

- Le traitement de référence des tumeurs surexprimant HER2 est le trastuzumab.
- La durée du traitement par trastuzumab est de 1 an.
- Il n'y a pas d'indication à un traitement par trastuzumab sans chimiothérapie associée.
- La chimiothérapie doit contenir un taxane.
- Schémas d'administration : en milieu hospitalier, avec soit une dose de charge à 8 mg/kg, puis une dose à 6 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 52 semaines au total.
- La formulation sous-cutanée du trastuzumab est à utiliser sans aucun ajustement de dose par rapport au poids (600 mg toutes les 3 semaines) ni dose de charge.

#### Référence :

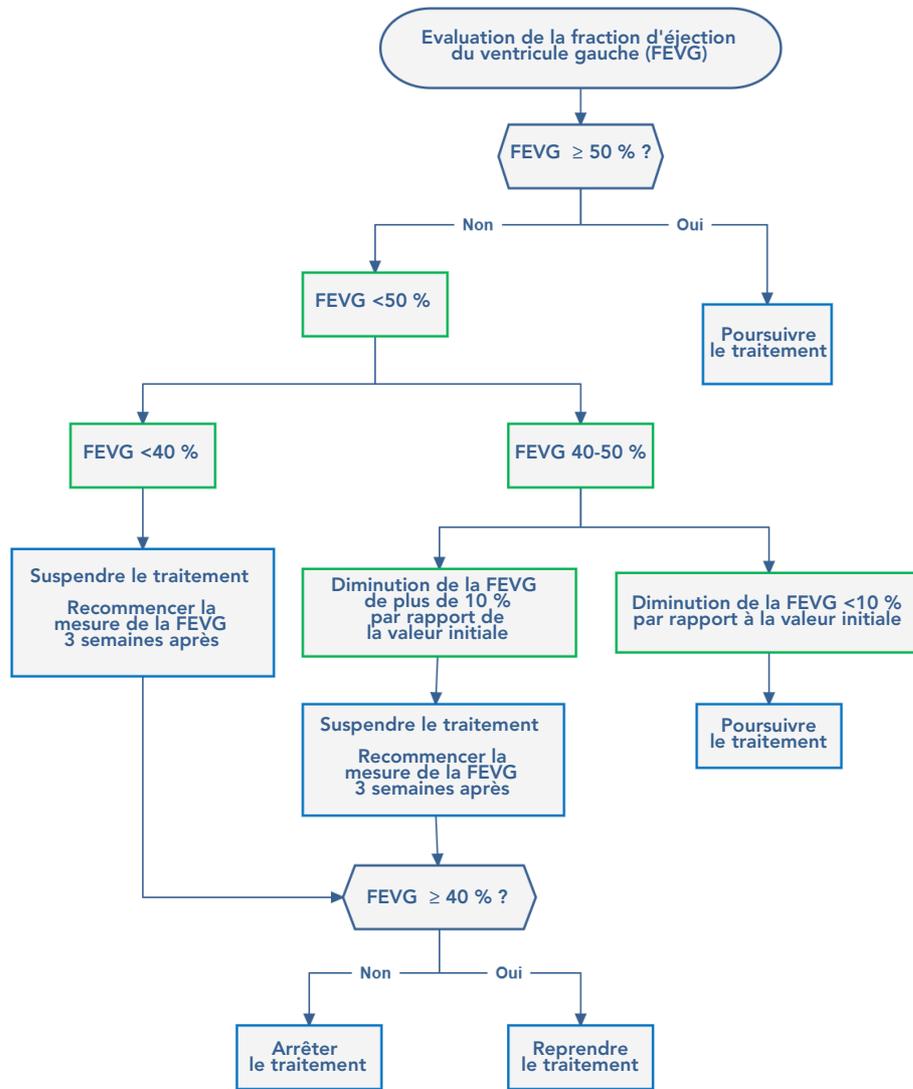
- Hamizi S, Freyer G, Bakrin N, Henin E *et al.*  
Subcutaneous trastuzumab: development of a new formulation for treatment of HER2-positive early breast cancer.  
[Onco Targets Ther. 2013;6:89-94.](#)

### 11.3.3. Surveillance cardiaque

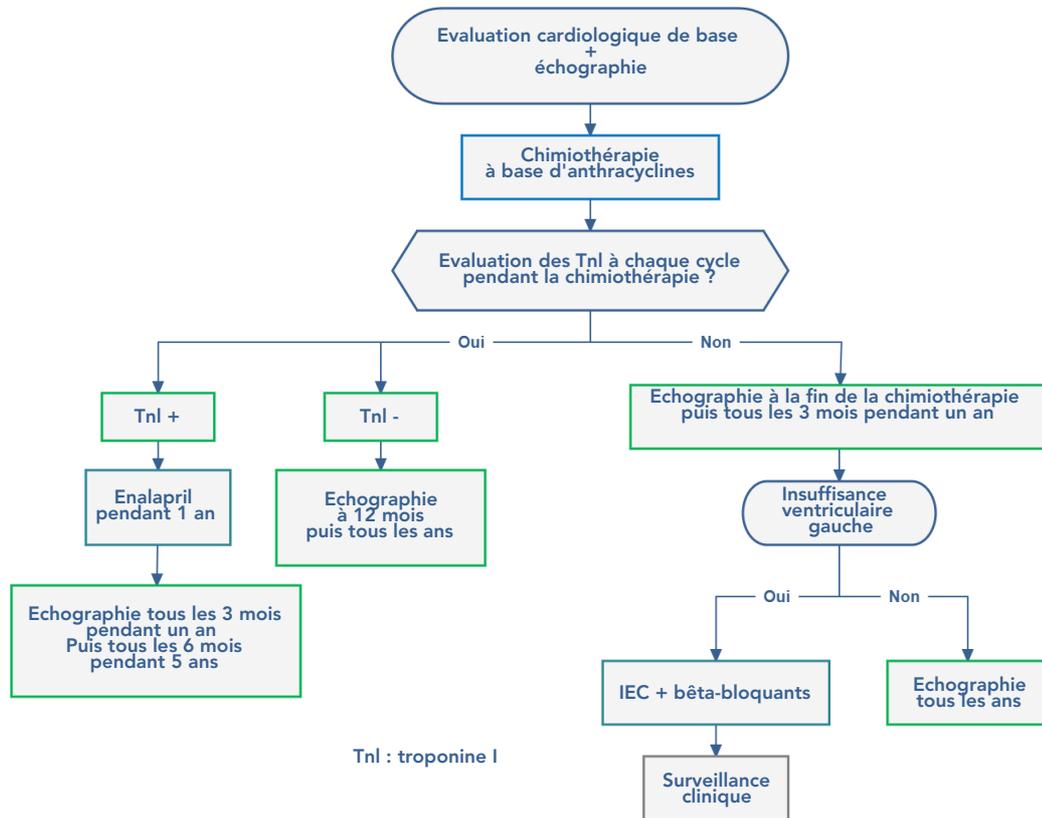
- Mesure de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) par méthode isotopique ou par échographie bidimensionnelle (formule de Simpson) : la valeur normale se situe au-dessus de 50 %.
  - La méthode échographique est privilégiée lorsqu'il existe sur l'examen initial des anomalies ECG et/ou des facteurs de risque tels que des antécédents cardiaques, une HTA, une valvulopathie.
  - Option : en complément de la mesure de la FEVG, mesure du strain (échocardiographie) qui peut apporter des données complémentaires dans le suivi des traitements.
  - Pour une patiente donnée, la même méthode de surveillance doit être utilisée tout au long du traitement.
- 
- Périodicité de la surveillance cardiaque : avant l'initiation du traitement par trastuzumab puis tous les 3 mois durant le traitement (soit à 0-3-6-9-12 mois).
  - Une évaluation cardiologique est indiquée en début de traitement s'il existe des troubles cardiaques détectés lors du premier examen.
  - Possibilité de prévention cardiaque : par carvedilol ou lisinopril pendant l'administration de trastuzumab mais bénéfique seulement en cas de pré-traitement par anthracyclines ([Munster, 2018](#)).
  - Un contrôle après la fin du traitement est indiqué à 6 mois en raison de la durée d'action du trastuzumab. La patiente et le médecin traitant doivent être parfaitement informés de l'attention à apporter en cas d'apparition d'une symptomatologie de type insuffisance cardiaque sur des antécédents de traitement par trastuzumab avec avis cardiologique.

#### Références :

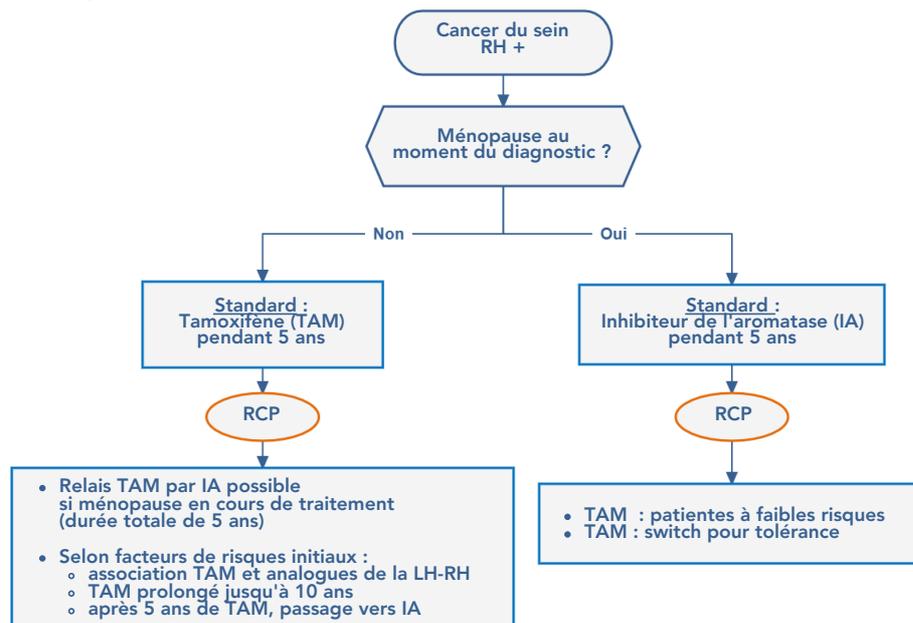
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G *et al.*  
Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines.  
[Ann Oncol. 2012 ;23 Suppl 7:vii155-66.](#)
  - Munster P, Krischer J, Tamura R, Fink A *et al.*  
A randomized community-based trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril or a beta blocker, carvedilol for the prevention of cardiotoxicity in patients with early stage HER2-positive breast cancer receiving adjuvant trastuzumab  
[Cancer Res 2019;79\(4 Suppl\):Abstract nr GS5-01.](#)
- 
- **Conduite à tenir avec le traitement par trastuzumab chez les patients asymptomatiques, à partir de la surveillance de la FEVG :**
    - Poursuite ou arrêt de traitement par trastuzumab (ESMO Clinical Practice Guidelines) :



- Surveillance et traitement de la cardiotoxicité induite par les antracyclines :



## 11.4. Hormonothérapie



### 11.4.1. Récepteurs hormonaux (RH)

- RE : récepteur aux estrogènes
- RP : récepteur à la progestérone
- RH+ : pour RE+ et/ou RP+ (>10 %)
- RH- : pour RE et RP- (<10 %).

## 11.4.2. Prescription

- L'hormonothérapie est prescrite si les récepteurs hormonaux (RE, RP) sont exprimés. L'indication de l'hormonothérapie pour les rares tumeurs RE-/RP+ doit être discuté en RCP (méta-analyse EBCTCG, 2018).
- L'hormonothérapie est prescrite :
  - indépendamment du statut HER2
  - peut être prise conjointement avec le trastuzumab
  - après la fin de la radiothérapie en général (il est possible de démarrer les IA d'emblée).
- Les traitements utilisés seront différents selon le statut hormonal de la patiente : ménopausée/non ménopausée.
  - le statut hormonal de la patiente à considérer est celui au diagnostic
  - dans le doute, considérer la patiente comme non ménopausée.

## 11.4.3. Modalités d'administration

### 11.4.3.1. Chez la femme non ménopausée (au diagnostic)

- **Définition :**
  - règles régulières ou non (périménopause) au diagnostic de la maladie.  
⇒ l'absence de règles ne signifie pas ménopause (contraception hormonale orale ou par implant, stérilet hormonal)
  - dosage de 17 Bêstradiol et de FSH si doute (cliniquement si absence complète de signes climatiques de ménopause).
- **Précautions :**
  - envisager un moyen de contraception non hormonal adapté (stérilet, ligature des trompes, spermicides...)
  - bilan biologique lipidique et hépatique
  - comorbidités (antécédents de phlébites, antécédents d'embolie pulmonaire, thrombophilie, obésité, maladie hépatique...).
- Le **traitement standard** est le **tamoxifène 20 mg/j pendant 5 ans** avec :
  - un examen gynécologique annuel
  - une échographie pelvienne à l'initiation (en cours de traitement, uniquement si symptômes)
  - en cas de **contre-indications absolues ou relatives** :
    - antécédents thrombo-emboliques (avis cardiologique nécessaire)
    - obésité (BMI  $\geq$  35)  
⇒ administration d'un **analogue de la LH-RH (goséréline, leuproréline, triptoréline) en 1 injection mensuelle** (1 injection sous-cutanée tous les 28 jours).

Vérification à 2 mois par dosage hormonal si le blocage ovarien est effectif.
- Si bonne tolérance du tamoxifène, switch pour un anti-aromatase non obligatoire dans les 5 ans, d'autant plus que la patiente est jeune. Si le switch est effectué, rester vigilant sur l'absence de reprise de règles.
- **Cas particuliers :**
  - **femme de moins de 40 ans : à discuter en RCP**
    - **avec indication de chimiothérapie :**
      - analogues de la LH-RH pendant la chimiothérapie à introduire ou à poursuivre (pour préserver la fonction ovarienne) puis rajout de tamoxifène après la fin de la radiothérapie
      - durée du traitement par analogues : 5 ans si possible
      - cas de poursuite des analogues avec le tamoxifène ou introduction (si pas de prises en cours de chimiothérapie) : femmes à haut risque sans aménorrhée chimioinduite durable
    - **sans indication de chimiothérapie :** indication de tamoxifène seul pour 5 ans
  - **en cas de périménopause :** passage possible du tamoxifène vers anti-aromatase (vérifier l'absence de retour des règles).

#### 11.4.3.2. Chez la femme ménopausée (au diagnostic)

- **Précautions** : être certain de la situation de ménopause avérée puis bilan avant introduction du traitement
  - ostéodensitométrie au diagnostic et à 2 ans (si ostéoporose avérée : consultation rhumatologique)
  - discussion pour supplémentation en vitamine D
  - bilan lipidique
  - comorbidités (maladies rhumatismales, arthrose sévère).
- Les traitements **standards utilisés font partie de la classe des inhibiteurs de l'aromatase (IA)** :
  - **IA non stéroïdien** : anastrozole 1mg/j ou létrozole 2,5 mg/j
  - **IA stéroïdien** : exemestane 25 mg/j
  - Si intolérance pour la patiente, réaliser une fenêtre thérapeutique (entre 4 et 6 semaines) pour vérifier si les effets sont liés à l'hormonothérapie. Puis modifier le type d'anti-aromatase et sinon faire un relais vers le tamoxifène (en l'absence de contre-indication).

#### 11.4.4. Prolongation de l'hormonothérapie

- **Patiente N+** :
  - Option à partir de 1N+, en tenant compte des facteurs de risques : décision RCP
  - Si patiente >3N+, prolongation de l'hormonothérapie à 10 ans.
- **Patiente non ménopausée** : après 5 ans, proposition de poursuite du tamoxifène pendant 10 ans.
- **Patiente avec aménorrhée persistante et ≥ 50 ans** : après 5 ans de tamoxifène, proposition de poursuite par anti-aromatases pendant 5 ans : contrôler que l'aménorrhée persiste et avertir la patiente de signaler si les règles reprennent.

A moduler en fonction de la tolérance.

#### 11.4.5. Adhésion et tolérance à l'hormonothérapie

- Importance de la consultation initiale pour explications et enjeux
- Veiller à l'adhésion initiale et à la poursuite (intérêt des ateliers d'éducation thérapeutique) et s'assurer du relai en ville dans le suivi
- Balance risques /bénéfices acceptable pour la patiente
- Hygiène et qualité de vie
- APA
- Lutte contre la sédentarité.

#### 11.4.6. Bibliographie hormonothérapie

- Andersen MR, Sweet E, Hager S *et al.*  
Effects of Vitamin D Use on Health-Related Quality of Life of Breast Cancer Patients in Early Survivorship.  
[Integr Cancer Ther. 2019 ;18:1534735418822056](#)
- Burstein HJ, Lacchetti C, Griggs JJ.  
Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update.  
[J Oncol Pract. 2019;15:106-107.](#)
- Cecchini MJ, Yu E, Potvin K, D'souza D *et al.*  
Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review.  
[Cureus. 2015 ;7:e364.](#)
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD *et al.*  
Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015.  
[Ann Oncol. 2015 ;26:1533-46](#)
- Conforti F, Pala L.  
Exemestane Plus Ovarian Function Suppression Is the Best Adjuvant Treatment of Premenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer at Higher Risk of Relapse and With HER2-Negative Tumors.  
[J Clin Oncol. 2019 :JCO1900559.](#)
- Corona SP, Roviello G, Strina C, Milani M  
Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: A literature-based meta-analysis of randomized trials.  
[Breast. 2019 ;46:19-24.](#)
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R *et al.*

Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial.

[Lancet. 2013 Mar 9;381\(9869\):805-16.](#)

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, *et al.*  
Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : patient-level meta-analysis of randomised trials.  
[Lancet. 2011 ;378:771-84.](#)
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I *et al.*  
Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer.  
[N Engl J Med. 2015 ;372:436-46.](#)
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD *et al.*  
Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.  
[Ann Oncol. 2011 ;22:1736-47.](#)
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Nicholas J *et al.*  
A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer.  
[J Clin Oncol 34, 2016 \(suppl; abstr LBA1\)](#)
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ *et al.*  
Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17.  
[J Natl Cancer Inst. 2005;97:1262-71.](#)
- Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ *et al.*  
aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer.  
[J Clin Oncol 31, 2013 \(suppl; abstr 5\)](#)
- Ishitobi M, Shiba M, Nakayama T, Motomura K *et al.*  
Treatment sequence of aromatase inhibitors and radiotherapy and long-term outcomes of breast cancer patients.  
[Anticancer Res. 2014 ;34:4311-4.](#)
- Paganì O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF *et al.*  
Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer.  
[N Engl J Med. 2014 Jul 10;371\(2\):107-18](#)
- Pan K, Bosserman LD, Chlebowski RT.  
Ovarian Suppression in Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer.  
[J Clin Oncol. 2019 ;37:858-861](#)
- Xu X, Chlebowski RT, Shi J, Barac A *et al.*  
Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancersurvivors.  
[Breast Cancer Res Treat. 2019;174:785-794.](#)

## 11.5. Biphosphonates

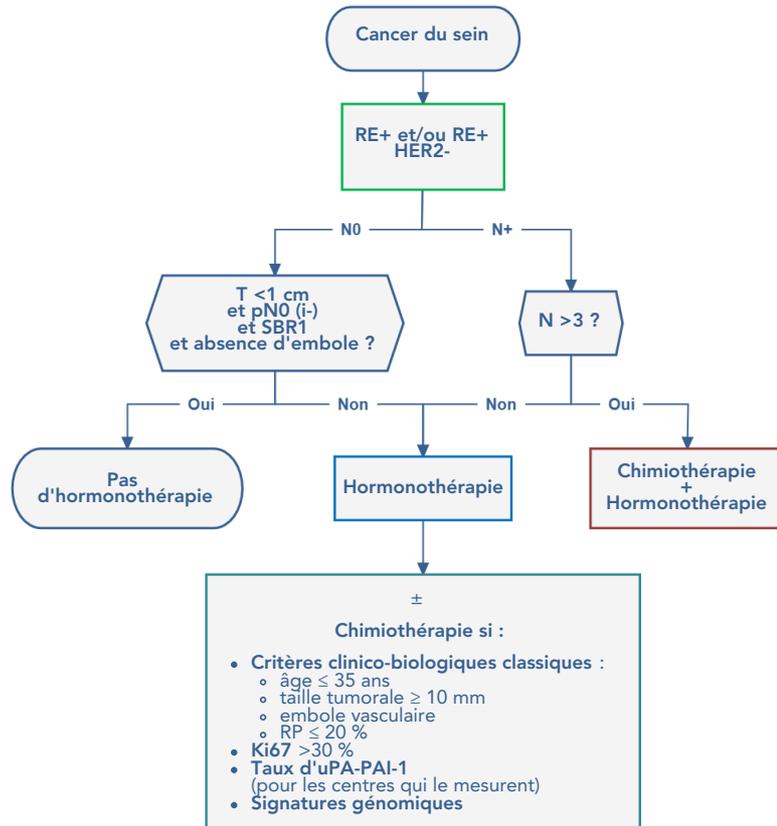
- La prescription de biphosphonates en situation précoce dans les cancers du sein montre **chez les patientes ménopausées** traitées par inhibiteurs de l'aromatase à titre adjuvant, la réduction de la perte osseuse et du risque fracturaire, ainsi qu'un bénéfice en survie spécifique (EBCTCG, 2015).
- Prescription à discuter en RCP (avec ostéodensitométrie à réaliser avant le début du traitement) ainsi qu'un bilan odontologique.

Référence :

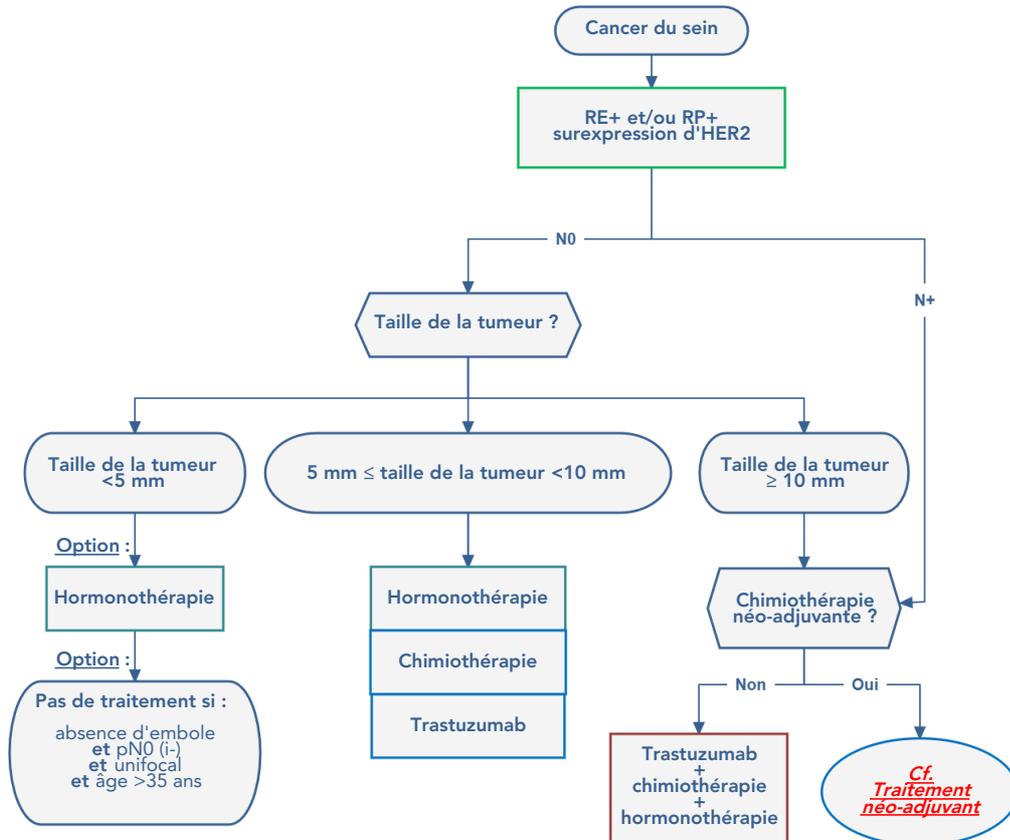
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, Paterson A *et al.*  
Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials.  
[Lancet. 2015 ;386:1353-61.](#)

## 11.6. Arbres de décisions selon RH et HER2

### 11.6.1. RH+ et HER2-

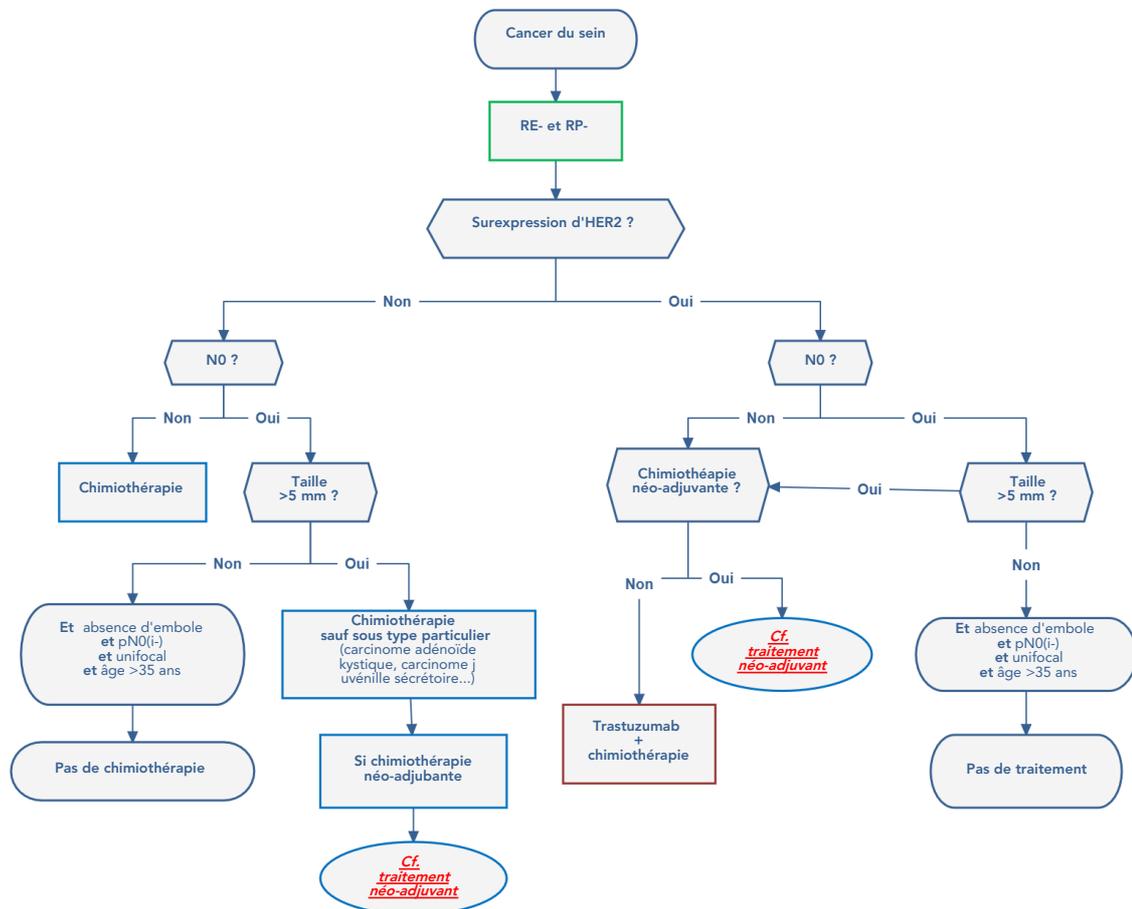


### 11.6.2. RH+ et HER2+



### 11.6.3. RH-

(Goldhirsch, 2011)



## 12. Traitement médical néo-adjuvant

### 12.1. Chimiothérapie/traitements ciblés néo-adjuvants

#### 12.1.1. Indications

- La chimiothérapie néo-adjuvante, placée avant la chirurgie, ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à la chimiothérapie adjuvante.
- Le chirurgien qui prendra en charge la patiente à l'issue de la chimiothérapie doit obligatoirement voir la patiente avant le début de la chimiothérapie.
- Il peut être discuté la réalisation d'un ganglion sentinelle avant la chimiothérapie pour adapter au mieux l'irradiation postopératoire.
- La chimiothérapie néo-adjuvante autorise un taux de conservation mammaire plus important.
- Elle est un **standard** :
  - pour les patientes désireuses d'une conservation mammaire, lorsqu'un tel geste est impossible d'emblée. Toutefois, il faut tenir compte de la chimiosensibilité, en particulier pour les tumeurs avec un profil Luminal A.
  - en cas de tumeur du sein inflammatoire (PEV 2 et 3, T4d).
- Elle doit être **mise en route rapidement** lorsque le risque métastatique est important : tumeur à développement rapide (PEV 1), adénopathies axillaires volumineuses, stade III clinique.
- Elle est une **option préférentielle** dans les autres cas : triples négatifs et HER2+.

## 12.1.2. Modalités et moyens de la chimiothérapie néo-adjuvante

- Son **administration** se fait :
  - sur la base d'une description tumorale détaillée et après consultation chirurgicale préalable et la mise en place d'un repère
  - sur preuve **histologique** avec détermination des facteurs pronostiques (type histologique, **grade**, **récepteurs hormonaux**, **statut HER2**).
- C'est une chimiothérapie à base **d'anthracycline** et/ou taxanes comportant 3 ou 4 cycles avec anthracyclines puis 9 à 12 semaines avec taxanes ; avec réévaluation tumorale clinique après chaque cycle et ± évaluation radiologique entre les 2 séquences et avant chirurgie.
  - il est préférable de réaliser l'ensemble de la chimiothérapie avant la chirurgie.
  - la réponse à la chimiothérapie appréciée sur la pièce opératoire est un facteur pronostique important (notamment pour la décision d'un traitement postopératoire)
  - une rémission histologique complète est un critère fort de non récurrence.
- **En option** :
  - Par analogie avec la situation adjuvante où les **chimiothérapies "dose-dense"** apportent un avantage (diminution des rechutes, des décès, amélioration de la survie globale), ce type de schéma peut être prescrit en option préférentielle (Petrelli, 2016 ; Gray, 2017 ; EBCTCG, 2019).
  - En cas de **surexpression de HER2**, un **double blocage anti-HER2 par pertuzumab + trastuzumab** en association avec un taxane doit être discuté (compte-tenu de l'obtention d'un meilleur taux de réponse complète histologique) (essai NEOSPHERE (Gianni, 2012) et TRYPHAENA (Schneeweiss, 2013)) : cette association a une AMM mais pas de prise en charge.
  - Le **trastuzumab** doit être poursuivi en adjuvant après la chirurgie.
  - Le **trastuzumab-emtansine** versus le trastuzumab réduit de 50 % le risque de récurrence chez des patientes ayant déjà reçu une chimiothérapie néo-adjuvante (incluant taxane et trastuzumab) et une chirurgie optimale, avec maladie résiduelle histologique (essai KATERINE (von Minckwitz, 2018)).  
**Protocole d'Utilisation Temporaire depuis août 2019 (ANSM)** : "KADCYLA® en monothérapie, est indiqué dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néo-adjuvant à base de trastuzumab".
  - Le bénéfice du **pertuzumab** en adjuvant (avec ou sans pertuzumab en néo-adjuvant) est inconnu.
  - **Tumeurs triples négatives** : possibilité d'ajouter du carboplatine à la chimiothérapie néo-adjuvante, qui permet une augmentation très significative du taux de réponse histologique complète (essai CALGB 40603 (Alliance) (Sikov, 2015)).
  - Une **adaptation du traitement en fonction de la réponse est une option, à discuter en RCP (Congrès SABCS 2011)** :
    - la possibilité de poursuivre la chimiothérapie néo-adjuvante avec l'association vinorelbine-capécitabine, en cas de non réponse initiale à un protocole combinant anthracycline et taxanes, peut être discutée en RCP (essai GEPARTRIO) (Von Minckwitz, 2008 ; Huober, 2010).
    - il n'y a **pas de standard sur la conduite à tenir après intervention chirurgicale** lorsqu'il n'y a pas de signe de régression tumorale sous chimiothérapie néo-adjuvante. La possibilité de poursuivre avec une chimiothérapie adjuvante avec la capécitabine peut être discutée en RCP (essai CREATE-X) (Lee, SABC 2015) notamment pour les triples négatives (Masuda, 2017). Cette option améliore les taux de survie sans progression et la survie globale mais avec des effets secondaires.
- L'indication de **radiothérapie** se base sur les mêmes principes qu'en situation adjuvante.
- L'irradiation des aires ganglionnaires quel que soit le N, reste à moduler en fonction de la présentation initiale (Cf. chapitre "**Radiothérapie**").

### 12.1.3. Bibliographie chimiothérapie néo-adjuvante

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).  
Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials.  
[Lancet. 2019 ;393:1440-1452.](#)
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L *et al.*  
Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial.  
[Lancet Oncol. 2012 ;13:25-32.](#)
- Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H *et al.*  
Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study.  
[Breast Cancer Res Treat. 2010 ;124:133-40.](#)
- Lee SJ, Toi M, Lee ES, Ohtani S *et al.*  
A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04).  
[2015 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S1-07. Presented December 9, 2015.](#)
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM *et al.*  
Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial.  
[Lancet Oncol. 2018 ;19:497-509.](#)
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH *et al.*  
Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy.  
[N Engl J Med. 2017 ;376:2147-2159.](#)
- Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Cabiddu M *et al.*  
Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies.  
[Anticancer Drugs. 2016;27:702-8](#)
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V *et al.*  
Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA).  
[Ann Oncol. 2013 ;24:2278-84.](#)
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA *et al.*  
Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer.  
[N Engl J Med. 2015 ;372:134-41.](#)
- van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA *et al.*  
Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.  
[Lancet Oncol. 2018 ;19:1630-1640.](#)
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S *et al.*  
Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer.  
[N Engl J Med. 2019 ;380:617-628](#)
- von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C *et al.*  
Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial.  
[J Natl Cancer Inst. 2008 ;100:542-51](#)
- Yu KD, Liu GY, Chen CM, Li JW *et al.*  
Weekly paclitaxel/carboplatin/trastuzumab therapy improves pathologic complete remission in aggressive HER2-positive breast cancers, especially in luminal-B subtype, compared with a once-every-3-weeks schedule.  
[Oncologist. 2013;18:511-7.](#)

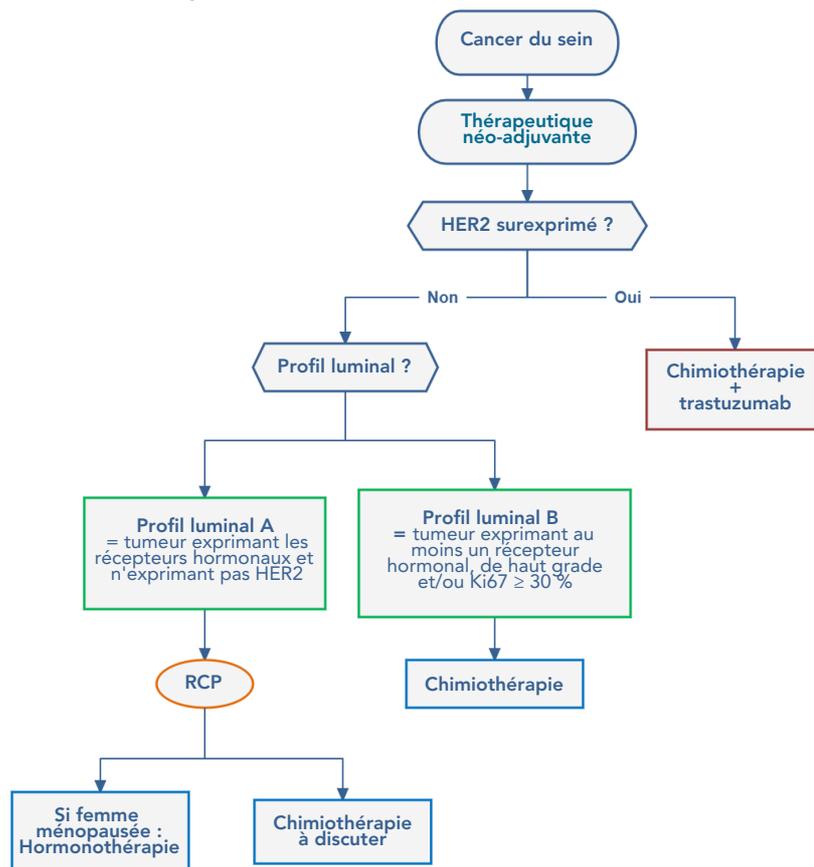
## 12.2. Hormonothérapie néo-adjuvante

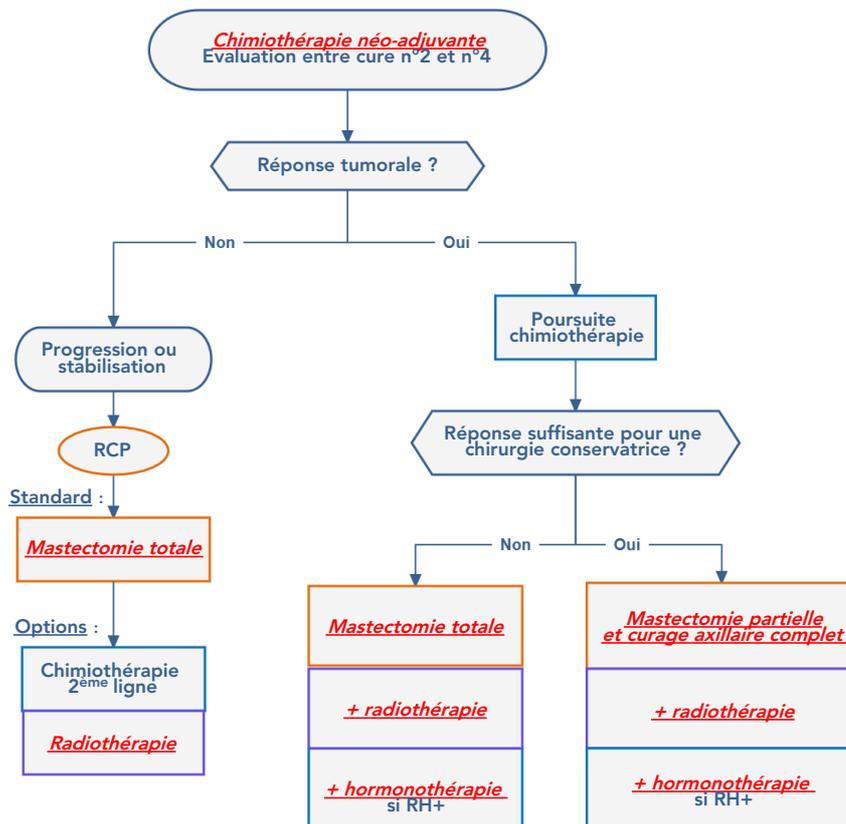
- C'est une **option** face à une tumeur fortement hormonosensible chez une patiente ménopausée ou ne pouvant recevoir de chimiothérapie : à discuter en RCP en fonction de l'âge, du type histologique, de la taille tumorale et autres...
- Les anti-aromatases ont un taux de réponse clinique et de conservation similaire à la chimiothérapie, avec moins de toxicité (Méta-analyse de l'EBCTCG, 2018).
- L'indication d'hormonothérapie se base sur les mêmes principes qu'en situation adjuvante.
- Chez les femmes ménopausées, les anti-aromatases sont plus efficaces que le tamoxifène.
- La durée du traitement jusqu'à la chirurgie est fonction de la réponse et peut aller jusqu'à 12 mois (Dixon, 2009). La décision d'opérabilité doit être évaluée en RCP et par le chirurgien.

### Références :

- Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O *et al.*  
Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole.  
*Breast Cancer Res Treat.* 2009 ;113:145-51.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).  
Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials.  
*Lancet Oncol.* 2018 ;19:27-39.
- Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S *et al.*  
Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant systemic treatment of operable breast cancer : an update.  
*J Clin Oncol.* 2006; 24, 1940-1949.

## 12.3. Arbres traitement néo-adjuvant





## 13. Cancer du sein métastatique

### 13.1. Généralités

- Le cancer du sein métastatique devient une "**maladie chronique**" du fait des agents thérapeutiques disponibles.
- Le traitement des formes métastatiques doit être le moins toxique possible (puisqu'il ne sera pas curatif) (Cardoso, 2018).
- Il faut donc privilégier la qualité de vie et encourager ces patientes à participer à des essais cliniques (Cardoso, 2018).

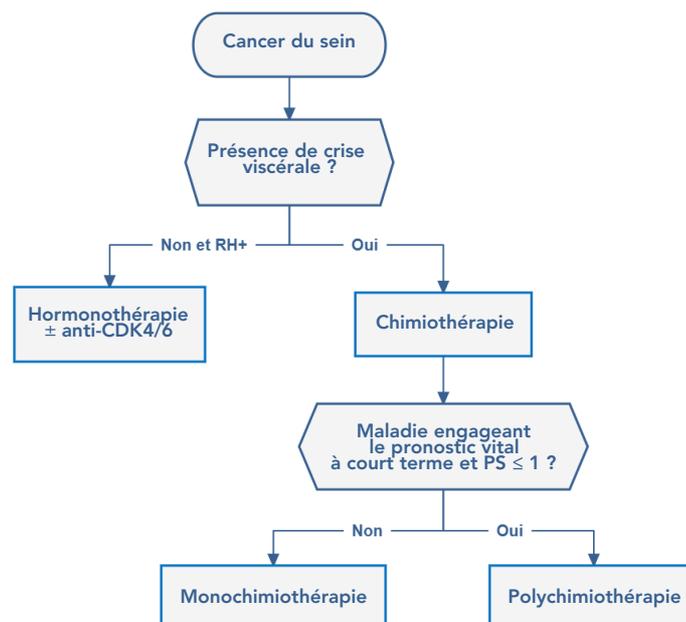
### 13.2. Indications

- Le traitement initial doit être décidé en concertation avec la patiente et en considérant le rapport entre le bénéfice clinique attendu et le risque de toxicité lié à la thérapie ("**index thérapeutique**").
- Il faut donc adapter le traitement à l'agressivité clinique et biologique du cancer et à l'état général de la patiente, en évaluant plusieurs facteurs (Cardoso, 2018) :
  - **Tumoraux et thérapeutiques:**
    - la présence ou l'absence de "**crise viscérale**" : altération fonctionnelle sévère d'organe, évaluée par la présence de symptômes cliniques, de perturbations biologiques et/ou d'une progression rapide de la maladie
    - l'intervalle de temps libre ( $\leq$  ou  $>12$  mois) par rapport à un précédent traitement (néo)-adjuvant
    - les traitements antérieurs et leur toxicité
    - le statut des récepteurs hormonaux et de HER2
    - le type de réponse à un précédent traitement hormonal :
      - **hormonorésistance première** : progression de maladie pendant les 2 premières années d'une hormonothérapie adjuvante ou pendant les 6 premiers mois d'un traitement métastatique
      - **hormonorésistance secondaire** : progression de maladie après les 2 premières années d'une hormonothérapie adjuvante ou dans les 12 mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante ou progression après les 6 premiers mois d'un traitement métastatique
    - **maladie oligométastatique** : maladie métastatique avec un bas volume tumoral (nombre et taille des métastases limités, jusqu'à 5, pas nécessairement dans le même organe ; maladie à évolution lente ; 1- 3 % des cas) avec possibilité d'associer des traitements focaux.
  - **Biologiques et socio-psychiques :**
    - l'état général de la patiente (ECOG performance status (ECOG PS))
    - les comorbidités
    - le statut ménopausique
    - la situation socio-économique et psychologique
    - la préférence de la patiente.

### 13.3. Modalités de traitement

(Cardoso, 2018)

- La participation à un **essai thérapeutique** est recommandée.
- Dans la mesure du possible, pour les localisations métastatiques, il est souhaitable de **vérifier la surexpression HER2 et RH** quand le tissu tumoral métastatique est accessible.
- **Le choix du traitement sera orienté en fonction des critères d'agressivité :**
  - **absence de crise viscérale** : indication **d'hormonothérapie première si RH+** (il n'y a pas d'indication d'hormonothérapie pour les patientes RH-) ± anti-CDK4/6 (Cf.bibliographie).
  - **présence de crise viscérale** et/ou épuisement de tout traitement hormonal et/ou hormono-résistance primaire: **indication de chimiothérapie première :**
    - maladie cliniquement non agressive et/ou score ECOG PS ≤ 1 :  
→ monochimiothérapie
    - maladie engageant le pronostic vital à court terme et score ECOG PS >1 (nécessité d'une cytoréduction rapide) :  
→ polychimiothérapie.
    - il n'y a pas d'indication de chimiothérapie en cas de score ECOG PS ≥ 3.
    - la décision du type de chimiothérapie doit être prise avec la patiente en fonction de l'agressivité tumorale, du type de métastases, de son état général et de ses souhaits
    - les habitudes de traitement sont de continuer une chimiothérapie jusqu'à progression de la maladie et/ou toxicité inacceptable.
- En cas de RH+, un entretien hormonal peut être envisagé (absence de résultats d'essais cliniques prospectifs) après une réponse optimale à la chimiothérapie et/ou toxicité inacceptable.
- Les **soins de support** font partie intégrante de la stratégie thérapeutique et doivent être envisagés à tous les stades de la maladie métastatique.



#### 13.3.1. Tumeurs RH+/HER2- (absence de crise viscérale)

(Cf. bibliographie)

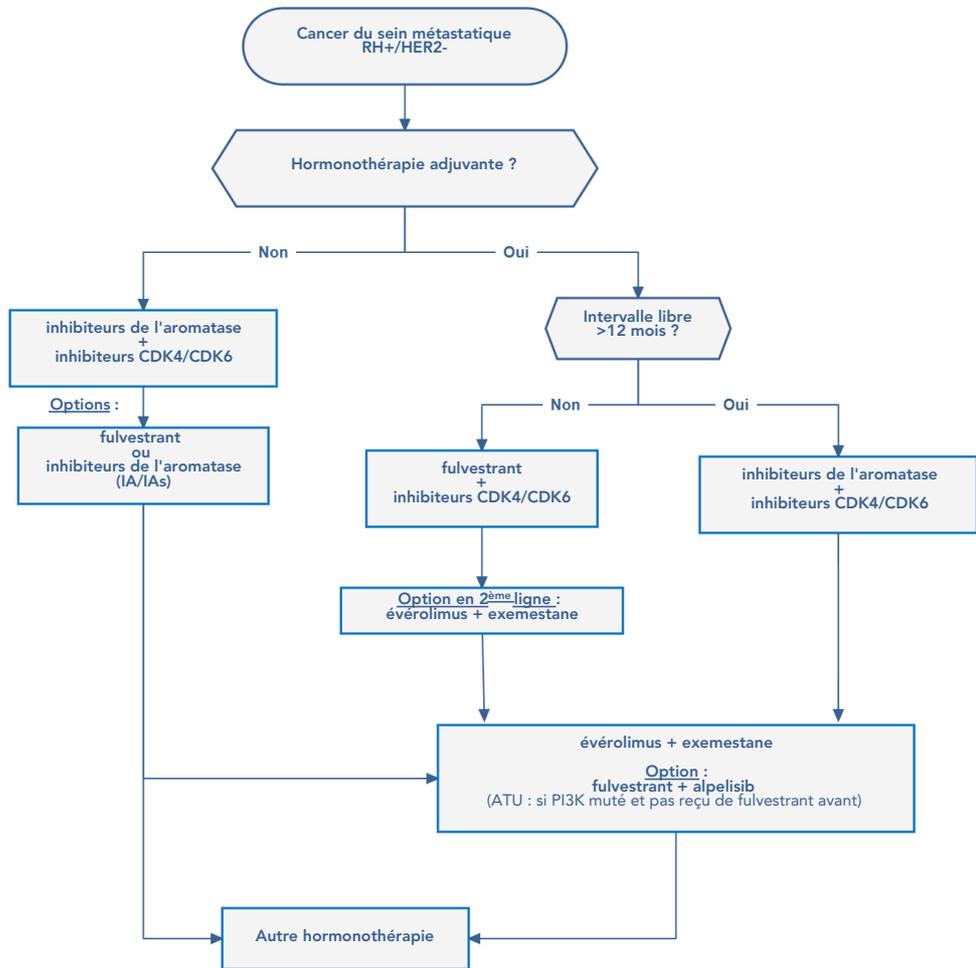
- Les différents traitements utilisés sont :
  - les inhibiteurs de l'aromatase non-stéroïdiens (IA) ou stéroïdiens (IAs) ou le fulvestrant ± inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib)
  - le tamoxifène (TAM)
  - l'association exemestane + évérolimus
  - le fulvestrant + inhibiteur de PI3K (alpelisib) (en cas de mutation de PI3K et sous ATU).

### 13.3.1.1. Femme en pré-ménopause

- Les patientes en pré-ménopause doivent être traitées de la même façon que les patientes ménopausées mais en ajoutant une suppression ovarienne chimique, chirurgicale ou par agonistes de la LHRH. (Cardoso, 2018)
  - **Traitement standard** : tamoxifène ou AI/Als + agonistes de la LHRH ± inhibiteurs de CDK4/6, selon l'AMM de chaque produit (études Paloma-2, Paloma-3, Monaleesa-2, Monaleesa-3, Monaleesa-7, Monarch-3, Monarch-2).
  - La formulation mensuelle des agonistes de la LHRH est la seule ayant une AMM dans cette indication (la formulation trimestrielle pourrait être une option). (Cardoso, 2018; Noguchi, 2016; Masuda, 2011)
  - Il est préférable de débiter les inhibiteurs de l'aromatase un mois après le début des agonistes de la LHRH et en cas de ménopause cliniquement avérée. (Cardoso, 2018)
- Actuellement, il n'y a pas de données consolidées concernant l'association de tamoxifène et anti-CDK4/6. (Cf. bibliographie)
- L'association de tamoxifène et ribociclib n'est pas recommandée en raison d'une cardiotoxicité augmentée. (Tripathy, 2018)

### 13.3.1.2. Femme en post-ménopause

- **Si pas d'hormonothérapie en adjuvant :**
  - traitement par IA/IAs ± inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) (étude Paloma-2, Monaleesa-2, Monarch-3) (Finn, 2016; Goetz, 2017; Hortobagyi, 2016)
  - fulvestrant, si contre-indication aux AI/Als et/ou métastases osseuses exclusives (étude Falcon) (Di Leo, 2010; Robertson, 2012; Robertson, 2016).
  - fulvestrant + anastrozole (étude S0226) (Mehta, 2019)
- **Si hormonothérapie adjuvante :**
  - intervalle libre > 12 mois :
    - IA/IAs ± inhibiteurs de CDK4/6 (étude Paloma-2, Monaleesa-2, Monarch-3) (Finn, 2016; Goetz, 2017; Hortobagyi, 2016)
  - intervalle libre ≤ 12 mois :
    - fulvestrant ± inhibiteurs de CDK4/6 (étude Paloma-3, Monaleesa-3, Monarch-2) (Cristofanilli, 2016; Sledge, 2017; Slamon, 2018)
    - exemestane + évérolimus (étude Bolero-2) (Baselga, 2012).
- **Si patientes métastatiques traitées en 1<sup>ère</sup> ligne d'hormonothérapie par AI/Als :**
  - fulvestrant ± inhibiteurs de CDK4/6 (étude Paloma-3, Monaleesa-3, Monarch-2) (Cristofanilli, 2016; Sledge, 2017; Slamon, 2018)
  - exemestane + évérolimus (étude Bolero-2) (Baselga, 2012)
  - fulvestrant + alpelisib (étude Solar-1 ; en ATU pour les patientes PI3K mutées) (André, 2018).
- Après la 1<sup>ère</sup> ligne d'hormonothérapie, la séquence optimale de traitement n'est pas actuellement connue en l'absence de données scientifiques disponibles (Cardoso, 2018).



Les femmes pré-ménopausées doivent être traitées comme les femmes ménopausées en ajoutant une suppression ovarienne

- **Remarques :**
  - **AMM du palbociclib (IBRANCE®)** : traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- :
    - en association avec un IA(s)
    - ou le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH (étude Paloma-2, Paloma-3) à la dose de 125 mg/j (3 semaines ON/1 semaine OFF).
  - **AMM de l'abémaciclib (VERZENIOS®)** : traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- :
    - en association avec un IA(s)
    - ou le fulvestrant comme thérapie en première intention ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH (étude Monarch-2, Monarch-3) à la dose de 300 mg/j, en continu.
  - **AMM du ribociclib (KISQALI®)** : traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- :
    - en association avec un IA(s)
    - ou le fulvestrant comme traitement initial ou chez les patientes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH (étude Monaleesa-2, Monaleesa-3 et Monaleesa-7) à la dose de 600 mg/j (3 semaines ON/1 semaine OFF).

⇒ **Le choix entre les différents inhibiteurs de CDK4/6 doit prendre en compte le profil de tolérance de chaque produit** (Cardoso, 2018).

- Il n'y a **aucun intérêt à associer du fulvestrant à un IA/IAs** (essais cliniques FACT et SOFEA négatifs, 1 seul essai positif (S0226)) (Bergh, 2012; Chia, 2008; Johnston, 2013).
- L'étude de phase III FALCON, comparant le fulvestrant versus l'anastrozole, en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patientes ménopausées, d'emblée métastatique, retrouve une amélioration de la survie sans progression pour le fulvestrant exclusivement en cas de métastases osseuses isolées. (Robertson, 2016)
- La dose de fulvestrant est de 500 mg tous les 28 jours, avec une interdose après les premiers 14 jours (Di Leo, 2010).
- **L'alpelisib** est disponible en ATU (300 mg/j, selon les résultats de l'étude Solar-1) pour les patientes ménopausées PI3K mutées (environ 40 %), RH+/HER2-, en rechute et/ou en progression après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique, incluant une hormonothérapie par AI(s) et sans atteinte viscérale symptomatique. (André, 2018).

### 13.3.2. Chimiothérapie (présence de crise viscérale)

- La décision du type de chimiothérapie doit être prise avec la patiente en fonction de l'agressivité tumorale, du type de métastases, de son état général, et de ses souhaits. (Cardoso, 2018)

### 13.3.2.1. HER2 négatif

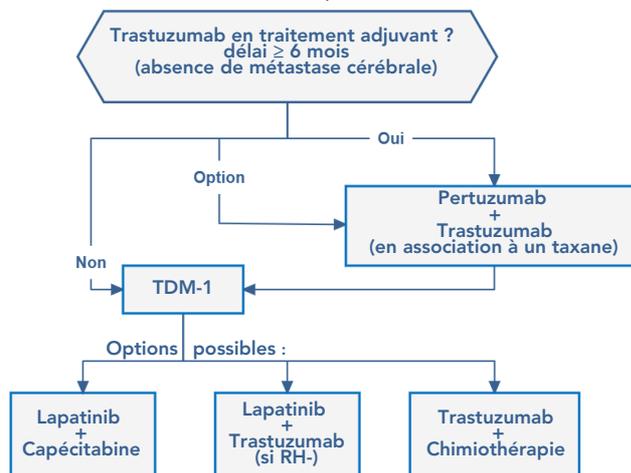
(Cardoso, 2018)

- En dehors d'une maladie engageant le pronostic vital à court terme pour laquelle la polychimiothérapie est indiquée, la **monochimiothérapie séquentielle** donne des résultats équivalents à la polychimiothérapie en termes d'efficacité, avec une toxicité inférieure.
  - **monochimiothérapie** :
    - éribuline (en 2<sup>ème</sup> ligne, après anthracyclines et taxanes (pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V))(ASMR mineure (IV) en 3<sup>ème</sup> ligne)
    - capécitabine (en 1<sup>ère</sup> intention, après anthracyclines et taxanes)
    - anthracyclines éventuellement liposomales en fonction des doses déjà administrées
    - taxanes donnés éventuellement de façon hebdomadaire
    - vinorelbine (IV ou *per os*)
    - gemcitabine
    - sels de platine
    - cyclophosphamide per os (métronomique)
    - paclitaxel-albumine (non disponible en France dans cette indication).
  - **les traitements les plus efficaces** comprennent les taxanes et les anthracyclines.
  - **associations de chimiothérapie les plus utilisées** : Cf. [liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation](#)
    - taxanes et anthracyclines ou anthracyclines liposomales en fonction des doses déjà administrées
    - cyclophosphamide-MYOCET® (1<sup>ère</sup> ligne)
    - docétaxel-vinorelbine
    - docétaxel-capécitabine
    - vinorelbine-capécitabine
    - paclitaxel-gemcitabine.

### 13.3.2.2. HER2 positif

- Le blocage HER2 est à maintenir, par un traitement anti-HER2 en fonction de l'AMM de chaque produit et au cas par cas :
  - **1<sup>ère</sup> ligne**
    - **traitement standard** : double blocage par pertuzumab-trastuzumab associé à un taxane (docétaxel, paclitaxel hebdomadaire) (essai CLEOPATRA et PERUSE) (Swain, 2013)
    - **option** si le traitement par trastuzumab est terminé depuis moins de 6 mois : trastuzumab-emtansine (TDM-1) (Verma, 2012).
  - **2<sup>ème</sup> ligne**
    - **traitement standard** : TDM-1 (Verma, 2012).
  - **3<sup>ème</sup> ligne et autres** : en cas de progression de maladie, on peut poursuivre le trastuzumab en changeant la chimiothérapie ou passer au lapatinib, associé à la capécitabine, ou évaluer l'association du trastuzumab + lapatinib (tumeurs RH-) :
    - capécitabine/lapatinib
    - capécitabine/trastuzumab
    - trastuzumab/lapatinib (RH-)
    - trastuzumab/navelbine
    - trastuzumab/éribuline
    - anthracyclines seules.
- **Remarques** :  
(Cardoso, 2018; Hamizi, 2013)
  - La durée optimale du traitement par trastuzumab n'est pas connue à l'heure actuelle : il est poursuivi jusqu'à toxicité inacceptable.
  - La formulation sous-cutanée du trastuzumab est utilisée sans aucun ajustement de dose par rapport au poids (600 mg toutes les 3 semaines).
  - En cas de RH+, après une réponse optimale à la chimiothérapie et/ou toxicité inacceptable, un entretien hormonal, associé à la poursuite du blocage HER2, peut être envisagé (absence de résultats d'essais cliniques prospectifs)
  - En cas de réponse complète, la durée du traitement par anti-HER2 n'est pas connue et doit être évaluée au cas par cas ; un arrêt peut être envisagé chez certaines patientes en évaluant bien le rapport bénéfice/risque et le souhait de la patiente.

### 13.3.2.3. Recommandations possibles en fonction des AMM disponibles actuellement



### 13.3.2.4. Tumeurs RH-/HER2- (triple négatives)

- La **recherche des mutations (germinales et somatiques) BRCA1 et BRCA2** doit être réalisée en cas de tumeur triple négative (recherche de la mutation somatique actuellement non remboursée) (Cardoso, 2018).
- Une efficacité supérieure des sels de platine a été retrouvée pour les tumeurs BRCA mutées (étude TNT) (Tutt, 2018).
- Possibilité d'utilisation de l'association de **paclitaxel-bévacizumab** en 1<sup>ère</sup> ligne (Lang, 2013).
- Le protocole associant **capécitabine-bévacizumab** peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne si impossibilité d'utiliser des taxanes (déremboursement depuis le 01/09/2016) (Lang, 2013; Miles, 2012).
- ATU de cohorte pour l'**atezolizumab** : indiqué en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résecable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 1\%$  et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

### Maintenance

- La poursuite du bévacizumab seul en entretien après l'arrêt de la chimiothérapie et en l'absence de progression de la maladie est envisageable (absence de données prospectives disponibles (étude observationnelle ATHENA) (Smith, 2011).

### 13.3.2.5. Tumeurs BRCA mutées

- Les **inhibiteurs de PARP** (talazoparib, olaparib) ont démontré leur activité dans les tumeurs BRCA mutées (étude Embraca et OlympiAD) (Robson, 2017; Litton, 2018).
  - **talazoparib** disponible en ATU pour les patientes adultes atteintes d'un cancer mammaire HER2 négatif, localement avancé et/ou métastatique, porteurs de mutation germinale et/ou somatique de BRCA, ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracyclines et/ou taxanes en situation néo (ajuvante) ou métastatique et en l'absence de résistance aux sels de platine ; les patientes RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie.
  - **olaparib** à l'AMM en monothérapie (actuellement non remboursé dans cette indication) pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patientes doivent avoir été précédemment traitées avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)-adjuvant ou métastatique sauf si elles n'étaient pas éligibles à ces traitements. Les patientes atteintes d'un cancer du sein récepteurs hormonaux positifs (RH+) doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérées comme non éligibles à l'hormonothérapie.

Cf. Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, Collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.

### 13.3.3. Tableau reprenant les protocoles référencés dans la littérature

[A télécharger ici](#)

## 14. Cas particuliers

- Les cas particuliers sont à discuter en réunion multidisciplinaire, en s'appuyant sur le contexte régional.

## 14.1. Patientes métastatiques d'emblée

(Le Scodan, 2009, 2010 ; Cardoso, 2018; Badwe,2015, Soran,2018)

- Un traitement locorégional peut être discuté si la malade métastatique est contrôlée, en particulier chez les patientes oligo-métastatiques et présentant des métastases osseuses. Deux études prospectives ont été publiées mais présentent de nombreux biais (longue période d'inclusion, absence de données sur les traitements après progression, manque de stratification selon les différents sous-types...).
- La résection de la tumeur primitive chez les patientes métastatiques de novo peut être considérée en cas de maladie oligométastatique synchrone non viscérale et/ou chez certaines patientes sélectionnées pour améliorer leur qualité de vie (patientes jeunes, faible volume tumoral, bonne réponse au traitement standard, pas de tumeur triple négative et/ou inflammatoire). Dans ce cas, il conviendra de privilégier un traitement radical (chirurgie + radiothérapie).
- Le traitement peut comporter :
  - une chirurgie sur T et N suivie ou non de radiothérapie locale ± régionale
  - pas de radiothérapie de la CMI
  - l'irradiation sus-claviculaire ± axillaire peut se discuter si envahissement important de l'aisselle ou adénopathie sus-claviculaire
  - une irradiation exclusive : le contrôle locorégional peut être prolongé si la dose au GTV sein est supérieure à 70 Gy et qu'un complément de dose est réalisé sur les ganglions atteints ; la technique d'irradiation doit être adaptée au mieux pour couvrir l'ensemble des volumes cibles.
- Une chirurgie de propreté pourra être évaluée au cas par cas pour le confort des patientes et une amélioration de leur qualité de vie (douleur incontrôlable, saignement, ulcération...).

## 14.2. Métastases accessibles à des traitements spécifiques en complément des traitements généraux

### 14.2.1. Métastases osseuses

(Cardoso, 2018)

- **Traitement chirurgical**
  - **préventif** : en cas de risque de fracture pathologique ou de tassement vertébral
  - **curatif** : en cas de fracture pathologique ou de tassement vertébral avec compression médullaire (décompression + corticothérapie).
- **Traitement par radiologie interventionnelle, cimentoplastie**
- **Radiothérapie**
  - de consolidation (post-chirurgicale ou comme traitement local)
  - antalgique.
- **Traitement général complémentaire par biphosphonates ou anti-RANKL :**
  - adaptation de dose de l'acide zolédronique par rapport à la fonction rénale
  - supplémentation par calcium/vitamine D requise (500 mg/400 UI/j au moins), sauf en cas d'hypercalcémie
  - expérience limitée du dénosumab chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine <30 mL/min)
  - bilan dentaire à réaliser systématiquement avant le début du traitement et, régulièrement, pendant le traitement, tous les 3 à 4 mois
  - durée optimale du traitement par acide zolédronique ou dénosumab n'est pas connue actuellement : la poursuite après 2 ans doit être discutée au cas par cas en fonction du bénéfice clinique et du risque cumulé d'ostéonécrose de la mâchoire
  - schéma d'utilisation de l'acide zolédronique toutes les 12 semaines possible, après une première année de traitement selon le schéma standard, au vu des résultats de non infériorité des études récentes par rapport à une perfusion classique toutes les 4 semaines (Optimize, Hortobagyi, 2014 ; Zoom, Amodori, 2013).
- **Traitement de l'hypercalcémie par biphosphonates injectable (acide zolédronique, pamidronate), hyperhydratation et corticothérapie.**

## 14.2.2. Métastases hépatiques ou pulmonaires accessibles à un traitement chirurgical ou à un traitement par radiologie interventionnelle

### 14.2.2.1. Hépatiques (4 à 5 %)

(Cardoso, 2018)

- Bénéfice de la chirurgie (hépatectomie) en cas de métastase(s) hépatique(s) isolée(s) (petites études rétrospectives).
- Les facteurs pronostiques les plus importants sont :
  - taille des métastases
  - résection complète (R0)
  - expression des récepteurs hormonaux
  - présence d'un envahissement ganglionnaire portal.
- **Il conviendra de réserver la résection des métastases hépatiques isolées aux patientes en bon état général, sans comorbidités importantes, ayant obtenu une réponse aux traitements médicaux, avec des métastases radicalement opérables, sans atteinte ganglionnaire hilare, de taille <4 cm et sans autre métastase, sauf osseuse(s).**
- En cas de contre-indication à la chirurgie, un traitement ablatif local (radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique...) pourra être évalué.

### 14.2.2.2. Pulmonaires (0,4 %)

(Cardoso, 2018)

- Bénéfice de la chirurgie (données rétrospectives) en termes de survie globale.
- Les facteurs pronostiques les plus importants sont :
  - intervalle libre entre le diagnostic de la tumeur primitive et l'apparition des métastases (inférieur ou supérieur à 36 mois)
  - nombre de métastases
  - taille
  - résection complète (R0)
  - expression des récepteurs hormonaux
  - score ECOG PS.
- Pas d'étude prospective comparant la chirurgie à la chimiothérapie (comparaison indirecte, analyses rétrospectives comportant d'anciens protocoles de chimiothérapie).
- **Il conviendra de réserver la résection des métastases pulmonaires isolées aux patientes en bon état général, sans comorbidités importantes et en fonction de la réponse à une chimiothérapie première.**
- En cas de contre-indication à la chirurgie, un traitement ablatif local (radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique...) pourra être discuté.

## 14.2.3. Métastases cérébrales

(Cardoso, 2018)

- **Chimiothérapie :**
  - capécitabine
  - lapatinib + capécitabine (étude LANDSCAPE : tumeur HER2+ et progression après trastuzumab)
  - sels de platine (CDDP/CBDCA) ± étoposide
- **Remarques :**
  - résultats intéressants avec l'association RTH + trastuzumab
  - traitement chirurgical ou traitement par radiothérapie ciblée : Cf. Référentiel [Métastases cérébrales](#) (ANOCEF)
  - possibilité de traitement par radiothérapie stéréotaxique dans certains centres
  - poursuite possible du même traitement chez les patientes HER2+ en cas de progression cérébrale isolée et maladie extra-cérébrale contrôlée.

## 14.2.4. Métastases méningées

(Cardoso, 2018)

Cf. Référentiel [Méningite carcinomateuse](#) (ANOCEF)

- Elles peuvent être isolées ou associées à d'autres métastases.
- Les facteurs pronostiques sont regroupés dans le tableau suivant (Groves, ASCO 2008) :

Mauvais pronostic	Bon pronostic
Index de Karnofsky <60 %	Index de Karnofsky ≥ 60 %
Déficits neurologiques multiples et fixes	Déficits neurologiques minimes non fixes
Cancer systémique évolué avec des possibilités thérapeutiques limitées	Possibilité de prise en charge du cancer systémique
Encéphalopathie ou envahissement tumoral méningé macroscopiquement massif	

- **Options thérapeutiques possibles** : chimiothérapie systémique + chimiothérapie intrathécale, celle-ci jusqu'à cytologie négative (ponction lombaire ou cathéter intraventriculaire préférable). (Cf. Bibliographie)
  - méthotrexate
  - cytarabine (hors AMM)
  - cytarabine liposomale (hors AMM)
  - thiotepa (hors AMM)
  - méthotrexate IV hautes doses : possible, à discuter
  - si tumeur HER2+ : possibilité théorique d'utiliser le trastuzumab intrathécale dans le cadre d'un essai clinique.
- **Remarques** :
  - la radiothérapie ne semble pas améliorer les déficits neurologiques focaux, mais paraît pouvoir soulager les douleurs radiculaires et les symptômes d'encéphalite
  - la radiothérapie pourrait retarder ou prévenir l'apparition de nouveaux déficits neurologiques
  - le traitement par radiothérapie des sites de blocage du LCR peut être efficace.

## 14.2.5. Métastases pleurales

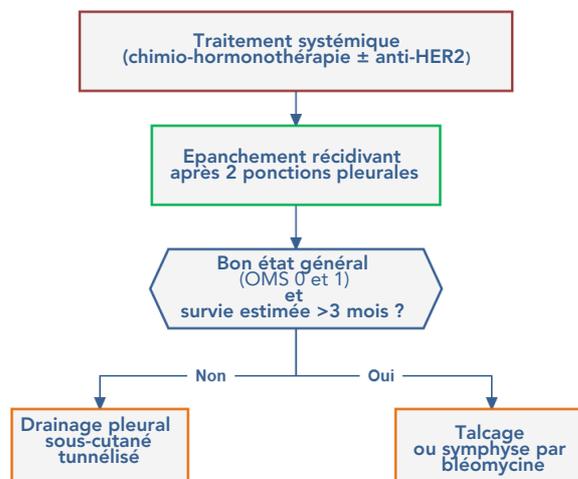
(Cardoso, 2018)

### 14.2.5.1. Traitement systémique

- A discuter en fonction des facteurs pronostiques, de l'âge, des comorbidités, du score ECOG PS et de la présence ou non d'autres métastases.

### 14.2.5.2. Traitement local

- Pleurodèse (talc) si épanchement récidivant après 2 ponctions pleurales malgré le traitement systémique (poumon non trappé : réexpansion pulmonaire possible).
- En cas de poumon trappé (réexpansion pulmonaire impossible) et/ou espérance de survie courte (<3 mois) et/ou mauvais état général, drainage pleural sous-cutané tunnelisé.



## 14.2.6. Métastases péricardiques

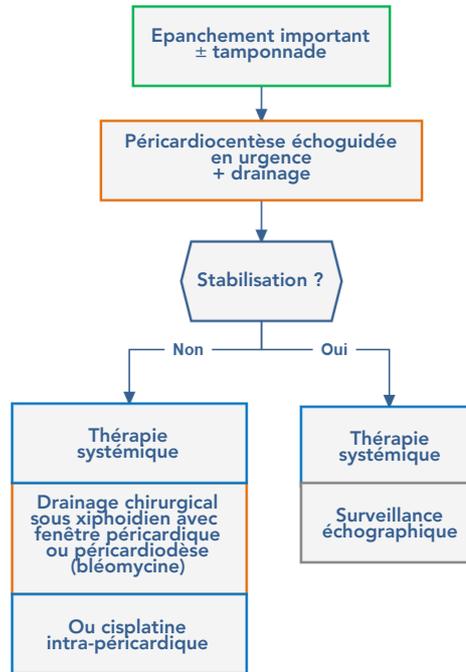
(Cardoso, 2018)

#### 14.2.6.1. Traitement systémique

- A discuter en fonction des facteurs pronostiques, de l'âge, des comorbidités, du score ECOG PS et de la présence ou non d'autres métastases.

#### 14.2.6.2. Traitement local

- Péricardiocentèse en cas d'épanchement important ± tamponnade :
  - si stabilisation : thérapie systémique + surveillance échographique
  - en cas de persistance ou de récurrence : drainage chirurgical sous-xiphoidien avec fenêtre péricardique ou péricardiocentèse (bléomycine) ou cisplatine intra-péricardique.



### 14.3. Bibliographie cancer métastatique

- Amadori D, Aglietta M, Alessi B *et al.*  
Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial.  
[Lancet Oncol. 2013;14:663-70.](#)
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G.  
Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. Proceedings of the ESMO Conference 2018.  
[Ann Oncol. 2018;Abstr. LBA3.](#)
- Badwe R, Hawaldar R, Nair N *et al.*  
Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial.  
[Lancet Oncol. 2015;16:1380-1388.](#)
- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd *et al.*  
Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.  
[N Engl J Med. 2012; 366:520-9.](#)
- Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK *et al.*  
FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer.  
[J Clin Oncol. 2012;30:1919-25.](#)
- Cardoso F, Senkus E, Costa A *et al.*  
4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4).  
[Ann Oncol. 2018;29:1634-57.](#)
- Chia S, Gradishar W, Mauriac L *et al.*  
Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT.  
[J Clin Oncol. 2008;26:1664-70.](#)

- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I *et al.*  
Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.  
[Lancet Oncol. 2016;17:425-439.](#)
- Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L *et al.*  
Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer.  
[J Clin Oncol. 2010;28:4594-600.](#)
- Finn RS, Crown JP, Lang I *et al.*  
The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study.  
[Lancet Oncol. 2015;16:25-35.](#)
- Finn RS, Martin M, Rugo HS *et al.*  
Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer.  
[N Engl J Med. 2016;375\(20\): 1925–1936.](#)
- Goetz MP, Toi M, Campone M *et al.*  
**MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer.**  
[J Clin Oncol. 2017;35: 3638–3646.](#)
- Hamizi S, Freyer G, Bakrin N *et al.*  
Subcutaneous trastuzumab: development of a new formulation for treatment of HER2-positive early breast cancer.  
[Onco Targets Ther. 2013;6:89-94.](#)
- Hofer S, Mengele K, Stemmler HJ *et al.*  
Intrathecal trastuzumab: dose matters.  
[Acta Oncol. 2012;51:955-6.](#)
- Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK *et al.*  
Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial.  
[J Clin Oncol 32:5s, 2014 \(suppl; abstr LBA9500\)](#)
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA *et al.*  
Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer.  
[N Engl J Med. 2016;375:1738-1748.](#)
- Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P *et al.*  
Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial.  
[Lancet Oncol. 2013;14:989-98.](#)
- Lang I, Brodowicz T, Ryvo L *et al.*  
Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial.  
[Lancet Oncol. 2013;14:125-33.](#)
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J *et al.*  
Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation.  
[N Engl J Med. 2018 ;379:753-763.](#)
- Lombardi G, Zustovich F, Farina P *et al.*  
Neoplastic meningitis from solid tumors: new diagnostic and therapeutic approaches.  
[Oncologist. 2011;16:1175-88.](#)
- Masuda N, Iwata H, Rai Y *et al.*  
Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer.  
[Breast Cancer Res Treat. 2011;126:443-51](#)

- Mehta RS, Barlow WE, Albain KS *et al.*  
Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer.  
[N Engl J Med. 2012;367:435-44.](#)
- Miles D, Zielinski C, Martin M *et al.*  
Combining capecitabine and bevacizumab in metastatic breast cancer: a comprehensive review.  
[Eur J Cancer. 2012;48:482-91.](#)  
[Breast Cancer Res Treat. 2012 ;136:503-11.](#)
- Noguchi S, Kim HJ, Jesena A *et al.*  
Phase 3, open-label, randomized study comparing 3-monthly with monthly goserelin in pre-menopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer.  
[Breast Cancer. 2016;23:771-9](#)
- Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A *et al.*  
Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study.  
[Breast Cancer Res Treat. 2012 ;136 :503-11.](#)
- Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E *et al.*  
Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial.  
[Lancet. 2016 ;388:2997-3005.](#)
- Robson M, Im SA, Senkus E *et al.*  
Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.  
[N Engl J Med. 2017;377:523-533.](#)
- Rossi L, Biagioni C, McCartney A, Migliaccio I *et al.*  
Clinical outcomes after palbociclib with or without endocrine therapy in postmenopausal women with hormone receptor positive and HER2-negative metastatic breast cancer enrolled in the TReND trial.  
[Breast Cancer Res. 2019;21:71.](#)
- Schmid P, Adams S, Rugo HS *et al.*  
Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer.  
[N Engl J Med. 2018;379:2108-2121.](#)
- Slamon DJ, Neven P, Chia S *et al.*  
Phase III randomized study of Ribociclib and Fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3.  
[J Clin Oncol 2018;36:2465–2472.](#)
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P *et al.*  
MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy.  
[J Clin Oncol. 2017;35: 2875–2884.](#)
- Smith I, Pierga JY, Biganzoli L *et al.*  
Final overall survival results and effect of prolonged ( $\geq 1$  year) first-line bevacizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial.  
[Breast Cancer Res Treat. 2011;130:133-43.](#)
- Soran A, Ozmen V, Ozbas S *et al.*  
Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01.  
[Ann Surg Oncol. 2018;25:3141-3149.](#)
- Swain SM, Kim SB, Cortés J *et al.*  
Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.  
[Lancet Oncol. 2013;14:461-71.](#)
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M *et al.*

Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial.

[Lancet Oncol 2018;19:904-915.](#)

- Tutt A, Tovey H, Cheang MCU *et al.*  
A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer "BRCAness" subgroups: the TNT trial.  
[Nat Med 2018; 24: 628-37.](#)
- Verma S1, Miles D, Gianni L *et al.*  
Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.  
[N Engl J Med. 2012 ;367:1783-91.](#)
- Zagouri F, Sergentanis TN, Bartsch R *et al.*  
Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis.  
[Breast Cancer Res Treat. 2013;139:13-22.](#)

## 15. Génétique oncologique

### 15.1. Définitions

- **Variant pathogène ou délétère** (remplace le terme mutation délétère) : variant associé à une prédisposition à des cancers ou polypes selon le type de prédisposition et de gènes étudiés.
- **Variant probablement pathogène** : variant dont la probabilité d'être pathogène est très élevée.
- **Variant de signification inconnu** : variant pour lequel l'effet clinique n'est pas encore connu devant faire l'objet d'études complémentaires.
  
- **Le proposant** est la première personne de la famille qui vient en consultation de génétique oncologique. C'est lui qui informe le reste de la famille et en particulier le cas-index si ce n'est pas lui qui est venu consulter le premier.
- **Le cas-index** est la personne vivante atteinte de la maladie qui a la probabilité (p) la plus élevée d'être porteuse d'un variant pathogène (le cas-index peut être le proposant).

## 15.2. Modalités de prise en charge en génétique oncologique

### 15.2.1. Consultation initiale de génétique

- Le **conseil génétique initial** pourra être réalisé par un médecin généticien/oncogénéticien ou un spécialiste faisant partie d'une équipe pluridisciplinaire comportant un médecin généticien. Le médecin peut consulter en tandem avec un(e) conseiller(ère) en génétique qui peut également consulter seul(e) sur délégation du médecin généticien. Un(e) psychologue peut également être présent(e) lors des consultations. Les dossiers familiaux sont discutés en réunion d'équipe avant et/ou après la consultation.
- La consultation de génétique initiale vise à informer :
  - le proposant (premier individu qui consulte)
  - le cas-index (patient qui va être testé)
  - et/ou ses apparentés sur :
    - la notion de prédisposition héréditaire
    - la notion de gènes
    - le mode de transmission
    - le risque de cancers associé à la présence d'une variant pathogène
    - des analyses moléculaires possibles en fonction du diagnostic familial et des limites de ces analyses
    - de la possibilité d'existence de cas sporadiques (non héréditaires)
    - du retentissement en terme psychologique de se savoir porteur
    - du bénéfice attendu en termes de prise en charge
    - de l'information à la parentèle
    - de la possibilité d'identifier des variants de signification inconnue.
- Un **consentement libre et éclairé** est signé par la personne consultante. Une information doit lui être donnée concernant le décret relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle (Cf. [Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013](#)).
- L'information qui lui est fournie doit être précédée d'une **évaluation familiale soigneuse** reposant sur la réalisation d'un arbre généalogique détaillé visant à établir le(s) diagnostic(s) familial(aux) et à définir la stratégie d'analyse à adopter ou non. Elle permettra de préciser qui est(ont) le(s) **cas-index** auquel(s) sera(ont) proposé(s) les analyses génétiques. Cette évaluation peut s'appuyer sur un **questionnaire familial** adressé au patient avant la consultation initiale associé à une lettre d'information expliquant le déroulement de la consultation.

### 15.2.2. Analyse proposée : tests par panels de gènes

- Les **caractéristiques des tests par panels de gènes** doivent être commentées au cas-index :
  - les gènes testés et leur implication en termes de risque et de spectre de cancer associé, pouvant impliquer une surveillance différente selon les résultats
  - l'intérêt du test pour des questions thérapeutiques
  - la mise en évidence possible de variant pathogène ou de variant de signification inconnue (Cf. [Définitions](#))
  - les précisions sur la nécessité d'un second prélèvement indépendant pour contrôler les variants identifiés
  - le risque de découverte de données incidentes
  - la mention de la loi d'information à la parentèle.
- L'apport technique du séquençage nouvelle génération permet d'analyser simultanément un nombre important de gènes (analyse en panel de gènes).
- Le Groupe Génétique et Cancer (GGC) d'UNICANCER a retenu **13 gènes d'utilité clinique** (sur-risque de cancer du sein ou de l'ovaire au moins 4 fois supérieur au risque en population générale) sur 20 expertisés. Il s'agit de *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM* nommé **panel HBOC**. Des recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique ont été publiées pour chacun des gènes expertisés.
- Ce panel HBOC sera analysé devant tout contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire ([recommandation Unicancer 2017](#)).

#### Référence :

Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O *et al.*

The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition.

*Bull Cancer*. 2018 ;105:907-917.

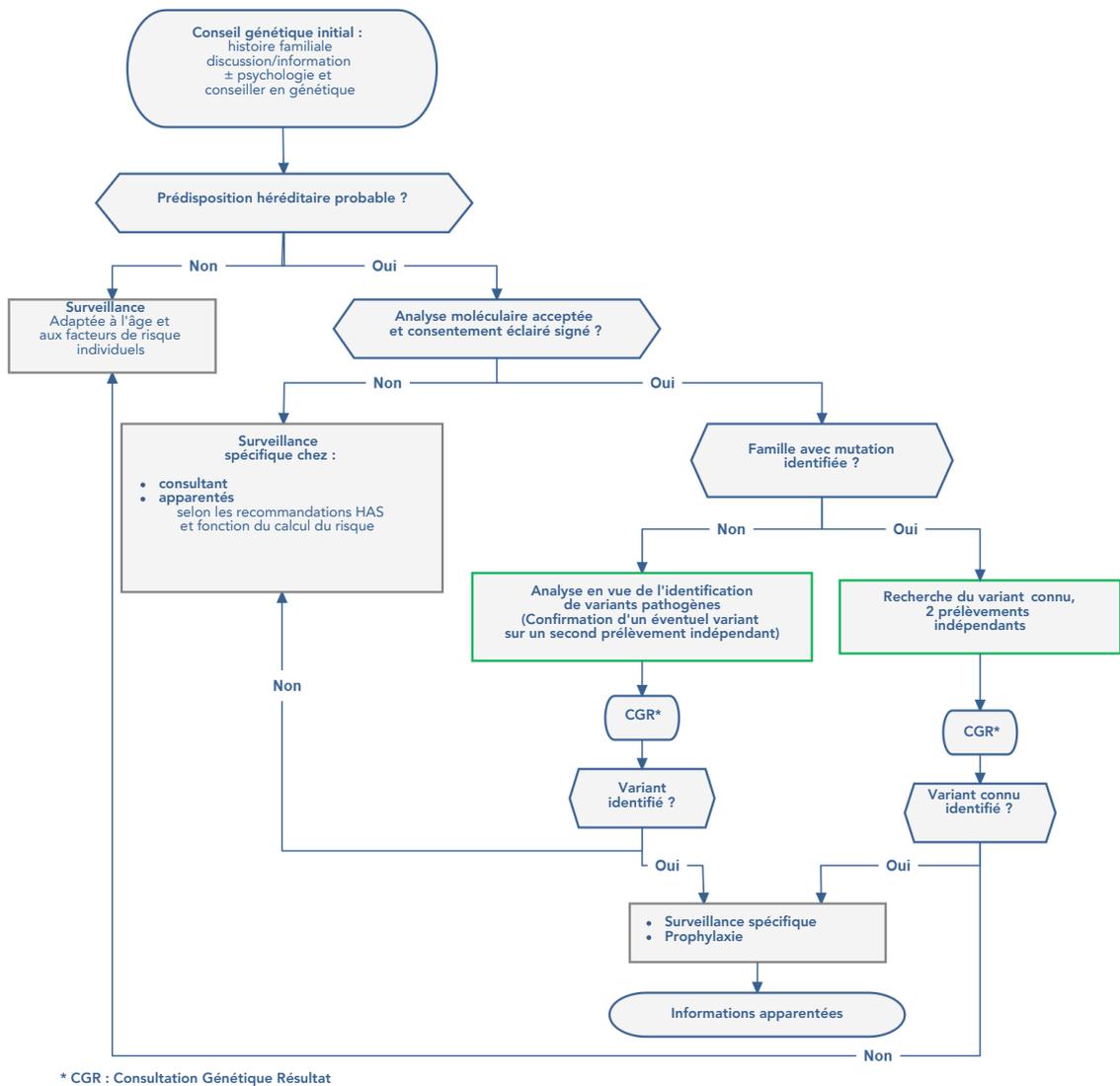
### 15.2.3. Circuit rapide dans le cas d'un intérêt théranostique

- En cas d'antécédents familiaux de type sein-ovaire ou de cancers de l'ovaire isolé diagnostiqué à moins de 70 ans une consultation de génétique oncologique est requise et les patients seront prioritaires, même en cas de négativité de l'analyse BRCA sur tumeur. Un test du panel HBOC sera proposé.
- Ces circuits sont en cours d'élaboration pour permettre la prescription d'inhibiteurs de PARP basé sur les résultats d'une analyse génétique pour les indications reconnues (AMM ou ATU).
- Un [consentement pour réaliser ces analyses est en cours d'élaboration](#).
- Tout variant pathogène identifié doit faire l'objet d'une confirmation sur sang périphérique après consultation en génétique oncologique.

Cf. [Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique](#), Collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.

### 15.2.4. Consultation de rendu des résultats

- Le **résultat d'analyse** (quel qu'il soit) devra être remis et expliqué à la personne testée au cours d'une consultation individuelle. Celle-ci recevra une copie du résultat (selon l'[arrêté du 27 mai 2013](#) définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales).
- La prise en charge du patient et de ses apparentés sera discutée au cours de cette consultation. Un Plan Personnalisé de Suivi (PPS) élaboré par un des programmes d'accompagnements de suivi (GENECAL, ONCOGENE) sera proposé, soit immédiatement, soit par courrier (nécessité d'intégration d'informations nouvelles lors de la consultation d'annonce de résultat ou de suivi) soit après discussion multidisciplinaire selon les cas.
- La personne testée est informée :
  - de la possibilité de prise en charge psychologique au décours de la consultation
  - **de la nécessité d'informer sa parentèle en cas de découverte d'un variant pathogène prédisposant aux cancers. Un document d'information pour ses apparentés lui est remis si elle accepte d'effectuer l'information elle-même.**
  - des implications pour sa prise en charge personnelle et pour ses apparentés ainsi que la démarche à effectuer pour le diagnostic présymptomatique de ses apparentés.
- Les coordonnées des associations s'intéressant aux personnes prédisposées lui seront remis.
- Une inclusion dans les protocoles de recherche du GGC pourra lui être proposée le cas échéant (cohorte GENEPSO).
- En cas de variant de signification inconnue, les démarches nécessaires à la classification des variants lui seront précisés et le cas échéant une inclusion dans le protocole COVAR pourra lui être proposé. Les modifications éventuelles de sa prise en charge et celle de ses apparentés lui seront commentées ainsi que la possibilité d'être recontactée en cas de classification de ces variants.



#### Références

- Boraïti-Pellié C.  
Besoins en oncogénétique de la population,  
*Bulletin du cancer septembre 2009, volume 96 - n° 9*
- Institut National du Cancer  
Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/ Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque  
*Collections recommandations et référentiels. Avril 2017.*

### 15.3. RCP de génétique oncologique

- La RCP de génétique oncologique est une **RCP de recours et d'expertise en génétique**, orientée vers la prédisposition héréditaire aux cancers. Elle se distingue d'une RCP de cancérologie, particulièrement par la dimension familiale, déterminante pour la décision de la stratégie de diagnostic moléculaire (analyse génétique), l'appréciation du risque familial de cancers. La discussion repose donc sur les données individuelles mais également sur les données familiales (arbre généalogique).
- La RCP de génétique oncologique réunit **différents professionnels** : médecins généticiens et/ou oncogénéticiens, conseillers en génétique, psychologues, ingénieurs projet, attachés de recherche clinique (ARC) / techniciens de recherche clinique (TRC), biologistes moléculaires, anatomopathologistes ± professionnels impliqués dans la prise en charge selon les questions abordées (chirurgiens, gynécologues, plasticiens, imageurs, gastroentérologues...).
- Une **structuration à 2 ou 3 niveaux**, selon les équipes, peut s'avérer nécessaire en fonction des questions posées, elle pourra permettre de discuter :
  - des **stratégies diagnostiques**
    - discussion des hypothèses concernant les diagnostics familiaux et les branches d'hérédité et des tests à mettre en œuvre
    - discussion sur le choix du cas-index
    - présentation de dossiers à visée pédagogique
  - de **l'interprétation de résultat** (résultats de NGS à rendre ou non, interprétation de variant)
  - des **modalités de suivi** (clinique et imagerie) pour les personnes prédisposées héréditairement aux cancers du sein et de l'ovaire et/ou aux cancers digestifs, polyposes et cancers gynécologiques en particulier pour les familles non-informatives (variant pathogène associé au risque héréditaire non identifié)
  - de la **prise en charge et de la chirurgie prophylactique** en présence de sénologues et de radiologues
  - de la **mise à jour des procédures** de prise en charge et des **difficultés rencontrées** pour leur application en s'appuyant sur des cas concrets : RCP de programme d'accompagnement et de suivi (avec les participants au programme et des experts peuvent y être associés selon les cas discutés). Ce troisième niveau s'apparente à des réunions de travail organisées dans le cadre des programmes d'accompagnement du suivi financés par l'INCa.
- Si la stratégie diagnostique est orientée vers le cas-index de la famille (première personne à être testée), le suivi en génétique oncologique va concerner, dans la majorité des cas, des patientes asymptomatiques mais à risque élevé ou très élevé d'un ou plusieurs cancers.
- Certaines équipes peuvent faire le choix de discuter de ces indications au cours de RCP d'organe (RCP sein). Elles peuvent présenter seulement leurs cas difficiles ou l'ensemble de leurs dossiers dans ces RCPs selon les possibilités locales. Si les dossiers sont discutés en RCP cancer du sein, la présence d'un oncogénéticien ou généticien et/ou d'un(e) conseiller(ère) en génétique senior en plus du quorum déjà défini pour ce type de RCP devrait être exigée.

#### Référence :

- Gillmann F, Cordier C, Taris N, Mathelin C *et al.*  
Multidisciplinary team meetings settings on the management of women at high risk of inherited breast cancer. A French study  
[Bull Cancer. 2016 ;103:571-83](#)

## 15.4. Prédilection héréditaire aux cancers du sein

### 15.4.1. Indications de consultation de génétique oncologique

- Une consultation de génétique oncologique est indiquée en fonction :
  - **du nombre de cas :**
    - existence d'au moins 3 cas de cancer du sein chez des apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré, quel que soit l'âge au diagnostic
    - lorsqu'il n'existe que 2 cas de cancer du sein, si l'un des deux a été diagnostiqué avant 50 ans, ou s'il s'agit d'un cancer du sein bilatéral (diagnostiqué avant 50 ans)
    - lorsqu'il n'existe qu'un seul cas de cancer du sein :
      - si diagnostiqué avant 40 ans
      - s'il est associé à un cancer de l'ovaire, quel que soit l'âge au diagnostic (que ce soit chez le même individu ou un apparenté)
      - s'il est diagnostiqué chez un homme
    - si association du cancer du sein avec un cancer du pancréas et de la prostate d'âge précoce (moins de 51 ans)
    - lorsqu'il n'existe qu'un seul cas de cancer de l'ovaire ou des trompes ou une carcinose péritonéale, diagnostiqué à moins de 71 ans
    - si cancer de l'ovaire ou des trompes ou carcinose péritonéale primitive quel que soit l'âge s'il existe des antécédents familiaux de cancers du sein ou de l'ovaire.
  - **des données histologiques :**
    - si cancer du sein triple négatif diagnostiqué avant 70 ans (dont cancer médullaire)
    - si au moins 2 cancers du sein de type lobulaire invasif associé ou non à un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes) chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré ou au 2<sup>ème</sup> degré quel que soit l'âge
    - si histoire personnelle de cancer lobulaire invasif du sein et d'un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou de cancer colorectal à cellules indépendantes)
    - si cancer lobulaire du sein invasif bilatéral dont un au moins avant 50 ans chez une femme ou dans une famille sans cancer digestif à cellules indépendantes.
  - **de l'analyse sur tumeur :**
    - si cancer du sein métastatique HER2- (ou tumeur ovarienne séreuse ou endométrioïde de haut grade avec indication de traitement par inhibiteur de PARP (ATU ou AMM)). L'oncologue devra informer le patient atteint de la possibilité de découverte d'un variant pathogène ayant un impact pour la prise en charge de ses apparentés et de la nécessité d'une consultation en génétique oncologique. Un consentement devra être obtenu du patient.
  - **des apparentés de personnes testées :**
    - s'il s'agit d'un apparenté d'une personne porteuse d'un variant pathogène
    - s'il s'agit d'un apparenté d'une personne atteinte de cancer dans une famille non-informative pour laquelle le risque de cancer du sein est élevé ou très élevé.
  - **autre indication :** la notion d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez une femme juive d'origine ashkénaze constitue une indication de consultation (cette indication est motivée par l'existence de variants pathogènes fondateurs sur les gènes BRCA1/BRCA2).

### 15.4.2. Score de Manchester

- Un **score clinique** peut nous aider à préciser s'il existe dans une famille, une indication ou non de consultation de génétique dans le cadre d'une prédisposition héréditaire. Ce score sera affiné au moment de la consultation grâce aux données de l'enquête familiale (après établissement de l'arbre généalogique) ainsi qu'aux données concernant la personne qui devra être testée dans la famille (cas-index). Les personnes devront donc être adressées en consultation avec les éléments de leur dossier clinique (compte-rendu de biopsies, comptes-rendus chirurgicaux, [comptes-rendus anatomo-pathologiques](#), résultats des récepteurs hormonaux et HER2).
- Pour **calculer ce score**, il est nécessaire d'additionner les poids respectifs correspondant aux cancers des personnes atteintes au sein d'une même branche parentale (branche paternelle ou maternelle), si celle-ci peut être précisée, sinon au sein de la fratrie. Deux individus atteints dans la même branche parentale mais séparés par deux femmes indemnes de 65 ans ou plus, ne seront pas comptabilisés. En revanche, il faut tenir compte de deux individus atteints séparés par un ou plusieurs hommes même s'ils sont indemnes ou de deux individus séparés par une femme et un homme même indemnes et quel que soit leur âge. Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants (par exemple cancers du sein bilatéraux synchrones ou métachrones...) est comptabilisée en ajoutant les poids

correspondant à chaque cancer (en tenant compte, s'il y a lieu, des âges différents).

- Le score retenu dans le cas d'une hérédité dans les 2 branches parentales est le score le plus élevé.
- **Score de Manchester : le tableau suivant permet d'affecter le poids correspondant à chaque cancer pour le calcul du score de Manchester** (que nous utilisons à la place du score de l'INSERM) :

Localisation	Poids *
Cancer du sein <30 ans	11
Cancer du sein 30-39 ans	8
Cancer du sein 40-49 ans	6
Cancer du sein 50-59 ans	4
Cancer du sein >59 ans	2
Cancer du sein masculin <60 ans	8
Cancer du sein masculin >59 ans	5
Cancer de l'ovaire épithélial (sauf borderline et mucineux) <60 ans	8
Cancer de l'ovaire épithélial (sauf borderline et mucineux) >59 ans	5
Cancer du pancréas	1
Cancer de la prostate <60 ans	2
Cancer de la prostate >59 ans	1

\*Pour simplifier c'est la somme des poids affectée pour chacun des gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui est présenté ici), en faveur d'une prédisposition héréditaire

- Nous considérons comme :
  - indication possible de consultation, un score familial ou individuel  $\geq 8$
  - forte indication de consultation, un score familial ou individuel  $\geq 11$
  - en dessous de 8, l'indication de consultation devra être discutée au cas par cas (taille de la famille...).
- Ce score peut être pondéré par l'introduction de données anatomo-pathologiques (un cancer triple négatif grade 3 chez le cas-index par exemple augmente le total de 4 points).
- Le calcul du score de Manchester sera révisé en consultation de génétique après enquête familiale exhaustive et confirmation si possible des diagnostics allégués par le proposant. L'évaluation familiale permettra de préciser au mieux les indications de tests moléculaires, confirmer ou infirmer la prédisposition associée aux gènes *BRCA* et/ou de réorienter l'analyse vers un autre gène.
- **Tests génétiques proposés :**
  - L'anamnèse familiale va conduire à proposer une analyse moléculaire à la recherche d'une variant pathogène sur un gène de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. La technologie utilisée pour ces analyses chez le cas-index est actuellement le séquençage haut débit, permettant d'analyser un panel de gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire.
  - Depuis novembre 2017, un panel de gènes a été défini par un groupe d'experts sous l'égide du Groupe Génétique et Cancer (GGC Unicancer) afin d'homogénéiser les pratiques des différents laboratoires. Il s'agit du panel HBOC ([recommandation Unicancer 2017](#)).
  - D'autres gènes ne sont pas encore testés en routine diagnostique. Les variants identifiés ne sont pas rendus aux patients, leur implication en termes de prise en charge n'étant pas suffisamment claire (un protocole de recherche national TUMOSPEC est en cours).

#### Références

- Appui à la décision/Soins  
L'oncogénétique en 2017 : consultations et laboratoires  
[Institut National du Cancer, février 2019](#)
- Bonaiti B, Alarcon F, Bonadona V, Pennec S *et al.*  
A new scoring system for the diagnosis of BRCA1/2 associated breast-ovarian cancer predisposition  
[Bull Cancer. 2011;98:779-95](#)
- DG Evans, Lalloo F, Cramer A, Jones EA *et al.*  
Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing.  
[J Med Genet. 2009;46:811-7.](#)

- Robertson L, Hanson H, Seal S, Warren-Perry M *et al.*  
BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years.  
*Br J Cancer.* 2012 13;106:1234-8.

## 15.5. Prédilection héréditaire au cancer du sein chez les femmes dont le résultat d'analyse génétique est non informatif

- La notion de résultat non informatif concerne les familles pour lesquelles l'analyse génétique n'a pas permis d'identifier de variant pathogène associé à la prédisposition. Il doit être distingué d'un résultat négatif dans les familles où un variant pathogène a été identifié.
- Le résultat est rendu en consultation de génétique. Cette consultation vise alors à réévaluer l'histoire familiale afin :
  - de préciser si un autre cas-index peut être testé
  - de proposer l'analyse d'un ou plusieurs autres gènes de prédisposition.
  - d'évaluer le risque d'avoir un cancer du sein pour les apparentés non atteints et les propositions de surveillance avec établissement d'un PPS.
- En cas de résultat négatif mais de données personnelles ou familiales très évocatrices d'une prédisposition génétique, le dossier peut être présenté en RCP du Plan France Médecine Génomique pour juger d'une indication du génôme pour aller plus loin.

### Références

- Boadicea : <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd2/v2/bd.cgi> (avec mot de passe)
- Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique/cancers du sein (INCa, août 2009)
- Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage  
HAS, mars 2014
- Recommandations pour la pratique clinique  
Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque  
Institut National du Cancer, février 2017

## 15.6. Prédilection associée au gène Tp53 (syndrome de Li et Fraumeni)

### 15.6.1. Indications de consultation

- Le diagnostic de syndrome de Li et Fraumeni sera évoqué et une consultation de génétique oncologique devra être proposée devant (critères de Chompret 2009) :
  - un patient présentant une tumeur du spectre du Syndrome de Li et Fraumeni (SLF) diagnostiqué avant 46 ans (sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur du SNC, cancer du sein préménopausique, corticosurréalome, leucémie, carcinome pulmonaire bronchiolo-alvéolaire) **ET** au moins un apparenté au premier ou au second degré présentant une tumeur du spectre diagnostiqué avant 56 ans (sauf cancer du sein si le cas-index est atteint lui-même d'un cancer du sein)
  - OU**
  - patient avec des tumeurs multiples, deux ou moins appartenant au spectre tumoral du syndrome (cancers multiples du sein exclus et cancer en terrain irradié inclus), au moins diagnostiqué avant l'âge de 46 ans
  - OU**
  - patient avec un corticosurréalome ou une tumeur des plexus choroïdes ou un rhabdomyosarcome embryonnaire de sous-type anaplasique quel que soit l'âge et l'histoire familiale
  - OU**
  - une patiente ayant développé un cancer du sein avant l'âge de 31 ans ou 36 ans si tumeur triple positive.

### Référence

- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C *et al.*  
Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers.  
*J Clin Oncol.* 2015 ;33:2345-52. .

## 15.7. Prédilection associée au gène CDH1

### 15.7.1. Indications de consultation

- **Première personne consultant dans une nouvelle famille présentant :**
  - au moins 2 cancers du sein de type lobulaires invasifs associés ou non à un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes) chez les apparentés au premier degré ou au deuxième degré, quel que soit l'âge
  - une histoire personnelle de cancer lobulaire invasif du sein et d'un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou de cancer colorectal à cellules indépendantes)
  - un cancer lobulaire du sein invasif bilatéral dont un au moins avant 50 ans chez une femme ou dans une famille sans cancer digestif à cellules indépendantes.

#### Références :

- Monahan KJ, Hopkins L.  
Diagnosis and Management of Hereditary Gastric Cancer.  
*Recent Results Cancer Res.* 2016;205:45-60.
- Recommandations professionnelles  
Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, cancer gastrique diffus héréditaire  
*INCa août 2009*
- Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M *et al.*  
A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer.  
*Gastric Cancer.* 2012 ;15 Suppl 1:S153-63

## 15.8. Syndrome de Peutz-Jeghers associée à un variant pathogène sur le gène STK11 (transmission autosomique dominante)

### 15.8.1. Indications de consultation

- Cancer du sein associé à une des lésions suivantes :
  - lentiginoses péri-orificielles (péribuccales, muqueuses buccales, régions génitales et anales)
  - hamartomes multiples
  - polypes gastro-intestinaux hamartomateux
  - antécédents familiaux ou personnels d'autres cancers :
    - cancers du pancréas
    - cancers gynécologiques (col de l'utérus, cordons sexuels de l'ovaire)

#### Références :

- Fiche GENMAD-Février 2009 : conseils de prise en charge de la maladie de Peutz-Jeghers
- Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB *et al.*  
Hamartomatous polyposis syndromes: a review.  
*Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:101

## 15.9. Syndrome de Cowden : gène PTEN (transmission autosomique dominante)

### 15.9.1. Indication de consultation

- En l'absence de tout contexte familial, devant :
  - 1 critère pathognomonique
  - 2 critères dont au moins syndrome de Lhermitte Duclos (LDD : Lhermitte Duclos Disease) ou macrocéphalie
  - 1 critère majeur et 3 critères mineurs
  - 4 critères mineurs.

#### 15.9.1.1. Critères pathognomoniques

- Trichilemmomes multiples de la face.
- Lésions cutanéomuqueuses avec association de papules faciales, papillomatose orale, kératose acrale.

#### 15.9.1.2. Critères majeurs

- Macrocéphalie (périmètre crânien >58 cm chez la femme et >60 cm chez l'homme)
- Anomalie cérébelleuse, hydrocéphalie (maladie de Lhermitte Duclos).
- Cancer du sein.
- Cancer de la thyroïde.

### 15.9.1.3. Critères mineurs

- Goitre multi-hétéro-nodulaire.
- Maladie fibrokystique du sein.
- Polypes hamartomateux intestinaux.
- Lipomes sous-cutanés.
- Fibromes cutanés.
- Déficience intellectuelle.
- Lésions génito-urinaires (dont cancers de l'endomètre).

#### Référence

Fiche GENMAD-Janvier 2012 : conseils de prise en charge de la maladie de Cowden

## 15.10. Consultations de génétique oncologique

### 15.10.1. Alsace

- **ICANS, Strasbourg**  
Tél : 03.68.76.73.06
- **Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**  
Tél : 03.68.76.71.91
- **Hôpitaux Civils de Colmar**  
Tél : 03.89.12.51.53
- **Hôpital Emile Muller, Mulhouse**  
Tél : 03.89.64.87.03

### 15.10.2. Bourgogne

- **CRLCC Georges François Leclerc, Dijon**  
Tél : 03.45.34.80.82
- **CHU de Dijon (Hôpital d'enfants)**  
Tél : 03.80.29.53.13
- **CH d'Auxerre**  
Prise de rendez-vous au CHU de Dijon
- **CH de Chalon-sur-Saône**  
Prise de rendez-vous au CHU de Dijon
- **CH de Mâcon**  
Prise de rendez-vous au CHU de Dijon
- **CH de Nevers**  
Tél : 03.86.93.83.50 / 03.86.93.73.16

### 15.10.3. Champagne-Ardenne

- **CHU de Reims**  
Tél : 03.26.78.89.80
- **Institut Jean Godinot et Centre Sein, Reims**  
Tél : 03.26.50.44.18
- **Polyclinique de Courlancy, Reims**  
Tél : 03.26.84.50.67
- **CH de Charleville-Mézières**  
Tél : 03.24.58.71.56
- **CH de Troyes**  
Tél : 03.25.49.75.05

### 15.10.4. Franche-Comté

- **CHRU de Besançon**  
Tél : 03.81.47.99.99 / 03.70.63.21.62
- **CH de Belfort-Montbéliard - site du Mittan**  
Tél : 03.81.47.99.99

### 15.10.5. Lorraine

- **Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy**  
Tél : 03.83.59.85.42
- **CHRU de Nancy**  
Tél : 03.83.15.36.22
- **CHR de Metz-Thionville Hôpital Femme-Mère-Enfant**  
Tél : 03.87.34.51.35
- **CH de Sarrebourg**  
Tél : 03.87.23.24.80

### 15.10.6. Autres régions françaises

- Consulter la base de données "Orphanet".

## 16. Traitement du cancer du sein chez l'homme

- Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1 % des cancers du sein. Du fait de sa rareté, tout dossier doit être discuté en RCP. En raison du faible volume glandulaire et de l'absence de dépistage, le diagnostic est souvent posé devant une tuméfaction palpable. La survie spécifique chez l'homme est identique à celle chez la femme, à stade égal. La survie globale est moindre, due à l'âge plus avancé au diagnostic et aux comorbidités associées plus fréquentes que chez la femme.
- Le carcinome canalaire infiltrant représente le type **histologique** le plus fréquent chez l'homme (90 %). Les autres carcinomes infiltrants sont rares (tubuleux, papillaires, mucineux ou neuroendocrines) et les carcinomes de type lobulaire exceptionnels. Le carcinome *in situ* représente moins de 10 % des cas et est fréquemment de type papillaire. Les **récepteurs hormonaux** sont plus souvent exprimés par les carcinomes invasifs chez l'homme que chez la femme, alors que la surexpression de HER2 est moins fréquente (2 à 16 %). L'analyse des prélèvements diagnostiques anatomopathologiques répond aux mêmes critères que chez la femme, ainsi que l'évaluation des récepteurs hormonaux et du statut HER2.
- La **chirurgie** :
  - En raison du rapport volume du sein/volume de la tumeur, une mastectomie avec curage est le traitement de référence.
  - Un traitement conservateur est parfois réalisable.
  - La place du ganglion sentinelle n'est pas définie car il n'y a pas de séries importantes dans la littérature. On peut raisonnablement le proposer pour des petites tumeurs, en conseillant une lymphoscintigraphie préopératoire.
- La **radiothérapie** : en raison du faible volume glandulaire et de la localisation rétro-aréolaire de la tumeur, l'envahissement du derme est fréquent. Une irradiation pariétale et ganglionnaire est systématique en cas de N+ et en cas d'atteinte cutanée. La radiothérapie est recommandée même chez les patients N- après mastectomie totale pour les tumeurs de plus de 2 cm.
- La **chimiothérapie** répond aux mêmes indications que pour le cancer du sein chez la femme.
- L'**hormonothérapie** : le tamoxifène est utilisé en cas de RH positifs ; les anti-aromatases peuvent être utilisés en cas d'intolérance au tamoxifène (hors AMM).
- La **surveillance** : tous les 6 mois pendant 5 ans, puis 1 fois par an :
  - examen clinique
  - une imagerie du sein controlatéral peut se discuter selon la morphologie du patient.
  - une consultation de génétique oncologique est indiquée.

#### Références

- Comet B, Cutuli B, Penault-Llorca F, Bonnetterre J, Belkacémi Y  
Male breast cancer : a review.  
*Bull Cancer. 2009 ;96:181-9.*
- Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, *et al.*  
Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases.  
*Crit Rev Oncol Hematol 2010 ;73:246-54.*
- Giordano SH.  
A review of the diagnosis and management of male breast cancer.  
*Oncologist. 2005;10:471-9.*
- Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S *et al.*  
Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations.  
*J Clin Oncol. 2010 ;28:2114-22.*
- Sousa B, Moser E, Cardoso F.  
An update on male breast cancer and future directions for research and treatment.  
*Eur J Pharmacol. 2013;717:71-83.*

## 17. Surveillance des cancers du sein traités

### 17.1. Généralités

- La surveillance d'une patiente, atteinte d'un cancer du sein traité, est effectuée **en alternance** par :
  - l'oncologue
  - le chirurgien
  - le radiothérapeute
  - le gynécologue
  - le radiologue
  - et le médecin traitant**en veillant à une répartition régulière dans l'année, à une circulation documentée de l'information et à une cohérence entre les intervenants.**
- Cette surveillance doit être adaptée :
  - aux caractéristiques clinico-pathologiques de la maladie initiale
  - aux comorbidités
  - à l'âge physiologique
  - à l'espérance de vie des patientes
  - selon un plan de suivi organisationnel adapté

### 17.2. Objectifs de la surveillance

- diagnostiquer une récurrence locale
- diagnostiquer un cancer controlatéral ou homolatéral
- diagnostiquer les rechutes métastatiques à distance
- rechercher les complications tardives des traitements afin d'y remédier
- faciliter la réinsertion professionnelle et sociale.

### 17.3. Examens à réaliser

- Tous les quatre à six mois pendant 5 ans, puis annuellement, sans limite de date :
  - un **interrogatoire**
  - un **examen clinique**
    - sein opéré (ou paroi) et sein controlatéral, aires ganglionnaires, membre supérieur à la recherche d'un lymphœdème
    - général (examen gynécologique annuel).
- Quatre à six mois après la fin du traitement radiothérapeutique, puis annuellement sans limite de date :
  - un **examen mammographique et échographique**.  
Option : tomosynthèse dans le bilan mammographique, pour les centres qui en disposent (sauf pour les femmes mutées, pour lesquelles la radiosensibilité de la glande mammaire est plus importante).  
**La surveillance doit être adaptée à la quantité de tissu glandulaire résiduel** : intérêt d'une mammographie du sein traité et reconstruit, s'il existe du tissu résiduel sous cutané.
  - une **IRM mammaire** a un certain nombre d'indications, en particulier dans le diagnostic de récurrence sur anomalie douteuse clinique, sans traduction sur l'imagerie conventionnelle, mammographique ou échographique, dans le diagnostic différentiel entre fibrose, modifications cicatricielles mammographiques sans traduction échographique, et récurrence (cicatrice exubérante), dans les cas de discordance clinique et/ou radiologique et histologique, hors patientes à haut risque.
- La densité osseuse est à surveiller par **ostéodensitométrie** :
  - initiale à l'instauration du traitement par anti-aromatases
  - et au maximum à 3 ans chez la femme ménopausée.
- Un **contrôle lipidique** est conseillé pour les femmes qui sont sous hormonothérapie.
- **Surveillance gynécologique clinique annuelle pour les femmes sous tamoxifène.**
- **Aucun autre examen d'imagerie n'est nécessaire** (TEP TDM-FDG compris), sauf signes cliniques évocateurs.
- Il n'y a, à l'heure actuelle, **aucun marqueur sérique suffisamment fiable pour justifier un dosage systématique**. Le dosage des marqueurs tumoraux peut se révéler contreproductif en induisant un stress chez les patientes et des examens inutiles.
- Option : expérimenter la mise en œuvre d'un Programme Personnalisé Après Cancer (PPAC) (Mesure 25.3 du Plan Cancer 2009/2013).

## 17.4. Aspects particuliers

- Les cancers triples négatifs et surexprimant HER2 (30 % des patientes) peuvent bénéficier d'un suivi plus rapproché, tous les 4 mois durant les 3 premières années.
- Contre-indication absolue de contraception par voie orale et de traitement hormonal de la ménopause.
- Pas de contre-indication d'une grossesse, en dehors d'un traitement anti-hormonal, et après un intervalle libre.
- Traitement local trophique à base de promestriène possible.
- Pas d'indication des phyto-œstrogènes.
- Le raloxifène peut être utilisé, à distance d'un traitement anti-hormonal, dans son indication rhumatologique.
- **Hygiène de vie :**
  - importance de l'activité physique adaptée
  - lutte contre le surpoids
  - nutrition évitant les graisses saturées et l'alcool et favorisant les fruits et les légumes.
  - arrêt du tabac

Cf. Référentiels en soins oncologiques de support de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) : [afsos.org](http://afsos.org)

- Ateliers d'Education Thérapeutique du Patient (ETP), si disponible selon les régions.

## 17.5. Surveillance après reconstruction

- Les examens d'imagerie spécifiques, notamment l'IRM, ne sont pas nécessaires pour les patientes ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire.
- Prothèses (avec ou sans lambeau) : surveillance de la prothèse annuelle à la recherche de signes de complication (épanchement péri-prothétique), signe de rupture intra ou extra capsulaire).
- Quel que soit le mode de reconstruction, surveillance identique à une patiente mastectomisée avec **annuellement une échographie systématique de la paroi thoracique et du creux axillaire** à la recherche d'une récurrence locorégionale.
- Avant lipomodélage, bilan systématique (mammographie, échographie et IRM) d'au maximum 4 mois.
- Après lipomodélage pour traitement des séquelles de traitement conservateur, la surveillance annuelle doit se faire par des radiologues formés à l'imagerie mammaire des seins opérés.

## 17.6. Références

- Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G *et al.*  
Prognosis in women with small (T1mic,T1a,T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes.  
*Breast Cancer Res Treat.* 2011 ;127:713-20
- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D *et al.*  
Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer.  
*J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736-750.
- Dawood S, Hu R, Homes MD, Collins LC *et al.*  
Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study.  
*Breast Cancer Res Treat.* 2011 126: 185-192.
- Halpern MT, Argenbright KE.  
Evaluation of effectiveness of survivorship programmes: how to measure success?  
*Lancet Oncol.* 2017 ;18:e51-e59.
- Imamura M, Morimoto T, Nomura T, Michishita S *et al.*  
Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes.  
*World J Surg Oncol.* 2018 ;16:26.
- Jacobs LA, Shulman LN.  
Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions.  
*Lancet Oncol.* 2017 ;18:e19-e29.
- Li X, Dai D, Chen B, Tang H *et al.*  
Clinicopathological and Prognostic Significance of Cancer Antigen 15-3 and Carcinoembryonic Antigen in Breast Cancer: A Meta-Analysis including 12,993 Patients.  
*Dis Markers.* 2018 ;2018:9863092
- Mayer DK, Nasso SF, Earp JA.  
Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA.  
*Lancet Oncol.* 2017 ;18:e11-e18.
- Nekhlyudov L, O'malley DM, Hudson SV.  
Integrating primary care providers in the care of cancer survivors: gaps in evidence and future opportunities.  
*Lancet Oncol.* 2017 ;18:e30-e38.
- Recklitis CJ, Syrjala KL.  
Provision of integrated psychosocial services for cancer survivors post-treatment.  
*Lancet Oncol.* 2017 ;18:e39-e50.
- Rosenberg SM, Partridge AH.  
Looking back, moving forward: the evolution of cancer survivorship care.  
*Lancet Oncol.* 2017 ;18:18-19.
- Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS *et al.*  
American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline.  
*J Clin Oncol.* 2016 ;34:611-35.
- Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K *et al.*  
Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse.  
*J Clin Oncol.* 2010;28:1684-91

## 18. Fertilité, grossesse et cancer du sein

### 18.1. Cancer du sein associé à la grossesse (CSAG)

- Le cancer du sein associé à la grossesse (CSAG) complique 1/10 000 à 1/3 000 grossesses. L'augmentation du CSAG est due à la combinaison de 2 phénomènes : l'incidence croissante des cancers du sein et un âge plus élevé des femmes enceintes.
- Nécessité d'une **prise en charge multidisciplinaire précoce** (discutée systématiquement en RCP), au sein d'un centre expert pour établir le plan de soins s'apparentant au mieux aux protocoles standards hors grossesse. L'équipe médicale doit comporter l'équipe de cancérologie (chirurgien, radiothérapeute et oncologue médical) et l'équipe de néonatalogie et d'obstétrique.
  
- **Importance de colliger les cas** : déclaration auprès du **réseau CALG** (Cancer Associé à La Grossesse) :

**Coordonnateur : Pr Emile DARAÏ**  
CHU Paris Est - Hôpital Tenon  
Service de gynéco-obstétrique et médecine de la reproduction  
Cancers survenant pendant une grossesse  
4 rue de la Chine  
75020 PARIS  
Tél : 01.56.01.73.18  
[cancer.grossesse@tnn.aphp.fr](mailto:cancer.grossesse@tnn.aphp.fr)  
**Responsable opérationnel : Dr Lise Selleret**

#### Références

- Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K.  
Breast cancer in pregnancy  
*Lancet* 2012 ; 379:570-579
- Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S *et al.*  
Breast cancer in pregnancy : recommendations of an international consensus meeting.  
*Eur J Cancer* 2010 ; 46:3158-3168.
- Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A *et al.*  
The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer  
*Eur J Cancer* 2012 ; 48: 3355-3377
- Effets tératogènes des molécules thérapeutiques :  
[www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)
- Kalogerakos K, Sofoudis C, Tzonis P, Koutsouradis P *et al.*  
Breast cancer and pregnancy; overview of international bibliography.  
*J Buon.* 2013 ;18:308-13.
- Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C *et al.*  
Cancer chemotherapy and pregnancy  
*J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35:263-278
- Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P *et al.*  
Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting.  
*Cancer* 2006, 106:237-246.
- Pentheroudakis G., Orecchia R, Hoekstra H. J, Pavlidis N. *et al.*  
Cancer, fertility and pregnancy:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Ann Oncol* 2010; 21:v266-v273.
- Rouzier R, Mir O, Uzan C, Delaloue S *et al.*  
Collège National des Gynécologues et Obstrétiens Français (CNGOF)/ Société Française d'Oncologie Gynécologie (SFOG), Edition 2008  
*Référentiel Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse*

## 18.2. Grossesse après traitement d'un cancer du sein

- 15 % des femmes atteintes de cancer du sein sont en âge de procréer. Le désir de grossesse après traitement sera donc une demande fréquente de la part des patientes.
- Pas de risque majoré de récurrence de cancer du sein en cas de grossesse après traitement, quel que soit le statut RH de la tumeur (études rétrospectives).
- Une grossesse est possible à envisager dans un contexte d'information éclairée du couple en fonction de l'âge de la femme, des traitements et des facteurs pronostiques du cancer. La chirurgie du cancer du sein n'a pas d'impact sur la fertilité tout comme la radiothérapie. Seule la chimiothérapie peut avoir un impact (baisse de la réserve ovarienne, aménorrhée) suivant l'âge et les produits utilisés. L'hormonothérapie (tamoxifène) peut induire une irrégularité des cycles mais la fertilité est conservée.
- Délai admis de 2 à 3 ans après traitement, pour passer le pic de la rechute.

### 18.2.1. Avant la grossesse

- La grossesse est autorisée après traitement d'un cancer du sein. Les études ne retrouvent pas plus de risque de récurrence ni de complications obstétricales (biais de l'âge maternel).
- Le délai entre la fin des traitements et la grossesse est généralement fixé entre 2 et 3 ans.
- La grossesse doit être idéalement planifiée, en accord avec les oncologues et les obstétriciens.
- Un bilan doit être effectué avant le début de la grossesse :
  - examen clinique
  - mammographie, échographie mammaire
  - bilan cardiologique (si traitement cardiotoxique)
- L'hormonothérapie doit être arrêtée au moins 3 mois avant la conception (risque tératogène).  
Au minimum la patiente aura bénéficié de 2 ans d'hormonothérapie avant de planifier une grossesse et sera reprise après l'accouchement.

## 18.2.2. Pendant la grossesse

- Suivi obstétrical régulier.
- Examen clinique systématique : palpation mammaire et des aires ganglionnaires.
- Pas d'examen paraclinique systématique. Si anomalie clinique, éviter mammographie. Une microbiopsie est possible.
- L'allaitement est autorisé.

### Références :

- Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S *et al.*  
Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study.  
*J Clin Oncol.* 2013 ;31:73-9.
- Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S *et al.*  
Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies.  
*Eur J Cancer.* 2011;47:74-83.
- Dabrosin C.  
An overview of pregnancy and fertility issues in breast cancer patients.  
*Ann Med.* 2015 ;47:673-8.
- Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O *et al.*  
Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome.  
*Eur J Cancer.* 2015;51:1490-6.
- Margulies AL, Selleret L, Zilberman S, Nagarra IT *et al.*  
Pregnancy after cancer: for whom and when?  
*Bull Cancer.* 2015 ;102:463-9.
- Pagani O, Azim H Jr.  
Pregnancy after Breast Cancer: Myths and Facts.  
*Breast Care (Basel).* 2012 ;7:210-214.
- Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S *et al.*  
First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1).  
*Breast.* 2014 ;23:209-20.
- Pereira N, Kligman I, Hunt R, Koppam R *et al.*  
Fertility preservation with random-start controlled ovarian stimulation and embryo cryopreservation for early pregnancy-associated breast cancer.  
*Gynecol Endocrinol.* 2019 ;35:214-216.

## 18.3. Préservation de la fertilité (PF)

### 18.3.1. Généralités

- **Plan Cancer 2014-2019** : l'accès à la préservation de fertilité est garantie par les lois de bioéthique qui prévoient que toute personne dont la prise en charge est susceptible d'altérer la fertilité peut bénéficier de techniques de préservation et de restauration de fertilité.
- 5 à 7 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez les femmes de moins de 40 ans.
- Avec le recul de l'âge des grossesses, de plus en plus de femmes n'auront pas abouti leur projet parental lors de la découverte du cancer du sein.
- Nécessité d'une **approche multidisciplinaire** et surtout d'une **prise en charge précoce** dès le diagnostic de cancer pour :
  - aborder la toxicité potentielle des traitements sur la fertilité
  - prendre en compte :
    - le pronostic de la maladie
    - l'âge de la patiente
  - référer la patiente à un spécialiste en médecine de la reproduction afin d'aborder les techniques de préservation disponibles et mettre en œuvre une action éventuelle de préservation précocement dans le parcours des soins, après la chirurgie et avant la chimiothérapie.
- Une évaluation de la réserve ovarienne auprès d'un spécialiste en médecine de la reproduction serait souhaitable

pour les femmes jusqu'à 40 ans pour une prise en charge précoce dès le diagnostic de cancer afin d'évaluer l'intérêt d'une préservation de la fertilité chez ces jeunes femmes.

- Un item sur la préservation de la fertilité doit être intégré dans les fiches RCP.
- Un bilan biologique simple doit être réalisé avant la consultation spécialisée : dosage d'AMH à n'importe quel moment du cycle et dosage de FSH couplé à une échographie pelvienne pour compte des follicules antraux, en première partie de cycle.
- Toute patiente en âge de procréer devant recevoir une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie est informée des risques potentiels d'infertilité et des options de préservation de la fertilité, celles-ci étant adaptées au stade de la maladie et au programme thérapeutique.
- Dans l'éventualité où la préservation n'a pas pu avoir lieu en urgence avant le traitement gonadotoxique, une consultation spécialisée dans un centre d'AMP doit être systématiquement proposée après 2 ans post-traitement adjuvant chez les femmes de moins de 37 ans, afin d'évoquer la possibilité d'une préservation de la fertilité par vitrification ovocytaire. Si une grossesse spontanée est possible chez la majorité des femmes ayant un antécédent de chimiothérapie, nombre d'entre elles sont susceptibles de nécessiter le recours à la fécondation in vitro pour des raisons masculines (Oligo-Asthéno-Térato-Spermie (OATS)) ou féminines (altération tubaire), au décours de leur traitement adjuvant ou plusieurs années plus tard (pas de projet de grossesse immédiat). L'impact délétère de la chimiothérapie sur la réserve ovarienne (estimé à un vieillissement ovarien équivalent à 10 ans) risque en effet de rendre inefficace une telle AMP alors que le taux d'aneuploïdie embryonnaire augmente de façon très importante avec l'âge.

#### Références

- Association Française pour les Soins de Support (AFSOS)  
[Référentiel Cancer et fertilité \(2013\).](#)
- Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A *et al.*  
The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer.  
[Eur J Cancer 2012; 48:3355-3377](#)
- Christian N, Gemignani ML.  
Issues with Fertility in Young Women with Breast Cancer  
[Curr Oncol Rep. 2019 ;21:58.](#)
- ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P *et al.*  
Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. ISFP Practice Committee.  
[J Assist Reprod Genet 2012 ; 29:465-468](#)
- Klemp JR, Kim SS; ISFP Practice Committee.  
Fertility preservation in young women with breast cancer.  
[J Assist Reprod Genet 2012; 29: 469-472](#)
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P *et al.*  
American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients.  
[J Clin Oncol. 2006; 24:2917-2631](#)
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L *et al.*  
Fertility preservation for patients with cancer:ASCO clinical practice guideline Update.  
[J Clin Oncol. 2013; 31:2500-2511](#)
- Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N *et al.*  
Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up  
[Ann Oncol. 2010 ; 21.v266-v273](#)
- Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A *et al.*  
Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study.  
[Breast Cancer Res Treat. ;167:761-769.](#)
- Taylan E, Oktay KH.  
Current State and Controversies in Fertility Preservation in Women with Breast Cancer  
[World J Clin Oncol. 2017 ;8:241-248.](#)

### 18.3.2. Techniques de préservation de la fertilité chez les femmes atteintes d'un cancer du sein

- Vitrification d'ovocytes matures
  - Vitrification embryonnaire
  - Cryopréservation de tissus ovariens
  - Agonistes du GnRH
  - MIV (Maturation In Vitro d'ovocytes immatures).
- **Toutes ces techniques sont applicables *a priori*, seules ou en association, sous réserve d'une information détaillée sur la balance bénéfice/risque et d'un bilan ovarien compatible.**
- La patiente doit pouvoir bénéficier d'un temps de réflexion.
  - Dans l'hypothèse d'une contre-indication à la préservation de la fertilité ou d'un refus de la patiente d'y accéder, l'éventualité d'un recours ultérieur à une procréation via un don d'ovocytes est à évoquer.

#### 18.3.2.1. Vitrification d'ovocytes matures et/ou embryonnaires

- Autorisation en France par la loi de bioéthique de 2011 ; premier accouchement dans un contexte de cancer en décembre 2015 (mais 10 ans plus tôt dans les autres pays pratiquant cette technique).
- **Consultation clinico-biologique d'AMP :**
  - **Examens pré-thérapeutiques obligatoires :** sérologie IST, signature d'accord, demande d'entente préalable...
  - **Bilan pré-stimulation nécessaire :** réserve ovarienne : compte de follicules antraux (CFA), AMH, FSH, LH, estradiol peut être demandé par l'oncologue.
  - Obtention du **consentement éclairé et signé** de la patiente ou du couple.
- **Principe :**
  - Stimulation d'ovulation par FSH recombinante associée à un antagoniste de la GnRH (injection sous-cutanée)
  - + monitoring échographique et hormonal
  - + déclenchement d'ovulation préférentiellement par agoniste du GnRH
  - 36 heures plus tard, ponction folliculaire échoguidée par voie endo-vaginale.
- Possible pour femme seule ou en couple et désir du couple d'une fécondation in vitro (FIV).
- **Conditions de mise en route :** tumeur opérée et délai de 15 jours en moyenne pour mettre en route le protocole avant le début de la chimiothérapie.
- **Particularités de la stimulation en cas de cancer :**
  - Doses de FSH plus importantes par rapport à une technique de FIV pour stérilité.
  - Résultats en fonction de l'âge (<37 ans).
  - Minimiser le risque d'hyper stimulation ovarienne (HSO) avec ascite, épanchements pleuraux, thromboses veineuses : d'où déclenchement d'ovulation par agoniste du GnRH et non par LH.
  - *Random start protocol*: permet de débiter la stimulation à tout moment du cycle (gain de temps).
  - L'ajout de létrozole ou tamoxifène pour diminuer l'estradiolémie est non conseillé en France (pas d'AMM et pas d'étude avec niveau de preuve).
  - Peu d'études sur le taux de grossesses après réutilisation des ovocytes ou embryons dans le cancer du sein.
  - La problématique de la fertilité doit être évoquée en RCP.
  - Urgence de la consultation avec un médecin de la reproduction.
  - La prise en charge dans le cadre de projet de recherche clinique (par exemple PHRC CHAKRY ou PRESAGE) doit être encouragée pour l'évaluation du suivi des patientes à long terme.

**Le recul reste limité mais il ne semble pas avoir d'augmentation de rechute ni de décès chez les patientes ayant bénéficié de ce type de préservation.**

#### Références :

- Bergandi L, Canosa S, Pittatore G, Silvagno F.  
Human Recombinant Fsh Induces Chemoresistance in Human Breast Cancer Cells via Hif-1 $\alpha$  Activation.  
[Biol Reprod. 2019 ;100:1521-1535.](#)
- Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP.  
Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation.  
[Fertil Steril. 2013 ;100:1673-80.](#)

- Chan JL, Johnson LN, Efymow BL, Sammel MD *et al.*  
Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy.  
*J Assist Reprod Genet.* 2015;32:1537-45.
- Dolmans MM, Hollanders de Ouderaen S, Demylle D, Pirard C.  
Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment.  
*J Assist Reprod Genet.* 2015;32:1233-7.
- Domingo J, Guillén V, Ayllón Y, Martínez M *et al.*  
Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment.  
*Fertil Steril.* 2012 ;97:930-4.
- El Hachem H, Atallah D, Grynberg M.  
Fertility preservation in breast cancer patients.  
*Future Oncol.* 2014;10:1767-77.
- Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O *et al.*  
Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome.  
*Eur J Cancer.* 2015;51:1490-6.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY *et al.*  
Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting.  
*BMC Med.* 2016 ;14:1.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L *et al.*  
Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.  
*J Clin Oncol.* 2013 ;31:2500-10.
- Luke B, Brown MB, Missmer SA, Spector LG *et al.*  
Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer.  
*Hum Reprod.* 2016 ;31:183-9.
- Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS *et al.*  
Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer.  
*J Clin Oncol.* 2015;33:2424-9.
- Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R  
The Safety and Efficacy of Controlled Ovarian Hyperstimulation for Fertility Preservation in Women with Early Breast Cancer: A Systematic Review  
*Hum Reprod.* 2017 ;32:1033-1045.

#### 18.3.2.2. Cryopréservation du cortex ovarien en vue de greffes ultérieures

- En cas de cancer génétique avec haut risque ovarien associé, la congélation de cortex ovarien n'est pas recommandée.
- Rapidité de la prise en charge : 2 à 3 jours pour :
  - consultation clinico-biologique d'AMP : examens pré-thérapeutiques obligatoires, bilan de réserve ovarienne, consentement éclairé et signé par la patiente
  - consultation d'anesthésie
  - puis coelioscopie et prélèvement de cortex (pas d'ovariectomie)
  - acheminement en conditions stériles, à +4°C en moins d'1 heure au laboratoire
  - séparation médullaire/cortex : compte des follicules présents et recherche de cellules cancéreuses sur un fragment (pas de risque dans le cancer du sein (doute pour les cancers lobulaires) puis congélation lente des fragments.
- **Avantages :**
  - pas de délai pour cette préservation de la fertilité
  - alternative à la MIV dans le cadre de prise en charge en urgence
  - alternative dans le cancer découvert en cours de grossesse.
- **Inconvénients :**
  - risques potentiels de réintroduction de cellules tumorales durant la greffe (études expérimentales en cours pour la mise en évidence de marqueurs tumoraux par biologie moléculaire, expression génomique, protéique et xénogreffe).

- technique "invasive" (impact potentiel sur les chances de grossesses spontanées ?)
- Les greffes ultérieures de tissus ovariens sont encore expérimentales dans le cadre de Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PERIDATOR, DATOR et autres PHRC).
- Greffes orthotopiques favorisées.
- Techniques combinées avec Maturation In Vitro (MIV) des ovocytes prélevés et ovaires artificiels.
- Après greffes :
  - récupération des fonctions endocrine et exocrine en 3 à 6 mois
  - 50 % de grossesses spontanées
  - répétitions de greffes possibles
- Dans le monde, 60 naissances pour 200 greffes toutes indications confondues.

#### **Références :**

- Andersen CY, Kristensen SG, Greve T, Schmidt KT.  
Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients.  
*Future Oncol.* 2012 ;8:595-608.
- Donnez J, Dolmans MM.  
Transplantation of ovarian tissue.  
*Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 ;28:1188-97.
- Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A.  
Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application.  
*Fertil Steril.* 2015 ;104:1097-8.
- Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C *et al.*  
Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation.  
*Fertil Steril.* 2013 ;99:1503-13.
- Kristensen SG, Pors SE, Poulsen LC, Andersen ST *et al.*  
Time from referral to ovarian tissue cryopreservation in a cohort of Danish women.  
*Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 ;98:616-624
- Lantsberg D, Farhi A, Zaslavsky-Paltiel I, Silverman BG *et al.*  
Deliveries following fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation without autotransplantation-what should be expected?  
*J Assist Reprod Genet.* 2019 ;36:335-340.
- Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG *et al.*  
Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer.  
*Fertil Steril.* 2011 ;95:2158-61.

### 18.3.2.3. Agonistes du GnRH durant la chimiothérapie

- Réduction de 50 % de l'aménorrhée post-chimiothérapie ; mais la restauration des cycles n'est pas synonyme de fonction ovarienne normale.
- Pas de preuve formelle d'un bénéfice (simple tendance probable en terme de taux de grossesse)
- Rares études disponibles par rapport à la présence ou non de récepteurs hormonaux (agonistes plus efficaces si RH négatifs et femme >35 ans).
- Peu d'études à long terme et basées sur la réserve ovarienne.
- Pas de preuve du caractère délétère sur l'évolution du cancer.
- Effets secondaires de carence œstrogénique (nécessitant une consultation gynécologique) : céphalées, bouffées de chaleur, fatigue, sécheresse vaginale et dyspareunie...

#### Références :

- Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA *et al.*  
Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies.  
[Ann Oncol. 2015 ;26:2408-19.](#)
- Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, Partridge AH *et al.*  
Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application.  
[Cancer Treat Rev. 2019 ;72:65-77.](#)
- Pereira N, Kelly AG, Stone LD, Witzke JD *et al.*  
Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger increases the number of oocytes and embryos available for cryopreservation in cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation.  
[Fertil Steril. 2017;108:532-538.](#)
- Shen YW, Zhang XM, Lv M, Chen L *et al.*  
Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis.  
[Onco Targets Ther. 2015;8:3349-59.](#)

### 18.3.2.4. Maturation In Vitro (MIV)

- Ponction échoguidée d'ovaires non stimulés.
- Obtention d'ovocytes immatures.
- Maturation in vitro des ovocytes et congélation.
- Pas d'hyperestrogénie.
- Indication retenue chez les patientes nécessitant une chimiothérapie néo-adjuvante.
- Accessibilité difficile en France et en voie d'abandon ailleurs.
- Etudes récentes demandant plus de preuves pour être utilisée en routine.

#### Référence :

- Grynberg M.  
The challenge of fertility preservation in cancer patients: a special focus issue from Future Oncology.  
[Future Oncol. 2016 ;12:1667-9.](#)
- Sermondade N, Sonigo C, Sifer C, Valtat S *et al.*  
Serum antimüllerian hormone is associated with the number of oocytes matured in vitro and with primordial follicle density in candidates for fertility preservation.  
[Fertil Steril. 2019;111:357-362.](#)

### 18.3.3. Préservation de la fertilité en cas de mutations BRCA1/2

- Quelques études, sans niveau de preuve pertinent suggèrent une baisse prématurée de la réserve ovarienne chez ces femmes.
- Une consultation de médecine de la reproduction après la consultation de génétique oncologique est recommandée (délai de conception).
- A l'heure actuelle, il n'y a pas d'argument pour proposer une préservation systématique de la fertilité. En cas d'ovariectomie bilatérale prévue avant 40 ans, une vitrification d'ovocytes matures avant 35 ans peut être proposé compte tenu des meilleurs chances de succès de la technique.
- Le prélèvement de tissu ovarien n'est pas indiqué dans cette situation.

#### Référence :

- Grynberg M, Dagher Hayeck B, Papanikolaou EG, Sifer C *et al.*  
BRCA1/2 gene mutations do not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature in vitro.  
[Hum Reprod. 2019 ;34:374-379.](#)
- Grynberg M, Raad J, Comtet M, Vinolas C *et al.*  
Fertility preservation in BRCA-mutated women: when and how?  
[Future Oncol. 2018 ;14:483-490.](#)
- Sénéchal C, Rousset-Jablonski C.  
Should a systematic fertility preservation be proposed to healthy women carrying a BRCA1/2 mutation ?  
[Gynecol Obstet Fertil. 2015 ;43:800-5.](#)
- Turan V, Bedoschi G, Emirdar V, Moy F *et al.*  
Ovarian Stimulation in Patients With Cancer: Impact of Letrozole and BRCA Mutations on Fertility Preservation Cycle Outcomes.  
[Reprod Sci. 2018 ;25:26-32.](#)

### 18.3.4. Correspondants locaux et techniques

#### 18.3.4.1. Alsace

- **Schiltigheim** : toutes techniques.  
CHRU Strasbourg site du CMCO Schiltigheim : 03.69.55.34.12  
[amp.secretariat@chru-strasbourg.fr](mailto:amp.secretariat@chru-strasbourg.fr)

#### 18.3.4.2. Bourgogne

- **CHU de Dijon** : toutes techniques.
  - Centre d'AMP : 03.80.29.36.14
  - CECOS et biologie de la reproduction : 03.80.29.31.43 / 03.80.29.51.01

#### 18.3.4.3. Champagne-Ardenne

- **CH de Charleville Mézières** : vitrification ovocytaire et d'embryons.
  - Centre d'AMP : 03.24.58.73.93
  - Laboratoire Bioxa : 03.26.04.07.89
- **CHU de Reims** : toutes techniques.
  - Allo AMP : 03.10.73.66.66
  - CECOS : 03.26.78.85.84
- **Groupe Courlancy** : vitrifications ovocytaire et d'embryons.  
Centre d'AMP : 03.26.77.27.47

#### 18.3.4.4. Franche-Comté

- **Besançon** : toutes techniques.  
CHRU de Besançon  
Centre d'AMP et CECOS biologie de la reproduction  
03.81.21.88.04

#### 18.3.4.5. Lorraine

- **Metz** : CHR de Metz-Thionville : vitrification ovocytaire et d'embryons  
Centre d'AMP  
03.87.34.52.70
- **Nancy** :
  - **Polyclinique Majorelle** : vitrification ovocytaire et d'embryons  
Centre d'AMP : 03.83.95.79.71
  - **CHRU de Nancy** : toutes techniques : antenne maternité : centre d'AMP
    - 03.83.34.44.26 (clinique)
    - 03.83.34.43.09 (biologie)

## 19. Dépistage

### 19.1. Absence de facteur de risque

- Dépistage **organisé** du cancer du sein (Cf. [référentiel spécifique](#)) :
  - concernent les femmes de 50 à 74 ans révolus, asymptomatiques, avec ou sans traitement hormonal substitutif, même en cas de densité mammaire élevée après la ménopause
  - avant 50 ans en l'absence de facteur de risque : seul un examen clinique mammaire annuel est recommandé
  - après 75 ans, les femmes reçoivent une lettre pour les informer qu'elles peuvent continuer à bénéficier d'un dépistage individuel.

### 19.2. Risque élevé de cancer du sein

- **Femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein ou de CCIS**
  - Cf. chapitre surveillance
- **Femmes ayant des antécédents de lésions dites à risques ou frontières** (hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, carcinome lobulaire in situ) :
  - il est recommandé de réaliser une mammographie ± échographie mammaire annuelles pendant 10 ans
  - au terme des 10 ans :
    - si la patiente a moins de 50 ans, une mammographie ± échographie mammaire annuelles sont réalisées.
    - si la patiente a plus de 50 ans, elle sera incitée à participer au programme de dépistage organisé.
- **Femmes ayant des antécédents personnels d'irradiation thoracique** : il est recommandé de réaliser :
  - un examen clinique annuel à partir de 20 ans.
  - un bilan par imagerie à débiter 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 30 ans :
    - une IRM mammaire annuelle jusqu'à 65 ans
    - et de façon concomitante, une mammographie (une incidence oblique) ± échographie mammaire.
  - A partir de 65 ans et sans limite d'âge : examen clinique mammaire et mammographie annuelle (2 incidences par sein) en technique numérique plein champ.
- **Femmes indemnes de cancer sans variant pathogène identifié mais ayant des antécédents familiaux du premier et second degré (risque de cancer du sein cumulé sur la vie (entre 20 et 80 ans) considéré comme élevé** :
  - à partir de 20 ans : examen clinique annuel
  - imagerie mammaire :
    - mammographie 5 ans avant l'âge du diagnostic du plus jeune cas de cancer du sein dans la famille (pas de mammographie avant 40 ans)
    - mammographie ± échographie annuelle de 40 à 50 ans
    - IRM ± échographie annuelle : à discuter lorsque l'âge de diagnostic du plus jeune cas de cancer du sein est inférieur à 40 ans.
  - après 50 ans : rythme annuel à discuter au cas par cas selon l'âge de diagnostic des cancers dans la famille ou passage au dépistage organisé.

### 19.3. Risque très élevé de cancer du sein

- L'IRM est indiquée pour la surveillance et le dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein.
- Elle doit impérativement être réalisée avant mammographie ou échographie.
- Le risque doit être caractérisé à partir de l'évaluation familiale réalisée en consultation de génétique oncologique.
- Le très haut risque est représenté par les patient(e)s muté(e)s ou non informati(f)s avec un risque calculé (logiciel Boadicea) très élevé.

#### Référence :

- Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage  
[HAS, mars 2014](#)

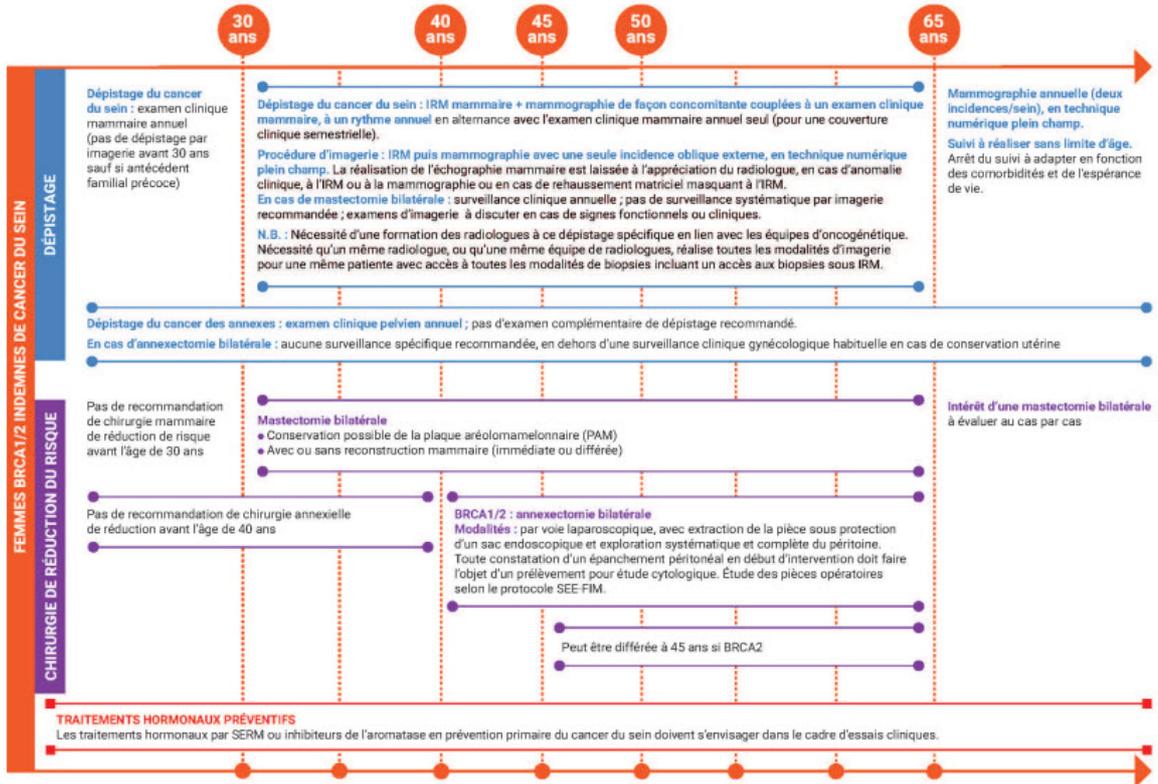
#### 19.3.1. Surveillance spécifique pour les porteuses de mutation BRCA1/2 ou PALB2

- **Contraception / Fertilité** : Cf. [chapitre spécifique](#).

### 19.3.1.1. Femmes indemnes de cancer

- **A partir de 20 ans :**
  - examen clinique annuel (ou 2 x/an)
  - IRM + échographie mammaire à discuter à partir de 25 ans (5 ans avant l'âge du cas) en cas d'antécédents de cancer du sein très précoce dans la famille (avant 30 ans). Une mammographie avant 30 ans est proscrite chez les porteurs de variant pathogène non atteints de cancers du sein. La prise en charge de ces familles sera discutée en RCP de prise en charge et de recours.
  
- **Entre 30 et 65 ans :** tous les ans et de façon concomitante :
  - IRM mammaire
  - puis mammographie (une seule incidence oblique externe en technique numérique plein champ) à la recherche de micro calcification. La tomosynthèse n'est pas recommandée actuellement dans ce contexte.
  - ± échographie si besoin, à l'appréciation du radiologue, en cas d'anomalie clinique, à l'IRM ou à la mammographie ou de rehaussement matriciel masquant à l'IRM ([INCa, 2017](#)).  
L'imagerie étant couplée à un examen clinique, en alternance avec un examen clinique mammaire isolé (pour couverture semestrielle).
  
- **A partir de 66 ans et sans limite d'âge :** examen clinique mammaire et mammographie annuelle (2 incidences par sein) en technique numérique plein champ.
  
- Ces modalités devront être réalisés par un même radiologue ou une même équipe de radiologues, avec accès formalisé ou sur place aux différentes modalités de biopsies (échographie, stéréotaxie, IRM) en concertation avec les équipes de génétique oncologique des programmes d'accompagnement des familles à haut risque de cancer ([Cf.GENECAL en Alsace-Lorraine, ONCOGENE en Bourgogne-Franche-Comté](#)).
  
- **Chirurgie mammaire prophylactique bilatérale :**
  - son bénéfice est considéré comme maximal avant l'âge de 40 ans. La décision doit être validée en RCP de recours et d'expertise associant équipes cliniques de génétique oncologique et chirurgiens. Un temps de réflexion est nécessaire (3 mois) et une consultation avec un psychologue vivement recommandée ([INCa, 2017](#)).
  - surveillance post-chirurgie prophylactique :
    - examen clinique annuel de l'aire mammaire
    - examens d'imagerie à discuter en fonction de la situation clinique ou fonctionnelle
    - une échographie est recommandée en cas de reconstruction par prothèse.

## FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER



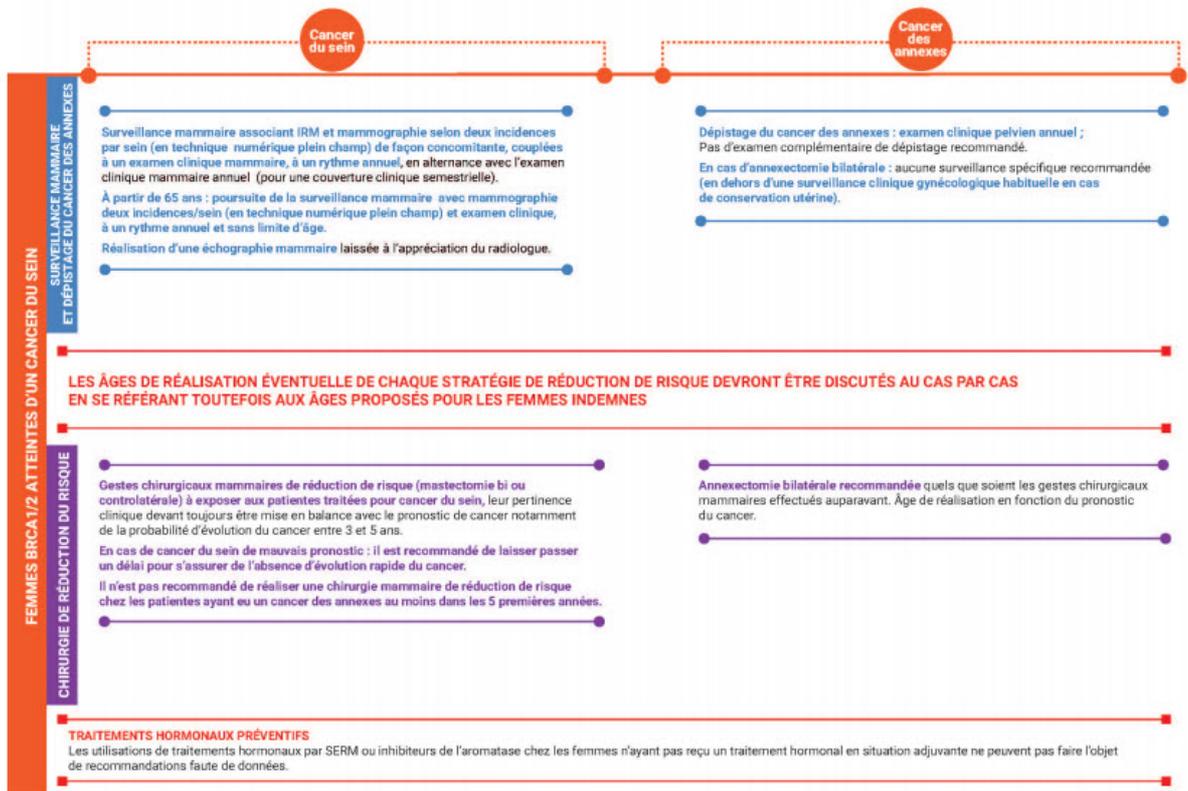
### 19.3.1.2. Femmes atteintes d'un cancer

- Après un premier cancer du sein, le risque moyen de cancer controlatéral est augmenté pour les porteuses d'un variant pathogène sur un de ces gènes (40 % pour les porteuses d'un variant pathogène sur BRCA1 et 26 % pour les porteuses d'un variant pathogène sur BRCA2 ([Kuchenbacher, 2017](#))).
- Le suivi par imagerie est identique à une femme indemne excepté le nombre d'incidence par sein qui passe au nombre de 2.
  
- Chirurgie de réduction du risque : mastectomie bi- ou controlatérale
  - sa pertinence clinique doit toujours être mise en balance avec le pronostic du cancer notamment avec la probabilité d'évolution du cancer entre 3 et 5 ans ([INCa, 2017](#))
  - n'est pas recommandée chez une patiente ayant eu un cancer des annexes au moins dans les 5 premières années ([INCa, 2017](#)).

#### **Références :**

- Colin C, Foray N.  
DNA damage induced by mammography in high family risk patients: only one single view in screening.  
*Breast. 2012 ;21:409-10.*
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA *et al.*  
Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.  
*JAMA. 2017 ;317:2402-2416.*
- Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A *et al.*  
Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK).  
*BMJ. 2012 ;6:345.*
- Recommandations de pratique clinique  
Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque  
[INCa, mai 2017](#)
- Recommandations de pratique clinique  
Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique  
*Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique/cancers du sein (août 2009).*

## FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN



### 19.3.1.3. Prise en charge du risque aux annexes

- **Surveillance :**
  - Examen clinique pelvien annuel dans l'attente de la prise en charge chirurgicale
  - Aucun examen de dépistage n'est recommandé.
- **Prophylaxie : annexectomie bilatérale prophylactique**
  - Recommandée chez les personnes porteuses d'une mutation sur un des gènes *BRCA* à partir de 40 ans pour un variant pathogène sur *BRCA1*. Il peut être retardé à 45 ans s'il s'agit d'un variant pathogène sur *BRCA2* ou après réalisation du projet parental. L'âge peut être modulable en fonction de l'histoire familiale et de la demande de la femme.
  - Si la demande concerne un âge plus précoce que l'âge recommandé, l'indication devra être discutée en RCP de recours et d'expertise (équipe clinique de génétique oncologique, chirurgiens et psychologue).
  - Analyse complète des ovaires et des trompes pour dépister un cancer occulte présent dans 5 % des cas.
  - Traitement hormonal substitutif possible à doses réduites sur une durée maximale de 5 ans ou jusqu'à 50 ans chez les femmes n'ayant pas de cancer du sein et présentant une altération de la qualité de vie après annexectomie bilatérale prophylactique.

#### Références :

- Friedenson B.  
BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian.  
*MedGenMed. 2005 29;7:60.*
- INCa, Recommandations de pratique clinique  
Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique  
*août 2009.*
- INCa, Recommandations de pratique clinique  
Femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque  
*mai 2017.*

#### 19.3.1.4. Prise en charge du risque pancréatique

- Prise en charge par une équipe spécialisée en cas d'antécédent familial de cancer du pancréas (variant pathogène sur BRCA2 ou PALB2).
- Si présence d'un cancer du pancréas au 1<sup>er</sup> degré (diagnostic histologique validé) et porteur de l'altération génétique : une surveillance est à proposer :
  - à partir de 50 ans ou à adapter en fonction de l'histoire familiale
  - suivi dans un centre spécialisé
  - IRM pancréatique avec clichés en diffusion (rythme à déterminer en RCP)
  - échocoscopie pancréatique (rythme à déterminer en RCP).

La mise en place du dépistage doit prendre en considération ses avantages potentiels, ses risques et ses conséquences éventuelles (chirurgie pancréatique diagnostique). Il est proposé en fonction de l'espérance de vie théorique et des comorbidités du patient.

#### 19.3.2. Prise en charge des hommes porteurs de mutation des gènes BRCA

- A partir de 40 ans :
  - surveillance clinique mammaire annuelle
  - enseignement de l'autopalpation
  - échographie mammaire et axillaire à discuter au cas par cas (particulièrement si antécédent de cancer du sein masculin dans la famille).
- En cas de gynécomastie, une échographie et une mammographie seront réalisés. Une mastectomie prophylactique est envisageable dans ce contexte pour les hommes qui le souhaitent.
- Une consultation d'urologie est proposée :
  - à partir de 45 ans au porteur d'un variant pathogène du gène BRCA1
  - à partir de 40 ans au porteur d'un variant pathogène du gène BRCA2.
    - dosage du PSA
    - examen clinique avec toucher rectal.

#### Références

- Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, Hoh IM *et al.*  
Kathleen Cunningham Consortium for Research in Familial Breast Cancer Consortium, Bolton D.  
Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families.  
*Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:1002-10

#### 19.3.3. Surveillance : syndrome de Cowden : gène PTEN (transmission autosomique dominante)

- **En présence d'une hypertrophie virgineale avec lésions complexes à l'échographie chez une jeune fille de moins de 20 ans :**
  - suivi dès la constatation des lésions mammaires par IRM et échographies annuelles
  - discussion d'une mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire entre 25 et 30 ans.
- **En l'absence de mastopathie majeure (HAS, 2014) :**
  - à partir de 30 ans (sauf situation particulière à discuter en RCP) jusqu'à 65 ans :
    - IRM mammaire annuelle couplée à une séquence mammographique (incidence oblique externe)
    - ± échographie mammaire annuelle
  - à partir de 65 ans :
    - mammographie double incidence annuelle
    - ± échographie mammaire annuelle
- La mastectomie bilatérale de réduction du risque est une alternative au dépistage, après validation en RCP, notamment en cas de cancer (INCa, 2017).
- Autres dépistages à réaliser : Cf. [Conseils de prise en charge de la maladie de Cowden\(Fiche GENMAD-Janvier 2012\)](#).

#### Référence :

- Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S *et al.*  
High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome.  
*J Med Genet*. 2013 ;50:255-63

#### 19.3.4. Surveillance : prédisposition associée au gène Tp53 (syndrome de Li et Fraumeni)

- A partir de 20 ans :
  - examen clinique annuel
  - IRM mammaire annuelle + échographie mammaire  
La mammographie doit être évitée en raison d'une plus grande radio-sensibilité.
- Une mastectomie bilatérale prophylactique est à discuter. En cas de cancer du sein, la mastectomie pourra être préférée au traitement conservateur pour éviter le recours à la radiothérapie.
- D'autres examens sont à envisager en fonction des antécédents et du type de variant pathogène.

##### Référence :

- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, *et al.*  
2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome.  
*J Clin Oncol.* 2009; 27:1250-6

#### 19.3.5. Surveillance : prédisposition associée au gène CDH1

- Prise en charge mammaire identique à celle des femmes porteuses d'un variant pathogène sur les gènes BRCA1, BRCA2 ou PALB2.
- Prise en charge du risque de cancer de l'estomac (Cf. références ci-dessous)

##### Références :

- Corso G, Intra M, Trentin C, Veronesi P *et al.*  
CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer.  
*Fam Cancer.* 2016;15:215-9.
- Fiche CDH1  
Expertise GGC  
*Unicancer 2017*

#### 19.3.6. Absence de variants pathogènes identifiés

- Analyse génétique non informative : aucun variant pathogène identifié sur le panel HBOC (13 gènes) : analyse négative ou variant de signification inconnue.
- Présence d'antécédents familiaux et de risque cumulé de cancer du sein sur toute la vie considéré comme très élevé selon l'HAS (seuil et méthode de calcul en cours de réévaluation).
- Surveillance mammaire identique au porteur d'un variant pathogène du gène BRCA.
- Chirurgie prophylactique mammaire à discuter en RCP de génétique oncologique si le risque est supérieur à 30 % (risque de cancer du sein calculé sur toute la vie à 30 ans avec le logiciel Boadicea : outil d'aide à la décision du type de surveillance en tenant compte de l'histoire personnelle et familiale de la patiente)
- Pas d'indication de chirurgie prophylactique des annexes en l'absence d'histoire familiale de cancer de l'ovaire.

### 19.4. Risque élevé de cancer du sein

- Concerne les femmes indemnes de cancer appartenant à des familles où aucun variant pathogène n'a été identifié mais avec des antécédents familiaux du premier et du second degré leur conférant un risque cumulé sur la vie de cancer du sein ( entre 20 et 80 ans) considéré comme élevé (HAS, 2014).
- Surveillance :
  - examen clinique annuel : à partir de 20 ans
  - imagerie mammaire :
    - 5 ans avant l'âge du diagnostic du plus jeune cas de cancer dans la famille
    - pas de mammographie avant 40 ans
    - mammographie ± échographie annuelle de 40 à 50 ans.
    - IRM ± échographie annuelle est à discuter lorsque l'âge de diagnostic du plus jeune cas de cancer du sein est antérieur à 40 ans.
  - après 50 ans, passage au dépistage organisé ou rythme annuel à discuter au cas par cas selon l'âge de diagnostic des cancers dans la famille.

### 19.5. Risque de cancer du sein mal défini

#### 19.5.1. Surveillance : syndrome de Peutz-Jeghers : gène STK11 (transmission autosomique dominante)

- Le niveau de risque de cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses d'un variant pathogène sur le gène STK11 reste imprécis mais plus élevé que celui de la population générale.
- Surveillance à adapter en fonction de l'histoire personnelle et familiale de cancer du sein.

#### Références :

- Boadicea : <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd2/v2/bd.cgi> (avec mot de passe)
- Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique/cancers du sein (INCa, août 2009)
- Recommandations de santé publique  
Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage  
**RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE - Mis en ligne le 19 mai 2014**
- Fiche GENMAD-Février 2009 : conseils de prise en charge de la maladie de Peutz-Jegher

## 19.6. Femmes indemnes de cancer et non porteuse de variant pathogène

- Leur suivi est à adapter à leur âge et à leurs facteurs de risque individuel.
- Il faut tenir compte d'une éventuelle autre branche d'hérédité non explorée par le test génétique réalisé. Si pas d'antécédent dans l'autre branche, le suivi se rapproche de celui de la population générale.

## 19.7. Réseaux de surveillance

### 19.7.1. Réseau GENECAL

- Réseau Génécâl Alsace :
  - Tél : 03.68.76.71.93
- Réseau Génécâl Lorraine :
  - Tél : 03.83.15.50.83
  - Tél : 03.83.15.50.84

### 19.7.2. Réseau ONCOGENE

- Réseau Oncogène Bourgogne :
  - CHU Bocage : Tél : 03.80.29.53.13
  - CGFL : Tél : 03.80.73.77.40
- Réseau Oncogène Champagne-Ardenne :
  - Tél : 03.26.36.94.07
- Réseau Oncogène Franche-Comté :
  - Tél : 03.70.63.21.62

## 20. Essais cliniques

Mises à jour via le site HECTOR (Hébergement des essais cliniques et thérapeutiques en oncologie régional)

:

<http://hector-grandest.fr>



- **ALEXANDRA IMPASSION 030** : étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité de l'atézolizumab associé à une chimiothérapie de type T-AC (Taxotère®, adriamycine et cyclophosphamide) avec celle de la chimiothérapie de type T-AC seule chez des patients ayant un cancer du sein triple négatif (HER2, ER et PgR)
  - Status : Ouvert (02-08-2018 - 29-12-2024)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **ALTO** : Etude de phase III randomisée comparant l'efficacité de quatre schémas thérapeutiques associant le lapatinib et/ou le trastuzumab en traitement adjuvant chez des patients ayant un cancer du sein primaire surexprimant et/ou amplifiant HER2/ErbB2.
  - Status : Clos aux inclusions (02-01-2008 - 01-07-2021)
  - Promoteur : Glaxo Smith Kline (GSK) & Novartis Pharmaceuticals
- **AMALEE - CLEE011A2207 (PMR)** : Etude de phase II, randomisée, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance et l'efficacité du ribociclib en association avec des inhibiteurs de l'aromatase non-stéroïdiens pour le traitement de femmes pré- et post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif, à un stade avancé, sans traitement préalable
  - Status : Ouvert (20-01-2019 - 02-02-2026)
  - Promoteur : Novartis

- **AMBRE** : Etude multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert, comparant la chimiothérapie standard à l'association standard d'une hormonothérapie avec l'abémaciclib comme traitement de première ligne métastatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ER positif - HER2 négatif avec des métastases viscérales et une charge tumorale élevée
  - Status : À venir (30-09-2020 - 30-06-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **ANIBPV** : Etude observationnelle évaluant l'échec du bloc paravertébral avec comme critère Analgesia Nociception Index (ANI) après incision chirurgicale d'une chirurgie carcinologique de mastectomie totale
  - Status : Ouvert (02-05-2019 - 01-05-2021)
  - Promoteur : Institut de Cancérologie de Lorraine
- **APHINITY** : Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ajout du pertuzumab à une chimiothérapie associée à du trastuzumab, chez des patientes ayant un cancer du sein primitif HER2+
  - Status : Clos aux inclusions (23-02-2012 - 01-12-2023)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **API-CAT** : Apixaban et thrombose associée au cancer.
  - Status : Ouvert (30-10-2018 - 30-11-2022)
  - Promoteur : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
- **ARHOMA 2** : Evaluation de l'efficacité d'un protocole homéopathique pour diminuer l'apparition ou l'aggravation des douleurs ou raideurs articulaires suite à la prise d'anti-aromatases (AI), chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique
  - Status : Ouvert (01-09-2018 - 01-09-2021)
  - Promoteur : Institut Jean Godinot
- **ATTAIN** : étude de phase 3 comparant l'efficacité du NKTR-102 avec celle d'une chimiothérapie au choix du médecin chez des patients ayant un cancer du sein métastatique et des métastases cérébrales stables précédemment traités par une anthracycline, un taxane et la capécitabine
  - Status : Fermé (15-11-2016 - 15-07-2020)
  - Promoteur : Nektar Therapeutics
- **BERENICE** : Etude de phase II évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité du pertuzumab (Perjeta®) administré en association avec le trastuzumab (Herceptin®) et une chimiothérapie néoadjuvante standard à base d'anthracycline, chez des patients ayant un cancer du sein HER2-positif, localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce
  - Status : Clos aux inclusions (20-11-2014 - 26-08-2020)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **BONBIS** : Etude de phase III randomisée évaluant l'efficacité d'un complément de radiothérapie, après traitement conservateur, chez des patientes ayant un cancer du sein
  - Status : Clos aux inclusions (31-10-2013 - 31-10-2029)
  - Promoteur : Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) Val d'Aurelle
- **Boehringer 1280.018** : Etude de phase Ib visant à évaluer la tolérance du xentuzumab et de l'abémaciclib chez des patients ayant une tumeur solide localement avancée ou métastatique ou une tumeur du sein HR+, HER2- localement avancée ou métastatique en association avec un traitement hormonal.
  - Statut : Ouvert (04-05-2017 - 26-02-2022)
  - Promoteur : Boehringer Ingelheim
- **BP29842** : Etude de phase Ia/Ib visant à évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et l'activité thérapeutique du RO6874281, une immunocytokine, variante de l'interleukine-2 (IL-2V) ciblant la protéine d'activation des fibroblastes- $\alpha$  (FAP), administré en monothérapie (partie A) ou en association avec le trastuzumab ou le cétuximab (partie B ou C).
  - Statut : Ouvert (29-01-2018 - 30-06-2021)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **BreastImmune03** : Etude de phase II, randomisée évaluant l'efficacité d'un traitement post-opératoire associant la radiothérapie aux traitements nivolumab et ipilimumab par rapport à la radiothérapie associée à la capécitabine chez des femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ayant une maladie résiduelle après une chimiothérapie préopératoire.
  - Status : Clos aux inclusions (02-07-2019 - 01-03-2022)
  - Promoteur : Centre Léon Berard
- **BYLieve** : étude de phase 2 mesurant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'alpelisib associé au fulvestrant ou au létrozole chez des patients ayant un cancer du sein de stade avancé avec mutation sur le gène PIK3CA, récepteur hormonal (HR) positif, HER2 négatif ayant progressé pendant ou après un traitement par inhibiteur de CDK 4/6.
  - Status : Ouvert (14-08-2017 - 30-11-2020)
  - Promoteur : Novartis

- **CA209-9GW** : Etude de phase I/II évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité préliminaire du nivolumab associé au daratumumab chez des patients ayant une tumeur solide métastatique ou de stade avancé
  - Status : Clos aux inclusions (07-06-2017 - 30-08-2020)
  - Promoteur : Bristol Myers Squibb
- **CANTO** : Etude de cohorte visant à décrire et prévenir les toxicités liées au traitement pour améliorer la qualité de vie, chez des patientes ayant un cancer du sein localisé.
  - Status : Ouvert (01-02-2012 - 31-03-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **CBYL719G12301** : Étude sur l'alpélisib (BYL719) en association avec le trastuzumab et le pertuzumab comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé HER2-positif avec une mutation PIK3CA
- **CHACRY** : Chimiothérapie adjuvante et risque d'infertilité chez les jeunes patientes présentant un cancer du sein : place de la cryoconservation ovocytaire ou embryonnaire
  - Status : Ouvert (01-12-2016 - 01-06-2021)
  - Promoteur : Centre Oscar Lambret
- **CICLADES** : Suivi des mutations de ESR1, PIK3CA et AKT1 sur ADN tumoral circulant en vie réelle sur des patientes présentant un cancer du sein avancé en cours d'hormonothérapie.
  - Status : Clos aux inclusions (23-10-2017 - 31-12-2022)
  - Promoteur : INSTITUT de CANCÉROLOGIE de LORRAINE
- **CO40151** : Etude de phase Ib évaluant l'efficacité et la sécurité de l'ipatasertib en association avec de l'atézolizumab et du paclitaxel ou du nab-paclitaxel chez des patients ayant un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé
  - Status : Ouvert (11-06-2018 - 29-10-2022)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **COMPLEMENT** : Etude de phase IIIb visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du ribociclib en association au létrozole chez des patients ayant un cancer du sein avancé positif pour le récepteur hormonal (HR+) et négatif pour HER2 (HER2-) et n'ayant pas reçu de traitement hormonal antérieur pour une maladie avancée
  - Status : Clos aux inclusions (29-06-2017 - 05-02-2021)
  - Promoteur : Novartis
- **COVAR** : étude génétique visant à rechercher et à classer des variants de signification inconnue, par co-ségrégation familiale, chez des patients porteur d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2.
  - Status : Ouvert (02-07-2012 - 31-12-2022)
  - Promoteur : Institut Curie
- **DAISY** : DAISY : Étude du DS-8201a, un conjugué d'anticorps médicamenteux pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, avec analyse de biomarqueurs
  - Status : Ouvert (21-10-2019 - 23-10-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **DESTINY-Breast02 / DS8201-A-U301** : Etude de phase III, multicentrique, randomisée, portant sur le DS-8201a, par comparaison avec un traitement au choix de l'investigateur, chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif, non résecable et/ou métastatique, préalablement traités par traitements anti-HER2 recommandés, notamment du T-DM1
  - Status : Ouvert (01-08-2018 - 28-02-2022)
  - Promoteur : DAICHI
- **DISCO** : Etude contrôlée randomisée évaluant l'efficacité d'une prise en charge en activité physique adaptée à l'aide d'un dispositif avec bracelet connecté et d'un programme d'éducation thérapeutique du patient, auprès de femmes atteintes d'un cancer du sein localisé
  - Status : Ouvert (18-05-2018 - 15-11-2020)
  - Promoteur : Centre Léon Berard
- **DOLAF** : Etude de phase II multicentrique évaluant l'association du durvalumab à l'olaparib et au fulvestrant chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé, ER-positif et HER2-négatif, sélectionnés selon des critères prédictifs de sensibilité à l'olaparib
  - Status : Ouvert (26-08-2019 - 31-03-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **DS8201-A-U105** : Étude de phase Ib portant sur le DS-8201a, un conjugué anticorps-médicament (CAM) anti-récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), en association avec le nivolumab chez des patients ayant un cancer avancé du sein et de l'urothélium exprimant HER2
  - Status : Ouvert (07-01-2020 - 30-09-2020)
  - Promoteur : Daiichi Sankyo

- **DS8201-A-U201** : Etude de phase 2 évaluant l'efficacité du DS-8201a chez des patients ayant un cancer du sein non résecable et/ou métastatique HER2 positif précédemment traité par T-DM1.
  - Status : Clos aux inclusions (20-07-2018 - 20-02-2022)
  - Promoteur : Daiichi Sankyo Pharma
- **DS8201-A-U302** : Etude de phase III randomisée comparant l'efficacité du trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) par rapport à celle de l'ado-trastuzumab emtansine, chez des patients ayant un cancer du sein HER2-positif, non résecable et/ou métastatique préalablement traité par du trastuzumab et taxanes.
  - Status : Ouvert (20-06-2018 - 15-02-2022)
  - Promoteur : Daiichi Sankyo Pharma
- **EL1SSAR** : Etude de phase IIIb évaluant l'association de l'Atezolizumab avec du Nab-Paclitaxel ou Paclitaxel dans le traitement du cancer du sein triple négatif non résecable localement avancé ou métastatique
  - Status : Ouvert (17-12-2019 - 21-05-2024)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **EMEG-E-01** : Etude descriptive visant à évaluer et modéliser l'effet du facteur de croissance granulocytaire, le G-CSF, sur l'évolution des polynucléaires neutrophiles lors d'une chimiothérapie à base d'éribuline chez des femmes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique.
  - Status : Ouvert (03-12-2015 - 13-09-2021)
  - Promoteur : Centre Georges-François Leclerc Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Dijon
- **EMERALD** : Etude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant l'elacestrant en monothérapie par rapport au traitement standard, après un traitement par un inhibiteur de CDK4/6, chez des patients ayant un cancer du sein avancé ER+/HER2-
  - Status : Ouvert (27-09-2019 - 31-08-2021)
  - Promoteur : Radius Pharmaceuticals
- **ERIBRAIN IPC 2017-014** : Etude de phase II évaluant l'efficacité de l'éribuline chez des patientes ayant un cancer du sein HER2 négatif, avec des métastases cérébrales et traité précédemment par anthracyclines et taxanes.
  - Status : Ouvert (16-09-2018 - 16-03-2023)
  - Promoteur : Institut Paoli-Calmettes
- **ERISA** : Etude des réponses immunitaires spontanées T CD4 antitumorales : preuve du concept chez des patients atteints de cancer du sein et de gliomes
  - Status : Ouvert (01-09-2013 - 31-01-2023)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **EstroTEPCompare** : Évaluation de la discordance du statut hormonal de lésions métastatiques lors d'une première rechute d'un cancer du sein exprimant initialement les récepteurs aux œstrogènes : une étude pilote quant à l'intérêt de la tomographie par émission de positrons
  - Status : Ouvert (02-12-2019 - 28-02-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **EVERIMMUN** : Etude de la réponse immunitaire T CD4 anti-tumorale chez des patientes traitées pour un cancer du sein métastatique par thérapie ciblée (et hormonothérapie) dans le cadre de l'AMM
  - Status : Ouvert (01-06-2015 - 30-05-2022)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **EXOMA** : Etude exploratoire visant à évaluer l'impact d'une analyse du profil génétique par la technique « Next Generation sequencing » (NGS) à haut débit sur la décision thérapeutique chez des patients ayant une tumeur solide
  - Statut : Ouvert (12-05-2016 - 26-06-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **EXPRESS** : Etude exploratoire visant à étudier le degré d'altération des gènes comme prédicteur des réponses exceptionnelles et inattendues aux thérapies ciblées chez des patients ayant des tumeurs solides.
  - Status : Ouvert (15-02-2016 - 01-01-2021)
  - Promoteur : UNICANCER
- **FIGARO** : Etude de la faisabilité de la restadification ganglionnaire axillaire par la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire dans les récurrences homolatérales de cancer infiltrant du sein
  - Status : Ouvert (11-06-2019 - 28-11-2022)
  - Promoteur : Institut Cancerologie de l'Ouest

- **FIGHT-207 / INCB54828-207** : Etude de phase II visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du pémgatinib chez des patients atteints d'une tumeur solide précédemment traitée, localement avancée/métastatique ou non résecable avec des mutations activatrices ou translocations d'un des gènes FGFR.
  - Statut : Ouvert (23-01-2020 - 17-12-2021)
  - Promoteur : Incyte Corporation
- **GANEA3** : Ganglion sentinelle Après chimiothérapie NéoAdjuvante dans le cancer du sein
  - Status : Ouvert (08-01-2019 - 10-10-2022)
  - Promoteur : Institut Cancerologie de l'Ouest
- **GASVERT** : Fiabilité de l'utilisation du vert d'indocyanine dans l'évaluation du ganglion sentinelle en chirurgie cancérologique.
  - Status : Ouvert (29-11-2017 - 29-11-2020)
  - Promoteur : Institut de Cancérologie de Lorraine
- **GEP13-NeoTOP** : Etude de phase 2 évaluant l'efficacité d'un traitement par FEC 100 suivi d'un traitement associant docétaxel, trastuzumab et pertuzumab ou d'un traitement associant docétaxel, carboplatine, trastuzumab et pertuzumab, en traitement néoadjuvant, selon le statut de la Topoisomérase 2 (TOP2A), chez des patientes ayant un cancer du sein opérable, HER2-positif.
  - Status : Fermé (15-01-2015 - 30-06-2023)
  - Promoteur : UNICANCER
- **GUIDE2REPAIR** : Etude de phase II évaluant de l'efficacité d'une double immunothérapie par durvalumab et trémélimumab associée à un traitement par olaparib chez des patients ayant un cancer solide porteurs d'une mutation d'un gène de la recombinaison homologue, en réponse ou stables après 8 semaines de traitement par olaparib
  - Status : Ouvert (06-07-2020 - 01-03-2023)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **HER2CLIMB** : Essai de phase II, évaluant l'efficacité et la sécurité du tucatinib (ONT-380) vs placebo en association avec la capécitabine et le trastuzumab chez des patientes avec un cancer du sein HER2+ avancée ou métastatique ayant déjà reçu au moins : taxane (Taxotere® or Taxol®), trastuzumab (Herceptin®), pertuzumab (Perjeta®), T-DM1 (Kadcyla®). Les patientes présentant des métastases cérébrales sont éligibles.
  - Status : Clos aux inclusions (28-01-2016 - 28-09-2020)
  - Promoteur : Seattle Genetics, Inc.
- **HIST-RIC** : Taux de réponse histologique après mastectomie et reconstruction mammaire à la fin de la chimiothérapie et de la radiothérapie néo-adjuvantes
  - Status : Ouvert (26-01-2016 - 28-02-2024)
  - Promoteur : Institut Paoli-Calmettes
- **HORMONOVILLE** : Etude de faisabilité évaluant l'impact d'entretiens pharmaceutiques sur l'adhérence à l'hormonothérapie chez des femmes en primo-prescription pour un cancer du sein
  - Status : Ouvert (27-06-2019 - 27-08-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **HYCOREMA** : Essai randomisé comparant l'apport de l'hypnose conversationnelle versus une prise en charge standard sur l'anxiété des patientes lors d'un repérage mammaire préopératoire en échographie.
  - Status : Ouvert (17-11-2016 - 01-11-2021)
  - Promoteur : Institut de Cancérologie de Lorraine
- **HYPOG-01** : Etude de phase III randomisée multicentrique comparant la radiothérapie hypofractionnée versus une radiothérapie standard dans les cancers du sein avec indication d'irradiation ganglionnaire loco-régionale en terme de survenue de lymphoedème.
  - Status : Clos aux inclusions (30-09-2016 - 30-09-2021)
  - Promoteur : UNICANCER
- **IMMU-132-09 / TROPICS-02** : Étude de phase III évaluant le sacituzumab govitécan (IMMU-132) par rapport au traitement au choix du médecin (TCM) chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique positif aux récepteurs hormonaux (HR+), négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) après échec d'au moins deux schémas de chimiothérapie
  - Status : Ouvert (30-05-2019 - 30-11-2021)
  - Promoteur : Immunomedics

- **IMpassion131** : Étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, évaluant l'atézolizumab (anticorps anti-PD-L1) en association avec le paclitaxel comparé à un placebo en association avec le paclitaxel chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé inopérable et non précédemment traité
  - Status : Clos aux inclusions (09-10-2017 - 30-06-2021)
  - Promoteur : ROCHE
- **IMpassion 132** : Etude de Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab (anticorps anti-PD-L1) en association à une chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif récurrent (localement avancé et inopérable ou métastatique), présentant une récurrence précoce.
  - Status : Ouvert (11-01-2018 - 05-07-2023)
  - Promoteur : HOFFMANN-LAROCHE
- **IPAC** : Etude randomisée visant à évaluer l'impact d'une optimisation de prise en charge sur la survenue d'effets secondaires chez des patients traités par un traitement administré par voie orale
  - Status : Ouvert (23-02-2018 - 22-05-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **IPATunity** : IPATunity : lpatasertib en association avec le paclitaxel chez des patientes atteints de cancer du sein triple-négatif, localement avancé ou métastatique, PIK3CA / AKT1 / PTEN-modifié ou cancer hormonal positif, HER2-négatif (IPATunity130)
  - Status : Ouvert (06-01-2018 - 22-12-2021)
  - Promoteur : HOFFMANN-LA ROCHE
- **ITHER** : Etude visant à évaluer l'intérêt de la réponse immunitaire anti-téломérase des lymphocytes auxiliaires T CD4+ comme marqueur prédictif de l'efficacité des immunothérapies ciblant PD-1/PD-L1
  - Status : Ouvert (01-07-2016 - 22-06-2021)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **KAITLIN** : Etude randomisée de phase III comparant une combinaison de traitement associant le trastuzumab, le pertuzumab et un taxane, après un traitement par des anthracyclines, à une combinaison de traitement associant le trastuzumab emtansine et le pertuzumab après un traitement par des anthracyclines, en tant que thérapie adjuvante, chez des patients ayant un cancer du sein primaire opérable HER2 positif
  - Status : Clos aux inclusions (18-09-2014 - 31-01-2024)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **KALICOU 3-1509** : Etude visant à évaluer l'impact des compétences émotionnelles des jeunes femmes ayant un cancer du sein non métastatique et de leur partenaire sur l'ajustement face au cancer.
  - Status : Ouvert (25-07-2016 - 25-07-2021)
  - Promoteur : Centre Oscar Lambret de Lille
- **KEYLYNK-007 / MK-7339-007** : Étude de phase II sur l'olaparib (MK-7339) en association avec le pembrolizumab (MK-3475) pour le traitement de patients atteints d'un cancer de stade avancé présentant une mutation des gènes de réparation par recombinaison homologue (RRH) ou un déficit de recombinaison homologue (DRH)
  - Status : Ouvert (18-11-2019 - 11-12-2023)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme
- **LORELIN** : Etude nationale rétrospective ayant pour objectif la caractérisation des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en longue réponse sous Eribuline
  - Status : Ouvert (23-08-2019 - 30-11-2020)
  - Promoteur : Centre Jean Perrin de Clermont Ferrand
- **LOTUS** : Etude multicentrique et internationale de suivi des conséquences et de l'impact à long terme des traitements du cancer du sein « triple négatif »
  - Status : Clos aux inclusions (20-05-2015 - 01-03-2025)
  - Promoteur : University of Leeds (UK)
- **LUCY** : Etude de phase 3B permettant aux patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique muté BRCA d'avoir accès à l'olaparib.
  - Status : Fermé (17-01-2018 - 30-11-2020)
  - Promoteur : ASTRA-ZENECA
- **LYNK-002 / MK-7339-002** : Etude de phase II évaluant l'efficacité et la sécurité de l'olaparib en monothérapie, chez des patients précédemment traités, ayant une tumeur solide avancée avec un statut HRRm ou HRD positif
  - Status : Ouvert (14-02-2019 - 13-02-2023)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme

- **MEDIOLA - D081KC00001** : Etude de phase I/II, évaluant la tolérance et l'efficacité de l'association du MEDI4736, un anticorps anti-PD-L1 et de l'olaparib, un inhibiteur PARP, chez des patients ayant une tumeur solide avancée
  - Status : Clos aux inclusions (01-10-2018 - 05-08-2022)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **MENOCOR** : Étude prospective multicentrique évaluant l'impact de la ménopause induite par la chimiothérapie sur la qualité de vie des femmes de moins de 45 ans diagnostiquées pour un cancer du sein non métastatique.
  - Status : Ouvert (03-04-2014 - 31-12-2021)
  - Promoteur : Centre Jean PERRIN Clermond-Ferrand
- **METAL3** : Essai visant à mettre au point les outils pronostic pour évaluer l'efficacité d'une 3ème ligne de chimiothérapie, chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique.
  - Status : Ouvert (18-06-2012 - 30-06-2021)
  - Promoteur : Institut Claudius Regaud (CLCC de Toulouse)
- **MK3475-756** : étude randomisée, en double aveugle, de phase III sur le pembrolizumab versus placebo en association avec une chimiothérapie en situation néoadjuvante et en association avec un traitement hormonal en situation adjuvante dans le cancer du sein (ER+/HER2-) à haut risque
  - Status : Ouvert (27-12-2018 - 24-01-2031)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme Corp.
- **MonarchE** : Etude de phase III randomisée, en ouvert, évaluant l'abemaciclib en association à un traitement anti-hormonal standard versus traitement anti-hormonal de référence en situation adjuvante seul chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence, avec atteinte ganglionnaire, HER2- et RH+
  - Status : Clos aux inclusions (19-10-2017 - 12-04-2021)
  - Promoteur : LILLY
- **MOVIE** : Etude de phase I-II, de type « basket », évaluant une combinaison de chimiothérapie métronomique par vinorelbine orale et une immunothérapie anti-PD-L1/anti-CTLA-4, chez des patients ayant une tumeur solide avancée
  - Status : Suspendu (26-06-2018 - 29-12-2020)
  - Promoteur : UNICANCER
- **NATALEE** : Etude de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité du ribociclib avec une thérapie hormonale en traitement adjuvant chez des patients ayant un cancer du sein RH positif/ HER2 négatif de stade précoce
  - Status : Ouvert (07-12-2018 - 26-11-2025)
  - Promoteur : Novartis
- **NEOVAB** : Etude pilote prospective multicentrique évaluant la fiabilité de la macrobiopsie pour le diagnostic de réponse histologique complète chez les patientes ayant une réponse clinique et radiologique complète après chimiothérapie néoadjuvante.
  - Status : Ouvert (07-06-2019 - 30-08-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **PADA-1** : Etude de phase 3, randomisé visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du palbociclib, en association avec une hormonothérapie dont la prescription est orientée par le suivi des mutations ESR1 de l'ADN tumoral circulant, chez des patients ayant un cancer du sein métastatique ER+, HER2-négatif.
  - Status : Clos aux inclusions (22-03-2017 - 15-04-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **PALATINE** : Etude évaluant une thérapie intégrant le traitement loco-régional, chez des patientes ayant un cancer du sein de stade IV ER-positif, HER2-négatif, de novo et recevant un traitement par letrozole et palbociclib
  - Status : Ouvert (31-10-2019 - 23-10-2023)
  - Promoteur : UNICANCER
- **PALMIRA** : Etude de phase II, randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité de la réadministration d'un traitement par palbociclib, associé à une hormonothérapie de seconde ligne, chez des patientes ayant un cancer du sein de stade avancé hormono-sensible et HER2 négatif ayant obtenu un bénéfice clinique lors d'un traitement par palbociclib en première ligne.
  - Status : Ouvert (05-04-2019 - 31-08-2022)
  - Promoteur : Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
- **PalomAGE** : Étude observationnelle multicentrique nationale longitudinale évaluant Ibrance® (palbociclib) en conditions réelles d'utilisation chez les patientes âgées de 70 ans et plus, présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/ HER2-
  - Status : Ouvert (12-03-2019 - 31-12-2023)
  - Promoteur : PFIZER

- **PATINA** : Etude de phase III randomisée comparant l'efficacité et la tolérance du palbociclib en association avec un traitement anti-HER2 et une hormonothérapie avec celles d'un traitement anti-HER2 en association avec une hormonothérapie chez des patients ayant un cancer du sein métastatique récepteurs hormonaux positifs et HER2 positif.
  - Status : Ouvert (21-06-2017 - 31-10-2020)
  - Promoteur : Alliance Foundation Trials
- **PEREX** : Etude d'extension de PERUSE, en ouvert, multicentrique, à bras unique, du pertuzumab administré en monothérapie ou en association avec d'autres traitements anticébreux chez des patients précédemment inclus dans une étude sur le pertuzumab
  - Status : Ouvert (29-07-2019 - 31-05-2024)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **PERNETTA** : Etude de phase II randomisée, évaluant l'efficacité d'une thérapie ciblée comprenant du pertuzumab et du trastuzumab associé ou non à une chimiothérapie, suivi d'un traitement de deuxième ligne comprenant du trastuzumab-emtansine (T-DM1), chez des patientes ayant un cancer du sein HER2+
  - Status : Clos aux inclusions (06-03-2014 - 21-04-2021)
  - Promoteur : UNICANCER
- **PHERGAIN** : Etude de phase 2, randomisée évaluant une stratégie thérapeutique adaptée à la réponse au 18F-FDG PET/CT associant le trastuzumab et le pertuzumab chez des patients ayant un cancer du sein HER2 positif.
  - Status : Clos aux inclusions (26-06-2017 - 15-07-2021)
  - Promoteur : Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
- **PK-MAB** : Etude de l'impact relatif de différents facteurs de variabilité de l'élimination des anticorps monoclonaux : implication du FcRn (récepteur néonatal pour la partie Fc des anticorps) et de l'historique thérapeutique.
  - Status : Ouvert (19-03-2015 - 30-09-2020)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **undefined** : undefined
- **undefined** : undefined
- **PRIORITY** : Attentes et priorités des patients âgés atteints de cancer pour un premier traitement médical
  - Status : Ouvert (01-01-2016 - 31-07-2020)
  - Promoteur : Institut Bergonié
- **PRISM** : Etude de cohorte évaluant la prise en charge après traitement anti-résorption osseuse injectable et son influence sur la qualité de vie chez des patients ayant des métastases osseuses
  - Statut : Ouvert (30-05-2016 - 30-05-2022)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **PSYCANCER-EMDR** : Psychothérapie EMDR des troubles anxio-dépressifs chez des femmes atteintes d'un cancer du sein invasif.
  - Status : Ouvert (05-11-2018 - 01-11-2020)
  - Promoteur : CHR METZ-THIONVILLE Hôpital de Mercy
- **SAFIR PI3K** : Etude de phase II randomisée comparant l'efficacité et la sécurité de l'alpelisib associé au fulvestrant par rapport à une chimiothérapie, comme traitement de maintenance, chez des patients ayant un cancer du sein avancé porteur d'une mutation PIK3CA
  - Status : Ouvert (01-10-2017 - 01-02-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **SAFIRO2 BREAST** : Etude de phase II, randomisée, comparant l'efficacité de la génomique à haut débit comme outil de décision thérapeutique par rapport à un traitement standard, chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique.
  - Status : Ouvert (07-04-2014 - 31-12-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **SERC/IPC 2012-001** : Essai de phase III randomisé, évaluant la non-infériorité de la réalisation ou non d'un curage axillaire en cas d'envahissement des ganglions sentinelles, chez des patientes ayant un cancer du sein invasif.
  - Status : Ouvert (01-07-2012 - 31-07-2028)
  - Promoteur : Institut Paoli Calmettes (CLCC de Marseille)
- **START** : Etude de phase II randomisée chez les patientes avec un cancer du sein triple négatif et des récepteurs aux androgènes positifs en rechute loco-régionale (non opérable) ou métastatique traité par darolutamide ou capécitabine.
  - Status : Ouvert (11-12-2018 - 14-09-2021)
  - Promoteur : UNICANCER

- **STELLAR-001** : Etude de phase I évaluant l'innocuité, la tolérance et l'activité antitumorale du IPH5401 associé à du durvalumab chez des patients adultes ayant des tumeurs solides avancées sélectionnées
- **STEREO-OS** : Essai de phase III évaluant l'ajout d'une radiothérapie Stéréotaxique (SBRT) en complément du traitement standard chez les patients atteints d'une tumeur solide (cancer du sein, de la prostate et du poumon) avec entre 1 à 3 métastases osseuses
  - Statut : Ouvert (01-01-2018 - 01-07-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **STEREO SEIN** : Etude de phase III randomisée, comparant l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique à la prise en charge standard, comme traitement de première ligne, chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique.
  - Status : Ouvert (17-12-2013 - 28-02-2023)
  - Promoteur : Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Villejuif
- **STRONG** : étude de phase 3 randomisée visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du durvalumab à dose fixe associé au trémélimumab ou au durvalumab en monothérapie chez des patients ayant des tumeurs solides avancées.
  - Statut : Clos aux inclusions (17-04-2017 - 26-03-2023)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **SYNERGY** : Etude de phase I / II évaluant la combinaison d'une chimiothérapie par paclitaxel et carboplatine avec une immunothérapie par durvalumab avec ou sans oléclumab comme première ligne de traitement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif en récurrence locorégionale inopérable ou métastatique
  - Status : Ouvert (01-01-2020 - 31-12-2022)
  - Promoteur : Institut Jules Bordet (IJB) - Bruxelles, Belgique
- **TARGET-B** : Etude internationale contrôlée, randomisée, comparant le boost par radiothérapie peropératoire ciblée versus le boost par radiothérapie externe, après tumorectomie chez des femmes présentant un cancer du sein avec un risque élevé de récurrence locale, et recevant une radiothérapie externe conventionnelle.
  - Status : Ouvert (22-05-2014 - 31-01-2022)
  - Promoteur : University College London
- **TEP-FES** : Etude exploratoire visant à évaluer la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie de 2ème ligne par la tomographie par émission de positons (TEP) au  $^{16}\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $^{17}\beta$ -oestradiol (FES) chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique.
  - Status : Ouvert (29-05-2020 - 31-03-2021)
  - Promoteur : Institut Cancérologie de l'Ouest
- **TRACER X** : Suivi de l'évolution du cancer du sein triple négatif sous traitement
  - Status : Ouvert (14-04-2017 - 31-01-2025)
  - Promoteur : UNICANCER
- **TRANSLATE** : Résistance au traitement à la suite de thérapies anti-cancer
  - Status : Ouvert (08-08-2019 - 28-12-2020)
  - Promoteur : Pfitzer
- **TRAP** : Etude de phase I visant à étudier l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique, l'activité biologique et clinique du MSB0011359C chez des sujets atteints de tumeurs solides métastatiques ou localement avancées et l'expansion vers des indications sélectionnées
  - Status : Ouvert (31-08-2015 - 31-07-2020)
  - Promoteur : EMD Serono Research & Development Institute
- **TREN** : Etude de soins courants visant à évaluer l'utilité de la tomographie par émission de positons (TEP au  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose (FDG) pour évaluer précocement la réponse au traitement néoadjuvant chez des patients ayant un cancer du sein
  - Status : Ouvert (09-02-2015 - 25-03-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **TULIP / SYD985002** : Etude de phase III randomisée comparant l'efficacité et la sécurité du SYD985 (vic-trastuzumab duocarmazine) avec celles du traitement choisi par le médecin parmi le lapatinib associé à la capécitabine, le trastuzumab associé à la vinorelbine, le trastuzumab associé à la capécitabine ou le trastuzumab associé à l'éribuline chez des patientes ayant un cancer du sein HER-2 positif à un stade avancé ou métastatique.
  - Status : Ouvert (30-11-2017 - 31-05-2021)
  - Promoteur : Synthon Biopharmaceuticals

- **TUMOSPEC** : Investigation du spectre tumoral des mutations germinales dans les gènes du cancer du sein et de l'ovaire.
  - Status : Ouvert (21-09-2017 - 30-09-2023)
  - Promoteur : UNICANCER
- **ULTIMATE** : étude de phase 2 visant à évaluer l'efficacité de la combinaison du durvalumab et de l'hormonothérapie comme traitement néoadjuvant chez des patientes ayant un cancer du sein invasif RO+/Her2- avec des lymphocytes T CD8+ au sein de la tumeur après une phase d'attraction des lymphocytes de 4 à 6 semaines.
  - Status : Clos aux inclusions (15-02-2017 - 30-09-2020)
  - Promoteur : UNICANCER
- **UNIRAD** : Etude de phase III randomisée, en double aveugle, évaluant la tolérance et l'efficacité de l'ajout de l'évérolimus associé à une hormonothérapie adjuvante, chez des patientes ayant un cancer du sein RE+/HER2-, de mauvais pronostic et sans rechute après trois ans d'hormonothérapie adjuvante.
  - Status : Ouvert (05-06-2013 - 04-06-2021)
  - Promoteur : UNICANCER
- **VIOLETTE** : Etude de phase II randomisée comparant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'olaparib en monothérapie avec celles de l'olaparib en association avec de l'AZD6738 et celles de l'olaparib en association avec de l'AZD1775 chez des patients ayant un cancer du sein triple négatif métastatique.
  - Status : Ouvert (21-02-2018 - 30-11-2020)
  - Promoteur : AstraZeneca