



REFERENTIEL CANCER DU SEIN INVASIF

Rédacteurs :

Dr ALEXANDRU Cristina, oncologie médicale, Centre Henri Becquerel Rouen et CH Dieppe
Dr BARON Marc, chirurgie, Clinique Mathilde, Rouen
Dr BENYOUCEF Ahmed, radiothérapie, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr BERGHIAN Anca, anatomopathologie, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr BLANC FOURNIER Cécile, anatomopathologie, Centre François Baclesse, Caen
Dr CALLONEC-LHENAFF Françoise, radiologie, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr CROUZET Agathe, chirurgie, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr DANHIER Serge, radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen
Dr de GOURNAY Emmanuel, chirurgie, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr DELAUTRE Vincent, chirurgie, polyclinique du parc, Caen
Dr DENOUAL Ziad, CECOS CHU Caen
Dr DOUVRIN, Françoise, radiologie, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr EL SAYADI, oncologie médicale, Clinique de l'Europe Rouen et CH Dieppe
Pr FAUVET Raffaella, gynécologie, CHU Caen
Dr GEFFRELOT Julien, radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen
Dr GEORGESCU Dragos, chirurgie, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr HANZEN Chantal, radiothérapie, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr LEBRUN Jean-François, Chirurgie, Centre François Baclesse, Caen
Dr LEHEURTEUR Marianne, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr LEVY Christelle, Centre François Baclesse, Caen
Dr MARIE Brigitte, radiologie, Centre François Baclesse, Caen
Dr MARTIN-FRANCOISE Sandrine, chirurgie, Centre François Baclesse, Caen
Dr MOLDOVAN Cristian, oncologie médicale, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr POUATY Camille, oncologie médicale, Centre hospitalier de Dieppe
Pr RIVES Nathalie, CECOS CHU Rouen
Dr ROSET Julie, PMA, Clinique Mathilde, Rouen
Dr THERY Jean-Christophe, oncologie médicale & oncogénétique, Centre Henri Becquerel et CHU, Rouen
Dr TOURE Emmanuel, anatomopathologie, Centre de pathologie Honoré de Balzac, Rouen
Dr VERZAUX Laurent, radiologie, Le Havre

Coordinateurs :

Mr BLAIZOT Xavier, Réseau de cancérologie normand
Dr CHERU Bernard, Réseau de cancérologie normand
Dr LEHEURTEUR Marianne, Centre Henri Becquerel, Rouen
Dr LEVY Christelle, Centre François Baclesse, Caen
Dr POUATY Camille, Centre hospitalier de Dieppe

Validé le : séance plénière le mardi 26/09/2017
validation finale : février 2018

SOMMAIRE

	Page
Préambule	3
Diagnostic et bilan	4
- Examen clinique	4
- Imagerie du sein	5
- Bilan d'extension	10
- Anatomopathologie	11
Traitements	15
- Chirurgie	15
o Sein	15
o Creux axillaire	16
- Radiothérapie	17
- Traitements systémiques	21
o Chimiothérapie et Trastuzumab	21
o Hormonothérapie	24
o Traitements néoadjuvants	26
- Cas particuliers	27
o Homme	27
o Grossesse	27
o Femme âgée	27
Surveillance post thérapeutique	28
Préservation fertilité	29
Oncogénétique : Indications/ Conditions minimales requises	36
Annexes:	
- 1/ classification TNM,	37
- 2/ classification pTNM	39
- 3/ échelles Etat général OMS et Karnofsky,	41
- 4/ questionnaire G8,	42
- 5/ classification BIRADS,	43
- 6/ indications PAM50	44

Préambule

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

Pour la prise en charge des cancers du sein in situ, se référer au référentiel de l'INCA disponible sur le site internet de L'INCA (www.e-cancer.fr) ou du réseau Onco-normandie (<https://onconormandie.fr>).

Ce référentiel est issu d'une réflexion menée par un panel de praticiens volontaires et impliqués dans la prise en charge du cancer du sein dans différents établissements de Haute-Normandie.

Il a été construit à partir de la compilation des référentiels existants ; notamment les recommandations de l'INCA, de Nice-Saint Paul de Vence, de Saint-Gallen les conférences de la SFSPM et les RBU (Recommandations de Bon Usage des cytotoxiques et thérapies ciblées utilisés dans le traitement du cancer du sein) ainsi que les principales publications scientifiques récentes.

Ayant pour vocation de servir de support à la prise en charge des cancers invasifs du sein et aux réunions de concertation pluridisciplinaire, ce document concerne les situations les plus fréquemment rencontrées en pratique clinique, hors essais thérapeutiques. Il donne des indications à moduler au cas par cas et certaines situations devront impérativement être discutées en RCP. Il ne tient pas compte des essais thérapeutiques en cours, cependant les patientes doivent être informées des essais thérapeutiques ouverts adaptés à leur pathologie et dont la liste est disponible sur le site internet du réseau Onco-normandie (<https://onconormandie.fr>).

Conformément aux recommandations du plan cancer, **tous les dossiers des lésions du sein malignes sont présentés en RCP dès la connaissance de la malignité.**

Avertissement

Les informations contenues dans ce référentiel constituent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état pathologique de votre patiente. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur rédaction et de la rigueur qui président à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ce référentiel et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexactes le temps qu'il soit mis à jour.

Diagnostic et bilan

Examen clinique

Permettra de recueillir les notions suivantes :

Concernant la patiente

- Age, poids, taille, état général (OMS et/ou Karnofsky-annexe 2)
- Taille du soutien-gorge (bonnet)
- Statut ménopausique, prise ou non d'un traitement substitutif ou d'une contraception
- Antécédents pertinents personnels
- Antécédents néoplasiques familiaux avec âge de survenue afin de repérer une indication d'enquête oncogénétique
- Pour les patientes de plus de 75 ans (ou selon l'âge physiologique chez les patientes de moins de 75 ans), la détection d'une fragilité sera effectuée grâce au questionnaire G8 (*annexe 3*), suivie d'une évaluation oncogériatrique (<https://onconormandie.fr/ucogir>) si un risque de fragilité est mis en évidence (G8≤14).

Concernant la tumeur

- Côté
 - Topographie (quadrant, distance par rapport au mamelon)
 - Taille clinique 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 cTNM (Cf. annexe 1)

Imagerie

► Techniques d'imagerie

1. Mammographie

- Incidences face et oblique. Le profil permet de préciser la topographie d'une anomalie et la morphologie de certaines micro calcifications

("Même en cas d'anomalie à l'évidence maligne, il faut réaliser au moins un profil pour situer l'anomalie" Cf. *Cahier des charges des radiologues*)

- si foyer de micro calcifications : clichés localisés agrandis de face et de profil (pour une meilleure analyse de la morphologie des microcalcifications et une meilleure estimation de la taille du foyer)
 - si opacité : clichés localisés +/- agrandis
 - si désorganisation architecturale : clichés centrés avec compression localisée.
- Option : **tomosynthèse** (pour les opacités et distorsions architecturales)

2. Echographie mammaire, ganglionnaire axillaire et sus-claviculaire, mammaire interne.

- Sonde dédiée haute fréquence.

- Mesure de la lésion (3 axes), localisation selon le rayon horaire, la distance au mamelon et la profondeur.

- Recherche de ganglions suspects (palpables ou critères échographiques : disparition ou caractère excentré du hile, caractère hypoéchogène du cortex, épaissement du cortex >3 mm diffus ou nodulaire, forme ronde du ganglion, vascularisation corticale en mode Doppler) axillaires, sus-claviculaires et de la chaîne mammaire interne notamment pour les lésions internes en regard des 3 premiers espaces intercostaux. On précisera le nombre de ganglions suspects, et ils seront ponctionnés ou biopsiés dans le même temps que la lésion mammaire afin d'éviter les éventuelles modifications morphologiques ganglionnaires réactionnelles au décours d'une biopsie mammaire.

3. IRM

- **Suspicion de tumeur**
 - Discordance radio-clinique (par exemple : anomalie douteuse à la palpation, maladie de Paget du mamelon pour rechercher une lésion profonde).
 - Sein inflammatoire sans lésion identifiée en imagerie
 - Asymétrie franche de densité ou anomalie mammographique visible sur une seule incidence et échographie normale afin de confirmer ou d'infirmier l'existence d'une lésion et d'en préciser la topographie
 - Adénopathie axillaire évoquant une origine mammaire sans lésion primitive retrouvée sur mammographie/échographie mammaire.
- **Tumeur connue** : dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique :

- recherche de multifocalité lorsque l'imagerie classique est d'interprétation difficile (densité mammaire de type 3 ou 4), en particulier en cas de carcinome lobulaire infiltrant (option, hors reco HAS) ; la multifocalité suspectée doit être confirmée par histologie
- détection d'un cancer controlatéral (indication non retenue par la HAS)
- recommandé en cas de chimiothérapie néo-adjuvante dans le cadre du bilan de l'extension locale et de l'évaluation de la réponse au traitement (mais ne devant pas toutefois retarder la prise en charge)
- bilan d'extension locorégional d'un cancer du sein prouvé (indication pouvant être validée lors de la RCP) :

- en cas de discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique, notamment pour les carcinomes lobulaires infiltrants

- en cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitements néo-adjuvants)

- chez les femmes de moins de 40 ans

- chez les femmes mutées ou à très haut risque familial de cancer du sein.

4. Angio-mammographie : peut être une alternative à l'IRM et les données publiées montrent :

- une sensibilité équivalente à celle de l'IRM pour le cancer index
- une sensibilité un peu inférieure de l'angio- mammographie/ IRM pour les cancers additionnels,
- une meilleure spécificité (significatif) de l'angio-mammographie / IRM (moins de risque de faux positifs)
- Les faux négatifs de l'angiomammographie sont surtout des CLI et des CCIS (mais souvent avec calcifications visibles)

Conclusion du bilan avec synthèse des différentes modalités d'imagerie :

- La conclusion du bilan d'imagerie doit comporter la catégorie d'évaluation ACR BI-RADS, pour chaque sein (annexe)
- La classification doit figurer dans chaque technique (bilan mammographique/échographie, IRM, tomosynthèse, angiomammographie, nouvelle échographie éventuelle).
- Mentionner dans le dernier bilan avant prélèvement l'ACR global le plus péjoratif.

► Actes invasifs diagnostiques

L'histologie est nécessaire avant prise en charge thérapeutique et un maximum d'actes à visée diagnostique seront réalisés sous guidage d'imagerie sauf cas particulier, en prévision du geste chirurgical (sein, aisselle), et de la planification d'un traitement (néo-) adjuvant

1. Biopsies à l'aiguille

1.1. Microbiopsies au pistolet (18 à 14 G)

- Un calibre de 14 G est privilégié si cela est techniquement possible.
- Elles sont le plus souvent guidées par l'échographie (ou la stéréotaxie)
- La mise en place d'un clip est recommandée :
 - en cas de lésions de petite taille pouvant disparaître à la suite des prélèvements
 - avant chimiothérapie néo-adjuvante qu'une conservation soit envisagée ou non.
 - s'il s'agit d'une échographie orientée après IRM pour corrélation topographique.

1.2. Macrobiopsies assistées par aspiration (11 à 7 G) Elles sont réalisées **avec guidage stéréotaxique** ou par **tomosynthèse**

▪ sur foyers de microcalcifications (ACR 4, ACR 5, ACR 3 si antécédents familiaux faisant suspecter une prédisposition génétique, mutation délétère *BRCA* prouvée, antécédents de lésion à risque identifiée par biopsie). Les prélèvements sont assistés par aspiration de préférence. Les indications de ces procédures doivent être validées en RCP.

▪ la mise en place d'un clip est :

- indispensable : si le foyer est de petite taille et peut disparaître suite aux prélèvements
- utile : s'il y a plusieurs foyers (sur chacun des foyers).

▪ Option : macrobiopsies sous guidage **échographique**, avec mise en place d'un clip recommandée, si l'exérèse de la lésion est totale ou sub-totale, en complément de microbiopsies préalables si atypies, ou si lésion difficilement accessible techniquement par microbiopsie.

▪ **Biopsie sous guidage IRM** : Cf. *Macrobiopsie sous aspiration de lésion de la glande mammaire par voie trans-cutanée avec guidage remnographique (IRM) (HAS, décembre 2011)*

- indications (à valider en RCP) : lésions visibles uniquement par IRM (après bilan iconographique complet négatif par ailleurs : mammographie, tomosynthèse (ou angiotomosynthèse), échographie ciblée.
- BI-RADS 4
- BI-RADS 5
- BI-RADS 3
- lésion homolatérale à un cancer (si cela peut modifier la prise en charge thérapeutique)
- lésion controlatérale à un cancer
- présence de facteurs de risque (haut risque de cancer)
- la mise en place d'un clip est systématique.

2. Cytoponction à l'aiguille fine écho-guidée (calibre 22-25 gauges)

- **Masse mammaire**
 - Non recommandée en première intention (la microbiopsie est recommandée en première intention).
 - La cytoponction ne peut être envisagée que si la microbiopsie est impossible.
 - Elle n'a de valeur que si elle est positive.
- **Ganglion axillaire** : lorsqu'un ganglion est suspect, la cytoponction ou la microbiopsie permettent d'affirmer le diagnostic de métastase ganglionnaire.
 - La microbiopsie est à privilégier pour les récidives et le statut HER2.

3. Biopsie chirurgicale

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

4. Biopsie cutanée en zone inflammatoire

Elle est utile en cas de discordance radioclinique et de sein inflammatoire suspect pour confirmer la suspicion d'envahissement cutané par des embolus tumoraux, ce qui conditionnera le traitement ultérieur.

5. Biopsie du mamelon en cas de maladie de Paget

Recommandations si trouble de l'hémostase :

*Pas de vérification de l'hémostase, sauf si pathologie hématologique connue.
Pas d'arrêt de l'aspirine ni des autres anti-agrégants, information sur le risque d'hématome*

Si AVK,

*- MICRObiopsie *possible dans la plupart des cas sans relais par HBPM conformément aux recommandations en vigueur sur ce type de geste à faible risque hémorragique.*

- MACRObiopsie: arrêt des AVK ou switch sur HBPM selon motif des AVK selon les recommandations en vigueur

**Ref HAS 2008 actualisé en 2015 : un risque hémorragique faible correspond à des actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlables (avec ces interventions comme exemple : • chirurgie cutanée • chirurgie de la cataracte • actes de rhumatologie à faible risque hémorragique • certains actes de chirurgie bucco-dentaire • certains actes d'endoscopie digestive).*

Les biopsies peuvent être réalisées sans interrompre les AVK, la condition est d'avoir un INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste.

Pour ce qui concerne les nouveaux anticoagulant oraux (Pradaxa ou Xarelto), pour les actes programmés à risque hémorragique faible, il est proposé de ne pas prendre d'AOD la veille au soir ni le matin de l'intervention, quel que soit le schéma thérapeutique de la patiente ; et de reprendre le traitement selon le schéma habituel du patient et au moins 6 heures après la fin du geste invasif.

Mais de la même manière que pour les AVK il n'y a plus de relais systématique par HBPM.

- En cas de mise en place d'un clip post-prélèvement, une mammographie de contrôle F et P strict doit être réalisée pour s'assurer du bon positionnement de ce dernier.
- Nécessité d'une demande de repérage écrite par le chirurgien mentionnant :
 - La ou les lésions à repérer (coté/topographie/schéma++)
 - L'existence ou non d'une allergie pour le choix du colorant (charbon au lieu du bleu si allergie)
 - La technique : repérage cutané ou par hameçon ou colorants plus ou moins associées entre elles
 - Le choix de la technique d'imagerie de guidage est du ressort du radiologue
 - En cas de dossier complexe, lésions multiples, foyer de microcalcifications étendues, oncoplastie...une discussion collégiale avec le chirurgien est souhaitable.

Références bibliographiques :

- *ACR BI-RADS, - Deuxième édition française (basée sur la 4^{ème} édition américaine), traduction sous la responsabilité de la SFR et de la SOFMIS. Système de comptes-rendus et de données d'imagerie du sein de l'ACR, 2003 ; 194-197.*
- *Cahier des charges des radiologues. J Radiol 2006; 87 : 1S27-46 Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) - Correspondances avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) Février 2002 /3 pages*
- *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.*
- *Référentiels sein (principes de prise en charge)-Oncologik (mars 2017)*
- *Référentiel cancer et pathologie du sein -2016-2017-IGR*
- *Recommandations INCA 2012 cancer du sein infiltrant non métastatique*
- *Angiomammographie /imagerie de la femme-senologie –Anne Tardivon*

Bilan d'extension à distance

Indications :

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de **point d'appel clinique** chez ces patientes.

En l'absence de point d'appel clinique, un bilan d'imagerie d'extension est recommandé :

- pour les **tumeurs cT3-T4 ou cN+** (que les patientes reçoivent ou non un traitement systémique néoadjuvant)
- après chirurgie, **en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique** confirmé
- **si le CA15.3 de référence est supérieur à la normale** (*hors recommandation INCA*)
- **en cas de mastectomie justifiée par l'étendue tumorale**
- **en cas de récurrence**

Quel bilan ?

Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse
- ou TEP-TDM
- ou à défaut, radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse

En routine, nous retenons en l'absence de contre-indication l'option **TDM thoraco-abdominale injecté et scintigraphie osseuse**.

Le TEP-TDM est proposé préférentiellement en cas de traitement néo-adjuvant ou de doute diagnostique sur l'imagerie conventionnelle d'autant plus qu'il s'agit d'un stade \geq IIB et d'une histologie non lobulaire.

Références bibliographiques :

Recommandations INCA 2012 cancer du sein infiltrant non métastatique

Anatomopathologie

► Le processus pré-analytique

L'étape pré-analytique doit répondre aux recommandations en vigueur pour permettre un diagnostic histologique fiable et une évaluation correcte des facteurs pronostiques et prédictifs du cancer, nécessaires pour la prise en charge thérapeutique de la patiente (récepteurs hormonaux, statut du HER2, Ki67).

Toutes les étapes doivent être tracées, standardisées et validées :

- le temps d'ischémie froide doit être maîtrisé en collaboration avec les préleveurs
- le fixateur recommandé est le formol neutre tamponné 4%, avec un volume de formol utilisé 5 à 10 fois le volume de la pièce à fixer
- une durée de fixation d'un minimum de 6 H pour les biopsies et de 48 H pour les pièces
- les différentes étapes nécessaires à l'aboutissement des lames colorées HES, d'IHC et d'HIS doivent répondre aux bonnes pratiques en vigueur

► L'examen extemporané

Les indications principales de l'examen extemporané sont :

- analyse du ou des ganglions sentinelles à la recherche de métastase permettant la réalisation du curage axillaire dans le même temps opératoire en cas de métastase
- analyse macroscopique de la pièce d'exérèse pour s'assurer de la présence de la ou des lésions à retirer et faire une évaluation macroscopique de la qualité des limites d'exérèse.

L'examen extemporané est une **option** et non un standard. Le diagnostic d'une lésion ne doit pas être une indication d'examen extemporané.

► CRH des biopsies

➔ Pour le diagnostic de carcinome infiltrant, la conclusion du CRH doit comporter au minimum:

- le type histologique du carcinome infiltrant selon la classification OMS des tumeurs du sein en vigueur
- le grading du carcinome infiltrant selon Elston-Ellis (les 3 indices sont au minimum décrits dans le texte histologique)
- la présence ou non d'une composante de carcinome canalaire in situ significative associée, son grade nucléaire et son architecture
- la présence d'embolies lymphato-vasculaires
- le statut des récepteurs hormonaux (% de cellules carcinomateuses infiltrantes marquées et l'intensité : faible, modérée, forte)
- le statut HER2 répondu selon les recommandations ASCO 2013/GEFPICS 2014
- la présence d'éventuelles lésions associées (CLIS, HLA, HCA etc ...)

→ Pour le diagnostic de carcinome canalaire in situ, la conclusion du CRH doit comporter :

- l'architecture du carcinome canalaire in situ
- son grade nucléaire
- la présence de nécrose
- la présence de micro infiltration ou de suspicion de micro-infiltration carcinomateuse
- la présence ou absence de calcifications liées aux lésions de carcinome canalaire in situ
- la présence d'éventuelles lésions associées et si elles comportent des calcifications

► CRH des pièces opératoires

→ Pour le carcinome infiltrant, la conclusion du CRH doit comporter :

- le type histologique du carcinome infiltrant selon la classification OMS des tumeurs du sein en vigueur
- le grading du carcinome infiltrant selon Elston-Ellis (les 3 indices sont au minimum décrits dans le texte histologique)
- le nombre de foyers tumoraux
- la taille du ou des foyers tumoraux
- si plusieurs foyers tumoraux, la distance séparant les foyers et/ou la distance maximale sur laquelle ils sont répartis
- la présence ou non de composante de carcinome canalaire in situ associée, son grade nucléaire et son architecture. Préciser si cette composante in situ s'étend en périphérie de la composante infiltrante et préciser sa taille si supérieure à la taille du carcinome infiltrant
- infiltration du revêtement cutané si présent
- les embolies lympho-vasculaires et/ou engainements périnerveux si présents et leur situation (dans le foyer carcinomateux infiltrant, en périphérie, dans le derme cutané)
- la qualité des limites d'exérèse : décrire la distance minimale entre la tumeur et la limite la plus proche en précisant de quelle limite il s'agit pour chaque composante éventuelle (invasive ou in situ). Si une ou des limites sont atteintes préciser, quelles limites sont atteintes et par quelle composante carcinomateuse (infiltrante ou in situ) et essayer de quantifier cette atteinte (en mesurant le front de l'atteinte ou en nombre de plans de coupe avec limite atteinte)
- la présence d'éventuelles lésions associées observées dans la pièce
- les récepteurs hormonaux seront réévalués si négatifs sur la biopsie diagnostique
- le statut HER2 sera réévalué selon les recommandations en cours
- le Ki-67 sera évalué sur demande de l'oncologue
- uPA/ PAI1 pour les tumeurs > 1cm invasives si disponible
- pour les pièces d'exérèse post-chimiothérapie : évaluer la régression tumorale sur la tumeur primitive et les ganglions lymphatiques axillaires prélevés (au choix parmi classification de Sataloff, de Chevallier, RCB : Residual Breast Cancer Burden)

➔ Pour le carcinome canalaire in situ, la conclusion du CRH doit comporter :

- l'architecture du carcinome canalaire in situ
- son grade nucléaire
- la présence de nécrose
- la présence de micro infiltration ou de suspicion de micro-infiltration carcinomateuse
- la taille du carcinome canalaire in situ
- la qualité des limites d'exérèse : décrire la distance minimale entre la limite la plus proche en précisant de quelle limite il s'agit et le carcinome canalaire in situ. Si une ou des limites sont atteintes, préciser quelles limites sont atteintes et essayer de quantifier cette atteinte (en mesurant le front de l'atteinte ou en nombre de plans de coupe avec limite atteinte)
- la présence de remaniements cicatriciels secondaires à la biopsie diagnostique
- la présence de calcifications liées aux lésions de carcinome canalaire in situ
- la présence d'éventuelles lésions associées observées dans la pièce et si elles comportent des calcifications

► CRH des prélèvements des ganglions lymphatiques axillaires

Conclusion du CRH des ganglions sentinelles :

- décrire le nombre de ganglions lymphatiques retrouvés et préciser s'ils sont bleus et / ou marqués, s'il y a rupture capsulaire
- décrire combien sont le siège d'une atteinte métastatique
 - o micrométastase : métastase supérieure à 0,2 mm et aucune ne dépassant 2 mm
 - o métastase : au moins une des métastases dépasse 2 mm
- si les ganglions lymphatiques sont indemnes de métastase, préciser si présence de cellules tumorales isolées en technique standard (amas cellulaire ne dépassant pas 0,2 mm ou 200 cellules et sans signe d'agressivité histologique)

Conclusion du CRH du curage axillaire :

- décrire le nombre de ganglions lymphatiques retrouvés et le nombre de ganglions lymphatiques siège d'une métastase (mêmes définitions pour différencier micrométastases et métastases) et s'il y a rupture capsulaire
- si les ganglions lymphatiques sont indemnes de métastase, préciser si présence de cellules tumorales isolées

En final, doit figurer la classification pTNM de la tumeur selon l'édition en vigueur.

Biopsie de ganglion lymphatique axillaire avant traitement

Si une biopsie de ganglion lymphatique axillaire est réalisée pour stadifier au mieux le cancer avant traitement en cas de doute sur une adénopathie métastatique. Il faut privilégier une biopsie histologique à un simple prélèvement cytologique, ce dernier ne permettant pas la réalisation d'étude complémentaire IHC et IHS (sauf si la technique cytologique permet la réalisation d'une inclusion du culot).

Conclusion du CRHd'une biopsie ganglionnaire:

- confirmer ou non la présence de carcinome infiltrant et comparer sa morphologie à celle de la tumeur primaire si possible
- préciser si le prélèvement comporte du tissu normal :
 - o ganglionnaire lymphatique : confirmant qu'il s'agit bien d'une localisation métastatique au sein d'un ganglion lymphatique
 - o tissu mammaire : posant la question d'un autre foyer de carcinome infiltrant dans du tissu mammaire situé dans le prolongement axillaire
 - o en l'absence de tissu normal observé sur la biopsie, il n'est pas possible de préjuger de la situation du carcinome infiltrant observé
- évaluation des récepteurs hormonaux
- évaluation du statut HER2

Pour plus de précisions cf référentiel régional complet Anatomopathologie du cancer du sein (<https://onconormandie.fr>).

Références bibliographiques :

- *WHO Classification of tumors of the breast; 4th edition, 2012*
- *Recommandation INCa 2011 et 2016*
- *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, Mac Grogan et al, Annales de pathologie*
- *Mise à jour 2014 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du Statut HER2 dans les cancers du sein en France, Penault-Llorca et al, Annales de pathologie*
- *Recommandations Sénopath, Septembre 2011*

Traitements

Chirurgie

L'obtention d'un diagnostic anatomopathologique pré-opératoire par biopsies est systématique avec évaluation des RH et de HER2.

Identifier un risque de prédisposition héréditaire pour discussion en RCP avant chirurgie (cf indications/ conditions minimales requises- page 36).

I-Chirurgie du sein

Une chirurgie conservatrice est possible :

- Selon le volume tumoral rapporté au volume mammaire et sous réserve d'un résultat esthétique satisfaisant et de l'obtention de marges saines.
- Pour des tumeurs multiples dans le même quadrant ou distantes de moins de 5 cm et accessibles à une exérèse monobloc et sous réserve d'un bilan locorégional exhaustif.
- Les pièces opératoires sont adressées orientées non morcelées en anatomopathologie avec une fiche de renseignements.
- On recommande une exérèse in sano pour la composante infiltrante et une marge \geq à 2 mm pour le carcinome in situ. Les décisions de reprise chirurgicale seront discutées en RCP en fonction des comorbidités et des possibilités de reprise.
- L'exérèse doit être réalisée de l'espace sous-cutané pour le plan superficiel au muscle pectoral pour le plan profond.
- Le repérage du lit tumoral en vue de la surimpression de radiothérapie est recommandé par la mise en place per-opératoire de plusieurs clips.

Une mastectomie radicale modifiée est indiquée :

- Si lésions multiples ne permettant pas une exérèse monobloc avec résultat cosmétique satisfaisant ; ou si lésion unique avec volume tumoral rapporté au volume sein ne permettant pas un traitement conservateur avec un résultat esthétique satisfaisant et des marges saines.
- En cas de cancer initialement inflammatoire, après traitement néo adjuvant, quelle que soit la réponse.
- Après plusieurs temps de chirurgie conservatrice à berges envahies.
- Si la patiente ne souhaite pas conserver son sein ou refuse la radiothérapie après information éclairée.
- En cas de certaines prédispositions héréditaires (p53) et est à proposer en cas de mutation délétère prouvée exposant à un risque de récurrence accru
- En cas de contre-indication ou d'impossibilité de réaliser la radiothérapie
- En cas de récurrence ipsilatérale : la mastectomie est un standard (option : un traitement conservateur peut être discuté à RCP si les critères suivants sont réunis > 50 ans, RH + HER2-, taille tumorale <2 cm possibilité de réirradier, récurrence à plus de 5ans, histologie non lobulaire, possibilité d'exérèse in sano avec résultat esthétique satisfaisant et avec accord de la patiente *cf recommandations Nice St Paul 2011 Oncologie (2011) 13: 727-754*)
- Chez l'homme

II-Chirurgie du creux axillaire

La technique du ganglion sentinelle (GS) est indiquée :

- En l'absence d'adénopathie axillaire homolatérale cliniquement et échographiquement suspecte (avec si nécessaire cytoponction ganglionnaire) et pour une tumeur unifocale < 5 cm (mesure échographique).
- Chez l'homme présentant un cancer du sein selon les mêmes caractéristiques que celles précédemment citées.

La technique du ganglion sentinelle (GS) peut être discutée :

- Pour des tumeurs multiples invasives avec traitement conservateur et exérèse monobloc
- Dans les autres situations, l'indication du GS sera à discuter en RCP, en mettant en avant le rapport bénéfice/risque pour la patiente.
- avant chimiothérapie néoadjuvante pour les T1-T2 et cN0 (clinique et échographique)

On recommande au minimum l'utilisation de la détection par méthode radio-isotopique. En cas de non migration (qui doit être vérifiée avant incision) celle-ci devra être complétée par injection de bleu.

Un curage axillaire doit être réalisé d'emblée dans les situations suivantes :

- T3-T4
- cN1 confirmé en échographie avec cytoponction positive
- tumeurs multiples invasives nécessitant d'emblée une mastectomie
- Echec de détection du ganglion sentinelle (aux 2 techniques : isotopique et colorimétrique)
- En cas de récurrence homolatérale si le geste initial a déjà comporté un ganglion sentinelle

Lorsque le ganglion sentinelle est positif :

- Si plus de 2 ganglions macrométastatiques (>2mm): indication de curage axillaire,
- Si macrométastase (>2mm) ne touchant pas plus de 2 ganglions (≤ 2 ganglions) : indication de curage axillaire complémentaire à discuter en RCP
- et en cas de micrométastase pN1(mi+) (> 0.2 et ≤ 2 mm), on peut se dispenser du curage axillaire si toutes les conditions suivantes sont réunies :
 - o traitement conservateur
 - o et pas plus de deux GS métastatiques
 - o et traitement systémique adjuvant (hormonothérapie et/ou chimiothérapie)
 - o et irradiation du sein
- en cas de présence de cellules tumorales isolées dans le ganglion sentinelle pN0(i+), pas de curage axillaire complémentaire.

Radiothérapie

I- Après traitement conservateur

Irradiation systématique de la glande mammaire à la dose équivalente de 50 Gy en 25 fractions

Surimpression au lit tumoral

- Indications : chez toutes les patientes quelle que soit la taille tumorale
- A partir de 60 ans, la surimpression peut être optionnelle sauf si présence d'un de ces facteurs de risque : atteinte des berges, récepteurs hormonaux négatifs, embolies vasculaires, atteinte ganglionnaire axillaire, grade III, Her 2 +++, Ki 67 élevé

* **Dose** équivalente de 10 à 16 Gy en 5 à 8 séances de 2 Gy

Hypofractionnement

Chez les patientes > 60 ans et tumeur < 5cm et épaisseur du sein < 25cm (pour le schéma Whelan) et N- et RH+ et grade 1 ou 2, sans embolie, sans indication de chimiothérapie, une modification du fractionnement peut être envisagée selon les schémas suivant

- 42,5 Gy en 16 fractions de 2,65 Gy sur 22 jours (Whelan)
- 41.6Gy en 13 fractions sur 5 semaines (START A)
- 40 Gy en 15 fractions sur 3 sem (START B)

Avec la vigilance nécessaire sur la dose cardiaque et pulmonaire

II- Après mammectomie

Indications d'irradiation de la paroi :

- N+ macrométastatique, quel que soit le nombre de ganglions atteints
- T \geq 5cm
- T4 (a, b, c et d)
- atteinte du pectoral
- Association d'au moins **2** facteurs de risque parmi :
 - Age < 40 ans, embolies vasculaires, Grade III, taille > 2 cm, triple négatif, Her2+, multicentricité

Dose : 50 Gy en 25 Fractions et 5 semaines.

III- Irradiation des aires ganglionnaires

Selon la nouvelle définition des volumes (K. Verhoeven et al. / Radiotherapy and Oncology 114 (2015) 11–16), on considère 5 aires ganglionnaires :

CTVn IMN : chaîne mammaire interne

CTVn IV : aire sus-claviculaire

CTVn III : aire sous-claviculaire ou 3^o étage de Berg ou ap ex axillaire

CTVn II : aire axillaire ou 2^o étage de Berg

CTVn I : aire axillaire ou 1^o étage de Berg

Le ganglion de **Rotter** fait partie du niveau II

- **Chez les patientes N-**

L'irradiation des aires ganglionnaires est optionnelle et peut se discuter

- sur les aires III et IV chez les femmes jeunes (<40 ans) avec des facteurs de risque : Grade III, triple négatif, Her2+++ , présence d'embolies.
 - en association à une irradiation de la chaîne mammaire interne pour les tumeurs de localisation interne ou centrale. Néanmoins, le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne doit être mis en balance avec le risque de toxicité cardiaque. notamment en cas d'antécédents cardiovasculaires et doit être discuté au cas par cas
- Les tumeurs pNi + et pNmI seront traitées comme des N-

- **Chez les patientes N+**

En cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique, quel que soit le nombre de ganglions atteints, l'irradiation intéressera les niveaux IV, III et la CMI.

L'irradiation de la CMI est fortement recommandée pour les patientes pN+ avec >3 ganglions envahis. Néanmoins, le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne doit être mis en balance avec le risque de toxicité cardiaque notamment en cas d'antécédents cardiovasculaires et doit être discuté au cas par cas.

- **Chez les patientes avec ganglion sentinelle positif**

- ▶ **pN1mi et pas de curage**

- Si traitement conservateur : radiothérapie par tangentiels "élargis" + radiothérapie des aires ganglionnaires (CMI, sus-claviculaire ± axillaire) si présence d'au moins 1 facteur : triple négative, embolies, grade 3, taille T >2 cm, âge <40 ans ± ratio GS+/GS prélevés
- Si mastectomie totale : radiothérapie de la paroi et des aires ganglionnaires (sus-claviculaire, CMI ± axillaire) selon la présence d'un facteur de risque (idem traitement conservateur).

▶ **pN1 et curage** : radiothérapie standard (sein ou paroi) et aires ganglionnaires sus-claviculaire ± CMI.

▶ **pN1 et pas de curage** : radiothérapie axillo-sus-claviculaire ± CMI

Selon l'essai AMAROS (Donker 2014), la radiothérapie axillaire pourrait se substituer au curage chez certaines patientes et être moins toxique. Cette désescalade thérapeutique doit se faire de façon prudente.

- **Irradiation du niveau I (aire axillaire)**

- Il existe un consensus pour ne pas irradier les aires axillaires sauf en cas d'envahissement ganglionnaire massif (>50% des ganglions envahis)
- curage axillaire insuffisant (<5 ganglions prélevés et dont au moins un envahi)
- RTE exclusive

Dose équivalente sur les aires ganglionnaires de 46 à 50 Gy en 23 à 25 fractions

IV- Modalités et situations particulières

1- Chez les patientes, très âgées qui ne déplacent que très difficilement avec un performance status (PS)>2

Un schéma hypofractionné délivrant soit 5 fractions hebdomadaires de 6.5 Gy soit 40 Gy en 15 séances sur 3 semaines peut être proposé. Si nécessaire, une irradiation ganglionnaire (hors CMI) peut être réalisée à la dose de 27.5 Gy en 5 fractions sur 5 semaines. Après mastectomie, la dose sera de 5.5 GY en 5 fractions sur 5 semaines.

2- Après traitement systémique néo-adjuvant

Irradiation de la glande mammaire, du lit tumoral systématique chez toutes les patientes.

Irradiation des aires ganglionnaires mammaires internes et sus et sous claviculaires chez toutes les patientes sauf si association de tous les critères suivants : >40 ans, tumeur résiduelle < 2 cm, absence d'embolies, N0 et pas de remaniements sur l'examen anatomopathologique (signes de ganglions stérilisés).

3- Chez l'homme, les indications de radiothérapie après mastectomie s'appliquent.

4- Radiothérapie partielle du sein

C'est une option qui peut être proposée aux patientes remplissant toutes les conditions suivantes à l'examen clinique, lors de l'imagerie pré-opératoire et à la biopsie :

- Age \geq 70 ans
- Carcinome canalaire infiltrant unifocal
- T<2cm
- N0
- Grade1 ou 2

- Absence d'embols
- RH positifs
- Absence de composante canalaire in situ extensive
- Absence de mutatin BRCA 1 connue
- Absence de cancer du sein controlatéral

Les indications de radiothérapie partielle devront faire l'objet d'une validation en RCP.

Références bibliographiques :

- 1- *Early breast cancer trialist 's collaborative group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery of early breast cancer on local recurrence and 15-years survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087–106.*
- 2- *Whelan TJ, Olivotto I, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2015;373:307–16.*
- 3- *Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast Cancer. N Engl J Med 2015;373:317–27.*
- 4- *Radiothérapie du cancer du sein*
C. Hennequina, I. Barillot b, D. Azriac, Y. Belkacémid, M. Bollet e, B. Chauvetf, D. Coweng, B. Cutulih, A. Fourqueti, J.M. Hannoun-Lévi, M. Leblanck, M.A. Mahék

Traitements systémiques

A- CHIMIOThERAPIE et TRASTUZUMAB

Attention : Ne concerne que les adénocarcinomes canaux (ou non spécifiques), lobulaires ou mixtes. Les formes histologiques plus rares doivent être discutées en RCP

La décision de chimiothérapie reposera :

- en premier lieu sur l'évaluation du risque de récurrence métastatique au vu des facteurs pronostiques précisés par l'analyse de la tumeur (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 75 ans et selon le résultat du G8 (voire de moins de 75 ans si l'âge physiologique le justifie).

Les facteurs pronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :

- Taille de la tumeur
- Grade d'Eston-Ellis
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP)
- Statut HER2
- Indice de prolifération (Ki67)
- Le statut ganglionnaire
- Embols
- uPA-PAI1 quand il est disponible (son utilisation n'est possible que si un délai > 15 jours a été respecté entre la date de la biopsie pré-thérapeutique et la date de la chirurgie).
- signature génomique si indiquée (en annexe 5)

Définitions : RO positifs $\geq 10\%$, RP positifs $\geq 10\%$; HER2 positif : 3+ ou 2+ et FISH/FISH/DDISH amplifiée

Indications

1/ tumeur triple négative (RO- et RP- et HER2 négatif)

Chimiothérapie

Si taille > 5mm (> pT1a) ou pN+ (macrométastase) ou grade III

2/ tumeur HER2 positif (RH +/-)

Chimiothérapie et trastuzumab sauf pT1a (<5mm) et pN0*

* pour le pT1a (<5 mm) et pN0 : peut se discuter en cas d'association de plusieurs critères péjoratifs parmi : RH-, grade3, embols, KI 67 élevé

3/ tumeur RH positifs et HER négatif

- **grade SBR I** : chimiothérapie si $T > 5\text{cm}$ ou $N+$ macrométastatique

une signature génomique complémentaire pour décider d'une chimiothérapie ou non peut se discuter

- Si $p\ N0$ et $T > 5\text{cm}$
- Si $p\ N1$ (1 à 3 $N+$) et $T \leq 5\text{cm}$

Si grade I et $p\ N0$ et $T \leq 5\text{cm}$: pas de chimiothérapie

- **grade SBR II**

- si $N+$ macrométastatique ou $T > 5\text{cm}$: chimiothérapie
- si $T \leq 1\text{cm}$ et $p\ N0$ ou micrométastatique : pas de chimiothérapie
- si $p\ N0$ et $1,1\text{cm} < T < 5\text{cm}$: discuter en fonction
 - du Ki 67 ($<$ ou $> 20\%$),
 - de la présence ou non d'embols,
 - de l'UPA PAI1 si disponible,
 - et éventuellement d'une signature génomique (cf annexe 5) si :
 - $p\ T1c$ (1,1 à 2cm) avec $Ki67 > 20\%$ ou embols lymphovasculaires présents
 - $p\ T2$ (2,1 à 5 cm)

- **grade SBR III** : chimiothérapie si $T > 1\text{cm}$ ou si $N+$ macrométastatique quelle que soit la taille
 - une signature génomique complémentaire pour décider d'une chimiothérapie ou non peut se discuter si $p\ N0$ et $p\ T1c$ (1,1 à 2 cm)
 - pour les $T \leq 1\text{cm}$ et $p\ N0$ ou $p\ N1\text{mi}$: pas de chimiothérapie, à discuter en fonctions des autres facteurs pronostiques

Protocoles de chimiothérapie

. Pour les tumeurs HER2 négatif : 3 FEC 100-3 docetaxel 100

Options en fonction des données clinico-biologiques de chaque patient :

- 3 FEC 100-9 à 12 paclitaxel hebdo 80 mg/m²/semaine (alternative/contre-indication au docetaxel),
- 6 FEC 100 (contre-indication taxanes) ;
- 4 Docetaxel-Cyclophosphamide (contre-indication anthracyclines)

. Pour les tumeurs HER2 positif : 3 FEC 100-3 docetaxel 100 (ou paclitaxel hebdo 9 à 12 injections) + Trastuzumab débuté avec les taxanes

Option pour $T < 3$ cm et $pN0$: 12 paclitaxel hebdomadaire et trastuzumab

Option : - 6 TC-H (docetaxel-carboplatine+trastuzumab)

- ou 4 docetaxel-Cyclophosphamide + trastuzumab

Dans tous les cas (sauf intolérance), le trastuzumab est prescrit pour an et démarre avec les taxanes

Références bibliographiques :

- . Conférence de consensus de St Gallen 2013 : Goldhirsch et al, *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 2206-23
- . Conférence de consensus de St Gallen 2015 : Coates et al, *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 1533-46
- . uPA-PAI-1, oncotype DX, mammaprint : valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein. Rapport de l'INCA Décembre 2013
- . Lyndsay et al Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with the early-stage invasive breast cancer: ASCO practice guideline *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1134-50.
- . Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134–141.
- . RPC Nice St Paul 2013 et 2015
- . Slamon D Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273-83
- . Jones SE et al Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177-83
- . Jones SE et al Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1121-8

B- HORMONOTHERAPIE

Indication : Pour toutes les patientes si RO et/ou RP positifs définis comme $\geq 10\%$

Option : abstention d'hormonothérapie pour les tumeurs \leq pT1a ($\leq 5\text{mm}$), RH+ et grade SBR I et Ki67 $< 14\%$ et âge > 60 ans

Le schéma d'hormonothérapie va dépendre du statut ménopausique de la patiente au diagnostic et donc avant la réalisation d'une éventuelle chimiothérapie. Il est recommandé d'attendre une période d'aménorrhée de 2 ans après la fin de la chimiothérapie pour conclure à une ménopause chimio-induite et d'entreprendre une éventuelle modification du schéma d'hormonothérapie (+++ si patiente de moins de 45 ans).

Patientes ménopausées : anti-aromatases 5ans

*En cas de contre-indication / intolérance : tamoxifène 5 à 10 ans

* Prolongation de l'antiaromatase au-delà de 5 ans : non recommandé de façon systématique, bénéfices/risques à discuter avec la patiente.

A ce jour, la seule étude publiée est l'étude MA17R qui pose la question du prolongement des anti-aromatases jusqu'à 10 ans (après 5 ans d'anti-aromatases ; 70% des patientes de l'étude avaient également reçu +/-5 ans de tamoxifène). La très grande majorité était T1/T2 et N0/N1. A 5 ans de la randomisation (10 à 15 ans du diagnostic) : 95% des patientes sous létrozole n'ont pas récidivé versus 91% des patientes sous placebo (HR : 0.66, 0.48-0.91, p : 0.01) mais la majorité de ces récurrences sont des récurrences dans le sein controlatéral (peu de différence concernant le risque de récurrence à distance). Concernant la toxicité, l'étude montre une augmentation des effets secondaires osseux (ostéopénie/-porose : 11% vs 6% et fractures : 14% vs 9%).

3 autres études (non publiées au jour de la rédaction de ce référentiel) ont été présentées oralement au SABCS 2016 et ne semblent pas montrer un avantage significatif à la poursuite de l'hormonothérapie au-delà de 5 ans.

Patientes non ménopausées : tamoxifène

* En cas de contre-indication/intolérance : agoniste de la LH-RH seul 5 ans

* Après 2 à 3 ans de tamoxifène si ménopause : switch pour une anti-aromatase au minimum pour totaliser 5 ans en tout (voire 5 ans soit 7 à 8 ans en tout)

* **Durée** : Après 5 ans de tamoxifène :

- **si non ménopausée** : poursuite du tamoxifène jusqu'à 10 ans si bien toléré et après avoir discuté du rapport bénéfices/risques avec la patiente.

Les études Attom et Atlas ont montré un bénéfice à poursuivre le tamoxifène 10 ans versus 5 ans sur le risque de récurrence (RR de récurrence: 0,84 ;(0,76-0,84), p= 0,02) et de mortalité (RR 0,91 ; (0,84-0,94), p = 0,008). Les analyses en sous-groupe de ces études ne permettent pas d'identifier un groupe de patientes qui bénéficieraient plus de cette prolongation cependant lors de la conférence de consensus de St Gallen

2015, la majorité réservait cette option aux patientes à plus haut risque (N+, grade SBR 3, Ki 67 élevé). Concernant la toxicité : le risque cumulé de cancer de l'endomètre à 15 ans avec 5 ans de tamoxifène est de 1,6% (mortalité : 0,2%) et avec 10 ans de tamoxifène il est de 3,1% (mortalité : 0,4%).

- **si ménopausée** : + anti-aromatases 2 à 5 ans si N+ (étude MA17)

***Option** : association agoniste de LH-RH et anti-aromatases ou tamoxifène 5 ans pour les patientes à très haut risque de récurrence (indication de chimiothérapie, âge < 35 ans, envahissement ganglionnaire important ≥ 4N+, grade SBR 3 selon conférence de consensus de St Gallen 2015).

Des études montrent que l'association agoniste de la LH-RH et anti-aromatase ou tamoxifène améliore la réduction du risque de récurrence comparativement au tamoxifène seul mais au prix d'une toxicité très importante (30% de toxicité grades 3/4 : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, baisse de libido, troubles musculo-squelettiques, troubles de l'humeur, HTA).

Références bibliographiques :

Méta-analyse de l'EBCTCG 2005 : Lancet 2005 ; 365-1687-1717

Méta-analyse de l'EBCTCG 2015 : Lancet 2015 ; 386 : 1341-52

SOFT/ TEXT : Ribb et al JCO 2016, 34 :1601-10 ; Pagani et al NEJM 2014 ; 371 : 107-18

Etude MA17 : Goss PE, NEJM 2003 ; 349 : 1793-1802

Etude MA17R : Goss et al NEJM 2016 ; 375(3) :209-19

Conférence de consensus de St Gallen 2015 : Coates et al, Ann Oncol 2015 ; 26 : 1533-46

Conférence de consensus de St Gallen 2013 : Goldhirsch et al, Ann Oncol 2013 ; 24 : 2206-23

Primary breast cancer : ESMO clinical practice guidelines 2015 Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30

C- TRAITEMENTS NEOADJUVANTS = TNA (T4d compris)

Indications :

- La chimiothérapie (et trastuzumab si HER2 positif) néoadjuvante est un **standard dans la prise en charge des cancers du sein invasifs inflammatoires (T4d)** et dans ce cas est suivie par une mastectomie + curage axillaire et radiothérapie dans tous les cas.
- C'est une option :
 - o en cas de tumeur localisée opérable mais non accessible à un traitement conservateur d'emblée et dans le cas de tumeurs présentant des critères de chimio-sensibilité (haut grade, forte prolifération, HER2 positif, RH-, triple négatif ...).
 - o Tumeurs agressives (HER2 Positif, tumeur triple négative par exemple)
- Chez la femme ménopausée, il peut être discuté en RCP dans certains cas une hormonothérapie néoadjuvante.
- La décision doit être prise en RCP.

Traitement : idem traitements adjuvants,

Pour la chimiothérapie : 6 à 8 cycles associant anthracyclines et taxanes.

Trastuzumab si HER 2 positif

Pour les T4d (cancer inflammatoires) : 8 cycles de chimiothérapie (4 FEC100 /4 Docetaxel) sont recommandés

Particularités :

- Une consultation avec le chirurgien avant le début de la chimiothérapie est indispensable
- Bien s'assurer de la bonne qualité et de l'exhaustivité du staging de la lésion avant le début de la chimiothérapie (unifocalité, cytologie ganglionnaire voire biopsie des adénopathies axillaires suspectes...)
- Pour le bilan d'extension : Pet scanner et IRM mammaire (ou angiommammographie) recommandés (ne devant cependant pas retarder la prise en charge des patientes)
- Pour les T1-T2, en cas de N0 clinique et échographique avant le TNA, réaliser un ganglion sentinelle avant le début de la chimiothérapie
- Pose de clip intratumoral au plus tard avant la 2^{ème} cure de chimiothérapie
- Identifier les patientes nécessitant une enquête oncogénétique en urgence et avant la chirurgie
- Pas de RMI (reconstruction mammaire immédiate)

Cas particuliers

. Cancer du sein chez homme

La prise en charge est superposable à celle de la femme avec cependant quelques particularités :

- la mastectomie reste la stratégie thérapeutique chirurgicale de première intention
- Concernant le geste ganglionnaire : idem PEC des femmes
- Radiothérapie : les indications de radiothérapie après mammectomie s'appliquent.
- le traitement hormonal adjuvant consistera en 1ère intention en du tamoxifène 20 mg/jour
- Une enquête oncogénétique est proposée pour tous les hommes âgés de moins de 71 ans.

. Cancer du sein et grossesse

A discuter au cas par cas en RCP en fonction de l'âge de la grossesse, en concertation avec l'équipe obstétricale dans centre de référence et enregistrement/avis auprès de réseau national CALG « cancer associé à la grossesse ». (cancer-grossesse.aphp.fr/le-reseau-calg)

. Cancer du sein chez la femme âgée

La prise en charge est semblable à celle des femmes plus jeunes. Le rapport bénéfices/risques de chaque traitement sera discuté en RCP et tiendra compte des comorbidités, du score G8 (annexe 3) voire d'une évaluation gériatrique si nécessaire (notamment si G8<14).

Surveillance post-thérapeutique

Au minimum, il est recommandé:

Surveillance clinique :

Les 5 premières années : surveillance clinique tous les 6 mois
Puis 1x/an

Surveillance radiologique mammaire:

1x/an

Mammographies bilatérales double incidence face et oblique

(+/- Échographie mammaire, tomosynthèse, angiommammographie ou IRM sur indication du radiologue suite à la mammographie)

Cas particuliers des femmes avec mutation BRCA ou considérées à très haut risque selon les recommandations de la RCP oncogénétique régionale :

- examen clinique tous les 6 mois
- imagerie annuelle : IRM mammaire puis Mammographies bilatérales 2 incidences +/- Échographie mammaire sur indication du radiologue ; arrêt de l'IRM après 65 ans

référence : recommandations INCA mai 2017 « femmes porteuses d'une mutation BRCA »

Fertilité des femmes de moins de 40 ans présentant un cancer du sein

Points clés :

- Information obligatoire
- Femmes de 18 à 40 ans
- **Consultation précoce** dans la prise en charge du cancer : améliore la prise en charge
- Bilan de **réserve ovarienne** : AMH et échographie avec compte des follicules antraux (CFA)
- Sérologies obligatoires : HIV, hépatite B et C, syphilis

Information

L'information pour les patientes est une **obligation légale** par les professionnels prenant en charge le cancer : « Toute personne devant subir un traitement présentant un risque d'altération de sa fertilité a accès aux informations concernant les possibilités de conservation de gamètes ». L'information concerne donc toutes les patientes quel que soit leur âge, situation familiale, pronostic, avant tout traitement potentiellement stérilisant ou mutagène.

La problématique du cancer du sein est double et marquée par :

- l'utilisation d'une **chimiothérapie**
- un **report du projet de conception** à plusieurs années lors de l'utilisation d'une hormonothérapie

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein, plus spécifiquement la chimiothérapie, peut retentir sur la fertilité future de la patiente du fait :

- de la toxicité de la chimiothérapie sur la réserve ovarienne en follicules primordiaux dits de réserve,
- du report de la grossesse induit par la durée du traitement en particulier l'hormonothérapie et de la surveillance post-thérapeutique nécessaire pour autoriser la grossesse - *le report de la grossesse peut atteindre 2 à 5 ans pour les cancers à faible ou haut risque de récurrence respectivement* -,
- du report de la grossesse du fait de la plus grande prévalence des désunions de couples du fait de la maladie.

De manière générale, la toxicité de la chimiothérapie sera dépendante :

- de la classe des molécules utilisées - toxicité élevée pour les agents alkylants et toxicité intermédiaire pour les anthracyclines -,
- de la dose cumulée reçue,
- de la réserve ovarienne de la femme (*cette réserve ovarienne est dépendante de l'âge de la femme et varie d'une femme à l'autre pour une même classe d'âge*),

- de la susceptibilité individuelle, non prévisible, de la femme à l'effet gonadotoxique de la chimiothérapie.

Il faut noter que les données actuelles concernant la toxicité sur la fonction ovarienne des nouveaux traitements comme les biothérapies sont trop parcellaires pour conclure sur leurs effets gonadotoxiques.

Le traitement du cancer du sein aura pour conséquences :

- une diminution quasi-systématique de la réserve ovarienne de la femme,
- la survenue d'une insuffisance ovarienne avec aménorrhée secondaire pour les patientes les plus âgées ou à faible réserve ovarienne au moment du diagnostic de la maladie - *cette réserve ovarienne peut être prématurément diminuée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 -*.

L'information donnée visera à adapter la prise en charge au cas particulier de la patiente et que la préservation soit réalisé ou non, à l'accompagner sur du long terme. Il pourra y être associé une consultation avec un psychologue le cas échéant.

La proposition de consultation pour préservation de fertilité doit être faite idéalement lors de la consultation d'annonce du cancer. Cette consultation devrait avoir lieu idéalement avant la chirurgie. Elle doit être discutée et programmée lors de la RCP préthérapeutique afin d'organiser au mieux la prise en charge de la patiente. Un rendez-vous en urgence sera pris dans le centre de préservation de fertilité le plus près du domicile de la patiente concernée. Une information éclairée sera donnée par les médecins et biologistes de la Reproduction afin que la prise en charge la plus adaptée soit proposée à la patiente concernée. Une discussion préalable à la consultation impliquant le chirurgien, l'oncologue, le médecin et le biologiste de la Reproduction doit avoir lieu afin de définir au mieux le contexte de la prise en charge de la patiente et d'envisager la faisabilité des techniques de préservation de la fertilité,

Quelles patientes adresser ?

- Il doit être proposé à toutes les patientes de moins de 40 ans atteintes d'un cancer du sein, célibataires ou en couple, avec ou sans enfant(s), avec ou sans projet parental
- Pour les patientes âgées de moins de 35 ans, la préservation de la fertilité sera proposée de façon systématique sauf en cas de refus par la patiente et selon le contexte de la maladie,
- Pour les patientes âgées entre 36 et 40 ans, il sera discuté selon l'exploration de la réserve ovarienne, la possibilité ou non de préserver la fertilité,
- En cas de cancer du sein en situation néo-adjuvante (tumeur mammaire en place, intervention non *in sano*) ou présence de métastases, il ne sera pas réalisé de stimulation ovarienne **sauf protocole de recherche**. Cependant, une discussion peut avoir lieu pour réaliser une éventuelle congélation d'ovocytes matures obtenus après MIV (maturation ovocytaire in vitro) voire une congélation de tissu ovarien associée à une MIV ovocytaire *ex vivo*,
- En l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante, il est souhaitable de prévoir une préservation de la fertilité entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie.

- Pour cela la consultation d'information initiale doit être réalisée, si possible, avant la date prévue de la chirurgie ou le plus tôt possible en post-opératoire.
- Durant cette période et avant le début de la chimiothérapie : il sera alors proposé de débiter la stimulation ovarienne et si femme en couple et selon le choix du couple, d'associer une congélation d'ovocytes à une congélation d'embryon(s),
- La patiente doit être informée des risques d'échecs de la procédure par non réponse au traitement de stimulation ovarienne, l'absence d'ovocytes congelables après stimulation ovarienne ou MIV, de la non-possibilité de survie des ovocytes après décongélation et des chances de succès théorique en fonction du nombre d'ovocytes obtenus et de son âge.
- La patiente recevra un courrier de synthèse après la procédure de préservation de la fertilité selon les dispositions réglementaires en vigueur. Un contact annuel par courrier sera effectué pour assurer le suivi du devenir des embryons, ovocytes et/ou tissu ovarien conservés.

Bilan initial

Il est proposé de réaliser avant la consultation de préservation de fertilité un bilan avec :

- Les sérologies d'usage : HIV, hépatites B et C, syphilis
- Un dosage de l'Hormone anti-Müllérienne (AMH) et de la FSH
- Si la patiente est vue en début de cycle : il y sera associé un bilan hormonal complet
- Si le bilan n'est pas réalisé en amont il sera réalisé à la suite de la consultation de préservation de fertilité dans le service concerné

Contraception

En cas de contraception hormonale : celle-ci sera interrompue par l'oncologue dès que possible

Une information sur un relais contraceptif sera prévue pour la suite de la prise en charge de la patiente : la pose d'un dispositif utérin Cuivre sera privilégié.

Une contraception locale doit être envisagée dans la période d'intervalle.

Préservation de fertilité :

Les techniques disponibles

Différentes stratégies sont actuellement envisageables pour potentiellement préserver la fertilité des patientes atteintes d'un cancer du sein.

- **La congélation d'embryons**

Cette technique est réservée aux femmes pubères, en couple et ayant un projet parental. Elle nécessite l'obtention d'ovocytes matures, obtenus dans la majorité des cas après stimulation de l'ovulation ou plus exceptionnellement après maturation *in vitro* (MIV).

La stimulation de l'ovulation n'est pas proposée actuellement pour les cancers du sein avec chimiothérapie néo-adjuvante (tumeur en place) sauf protocole de recherche et doit se discuter pour les cancers du sein avec présence de récepteurs hormonaux. Cette procédure ne peut pas être proposée si la chimiothérapie a débuté.

La congélation d'embryons nécessite un délai de **2** à **3** semaines pour la réalisation de la stimulation de l'ovulation, la ponction folliculaire pour obtenir des ovocytes matures et la fécondation *in vitro* avec congélation des embryons.

Cette procédure ne peut pas être considérée comme une procédure de préservation de la fertilité de la femme mais du couple. En effet, les embryons ne pourront pas être utilisés par la femme si désunion du couple à l'origine des embryons ou décès du conjoint.

- **La vitrification d'ovocytes**

La vitrification d'ovocytes est la technique la plus récente de préservation de la fertilité féminine. Les résultats peuvent être extrapolés à partir de ceux rapportés hors préservation de la fertilité, avec *a priori* des chances de grossesse proches de celles observées avec des ovocytes matures frais. En revanche, la congélation des ovocytes matures obtenus après MIV est une technique encore expérimentale, sans données disponibles en terme d'utilisation dans le champ du cancer.

Cette procédure est réservée aux femmes pubères, en couple ou célibataire. Elle s'effectue préférentiellement à partir d'ovocytes matures, obtenus dans la majorité des cas après stimulation de l'ovulation ou plus exceptionnellement après maturation *in vitro* (MIV).

La stimulation de l'ovulation n'est pas proposée actuellement pour les cancers du sein avec chimiothérapie néo-adjuvante sauf protocole de recherche et doit se discuter pour les cancers du sein avec présence de récepteurs hormonaux. Cette procédure ne peut pas être proposée si la chimiothérapie a débuté.

La congélation d'ovocytes matures obtenus après stimulation de l'ovulation nécessite un délai de **2** à **3** semaines pour sa mise en œuvre.

Si peu d'ovocytes ou embryons sont obtenus et si le temps est suffisant pour l'organiser : une 2^e stimulation ovarienne avec ponction folliculaire (15 jours supplémentaires environ de traitement) peut être organisé pour un cumul ovocytaire. Ceci est possible si la consultation initiale en médecine de la reproduction est précoce dans le schéma de prise en charge.

En situation néo-adjuvante

- La congélation d'ovocytes matures peut se faire après **maturation *in vitro*** puisqu' une stimulation classique ne peut être proposée en dehors de la recherche.

- **La congélation de tissu ovarien**

La congélation de tissu ovarien a pour objectif de conserver des follicules ovariens primordiaux situés dans le cortex ovarien. Cette technique est envisageable chez la femme avant et après la puberté. Elle était proposée dans le cadre du cancer du sein avant le développement de la congélation d'ovocytes. Elle n'est pratiquement plus proposée dans ce contexte car, la majorité des protocoles de chimiothérapie utilisée dans le cancer du sein ne sont pas considérés à risque élevé sur la fertilité future de la femme. La congélation de tissu ovarien peut se discuter dans les cancers du sein en situation néo-adjuvante (tumeur en place) et peut être associée à une maturation *in vitro* des ovocytes immatures prélevés *ex vivo* sur le tissu. La femme devra être informée de la non-possibilité d'utiliser le tissu ovarien

si une mutation constitutive BRCA1/2 est identifiée chez elle. La congélation de tissu ovarien s'effectue le plus souvent dans un délai de 2 à 8 jours.

- **La combinaison des techniques**

Les différentes techniques de préservation de la fertilité mentionnée ci-dessus peuvent être associées tenant compte du contexte de la maladie et du choix de la patiente. Par exemple, si la patiente est en couple et si un nombre suffisants d'ovocytes matures est obtenu, la congélation d'ovocytes matures peut être associée à une congélation d'embryons. La mise en œuvre simultanée de plusieurs techniques de préservation de la fertilité peut s'effectuer sans délai ajouté dans le cancer du sein.

- **Le traitement médical de protection**

Il a pour objectif d'inhiber l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique en introduisant des **analogues de la GnRH**, seules molécules utilisables en présence de cancer hormono-dépendant, afin de bloquer la croissance des follicules ovariens. La réduction du risque d'aménorrhée post-chimiothérapie et l'augmentation des chances de grossesse après traitement ont été évaluées dans le cadre du cancer du sein essentiellement. Même si une étude récente suggère un effet protecteur des analogues de la GnRH, avec un taux de grossesse supérieur chez les femmes ayant reçu un traitement par analogues de la GnRH pendant la chimiothérapie, **l'ensemble des données actuellement disponibles ne permettent pas de confirmer une réelle efficacité** des analogues de la GnRH pour réduire le risque d'infertilité chimio-induite. Les analogues de la GnRH ne semblent pas avoir d'impact négatif sur le pronostic du cancer du sein n'exprimant pas les récepteurs hormonaux. Les analogues de la GnRH peuvent en revanche être **mal tolérés** en raison de bouffées de chaleur, une diminution de la libido et des troubles trophiques de la muqueuse vaginale qui peuvent entraver la sexualité de la femme et leur utilisation au-delà de 6 mois peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. Ils peuvent être proposés **en complément des techniques de préservation de la fertilité précédentes, surtout pour les patientes de trente ans et plus.**

EN RESUME

- En cas de tumeur du sein en place : il ne sera pas réalisé de stimulation ovarienne mais une discussion peut avoir lieu pour réaliser une éventuelle maturation in vitro d'ovocytes immatures ponctionnés avant le début de la chimiothérapie. La fertilité de la patiente sera réévaluée à environ 1 an du début de sa prise en charge afin d'organiser une vitrification ovocytaire de « rattrapage » après chimiothérapie.
- En l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante : l'idéal est de prévoir une **préservation de la fertilité entre la date de la chirurgie et la date de début de chimiothérapie**. Pour cela la consultation d'information initiale doit être réalisée avant la date de chirurgie si possible, ou le plus tôt possible en post-opératoire. Dans cette période et avant le début de la chimiothérapie : il sera alors proposé de débiter la stimulation de la patiente et selon le choix du couple, de réaliser une vitrification ovocytaire ou une congélation d'embryons

En Pratique

- **Fiche de liaison « préservation de la fertilité »** à compléter et à adresser au centre de préservation de la fertilité avant le rendez-vous de consultation de la patiente : <https://onconormandie.fr/offres-de-soins-en-cancerologie/soins-oncologiques-de-support/oncofertilité/>
-
- **Sérologies obligatoires** (VIH 1 et 2, hépatite B (Ag HBs, Anticorps anti-HBs, Anticorps anti-HBc), hépatite C, TPHA – VDRL) et **AMH**,
A faire le plus tôt possible avant la consultation ou le jour de la consultation de préservation de la fertilité
- Coordonnées des **centres de préservation de la fertilité** :

CHU de Caen (AMP/CECOS)

preserv-fertilite@chu-caen.fr

CHU de Rouen (AMP/CECOS)

isabelle.delamarre@chu-rouen.fr

melinda.jutrel@chu-rouen.fr

Tél : 02 32 88 82 25 / 26

Fax : 02 35 98 20 07

Groupe Hospitalier du Havre (AMP)

sec.amp@ch-havre.fr

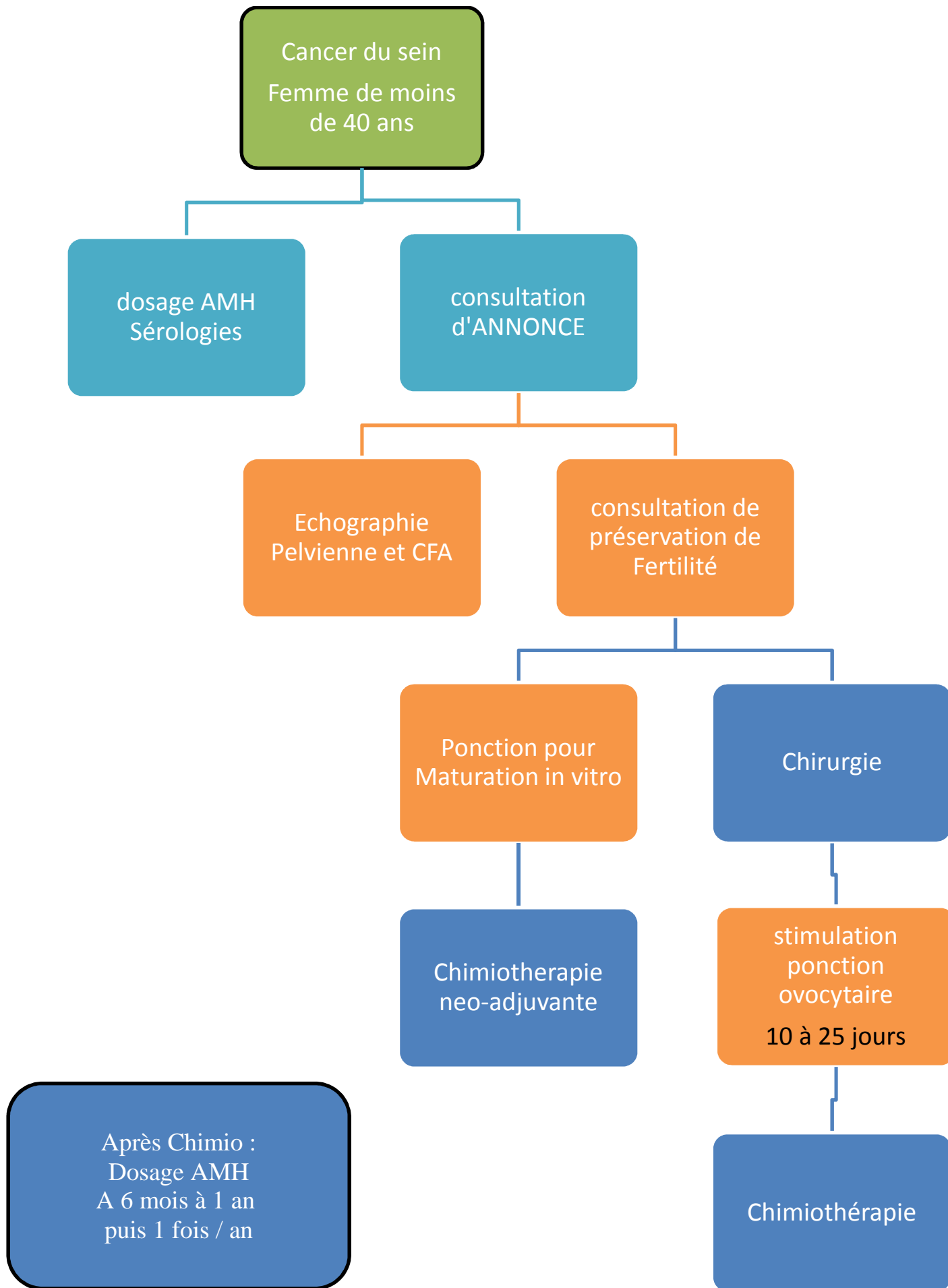
Tél : 02 32 73 33 35

Clinique Mathilde de Rouen (AMP)
mathilde.fr

[laboratoire.pma@clinique-](mailto:laboratoire.pma@clinique-mathilde.fr)

Tel : 02.76.64.10.80/88

Fax : 02.76.64.10.21



Oncogénétique

Conditions minimales requises pour l'analyse des gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire

1. SEIN	
UN SEUL CAS de cancer du sein	
	<ul style="list-style-type: none"> • < 36 ans • < 51 ans si Grade III, triple négatif • < 51 ans cancer bilatéral (2ème cancer < 71 ans) • < 61 ans cancer médullaire (confirmé histologiquement) • < 71 ans cas MASCULIN • Un cas de cancer du sein < 51ans associé chez une même personne ou chez un apparenté au 1^{er} degré, <ul style="list-style-type: none"> ➢ à un cancer de la prostate < 61 ans ➢ ou à un cancer du pancréas < 61 ans ➢ ou à un cancer de l'ovaire < 71 ans
DEUX CAS FAMILIAUX	
Unis entre eux par un lien de parenté au premier degré ou 2nd degré si branche paternelle	<ul style="list-style-type: none"> • au moins 1 cas < 51 ans et 1 cas < 71 ans,
TROIS CAS FAMILIAUX	
Unis entre eux par un lien de parenté de 1er ou 2nd degré	<ul style="list-style-type: none"> • dont au moins 1 cas < 61 ans
2. OVAIRES	
CANCER OVAIRES OU DES TROMPES	<ul style="list-style-type: none"> • au moins un cas < 71 ans ne sont pas pris en compte les cancers borderlines, les tumeurs mucineuses et les cancers non épithéliaux
<p>En dehors de ces indications, une demande d'analyse doit être validée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncogénétique sauf dans le cas d'analyses nécessaires à la prise en charge thérapeutique.</p>	

En cas de cancer du sein de survenue <31 ans : adresser la patiente pour recherche **mutation du gène p53** (avant radiothérapie en raison des risques de cancers radio-induits)

référence: Unité de génétique clinique du Pr Frébourg, CHU Rouen et laboratoire de Biologie clinique et de Génétique du Cancer du Centre François Baclesse Caen (juillet 2015)

Annexe 1: Classification TNM clinique du cancer du sein, 8e édition 2017

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM" ou « ypTNM » en cas de traitement néoadjuvant.

La classification ci-dessous est la classification clinique.

Les classifications histopathologiques sont insérées dans le paragraphe anatomopathologie.

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 ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mi : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 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 N

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

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) mobile(s) étage 1 et 2 de Berg

N2 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixée(s) ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N2a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixé(s)

N2b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) mammaire(s) interne(s) détectée(s) cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N3 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg) avec ou sans atteinte des étages 1 et 2 de Berg ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) avec atteinte axillaire des étages 1 et 2 de Berg ou métastases ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) avec ou sans atteinte axillaire ou mammaire interne

- N3a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg)
- N3b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne et axillaire(s)
- 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
IA	T1(y compris T1mi)	N0	M0
IB	T0,T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1 T2	N1 N0	M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0,T1,T2 T3	N2 N1,N2	M0 M0
IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

Annexe 2: Classification pTNM du cancer du sein, 8e édition 2017

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

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.
- **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* et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.
- **Carcinome plurifocal** : pas de consensus, en pratique utiliser les recommandations pour le carcinome pluricentrique
- **Carcinome pluricentrique** : pour plusieurs carcinomes distants et/ou dans différents quadrants, la taille tumorale de la plus grande tumeur est reportée comme pT suivi par le m (multiple).

Adénopathies régionales (pN)

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

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure) Pas d'envahissement des ganglions régionaux ^[2]
pN0	pN0(i-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative pN0(i+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique positive, envahissement ≤ 0,2 mm pN0(mol-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative pN0(mol+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1mi	Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm (au moins un envahissement >2 mm)
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
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	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent ^[2]
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

1. Les CTI sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui sont habituellement détectés par les colorations H&E ou par immunohistochimie ou technique moléculaire. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des CTI sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.
2. Cliniquement apparent 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. Non cliniquement apparent signifie non détecté par imagerie (lymphoscintigraphie exclue) ou par examen clinique

Annexe 3 : échelles de cotation de l'état général

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

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 4 : questionnaire G8- oncogériatrie

Questionnaire G 8

Outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées prises en charge pour un cancer

Dans le cadre de l'essai ONCODAGE promu par l'Institut National du Cancer et élaboré avec l'ensemble des Unités Pilotes de Coordination en Oncogériatrie, un nouvel outil d'évaluation de l'état général de patients âgés ayant un cancer a été validé¹. Cet outil permet de détecter de manière rapide et sûre lors d'une consultation si une évaluation gériatrique plus approfondie du patient est nécessaire avant la mise en place d'un traitement.

Questions	Score
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	
• Anorexie sévère	0
• Anorexie modérée	1
• Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	
• Perte de poids > 3 kg	0
• Ne sait pas	1
• Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
• Pas de perte de poids	3
Indice de masse corporelle (IMC = [poids]/[taille]² en kg par m²)	
Poids = ____ kg Taille = ____ m	
IMC = [____] kg par m ²	
• IMC < 19	0
• 19 ≤ IMC < 21	1
• 21 ≤ IMC < 23	2
• IMC ≥ 23	3
Motricité	
• Du lit au fauteuil	0
• Autonome à l'intérieur	1
• Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	
• Démence ou dépression sévère	0
• Démence ou dépression modérée	1
• Pas de problème psychologique	2
Prend plus de 3 médicaments	
• Oui	0
• Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	
• Moins bonne	0
• Ne sait pas	0,5
• Aussi bonne	1
• Meilleure	2
Age	
• >85	0
• 80 – 85 ans	1
• < 80 ans	2
Score = [____] /17 Le score est égal à la somme des scores obtenus pour chaque question Pour un résultat < ou égal à 14/18 « Une évaluation gériatrique est recommandée »	

¹ Référence : [Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project - P. Soubeyran, ASCO Annual Meeting 2011](#)

Annexe 5 : classification imagerie ACR

Classification mammographique ACR (Breast Imaging Reporting and Data System 2013 Atlas, 5ème édition).

- ACR 0 - L'évaluation mammographique est incomplète ; nécessite une évaluation additionnelle (ou complémentaire) en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison.
- ACR 1 Négatif.
- 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 : nécessite un geste interventionnel ; probabilité faible de malignité ($2\% < VPP \leq 10\%$).
 - ACR 4B : probabilité intermédiaire de malignité ($10\% < VPP \leq 50\%$).
 - ACR 4C : anomalies à risque élevé ($50\% < VPP < 95\%$).
- 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.

Classification échographique ACR (Breast Imaging Reporting and Data System 2013 Atlas, 5ème édition).

- Catégorie 0 – incomplet : une imagerie additionnelle est nécessaire avant l'évaluation finale
- Catégorie 1 – négatif : pas de lésion trouvée (surveillance de routine)
- Catégorie 2 – consultations bénignes : pas de signe de malignité ; par exemple kyste (surveillance de routine pour l'âge, prise en charge clinique)
- Catégorie 3 – Anomalie probablement bénigne : la malignité est hautement improbable, par exemple fibroadénome (surveillance initiale à court terme)
- Catégorie 4 – Anomalie suspecte : probabilité de malignité faible ou modérée, une biopsie est à envisager
- Catégorie 5 – Haute Probabilité de malignité : cancer presque certain, une action appropriée doit être entreprise
- Catégorie 6 – Cancer connu : malignité prouvée par biopsie, avant d'instituer le traitement

Classification BIRADS IRM (Breast Imaging Reporting and Data System 2013 Atlas, 5ème édition).

- Catégorie 0 : évaluation incomplète ; examens complémentaires
- Catégorie 1 : Pas de rehaussement anormal
- Catégorie 2 : rehaussement bénin
- Catégorie 3 : rehaussement probablement bénin ; surveillance à court terme en fonction du cycle et à 6 mois
- Catégorie 4 : rehaussement suspect
- Catégorie 5 : rehaussement très suspect de malignité

Annexe 6 : indications de PAM 50

Objectif : préciser les indications de prescription de signature génomique dans le cancer du sein invasif localisé dans l'attente de recommandations nationales dans le cadre des RIHN

Document validé par les RCP sein Centre Henri Becquerel & du Centre François Baclesse le 07 février 2017

Indication : Une signature génomique peut être demandée afin de statuer sur l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante lorsque l'indication de celle-ci est jugée incertaine lors de la discussion en RCP se basant sur les facteurs cliniques et histopronostiques usuels.

Et les critères suivants doivent être respectés :

RH+ ($\geq 10\%$)

et HER2 négatif

et type histologique : carcinome de type non spécifique NST (canalaire) ou lobulaire et en situation adjuvante pour un cancer du sein localisé de novo (récidives et situation néoadjuvante exclues)

si multifocal/multicentrique : ≤ 3 lésions (répondant toutes aux critères précédents)

et chez patiente sans contre-indication à la chimiothérapie

et âge < 80 ans (entre 75 et 80 ans le G8 doit être ≤ 14 ou avec évaluation oncogériatrique ne retrouvant pas de contre-indication à la chimiothérapie)

et

- Grade 1

. pN0 et pT3 (> 5 cm)

. pN1 (1-3N+) et pT1ou2 (≤ 5 cm)

- Grade 2 et pN0

. pT1c (1,1 à 2cm) avec Ki67 $>20\%$ ou embols lymphovasculaires présents

. pT2 (2,1 à 5 cm)

- Grade 3 et pN0 et pT1c (1,1 à 2cm)

La participation à un essai thérapeutique s'il existe est encouragée.

Note importante :

Il est recommandé que l'attitude thérapeutique à réception du test soit prédéfinie, idéalement en accord avec la patiente. Les tests ne sont recommandés que dans le cadre du RIHN et pas pour des décisions d'hormonothérapie tardive/prolongée ou autres.

En cas de non-conformité à ce cadre, le laboratoire de génétique clinique pourra saisir la RCP sein du Centre Henri Becquerel ou du Centre François Baclesse voire demander une discussion anonymisée nationale auprès du groupe de travail sur les signatures moléculaires du cancer du sein de l'UCBG par mail pour valider ou invalider la demande. La nonconformité au RIHN et aux critères sus-cités impliquera un non remboursement du test.