

# Référentiel du cancer du sein

<b>Référentiel du cancer du sein.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>I. BILAN .....</b>	<b>4</b>
<b>A. BILAN LOCAL.....</b>	<b>4</b>
1. Examen clinique.....	4
2. Mammographie.....	5
3. Echographie.....	5
4. Prélèvements percutanés.....	5
5. IRM mammaire.....	6
6. Cas particulier : cancers inflammatoires.....	6
<b>B. BILAN D'EXTENSION.....</b>	<b>6</b>
1. Indications du bilan.....	6
a) En pré-opératoire.....	7
b) En post-opératoire.....	7
2. Définition du bilan .....	7
<b>C. ANATOMO-PATHOLOGIE.....</b>	<b>7</b>
1. Compte-rendu histologique sur biopsie pré-opératoire.....	8
2. Compte-rendu histologique per-opératoire .....	8
a) Sur la tumeur.....	8
b) Sur les ganglions.....	8
3. Compte-rendu histologique post-opératoire.....	8
a) Tumeur.....	8
b) Ganglions.....	9
c) Immuno-histochimie .....	9
4. Examen anapath des pièces opératoires après chimiothérapie .....	9
<b>II. TRAITEMENTS.....</b>	<b>10</b>
<b>A. CHIRURGIE .....</b>	<b>10</b>
1. Chirurgie de la tumeur.....	10
a) Traitement conservateur.....	10
b) Mastectomie.....	12
2. Chirurgie du creux axillaire.....	13
a) Curage axillaire.....	13
a) Ganglion axillaire sentinelle (GAS).....	15
b) Compte-rendu opératoire .....	16
c) Chirurgie reconstructrice.....	16
<b>B. RADIOTHERAPIE.....</b>	<b>16</b>
1. Après chirurgie conservatrice d'emblée .....	17
a) Le sein.....	17
b) Les aires ganglionnaires.....	18
2. Après chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.....	18
a) Le sein.....	18

b) Les aires ganglionnaires.....	19
3. Après mastectomie d'emblée.....	19
<b>C. TRAITEMENTS SYSTEMIQUES.....</b>	<b>21</b>
1. Chimiothérapie.....	21
a) Chimiothérapie néo-adjuvante <sup>11</sup> .....	21
b) Chimiothérapie adjuvante.....	22
2. Hormonothérapie.....	24
3. Anticorps monoclonal - Trastuzumab <sup>18/</sup> .....	27
<b>III. INDICATIONS THERAPEUTIQUES (sauf CIS et T4).....</b>	<b>28</b>
<b>A. INDICATIONS EN CAS DE CCI HORS T4.....</b>	<b>28</b>
1. Chirurgie 1 <sup>ère</sup> .....	28
2. Traitements adjuvants.....	28
a) Chimiothérapie.....	28
b) Indications Hormonothérapie.....	29
3. En pratique.....	29
<b>B. INDICATIONS THERAPEUTIQUES T4.....</b>	<b>30</b>
1. T4 a, b, c.....	30
2. T4 d.....	30
<b>C. CAS PARTICULIERS.....</b>	<b>30</b>
1. Femme enceinte.....	30
2. Homme.....	31
<b>IV. CARCINOMES INTRA-CANALAIRES (CCIS).....</b>	<b>31</b>
<b>A. CHIRURGIE.....</b>	<b>31</b>
<b>B. RADIOTHERAPIE.....</b>	<b>32</b>
1. Après Traitement conservateur.....	32
2. Après Mastectomie.....	32
<b>C. TRAITEMENT MEDICAL.....</b>	<b>32</b>
<b>D. CAS PARTICULIER : Maladie de Paget.....</b>	<b>32</b>
<b>V. SURVEILLANCE.....</b>	<b>32</b>
<b>A. SURVEILLANCE DE LA TUMEUR.....</b>	<b>33</b>
1. Examen clinique :.....	33
2. Mammographie :.....	33
<b>B. SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS.....</b>	<b>34</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>35</b>
1. Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC.....	35
2. Performance Status de l'OMS.....	38
3. Guide ALD – Cancer du sein – Annexe 3 – Algorithme d'indication des consultations d'oncogénétique (« Score InSerm »).....	39

## Introduction

Ce document décrit les **modalités de la prise en charge thérapeutique et de la surveillance post-thérapeutique** des patientes présentant un **cancer du sein non métastatique**.

L'objectif est de rendre homogènes les modalités de prise en charge des patientes quel que soit le lieu où elles seront traitées.

Ce référentiel est issu d'une réflexion menée par des praticiens impliqués dans la prise en charge des patientes traitées pour un cancer du sein dans différents établissements de Basse-Normandie.

Les choix des options sont basés sur la compilation de référentiels existants, notamment les SOR de la FNCLCC, les recommandations de Saint Paul de Vence (2005,2007et 2009), les RBU (Recommandations de Bon Usage) des cytotoxiques et thérapies ciblées utilisées dans le traitement du cancer du sein (INCa) ainsi que les principales publications scientifiques récentes.

Devant servir de support à la prise en charge des tumeurs malignes du sein et aux réunions de concertation pluridisciplinaires, le document ambitionne de couvrir les principales situations rencontrées en pratique clinique, hors essais thérapeutiques. Il donne des indications à moduler au cas par cas. **Certaines situations devront impérativement être discutées en RCP comme cela est précisé dans le texte.**

Il ne tient pas compte des essais thérapeutiques en cours, cependant **les patientes doivent être informées des essais thérapeutiques adaptés à leur pathologie.**

**Conformément aux recommandations du plan cancer, tous les dossiers des lésions du sein malignes (in situ ou infiltrantes) sont présentés en RCP de pathologie mammaire dès la connaissance de la malignité.**

## **I. BILAN**

### **A. BILAN LOCAL**

L'examen initial doit permettre d'évaluer :

- Les caractéristiques d'évolution locale de la tumeur (T, N)
- Les circonstances de découverte de la tumeur et la notion éventuelle d'évolutivité
- L'état général de la patiente et les traitements qu'elle peut raisonnablement recevoir
- Les possibilités thérapeutiques locales : chirurgie conservatrice ou radicale, lésion inopérable.

#### **1. Examen clinique**

Permettra de recueillir les notions suivantes :

##### Concernant la patiente

- Age, poids, taille, état général (OMS, Karnofsky)
- Taille du soutien-gorge (bonnet +++)
- Statut ménopausique, prise ou non d'un traitement substitutif ou d'une contraception
- Antécédents pertinents personnels et familiaux
- Pour les patientes de plus de 70 ans (ou selon l'âge physiologique chez les patientes de moins de 70 ans), la détection d'une fragilité sera effectuée grâce au questionnaire G8, suivie d'une évaluation oncogériatrique si un risque de fragilité est mis en évidence.

##### Concernant la tumeur

- Côté
- Topographie (quadrant, distance par rapport au mamelon)
- Taille clinique, mammographique et écho et rapport tumeur / volume mammaire (bonnet)
- Rapports à la peau et aux plans profonds de la lésion
- Etat du mamelon
- Inflammation cutanée localisée ou étendue
- Présence d'adénopathie axillaire et sus-claviculaire

La présence ou l'absence de signes cliniques en faveur de métastases.

Possibilité de réaliser un schéma résumant la topographie.

Staging de la tumeur :

- selon la classification TNM (Cf. annexe 1)

## **2. Mammographie**

- Deux incidences par sein (face et oblique externe), et un cliché de profil strict du côté de la tumeur.
- Pour les micro-calcifications : clichés agrandis localisés face / profil

## **3. Echographie**

Concernera le sein et le creux axillaire :

- Permet d'affiner l'estimation de la taille de la tumeur
- Complète la mammographie controlatérale si insuffisante (seins denses)
- Permet de faire une cytologie ou une biopsie en cas de ganglion suspect.

## **4. Prélèvements percutanés**

### 1) Tumeur mammaire

Selon les recommandations, une biopsie de la tumeur doit être effectuée avant la mise en route du traitement, y compris avant chirurgie. La connaissance du diagnostic histologique permet de définir la meilleure stratégie thérapeutique.

Bénéfice du diagnostic histologique pré-thérapeutique :

- Connaissance du caractère in situ ou infiltrant (permet de prévoir une exploration du creux axillaire lors de l'intervention).
- Evite une chirurgie en deux temps lorsqu'un examen histologique extemporané n'est pas réalisable (microcalcifications)
- Si une thérapeutique néo-adjuvante est envisagée, la biopsie permettra de connaître les facteurs pronostiques et prédictifs (notamment récepteurs hormonaux et HER2) afin de guider le traitement néo-adjuvant.

Ces prélèvements seront de préférence réalisés :

- Sous forme de microbiopsies au pistolet automatique (si besoin avec l'aide d'un guidage échographique ou par méthode stéréotaxique).
- En cas de microcalcifications ACR4 ou ACR5 par macro-biopsie assistée par aspiration avec radiographie des carottes de biopsie pour confirmer la présence des microcalcifications. En cas de foyer étendu de microcalcifications pouvant faire discuter une mastectomie, intérêt de sites biopsiques différenciés en périphérie du foyer (« cartographie lésionnelle »). En fin de procédure, intérêt de la pose d'un clip qui permettra de repérer le site tumoral si toutes les microcalcifications ont disparu.

Mise à jour : 12 avril 2014

## 2) Adénopathies axillaire et/ou sus-claviculaires

En cas de ganglions suspects cliniquement ou à l'échographie, une vérification (par ponction cytologique ou par micro-biopsie) est recommandée afin d'améliorer le staging et de guider la prise en charge thérapeutique, surtout si cela peut modifier la prise en charge chirurgicale de l'aisselle (GG sentinelle ou curage).

## 5. **IRM mammaire**

Indications dans le cadre du bilan pré-opératoire :

- Adénopathie axillaire isolée avec bilan sénologique négatif
- Maladie de Paget du mamelon avec bilan sénologique négatif
- Quand une chimiothérapie néo-adjuvante est envisagée
- Les cancers lobulaires infiltrant pour faciliter l'évaluation de la taille tumorale et rechercher une multifocalité/multicentricité et un cancer controlatéral

Options :

- En complément d'examen après discussion pluridisciplinaire, si le bilan sénologique standard ne permet pas de définir les possibilités chirurgicales (recherche de multifocalité/multicentricité ou d'extension tumorale qui pourraient justifier une mammectomie)
- Pour les femmes de moins de 35 ans (en raison d'un risque de prédisposition)
- L'IRM mammaire est également indiquée dans le suivi d'une lésion en cours de traitement néo-adjuvant (voir chapitre traitement néo-adjuvant).

## 6. **Cas particulier : cancers inflammatoires**

Le diagnostic de cancer inflammatoire repose sur des éléments cliniques (érythème, peau d'orange). En cas de doute devant la présentation clinique, une biopsie de peau est recommandée, car elle peut aider à caractériser le caractère inflammatoire de la tumeur en mettant en évidence des lymphangites carcinomateuses dans le derme.

## B. **BILAN D'EXTENSION**

### 1. **Indications du bilan**

Pour les tumeurs localisées, le risque de métastase d'emblée est faible et en cas de cancer pauci-métastatique (ex : métastase osseuse unique) la survie peut être améliorée par le traitement local.

A l'inverse la découverte de métastases étendues va entraîner une modification du traitement prévu et la connaissance de celles-ci paraît nécessaire si la présentation tumorale laisse supposer un risque élevé de métastases. Il s'agit le plus souvent de tumeurs déjà évoluées, le risque de métastase d'emblée semble supérieur à 5%.

### **a) En pré-opératoire**

Le bilan ne sera pas réalisé en cas de carcinome in situ (lobulaire ou canalaire) quelle que soit la taille.

Le bilan est réalisé devant l'un des critères suivants :

- Indication de mastectomie
- Tumeur T3 (y compris si une chimiothérapie néo-adjuvante est envisagée en vue d'une chirurgie conservatrice)
- Tumeur T4
- N1b (ganglion axillaire mobile sûrement pathologique) ou N2.

### **b) En post-opératoire**

Le bilan est réalisé si :

- Tumeur > 5 cm et/ou
- Envahissement ganglionnaire

## **2. Définition du bilan**

Lorsqu'un bilan d'extension est indiqué, il vise à mettre en évidence des métastases significatives, d'ordre à modifier la stratégie thérapeutique locale ou adjuvante.

- Ce bilan recherchera la présence de localisations secondaires osseuses ou viscérales. Les moyens diagnostiques « classiques » sont recommandés (radiologie, échographie, scanner, scintigraphie osseuse).
- Le TEP-scan n'est pas recommandé en routine dans le cadre d'un bilan d'extension (à discuter en cas de doute diagnostique sur l'imagerie conventionnelle).

Bilan cardio avant CNA / trastu ???

## **C. ANATOMO-PATHOLOGIE**

L'anatomopathologie est un élément fondamental de la décision thérapeutique. Sa qualité est primordiale dans le bon choix thérapeutique

## **1. Compte-rendu histologique sur biopsie pré-opératoire**

Il précise :

- Le type histologique de la tumeur suivant la classification OMS 2012
- Le grade histo-pronostique (Elston et Ellis) avec précision des 3 indices
- Les récepteurs d'estradiol (RE) et de progestérone (RP) avec l'intensité du marquage et le pourcentage de cellules marquées
- Le statut HER2

Compte-rendu conforme aux dernières recommandations du GEFPICS.

## **2. Compte-rendu histologique per-opératoire**

### **a) Sur la tumeur**

En principe, pas d'extemporanée sauf cas particuliers, appréciation macroscopique des limites d'exérèse.

### **b) Sur les ganglions**

Analyse du (des) ganglion(s) sentinelle(s) :

- Nombre de ganglions prélevés
- Caractère : chaud et/ou bleu
- Nombre de ganglions envahis

## **3. Compte-rendu histologique post-opératoire**

L'examen histologique après inclusion en paraffine précisera :

### **a) Tumeur**

- Dimensions et orientation du fragment avec encrage des limites
- Préciser (en particulier pour les lésions infra-cliniques) si l'inclusion est partielle totale
- Caractère uni ou multicentrique de la tumeur (en cas de tumeur multicentrique, préciser la distance entre les foyers)
- Type(s) histologique(s) suivant la classification OMS 2012
- Grade histo-pronostique Elston et Ellis avec précision des 3 indices dont l'index mitotique (nombre de mitoses pour 10 champs fort grossissement)
- Importance de la composante in situ en % et en taille
- Dimensions de la composante infiltrante

Mise à jour : 12 avril 2014



- Dimensions de l'ensemble de la tumeur (in situ et infiltrante)
- Qualité de l'exérèse (distance marge en mm de la section la plus proche) avec précision de la situation de la limite la plus proche. Si limite atteinte, précision de l'importance de l'atteinte ( focale ou étendue) et de sa situation (profond, superficielle, latérales).
- Présence éventuelle d'embolies vasculaires péri-tumoraux
- Présence des microcalcifications (en cas de microcalcifications à la mammographie pré-opératoire)

En cas de tumeur rare (lymphome, sarcome, ...) prévoir d'adresser un fragment en tumorotheque (RNA later).

### **b) Ganglions**

- Nombre de GG prélevés / nombre de GG envahis.
- Nombre de ganglions colorés et/ou chauds en cas de ganglion sentinelle
- Dimensions de l'envahissement [pN0i+ (<0,2mm), pN1mi (entre 0,2 et 2mm), pN1> 2mm)
- Existence de ruptures capsulaires
- Présence d'embolies vasculaires.

### **c) Immuno-histochimie**

- Evaluation des récepteurs hormonaux (en pourcentage) et HER2 si négatifs ou non réalisés sur la biopsie initiale
- Statut HER2 en immunohistochimie (technique d'amplification si IHC2+).
- Mesure des facteurs de prolifération (Ki-67)
- Au mieux, un compte-rendu standardisé permettra de regrouper toutes les informations sous une structure uniforme et constante.

## **4. Examen anapath des pièces opératoires après chimiothérapie**

La prise en charge par les pathologistes des pièces opératoires mammaires après chimiothérapie nécessite une coordination multidisciplinaire avec chirurgien, radiologues, oncologues et la transmission d'informations précises sur la taille tumorale initiale en imagerie et le type de traitement néo-adjuvant (type de chimiothérapie – nombre de cures).

En complément des items définis précédemment, dans la mesure où ils peuvent être renseignés, le compte rendu fera apparaître :

- Le descriptif macroscopique mentionnant l'aspect du site tumoral et la procédure de prélèvement – échantillonnage ou inclusion en totalité – avec indication de nombre de blocs d'inclusion réalisés.

- La taille du reliquat tumoral vivace, en foyer unique ou en foyers multiples, l'existence de carcinome in situ et les éventuels embolus vasculaires.
- L'aspect de la tumeur résiduelle témoignant de l'effet thérapeutique éventuel en utilisant une classification reconnue avec le statut ganglionnaire qui précisera l'existence éventuelle de modifications fibro-inflammatoires avec présence ou non de cellules tumorales résiduelles. La classification de Sataloff sera privilégiée.
- Le statut des récepteurs (RE/RP/Her2) sera évalué sur la tumeur résiduelle en cas de négativité sur les biopsies pré-opératoires.

## II. TRAITEMENTS

### Moyens thérapeutiques et indications

#### A. CHIRURGIE

##### 1. Chirurgie de la tumeur

##### a) Traitement conservateur

##### ✓ Principes

Le traitement conservateur ne peut être envisagé que si une exérèse en berge saine peut être obtenue avec un résultat esthétique satisfaisant pour la patiente et si une radiothérapie complémentaire est réalisable.

L'information de la patiente sur le risque de rechute locale, le résultat esthétique attendu, la nécessité d'une radiothérapie complémentaire est indispensable pour lui permettre d'exprimer un choix éclairé.

Le traitement conservateur peut être envisagé d'emblée ou après chimiothérapie « néo-adjuvante », si celle-ci a permis une réduction tumorale suffisante.

En cas de masse palpable, les dimensions tumorales proposées pour justifier le choix du type de chirurgie (conservation vs mastectomie, ganglion sentinelle vs curage) reposent sur la **taille clinique** à confronter aux informations apportées par l'imagerie.

## ✓ Indications de la chirurgie conservatrice

**Standard** : lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm

Options :

- Pour les tumeurs entre 3 et 4 cm (si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet)
- Pour lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm), si elles sont dans le même quadrant et accessible à une exérèse monobloc en limites saines
- Pour les tumeurs T2 > 3 cm qui semblent pouvoir être accessibles à une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.

La situation rétro-aréolaire de la tumeur ne constitue pas une contre-indication de principe au traitement conservateur.

## ✓ Contre-indications

- Tumeur T4
- Tumeur T3 en l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante
- Lésions multifocales ou bifocales dans plusieurs quadrants.
- Contre-indication à la radiothérapie, ou radiothérapie irréalisable, ou refus de la radiothérapie par la patiente.
- Tumeurs inflammatoires (T4d).

## ✓ Réalisation

La voie d'abord prend en compte les critères cosmétiques et anatomiques.

L'exérèse est menée de la peau jusqu'au plan pectoral.

La proximité de l'aréole peut nécessiter une pamectomie.

La découverte de foyers satellites lors de l'analyse microscopique définitive n'impose pas une chirurgie radicale si les limites restent saines et que l'exérèse est monobloc.

L'exérèse cutanée à visée carcinologique n'est recommandée qu'en cas d'atteinte cutanée.

La pose de clips est indispensable afin de faciliter le repérage du lit opératoire en vue du boost qui sera réalisé lors de la radiothérapie (entre 3 et 4 clips)

La pièce est adressée en anatomo-pathologie, fixée sur un liège et orientée, avec les repères anatomiques. Il est nécessaire de préciser la date et l'heure du prélèvement et le type de fixation (si possible formol).

## Cas particuliers :

- lésions infra-cliniques :

Un repérage radiologique de la lésion est indispensable avant l'intervention.

- en cas de micro-calcifications :

Une radiographie per-opératoire de la pièce sera réalisée afin de s'assurer que l'ensemble des micro-calcifications et le clip ont été réséqués. Dans le cas contraire, une recoupe sera réalisée. La radiographie de pièce opératoire sera transmise à l'anatomo-pathologiste.

- chirurgie après chimio néo-adjuvante :

Le type d'exérèse sera fonction de la taille de la tumeur à l'issue de la chimiothérapie, et du rapport taille tumorale / volume mammaire.

L'évaluation reposera sur l'examen clinique, la mammographie, l'échographie et l'IRM (avec mesures comparatives par rapport aux données pré-thérapeutiques).

Une radiographie de la pièce opératoire sera systématiquement réalisée en cours d'intervention, afin de s'assurer que le lit tumoral repéré par le clip a bien été emporté dans la pièce. Dans le cas contraire, une recoupe sera réalisée.

## **b) Mastectomie**

### ✓ **Principes**

En l'absence de traitement conservateur possible, une chirurgie radicale est envisagée : mastectomie. Elle comprend l'exérèse de toute la glande mammaire avec conservation du pectoral.

### ✓ **Indications**

- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante
- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques
- Tumeur T4b
- Tumeur T4d (cancer inflammatoire) après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable ou refus de radiothérapie par la patiente.
- Souhait de la patiente.

### ✓ **Contre-indications**

- Contre-indications d'ordre général.
- Lésions T4a, T4c, T4d : pas de chirurgie d'emblée

Mise à jour : 12 avril 2014

- Lésions T2 > 3cm et T3 unifocales, pour lesquelles un traitement néo-adjuvant une chimiothérapie néo-adjuvante peut être envisagée afin d'envisager un traitement conservateur si la patiente le souhaite.
- Cancer d'emblée métastatique : l'existence de métastases est une contre-indication à une chirurgie locale et fait privilégier un traitement médical. Néanmoins 2 situations peuvent faire discuter une chirurgie après information éclairée de la patiente
- Mastectomie de propreté
- Chirurgie pour les formes pauci-métastatiques
- En cas de traitement médical premier, la patiente devra avoir présenté une réponse significative au traitement

Dans tous les cas cette décision ne pourra être prise qu'après discussion en RCP.

## **2. Chirurgie du creux axillaire**

### **a) Curage axillaire**

#### **✓ Principes**

La technique de référence réside dans un curage emportant les 2 premiers étages de Berg.

Le nombre optimal de ganglions garant de la qualité du curage est d'une dizaine. Un curage secondaire n'est discuté que si le CRO permet d'envisager un bénéfice à une reprise.

Même en cas de curage insuffisant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, il n'y pas d'indication à une irradiation du creux axillaire.

#### **✓ Indications**

- D'emblée
- Ganglion palpable
- T > 3 cm
- Tumeur non unifocale
- Après chimiothérapie néo-adjuvante
- Cancer inflammatoire
- Exploration antérieure du creux axillaire
- Antécédents de chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage (oncoplastie, tumorectomie diagnostique récente, ...)
- L'alternative du ganglion sentinelle pourra être discutée au cas par cas en RCP

### **En per-opérateur :**

- Non détection du ganglion sentinelle
- Ganglion axillaire sentinelle (GAS) envahi macroscopiquement ou en examen extemporané

### **En post-opérateur :**

- T>3 cm, à discuter en concertation pluri-disciplinaire
- Ganglion sentinelle envahi (découverte post-opérateur)

L'abstention de curage axillaire secondaire pourra être discutée si l'examen histologique montre la présence de micro-métastases sous réserve que l'ensemble des conditions suivantes est respecté (conformément aux conditions de l'étude ACOSOG Z0011) :

- Au maximum 1 ou 2 GG sentinelles sont envahis ET
- Il s'agit d'une tumeur T1 ou T2 sans adénopathie palpable (N0) ET
- Il s'agit d'une chirurgie conservatrice pour laquelle une radiothérapie post-opérateur de la totalité du sein est planifiée ET
- Un traitement adjuvant est programmé (chimiothérapie et/ou hormonothérapie)

Le curage reste l'attitude standard en cas :

- De macrométastase et/ou
  - De tumeur > 3 cm et/ou
  - De chirurgie par mastectomie (sauf si la mastectomie a été réalisée pour un CCIS associé étendu) et/ou
  - Si une radiothérapie partielle du sein est envisagée dans le cadre d'un essai ou si aucune radiothérapie n'est envisagée et/ou
  - Si il n'est pas prévu de réaliser une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie
- 
- Pas de curage si envahissement < 0,2 mm (pN0i+)
  - Pas de curage si ≥ 5 GG dans le prélèvement sentinelle

## a) Ganglion axillaire sentinelle (GAS)

### ✓ Principe

La technique du ganglion sentinelle a pour but de limiter le geste axillaire en détectant le ou les ganglions de drainage du sein. Cette technique est limitée aux tumeurs avec risque faible d'envahissement axillaire.

Afin d'optimiser l'identification, une technique combinée (isotopique + bleu) est recommandée.

### ✓ Indications

- Carcinome infiltrant uni-centrique en place,  $\leq 3$  cm, prouvé histologiquement en pré-opératoire, et sans adénopathie palpable (N0).
- Si l'analyse anatomopathologique démontre en post-opératoire que la taille de la tumeur est légèrement supérieure à 3 cm, l'indication n'est pas modifiée.
- En cas de CCIS si lésion étendue nécessitant une mastectomie
- Ou en cas de doute sur une micro-invasion sur la biopsie, quelle que soit la taille.

Dans cette situation, l'analyse ex-temporane du ganglion sentinelle n'est pas recommandée, sauf si une reconstruction mammaire immédiate doit être réalisée.

Dans ce cas, si le ganglion sentinelle n'est pas identifié, il ne sera pas pratiqué de curage

### ✓ Contre-indications

- Ganglion palpable
- -T > 3 cm
- Tumeur multicentrique
- Après chimiothérapie néo-adjuvante
- Cancer inflammatoire
- Exploration antérieure du creux axillaire
- Antécédents de chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage (oncoplastie, tumorectomie diagnostique récente, ...)
- Femmes enceintes (difficulté du geste technique) <sup>[14]</sup>

## **b) Compte-rendu opératoire**

Il doit comporter, outre les données administratives (nom, prénom, date de naissance, date et heure de l'intervention) :

- Côté
- Topographie des lésions
- Gestes pré-opératoires : repérage(s).
- Définition du geste selon la terminologie conventionnelle.
- Recoupes : orientation et situation
- Résultats des examens per-opératoires éventuels :
- Radiographie de pièce
- Examen histologique extemporané.
- Doit conclure sur la qualité de l'exérèse macroscopique (R0 ou non).

## **c) Chirurgie reconstructrice**

### **✓ Indications**

Toutes les mammectomies si la patiente le souhaite.

### **✓ Contre-indications**

CI à l'anesthésie générale.

### **✓ Délai**

- En l'absence de radiothérapie : pas de délai
- En cas d'irradiation de la paroi : minimum 6 mois après la fin de la radiothérapie.
- Reconstruction immédiate : indication limitée aux cas de cancer intra-canaux strict, sans micro-infiltration associée (pas d'indication de radiothérapie post-opératoire).

## **B. RADIOTHERAPIE**

La radiothérapie a pour but de réduire le risque de rechute locale. Cette amélioration du contrôle local induit à long terme un bénéfice sur la survie.



## 1. Après chirurgie conservatrice d'emblée

### a) Le sein

Elle est indiquée dans tous les cas de conservation du sein. Elle peut être pratiquée :

- D'emblée après la chirurgie en l'absence de chimiothérapie
- Ou après la chimiothérapie si elle a lieu.
- En poursuivant l'Herceptin® si le traitement est débuté.

La radiothérapie après traitement conservateur ne sera réalisée qu'après exérèse complète (berges chirurgicales saines).

En cas de micro-calcifications, une mammographie post-opératoire sera réalisée avant la radiothérapie afin de s'assurer de l'absence de micro-calcifications résiduelles. Dans le cas contraire, une reprise chirurgicale devra être discutée en RCP.

#### ✓ Volumes et doses

**Standard** : 50 Gy à l'ensemble du sein + boost 16 Gy au niveau du lit opératoire centré par des clips mis en place lors de l'intervention (à condition que la dosimétrie prévisionnelle le permette)

En cas de volume du boost trop étendu (risque de fibrose tardive +++) ou si le lit opératoire ne peut être repéré (absence de clips), la dose pourra être portée à 60 Gy sur l'ensemble du sein

**Option** : 50 Gy (ou équivalent) à l'ensemble du sein dans les cas à faible risque de récurrence. Sont considérées comme à faible risque de récurrence les tumeurs regroupant tous les critères suivants :

- Age > 70 ans
- Tumeur unifocale
- < 2 cm
- Exérèse complète histologiquement,
- Sans lymphangite carcinomateuse dans la tumeur.

#### **Place de la radiothérapie hypofractionnée : option**

Selon les recommandations INCa datant de 2012 : « A ce jour, l'hypofractionnement n'est pas recommandé en cas de chimiothérapie adjuvante, ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée.

Il est en revanche à considérer chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs T1, T2, pN0, RH+, qui ne sont pas de haut grade histopronostique, en l'absence d'embolies vasculaires péri-tumoraux et après résection en berges saines. Quand l'hypofractionnement est proposé, les données ne permettent pas de conclure quant au bénéfice du *boost* et ses modalités de réalisation (dose et fractionnement).

Les schémas hypofractionnés suivants peuvent être utilisés : 42,5 Gy/16 fr sur 22 jours, 41,6 Gy/13 fr

sur 5 semaines et 40 Gy/15 fr sur 3 semaines.

En raison d'une augmentation de la dose par fraction, une vigilance particulière doit être apportée pour limiter la dose cardiaque, pulmonaire et assurer l'homogénéité des doses au sein du volume cible.

## **b) Les aires ganglionnaires**

**Chaîne axillaire** : il n'y a pas d'indication d'irradiation de la région axillaire après ganglion sentinelle ou après curage complet, même en cas d'envahissement axillaire.

**Chaîne mammaire interne (CMI)** : la radiothérapie de la chaîne mammaire interne n'a pas démontré de bénéfice sur la survie sans rechute ou la survie globale. Elle accroît le risque de cardio-toxicité de l'irradiation.

Il n'y a pas d'indication de principe à une irradiation de la CMI. Celle-ci pourra être considérée comme une option, après discussion en RCP, en fonction des facteurs pronostiques histologiques.

**Creux sus-claviculaire** : les aires ganglionnaires sus-claviculaires sont irradiées en cas de risque de récurrence ganglionnaire important. Ce risque est défini par :

- Un envahissement ganglionnaire  $N+\geq 4$
- Ou envahissement de tous les ganglions prélevés
- Ou la présence de lymphangites ou de phlébothromboses carcinomateuses dans le curage

Les ruptures capsulaires seules ne sont pas une indication à l'irradiation des aires ganglionnaires.

### **✓ Volumes et doses**

- Creux sus-claviculaire homolatéral : la dose délivrée est de 50 Gy (ou équivalent).

## **2. Après chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante**

### **a) Le sein**

#### **✓ Indications**

Indiquée dans tous les cas du fait de la conservation du sein.

### ✓ **Volumes et doses**

Standard : 50,00 Gy (ou équivalent) à l'ensemble du sein + boost 16 Gy au niveau du lit opératoire centré par des clips mis en place lors de l'intervention  
En cas de volume du boost trop étendu ou si le lit opératoire ne peut être repéré (absence de clips), on discutera en RCP la possibilité de porter la dose à 60 Gy sur l'ensemble du sein.

## **b) Les aires ganglionnaires**

### ✓ **Indications**

L'indication d'une irradiation des aires ganglionnaires (creux sus-claviculaire) repose sur la notion d'un risque de récurrence ganglionnaire important. Celui-ci est défini par la présence d'au minimum un des éléments suivants :

- La présence de ganglions pathologiques dans le staging clinico-radiologique initial
- Un ganglion axillaire métastasé en préopératoire prouvé par cytologie
- Un envahissement ganglionnaire résiduel après CNA
- Des signes de régression dans un ou plusieurs ganglions, prouvant l'existence d'une atteinte ganglionnaire initiale.

### ✓ **Volumes et doses**

- Creux sus-claviculaire homolatéral : 50 Gy (ou équivalent).
- Chaînes mammaires internes et creux axillaire : cf discussion page 17

## **3. Après mastectomie d'emblée**

### ✓ **Indications**

Elle peut être pratiquée immédiatement après la chirurgie en l'absence de chimiothérapie adjuvante, ou après la chimiothérapie si elle a lieu.

L'irradiation pourra concerner la paroi thoracique +/- le creux sus-claviculaire.

Les indications dépendent de la taille de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire axillaire et de la qualité de l'exérèse.

Risque de récurrence locale et régionale faible :

- Tumeur < 5 cm
- Et exérèse complète.
- Et envahissement ganglionnaire < 4. (à discuter en RCP selon les autres facteurs pronostiques)

- Et absence de lymphangites carcinomateuses ou d'atteinte cutanée

→ Pas d'irradiation.

Facteurs de risque de récurrence pariétale : présence d'au moins 1 des facteurs suivants :

- Tumeur > 5 cm
- Limites d'exérèse envahies ou tangentées
- Atteinte cutanée
- Lymphangites carcinomateuses dans la tumeur

→ Radiothérapie paroi thoracique 50 Gy (ou équivalent)

Facteurs de risque de récurrence ganglionnaire

- Envahissement ganglionnaire axillaire  $\geq 4$
- Ou présence de lymphangites ou de phlébothromboses carcinomateuses dans le curage

→ Radiothérapie paroi + creux sus-claviculaire 50 Gy (ou équivalent)

- En cas d'envahissement ganglionnaire axillaire de 1 à 3 ganglions, une irradiation du creux sus-claviculaire pourra faire l'objet d'une discussion en RCP au cas par cas en fonction des autres paramètres pronostiques (âge, grade et taille tumorale en particulier)
- Les ruptures capsulaires seules ne sont pas une indication à l'irradiation des aires ganglionnaires.
- Chaînes mammaires internes et creux axillaire : cf discussion page 16

Cas particulier : mammectomie faisant suite à une chimiothérapie néo-adjuvante

Les indications, volume et dose reposeront sur les principes énoncés ci-dessus.

De plus on tiendra compte des éléments liés à la réponse à la chimiothérapie pré-opératoire au niveau ganglionnaire :

→ Irradiation de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires sus claviculaires homolatérales : 50Gy (ou équivalent) si un des facteurs suivants :

- Ganglion(s) axillaire(s) métastasé(s) en préopératoire prouvé(s) par cytologie
- Envahissement ganglionnaire résiduel
- Signes de régression dans un ou plusieurs ganglions.

## C. TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

### 1. Chimiothérapie

#### a) Chimiothérapie néo-adjuvante<sup>[15]</sup> <sup>[16]</sup><sup>1</sup>

##### ✓ Indications

Est proposée lorsque la taille de la tumeur mammaire ne permet pas un traitement conservateur d'emblée et que la clinique et la mammographie permettent d'envisager un geste conservateur après réduction tumorale par la chimiothérapie.

En dehors des cancers inflammatoires, la chimiothérapie néo-adjuvante n'est pas proposée si, quelle que soit la régression, la chirurgie restera radicale.

##### ✓ Méthodes

En dehors d'un essai thérapeutique, la chimiothérapie comportera au minimum 6 cycles et devra associer anthracyclines et taxanes.

Si HER2 négatif :

- Schéma concomitant : Docetaxel 75 + Epirubicine 75 (6 cycles) avec administration systématique de G-CSF
- Schéma séquentiel 3 FEC100 + 3 Docetaxel 100

Si HER2 positif : schéma séquentiel 3 FEC 100 puis 3 docetaxel 100 associé au trastuzumab dès le premier docetaxel puis poursuite trastuzumab (18 injections au total).

##### ✓ Evaluation tumorale

###### Examen initial

Examen clinique par l'oncologue et par le chirurgien  
Mammographie bilatérale + échographie mammaire + IRM mammaire  
Repérage de la lésion (clips)  
Bilan d'extension si T > 5cm et/ou N1

###### Evaluation après 3 cycles( avant le 4<sup>ème</sup> cycle)

Examen clinique par l'oncologue référent +/- le chirurgien avec mammo/échographie

---

<sup>[15]</sup> Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW... Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 1456-66.

<sup>[16]</sup> Hutcheon AW, Heys SD, Sakar TK... Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer : a five year update of the Aberdeen trial. Breast Cancer Res. Treat. 2003 ; 82 (suppl. 1) : A 11.

<sup>1</sup> Le traitement néo-adjuvant pose encore de nombreuses questions en particulier les modalités de l'évaluation de la réponse. Le recueil des données des patientes est souhaitable.

## Evaluation après 6 cycles ( dans le mois qui suit le 6<sup>ème</sup> cycle)

Examen clinique par l'oncologue et par le chirurgien  
Mammographie bilatérale + échographie mammaire + IRM mammaire

### ✓ **Chirurgie**

La chirurgie après chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée dans tous les cas, même en cas de réponse clinique et radiologique complète.

Elle sera si possible effectuée 4 à 6 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie.

Une confrontation pluridisciplinaire des éléments issus de du bilan clinique et radiologique (mammo/écho/IRM) permet de définir les possibilités de traitement conservateur

Si l'IRM est susceptible de modifier l'indication chirurgicale : dossier à discuter en RCP

### **b) Chimiothérapie adjuvante**

1) La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera donc en premier lieu sur l'évaluation de ce risque au vu des facteurs histopronostiques précisés par l'analyse histologique (biopsie pré-opératoire et pièce opératoire).

D'autre part, l'indication de traitement devra aussi tenir compte de l'état général de la patiente et de la présence éventuelle de co-morbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement (ou en tous cas relativiser le bénéfice attendu de la chimiothérapie).

Une évaluation oncogériatrique sera justifiée chez les femmes de plus de 70 ans et selon le résultat du G8 (voire de moins de 70 ans si l'âge physiologique le justifie).

2) Les facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :

- Taille de la tumeur
- Grade d'Eston-Ellis (importance particulière de l'index mitotique)
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP)
- Le statut HER2
- L'indice de prolifération (en particulier Ki67)
- Le statut ganglionnaire

AdjuvantOnline : outil d'aide à la décision intégrant une évaluation du risque de récurrence (réalisé à partir de 5 facteurs : âge, taille, grade, RH, nombre N+) et une estimation du bénéfice attendu de la chimiothérapie. La chimiothérapie est proposée

si le bénéfice attendu de ce traitement à 10 ans sur la survie sans rechute est  $\geq 5\%$  en tenant compte du bénéfice déjà apporté par une hormonothérapie éventuelle.

Cet outil est controversé et, dans la cadre de recommandations publiées en 2012, l'INCa conseille de ne pas poser l'indication d'une chimiothérapie sur les seules données issues d' AdjuvantOnline.

En l'absence de confirmation de la supériorité (pronostique et prédictive) des signatures génomiques sur les facteurs histopronostiques classiques, on ne retient pas l'indication de l'utilisation de ces tests.

### ✓ Indications de la chimiothérapie

#### Indications retenues (1 seul facteur suffit)

- 1) âge < 35 ans, quels que soient les facteurs histopronostiques
- 2) si âge > 35 ans
  - Cancer avec envahissement ganglionnaire (N+ = pN1 ou pN1mi)
  - Cancer sans envahissement ganglionnaire (N- : pN0 ou pN0i+) avec au moins 1 des facteurs de mauvais pronostic suivants :
    - Grade III quelle que soit la taille
    - Grade II > 1 cm ou grade I > 2 cm RH+ si prolifération élevée
    - Récepteurs hormonaux négatifs (RE et RP négatifs)
    - T 1b ou T1c ( $\geq 5$  mm) si HER2 est positif quels que soient grade et RH.

#### Absence d'indication :

1) Age > 70 ans (ou moins si co-morbidités) en dehors d'un essai thérapeutique.

2) **35 < âge < 70 ans, si TOUS** les critères suivants sont réunis

- Tumeur de grade II < 1cm ou de grade I < 2cm,
- Et faible prolifération
- Et récepteurs hormonaux positifs
- Et HER2 négatif
- Et N-

1) ainsi que pour les tumeurs HER2+ de moins de 5 mm (T1a) grade I ou II, N-, RH+

Options : devant faire l'objet d'une discussion en RCP en vue d'une éventuelle décision de chimiothérapie :

- pN1mi : la décision de chimiothérapie adjuvante sera discutée en fonction du poids des différents facteurs pronostiques et après discussion avec la patiente
- Femmes de plus 70 sans co-morbidité avec risque de rechute métastatique important (envahissement ganglionnaire important ou carcinome triple

négatif). L'inclusion dans un essai clinique sera si possible proposé à la patiente.

L'abstention de curage complémentaire en cas de ganglion(s) sentinelle(s) micrométastatique(s) ne doit pas être compensée par une augmentation dans la prescription de chimiothérapie

### ✓ Modalités

#### Standard :

- 3 FEC 100 + 3 Docetaxel si HER2 négatif
- 3 FEC 100 + 3 Docetaxel + Trastuzumab si HER2 positif (le trastuzumab débutera dès la mise en route du docetaxel)
  
- Administration d'une prophylaxie primaire par G-CSF systématique après 65 ans

#### Options :

- Si contre-indication cardiaque à l'utilisation d'anthracyclines :
  - si HER2 négatif : 4 cycles Docetaxel + Endoxan
  - si HER2+ : 6 cycles de TCH (docetaxel-carboplatine-trastuzumab) ou 4 cycles Docetaxel + Endoxan + Herceptin

#### Options

- En cas de fragilité, possibilité de remplacer les 3 cycles de Taxotère par 12 cycles hebdomadaires de Taxol
- Si toxicité liée à l'administration de Docetaxel dans le schéma 3 FEC 100 + 3 Docetaxel, le(s) dernier(s) cycle(s) de chimiothérapie pourront faire appel
  - au paclitaxel hebdomadaire
  - ou à la reprise du FEC100 en cas d'intolérance au différents taxanes

Les modalités des chimiothérapies sont précisées dans le référentiel de chimiothérapie : bilan initial, doses, examens de surveillance, adaptation des doses, traitement de soutien (anti-émétiques, ...)..

## 2. Hormonothérapie

### ✓ Indications

Cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs, quels que soient les autres facteurs histopronostiques.

La définition de la positivité est la présence de RE et/ou de RP dans au moins 10% des cellules.



## ✓ Modalités

En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie ne sera pas administrée en même temps que la chimiothérapie.

Le tamoxifène ne doit pas être administré de façon concomitante avec la radiothérapie et débutera à l'issue de celle-ci.

Concernant les inhibiteurs d'aromatase, les données de la littérature ne permettent pas de conclure à la contre-indication formelle d'un traitement concomitant. Pour les tumeurs de pronostic défavorable, l'administration d'un inhibiteur d'aromatase est possible dès la mise en route de la radiothérapie.

Les modalités de traitement sont fonction du statut ménopausique de la patiente.

La ménopause est définie par :

- Une aménorrhée spontanée d'une durée minimale de 1 an ou
- Une aménorrhée chimio-induite d'une durée minimale de 2 ans

En cas de doute, le diagnostic de ménopause pourra s'aider du dosage de FSH et de E2, à renouveler si nécessaire.

## ✓ Patientes non ménopausées

**Standard** : Tamoxifène : 20 mg/j pendant 5 ans

**Option** :

Une prolongation du traitement par tamoxifène pour une durée totale de 10 ans pourra être discutée en RCP pour les patientes n'ayant pas récidivé au bout de 5 ans et à haut risque de rechute, essentiellement

- Envahissement ganglionnaire
- Age < 35 ans au diagnostic

## ✓ Patientes ménopausées

En raison de la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase (IA) sur le Tamoxifène, l'hormonothérapie adjuvante des femmes ménopausées comportera un IA pendant tout ou partie de la durée du traitement adjuvant. Afin de réduire le risque de récurrence précoce, il est préférable de débiter le traitement par un inhibiteur d'aromatase.

**Standard** : inhibiteur de l'aromatase (IA) pendant 5 ans.

**Options** :

- Tamoxifène pendant minimum 5 ans (en cas de contre-indication aux IA)
- En cas d'intolérance aux IA, le relais par Tamoxifène pourra être proposé si possible après 2 ans d'IA (à discuter en RCP au cas par cas).
- Pour les cancers N+ : prolongation du traitement par IA pendant 3 ans à 5 ans si la patiente a reçu 5 ans de tamoxifène (par ex. si non ménopausée à l'initiation du traitement).

- Pour les patientes ayant reçu du Tamoxifène pendant 5 ans, une prolongation du traitement par tamoxifène pendant 5 ans (soit une durée totale de 10 ans) pourra être discutée.

✓ **Patientes en « péri-ménopause »**

Il s'agit des patientes en aménorrhée spontanée depuis moins de 1 an ou en aménorrhée chimio-induite depuis moins de 2 ans.

Standard : Tamoxifène pendant 5 ans

Options :

Pour les patientes devenues ménopausées au bout de 2 à 3 ans de Tamoxifène, une substitution par IA peut être envisagée si âge > 50 ans et ménopause confirmée (durée totale de traitement= 5 ans)

✓ **Aménorrhée chimio-induite**

L'aménorrhée chimio-induite peut ne pas être définitive et n'est pas suffisante pour poser l'indication d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase d'emblée.

Standard : Tamoxifène pendant 5 ans

Option :

Une substitution par IA après 2-3 ans de Tamoxifène peut être envisagée si âge > 50 ans et ménopause (durée totale de traitement= 5 ans)

✓ **Prolongation de l'hormonothérapie au-delà de 5 ans**

Une prolongation de l'hormonothérapie après 5 ans de Tamoxifène pourra être envisagée pour des patientes présentant une maladie à haut risque de récurrence (en particulier en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire ou âge < 35 ans au diagnostic) selon les modalités des études cliniques ayant démontré le bénéfice de cette hormonothérapie prolongée :

- 1) substitution par un inhibiteur d'aromatase pour une durée maximale de 5 ans
- 2) poursuite du Tamoxifène pour une durée maximale de 5 ans

Pour les patientes ayant reçu 5 ans d'anti-aromatase, il n'est pas recommandé de poursuivre l'hormonothérapie (par IA ou par tamoxifène) en l'absence d'étude clinique ayant prouvé l'intérêt de cette attitude.

Bilan avant/pendant hormonothérapie

- Tamoxifène : bilan initial par le gynécologue puis 1 fois/an pendant la durée du traitement. Une échographie endo-vaginale de référence est utile mais ne sera pas renouvelée lors des examens de surveillance en dehors de métrorragies

- Anti-aromatases :
  - avant traitement : densitométrie osseuse + bilan lipidique
  - pendant traitement : bilan lipidique annuel +/- dosage Vit D

### 3. Anticorps monoclonal - Trastuzumab<sup>[18]</sup>

La décision de traitement par trastuzumab (Herceptin®) doit être précédée d'un typage HER-2 en immunohistochimie (IHC) +/- par technique d'amplification (FISH ou CISH).

#### ✓ Indications

Le trastuzumab ne sera prescrit qu'aux patientes

- Présentant un statut HER2 3+ en IHC ou IHC 2+ avec FISH technique d'amplification positive
- Et avec des facteurs pronostiques justifiant une chimiothérapie adjuvante.

Pas d'association avec hormonothérapie adjuvante exclusive (ne faisant pas suite à une chimiothérapie) en dehors d'un essai thérapeutique.

Durée du traitement : 1 an (18 injections, réalisées toutes les 3 semaines)

Le Trastuzumab ne doit pas être administré de façon concomitante avec les anthracyclines.

Surveillance de la fonction cardiaque tous les 3 mois pendant le traitement, puis à 6 mois, 1 an et 2 ans après l'arrêt du traitement.

Pas de traitement par trastuzumab si :

- FEVG < 50 % (si limite, attendre 1 ou 2 mois et introduire le Trastuzumab si retour à la normale)
- En cours de traitement l'interruption temporaire du trastuzumab sera proposée si FEVG <50% et /ou diminution de plus de 10%
- Pas de contre-indication à la poursuite du trastuzumab pendant la radiothérapie mammaire (hormis en cas de radiothérapie de la chaîne mammaire interne)

### III. INDICATIONS THERAPEUTIQUES (sauf CIS et T4)

#### A. INDICATIONS EN CAS DE CCI HORS T4

##### 1. Chirurgie 1<sup>ère</sup>

Chirurgie conservatrice + GG sentinelle si tumeur unicentrique (ou bicentrique de proximité)  $\leq 3$  cm N0 M0

NB : curage indiqué en cas de contre-indication à la technique du GG sentinelle

Mastectomie + curage si T >3 cm N0/N1 M0.

##### 2. Traitements adjuvants

Facteurs pronostiques : âge, T, grade, N, RE/RP, HER2, Ki 67 si besoin

Indications thérapeutiques

##### a) Chimiothérapie

###### Indications reconnues :

- Age <35 ans quels que soient les facteurs histopronostiques (en dehors des histologies particulières de bon pronostic)
- 35 < âge < 70 ans si
- Cancer du sein N+ macrométastatique ou
- Cancer du sein N- avec facteurs de mauvais pronostic (taille, grade, prolifération élevée, HER2 positif ...)<sup>[19]</sup>

###### Absence d'indication :

- Age > 70 ans (hors essai thérapeutique) ou
- Cancer du sein N- avec facteurs de bon pronostic (taille, grade, prolifération faible, HER2 négatif...)

###### Indications discutées au cas par cas en RCP :

- pN1mi
- Facteurs de mauvais pronostic et âge > 70 ans et absence de comorbidité (avis oncogériatrique souhaitable).

## b) Indications Hormonothérapie

**Standard** : toute tumeur RE+ et/ou RP +

**Option** : possibilité de ne pas donner d'hormonothérapie si le pronostic est excellent, à discuter en RCP.

### 3. En pratique

pN- :

- Bon pronostic : pN- et pT < 10 mm et grade I et RH + et prolifération faible et HER2 négatif et âge > 35 ans.
- Mauvais pronostic nécessitant une chimiothérapie : âge < 35 ans et/ou grade 3 et/ou triple négative et/ou HER2 positif > T1a, et/ou > 2 cm.
- Pronostic intermédiaire : à discuter en RCP

pN+ :

- Age < 70 : **standard** : chimiothérapie  
**option** : hormonothérapie seule discutée en RCP pour certains RH+
- Age > 70 ans

RH+ : **standard** : hormonothérapie

**option** : chimiothérapie + hormonothérapie

RH- : chimiothérapie en option

### ✓ Schémas thérapeutiques

si conservation d'emblée possible :

Tumorectomie + chirurgie axillaire (GG sentinelle si  $\leq 3$  cm)

si exérèse non in sano : ré-excision ou mastectomie (discussion en RCP)

+/- Chimiothérapie, +/- trastuzumab

+ Radiothérapie adjuvante.

+/- Hormonothérapie,

si conservation non envisageable de 1ère intention ou N2 :

Discussion en RCP d'une chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) après bilan sénologique, bilan d'extension, biopsie (SBR, RH, HER2).

a) si CNA non retenue :

Mastectomie + curage

+/- Chimiothérapie, +/- Trastuzumab

Mise à jour : 12 avril 2014

- +/- Radiothérapie
- +/- Hormonothérapie

b) si CNA retenue (+/- trastuzumab)

- Evaluation clinique + évaluation iconographique (même technique qu'initialement et selon l'évolution clinique).
- Chirurgie adaptée à la réponse
  - +/- Radiothérapie
  - +/- Hormonothérapie
  - +/- Trastuzumab

Option :

Hormonothérapie néo-adjuvante si RH+, post ménopause (discussion en RCP).

## **B. INDICATIONS THERAPEUTIQUES T4**

### **1. T4 a, b, c**

Atteinte pariétale et/ou cutanée de contiguïté : bilan d'extension avant présentation en RCP

Options : traitement médical néo-adjuvant ou chirurgie 1<sup>ère</sup> non conservatrice + radiothérapie (+/- aires ganglionnaires) + traitement médical adjuvant.

### **2. T4 d**

Contre-indication à une chirurgie 1<sup>ère</sup>.

Bilan pré-thérapeutique et d'extension avant présentation en RCP.

Chimiothérapie 1<sup>ère</sup> : 4 FEC 100 + 4 docetaxel 100 (associé au trastuzumab si HER2 est positif)

Mammectomie + curage axillaire

Radiothérapie 50 Gy paroi + aires GG sus-claviculaires.

Hormonothérapie et/ou trastuzumab adjuvant (s) selon RE/RP/HER2

## **C. CAS PARTICULIERS**

### **1. Femme enceinte**

Explorations : imagerie, cyto-histologie non contre-indiquées.

Mise à jour : 12 avril 2014

Passage en RCP locale et de recours (en vue d'un enregistrement dans le réseau national) avant toute prise en charge (+ discussion du dossier dans le cadre du réseau national)

Discussion selon le terme de la grossesse.

## 2. Homme

- Pas de spécificité à la prise en charge.
- Pour l'hormonothérapie néanmoins, le tamoxifène reste le traitement de référence (il n'existe aucun essai randomisé testant son efficacité chez l'homme mais il existe plusieurs études rétrospectives rapportant un bénéfice en survie).

Il n'y a pas de donnée publiée concernant l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de l'aromatase chez l'homme. Leur utilisation peut être discutée en option en cas de contre-indication au tamoxifène (facteur de risque thrombo-embolique, ...).

- Prévoir une consultation d'oncogénétique.

## IV. CARCINOMES INTRA-CANALAIRES (CCIS)

### A. CHIRURGIE

Indications de mastectomie :

Pluri ou multi-focalité

Ratio élevé entre étendue des lésions / volume mammaire

Éventuellement contre-indication à la radiothérapie

Possibilité de reconstruction immédiate<sup>[20]</sup>.

Conservation

En cas de marges positives, indication de reprise du lit opératoire selon le choix éclairé de la patiente.

Une radiographie de la pièce opératoire doit être faite en cas de microcalcifications (standard)<sup>[20]</sup>.

Une mammographie post-opératoire doit être effectuée avant la radiothérapie pour s'assurer de l'exérèse de l'ensemble du foyer (standard)<sup>[20]</sup>.

Chirurgie axillaire

**Standard** : pas de curage.

Mise à jour : 12 avril 2014

**Option** : évaluation ganglionnaire par ganglion sentinelle

- Si la taille lésionnelle impose une mammectomie
- Si suspicion de micro-infiltration sur biopsie pré-opératoire.

## **B. RADIOTHERAPIE**

### **1. Après Traitement conservateur**

Une radiothérapie post-opératoire est indiquée dans tous les cas du fait de la conservation du sein.

Volumes et doses: le sein à la dose de 50 Gy (ou équivalent).

Il n'y a pas d'indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

### **2. Après Mastectomie**

Pas d'irradiation de la paroi quelle que soit la taille de la tumeur et les limites d'exérèse.

## **C. TRAITEMENT MEDICAL**

**Standard** : aucun traitement n'est indiqué dans la prise en charge thérapeutique des CCIS <sup>[22]</sup>

**Option** : Une hormonothérapie adjuvante par TAM diminue le risque de récurrence locale après traitement conservateur et peut être proposée si RH+.

## **D. CAS PARTICULIER : Maladie de Paget**

Une pamectomie suivie de radiothérapie pourra être pratiquée si critères de conservation validés (RCP après IRM).

Sinon mastectomie

## **V. SURVEILLANCE**

Une surveillance en milieu oncologique est souhaitable 1 fois par an les 5 premières années, en alternance avec le suivi effectué par le médecin traitant et le gynécologue de la patiente.

---

<sup>[22]</sup> SOR : Prise en charge des carcinomes canaux in situ (CCIS) du sein – Septembre 2004



Cette surveillance a pour objectif

- D'évaluer la tolérance à l'hormonothérapie adjuvante
- De s'assurer de l'absence de toxicité tardive induite par les traitements adjuvants (chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie, hormonothérapie)
- De rechercher des signes cliniques de rechute.
- De dépister un autre cancer

## **A. SURVEILLANCE DE LA TUMEUR**

### **1. Examen clinique :**

- 3 à 6 mois après la fin du traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie
- Semestriel jusqu'à 5 ans (cas particulier : mastectomie pour CCIS : annuel)
- Pendant cette période de 5 ans, la surveillance sera effectuée par l'oncologue 1 fois par an en alternance avec les médecins habituels de la patiente (le gynécologue et/ou le médecin traitant)
- Au-delà de 5 ans, sauf cas particulier (par exemple la surveillance spécifique liée aux essais cliniques), la surveillance sera déléguée au gynécologue et/ou au médecin traitant.

### **2. Mammographie :**

Mammographie bilatérale (contro-latérale en cas de mastectomie)

- 3 à 6 mois après la fin de traitement
- Puis annuelle à vie

Option : échographie complémentaire (mais ne devra pas remplacer la mammographie)

L'IRM n'est pas un examen de surveillance systématique du sein en l'absence d'anomalie clinique ou radiologique, à l'exception des femmes porteuses d'une mutation prédisposante au cancer du sein.

En l'absence de bénéfice sur la survie d'examens complémentaires systématiques (imagerie et/ou biologie) chez les patientes asymptomatiques, la surveillance systémique sera guidée par les symptômes fonctionnels et les données de l'examen clinique. Des examens complémentaires seront proposés en cas de symptômes cliniques suspects.

## B. SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS

### Surveillance du Tamoxifène :

**standard** : examen gynécologique annuel, pas d'examen complémentaire en l'absence de symptôme.

### Surveillance des inhibiteurs de l'aromatase :

- Bilan osseux (ostéodensitométrie) avant traitement
  - Si normale : contrôle à 5 ans
  - Si ostéopénie : contrôle à 2 ans
  - Si ostéoporose avérée : indication d'un traitement spécifique
- Bilan lipidique annuel

De préférence, la patiente sera ré-adressée à son médecin traitant et son gynécologue pour prise en charge thérapeutique

### Surveillance Trastuzumab :

Surveillance de la fonction cardiaque tous les 3 mois pendant le traitement, puis à 6 mois, 1 an et 2 ans après la fin du traitement.

# ANNEXES

## 1. Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM".

### Tumeur Primaire T

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

- T1a :  $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$  dans sa plus grande dimension
- T1b :  $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension
- T1c :  $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T2** :  $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur  $> 5$  cm dans sa plus grande dimension

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

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

### Ganglions lymphatiques régionaux pN

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

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

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm

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

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

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

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire  $> 2$  mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes

homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire  $> 2$  mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

## Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

## Classification par stade UICC

**0** Tis N0 M0

**I** T1 N0 M0

**IIA** T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

**IIB** T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

**IIIA** T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

**IIIB** T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

**IIIC** Tous T N3 M0

**IV** Tous T Tous N M1

## 2. Performance Status de l'OMS

**DATE :**

**NOM :**

**PRÉNOM :**

### PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

**SCORE :**



### 3. Guide ALD – Cancer du sein – Annexe 3 – Algorithme d'indication des consultations d'oncogénétique (« Score InSerm »)

Guide ALD n°30 – Cancer du sein

---

## Annexe 3. Algorithme d'indication des consultations d'oncogénétique (« score InSerm »)

Identification des familles pouvant justifier une consultation

Additionner les poids respectifs dans un seul compartiment d'affiliation (branche paternelle ou maternelle). Il convient de comptabiliser uniquement des personnes ayant des gènes en commun (on ne peut comptabiliser dans un seul « score » une tante paternelle et une tante maternelle). Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants (en excluant donc les rechutes) est comptabilisée en ajoutant les « scores » de chaque cancer (en tenant compte s'il y a lieu des âges différents). Le score retenu en cas de plusieurs branches est le score le plus élevé.

- 5 et plus : excellente indication
- 3 et 4 : indication possible
- 2 et moins : utilité médicale faible

On peut nuancer ce « score » en fonction de la fiabilité des diagnostics, des degrés de parenté, du nombre de personnes indemnes de cancer :

Situation	Poids
Mutation constitutionnelle délétère de BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3