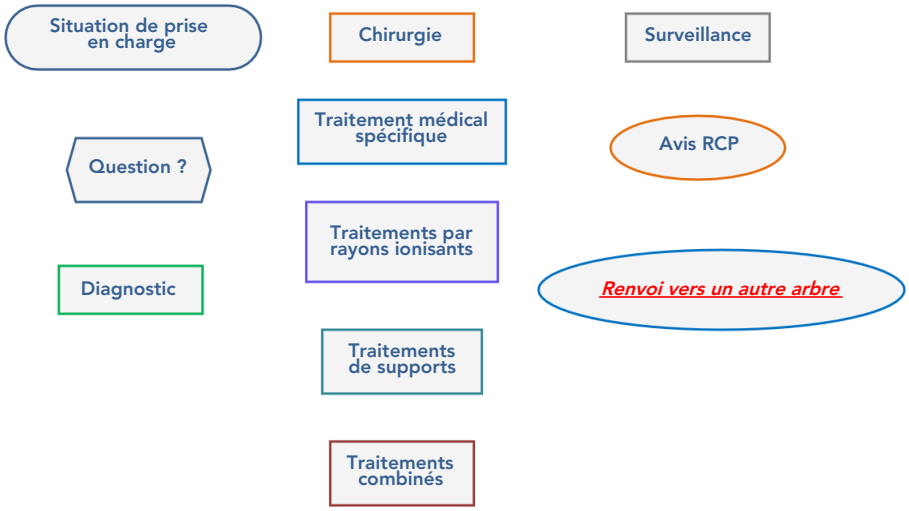
Sein (principes de prise en charge)

*Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Dispositifs Spécifiques Régionaux de Cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (**ONCOBFC**) et du Grand Est (**NEON**), en tenant compte des recommandations et règlementations nationales, conformément aux données acquises de la science au **5 avril 2024.***

Charte des arbres décisionnels



1. Généralités

- Cette référence 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 cancer du sein (CSAG) ou après un traitement de cancer du sein** ainsi que les modalités de préservation de la fertilité.

2. Diagnostic et bilans

- Ce chapitre comporte deux sous-chapitres :
  - le premier concerne le diagnostic du cancer du sein, effectué par le radiologue dans le cadre du dépistage organisé ou individuel, ou motivé par un signe d'appel clinique
  - le second concerne l'examen clinique tel qu'il est réalisé par le clinicien qui prend en charge la patiente (le chirurgien ou l'oncologue) ainsi que le bilan d'extension à distance.

2.1. Imagerie

Tout examen radiologique doit s'accompagner d'un examen clinique des seins de la patiente par le radiologue.

2.1.1. 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 :
  - 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).

2.1.2. Echographie mammaire

- Echographie à faire systématiquement pour toute lésion détectée, cliniquement ou radiologiquement.
- 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, multifocalité (avec mesure de la distance maximale entre les foyers), multicentricité.

2.1.3. Echographie ganglionnaire axillaire

- A réaliser en cas de lésion ACR4 ou ACR5
  - En cas d'anomalie (ganglion suspect ou douteux), un prélèvement doit systématiquement être réalisé (cytoponction ou microbiopsie).
  - Le compte-rendu devra impérativement indiquer : le nombre de ganglions suspects et leur localisation.
  - En cas de ganglions suspect de l'étage 3 de Berg, une exploration sus-claviculaire est recommandée.
  - Le ganglion le plus suspect devra être prélevé.
    - Option : pose d'un clip dans le ganglion prélevé (discussion avec le chirurgien).

2.1.4. IRM

- Idéalement réalisée par la même équipe qui a fait le bilan mammo-échographique.
- **Suspicion de tumeur** :
  - l'IRM mammaire est indiquée en cas de :
    - discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, afin de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion et d'en préciser la topographie
    - maladie de Paget du mamelon pour rechercher une lésion intramammaire
    - adénopathie axillaire évoquant une origine mammaire sans lésion primitive retrouvée sur mammographie/échographie mammaire
    - sein inflammatoire sans lésion identifiée en imagerie.
- **Tumeur connue** : dans le cadre du bilan d'extension locale, l'IRM mammaire est indiquée :
  - chez les femmes à très haut risque de cancer du sein, avec ou sans mutation connue (niveau de risque généralement défini lors d'une consultation génétique), notamment afin de rechercher une lésion additionnelle ipsi- ou controlatérale
  - en cas de difficulté d'évaluation, par le couple mammographie/échographie, de la taille tumorale ou du nombre de lésions, si un traitement conservateur est envisagé. Une multifocalité suspectée par l'IRM doit être confirmée par histologie
  - l'histologie lobulaire n'est pas en elle-même une indication systématique d'IRM mammaire : elle sera réalisée en cas de difficulté d'évaluation de la tumeur par le couple mammographie/échographie (notamment en cas de densité mammaire élevée)
  - l'indication de chimiothérapie néoadjuvante n'est pas en elle-même une indication d'IRM mammaire, qui sera réalisée en cas de difficulté d'évaluation de la taille tumorale par le couple mammographie/échographie.
- L'angiomammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative à celle-ci.
- L'échographie de second look doit idéalement être réalisée par la même équipe qui a réalisé l'IRM.

2.1.5. Synthèse diagnostique

- La conclusion du bilan d'imagerie doit comporter la catégorie d'évaluation ACR BI-RADS, pour chaque sein.
- Mentionner dans le dernier bilan avant prélèvement, l'ACR BI-RADS le plus péjoratif entre les différentes modalités.
- La synthèse de l'ensemble du dossier doit idéalement être réalisée par un médecin radiologue qui connaît l'ensemble du dossier.
- En cas de discordance clinique/radiologique, radiologique/histologique : présentation en RCP.

2.1.6. 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 ≥ 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 biopsier, 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.

- Pour plus de lisibilité, le bilan sénologique intégrant la mammographie et l'échographie doit se conclure par une classification ACR BI-RADS globale.

2.2. Actes invasifs diagnostiques

2.2.1. Biopsies à l'aiguille

2.2.1.1. 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 (il est souhaitable qu'il soit visible en échographie et en IRM) :
  - en cas de lésions de petite taille de repérage difficile
  - avant chimiothérapie néoadjuvante 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

2.2.1.2. 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, ACR 4, ACR 5)
  - les prélèvements sont assistés par aspiration de préférence.
- La mise en place d'un clip est :
  - indispensable : si le foyer ou la lésion sont de petite taille et peuvent disparaître suite aux prélèvements
  - utile : s'il y a plusieurs foyers (sur chacun des foyers).
- Si largage de plusieurs clips, utiliser dans l'idéal des clips de formes différentes pour une meilleure description des lésions.

- **Biopsie sous guidage IRM** :
  - indications (à valider en RCP) : lésions visibles uniquement par IRM (après bilan iconographique complet : mammographie et échographie ciblée)
    - BI-RADS 4
    - BI-RADS 5
  - la mise en place d'un clip est systématique.

2.2.2. Cytoponction

- **De la masse mammaire** : non recommandée en diagnostic primaire.
- **D'un ganglion axillaire** :
  - cytoponction d'un ganglion axillaire morphologiquement suspect : réalisable en première intention dans les équipes entraînées
  - la microbiopsie est à privilégier dans les autres cas.

2.2.3. 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.

2.2.4. Biopsie cutanée

- Diagnostic de l'atteinte cutanée d'une mastite carcinomateuse suspectée.
- Biopsie du mamelon en cas de maladie de Paget.

2.3. Examen clinique et bilan d'évaluation

- Réalisés par le clinicien qui prend en charge la patiente, le diagnostic ayant été posé.

2.3.1. Examen clinique

- Interrogatoire :
  - anamnèse : en essayant de préciser la date d'apparition de la lésion mammaire, (si autopalpée) l'évolutivité, la cinétique, la notion d'aspect inflammatoire
  - antécédents personnels, notamment carcinologique et gynécologique. Statut ménopausique
  - antécédents carcinologiques familiaux (en précisant l'âge de survenue) : cancer du sein ou des ovaires.
- Examen physique des seins :
  - inspection : recherche de déformation cutanée, inflammation, aspect en peau d'orange, nodule de perméation, rétraction et modification de l'aspect du mamelon (atteinte évoquant une maladie de Paget, rétraction, écoulement)
  - palpation mammaire : elle s'effectue en comprimant la glande contre le gril costal. Il faut préciser la position de la lésion dans le sein (quadrant atteint, rayon horaire, distance au mamelon) sa taille, sa dureté, sa mobilité et faire un schéma
  - palpation des aires ganglionnaires axillaires, sus et sous claviculaires, homo et controlatérales.
- Examen général : rechercher une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement), une hépatomégalie, des douleurs rachidiennes et du bassin et une anomalie de l'auscultation pulmonaire.

2.3.2. Examens complémentaires

2.3.2.1. Bilan biologique à distance

- A réaliser quelle que soit la taille de la tumeur :
  - NF plaquettes, bilan de coagulation, groupe sanguin si besoin
  - transaminases
  - gammaGT
  - phosphatases alcalines
  - calcémie, albumine (calcémie corrigée)
  - créatininémie
  - CA 15-3 (selon les habitudes).

2.3.2.2. Bilan d'extension à distance

Carcinomes *in situ*

- Pas de bilan d'extension.

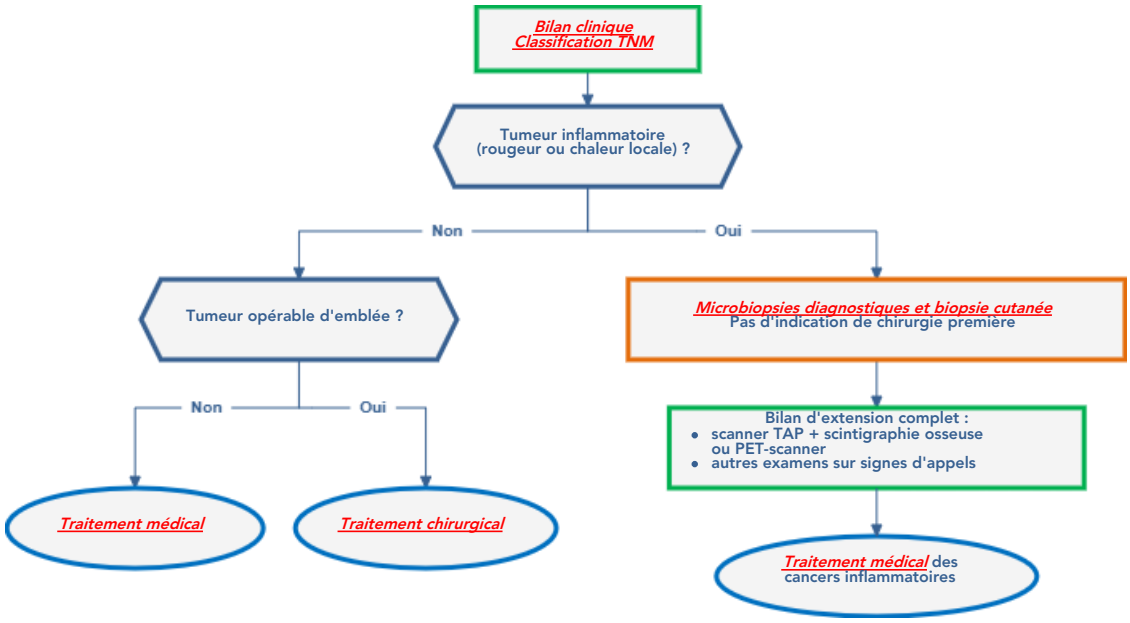
Carcinomes infiltrants

- Un bilan d'imagerie d'extension est **systématique** et idéalement réalisé avant chirurgie :
  - pour les tumeurs cT3-T4 : tumeurs de plus de 5 cm ou localement avancés avec extension directe à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue) et/ou à la peau
  - pour les tumeurs cT1N1, cT2N0 triple négatif, avec surexpression d'*HER2*, chez les femmes jeunes
  - pour les tumeurs inflammatoires (T4d)
  - pour les tumeurs cN+
  - avant chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante
  - après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique.
- Chez les autres 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** :
  - PET-TDM au 18F-FDG de préférence pour les stades IIB à IV, cancer du sein inflammatoire, suspicion de récidive, évaluation thérapeutique en cas de chimiothérapie néoadjuvante
  - scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse.

2.3.2.3. Explorations fonctionnelles

- Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG)
  - isotopique ou échographique
  - si un traitement par anthracyclines ou trastuzumab est prévu.

2.4. Conduite à tenir pour la prise en charge des tumeurs inflammatoires ou non inflammatoires



2.5. Bibliographie imagerie

- Arrêté du 22 février 2019 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif au programme de dépistage organisé et portant modification du cahier des charges du dépistage organisé du cancer du sein
  JORF numéro 0058 du 9 mars 2019
- Boyer B
  Imagerie sénologique.Conduites pratiques au quotidien
  Elsevier Masson 2020
- 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.
- INCa et SFSPM
  Traitements locaux régionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques/synthèse.
  Recommandations et référentiels Octobre 2021.
- Tardivon A.
  Imagerie de la femme : sénologie. 2014.

3. 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 doit être informée de la présentation de son dossier en RCP.

3.1. Description du cas soumis

3.1.1. 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.

3.1.2. Génétique oncologique

- Antécédent familial de cancer du **sein** ou de **l'ovaire** et **âge** de survenue.
- Autres antécédents de cancer (autres cancers avec un risque familial de variant délétère, pancréas et prostate notamment).
- Traitement prophylactique pour les femmes ayant un variant délétère de prédisposition au cancer.
- Critères de génétique oncologique à discuter en RCP dédiée avec les réseaux de surveillance :
  - gestes prophylactiques
  - forte prédisposition sans identification d'un variant délétère de prédisposition au cancer.

3.1.3. Comorbidités avec incidence directe sur les prises en charge

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

3.1.4. 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

3.1.5. 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 récidive 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.

3.1.6. Taille, poids, statut OMS

3.1.7. 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.
- Résultats complets de la biopsie (type de cancer, grade, récepteurs hormonaux, *HER2*, Ki67,...).

3.1.8. Type d'intervention et date

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

3.1.9. Bilan d'extension si indiqué

3.1.10. Compte-rendu anatomo-pathologique

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

3.1.11. Avis oncogériatrique

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

3.2. Question posée à la RCP

- Les dossiers "protocolaires" ne nécessitant pas de discussion en RCP, bénéficieront d'un enregistrement simple avec application de la référence.
- Dans le cas contraire, la ou les questions précises gênant l'application de la référence 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.

3.3. Propositions de la RCP

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

4. Anatomie pathologique

4.1. Microbiopsie mammaire : éléments du compte-rendu

4.1.1. 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)

4.1.2. Renseignements fournis par le médecin préleveur

- Informations demandées :
  - raisons ayant conduit à la biopsie
  - antécédents sénologiques
  - traitements antérieurs, en particulier néoadjuvants
  - 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.

4.1.3. 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/mm²)
    - score Ki67 selon les recommandations Ki67-recoGE.
  - pour un carcinome canalaire *in situ* :
    - préciser la présence ou non de nécrose, et la quantifier le cas échéant (en %, correspondant à la surface maximum de nécrose dans un canal par rapport à la surface de cellules carcinomateuses *in situ* dans ce canal)
    - 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.

4.2. Pièce opératoire mammaire : examen anatomo-pathologique

4.2.1. 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)

4.2.2. 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 néoadjuvants
  - 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 tumorothèque peut être réalisé (optionnel).

4.2.3. 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.

4.2.4. 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/mm²)
  - présence d'emboles vasculaires lymphatiques strictement péritumoraux, d'emboles dermiques. Concernant les emboles lymphatiques péritumoraux (il s'agit d'emboles sans ambiguïté), en apprécier l'importance de façon semi-quantitative. Proposition de restitution dans le compte-rendu pour les emboles lymphatiques (accord d'expert) :
    - il n'a pas été objectivé d'emboles lymphatiques péritumoraux
    - présence de rares emboles lymphatiques péritumoraux
    - présence de nombreux emboles lymphatiques péritumoraux
  - 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 de mastectomie avec conservation du mamelon, le compte-rendu doit préciser l'état de la berge sous-mamelonnaire et le cas échéant, l'état la recoupe sous-mamelonnaire
  - 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).

4.2.5. 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, et la quantifier le cas échéant (en %, correspondant à la surface maximum de nécrose dans un canal par rapport à la surface de cellules carcinomateuses *in situ* dans ce canal)
  - 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 de mastectomie avec conservation du mamelon, le compte-rendu doit préciser l'état de la berge sous-mamelonnaire et le cas échéant, l'état de la recoupe sous-mamelonnaire
  - 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.

4.3. Ganglions lymphatiques axillaires : éléments du compte-rendu

4.3.1. 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. En préciser le cas échéant l'étendue :
    - péri-capsulaire ≤ 2mm
    - péri-capsulaire >2mm
    - atteignant largement le tissu adipeux péri-ganglionnaire (Gooch, 2014).

4.3.2. 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.

4.4. Annexes

- Grade histopronostique
- Évaluation des récepteurs hormonaux
- Évaluation du statut *HER2*
- Evaluation du statut PDL1
- Évaluation de l'activité proliférative
- Signatures moléculaires
- Analyse des pièces opératoires après chimiothérapie

4.4.1. 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 Ellis : 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
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^2)
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

4.4.2. Evaluation des récepteurs hormonaux

(MacGrogan, 2014)

- 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 biopsier à nouveau (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.

- L'évaluation des récepteurs aux androgènes (RA) dans les tumeurs triple négatives n'est pas systématique, plutôt réservée aux essais cliniques.

4.4.3. Évaluation du statut *HER2*

(Franchet, 2021)

- 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 biopsier à nouveau (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 tester à nouveau *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 (≥ 90 % c.), mucineux (≥ 90 % c.), cribriforme (≥ 90 % c.), adénoïde kystique (≥ 90 % c.) et ± 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.

4.4.3.1. 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
0 négatif	Absence de marquage OU marquage membranaire faible, incomplet dans ≤ 10 % des cellules invasives	Non
1+ négatif	Marquage membranaire faible, incomplet dans >10 % des cellules invasives	Non
2+ équivoque	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
3+ positif	Marquage membranaire fort, complet dans >10 % des cellules invasives	Oui

4.4.3.2. 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 2018 (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	**AMPLIFIEE**	Aucun
<4	≥ 2	Groupe 2	• **Si 0 ou 1+ en IHC : Cf. commentaire** • Si 3+ en IHC : **AMPLIFIEE** • **SI *HER2* 2+ en IHC :** compter au moins 100 cellules pour voir si on reste dans cette catégorie ◦ **si oui : Cf. commentaire** ◦ si non : résultat de la nouvelle catégorie	**Si IHC 0, 1+, 2+** 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 NEGATIF *En revanche dans cette situation, si biopsie, il est important de contrôler à nouveau l'HER2 en IHC sur pièce opératoire*
≥ 6	<2	Groupe 3	• **Si 3+ en IHC : AMPLIFIEE** • **Si *HER2* 2+ en IHC** : compter au moins 20 cellules pour voir si on reste dans cette catégorie ◦ si on reste dans la catégorie : **AMPLIFIEE** ◦ si non : résultat de la nouvelle catégorie	
≥ 4 et <6	<2	Groupe 4	• **Si 3 + en IHC** : **AMPLIFIEE** • **Si *HER2* 2+ en IHC** : compter au moins 100 cellules pour voir si on reste dans cette catégorie. ◦ si oui : **Cf. commentaire** ◦ si non : résultat de la nouvelle catégorie *NB : si on est proche du cut off, refaire HER2 pour être sûr que ce n'est pas un 3+*	**Si IHC 0, 1+, 2+** 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 NEGATIF. *En revanche dans cette situation, si biopsie, il est important de contrôler à nouveau l'HER2 en IHC sur pièce opératoire* **Si IHC 3+** Aucun
<4	<2	Groupe 5	**NON AMPLIFIEE**	

- 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).
- Au terme de ces analyses (IHC seules en cas de tumeur 0, 1+ ou 3+ ou IHC et ISH en cas de tumeur 2+), 3 catégories de tumeurs peuvent être décrites :

- les tumeurs *HER2* négatives : IHC 0
- les tumeurs *HER2* faibles : 1+ ou 2+ sans amplification du gène *HER2*
- les tumeurs *HER2* positives : *HER2* 3+ et *HER2* 2+ avec amplification du gène *HER2.*

- **Les tumeurs *HER2* positives** peuvent bénéficier, quel que soit le stade de la maladie, de thérapies anti-HER2 classiques.
- **Les tumeurs *HER2* faibles** peuvent actuellement bénéficier, au stade métastatique (ou dans certains essais cliniques au stade adjuvant), de nouvelles thérapies anti-HER2 avec des anticorps drogue conjugués de nouvelle génération.
- A noter que ces scores *HER2* faibles ou ultra-faibles sont variables dans le temps (tumeurs initiales, récidives, métastases) (Bergeron, 2023) et qu'en cas de négativité initiale, il est important dans l'évolution de la maladie de pouvoir disposer de prélèvements ultérieurs voire itératifs.
- On peut également noter que la catégorie de tumeurs *HER2* ultra-faibles (de 1 à 10% de marquage complet ou incomplet faible) sera peut-être, à l'avenir, sensible à ces nouvelles molécules anti-HER2.

4.4.4. Évaluation de l'expression du PDL1 en vue d'un traitement par immunothérapie

- Il n'y a pas lieu actuellement de rechercher cette expression de PDL1 au stade initial, localisé, de la maladie.
- Il n'y a pas lieu actuellement de rechercher cette expression de PDL1 en situation néoadjuvante.
- Cette recherche se fait actuellement, à la demande du clinicien, au stade métastatique pour les tumeurs triples négatives.
- Le score à utiliser en pathologie mammaire est le CPS et le cut off de positivité est actuellement à 10 (≥ 10 ou <10).

4.4.5. Les tumeurs d'histologie ou de biologie particulière ayant une prise en charge différente

- Les tumeurs triples négatives ont dans leur immense majorité un pronostic défavorable (sauf les pT1a). Elles sont souvent chimiosensibles et sont donc par conséquent pratiquement toujours éligibles à un traitement par chimiothérapie.
- Dans ce groupe de tumeurs triples négatives, il convient néanmoins d'isoler certaines tumeurs très particulières, qui sont peu proliférantes, peu chimiosensibles et de très bon pronostic. Risque de surtraitement.
  - Les carcinomes adénosquameux de bas grade et les carcinomes cellules fusiformes fibromatose-like tous deux classés dans les carcinomes métaplasiques (qui ont très souvent des mutations du gène *PICK3CA*).
  - Les carcinomes sécrétoires (qui présentent un réarrangement du gène *NTRK3*).
  - Les carcinomes adénoïdes kystiques, dans leur variante classique (qui ont un réarrangement du gène *MYB*).
  - Les carcinomes à cellules hautes et à polarité inversée (qui ont souvent une mutation du gène *IDH2*).
- On peut noter qu'à la différence des tumeurs triples négatives classiques, elles ne présentent jamais de mutations du gène *P53*.
- Les tumeurs dites luminales androgènes ou carcinomes avec différentiation apocrine (RH-, *HER2+* ou – et RA+ >10 %) ne font pas partie de ce groupe de tumeurs de bon pronostic, mais leur chimiosensibilité est jugée mauvaise.

4.4.6. 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^2).

- **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 est recommandé dès la microbiopsie, mais, compte tenu de son caractère hétérogène, il doit être systématiquement réalisé, le cas échéant, sur les pièces opératoires.
  - Il est proposé d'utiliser dans cette référence, 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.**
  - **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'un 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.

4.4.7. Les signatures moléculaires pronostiques

- 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 récidive du carcinome du sein (Oncotype DX® , Endopredict® , Prosigna® PAM50...)
- En France, sont disponibles les tests Endopredict®, Oncotype DX® et Prosigna® 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 (HAS, 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 et/ou non amplifié.
- Le résultat du test apparait sous forme d'une estimation individuelle de la probabilité de récidive à distance à 10 ans (faible et élevée pour Endopredict® et faible, intermédiaire et élevée pour Oncotype DX® ou Prosigna®).

4.4.8. Analyse des pièces opératoires après chimiothérapie

- La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante 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 et nationales pour la standardisation du rapport pathologique de la maladie résiduelle après traitement néoadjuvant (Provenzano, 2015; Maran-Gonzalez, 2019).

- La conclusion anatomo-pathologique après chimiothérapie néoadjuvante 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'emboles tumoraux
  - 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.

4.4.8.1. 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.

4.4.8.2. 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.

4.4.8.3. 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 néoadjuvante (RCB) à l'aide du Residual Cancer Burden Calculator du MD Anderson (avec un guide de l'utilisateur) permettant d'élaborer une classe RCB et un score RCB.
- Évaluation macroscopique et microscopique de la pièce opératoire et des ganglions axillaires après chimiothérapie néoadjuvante. Elle est précisée sur le site du MD Anderson et doit permettre de mesurer la taille en 2 dimensions du lit tumoral résiduel (distance entre les amas tumoraux les plus éloignés), de réaliser une quantification exhaustive du % de cellules tumorales dans ce lit, et de préciser le nombre de ganglions encore atteints ainsi que la taille (une dimension) de la plus volumineuse atteinte ganglionnaire.
- Score CPS + EG : score à visée pronostique qui permet de calculer par anticipation, chez les patientes avec **cancer du sein RH+, non pCR, après chimiothérapie néoadjuvante**, la probabilité de survie sans métastase et la survie globale, à 5 ans. Peut aider à sélectionner les patients pour un traitement additionnel post néoadjuvant (Marmé; 2016 ; Roussot, 2024). Basé sur 4 critères :
  - le stade clinique pré-thérapeutique **c**TNM (synthèse examen clinique + imagerie + résultat de la microbiopsie)
  - le stade pathologique postchimiothérapie y**p**TNM
  - le statut des récepteurs à œstrogènes
  - le grade de la tumeur (nuclear grade).
- Trois de ces critères sont fournis par le pathologiste et figureront en clair dans le compte-rendu d'anatomo-pathologie. **L a RCP pourrait être le moment idéal pour intégrer des données cliniques et anatomo-pathologiques.**

4.4.9. Chirurgie prophylactique

4.4.9.1. 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-cyto-pathologique)
- **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
    - un prélèvement par quadrant au minimum.
- **Prise en charge microscopique** : habituelle.

4.4.9.2. 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-cyto-pathologique).
- **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.

4.5. Bibliographie anatomie pathologique

- Bergeron A, Bertaut A, Beltjens F, Charon-Barra C, Amet A, Jankowski C, et al.
  Anticipating changes in the HER2 status of breast tumours with disease progression—towards better treatment decisions in the new era of HER2-low breast cancers.
  Br J Cancer. 2023;129(1):122-34.

- Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A et al
  Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France.
  Ann Pathol. 2021 ;41:507-520

- Gooch J, King TA, Eaton A, Dengel L, Stempel M, Corben AD, Morrow M.
  The extent of extracapsular extension may influence the need for axillary lymph node dissection in patients with T1-T2 breast cancer.
  Ann Surg Oncol. 2014 Sep;21(9):2897-903

- 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.

- Maran-Gonzalez A, Franchet C, Duprez-Paumier R, Antoine M, Barlier C, Becette V, et al.
  Recommandations du GEFPICS pour la prise en charge des prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein.
  Ann de Pathol. 2019;39(6):383-98

- Marmé F, Lederer B, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Gerber B,et al.
  Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.
  Eur J Cancer. 2016 Jan;53:65-74.

- 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.

- Roussot N, Constantin G, Desmoulins I, Bergeron A, Arnould L, Beltjens F, Mayeur D, Kaderbhai C, Hennequin A, et al.
  Prognostic stratification ability of the CPS+EG scoring system in HER2-low and HER2-zero early breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.
  Eur J Cancer. 2024 May;202:114037.

- 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.

5. Classifications

5.1. Classifications TNM 8ème édition 2017

5.1.1. Tumeur primitive (T)

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

Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome *in situ.*
Tis (CCIS)	Carcinome canalaire *in situ.* Dans la classification 2017, le carcinome lobulaire *in situ* est considéré comme une lésion "bénigne" et est donc exclu de la classification pTNM.
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable. *Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction du type et de la taille de la tumeur.*
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
T1mic	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension. *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.*
T1a	0,1 cm < T ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension. • *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.* • *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.* • *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.*
T1b	0,5 cm < T ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.
T1c	1 cm < T ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur 2 cm < T ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b).
T4a	Extension à la paroi thoracique. *Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral.*
T4b	Œdème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein. *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.*
T4c	A la fois 4a et 4b.
T4d	Carcinome inflammatoire. *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.*

- *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 influer sur le classement.*

5.1.2. Adénopathies régionales (N)

(détectées à l'examen clinique ou radiologique)

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

[1] : 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, la biopsie-exérèse d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de la biopsie-exérèse 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.

5.1.3. Métastases à distance (M)

MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	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**

5.2. Classification histopathologique pTNM

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

5.2.1. 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.
- **Carcinome pluricentrique** : pour plusieurs carcinomes distants et/ou dans différents quadrants, la taille tumorale de la plus grande tumeur est reportée comme pT.

5.2.2. Adénopathies régionales (pN)

- Cette classification intègre la technique du **ganglion sentinelle** (Cf. aussi le chapitre "Chirurgie" et "Anatomie pathologique") 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 néoadjuvante (ypN0i+) n'est pas considérée comme PcR.

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

5.2.3. Classification par stade

0	Tis	N0	M0
IA	T1[2]	N0	M0
IB	T0, T1[2]	N1mi	M0
IIA	T0, T1[2]	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1[2], T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	tous T	N3	M0
IV	tous T	tous N	M1

2: T1 inclut T1mi

6. Chirurgie des cancers invasifs

6.1. Généralités

- Le diagnostic de cancer doit être connu en préopératoire et le dossier discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) avant la chirurgie.
- Si une mastectomie est prévue, une information doit être donnée dès le choix du geste chirurgical envisagé concernant les possibilités de reconstruction mammaire immédiate ou différée (en termes de délai et de technique).
- Si une chirurgie conservatrice est envisagée, les possibilités de correction en cas de séquelle esthétique d'un traitement conservateur (SETC) et de symétrisation controlatérale doivent également être évoquées.
- La reconstruction mammaire et la chirurgie de réduction de risque des cancers avec prédisposition génétique sont détaillées dans le chapitre 8.

6.2. Indications des mastectomies

- Toute indication de mastectomie doit être validée en RCP préopératoire. Les indications les plus fréquentes sont :
  - les lésions multicentriques (ne pouvant être prélevées en monobloc)
  - un rapport volume de la tumeur/volume du sein défavorable
  - un cancer inflammatoire
  - le désir de la patiente ayant un cancer mammaire
  - une prédisposition génétique connue
  - Les récidives d'un cancer du sein déjà traité par un traitement conservateur associant chirurgie et radiothérapie, en dehors de rares cas particuliers (détaillés dans le chapitre 6.5)
  - Les contre-indications à la radiothérapie doivent également être évoquées (syndrome de Li-Fraumeni, grossesse, antécédents de radiothérapie du thorax, sclérodermie...).
- Si une mastectomie est prévue, une information doit être donnée dès le choix du geste chirurgical envisagé concernant les possibilités de reconstruction mammaire immédiate ou différée (en termes de délai et de technique).

6.3. Techniques

6.3.1. Mastectomie totale

- Les techniques de mastectomie totale les plus utilisées sont au nombre de 3 :
  - Mastectomie totale emportant la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) et l'étui cutané.
  - Mastectomie sans conservation de la PAM mais avec conservation de l'étui cutané (elles sont souvent désignées par l'acronyme SSM : skin sparing mastectomy).
  - Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (elles sont souvent désignées par l'acronyme NSM : nipple sparing mastectomy).

6.3.2. Mastectomie partielle

- Une **mastectomie partielle** emporte la tumeur en totalité avec des berges macroscopiquement saines, et le cas échéant des recoupes tissulaires en berges saines. En cas de tumeurs multifocales, l'exérèse doit emporter en monobloc l'ensemble des lésions. L'exérèse est effectuée sur toute l'épaisseur du tissu mammaire jusqu'au plan musculaire. La pièce opératoire doit être orientée dans l'espace (fils, clips et/ou schéma) et non morcelée. En cas de lésion infraclinique, il est nécessaire de contrôler la qualité de l'exérèse par un examen radiologique peropératoire.

- La mastectomie partielle doit permettre un contrôle local satisfaisant avec 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.
  - en cas d'*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. 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 néoadjuvante : une marge supérieure ou égale à 2 mm reste recommandée pour l'*in situ.*
  - les décisions de reprise chirurgicale doivent être 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 de clips dans le site tumoral opératoire est recommandée (en particulier pour guider la surimpression du lit tumoral lors de la radiothérapie).
- En ce qui concerne la PAM, elle peut être préservée sous réserve que l'exérèse puisse être *in sano*.

6.3.3. Chirurgie des tumeurs opérables d'emblée

- **Tumeur opérable d'emblée par chirurgie conservatrice** : tumeur permettant une exérèse complète avec un résultat esthétique satisfaisant et des marges histologiques saines et suffisantes. L'éxérèse doit être faite en monobloc pour les lésions multifocales.
- Certains types tumoraux nécéssitent un traitement systémique néoadjuvant même si les tumeurs sont opérables d'emblée. (Cf. chapitre Traitement médical).

Références :

- INCa. Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques - thésaurus partie 1. Collection Recommandations et référentiels / Recommandations de pratique clinique. 2021
- INCa. Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques - thésaurus partie 2. Collection Recommandations et référentiels / Recommandations de pratique clinique. 2022.

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

6.4.1. Généralités

- L'identification suivie de l'exérèse du ganglion sentinelle (GS) est la technique de référence pour les patientes ayant un creux axillaire cliniquement et radiologiquement normal, traitées pour une tumeur T0 T1 T2 (des exceptions peuvent être discutées en RCP).
- Cette technique doit être réalisée par une équipe entraînée (chirurgien, médecin nucléaire, anatomopathologiste) ayant rédigé des procédures chirurgicales, anatomo-pathologiques et isotopiques communes.

6.4.2. Techniques

- Le choix des méthodes de détection :
  - La détection par radio-isotopes technétiés, associés ou non au bleu patenté, est recommandée.
  - En cas de lymphoscintigraphie positive ou de détection d'un signal au bloc opératoire, l'injection systématique de bleu n'est pas obligatoire en raison du risque allergique.
  - En cas de lymphoscintigraphie blanche, il est recommandé de rechercher à la sonde gamma au bloc opératoire un éventuel signal. En l'absence de signal percutané, une injection de bleu patenté est recommandée (sauf contre-indication allergique).
  - Le vert d'indocyanine peut être utilisé par des équipes entrainées et les traceurs magnétiques font l'objet d'une évaluation.
- La voie d'injection
  - L'injection peut être périaréolaire ou péritumorale.
- La lymphoscintigraphie
  - La lymphoscintigraphie planaire est la technique de scintigraphie recommandée en première intention.
  - Le marquage cutané systématique du GS n'est pas recommandé.
- **Palpation peropératoire** : lors de la réalisation du prélèvement du GS, le creux axillaire doit être palpé et tout ganglion suspect doit être prélevé.
- En l'absence de GS identifié par la double technique, un curage axillaire est recommandé.
- **La réalisation d'un examen extemporané** du GS
  - n'est plus systématique en cas de traitement conservateur pour les tumeurs cT0-T2 N0 clinique et radiologique hors contexte particulier (contre-indiquant de multiples anesthésies).
  - Cet examen est recommandé, si possible, dans toutes les situations où un curage axillaire est recommandé si le GS est positif (afin d'éviter une seconde intervention) :
    - critères d'exclusion de l'essai ACOSOG Z0011
    - traitements néoadjuvants sans atteinte ganglionnaire initiale
    - en cas de mastectomie, un examen extemporané est recommandé uniquement si un curage axillaire est envisagé en cas de GS positif, l'alternative étant la radiothérapie axillaire.

6.4.3. Indications

6.4.3.1. Dans les carcinomes *in situ*

- Cf. Prise en charge d'un carcinome *in situ*

6.4.3.2. Dans les cancers infiltrants

- **La procédure sentinelle est indiquée** :
  - pour les patientes cN0 (clinique et/ou radiologique) : sous réserve d'un bilan clinique et d'imagerie du creux axillaire, cette procédure chirurgicale axillaire peut être proposée pour des tumeurs unifocales ≤ 50 mm (T0 T1 T2)
  - pour certaines lésions T3 ou T4b de petite taille (avec examens clinique et échographique axillaires normaux et bilan à distance normal), l'exérèse du GS peut être discutée en RCP.
- Un curage axillaire est recommandé d'emblée pour les tumeurs localement avancées (T3-T4) en particulier les tumeurs T4d, étant donné le risque d'atteinte ganglionnaire et l'absence de données de la littérature sur ces sous-groupes de patientes.
- Les indications peuvent être **élargies aux situations suivantes** :
  - en cas de ganglion axillaire palpable mobile (N1) après une échographie axillaire éventuellement complétée par une cytologie ou une microbiopsie ganglionnaire confirmant l'absence d'atteinte ganglionnaire
  - pour les tumeurs multifocales
  - après chirurgie tumorale préalable ou chirurgie mammaire (esthétique ou réduction mammaire)
  - en cas de biopsie axillaire positive : la technique du GS peut être discutée s'il existe un seul ganglion suspect à l'échographie avec biopsie positive, si les critères de l'ACOSOG Z0011 sont réunis (cT1-T2N0, traitement conservateur, traitement systémique adjuvant associé). Dans ce cas, il faut clipper le ganglion métastatique en pré-opératoire et réaliser si possible une lymphoscintigraphie permettant d'identifier les autres GS qui doivent être retirés ainsi que le ganglion métastatique clippé (cette procédure est en cours d'évaluation et doit être discutée en RCP).

- **En situation néoadjuvante** :
  - En cas de cN0 clinique et radiologique (avec ou sans biopsie négative), en l'absence de bénéfice démontré de le réaliser avant et de son éventuel impact négatif sur le score RCB après chimiothérapie néoadjuvante, le prélèvement du GS est recommandé après la chimiothérapie néoadjuvante.
  - En cas d'atteinte histologique du GS, un curage axillaire complémentaire est recommandé selon l'INCa. Des situations particulières doivent faire l'objet d'une discussion en RCP.

- **Indications de curage axillaire d'emblée** :
  - L'échec de détection du GS impose la réalisation d'un curage axillaire.
  - Un curage axillaire doit être réalisé d'emblée dans les situations suivantes :
    - Atteinte ganglionnaire clinique cN1 ou cN >1 et confirmée par cytologie ou histologie, en dehors de critères particuliers devant être discutés en RCP.
    - Tumeurs localement avancées (T3-T4) en particulier T4d, considérant cependant que pour certaines lésions T3 ou T4b de petite taille (avec examens clinique axillaire, échographique axillaire normaux et bilan à distance normal), une lymphadénectomie sélective sentinelle peut être discutée en RCP.
    - La patiente doit être informée de la morbidité du curage axillaire et de celle du ganglion sentinelle qui, si elle est moindre, n'est pas nulle.

6.4.4. Curage axillaire complémentaire en cas de GS micro ou macrométastatique

- **En cas de traitement conservateur** :
  - en cas de cellules tumorales isolées et/ou de 1 ou 2 GS micrométastatiques, la réalisation d'un curage axillaire ou d'une radiothérapie ganglionnaire n'est pas recommandée.
  - en cas de 1 ou 2 GS macrométastatiques sans rupture capsulaire macroscopiquement visible, la réalisation d'un curage axillaire n'est pas recommandée si un traitement systémique adjuvant est associé. Une radiothérapie ganglionnaire sus et sous-claviculaire est recommandée. Concernant la radiothérapie axillaire, son indication ou sa non-indication doit être discutée en prenant en compte les facteurs de mauvais pronostic.
- **En cas de mastectomie** :
  - en cas de cellules tumorales isolées et/ou de 1 ou 2 GS micrométastatiques, la réalisation d'un curage axillaire ou d'une radiothérapie ganglionnaire n'est pas recommandée.
  - en cas de 1 ou 2 GS macrométastatiques, un complément thérapeutique axillaire par curage axillaire ou radiothérapie axillaire complémentaire est recommandé.
- **Quelle que soit la chirurgie** : À partir de 3 GS positifs ou en cas de rupture capsulaire macroscopiquement visible, un curage axillaire est recommandé.
- **Dans tous les cas, l'abstention ou la décision de curage axillaire devra être validée en RCP** et modulée en fonction des comorbidités des patientes et de l'impact des informations pouvant être apportées par le curage axillaire sur les indications des traitements adjuvants.

6.4.5. Surveillance

- Le creux axillaire doit être surveillé selon les mêmes modalités et avec la même périodicité que le sein.

6.5. Traitement chirurgical d'une récidive locorégionale après traitement conservateur

6.5.1. Le traitement de la récidive locale

- Tous les cas de rechutes locorégionales et de prises en charge chirurgicales doivent être discutés en RCP préthérapeutique sur la base des éléments complets du bilan d'extension.
- En cas de récidive locale, la mastectomie totale est recommandée comme traitement de référence. La reconstruction immédiate doit être évoquée avec la patiente, en tenant compte des comorbidités et des contre-indications.
- Un deuxième traitement conservateur avec radiothérapie peut être proposé après discussion en RCP, avec des résultats semblant identiques sur la survie globale et survie sans récidive en comparaison avec la mastectomie, avec en revanche un taux de complications, notamment esthétiques, élevé. Il est à réserver aux patientes n'ayant pas de facteur de risque de seconde récidive / facteurs de mauvais pronostic :
    - délai entre la chirurgie de la tumeur primaire et le diagnostic de la récidive supérieur à 5 ans
    - taille inférieure à 2 cm
    - type non lobulaire
    - unifocal
    - grade 1 ou 2
    - exérèse complète
    - pas de CCIS étendu associé
    - âge supérieur à 50 ans
    - statut ganglionnaire N0
- La réalisation d'une deuxième chirurgie conservatrice sans radiothérapie sur le sein n'est pas recommandée puisqu'elle diminue de façon significative la survie globale et spécifique par rapport à la mastectomie de rattrapage sans radiothérapie.

6.5.2. Le contrôle de l'aisselle

- Tous les cas de rechutes locorégionales et de prises en charge chirurgicales doivent être discutés en RCP préthérapeutique sur la base des éléments complets du bilan d'extension.
- **Après un curage axillaire initial**, la recherche du GS est recommandée si un GS positif modifie la prise en charge de la patiente en termes de traitement systémique et/ou de radiothérapie. Si ce n'est pas le cas, aucun prélèvement chirurgical ganglionnaire n'est recommandé.
    - En cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire, et si la biopsie ganglionnaire préopératoire est positive, une adénectomie est recommandée.
    - En cas de drainage aberrant, la réalisation du geste ganglionnaire doit être laissée à l'appréciation du chirurgien qui prend en charge la patiente
    - Si la technique du GS est réalisée et que le GS est positif en extemporané ou en cas d'échec de la technique du GS, une exploration digitale per-opératoire est recommandée avec ablation des ganglions suspects.
- **Après un GS initial**, le curage axillaire ne doit pas être réalisé de manière systématique, une recherche de GS pouvant être proposée.
    - En cas de biopsie ganglionnaire préopératoire positive, un curage axillaire est recommandé.
    - En l'absence de suspicion radiologique d'atteinte axillaire ou si la biopsie ganglionnaire préopératoire est négative, une lymphadénectomie sélective sentinelle est recommandée en première intention si la connaissance du statut ganglionnaire présente un intérêt pour la patiente pour adapter le traitement.
    - Si ce GS est macrométastatique, un curage axillaire est recommandé.
    - En cas d'atteinte micrométastatique ou de cellules tumorales isolées, l'indication ou non de curage axillaire doit être discutée en RCP.
    - En cas d'échec de la technique du GS, un curage axillaire est recommandé.

6.5.3. Bibliographie ganglion sentinelle

- Boileau J, Poirier B, Basik M, et al.
  Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study.
  J Clin Oncol. 2015;33(3):258-264.
- Boughey J, Suman V, Mittendorf E, 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(14):1455-1461.
- Brackstone M, Baldassarre F, Perera F, et al.
  Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline.
  J Clin Oncol. 2021;39(27):3056-3082.
- Brousse S, Lafond C, Schmitt M, et al.
  Peut-on surseoir au curage axillaire en cas de carcinome mammaire invasif avec envahissement ganglionnaire ?.
  Gynecol Obstet Fertil Senol. 2024;52(3):132-141.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al.
  Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†.
  Ann Oncol. 2019;30(8):1194-1220.
- Classe J, Bordes V, Campion L, et al.
  Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study.
  J Clin Oncol. 2009;27(5):726-732.
- Fu J, Chen H, Yang J, 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(9):e105316.
- Galimberti V, Cole B, Viale G, 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;19(10):1385-1393.
- Giuliano A, Hunt K, Ballman K, 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(6):569-575.
- Giuliano A, Ballman K, McCall L, 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;318(10):918-926.
- INCa.
  Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques - thésaurus partie 1.
  Collection Recommandations et référentiels / Recommandations de pratique clinique. 2021
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, 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(7):609-618.
- Li C, Zhang P, Li R, 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;41(8):958-966.

7. Prise en charge d'un carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

7.1. Chirurgie

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

7.2. Bilan d'extension

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

7.3. Radiothérapie

- **La radiothérapie du sein est systématique après chirurgie conservatrice.**
- Un boost peut être proposé dans certains cas (marge ≤ 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-groupe défini pour lequel on peut se passer d'irradiation après chirurgie conservatrice.
- 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 ≤ 2 mm, pour des lésions très étendues, pour les femmes jeunes, après discussion en RCP.

7.4. Bibliographie CCIS

- 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, et al.
  RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation.
  J Clin Oncol. 2015;33(7):709-715.
- Solin L, Gray R, Hughes L, 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(33):3938-3944.
- Wong J, Chen Y, Gadd M, 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(2):343-350.

8. 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 mastectomie.
- La reconstruction peut intervenir dans le même temps que l'ablation 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, le bénéfice de la RM sur la qualité de vie a été rapporté (Jagsi, 2015). La RM améliore la satisfaction sur l'aspect esthétique et le bien-être psychosocial et sexuel des patientes traitées par mastectomie, tout en diminuant le risque de lymphœdème.

8.1. Types de reconstruction

On distingue deux grands types 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.
  - Il n'y a pas de recommandation de changement systématique d'implant en l'absence d'usure ou de signe fonctionnel, même au-delà de 10 ans. Les seuls implants autorisés sont ceux dont l'enveloppe est lisse ou microtexturée.
  - Il n'y a pas de recommandation ni de consensus sur la surveillance des implants. Généralement il est conseillé à chaque patiente porteuse d'un implant mammaire un suivi clinique régulier, associé à une échographie ou une IRM si besoin.
  - La durée de vie des implants est très variable et individuelle.
  - 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 pédiculée (grand dorsal, *transverse rectus abdominis myocutaneous* ou 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 (Cf. Recommandations de la HAS).

8.2. Différentes modalités de reconstruction

- Les **différentes modalités** 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 RM n'augmente pas le risque de récidive et ne retarde pas le diagnostic de récidive.
- La RM 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.
- L'équipe doit informer la patiente de toutes les techniques chirurgicales disponibles de RM. Si le chirurgien ne pratique pas une technique, il doit pouvoir référer sa patiente vers un centre qui la pratique.

8.3. La reconstruction mammaire immédiate (RMI)

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

8.3.1. 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** (pronostic esthétique meilleur en l'absence de radiothérapie) et **non exclusives** sont :
  - mastectomie de réduction de risque
  - carcinome *in situ* étendu parfois associé à des territoires de micro-invasion
  - récidive suite à un traitement conservateur
  - traitement conservateur d'un carcinome canalaire infiltrant dont les berges ne sont pas saines, la RMI pouvant intervenir 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.
- Facteurs de risque de complications :
  - antécédent de radiothérapie
  - présence de cicatrices
  - conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire
  - ptose
  - hypertrophie mammaire
  - réduction de l'étui cutané
  - comorbidités : tabagisme, obésité, diabète...
- En cas de cancer infiltrant, la RMI peut être proposée même en cas de chimiothérapie ou de radiothérapie adjuvante. Cette indication de RMI doit tenir compte des comorbidités afin de ne pas entraîner un retard dans la prise en charge.
- Le cancer inflammatoire reste une contre-indication absolue à la RMI avec conservation de l'étui cutané.
- En cas d'indication de radiothérapie, la patiente doit être informée de l'augmentation du risque de complications et de dégradation du résultat esthétique.

8.3.2. Types de mastectomie utilisés

- En cas de RMI, la technique de référence est la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (SSM) +/- de la plaque aréolo-mamelonnaire (NSM).
- La contre-indication de mastectomie avec conservation de l'étui cutané est le stade T4.
- La préservation de la PAM dans le cadre d'une mastectomie avec conservation de l'étui cutané n'est pas possible en cas de sein ptosé ou volumineux.
- Les contre-indications de la mastectomie avec conservation de la PAM (NSM) sont :
  - une infiltration de la PAM clinique et/ou radiologique
  - la maladie de Paget
  - un écoulement mamelonnaire en rapport avec le cancer.
- L'examen de la région rétro mamelonnaire doit être fait
  - soit sur biopsie rétro mamelonnaire
  - soit par l'analyse de la limite rétro mamelonnaire repérée sur la pièce de mastectomie.
  - en cas de positivité du prélèvement rétro mamelonnaire, la PAM doit être enlevée
- 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 / pré pectorale ou dans le cadre d'une inversion des séquences thérapeutiques).
- La RMI peut faire appel aux techniques de reconstruction avec prothèses (prothèse définitive ou d'expansion) ou aux techniques autologues.

8.3.3. Bénéfices/complications

- La patiente doit être bien informée en préopératoire des bénéfices attendus de la RM 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 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.

8.4. La reconstruction mammaire différée (RMD)

- La reconstruction peut être réalisée au plus tôt 6 mois après la fin d'une radiothérapie ou plus tôt en l'absence de 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 RM, 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 RM, si l'état général de la patiente le permet.
- Le refus de reconstruction doit être respecté.
- Une maladie métastatique n'est pas une contre-indication absolue à la réalisation d'une RMD, en tenant compte de l'avis de l'oncologue.

8.5. Corrections des séquelles esthétiques des traitements conservateurs (SETC)

- Après un traitement conservateur, le sein traité peut être déformé ou asymétrique par rapport au sein controlatéral.
- En cas de creux ou de déformation, un lipomodelage peut être proposé si les critères suivants sont réunis :
  - Rémission locale
  - IRM mammaire et mammographie/échographie normales datant de moins de 6 mois
  - Traitements terminés depuis 2 ans.

8.6. Bibliographie reconstruction mammaire

- 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 cutanéograisseux 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) et les sociétés savantes
  - 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
  - Reconstruction du sein avec les lambeaux de la face interne de la cuisse - le lambeau de gracilis (TMG, TUG) ou le lambeau de PAP https://www.sofcpre.fr/src/fiches-informations/fr/reconstruction-du-sein-avec-les-lambeaux-de-la-face-interne-de-la-cuisse.pdf
  - Surveillance des implants mammaires – ANSM 2019

8.7. Chirurgie de réduction de risque mammaire

8.7.1. Chirurgie de réduction de risque mammaire chez une patiente non atteinte

- **En cas d'identification d'un variant délétère d'un gène de prédisposition au cancer du sein : demande de chirurgie de réduction de risque bilatérale**
  - En cas de demande d'une chirurgie de réduction de risque, celle-ci peut être acceptée après passage du dossier en RCP. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant un certain âge qui varie selon les gènes. Dès la formulation de la demande et jusqu'à la décision finale, la femme doit être accompagnée par une équipe pluridisciplinaire incluant :
    - oncogénéticien
    - psychologue
    - chirurgien.
  - La patiente doit bénéficier d'un temps de réflexion avant la réalisation de cette chirurgie.
  - Une mastectomie de réduction de risque nécessite une surveillance clinique parfois associée à une imagerie (à discuter en fonction du type de chirurgie et de reconstruction).

- **En cas de haut risque familial du cancer du sein en l'absence de variant délétère identifié**
  - Dans une famille non informative, la surveillance proposée dépend du risque de cancer qui est évalué par le logiciel de calcul de risque (CanRisk). Le calcul doit être 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 ≥ 20 %, ou porteuse d'un variant de signification inconnue, la surveillance par imagerie proposée sera identique à celle des porteuses de mutation.
  - Une chirurgie de réduction de risque mammaire peut être discutée si le risque est >30 %.

8.7.2. Mastectomie controlatérale chez une patiente présentant ou ayant présenté un premier cancer du sein

- **Variant délétère d'un gène de prédisposition au cancer du sein : demande de mastectomie de réduction de risque controlatérale**
  - La RCP doit évaluer sur cette demande en tenant compte :
    - de l'état physique et psychologique de la patiente ainsi que de ses comorbidités
    - de l'histologie de la tumeur et du pronostic du cancer précédent.
  - Le temps thérapeutique doit être privilégié au temps prophylactique si possible, ce dernier ne devant pas retarder la prise en charge de la maladie.

- **Variant délétère non identifié : demande de mastectomie de réduction de risque controlatérale.**
  - De manière générale, la mastectomie de réduction de risque controlatérale ne doit pas être proposée en cas de cancer unilatéral.
  - Si une femme est demandeuse d'une mastectomie de réduction de risque controlatérale, il est nécessaire de l'informer que la réduction du risque de cancer controlatéral est démontrée mais que la mastectomie de réduction de risque n'a pas d'impact en termes de survie globale dans de nombreux cas.
  - Il existe toutefois des situations où un bénéfice sur la survie est démontré (femmes jeunes sans comorbidités, ayant un cancer de bon pronostic).
  - Le recours à une RCP est recommandé afin de valider ce geste chirurgical si la patiente en fait la demande, en tenant compte de son âge, ses comorbidités ainsi que du pronostic du cancer unilatéral.
  - L'IRM mammaire est nécessaire dans le bilan pré-thérapeutique si une mastectomie de réduction de risque controlatérale est envisagée.
  - Des modèles d'estimation de risque de cancer du sein peuvent être utilisés par la RCP pour aider à la décision de mastectomie de réduction de risque controlatérale.

8.7.3. Bibliographie chirurgie de réduction de risque mammaire

- Institut National du Cancer.
  Recommandations professionnelles.
  Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique - Cancer du sein. Août 2009.

- Mathelin C, Barranger E, Boisserie-Lacroix M, Boutet G, Brousse S, Chabbert-Buffet N, et al.
  Modalités et morbidité des mastectomies de réduction de risque en dehors du risque avéré de prédisposition héréditaire : recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).
  Gynecol Obstet Fertil Senol. 1 févr 2022;50(2):121 9.

- Mathelin C, Barranger E, Boisserie-Lacroix M, Boutet G, Brousse S, Chabbert-Buffet N, et al.
  Indications des mastectomies de réduction de risque en dehors du risque avéré de prédisposition héréditaire : recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).
  Gynecol Obstet Fertil Senol. 1 févr 2022;50(2):107 20.

- Mathelin C, Barranger E, Boisserie-Lacroix M, Boutet G, Brousse S, Chabbert-Buffet N, et al.
  Non-genetic indications for risk reducing mastectomies: Guidelines of the national college of French gynecologists and obstetricians (CNGOF).
  Innovative Practice in Breast Health. 1 mars 2024;1:100003.

- Mathelin C, Barranger E, Boisserie-Lacroix M, Boutet G, Brousse S, Chabbert-Buffet N, et al.
  Techniques and complications of non-genetic risk reducing mastectomies: Guidelines of the National College of French Gynecologists and Obstetricians (CNGOF).
  Innovative Practice in Breast Health. 1 mars 2024;1:100002.

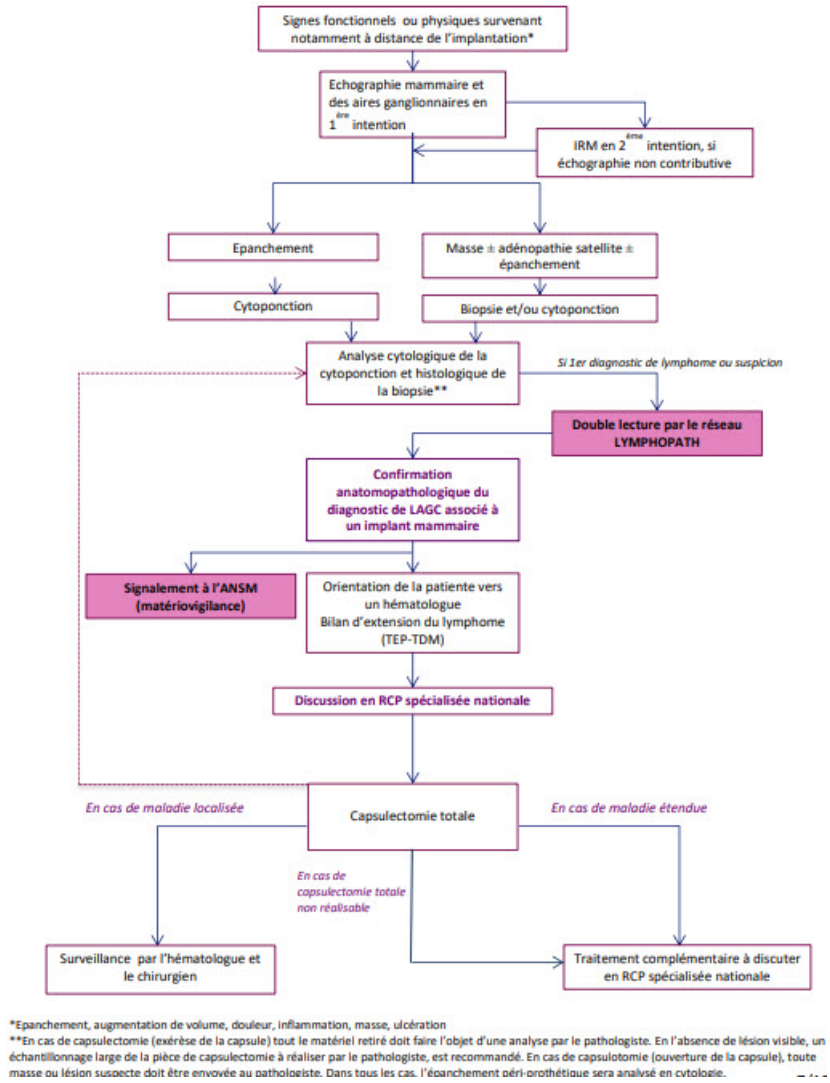
8.8. Le Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules (LAGC)

- **Le Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules (LAGC)** lié aux implants mammaires est une pathologie exceptionnelle 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** (surface macrotexturée, seul élément jugé responsable à ce jour).
- 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 éventuellement associée à une IRM mammaire doit être réalisée dans le cadre du bilan radiologique. S'il existe un épanchement péri-prothétique, celui-ci doit être ponctionné sous contrôle échographique en vue d'une analyse cytologique du liquide (présence de lymphocytes CD30 +, ALK -), à la recherche d'un LAGC-AIM.
- Chaque cas de LAGC-AIM doit être déclaré dans le cadre du réseau LYMPHOPATH, et doit être présenté en RCP nationale.
- 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.

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 LAG

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



*Epanchement, augmentation de volume, douleur, inflammation, masse, ulcération
**En cas de capsulectomie (exérèse de la capsule) tout le matériel retiré doit faire l'objet d'une analyse par le pathologiste. En l'absence de lésion visible, un échantillonnage large de la pièce de capsulectomie à réaliser par le pathologiste, est recommandé. En cas de capsulotomie (ouverture de la capsule), toute masse ou lésion suspecte doit être envoyée au pathologiste. Dans tous les cas, l'épanchement péri-prothétique sera analysé en cytologie.

9. Radiothérapie

9.1. Généralités

- Cette référence se rapporte aux **indications** de la radiothérapie (RT) après traitement chirurgical conservateur ou non, et en cas d'absence de traitement chirurgical.
- Les indications et les contraintes de dose au volume cible et organes à risque suivent les recommandations de Recorad 2.

9.2. Aire mammaire : principes et indications

9.2.1. 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).
  - Une abstention complète de RT est possible selon comorbidités et caractéristiques tumorales.
  - **Surimpression dans le lit tumoral : 16 Gy** (équivalent) par photons ou électrons, en séquentiel ou concomitant
    (Renoult, 2014 ; Bartelink, 2015).
    - Option : Abstention possible de surimpression dans le lit tumoral si patiente >60 ans ou >50 ans avec marge saine, T1, RH+ et grade I ou II
    - Elle peut être proposée : si âge ≥ 50 ans avec au moins un facteur de risque : grade III, emboles vasculaires, phénotype triple.
- Le schéma d'hypofractionnement extrême 26 Gy en 5 fractions (FAST FORWARD) peut être une option en l'absence de surimpression.
- 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.
- En cas d'oncoplastie, il faut préciser au mieux la topographie lésionnelle avec le chirurgien.
- 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.

9.2.2. Après traitement non conservateur (mastectomie)

- **Indications** :
  - en cas d'envahissement ganglionnaire **macro N+**, l'irradiation de la paroi thoracique est systématique
  - en cas de micrométastases : elle peut être proposée
    - si au moins 2 facteurs de risque : âge <40, grade III, emboles vasculaires ; phénotype triple négatif
    - en tenant compte du ratio nombre N+/nombre ganglions analysés.
  - pour les **pN-** elle est proposée :
    - si T >5 cm (**pT3**)
    - si envahissement musculaire ou cutané (**pT4**)
    - si la taille de la tumeur 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'emboles 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.
  - 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.

9.3. Aires ganglionnaires : principes et indications

9.3.1. pN0i+

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

9.3.2. Chaîne mammaire interne (CMI)

- 45 à 50 Gy en normofractionné ou schéma modérément hypofractionné 40Gy/15fc .
- 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 une 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).
- Selon les recommandations proposées par le RECORAD, une stratification en groupes prédictifs peut être utilisée pour faire le choix de l'irradiation de la chaine 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	• Atteinte prouvée (biopsie positive) ou fortement suspecte (tomographie par émission de positons (TEP)- scannographie positive) • Atteinte ganglionnaire axillaire importante (≥ 4 ganglions atteints), d'autant que la tumeur est centrale ou interne avec des critères d'agressivité (femme jeune, grade 3, récepteurs hormonaux non exprimés, emboles vasculaires)
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	• Tumeur externe avec atteinte axillaire modérée (1-3 ganglions atteints) • Tumeur des quadrants internes pN0 notamment si pT >2cm et au moins un des critères suivants présents : ◦ âge <40 ans ◦ grade 3 ◦ présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires ◦ tumeur triple négative
4	Sous-groupe ne bénéficiant pas de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	Tumeur externe et pas de ganglion histologiquement atteint. Peut être discuté si multiples facteurs de risques : • âge <40-50 ans • grade 3 • présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires • tumeur triple négative

- 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; Brenner, 2014)).
- 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, 2013 ; Taylor, 2017).

9.3.3. Aire sus-claviculaire

- 45 à 50 Gy ou schéma modérément hypofractionné 40Gy/15fc.
- Mixage photons et électrons ou photons seuls.
- Champ plus ou moins large selon qu'on inclut ou pas le 3ème étage de Berg (région sous-claviculaire/apex de l'aisselle) en fonction de l'atteinte ganglionnaire axillaire (et/ou du nombre de ganglions prélevés).

- **Indications :**
  - **pN1 (pN+ macrométastase)**
  - **pNmic**
    - si T2 interne ou T3, T4 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 T3 T4** peut se discuter si présence d'au moins 1 facteur de risque :
    - âge <40 ans
    - grade 3
    - présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires
    - tumeur triple négative
    - multicentricité : à discuter au cas par cas.

9.3.4. Aire axillaire

- 50 Gy en normofractionné ou schéma modérément hypofractionné 40Gy/15fc.
- 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 ; Bartels, 2023), 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. Une rééducation précoce est recommandée après la chirurgie.
- Nécessité d'utiliser une technique adaptée à une couverture optimale des volumes et de cacher la tête humérale (Offersen, 2015)

9.4. En cas de traitement néoadjuvant

- 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.
- Si mammectomie
  - En cas de ypN0 : les indications d'irradiation pariétale se basent sur le stade clinique pré-chimiothérapie, en l'absence de données précises permettant de modifier les indications de radiothérapie en fonction de la réponse. En pratique, l'irradiation pariétale est recommandée chez les patientes qui étaient cT3-T4 ou cN1 au diagnostic (Avis d'experts).
  - En cas de ypN+ : chez les patientes ypN+ après CTNA, l'irradiation pariétale est recommandée (Grade C).
- Irradiation ganglionnaire CMI sus-claviculaire ± axillaire :
  - En cas de cN0 ypN0 après CTNA, l'irradiation ganglionnaire n'est pas recommandée (Grade C).
  - En cas de cN+ ypN0 après CTNA, le non recours à une irradiation ganglionnaire peut être discutée en RCP et proposée en fonction des facteurs pronostiques (Avis d'experts).
  - En cas d'atteinte ganglionnaire ypN1 :
    - l'irradiation ganglionnaire sus- et sous-claviculaire est recommandée (Grade B)
    - l'irradiation de la CMI est recommandée en cas de tumeur interne (Avis d'experts). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (TEP-TDM positive, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire.
  - En cas d'atteinte ganglionnaire ypN2-3 :
    - l'irradiation ganglionnaire sus- et sous-claviculaire +/- de la chaîne mammaire interne (CMI) est recommandée (Grade B). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (TEP-TDM positive, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire
    - l'irradiation ganglionnaire axillaire peut être proposée après discussion en RCP en cas d'envahissement axillaire majeur et en évaluant la balance bénéfice/risque (Avis d'experts).

9.5. 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 ou égal 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.

- Pour les **patientes très âgées** et/ou avec **comorbidités majeures**, sur le sein seul :
- 1 fraction de 6,5 Gy par semaine (risque de fibrose majorée en cas de volume mammaire important) avec
  - 6 fractions si tumeur en place
  - 5 fractions en postopératoire.
- Une abstention complète de RTH est possible selon comorbidités et caractéristiques tumorales.

9.6. Cas particuliers

- **Irradiation partielle du sein (IPS)**
  (Strnad, 2016 ; Strnad, 2015 ; Polgar, 2009 ; Veronesi, 2013 ; HAS, 2016)
  - Elle peut être envisagée pour les patientes de plus de 50 ans avec une tumeur luminale et un faible risque de récidive locale : T1N0.
  - 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.
  - Radiothérapie externe selon le schéma hypofractionné 40 Gy/15 fractions.
  - Radiothérapie per opératoire par photons de basse énergie ou électrons, à compléter par radiothérapie postopératoire selon histologie définitive.

- **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 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).
  - 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).
      (Kaidar, 2019)

9.7. 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 ?
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al.
  Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial.

Lancet Oncol. janv 2015;16(1):47-56.

- Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, et al.
  Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial.
  J Clin Oncol. 20 avr 2023;41(12):2159 65.
- 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.
- 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.
- Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al.
  [Radiotherapy of breast cancer].
  Cancer Radiother. sept 2016;20 Suppl:S139-146.
- 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.
- Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al.
  FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial.
  Lancet. 2020 May 23;395(10237):1613-1626.
- Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al.
  ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer.
  Radiother Oncol. janv 2015;114(1):3 10.
- 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.

- Rais F, Tsui JMG, Daianska A, Faye MD, Lambert C, David M, et al.
  Extreme weekly locoregional hypofractionated radiation in elderly women with non-metastatic breast cancer.
  Radiother Oncol. sept 2021;162:156 61.
- 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.
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al.
  Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial.
  Lancet Oncol. déc 2013;14(13):1269-77.
- 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.

9.7.1. 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

9.7.2. 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

9.7.3. 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

9.7.4. 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]

9.7.5. 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, Jenssen 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

9.7.6. 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

9.7.7. 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.

9.7.8. 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. Traitement médical

10.1. Généralités

- Le traitement médical dépend du sous-type histologique et comporte plusieurs modalités :
  - la chimiothérapie
  - l'hormonothérapie
  - les thérapies ciblées
  - les biphosphonates.

- L'indication dépend de la **surexpression ou non de *HER2*** et de la **présence des récepteurs hormonaux** (Curigliano, 2023)
- 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
  - les emboles vasculaires
  - l'existence d'un variant délétère germinal *BRCA*
  - les signatures génomiques.

- La participation à un essai thérapeutique est recommandée.
- Les carcinomes canalaires et lobulaires infiltrants sont traités de la même façon.
- Pour une utilisation pratique de cette référence, il est distingué plusieurs sous-types de carcinome infiltrant du sein :
  - le carcinome RE+ *HER2* non surexprimé ou amplifié (*HER2*-)

- le carcinome *HER2* surexprimé ou amplifié (*HER2*+)
- le carcinome triple négatif
- les cas particuliers, carcinome triple négatif de bon pronostic.

- **Les guidelines de l'ESMO définissent différents sous-types :**

Sous-type	Caractéristiques clinico-pathologiques		Remarques
Luminal A	• RE positif (≥ 10 %) • *HER2* négatif • Ki67 bas • RP élevé • Signature moléculaire à faible risque (si disponible)		Les scores Ki67 doivent être interprétés à la lumière des valeurs locales des laboratoires
Luminal B	• RE positif • *HER2* négatif • et Ki67 haut ou RP bas • Signature moléculaire à haut risque (si disponible)	• RE positif • *HER2* positif • Tout Ki67 • Tout RP	
HER2 Non luminal	• *HER2* positif • RE négatif • RP négatif		
Basal-like	= **triple négatif** (canalaire) : • RE négatif • RP négatif • *HER2* négatif		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 récidive à distance.

RP : récepteurs à la progestérone
RE : récepteurs aux estrogènes
(Senkus, 2015).

- Les indications des traitements (néo)adjuvants sont discutées en RCP en tenant compte :
  - des caractéristiques tumorales, ganglionnaires, immunohistochimiques et génomiques
  - des morbidités de la patiente
  - du souhait de la patiente.
- **Le type de protocole est à adapter à l'âge physiologique : nécessité d'un dépistage des fragilités par l'échelle G8 chez les plus de 75 ans, avec évaluation onco-gériatrique requise si score inférieur ou égal à 14/17.**

10.2. Sous-types histologiques

10.2.1. Carcinome RE+ *HER2*-

Les tumeurs RE+ sont hormonosensibles, indépendamment du statut des RP. Les RP interviennent pour la différenciation luminal A / B.

10.2.1.1. Risque de récidive bas

- Tous les facteurs pronostiques ci-dessous sont respectés :
  - âge >35 ans
  - taille tumorale <10 mm
  - grade 1
  - pas d'envahissement ganglionnaire
  - Ki67 faible
  - pas d'emboles vasculaires.
- Hormonothérapie à discuter.

10.2.1.2. Risque de récidive élevé

- Au moins un des facteurs pronostiques ci-dessous présent :
  - taille tumorale >5 cm (pT3)
  - grade 3
  - au moins un ganglion envahi (pN1) chez la femme pré-ménopausée
  - au moins 4 ganglions envahis (pN2) chez la femme ménopausée.
- La chimiothérapie doit être proposée. La chimiothérapie néoadjuvante est à discuter.
  - Proposer les meilleurs schémas de chimiothérapie ; **polychimiothérapie** comportant une **anthracycline** (épirubicine ou doxorubicine) et un **taxane** (docétaxel ou paclitaxel) selon un schéma séquentiel : (Peto, 2012)
  - Préférence pour les schémas « dose dense » (Citron, 2003 ; Petrelli, 2015 ; Möbus, 2018 ; Gray EBCTcG, 2019)
    - 3 ou 4 AC – 9 ou 12 paclitaxel hebdomadaire (Mamounas, 2005)
    - 3 ou 4 EC – 9 ou 12 paclitaxel hebdomadaire
    - 3 EC - 3 docétaxel (Roche, 2006)
    - 4 AC - 4 docétaxel (Bear, 2006)
  - Alternative pour les patients ne pouvant avoir d'anthracycline
    - 6 docétaxel cyclophosphamide (TC) (Nitz, 2019)
    - 4 docétaxel cyclophosphamide (TC) (Jones, 2006)
  - Alternative pour les patients ne pouvant avoir de taxane
    - 6 EC (FASG, 2001)
- Hormonothérapie à proposer nécessairement, qu'il y ait chimiothérapie ou pas.
- A discuter les traitements anti-PARP (Cf. chapitre Thérapies ciblées).

10.2.1.3. Risque de récidive intermédiaire

- Toutes les situations n'entrant pas dans le cadre ni « de risque de récidive bas » ni « de risque de récidive élevé ».
- Population pouvant bénéficier des **signatures génomiques**. L'HAS a publié le 22 novembre 2023 une actualisation de la population éligible à l'utilisation des signatures génomiques chez les femmes atteintes de cancer du sein de stade précoce, RH+/*HER2*- et de grade 2 (HAS, 2023) : « Au sein de cette population, elle introduit une distinction selon le statut ménopausique des femmes ou leur âge.

- **Chez les femmes en phase post-ménopausique (ou âgées de plus de 50 ans)**, les nouvelles données conduisent :
  - à élargir le recours aux quatre signatures génomiques à des patientes présentant des tumeurs avec un envahissement ganglionnaire plus prononcé qu'un micro-envahissement, en allant désormais jusqu'au niveau N1 (1 à 3 ganglions envahis).

- **Chez les patientes en préménopause (ou âgées de 50 ans et moins),** l'utilisation des signatures génomiques est désormais restreinte à deux populations particulières :
  - les patientes présentant une tumeur de taille pT2 (comprise entre 2 et 5 cm) et sans envahissement ganglionnaire (N0). Pour ces patientes, en cas de tumeur présentant une taille supérieure à 3 cm, le recours à la signature génomique devra être considéré après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire ;
  - les patientes présentant une tumeur de taille PT1c (comprise entre 1 et 2 cm) et sans envahissement ganglionnaire (N0). Pour ces patientes, avant toute prescription de la signature génomique, il conviendra aux prescripteurs de s'assurer à l'aide de l'algorithme PREDICT NHS (Fagerlund, 2019) que le gain potentiel induit sur la survie globale à 10 ans par la chimiothérapie adjuvante est bien supérieur à 2 %, et ce afin d'éviter une prescription à tort de chimiothérapie.

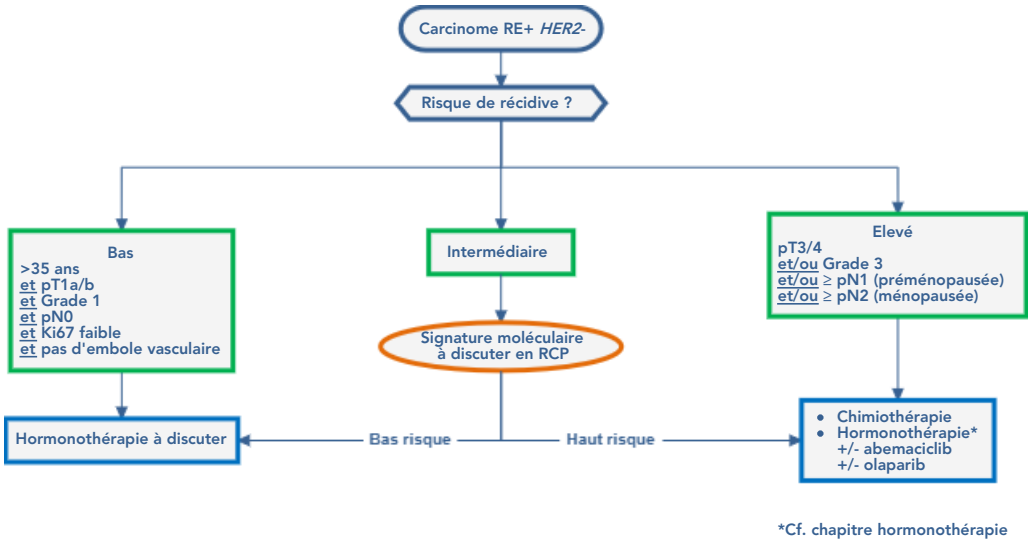
- En dehors de ces deux populations, le recours aux signatures génomiques n'est pas indiqué chez des patientes en préménopause (ou âgées de 50 ans et moins).
- Il est à noter que les données pertinentes chez les patientes en préménopause (ou âgées de 50 ans et moins) n'étant disponibles qu'avec la signature génomique Oncotype DX, seule cette signature génomique peut être utilisée au sein des deux populations caractérisées ».

- **Une utilité clinique potentielle qui reste encore à confirmer pour accéder au remboursement.** Les quatre signatures génomiques commercialisées en France sont actuellement financées de manière dérogatoire au titre de l'encouragement à l'innovation via le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). Elles se sont vu attribuer en 2019 par la HAS un service attendu insuffisant au motif d'une insuffisance de données probantes pour les signatures de 1ère génération (Oncotype Dx, Mammaprint) ou de leur absence pour les signatures de 2ème génération (Prosigna, Endopredict). Depuis, les travaux visant à démontrer l'utilité clinique des signatures génomiques sont toujours en cours. La HAS n'a donc pas pu statuer sur leur remboursement par l'Assurance maladie dans le cadre du droit commun.
- Les conclusions de ce rapport pouvant passer pour être restrictives, il est préconisé de valider en RCP toute prescription d'un test génomique.
  - Si intérêt de la chimiothérapie adjuvante confirmée, voir chapitre Risque de récidive élevé.
  - Hormonothérapie à proposer nécessairement, qu'il y ait chimiothérapie ou pas.
  - A discuter les traitements anti-PARP.

10.2.1.4. La chimiothérapie néoadjuvante

- C'est une chimiothérapie à base d'**anthracycline et taxanes** comportant 4 ou 3 cycles avec une anthracycline (épirubicine ou doxorubicine) puis 4 ou 3 cycles avec un taxane (docétaxel ou paclitaxel).
- 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.

10.2.1.5. Traitement médical du carcinome RE+ *HER2-*



10.2.2. Carcinome *HER2* surexprimé ou amplifié (*HER2+*)

10.2.2.1. Population concernée

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

10.2.2.2. Modalités thérapeutiques

Trastuzumab

- Le traitement de référence des tumeurs surexprimant *HER2* est le trastuzumab.
- La durée du traitement est de 1 an (Pivot, 2013).
- Il n'y a pas d'indication à un traitement par trastuzumab sans chimiothérapie associée.
- Les schémas d'administration :
  - Formulation intra-veineuse avec une dose de charge à 8 mg/kg, puis une dose à 6 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 52 semaines au total.
  - Formulation sous-cutanée sans aucun ajustement de dose par rapport au poids (600 mg toutes les 3 semaines) ni dose de charge (Hamizi, 2013).

Chimiothérapie

- La chimiothérapie doit contenir un taxane.
- 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.
- Les protocoles :
  - 3 EC - 3 docétaxel + trastuzumab (Romond, 2005)
  - 4 AC - 12 paclitaxel + trastuzumab (Joensuu, 2006)
  - 6 carboplatine - docétaxel + trastuzumab (Slamon, 2011)
  - 12 paclitaxel hebdomadaire + trastuzumab (Tolaney, 2015)
  - Options :
    - 4 docétaxel cyclophosphamide + trastuzumab (Jones, 2013)
    - 6 docétaxel cyclophosphamide + trastuzumab

10.2.2.3. Stratégie thérapeutique

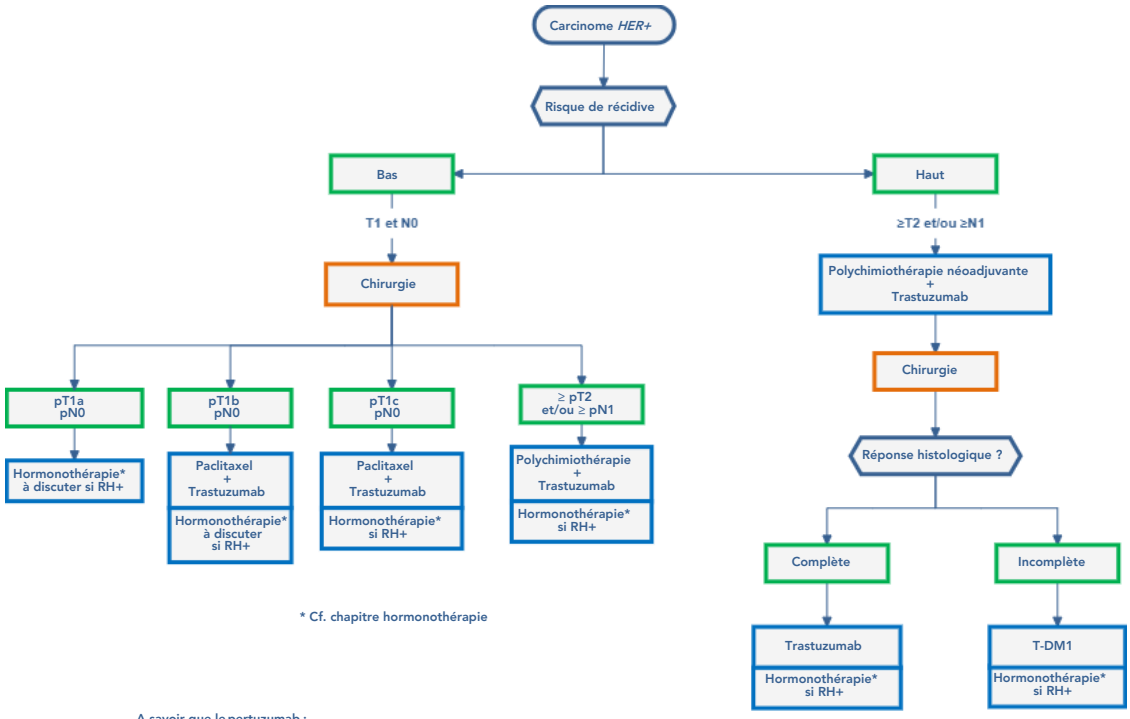
- Pas de chimiothérapie si tous les facteurs pronostiques suivants sont respectés :
  - Taille tumorale <10 mm
  - Pas d'envahissement ganglionnaire
  - RH+.

- Dans les autres cas, la chimiothérapie doit être discutée.
  - T ≤ 2 cm et N0 : une chirurgie d'emblée peut être proposée.
    - Si pT ≤ 2 cm, pN0, traitement adjuvant par 12 paclitaxel hebdomadaire + trastuzumab.
    - Si pT >2 cm et/ou pN+, traitement adjuvant par polychimiothérapie + trastuzumab.
    - Et en plus, dans les cas ou RH +, hormonothérapie.
  - T >2 cm ou N+ : la chimiothérapie néoadjuvante est l'**option préférentielle**.
    - A proposer une polychimiothérapie + trastuzumab.
    - Et en plus, dans les cas ou RH +, hormonothérapie.

- A savoir que le pertuzumab :
  - a une AMM comme traitement néoadjuvant du cancer du sein *HER*+ localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce à risque élevé de récidive, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, chez l'adulte. Mais **pas de remboursement dans cette indication en France** (Gianni, 2012).
  - a une AMM en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie comme traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce *HER2* positif avec un risque élevé de récidive. Mais **pas de remboursement dans cette indication en France** (von Minckwitz, 2017; Piccart, 2021).

- Si **chimiothérapie néoadjuvante à base de taxanes et de trastuzumab** :
  - le trastuzumab-emtansine (TDM-1) en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce *HER2* + qui présentent une maladie résiduelle invasive (absence de réponse complète histologique) au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques (von Minckwitz, 2023; Loibl, 2024).
  - Un traitement par pertuzumab en adjuvant permet une augmentation significative de la survie sans évènement invasif à 3 ans, surtout chez les patientes avec envahissement ganglionnaire. Ce traitement bénéficie d'une AMM européenne mais n'est pas remboursé dans cette indication en France.
  - Concernant le nératinib, avis défavorable au remboursement « dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes présentant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de *HER2* et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an » (Chan, 2021).

10.2.2.4. Traitement médical du carcinome HER2+



10.2.3. Carcinome triple négatif

10.2.3.1. Population concernée

- Carcinome caractérisé par défaut d'expression et des récepteurs aux œstrogènes (<10 %), et des récepteurs à la progestérone (<10 %), et des récepteurs à *HER2* (par immunohistochimie +, ou, ++ sans amplification FISH ou CISH ou SISH).

10.2.3.2. Modalités thérapeutiques

Immunothérapie

- L'immunothérapie doit être proposée en cas de chimiothérapie néoadjuvante (Schmid, 2020)
  - Si taille ≥ 2 cm et/ou N+
  - Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2.
  - Il est indiqué en cas de cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque.
  - Dans cette indication, pas besoin de rechercher l'expression de PD-L1 et du CPS.
  - **17 injections** au total sur une durée de 1 an, 8 séances avant la chirurgie et 9 séances après.
  - Il n'y a pas d'indication à un traitement par pembrolizumab sans chimiothérapie associée.

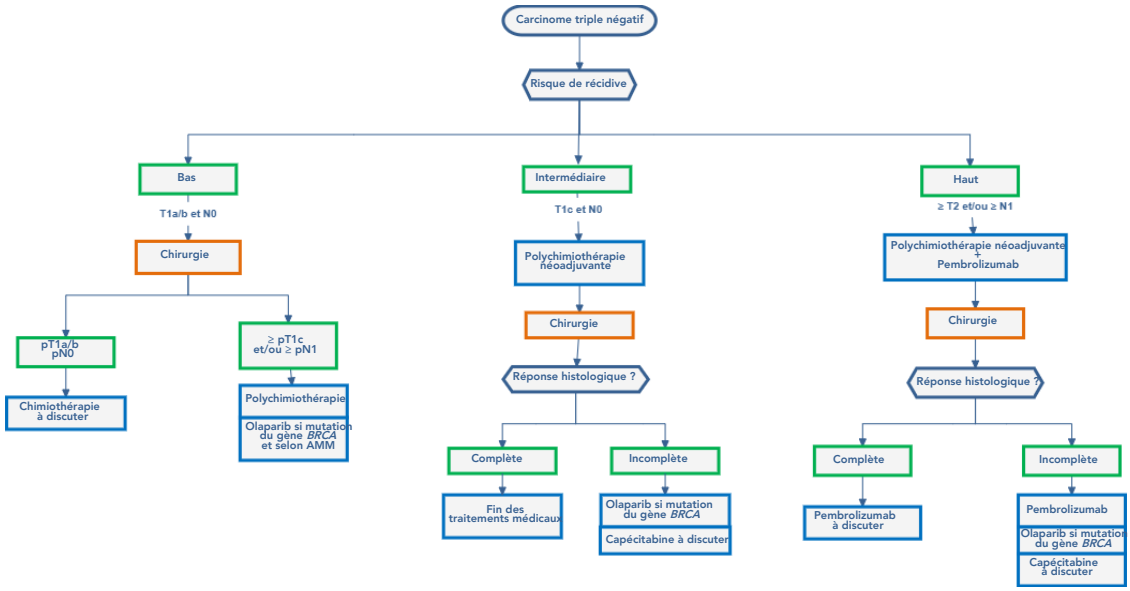
Chimiothérapie

- Proposer les meilleurs schémas de chimiothérapie : **polychimiothérapie** comportant une **anthracycline** (épirubicine ou doxorubicine) et un **taxane** (docétaxel ou paclitaxel) selon un schéma séquentiel.
- Avant la mise en place des anthracyclines, une évaluation cardiaque est obligatoire sans retarder la mise en place du traitement. La surveillance est ensuite adaptée au cas par cas.
- Les protocoles :
  - Préférence pour les schémas « dose dense » (Citron, 2003 ; Petrelli, 2015 ; Möbus, 2018 ; Gray, 2019)
    - 3 ou 4 AC – 9 ou 12 paclitaxel hebdomadaire (Mamounas, 2005)
    - 3 ou 4 EC – 9 ou 12 paclitaxel hebdomadaire
    - 3 EC - 3 docétaxel (Roche, 2006)
    - 4 AC - 4 docétaxel (Bear, 2006)
  - Intérêt majeur des sels de platine en association avec les anthracyclines et les taxanes (Zhang, 2016 ; Geyer, 2022 ; Shepherd, 2022)
    - 12 carboplatine + paclitaxel hebdomadaires – 4 EC ou 4 AC.

10.2.3.3. Stratégie thérapeutique

- Chirurgie d'emblée si taille tumorale <10 mm et absence d'envahissement ganglionnaire.
  - pT1a ou pT1b et pN0 : chimiothérapie à discuter (Curigliano, 2023)
  - >pT1b et/ou pN1 (ou plus) : chimiothérapie adjuvante.
- Dans les autres cas, la chimiothérapie néoadjuvante est l'option préférentielle.
  - <T2 et N0 : chimiothérapie SANS immunothérapie.
  - ≥T2 et/ou N1 : chimiothérapie AVEC immunothérapie selon le schéma de l'étude Keynote 522 ; 12 carboplatine + paclitaxel (séances hebdomadaires) puis 4 EC ou 4 AC (toutes les 3 semaines).
- En l'absence de réponse pathologique complète :
  - un traitement anti-PARP doit être discuté en cas de mutation germinale du gène *BRCA*.
  - une chimiothérapie par capécitabine en adjuvant peut être discutée (Masuda, 2017). En l'absence de documentation, nous ne recommandons pas la prescription de la capécitabine en association avec l'immunothérapie.

10.2.3.4. Traitement médical du carcinome triple négatif



10.2.4. Carcinomes de bon pronostic

- Sont concernés :
  - Carcinome tubuleux pur
  - Carcinome mucineux pur
  - Carcinome cribriforme pur
  - Carcinome papillaire solide
  - Carcinome adenoide cystique
  - Carcinome sécrétoire
  - Carcinome métaplasique de bas grade.
- La chimiothérapie est bien souvent inutile.
- L'hormonothérapie est à discuter en cas d'expression des RE.

10.3. 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).

10.3.1. Principes généraux

- En cas d'indication de chimiothérapie et d'hormonothérapie, ces traitements sont séquentiels (chimiothérapie puis hormonothérapie).
- Les protocoles de chimiothérapie doivent être adaptés à la situation clinique et peuvent être modulés selon les besoins (tolérance, souhaits du patient...).
- L'instauration de la chimiothérapie adjuvante doit se faire le plus rapidement possible, notamment en cas de triple négatif ou *HER2*+ surexprimé (Raphael, 2016).
- Proposer les meilleurs schémas de chimiothérapie. Les différents protocoles sont énumérés dans chaque sous-type histologiques.
- La pose de site implantable ou de voie veineuse centrale est recommandée.

10.3.2. La chimiothérapie néoadjuvante

10.3.2.1. Objectifs

- La chimiothérapie néoadjuvante, placée avant la chirurgie, ne permet pas d'améliorer la survie globale par rapport à la chimiothérapie adjuvante.
- Elle autorise un taux de conservation mammaire ou ganglionnaire plus important.
- Elle permet d'évaluer la chimiosensibilité (appréciée sur la pièce opératoire) qui pourra orienter les traitements postopératoires. Pour les sous-types « *HER2* surexprimé » et « triple négatif », l'obtention d'une réponse complète histologique est un facteur pronostique important.

10.3.2.2. Indications

- 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.
  - phénotype agressif : triple négatif ou *HER2* surexprimé.
- 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.

10.3.3. Modalités thérapeutiques

- Le chirurgien doit obligatoirement voir la patiente avant le début de la chimiothérapie.
- Son **administration** se fait :
  - sur la base d'une description tumorale détaillée, après consultation chirurgicale préalable et la mise en place d'un repère intra tumoral.
  - sur preuve histologique avec détermination des facteurs pronostiques (type histologique, grade, récepteurs hormonaux, statut HER2).
- 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.
- L'indication de la **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).

10.4. Toxicité cardiaque

10.4.1. Généralités

- 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.

10.4.2. Surveillance et traitement de la cardiotoxicité induite par les traitements anti-HER2

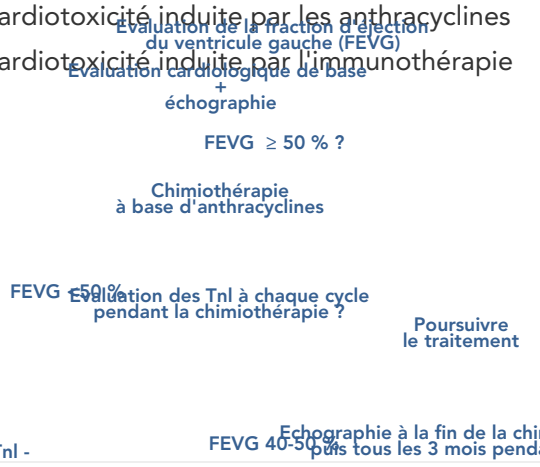
- Périodicité de la surveillance cardiaque : avant l'initiation du traitement par trastuzumab puis tous les 3 mois durant le traitement (soit à 0-3-6-9-12 mois).
- Une évaluation cardiologique est indiquée en début de traitement s'il existe des troubles cardiaques détectés lors du premier examen.
- Possibilité de prévention cardiaque : par carvédilol ou lisinopril pendant l'administration de trastuzumab mais bénéfice 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.

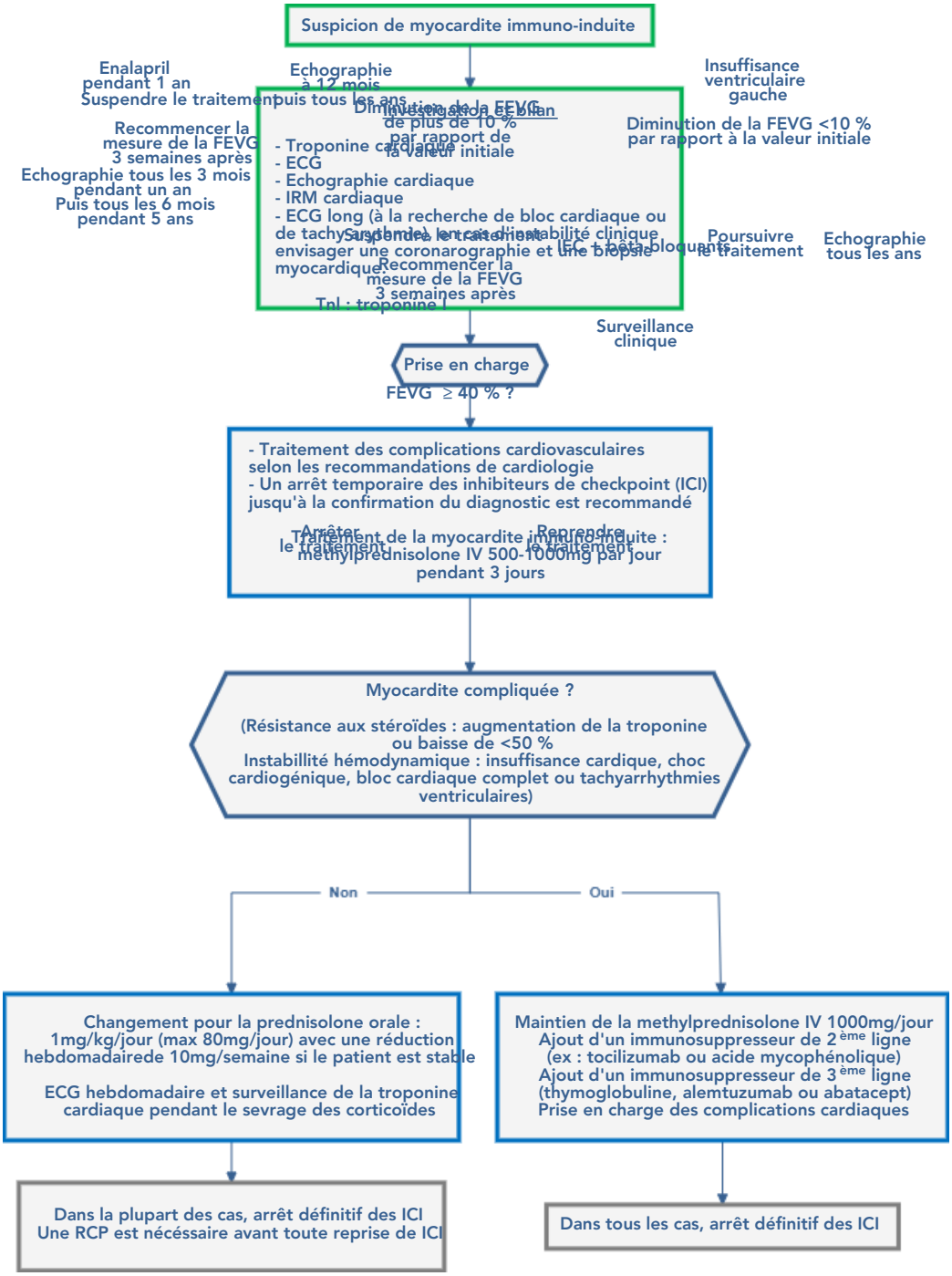
- **Conduite à tenir avec le traitement par trastuzumab chez les patients asymptomatiques, à partir de la surveillance de la FEVG** :
  - Poursuite ou arrêt de traitement par trastuzumab (ESMO Clinical Practice Guide-lines) :

10.4.3. Surveillance et traitement de la cardiotoxicité induite par les anthracyclines

10.4.4. Surveillance et traitement de la cardiotoxicité induite par l'immunothérapie

(Haanen, 2022)





10.5. Bibliographie chimiothérapie et toxicité cardiaque

- Baena Cañada JM, Ramírez Daffós P, Díaz Díaz V, Estalella Mendoza S, Díaz Gómez L, González Calvo E, *et al.*
  Experience with a simplified format of decision making tool adjuvant! Online in breast cancer patients.
  Rev Calid Asist. 2010;25(4):228 31.

- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, *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.
  J Clin Oncol. 1 mai 2006;24(13):2019 27.

- Bedard PL, Di Leo A, Piccart-Gebhart MJ.
  Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer.
  Nat Rev Clin Oncol. janv 2010;7(1):22 36.

- Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, *et al.*
  Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients.
  Cancer. 1 juin 2006;106(11):2337 44.

- Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, *et al.*
  Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial.
  Clin Breast Cancer. févr 2021;21(1):80-91.e7.

- Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, *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. 15 avr 2003;21(8):1431 9.

- Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, *et al.*
  Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023.
  Ann Oncol. nov 2023;34(11):970 86.

- Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, *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. 1 août 2017;28(8):1700 12.

- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al.
  Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines.
  Ann Oncol. oct 2012;23 Suppl 7:vii155-166.

- Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, 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. 9 mai 2015;385(9980):1863 72.

- 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. 6 avr 2019;393(10179):1440 52.

- EBCTCG, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, 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. 4 févr 2012;379(9814):432 44.

- Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, 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. 10 oct 2011;29(29):3877 84.

- French Adjuvant 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. 1 févr 2001;19(3):602 11.

- Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al.
  Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial.
  Annals of Oncology. 1 avr 2022;33(4):384-94.

- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, 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. janv 2012;13(1):25 32.

- Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al.
  Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.
  Annals of Oncology. 1 déc 2022;33(12):1217 38.

- Hamizi S, Freyer G, Bakrin N, Henin E, Mohtaram A, Le Saux O, et al.
  Subcutaneous trastuzumab: development of a new formulation for treatment of HER2-positive early breast cancer.
  Onco Targets Ther. 2013;6:89 94.

- Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Küemmel S, 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. 10 sept 2017;35(26):3046 54.

- HAS.
Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce.
Rapport d'évaluation technologique; 2019.

- HAS, ICANS.
Recherche recommandations et référentiels de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines.
Recommandations et référentiels; 2023.

- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al.
Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.
N Engl J Med. 23 févr 2006;354(8):809 20.

- Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I, 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. oct 2013;14(11):1121 8.

- Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al.
Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer.
J Clin Oncol. 1 déc 2006;24(34):5381 7.

- Loibl S, Mano M, Untch M, Huang CS, Mamounas E, Wolmark N, et al.
Abstract GS03-12: Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis.
Cancer Research. 2 mai 2024;84(9_Supplement):GS03-12.

- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al.
Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28.
J Clin Oncol. 1 juin 2005;23(16):3686 96.

- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al.
Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy.
N Engl J Med. 1 juin 2017;376(22):2147 59.

- Möbus V, Jackisch C, Lück HJ, du Bois A, Thomssen C, Kuhn W, et al.
Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial.
Ann Oncol. 1 janv 2018;29(1):178-85.

- Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van de Velde AO, Visser O, Rutgers SM, 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. nov 2009;10(11):1070 6.

- Munster P, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, Guilin M.
Abstract GS5-01: 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 Research. 15 févr 2019;79(4_Supplement):GS5-01.

- NIPH.
Prosigna Gene Signature to Assess Expected Benefit from Chemotherapy in Breast Cancer. Assessment of manufacturer's submission.
Report NIPH . 2019;

- Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, 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. 1 avr 2019;37(10):799 808.

- Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, Gravina A, Iodice G, Labonia V, 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. avr 2015;26(4):675 82.

- Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al.

Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.
Breast Cancer Res Treat. juin 2015;151(2):251 9.

- Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al.
Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up.
J Clin Oncol. 1 mai 2021;39(13):1448 57.

- Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al.
6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial.
Lancet Oncol. juill 2013;14(8):741 8.

- Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, Mates M, Booth CM, Mackillop WJ.
The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.
Breast Cancer Res Treat. nov 2016;160(1):17 28.

- Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al.
Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.
J Clin Oncol. 20 déc 2006;24(36):5664 71.

- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al.
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med. 20 oct 2005;353(16):1673 84.

- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al.
Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer.
N Engl J Med. 27 févr 2020;382(9):810 21.

- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al.
Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol. sept 2015;26 Suppl 5:v8-30.

- Shepherd JH, Ballman K, Polley MYC, Campbell JD, Fan C, Selitsky S, et al.
CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer.
J Clin Oncol. 20 avr 2022;40(12):1323-34.

- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al.
Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med. 6 oct 2011;365(14):1273 83.

- Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, 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. 20 juill 2015;33(21):2353 60.

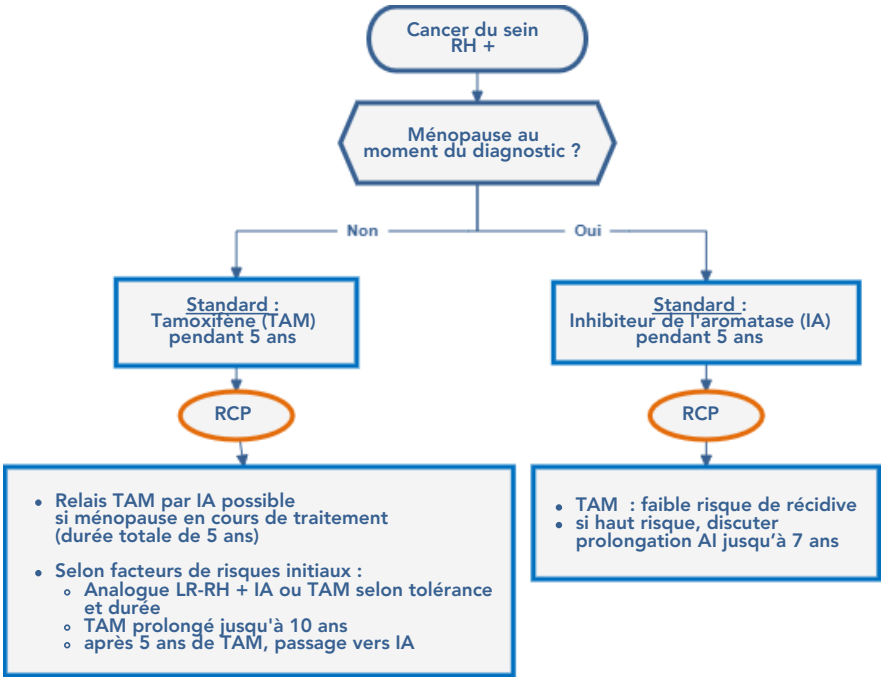
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al.
Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med. 8 janv 2015;372(2):134 41.

- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al.
Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer.
N Engl J Med. 14 févr 2019;380(7):617 28.

- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al.
Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer.
N Engl J Med. 13 juill 2017;377(2):122 31.

- Zhang P, Yin Y, Mo H, Zhang B, Wang X, Li Q, et al.
Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial.
Oncotarget. 13 sept 2016;7(37):60647-56.

10.6. Hormonothérapie



10.6.1. 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 %).

10.6.2. 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 discutée en RCP (méta-analyse EBCTCG, 2018).
- L'hormonothérapie est prescrite :
  - indépendamment du statut *HER2*
  - peut être prise conjointement avec le trastuzumab ou les autres thérapies ciblées (TDM1 ; olaparib ; anti CDK 4-6)
  - 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.
- Option : pas d'hormonothérapie
  - si pT1a/b en l'absence de facteur de risque (pN0, grade 1, RP+, Ki67 faible).
- **Tumeur à haut risque de récidive avec plus de 3 ganglions atteints** ou **de 1 à 3 ganglions atteints et une taille tumorale >5 cm** ou de **grade III :** selon l'EMA et les données cliniques, « le haut risque de rechute est défini par les patients ayant : ≥ 4 ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux positif, ou 1 à 3 ganglion(s) lymphatique(s) axillaire(s) ipsilatéral(aux) positif(s) avec au moins un des 2 critères suivants : grade histologique 3 ou taille de la tumeur primaire ≥ 5 cm. »
  - Ajout à l'AI d'un traitement pendant 2 ans par un anti CDK4-6 : abémaciclib
    - Abémaciclib ou Verzenios® 150 mg 2 fois par jour et hormonothérapie.
    - L'abémaciclib sera pris en continu pendant 2 ans et l'hormonothérapie pendant 5 à 10 ans.
    - Chez les femmes en péri/préménopause, le traitement par inhibiteur de l'aromatase comme l'hormonothérapie doit être associé à un agoniste de LHRH.
    - Le profil de tolérance de l'abémaciclib est marqué par des troubles gastro-intestinaux, des évènements thromboemboliques et des infections.
- **Tumeur à haut risque de récidive avec plus de 3 ganglions atteints et patiente mutée *BRCA* 1 ou 2** : associer olaparib à l'hormonothérapie.

10.6.3. Modalités d'administration

10.6.3.1. Chez la femme non ménopausée (au diagnostic)

- **Définition** :
  - règles régulières ou non (préménopause) au diagnostic de la maladie.
    ⇒ l'absence de règles ne signifie pas ménopause (contraception hormonale orale ou par implant, stérilet hormonal)
  - dosage de 17 ßestradiol et de FSH si doute (cliniquement si absence complète de signes climatériques de ménopause). La prise de sang peut statuer en faveur d'une absence de ménopause, mais ce n'est pas formel si le profil est en faveur d'une ménopause alors que la patiente est en période de périménopause car les résultats biologiques fluctuent selon les périodes (et *a fortiori* après chimiothérapie).
- **Précautions** :
  - envisager un moyen de contraception non hormonal adapté (stérilet, ligature des trompes, spermicides, contraception masculine...)
  - 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 ≥ 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 puis à renouveler tous les 6 mois.

- Si la patiente devient ménopausée en cours de traitement (ou les patientes en périménopause au diagnostic et qui deviennent ménopausées), le switch pour une IA est possible, notamment si le risque de rechute est élevé, mais non obligatoire dans les 5 ans.
  - Si la ménopause est confirmée, switch par une IA pour une durée de 2 à 5 ans.
  - 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 ou d'une IA après la fin de la radiothérapie.
        Bien que l'addition concomitante de l'analogue LH-RH à la chimiothérapie augmente les chances d'une grossesse ultérieure, l'ajout de l'analogue LH-RH est principalement indiqué pour augmenter la survie globale des patientes à risque élevé selon les données de l'étude SOFT.
        La durée de l'analogue LH-RH = 2 ans dans l'étude ASTRRA et 5 ans dans l'étude SOFT.
      - Durée du traitement par analogue : au moins 2 ans, 5 ans si possible (en fonction de la tolérance).
      - Il n'existe pas, à ce jour, de biomarqueurs pertinents pour sélectionner les patientes les plus susceptibles de bénéficier de l'ajout de la suppression ovarienne à l'hormonothérapie.
      - Vérification à 2 mois par dosage hormonal si le blocage ovarien est effectif (puis à renouveler tous les 6 mois).
        Pour la décision de suppression de la fonction ovarienne, on peut s'aider du score composite : CompositeRiskSTEPP
    - **sans indication de chimiothérapie** : indication de tamoxifène seul pour 5 ans
  - **Tumeur à haut risque de récidive avec plus de 3 ganglions atteints** ou **de 1 à 3 ganglions atteints et une taille tumorale >5 cm** ou de **grade III :**
    - Ajout à l'AI d'un traitement pendant 2 ans **avec un antiCDK4-6**
  - **Tumeur à haut risque de récidive avec 4 ganglions atteints ou plus et variant délétère *BRCA* 1 ou 2** : associer olaparib à l'hormonothérapie.

10.6.3.2. 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) ; à 5 ans si normal ou ostéopénie
  - supplémentation en vitamine D
  - bilan lipidique initial et annuel
  - comorbidités (maladies rhumatismales, arthrose sévère) : suivi conjoint en rhumatologie.

- 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** : exémestane 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).

- **Tumeur à haut risque de récidive avec plus de 3 ganglions atteints** ou **de 1 à 3 ganglions atteints et une taille tumorale >5 cm** ou de **grade III :**
  - Ajout a l'AI d'un traitement pendant 2 ans **avec de l'abémaciclib.**
- **Tumeur à haut risque avec 4 ganglions atteints ou plus et patiente mutée *BRCA* 1 ou 2 : associer olaparib à l'hormonothérapie.**

10.6.4. Prolongation de l'hormonothérapie pour les patientes N+

- **Ménopausée** :
  - Option à partir de 1N+, en tenant compte des facteurs de risques (T2/T3, et haut grade ou haut risque génomique et hormonosensibilité) : décision RCP ; IA à prolonger à 7 ans.
  - Si patiente >3N+, prolongation de l'hormonothérapie IA à 7 ans, voire 10 ans au cas par cas.
    - Bénéfices attendus :
      - réduction du risque de récidives de cancer du sein
      - prévention de nouveau cancer du sein primaire controlatéral
      - réduction de la mortalité pour cancer démontrée seulement avec 10 ans de tamoxifène
    - Risques potentiels :
      - risque de fractures et d'évènements cardio-vasculaires.
  - Aucune donnée pour poursuivre les IA 10 ans.
- **Patiente non ménopausée** : après 5 ans, proposition de poursuite du tamoxifène pendant 10 ans (risque thrombo-emboliques et cancer de l'endomètre).
- A moduler en fonction de la tolérance.

10.6.5. 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 relais en ville dans le suivi
- Balance risques /bénéfices acceptable pour la patiente
- Hygiène et qualité de vie
- Activité physique adaptée
- Lutte contre la sédentarité.

10.6.6. 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 EarlySurvivorship.
  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.

- Johnston S,Harbeck N, Hegg R et al.
  Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive , high-risk, early breast cancer (MonarchE).
  J Clin Oncol 2020 Dec1 ;38(34) :3897-3998.

- Pagani 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.

10.7. Thérapie ciblée

10.7.1. Anti-PARP

10.7.1.1. Mécanisme d'action

- L'olaparib est un puissant inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (PARP-1, PARP-2 et PARP-3).
- Quand l'olaparib est lié au site actif de la PARP associé à l'ADN, il empêche la dissociation de la PARP et la piège sur l'ADN, bloquant ainsi le processus de réparation.

10.7.1.2. Population concernée

(Etude Olympia : Geyer, 2022 ; Tutt, 2021)

- Population *HER2-* composée de deux histologies distinctes :
  - Les patients avec un carcinome RH+ (RH+/ *HER2-*).
  - Les patients avec un carcinome triple négatif (RH-/ *HER2-*).
- Adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque présentant un **variant délétère germinale des gènes *BRCA1/2***, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.
- Le haut risque est défini comme suit :
  - RH+ : ≥ 4N+ ou, si néoadjuvant, score CPS + EG ≥ 3. Le système de notation CPS+EG vise à établir un pronostic après une chimiothérapie néoadjuvante, tenant compte du stade clinique, du stade pathologique post-traitement, du statut du récepteur aux œstrogènes et du grade.
  - triple-négatif : N+ ou T >2 cm ou, si néoadjuvant : non pCR.
- Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire prévue et portant sur la survie globale (SG), démontrent qu'une année d'olaparib en traitement adjuvant a entraîné, par rapport au placebo, une amélioration statistiquement significative du hazard ratio (HR) de 0,68 ([IC 98,5 %] 0,47-0,97 ; p = 0,009), ce qui correspond à une réduction de 32 % du risque de décès.

10.7.1.3. Modalités thérapeutiques

- Prise en charge au titre de l'accès précoce.
- En monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque *HER2-* et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.
- Olaparib : 300 mg, 2 fois par jour, pour une durée de 12 mois.
- Possibilité d'associer l'olaparib avec le pembrolizumab (St Gallen, 2023).
- Possibilité de proposer un schéma séquentiel : olaparib durant 1 an puis abémaciclib (St Gallen, 2023) (Etude MonarchE).
- Nous recommandons un délai d'au moins 2 semaines entre la fin de la radiothérapie et la mise en route de l'olaparib.

10.7.2. Traitement anti-HER2

- Voir chapitre Carcinome *HER2* surexprimé ou amplifié (*HER2+*)

10.7.3. Anti-CDK4/6

- Voir chapitre Hormonothérapie

10.7.4. Bibliographie thérapie ciblée

- Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N.
  St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer – A Brief Summary of the Consensus Discussion.
  Breast Care. 2023;18(3):213-22.
- Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al.
  Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer.
  Ann Oncol. déc 2022;33(12):1250-68.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al.
  Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer.
  N Engl J Med. 2021;384(25):2394-405.

10.8. Biphosphonates

- La prescription de biphosphonates en situation précoce dans les cancers du sein montre **chez les patientes ménopausées** (incluant les patientes sous analogues de la LH-RH), indépendamment du statut des RH, une réduction de la perte osseuse et du risque fracturaire, ainsi qu'un bénéfice en survie spécifique (EBCTCG, 2015, Dhesy-Tind et al 2017, Eisen, 2022).
- Prescription à discuter en RCP (avec ostéodensitométrie à réaliser avant le début du traitement) ainsi qu'un bilan odontologique.
- Traitement : zolédronate (4 mg IV/semestrielle) ou clodronate (1600 mg/jour), pour une durée de 2 à 3 ans.

Référence :

- Dhesy-Thind S, Fletcher G, Blanchette P, et al.
  Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.
  J Clin Oncol. 2017;35(18):2062-2081.
- 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.
- Eisen A, Somerfield M, Accordino M, et al.
  Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update.
  J Clin Oncol. 2022;40(7):787-800.

11. Cancer du sein métastatique

11.1. 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).
- Les soins de support font partie intégrante de la stratégie thérapeutique et doivent être envisagés à tous les stades de la maladie métastatique.

11.2. 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 (≤ 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 à 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.

11.3. 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.
- La positivité tumorale RH est définie comme une expression des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone ≥ 10 %.
- Le statut tumoral *HER2* inclut trois sous-types (recommandations du GEFPICS) :
  - *HER2* négatif : IHC 0
  - *HER2* faible (low) : IHC 1+ ou IHC 2+/HIS (CISH ou FISH -)
  - *HER2* positif : IHC 3+ ou IHC 2+/HIS ou (CISH ou FISH +)
- **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 (ⱠCDK 4/6) (Cf. bibliographie).
  - **présence de crise viscérale** et/ou épuisement de tout traitement hormonal : **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.
- La recherche des mutations germinales/constitutionnelles *gBRCA1* et *BRCA2* doit être réalisée dans un but théranostique.
- En cas de progression isolée de certaines métastases, la poursuite du même traitement peut être proposée en association avec un traitement focal des sites non responsifs.

11.3.1. Tumeurs RH+/*HER2*- (luminal) (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 (FUL) ± ⱠCDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib)
  - le tamoxifène (TAM)
  - l'association exemestane ou (TAM ou FUL) + évérolimus
  - les inhibiteurs de PI3K (alpélisib, capavisertib, inavolisib) ne sont pas actuellement disponibles en France (étude Solar-1, CAPItello-291, Inavo 120)
  - les dégradeurs du récepteur aux œstrogènes (SERDs) semblent efficaces en présence de la mutation du gène *ESR1* (l'élacestrant est actuellement disponible en accès compassionnel en France dans cette indication, car son AAC s'est terminée et l'AAP a été refusée)
  - le trastuzumab-déruxtecan (T-DXd) est actuellement disponible pour les tumeurs RH+/ *HER2* low (étude Destiny Breast 04)
  - le sacituzumab govitecan est aussi disponible en accès précoce selon AMM (étude Tropics02).

11.3.1.1. Première ligne

Femme en pré-ménopause

- Les patientes en préménopause doivent être traitées de la même façon que les patientes ménopausées mais en ajoutant une suppression ovarienne, chirurgicale ou par agonistes (analogues) de la LH-RH. (Cardoso, 2018)
  - **Traitement standard** : **TAM ou AI/AIs + agonistes de la LH-RH ± iCDK4/6**, selon l'AMM de chaque produit (études Paloma-2, Paloma-3, Monaleesa-2, Monaleesa-3, Monaleesa-7, Monarch-3, Monarch-2).
  - **En cas d'hormonothérapie adjuvante**
    - **intervalle libre est >12 mois** : AI/AIs + agonistes de la LH-RH + iCDK 4/6
    - **intervalle libre ≤ 12 mois** : FUL + agonistes de la LH-RH + iCDK 4/6 ou chimiothérapie.
  - La formulation mensuelle des agonistes de la LH-RH 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 débuter les AI/AIs un mois après le début des agonistes de la LH-RH et en cas de ménopause cliniquement avérée. (Cardoso, 2018)
- Actuellement, il n'y a pas de données consolidées concernant l'association de TAM et iCDK4/6. (Cf. bibliographie)
- L'association de TAM et ribociclib n'est pas recommandée en raison d'une cardiotoxicité augmentée. (Tripathy,2018)
- Le seul produit ayant été testé dans un essai clinique prospectif de phase III est le ribociclib, en association avec AI (étude Monaleesa-7).

Femme en post-ménopause

- **Si pas d'hormonothérapie en adjuvant :**
  - traitement par IA/IAs ± iCDK4/6 (étude Paloma-2, Monaleesa-2, Monarch-3) (Finn, 2016; Goetz, 2017; Hortobagyi, 2016)
  - FUL, si contre-indication aux AI/AIs et/ou métastases osseuses exclusives (étude Falcon) (Di Leo, 2010; Robertson,2012; Robertson, 2016) ± iCDK 4/6 (études Parsifal et Parsifal-Long).
- Hormonothérapie seule en cas de maladie peu agressive et contre-indication aux iCDK4/6 (étude Sonia)
- **Si hormonothérapie adjuvante :**
  - **intervalle libre >12 mois** :
    - IA/IAs ± iCDK4/6 (étude Paloma-2, Monaleesa-2, Monarch-3) (Finn, 2016; Goetz, 2017; Hortobagyi, 2016)
  - **intervalle libre ≤ 12 mois** :
    - FUL ± iCDK4/6 (étude Paloma-3, Monaleesa-3, Monarch-2) (Cristofanilli, 2016; Sledge, 2017; Slamon, 2018)
    - exémestane + évérolimus (étude Bolero-2) (Baselga, 2012) ou FUL ou TAM + évérolimus (étude Tamrad).

11.3.1.2. Deuxième ligne

- Après la 1ère ligne de traitement systémique, la séquence optimale de traitement n'est pas actuellement connue en l'absence de données scientifiques disponibles (Cardoso, 2018). Elle dépend de la première ligne, de la durée de la réponse, de la charge tumorale, de la toxicité résiduelle et de la préférence / tolérance de la patiente.
- **Rechallenge des iCDK4/6** : les données disponibles ne supportent pas l'intérêt du rechallenge par iCDK4/6 après progression de maladie sous ce traitement (étude Palmira et Pace). L'étude de phase II Maintain montre un petit avantage en SSP en utilisant le ribociclib après palbociclib. Le rechallenge n'est pas à considérer comme un standard de traitement mais éventuellement à discuter au cas par cas (hors AMM).
- **Biopsie liquide** : la détection précoce de la mutation du gène *ESR1* sur l'ADN tumoral circulant permet une anticipation de la progression clinique et une adaptation du traitement avec un bénéfice en SSP en remplaçant le létrozole par du fulvestrant, associé à la poursuite du palbociclib ; les données en SG ne sont pas encore matures (étude Pada-1). De plus, l'élacestrant (SERD) possède une AMMc en deuxième ligne dans le cas d'une mutation de ce gène. Une AMM européenne a été donnée à ce produit en juillet 2023 dans cette population mutée (étude Emerald).

Hormono résistance secondaire

- **Absence de mutation *ESR1* et *gBRCA 1/2***
  - Evérolimus + HT non utilisée en 1ère ligne (exémestane, FUL ou TAM)
  - iCDK 4/6 (si pas utilisé en 1ère ligne) + FUL
  - Rechallenge de l'iCDK 4/6 à discuter au cas par cas (hors AMM) selon la durée de la réponse au traitement de 1ère ligne et la toxicité.
- **Présence de mutation *ESR1* et absence de mutation *gBRCA 1/2***
  - Elacéstrant en AMMc.
- **Présence de mutation *gBRCA 1/2***
  - Olaparib ou talazoparib (étude OlimpiAD, Embraca).

Hormono résistance primaire

- Chimiothérapie à privilégier (Cf. chapitre Chimiothérapie).
- Options :
  - *i*CDK 4/6 (si pas utilisé en 1 ère ligne) + FUL
  - Elacestrant si *ESR1* muté
  - Olaparib ou talazoparib si *gBRCA1/2* muté.

- **Remarques** :
  - **Le choix entre les différents *i*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 vs l'anastrozole, en 1 ère ligne chez les patientes ménopausées, d'emblée métastatiques, 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).
  - La mutation de *PIK3CA* est fréquemment observée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonodépendant, avec une incidence de 30 à 40 %. Elle est associée à un plus mauvais pronostic et à une résistance au traitement de première ligne par hormonothérapie et *i*CDK 4/6. Les inhibiteurs de PI3K (alpélisib, capivasertib, inavolisib) ne sont pas actuellement disponibles en France.
  - En cas de mutation plasmatique du gène *ESR1*, l'élacestrant peut être utilisé dans le cadre d'une AMMc.
  - Le datopotamab déruxtecan (Dato-DXd), un anticorps humanisé ciblant TROP-2, associé à un inhibiteur de la topoisomèrase I, a montré une augmentation de la SSP *vs* la chimiothérapie chez les patientes ayant progressé sous hormonothérapie + *i*CDK4/6 et après une ou deux lignes de chimiothérapie (étude Tropion-Breast 01).

11.3.2. Tumeur RH+/*HER2*- (luminal) (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)
- 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.

11.3.2.1. Première ligne

(Cardoso, 2018)

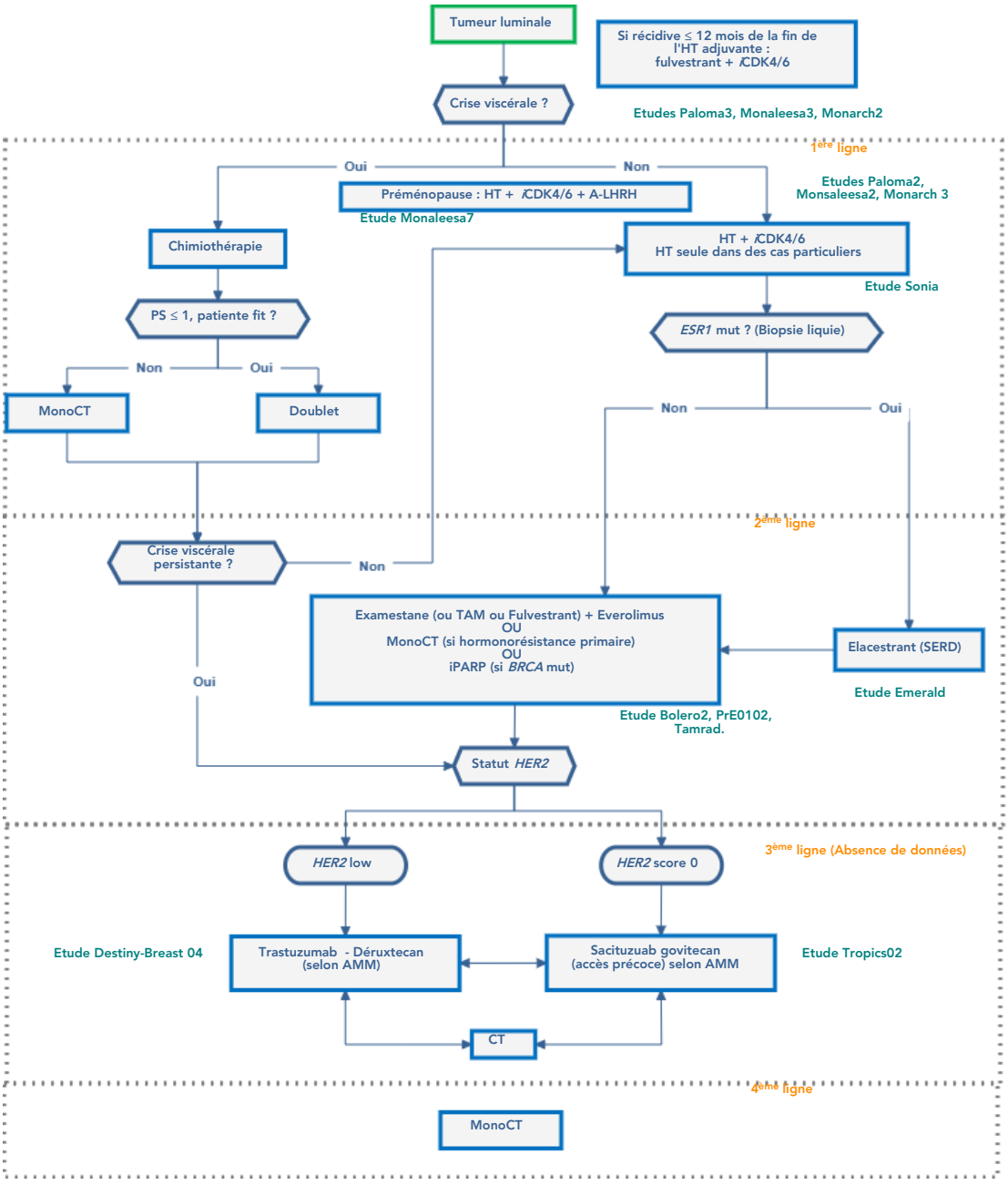
- Options possibles
  - **monochimiothérapie** :
    - **anthracyclines**
    - **taxanes** donnés éventuellement de façon hebdomadaire
    - capécitabine (en 1ère intention, après anthracyclines et taxanes)
    - éribuline (en 2ème ligne, après anthracyclines et taxanes)
    - vinorelbine (IV ou *per os*)
    - gemcitabine
    - sels de platine
    - cyclophosphamide + méthotrexate *per os* (métronomique).
  - **associations** : (Cf. Arrêté du 29 juillet 2016 portant radiation de la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurtié sociale)
    - **taxanes + anthracyclines ou anthracyclines liposomales en fonction des doses déjà administrées**
    - docétaxel + vinorelbine ou capécitabine
    - vinorelbine + capécitabine
    - paclitaxel + gemcitabine
    - carboplatine ou cisplatine + gemcitabine
    - gemcitabine + vinorelbine.

- Les protocoles de chimiothérapie à base d'anthracyclines et/ou taxanes peuvent être rechallengés si l'intervalle libre >12 mois et absence de toxicité résiduelle.
- Probabilité de cardiotoxicité en fonction des doses cumulées des anthracyclines
  - épirubicine : 0,9 % à une dose de 550 mg/m², 1,6 % à 700 mg/m² et 3,3 % à 900 mg/m²
  - doxorubicine : 1 - 20 % pour des doses cumulées allant de 300 mg/m ^{2} à 500 mg/m^2.

11.3.2.2. Deuxième ligne

- **Standard**
  - Si *HER2* low : T-DXd à privilégier
  - Si *HER2* négatif (score 0) : sacituzumab-govitecan (SG) à privilégier, selon AMM (Cf. ci-dessous).
- **Options**
  - monochimiothérapie
  - olaparib ou talazoparib si *gBRCA1/2* muté.

(Cristofanilli, 2016 ; Hortobagyi, 2016 ; Rugo, 2023 ; Bidard, 2022 ; Goetz, 2017 ; Finn, 2016 ; Turner, 2023 ; Baselga, 2012 ; Slamon, 2018 ; Bachelot, 2012 ; Kornblum, 2018 ; Tripathy, 2018 ; Robertson, 2016 ; van Ommen-Nijhof, 2018 ; Sledge, 2017)



11.3.3. *HER2* low (faible) (score IHC 1+ ou IHC 2+/HIS-) (recommandations du GEFPICS)

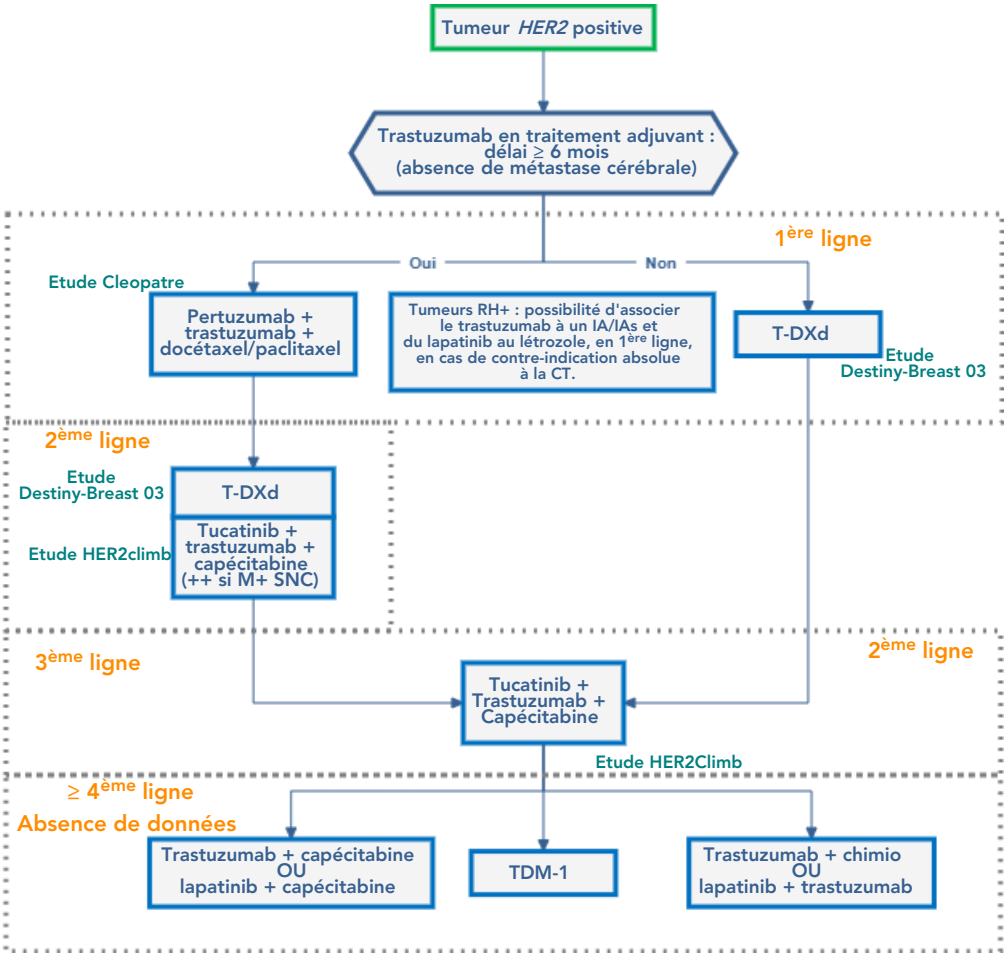
- Le trastuzumab-déruxtecan (T-DXd) en monothérapie est indiqué, en accès précoce, dans le traitement des patientes présentant une tumeur *HER2* low (faible) non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récidive de maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante (étude Destiny Breast 04). Les patients atteints d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs doivent aussi avoir reçu au moins une hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie.
- Le sacituzumab-govitecan (SG), un anticorps conjugué anti-TROP2, associé au SN-38, un métabolite actif de l'irinotécan, est actuellement disponible en accès précoce dans le traitement des patientes présentant une tumeur RH+/*HER2* (+ ou low), localement avancée ou métastatique, ayant déjà reçu un iCDK 4/6, une hormonothérapie et un taxane et au moins deux chimiothérapies antérieures pour la maladie métastatique (étude Tropics 02).
- Il n'y pas de données disponibles à l'heure actuelle pouvant confirmer la bonne séquence thérapeutique. Il conviendra de privilégier le T-DXd pour les tumeurs RH+/ *HER2* low et le SG pour les tumeurs RH+/ *HER2* négatives (score 0) selon l'AMM de chaque produit.

11.3.4. *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 :
  - **1ère 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 : TDX-d.
  - **2ème ligne**
    - **traitement standard** : TDX-d (Destiny Breast 03)
    - Tucatinib/capécitabine/trastuzumab (étude HER2climb) en présence de métastases cérébrales cliniquement actives.
  - **3ème ligne et autres** : Tucatinib/capécitabine/trastuzumab (étude HER2climb).
  - Après la 3ème ligne, il n'y a pas de données pouvant supporter une stratégie particulière.
  - **Options possibles :**
    - TDM-1 (Verma, 2012)
    - capécitabine/lapatinib
    - capécitabine/trastuzumab
    - trastuzumab/lapatinib (RH-)
    - trastuzumab/navelbine
    - trastuzumab/éribuline
    - trastuzumab/hormonothérapie (RH+)
    - anthracyclines seules.

- **Remarques :**
  (Cardoso, 2018)
  - La durée optimale du traitement d'entretien par trastuzumab ou double blocage après une chimiothérapie n'est pas connue à l'heure actuelle : il est poursuivi jusqu'à toxicité inacceptable mais, dans certains cas (réponse tumorale complète maintenue après une longue période de traitement), un arrêt de ce traitement pourrait être envisagé après discussion avec la patiente.
  - La formulation sous-cutanée du trastuzumab (dose de 600 mg) et de l'association de trastuzumab/pertuzumab (dose de charge : 1200 mg / 600 mg suivi de 600 mg / 600 mg /21 jours ; recharge si pause thérapeutique >6 semaines) est disponible sans aucun ajustement de dose par rapport au poids.
  - 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.

(André, 2023 ; Modi, 2022 ; Murthy, 2020 ; Saura, 2020 ; Cortés 2022)



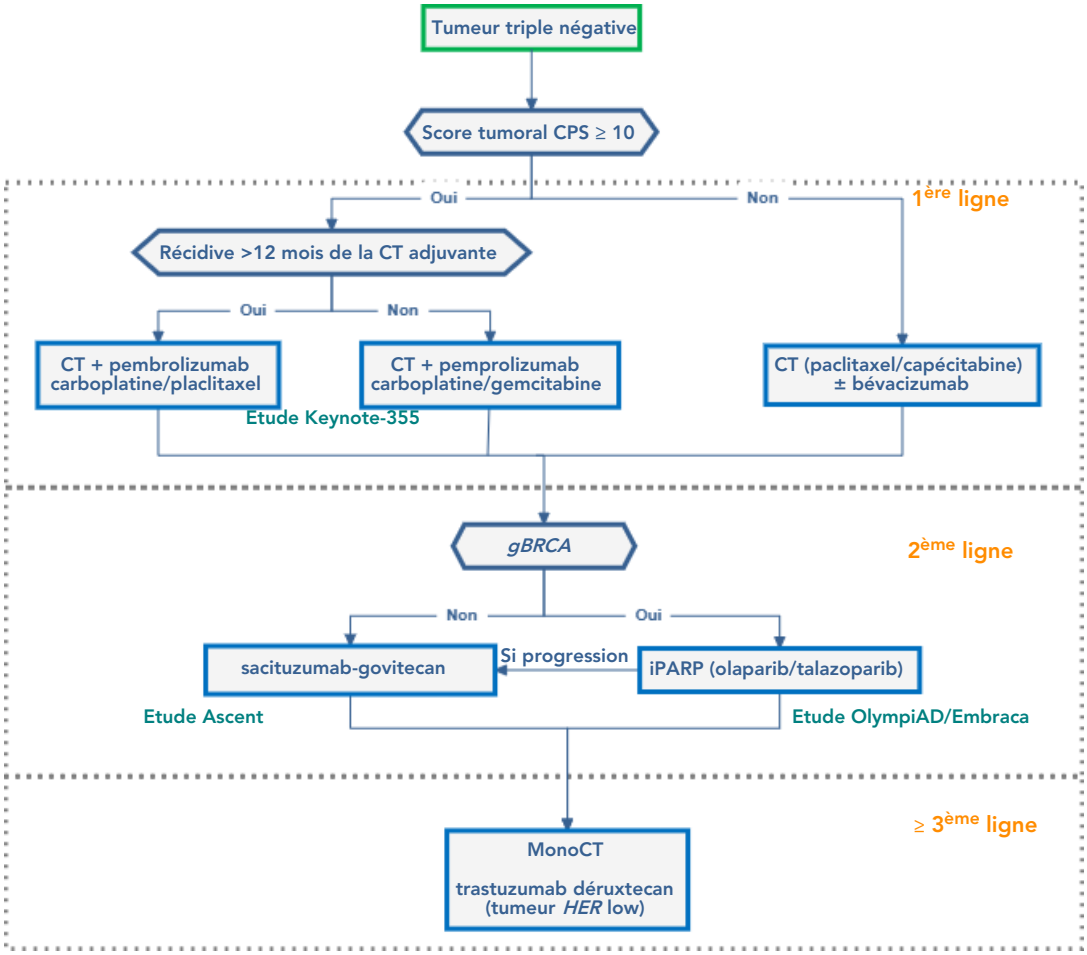
11.3.5. Tumeurs RH-/*HER2*- (triple négatives)

- La **recherche des mutations (germinales ou constitutionnelles) *BRCA1* et *BRCA2*** doit être réalisée en cas de tumeur triple négative (Cardoso, 2018).
- La recherche du score tumoral combiné PD-L1 (score CPS) est indispensable pour la prescription de l'immunothérapie en 1ère ligne.
- Une efficacité supérieure des sels de platine a été retrouvée pour les tumeurs *BRCA* mutées (étude TNT) (Tutt, 2018).
- **1ère ligne** :
  - En présence d'un score tumoral PD-L1 (CPS) PD-L1 ≥ 10 %, le traitement standard est une association de chimiothérapie (paclitaxel ou carboplatine/gemcitabine hebdomadaire, selon le traitement reçu en (néo)adjuvant, la toxicité résiduelle, les comorbidités) et immunothérapie (pembrolizumab) (Keynote 355). Après la fin de la chimiothérapie, un traitement d'entretien par immunothérapie seule est possible.
  - En présence d'un score tumoral PD-L1 (CPS) PD-L1 <10 %, le traitement standard est une association de chimiothérapie (paclitaxel ou capécitabine) +/- bévacizumab.
- **2ème ligne** : L'anticorps conjugé sacituzumab-govitecan représente le traitement standard de la 2ème ligne (étude Ascent). Il faudra prêter attention à la toxicité de ce produit, particulièrement pour les diarrhées et la toxicité hématologique.
- Il n'y a pas de consensus pour le traitement à partir de la 3ème ligne. En cas de tumeurs *HER2* low, le TDX-d pourrait être utilisé même si les données de l'étude Destiny Breast 04 concernant la population triple négative (10 %) ne sont pas probantes car l'analyse d'efficacité n'était prévue que pour les tumeurs avec une expression des récepteurs hormonaux.
- En cas de tumeurs avec mutation germinale de *BRCA1* et *BRCA2*, les inhibiteurs de PARP sont disponibles (olaparib et talazoparib) (étude Olympiad et Embraca).

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).

(Litton, 2020 ; Robson, 2019 ; Cortes, 2020 ; Bardia, 2021)



11.3.6. 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** 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 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.

11.3.7. Tableau reprenant les protocoles référencés dans la littérature

A télécharger ici

12. Cas particuliers des cancers métastatiques

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

12.1. Patientes métastatiques d'emblée

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

- Un traitement locorégional peut être discuté si la maladie métastatique est contrôlée, en particulier chez les patientes oligométastatiques 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...).

12.2. Métastases accessibles à des traitements spécifiques en complément des traitements généraux

12.2.1. 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** (biopsie possible dans le même temps pour recherche de mutation ou de récepteurs membranaires)
  - **curatif** : thermoablation percutanée par cryothérapie ou radiofréquence
  - **palliatif** :
    - **Visée antalgique** : cimentoplastie de consolidation seule ou termoablation percutanée associée à la cimentoplastie si atteinte périostée et/ou extra-osseuse
    - **Prévention du risque compressif** (sur la moelle ou les nerfs) : thermoablation percutanée et cimentoplastie.
- **Radiothérapie**
  - de consolidation (post-chirurgicale ou comme traitement local)
  - antalgique
  - stéréotaxique pour le traitement de la maladie oligométastatique ou des métastases non sensibles au traitement systémique.
- **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.**

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

12.2.2.1. 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 hilaire, de taille <4 cm et sans autre métastase, sauf osseuse(s)**.
- Thermoablation percutanée de métastase hépatique isolée de moins de 4 cm. Traitement par micro-ondes, radiofréquence ou électroporation irréversible selon la localisation de la lésion dans le foie. Biopsie possible dans le même temps pour recherche de mutation ou de récepteurs membranaires.
- En cas de contre-indication à la chirurgie ou à un traitement ablatif local la radiothérapie stéréotaxique pourra être évaluée.

12.2.2.2. 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.**
- Thermoablation percutanée de métastase pulmonaire isolée de moins de 4 cm. Traitement par cryothérapie ou radiofréquence selon la localisation de la lésion dans le poumon. Biopsie possible dans le même temps pour recherche de mutation ou de récepteurs membranaires.
- En cas de contre-indication à la chirurgie ou à un traitement ablatif local, la radiothérapie stéréotaxique pourra être discutée.

12.2.3. Métastases cérébrales

(Cardoso, 2018)

- **Chimiothérapie** :
  - capécitabine
  - tucatinib + capécitabine + trastuzumab (HER2climb) pour les tumeurs *HER2+*
  - trastuzumab-deruxtecan pour les tumeurs *HER2+* (Hurvit S, #3770, ESMO 2023, étude poolée concernant la population incluse dans les essais Destiny breast 01/02 et 03)
  - 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 de l'adulte (ANOCEF)
  - possibilité de traitement par radiothérapie stéréotaxique
  - poursuite possible du même traitement chez les patientes *HER2+* en cas de progression cérébrale isolée et maladie extra-cérébrale controlée.

12.2.4. Métastases méningées

(Cardoso, 2018)

Cf. Référentiel Métastases méningées (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 ou le T-DXd (communication orale de Battista M. et al., étude Debbrah, # PS11-05, SABCS 2023).
- **Remarques** :
  - la radiothérapie ne semble pas améliorer les déficits neurologiques focaux, mais parait 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.

12.2.5. Métastases pleurales

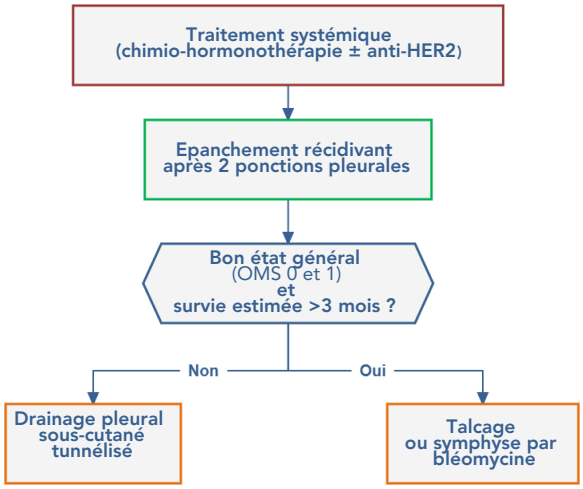
(Cardoso, 2018)

12.2.5.1. 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.

12.2.5.2. 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.
- En cas d'envahissement de la paroi thoracique : thermoablation percutanée par cryothérapie à visée antalgique.



12.2.6. Métastases péricardiques

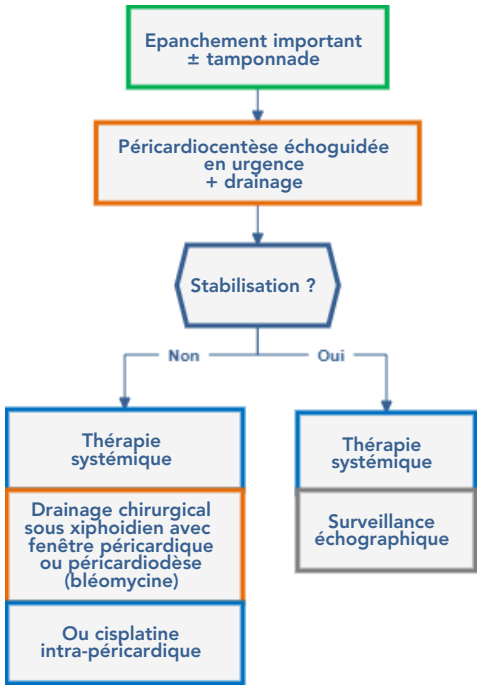
(Cardoso, 2018)

12.2.6.1. 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.

12.2.6.2. Traitement local

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



12.3. 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, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, Lima JP, Aksoy S *et al.*
  Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial
  Lancet. mai 2023 27;401(10390):1773-1785.

- Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S*et al.*
  Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study
  J Clin Oncol. 2012 Aug 1;30(22):2718-24.

- 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.

- Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K *et al.*
  Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer
  N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.

- 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.

- Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge T, Sabatier R *et al.*
  Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial
  Lancet Oncol. 2022 Nov;23(11):1367-1377.

- Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier MA, Sohn JH et al.
  Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial.
  J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256.

- 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.

- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH *et al.*
  Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial.
  Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.

- Cortés J, Kim S, Chung W, et al.
  Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.
  N Engl J Med. 2022;386(12):1143-1154.

- 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.

- Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, Chiu JWY, Xu B, Hamilton E, Madhusudan S et al.
  Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial
  Lancet. 2023 Jan 14;401(10371):105-117.

- 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.

- Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al.
  Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: a randomized clinical trial.
  JAMA Oncol. 2021 ;7(12):1791-9.

- Lombardi G, Zustovich F, Farina P *et al.*
  Neoplastic meningitis from solid tumors: new diagnostic and therapeutic approaches.
  Oncologist. 2011;16:1175-88.

- Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, Stella PJ, Burnette B, Telli M *et al.*
  Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102
  Clin Oncol. 2018 Jun 1;36(16):1556-1563.

- 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.

- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS *et al.*
  Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer.
  N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20.

- Murthy R, Loi S, Okines A, et al.
  Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.
  N Engl J Med. 2020;382(7):597-609.

- 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.

- Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Gómez Pardo P et al.
  Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial
  Lancet. 2023 Oct 21;402(10411):1423-1433.

- Saura C, Oliveira M, Feng Y, et al.
  Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial.
  J Clin Oncol. 2020;38(27):3138-3149.

- 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 (≥ 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.

- Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al.
  Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.

N Engl J Med. 2023;388(22):2058-70.

- 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"subgoups: the TNT trial.
  Nat Med 2018; 24: 628-37.

- van Ommen-Nijhof A, Konings IR, van Zeijl CJJ, Uyl-de Groot CA, van der Noort V, Jager A, et al.
  Selecting the optimal position of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer - the SONIA study: study protocol for a randomized controlled trial.
  BMC Cancer. 2018;18(1):1146.
- 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.

13. Génétique oncologique

13.1. Définitions

- **Variant constitutionnel (ou germinal) :** variant présent dans toutes les cellules de l'organisme. Il sera le plus souvent identifié à partir d'ADN extrait de cellules leucocytaires (sang total).
- **Variant somatique :** variant identifié dans les cellules tumorales.
- **Variant pathogène (remplace le terme mutation) :** variant associé à une prédisposition aux 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 (>95 %).
- **Variant délétère :** Variant pathogène/probablement pathogène.
- **Variant de signification incertaine (VSI) :** variant dont l'effet clinique et biologique n'est pas encore connu et pour lequel des études complémentaires sont nécessaires. La surveillance des porteurs de ce type de variant est basée sur leurs antécédents personnels et familiaux (calcul de risque). Les chirurgies de réduction du risque ne sont pas indiquées sur la présence de ce VSI.
- **Données incidentes :** variant délétère de découverte fortuite impliquée dans une prédisposition héréditaire différente de celle pour laquelle l'analyse a été prescrite.
- **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 d'un des cancers associés à la prédisposition héréditaire qui a la probabilité (p) la plus élevée d'être porteuse d'un variant pathogène (le cas-index peut être le proposant).

13.2. Modalités de prise en charge en génétique oncologique

13.2.1. Consultation initiale de génétique

- Le conseil génétique initial peut être réalisé par un médecin généticien ou un oncogénéticien/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 protocole d'organisation doit être établi entre le médecin qualifié en génétique médicale et le conseiller en génétique placé sous sa responsabilité. Un(e) psychologue peut également être présent(e) lors des consultations. Les dossiers familiaux sont discutés en réunion de concertation clinico-biologique hebdomadaire : réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant et/ou après la consultation où les stratégies diagnostiques et/ou de prise en charge sont validées (Décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne (version en vigueur au 9 janvier 2024)).
- La consultation de génétique initiale vise à informer le proposant, le cas-index et/ou ses apparentés sur :
  - la notion de prédisposition héréditaire
  - la notion de gènes et le mode de transmission
  - le risque de cancers associé à la présence d'un variant délétère
  - les analyses moléculaires possibles en fonction des antécédents familiaux et leurs limites
  - la possibilité d'existence de cas sporadiques (non liés à une prédisposition héréditaire)
  - la possibilité d'identifier un variant de signification incertaine ou une donnée incidente
  - le retentissement psychologique de se savoir porteur d'un variant délétère
  - le bénéfice attendu en termes de surveillance et de prise en charge
  - le devoir d'information à la parentèle.
- U n **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 arrêté du 8 décembre 2014, Code de la Santé publique Chapitre Ier : Modalités de mise en œuvre des examens des caractéristiques génétiques et des identifications par empreintes génétiques et information de la parentèle (Articles L1131-1) modifié par Loi n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 15).
- L'information qui lui est délivrée doit être précédée d'une **évaluation de l'histoire clinique personnelle et 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(sont) le(s) cas-index auquel(s) sera(ont) proposé(s) l'analyse génétique ou s'il existe une indication d'analyse à visée théranostique. Cette évaluation peut s'appuyer sur un questionnaire familial adressé au consultant avant la consultation initiale associé à une lettre d'information expliquant le déroulement de la consultation.

13.2.2. 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 cancers associés, pouvant impliquer une surveillance différente selon les résultats
  - l'intérêt éventuel du test à but théranostique
  - la mise en évidence possible de variant(s) délétère(s) ou de variant(s) de signification incertaine (Cf. Définitions)
  - les précisions sur la nécessité d'un second prélèvement indépendant pour contrôler les variants délétères 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 pour les prédispositions sein-ovaire** (responsable d'un sur-risque de cancer du sein ou de l'ovaire au moins 4 fois supérieur au risque en population générale) sur 20 gènes expertisés. Il s'agit de *BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et EPCAM,* nommé **panel HBOC**. Des recommandations pour le conseil génétique, la surveillance, les chirurgies de réduction du risque ont été publiées pour chacun des gènes expertisés.
- Ce panel HBOC est analysé devant tout contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire (recommandation Unicancer 2017 : Moretta 2019).
- D'autres gènes peuvent être analysés mais ne sont pas actionnables car leur risque et leur implication en termes de prise en charge ne sont pas suffisamment clairs. Dans ce cas, la surveillance reste basée sur les antécédents personnels et familiaux du patient. Le consultant en génétique oncologique pourra décider de rendre un variant délétère sur un de ces gènes en fonction de l'anamnèse personnelle et familiale, s'il existe une pertinence clinique (par exemple pour le gène ATM). Ceci doit faire l'objet d'une discussion en RCP (Moretta, 2019).

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.

13.2.3. Circuit rapide dans le cas d'un intérêt théranostique

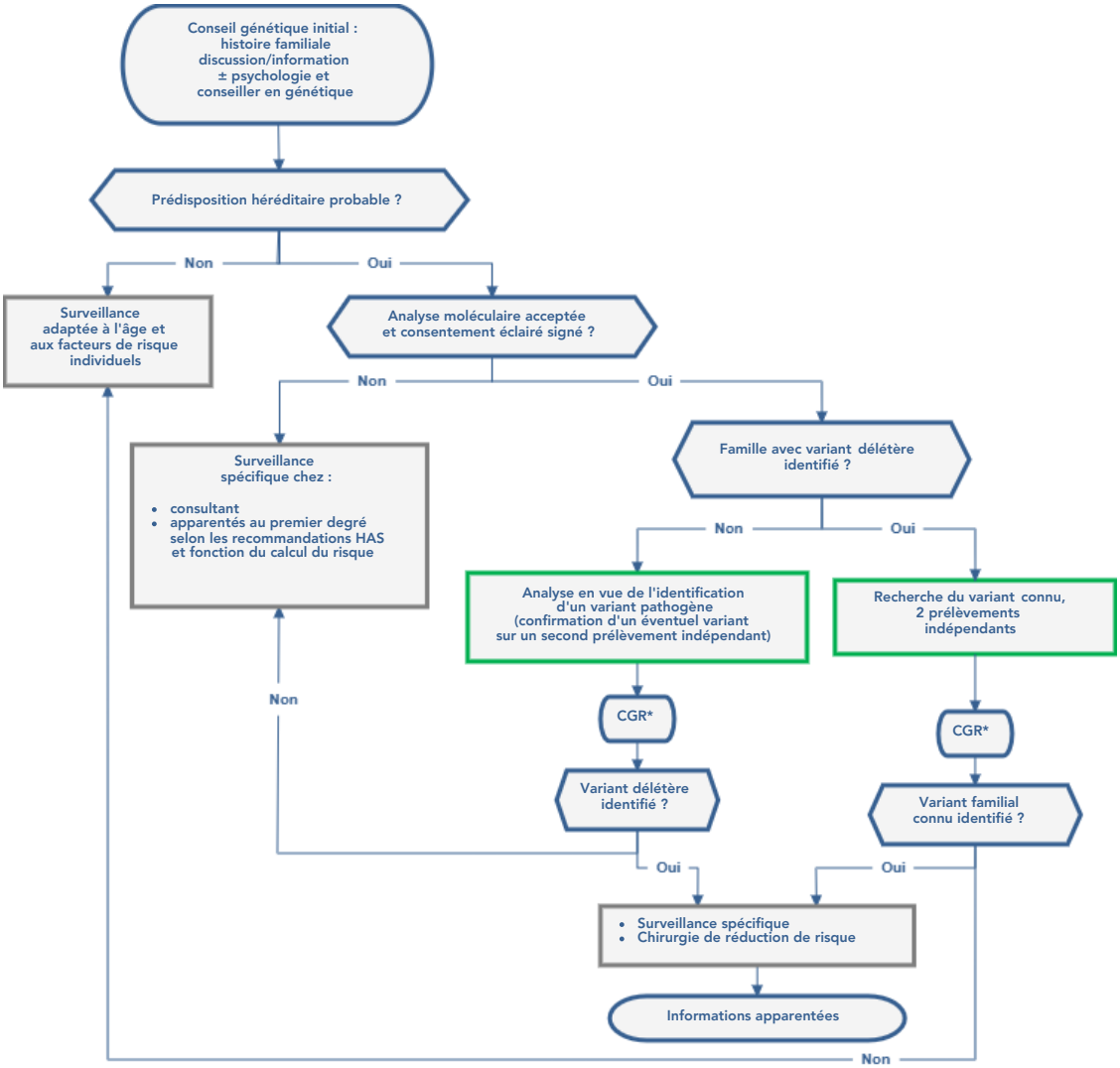
- Ces circuits doivent permettre la prescription d'inhibiteurs de PARP (PARPi) basée sur les résultats d'une analyse génétique pour les indications reconnues (AMM ou accès précoce) : Cf chapitre Traitement
- Ceci suppose un délai court de prise en charge initiale en consultation de génétique
- Un délai court de traitement de l'analyse au laboratoire
- Un délai court pour la consultation de rendu de résultat
- Rappelons que les AMM concernant les indications de PARPi pour le traitement de cancers du sein portent sur l'identification de variants délétères sur sang périphérique. Une consultation de génétique oncologique en circuit prioritaire est requise et doit donc être demandée par l'oncologue en charge du patient dès que possible.

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

13.2.4. 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'accompagnement 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 RCP selon les cas.

- La personne testée est informée :
  - **de l'obligation légale d'informer sa parentèle** en cas de découverte d'un variant délétère prédisposant aux cancers. Un document d'information pour ses apparentés lui est remis si elle accepte d'effectuer l'information elle-même.
  - **que si elle refuse d'informer ses apparentés**, elle devra signifier par écrit sa décision au consultant en génétique et fournir les coordonnées de ses apparentés pour pouvoir leur adresser une information (courrier type).
  - **des implications pour sa prise en charge personnelle et pour ses apparentés** ainsi que la démarche à effectuer pour le test génétique chez ses apparentés.
  - **de la possibilité de prise en charge psychologique** au décours de la consultation.
- Les coordonnées des associations concernant les personnes prédisposées aux cancers lui seront remises.
- Une inclusion dans la cohorte pertinente du GGC pourra lui être proposée le cas échéant (cohorte GENEPSO et GEMO).
- En cas de variant de signification incertaine, les démarches nécessaires à la classification des variants seront évoquées et le cas échéant une inclusion dans le protocole COVAR pourra lui être proposée.
- 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 nouvelle classification de ces variants.



* CGR : Consultation Génétique Résultat

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.

13.3. Réunion de concertation pluridisciplinaire de génétique oncologique

- Les RCPs de génétique oncologique sont des **RCP de recours et d'expertise en génétique**, orientées vers la prédisposition héréditaire aux cancers. Elles se distinguent d'une RCP de cancérologie, particulièrement par la dimension familiale, déterminante pour la décision de la stratégie de diagnostic moléculaire (analyse génétique) et l'appréciation du risque individuel. Ce dernier est basé 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, internes, stagiaires en conseil génétique, psychologues, ingénieurs projet, attachés de recherche clinique (ARC) / techniciens de recherche clinique (TRC), biologistes moléculaires.
- S'y ajoutent, pour les discussions de prise en charge, les professionnels impliqués selon les questions abordées (chirurgiens généraux, gynécologues, sénologues, 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**
    - des **modalités de suivi** (clinique et imagerie) pour les personnes prédisposées aux cancers en particulier pour les familles non-informatives (absence de variant délétère identifié)
    - **de la chirurgie de réduction de risque** en présence d'oncolgues/gynécologues, de chirurgiens spécialisés en sénologie et de radiologues référents en sénologie
    - 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/DGOS.

- 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. 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 d'organe, **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 sera 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

13.4. Prédisposition héréditaire aux cancers du sein

13.4.1. 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 1er ou 2ème degré passant par un homme quel que soit l'âge au diagnostic.
        - Existence d'au moins 2 cas de cancer du sein chez des apparentés au 1er ou 2ème degré passant par un homme, si l'un des deux a été diagnostiqué avant 50 ans, ou s'il s'agit d'un cancer du sein bilatéral (dont l'un diagnostiqué avant 50 ans) chez la même personne.
        - Lorsqu'il n'existe qu'un seul cas de cancer du sein :
            - si diagnostiqué à moins de 41 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.
        - 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 ou une indication théranostique (cancers séreux avancés).
    - Si association du cancer du sein avec un cancer du pancréas et/ou de la prostate d'âge précoce.

- **Des données histologiques** :
    - Si cancer du sein triple négatif diagnostiqué à moins de 71 ans (dont le cancer médullaire).
    - Si au moins 2 cancers du sein de type lobulaire infiltrant chez des apparentés au 1er ou au 2ème degré, si l'un des deux a été diagnostiqué avant 50 ans.
    - Si cancers du sein de type lobulaire infiltrant bilatéral chez une femme diagnostiquée à moins de 70 ans.
    - Si histoire personnelle de cancer lobulaire invasif du sein et d'un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou à cellules isolées ou de cancer colorectal à cellules indépendantes) tous les deux diagnostiqués à moins de 70 ans.
    - Si au moins un cas de cancer du sein de type lobulaire infiltrant à moins de 70 ans associé à un cas de carcinome gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou à cellules isolées), quel que soit l'âge chez des apparentés au 1er ou 2ème degré.
    - Si cancer du sein *HER2*- précédemment traité par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante avec indication de traitement par PARPi (AMM ou accès précoce) Cf. Indications PARPi.

- De l'analyse *BRCA1/BRCA2* sur tumeur si une telle analyse a été réalisée en particulier dans le cas d'une tumeur ovarienne ou prostatique dans la famille :
    - L'oncologue devra informer le patient atteint de la possibilité de découverte d'un variant délétère ayant un impact pour sa prise en charge et celle de ses apparentés et de la nécessité d'une consultation en génétique oncologique.
    - **Attention pour le cancer du sein, l'AMM ne porte que sur un variant délétère observé en constitutionnel. Une consultation en génétique oncologique est donc requise avec circuit prioritaire dans tous les cas d'indication théranostique, qu'il existe ou non un variant délétère sur la tumeur.**
    - Pour les indications théranostiques pour l'ovaire : voir Référence Ovaire

- **Des apparentés de personnes testées** :
    - s'il s'agit d'un apparenté d'une personne porteuse d'un variant délétère
    - s'il s'agit d'un apparenté au premier degré d'une personne atteinte de cancer dans une famille non-informative pour laquelle le risque de cancer du sein est élevé ou très élevé.

- **Autres indications** :
    - La notion d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez une **femme d'origine ashkénaze** quel que soit l'âge au diagnostic constitue une indication de consultation et de test génétique. Cette indication est motivée par l'existence de variants délétères fondateurs sur les gènes *BRCA1* et/ou *BRCA2*.
    - Antécédent familial ou personnel de cancer de la prostate. Cette indication est motivée par l'existence de variants délétères sur les gènes *BRCA1* et surtout sur le gène *BRCA2* ayant des implications en termes de prise en charge familiale (risque de cancer du sein et de l'ovaire pour les apparentés)
        - Au moins 3 cas de cancer de la prostate dans la même branche parentale chez des apparentés au 1er ou au 2ème degré
        - 2 cas de cancer de la prostate (dont 1 ≤ 55 ans) dans la même branche parentale chez des apparentés au 1er ou au 2ème degré
        - 1 cas de cancer de la prostate ≤ 50 ans
        - 1 cas de cancer de la prostate Gleason ≥ 8 ou métastatique d'emblée (indication théranostique).

Référence : Lancet Oncol 2020 August 01: Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Updated Clinical Practice Guidelines

13.4.2. 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 oncologique dans le cadre d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire. 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 comme concernant la même branche d'hérédité. 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 aux cancers du sein et de l'ovaire).

- Nous considérons comme :
  - indication possible de consultation, un score familial ou individuel ≥ 8
  - forte indication de consultation, un score familial ou individuel ≥ 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'un variant délétère 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

- Bonaïti 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.

13.5. Prise en charge des personnes porteuses d'un variant délétère sur les gènes *BRCA1/BRCA2, PALB2, RAD51C* et *RAD51D*

13.5.1. Prise en charge pour un variant délétère sur *BRCA1/2* ou *PALB2*

13.5.1.1. Suivi clinique

- Un **suivi clinique** mammaire **annuel** (palpation mammaire à partir de 20 ans).
  ⚠ Les mammographies sont à éviter avant 30 ans. S'il existe un doute à l'examen clinique, une échographie (en 1ère intention) et/ou une IRM mammaire peuvent être proposées.
- Un **suivi clinique pelvien** annuel par le gynécologue est recommandé à partir de 20 ans.

13.5.1.2. Suivi par imagerie mammaire

- **Un suivi par imagerie mammaire annuel** à partir de 30 ans, accompagné d'un **suivi clinique mammaire par le radiologue** (en alternance avec le suivi clinique effectué par le médecin référent de façon à avoir un suivi au 6 mois).
- Ce suivi doit comprendre de façon concomitante :
  - Une **IRM mammaire** qui devra être réalisée en premier et idéalement entre J5 et J13 du cycle (jusqu'à 65 ans).
  - Puis une **mammographie** (1 seule incidence oblique externe en technique numérique plein champ jusqu'à 65 ans puis 2 incidences par sein à partir de 65 ans si patiente indemne de cancer), ou 2 incidences en technique numérique plein champ si patiente atteinte de cancer, dans les 2 mois après l'IRM.
  - Et une **échographie mammaire** si besoin, à l'appréciation du radiologue.
- Voir détails techniques plus précis dans la charte des radiologues.

13.5.1.3. Suivi pancréatique

- Seulement si antécédent de cancer du pancréas chez une personne porteuse de la variation délétère ou suspectée de l'être.
- Si le variant délétère identifié dans la famille sur les gènes *BRCA* ou *PALB2* est présent chez l'apparenté atteint de cancer du pancréas, la surveillance pancréatique concerne tous les porteurs de ce variant délétère dans la famille, quel que soit le degré d'apparenté.
- Il est recommandé de réaliser un **dépistage annuel du diabète** par un dosage de la glycémie à jeun et une hémoglobine glyquée.
- Il est recommandé d'effectuer **à partir de 50 ans** (ou 10 ans avant l'âge au diagnostic du cas le plus précoce) un examen par an dans le cas où il n'existe pas d'anomalie pancréatique (lésion kystique ou anomalie du parenchyme) en utilisant en alternance **IRM avec wirsungo IRM et échoendoscopie bilio-pancréatique par une équipe de référence** dans la surveillance du pancréas.

13.5.1.4. Chirurgie de réduction du risque mammaire

- En cas de variant délétère sur les gènes *BRCA1/BRCA2/PALB2*, une chirurgie de réduction de risque par mastectomie bilatérale peut être proposée, à partir de l'âge de 30 ans. 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).
- **Pour les personnes asymptomatiques** :
  - Conservation possible de la plaque aréolomammelonnaire (si techniquement faisable)
  - Avec ou sans reconstruction mammaire (immédiate ou différée).
- **Pour les patients avec antécédent de cancer** : la pertinence d'une chirurgie de réduction de risque par mastectomie bi- ou controlatérale doit toujours être mise en balance avec le pronostic du cancer notamment de la probabilité d'évolution du cancer entre 3 et 5 ans. Elle n'est pas recommandée chez une patiente ayant eu un cancer des annexes au moins dans les 5 premières années (INCa, 2017).
- En cas de cancer de mauvais pronostic : il est recommandé de laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer.
- Il n'est pas recommandé de réaliser une chirurgie mammaire de réduction de risque chez les patientes ayant eu un cancer des annexes au moins dans les cinq premières années après le diagnostic.

13.5.1.5. Chirurgie de réduction du risque aux annexes

Une annexectomie de réduction du risque est fortement recommandée devant l'absence d'efficacité des examens de dépistage d'un cancer de l'ovaire et des trompes.

BRCA1	**À partir de 40 ans**, par voie laparoscopique, avec extraction de la pièce sous protection d'un sac endoscopique et exploration systématique et complète du péritoine. Toute constatation d'un épanchement péritonéal en début d'intervention doit faire l'objet d'un prélèvement pour étude cytologique. Étude des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM. **Femmes indemnes de cancer** : Le traitement hormonal de la ménopause induite (THM) peut être proposé chez les femmes symptomatiques après annexectomie bilatérale, qu'elles aient eu ou non une mastectomie. Le THM peut se discuter chez les femmes sans symptômes climatériques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans. **Femmes ayant un antécédent de cancer du sein** : le THM est contre-indiqué.	Age plus précoce à discuter si cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 40 ans dans la famille. À valider en RCP.
BRCA2	À partir de 45 ans. Même modalités que pour le gène *BRCA1*.	Age plus précoce à discuter si cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 45 ans dans la famille. À valider en RCP.
PALB2	A la ménopause ou au plus tard à 55 ans si non ménopausée. Même modalités que pour le gène *BRCA1*.	Age plus précoce à discuter si cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 50 ans dans la famille. À valider en RCP.

13.5.1.6. Surveillance recommandée pour les hommes porteurs d'un variant délétère

- **Variant délétère *BRCA1 ou BRCA2*** :
  - Surveillance mammaire pour les porteurs asymptomatiques
    - Pas d'indication à un suivi par imagerie mammaire systématique
    - Information du patient sur les signes d'alerte devant faire consulter : apparition d'un nodule mammaire ou axillaire, rétraction mamelonnaire, écoulement mamelonnaire, modification de la PAM
    - Enseignement de l'autopalpation
    - Surveillance mammaire par examen clinique mammaire annuelle
    - Une échographie mammaire et axillaire est à discuter au cas par cas (particulièrement si antécédent familial de cancer du sein masculin).
    - En cas de gynécomastie, une échographie et une mammographie seront réalisées. Une chirurgie de réduction de risque par mastectomie est envisageable dans ce contexte en cas de demande du patient.
    - Surveillance des hommes porteurs d'un variant délétère atteint de cancer du sein : suivi dans le cadre de sa prise en charge.
  - Surveillance prostatique :
    - Une consultation d'urologie est recommandée avec toucher rectal et dosage annuel du PSA
      - à partir de 45 ans si porteur d'un variant pathogène du gène *BRCA1*
      - à partir de 40 ans si porteur d'un variant pathogène du gène *BRCA2*
- **Variant délétère sur *PALB2*** : il n'y a pas de recommandation de surveillance mammaire pour les hommes actuellement mais l'évolution des connaissances permettra de mieux définir le risque et modifiera peut être cette pratique à l'avenir.

13.5.2. Prise en charge pour un variant délétère *RAD51C* ou *RAD51D*

13.5.2.1. Suivi mammaire

- Le suivi sera adapté aux antécédents personnels et familiaux du patient. Le risque de survenue d'un cancer du sein sera calculé grâce au logiciel CanRisk.

13.5.2.2. Suivi gynécologique

- Un suivi clinique pelvien annuel à partir de 20 ans.
- L'annexectomie de réduction du risque est fortement recommandée en cas d'identification d'un variant délétère sur les gènes *RAD51C et RAD51D*. Elle sera discutée à partir de 45 ans.
- Age plus précoce à discuter si cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 45 ans dans la famille.
- Voir programmes personnalisés de suivi en annexe et charte des radiologues et gynécologues.

13.6. Prédisposition 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 délétère associé à la prédisposition. Il doit être distingué résultat négatif chez un apparenté lorsqu'un variant délétère a été identifié dans la famille. Attention, plusieurs variants délétères peuvent être observés dans une même famille, voire pour un même individu. La prise en charge proposée doit donc tenir compte de chacun des variants identifiés.
- Le résultat est rendu **lors d'une consultation de génétique individuelle**. 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 (programme personnalisé de suivi).
- En cas de résultat non informatif mais avec données personnelles ou familiales très évocatrices d'une prédisposition héréditaire aux cancers, le dossier peut être présenté en RCP du Plan France Médecine Génomique pour juger d'une indication d'analyse du génome (antécédent de cancer du sein précoce <25 ans ou agrégation familiale de cancers).

Références

- CanRisk (connexion par mot de passe après inscription)
- 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

13.7. Prédisposition associée au gène *TP53* (syndrome de Li et Fraumeni) (transmission autosomique dominante)

13.7.1. Spectre tumoral du Syndrome de Li et Fraumeni (spectre étroit)

- Cancer du sein préménopausique
- Sarcomes des tissus mous
- Ostéosarcomes
- Tumeurs du Système Nerveux Central
- Corticosurrénalome
- Leucémie Aigue Lymphoblastique Hypodiploïde (chez l'enfant ou l'adolescent)

13.7.2. Indications de consultation

- Le diagnostic de syndrome de Li et Fraumeni sera évoqué et une consultation de génétique oncologique devra être proposée devant les critères de Chompret suivants (2015 révisés en 2020, groupe Génétique et Cancer Français) :
    - **Présentation familiale**
        - un patient présentant une tumeur du spectre du Syndrome de Li et Fraumeni (SLF) diagnostiqué avant 46 ans (cancer du sein préménopausique, sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur du SNC, corticosurrénalome)
          ET
        - au moins un apparenté au premier ou au second degré présentant une tumeur du spectre étroit du syndrome de Li et Fraumeni diagnostiqué avant 56 ans (sauf cancer du sein si le cas-index est atteint lui-même d'un cancer du sein).
    - **Cancers primitifs multiples chez un même individu**
        - patient avec des tumeurs multiples (à l'exception de multiples cancers du sein), deux ou moins appartenant au spectre tumoral du syndrome de Li et Fraumeni, la première diagnostiquée avant l'âge de 46 ans
          OU
        - patient ayant présenté une seconde tumeur primaire dans le champ d'irradiation d'une précédente tumeur du spectre tumoral étroit diagnostiquée avant 46 ans.
    - **Cancers rares** : corticosurrénalome ou une tumeur des plexus choroïdes ou un rhabdomyosarcome embryonnaire de sous-type anaplasique.
    - **Cancers spécifiques à l'enfant et l'adolescent** : LAL hypodiploïde ou ostéosarcome de la mandibule, ou médulloblastome inexpliqué de la voie sonic hedgehog.
    - **Cancer de l'adulte jeune** patiente ayant développé un cancer du sein avant l'âge de 31 ans.

Référence

- Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheim R, Evans DG, European Reference Network GENTURIS.
  Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes.
  Eur J Hum Genet. oct 2020;28(10):1379-86.

13.7.3. Prise en charge mammaire

- Dans tous les cas, surveillance clinique mammaire et IRM mammaire annuelle de 20 à 65 ans chez les femmes porteuses.
- Le bilan par imagerie mammaire annuel doit être associé à une palpation mammaire.
  De plus, une palpation mammaire sera réalisée au 6 mois entre deux imageries.
- **Pas de mammographie** à cause du risque de cancer radio-induit.
- Une chirurgie de réduction de risque par mastectomie bilatérale peut être proposée à partir de l'âge de 30 ans.
- Compte tenu de la complexité de la prise en charge qui va dépendre du type de variant délétère observé, le dossier sera présenté par l'équipe de consultation de génétique oncologique en RCP nationale.

13.8. Prédisposition associée au gène *CDH1* (transmission autosomique dominante)

13.8.1. Indications de consultation

- **Critères individuels : présence chez une même personne**
  - **D'au moins 2 cancers du sein de type lobulaires invasifs** dont un diagnostiqué avant 50 ans
  - **ou d'un cancer lobulaire invasif associé à un cancer gastrique de type diffus** (ou à cellules indépendantes ou cellules isolées), **tous deux à moins de 70 ans**
  - ou d'un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou cellules isolées) à moins de 50 ans
  - ou d'un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou cellules isolées) chez un patient Maori quel que soit l'âge
  - ou d'un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou cellules isolées), quel que soit l'âge, si associé avec une fente labio-palatine
  - ou de lésions diffuses d'adénocarcinome intra-épithélial à cellules en bague à chaton et/ou extensions pagétoïdes de cellules en bague à chaton (signet ring cells) avant 50 ans.
- **Critères familiaux : présence dans une même famille chez des apparentés au premier degré ou au deuxième degré**
  - d'au moins 2 cas de cancer du sein de type lobulaires invasifs chez des apparentés au 1er ou au 2ème degré dont un à moins de 50 ans
  - **d'un cas de cancer du sein de type lobulaire infiltrant à moins de 70 ans associé à un cas de cancer gastrique diffus quel que soit l'âge** chez des apparentés au 1er ou au 2ème degré
  - d'au moins deux cas de cancer gastrique chez des apparentés au 1er ou au 2ème degré, quel que soit l'âge, avec au moins un cas de cancer gastrique diffus prouvé.

Références :

- Recommandations professionnelles
  Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, cancer gastrique diffus héréditaire
  INCa août 2009

13.8.2. Surveillance recommandée

13.8.2.1. Au niveau mammaire

- **Suivi clinique** :
  - Un suivi clinique mammaire annuel (palpation mammaire à partir de 20 ans).

    ⚠ **Les mammographies sont à éviter avant 30 ans**. S'il existe un doute à l'examen clinique, une échographie (en 1ère intention) et/ou une IRM mammaire peuvent être proposées.
- Une mastectomie bilatérale de réduction du risque pourra être discutée à partir de 30 ans.
- **Suivi par imagerie mammaire** :
  - Le bilan par imagerie mammaire annuel doit être associé à une palpation mammaire en plus de la palpation mammaire qui devra être réalisée entre deux imageries.
  - Ce suivi doit comprendre de façon concomitante :
    - Une IRM mammaire qui devra être réalisée en premier et idéalement entre J5 et J13 du cycle (jusqu'à 65 ans)
    - Puis une mammographie (1 seule incidence oblique externe en technique numérique plein champ jusqu'à 65 ans puis 2 incidences par sein à partir de 65 ans si patiente indemne de cancer), ou 2 incidences en technique numérique plein champ si patiente atteinte de cancer
    - Et une échographie mammaire si besoin, à l'appréciation du radiologue.
- Cf. détails techniques plus précis dans la charte des radiologues.

13.8.2.2. Au niveau gastrique

- Il est essentiel d'impliquer le patient dans toutes les décisions de prise en charge.
- La recommandation première reste à la **gastrectomie totale de réduction de risque** (GRR) dès l'âge de 20 ans. Elle doit systématiquement être associée à un bilan préopératoire complet (EOGD et TDM-TAP) et comporter un curage ganglionnaire D1 ou D1.5.
- La surveillance par gastroscopie est une alternative pour les patients ne souhaitant pas se faire opérer.
  - **À partir de 18 ans** (ou 5 à 10 ans avant le plus jeune cas dans la famille)
  - Une gastroscopie annuelle sous anesthésie générale, avec endoscope haute définition par opérateur entrainé
  - Réalisation de biopsies aléatoires selon le protocole de Cambridge (32 biopsies sur 8 quadrants) et de biopsies ciblées sur toute anomalie de relief ou de coloration. L'exploration endoscopique doit être minutieuse à la recherche de minimes modifications de relief et/ou de coloration de la muqueuse qui doivent faire l'objet de biopsies ciblées. Des biopsies multiples, fundiques et antrales, doivent également être réalisées de façon systématique en muqueuse apparemment saine. La recherche d'une infection à Helicobacter Pylori doit être systématique avec mise en œuvre, le cas échéant, d'un traitement d'éradication.
  - Examen anatomo-pathologique attentif avec compte-rendu détaillant chaque biopsie.
- En cas de biopsie(s) positive(s), une GRR devra être envisagée et discutée en RCP dédiée.
- Le stade pT (pTis, pT1a vs ≥ pT1b), la présence d'atypies, le caractère ciblé/aléatoire des biopsies et le nombre de biopsies positives seront pris en compte pour définir la force de la recommandation de GRR dans ce contexte.

Références :

- Recommandations professionnelles
  Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, cancer gastrique diffus héréditaire
  INCa août 2009

13.9. Syndrome de Peutz-Jeghers associé à un variant délétère sur le gène *STK11* (transmission autosomique dominante)

13.9.1. Indications de consultation

- Antécédents familiaux ou personnels de :
  - Tumeur du col de l'utérus (adenoma malignum)
  - Tumeurs des cordons sexuels (à tubules annelés) de l'ovaire
  - Cancers du sein associé à une des lésions suivantes
  - Cancers du pancréas
- **ET** Lentiginoses péri-orificielles
- **OU** ≥ 2 hamartomes confirmés histologiquement dont polypes gastro-intestinaux hamartomateux
- **OU** présence d'une lentiginose péri-orificielle (péribuccales, muqueuses buccales, régions génitales et anales) et au moins 1 hamartome.

13.9.2. Prise en charge recommandée

- Les personnes porteuses d'un variant délétère sur le gène *STK11* associé au syndrome de Peutz-Jeghers doivent faire en plus l'objet d'un dépistage digestif, gynécologique et urologique.
- **Sein** :
  - Examen clinique annuel 1 fois par an puis à partir de 30 ans, l'examen clinique, IRM mammaire, mammographie (une incidence oblique par sein) +/- échographie, IRM interrompue à 65 ans, passage à la mammographie 2 incidences annuelle.
  - Mastectomie bilatérale à discuter au cas par cas (RCP dédiée).
- **Col utérin** : Examen clinique et frottis cervico-vaginaux (tous les 3 ans) à partir de 25 ans.
- **Endomètre** :
  - Examen clinique et échographie endovaginale à partir de 25 ans (1 fois/an).
  - Hystérectomie annexectomie bilatérale à discuter au cas par cas (RCP dédiée).
- **Testicules** : Examen clinique par palpation annuelle des testicules à partir de 8 ans. Toute modification doit déclencher une demande d'avis spécialisé et la réalisation d'une échographie testiculaire avec bilan des marqueurs sériques.
- **Estomac** : Premier bilan par endoscopie œsogastroduodénale à 8 ans puis nouveau contrôle partir de 18 ans tous les 2 ans en l'absence de polypes. Rechercher et éradiquer Helicobacter Pylori. Réséquer les lésions de plus de 10 mm ou symptomatiques.
- **Colon/rectum** : Coloscopie avec chromoendoscopie pancolique à l'indigocarmin : un premier contrôle sera effectué à 8 ans et reprise des coloscopies à partir de 18 ans tous les 2 ans en l'absence de polypes. Réséquer les lésions de plus de 10 mm ou symptomatiques.
- **Intestin grêle** :
  - Premier bilan à 8 ans par vidéocapsule. Si pas de polype, les contrôles seront repris à partir de 18 ans puis poursuivis tous les 2 ans en l'absence de polypes. Si polype du grêle, la résection devra être réalisée en centre expert. Risque hémorragique ou d'invagination.
  - En cas d'impossibilité de réaliser la vidéocapsule, une entéroIRM pourra être proposée.
- **Pancréas (**Marchese, 2024**)** :
  - Dépistage annuel du diabète par glycémie à jeun et hémoglobine glyquée.
  - IRM avec Wirsungo-IRM et échoendoscopie bilio-pancréatique, réalisées en alternance tous les ans (chaque examen est réalisé tous les 2 ans) idéalement dans une équipe spécialisée.
  - **OU** IRM avec Wirsungo-IRM annuelle associée, tous les 3 ans, à une échoendoscopie bilio-pancréatique
    - À discuter à partir de 50 ans ou 5 ans avant le diagnostic le plus précoce dans la famille si antécédent familial de cancer du pancréas.
    - En cas d'apparition d'un diabète ou de TIPMP, le patient devra être orienté vers une équipe référente. Une intensification de la surveillance pourra être recommandée selon les recommandations professionnelles gastroentérologiques.
    - Sevrage tabagique fortement encouragé.

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
- Marchese U, Rebours V, Sauvanet A, Caron O, Ali EA, Perkins G, et al.
  Les formes héréditaires et familiales des adénocarcinomes pancréatiques : déterminisme génétique, population éligible à un dépistage systématique, modalités et résultats du dépistage.
  Bulletin du Cancer. févr 2024;111(2):199-212.

13.10. Syndrome de Cowden : gène *PTEN* (transmission autosomique dominante)

13.10.1. Indication de consultation

- En l'absence de tout contexte familial, devant :
  - 1 critère pathognomonique
  - 2 critères dont au moins syndrome de Lhermitte Duclos ou macrocéphalie
  - chez l'enfant, l'association d'une macrocéphalie et d'un trouble du spectre autistique ou retard du neurodéveloppement, ou bien un syndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley
  - au moins 3 critères majeurs sans macrocéphalie
  - 1 critère majeur et 3 critères mineurs
  - 4 critères mineurs.

13.10.1.1. Critères pathognomoniques

- Trichilemmomes multiples de la face (dont au moins un confirmé par histologie).
- Lésions cutanéo-muqueuses multiples.

13.10.1.2. Critères majeurs

- Cancer du sein
- Cancer de l'endomètre
- Cancer de la thyroïde (folliculaire)
- Hamartomes gastro-intestinaux (≥ 3, incluant les ganglioneuromes mais excluant les polypes hyperplasiques)
- Maladie de Lhermitte-Duclos : nomalie cérébelleuse, hydrocéphalie
- Macrocéphalie (≥ 97 ème percentile), soit ≥ 58 cm pour les femmes et ≥ 60 cm pour les hommes
- Macule pigmentée du gland du pénis
- Multiples lésions cutanéo-muqueuses
  - Multiples trichilemmomes (≥ 3 dont au moins 1 est prouvé par histologie)
  - Kératose acrale (≥ 3 plis kératosiques palmo-plantaires et/ou papules hyperkératosiques acrales)
  - ≥ 3 névromes muco-cutanés
  - Papillomes de la muqueuse orale (notamment langue et gencives), multiples (≥ 3), prouvés par biopsie ou validé par un dermatologue.

13.10.1.3. Critères mineurs

- Troubles du spectre autistique
- Cancer du côlon
- Acanthose glycogénique de l'œsophage
- Lipomes
- Déficience intellectuelle (QI ≤ 75) ou trouble du neurodéveloppement
- Cancer du rein
- Lipomes sous-cutanés ou lipomatose testiculaire
- Cancer de la thyroïde papillaire
- Autre lésion structurelle de la thyroïde (goître multi-héronodulaire, thyroïdite de Hashimoto)
- Anomalies/malformations vasculaires.

Il est possible de s'aider du score clinique de Cleveland, score accessible en ligne, qui donne une estimation de la probabilité *a priori* de mettre en évidence un variant délétère sur le gène *PTEN* pour les sujets majeurs et qui précise si un test moléculaire est indiqué.

13.10.2. Recommandations de la prise en charge

- **Cutanée**
  - Examen dermatologique annuel dès le diagnostic. Dépistage de mélanome malin
  - Protection solaire.
- **Thyroïdienne**
  - Examen clinique annuel
  - Echographie thyroïdienne annuelle à partir de 10-12 ans.
  - Scintigraphie thyroïdienne si nodules
  - Thyroïdectomie totale dès que goître multi-hétéronodulaire ou nodules froids.
- **Mammaire** : dès la puberté
  - Si hypertrophie virginale et mastopathie bénigne précoce :
    - Examen clinique tous les 6 mois
    - Surveillance échographique et IRM mammaire annuelle dès 15 ans
    - Mastectomie avec reconstruction à partir de 25-30ans, si possible avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire, avec accompagnement psychologique prolongé pré et post-chirurgical
    - Les mammographies sont à éviter avant 30 ans. S'il existe un doute à l'examen clinique, une échographie (en 1 ère intention) et/ou une IRM mammaire peuvent être proposées.
  - Si asymptomatique ou mastopathie bénigne mineure :
    - Examen clinique tous les 6 mois dès 20-25 ans
    - Une IRM mammaire à partir de 30 ans qui devra être réalisée en premier (jusqu'à 65 ans)
      Puis une mammographie (1 seule incidence oblique externe en technique numérique plein champ jusqu'à 65 ans puis 2 incidences par sein à partir de 65 ans), une échographie mammaire si besoin.
      (IRM + échographie mammaire 5 ans avant le plus jeune cas familial si antécédent à 30 ans et moins).
    - Mastectomie avec reconstruction à partie de 25-30 ans, avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire, avec accompagnement psychologique prolongé pré- et post-chirurgical.
- **Digestive**
  - Après le bilan lésionnel, FOGD et coloscopie tous les 5 ans avec chromoendoscopie à partir de l'âge de 30

ans. Si découverte de polypes adénomateux ou hamartomateux, à répéter selon les constatations endoscopiques avec un intervalle maximum de 3 ans.
    - Cas particulier des polyposes « juvéniles » liées aux variants délétères du gène *PTEN* pouvant nécessiter une colectomie précoce, dans tous les cas, avec conservation rectale et anastomose iléo-rectale.

- **Gynécologique**
    - Échographie pelvienne endovaginale annuelle à partir de 35-40 ans ou 5 ans avant le cas le plus jeune si ATCD familial de cancer de l'endomètre.
    - Traitement chirurgical (hystérectomie de réduction du risque) peut être envisagé si symptomatique (Cf. Remarques ci-dessous).

- **Neurologique**
    - Éducation du patient sur les signes évocateurs d'une maladie de Lhermitte-Duclos et devant amener à consulter rapidement (ataxie, signes d'HTIC, paralysie des paires crâniennes ou épilepsie).
    - Suivi en cas de signes de Lhermitte-Duclos (IRM annuelle).
    - Exploration et traitement chirurgical si symptomatique.

- **Des lipomes et malformations vasculaires**
    - Traitement chirurgical si symptomatique.
        - Cas particulier des fistules lipo-angiomateuses (shunting angio lipoma) souvent très douloureuses. Chirurgie avec éventuelle embolisation.
    - Examen clinique annuel à la recherche de malformations artério-veineuses et lymphatiques des membres.
    - IRM ou Angio-IRM ou autre examen de dépistage à la demande, si symptomatique. À répéter annuellement en cas de lésion identifiée.
    - Chirurgie ou embolisation ou abstention à discuter en RCP si diagnostic de lésions vasculaires.

- **Rénale**
    - Échographie rénale annuelle dès 35-40 ans tous les 2 ans (annuelle si antécédent familial de cancer du rein), à débuter 5 ans avant l'âge au diagnostic du cancer du rein si avant 35 ans.

- **Développement psychomoteur**
    - Bilan psychologique et orthophonique dès l'enfance et accompagnement si nécessaire.

- **Remarques**
    - Traitement chirurgical gynécologique si symptômes tels que métrorragies, douleurs… sur fibromes ou kystes ou cancer… : hystérectomie totale, annexectomie selon la pathologie et l'âge de la patiente.
    - Traitement chirurgical neurologique en cas de maladie de Lhermitte-Duclos symptomatique (HTIC).
    - Le Syndrome SOLAMEN est une entité clinique définie par Frédéric Caux en 2007 pour décrire les formes de la maladie de Cowden ressemblant au Syndrome de Protée. Il s'agit d'un acronyme pour : Segmental Overgrowth, Lipomatosis, Arteriovenous Malformation and Epidermal Naevus.

13.11. Consultations de génétique oncologique

13.11.1. Alsace

- **ICANS**, Strasbourg
  Tél : 03.68.76.73.06
- **Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**
  Tél : 03.88.11.57.85
- **Hôpitaux Civils de Colmar**
  Tél : 03.89.12.44.71 ou 44.91
- **Hôpital Emile Muller**, Mulhouse
  Tél : 03.89.64.87.01

13.11.2. 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

13.11.3. Champagne-Ardenne

- **CHU de Reims**
  Tél : 03.26.78.89.80
- **Institut Jean Godinot** et **Centre Sein**, Reims
  Tél : 03.26.50.44.18
- **Centre ICONE**
  Tél : 03.26.24.40.32
- **CH de Troyes**
  Tél : 03.25.49.75.05

13.11.4. Franche-Comté

- **CHU 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

13.11.5. 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
- **Hôpital Femme-Mère-Enfant de Mercy**, Metz
  Tél : 03.87.34.51.35
- **Hôpital Bel-Air**, Thionville
  Tél : 03.87.34.51.35
- **CH de Sarrebourg**
  Tél : 03.87.34.51.35

13.11.6. Autres régions françaises

- Annuaire de consultation de génétique oncologique INCa

14. Traitement du cancer du sein chez l'homme (CSH)

- Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1 % des cancers du sein. L'âge médian est autour de 65 ans. En raison du faible volume glandulaire et de l'absence de dépistage, le diagnostic est souvent posé devant une tuméfaction palpable rétroaréolaire.
- Chez les hommes en âge avancé, les formes évoluées avec atteinte cutanée, voire musculaire sont fréquentes (T4) parfois avec une atteinte ganglionnaire axillaire associée. Le bilan local comprend la mammographie, l'échographie et le bilan d'extension comme chez la femme un scanner TAP avec scintigraphie ou mieux un TEP scanner.
- Une consultation oncogénétique doit être réalisée chez tout patient porteur d'un CSH (en particulier à la recherche d'une mutation *BRCA2*).
- Le carcinome canalaire infiltrant (ou non spécifique) 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 (>85 %), alors que la surexpression de *HER2* est moins fréquente (2 à 16 %). L'analyse des prélèvements diagnostiques anatomo-pathologiques répond aux mêmes critères que chez la femme, ainsi que l'évaluation des récepteurs hormonaux et du statut HER2 (grade SBR, Ki67, recherches d'emboles).
- Il est à noter que globalement l'envahissement ganglionnaire axillaire est plus important que chez la femme, de l'ordre de 40 à 55 % des cas, avec environ 1/3 d'atteinte massive (pN2-N3).

- 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 (10-15 % des patients).
  - 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 (≤ 2cm), en conseillant une lymphoscintigraphie préopératoire.
- L'**hormonothérapie** est le traitement adjuvant de référence : le tamoxifène est utilisé en cas de RH positifs mais il faut être vigilant par rapport à son potentiel risque thrombo-embolique ; les anti-aromatases peuvent être utilisés en cas d'intolérance au tamoxifène (hors AMM). Les facteurs pronostiques sont similaires à ceux de la femme, avec un rôle prépondérant de l'envahissement ganglionnaire axillaire. Les rechutes métastatiques sont, comme chez la femme,

osseuses, pulmonaires, ganglionnaires ou hépatiques. 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, aux comorbidités associées et aux seconds cancers plus fréquents que chez la femme.

- 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 mais doit être modulée en fonction de l'âge et des comorbidités. Son efficacité semble importante en cas d'envahissement ganglionnaire important (>3N+) et surtout chez les hommes jeunes (<50 ans) chez les patients de 70 ans et plus. Le risque de toxicité doit être précisément évalué, au mieux par une consultation oncogériatrique.
- 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.

Références

- Cardoso F, Bartlett Jms, Slaets L, Van Durzen Chm, Van Leeuwen-Stok E, Porter P Et Al
  Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program
  Ann Oncol 2018, 29: 405-417
- Comet B, Cutuli B, Penault-Llorca F, Bonneterre 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.
- Leone Jp, Freedman Ra, Leone J et al
  Survival in male breast cancer over the past 3 decades
  J Natl Cancer Institute 2023, 115: 421-428
- 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.
- Yadav S, Karam D, Riaz Ib, Xie H, Durani U, Duma N et al
  Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century.
  Cancer 2020, 126: 26-36

15. Surveillance des cancers du sein traités

15.1. 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.

15.2. Objectifs de la surveillance

- Diagnostiquer une récidive 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.
- Evaluation et facilitation de la compliance aux thérapeutiques adjuvantes.

15.3. Examens à réaliser

- Tous les 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 radiothérapique, 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 récidive 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 récidive (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 bilan sanguin spécifique est réalisé en fonction du traitement adjuvant prescrit.
- **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).

15.4. 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
- Ateliers d'Education Thérapeutique du Patient (ETP), si disponible selon les régions.

15.5. Surveillance après reconstruction

- Prothèses (avec ou sans lambeau) : surveillance clinique et échographique de la prothèse annuelle à la recherche de signes de complication prothétique (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 récidive locorégionale.
- Avant lipomodelage, bilan systématique datant de moins de 6 mois (mammographie, échographie et IRM).
- Après lipomodelage pour traitement des séquelles de traitement conservateur, la surveillance annuelle doit se faire par des radiologues formés à l'imagerie mammaire des seins opérés.

15.6. Références

- Cancello 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 cancerantigen 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

16. Fertilité, grossesse et cancer du sein

16.1. 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 dûe à la combinaison de deux 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 : Dr Lise Selleret
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

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
- 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, Delaloge S *et al.*
  Collège National des Gynécologues et Obstréticiens Français (CNGOF)/ Société Française d'Oncologie Gynécologie (SFOG), Edition 2008.
  Référentiel Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse

16.2. Grossesse après traitement d'un cancer du sein

- Environ 10 % des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes âgées de moins de 35 ans (INCa). Le désir de grossesse après traitement sera donc une demande fréquente de la part des patientes.
- Pas de risque majoré de récidive de cancer du sein en cas de grossesse après traitement, quel que soit le statut RH de la tumeur (études rétrospectives) et quel que soit le statut *BRCA* (Lambertini, 2020).
- Une grossesse est possible à envisager dans un contexte d'information éclairée 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.

16.2.1. Avant la grossesse

- La grossesse est possible après traitement d'un cancer du sein. Les études ne retrouvent pas plus de risque de récidive 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, à adapter au cas par cas.
- 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 sera reprise après l'accouchement.
- Le décapeptyl présente un intérêt dans le traitement du cancer du sein et pourrait apporter un bénéfice dans la préservation de la fertilité.

16.2.2. 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.

- Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al.
  Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations.
  J Clin Oncol. sept 2020;38(26):3012 23.

- 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.

- Partridge Ann H., Niman Samuel M., Ruggeri Monica, Peccatori Fedro A., Azim Hatem A., Colleoni Marco, et al.
  Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer.
  New England Journal of Medicine. 2023;388(18):1645-56.

- Pereira N, Kligman I, Hunt R, Kopparam 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.

16.3. Préservation de la fertilité (PF)

16.3.1. 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.
- 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.
- Une consultation 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 est souhaitable 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.
- 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 femme ayant un antécédent de chimiothérapie, nombre d'entre elles sont susceptibles de nécessiter le recours à la fécondation *in vitro*, au décours de leur traitement ou plusieurs années plus tard. 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.
- Parallèlement, un accompagnement par un psychologue de l'équipe est à proposer à toute patiente incluse dans un parcours de préservation de la fertilité, quelle que soit l'option thérapeutique prévue pour elle et à tout moment de la prise en charge.

Références

- INCa 2021
  Préservation de la fertilité et cancer
- Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, Spagnolo F, Razeti MG, Favero D, Spinaci S, Condorelli M, Massarotti C, Goldrat O, Del Mastro L, Demeestere I, Lambertini M.
  Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis.
  Hum Reprod. 2022 May 3;37(5):954-968.
- Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al.
  Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.
  J Clin Oncol. 2018;36(19):1994-2001.
- Sonigo C, Amsellem N, Mayeur A, Laup L, Pistilli B, Delaloge S, Eustache F, Sifer C, Rakrouki S, Benoit A, Peigné M, Grynberg M.
  Disease-free survival does not differ according to fertility preservation technique for young women with breast cancer.
  Fertil Steril. 2023 Mar;119(3):465-473.

16.3.2. 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.
- 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.

16.3.2.1. Vitrification d'ovocytes matures et/ou embryonnaires

- **Consultation clinico-biologique d'AMP :**
  - **Examens pré-thérapeutiques obligatoires** : sérologie IST, demande d'ALD et d'entente préalable...
  - **Bilan pré-stimulation nécessaire** : réserve ovarienne : compte de follicules antraux (CFA), AMH, FSH, LH, estradiol.
  - Obtention du **consentement éclairé et signé** de la patiente ou du couple pour la conservation embryonnaire.
  - **La patiente est informée par le biologiste de la structure autorisée qui réalise la congélation des dispositions légales et réglementaires en vigueur et des modalités de conservation et de réutilisation des gamètes et des tissus ; suite à cette information, le consentement pour la préservation de la fertilité est signé.**
- **Principe** :
  - Stimulation d'ovulation par FSH recombinante associée à un antagoniste de la GnRH (injection sous-cutanée)
  - + monitorage 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.
- **Conditions de mise en route** : 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**:
  - Urgence de la consultation avec un médecin de la reproduction.
  - Doses de FSH plus importantes.
  - *Random start protocol* : permet de débuter 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 prise en charge dans le cadre de projet de recherche clinique (CHACRY 2 à venir) 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 :

- INCa 2021
  Préservation de la fertilité et cancer
- Benvenuti C, Laot L, Grinda T, Lambertini M, Pistilli B, Grynberg M.
  Is controlled ovarian stimulation safe in patients with hormone receptor-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy?
  ESMO Open. 2024;9(2):102228.
- 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.
- El Hachem H, Atallah D, Grynberg M.
  Fertility preservation in breast cancer patients.
  Future Oncol. 2014;10:1767-77.
- Fraison E, Huberlant S, Labrune E, Cavalieri M, Montagut M, Brugnon F, et al.
  Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of

the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation.
Human Reproduction. mars 2023;38(3):489 502

- 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.

- 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

- Rodriguez-Wallberg KA, Nilsson HP, Lind T.
Live birth and pregnancy rates after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women with previous unilateral oophorectomy: a systematic review and meta-analysis
Fertil Steril. mai 2022;117(5):992 1002.

16.3.2.2. Cryopréservation du cortex ovarien en vue de greffes ultérieures

- **Principe** :
  - consultation clinico-biologique d'AMP : examens pré-thérapeutiques obligatoires, bilan de réserve ovarienne, consentement éclairé et signé par la patiente
  - consultation d'anesthésie
  - puis cœlioscopie 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
  - rapidité de la prise en charge (2 à 3 jours).
- **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).

- Techniques combinées avec Maturation In Vitro (MIV) des ovocytes prélevés (ovaires artificiels toujours en cours de développement).
- Après greffes :
  - récupération des fonctions endocrine et exocrine en 3 à 6 mois
  - répétitions de greffes possibles.
- En cas de cancer génétique avec haut risque ovarien associé, la greffe n'est pas recommandée.

Références :

- Amiot C, Prétalli JB, Frontczak Franck S, Roux C.
Protocole multicentrique pour le développement de l'autogreffe de tissu ovarien dans le but de restaurer la fonction ovarienne (DATOR) – 19 CHU.
Morphologie. déc 2023;107(359, Supplement):100616

- 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.

16.3.2.3. Agonistes du GnRH durant la chimiothérapie

- Non utilisé pour la préservation de la fertilité mais prescrit par les oncologues dans la prise en charge du cancer du sein.

16.3.2.4. Maturation In Vitro (MIV)

- Ponction échoguidée d'ovaires non stimulés.
- Obtention d'ovocytes immatures.
- Maturation *in vitro* des ovocytes et congélation.
- Pas d'hyperestrogénie.
- Accessibilité difficile en France et en voie d'abandon ailleurs.
- Littérature 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.

- Raad J, Sonigo C, Benoit A, Cedrin-Durnerin I, Sifer C, Sermondade N, Grynberg M.
  Influence of breast cancer prognostic factors on oocyte in vitro maturation outcomes performed for urgent fertility preservation.
  Hum Reprod. 2022 30;37(7):1480-1488.

- 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.

16.3.3. Préservation de la fertilité en cas de mutations *BRCA1/2*

- Une baisse prématurée de la réserve ovarienne chez les femmes portant un variant délétère *BRCA2.*
- 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 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 :

- Baltacı E, Kazancı F, Şahin Fİ.
  BRCA, infertility, and fertility preservation: a review for counseling.
  J Assist Reprod Genet. 2023;40(3):465-472.
- 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.
- 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.

16.3.4. Correspondants locaux et techniques

16.3.4.1. Alsace

- **Schiltigheim** : toutes techniques.
  CHRU Strasbourg site du CMCO Schiltigheim : 03.69.55.34.12
  amp.secretariat@chru-strasbourg.fr

16.3.4.2. 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

16.3.4.3. 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

16.3.4.4. Franche-Comté

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

16.3.4.5. 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** : Site maternité : centre d'AMP (toutes techniques)
    - 03.83.34.44.26 (clinique), amp.clinique@chru-nancy.fr;
    - 03.83.34.43.09 (biologie), amp.biologique@chru-nancy.fr;

17. Dépistage

17.1. Absence de facteur de risque

- Dépistage **organisé** du cancer du sein :
  - concerne 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.

17.2. 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 risque ou frontières** (hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, carcinome lobulaire *in situ*) :
  - il est recommandé de réaliser une mammographie éventuellement associée à une échographie mammaire annuelle durant les 10 ans qui suivent la prise en charge.
  - au terme des 10 ans :
    - si la patiente a moins de 50 ans, une mammographie éventuellement associée à une échographie mammaire est réalisée tous les 2 ans.
    - 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 débuter 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) éventuellement associée à une échographie mammaire.
  - à 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 dans la famille mais ayant des antécédents familiaux de cancers du sein du premier et/ou second degré :**
  - risque calculé sur l'histoire familiale et sur les facteurs de risque individuel (logiciel CanRisk) pour la période de 5 ans suivant le calcul, le risque est à réévaluer tous les 5 ans au mieux, en raison des variations liées au facteur densité mammaire qui joue un rôle important dans le calcul du risque.
    - " à partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel des seins
    - avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle, en association éventuelle avec une échographie mammaire. Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas
    - à partir de 50 ans, la patiente est orientée vers le programme de dépistage organisé.
  - Il convient de commencer la surveillance radiologique cinq ans avant l'âge de diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère)." Citation INCa, 2024

17.3. 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 la mammographie ou l'échographie, le tout sur une période n'excédant pas 2 mois.
- Le risque doit être caractérisé à partir de l'évaluation familiale et individuelle réalisée en consultation de génétique oncologique (logiciel CanRisk).
- **Le très haut risque est représenté par les personnes ayant un variant délétère sur un gène de prédisposition à un cancer héréditaire du sein ou une analyse non informative sur le panel HBOC avec un risque calculé avec le logiciel CanRisk considéré comme très élevé.** Ce calcul nécessite une évaluation par questionnaire avec antécédents familiaux et individuels.
- Attention, le risque est calculé individuellement pour les personnes non seulement sur l'histoire familiale mais aussi sur les facteurs de risque individuels (histoire reproductive, habitudes vie, densité mammaire avec le logiciel CanRisk) pour la période de 5 ans suivant le calcul, le risque sera à réévaluer si possible tous les 5 ans, en raison des variations liées au facteur densité mammaire qui joue un rôle important dans le calcul du risque et va nécessiter d'adapter la prise en charge pour les personnes.

Références :

- Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage
  HAS, mars 2014
- Dépistage des cancers du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque [Internet]. [cité 20 déc 2024].
  INCa, 5 février 2024

17.3.1. Prise en charge spécifique pour les porteuses de variant délétère d'un gène de prédisposition au cancer du sein

- La surveillance des femmes porteuses d'un variant délétère des gènes *BRCA 1/2, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53, CDH1, STK11* et *PTEN* est détaillée dans le chapitre de Génétique oncologique, ainsi que la surveillance des hommes porteurs d'un variant délétère de *BRCA1/2*.

17.3.2. Absence de variant pathogène identifié

- Analyse génétique non informative : aucun variant pathogène identifié sur le panel HBOC (13 gènes) : analyse non informative 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.

17.4. Femmes indemnes de cancer et non porteuses de variant pathogène

- Leur suivi est à adapter à leur âge et à leurs facteurs de risque individuel.
- Il faut tenir compte de l'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.

17.5. Programmes de surveillance

17.5.1. Programme GENECAL

- Programme Génécal Alsace :
  - Tél : 03.88.11.52.51
- Programme Génécal Lorraine :
  - Tél : 03.83.15.50.83
  - Tél : 03.83.15.50.84

17.5.2. Programme ONCOGENE

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

18. Prise en charge du lymphœdème après chirurgie du cancer du sein

18.1. Facteurs de risque

(Cariati, 2015 ; Siotos, 2018 ; Wariss, 2017)

- Curage axillaire
  - fréquence lymphœdème :19 %
  - ganglion sentinelle : 5-6 %
- Radiothérapie même si ne comprenant pas le creux axillaire
- Obésité lors du cancer du sein (IMC >30 kg/m^2), risque ≈ 4
- Survenue post-chirurgie voire des années après… (médiane : 2 ans)
- Mastectomie / tumorectomie
- Infections postopératoires
- Taxanes en adjuvant
- Absence de reconstruction mammaire…
- Œdème précoce <4 semaines

- Des cordes axillaires ne constituent pas un facteur de risque.

18.2. Préventions

- Les prélèvements et injections, la prise de tension artérielle et la durée et le nombre de voyages aériens ne sont pas associés à une augmentation du volume du bras chez les patientes traitées pour un cancer du sein, de même que le port de charge et l'exposition au soleil, au froid ou au chaud (Ferguson, 2015 ; Asdourian, 2017).
- La stase lympathique entrainant des modifications tissulaires, la composante majoritaire d'un lymphœdème est adipeuse. On observe ensuite composante liquidienne faite de lymphe et une dernière faite de collagène (Borri, 2017).
- Les exercices sportifs et la mobilisation du bras atteint ne sont donc pas à proscrire, mais au contraire à encourager en prévention comme en traitement du lymphœdème (Hasenoehrl, 2020 ; Hayes, 2022).
- Les activités sportives, progressives en fréquence et intensité, doivent être encadrées par des professionnels formés et guidées par les patientes. Si possible, il est conseillé de maintenir une compression lors de la pratique sportive.
- Le drainage lymphatique manuel n'a pas prouvé son efficacité (Wanchai, 2021). Seul le contrôle du poids est recommandé pour prévenir le lymphœdème (INCa, 2022).

18.3. Traitement du lymphœdème

(HAS, 2019 ; Cheville 2003)

- Réduction de volume : phase "intensive"
  - hospitalière ou ambulatoire
  - bandages peu élastiques quotidiens.
- Maintien du volume réduit : phase "d'entretien" en ambulatoire
  - compression élastique et
  - bandages (fréquence plus faible).

Phase I : réduction	Phase II : maintien
Bandages monotypes (multicouches) peu élastiques 24h/24h	**Compression élastique la journée (manchon)**
Drainage lymphatique manuel (seul n'a pas d'impact sur le lymphœdème. Peut-être proposé en plus des bandages)	Bandages monotypes (multicouches) peu élastiques la nuit
Exercices sous bandages	Exercices sous bandages
Soins de peau	Soins de peau
	Drainage lymphatique manuel si nécessaire

- Précision concernant la compression élastique :
  - manchon sans et avec mitaine attenante (à préférer), gantelet
  - indispensable pour stabiliser le volume +++
  - suffisante pour petit/récent lymphœdème
  - classe 3 (20-36 mmHg)
  - sur-mesure (orthésiste, pharmacien orthopédiste)
  - **manchon avec main attenante**
  - à porter tous les jours
  - du matin au soir (pas la nuit)
  - à remplacer tous les 3-4 mois.
- Les activités sportives, progressives en fréquence et intensité, doivent être encadrées par des professionnels formés et guidées par les patientes. Si possible, il est conseillé de maintenir une compression lors de la pratique sportive.

18.4. Complication principale du lymphœdème : érysipèle (x70)

- Clinique « systémique »
  - fièvre élevée >40°C, début brutal
  - frissons, tremblements
  - ± vomissements, céphalées.
- Clinique locale
  - puis membre rouge, chaud, douloureux
  - augmentation de volume.
- Extension aux zones adjacentes parfois infraclinique (ex : sein, omoplate…)
- Traitement (HAS, 2019) : 7 jours
  - amoxicilline, 50 mg/kg par jour, (3 g/j, max 6 g/j) ou
  - pristinamycine (Pyostacine®), 3 g/j.
- Baisse de la fièvre : 48 h, rougeur : 7 j, volume en quelques semaines
- Si récidives >2/an (antibioprophylaxie : benzathine-benzylpénicilline® 2,4 MUI toutes les 2 à 4 semaines)
- Maintenir compression, bandages en fonction de la tolérance du patient +++.

18.5. Bibliographie lymphœdème

- Asdourian M, Swaroop M, Sayegh H, et al.
  Association Between Precautionary Behaviors and Breast Cancer-Related Lymphedema in Patients Undergoing Bilateral Surgery.
  J Clin Oncol. 2017;35(35):3934-3941.
- Borri M, Gordon K, Hughes J, et al.
  Magnetic Resonance Imaging–Based Assessment of Breast Cancer–Related Lymphoedema Tissue Composition.
  Invest Radiol. 2017;52(9):554-561.
- Cariati M, Bains S, Grootendorst M, et al.
  Adjuvant taxanes and the development of breast cancer-related arm lymphoedema.
  Br J Surg. 2015;102(9):1071-1078.
- Cheville A, McGarvey C, Petrek J, et al.
  Lymphedema management.
  Semin Radiat Oncol. 2003;13(3):290-301.
- Donahue P, MacKenzie A, Filipovic A, et al.
  Advances in the prevention and treatment of breast cancer-related lymphedema.
  Breast Cancer Res Treat. 2023;200(1):1-14.
- Ferguson C, Swaroop M, Horick N, et al.
  Impact of Ipsilateral Blood Draws, Injections, Blood Pressure Measurements, and Air Travel on the Risk of Lymphedema for Patients Treated for Breast Cancer.
  J Clin Oncol. 2016;34(7):691-698.
- HAS 2019
  Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes

  Hasenoehrl T, Palma S, Ramazanova D, et al.
  Resistance exercise and breast cancer-related lymphedema-a systematic review update and meta-analysis.
  Support Care Cancer. 2020;28(8):3593-3603.
- Hayes S, Singh B, Reul-Hirche H, et al.
  The Effect of Exercise for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review with Meta-analysis.
  Med Sci Sports Exerc. 2022;54(8):1389-1399.

  INCa 2022
  Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques - Synthèse
- Siotos C, Sebai M, Wan E, et al.
  Breast reconstruction and risk of arm lymphedema development: A meta-analysis.
  J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71(6):807-818.
- Wanchai A, Armer J,
  Manual Lymphedema Drainage for Reducing Risk for and Managing Breast Cancer-Related Lymphedema After Breast Surgery: A Systematic Review.
  Nurs Womens Health. 2021;25(5):377-383.
- Wariss B, Costa R, Pereira A, et al.
  Axillary web syndrome is not a risk factor for lymphoedema after 10 years of follow-up.
  Support Care Cancer. 2017;25(2):465-470.

19. Essais cliniques

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

http://hector-grandest.fr

- **ABBV-637 :** Étude sur l'ABBV-637 intraveineux (IV) seul ou en association avec le docétaxel/osimertinib IV pour évaluer les événements indésirables et le changement de l'activité de la maladie chez les participants adultes atteints de tumeurs solides récidivantes/réfractaires (R/R)
  - Statut : Ouvert (23-02-2021 - 28-11-2026)
  - Promoteur : AbbVie
- **ADELA :** Étude randomisée de phase 3, en double insu, contrôlée par placebo, d'Elacestrant plus Everolimus versus Elacestrant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ER+/HER2-, ESR1mut progressant après une thérapie endocrinienne et des inhibiteurs CDK4/6
  - Statut : Ouvert (05-06-2025 - 30-09-2027)
  - Promoteur : MedSIR

- **ASCENT-05 :** Étude randomisée, en ouvert, de phase III comparant le sacituzumab govitecan et le pembrolizumab en traitement adjuvant versus un traitement au choix de l'investigateur chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif présentant une maladie invasive résiduelle après chirurgie et traitement néoadjuvant.
    - Statut : Ouvert (16-09-2025 - 01-06-2027)
    - Promoteur : Gilead Sciences
- **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
- **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
- **undefined :** undefined
    - Statut : undefined ()
    - Promoteur : undefined
- **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
- **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-α (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
- **COMPLEEMENT :** 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 résécable 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 résécable 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-postif, non résécable 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 résécable 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 récidives 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 pémigatinib chez des patients atteints d'une tumeur solide précédemment traitée, localement avancée/métastatique ou non résécable 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 NEoAdjuvante 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
- **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 récidive 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 : Ipatasertib 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 immune anti-télomérase 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
- **LORELINE :** 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 multicentriqueévaluant 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 récidive, 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 anticéreux 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
- **SAFIR02 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 - 24-01-2026)
  - 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 récidive locorégionale inopérable ou métastatique
  - Status : Ouvert (01-01-2020 - 31-12-2022)
  - Promoteur : Institut Jules Bordet (IJB) - Bruxelles, Belgique
- **TARGIT-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 récidive 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 positions (TEP) au 16α-[18F]fluoro-17β-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 positrons (TEP au 18F-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

- **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 pronostique 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