



# **CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN**

## **ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT**

### **2021-2022**



---

### **Coordination**

**Paul Cottu (Institut Curie),  
Suzette Delaloge (Gustave Roussy) et Joseph Gligorov (AP-HP)**

### **Rédaction**

**Louise de Forceville (Gustave Roussy)**

## CONTRIBUTEURS

Génétique	Institut Curie D. Stoppa Lyonnet C Saule	Gustave Roussy O Caron D Wehrer	AP-HP O Cohen-Haguenauer N Chabbert-Buffer
Imagerie	A Tardivon P Chereil T Cassou Mounat	C Balleyguier J Arfi Rouche	I Thomassin
Pathologie	A Vincent Salomon I Bieche L Djerroudi JM Guinebretière V Becette	MC Mathieu M Lacroix Triki N Joyon	C Miquel P Bertheau
Chirurgie	E Laas JG Feron D Hequet G Dutertre F Zadegan	N Leymarie F Rimareix A Conversano A Ilenko	S Zilberman C Uzan
Oncologie médicale	P Cottu FC Bidard JY Pierga P Vuagnat MP Sablin E Brain F Lerebours	S Delaloge B Pistilli M Arnedos MF Mosele B Verret A Geraud E Clou L de Forceville	J Gligorov G Galula JP Spano S Giacchetti M Espie L Teixeira A Bellesoeur
Radiothérapie	A Fourquet Y Kirova K Cao S Takanen	S Rivera G Louvel S Bockel	C Durdux Y Belkacemi E. Fabiano
Gynécologie	F Coussy S Frank	D Wehrer L Veron	
Soins de support	C Bouleuc	I Vaz Luis M Aupomerol	L Zelek

### Relecture

Ensemble des praticiens impliqués dans les centres collaborateurs, dont :

Centre	Nom du/des référents
Institut Curie	F Coussy, M Bringuier, S Frank, V Huchet
CH de Pontoise	Dr Vautier-Rit, Dr Atmani, Dr Bleichner, Dr Morvan, Dr Joly
Diaconesses	F Selle, C Delbaldo
St Joseph	L Staudacher, S Alran, O Nguyen
Institut Mutualiste Montsouris	C Louvet
Hôpital Privé des Peupliers	M Zoubir
Clinique des Franciscaines	E Ngatchou, E Chirat
Centre Eugène Marquis	V Dieras, F Ledu, S Guillermet
Mignot versailles	S Barthier/ d Bello

CRTT de Versailles	E Chirat, D Ali
Hôpital Américain	M Saghatchian
GH Intercommunal Le Raincy-Montfermeil	A Hanifi
CH Sud Francilien	J Ezenfis
Bligny	I Alexandre, E Gary
Pôle de Santé du Plateau	M Richard Molard
Clinique de Thiais	T Benassi
Centre de radiothérapie de Melun et Clinique Saint-Jean l'Ermitage	M Bouchahda, E Lefort Mosse, F Abbassi, E Wassim, C Gardair, D Declerck, E Zeitoun, A Arsene Henry, JM Bonnichon, J Nicolet, R Rivet, C Richard Tilly, S Gascioli, T Bathily, S Bourkhis
Institut de Recherche Médicale de Melun	M Bouchahda, D Hauteville
Clinique de l'Yvette	D Bruel
CROME Ris Orangis	R Bouaita
CROM 95	A Bruna, P Soyer, O Bleichner, A Ladouani
CHU La Réunion	M Khettab, PL Tran, M Boukerrou, N Malkoun, F Lai Tiong, S. Cerisier
CHIPS (Poissy St Germain en Laye)	L Martanovschi, H Phelpin, G Tossen



## ARBRES DE DECISION

### Diagnostic

Arbre décisionnel pour les calcifications groupées

Arbre décisionnel pour les masses

Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM

Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant

IHC HER2

HYBRIDATION IN SITU HER2

### Phase précoce

Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canauxaires *in situ*

Arbre de décision néoadjuvant

Ganglions : arbre de décision chirurgical si chirurgie première

Ganglions : arbre de décision chirurgical après chimiothérapie néoadjuvante

Arbre décisionnel : traitement adjuvant tumeur RE+/HER2-, pT>1 cm : patiente ménopausée

Arbre décisionnel : traitement adjuvant tumeur RE+/HER2-, pT>1 cm : patiente pré ménopausée

Petites tumeurs pT1ab pN0

Chimiothérapie néoadjuvante : déroulement

Hormonothérapie néoadjuvante : déroulement

Arbre 1 : Radiothérapie du sein après traitement conservateur

Arbre 2 : Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie

Arbre 3 : Radiothérapie des aires ganglionnaires

Anti-aromatases et ostéoporose

### Phase avancée

Arbre de décision simplifié : chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+

Arbre de décision simplifié: prise en charge systémique des cancers métastatiques RH+ HER2-

Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatifs en 2021

Traitement local des métastases osseuses de cancer du sein

Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein RH+ et/ou HER2+

Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein triple négatif

# Table des matières

CONTRIBUTEURS.....	2
ARBRES DE DECISION.....	4
GENERALITES.....	9
Principes généraux.....	9
Multidisciplinarité.....	9
Abréviations.....	10
Stades pTNM/AJCC 2018.....	12
GENETIQUE, DEPISTAGE, PREVENTION.....	14
Oncogénétique.....	14
<i>Indications de consultation d'oncogénétique</i> .....	14
<i>Indications « urgentes »</i> .....	14
Dépistage chez les femmes à haut risque.....	15
<i>Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein</i> .....	16
<i>Prises en charge particulières</i> .....	17
<i>Suivi des Femmes à haut risque ou « risque élevé » selon les recommandations de la HAS 2014 [cf : lien ci-dessus]</i> .....	18
Prévention du cancer du sein.....	19
<i>Prévention médicale</i> .....	19
<i>Prévention chirurgicale</i> .....	20
DIAGNOSTIC ET BILAN DES LESIONS DU SEIN.....	21
Imagerie et biopsies.....	21
<i>Classification BI-RADS ACR</i> .....	21
Modalités diagnostiques des lésions du sein et de l'aisselle.....	22
<i>Ponctions et biopsies radio ou échoguidées</i> .....	22
<i>Indications en fonction de la classification BI-RADS ACR, d'un prélèvement à visée cyto ou histologique</i> .....	22
<i>Modalités des prélèvements : points particuliers</i> .....	24
<i>Conduite à tenir et suivi ultérieur après biopsies percutanées</i> .....	25
<i>Focus sur les ganglions (aisselle)</i> .....	26
<i>Arbre décisionnel pour les calcifications groupées</i> .....	28
<i>Arbre décisionnel pour les masses</i> .....	29
<i>Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM</i> .....	30
<i>Repérage pré-opératoire</i> .....	31
<i>Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant</i> .....	32
PATHOLOGIE.....	32
Examen extemporané.....	33
Prise en charge des biopsies et des pièces opératoires.....	33
Immunohistochimie.....	36
Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques.....	40
BILAN D'EXTENSION.....	43
Bilan local.....	43
Bilan à distance.....	44
Bilan d'extension en cas de suspicion de récurrence locale ou à distance.....	45
Bilan médical.....	45
GENOMIQUE TUMORALE.....	47
Cancer du sein : phase précoce.....	47
Cancer du sein : phase avancée/métastatique.....	47
<i>Screening théranostique recommandé (avec AMM) en situation métastatique</i> .....	48
<i>Screening théranostique optionnel</i> .....	49

LESIONS FRONTIERES (ATYPIQUES).....	50
LESIONS FIBRO-EPITHELIALES.....	52
LESIONS BENIGNES.....	53
CARCINOME <i>IN SITU</i> (CIS) .....	55
Chirurgie .....	55
<i>Tumorectomie et lésions intracanalaires</i> .....	55
<i>Ganglion sentinelle et lésions intracanalaires</i> .....	55
<i>Mastectomie et lésions intracanalaires</i> .....	56
Radiothérapie des carcinomes <i>in situ</i> .....	56
<i>Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canaux in situ</i> .....	58
<b>CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX NEOADJUVANTS</b> .....	<b>59</b>
Indications .....	59
Arbre de décision néoadjuvant .....	60
Chimiothérapie néoadjuvante (CNA) : protocoles .....	61
Chimiothérapie post-opératoire en cas de non réponse histologique après CNA adéquate .....	62
Traitement post-opératoire en cas de réponse histologique complète après CNA adéquate .....	62
<b>CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE</b> .....	<b>63</b>
Consultation pré-opératoire .....	63
Généralités .....	63
Sein .....	63
<i>Chirurgie première</i> .....	63
<i>Après traitement néoadjuvant</i> .....	64
Ganglions.....	65
<i>Ganglion sentinelle</i> .....	65
<i>Curage axillaire d'emblée</i> .....	66
<i>Indications de curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement du GS</i> .....	66
<i>Possible abstention du GS : découverte fortuite ou d'emblée si tous les critères</i> .....	66
<i>Ganglions : arbre de décision chirurgical si chirurgie première</i> .....	68
<i>Ganglions : arbre de décision chirurgical après chimiothérapie néoadjuvante</i> .....	69
<b>CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS</b> .....	<b>70</b>
Chimiothérapie et blocage HER2 en situation adjuvante .....	70
Inhibiteur de PARP en adjuvant .....	71
Hormonothérapie adjuvante.....	72
<i>Recommandations générales</i> :.....	72
<i>Mesures spécifiques</i> .....	72
<i>Patiente non ménopausée</i> .....	72
<i>Périménopause</i> .....	73
<i>Patiente ménopausée</i> .....	73
<i>Après 5 ans</i> .....	73
<b>TRAITEMENTS MEDICAUX : ARBRES DE DECISION</b> .....	<b>75</b>
<i>Tumeurs RE+ / HER2-, pT &gt; 1 cm</i> .....	75
<i>Arbre décisionnel : traitement adjuvant tumeur RE+/HER2-, pT&gt;1 cm : patiente ménopausée</i> .....	77
<i>Arbre décisionnel : traitement adjuvant tumeur RE+/HER2-, pT&gt;1 cm : patiente pré ménopausée</i> .....	77
<i>Petites tumeurs pT1ab pN0</i> .....	78
<i>Chimiothérapie néoadjuvante : déroulement</i> .....	80
<i>Hormonothérapie néoadjuvante : déroulement</i> .....	81
<i>Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase adjuvante</i> .....	82
<b>RADIOTHERAPIE des FORMES INFILTRANTES</b> .....	<b>82</b>
Indications après chirurgie première .....	82
Définition des volumes et fractionnement .....	83

Arbre 1 : Radiothérapie du sein après traitement conservateur .....	86
Arbre 2 : Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie .....	87
Arbre 3 : Radiothérapie des aires ganglionnaires .....	88
Radiothérapie après traitement systémique néoadjuvant .....	89
<b>FORMES PARTICULIERES .....</b>	<b>90</b>
Homme .....	90
Femmes âgées (≥70 ans) .....	91
Cancer du sein pendant la grossesse .....	93
Formes histologiques rares .....	94
<b>FORMES LOCALEMENT AVANCEES .....</b>	<b>96</b>
Présentation N3 initiale .....	96
Cancer du sein inflammatoire .....	96
<b>RECIDIVES LOCALES .....</b>	<b>97</b>
Bilan .....	97
Chirurgie .....	97
Traitement médical adjuvant .....	98
Radiothérapie .....	99
<b>SOINS DE SUPPORT .....</b>	<b>100</b>
Pendant la chimiothérapie (néo)adjuvante .....	100
Facteurs de croissance .....	101
Anti-aromatases et ostéoporose .....	102
Activité physique adaptée (APA) .....	102
Recours à la consultation de psycho-oncologie .....	104
Les soins complémentaires .....	105
<b>CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE .....</b>	<b>106</b>
Indications et techniques de reconstruction mammaire immédiate .....	106
Reconstruction immédiate et traitements adjuvants .....	106
Conservation de la plaque areolo-mamelonnaire en reconstruction immédiate .....	107
Lipofilling et chirurgie mammaire .....	107
Séquence inversée .....	109
<b>SURVEILLANCE APRES LA PHASE PRECOCE .....</b>	<b>110</b>
<b>PRISE EN CHARGE GYNECOLOGIQUE .....</b>	<b>112</b>
Fertilité .....	112
Grossesse après cancer du sein .....	114
Sexualité .....	114
Contraception .....	115
Complications gynécologiques des traitements .....	116
<b>L'APRES CANCER .....</b>	<b>120</b>
<b>CANCER DU SEIN AVANCE .....</b>	<b>123</b>
Principes généraux .....	123
Bilan pré-thérapeutique :: .....	123
Biomarqueurs pronostiques et prédictifs tumoraux principaux .....	124
Critères pour le choix du traitement en phase métastatique .....	125
Prise en charge des Cancers du sein métastatiques HER2+ .....	126
<i>Arbre de décision simplifié : chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+</i> .....	127
Prise en charge des Cancers du sein métastatiques RH+ HER2- .....	127
<i>Arbre de décision simplifié: prise en charge systémique des cancers métastatiques RH+ HER2-</i> .....	132
Cancers du sein dits « triple négatifs » .....	133

Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatifs en 2021.....	134
Cas particuliers de la prise en charge locorégionale des cancers du sein métastatiques <i>de novo</i> .....	134
Cas particulier de la prise en charge des maladies oligométastatiques .....	135
Cas particulier de la prise en charge systémique des maladies osseuses .....	135
<i>Indication des inhibiteurs de la résorption osseuse</i> .....	135
<i>Traitement local des métastases osseuses de cancer du sein</i> .....	136
Cas particulier de la prise en charge des lésions du SNC .....	138
<i>Pour les cancers du sein non « triple négatifs »</i> .....	141
<i>Traitement systémique et métastases cérébrales des cancers du sein HER2+</i> .....	142
<i>Pour les cancers du sein « triple négatifs »</i> .....	142
Recours aux soins palliatifs précoces .....	144
<b>PHARMACOLOGIE DES ANTI-TUMORAUX ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP).....</b>	<b>145</b>
Pharmacologie des anti-tumoraux.....	145
Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP).....	145
Interactions médicamenteuses .....	146
Pharmacovigilance .....	146
Sites utiles : .....	146
<b>COVID-19 ET CANCER DU SEIN .....</b>	<b>148</b>
Sénologie et recommandations générales en période de Covid 19, cas particulier de la tension hospitalière....	148
Prise en charge d'une patiente suivie pour un cancer du sein atteint du Covid-19.....	149
Vaccin anti-COVID19 : .....	151
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>152</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>167</b>
Annexe 1 : Exemple de note d'information BRCA tumoral remise au patiente .....	167
Annexe 2 : Exemple de biomarqueurs tumoral d'intérêt clinique en phase métastatique .....	167
Annexe 3 : Formes histologiques rares de cancer triple négatif.....	169
Annexe 4 : Groupe PathSein .....	172
Annexe 5 : Pharmacologie des traitements oraux et des anticorps drogues conjugués disponibles dans le cancer du sein .....	176



## GENERALITES

### Principes généraux

Ce référentiel contient des **standards de prise en charge en sénologie** évolutifs, régulièrement remis en cause et discutés. Ces standards sont issus de l'application des recommandations nationales et internationales et de leur implémentation (Institut National du Cancer et HAS, références prioritaires ; puis le cas échéant ABC, Saint Paul de Vence, ESMO, Saint Gallen, NCCN, ASCO), ou sinon de l'étude de la littérature récente en l'absence de consensus déjà existant. Il est conçu et présenté comme une « marche en avant », allant du dépistage au traitement de la maladie avancée. En dehors de la phase diagnostique, les lésions non carcinomateuses ne seront pas traitées dans ce référentiel.

Certaines options sont un accord local d'experts, ne sont pas associées à un niveau de preuve scientifique validé et ceci est alors mentionné.

Nous recommandons l'utilisation de traitements médicaux uniquement dans le cadre de **l'AMM et des RBU** sauf cas exceptionnels justifiés et discutés (RCP indispensable). L'emploi des médicaments génériques et des biosimilaires est fortement encouragé.

Nous recommandons autant que possible l'inclusion dans les essais cliniques à tous les stades de la prise en charge.

**La version 2021-2022 a été élaborée en tenant compte de la bibliographie 2015-2021, et des recommandations internationales les plus récentes. La bibliographie est en général regroupée en fin de document, sauf les références institutionnelles (ASCO, etc.) et les liens vers d'autres référentiels.**

**Le rapport INCa 2019 sur la qualité des soins dans le cancer du sein (<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-du-sein-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins>)** établit les 10 principaux Indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS) auxquels les démarches diagnostiques et thérapeutiques décrites dans ce Référentiel doivent se conformer.

### Multidisciplinarité

Les recommandations nationales et internationales exigent que la prise en charge des lésions du sein soit multidisciplinaire.

**Signification de multidisciplinaire** : dossier vu (et éventuellement patiente) et décisions prises au minimum par 3 médecins (REF INCA : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)), experts dans la pathologie concernée (au moins 1 chirurgien, 1 oncologue radiothérapeute, 1 oncologue médical, et si possible 1 radiologue, 1 pathologiste, auxquels s'ajoutent éventuellement 1 gynécologue, 1 médecin de soins de support, 1 psychologue, 1 soignant selon nécessité) dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou d'une consultation commune + compte-rendu traçant la multidisciplinarité

Situation	Recommandation
Avant macrobiopsie sous guidage mammographique (stéréotaxie, tomosynthèse)	Concertation de 2 spécialistes minimum
Avant chirurgie pour cancer du sein	RCP recommandée
Avant traitement médical néo-adjuvant pour cancer du sein	RCP systématique
Post-opératoire d'un cancer du sein localisé	RCP systématique
Rechute locale d'un cancer du sein	RCP systématique
Entrée en phase métastatique	RCP systématique (accord experts)
En cours de phase métastatique	Optionnel si besoin (incluant RCP spécifiques)

	transversales+++ : os, encéphale, etc)
Avant chirurgie prophylactique	RCP systématique incluant experts en génétique + consultation psychologie
Proposition de traitement hors AMM ou limite	RCP obligatoire

## Abréviations

ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANOCEF	Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française
APA	Activité Physique Adaptée
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
BMI	Body Mass Index
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
CAP	College of American Pathologists
CCIS	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
CNA	Chimiothérapie Néoadjuvante
CRO	Compte-rendu opératoire
CT	Chimiothérapie
DMO	Densitométrie Osseuse
ESCAT	<i>ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets</i>
ESMO	European Society of Medical Oncology
FAR	Femme à Risque
GS	Ganglion sentinelle
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Comité de Santé Publique
HEA	Hyperplasie épithéliale avec atypies
HIS	Hybridation <i>in situ</i>
IA	Inhibiteur de l'Aromatase
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
LOE	Level of Evidence
MCA	Mastectomie curage axillaire

NCCN	National cancer Center Network (USA)
NTRK	<i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i>
PAM	Plaque aréolo-mamelonnaire
RBU	Référentiel de Bon Usage
RCMI	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RMI	Reconstruction mammaire immédiate
RT	Radiothérapie
rtPCR	<i>Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
TAM	Tamoxifène
TCA	Tumorectomie curage axillaire
TMB	<i>Tumor Mutational Burden</i>
TNBC	<i>Triple Negative Breast Cancer</i>
VMAT	Volumetric-modulated arc therapy

## Stades pTNM/AJCC 2018

### 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 (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : tumeur  $\leq 2$  cm

T1mic :  $\leq 1$  mm

T1a :  $1 \text{ mm} < T \leq 5 \text{ mm}$

T1b :  $5 \text{ mm} < T \leq 1 \text{ cm}$

T1c :  $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$

T2 :  $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$

T3 :  $T > 5 \text{ cm}$

T4 : 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 (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux

T4b : œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

T4c : T4a + T4b

T4d : cancer inflammatoire : œdème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein

### GANGLIONS REGIONAUX (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 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

## METASTASES (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

ypTNM pour l'évaluation du pTNM réalisé après traitement néoadjuvant

pN(sn) pour les ganglions sentinelles

## Stades cliniques/pathologiques AJCC 2017 v8

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Les signatures génomiques peuvent être intégrées dans la classification AJCC. Cette classification intégrée est peu usitée.

La place des signatures génomiques sera abordée page 41.

# GENETIQUE, DEPISTAGE, PREVENTION

## Oncogénétique

### Indications de consultation d'oncogénétique

Les recommandations formulées sont susceptibles d'évoluer dans les années à venir avec d'une part, l'identification de nouveaux gènes, c'est à dire des facteurs génétiques de risque obéissant à un modèle mendélien ; et, d'autre part, la possibilité de préciser une estimation individuelle des risques prenant en compte des facteurs modificateurs, génétiques ou non.

Critères : les indications d'une consultation de génétique (avec l'accord de la patiente) conduisant à un taux de détection de mutation d'au moins 5-10% [9% en moyenne selon les données cumulées de l'INCa au niveau national], peuvent être aujourd'hui :

#### Préambule :

*Les apparentés pris en compte doivent se trouver dans la même branche parentale*

*Les apparentés du second degré sont pris en compte si la transmission passe par un homme*

*La patiente est l'un des sujets atteints*

1. 3 sujets atteints de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentées de premier ou second degré.
2. 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré (ou du deuxième degré), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45-50 ans ou d'une forme bilatérale (si premier cancer diagnostiqué avant 51 ans).
3. Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré si la transmission est paternelle.
4. Cancer de l'ovaire (hors tumeurs *borderline* et germinales) avant 76 ans ou séreux de haut grade quel que soit l'âge et statut BRCA tumoral inconnu ou analyse tumorale infaisable.
5. Cancer du sein avant 41 ans.
6. Cancer du sein triple négatif avant 51 ans.
7. Cancer du sein bilatéral si le premier est diagnostiqué avant 51 ans.
8. Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.
9. Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (*PTEN*), syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (*CDH1*).
10. Toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique.
11. Identification d'une altération tumorale de *BRCA1* ou *BRCA2* (ovaire, sein ou autre localisation).

Autres critères : lors d'une analyse tumorale, devant l'identification d'un variant délétère d'un autre gène de prédisposition que *BRCA1* ou *BRCA2*, contacter l'équipe d'oncogénétique de référence pour un avis.

### Indications « urgentes »

On demandera en urgence une consultation d'oncogénétique, quel que soit l'âge, avec rendu du résultat adapté à la situation devant

- Toute situation dont l'analyse génétique peut orienter le traitement du cancer:

-Au moment du primo-traitement:

Chirurgie : pour discuter mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation  
Radiothérapie (une mutation TP53 ferait éviter ou limiter la radiothérapie en faisant le choix d'un traitement non conservateur)

-En situation métastatique :

Inhibiteur de PARP .

- La perspective d'une mastectomie prophylactique controlatérale n'est *a priori* pas une indication de circuit urgent.

## Dépistage chez les femmes à haut risque

### Définition

**Pour la HAS (2014)**, les situations dites à « risque très élevé » comprennent :

- les prédispositions liées aux altérations délétères des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ou d'autres gènes plus rares dont certains peuvent être syndromiques
- une histoire familiale significative sans altération délétère identifiée
- un antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (maladie de Hodgkin)

### Dans le cadre du réseau Femmes à Risque (FAR) et Seins à risque (SAR)

Nous retenons comme « à risque très élevé » toute femme ayant un risque de cancer du sein évalué au décours d'une consultation d'oncogénétique supérieur ou égal à 4 fois celui de la population générale. Ce risque de cancer est évalué pour le moment en tenant compte de l'histoire familiale, la taille de la famille et la représentation du genre dans la généalogie étant aussi prises en considération (exemple : familles avec des naissances essentiellement masculines), des phénotypes tumoraux mais également avec des scores de prédiction, notamment le score de Claus modifié et BOADICEA ; d'autres scores peuvent être utilisés selon les écoles (ex : IBIS modifié).

#### Risque de cancer dans la population générale:

- Cancer du sein : 9-10% à 74 ans
- Cancer de l'ovaire : 0,9% à 74 ans

#### Femmes porteuses d'une altération de **BRCA1**

- Cancer du sein : 72% (65-79%) à 80 ans
- Cancer de l'ovaire : 44% (36-53%) à 80 ans

#### Femmes porteuses d'une altération de **BRCA2**

- Cancer du sein : 69% (61-77%) à 80 ans
- Cancer de l'ovaire : 17 % (11-25%) à 80 ans

#### Femme porteuse d'une altération de **PALB2**

- Cancer du sein risque de 53% (44-63%) à 80 ans
- Cancer de l'ovaire : 5% (2-10%) à 80 ans

#### Les référentiels FAR IC/IGR 2020 et SAR-AP-HP sont disponibles :

Référentiels FAR : <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiels-far-mars2019.pdf>

Référentiel SAR-AP-HP : <http://seinarisque.aphp.fr>

## Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein

### Altération génétique identifiée (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53)

La prise en charge du haut risque génétique de cancer du sein liés aux mutations des gènes BRCA1/2 fait l'objet de recommandations nationales de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>, mai 2017

Pour les autres prédispositions (CDH1, PTEN, STK11...), prendre contact avec l'équipe d'oncogénétique.

La séquence d'imagerie doit démarrer par l'IRM mammaire, puis mammographie +/- échographie mammaire dans une période n'excédant pas 2 mois. Réalisés dans un même centre. L'échographie mammaire est laissée à l'appréciation du radiologue (optionnelle).

			IRM mammaire annuelle	Mammographie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique
BRCA1, BRCA2, PALB2	Indemne	20-29 ans	NON*	NON	NON *	annuel
		30-65 ans	OUI	Oui 1 incidence oblique externe	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	Oui 2 incidences	optionnelle	semestriel
	Ayant eu un cancer du sein	≤ 65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
TP 53**	Indemne	20-29 ans	OUI	NON	OUI	semestriel
		≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence oblique externe	Optionnelle	
	Ayant eu un cancer du sein		OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	
Autres prédispositions rares **		Indemne ou ayant eu un cancer du sein	Doit être validé en consultation d'oncogénétique			

\*A discuter entre 25 - 30 ans, en fonction de l'histoire familiale en cas de cancer du sein très précoce

\*\*Prise en charge radiologique complète se référer au référentiel FAR Curie Gustave Roussy 2020 ou SAR-AP-HP

### Altération génétique non identifiée, mais situation considérée comme « à risque très élevé » après évaluation en oncogénétique

Dans le cadre du réseau PGO et quand pas de mutation retrouvée (PGO) : nous retenons comme à risque très élevé

- Pas d'utilisation du Claus modifié
- BOADICEA ou CANRISK supérieur ou égal à 25% à 80 ans, se discute entre 20 et 25% selon d'autres paramètres

Une attention particulière des professionnels doit être portée sur cette catégorie de patientes.



Celle-ci fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé : Haute Autorité de Santé (HAS)  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage), mai 2014

		IRM mammaire annuelle	Mammographie Annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique	Durée du suivi
Indemne	A partir de 30 ans	OUI*	OUI 1 incidence oblique externe	optionnelle	semestriel	Surveillance radiologique à <b>réévaluer tous les 10 ans</b> en particulier la poursuite de l'IRM et le rythme
Ayant eu un cancer du sein	30-65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel	
	> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel	

\*A discuter entre 25 - 30 ans, en fonction de l'histoire familiale en cas de cancer du sein précoce (en particulier < 35 ans)

### Prises en charge particulières

*Après évaluation de l'histoire familiale en consultation d'oncogénétique et analyse génétique constitutionnelle négative.*

		IRM mammaire annuelle	Mammographie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique		Durée du suivi
					semestriel	annuel	
	Antécédent personnel de Cancer du sein ≤ 35 ans (sans histoire familiale) (niveau de preuve faible)	Oui	Oui 2 incidences	optionnelle	Oui Les 5 1 <sup>ères</sup> années	OUI Suivi après 5 ans	Surveillance radiologique à réévaluer entre 35 et 40 ans
Apparentée indemne au 1 <sup>o</sup> degré d'une femme ayant KS < 35 ans (niveau de preuve faible) **	25-29 ans	OUI*	NON	OUI	OUI	NON	Surveillance radiologique à réévaluer tous les 10 ans en particulier la poursuite de l'IRM et le rythme
	30-35 ans	OUI	OUI 1 incidence Oblique externe	optionnelle	OUI	NON	
	36-50 ans	NON	Oui 2 incidences	optionnelle	NON	OUI	
Irradiation thoracique haute dose ≤ 30 ans	Indemne Irradiation il y a plus de 8 ans et de 25 ans à	OUI	NON	optionnelle	OUI	NON	IRM à réévaluer à 50 ans

(Maladie de Hodgkin, irradiation corporelle totale)	30 ans						
	Indemne Irradiation il y a plus de 8 ans et ≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence Oblique externe	optionnelle	OUI	NON	
	Ayant un cancer du sein	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	Oui	NON	
Irradiation thoracique haute dose entre 30 et 40 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	NON	OUI		

\* Démarrage de la surveillance des apparentées 5 ans avant le cas précoce

\*\* Une attention particulière des professionnels doit être portée sur cette catégorie de patientes.

Les consultations d'oncogénétique peuvent contribuer à préciser la situation avec l'apport indicatif des scores de risque permettant une analyse multifactorielle.

### Suivi des Femmes à haut risque ou « risque élevé » selon les recommandations de la HAS 2014 [cf : lien ci-dessus]

Risque de cancer du sein estimé entre 2 et < 4 fois celui de la population générale, cette estimation de risque est réalisée au décours d'une consultation d'oncogénétique en tenant compte des analyses génétiques réalisées, de l'histoire familiale et notamment des scores de prédiction tels que BOADICEA et Claus modifié.

	IRM mammaire annuelle	Mammographie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique	Durée du suivi
Indemne avant 40 ans	NON	NON*	NON	annuel	
Indemne 40-49 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	annuel	
Indemne ≥ 50 ans	NON	NON tous les 2 ans (dépistage organisé)			
ATCD CLIS, Hyperplasie canalaire atypique, Hyperplasie lobulaire atypique	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	annuel	Annuel pendant 10 ans Puis mammo/ 2 ans

\* Démarrage de la surveillance radiologique pouvant être plus précoce en fonction de l'histoire familiale

## Prévention du cancer du sein

### Prévention médicale

- On ne relève aucune indication à ce jour en France de traitement médical préventif des cancers du sein hors essai clinique, malgré la présence de nombreuses données. En effet, il n'y a pas d'AMM en France pour aucune hormonothérapie dans cette indication. La HAS n'autorise pas la prescription d'une hormonothérapie en situation de haut risque, même en cas de mutation germinale.
- Des mesures d'hygiène de vie seront recommandées à toutes les femmes identifiées comme à sur-risque de cancer du sein
  - Pratique régulière d'une activité physique (LOE1)
  - Limitation de la consommation d'alcool (moins d'1 verre d'alcool/jour)
  - Alimentation équilibrée et variée (LOE1), éviction des aliments ultra-processés (LOE2), maintien ou retour à un BMI normal  $\leq 25$  (ou en tout cas  $< 30$ ) (LOE1)
  - Sevrage du tabac

## Prévention chirurgicale

Contexte	
Mutation <i>BRCA1/2</i>	<p>Se référer pour détails au référentiel FAR Curie-Gustave Roussy 2020 et SAR-AP-HP</p> <p><b>Options</b> dans la prise en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- femme indemne : Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle</li> </ul> <p>Le rapport bénéfice/risque est variable en fonction de l'âge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discutable avant 30 ans</li> <li>• Intéressant entre 30-65 ans</li> <li>• Faible après 65 ans</li> </ul> <p>Risque résiduel de cancer post-mastectomie &lt; 2%</p> <p>Peut aussi se discuter en cas de mutation constitutionnelle <i>PALB2</i>, <i>PTEN</i> et <i>CDH1</i></p> <p>-Mastectomie controlatérale prophylactique après cancer du sein : à discuter en fonction du pronostic du cancer. La réflexion peut être dissociée du temps thérapeutique.</p> <p>Annexectomie prophylactique bilatérale :  <b>Recommandation</b> à 40 ans pour <i>BRCA1</i> et pouvant être différée à 45 ans pour <i>BRCA2</i></p>
Mutation <i>PALB2</i>	<p>Annexectomie prophylactique bilatérale :  <b>Proposition</b> à la ménopause (50-55 ans) pour <i>PALB2</i> (groupe de travail en cours pour trouver un consensus national)</p>
Prédispositions génétiques rares: <i>TP53</i> et autres ...	<p>Pour plus de précisions : se référer aux référentiels FAR Curie-Gustave Roussy 2020 et SAR-AP-HP, et pour les autres risques tumoraux, le référentiel PRED-Idf</p> <p>La mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte <i>TP53</i> (<i>le traitement du cancer du sein augmenterait le risque de cancer secondaire</i>)</p>
Mutations des gènes <i>ATM</i> et <i>CHEK2</i>	<p>Pas d'indication de mastectomie prophylactique systématique</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Risque « très élevé » de cancer du sein sans mutation identifiée :  -BOADICEA &gt; 30% Ou score de Claus &gt; 40%</li> <li>•ATCD irradiation thoracique médicale à haute dose</li> </ul>	<p>Discussion au cas par cas de la mastectomie prophylactique (RCP)</p> <p>Pas de recommandation d'annexectomie prophylactique (si famille cancer du sein seul). En cas de cancer de l'ovaire dans la famille : décision RCP</p>
Carcinome lobulaire <i>in situ</i> , hyperplasies	<p>Pas d'indication de mastectomie prophylactique systématique</p>

## DIAGNOSTIC ET BILAN DES LESIONS DU SEIN

### Imagerie et biopsies

#### Classification BI-RADS ACR

CLASSIFICATION Française du BIRAD ACR-  
MAMMOGRAPHIE

**ACR0 = Anomalie détectée en attente d'un bilan de diagnostic (dépistage)**

**ACR1 = Mammographie normale**

**ACR2 = Sont considérées comme bénignes (VPP de cancer = 0%) :**

- Masses rondes avec calcifications grossières (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intra – mammaire
- Masse(s) ronde(s) correspondant à un/des kystes typique(s) en échographie
- Masse(s) de densité mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s)
- Calcifications cutanées, vasculaires
- Grandes calcifications en bâtonnets, à centre clair, pariétales, à type de lait calcique dystrophiques, fils de suture calcifiés
- Calcifications rondes, régulières et diffuses.

**ACR3 = Sont considérées comme probablement bénignes (VPP ≤ 2%)**

- Calcifications rondes ou amorphes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications polymorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Masse(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) sans micro-lobulations, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

**ACR4 = Sont considérées comme indéterminées (VPP > 2 % et ≤ 95 %, A= >2 et ≤10%, B= >10 et ≤50%, C= >50 et <95%)**

- Calcifications rondes nombreuses et/ou groupées en amas au contour ni rond, ni ovale

- Calcifications amorphes ou poussiéreuses, groupées et nombreuses
- Calcifications grossières hétérogènes peu nombreuses
- Calcifications fines calcifications polymorphes peu nombreuses
- Distorsion architecturale (s) en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Masse(s) non liquidienne(s) ronde(s), ovale(s) de contour microlobulé, ou masqué par du tissu fibro-glandulaire normal, ou évolutive
- Asymétrie(s) focale(s) de densité à limites convexes ou évolutive(s).

**ACR5 = Sont considérées comme typiquement malignes (VPP ≥ 95 %)**

- Calcifications fines linéaires, ou fines linéaires ramifiées
- Calcifications grossières hétérogènes ou fines calcifications polymorphes nombreuses et groupées en amas
- Calcifications groupées quelle que soit leur morphologie, dont la distribution est linéaire ou segmentaire (topographie intragalactophorique)
- Calcifications associées à une distorsion architecturale ou à une masse
- Calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- Masse de contour flou ou irrégulier
- Masse de contour spiculé

**ACR6 = Lésions dont la malignité est prouvée (prélèvements).**

## Modalités diagnostiques des lésions du sein et de l'aisselle

Dans la mesure du possible : un maximum de prélèvements à visée diagnostique sera réalisé

- Sous guidage d'imagerie
- Par biopsie en cas de lésion typiquement maligne (ACR5)

### Ponctions et biopsies radio ou échoguidées

#### Méthodes

3 méthodes de prélèvement sont possibles

- Cytoponction à l'aiguille fine écho- guidée : Calibres 22-25 G
- Microbiopsies écho-guidées : Calibres 14-18G
- Macrobiopsies sous aspiration (stéréotaxie/tomosynthèse ou échographie): Calibres 7-13G

#### Buts :

##### **Obtention d'un diagnostic cyto/histologique d'une anomalie mammaire**

Réduction de la chirurgie inutile des lésions bénignes

Meilleure prise en charge des lésions malignes : prévision du geste chirurgical (sein, aisselle), planification d'un traitement (néo-) adjuvant

##### **Recommandations si trouble de l'hémostase :**

Les micro ou macrobiopsies mammaires sont classées à faible risque hémorragique.

La gestion des antithrombotiques chez une patiente devant avoir une biopsie mammaire se fait selon les pratiques déterminées localement en centre expert. En centre non expert, on pourra se référer aux propositions de la SIFEM mises à jour en 2021 :

[http://www.imageriedelafemme.org/images/FINAL\\_tableau\\_synthese\\_gestion\\_antithrombotiques.pdf](http://www.imageriedelafemme.org/images/FINAL_tableau_synthese_gestion_antithrombotiques.pdf)

### Indications en fonction de la classification BI-RADS ACR, d'un prélèvement à visée cyto ou histologique

Le classement ACR et la conduite à tenir ne sont plus liés ce qui signifie qu'on ne doit plus « surclasser » une lésion d'allure bénigne en ACR4 pour la biopsier.

#### Lésions classées ACR2

=> **Pas d'indication à des prélèvements** (sauf si symptomatologie, ex : kyste bénin sous tension et douloureux)

#### Lésions classées ACR 3

<p><b>RAPPEL:</b> si des prélèvements sont décidés pour une lésion ACR3, les objectifs sont de CONFIRMER la bénignité et d'EVITER le suivi rapproché préconisé (Validation de la concordance RX- imagerie en staff/ RCP post prélèvements)</p>
--

=> **Pas d'indication à des prélèvements systématiques mais à une surveillance rapprochée:**

- Surveillance à 6 mois pour les calcifications et à 4 mois pour les masses
- En cas de stabilité lors de ce premier suivi => nouveau bilan rapproché à 1 an, puis à 2 ans/ 1<sup>er</sup> examen
  - o Une stabilité lésionnelle sur 2 ans permet de reclasser la lésion en bénigne ACR2
  - o La constatation d'une évolutivité en taille (>10%) ou d'apparition de critères morphologiques péjoratifs durant ce suivi fait classer la lésion au minimum en ACR4

=> Des prélèvements se discutent pour une lésion ACR3 si :

- THS ou grossesse envisagés
- Chirurgie à visée esthétique
- Haut risque de cancer du sein (mutations, histoire familiale significative)
- Impossibilité de suivi rapproché (absence d'observance, voyages, pathologie psychiatrique etc...)
- Si anxiété ou souhait majeurs de la patiente
- Présence d'une lésion homo ou controlatérale classée au minimum ACR 4b et ACR 4c
- Présence d'un cancer avéré homolatéral (ACR6) avec prévision d'un traitement conservateur du sein.
- Problèmes particuliers : association à une pathologie générale (traitements immunosuppresseurs, greffe etc...)

#### *Lésions classées ACR4 ou 5*

#### **Prélèvements à visée diagnostique, guidé par imagerie.**

La procédure interventionnelle sera fonction du type lésionnel (matériel de ponction) et de son mode de détection (technique imagerie de guidage)

## Modalités des prélèvements : points particuliers

### A] Lésions palpables

Biopsies sous guidage échographique à privilégier.

- Par défaut, si guidage en imagerie non disponible biopsies à main levée.
- Guidage échographique incontournable en cas d'implant mammaire, troubles de l'hémostase (doppler)

### B] Lésions non palpables

**1) Buts** : choix du matériel de prélèvements et de la technique de guidage => assurer la fiabilité du ciblage et la représentativité de la lésion

#### 2) Selon le type lésionnel

##### a) Masses

- Si visible en échographie

Lésions complexes ou solides => microbiopsies (3 prélèvements minimum si possible).

Des macrobiopsies peuvent être réalisées d'emblée (difficulté balistique en microbiopsies, lésions de taille < à 5 mm, désorganisation architecturale, grosses lésions pour augmenter la représentativité, suspicion de papillome).

Un clip sera laissé au décours si la lésion n'est plus ou peu visible en fin de procédure, en cas d'anomalie découverte en IRM, en cas d'adénopathie suspecte homolatérale faisant envisager une chimiothérapie néoadjuvante). En cas de procédures multiples dans un même quadrant, mettre des clips de forme différentes, notamment en cas de lésions de petite taille, de classification ACR différente.

(Image de la lésion après geste interventionnel).

Des cytoponctions peuvent être proposées si :

- Suspicion de kystes compliqués, de collections liquidiennes, d'adénopathies
- lésions solides de critères morphologiques bénins (présence du cytologiste pour valider le caractère informatif du prélèvement +++)
- en association avec des microbiopsies du fait d'une difficulté balistique (petite taille),
- en cas de lésions solides multiples dans un sein pour sélectionner les lésions relevant de microbiopsies additionnelles (présence du cytologiste)

- Si non visible en échographie (ou de balistique difficile en écho)

=> macrobiopsies sous guidage Stéréotaxique ou tomosynthèse + clip

En cas de calcifications associées : une radiographie des prélèvements sera effectuée.

Pose de clip/coïl si :

Lésion difficilement visible avant ou après prélèvements

Lésion lors d'une échographie ciblée post-IRM

Traitement néoadjuvant avec conservateur envisageable

Optionnel : si lésions multiples dans un même sein



## **b) Foyers / Plage de calcifications**

La procédure de référence est : Macrobiopsies sous aspiration et sous guidage stéréotaxique ou tomosynthèse

Système sous aspiration, Aiguille calibre 8 - 11 G

6 prélèvements minimum par site

Radiographie des prélèvements pour valider présence de calcifications et représentativité,

Si plusieurs foyers de calcifications distincts : prélèvements d'au minimum 2 sites.

Pose d'un clip dans les situations suivantes : exérèse complète après prélèvements, sites multiples, ciblage aléatoire

Les difficultés de réalisation technique sous stéréotaxie sont les suivantes :

- Epaisseur minimale du sein comprimé < 20 mm
- Calcifications de siège pré pectoral
- Calcifications proches de la PAM
- Calcifications très superficielles, sous cutanées
- Foyers multiples ou calcifications diffuses compliquant le ciblage

Si le geste n'est pas techniquement possible sous mammographie, se discutent :

- la réalisation du geste interventionnel sous guidage échographique (microbiopsie 14G ou macrobiopsies + clip).

Le ciblage peut être vérifié avant biopsies par pose d'un clip de proximité + contrôle mammographique

Privilégier les macrobiopsies afin de limiter les risques de sous-estimation (de l'ordre de 50% en microbiopsies)

- chirurgie d'exérèse après repérage pré-opératoire

## **c) Macrobiopsies sous guidage IRM**

Procédure à envisager après bilan ciblé négatif en imagerie standard ou après ciblage incorrect.

Les difficultés de la réalisation technique sont les suivantes:

- épaisseur du sein comprimé < 20mm
- localisation anatomique profonde
- localisation proche de la PAM
- localisation superficielle sous- cutanée

Un clip est mis en place systématiquement en fin de procédure.

## **Conduite à tenir et suivi ultérieur après biopsies percutanées**

### **Les résultats bénins ou de lésions à risque sont revues en Staff/ RCP imagerie – pathologie**

Concordance imagerie- pathologie = reclassement de la lésion en bénin ACR2

Discordance imagerie – pathologie = nouveaux prélèvements percutanés versus chirurgie. Dans certains cas (masse ACR4a par exemple), il peut être proposé une IRM.

Risque de sous- estimation lésionnelle = HEA, CLIS, cicatrice radiaire (avec signes d'appel en imagerie), lésions papillaires, lésions avec mucus, tumeur phyllode => chirurgie

Compte-rendu écrit et tracé dans le DMI

### **Fiabilité de la cytologie**

Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique anatomopathologique. Estimable aux environs de 3-4%. Intérêt +++ de la multidisciplinarité avec décision d'investigations complémentaires si cyto (ou biopsie) non concordante. Dans notre expérience 3% de faux négatifs en cytologie en contexte multidisciplinaire.

### **Fiabilité des Microbiopsies**

Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique anatomopathologique.

Estimé entre 1,2 % et 6,7 % (Jackman RJ, Radiology 1999). Mais taux de faux négatifs de la chirurgie également variable entre 0 et 8 % (Jackman RJ, Radiology 1997).

### **Focus sur les ganglions (aisselle)**

L'échographie est l'examen de référence. L'étude échographique du creux axillaire permet d'étudier l'ensemble des ganglions axillaires et en particulier la zone où se situe le plus fréquemment les ganglions sentinelles (GS). Le ganglion le plus inférieur dans l'aisselle correspond à un GS dans 80% des cas (Britton P, Clin Radiol 2010).

L'exploration du creux axillaire est systématique en cas de lésion palpable ou classée  $\geq$  ACR3

Cette évaluation doit être effectuée **avant** les biopsies mammaires (baisse de sensibilité)

La cytoponction est la procédure la plus simple (sensibilité de 75-80%). La microbiopsie présente une sensibilité supérieure mais peut être source de douleurs. Si elle est décidée elle sera effectuée avec une aiguille de 18G avec une aiguille semi automatique.

Le statut N est vérifié systématiquement sur TOUS les examens pré- thérapeutiques (TDM, TEP)

Il est important de préciser le nombre de ganglions suspects

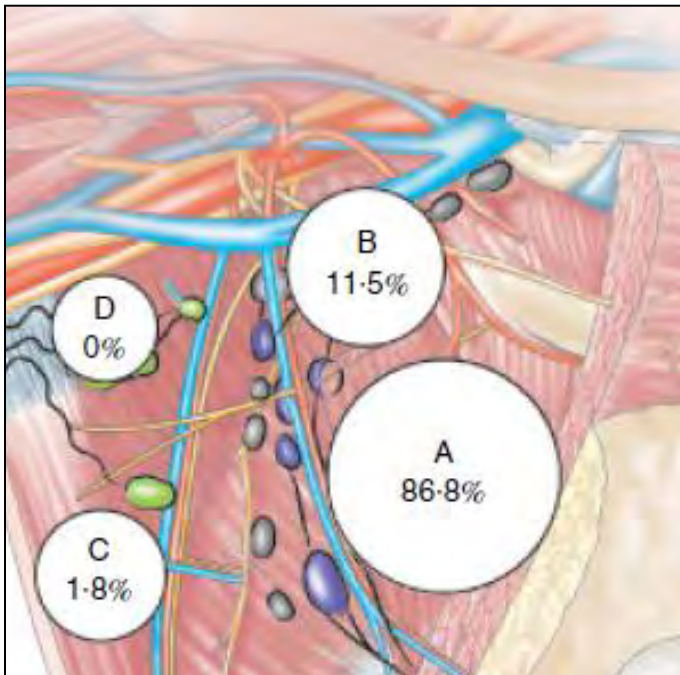
Les aires ganglionnaires de drainage sont à explorer :

Topographie en dehors des muscles pectoraux, espace inter- pectoral, région rétro- pectorale (en arrière du petit pectoral), en chaîne mammaire interne, et en sous et sus claviculaire.

### **En échographie**

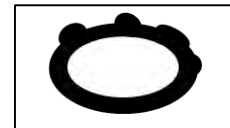
Les GS siègent en dedans de la veine thoracique latérale et en majorité en dessous de la projection de la 2<sup>ème</sup> côte  
Le signe précoce d'atteinte métastatique est un épaissement cortical focal ou diffus  $\geq$  3 mm (intérêt d'apprécier asymétrie avec les gg controlatéraux).

Les autres signes sont : un hile excentré ou non visible, une forme ronde, un contour irrégulier

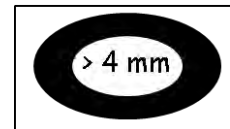


Topographie des Ganglions Sentinelles (242 patientes)  
[Clough, Br J Surg 2010](#)

Prise de sang uniquement si AVK (contrôle de l'INR) ou troubles de la coagulation			
Acide acétylsalicylique (Aspirine®, Karégic®)	Poursuivre le traitement	Bithérapie : Acide acétylsalicylique + Clopidogrel	Poursuivre l'acide acétylsalicylique et stopper le Clopidogrel 5 jours avant
Clopidogrel (Plavix®, Duoplavin®)	Poursuivre le traitement		Sauf si stent ou infarctus du myocarde récent < 6 mois (consultation cardiologue)
Ticagrelor (Brilique®)	Arrêter 5 jours avant la biopsie et reprendre le lendemain		
Prasugrel (Eliant®)	Arrêter 7 jours avant la biopsie et reprendre le lendemain		
AVK : Acénocoumarol (Sintrom®)			Poursuivre le traitement si INR compris entre 2 et 3, sinon



VPP = 85%



VPP = 88%

Signes échographiques et VPP de N+

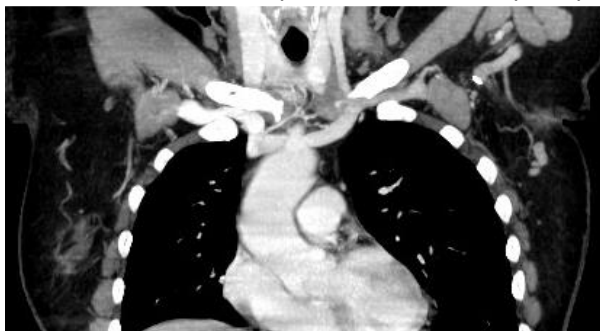
### En scanner

Technique : bras homolatéral à 90- 110°

Voie d'abord veineuse dans le bras controlatéral au cancer

Passage après injection au temps portal (phase veineuse tardive à 120 secondes de l'injection de produit de contraste)

Reconstruction dans le plan coronal en coupes épaisses.



### Signes suspects de N+

- Petit axe > 5 mm
- Absence de hile
- Contour anormal
- Asymétrie de nombre et de taille
- Différence de rehaussement > + 20UH /côté opposé

En IRM

- Même signes qu'en TDM + signal T2 intermédiaire + restriction en séquence de diffusion

**IL EST IMPORTANT DE PRECISER SYSTEMATIQUEMENT LE NOMBRE DE GG AX SUSPECTS**

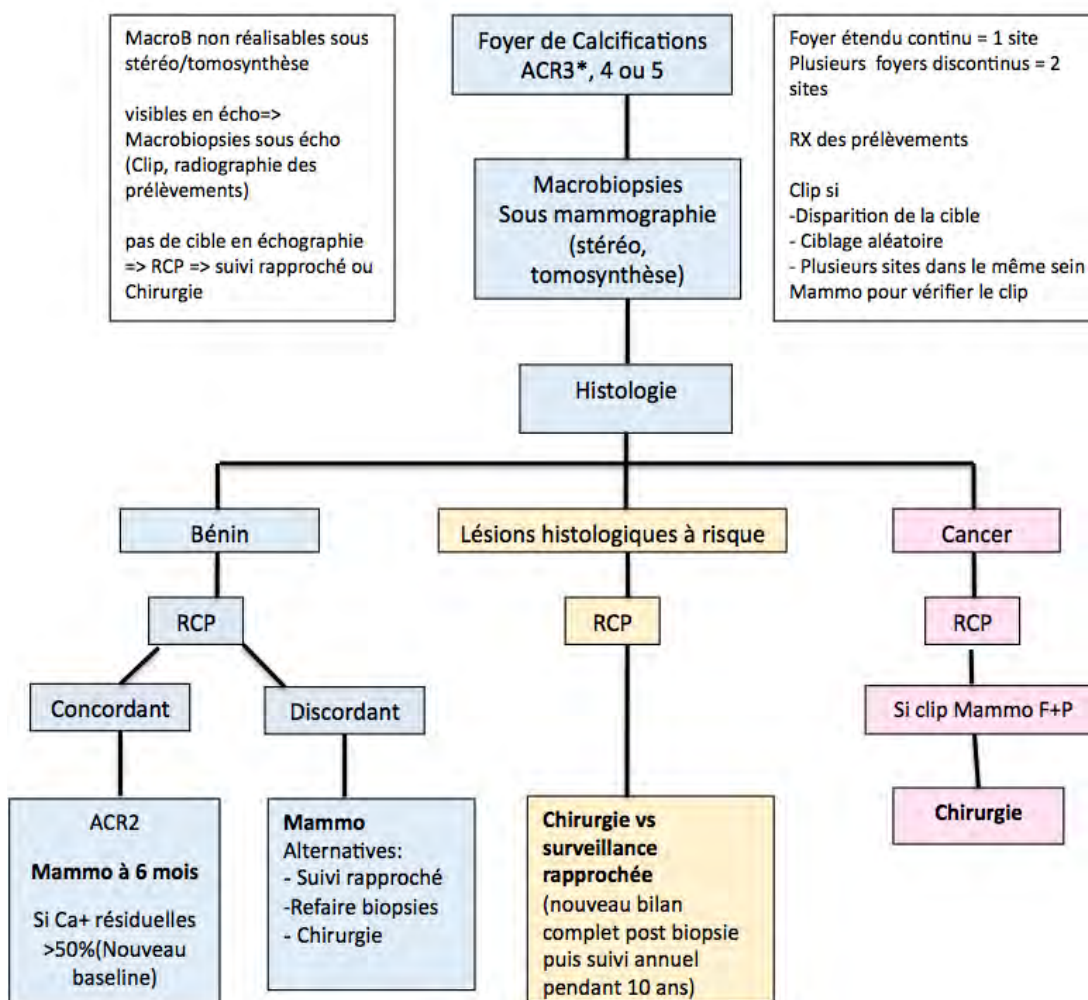
En cas de stratégie néoadjuvante et d'un nombre de ganglions axillaires pathologiques < ou égal à 3 => possibilité de laisser un repère dans un des ganglions N+ pour évaluation de la réponse thérapeutique (privilégier inclusion dans essai(s) en cours).

Suivi post-biopsies Cf. arbres décisionnels

Si suivi réalisé en ville, la patiente doit disposer de ses clichés d'imagerie + CR écrits

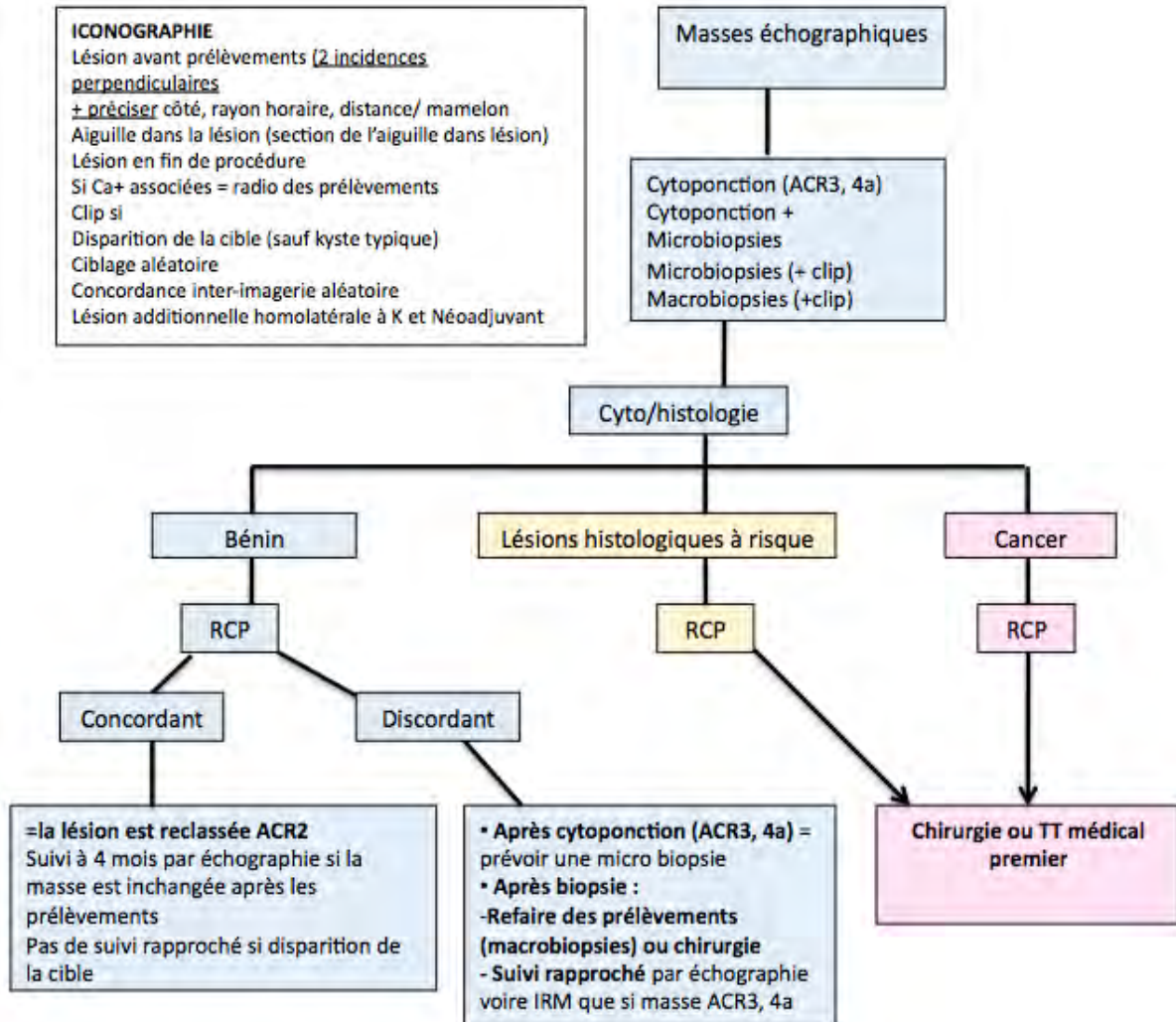
Arbre décisionnel pour les calcifications groupées

*\*Indications ciblées pour ACR3*



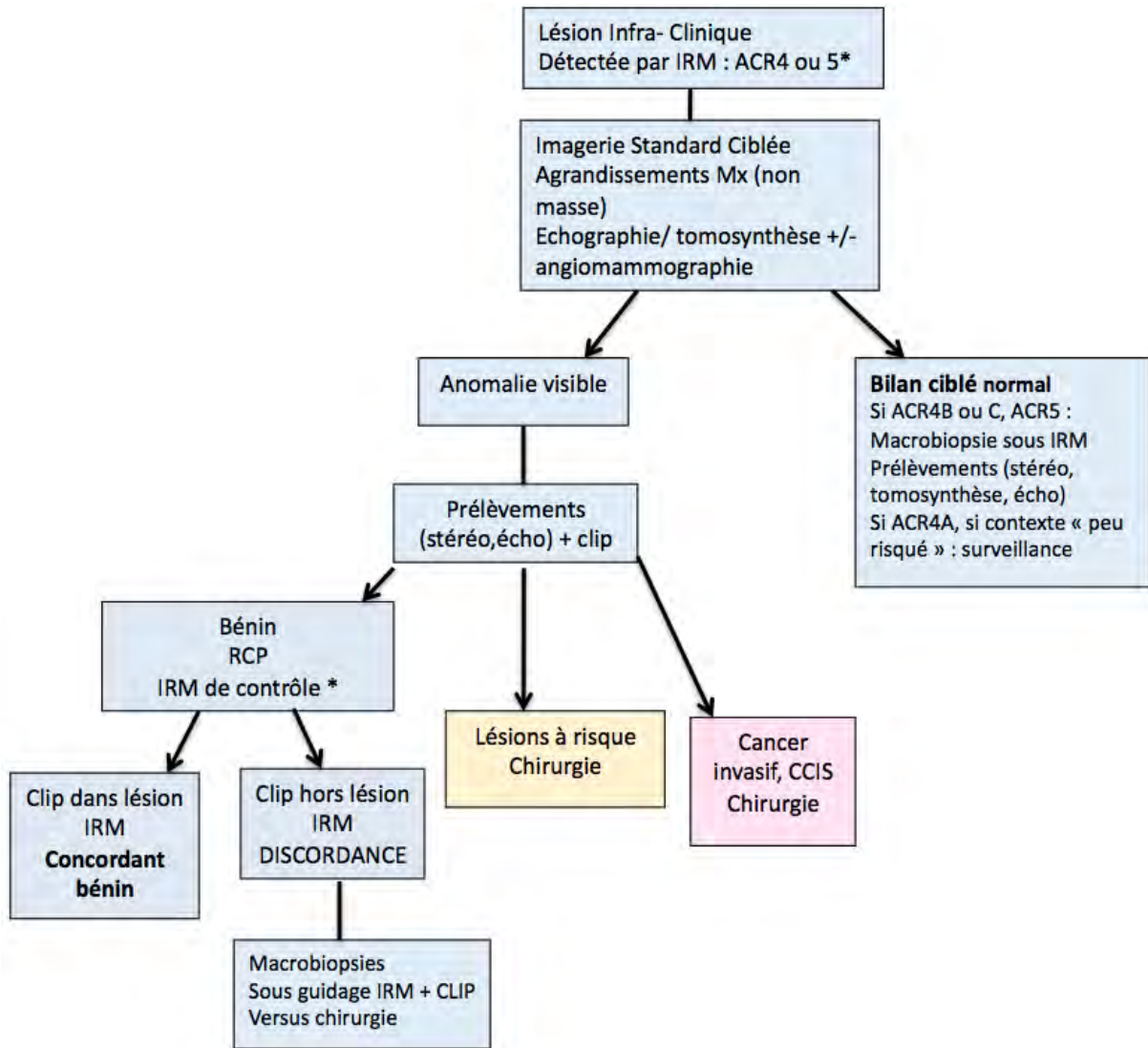
## Arbre décisionnel pour les masses

*\*Indications ciblées pour ACR3*



## Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM

Une lésion IRM suspecte ou typique de cancer ne doit pas être classée ACRO



\* délai selon le contexte clinique et la notion de positionnement incorrect évident en mammographie.

Délai maximum de 6 mois

## Repérage pré-opératoire

Bilan d'extension locale et diagnostic(s) finalisé(s)

Dossier d'imagerie complet (imagerie + CR), le radiologue doit disposer au minimum le jour du repérage de :

- L'imagerie diagnostique (dont IRM si la lésion a été initialement diagnostiquée par ce mode d'imagerie)
- L'imagerie lors des prélèvements (stéréo, écho)
- L'imagerie post- prélèvements (pose d'un clip)

Prescription/ Schéma A JOUR du chirurgien en charge de la patiente précisant :

- La ou les lésions à opérer (côté, topographie) et idéalement l'abord chirurgical pour adapter la pose de repère
- La technique : repérage cutané ou par fil ou colorants plus ou moins associées entre elles

Le choix de la technique d'imagerie de guidage est du ressort du radiologue

Un CR du repérage est dicté par le radiologue.

Une Radiographie de la pièce opératoire sera faite en cas de calcifications, de clip ou de lésions non palpables en per-opératoire avec interprétation et CR écrit par radiologue et/ou chirurgien.

### **SITUATIONS COMPLEXES, LE CHIRURGIEN DEVRA PRECISER**

Dans demande de geste (Mise à JOUR +++ ) ou dans compte rendu de consultation

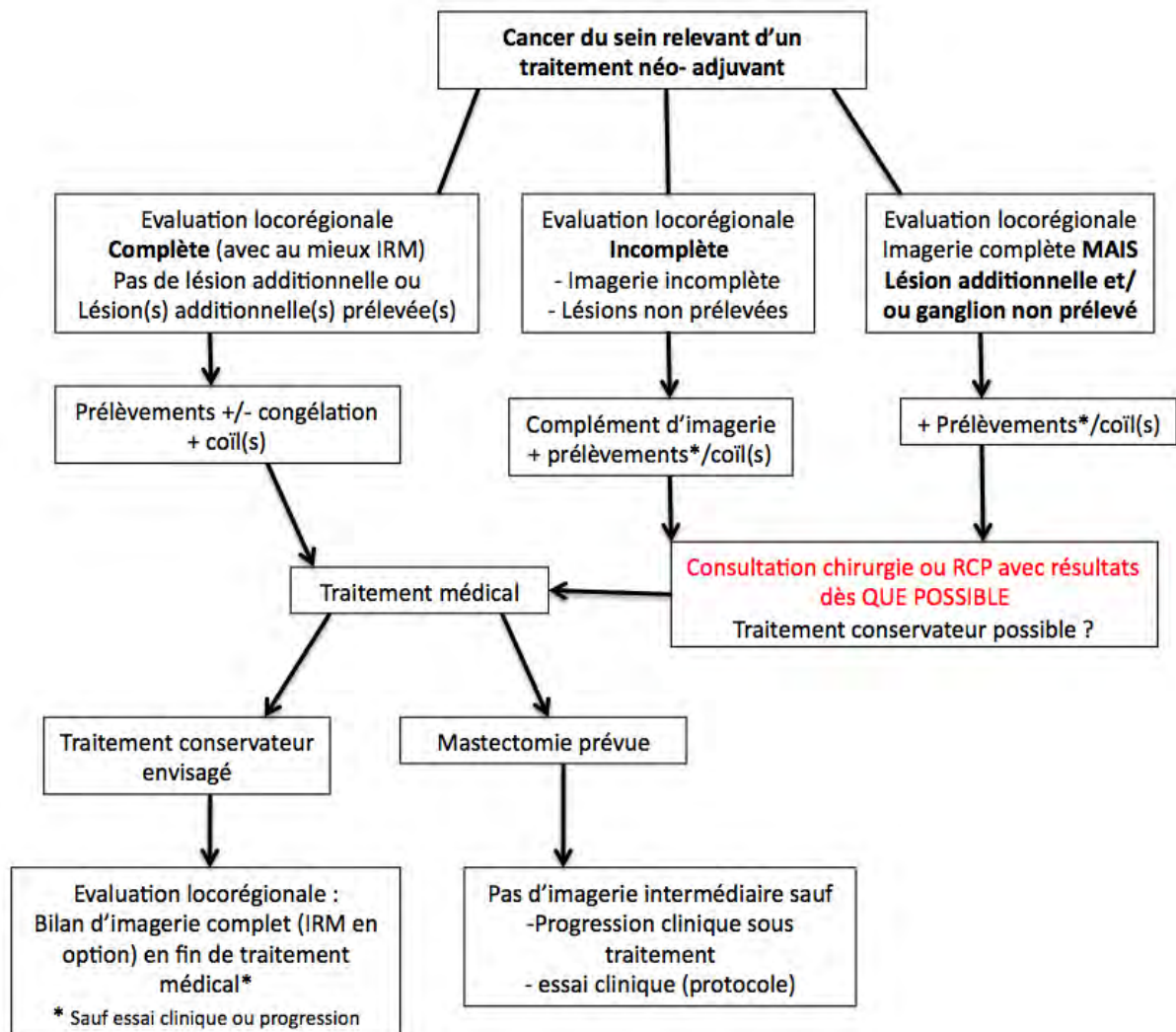
En cas de calcifications étendues

- Quelles berges latérales chirurgicales nécessitent un repérage (SUP/INF, LAT/MEDIAL, ANT/POST ?)
- Si important (oncoplastie), par quelle voie d'abord et si unique (Intérêt d'un schéma joint à la demande ++++ ) ?

En cas de nodules multiples

- Quelle lésion relève d'un repérage par fil métallique et/ou d'un marquage cutané ?

## Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant



### RAPPEL

- IRM => environ 25% de lésions supplémentaires à gérer ce qui signifie
    - Bilan standard ciblé à prévoir
    - Décision de geste interventionnel sous guidage imagerie std OU sous IRM
- = SITUATIONS COMPLEXES  
Interaction et réactivité entre correspondants radiologues ET chirurgiens PRIMORDIALE

## PATHOLOGIE



## Examen extemporané

### Tumorectomie :

- Taille en mm (2 plus grandes dimensions), nombre de nodules et distance les séparant
- Distance aux berges (toutes marges < 5 mm signalées)
- Diagnostic extemporané (coupe au cryostat) réservé aux lésions pour lesquelles un diagnostic préopératoire est impossible, à réaliser si taille suffisante (> 10 mm)
- Si possible : congélation de tissu tumoral, tissu sain, épiderme de proximité

### Tumorectomie post traitement néoadjuvant:

- Si nodule, prise en charge comme une tumorectomie classique
- En l'absence de nodule, recherche du site tumoral initial (clip, cicatrice fibreuse, charbon...)

### Ganglion sentinelle :

- Examen macroscopique
- Examen microscopique extemporané si demandé jusqu'à 4 GS par cryostat et ou cytologie
- Précisez la taille de la métastase (cellules isolées/micrométastase/macrométastase)

Compte rendu d'examen extemporané le jour même

## Prise en charge des biopsies et des pièces opératoires

### Tumorectomie

#### Macroscopie

- Prélèvement au moins d'une tranche frontale encrée
- Prélèvement des marges profondes et superficielles encrées
- Schéma ou image souhaitable
- Identification d'un bloc tumoral référence pour études ancillaires

#### Microscopie :

- Taille microscopique (si différente de la taille macroscopique) de la composante infiltrante et de l'ensemble de la tumeur (infiltrant + CCIS+ nodules satellites)
- Si tumeur bifocale : distance entre les 2 foyers
- Type histologique
- Grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston
- Éléments du grade (différenciation, anisonucléose, nombre de mitoses par mm<sup>2</sup>)
- Pourcentage de composante intracanalair – grade nucléaire
- Siège du CCIS (intra / péri-tumoral)
- Quantification de l'infiltrat lymphoïde suivant les recommandations internationales
- Présence ou absence d'embolus tumoraux vasculaires
- Limites d'exérèse (c'est-à-dire : noter les côtés situés à moins de 2 mm pour le carcinome infiltrant et à moins de 5 mm des berges pour le carcinome *in situ*)
  - Berge considérée envahie si :
    - Présence de cellules carcinomateuse sur la berge encrée pour l'infiltrant

- Présence de cellules carcinomateuses à moins de 2 mm de la berge encrée pour l'*in situ*
- Si berge positive : siège et taille et type du carcinome au contact – importance (unique, multiple)
- Analyse des recoupes : extension et orientation
- pT pN

## Foyer de microcalcifications

### Macroscopie

- Radiographie de la pièce
- Prélèvement des tranches frontales ou sagittales sériées
- Inclusion en totalité (sauf pièce d'oncoplastie : au minimum 2 grilles frontales)

### Microscopie :

- Présence/absence des microcalcifications
- Comparaison entre la taille et le nombre de microcalcifications vues sur lames et sur la radio de pièce (recoupes et radio des blocs si discordance)
- Lésions associées aux microcalcifications
- Présence/absence de la cicatrice de biopsie

Pour les lésions proliférantes : préciser la nature des lésions proliférantes et la présence d'atypies.

### Pour les carcinomes intracanalaires :

- Architecture et polarité
  - Grade nucléaire
  - Taille de la lésion
  - Limites d'exérèse inférieures à 5 mm et distance minimale
  - Recherche de foyer infiltrant ou microinfiltrant
  - Rappel définition de la microinvasion : foyer infiltrant  $\leq 1$  mm
- Suspicion de microinvasion : faire des recoupes plus profondes et éventuellement de l'immunohistochimie (cytokératines, marqueurs myo-épithéliaux et HER2)
- en cas de :
- Amas ou cellules isolées dans le stroma sur l'HES et non retrouvés(es) en IHC
  - Infiltrat péricanalaire rendant difficile la visualisation de la membrane basale
  - Nécrose tumorale dans le stroma
- En cas d'absence de CCIS résiduel dans la pièce opératoire après diagnostic de CCIS sur macro-biopsie, une relecture systématique de la biopsie initiale doit être effectuée

### Pour les carcinomes lobulaires *in situ* :

- Préciser le type de CLIS :
  - de type classique
  - de type floride (distension marquée) (avec ou sans nécrose)
  - à cellules pléomorphes (avec ou sans nécrose)
- Préciser la taille et la distance aux berges pour les CLIS pléomorphes ou floride
- En cas de doute préciser la perte de l'expression de l'E-cadhérine

## Mastectomie

### Macroscopie

- Prélèvements systématiques des différents quadrants, région rétromamelonnaire et mamelon plus prélèvements orientés selon le type de mastectomie et examen soigneux macroscopique de la limite superficielle sous-cutanée en dehors du lambeau cutané et prélèvements de toute lésion suspecte
- Prélèvements autour des foyers de cicatrice de macrobiopsies diagnostiques
- Complémentaire : sur les bords du lit tumoral
- Pour récurrence : recherche de la cicatrice de la première tumorectomie
- Pour CCIS révélé par des microcalcifications : radiographie de la pièce
- Conservation de l'étui cutané et du mamelon : prélèvements sériés sur la région rétromamelonnaire

### Microscopie :

- Nombre, taille et localisation des nodules ou des lésions associées aux microcalcifications
- Étude de la région rétromamelonnaire et recherche de maladie de Paget du mamelon
- Limites d'exérèse (infiltrant et *in situ*)
- Envahissement cutané et musculaire

## Pyramidectomie

Pas d'examen extemporané (à discuter pour vérifier la présence du papillome ou de la trace de la biopsie)

### Macroscopie

- Coupes sériées à partir de l'extrémité rétromamelonnaire du canal repéré par un fil avec inclusion en totalité

### Microscopie :

- Recherche de la lésion causant l'écoulement et des lésions associées

## Curage axillaire

### Macroscopie

- 1<sup>er</sup>- 2<sup>nd</sup> étage et 3<sup>ème</sup> étage le cas échéant, communiqués séparément par le bloc
- Inclusion séparée de chaque ganglion
- Coupes sériées de chaque ganglion après fixation
- 6 ganglions minimum

### Microscopie :

- Recherche métastase coloration standard
- Recherche de rupture capsulaire
- Nb N+ nb R+ / nb N
- pN

## Ganglion sentinelle

### Macroscopie

- Coupes sériées de 1 à 1.5 mm d'épaisseur dans le sens longitudinal (plus grand axe) du ganglion après fixation

Microscopie :

- Recherche métastase coloration standard

Si négatif : coupes d'au moins 3 niveaux supplémentaires (plus ou moins coloration immunohistochimique des cytokératines selon pratiques locales (non systématique))

- Recherche de rupture capsulaire
- nb GS+/ nb GS
- pN(sn)

### Macrobiopsie sous stéréotaxie

Technique :

- Coupes sériées
- Radiographie des carottes biopsiques si calcifications

Lecture :

- Recherche des lésions associées aux microcalcifications
- Concordance image histologique (densité ou microcalcifications) et radiographique (au besoin recoupe des blocs)
- Identification de l'ensemble des lésions présentes

### Seins post-traitement néo-adjuvant

Macroscopie :

- Prélèvement d'au moins une tranche du nodule résiduel ou de la pièce de tumorectomie en l'absence de nodule visible

Microscopie :

- Même analyse qu'en situation de chirurgie première (grade nucléaire seul)
- Description de la maladie résiduelle mammaire et ganglionnaire
- Residual Cancer Burden (voir Symmans 2007) calculable sur le site : <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3> (les recommandations internationales (Provenzano, Mod Pathol 2015) sont d'utiliser le RCB)
- Préciser le nombre de ganglions stérilisés avec remaniements fibreux et inflammatoires
- Si besoin selon les cas : RE RP Ki67 pour calcul des scores PEPI
- Refaire HER2 s'il était négatif ou hétérogène sur la biopsie préchimiothérapie. Attention : si HER2 est score 2+ après chimiothérapie : difficultés d'interprétation de l'hybridation in situ en raison des phénomènes d'endoreduplication à ne pas sur-interpréter comme des amplifications.

### Immunohistochimie

**A réaliser sur les foyers infiltrants multifocaux/multicentriques de types histologiques ou de grade d'Ellis et Elston différents.**

**Immunohistochimie à ne pas refaire systématiquement sur la pièce opératoire si disponible et représentative sur la biopsie**

SAUF :

Retester les cas avec récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone négatifs sur la biopsie (si discordant avec le grade ou le type histologique).

*Récepteurs hormonaux RE et RP:*

- Lecture: pourcentage et intensité à indiquer de façon systématique, positif si  $\geq 10\%$  de cellules marquées quelle que soit l'intensité
- Réalisés systématiquement pour tout cancer infiltrant
- Réalisés systématiquement pour les rechutes
- Score d'Allred recommandé

*Ki67*

Optionnel, sur la pièce opératoire – nécessaire pour les grades I et II – voir infra tests génomiques et arbres de décisions)

- Analyse « eyeballing » = inspection visuelle
- Comptage (> 500 cellules) quand valeur entre 15 et 30%
- Evaluation de différents champs d'intensité variable (en périphérie et au centre de la tumeur ; ne pas prendre en compte que les hot-spots).
- Comptage de tous les noyaux marqués, quelle que soit l'intensité
- Seuils = faible (<20%) ; fort ( $\geq 20\%$ )
- Taux moyen calculable sur site de l'AFAQAP

*Her2 (c-erbB2)*

Points principaux à retenir :

- Lecture : intensité et %, positif **si > 10% et** marquage continu (voir algorithme ci-dessous, ASCO 2018 et GEPFICS 2021)
- Systématique pour tous les cancers infiltrants et rechutes
- Si score 3+ et pas de chimiothérapie néoadjuvante
  - Score 3+ sur biopsie faite dans le service : pas de test HER2 sur pièce opératoire
  - Score 3+ sur biopsie faite dans un autre laboratoire : retester HER2 sur pièce opératoire
- Si score 3+ et chimiothérapie néoadjuvante et absence de pCR: ne pas refaire le HER2 sur le reliquat tumoral
- Les scores 2+ sont définis :
  - Comme un marquage membranaire complet d'intensité modérée de > 10 % des cellules
  - Sont à analyser par technique d'Hybridation *In situ*.
- A noter : HER2 faibles (1+ et 2+ non amplifiés): nouvelle catégorie en cours de caractérisation pouvant bénéficier de nouvelles stratégies de traitement par les anticorps anti HER2 conjugués à des drogues cytotoxiques en cours d'essais cliniques très prometteurs.
- Les Conclusions après analyse des scores 2+ par hybridation in situ

- HER2 négatif : absence de surexpression (scores 0 ; 1+ et 2+ non amplifiés)
- HER2 positif : surexpression forte (score 3+) et surexpression 2+ amplifiés

### Etude de l'amplification par technique d'Hybridation *In situ*

**Indications** : score 2+ et cas hétérogènes en IHC

- Méthode : sonde HER2 et centromère chr. 17
- Lecture : nb de spots sur au moins 20 cellules

### Résultat

- Si les signaux HER2 sont <4 en moyenne, le cas est dit non amplifié quel que soit le nombre de signaux pour le centromère 17.
- Pour un nombre de copies  $4 \leq \text{HER2} < 6$ , il faut regarder le ratio HER2/CEP17 (qui doit être confirmé par une double lecture, en aveugle) :
  - Si le ratio HER2/CEP17 est  $\geq 2$ , le cas est considéré comme éligible à un traitement anti-HER2 et après relecture de l'IHC considérée comme positive 2+.
  - Si le ratio HER2/CEP17 est  $< 2$ , le cas est considéré comme HER2 négatif, (grande nouveauté des recommandations ASCO/CAP 2018). Il faut noter que dans cette situation, et contrairement à ce qui était recommandé jusqu'ici, aucun autre test ne doit être réalisé, en particulier, un nouveau test par sonde alternative ou bien sur un autre bloc/prélèvement n'est pas recommandé; seul une confirmation du ratio par une seconde lecture en aveugle sur la même lame est nécessaire. Cette catégorie, autrefois dite équivoque, représente dans différentes séries environ 5% des cas (tous score IHC confondus) (Press et al : 89% IHC 0/1+, 10% IHC 2+, 0.9% IHC 3+).

Notons que désormais la seule situation restant « équivoque » après IHC et HIS correspond aux cas hétérogènes (surexpression/amplification intéressant  $\leq 10\%$  des cellules tumorales). L'éligibilité à un traitement anti-HER2 repose alors dans cette situation sur la connaissance du statut HER2 des localisations métastatiques éventuelles et sur une discussion en RCP avec l'ensemble des données clinicopathologiques.

Les recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'HIS double sonde en 5 groupes (certains laboratoires nord-américains effectuant une HIS en première intention). Le groupe d'expert ASCO/CAP identifie ainsi à l'issue d'une HIS double sonde, 5 situations possibles.

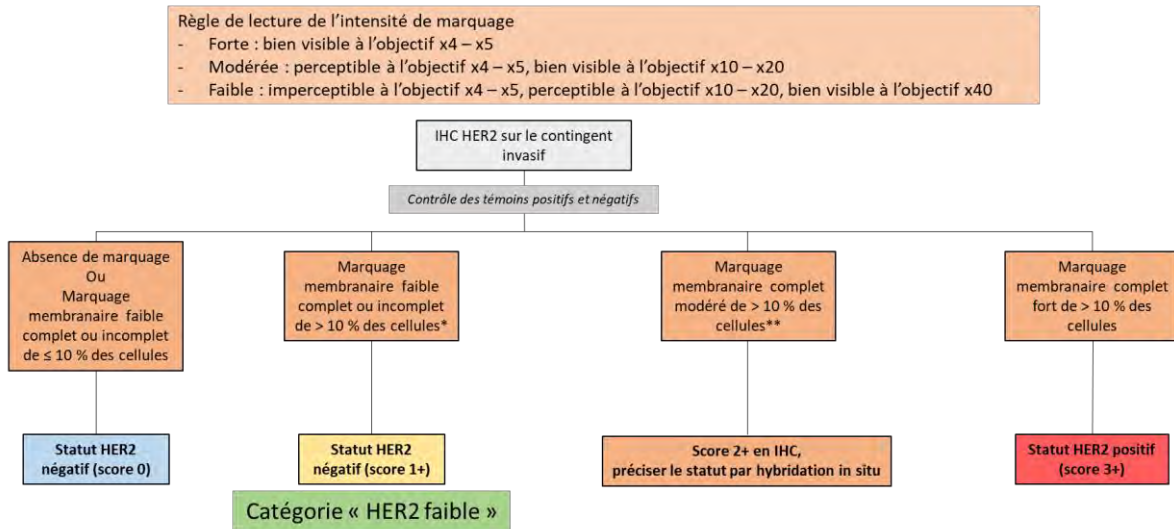
- Le groupe 1 (Signaux HER2  $\geq 4$ , Ratio  $\geq 2$ ) et le groupe 5 (Signaux HER2  $< 4$ , Ratio  $< 2$ ) représentent 95% des résultats et leur interprétation est sans équivoque
- Le groupe 1 : HER2 positif
- Le groupe 5 : HER2 négatif
- Le groupe 2 (Signaux HER2  $< 4$ , Ratio  $\geq 2$ )
- Le groupe 3 (Signaux HER2  $\geq 6$ , Ratio  $< 2$ )
- Le groupe 4 ( $4 \leq$  Signaux HER2  $< 6$ , ratio HER2/CEP17  $< 2$ ) ne représentent que 5% des résultats mais constituent en fait la majorité des situations d'interprétation problématique.

Ce sont ces groupes 2, 3, 4 qui nécessitent une confrontation à l'immunohistochimie pour déterminer le statut HER2, ce qui est nouveau par rapport aux recommandations ASCO/CAP de 2013.

## Algorithmes HER2

### IHC HER2

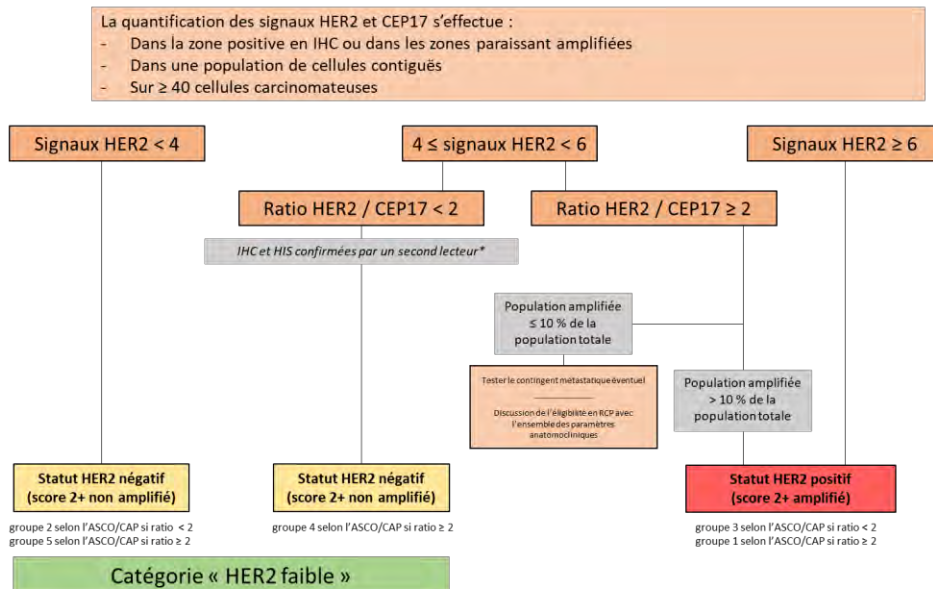
Figure X : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par immunohistochimie



- \* La définition du score 1+ englobe aussi les situations de marquage membranaire incomplet d'intensité faible dans > 10% des cellules tumorales infiltrantes et de marquage membranaire complet ou incomplet d'intensité modérée dans ≤ 10% des cellules.
- \*\* La définition du score 2+ englobe aussi les situations de marquage membranaire incomplet d'intensité modérée dans > 10% des cellules tumorales infiltrantes et de marquage membranaire complet ou incomplet intense dans ≤ 10% des cellules.

### HYBRIDATION IN SITU HER2

Figure X : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ des cas avec score 2+ en immunohistochimie



- le GEPFICS recommande d'élargir les indications de seconde lecture aux cas avec un nombre de copies de *HER2* proche de 4 ou de 6 ou aux cas avec un ratio *HER2*/CEP17 situé entre 1,8 et 2,2.

## Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques



Pour prendre les décisions indispensables de traitement systémique en situation adjuvante ou néoadjuvante d'un cancer du sein, l'obtention des renseignements ci-dessous est indispensable (et doit figurer dans le dossier vu en RCP) :

- Âge
- Comorbidités et traitements concomitants
- Bilan d'extension local et à distance selon recommandations (voir chapitre spécifique)
- Taille tumorale cT ou pT
- Statut ganglionnaire pN ou cN
- Qualité d'exérèse en post-opératoire
- Grade histopronostique (cf. pathologie)
- Type histologique et types associés (classification OMS 2019)
- Récepteurs hormonaux RE et RP (cancers infiltrants)
- Statut Her2 (cancers infiltrants) (recommandations ASCO/CAP 2018 et GEPFICS 2021)
- Emboles vasculo-lymphatiques

Par ailleurs, élément optionnel : Infiltrat lymphocytaire (TILs, évalué selon les recommandations internationales ([Hendry S, Adv Anat Pathol 2017](#)))

En plus des éléments précédents, pour les décisions de radiothérapie adjuvante, il faudra obtenir les informations sur la composante intracanalair associée à la composante infiltrante.

La classe histomoléculaire doit être indiquée sur les compte-rendus de cancers du sein au diagnostic avant traitement.

Test	Méthode et seuil	Valeur pronostique (niveaux de preuve)	Indication
Index (Score) mitotique	Compte des mitoses selon définition (selon les recommandations de Ellis et Elston) et abaques de centre.  Classification en 3 catégories (1, 2, 3)	Niveau de preuve III-IV pour décision de chimiothérapie  (si IM élevé ou intermédiaire ?)	<b>NON RECOMMANDE COMME CRITERE UNIQUE DE PRISE DE DECISION</b>
Ki67	Cf. technique décrite + haut	Niveau de preuve III (études rétrospectives multiples) pour décision de chimiothérapie Reproductibilité faible Tumeur opérée privilégiée (versus biopsie)	<b>NON RECOMMANDE COMME CRITERE UNIQUE DE PRISE DE DECISION sauf cas particuliers</b>

Si besoin d'un test génomique*:		
Méthode et seuil	Valeur pronostique (niveaux de preuve)	Indication
RT-PCR quantitative, RNAseq, Nanostring ou gene array, sur tissu fixé au formol et inclus en paraffine.	<p>Les niveaux de preuve sont donnés à titre indicatif et subjectif</p> <p><b>OncotypeDX</b> niveau Ia (et prédiction Ib)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Option RH+ Her2- N-: Oncotype - qui est seul capable d'identifier une population de très faible risque ne nécessitant en aucun cas une chimiothérapie avec un nv de preuve IA (étude TailorX avec seuil à 11 et score 11-25– Sparano NEJM 2015 et 2018)</li> <li>Option RH+ HER2- N+ 1-3 ganglions (pN1) chez la femme ménopausée : identification d'une population de faible risque (RS&lt;25) ne nécessitant pas de chimiothérapie avec un niveau de preuve Ia, sur des données de rechute métastatique à 5 ans (étude RxPonder, Kalinsky NEJM 2021).</li> </ul> <p><b>Mammaprint</b> niveau Ia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mammaprint permet d'identifier une population de faible risque génomique pour laquelle l'abstention de chimiothérapie est associée à risque de rechute sans métastases à 5 ans &gt; 92% avec un niveau de preuve IA (étude MINDACT, Cardoso F et al.,</li> </ul>	<p><b>RECOMMANDES POUR PRISE DE DECISION</b> dans situations pronostiques intermédiaires dites « non complexes »:</p> <p>Cancer du sein localisé RE+ Her2- avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 : tumeur pT2 N0/N1mi</li> <li>Grade 2: tumeur pT1c N0/N1mi avec prolifération élevée (Ki67 &gt;20% ou élevé selon les critères du centre) ou embolies lympho-vasculaires (Cf algorithme)</li> <li>pN1 (1-3N+) et statut ménopausé, sans autre facteur de mauvais pronostic (sous réserve de publication de l'essai clinique RxPonder présenté au congrès SABCS 2020 Sparano et al).</li> </ul> <p>Les cas frontières dits "complexes" (grade I pT2N0/N1 ou pT1cN1 et grade III pT1cN0) sont à évaluer sur les critères clinicopathologiques en s'aidant d'outils d'aide à la décision :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>predict uk : <a href="https://breast.predict.nhs.uk/">https://breast.predict.nhs.uk/</a> (niveau de preuve: accord d'experts)**</li> <li>équation de Magee : <a href="https://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html">https://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html</a></li> </ul>

	<p style="text-align: center;">NEJM 2016)</p> <p><b>Endopredict</b> niveau IB</p> <p><b>PAM50</b> niveau IB</p> <p>PCRGG niveau III</p> <p>BCI niveau II (IB pour HT prolongée)</p>	
--	---	--

A noter que certains nomogrammes pronostiques basés sur des données d'immunohistochimie (RO RP HER2 KI67), l'index mitotique, le grade et la taille tumorale sont en cours de validation (Equation de Magee Université de Pittsburg, l'AJCC 2017 8eme édition et IHC4).

L'algorithme décisionnel pour la prescription des tests génomiques est en accord avec le rapport de l'HAS publié en janvier 2019 ([https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoc-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoc-rapport-d-evaluation)), , à l'exception de la catégorie pN1 chez la femme ménopausée (données ultérieures, RxPonder, SABCS 2020 (Sparano et al), non encore publiées) :

1. Indication pour les cas équivoques non complexes de grade intermédiaire
2. La prescription est effectuée dans le cadre d'une RCP
3. Le recueil des données clinicopathologiques et moléculaires dans une base est obligatoire dans le cadre du RIHN (transmission annuelle des données exhaustives et contributives)
4. La patiente doit être informée de la réalisation du test (décision partagée); le circuit de demande est organisé de façon à rendre les résultats du test dans les meilleurs délais

\* Les signatures génomiques ont été validées essentiellement pour les carcinomes de type non spécifique et lobulaire.

\*\* la décision peut alors être prise selon le bénéfice (en survie globale) de la chimiothérapie (CT) adjuvante

- < 2 % : pas de test génomique, pas de chimiothérapie
- Entre 2 et 5% : test génomique possible, et chimiothérapie si risque métastatique >10% à 10 ans
- > 5% : pas de test génomique, chimiothérapie adjuvante

cf arbres décisionnels [traitements médicaux adjuvants](#)

## BILAN D'EXTENSION

### Bilan local

Le bilan local d'un cancer du sein comporte :

- Un examen clinique loco- régional

- Une mammographie bilatérale (2 incidences/sein + profil strict du côté atteint) et si besoin : agrandissements (lésions calcifiées), tomosynthèse, incidences complémentaires (tel que cliché localisé...)
- Une échographie mammaire bilatérale (sauf si seins clairs et calcifications isolées)
- Une échographie axillaire pour tout cancer infiltrant ou CCIS étendu relevant d'une procédure chirurgicale de ganglion sentinelle (*INCa, 2012*) Tout ganglion suspect\* sera prélevé (cytoponction ou microbiopsies sous guidage échographique)

\*critères de suspicion de malignité: cortex focalement ou diffusément épaissi ( $\geq 3$  mm), hile excentré ou non visible, contour irrégulier (*INCa, 2012*)

Une IRM mammaire bilatérale sera proposée si (*Reco HAS, 2010*)

- Age < 40 ans
- Mutation *BRCA* avérée ou au 1<sup>er</sup> degré, haut risque familial (score Eisinger)
- Traitement néo-adjuvant programmé : recommandé
- Suspicion de cancers multiples en imagerie standard, et si une chirurgie conservatrice est envisagée
- Discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre clinique et imagerie std ou entre mammographie et écho et impactant sur l'acte chirurgical
- Chirurgie avec oncoplastie programmée
- Cancer lobulaire infiltrant (option, hors Recommandation HAS) à discuter au cas par cas (pas de bénéfice démontré)
- Au cas par cas dans autres contextes cliniques, comme des seins extrêmement denses (type d) (avis pluri- disciplinaire)

Une angio-mammographie peut être une alternative à l'IRM

Les données publiées montrent :

- Une sensibilité équivalente à celle de l'IRM pour le cancer index
- Une sensibilité un peu inférieure (mais pas de manière significative) de l'angio-mammographie par rapport à l'IRM pour les cancers additionnels,
- Une meilleure spécificité (significatif) de l'angio-mammographie / IRM (moins de risque de faux +)
- Les faux négatifs de l'IRM sont surtout des CLI et des CCIS (mais souvent avec Ca+ visibles)

## Bilan à distance

**Nous recommandons un bilan d'extension à distance dans les cas suivants:**

- Cancer du sein infiltrant
  - o T3 ou T4 quel que soit le N (Recommandation Inca 2012)
  - o Tout cN+ (Recommandation InCA 2012)
  - o Triple négatif /HER2+ et  $\geq$  cT2 ou pT2 (accord d'experts)

**Ce bilan comporte:**

- De préférence une TEP-TDM au 18FDG : *performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvien, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) niveau de preuve B1. (Recommandations de bonne pratique clinique SFMN label HAS-Inca mai 2018)*

Ou

- Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse (idéalement TEP TDM au 18FNA)
- Et dans tous les cas : bilan biologique incluant marqueurs tumoraux de référence (ACE, CA15-3).

En cas de grossesse :

- la TEP au FDG reste possible, de préférence à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre. La TEP/IRM est possible pour limiter l'irradiation au fœtus (limite - selon les machines - : périmètre abdominal bras le long du corps environ 120 cm)
- OU IRM corps entier

## Bilan d'extension en cas de suspicion de récurrence locale ou à distance

- TEP TDM au 18FDG en cas :

- de récurrence suspectée à l'examen clinique, locale ou à distance

**Option :** Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse, notamment pour les carcinomes lobulaires.

Ou TEP TDM au 18FNA si disponible, notamment en cas de forme lobulaire sans fixation de la TEP TDM au 18FDG.

## Bilan médical

Un bilan biologique préthérapeutique incluant hémogramme, BH (bilan fonctionnel hépatique), fonction rénale, calcémie, +/- marqueurs de référence sera proposé à tous les cancers infiltrants (comme référence).

On n'oubliera pas les tests HCG si doute/grossesse, les sérologies des hépatites B et C avant chimiothérapie, les prélèvements spécifiques selon les co-morbidités.

Si âge  $\geq$  70 ans, échelle de dépistage G8 et consultation oncogériatrie (gériatre) systématique si G8  $\leq$  14 (voir chapitre dédié).

## Règles pré-thérapeutiques

Le bilan avant mise en route d'une chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante comportera de façon systématique :

- Examen clinique
- Anamnèse (comorbidités, antécédents médico-chirurgicaux traitements concomitants)
- Bilan biologique complet (fonction rénale, hépatique, NFS plaquettes, hémostase, calcémie, albuminémie)
- Echographie cardiaque ou MUGA pour évaluation de la FEVG si anthracyclines et/ou anti HER2 et/ou antécédents cardiovasculaires avec indication d'irradiation
- Sérologies hépatites B et C
- Option : sérologie VIH avec autorisation de la patiente

Si Chimiothérapie

Pose d'un dispositif intraveineux central

Vaccination antigrippale saisonnière (Recommandation HCSP 2016 et INPES 2017)

Vaccination antipneumococcique (Prevenar 13 + Pneumo 23, recommandation HCSP 2013 et INPES 2015)

Vaccination COVID (recommandations DGS, mai 2021) : date et site d'injection à noter dans le dossier

## GENOMIQUE TUMORALE

### Cancer du sein : phase précoce

En phase précoce, différents tests d'expression génique multiparamétriques sont utilisés en pratique clinique dans les tumeurs RH+/HER2- pour évaluer le risque de récurrence à long terme et/ou prédire le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. Les précisions et indications de ces tests sont développées dans la partie : [Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques.](#)

### Cancer du sein : phase avancée/métastatique

L'identification d'altérations génétiques au sein des cellules cancéreuses a débouché sur la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs moléculaires. En complément du diagnostic et des facteurs pronostiques anatomocytologiques, ces paramètres sont aujourd'hui indispensables pour le diagnostic, la classification, le choix ou/et la surveillance du traitement de beaucoup de tumeurs solides malignes.

Afin de faciliter la prise de décision en termes de thérapie ciblée, l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) a élaboré une échelle appelée ESCAT (*ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets*) permettant de hiérarchiser ces altérations moléculaires basées sur les preuves disponibles soutenant leur valeur en tant que cibles cliniques. Six niveaux ont été définis pour classer les anomalies :

- I : altérations pour lesquelles des médicaments ciblés ont fait leur preuve et ont démontré un bénéfice clinique. En fonction du niveau de preuve, le niveau I est divisé en IA (études prospectives randomisées), IB (études prospectives non randomisées), et IC (études « panier »).
- II : altérations susceptibles de bénéficier d'un médicament ciblé, mais pour lesquelles des données supplémentaires sont nécessaires. Selon le niveau de preuve, le niveau II est divisé en IIA (études rétrospectives) et IIB (études prospectives)
- III : altérations pour lesquelles un bénéfice clinique a été démontré dans d'autres types de tumeurs (IIIA) ou pour des cibles moléculaires similaires (IIIB)
- IV : altérations pour lesquelles il existe des preuves précliniques du bénéfice des thérapies ciblées
- V : altérations pour lesquelles des médicaments ciblés entraînent une réponse, mais sans bénéfice clinique et pour lesquelles des combinaisons peuvent être envisagées
- X : anomalies pour lesquelles il n'existe pas de preuve clinique ou préclinique quant à leur utilité en tant que cible thérapeutique (Mateo J. et al, Ann Oncol 2018).

En présence d'un cancer du sein métastatique, il est conseillé de privilégier la recherche d'altérations génétiques sur une métastase (Bertucci F. et al, Nature 2019). En cas d'impossibilité de tester une métastase, le test moléculaire peut être réalisé sur la tumeur primitive. A noter que si la tumeur primitive est ancienne, il existe un fort taux de résultat technique non contributif (jusqu'à 30% des cas dû principalement à une mauvaise qualité de l'ADN ne permettant pas l'amplification génique). Finalement, en l'absence de tissu disponible ou de résultat non contributif, une biopsie liquide peut être effectuée, mais n'a de valeur que si elle est positive (Bidard F.C et al, Mol Oncol 2016).

La recherche d'une unique altération génétique peut se faire par un test unitaire (exemples : PCR puis séquençage par la méthode de Sanger, *droplet digital* PCR [ddPCR]). Cependant, l'augmentation constante du nombre d'altérations génétiques constituant des cibles thérapeutiques a conduit à

l'emploi des techniques de séquençage de nouvelle génération comme le *Next Generation Sequencing (NGS)* permettant de mener un grand nombre d'analyses moléculaires en parallèle. L'ESMO recommande très fortement d'effectuer des NGS en cancer du sein métastatique dans les centres de recherche clinique afin d'améliorer l'accès aux médicaments innovants et d'accélérer la recherche clinique (Mosele F. et al, [Ann Oncol 2020](#)). Il est également déployé des techniques complémentaires à celle permettant la recherche de mutations au niveau de l'ADN, en particulier le séquençage de l'ARN (RNAseq total ou panel RNAseq dédiés) pour la recherche de transcrits de fusion, bien que ces altérations soient très rares dans le cancer du sein métastatique. Le choix de la stratégie des tests à effectuer doit prendre en compte la quantité de tissu (en particulier pour les biopsies métastatiques) qui doit être suffisante pour effectuer l'ensemble des analyses moléculaires nécessaires au diagnostic, au pronostic et au traitement de la patiente

### Screening théranostique recommandé (avec AMM) en situation métastatique

La commission de transparence du 20 janvier 2021 et le journal officiel du 2 avril 2021 ont donné un avis défavorable au remboursement de l'alpélisib dans le cadre de l'AMM. En conséquence, les seules altérations génétiques recommandées de rechercher sont les mutations inactivatrices des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans les tumeurs HER2- négatif :

En effet, deux inhibiteurs de poly-ADP ribose polymérase (PARP ; olaparib et talazoparib) ont obtenu une AMM dans les cancers du sein métastatique HER2-négatif avec une mutation germinale *BRCA1/2* (gBRCA ; prévalence 4%, ESCAT niveau IA) (Robson M. et al, [NEJM 2017](#) ; Litton J. et al, [NEJM 2018](#)).

La recherche de mutations germinales *BRCA1/2* peut théoriquement être envisagée pour tous les cancers du sein métastatique HER2-négatif (donc cancers triple négatif et RH+ HER2-), chez des patient(e)s dont l'état général permet d'envisager un traitement par inhibiteur de PARP.

Selon l'organisation locale du centre de prise en charge, on pourra prescrire une analyse tumorale des gènes *BRCA1/2* puis réaliser une analyse génétique constitutionnelle en urgence si mutation somatique *BRCA1/2* retrouvée ou prescrire directement une analyse génétique constitutionnelle des gènes *BRCA1/2* .

En cas d'histoire familiale évocatrice d'une atteinte génétique constitutionnelle ou en cas de présence de mutation, les patient(e)s doivent être adressé(e)s en parallèle en consultation d'oncogénétique.

A noter, qu'il existe des éléments pré-cliniques et cliniques en faveur d'une efficacité des inhibiteurs de PARP au-delà des seules mutations germinales de *BRCA1/2*, notamment en cas de mutations purement somatiques de *BRCA1/2* (sBRCA, prévalence 3% mais plus élevée dans les cancers du sein triple négatifs, ESCAT niveau IIIA), ou de mutations germinales du gène *PALB2* (Gruber, [Abstract 3006, ASCO 2019](#) ; Tung, [JCO 2020](#)).

Il est recommandé d'informer la patiente à l'aide d'une note sur les enjeux de l'analyse tumorale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* d'un point de vue théranostique, et surtout concernant une possible prédisposition héréditaire pour la patiente et sa famille ([exemple de note d'information en ANNEXE 1 : Exemple de note d'information BRCA tumoral remise au patient](#) ).



### Screening théranostique optionnel

En cas de résistance à un traitement ou d'impasse thérapeutique, il peut être proposé dans un contexte de recherche clinique de réaliser un/des screening théranostiques optionnels. Ces tests peuvent être unitaires, mais sont le plus souvent de larges panels de gènes à visée de screening, en utilisant la technologie NGS. Ces analyses moléculaires ne sont pas recommandées en routine clinique.

L'objectif de ces analyses NGS de screening peut être de rechercher des cibles dites « *drivers actionnables* » au sein de chaque tumeur, avec leurs niveaux de preuve ESCAT afin de personnaliser au mieux les traitements de chaque patient.

On peut dans le cancer du sein décomposer ces biomarqueurs en 3 classes :

- Biomarqueurs avec AMM ou ATU pan-cancer mais très rares (< 1%) dans le cancer du sein (Ex : MSI-H, TMB-H, fusion *NTRK*...)
- Biomarqueurs hors AMM, en vue d'une inclusion dans des essais thérapeutiques (Ex : mutations d'*AKT1*, d'*ESR1*, de *PTEN*, d'*ERBB2*, *ERBB3*). Dans ce groupe peuvent être ajoutées les mutations de *PIK3CA* étant donné l'avis défavorable au remboursement de l'alpelisib début 2021.
- Biomarqueurs hors AMM et sans possibilité actuelle d'une inclusion dans un essai thérapeutique, mais identifiés suite à des analyses NGS larges de screening et pouvant donner des informations d'intérêt clinique pour l'oncologue et sa patiente (Ex : apparition de mutations de résistance secondaire du gène *ESR1*).

Une liste de biomarqueurs d'intérêt clinique est indiquée en [ANNEXE 2 : Exemple de biomarqueurs tumoraux d'intérêt clinique en phase métastatique](#). Cette liste n'est pas exhaustive et va évoluer dans le temps (nouveaux biomarqueurs, changement de classification ESCAT..).

## LESIONS FRONTIERES (ATYPIQUES)

### **Définition :**

Les lésions frontières correspondent à la prolifération intra-épithéliale de cellules luminales atypiques à l'intérieur de l'arbre galactophorique, depuis l'unité terminale ductulo-lobulaire jusqu'aux canaux galactophores du mamelon. Ces lésions sont dites frontières (ou atypiques) car elles présentent un risque relatif d'évoluer vers la malignité. Pour certains les lésions papillaires et les cicatrices radiaires sont considérées également comme des lésions frontières.

### **Classification histologique :**

Les lésions frontières regroupent différentes entités selon le type cellulaire qui les constitue :

- Canalaire : hyperplasie canalaire atypique (HCA)
- Cylindrique : métaplasie cylindrique atypique (MCA)
- Lobulaire : hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et carcinome lobulaire in situ (CLIS) classique\*
- Apocrine : hyperplasie apocrine atypique (HAA)
- Papillomes (centraux et périphériques)
- Cicatrice radiaire (lésion sclérosante complexe)

\* Bien que portant le nom de « carcinome », le CLIS de type classique est plutôt considéré (en termes de prise en charge) comme une lésion à risque que comme une véritable lésion carcinomateuse. Des critères morphologiques et immunophénotypiques permettent de les distinguer (voir tableau ci-dessous). A noter que des altérations moléculaires ont été mises en évidence mais ne sont pas utilisées en pratique quotidienne.

### **Prise en charge :**

La prise en charge de ces lésions est similaire, indépendante du type histologique. Le traitement standard est l'exérèse chirurgicale de la zone après repérage radiologique (10-30% de cancers à la chirurgie finale). En cas d'exérèse non in sano il n'est pas nécessaire de réaliser une reprise.

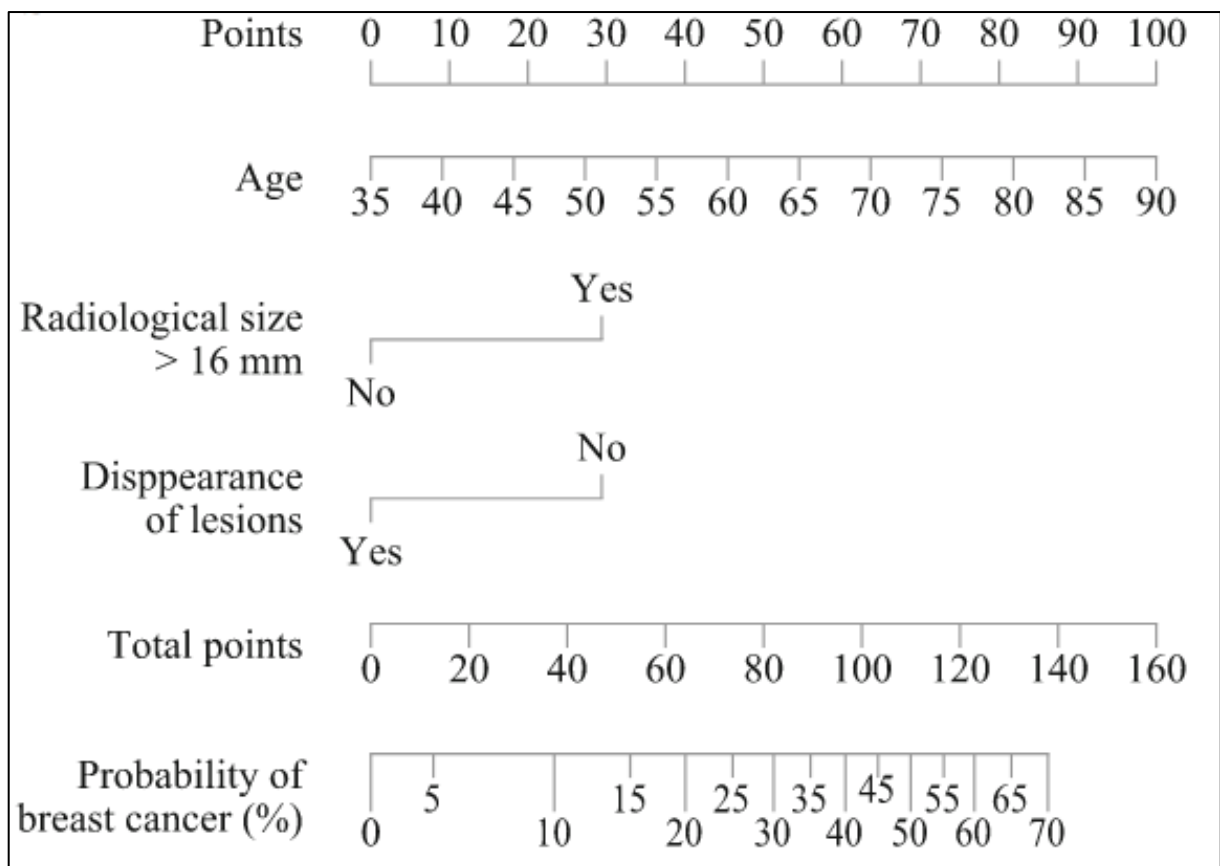
Il est possible d'envisager une simple surveillance radiologique après diagnostic sur macrobiopsie sous couvert de nombreux paramètres :

- Disparition complète de la cible après macrobiopsie
- Concordance radio-histologique
- Foyer de microcalcifications < 15 mm
- Moins de 2 foyers de microcalcifications
- HLA avec lésions bénignes expliquant le signal radiologique
- Absence de lésion symptomatique
- Absence de masse, absence de distorsion architecturale, absence de traduction échographique
- Patiente âgée et acceptant une surveillance rapprochée
- Pas de facteur de risque génétique ni personnel

Après discussion en RCP

Et décision partagée avec la patiente .

On peut aussi utiliser le nomogramme NOMAT (seuil de 10% de risque de cancer associé pour proposer une surveillance, cf ci-dessous) après discussion et décision partagée avec la patiente.



D'après Uzan et al., Ann of Surg Oncol 2013

**Suivi radiologique :**

Le suivi est similaire pour toutes les lésions atypiques. La surveillance radiologique par mammo-échographie est préconisée de façon annuelle pendant 10 ans et par la suite tous les 2 ans. Au terme de cette période de 10 ans, le dépistage tous les 2 ans est individuel ou organisé selon l'âge de la patiente.

Type cellulaire	Type de lésion	RR <sup>1</sup>	Morphologie Critères architecturaux et cytologiques	Immunophénotype		
				CK5/6 CK14	Ecadhérine	RE
Canalaire	HCA	x3-5	Cellules canalaire dont le cytoplasme est augmenté de taille et dont les limites cytoplasmiques sont très bien visibles contribuant à l'aspect rigide de l'architecture. Architecture complexe rigide (cribriforme ++) Atypies nucléaires de bas grade, très homogènes Taille lésionnelle < ou = 3mm, lésions discontinues dans des lobules différents Microcalcifications fréquentes	-	+ Membranaire	+ Homogène

Cylindrique	MCA	x1.5	Cellules cylindriques Lumières béantes, lésion plane (maximum trois couches de cellules sans architecture complexe) Noyaux, distants, arrondis, perdant leur polarisation basale, situés à différentes hauteurs Atypies nucléaires de bas grade Microcalcifications fréquentes	-	+ Membranaire	+ Homogène
Lobulaire	HLA	x4-5	Cellules dyscohésives < 50% de dilatation des acini lobulaires Atypies nucléaires de bas grade ou intermédiaire Microcalcifications rares	-	- ou faible cytoplasmique	+ Homogène
	CLIS classique	x8-10	Cellules dyscohésives > 50% dilatation des acini lobulaires Atypies nucléaires de bas grade ou intermédiaire Absence de nécrose Microcalcifications rares	-	- ou faible cytoplasmique	+ Homogène
Apocrine	HAA	x1-2	Prolifération d'architecture complexe de Cellules apocrines colonisant souvent de l'adénose Variation triple de la taille nucléaire Nucléoles proéminents Microcalcifications fréquentes	-	+ Membranaire	-

<sup>1</sup> RR = risque relatif de développer une lésion maligne

## LESIONS FIBRO-EPITHELIALES

En cas de chirurgie, objectif de celle-ci : analyse la plus exhaustive possible.

L'incision péri-aréolaire est privilégiée.

La mise en place d'un clip n'est pas obligatoire sauf si atypies sur la biopsie.

Pathologie (diagnostic histologique percutané)	Conduite à tenir
<b>FIBROADENOME</b> (référence: biopsie guidée)	Indication d'exérèse si : - diagnostic incertain en biopsie (différentiel avec une tumeur phyllode) - taille importante - gêne de la patiente - modifications cliniques ou radiologiques notables Surveillance en cas de fibroadénome ACR3 *
<b>TUMEUR PHYLLODE bénigne GRADE 1</b>	Exérèse chirurgicale complète avec liseré de sécurité Pas de geste ganglionnaire Pas d'indication d'irradiation adjuvante

<b>TUMEUR PHYLLODE intermédiaire GRADE 2</b>	Exérèse chirurgicale large Marges > 1 cm Pas de geste ganglionnaire Pas d'indication d'irradiation adjuvante Surveillance très rapprochée
<b>TUMEUR PHYLLODE maligne (sarcome) GRADE 3</b>	Exérèse chirurgicale large Marges > 1 cm Pas de geste ganglionnaire Radiothérapie adjuvante ( <a href="#">Neron, Ann Surg oncol 2020</a> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>- après chirurgie conservatrice</li> <li>- après mastectomie totale si exérèse R1 et en l'absence de reprise chirurgicale possible</li> </ul> Surveillance très rapprochée

\* Suivi radiologique sur 2 ans type ACR3 puis reprise d'un suivi adapté aux facteurs de risque.

**Attention : le grade d'une tumeur phyllode est difficile à évaluer sur microbiopsie en raison de l'hétérogénéité intra-tumorale très fréquente de ces lésions.**

#### **Nouveauté OMS 2019 :**

La présence d'aspect de liposarcome bien différencié n'est plus un critère suffisant de malignité en l'absence d'autres critères car :

- cette population adipocytaire anormale ne présente pas d'altérations du gène MDM2 (ni de CDK4) qui caractérisent les liposarcomes bien différenciés dans les autres localisations
- ces éléments hétérologues n'ont pas de potentiel métastatique quand seul élément représenté dans une tumeur phyllode

## LESIONS BENIGNES

<b>HYPERPLASIE CANALAIRE SANS ATYPIE*</b> <b>METAPLASIE CYLINDRIQUE SANS ATYPIE*</b> <b>METAPLASIE APOCRINE*</b>	Abstention thérapeutique
<b>CICATRICE RADIAIRE SANS ATYPIE*</b> (ou lésion sclérosante complexe si > 10 mm)	Revue de la littérature : en cas de cicatrice radiaire sans atypie sur biopsie, l'exérèse chirurgicale retrouve une lésion atypique dans 18.3% des cas et un carcinome dans 8,2 % des cas (6.2% in situ et 2% infiltrant)(Bianchi). <u>Prise en charge</u> : Exérèse chirurgicale de la zone après repérage radiologique. En cas d'exérèse non <i>in sano</i> il n'est pas nécessaire de réaliser une reprise. <u>Option</u> : surveillance possible après discussion en RCP, sous couvert d'un diagnostic effectué par un pathologiste expérimenté et une disparition complète de la cible après macrobiopsie <u>Surveillance</u> : mammographie à partir de 50 ans, dans le cadre du dépistage organisé ; si la patiente a moins de 50 ans et pas de facteur de risque, le suivi sera clinique jusqu'à 50 ans

<b>PAPILLOME CENTRAL SANS ATYPIE*</b>	<p><u>Prise en charge</u> : Exérèse par macrobiopsie si accessible ; sinon exérèse de la zone sur repérage</p> <p><u>Option</u> : surveillance possible après discussion en RCP, sous couvert d'un diagnostic effectué par un pathologiste expérimenté, en l'absence d'écoulement sanglant</p> <p><u>Surveillance</u> : mammographie à partir de 50 ans, dans le cadre du dépistage organisé ; si la patiente a moins de 50 ans et pas de facteur de risque, le suivi sera clinique jusqu'à 50 ans</p>
<b>PAPILLOMES MULTIPLES SANS ATYPIE*</b>	<p>Surveillance privilégiée, exérèse selon le contexte</p> <p><u>Surveillance</u> : mammographie à partir de 50 ans, dans le cadre du dépistage organisé ; si la patiente a moins de 50 ans et pas de facteur de risque, le suivi sera clinique jusqu'à de 50 ans</p>
<b>MUCOCELE SANS ATYPIE*</b>	<p>En l'absence d'atypie, faible risque d'être associé à un carcinome. Pas de ligne directrice clairement établie.</p> <p>Surveillance clinico-radiologique recommandée.</p>
<b>MASTITE IDIOPATHIQUE INFLAMMATOIRE BENIGNE (PLASMOCYTAIRE ou GRANULOMATEUSE)</b>	<p>Eliminer les diagnostics différentiels (cancer ++) avec mammo-échographie. Biopsie si besoin.</p> <p>Traitement médical par anti-inflammatoire si nécessaire. Antibiothérapie seulement si surinfection.</p> <p>Chirurgie à éviter. Ponction évacuatrice possible si abcès collecté.</p> <p>Prise en charge psychologique (terrain anxieux)</p> <p>Sevrage tabagique.</p> <p>Référer à un centre spécialisé si forme résistante (Dr Olivier Steichen à l'hôpital Tenon)</p>
<b>PASH**</b>	<p>Correspond à une prolifération bénigne de myofibroblastes</p> <p>Surveillance simple (une exérèse chirurgicale est possible pour les formes supérieures à 2 cm ou symptomatiques).</p>
<b>FIBROMATOSE</b>	<p>Rechercher une mutation du gène <i>CTNNB1</i> et si négatif du gène <i>APC</i></p> <p>Pas de ligne directrice clairement établie :</p> <p>Actuellement, surveillance très rapprochée (une approche « watch and wait » est privilégiée en raison des taux élevés de récurrence et de la morbidité chirurgicale associée) : surveillance à 1 mois du diagnostic, puis à 3 mois, puis en cas de stabilité /6 mois</p> <p>Exérèse chirurgicale / inhibiteurs des TKI à discuter en RCP si progression</p>
<b>ECOULEMENT UNIPORE SANGLANT</b>	<p>Mammographie, échographie, IRM (si imagerie standard normale) obligatoires à la recherche d'une étiologie (infectieuse, papillome intracanalair, ectasie canalaire, fibroadénome, cancer)</p> <p>Si lésion retrouvée ou autre cause : +/- biopsie et traitement adapté</p> <p>Pyramidectomie si écoulement persistant répété et aucune image retrouvée</p>

\* Si présence d'atypie (le plus souvent sous la forme d'HCA ou de MCA) se référer à la prise en charge des lésions atypiques.

\*\* hyperplasie stromale pseudo-angiomateuse

## CARCINOME *IN SITU* (CIS)

### Chirurgie

- Indications des biopsies multiples : Si foyers dans 2 quadrants différents ou distance entre les foyers comprise entre 2 et 3 cm (selon la localisation et le volume mammaire)
- Si biopsie non réalisable : chirurgie
- Pose de clips a fortiori si exérèse radiologique complète
- Mammographie face + profil, avec agrandissements géométriques si calcifications résiduelles

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, quand il est réalisable, est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie.

En cas de lésions étendues, la discussion entre oncoplastie ou mastectomie-reconstruction mammaire immédiate dépendra de la taille du foyer, de la présence de masse palpable ou non, du rapport entre volume de la lésion sur volume du sein et du désir de la patiente.

### Tumorectomie et lésions intracanalaires

- Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) pré-opératoire(s) guidé par imagerie
- Radiographie de la pièce opératoire
- Mise en place de clips dans le lit tumoral
- Pas d'examen extemporané sur la lésion elle-même ou pour l'étude des berges.

#### Marges de la tumorectomie pour carcinomes intracanalaires :

- Marge suffisante : marges  $\geq$  2 mm de tissu sain et radiothérapie adjuvante (Cf. Chapitre dédié)
- Marge insuffisante : marges strictement inférieures à 2 mm. Reprise chirurgicale avec 2 modalités possibles :
  - Ré-excision avec obtention de marges satisfaisantes, si possible en fonction de la localisation, puis irradiation du sein en totalité
  - Mastectomie si acceptée par patiente de 2<sup>ème</sup> voire de 3<sup>ème</sup> intention si ré-excision insuffisante. La RT peut se discuter.

Chez les femmes de plus de 50 ans, l'absence de reprise chirurgicale doit être discutée en RCP et justifiée par l'opérateur dans le dossier (atteinte unifocale et non étendue d'une seule berge, limite anatomique de la glande, absence de microcalcifications résiduelles sur la mammographie postopératoire). Une irradiation du sein avec un complément de dose (boost) sera alors effectuée.

Mammographies post-opératoires si calcifications initiales.

### Ganglion sentinelle et lésions intracanalaires

#### Indications :

- Micro-invasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- Mastectomie
- En option si masse associée (clinique ou imagerie)

La présence de nécrose ou le grade nucléaire élevé sur un CIS NON extensif ne sont pas des critères de réalisation d'un GS.

Pas d'extemporané sur le GS en cas de lésions intracanalaires quel que soit le type de chirurgie, tumorectomie ou mastectomie, sauf si GS suspect à la palpation.

### Mastectomie et lésions intracanalaires

- Mastectomie sans ou avec conservation de PAM, avec ganglion sentinelle
- Pas d'examen extemporané du GS et pas de curage axillaire en cas de non détection du GS
- Reconstruction mammaire immédiate si possible et si souhaitée par la patiente.

Conservation de la PAM possible en fonction de la localisation des lésions (cf chapitre dédié).

En cas de CLIS classique, pas d'indication de reprise des berges si berges atteintes. En cas de CLIS pléomorphe ou floride, indication de reprise des berges si atteintes.

### Radiothérapie des carcinomes *in situ*

#### INDICATIONS

Après une chirurgie conservatrice du sein avec berges saines, le standard est une radiothérapie post-opératoire sur l'ensemble du sein.

Le complément de dose du lit opératoire est une **option** en fonction des facteurs de risque de récurrence : âge < 50 ans, nécrose extensive, grade nucléaire élevé, marge < 2 mm unifocale en l'absence de MCC résiduelle sans reprise chirurgicale.

Le délai de mise en œuvre de l'irradiation ne doit pas excéder 12 semaines après l'intervention chirurgicale.

Après chirurgie conservatrice du sein :

- l'omission de radiothérapie ne pourra être envisagée que dans le cadre d'études prospectives contrôlées ou en cas de contre-indication.
- hors essai thérapeutique, l'irradiation partielle n'est pas recommandée.

Il n'y a pas d'indication de radiothérapie adjuvante en cas de mastectomie totale, sauf atteinte des berges.

Il n'y a pas d'indication de radiothérapie dans les carcinomes lobulaires in-situ classiques traités par chirurgie conservatrice **sauf pour les carcinomes lobulaires *in situ* de type pléomorphe/ avec nécrose.**

#### DOSE ET FRACTIONNEMENT

Deux schémas d'irradiation sont possibles :

- **normofractionné** (standard) : 50 Gy au niveau du sein +/- boost en séquentiel (10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy)

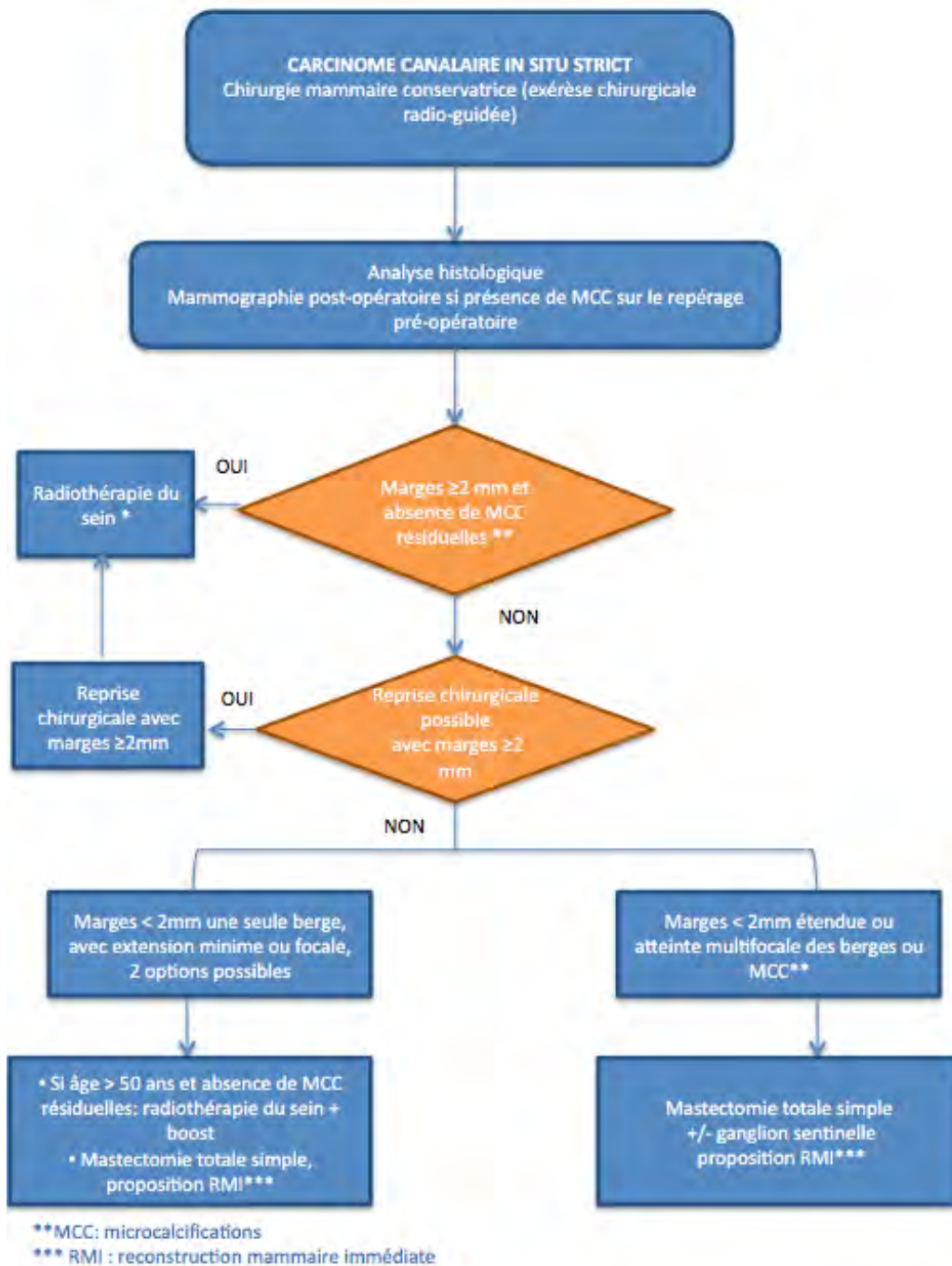


- hypofractionné (niveau de preuve faible): 40,05 Gy en 15 fractions / 42 Gy en 16 fractions au niveau du sein  
+/- boost en séquentiel (10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy)

#### **CAS PARTICULIER**

\* Maladie de Paget isolée: à considérer comme des carcinomes in situ de **haut grade**, de ce fait une radiothérapie post-opératoire du sein peut être proposée.

Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canaux in situ



\* Radiothérapie en normofractionné (option : hypofractionné)

Surimpression du lit opératoire :

- Marge <2mm unifocale sans MCC résiduelle, sans possibilité de reprise chirurgicale
- En option :
  - Age < 50 ans
  - Nécrose extensive
  - Haut grade nucléaire

# CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX NEOADJUVANTS

## Indications

### Rappels importants :

Les bénéfices démontrés pour les patientes d'une chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante sont:

- L'augmentation des chances de conservation mammaire (cft 8 essais randomisés comparant à chirurgie première et méta-analyses)
- Les gains potentiels de survie sans rechute et survie globale par l'administration d'un traitement complémentaire en cas de non pCR (cancers triple négatifs et HER2)

L'hormonothérapie néoadjuvante n'a jamais fait l'objet d'un essai randomisé permettant d'affirmer son équivalence ou supériorité à une chirurgie d'emblée. Des études pilotes suggèrent son équivalence en termes de conservation mammaire avec la chimiothérapie chez des patientes ménopausées, avec une durée d'au moins 16 semaines.

La décision de traitement néoadjuvant est pluridisciplinaire +++

### Indications de chimiothérapie néoadjuvante en routine :

- Gains potentiels de survie sans rechute et survie globale par l'administration d'un traitement complémentaire en cas de non pCR (cancers triple négatifs et HER2+)
- Tumeurs localement avancées inopérables d'emblée ou localement très avancées : T4 a, c, d (et certains T4b) ; N3
- Amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication de chimiothérapie selon critères clinico-biologiques.
- Pour les cancers du sein triple négatifs et HER2+ : indication à une chimiothérapie néoadjuvante à partir de T $\geq$ 2 cm et/ou N $\geq$ 1. T1cN0 à discuter selon paramètres cliniques (i.e. rapport taille tumeur/sein).

Pour les cancers du sein RH+ HER2-, on distingue :

- un profil luminal A : RE et RP positifs, index mitotique faible, Ki<20%
- un profil luminal B : RE et/ou RP positifs, index mitotique élevé ou Ki67 $\geq$  20%

NB : pas de chimiothérapie néoadjuvante hors essai clinique pour un carcinome lobulaire infiltrant non pléomorphe ou un cancer RH+ HER2- de type luminal A **et** N0 **et** non T4

### Indications d'hormonothérapie néoadjuvante à considérer :

Il s'agit d'une option réservée à une femme ménopausée avec une tumeur RH+/HER2- de type luminal A.

La patiente doit être informée de la possibilité d'une chimiothérapie ultérieure

Les essais cliniques seront privilégiés le plus possible dans cette indication

1. Amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication d'hormonothérapie

2. Patientes non éligibles pour une chirurgie immédiate pour des raisons médicales ou refusant la chirurgie

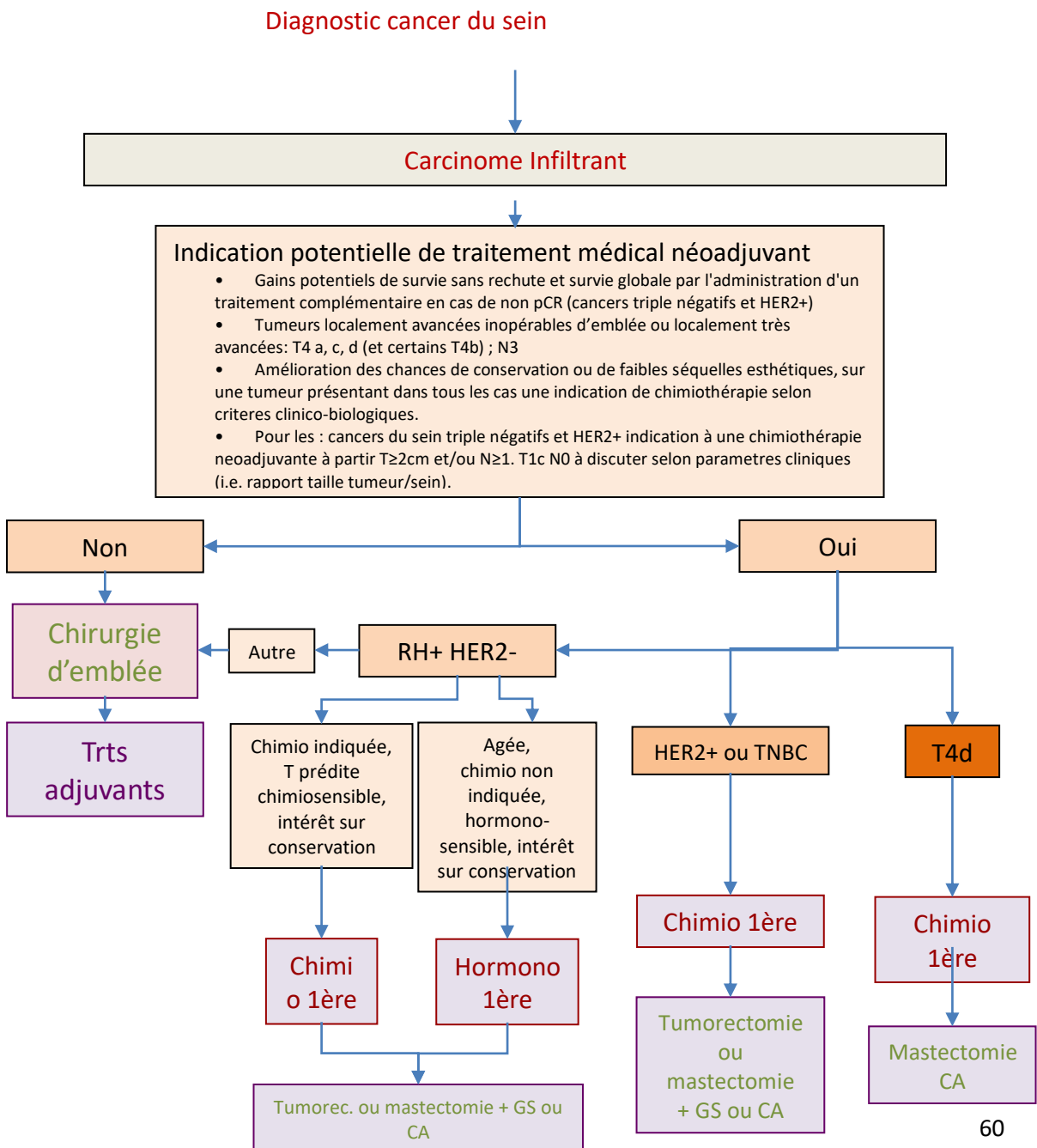
Inhibiteurs de l'aromatase en situation néoadjuvante (hors essai) :

- cancer du sein pour lequel l'hormonothérapie première pourrait permettre un traitement conservateur
- RE fortement exprimé
- patiente ménopausée n'ayant pas a priori d'indication de chimiothérapie adjuvante.

On prévoira un contrôle à 1 mois de l'absence de progression clinique, de la tolérance clinique puis évaluation clinique tous les 2 mois.

On prévoira une chirurgie à 6 mois en moyenne (minimum 16 semaines de traitement), maximum à 9 mois.

Arbre de décision néoadjuvant



## Chimiothérapie néoadjuvante (CNA) : protocoles

Cancers du sein NEOADJUVANT	Standard*	Options
<p><b>Triple négatifs</b></p> <p>≥2 cm et/ou N+</p> <p>1-2cm : néoadjuvant possible à discuter au cas par cas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dense** 4 cycles de AC60/EC90 <b>q14 jours</b> suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EC100 / AC60 q21j x 4 suivi de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire</li> <li>• Possibilité d'ajouter du carboplatine au Paclitaxel hebdo. <i>A discuter au cas par cas compte tenu du faible niveau de preuve sur le bénéfice en survie:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose de carbo AUC5 tous les 21 jours</li> <li>- AUC 1,5 ou 2 hebdo possible (<a href="#">Loibl et al. Ann Oncol. 2018</a>)</li> </ul> </li> <li>• Protocole SIM possible : (E75 C 1200 q14 jours) suivi de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire</li> </ul>
<p><b>HER2+++</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-4 EC100/AC60 suivis de 3-4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total</li> <li>• Adjonction de pertuzumab au Trastuzumab en néoadjuvant (AMM européenne): selon remboursement (indisponible actuellement)</li> <li>• Des alternatives sans anthracyclines sont disponibles (voir colonne options)</li> </ul>	<p>En cas d'exposition antérieure ou contre-indication aux anthracyclines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-6 docétaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou</li> <li>• 6 docétaxel 75* carboplatine AUC 5 +Trastuzumab</li> </ul> <p>Puis poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schémas de dose dense sont une option mais n'ont pas démontré leur intérêt dans les tumeurs HER2+</li> <li>• *Le docétaxel peut être remplacé par du paclitaxel hebdomadaire</li> </ul>
<p><b>Luminaux RH+ HER2- avec indication de CNA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-4 EC 100 ou 4 AC tous les 21 jours suivis de 3-4 cycles de docétaxel tous les 21 jours ou 12 Taxol hebdomadaire sans pause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-6 docétaxel 75 cyclophosphamide 600 si contre-indication aux anthracyclines</li> <li>• Schémas dose dense sont une option</li> </ul>

\*\*dose dense selon âge et état général

\*inversion de séquence : taxanes puis anthra possible

## Chimiothérapie post-opératoire en cas de non réponse histologique après CNA adéquate

Cancers du sein POST NEOADJ	En cas de non pCR (RCB I-III)
Triple négatifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>capécitabine 6-8 cycles après vérification du statut fonctionnel DPD (LOE2)</li> <li>LOE3: Compatible avec la radiothérapie</li> <li>dose adaptée pendant la radiothérapie : 825mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour 5 jours sur 7, référence (Piroth et al, 2020) puis revenir à un schéma standard : 1000 à 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour de J1à J14 tous les 21 jours</li> </ul>
HER2+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>T-DM1 en remplacement du Trastuzumab (LOE1) pour 14 cures               <ul style="list-style-type: none"> <li>Radiothérapie standard pendant le TDM1 (TDM1 compatible avec la radiothérapie)</li> <li>Hormonothérapie doit être débutée pendant le TDM1</li> </ul> </li> </ul>
RH+ HER2-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormonothérapie à démarrer dès que possible</li> </ul>
gBRCA1 ou 2, non HER2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Olaparib 1 an si critères de l'étude OLYMPIA</li> </ul>

## Traitement post-opératoire en cas de réponse histologique complète après CNA adéquate

Cancers du sein POST NEOADJ	En cas de pCR
Triple négatifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Radiothérapie si indiquée</li> </ul>
HER2+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total</li> <li>Option : Double blocage par trastuzumab pertuzumab (14 cures) possible si envahissement ganglionnaire initial (non remboursé)</li> <li>Radiothérapie si indiquée pendant le trastuzumab</li> </ul>
RH+ HER2-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiothérapie si indiquée</li> <li>Hormonothérapie</li> </ul>

# CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE

## Consultation pré-opératoire

Inscription systématique dans le compte rendu initial de :

- Mode de découverte : screening/ symptômes
- Taille/bonnet de soutien-gorge
- TNM clinique
- IMC et autres comorbidités influençant la chirurgie
- Photo en cas d'oncoplastie ou reconstruction mammaire immédiate (à systématiser si possible)
- Bilan d'imagerie de référence

## Généralités

- Prévoir dès la première consultation chirurgicale l'intégration avec un geste de chirurgie plastique lorsque cela est utile, et notamment pour les lésions des quadrants inférieurs.
- Exérèse glandulaire du tissu sous-cutané au fascia pré pectoral avec une zone de tissu sain latéral de 1 cm (macroscopique ou radiologique) autour de la lésion
- Une exérèse cutanée est nécessaire en cas d'adhérence clinique
- Détailler dans le CRO toutes les recoupes éventuelles
- Spécifier dans le CR de Chirurgie si l'exérèse est en bordure de glande et si une recoupe est impossible
- Il est recommandé de tenir compte de critères cosmétiques pour les incisions cutanées
- Clipage systématique du lit tumoral : au moins 4 clips indiquant les limites du lit tumoral.

## Sein

### Chirurgie première

Biopsies d'au moins 2 lésions si tumeurs multiples. Les biopsies devront être réalisées de façon stratégiques en ciblant les lésions les plus distantes l'une de l'autre.

Le traitement chirurgical, de 1ère intention, quand il est réalisable (tumeur unique, tumeur multiple mais proche), est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie.

### *Tumorectomie et lésions infiltrantes*

- Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) pré-opératoire(s) guidé(s) par imagerie
- Radiographie de la pièce opératoire si lésion non palpable uniquement et visible en mammographie, ou calcifications périphériques associées
- Examen extemporané macroscopique si doute sur les berges

- Clipage du lit tumoral systématique : au moins 4 clips, en supérieur, inférieur, externe, interne +1 sur le grand pectoral, à l'aplomb de la tumeur.

#### Marge de la tumorectomie pour carcinomes infiltrants:

- Marge en tissu sain (absence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) et Radiothérapie adjuvante (Cf. Chapitre dédié).
- Marge insuffisante (présence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) : reprise chirurgicale avec 2 modalités possibles :
  - Ré-excision avec obtention de marges satisfaisantes puis radiothérapie
  - Mastectomie si acceptée par patiente de 2<sup>ème</sup> voire de 3<sup>ème</sup> intention si ré-excision insuffisante

**Remarque : pour les composantes de carcinome *in situ* non extensif associé à du carcinome invasif, il y a actuellement discussion : les berges qui devront être obtenues sont soit identiques à celles de l'invasif ; soit celles de l'intracanalair (marges de 2mm) : pas de consensus obtenu dans le cadre de ce référentiel.**

L'absence de reprise doit être discutée en RCP et justifiée par l'opérateur dans le dossier (limite anatomique, atteinte focale d'une berge).

#### Traitement local d'un cancer en cas de mutation germinale délétère (toutes incluses)

Pour les patientes porteuses d'une mutation germinale délétère le traitement de choix pourrait être une mastectomie, toutefois un traitement conservateur pourrait être considéré au cas par cas (âge, stade, préférence de la patiente) en expliquant à la patiente le risque augmenté de récurrence locale au-delà de 5 ans, par rapport à la population générale (INCa 2017).

Conservation de la PAM pour le carcinome infiltrant : possible (cf. chapitre dédié)

### Après traitement néoadjuvant

Un bilan d'imagerie soit par IRM soit par angiomammographie doit être effectué au début et à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante.

L'angiomammographie est validée pour cette évaluation.

Une IRM mammaire est à préférer pour les femmes de moins de 35 ans et les patientes mutées BRCA.

La chirurgie doit être adaptée à la réponse au traitement néoadjuvant et peut consister en une mastectomie totale ou une tumorectomie simple ou avec oncoplastie.

Tout comme en chirurgie première, le traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie doit être proposé en prenant compte de la taille de la tumeur résiduelle, l'éventuelle multifocalité, l'extension de microcalcifications associées suspectes avec carcinome *in situ* diagnostiqué sur la biopsie, le rapport volume de la tumeur résiduelle sur volume mammaire et la localisation de la tumeur.

En cas de réponse complète, l'exérèse est centrée sur le clip laissé lors de la biopsie préthérapeutique, aidée par un repérage métallique.



Le clipage du lit opératoire à l'aide d'au moins 4 clips est également systématique (limites supérieure, inférieure, externe et interne de la zone opérée et si possible, clip sur le muscle pectoral en aplomb de la tumeur).

Les marges à considérer sont les mêmes qu'en cas de chirurgie première (cf. chapitre précédent).

La chirurgie doit avoir lieu au moins 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie (au moins 1 semaine en cas de taxol hebdomadaire), au plus tard 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie ?

## Ganglions

### Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle est indiquée après exploration axillaire négative : clinique, échographique +/- cytoponction contributive (présence de lymphocytes)

#### Pour les lésions intracanalaires :

- Micro invasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- Masse associée
- Mastectomie
- À discuter en cas d'oncoplastie pour lésion étendue

#### Pour les lésions infiltrantes :

- Lésion infiltrante non T4

#### Possible en cas de :

- Antécédent de chirurgie mammaire ou axillaire et/ou de radiothérapie mammaire sans geste ganglionnaire axillaire préalable
- Grossesse : GS isotopique, en privilégiant un protocole « court » sur 1 jour pour diminuer l'activité injectée
- Chez l'homme avec les mêmes indications
- Récidive mammaire en alternative à un curage axillaire :
  - si pas de geste axillaire initial
  - Un deuxième GS peut être discuté au cas par cas si l'examen clinique et l'écho axillaire sont négatifs; dans ce cas, il est recommandé de réaliser une lymphoscintigraphie préopératoire (risque de migration ectopique)
- Tumeurs multicentriques et multifocales

#### En cas de chimiothérapie néoadjuvante (CNA) : TEP initiale recommandée

- **N0 initial** (évaluée par clinique + imagerie + cytologie si écho suspecte +/- TEP FDG) : **procédure du ganglion sentinelle**
- **N+ initial** prouvé cytologiquement ou histologiquement avant traitement systémique : **curage axillaire**.
  - **Option** : Ganglion sentinelle si tous les critères suivants :
    - N1 initial ( $\leq 3$ ggl) **avec clip ou marquage ganglion positifs en début de prise en charge**
    - TNBC ou HER2 amplifié
    - réponse complète échographique et TEP
    - double traceur isotopique et colorimétrique

- au moins 3GS prélevés, en emportant les ganglions initialement positifs
- pas de T4 initial

(Cf recommandations ESMO 2017, NCCN 2021, Yang *et al.* Breast Cancer Res Treat 2017, Kahler-Ribeiro-Fontana *et al.* Eur J Surg Oncol 2020)

### Curage axillaire d'emblée

- Atteinte axillaire prouvée lors du bilan pré-thérapeutique par un examen cytologique ou histologique d'atteinte axillaire lors du bilan préopératoire (cf option pour N1 avec réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante)
- Tumeur T4, même après traitement néoadjuvant et quelle que soit la réponse clinique ou radiologique au traitement
- Absence de GS retrouvé pour les lésions infiltrantes

Le curage axillaire doit être limité aux 1er et 2ème niveau de Berg. La dissection du 3ème niveau peut être effectuée seulement si des ganglions macroscopiquement métastatiques sont retrouvés dans les premiers niveaux.

### Indications de curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement du GS

- Cellules isolées : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire
- Micrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire sauf après CNA
- Macrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire si tous les critères suivants sont présents :
  - ✓ non pT4
  - ✓ Indication de traitement médical (hormonothérapie et/ou chimiothérapie et/ou anti HER2) adjuvant
  - ✓ ≤ 2 GS+ (quel que soit le nombre de ganglions prélevés)
  - ✓ Absence d'envahissement résiduel évident du creux axillaire au bilan d'extension (réponse complète échographique et TEP si réalisé)
  - ✓ Absence de contre-indication à la radiothérapie

En l'absence de reprise du curage, une irradiation axillaire sera effectuée.

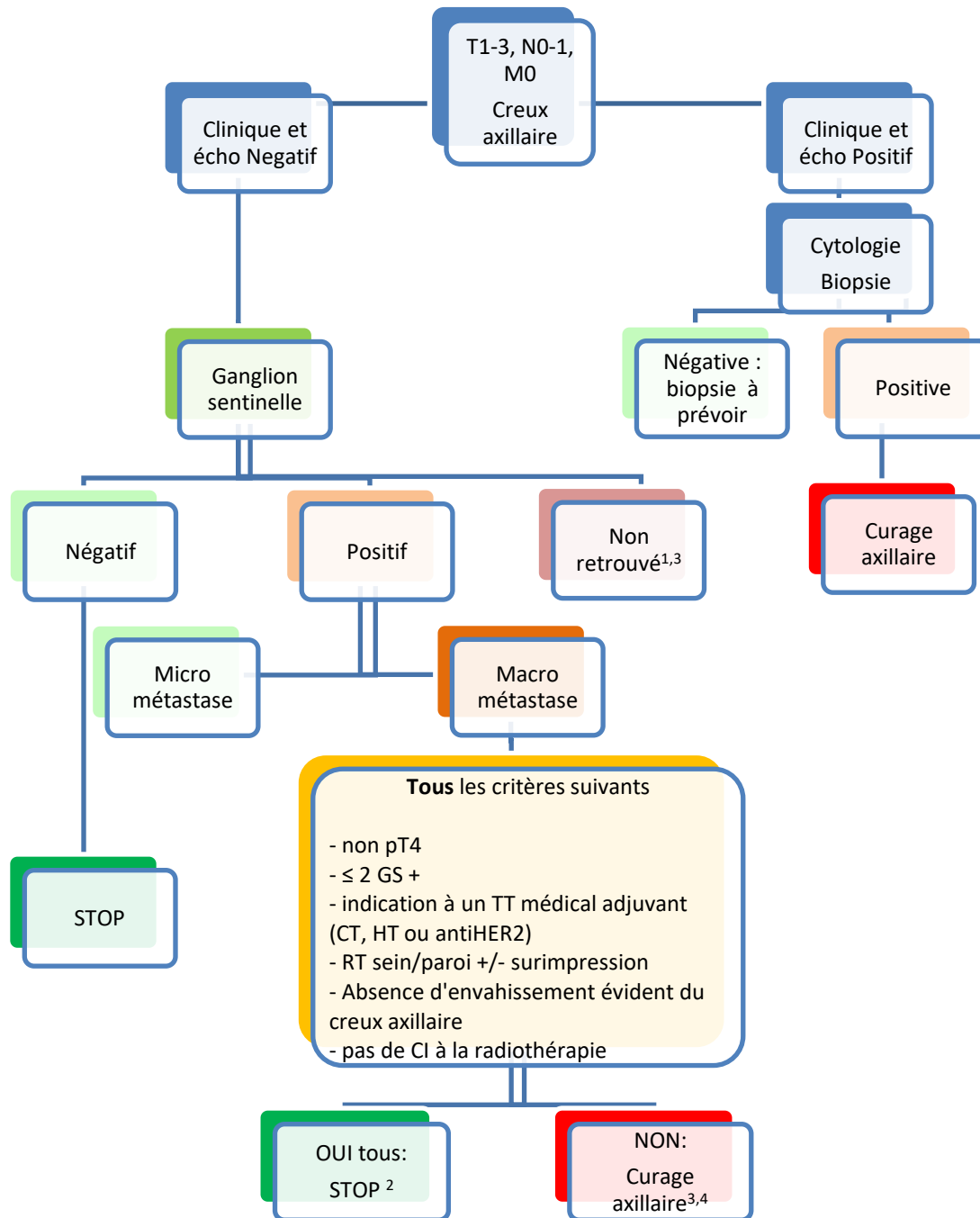
Si ≥5 ganglions sentinelles prélevés, on pourrait surseoir à une irradiation axillaire complémentaire.

### Possible abstention du GS : découverte fortuite ou d'emblée si tous les critères

- **T1a/b et N0**
- **luminal A**
- **âge > 70 ans**
- **et/ou comorbidités majeures**
- **et découverte fortuite**
- **Echographie axillaire obligatoire**

- **Tumeur papillaire encapsulée**

Ganglions : arbre de décision chirurgical si chirurgie première



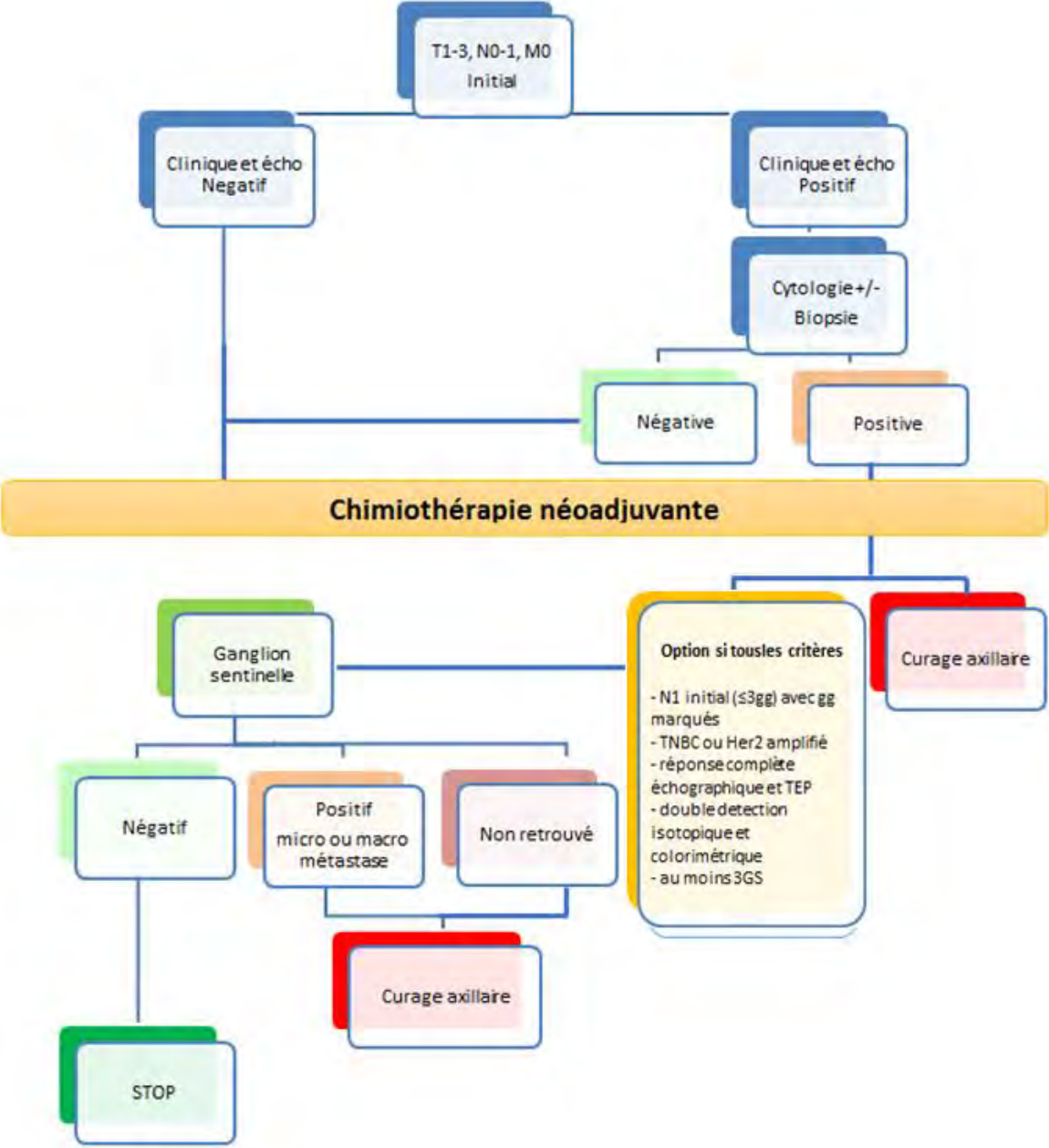
<sup>1</sup>. Pour les patientes N0 clinique qui ont eu une mastectomie et pour lesquelles une RT est prévue, une radiothérapie axillaire peut être proposée à la place du curage axillaire pour le traitement locorégional.

<sup>2</sup>. Considérer la radiothérapie axillaire pour les patientes à haut risque (cf chapitre Radiothérapie)

<sup>3</sup>. Pour des patientes sélectionnées qui présentent des tumeurs favorables ou qui ont sévères comorbidités, dont l'âge, l'indication d'un curage axillaire complémentaire peut être discutée en RCP.

<sup>4</sup>. En cas de mastectomie et respect de tous les autres critères ACOSOG, l'absence de reprise de curage axillaire avec radiothérapie du creux axillaire est une option (AMAROS).

Ganglions : arbre de décision chirurgical après chimiothérapie néoadjuvante



## CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS

### Chimiothérapie et blocage HER2 en situation adjuvante

Points particuliers :

- Si 2eme indication de CT adjuvante : RCP systématique
- Adjonction pertuzumab au Trastuzumab (AMM européenne): non remboursé (LOE1, tumeurs N+)

Cancers du sein ADJUVANT	Standard	Options
<b>Triple négatifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dense 4 cycles de AC60/E90C600 q 14 jours suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petits cancers triple négatifs (pT1 pN0): EC standard q 3 semaines x 3-4 cycles, puis 3-4 cycles de taxanes</li> <li>• Option: platine si N+ en combinaison au paclitaxel si forme grave</li> <li>• Femme âgée ≥ 70 ans : 4-6 Docetaxel + Cyclophosphamide ; schémas séquentiel et/ou dose-dense uniquement en option, si en très bon état général (G8 ≥ 14) et après évaluation oncogériatrique</li> <li>• Dose dense : Option EC75/750</li> <li>• CMF-paclitaxel séquentiel en option en retraitement ou contre-indication anthracyclines</li> <li>• Option Capecitabine metronomique post séquentiel adjuvant pour des formes graves (<b>SYSUCC</b>)</li> </ul>
<b>HER2+++</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 EC90-100/AC suivis de 4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 1 an au total</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Option : 3 cycles de EC suivis de 3 cycles de taxanes + trastuzumab</li> <li>• Option : 4 EC puis 4 taxanes + trastuzumab ET pertuzumab si N+ cancer agressif et remboursement possible</li> <li>• Schéma APT/Tolaney : Paclitaxel 80 hebdo 12 injections + Trastuzumab 1 an, réservé à des cancers du sein pT1 pN0</li> <li>• Jones : 4 TC trastuzumab si CI aux anthracyclines/âge</li> <li>• En cas d'exposition antérieure ou CI aux anthracyclines 4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou 6 Docetaxel 75 carboplatine AUC5 Trastuzumab</li> </ul>

		<p>(TCH) puis - Trastuzumab pour 1 an au total</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un schéma dose-dense peut être une option si N+/prolifération élevée</li> <li>• Cancer RH+ haut risque: neratinib en séquentiel si obtention du remboursement (AMM européenne)</li> <li>• Femme âgée ≥ 70 ans : 4 Docetaxel + Cyclophosphamide + trastuzumab ; séquentiel uniquement en option, si en très bon état général (G8 &gt;= 14) et après évaluation oncogériatrique</li> <li>• Option pour EC: EC75/750</li> </ul>
<b>Luminaux RH+ si chimiothérapie indiquée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-4 EC 100 ou 4 AC60 suivis de 3-4 cycles de docetaxel q 3 semaines ou 9-12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-6 docetaxel Cyclophosphamide (femme âgée ≥ 70 ans : chimiothérapie en option uniquement car hormonothérapie seule = référence )</li> <li>• Un schéma dose dense peut être une option chez les patientes pN+</li> <li>• 4-6 docetaxel Cyclophosphamide (CI aux anthracyclines)</li> <li>• Option pour EC: EC75/750</li> <li>• EC90 x 6 (contre-indication aux taxanes)</li> </ul>
<b>RH+ ou TNBC avec mutation germinale BRCA1/2, à haut risque de rechute</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib adjuvant pendant 1 an (étude OLYMPIA positive sur la iDFS à 3 ans, remboursement en attente, cf paragraphe ci-dessous « inhibiteur de PARP en adjuvant »)</li> </ul>	

## Inhibiteur de PARP en adjuvant

### Population cible

- Maintien des indications classiques de consultation oncogénétique.
- Indications théranostiques :
  - TNBC isolé et unilatéral >60 ans
    - A partir de T2 ou N1 en situation néoadjuvante
    - Délai des résultats : le temps du néoadjuvant = 4 mois au maximum
  - RH+ isolé et unilatéral > 40 ans
    - Tout néoadjuvant sans pCR RCBII et III
    - Délai des résultats : le temps de la radiothérapie adjuvante = 2 mois au maximum

## Stratégie diagnostique dans l'indication théranostique exclusive

- Information avec consentement et déclaration d'un généticien référent (à valider sur le plan de l'information et le caractère informatif incomplet de l'analyse tumorale négative).
- 2 circuits possibles :
  - screening sur constitutionnel
  - screening sur tumeur et confirmation sur constitutionnel
- si variant pathogène et probablement pathogène classe IV ou V : consultation génétique obligatoire

## Modalités de prescription

Traitement par olaparib dans le cadre des critères de l'étude OLYMPIA (Tutt et al, NEJM 2021).

## Hormonothérapie adjuvante

### Recommandations générales :

\* En situation adjuvante, l'hormonothérapie par tamoxifène (TAM) doit débuter en fin de radiothérapie en raison du risque potentiel de toxicité cutanée et pulmonaire (Pierce 2005; Yavas 2013). Par contre, l'hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase (IA) peut être démarrée en même temps que la radiothérapie, car l'utilisation concomitante des IA ne semble pas augmenter la toxicité de la radiothérapie (Azria 2010 ; Ishitobi 2014).

\* Toute patiente qui se voit prescrire une hormonothérapie doit **être informée oralement par le médecin prescripteur** (+ livret patients si possible) des intérêts, modalités de prise, effets secondaires de ce traitement. L'absence de contre-indication sera vérifiée par le prescripteur.

\*Des mesures d'aide à l'adhérence thérapeutique seront proposées si disponibles

### Mesures spécifiques

- **Pour le Tamoxifène** : échographie pelvienne de référence obligatoire.
- **Pour les anti-aromatases** : ostéodensitométrie et bilan lipidique de référence à prévoir ++
- Les anti-aromatases ne se prescrivent qu'en post-ménopause avérée ++++
- Le statut pré-chimiothérapie est pris en compte pour l'indication de traitement. **L'aménorrhée chimio-induite ne suffit pas comme critère de ménopause.**

## Patiente non ménopausée

Référence actuelle : Tamoxifène 5 ans

### Options

- Association suppression de la fonction ovarienne (SFO) + exemestane ou SFO +Tamoxifène (Francis, NEJM, 2018)
  - Indications : patientes ayant reçu une chimiothérapie
  - Expliquer les bénéfices et risques potentiels de l'association. L'association avec l'exemestane a montré une supériorité modérée par rapport au tamoxifène (en



termes de SSR) mais pas de bénéfice en survie globale. La tolérance peut être limitante.

- Etre vigilant à la tolérance gynécologique
- Pour la décision de suppression de la fonction ovarienne, on peut s'aider du score composite : <https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>
- La suppression de la fonction ovarienne peut être obtenue par des agonistes de la LHRH administrés tous les 28 jours (à préférer aux formes trimestrielles), l'ovariectomie bilatérale peut être une option.
- Durée de l'association : 5 ans

Un échappement aux agonistes est observé chez >10% des patientes ayant reçu de la chimiothérapie antérieurement. Si suspicion clinique d'échappement (saignement, disparition des bouffées de chaleur) : faire dosages hormonaux (FSH, LH, E2). Dossier à discuter en RCP.

## Périménopause

Pour les patientes non ménopausées au diagnostic et qui le deviennent en cours de traitement, les recommandations sont les suivantes (accord d'experts) : switcher le tamoxifène pour une antiaromatase si :

- Aménorrhée post chimiothérapie définie par : âge  $\geq$  52 ans ET arrêt des règles > 1 an ET dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause
- Ménopause spontanée : âge  $\geq$  52 ans ET arrêt des règles > 1 an ET dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause

Recontrôler les dosages hormonaux à 3 mois du début du traitement.

## Patiente ménopausée

Définition : statut au diagnostic :

- Age > 60 ans ou
- Age > 50 ans et aménorrhée spontanée depuis 1 an
- Ou annexectomie bilatérale;

Référence actuelle : Inhibiteurs de l'aromatase pour 5 ans

### Option

- Séquentiel inhibiteurs de l'aromatase 2,5 ans puis Tamoxifène 2,5 ans
- Tamoxifène si CI ou intolérance aux IA

## Après 5 ans

### *Indications :*

Si N+ ou N- à haut risque (T2/T3, et haut grade ou haut risque génomique et hormonosensibilité élevée) : proposer prolongation de l'hormonothérapie adjuvante pour un total de 10 ans, en expliquant les bénéfices attendus (réduction du risque de récives de cancer du sein, prévention de

nouveau cancer du sein primaire controlatéral, réduction de la mortalité pour cancer du sein démontrée seulement avec 10 ans de TAM) et les risques potentiels (TAM : risque thromboembolique et cancer de l'endomètre ; IA : risque de fractures et d'évènements cardiovasculaires) (Burstein 2019).

A noter qu'il n'y a pas de données sur la prolongation de l'hormonothérapie après 5 ans de suppression ovarienne+ TAM ou IA chez les patientes non ménopausées.

Il est possible de s'aider du score CTS5 (<https://www.cts5-calculator.com/>) qui évalue le risque de récurrence après 5 ans d'hormonothérapie, et qui répond à 3 classes

- Bas risque : on propose arrêt à 5 ans
- Risque intermédiaire : décision médicale partagée avec la patiente
- Risque élevé : proposer la prolongation.

Ce score a été développé chez des patientes ménopausées ayant participé à l'étude ATAC.

### *Modalités*

De manière générale, adapter la durée à la tolérance

Après 5 ans de Tamoxifène :

1. Si ménopausée : proposer anti-aromatase pour 5 ans (réf. MA17 ; NSAPB B-33). Poursuivre le tamoxifène est valide.
2. Si non ménopausée : poursuite du Tamoxifène jusqu'à 10 ans maximum (réf. Al-Mubarak, PLoS one 2014, essais Attom et ATLAS)

Après 5 ans d'anti-aromatase: poursuite IA envisageable jusqu'à 7-8 ans de traitement, maximum 10 ans, selon le contexte et la tolérance (réf. MA17, Burstein 2018, ABCSG 16).

## TRAITEMENTS MEDICAUX : ARBRES DE DECISION

Après RCP (et seulement si score G8 > 14 pour les patientes ≥ 70 ans)

Néoadjuvant : voir chapitre « néoadjuvant »

Tumeurs RE+ / HER2-, pT > 1 cm

### *Rappel des principes généraux*

\*Le risque des cas complexes doit être évalué préférentiellement sur les critères clinicopathologiques à l'aide d'outils décisionnels de type PREDICT (niveau de preuve : accord d'expert)

[<https://breast.predict.nhs.uk/>] :

La décision de chimiothérapie adjuvante peut être prise en fonction du bénéfice estimé en survie globale à 10 ans de celle-ci : <sup>1</sup>

- < 2% : pas de test génomique, pas de CT
- Entre 2 et 5% : test génomique possible, et CT si risque métastatique >10% à 10 ans
- >5% : pas de test génomique, CT adjuvante

<sup>1</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34/resources/tumour-profiling-tests-to-guide-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-pdf-1053750722245>

\*\* Pour les tests génomiques (cas équivoques non complexes) :

- La prescription est effectuée dans le cadre d'une RCP
- Le recueil des données clinicopathologiques et moléculaires dans une base est obligatoire dans le cadre du RIHN (transmission annuelle des données exhaustives et contributives)
- La patiente doit être informée de la réalisation du test (décision partagée); le circuit de demande est organisé de façon à rendre les résultats du test dans les meilleurs délais
- Le présent référentiel est conforme au rapport de l'HAS
- [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation)

### REMARQUE GENERALE

Les données récentes suggèrent (N0) et démontrent (1-3 N+) un bénéfice différent de la chimiothérapie selon l'âge, en cas de test génomique bas ou intermédiaire

#### Si pN0 (TAILORX, Mindact)


- pas de bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes ménopausées si test génomique bas risque ou intermédiaire (RS<26 ou équivalent)
- bénéfice potentiel de la chimiothérapie chez les femmes non ménopausées avec un score de risque intermédiaire (RS 11-25) voire même bas (Mindact)

#### Si p1-3 N+ (RxPonder, Mindact)

- Pas de bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes ménopausées si test génomique bas risque ou intermédiaire (RS<26 ou équivalent)
- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes non ménopausées avec un score de risque intermédiaire ou bas (RxPonder, Mindact)

## Définir le risque clinique (pT1c+)

Définition clinique, complétée par Predict UK si besoin. Seules les situations intermédiaires indiqueront un test génomique

	Haut (1 critère suffit)	Intermédiaire	Bas (tous critères nécessaires)
Clinique	pT3 pN1+ préméno pN2+ postméno Grade III	Autres situations	pT1 pN0/i+/mi Grade I RE+ et RP+ ( $\geq$ Allred 4) KI67<15-20% Pas d'embolies
Predict UK	Prédiction bénéfice CT en survie globale > 5% à 10 ans	2% $\leq$ Bénéfice CT $\leq$ 5% 	Prédiction bénéfice CT en survie globale < 2% à 10 ans

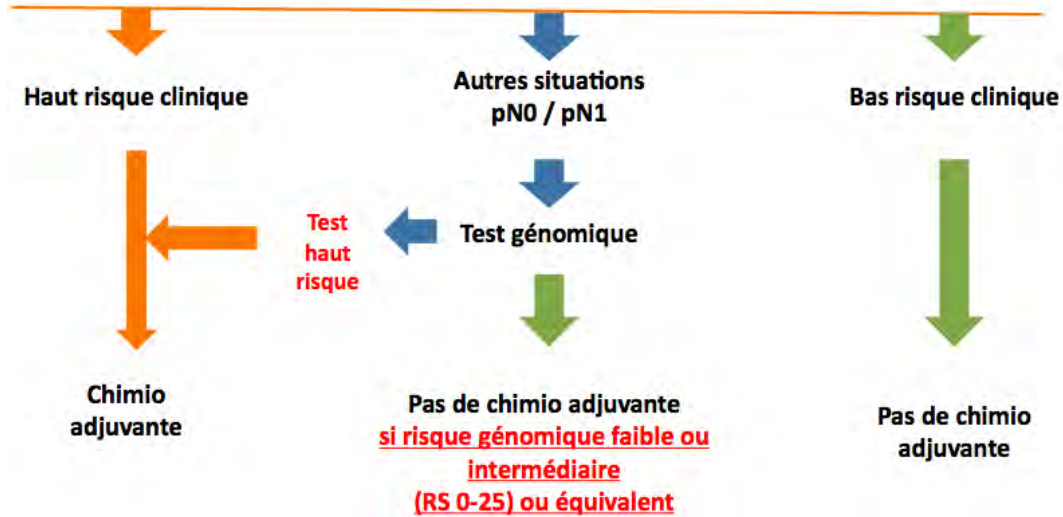
**TEST GENOMIQUE**

## Tests génomiques – Cancers RH+ HER2-

Test	Utilisation	Niveau évidence
Oncotype Dx pN0	Décision chimio adjuvante	IA
Oncotype Dx pN1	Décision chimio adjuvante (post ménopause)	IA
Mammaprint pN0 pN1	Décision chimio adjuvante	IA (N0)
Prosigna pN0 pN1	Décision chimio adjuvante	IB
EPclin pN0 pN1	Décision chimio adjuvante	IB
<i>BCI</i>	<i>Bénéfice HT étendue</i>	<i>IIA</i>

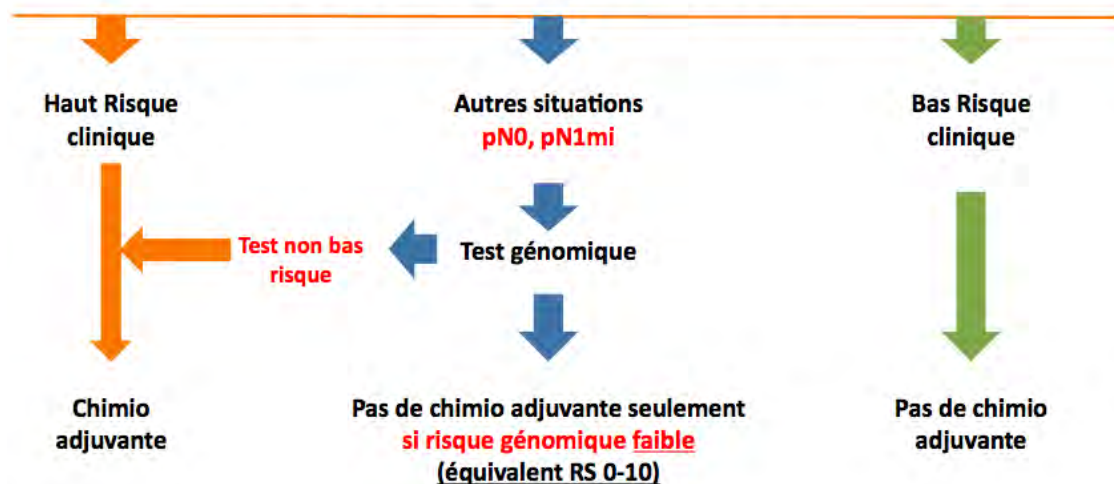
Arbre décisionnel : traitement adjuvant tumeur RE+/HER2-, pT>1 cm : patiente ménopausée

## Arbres adjuvant RE+/HER2- Patiente Ménopausée

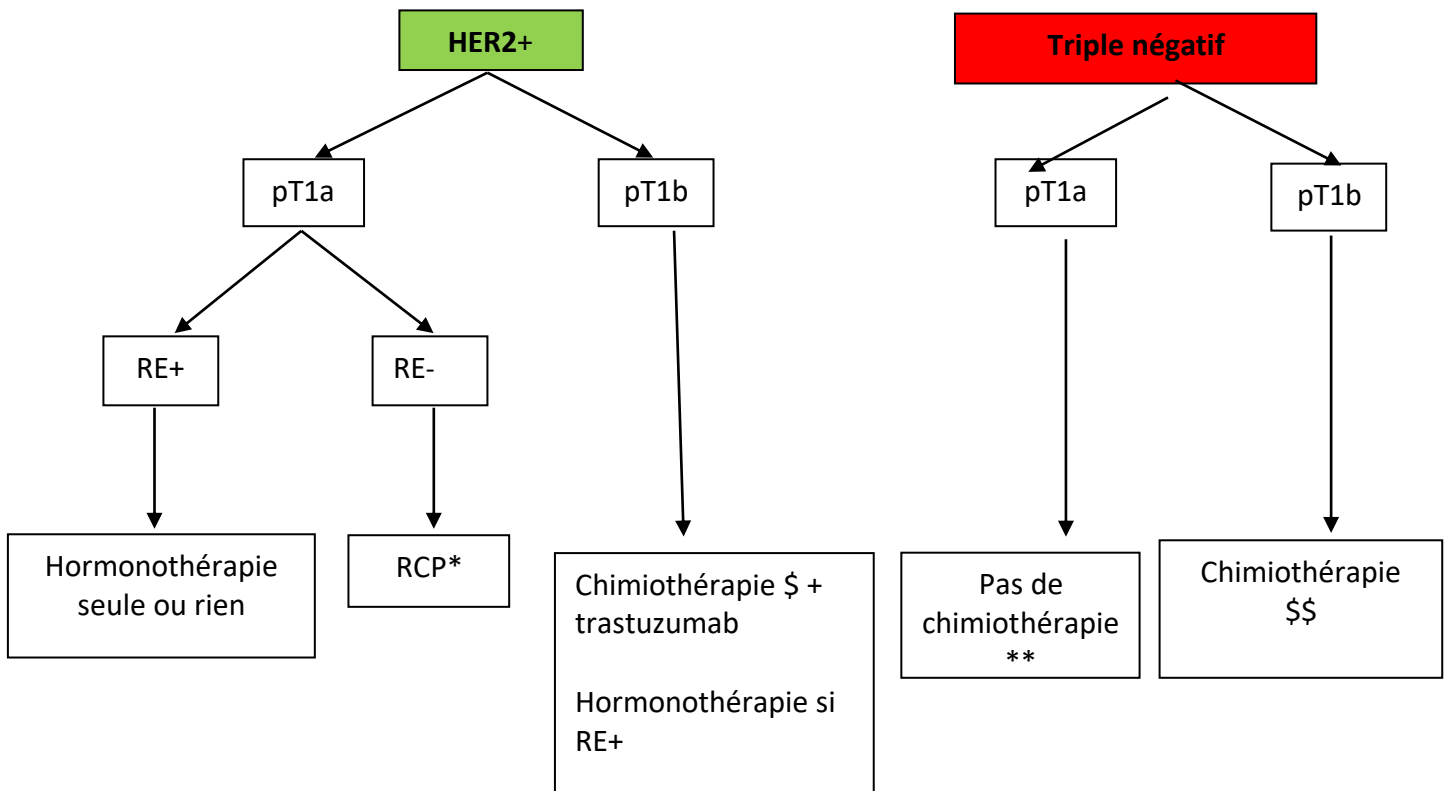


Arbre décisionnel : traitement adjuvant tumeur RE+/HER2-, pT>1 cm : patiente pré ménopausée

## Arbres adjuvant RE+/HER2- Patiente non ménopausée



## Petites tumeurs pT1ab pN0

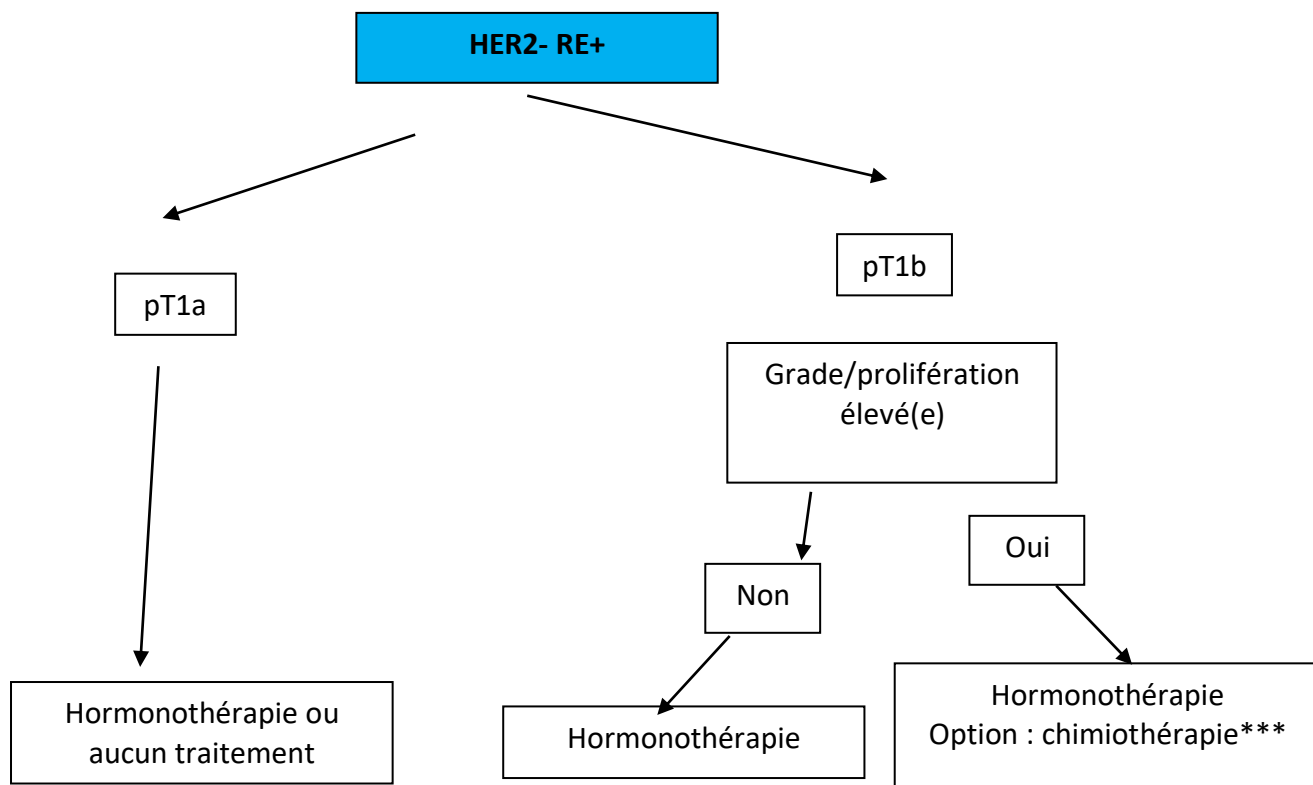


\*Critères de gravité pour les T1a HER2+ : prolifération, grade, emboles vasculaires, âge, RH

§ Modalités raccourcies

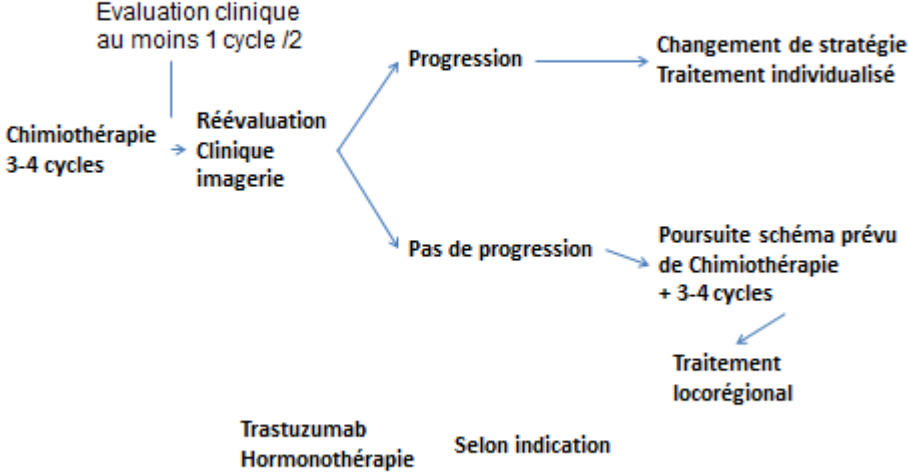
\*\*Critères de gravité pour les T1a triple négatifs : prolifération, grade, âge –

§§Abstention pour formes rares (voir chapitre dédié)



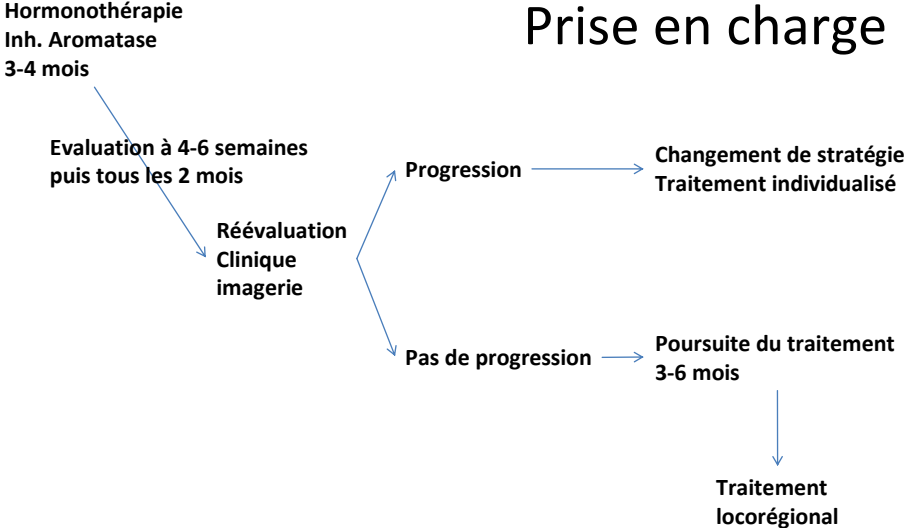
\*\*\*Critères de gravité pour les T1ab HER2- RE+ : prolifération, RP, âge, grade (T1a : discussion hormonothérapie ; T1b : discussion chimiothérapie); discuter test génomique+++

# Prise en charge





Hormonothérapie néoadjuvante : déroulement



## Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase adjuvante

Les biphosphonates sont une option en situation adjuvante chez les patientes ménopausées (incluant les patientes sous analogues de la LHRH) avec cancer du sein de stade I-III, indépendamment du statut RH et de la durée de la ménopause ([Dhesy-Tind et al 2017](#), [Métaanalyse EBCTCG 2015](#)).

- Traitement : zoledronate (4 mg iv/semestrielle) ou clodronate (1600 mg/j) (à noter que l'efficacité du clodronate n'a jamais été testée chez les patientes sous IA) en combinaison avec calcium et vitamine D (respecter les 2 heures d'intervalle entre BisPhosphonates et calcium/vit D)
- Durée : de 2 à 3 ans (clodronate max 3 ans ; zoledronate max 5 ans)
- Attention à : bilan dentaire, fonction rénale et calcium (patientes sous zoledronate) ; troubles de la vision

Aucune indication de denosumab en situation adjuvante dans les cancers du sein en dehors du traitement d'une ostéoporose avérée (ou essais cliniques).

## RADIOTHERAPIE des FORMES INFILTRANTES

### Indications après chirurgie première

1/ Après **chirurgie conservatrice** (définie par des berges saines et un résultat esthétique satisfaisant): (*Arbre décisionnel 1*)

- \* La référence est une irradiation adjuvante de l'ensemble du sein.
- \* La surimpression du lit opératoire est indiquée si l'âge est < 50 ans. Elle peut être proposée si âge ≥ 50 ans avec au moins un facteur parmi: grade III, embolies vasculaires, phénotype triple négatif.

2/ Après **mastectomie totale** : irradiation de la paroi thoracique (*Arbre décisionnel 2*) :

- \* pT3-T4
- \* Deux facteurs parmi : âge < 40 ans, pT2, embolies, grade III.
- \* Berges *latérales* atteintes (exérèse R1)
- \* pN+

3/ Indications pour les **aires ganglionnaires** après geste axillaire (*Arbre décisionnel 3*): sous réserve du respect des contraintes dosimétriques et selon la balance bénéfices risques :

- **Ganglion sentinelle** :
  - \* pN0, mi, i+: pas d'indication d'irradiation des aires ganglionnaires
  - Option en cas de tumeur **centrale/interne** : irradiation CMI et niveaux 3-4 (option)
    - Tumeur classée pT3
    - ou présence de 2 critères ou + : âge ≤ 40 ans, pT2, embolies, grade III
  - \* pN+ macrométastatique en l'absence de curage : irradiation de l'ensemble des aires ganglionnaires (CMI, niveaux I à IV, interpectoral)
- **Curage axillaire** (sous réserve d'un nombre minimal de ganglions examinés ≥ 6) :

\* pN0, mi, i+: pas d'indication d'irradiation des aires ganglionnaires

Option en cas de tumeur **centrale/interne** : irradiation CMI et niveaux 3-4 (option)

- Tumeur classée pT3
- ou présence de 2 critères ou + : âge ≤ 40 ans, pT2, emboles, grade III

\* pN+ macrométastatique : CMI, niveaux II à IV (aires sus et sousclaviculaires)

+ niveau I (axillaire inférieur) en cas :

- Envahissement ganglionnaire > 50 %
- Ou nombre de ganglions examinés insuffisants (<6 ganglions au curage)

## Définition des volumes et fractionnement

### Définition des volumes

- **Volumes cibles :**

- Totalité de la glande mammaire incluant les possibles prolongements glandulaires axillaires
- Lit tumoral : basé sur l'examen clinique initial pré-opératoire (schéma), l'imagerie pré-opératoire (mammo-échographie, IRM, scanner), le compte-rendu opératoire et les clips, le CR anatomopathologique (taille tumorale, berges).
- Paroi thoracique : incluant le tissu sous cutané et la cicatrice après mastectomie totale

- **Contourage des volumes cibles (à adapter au cas par cas selon le type de chirurgie) :**

- Situation post-opératoire sans prothèse : recommandations ESTRO 2016
- Situation post-opératoire avec prothèse (recommandations ESTRO 2019 : en cours de validation)
- Cas particulier : DLI (décubitus latéral isocentrique) (atlas Cancer Radiothérapie 2020)

- **Contourage des OAR (à adapter en fonction des volumes cibles) selon le RECORD 2021.**

### Dose et fractionnement

- Traitement **hypofractionné modéré** : réservé à l'irradiation du sein seul sans les aires ganglionnaires (en étant vigilant si seins volumineux) : 40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy, 5 jours par semaine sur 3 semaines (schéma de référence essai START B) +/- boost.
  - Le schéma de référence pour le boost est normofractionné en séquentiel (10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy).
  - Le schéma hypofractionné pour le boost en séquentiel est une option (niveau de preuve très faible).
- Traitement **normofractionné** : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 5 semaines +/- boost de 16 Gy en 8 fractions de 2Gy, 5 jours par semaine sur 1,5 semaine.
  - Le boost intégré est une option avec 50,4 Gy sur le sein et 63 à 64,4 Gy sur le boost en 28 fractions de 1,8 Gy et 2,25 à 2,3 Gy respectivement, 5 jours par semaine sur 5,5 semaines.

- Traitement très hypofractionné (en option) : réservé à l'irradiation du sein sans les aires ganglionnaires, chez les patientes selon les critères d'éligibilité des études mentionnées.
  - 28,5 Gy en 5 fractions de 5,7 Gy, 1 jour par semaine sur 5 semaines (essai UK FAST) ([Brunt JCO 2020](#))
  - 26 Gy en 5 fractions de 5,2 Gy, 5 jours par semaine sur 1 semaine (essai FAST FORWARD) ([Brunt Lancet 2020](#)).

## Technique

- Le traitement de référence est effectué chez une patiente en décubitus dorsal selon une technique conformationnelle 3D.
- Un traitement en **inspiration bloquée** est recommandé, quand il est possible, pour le côté gauche et en cas de traitement de la CMI, sauf en cas d'irradiation mammaire seule en DLI.
- La radiothérapie conformationnelle avec **modulation d'intensité** (RCMI, VMAT, Tomothérapie) est recommandée pour les irradiations bilatérales, les pectus excavatum, les irradiations ganglionnaires ou anatomiquement complexes pour lesquelles les contraintes de doses ne peuvent être respectées en 3D conformationnelle. Dans les cas d'utilisation de RCMI, la dose au niveau du sein controlatéral doit être systématiquement évaluée avec une vigilance particulière pour les femmes très jeunes et en cas de prédisposition génétique.

## Contraintes de dose d'irradiation

- Pour les contraintes d'irradiation : se référer aux recommandations **RECORAD 2021**.
- Concernant la dose cardiaque : **la plus faible possible**, objectif : D<sub>my</sub> < 5 Gy.
- Concernant le sein controlatéral : **la plus faible possible** en particulier pour les patientes jeunes < 40 ans et/ou avec prédisposition génétique.

## Indications spécifiques

- **Irradiation partielle du sein :**

L'irradiation partielle du sein (IPS) est **une option** pour les patientes avec **faible risque de récurrence**. Tous les critères suivants sont **requis** :

- Age > 50 ans
- pT1N0
- grade I-II
- RH+
- Présence de DCIS possible (option) sauf si grade III, nécrose, DCIS extensif
- Absence d'embolies
- Berges saines.

Les techniques envisageables sont :

- radiothérapie externe : essai IMPORT Low ([Coles, Lancet Oncol 2017](#))
- curiethérapie interstitielle : essai du GEC ESTRO (HDR ou PDR) ([Strnad, Lancet Oncol 2016](#))

- En cas de **tumeur du sein en place non opérée (radiothérapie exclusive)** : irradiation selon un schéma normofractionné: 50 Gy sur le sein + boost sur la tumeur en place de 20 à 26 Gy.
- En cas d'atteinte des berges (**exérèse R1**) sans reprise chirurgicale possible, indication à une irradiation avec boost dont le niveau sera déterminé au cas par cas.

- **Cancer du sein métastatique d'emblée :**

En cas de bonne réponse métastatique et après stabilisation de celle-ci, aux traitements systémiques deux options peuvent être proposées: chirurgie + radiothérapie ou radiothérapie exclusive. La radiothérapie concernera alors la maladie locorégionale macroscopique initiale ([Pons Tostivint Critical Rev Oncol Hematol 2021](#)). Il n'y a pas d'indication à une irradiation de la CMI sauf atteinte initiale.

- En cas de **carcinome mammaire occulte** révélé par une atteinte ganglionnaire (cTON+):

L'irradiation mammaire et ganglionnaire est indiquée : irradiation mammaire à la dose de 50 à 54 Gy en fractionnement classique ; irradiation ganglionnaire 50 Gy en fractionnement classique.

- **Séquences inversées :**

Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour recommander une **inversion de séquence** (radiothérapie pré-opératoire) hors protocole de recherche.

- **Ré irradiation (niveau de preuve faible) :**

Une ré irradiation peut être envisagée **au cas par cas**. L'indication doit être validée collégalement en RCP et/ou staff de radiothérapie. La décision est partagée avec la patiente, qui doit être informée de la balance bénéfices risques.

- En cas de **second traitement conservateur** dans le cadre d'une recherche clinique : Une ré irradiation par irradiation **partielle** doit être discutée, par curiethérapie interstitielle (GEC-ESTRO) ([Hannoun-Levi Radiother oncol 2013](#)) ou radiothérapie externe (essai RTOG 1014) ([Arthur, JAMA oncol 2019](#)), en tenant compte des doses précédemment reçues.
- Ré irradiation **après mastectomie totale** : une ré irradiation de la paroi thoracique peut se discuter en fonction de l'agressivité de la maladie, de l'intervalle libre, des doses précédemment reçues, le nombre de récidence locale.

- **Association entre la radiothérapie et les traitements systémiques :**

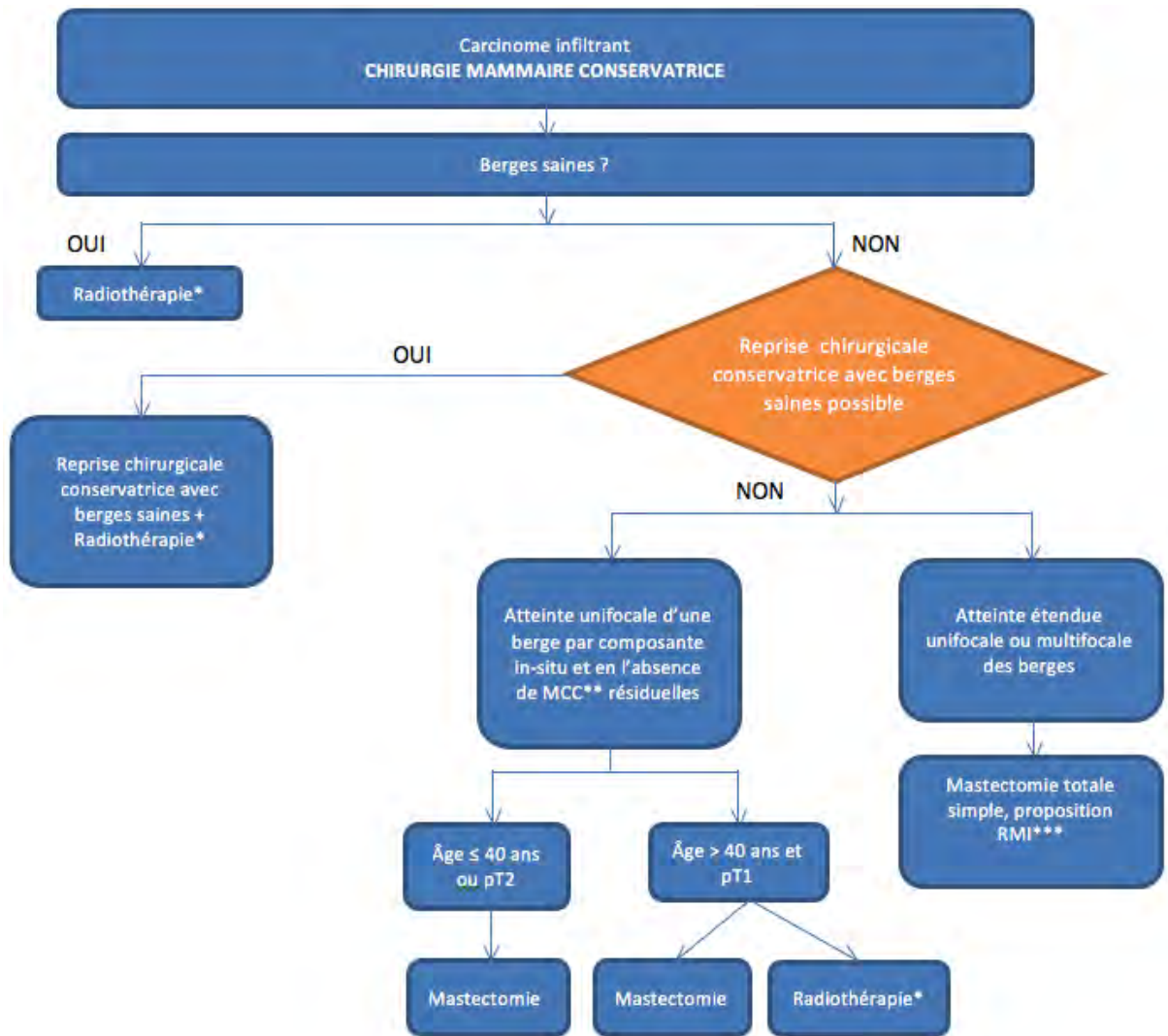
L'indication à une association entre la radiothérapie et les traitements systémiques doit être prise en RCP.

Hormonothérapie :

- Inhibiteurs de l'aromatase : le traitement peut être débuté pendant la radiothérapie.
- Tamoxifène : à débiter après la fin de la radiothérapie.

En cas d'utilisation des nouvelles molécules ciblées en association avec la radiothérapie, la recommandation est de le faire dans le cadre d'essais cliniques avec une surveillance hebdomadaire de la toxicité aigüe selon l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5 (2017).

Arbre 1 : Radiothérapie du sein après traitement conservateur

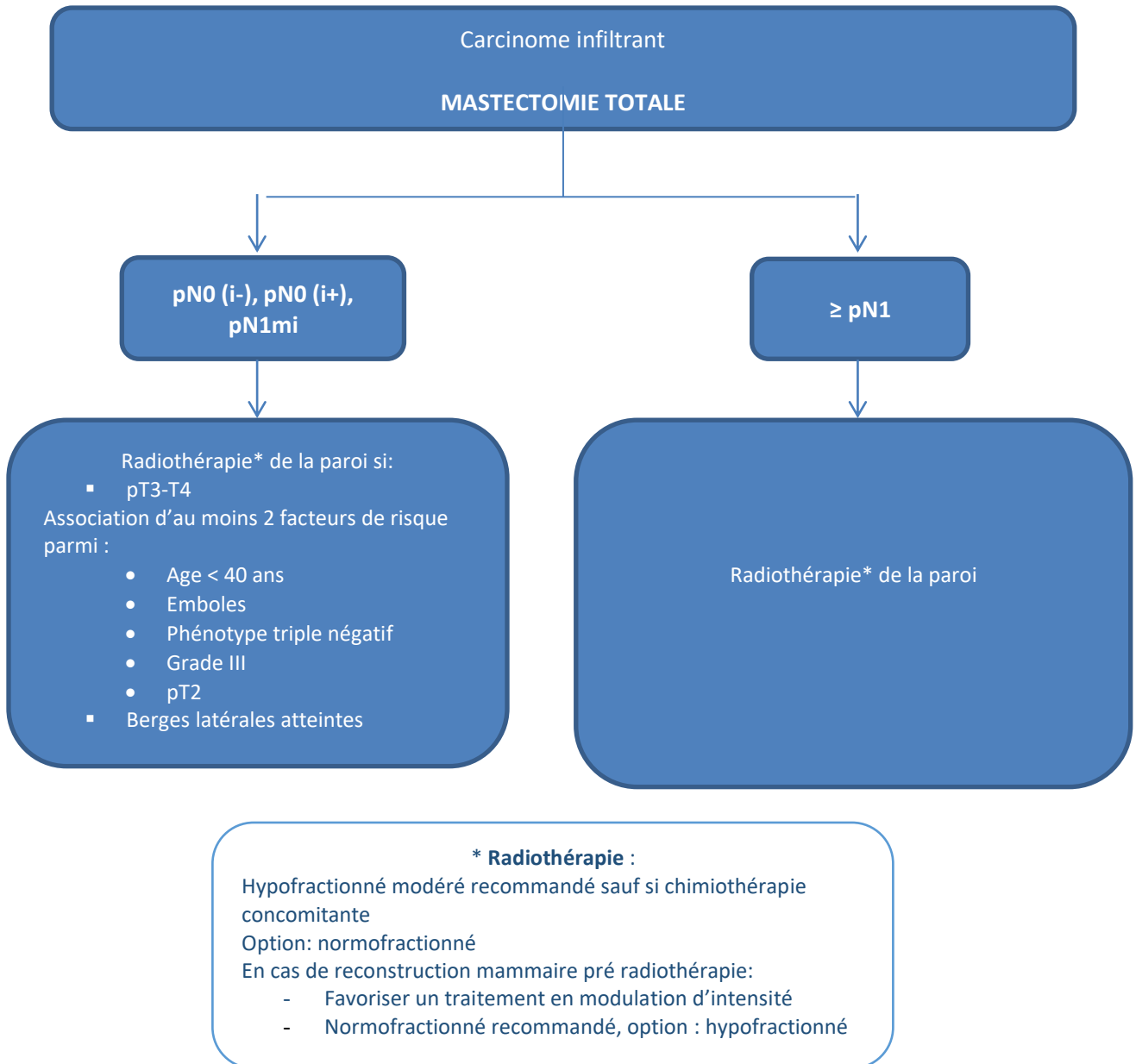


\*\* MCC: Microcalcifications  
\*\*\* RMI: Reconstruction  
mammaire immédiate

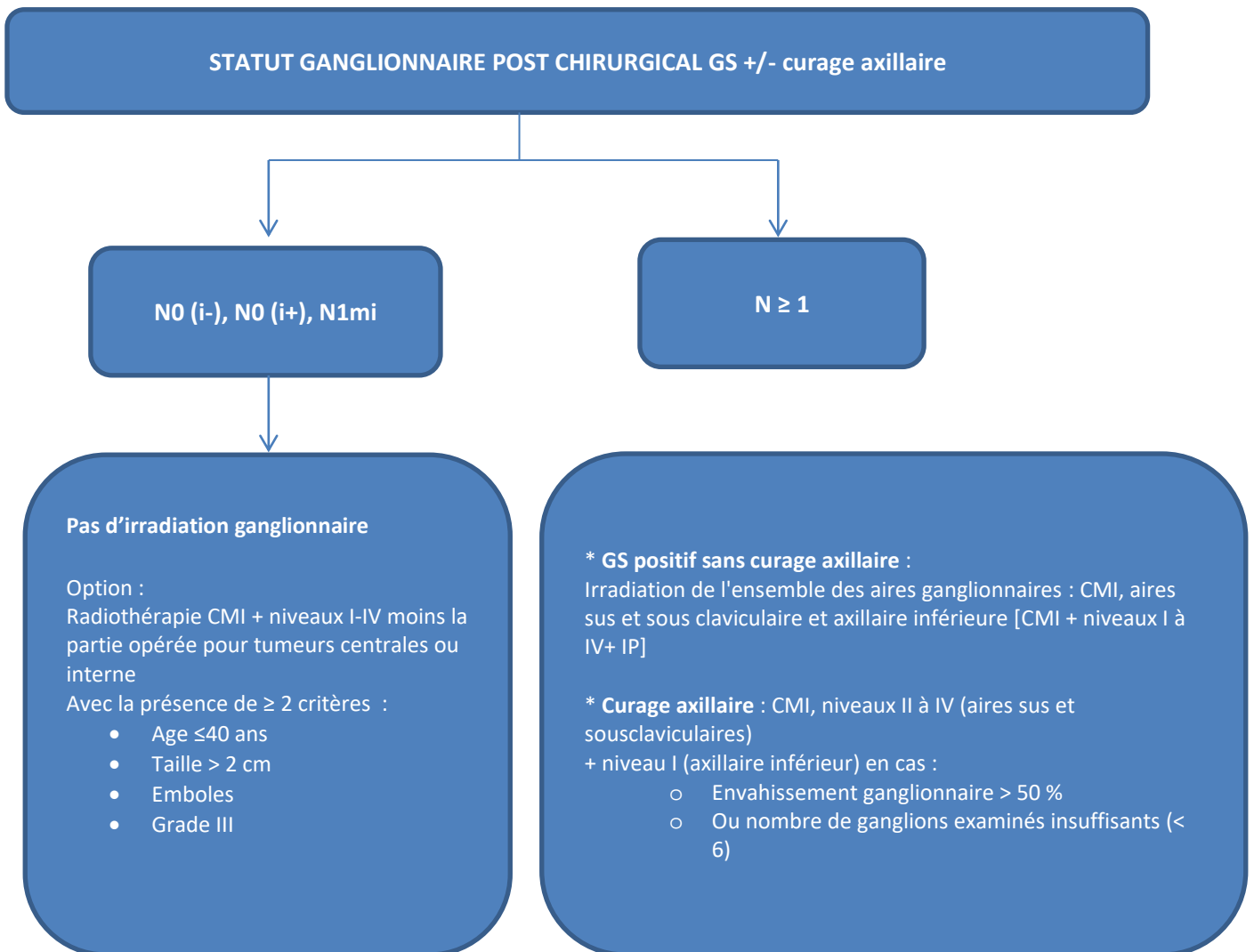
**\* Radiothérapie :**  
Hypofractionné modéré recommandé sauf si chimiothérapie concomitante  
Option : normofractionné et très hypofractionné  
Surimpression du lit opératoire :

- Age < 50 ans
- **En option :** Age ≥ 50 ans avec au moins un facteur parmi: grade III, emboles vasculaires, phénotype triple négatif

Arbre 2 : Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie



### Arbre 3 : Radiothérapie des aires ganglionnaires



#### \*Radiothérapie en cas d'irradiation ganglionnaire:

Standard: Radiothérapie normofractionnée

Option ou dans le cadre d'essais: hypofractionné modéré

- Traitement de tous les volumes à la même dose et avec le même fractionnement
- Traitement en inspiration bloquée recommandé pour le côté gauche et en cas de traitement de la CMI, sauf chez les femmes jeunes chez qui la dose au niveau du sein controlatéral n'est pas acceptable.
- Traitement en modulation d'intensité recommandé si les contraintes dosimétriques le justifient
- Irradiation du sein ou de la paroi associée en cas d'indication pour irradiation ganglionnaire
- L'irradiation du niveau 2 est systématiquement associée à celle du niveau interpectoral (Rotter)



## Radiothérapie après traitement systémique néoadjuvant

Indications de radiothérapie :

- Après chimiothérapie néoadjuvante : prise en compte des critères clinico-radiologiques initiaux pour les indications d'irradiation après chirurgie
- Si patiente initialement **N+** : les indications de radiothérapie ganglionnaire seront basées sur le staging clinico radiologique initial.
- Si initialement **N-** (clinico radiologique) : les indications de radiothérapie ganglionnaire seront basées sur le staging post opératoire.
- **Cas particuliers** : indication d'irradiation des aires ganglionnaires (CMI, niveaux II à IV +/- niveau I axillaire inférieur) dans les cas suivants :
  - ypN0 avec atteinte initiale N+ prouvée
  - ypN0 avec remaniements à l'analyse histologique et statut N0 initial
- Si l'irradiation ganglionnaire est retenue, on réalisera toujours une RT de la paroi ou du sein dans le même temps y compris en cas de réponse complète.

Indication de radiothérapie **avec traitement systémique concomitant** après chimiothérapie néoadjuvante :

- En cas de progression locorégionale ou si la tumeur n'est pas accessible à une chirurgie (au mieux dans le cadre d'essais cliniques)
- Tumeurs HER2+ :
  - Réponse histologique complète : Trastuzumab
  - Absence de pCR : TDM1 (étude de cohorte en cours, essai KATHERINE)
- Tumeurs triple négatives :
  - absence de pCR : capécitabine concomitant (825 mg/m<sup>2</sup> x 2/jour, 5 jours sur 7 pendant l'irradiation) ([Woodward IJROBP 2017](#)).

## FORMES PARTICULIERES

### Homme

#### Résumé

- Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1% des cancers du sein et des cancers de l'homme
- Le contexte génétique (BRCA2) est plus fréquent que chez la femme
- Le traitement locorégional chirurgical repose sur la mastectomie + geste ganglionnaire
- Indications de radiothérapie identiques aux femmes
- Les indications de chimiothérapie sont les mêmes que chez les femmes
- L'hormonothérapie de référence est le tamoxifène

#### Argumentaire

Le cancer du sein chez l'homme (CSH) est une maladie rare qui représente moins de 1% des cancers du sein et moins de 1% des cancers masculins, soit une incidence d'environ 1/100.000 hommes. Le pic d'incidence se situe autour de 60-70 ans.

La plupart des cancers du sein chez l'homme sont du type canalaire infiltrant avec une grande majorité exprimant RE, RP et RA.

Le traitement locorégional repose avant tout sur la chirurgie. La chirurgie de référence du sein est la mastectomie totale. On ne recommande pas de conservation de l'étui cutané pour des raisons anatomiques (accord d'experts).

Le taux d'envahissement ganglionnaire est en général plus élevé que chez la femme. Le statut ganglionnaire peut être apprécié par la technique du ganglion sentinelle avec un bon niveau d'identification ([Giordano, Oncologist 2005](#)).

#### Radiothérapie et traitements adjuvants

Nous ne disposons pas d'études prospectives menées chez les hommes atteints de cancer du sein, et les recommandations thérapeutiques sont calquées sur les recommandations observées chez les femmes. La radiothérapie pariétale et ganglionnaire est fréquemment indiquée compte tenu de la présentation plus souvent avancée que chez la femme. Les critères de décision sont les mêmes que ceux utilisés chez les femmes. Les facteurs prédictifs de rechute locorégionale sont la taille tumorale, le statut des marges d'exérèse, et le statut ganglionnaire.

Les indications de chimiothérapie ainsi comme les différents schémas thérapeutiques utilisés sont également dérivées des indications portées chez les femmes.

Concernant l'hormonothérapie adjuvante, le traitement par tamoxifène reste le traitement standard à favoriser en raison des études retrouvant une meilleure efficacité associée au tamoxifène par rapport aux inhibiteurs de l'aromatase ([Eggemann, J Cancer Res Clin Oncol. 2018](#)).

Dans le cas d'impossibilité d'administration tamoxifène ou traitement précédent par tamoxifène avec indication à un traitement par inhibiteur de l'aromatase, celui-ci devra être administré en association

à un analogue de la LH-RH pour prévenir une élévation du taux d'androgènes, qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité de cette hormonothérapie (Mauras, J Clin Endocrinol Metab. 2000).

Pas d'indication de mastectomie controlatérale prophylactique hors mutation

Une consultation d'oncogénétique sera proposée systématiquement avant 71 ans et après 71 ans si antécédents familiaux évocateurs en raison de la prévalence de mutation germinales prédisposantes.

## Femmes âgées (≥70 ans)

Cette population est fréquente, le pic d'incidence du cancer du sein survenant aux alentours de 60 ans.

### Principes

- L'âge civil n'est pas fiable. L'âge physiologique est le plus important mais il n'est pas appréciable de manière uniforme, le phénomène du vieillissement étant très hétérogène et le pronostic carcinologique étant rapidement confronté, dès 65 ans, aux comorbidités croissantes avec l'âge, en incidence comme en sévérité.
- Un score de dépistage de fragilité est souhaitable à partir de 70 ans avec l'outil G8 (étude INCa Oncodage, voir page suivante) dont le seuil  $\leq 14$  doit conduire à une expertise gériatrique plus exhaustive multidimensionnelle. Compte tenu de la sensibilité élevée du G8, les recommandations récentes favorisent son utilisation systématique à partir de 75 ans, à toute prise en charge initiale (premier diagnostic), et lors d'une modification importante du statut tumoral après un contrôle prolongé (première rechute ou évolution).

### Chirurgie

L'âge n'est pas un critère en soi pour définir la stratégie chirurgicale.

La mastectomie est indiquée en cas de tumeurs volumineuses (non accessible à un traitement néoadjuvant) ou multicentriques ou lorsqu'une radiothérapie post opératoire ne sera pas possible et serait nécessaire. La chirurgie oncoplastique et la chirurgie reconstructrice peuvent être envisagées selon les comorbidités de la patiente.

La technique du ganglion sentinelle doit être privilégiée. Le curage axillaire peut être évité si moins de trois ganglions sentinelles sont positifs et qu'une radiothérapie adjuvante ainsi qu'un traitement systémique est prévu.

### Hormonothérapie adjuvante

- La priorité est d'assurer une observance optimale en tenant compte des différents effets secondaires dont certains, en particulier ostéoarticulaires, peuvent avoir des conséquences importantes sur l'autonomie des patientes. Il faut donc privilégier la tolérance, sachant alterner entre tamoxifène et anti-aromatases.
- Le traitement de référence est de 5 ans. Il peut suivre toutes les extensions discutées chez les sujets plus jeunes, mais doit prendre en compte l'espérance de vie globale.

### Chimiothérapie adjuvante

- Les données publiées (essai clinique ou cohorte) concernant des populations de patients âgés (> 65-70 ans) de taille suffisante pour être représentatives montrent toutes une interaction majeure de l'efficacité de la chimiothérapie avec le statut des RE, l'impact de la chimiothérapie sur la survie

s'effaçant en cas de statut RE+, quels que soient les autres paramètres pronostiques classiques anatomo-cliniques (pT, pN, grade, prolifération, etc.). Par conséquent :

- **Tumeurs RE- : l'utilité de la chimiothérapie adjuvante est parfaitement démontrée** pour ces tumeurs hormonorésistantes, même à un âge avancé, mais le rapport bénéfice-risque dépend de l'espérance de vie qui doit être estimée (> 4-5 ans pour dépasser le pic d'incidence de récurrence de ces phénotypes).
  - **Tumeurs RE+ : l'hormonothérapie seule reste la référence du traitement systémique adjuvant.** Pour les tumeurs présentant certains facteurs pronostiques défavorables, la chimiothérapie peut être discutée en option, mais cette décision doit être justifiée et soumise à RCP formulée en connaissance d'un avis spécifique gériatrique.
- en cas de statut HER2 positif, la chimiothérapie adjuvante doit être complétée systématiquement d'un traitement par du trastuzumab sur 1 an.
- Le risque d'effets secondaires graves (grade 3-5) sous chimiothérapie adjuvante peut être approché par une évaluation gériatrique ou par l'utilisation d'outil de prédiction de la toxicité de la chimiothérapie comme le score CARG-BC. **Le facteur déterminant le plus important est la durée du traitement, avec un seuil de 3 mois.**
- La chimiothérapie adjuvante doit être accompagnée d'une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile dès un risque de 10% compte tenu des conséquences plus graves chez le sujet âgé d'une telle complication.
- Schémas
- **Les schémas standards les mieux documentés/validés** sont : 4 cycles d'anthracyclines type **AC** ou 4 cycles de taxotère cyclophosphamide (**TC**).
  - Par assimilation au schéma 4 TC et à sa durée, mais **sans niveau de preuve élevée**, le schéma 12 séances de **paclitaxel hebdomadaire** est considéré comme une option. Il faut cependant souligner le risque double de neuropathie grade 3-4 aux taxanes après 65 ans (28% vs 14%).
  - Les schémas séquentiels (anthracyclines puis taxanes) n'ont pas été documentés dans la population âgée. **Ils ne peuvent pas être considérés comme des standards** et dépassent le seuil des 3 mois de traitement déterminants pour le risque de survenue de complications graves.

### Radiothérapie adjuvante

- Les schémas hypofractionnés sont recommandés.
- Son omission dans les petites tumeurs de très bon pronostic sans envahissement ganglionnaire après traitement conservateur peut être envisagée en confrontation à l'espérance de vie, idéalement dans le cadre d'essais cliniques ou après une explication claire à la patiente sur le risque de récurrence, et seulement si une hormonothérapie adjuvante est délivrée.

### CAT (adjuvant et métastatique)

1. G8 (par l'oncologue) en dépistage de fragilité
  - Recommandé à partir de 70 ans, en cas de tumeur localisée
  - Systématique à partir de 75 ans
  - A toute prise en charge initiale (premier diagnostic) et lors d'une modification importante du statut tumoral après un contrôle prolongé (première rechute ou évolution)

2. Evaluation gériatrique systématique si G8 ≤ 14
3. RCP en connaissance de l'évaluation gériatrique (G8 ± évaluation détaillée si G8 ≤ 14)

#### SCORE G8 ONCODAGE

Un score G8 ≤ 14 révèle un risque de vulnérabilité ou de fragilité gériatrique devant conduire à une évaluation gériatrique détaillée

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
p	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	<b>SCORE TOTAL</b>	<b>0 – 17</b>

## Cancer du sein pendant la grossesse

Se référer au Référentiel National Cancer et Grossesse (<http://cancer-grossesse.aphp.fr/>)

Pour demander un avis : <http://cancer-grossesse.aphp.fr/fiches-de-recueil-dinformations/demander-un-avis/>

Pour la radiothérapie : se référer au référentiel RECORAD (2021).

Ganglion sentinelle isotopique et TEP FDG possibles (de préférence TEP-IRM).

## Formes histologiques rares

### Formes rares de tumeurs papillaires

- Carcinome papillaire encapsulé: tumeur papillaire comportant des axes fins bordés par des cellules carcinomateuses de grade nucléaire faible ou modéré et limitée par une capsule fibreuse

- Carcinome papillaire solide : tumeur constituée par des nodules bien limités, contigus contenant des axes fibrovasculaires fins et une prolifération carcinomateuse monotones, de grade nucléaire faible à modéré.

**Les carcinomes papillaires encapsulé et solide de grade nucléaire faible et modéré sans composante infiltrante associée ont un pronostic favorable et sont gradés pTis (DCIS) (OMS 2019).**

Les RH ne sont utiles qu'à des fins diagnostiques et non pas théranostiques.

Une composante infiltrante associée doit être recherchée et mesurée, gradée et phénotypée.

- Carcinome papillaire encapsulé de haut grade : ces tumeurs ont un haut grade nucléaire et sont considérés comme des carcinomes infiltrants.

- Carcinome papillaire infiltrant : carcinome infiltrant comportant des tubes et des kystes infiltrants contenant des formations papillaires

### Autres formes histologiques rares

#### *Description*

La caractérisation des tumeurs rares autres que les tumeurs papillaires doit comprendre une description morphologique précise, éventuellement associée à une évaluation immuno-histo-chimique. Des translocations spécifiques sont associées à certaines formes.

Toujours penser à éliminer une tumeur non épithéliale ou une métastase devant une forme particulière de tumeur triple-négative sans composante in situ et, si contexte clinique particulier (lésions multiples bien limitées, cancer extra-mammaire évolutif, tableau métastatique, absence de carcinome in situ sur la biopsie). Dans cette optique une immunohisto-chimie peut être réalisée afin d'affirmer la nature épithéliale de la lésion, l'origine mammaire de la lésion et si besoin, éliminer une origine extra-mammaire.

#### *Formes rares de tumeur triple négative de bon pronostic*

Seront évoquées devant une morphologie évocatrice et, de manière générale, devant tout carcinome triple négatif de grade EE bas (1-2) et/ou avec Ki67 peu élevé.

- Carcinome adénoquameux de bas grade
- Carcinome adénoïde kystique (CAK)
- Carcinome sécrétant
- Carcinome à cellules hautes et à polarité inversée
- Carcinome de type non spécifique (CI-TNS) avec pattern médullaire (OMS 2019)
- Carcinome métaplasique de bas grade

Le descriptif de ces différentes formes est détaillé en [ANNEXE 3 : formes rares de tumeur triple négative](#).

#### *Formes rares de tumeurs agressives, souvent triple négatives*

- Carcinome métaplasique
- Neoplasies neuro-endocrines
- Carcinome apocrine

Pour un descriptif détaillé : [Cf ANNEXE 3 : formes rares de tumeur triple négative](#).

#### Prise en charge des formes rares

1. Relecture des lames pour affirmer le diagnostic de formes rares en particulier si l'histologie a un impact décisionnel majeur. Biomarqueurs spécifiques à réaliser selon nécessité.

Les cas peuvent être présentés au groupe Pathsein (cf [ANNEXE 4 : Groupe Pathsein](#)).

2. Discussion RCP obligatoire des cas de forme rares avant prise en charge thérapeutique

3. Concernant la radiothérapie : les indications sont les mêmes que pour les tumeurs classiques.

#### **Tumeurs de bon pronostic de formes particulières :**

- Adénoïdes kystiques de forme favorable : pas de chimiothérapie adjuvante
- Sécrétants : pas de chimiothérapie adjuvante
- Carcinome adénoquameux de bas grade : pas de chimiothérapie adjuvante
- Médullaires : indication de chimiothérapie à réaliser selon les standards en vigueur.

#### **Tumeurs de mauvais pronostic de formes particulières :**

- Carcinome métaplasiques : chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante en privilégiant les schémas 8 cycles et dose-dense
- Carcinome neuro-endocrine quelle que soit la différenciation
- Carcinomes canaux (NOS) ou autres types avec différenciation neuro-endocrine : selon la chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante

Pas de preuve à ce jour du bénéfice de l'ajout d'autres médicaments ou de schémas alternatifs.

#### **Formes rares de tumeurs papillaires**

- Carcinome papillaire encapsulé ou solide de grade nucléaire faible ou modéré sans composante infiltrante : pas de chimiothérapie
- Carcinome papillaire encapsulé ou solide de grade nucléaire faible ou modéré avec composante infiltrante : indication standard de chimiothérapie prenant en compte la taille de la composante infiltrante
- Carcinome papillaire encapsulé de haut grade nucléaire : indication standard de chimiothérapie prenant en compte la taille du carcinome infiltrant

## FORMES LOCALEMENT AVANCEES

### Présentation N3 initiale

Définition : rappel classification :

N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, 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**

La prise en charge s'organise schématiquement de la manière suivante :

1. Traitement médical néoadjuvant si le diagnostic est posé lors du bilan initial
2. Discussion en RCP pour définir la stratégie si le diagnostic est posé en post opératoire. Vérifier qu'un bilan d'extension a bien été réalisé en préopératoire, à compléter si besoin.
3. Les curages du 3eme étage, sus-claviculaire et mammaire interne : pas de preuve d'intérêt, chirurgie à discuter au cas par cas, on privilégiera la RT++

### Cancer du sein inflammatoire

#### Définition et diagnostic

Survenue rapide (moins de 6 mois) de signes inflammatoires mammaires d'au moins 1/3 du sein

- induration localisée ou généralisée du sein
- érythème et œdème ('peau d'orange')
- masse palpable ou non

Classification AJCC: T4d - stade IIIB-IIIC

#### Bilan diagnostique et d'extension :

- mammographie/échographie
- Photographies initiales dans le dossier
- IRM mammaire
- Biopsie mammaire guidée par l'imagerie (cf. prélèvements)
- Biologie/Ca15-3
- TEP TDM au FDG



## Optionnel

- Biopsie cutanée

## Prise en charge thérapeutique

- Chimiothérapie néoadjuvante :  
4 cycles d'antracyclines (ACdd ou EC) – 4 cycles de taxanes +/- Trastuzumab (non concomitant avec antracyclines)
- Monitoring de la réponse : clinique (/6 à 9 semaines) et imagerie en fin de traitement
- Mastectomie totale + curage niveau I et II sans RMI
- Radiothérapie locorégionale (paroi, sus- et sous-claviculaire, CMI)
- Hormonothérapie si RH+ (cf. cancer du sein non-inflammatoire)

## RECIDIVES LOCALES

Les signatures génomiques ne sont pas validées dans les cas de récurrences locales.

La prise en charge sera autant que possible identique à celle d'un cancer primitif, en l'état actuel de nos connaissances, et sous réserve des traitements antérieurs + du délai entre le primitif et la rechute (impliquant potentiellement des résistances guidant le traitement).

Facteurs pronostiques à considérer après RL :

- sous-type histologique
- temps à la RL (Récepteurs hormonaux non exprimés : <33 mois ; RH+ : <49 mois)
- taille
- grade
- N initial
- infiltration lymphovasculaire
- Age <40 ans

## Bilan

- TEP-TDM FDG de préférence pour les récurrences invasives
- Ou scanner TAP et scintigraphie osseuse
- IRM mammaire si second traitement conservateur envisagé.  
Alternative : angiommammographie

## Chirurgie

Le traitement chirurgical d'une **récidive *in situ*** repose sur une mastectomie totale avec ganglion sentinelle (sans curage si non détection).

Le traitement chirurgical d'une **récidive infiltrante** repose sur la mastectomie totale.

Le **geste ganglionnaire** est à discuter au cas par cas selon les antécédents et le rapport bénéfice risque :

- Curage axillaire si le traitement initial était une procédure du ganglion sentinelle

- En l'absence de procédure axillaire initiale : GS (mêmes indications qu'en initial) ou curage
- Un deuxième GS peut être discuté au cas par cas si l'examen clinique et l'écho axillaire sont négatifs. Une imagerie par lymphoscintigraphie est proposée pour visualiser un éventuel drainage ectopique.

La possibilité d'une reconstruction mammaire immédiate doit être systématiquement évoquée et discutée en RCP.

### 2<sup>ème</sup> traitement conservateur :

Il n'existe aujourd'hui pas d'argument dans la littérature permettant de recommander la réalisation d'un second traitement conservateur.

Cependant, cette option peut être discutée en RCP au cas par cas, et avec la patiente (information et discussion tracées dans le dossier), dans la situation réunissant les conditions suivantes :

- >60 ans
- tumeur RE+RP +, KI67 faible, HER2-, statut N- ou CCIS quel que soit le grade
- ≤2 cm
- récurrence > 5 ans
- unifocale
- chirurgie conservatrice réalisable dans de bonnes conditions (esthétique, état cutané post radiothérapie)
- patiente informée des risques et ayant donné son accord
- l'option d'une irradiation partielle du sein doit être discuté en RCP et avec la patiente

**Pour les refus de mastectomie totale : Chirurgie conservatrice +Irradiation partielle accélérée du sein (IPAS) est une option si le délai de RL est > 5 ans.**

### Traitement médical adjuvant

Un traitement médical néo-adjuvant est hors standard en cas de rechute locale en zone irradiée opérable. Il peut être considéré comme une option dans les formes agressives (présentation clinique et forme histologique).

En cas de cancer infiltrant, rechute précoce et agressive, un bilan d'extension est indispensable. En cas de mastectomie, il est recommandé.

Traitements médicaux adjuvants : Les éléments décisionnels pris en compte pour les traitements adjuvants seront la biologie et la taille tumorale. Les tests génomiques ne sont pas validés dans cette situation.

HT adjuvante si RE+ ([Waeber, Ann Oncol 2003](#)) type à discuter selon résistance avérée (si rechute survenue sous traitement d'hormonothérapie)

CT adjuvante pour les RE- ([Wapnir, JCO 2018](#)) et à discuter au cas par cas si RE+ (cas de RL précoces sous hormonothérapie adjuvante et patientes <40 ans)

## Radiothérapie

En l'absence d'irradiation antérieure, suivant les mêmes critères pour les indications que pour une tumeur primaire, considérant la récurrence compte comme un facteur de risque supplémentaire.

Ré-irradiation après 2<sup>ème</sup> traitement conservateur (irradiation partielle du sein, à valider en RCP et avec la patiente)

## SOINS DE SUPPORT

### Pendant la chimiothérapie (néo)adjuvante

#### Bilans biologiques en cours de chimiothérapie

- NFS plaquettes, bilan hépatique + bilirubine + créatinine avant chaque cycle et un mois après le dernier cycle

#### Bilan de fin de chimiothérapie :

- Bilan biologique final
- Ablation de la chambre implantable : peut être envisagée après la fin de la chimiothérapie (à discuter au cas par cas chez les patientes à très haut risque de rechute métastatique précoce dans les premières années ou métastatiques d'emblée)

#### Prévention de l'alopecie et de la toxicité phanérierne:

Rappel : des études observationnelles ont fait état de taux de 3-5% d'alopecies définitives partielles ou totales après Docetaxel. Une étude de cohorte a mis en évidence une réduction majeure du taux d'alopecies résiduelles par l'utilisation systématique d'un casque réfrigérant pendant les perfusions de docetaxel

En pratique dans la mesure du possible:

- Proposer systématiquement un casque réfrigérant avant C1 de EC100/AC60 (mais effet très limité, retarde éventuellement partiellement la chute)
- Pendant le docetaxel et le paclitaxel :
  - Proposer systématiquement le casque réfrigérant pendant toutes les injections +++, malgré la présence d'une alopecie déjà en place
  - Proposer la protection des mains et pieds par gants et chaussons réfrigérés

#### Autres précautions spécifiques au docétaxel :

Des cas rares mais ponctuellement létaux de colite au docétaxel ont été rapportés. A noter quelques cas rapportés aussi avec le paclitaxel. On portera une attention particulière :

- Aux antécédents digestifs (Crohn, RCH, diverticulite, etc.)
- Au risque infectieux sous-jacent. **Indication systématique de GCSF.**
- A l'information apportée à la patiente

#### Nausées et Vomissements

La prévention des nausées vomissements dépend du risque émettant de chaque molécule. En fonction du risque, la prophylaxie antiémétique suit les recommandations de l'AFSOS :

<https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>

## Facteurs de croissance

On suivra les recommandations AFSOS, ESMO et ASCO  
L'utilisation des biosimilaires est fortement recommandée

### GCSF :

EC100/ AC60 : GCSF systématique en prévention primaire est une option

PACLITAXEL hebdo standard : pas de GCSF systématique en prévention primaire sauf comorbidités particulières dont âge > 70 ans

En prévention secondaire, après neutropénie grade IV fébrile, GCSF systématique en première intention avant baisse de dose

Chimiothérapie dose-dense et DOCETAXEL : GCSF systématique en prévention primaire

A la phase avancée :

G-CSF : indiqués pour un risque de neutropénie fébrile > 20%, et en fonction des comorbidités individuelles (âge, pathologies associées, toxicités antérieures...)

Concernant le choix du G-CSF : pas d'argument de supériorité pour un G-CSF en particulier.

Modalités pratiques :

- ESMO : commencer à 24-72h de la dernière chimio
- Durée maximale recommandée : 7j

### EPO :

#### **En adjuvant/néo-adjuvant :**

- Éviter au maximum sauf cas exceptionnel l'administration d'EPO
- En cas d'anémie < 10 g/dL : bilan martial et discussion de Fer injectable. Référence HAS : Ferritinémie seule, autres marqueurs (coefficient de saturation, Fer sérique et transferrine) seulement en seconde intention ou dans un contexte inflammatoire avéré.

#### **A la phase avancée :**

Une anémie avec Hb < 10 g/dL non corrigeable par fer et administration de vitamines B9/B12 (si déficits), doit faire discuter selon la situation clinique un traitement par Erythropoïétine.

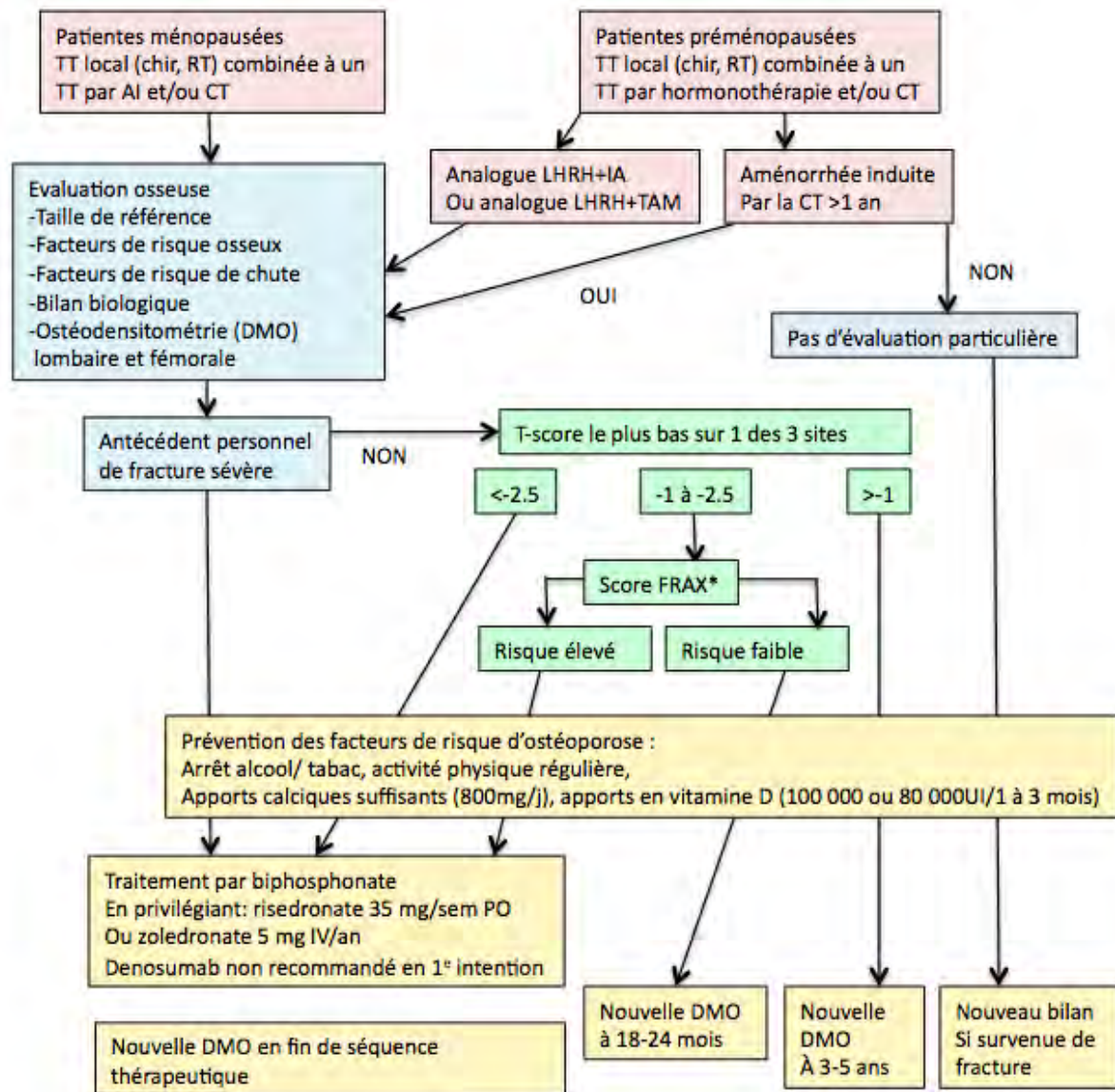
Vérifier préalablement une carence martiale par le dosage du coefficient de saturation.

L'objectif est de gagner 1 g/dL d'Hb en 4 semaines et de ne pas dépasser 12g/100 ml.

Il n'y a aucun argument pour choisir une EPO en particulier.

## Anti-aromatases et ostéoporose

Recommandations de la Société Française de Rhumatologie 2019 (Bouvard *et al*, Joint Bone Spine 2019)



D'après Bouvard *et al.*, Joint Bone Spine 2019

\*Le score FRAX est calculable sur : <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr>

## Activité physique adaptée (APA)

### Définitions

L'activité physique est définie comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos ». Elle peut être classée en quatre principaux domaines : l'activité physique liée

aux déplacements actifs (marche, vélo, montée des escaliers...), aux activités domestiques (travaux de bricolage, ménage...), aux activités professionnelles et aux loisirs (jardinage, gymnastique individuelle, activités sportives...). Chaque séance se caractérise par son intensité, sa durée, sa fréquence. Les fonctions physiologiques sollicitées peuvent être à prédominance cardio-circulatoire, musculaire ou la souplesse et l'équilibre.

Les activités physiques adaptées (APA) regroupent l'ensemble des activités physiques et sportives adaptées aux capacités des personnes atteintes de maladie chronique ou de handicap.

Intensité Faible	Intensité moyenne	Intensité forte
1,6 à 2,9 MET	3 à 6 MET	6 à 9 MET
<u>Emploi de bureau</u> <u>Transport</u> <u>Loisirs artistiques</u> <u>Promener son chien</u>	<u>Emplois</u> : agent d'entretien, Jardinier, employé de magasin ou d'usine, barman, coiffeur, cuisinier, bâtiment  <u>Sports</u> - marche à allure modérée, - nage, - tennis en double, - golf, - bicyclette	<u>Emploi</u> : port d'objets lourds  <u>Sports</u> : - montée rapide d'escaliers, - course à pied à 8 km/h - cyclisme à 20 km/h - ski de fond - pompes répétées
Conversation normale Pas d'essoufflement	FC de 55 à 70 % de la FC max Conversation possible Léger essoufflement Transpiration modérée	FC de 70-90 % de la FC max Conversation difficile Essoufflement important Transpiration forte

### Les bénéfices de l'APA

- Amélioration des capacités physiques : amélioration des capacités cardio-respiratoires évalué par la VO2 max ou le pic de consommation en oxygène ; amélioration des performance de force musculaire
- Amélioration de la composition corporelle (réduction de la masse grasse, du poids corporel et de l'indice de masse corporelle, et un maintien, voire une augmentation, de la masse musculaire)
- Diminution de l'insulino-résistance (réduction de l'IGF1), une stimulation de l'immunité par un accroissement de l'activité NK et de la prolifération T lymphocytaire
- Amélioration de la qualité de vie globale associée à une réduction de la fatigue d'environ 40 % ; un impact positif sur l'estime de soi ; une réduction d'un syndrome dépressif; une réduction du syndrome douloureux en particulier les arthralgies sous hormonothérapie
- Réduction des effets indésirables des traitements : réduction des complications péri-opératoires, prévention de la perte osseuse et de l'atteinte musculaire sous hormonothérapie, réduction de la cardiotoxicité et de la neurotoxicité (neuropathie et trouble cognitif) chimio-induite
- Augmentation de la survie avec une réduction de 40% et 30 % de la mortalité globale du risque de récurrence. L'effet positif apparaît plus marqué avec des quantités d'AP est élevé mais reste significatif dès 5 MET.h/semaine.

(Ref : méta-analyses Duitjs 2011, Carayol 2013, Zeng 2014, Wirtz 2018 ; Jacobsen 2007, Kangas 2008, Speck 2010, Brown 2011, Fong 2012, Cramp 2012 Mishra 2012 Buffart 2012 Steindorf, 2014 ; Rogers, 2009 ; Irwin 2015 Brown 2014, Nyrop 2014, Rogers 2009, Ibrahim 2011, Schmid 2014, Lahart 2015).

## Recommandations

L'INCa a préconisé l'intégration de l'AP dans le panier de soins oncologiques de support, selon l'instruction N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer. La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 introduit la notion de **prescription médicale d'AP adaptée** à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection longue durée (ALD), et notamment de cancer.

La recommandation est celle **d'une pratique d'AP mixte** (développement des capacités cardio-respiratoires et renforcement musculaire), comportant des exercices **d'intensité modérée ou élevée** avec une quantité hebdomadaire proche de celle recommandée en prévention primaire pour la population générale : **30 min par jour d'AP au moins 5 jours par semaine (12 à 15 MET.heure/semaine)**

Les professionnels de cancérologie ou pour mission l'information / sensibilisation à l'AP des patients, facilitant leur engagement. Pour chaque la mise en place d'une pratique régulière d'AP sera personnalisée en fonction de ses capacités, de ses souhaits, et de l'offre disponible dans son périmètre de vie.

## Recours à la consultation de psycho-oncologie

Se référer aux recommandations de l'AFSOS : [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2020/09/Accept-psycho-et-k-critères-d'orientation\\_AFSOS.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2020/09/Accept-psycho-et-k-critères-d'orientation_AFSOS.pdf)

Cela doit être proposé en systématique pour les patients suivants :

- Présence de troubles du comportement (auto- ou hétéro-agressivité, agitation psychomotrice...), de propos délirants, d'une désorientation
- Présence d'un trouble de la personnalité constituant une entrave à la prise en charge
- Patients avec des ATCD de psychose, trouble bipolaire ou conduite suicidaire ou d'hospitalisation psychiatrique et traitement neuroleptique ou thymorégulateur
- Evaluation et prise en charge d'un risque suicidaire : idées, propos ou comportements, a fortiori si projet suicidaire
- Demande d'euthanasie
- Etat délirant, agitation, agressivité (s'il ne s'agit pas d'une confusion)
- Refus de soins
- Toute situation familiale pouvant faire craindre un impact sur des personnes vulnérables (enfants, proches handicapés ou âgés...)

Cela peut être aussi indiqué dans les cas suivants :

- Symptômes anxieux
- Symptômes dépressifs
- Trouble du contact, mutisme, repli
- Toute demande d'un patient ou d'un proche.



## Les soins complémentaires

La musicothérapie, la méditation, la gestion du stress et le yoga sont recommandés pour la réduction de l'anxiété et du stress.

La méditation, la relaxation, le yoga, les massages et la musicothérapie sont recommandés pour la dépression/les troubles de l'humeur.

La méditation et le yoga sont recommandés pour améliorer la qualité de vie.

L'acupression et l'acupuncture sont recommandées pour réduire les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie et pour la symptomatologie musculo-squelettique.

Aucune preuve solide ne soutient l'utilisation de compléments alimentaires ingérés pour gérer les effets secondaires liés au traitement du cancer du sein. Nombreuses pratiques intégratives restent peu étudiées et ne disposent pas de suffisamment de preuves pour être définitivement recommandées ou évitées.

# CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE

## Indications et techniques de reconstruction mammaire immédiate

Les techniques de mastectomie (conservation de l'aréole, réduction de l'étui cutané, voie d'abord...) et de reconstruction immédiate sont définies par le chirurgien en fonction des impératifs carcinologiques, de la morphologie, des antécédents et comorbidités de la patiente :

- Données carcinologiques : localisation, multifocalité, traitements adjuvants prévus...
- Morphologie : volume mammaire, degré de ptose, qualité de la peau...
- Comorbidités : BMI, tabagisme, diabète...

La reconstruction immédiate doit systématiquement être proposée à la patiente en cas de mastectomie mais la décision de reconstruction se fait après concertation avec la patiente.

La reconstruction immédiate peut être proposée en cas de mastectomie à visée prophylactique ou thérapeutique, pour des lésions de carcinome in situ ou infiltrantes. Pour les lésions infiltrantes, les traitements néo-adjuvants ou adjuvants ne sont pas des contre-indications à une reconstruction immédiate

La seule contre-indication absolue d'une reconstruction immédiate est le cancer inflammatoire T4d.

La reconstruction est discutée au cas par cas pour les lésions T4a et T4b ayant eu une bonne réponse clinique et radiologique à la chimiothérapie, et pour les patientes métastatiques d'emblée.

Les demandes de mastectomies controlatérales prophylactiques chez des patientes non mutées et sans risque familial n'ont pas d'indication à ce jour.

Les différentes options de reconstruction mammaire sont à discuter pour chaque indication de reconstruction immédiate :

- Reconstruction prothétique avec implant définitif ou expandeur, prépectoral ou rétropectoral, avec ou sans matrice de synthèse ou biologique.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal et prothèse.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal autologue (musculo-cutané, musculaire pur, TDAP, MSLD)
- Reconstruction par lambeau abdominal pédiculé de TRAM
- Reconstruction par lambeau abdominal libre de DIEP ou SIEA
- Reconstruction par d'autres lambeaux libres (fessiers, face interne de cuisse, lombaire...)
- Reconstruction par transferts graisseux (lipofilling)

En cas de nécessité d'une surveillance postopératoire par IRM (patientes à risque notamment), l'utilisation d'un expandeur à valve métallique est déconseillée.

## Reconstruction immédiate et traitements adjuvants

Pour les tumeurs infiltrantes, la reconstruction immédiate doit être discutée en fonction du bénéfice/risque par rapport à d'éventuelles complications qui pourraient retarder les traitements adjuvants.

La chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante ne sont pas des contre-indications à la reconstruction immédiate, quelle que soit la technique de reconstruction réalisée.

La radiothérapie post-opératoire n'est pas une contre-indication à la reconstruction immédiate.

En cas de radiothérapie complémentaire prévue ou potentielle, la technique de reconstruction est à discuter individuellement avec les patientes. Pour limiter les risques de séquelles liées à la radiothérapie sur une reconstruction autologue, une reconstruction par implant (prothèse définitive ou expandeur) peut être privilégiée. En cas de demande de reconstruction autologue par la patiente, un implant (prothèse définitive ou expandeur) peut être utilisé lors de la mastectomie et remplacé après la radiothérapie par un lambeau ou par lipofilling. Cette séquence de reconstruction en 2 temps peut permettre aux patientes de garder le bénéfice d'une reconstruction immédiate avec une conservation de la peau et de la PAM, tout en évitant les séquelles irréversibles de la radiothérapie sur la technique définitive de reconstruction.

Les résultats de la radiothérapie ne sont pas impactés par la reconstruction immédiate, quelle que soit la technique de reconstruction utilisée (ESTRO 2019).

## Conservation de la plaque areolo-mamelonnaire en reconstruction immédiate

En cas de mastectomie thérapeutique avec reconstruction immédiate, une conservation de la plaque aréolo mamelonnaire (PAM) est indiquée si tous les critères sont réunis :

1. Marge radiologique de 1 cm au moins entre la tumeur et la PAM.
2. Absence de microcalcifications à moins d'un centimètre du mamelon.
3. Absence d'écoulement mamelonnaire.
4. Absence de Maladie de Paget .

Les indications de radiothérapie post-opératoire sont inchangées et indépendantes de la conservation de la PAM.

La technique de mastectomie avec conservation de l'aréole doit impérativement respecter les 3 critères suivants :

1. Exérèse du tissu glandulaire rétro-aréolaire et si besoin réalisation d'une recoupe à adresser orientée pour examen histologique.
2. Orientation de la pièce opératoire de mastectomie par des fils ou fixation sur liège.
3. Repérage du tissu rétro-aréolaire par fils ou agrafes pour un examen histologique ciblé

Il n'y a pas d'indication à un examen extemporané du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire.

Une exérèse secondaire de la PAM est indiquée en cas d'envahissement du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire sur la pièce de mastectomie.

La patiente doit être informée du risque d'exérèse secondaire de la PAM en cas d'atteinte du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire.

## Lipofilling et chirurgie mammaire

Les indications et modalités des autogreffes de tissu adipeux (lipofilling) pour la chirurgie réparatrice, reconstructrice et esthétique du sein ont été précisés par les rapports de l'HAS :

- Rapport de janvier 2020 : « Techniques autologues de reconstruction mammaire » ([lien](#))
- Rapport de janvier 2015 : « Evaluation de la sécurité et des conditions de réalisation de l'autogreffe de tissu adipeux dans la chirurgie reconstructrice, réparatrice et esthétique du sein » ([lien](#))

#### **Dans le cadre de la chirurgie sans antécédent de cancer du sein (ex: malformation congénitale) :**

Les contre-indications aux autogreffes de tissu adipeux dans le sein sont:

- Une attente déraisonnable de la patiente quant aux résultats (augmentation mammaire importante);
- Une réserve de graisse insuffisante;
- Une instabilité pondérale (ex: crise de boulimie ou d'anorexie);
- Des facteurs de risque familiaux (les mêmes que lors d'une consultation d'oncogénétique), histologiques (biopsie mammaire révélant des lésions atypiques), génétiques (ex: BRCA 1 et 2, PTEN, P53) et médicaux (ex: irradiation thoracique);
- Une pathologie cancéreuse mammaire évolutive, mise en évidence par un bilan préopératoire radiologique anormal (ACR 3, 4, 5 ou 6).

Le bilan préopératoire, sans antécédent de cancer du sein doit être réalisé dans les 6 mois précédents l'intervention :

- Avant 30 ans, une échographie mammaire pour toutes les patientes,
- De 30 à 40 ans, une mammographie à une incidence, complétée d'une échographie,
- Après 40 ans, une mammographie complète, complétée d'une échographie.

Le bilan postopératoire doit être réalisé 1 an après l'intervention avec les mêmes examens du bilan préopératoire selon l'âge, pour rejoindre à 50 ans le dispositif de dépistage du cancer du sein.

#### **Dans le cadre de la chirurgie réparatrice après traitement conservateur d'un cancer du sein (ex : tumorectomie ou mastectomie partielle) :**

Les contre-indications aux autogreffes de tissu adipeux dans le sein sont :

- Une absence de rémission locale, mise en évidence par un examen clinique anormal et/ou un bilan préopératoire radiologique mammaire ACR 3, 4, 5 ou 6;
- Une maladie métastatique non contrôlée;
- Une résection de la tumeur non in sano;
- Un délai de moins de 2 ans après achèvement des traitements locaux;
- Des traitements conservateurs incomplets, que ce soit sur le plan chirurgical, radiothérapie ou médical.

Le bilan préopératoire, après chirurgie conservatrice d'un cancer du sein, doit être réalisé au maximum 4 à 6 mois avant l'intervention et doit comprendre une mammographie, une échographie mammaire et axillaire ainsi qu'une IRM.

Le bilan postopératoire doit être réalisé 1 an après l'intervention avec une mammographie et une échographie mammaire et axillaire (l'IRM n'est pas retenue pour des raisons d'accessibilité). Après 1 an, la patiente rejoint le bilan classique de suivi après traitement d'un cancer du sein.

#### **Dans le cadre de la chirurgie reconstructrice après mastectomie :**

Les contre-indications des autogreffes de tissu adipeux après mastectomie sont :

- l'absence de rémission locale, mise en évidence par un examen clinique et/ou un bilan préopératoire radiologique anormal du sein controlatéral (ACR 3, 4, 5 ou 6).
- une maladie métastatique non contrôlée.
- un délai de moins de 2 ans après achèvement des traitements locaux lorsqu'il existe un fort risque de récurrence locale du cancer du sein (ex : seins inflammatoires et sarcomes).

Pour les autres patientes, il n'y a pas de délai à respecter entre la complétion des traitements locaux et l'autogreffe de tissu adipeux.

Les carcinomes in situ de haut grade de la femme jeune ne constituent plus une contre-indication à réaliser une autogreffe de tissu adipeux dans un délai de moins de 2 ans après la mastectomie (Kronowitz 2016, JY Petit 2016).

## Séquence inversée

La séquence inversée consiste à réaliser une radiothérapie préopératoire (après éventuelle chimiothérapie préopératoire), lorsqu'il existe une indication de radiothérapie de paroi après mastectomie totale. La mastectomie est réalisée après la radiothérapie, avec ou sans conservation de la PAM, avec une reconstruction mammaire immédiate autologue par lambeau.

Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour recommander cette technique, qui peut toutefois être discutée au cas par cas en RCP sur demande de la patiente.

A noter que la réalisation d'une radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante peut entraîner une perte d'information pronostique après chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs HER2+ et triple négatives.

La réalisation de la radiothérapie avant la mastectomie impose par ailleurs une technique de reconstruction immédiate par lambeau. Les patientes qui ne sont pas demandeuses d'une reconstruction par lambeau ne peuvent pas être éligibles à une séquence inversée.

Les critères devant être pris en compte pour envisager une séquence inversée sont :

- Carcinome infiltrant avec indication de chimiothérapie néo-adjuvante, radiothérapie et mastectomie avec ou sans conservation de l'étui cutané.
- Indice de performance  $\leq 1$  (OMS).
- Absence de cancer inflammatoire
- Absence de lésion métastatique
- Absence de progression lors de la chimiothérapie néoadjuvante
- Absence de contre-indication à une reconstruction mammaire immédiate par lambeau (comorbidités, morphologie, demande de la patiente...)

## SURVEILLANCE APRES LA PHASE PRECOCE

Le suivi standard pour un **cancer infiltrant** comporte :

Examen clinique tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel, le premier à 4 mois de la fin de la radiothérapie (pour les formes plus à risque de récives : /4 mois pendant 2 ans puis /6mois pendant 3 ans).

Une mammographie annuelle bilatérale (ou du sein restant) à vie, la première à 4-6 mois de la fin de la radiothérapie

Le suivi standard pour un **cancer intracanalair** comporte :

Examen clinique (gynécologue, médecin traitant, oncologue-radiothérapeute, radiologue) tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel, le premier à 6 mois de la fin de la radiothérapie

Une mammographie annuelle bilatérale ou du sein restant à vie, la première à 6 mois de la fin de la radiothérapie.

Du point de vue de l'imagerie mammaire et régionale, il n'y a pas de recommandation d'autre examen systématique en conformité avec le Guide de Bonnes pratiques des examens d'imagerie HAS/SFR 2013, mais des options sont possibles selon les cas particuliers.

Suivi après reconstruction avec implant mammaire :

- Examen clinique annuel et suivi radiologique adapté (Ministère de la Santé, 2019 : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/article/questions-reponses-a-destination-des-femmes-porteuses-d-implants-mammaires>)
- IRM si suspicion de rupture ou autre anomalie.

Sous Tamoxifène, surveillance gynécologique clinique annuelle en ville. L'échographie pelvienne annuelle n'est pas obligatoire (Reco ASCO 2012).

Sous antiaromatases, bilan lipidique annuel; ostéodensitométrie préthérapeutique puis, selon la minéralisation constatée, tous les 2 à 3 ans.

La surveillance peut être alternée entre les différents intervenants de la prise en charge (chirurgien/oncologue médical/radiothérapeute/gynécologue) ou assurée par un seul selon les besoins et désirs des patientes + répartition équitable entre les différents intervenants.

Externalisation des surveillances :

A chaque fois qu'une surveillance sera « externalisée », soit en alternance avec le centre de soins, soit totalement, une lettre type de recommandations sera adressée au médecin référent externe choisi par la patiente.

### **Suivi cardiologique**

Un suivi cardiologique systématique peut être proposé essentiellement après :

- exposition aux anthracyclines
- trastuzumab
- radiothérapie ganglionnaire avec dose cardiaque significative.

Les modalités et la fréquence du suivi seront fonction :

- Des doses administrées et des associations thérapeutiques
- De terrain médical (âge, comorbidités)

Le suivi repose sur la concertation avec un cardiologue référent si besoin, et:

- L'évaluation clinique
- La mesure de la FEVG et du strain échographiques
- Pour certains, sur certains paramètres biologiques (BNP, proBNP, troponines...)

## PRISE EN CHARGE GYNECOLOGIQUE

### Fertilité

**A l'heure actuelle il n'y a pas de marqueur validé** pour prédire la fertilité après traitement d'un cancer.

Les données disponibles concernent le plus souvent le **risque d'aménorrhée**, qui n'est pas le reflet de la réserve ovarienne. Le risque d'insuffisance ovarienne après traitement du cancer est estimé en prenant en compte de paramètres d'une part **liés à la patiente** et d'autre part **liés aux traitements envisagés**.

**Cadre légal:** « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. »

*Loi de bioéthique de 2004 et de l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 32*

#### **Il faut informer les femmes en âge de procréer (43 ans et moins) :**

- De l'impact possible des traitements sur la fertilité et des possibilités de grossesse après cancer
- Des possibilités de préservation de la fertilité: balance bénéfices/risques
- Cette information doit être dispensée indépendamment d'un critère d'âge et du nombre d'enfants de la patiente
- L'information doit être tracée dans le dossier médical
- De la nécessité de poursuivre une contraception pendant et après le traitement

#### **Il est nécessaire de :**

- Proposer une consultation d'oncofertilité pour les patientes qui le souhaitent
- Cet adressage doit être aussi précoce que possible dans le parcours de soin
- Planifier une préservation de la fertilité sans retarder la prise en charge cancérologique

#### **\* Risques d'infertilité liés à la patiente**

Une évaluation de la réserve ovarienne est indispensable avant tout traitement comportant un risque de toxicité ovarienne.

Ce bilan comprend :

- Une **échographie pelvienne** avec compte des follicules antraux faite de préférence à J3 du cycle
- Un bilan hormonal : hormone anti-Müllérienne sérique (**AMH**) à n'importe quel moment du cycle



On complète également ce bilan par des sérologies pour le VIH, les hépatites B et C et la syphilis, nécessaires à toute congélation de gamètes ou de tissu ovarien.

#### **\*Risques d'infertilité liés aux traitements du cancer**

La chimiothérapie est responsable d'une diminution du nombre de follicules primordiaux et d'une anomalie de la maturation folliculaire. L'effet gonadotoxique de la chimiothérapie dépend de la molécule utilisée, il augmente en fonction de la dose cumulée et avec l'âge de la patiente. Les agents alkylants sont les molécules les plus toxiques pour l'ovaire.

#### **\*Indications et techniques**

Les techniques sont adaptées au type de prise en charge du cancer du sein (chirurgie première ou chimiothérapie néoadjuvante).

##### **• La cryopréservation embryonnaire**

Réalisée après stimulation ovarienne, la cryopréservation embryonnaire est la technique qui offre le plus de chance de grossesse ultérieure mais elle nécessite d'avoir un partenaire hétérosexuel stable. L'embryon ne pourra être réimplanté dans le cadre du projet parental qu'en cas de maintien de ce couple.

En cas de cancer RH+ : on discutera la possibilité de la stimulation au cas par cas, au mieux après chirurgie, et en fonction de la gravité.

##### **• La cryopréservation ovocytaire**

Cette technique permet de réaliser une préservation de la fertilité y compris pour les patientes qui ne sont pas en couple stable.

##### **• La maturation in vitro des ovocytes (MIV)**

La maturation ovocytaire in vitro ne nécessite pas de stimulation ovarienne préalable et peut être réalisée dans le cadre de l'urgence. Suite à cette maturation, des ovocytes peuvent être conservés (ainsi que des embryons si la patiente est en couple hétérosexuel stable). Contrairement à la cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire, elle peut être proposée en situation néo-adjuvante.

• **La cryopréservation de cortex ovarien** a des indications limitées dans le cancer du sein (gonadotoxicité faible à intermédiaire de la chimiothérapie et risque de diminution de la fonction ovarienne par cette technique). Elle n'est pas recommandée chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA.

• **Prescription d'un agoniste de la LHRH** pendant la chimiothérapie (à débiter une semaine avant la chimiothérapie) (Lambertini, JCO, 2018) : (i) diminue le risque d'aménorrhée chimio-induite (ii) augmente le taux de grossesse (iii) données rassurantes en termes de survie sans récurrence et survie globale.

Ce traitement ne peut se substituer aux autres méthodes de préservation de la fertilité qui doivent être systématiquement proposées.

**Pour plus de détails, se référer au référentiel de préservation de la fertilité dans le cancer du sein chez la femme pubère « Curie-Cochin-Béclère » 2019 et les recommandations ESMO 2020 :**  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976936/>

## Grossesse après cancer du sein

Une grossesse est envisageable après traitement d'un cancer du sein si les conditions sont réunies et sur décision individuelle+++:

- Cancer du sein localisé, traité de façon adéquate et en rémission complète
- Après un **recul d'au moins 2 à 3 ans** par rapport à la fin du traitement (à valider en fonction de l'âge de la patiente, du statut des RH et de l'envahissement ganglionnaire initial)
- Avis favorable d'une **RCP**
- La grossesse n'est pas un facteur de risque de récurrence mais, en cas d'hormonothérapie: si souhait de la patiente d'arrêter le Tamoxifène informer sur la **réduction du bénéfice** liée à la réduction de la durée du traitement
- **Bilan pré-grossesse** (datant de <4 mois) incluant examen clinique, imagerie mammaire, bilan biologique, bilan d'extension ainsi qu'une échographie cardiaque si antécédent de chimiothérapie par anthracyclines.
- Arrêt du Tamoxifène au moins **10 semaines** avant la mise en route de la grossesse.
- Suivi rapproché pendant la grossesse dans une **maternité de niveau 2 ou 3**
- **Reprise** de l'hormonothérapie au décours de la grossesse si indiquée

En cas d'infertilité, référer rapidement la patiente en centre de PMA pour bilan complet et discussion de l'utilisation des ovocytes et/ou embryons préalablement conservés dans le cadre de la préservation de la fertilité.

## Sexualité

SIGNES	CONDUITE A TENIR	
<b>baisse de la libido</b>	<b>rassurer</b> : la sexualité peut être maintenue et rester satisfaisante malgré la modification de la libido	
	<b>informer</b> du caractère fréquent et sans gravité	
	<b>expliquer</b> que les causes sont multifactorielles	
	rechercher les causes favorisantes :	
	<b>douleur</b>	évaluation de la douleur
		<b>traitement antalgique</b> adapté
		consultation antidouleur si nécessaire
	<b>fatigue</b>	consultation médicale pour <b>bilan étiologique</b> si persistance à distance de la prise en charge oncologique initiale
		<b>prise en charge des troubles du sommeil</b>
		encourager une <b>alimentation équilibrée</b>
favoriser/prescrire un <b>exercice physique régulier</b>		
<b>modifications hormonales</b>	consultation avec le <b>sexologue</b> pour aider à gérer la baisse de désir	
	rechercher et prendre en charge la <b>sècheresse vaginale</b> et les <b>troubles urinaires</b> associés (cf.	

		tableaux dédiés)
<b>mauvaise acceptation de l'image corporelle (modifiée par la perte de cheveux, les variations pondérales, une mastectomie...)</b>		consultation avec l' <b>oncopsychologue</b> ou le psychiatre
		consultation avec la <b>diététicienne</b> ou le médecin nutritionniste si nécessaire
		consultation avec le chirurgien dans le cadre du projet de <b>reconstruction</b> si mastectomie
		proposer la participation aux <b>ateliers bien-être</b> (sophrologie, relaxation...) <b>ou dédiés aux questions d'esthétique</b>
		favoriser/prescrire un <b>exercice physique régulier</b>
<b>troubles anxiodépressifs</b>		consultation avec l'oncopsychologue ou le <b>psychiatre</b>
		proposer la participation aux <b>ateliers bien-être</b> (sophrologie, relaxation...)
		prise en charge médicamenteuse si nécessaire
		favoriser/prescrire un <b>exercice physique régulier</b>
<b>sècheresse vaginale</b>		cf. tableau "sècheresse vaginale"
<b>troubles urinaires</b>		cf. tableau "troubles urinaires"
<b>difficultés conjugales</b>		consultation avec l'oncopsychologue
		thérapie conjugale

## Contraception

Toute contraception hormonale est contre-indiquée. On peut proposer :		
<b>DIU cuivre</b>		Il existe une taille adaptée pour les femmes nullipares
<b>Préservatifs</b>		efficacité contraceptive diminuée en cas de mauvaise observance
		protège des maladies sexuellement transmissibles
<b>Stérilisation à visée contraceptive</b>	<b>féminine</b> par ligature de trompes	délai de réflexion de 4 mois
	<b>masculine</b> par vasectomie	

## Complications gynécologiques des traitements

### Tamoxifène

<b>Avant le traitement</b>	<b>informer</b> les patientes à propos de l'augmentation modérée du risque de pathologie endométriale bénigne ou maligne	
	éducation thérapeutique : apprendre aux patientes qu'il faut <b>consulter rapidement en cas de métrorragies</b>	
	<b>Contraception efficace</b> nécessaire en raison du risque tératogène	
	<b>Echographie pelvienne</b>	
	<b>Hystérocopie</b> en cas d'épaississement de l'endomètre ou d'aspect de polype de l'endomètre	
<b>Pendant le traitement</b>	<b>Examen gynécologique annuel</b>	
	Échographie pelvienne si symptômes	
	<b>Consultation rapide en cas de métrorragies</b>	<b>Examen gynécologique</b>
		<b>Echographie pelvienne</b>
		<b>Hystérocopie diagnostique</b>
	rassurer en cas de <b>kystes ovariens</b>	souvent bénins, induits par le Tamoxifène
		surveillance échographique des kystes liquidiens purs seulement si taille > 30 mm
		utilisation transitoire d'un <b>agoniste LHRH</b> possible si kystes persistants et symptomatiques
		autre possibilité si kystes persistants et symptomatiques : <b>suspension transitoire</b> du tamoxifène
	<b>contraception efficace</b> nécessaire en raison du risque tératogène	cf tableau "contraception"
	rassurer sur la fréquente augmentation des <b>pertes vaginales</b>	prélèvement vaginal bactériologique avec recherche de Chlamydiae trachomatis en cas de symptômes associés pour éliminer une cause infectieuse associée
	possibilité de <b>sècheresse vaginale</b>	cf tableau "sècheresse vaginale"
possibilité de <b>troubles urinaires</b>	cf tableau "troubles urinaires"	
possibilité de <b>bouffées de</b>	cf tableau "bouffées de	

	chaleur	chaleur"
Après arrêt du tamoxifène ou remplacement par anti-aromatase	Examen gynécologique annuel	
	Consultation rapide en cas de métrorragies	Examen gynécologique
		Echographie pelvienne
		Hystérocopie diagnostique

## Inhibiteurs de l'aromatase

En cas de prescription d'une anti-aromatase (IA), **informer sur les complications notamment gynécologiques.**

En cas de prescription d'une anti-aromatase (IA), **informer sur les complications notamment gynécologiques.**

En cours de traitement, **rechercher ces complications et proposer une prise en charge efficace.** Cela permet de favoriser le maintien de la qualité de vie et favoriser l'observance du traitement .

Bien que la sécheresse vaginale, les troubles urinaires et les bouffées de chaleur soient également régulièrement observés après chimiothérapie et/ou lors d'un traitement Tamoxifène, ces symptômes sont plus fréquents et plus intenses chez les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase.

## Sécheresse vaginale

rechercher et prendre en charge les <b>complications associées</b>	<b>troubles de la flore vaginale</b> (vaginose, mycose) ou <b>infections urinaires à répétition</b>	prélèvement vaginal bactériologique ou ECBU si doute diagnostic
		traitement anti-infectieux adapté +/- traitement d'entretien
	baisse du tonus périnéal et incontinence urinaire d'effort	rééducation périnéale
		prise en charge chirurgicale si nécessaire
	vaginisme	consultation avec un sexothérapeute
traiter la sécheresse vaginale	soins locaux non hormonaux	utilisation pour les rapports d'un <b>lubrifiant vaginal</b>
		application régulière d'une <b>crème vaginale</b> non hormonale ( <a href="#">Chatsiproios 2019</a> ; <a href="#">Lee YK 2017</a> ) comprenant par exemple de l'acide hyaluronique et si besoin d'une crème vulvaire non hormonale
	traitement local hormonal	option après échec des soins locaux non hormonaux et après accord de l'oncologue : 1 à 2 ovules de promestriene/semaine

**Traitement par laser CO2 ou Erbium.** IL existe des données sur des petites séries. Efficace et bien toléré chez les femmes ménopausées ([Pitsounis 2017](#)) et après cancer du sein ([Gambacciani 2017](#), [Pieralli 2016](#), [Pearson 2018](#)). Un essai randomisé est également en cours. Le schéma thérapeutique usuel comprend 3 séances espacées d'un mois puis une séance d'entretien tous les 12-18 mois

## Bouffées de chaleur

hygiène de vie	favoriser/prescrire une <b>activité physique régulière</b> , qui aidera à préserver le sommeil souvent altéré par les bouffées de chaleur	
	<b>alimentation équilibrée</b> , si surpoids proposer une consultation avec une diététicienne ou un nutritionniste (1)	
mesures psychologiques	<b>lutter contre le stress</b>	proposer la participation à un atelier "bien être" (sophrologie, relaxation, yoga...)
		dépister et traiter un éventuel trouble anxiodépressif
	proposer un accompagnement psychologique si besoin	
médecines alternatives	L' <b>hypnose</b> peut être proposée (2)	
	L'auriculothérapie et l' <b>acupuncture</b> sont sans risque, d'efficacité variable sur les bouffées de chaleur selon les études. Ils peuvent également être efficace pour la gestion des autres symptômes de la carence en oestrogènes (3, 4)	
compléments alimentaires	Il convient de vérifier l'absence de phytoestrogènes dans la composition. Plusieurs spécialités sont proposées	
	Le serelys, non évalué après cancer du sein, présente une efficacité très modérée (5)	
<b>traitements médicamenteux</b>	<b>Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS) et inhibiteurs spécifiques de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont montré une efficacité sur la réduction des bouffées de chaleur. Il existe une interaction avec le Tamoxifène.</b> On préférera l'utilisation par exemple du Citalopram ou de la Venlafaxine (6) chez les patientes sous Tamoxifène	
	L'abufène est le seul produit non hormonal qui a l'AMM dans l'indication traitement des bouffées de chaleur (déremboursé en raison d'une efficacité insuffisante)	
	La gabapentine peut être proposée (7). Ce traitement n'est pas proposé en première intention en raison de ses effets secondaires	
réévaluation de l'hormonothérapie	évaluation oncologique avec éventuelle proposition de modifier l'hormonothérapie si possible, dans l'objectif de favoriser l'observance du traitement	

## L'APRES CANCER

Toutes les patientes devront avoir accès à un résumé de leur traitement et plan de suivi.

Le médecin référent externe et l'équipe d'oncologie devront être en communication pour les soins post-traitement. Il est recommandé que les cliniciens encouragent l'inclusion de l'entourage des patientes (conjoint, famille) dans le suivi des patientes.

Dans les consultations de suivi on doit systématiquement:

1. Evaluer effets physiques et psychosociaux à long terme du cancer du sein et des traitements
2. Faire la promotion de la santé par la nutrition et l'hygiène de vie
3. Promouvoir le retour à l'emploi

### **1. Évaluation effets physiques et psychosociaux à long terme du cancer du sein et des traitements**

Au cours de la consultation de suivi, les domaines cliniques suivants doivent être adressés avec les patientes :

Domaines cliniques	Gestion en cas de problèmes
Problèmes d'image corporelle	<ul style="list-style-type: none"><li>• Offrir 1) l'option de dispositifs adaptatifs (par exemple, prothèses mammaires, prothèses capillaires) 2) des options chirurgicales.</li><li>• Evaluation des besoins psychosociaux.</li></ul>
Lymphœdème	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conseils systématiques sur la prévention de lymphœdème, y compris la perte de poids chez les personnes en surpoids ou obèses.</li><li>• Les patients présentant des symptômes cliniques évoquant un lymphœdème devraient être dirigés vers un thérapeute spécialisé dans le diagnostic et le traitement du lymphœdème, tel qu'un thérapeute physique, un ergothérapeute ou un spécialiste du lymphœdème.</li><li>• Eliminer rechute/thrombose/infection.</li><li>• <b>Prise de sang et prise de TA autorisés en l'absence de lymphœdème</b></li></ul>
Cardiotoxicité	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surveillance des taux de lipides et surveillance cardiovasculaire, incluant modifications du mode de vie, pour réduire les facteurs de risque cardiaques potentiels</li><li>• Signaler les symptômes importants (essoufflement ou fatigue)</li></ul>
Problèmes cognitifs	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluer les facteurs contribuant et potentiellement réversibles des troubles cognitifs (et les traiter de manière optimale lorsque cela est possible) : comédications, détresse émotionnelle, symptômes non contrôlés (fatigue, douleur, troubles du sommeil), comorbidités, consommation d'alcool.</li><li>• Considérer la consultation mémoire.</li><li>• Enseigner des stratégies organisationnelles, Encourager les patients à effectuer les tâches les plus exigeantes sur le plan cognitif au moment du jour où l'énergie est maximale</li><li>• Fournir des informations sur la relaxation, le stress</li><li>• Recommander l'activité physique</li><li>• Limiter l'alcool ou des agents qui altèrent la cognition et le sommeil</li><li>• Penser à la méditation en pleine conscience, au yoga, à la thérapie cognitivo-comportementale</li><li>• Optimiser le traitement des symptômes associés.</li><li>• Les patients présentant des signes de troubles cognitifs devraient être référés pour une évaluation neurocognitive.</li></ul>



Détresse, dépression, anxiété	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation systématique chez les patientes présentant un risque plus élevé de dépression (patientes jeunes, ayant des antécédents de maladie psychiatrique, statut socio-économique bas).</li> <li>• Offrir des conseils en consultation spécialisée en psycho-oncologie et en santé mentale si des signes de détresse, de dépression ou d'anxiété sont présents.</li> </ul>
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer et traiter tous les facteurs contributifs de fatigue, y compris l'anémie (déficit Vit. B12, folates, le dysfonctionnement de la thyroïde et le dysfonctionnement cardiaque) et des facteurs comme les troubles de l'humeur, troubles du sommeil, douleur, bouffées de chaleur</li> <li>• Eliminer la rechute</li> <li>• Conseiller aux patients de pratiquer une activité physique régulière une thérapie cognitivo-comportementale</li> </ul>
Santé OS Santé musculo-squelettique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voir suivi oncologique</li> <li>• Proposition d'une ou plusieurs des interventions suivantes en fonction de l'indication clinique: acupuncture, activité physique, thérapie physique ou à une rééducation.</li> <li>• Considérer la rotation d'hormonothérapie</li> </ul>
Douleur et neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer la douleur et les facteurs qui y contribuent en utilisant une simple échelle de douleur et l'historique complet.</li> <li>• Proposer des interventions contre la douleur telles que l'acétaminophène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'activité physique et / ou l'acupuncture.</li> <li>• Référencer à un spécialiste approprié en fonction de l'étiologie de la douleur une fois que l'étiologie sous-jacente a été déterminée (par exemple, spécialiste du lymphœdème, ergothérapeute, etc.);</li> <li>• Évaluer la neuropathie périphérique et les facteurs contribuant à la neuropathie périphérique en interrogeant le patient sur ses symptômes, en particulier son engourdissement et ses fourmillements dans les mains et / ou les pieds, ainsi que sur le caractère de ce symptôme.</li> <li>• Proposer antalgique actif sur les douleurs neuropathiques aux patients souffrant de douleur neuropathique, d'engourdissements et de picotements.</li> </ul>
Sommeil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures hygiène du sommeil</li> <li>• Traiter facteurs contributifs (bouffées de chaleurs, anxiété)</li> <li>• Proposer une thérapie cognitivo-comportementale</li> <li>• Options médicamenteuses à revoir de façon personnalisée.</li> </ul>

## **2. Promotion de la santé par la nutrition et l'hygiène de vie**

Obésité : Les patientes devraient être conseillées dans le but de maintenir leur poids. Pour les personnes en surpoids ou obèses, il est impératif de conseiller de limiter la consommation d'aliments et de boissons riches en calories et d'augmenter l'activité physique pour favoriser la perte de poids.

Activité physique: Les patientes devront viser au moins 150 minutes/semaine d'exercice aérobie d'intensité modérée ou 75 minutes/semaine d'aérobie d'intensité vigoureuse et faire inclure des exercices de *strength* au moins 2 jours par semaine.

Nutrition: Il est recommandé un régime alimentaire riche en légumes, fruits, grains entiers et légumineuses, faible en acides gras saturés et de limiter les aliments riches en graisse .

Alcool : il est recommandé de limiter la consommation d'alcool.

Tabac: Il est recommandé d'éviter de fumer et d'adresser les patientes qui fument à des consultations spécialisées de sevrage tabagique.

Les vaccinations devront être actualisées sur orientation du médecin référent.  
Les programmes de dépistage des deuxièmes cancers devront être poursuivis.

Des recommandations nutritionnelles spécifiques pendant et après cancer ont été établies par le réseau NACRe :

[https://www6.inrae.fr/nacre/content/download/5847/50088/version/1/file/Rapport\\_Nutrition\\_2020\\_COMPIL\\_DEF.PDF](https://www6.inrae.fr/nacre/content/download/5847/50088/version/1/file/Rapport_Nutrition_2020_COMPIL_DEF.PDF)

### **3. Retour à l'emploi**

Après cancer du sein, les patientes doivent être dirigées vers le service de médecine du travail et le retour au travail évalué en visite de préreprise.

Dans l'étude CANTO, 2 ans après le diagnostic :

- 21 % des femmes ne sont pas retournées au travail. Parmi les femmes travaillant à temps plein au moment du diagnostic, 23,6 % sont passées à temps partiel.
- Facteurs de risque de non retour au travail : traitement, symptômes physiques et émotionnels.

Principaux types d'intervention testés sont : psycho-éducation, activité physique, réinsertion professionnelle, multidisciplinaires. Les interventions multidisciplinaires semblent plus efficaces mais peu d'essais cliniques randomisés, complexité des déterminants du retour au travail. Au final, nécessité d'études complémentaires.

Il faut étudier la pertinence d'un statut de reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (Dossier RQTH) qui permet d'éviter un licenciement économique ou d'accéder à la formation professionnelle en cas de projet de reclassement professionnel.

(Ref : [Hoving 2009](#), [de Boer 2015](#), [Caron 2017](#), [Bilodeau 2017](#), [Lamore 2019](#), [Dumas 2020](#)  
[Recommandations ASCO "Survivorship care" 2016](#), [Recommandations NCCN survivorship 2020](#)).

# CANCER DU SEIN AVANCE

## Principes généraux

### Objectifs de la prise en charge:

La prise en charge du cancer du sein avancé doit viser à atteindre les objectifs suivants dans la très grande majorité des cas où la maladie est diffuse:

- Contrôler la maladie (réponse ou stabilisation) afin de permettre une durée de vie la plus longue possible
- Contrôler les symptômes et prévenir les complications afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible

Dans le cas d'une maladie oligométastatique qui sera envisagée à part, l'objectif peut être si ce n'est la guérison, une espérance de vie longue et équivalente aux personnes de la même classe d'âge n'ayant pas de cancers. Cette situation sera envisagée à part.

### Principes généraux de la prise en charge:

- **Le consensus « Advanced Breast Cancer 5” ABC5 est la référence clef.**
- Une approche multidisciplinaire à la première rechute métastatique puis à chaque fois que nécessaire
  - en fonction des organes atteints et de l'utilisation de techniques thérapeutiques particulières une décision en RCP dédiée doit être envisagée (maladie oligométastatique et traitements locorégionaux des métastases, traitements locorégionaux des lésions osseuses, traitements spécifiques des lésions neurologiques cérébrales ou méningées... )
  - en fonction des symptômes et du contexte psychosocial (soins de support, soins palliatifs ...)
- Une information au patient concernant les objectifs de la prise en charge :
  - caractère « chronique et inguérissable » de la maladie dans la très grande majorité des cas
  - Importance de l'accès aux innovations dans le cadre d'essais thérapeutiques lorsque cela est possible
- objectifs des traitements sur le plan de la durée et de la qualité de vie Une information sur les mesures d'accompagnement et de respect de leurs choix
  - Recueil des directives anticipées et des informations sur la personne de confiance qui peuvent évoluer au fur et à mesure de la prise en charge
  - Modalités d'accès aux soins oncologiques de support et aux soins palliatifs
  - Traitements de support en fonction des symptômes induits par les traitements indiqués comme G(M)-CSF et EPO.

## Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter tous les examens nécessaires pour la prise en charge des patients.

- Indispensable pour tous les patients :
  - Recueil des données de l'examen clinique, des antécédents et comorbidités, des traitements en cours, du contexte psychosocial
  - S'assurer de la nature métastatique de la rechute ou du diagnostic d'une maladie *de novo* métastatique
  - TEP TDM au FDG ou TDM thoraco-abdomino-pelvienne + scintigraphie osseuse
  - Bilan biologique complet incluant les marqueurs tumoraux
  
- Cas spécifiques :
  - Evaluation oncogériatrique pour tous les patients âgés de 75 ans ou plus (Oncodage G8 au moins)
  - Bilan cardiologique avec FEVG si cliniquement indiqué ou traitement cardiotoxique prévu (trastuzumab, anthracyclines, traitements anti-HER2)
  - IRM/TDM du rachis/bassin si métastases osseuses
  - Bilan dentaire si traitement avec inhibiteurs de la résorption osseuse prévus
  - IRM/TDM cérébral si cliniquement indiqué ou cancer HER2+++ (dans ce dernier cas, malgré le faible niveau d'évidence, la réalisation d'une imagerie cérébrale en absence de symptômes est conseillée étant donnée que environ le 50% des patients avec un cancer du sein HER2+++ peut développer des métastases cérébrales et que la prise en charge plus précoce pourrait permettre la mise en place d'une radiothérapie stéréotaxique)

## Biomarqueurs pronostiques et prédictifs tumoraux principaux

### Importance de la biopsie d'une métastase

La biopsie d'une métastase est très fortement recommandée pour confirmer l'atteinte métastatique et doit être proposée à tous les patients, sauf dans les cas de localisations non biopsiables (risques majeurs liés à la biopsie, ex : métastases cérébrales), au moment de la première évolution métastatique et au diagnostic initial pour les patients avec cancer du sein stade IV de novo.

Une nouvelle biopsie peut aussi être proposée aux patients, pendant la prise en charge de la maladie métastatique, surtout en cas d'évolution dissociée ou d'orientation vers un essai clinique.

Les sites à privilégier pour la biopsie sont les localisations superficielles ou dans les organes facilement biopsiables par abord per-cutané simple sans risque. *Les sites extra-osseux sont à privilégier par rapport à l'os étant donné le matériel tumoral de qualité médiocre et les difficultés d'interprétation de l'IHC dans la maladie osseuse.*

### Confirmation du statut RO, RP et HER2 par biopsie

La vérification de ces facteurs prédictifs majeurs doit être réalisée dès lors qu'elle est techniquement possible. La biopsie tissulaire permet par ailleurs d'affirmer le diagnostic d'atteinte métastatique. En cas de divergence d'avec le cancer primitif, il est recommandé de faire une relecture comparative des prélèvements tumoraux, et de traiter d'après le statut le

plus récent. La détermination du statut HER2 doit être exprimée en 0, +/-/+ permettant de caractériser les populations HER2 low.

### Screening théranostique de génétique tumorale

*Se référer au chapitre génomique tumorale pour les screening recommandés et optionnels*

#### Marquages complémentaires anatomopathologiques (optionnels)

- Recherche du statut RA (optionnel) : à réserver aux cancers du sein triple négatifs en situation métastatique. L'IHC pour le RA est optionnelle et effectuée à la demande, notamment en vue d'inclusion dans des essais cliniques. Le seuil de positivité pour le RA recommandé est d'au moins 10% de cellules tumorales marquées (marquage nucléaire), quelle que soit l'intensité. L'inclusion d'un témoin externe sur la lame IHC est recommandée, ainsi que le contrôle des témoins internes (glandes normales) si présents. La participation à un test externe d'AQ est souhaitable.
- Recherche du statut PDL1 (optionnel) : Elle est optionnelle et est réalisée avant immunothérapie (à venir si AMM, essais cliniques). L'IHC PD-L1 est effectuée à la demande en tenant compte du type d'inhibiteur PD-1/PD-L1 envisagé. Pour l'atezolizumab, le clone SP142 doit être utilisé (scoring des cellules immunitaires, positif si IC $\geq$ 1% de la surface tumorale). Pour le pembrolizumab, le clone 22C3 doit être utilisé (scoring combiné des cellules immunitaires et tumorales, positif si CPS $\geq$ 10). L'analyse sur prélèvement cytologique ou osseux n'est pas recommandée. L'inclusion d'un témoin externe sur la lame IHC est recommandée.

#### Autres biomarqueurs (optionnels)

- Décompte des cellules tumorales circulantes : le niveau de CTC (par CellSearch®) est un facteur pronostique qui peut guider le choix de traitement entre chimiothérapie et monohormonothérapie sans inhibiteur de CDK4/6. Test non remboursé au 01.01.2021.
- TEP au [18]F-fluoro-oestradiol : l'ESTROTEP a reçu en 2020 un avis favorable au remboursement « chez les patients ayant un cancer du sein initialement RO+, métastatique, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une ligne d'hormonothérapie envisageable » (HAS, 2020). L'ESTROTEP est avant tout un marqueur prédictif négatif : en cas de non-marquage des lésions métastatiques (en respectant une fenêtre sans traitement antihormonal), une monohormonothérapie (sans inhibiteur de CDK4/6) n'est pas à privilégier (l'inverse n'étant pas démontré). Le prix et la disponibilité de ce traceur ne sont pas connus (en 2021).

## Critères pour le choix du traitement en phase métastatique

Les principaux critères à considérer pour le choix du traitement systémique dans la maladie métastatique sont :

- intervalle libre entre fin du traitement adjuvant et rechute (< ou > 12 mois)
- biologie (au moins statut RH et Her2)
- agressivité de la maladie: lésions viscérales, menace ou non, progression rapide ou non

- traitements antérieurs
- âge
- PS (ECOG)
- Statut ménopausique
- terrain et comorbidités
- priorités: et préférence du patient : qualité de vie versus quantité de vie

## Prise en charge des Cancers du sein métastatiques HER2+

En règle général pour tous les patients atteints d'un cancer du sein avancé HER2+++, il faut maintenir le traitement anti-HER2 tout au long de la maladie, sauf si absence de réponse clinique/radiologique et perte de l'expression/amplification HER2 (re-biopsie).

De plus, le même traitement anti-HER2 peut être maintenu en cas de premier épisode de progression cérébrale unique éligible à traitement local.

### 1<sup>ère</sup> Ligne :

Le choix du traitement de première ligne doit être basé sur l'intervalle libre à partir de la fin de la thérapie adjuvante avec trastuzumab.

- Si intervalle libre  $\geq$  12 mois ou stade IV de novo : trastuzumab + pertuzumab + taxane

Traitement de maintenance :

- RH- : trastuzumab + pertuzumab
- RH+ : trastuzumab + pertuzumab + hormonothérapie

Possibilité d'arrêter le traitement –ou seulement le pertuzumab- après plusieurs années de réponse complète, en décision partagée

- Si intervalle libre < 12 mois : indication préférentielle de traitement de première ligne avec T-DM1.

*Cas particuliers :*

- *Si contre-indication aux taxanes (comorbidités, âge) : considérer une chimiothérapie avec vinorelbine ou capecitabine en combinaison avec trastuzumab ou pertuzumab ; possibilité d'un traitement anti-hormonale en combinaison avec trastuzumab seule ou trastuzumab + pertuzumab si cancer RH + et maladie peu agressive ou refus de la chimiothérapie par la patiente*

### Progression après trastuzumab-pertuzumab :

- Traitement par T-DM1 sans limitation de date.
- En cas d'administration préalable de T-DM1 en situation précoce (post-néoadjuvant), l'efficacité du T-DM1 en 2<sup>e</sup> ligne n'est pas établie et les traitements de 3<sup>e</sup> ligne (ci-dessous) sont à discuter.

### Progression après T-DM1 :

- Traitement par trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) ou tucatinib-trastuzumab-capecitabine.

Le traitement par tucatinib est à privilégier en cas de métastases cérébrales en progression après radiothérapie.

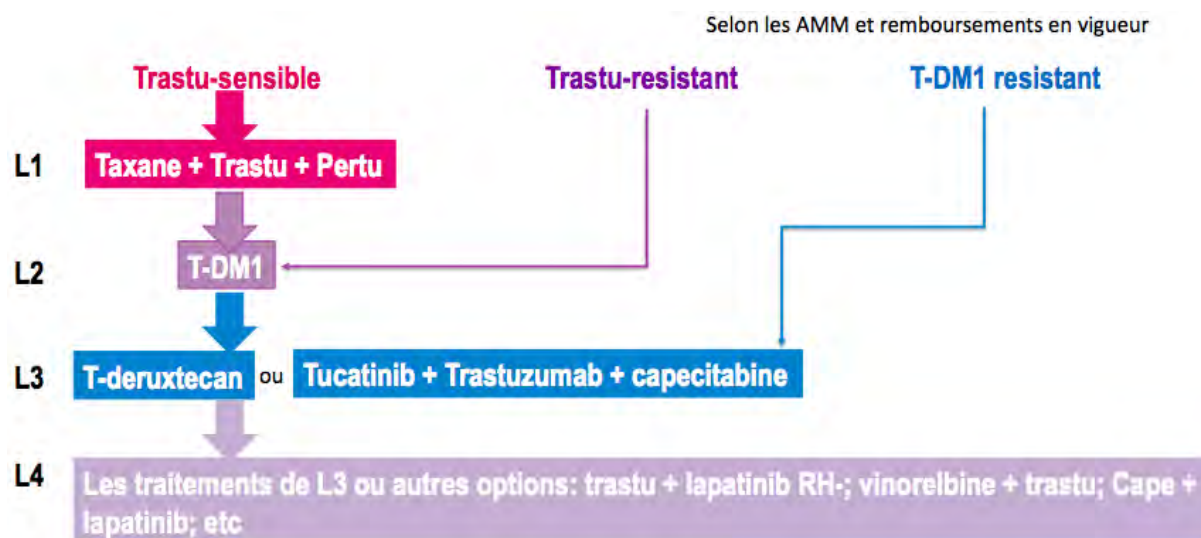
Le T-DXd est disponible en post-ATU depuis avril 2021 et le tucatinib peut être prescrit dans le cadre de son ATU. Il est important de surveiller le risque de toxicité pulmonaire du trastuzumab deruxtecan.

#### Lignes suivantes :

Pour les lignes de thérapies ultérieures, le trastuzumab (iv ou sc) peut être administré avec plusieurs agents différents (chimiothérapie, traitements anti-hormonaux, traitement ciblé). Le choix doit se baser sur les types de traitement précédemment reçus et les toxicités, l'état général et les préférences du patient ainsi que sur l'expression des RH. Parmi les différents options possibles :

- Inclusion dans un essai thérapeutique
- Trastuzumab-deruxtecan
- Tucatinib-trastuzumab-capecitabine
- Trastuzumab + chimiothérapie (vinorelbine, capecitabine, gemcitabine, VP16, sels de platine...)
- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + Lapatinib (si RH négatif)
- Trastuzumab ou lapatinib + hormonothérapie
- Reprise d'une anthracycline en l'absence de contre-indication d'ordre cardiologique
- Traitement ciblé orienté sur un marqueurs theranostique (*BRCAMut, PIK3CAmut...*)

#### Arbre de décision simplifié : chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+



#### Prise en charge des Cancers du sein métastatiques RH+ HER2-

##### 1ère ligne d'hormonothérapie / place des inhibiteurs de CDK4/6

Sauf cas particulier, la première ligne de traitement repose sur une association entre hormonothérapie (par inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant) et inhibiteur de CDK4/6. Il n'existe au

01.01.2021 pas de marqueur prédictif validé et utilisable en routine pour cette combinaison thérapeutique. Les autres options thérapeutiques sont chimiothérapie et mono-hormonothérapie (voir le paragraphe des cas particuliers).

#### *Femmes pré-ménopausées et hommes*

Chez les femmes pré-ménopausées et les hommes, le traitement d'hormonothérapie au stade métastatique doit s'accompagner d'un traitement par agoniste de la LH-RH, utilisé sous forme mensuelle. Ce traitement doit se poursuivre tout au long des différentes lignes d'hormonothérapie. Pour les femmes, une ovariectomie bilatérale (sous coelioscopie, généralement en ambulatoire) est une alternative à considérer soit d'emblée, soit en cours de traitement, permettant de s'affranchir des injections au long cours d'agoniste de la LH-RH.

#### *Choix de l'hormonothérapie*

Les anti-aromatases sont l'hormonothérapie de référence pour les cancers du sein RH+ HER2-métastatiques *de novo* et ceux rechutant à plus d'un an de la fin d'une hormonothérapie adjuvante (cancers hormono-sensibles).

Le fulvestrant est l'hormonothérapie de référence pour les cancers du sein RH+ HER2- avec rechute métastatique en cours d'hormonothérapie adjuvante. Dans les cancers hormono-sensibles, le fulvestrant n'a pas montré de supériorité sur les anti-aromatases.

Le tamoxifène, bien qu'utilisé chez des patientes de l'étude MONALEESA-7, ne fait pas partie des partenaires autorisés par l'AMM du ribociclib (HAS 2019).

#### *Choix de l'inhibiteur de CDK4/6*

Les 3 inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) ont démontré leur intérêt en première ligne de traitement, menant à des améliorations similaires de la survie sans progression. Au 01.01.2020, les données de survie globale ne sont connues que pour l'une des études de première ligne, MONALEESA-7, avec un gain en survie globale du bras ribociclib dans la population de l'étude (seule étude exclusivement dédiée aux femmes pré-ménopausées).

Actuellement, le principal élément différenciant à considérer est donc le profil de tolérance, globalement similaire entre palbociclib et ribociclib (ce dernier devant toutefois faire l'objet d'une surveillance de l'ECG (QT long)) et assez différent de l'abemaciclib (moins de toxicité hématologique, mais éducation thérapeutique importante pour contrôler les diarrhées).

#### *Autres molécules*

Les inhibiteurs de PARP, chez les patient(e)s présentant une mutation germinale BRCA, ne sont indiqués qu'après épuisement des lignes d'hormonothérapie et n'ont pas de place en 1<sup>ère</sup> ligne des cancers du sein RH+ métastatiques.

Les molécules ciblant la voie PIK3CA (everolimus, alpelisib) ont un profil de tolérance et une efficacité apparemment moindre que les inhibiteurs de CDK4/6 et ne doivent pas les remplacer en 1<sup>ère</sup> ligne.

#### *Présentations spécifiques*

Les données sur les présentations spécifiques suivantes restent limitées.

#### **Sujets âgés / comorbides**



Une mono-hormonothérapie de première ligne peut être considérée, particulièrement en cas de maladie métastatique limitée. Chez les femmes ménopausées avec atteinte osseuse métastatique synchrone sans autre localisation métastatique, le fulvestrant est l'hormonothérapie de référence. Hormis cette population spécifique, les anti-aromatases sont l'hormonothérapie de référence.

### **Maladie oligo-métastatique**

Bien que n'ayant pas d'impact formellement démontré, le traitement local des métastases (radiothérapie, chirurgie) est à considérer après s'être assuré de l'efficacité du traitement systémique, et à condition d'être minimalement invasif.

### **Atteinte métastatique synchrone (/de novo)**

Concernant le traitement systémique, Il n'y a pas d'argument pour un traitement différent – notamment le bénéfice d'une chimiothérapie initiale, par analogie aux cancers de stade précoce, n'est pas démontré et semble limité depuis l'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6. Une exception à cette règle est le cancer du sein inflammatoire d'emblée métastatique. L'efficacité des inhibiteurs de CDK4/6 n'a pas été évaluée dans les présentations inflammatoires : une chimiothérapie de première ligne peut donc être considérée (avant relais par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6).

Concernant le traitement loco-régional de l'atteinte mammaire primitive, ce traitement n'a pas d'impact démontré sur la survie globale, mais peut éviter d'éventuelles complications loco-régionales (plaie cutanée tumorale). Un traitement loco-régional peut être proposé après contrôle de la maladie métastatique par les traitements systémiques. Le traitement loco-régional peut consister en une radiothérapie exclusive ou une exérèse chirurgicale. En cas de chirurgie, le curage axillaire ne semble pas justifié, du fait de sa morbidité. De même, réaliser une radiothérapie mammaire ou ganglionnaire complémentaire à la chirurgie ne semble pas systématiquement justifiée dans des situations où le pronostic est avant tout lié à l'atteinte métastatique.

### **Crise viscérale / atteinte métastatique symptomatique**

La crise viscérale est définie comme une dysfonction sévère d'organes évaluée sur la clinique, les anomalies biologiques et la vitesse de progression de la maladie. Une crise viscérale n'est pas la simple présence de métastases viscérales mais implique une menace d'organe significative imposant le choix du traitement le plus rapidement efficace.

L'utilisation d'une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne peut être considérée, avant relais par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6, en cas d'atteinte métastatique associée à une altération marquée de l'état général, avec risque d'évolution fatale rapide. A noter toutefois que la vitesse d'obtention d'une réponse tumorale sous inhibiteur de CDK4/6 est plus rapide que sous mono-hormonothérapie, et semble proche de celle sous chimiothérapie.

## 2ème ligne d'hormonothérapie / place des inhibiteurs de la voie PIK3CA/mTOR

Il est classiquement recommandé de proposer une 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie en l'absence de progression « rapide » en 1<sup>ère</sup> ligne (dans les 6 -sans inhibiteur de CDK4/6- à 12 -avec inhibiteur de CDK4/6- premiers mois de traitement) et d'atteinte pouvant mettre en jeu rapidement le pronostic vital.

Après progression sous 1<sup>ère</sup> ligne avec inhibiteur de CDK4/6, les indications respectives d'une 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie et d'une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie sont peu connues. Les patient(e)s n'ayant pas reçu d'inhibiteur de CDK4/6 en première ligne sont éligibles à ce type de traitement en deuxième ligne. A l'inverse, il n'existe aucune donnée suggérant une efficacité d'inhibiteur de CDK4/6 après progression sous inhibiteur de CDK4/6.

### Choix de l'hormonothérapie

La stratégie optimale implique un changement de l'hormonothérapie, y compris, si possible, en cas de combinaison. Les patient(e)s traité(e)s par anti-aromatase en 1<sup>ère</sup> ligne devraient recevoir du fulvestrant en 2<sup>ème</sup> ligne, et vice-versa. Une exception scientifiquement validée mais hors AMM est l'utilisation du tamoxifène en combinaison avec l'everolimus.

### Inhibiteurs de la voie PIK3CA/PTEN/AKT/mTOR

Il n'existe pas de donnée directe démontrant formellement l'intérêt d'une combinaison de traitement en 2<sup>ème</sup> ligne (par rapport à une mono-hormonothérapie « classique »). Néanmoins, les données historiques, et les comparaisons entre bras d'essais cliniques suggèrent un gain modéré en survie sans progression dans le cas de combinaison avec un inhibiteur de la voie PIK3CA/PTE/AKT/mTOR.

#### Everolimus

L'everolimus est le partenaire de référence de l'hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne après inhibiteur de CDK4/6 – en l'absence de contre-indication. Il peut être utilisé chez l'ensemble des patient(e)s, indépendamment du statut PIK3CA. L'everolimus peut être combiné soit à une anti-aromatase (données de phase 3), soit au fulvestrant (données de phase 2), soit au tamoxifène (données de phase 2).

#### Alpelisib

L'alpelisib a démontré une amélioration de la PFS mais pas de l'OS dans les cancers du sein métastatiques RH+ HER2- avec mutation PI3KCA progressant sous mono-hormonothérapie. Cette molécule n'a pas obtenu de remboursement en France et ne peut donc pas être prescrite en dehors d'essais thérapeutiques.

#### Autres

Il n'existe, au 01.01.2021, pas de donnée justifiant l'utilisation d'autres molécules.

## Lignes ultérieures d'hormonothérapie

Au-delà de la 2<sup>ème</sup> ligne, la poursuite d'un traitement à base d'hormonothérapie doit être étudiée au cas par cas.

### Inhibiteurs de PARP

Au 01.01.2021, les inhibiteurs de PARP ayant une AMM sont le talazoparib et l'olaparib – tous les deux en monothérapie. Dans les tumeurs RH+ HER2- , ils sont indiqués après au moins une première ligne d'hormonothérapie plus inhibiteur de CDK4/6 , si mutation germinale BRCA1 ou 2.

### Chimiothérapie

Les chimiothérapies sont à utiliser, sauf exception (crise viscérale) après épuisement de l'hormonosensibilité. Les mono-chimiothérapies, moins toxiques, sont à privilégier. Le raisonnement menant au choix du traitement proposé doit inclure l'état général, les comorbidités, la voie d'administration, les effets secondaires attendus et la sensibilité passée du cancer aux différents chimiothérapies (et classe de chimiothérapies) entreprises.

Les chimiothérapies ayant démontré leur intérêt dans les premières lignes de traitements sont :

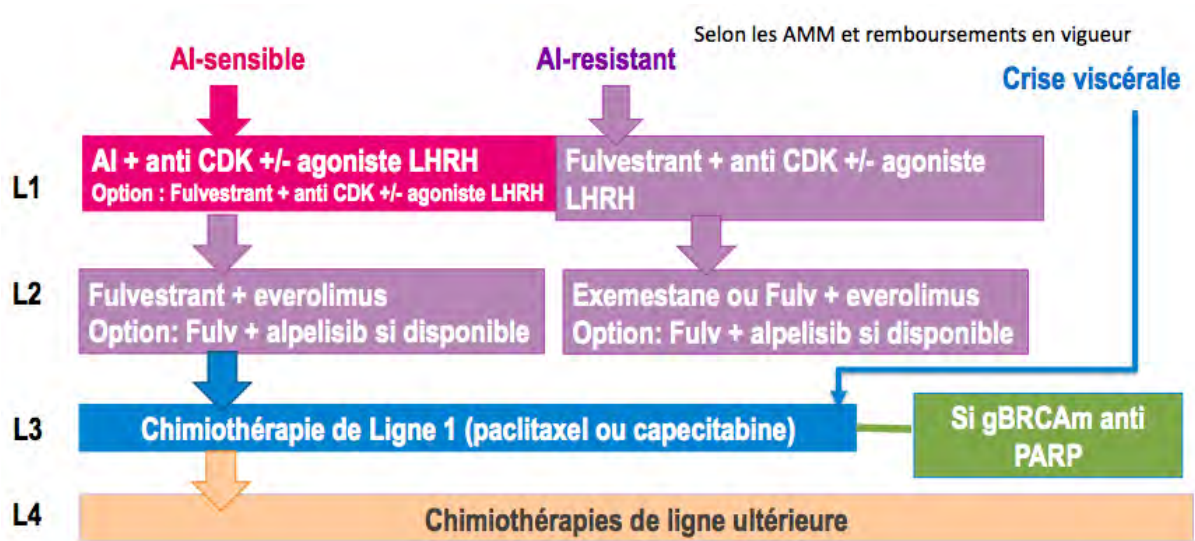
- Capecitabine (après recherche de déficit en DPD)
- Taxanes, anthracyclines (ces deux dernières, particulièrement en l'absence de rechute précoce après chimiothérapie adjuvante)
- Carboplatine en cas de mutation BRCA

Des données suggèrent ensuite l'intérêt de :

- Eribuline
- Navelbine
- Les patientes présentant un cancer initialement RH+ mais devenu triple négatif en cours de traitement peuvent tirer bénéfice du sacituzumab-govitecan.

En situation avancée, de nombreuses chimiothérapies peuvent être utilisées, mais dont l'intérêt reste à peser : rechallenge par chimiothérapie d'une classe ayant antérieurement bien fonctionné, gemcitabine, cyclophosphamide oral, VP16 oral, carboplatine (en l'absence de mutation BRCA).

Arbre de décision simplifié: prise en charge systémique des cancers métastatiques RH+ HER2-



## Cancers du sein dits « triple négatifs »

La recherche de marqueurs théranostiques est essentielle ce d'autant qu'il s'agit habituellement d'une situation où le nombre de traitements disponibles est moindre, que leur durée d'efficacité est plus courte et que la présentation de la maladie est plus agressive.

La recherche de mutation germinale de BRCA1 et 2 est donc systématique dès la prise en charge initiale et l'inclusion dans un programme de recherche d'anomalies ciblables est fortement encouragée permettant de discuter alors de stratégies thérapeutiques ultérieures au sein de RCP moléculaires dédiées, lors de l'échappement aux traitements standards.

En première ligne, le traitement de référence demeure la chimiothérapie.

Une polychimiothérapie est privilégiée en cas de crise viscérale et en l'absence de contre-indication liée à une fragilité d'organe (hépatique, rénale, cardiaque).

- En cas de maladie métastatique *de novo*, le choix s'oriente vers l'utilisation d'anthracyclines ou de taxanes. La combinaison des deux étant possible en cas de crise viscérale.
- En cas de rechute avec un intervalle libre > 12 mois, le choix s'oriente vers l'utilisation de taxanes seuls ou en association avec le bévacizumab (paclitaxel).
- En cas de rechute avec un intervalle libre ≤ 12 mois, le choix s'oriente en l'absence de mutation *BRCA* vers l'utilisation d'un anti-métabolite seul (capécitabine) ou associé à un sel de platine (carboplatine-gemcitabine) ou vers l'eribuline. L'association taxanes-bévacizumab est une option avec moins de données d'efficacité. La mise à disposition probable prochainement du sacituzumab-govitecan sera l'option privilégiée dans cette situation dès qu'il sera disponible.
- En cas de rechute avec un intervalle libre ≤ 12 mois, le choix s'oriente en cas de mutation *BRCA* vers l'utilisation d'un inhibiteur de PARP.
- En l'absence d'accès à un traitement d'immunothérapie la recherche du statut PD-L1 est optionnelle. En cas d'accès possible à un traitement par pembrolizumab, l'association de celui-ci à une chimiothérapie sera à privilégier en l'absence de contre-indication en cas de score CPS >10.

La démonstration de l'intérêt d'un traitement de maintenance après obtention d'une réponse dans la maladie triple négative métastatique est faible. Toutefois, si la tolérance du traitement est bonne ou si un traitement ciblé seul peut-être maintenu (immunothérapie, anti-angiogénique), alors cette stratégie est une option recevable.

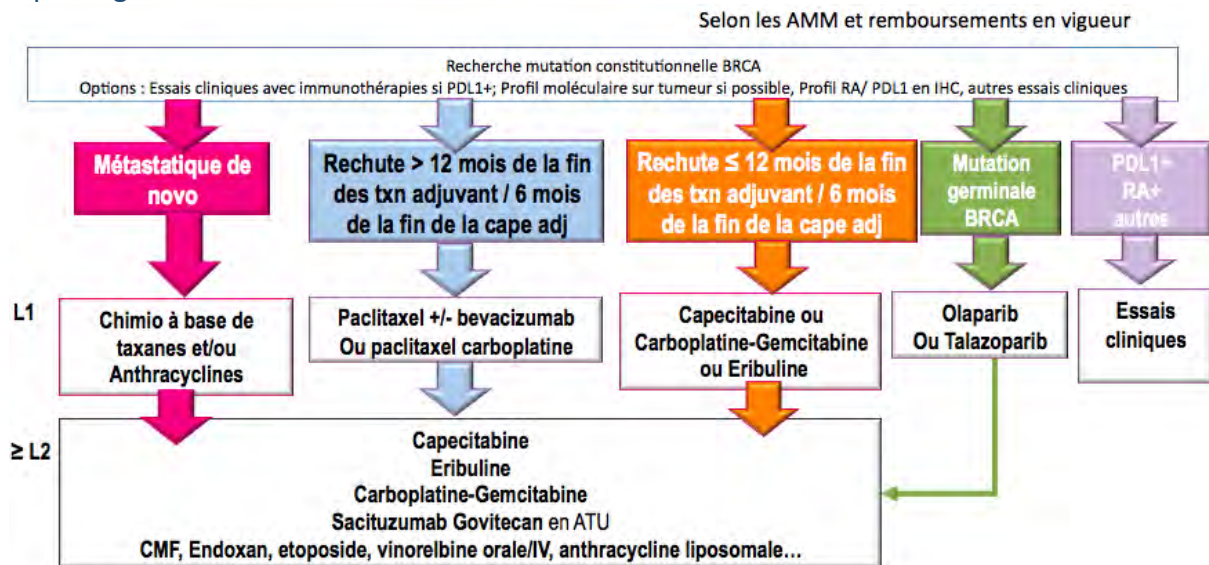
En seconde ligne et au-delà, le traitement proposé dépend de la réponse à la ligne antérieure utilisée

- Après anthracyclines et taxanes, le choix s'oriente vers la capécitabine ou l'eribuline. La mise à disposition récente du sacituzumab-govitecan en fait l'option privilégiée dans cette situation à partir de la 3<sup>e</sup> ligne et au-delà.
- Après l'utilisation d'un anti-métabolite seul (capécitabine) ou associé à un sel de platine (carboplatine-gemcitabine), le choix s'oriente vers l'eribuline et inversement. D'autres

options sont possibles comme la vinorelbine orale ou IV, le cyclophosphamide oral métronomique, ou l'étoposide oral.

- Après utilisation d'un inhibiteur de PARP, les options de chimiothérapie sont l'eribuline, les sels de platine si non administrés au préalable en situation métastatique, la vinorelbine orale ou IV, le cyclophosphamide oral métronomique, un antimétabolite, l'étoposide oral. La mise à disposition probable prochainement du sacituzumab-govitecan sera l'option privilégiée dans cette situation.

### Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatifs en 2021



### Cas particuliers de la prise en charge locorégionale des cancers du sein métastatiques de novo

- En situation de maladie métastatique contrôlée, ou de maladie non contrôlée mais symptomatique sur le plan locorégional et pouvant améliorer la qualité de vie de la patiente après traitement locorégional.
- L'indication d'un traitement locorégional du sein est à discuter au cas par cas en RCP et avec la patiente.
- En cas de décision de chirurgie mammaire, celle-ci doit être équivalente au cancer du sein non métastatique : traitement conservateur possible et recommandé mais à condition de berges saines. Les données de la littérature sont insuffisantes pour des recommandations sur la chirurgie axillaire. L'indication de curage axillaire peut éventuellement se poser en cas de ganglion axillaire pathologique et est discutée au cas par cas. La radiothérapie postopératoire est indiquée après traitement conservateur. La radiothérapie après mastectomie totale peut être indiquée en cas de critères de mauvais pronostic local après discussion en RCP. L'hypofractionnement doit être favorisé du fait de la durée de traitement plus limitée, impactant la qualité de vie chez ces patientes.

- Une option de radiothérapie exclusive peut également être proposée au cas par cas. Les modalités de celle-ci seont discutées également en RCP.

### Cas particulier de la prise en charge des maladies oligométastatiques

- La définition d'une maladie oligométastatique n'est pas consensuelle mais pourrait d'après l'ABC correspondre à une situation où le volume métastatique tumoral est faible (évalué par les examens d'imagerie les plus performants et appropriés au sous-type de cancer du sein) et limité en nombre, accessible à un traitement carcinologique local permettant l'obtention d'une réponse complète et éventuellement une guérison.
- Dans ce contexte et après discussion en RCP, il est possible d'envisager l'association d'un traitement locorégional à un traitement systémique dans les situations de maladie métastatique contrôlée par le traitement systémique. Les traitements locorégionaux à visée carcinologique peuvent faire intervenir des chirurgiens, des oncologues-radiothérapeutes ou des radiologues interventionnels.
- Dans le cas d'une maladie oligométastatique non contrôlée mais sans apparition de nouvelles lésions, un traitement locorégional est également envisageable après s'être assuré de la nature histologique des lésions évolutives si elles n'ont pas été biopsiées au préalable.

### Cas particulier de la prise en charge systémique des maladies osseuses

\* En cas de métastases osseuses, un bilan iconographique précis doit être fait pour rechercher des lésions menaçantes sur le plan neurologique, ou à risque fracturaire (IRM du rachis).

\* En cas de nécessité de biopsie osseuse il est nécessaire de se poser la question de l'indication éventuelle d'un geste thérapeutique associé (cimentoplastie, ablation par radiofréquence, etc...) dans le même temps opératoire.

### Indication des inhibiteurs de la résorption osseuse

- En cas d'hypercalcémie secondaire à une atteinte osseuse, le traitement anti-résorptif osseux de référence est l'acide zoledronique. En cas d'insuffisance rénale, l'ibandronate est une option thérapeutique.
- En présence d'une maladie métastatique osseuse, une prise en charge systémique au long cours est indiquée par des inhibiteurs de résorption osseuse qui peuvent être le zoledronate, le pamidronate ou le dénosumab, avec une supériorité du dénosumab par rapport aux biphosphonates.
- Avant l'administration de ces agents au long cours, il est indispensable de réaliser un bilan bucco-dentaire comportant un examen radiologique panoramique dentaire et procéder aux

soins dentaires éventuels indispensables avant leur initiation. Il est fortement déconseillé d'utiliser pendant la même période un antirésorptif osseux avec le bévacizumab. Une information sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire doit impérativement être donnée au patient avant la première administration.

- La posologie d'administration correspond à :
  - o Denosumab 120 mg SC toutes les 4 ou 12 semaines,
  - o Zoledronate 4 mg IV en 15 min toutes les 4 ou 12 semaines (surveillance régulière de la créatinine),
  - o Pamidronate 90 mg IV en 2h toutes les 4 ou 12 semaines (surveillance régulière de la créatinine).
  
- La durée d'administration dans les études, en l'absence de complications est de deux ans. L'administration doit être maintenue même en cas de progression osseuse pendant cette durée. L'administration peut être prolongée au-delà en fonction du rapport bénéfice/toxicité attendu.
  
- Après 2 ans d'administration, un arrêt ou une administration tous les 3 mois est possible pour les biphosphonates et pour le denosumab.

### Traitement local des métastases osseuses de cancer du sein

- Les métastases osseuses peuvent nécessiter un traitement local (chirurgie, cimentoplastie, radiothérapie).
  
- La décision de traitement est prise en RCP avec les chirurgiens, les radiologues interventionnels, les oncologues médicaux et les oncologues-radiothérapeutes.
  
- Cimentoplastie :  
Recommandée en cas de lésions lytiques accessibles et sans rupture de la corticale, en particulier pour les lésions entraînant un syndrome douloureux mécanique et/ou dans les zones portantes à risque de fracture
  
- **En cas de risque de fracture**, la décision d'un geste consolidateur doit être discutée avec un chirurgien et un radiologue interventionnel en RCP dédiée. L'association des traitements locaux de consolidation avec la radiothérapie n'a pas fait l'objet d'études randomisées. Néanmoins, après cimentoplastie ou chirurgie, une radiothérapie adjuvante de principe est généralement préconisée. En cas de chirurgie d'exérèse R0 ou de geste ablatif complet de radiologie interventionnelle associée à la cimentoplastie, la radiothérapie adjuvante peut être évitée (cf. Arbre décisionnel).
  
- La **radiothérapie à visée antalgique** est indiquée en cas de métastases algiques réfractaires aux antalgiques (EVA  $\geq$  5 sous opiacés, ou en cas de mauvaise tolérance aux opiacés) et doit être envisagée précocement dans ce contexte, ou en cas de compression neurologique ou en cas de risque d'instabilité osseuse (en association avec une chirurgie ou une cimentoplastie) :
  - A visée antalgique pour les lésions non compliquées (risque fracturaire, menace neurologique) : la dose recommandée est de 8 Gy en une séance permettant un niveau

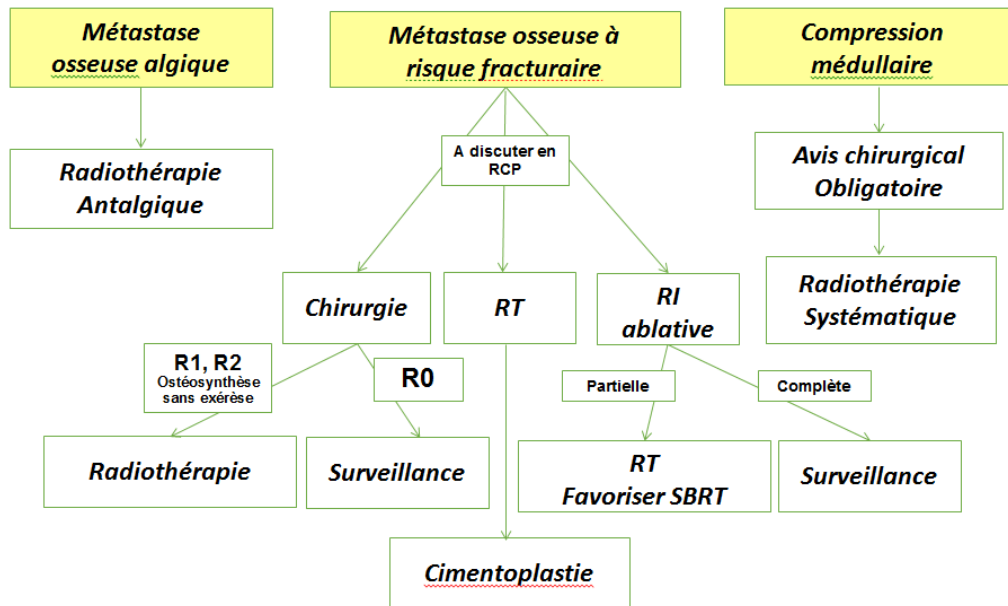


d'antalgie équivalent aux autres schémas. Un risque de retraitement est plus élevé (2,5 fois plus). Les données de minéralisation osseuse post radiothérapie suggèrent que le schéma en une fois 8 Gy pourrait être moins consolidateur (niveau de preuve faible).

- Pour les lésions compliquées (risque fracturaire ou neurologique) ou volume de traitement important : 20 Gy en 5 fractions, ou 30 Gy en 10 fractions pour les patients avec une espérance de vie longue (pour éviter les retraitements) ou après chirurgie d'une fracture (pour favoriser le processus de consolidation osseuse).

- La **radiothérapie stéréotaxique** peut être proposée en cas de maladie oligométastatique contrôlée ou dans le cadre d'essais thérapeutiques : à discuter en RCP stéréotaxie dédiée.

- **Cas particulier** : les données disponibles en cas de traitement systémique concomitant par inhibiteur de CDK4/6 sont limitées. Le traitement en concomitant de la radiothérapie ne peut être recommandé à l'heure actuelle, à pondérer selon le degré d'urgence de l'irradiation.



### Cas particulier de la prise en charge des lésions du SNC

**Concernant la prise en charge des méningites carcinomateuses**, la démarche diagnostique doit suivre les recommandations de l'EANO-ESMO et du référentiel ANOCEF 2014 ([www.anocef.org](http://www.anocef.org)). Le choix des traitements systémiques suit les stratégies préconisées en fonction des sous-types de cancers. Toutefois, en cas d'évolution métastatique méningée isolée, on privilégiera sur des données limitées, soit un traitement systémique ayant une action démontrée intra-cérébrale, soit l'administration intrathécale de méthotrexate.

**Concernant la prise en charge des métastases cérébrales**, le texte de référence pour le traitement est le référentiel 2019 de l'ANOCEF.

- Une **IRM cérébrale** avec injection de gadolinium est indiquée chez les patients asymptomatiques avec un cancer du sein triple négatif avancé, ou en cas de cancer du sein HER2+ métastatique ou en cas de symptômes évocateurs de métastases cérébrales.
- L'administration de corticoïdes est indiquée en cas de métastases cérébrales symptomatiques avec œdème péritumoral.
- La **neurochirurgie** est indiquée préférentiellement pour les lésions uniques, de plus de 3 cm, avec effet de masse ou œdème ou symptomatique sur le plan neurologique chez des patientes avec un KPS  $\geq$  70, avec une maladie extra-cérébrale limitée ou absente ou quand une confirmation histologique (et/ou des biomarqueurs) est nécessaire. Elle peut être considérée même en cas de prise en charge palliative et/ou de métastases multiples.

- Après chirurgie, une **radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire** améliore le contrôle local mais ne modifie pas la survie, ni les fonctions neurocognitives. Cette radiothérapie est proposée pour toutes les lésions métastatiques cérébrales opérées.
- La **radiothérapie stéréotaxique** est envisagée pour des lésions uniques ou jusqu'à 5 lésions (voir 10 si le volume total est inférieur à 30 cc, recommandations ANOCEF 2018) en région profonde ou à proximité de zone fonctionnelle, pour des patients avec un KPS  $\geq 70$ , avec une maladie extra-cérébrale limitée ou absente.
- Après radiothérapie stéréotaxique il n'y a pas d'indication à réaliser une irradiation encéphalique en totalité de manière systématique (pas de bénéfice en survie globale et détérioration neurocognitive).
- Les soins palliatifs ou l'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT) sont indiqués pour les patients en mauvais état général (KPS < 70), en cas de lésions rapidement évolutives en nombre et en taille ou quand les lésions ne sont pas accessibles à une chirurgie ou une radiothérapie stéréotaxique (nombre de lésions, ou volume lésionnel trop important > 30 cc). L'EIT avec épargne hippocampique est une option (Brown et al., JCO, 2020).
- Le pronostic est évalué par la classification **Breast GPA** actualisée en 2020 (Sperduto et al., IJROBP, 2020) : <https://brainmetgpa.com/>

#### Définition du Breast GPA

Facteurs	0	0.5	1.0	1.5	Score
KPS	$\leq 60$	70-80	90-100	NA	
Sous-type	Basal	Luminal A	NA	HER2 ou luminal B	
Age	$\leq 60$	>60	NA	NA	
Nombre de MC	>1	1	NA	NA	
Maladie extra-cérébrale	Présente	Absente			

#### Survie en fonction du score Breast GPA

GPA	Survie globale médiane (mois)	Intervalle de confiance
0-1	6	2,5-12,3
1,5-2	12,9	5,6-27
2,5-3	23,5	11,1-47

<b>3,5-4</b>	<b>36,3</b>	<b>18,5-78,1</b>
--------------	-------------	------------------

Pour les cancers du sein non « triple négatifs »

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales, voire jusqu'à 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)  
métastases (accessibles à un traitement focal)

**RECOMMANDATIONS**

- Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)
- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)

**OPTIONS**

- Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- Chirurgie puis traitement systémique
- IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D\* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (non privilégié)

> 10 métastases

**RECOMMANDATIONS**

- Traitement systémique selon le statut HER2
  - IET +/- boost : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D\* soit avant IET, soit sans délai après IET
- Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine  
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

Espérance de vie du patient estimée <3 mois

**OPTIONS**

- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- Soins de support adaptés
- Irradiation encéphalique en totalité (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.

## Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein RH+ et/ou HER2+



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

## Traitement systémique et métastases cérébrales des cancers du sein HER2+

La prise en charge systémique des métastases cérébrales des cancers du sein HER2+ suit les recommandations de l'ABC5 (Cardoso, *Annals of Oncol.* 2020).

En cas de progression cérébrale d'un cancer du sein HER2+ avec un contrôle extracrânien de la maladie, le traitement systémique ne doit pas être changé.

En cas de rechute cérébrale isolée d'un cancer du sein HER2+, l'addition d'une chimiothérapie au traitement local n'altère pas le cours de la maladie et n'est pas recommandé.

Il est recommandé de reprendre un traitement anti-HER2 s'il a été arrêté.

## Pour les cancers du sein « triple négatifs »

### Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales, voire jusqu'à 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

#### RECOMMANDATIONS

- Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS) du lit tumoral
- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)

#### OPTIONS

- Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- **Traitement systémique seul**
- Chirurgie puis traitement systémique
- IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D\* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (non privilégié)

- > 10 métastases

#### RECOMMANDATION

- IET : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D\* soit avant IET, soit sans délai après IET

Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine

Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

#### OPTIONS

- **Traitement systémique seul**

#### Espérance de vie du patient estimée <3 mois

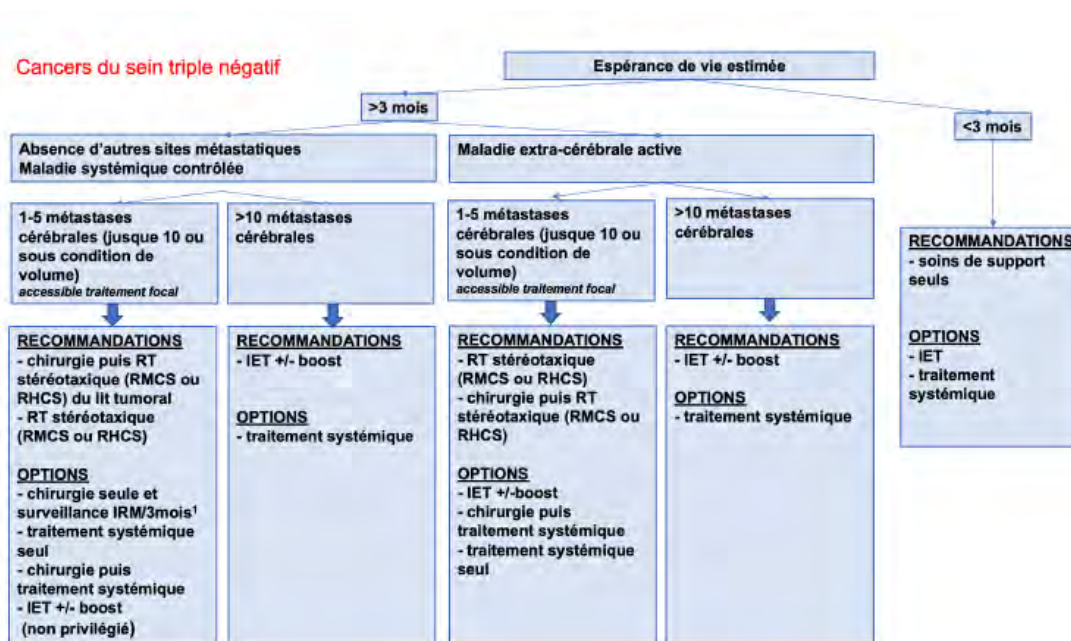
#### RECOMMANDATIONS

Soins de support adaptés

#### OPTIONS

- Irradiation encéphalique en totalité (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.
- **Traitement systémique seul**

## Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein triple négatif



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

## Recours aux soins palliatifs précoces

Les soins palliatifs précoces et intégrés sont préconisés par plusieurs recommandations internationales comme celles de l'ASCO et de l'ESMO. Plusieurs études randomisées ont montré que soins palliatifs précoces apportent un bénéfice sur la qualité de vie, la réduction des symptômes et du syndrome dépressif, une amélioration de la qualité de vie des proches et une réduction de l'agressivité des soins en fin de vie.

Les soins palliatifs précoces sont centrés sur la personne et ses proches avec pour principales missions cliniques ; la prise en charge des symptômes ; l'information et l'éducation sur la maladie et le pronostic, le support psycho-social et l'aide à l'adaptation psychologique ; l'encouragement de la participation aux décisions médicales ; la conduite d'entretiens pour permettre la discussion sur les directives anticipées.

Des études cliniques sont en cours pour permettre de préciser les critères de recours aux équipes de soins palliatifs pour les patientes atteintes de cancer du sein métastatique.

Il a été montré que le changement de nom en faveur de consultation de soins de support favorise l'acceptation des patients

(Ref : Temel, NEJM 2010 ; Haun MW, Cochrane Database Syst Rev. 2017; Temel JCO 2017 ; El-Jawahri, Oncologist. 2017; Vanbutsele, Lancet Oncol.2018; Goldwasser, Cancer.2018 ; Mack JW JCO 2012 ; Paladino, JAMA Oncol. 2019 ; Hui, Oncologist. 2016; Dalal, Oncologist. 2011).



## PHARMACOLOGIE DES ANTI-TUMORAUX ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP)

De nouvelles molécules sont régulièrement approuvées pour la prise en charge du cancer du sein. Parmi elles, les traitements oraux sont de plus en plus nombreux, favorisant la prise en charge ambulatoire mais conduisant à de nouveaux défis concernant en particulier les problèmes d'absorption (effet de l'alimentation, des anti-acides, des résections digestives), d'interaction médicamenteuse ou encore d'observance.

### Pharmacologie des anti-tumoraux

La connaissance des caractéristiques pharmacologiques de ces traitements est nécessaire pour permettre une prescription sécurisée et individualisée, en particulier dans la population non sélectionnée de la pratique clinique quotidienne, et d'autant plus que l'index thérapeutique du traitement est étroit :

→ Le tableau en [ANNEXE 5 : Pharmacologie des traitements oraux et des anticorps drogue conjugués disponibles dans le cancer du sein](#) rappelle les caractéristiques pharmacologiques et les règles de prescription des traitements oraux et des anticorps drogue-conjuguée disponibles.

### Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Les anti-tumoraux oraux présentent une grande variabilité inter-individuelle. La prescription de ces traitements dans des situations « hors normes » par rapport aux données du RCP (insuffisance rénale ou hépatique sévère, poids ou âges extrêmes, résection digestive, interaction médicamenteuse...) , peut conduire à un risque de perte d'efficacité ou de surcroît de toxicité du traitement ou même conduire le prescripteur à renoncer au traitement.

La majorité de ces traitements sont caractérisés par une relation dose/réponse et accessibles à un suivi thérapeutique pharmacologique par mesure de leur concentration plasmatique. Le STP est encouragé en oncologie, afin d'aider à optimiser la prescription de ces traitements ([Verheijen et al, Clin Pharmacol Ther 2017](#)), bien qu'il n'existe pas aujourd'hui de recommandation de surveillance systématique en sénologie. Le STP est une ressource supplémentaire pour guider la prescription dans une situation « hors norme », ou pour explorer une absence de réponse ou une toxicité inexplicée. Il peut aussi être utile pour documenter un problème d'observance.

Ce dosage a un coût de 37 euros, et est pris en charge par l'assurance maladie.

→ **Pour mettre en place un suivi thérapeutique pharmacologique** : vous pouvez vous rapprocher du pharmacologue ou du pharmacien de votre structure.

#### ➤ **Coordonnées référents suivi thérapeutique pharmacologique**

- **Institut Gustave Roussy** : EVOP « Equipe Volante d'OncoPharmacologie » : [Pharmacogr@gustaveroussy.fr](mailto:Pharmacogr@gustaveroussy.fr)
- **Institut Curie** :  
Keyvan Rezai : [keyvan.rezai@curie.fr](mailto:keyvan.rezai@curie.fr)  
Audrey Bellesoeur : [audrey.bellesoeur@curie.fr](mailto:audrey.bellesoeur@curie.fr)

- **AP-HP :**  
**Cochin :** Benoit Blanchet : [benoit.blanchet@aphp.fr](mailto:benoit.blanchet@aphp.fr)  
**Pitié-Salpêtrière :** Noël Zahr : [noel.zahr@aphp.fr](mailto:noel.zahr@aphp.fr)  
**Saint-Louis :** Lauriane Goldwirt : [lauriane.goldwirt@aphp.fr](mailto:lauriane.goldwirt@aphp.fr)
- **CLCC :** Si le dosage n'est pas disponible dans votre structure, vous pouvez contacter le GPCO (Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, Unicancer) pour identifier un laboratoire réalisant ce dosage : [gpc@unicancer.fr](mailto:gpc@unicancer.fr)

### Interactions médicamenteuses

Les thérapies orales du fait de leur voie d'administration et d'un métabolisme impliquant fréquemment le CYP 3A4, sont souvent des traitements à risque élevé d'interaction médicamenteuse : avec les autres comédications, mais aussi avec l'automédication et les médecines alternatives ou complémentaires :

→ **La consultation pharmaceutique** avant le début d'un nouveau traitement doit être favorisée.

Des sites en libre accès (cf [sites utiles](#)) permettent d'évaluer ces interactions avec les traitements conventionnels et les médecines complémentaires.

### Pharmacovigilance

Pour ces traitements approuvés récemment, pensez en cas de survenue d'un effet indésirable à réaliser une déclaration de pharmacovigilance : les données collectées permettent d'améliorer nos connaissances sur ces traitements et ainsi la sécurité de nos prescriptions.

### Sites utiles :

Différents sites peuvent vous aider à appréhender ces problématiques :

#### Pour des données sur les traitements antitumoraux :

- Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO Oncolien : <https://oncolien.sfpo.com/>
- Dailymed : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>

#### Pour les interactions médicamenteuses :

- Base de données Theriaque (inscription gratuit) ou Vidal
- Cancer Drug Interactions Liverpool : <https://cancer-druginteractions.org/checker>
- Drugs.com : [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)
- Liste des principaux inducteurs/inhibiteurs de CYP : [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)

#### Pour les interactions avec les médecines complémentaires :

- MSKCC about Herbs : <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>
- Base de données Thériaque : Onglet HEDRINE
- Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO Oncolien : <https://oncolien.sfpo.com/>

#### Pour l'adaptation à la fonction rénale/hépatique :

- Fonction rénale : GPR : <http://sitegpr.com/fr/>
- Fonction rénale/hépatique : Article du Lancet Oncol 2019 : réf

**Pour les problèmes de toxicité hépatique :**

- Livertox : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

## COVID-19 ET CANCER DU SEIN

Compte-tenu de l'état actuel des données scientifiques, l'ensemble des recommandations suivantes relèvent de l'avis d'expert. Ces recommandations pourront donc être mise à jour dans le futur au fur et à mesure de l'évolution des connaissances.

Pour l'heure, les séries rétrospectives ont démontré un sur-risque de forme grave et de mortalité par COVID-19 chez les patients atteints de cancer (Quaquarini E. et al., *Cancers* 2020; Liang W. et al. *Lancet Oncol* 2020; Albiges L. et al. , *Nat. Cancer* 2020), ceci étant particulièrement vrai chez les patients souffrant d'hémopathie ou ayant reçus une chimiothérapie dans les 3 derniers mois.

Parallèlement, des modélisations (Van Mol P. et al., *Ann Oncol* 2020) tendent à indiquer une surmortalité liée au cancer par retard de prise en charge diagnostic et thérapeutique.

Il est donc primordial de maintenir la prise en charge diagnostic (dont le dépistage) et les traitements du cancer du sein malgré le contexte sanitaire.

### Sénologie et recommandations générales en période de Covid 19, cas particulier de la tension hospitalière

En cas de tension hospitalière importante liée à l'afflux de patient atteint de Covid-19, il peut être nécessaire d'adapter l'activité clinique en sénologie.

- Les activités de dépistages et de diagnostics doivent être maintenues dans des délais corrects afin d'éviter toute perte de chance aux patients.
- En cas de cancer du sein luminal localisé chez une femme ménopausée, une hormonothérapie première par anti-aromatase en l'absence de contre-indication pour une durée de 3 à 6 mois est une option.
- Si indiqué, les traitements de chimiothérapies néo-adjuvant et/ou adjuvant doivent être maintenus.
- En cas de nécessité de déprogrammation opératoire, les chirurgies de reconstructions secondaires et les mastectomies de réduction de risque peuvent être décalées au bénéfice de la chirurgie carcinologique.
- La radiothérapie adjuvante doit être maintenue autant que possible, les schémas hypofractionnés doivent être privilégiés.
- Au stade métastatique, les schémas *per os* et faiblement aplasiant doivent être privilégiés. La réalisation de traitement au domicile en HAD (Trastuzumab SC, Paclitaxel, Vinorelbine...) doit également être privilégiée. Les schémas d'administrations par 3 semaines doivent être privilégiés.
- En cas de chimiothérapie aplasiant, l'utilisation de G-CSF en prophylaxie primaire est recommandée.
- La réalisation de téléconsultation doit être privilégiée pour les patientes en surveillance ou en cours de thérapies orales pour des maladies localisées ou métastatiques.
- <https://www.esmo.org/guidelines/covid-19-adapted-recommendations-slide-sets>

## Prise en charge d'une patiente suivie pour un cancer du sein atteint du Covid-19

*En cas d'infection Covid-19 asymptomatique ou peu symptomatique (patient ambulatoire)*

### Chirurgie carcinologique :

- Alternative : Du fait du risque d'aérosolisation en per-opératoire, l'infection à SARS-CoV-2 peut imposer un report de la chirurgie, celle-ci doit être le moins important possible et la chirurgie doit être privilégiée. En cas de test PCR positif avec un CT > 25 l'anesthésie est possible.
- La balance bénéfice risque d'un tel report doit être discutée en RCP et une proposition d'alternative thérapeutique doit être proposée, compatible avec l'infection à SARS-CoV-2 dès le J7 du diagnostic de l'infection (cf encart chimiothérapie)
  - Hormonothérapie première chez les patientes RH+
  - Si indication de chimiothérapie : discuter d'une stratégie néoadjuvante

**Radiothérapie** : il n'y a pas d'interactions connues entre une infection à coronavirus et la radiothérapie qui seraient délétère

- Maintien des séances de radiothérapie associée à un parcours patients infectés au SARS-CoV-2

### Traitements médicaux du cancer

Les données disponibles relatives aux facteurs de risque de forme grave de Covid-19 :

- confirment que l'âge est un facteur de risque à partir de 65 ans et particulièrement après 70 ans ;
- précisent que les trois comorbidités les plus à risque en France sont l'HTA, les pathologies cardiaques et le diabète ;
- confirment le risque des affections initialement listées en raison d'un risque théorique, les patients sous chimiothérapie en faisant partie.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de données prospectives quant à une surmortalité liée au COVID des patients atteints de cancers du sein sous traitement médical anti cancéreux ([Albiges L. et al, Nat Cancer 2020](#), [Vuagnat P. et al, Breast Cancer Res 2020](#)).

L'ensemble des propositions citées ci-dessous est issue des recommandations de pratiques proposées par les sociétés savantes ([Azambuja E.D. et al, ESMO 2020](#)).

### Chimiothérapie :

Dans la mesure du possible, aucune adaptation thérapeutique pouvant conduire à une perte de chance (allègement thérapeutique non planifié) et/ou un sur-risque de toxicité ne doit être effectuée

- En situation adjuvante, il convient de décaler l'administration de chimiothérapie dans les 7 à 10 jours suivant le diagnostic de l'infection
- En situation néo-adjuvante, l'administration de la chimiothérapie peut être discutée en cas de cancer agressif à progression rapide (TNBC, HER2 +) en cas de COVID-19 asymptomatique ou paucisymptomatique.

- En situation métastatique, il convient de décaler l'administration de chimiothérapie ou d'un ADC dans les 7 à 10 jours suivant le diagnostic de l'infection. En cas de crise viscérale, et de COVID-19 asymptomatique ou paucisymptomatique l'administration d'une chimiothérapie est envisageable.

#### Hormonothérapie :

- En situation adjuvante :
  - o Chez une patiente symptomatique
    - La suspension du Tamoxifène peut être envisager compte-tenu des risques thrombo-emboliques majoré dès le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2, et pour une durée de 7 à 10 jours. De même un traitement anticoagulant doit être considéré largement dans cette situation.
    - Les anti-aromatases ou les analogues de la LH-RH peuvent être maintenus
- En situation métastatique,
  - La suspension du Tamoxifène peut être envisagée compte-tenu des risques thrombo-emboliques majorés dès le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2, et pour une durée de 7 à 10 jours. De même un traitement anticoagulant doit être considéré largement dans cette situation.
  - Suspendre les traitements par CDK4/6 inhibiteurs, inhibiteur de la voie Pi3K-AKT-mTOR (alpelisib, everolimus) pendant 7 à 10 jours suivant l'infection.

#### Critères d'admission en unité Covid (hors réanimation-USCM):

Contexte	Résultat PCR	Conduite à tenir
Asymptomatique sujet contact cas confirmé	PCR -	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poursuite du traitement</li> <li>- PCR à renouveler entre J3 et J5</li> <li>- Suivi ambulatoire</li> </ul>
Asymptomatique	PCR + Ct > 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'hospitalisation sauf nécessité carcinologique</li> <li>- Si hospitalisation : service de référence en PCC+PCG* (chambre seule ; hors flux laminaire ; double masquage patient/soignant)</li> <li>- Suivi COVID si sortie</li> <li>- PCR à renouveler entre J3 et J5** (Si Ct ≤ 30 transfert en unité Covid)</li> </ul>
Asymptomatique	PCR + Ct ≤ 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'hospitalisation sauf nécessité carcinologique</li> <li>- Si hospitalisation : secteur Covid</li> <li>- Suivi Covid si sortie</li> <li>- Renouvellement PCR entre J3 et J5</li> </ul>
Symptomatique lié au cancer (ou symptomatique sans argument clinique, biologique ou TDM pour une COVID)	PCR + Ct > 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospitalisation dans service de référence en PCC et PCG* (chambre seule ; hors flux laminaire ; double masquage patient/soignant)</li> <li>- Renouvellement PCR entre J3 et J5** (si Ct ≤ 30 transfert en unité Covid)</li> <li>- Si chirurgie décision au cas par cas</li> </ul>

En cas d'infection Covid-19 symptomatique, avec indication d'hospitalisation

Les indications d'hospitalisations sont les mêmes que dans la population générale.

Le traitement médical de l'infection COVID 19 est la même que dans la population générale.

L'indication d'un appel et/ou transfert en réanimation doit être discuté pour au cas par cas selon la

situation oncologique globale du patient et la disponibilité des lits de réanimations. Le recours à des RCP conjointe avec les équipes de soins de supports peut être proposés au cas par cas.

## Traitement initial

**Oxygénothérapie** avec besoin adapté au patient

- Objectif : 92% si insuffisance respiratoire chronique, 95% si pas d'antécédent respiratoire

**Anticoagulation préventive** car risque thrombotique majoré

- Lovenox préventif haut 6000 UI/jour ou 4000 UIx2/jour en fonction du poids du patient

Les données publiées sont en faveur de la **poursuite des IEC et des ARA2**.

**Pas d'arrêt des corticoïdes** ou immunosuppresseurs si traitement antérieur

**Dexamethasone** 6 mg/jour pendant 10 jours

Antibiothérapie à discuter en fonction du contexte clinique

*Montf S Ann Rheum Dis  
Norsa L Gastroenterology  
Neyraht Gut  
Haberman R NEJM  
Wichmann Ann Int Med*

La place des anticorps monoclonaux « anti-Covid19 » n'est pour l'heure pas établie mais devrait se développer à court et moyen terme.

### Vaccin anti-COVID19 :

Les patients atteints de cancer n'ont pas été inclus dans les essais cliniques évaluant les vaccins contre le COVID-19.

A l'heure actuelle 2 vaccins à base d'ARN (mRNA-1273 de Moderna ([Baden LR et al, NEJM 2020](#)) et le BNT162b2 de Pfizer ([Polack FP et al., NEJM 2020](#)) et 2 vaccins à vecteur viral non répliquatif (AZD1222 d'Oxford-AstraZeneca et Ad26.COV2.S de Janssen) sont approuvés en France. Des vaccins vivants atténués (Sinovac®), ou bien des vaccins à vecteurs viraux (Sputnik-V) sont en cours de développement ou bien approuvés dans d'autres pays.

Par analogie avec d'autres vaccins, seuls les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de cancer actif ou de traitements immunosuppresseurs.

Il faut noter que la technologie à base d'ARN synthétique bien que relativement récente a déjà été éprouvée chez des patients atteints de cancer notamment à visée anti-tumorale sans effets délétères notables ([Kübler H. et al., Immunother. Cancer 2015](#)).

**Nous recommandons donc la réalisation de vaccin anti-COVID19 en dehors des vaccins vivants atténués.**

**L'ensemble de ces recommandations seront sujettes à modifications dans le temps en fonction de l'évolution des connaissances sur le SARS-CoV-2.**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### GENETIQUE

Moretta J, Berthet P, Bonadona V, *et al.* [The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition]. *Bull Cancer* 2018; **105**: 907–17.

### IMAGERIE

Britton P, Moyle P, Benson JR, *et al.* Ultrasound of the axilla: where to look for the sentinel lymph node. *Clin Radiol* 2010; **65**: 373–6.

Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira M, Inguenault C, Poulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg* 2010; **97**: 1659–65.

Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999; **210**: 799–805.

### PATHOLOGIE

#### Statut HER2

Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* 2018; **36**: 2105–22.

#### Biomarqueurs et tests génomiques

Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, *et al.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; **375**: 717–29.

Hendry S, Salgado R, Gevaert T, *et al.* Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol* 2017; **24**: 235–51.

Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, *et al.* First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder) Presented at SABCs 2020. Abstract GS3-00.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, *et al.* Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; **373**: 2005–14.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, *et al.* Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; **379**: 111–21.

#### Formes frontières (atypie)



Collins LC. Precursor Lesions of the Low-Grade Breast Neoplasia Pathway. *Surg Pathol Clin* 2018; **11**: 177–97.

D’Arcy C, Quinn C. Apocrine lesions of the breast: part 1 of a two-part review: benign, atypical and in situ apocrine proliferations of the breast. *J Clin Pathol* 2019; **72**: 1–6.

Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à risque élevé et modalités de dépistage. 2014.

International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Editorial Board - Breast Tumours. 5e éd. Lyon; 2019.

Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010; **57**: 171–92.

MacGrogan G, Arnould L, de Mascarel I, *et al.* Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *Histopathology* 2008; **52**: 689–97.

Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, *et al.* Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 536–47.  
Rageth CJ, O’Flynn EAM, Pinker K, *et al.* Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2019; **174**: 279–96.

Uzan C, Mazouni C, Rossoni C, *et al.* Prospective Multicenter Study Validate a Prediction Model for Surgery Uptake Among Women with Atypical Breast Lesions. *Ann Surg Oncol* 2021; **28**: 2138–45.  
Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin* 2018; **11**: 123–45.

### Lésions bénignes

Bianchi S, Giannotti E, Vanzi E, *et al.* Radial scar without associated atypical epithelial proliferation on image-guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 49 cases from a single-centre and review of the literature. *Breast* 2012; **21**: 159–64.

Boisserie-Lacroix *et al.* Lésions “à risque” et frontières: imagerie et diagnostic. *La lettre du cancérologue*. 2020;**88** :14-21

Boland MR, Nugent T, Nolan J, *et al.* Fibromatosis of the breast: a 10-year multi-institutional experience and review of the literature. *Breast Cancer* 2021; **28**: 168–74.

El Gani M. *et al.* Mastite granulomateuse idiopathique et érythème noueux : un diagnostic crucial pour les patientes. *La lettre du cancérologue*. 2019 ;**84**:39-43

Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à risque élevé et modalités de dépistage. 2014.

Moseley TW, Shah SS, Brandt KR, Huo L. ASO Author Reflections: Mucocele-Like Lesions of the Breast-Excision or No Excision? *Ann Surg Oncol* 2019; **26**: 826–7.

Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, *et al.* Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 536–47.

Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, *et al.* Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. *Radiographics* 2018; **38**: 330–56.

Zhang G, Ataya D, Lebda P, Calhoun BC. Mucocele-like lesions diagnosed on breast core biopsy: Low risk of upgrade and subsequent carcinoma. *Breast J* 2018; **24**: 314–8.

### Lésions fibroépithéliales

International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Editorial Board - Breast Tumours. 5e éd. Lyon; 2019.

Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, *et al.* Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 536–47.

Neron M, Sajous C, Thezenas S, *et al.* Surgical Margins and Adjuvant Therapies in Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol* 2020; **27**: 1818–27.

Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K, Simpson J, George R. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough? *Can J Surg* 2019; **62**: E19–21.

Strode M, Khoury T, Mangieri C, Takabe K. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast* 2017; **33**: 91–6.

Tan BY, Acs G, Apple SK, *et al.* Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 2016; **68**: 5.

## GENOMIQUE TUMORALE

Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, *et al.* Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature* 2019; **569**: 560–4.

Bidard F-C, Proudhon C, Pierga J-Y. Circulating tumor cells in breast cancer. *Mol Oncol* 2016; **10**: 418–30.

Gruber JJ, Afghahi A, Hatton A, *et al.* Talazoparib beyond BRCA: A phase II trial of talazoparib monotherapy in BRCA1 and BRCA2 wild-type patients with advanced HER2-negative breast cancer or other solid tumors with a mutation in homologous recombination (HR) pathway genes. *JCO* 2019; **37**: 3006–3006.

Litton JK, Rugo HS, Ettl J, *et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 753–63.

Mosele F, Remon J, Mateo J, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; **31**: 1491–505.

Robson M, Im S-A, Senkus E, *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2017; **377**: 523–33.

Tung NM, Robson ME, Ventz S, *et al.* TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *JCO* 2020; **38**: 4274–82.

## NEOADJUVANT

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; **393**: 1440–52.

Loibl S, Weber KE, Timms KM, *et al.* Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018; **29**: 2341–7.

Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, *et al.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; **376**: 2147–59.

Piroth MD, Krug D, Sedlmayer F, *et al.* Post-neoadjuvant treatment with capecitabine and trastuzumab emtansine in breast cancer patients—sequentially, or better simultaneously? *Strahlenther Onkol* 2021; **197**: 1–7.

von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, *et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; **380**: 617–28.

## CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE

Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 1303–10.

Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, *et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **318**: 918–26.

Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, *et al.* Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021; **47**: 804–12.

Kang Y-J, Han W, Park S, *et al.* Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2017; **166**: 473–80.

## CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MÉDICAUX ADJUVANTS

Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, *et al.* Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; **9**: e88238.

Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, *et al.* Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 258–65.

Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, *et al.* Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* 2018; **37**: 423–38.

Davies C, Pan H, Godwin J, *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; **381**: 805–16.

Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, *et al.* Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 2062–81.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; **386**: 1353–61.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; **393**: 1440–52.

Francis PA, Pagani O, Fleming GF, *et al.* Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 122–37.

Gnant M, Steger G, Greil R, *et al.* Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. *Cancer Res* 2018; **78**: GS3-GS3-01.

Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, *et al.* Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016; **375**: 209–19.

Gray RG, Rea D, Handley K, *et al.* aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *JCO* 2013; **31**: 5–5.

Ishitobi M, Shiba M, Nakayama T, *et al.* Treatment sequence of aromatase inhibitors and radiotherapy and long-term outcomes of breast cancer patients. *Anticancer Res* 2014; **34**: 4311–4.

Jones SE, Savin MA, Holmes FA, *et al.* Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 5381–7.

Mamounas EP, Jeong J-H, Wickerham DL, *et al.* Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Proj

Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, *et al.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; **18**: 1688–700.  
ect B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1965–71.

Nitz U, Gluz O, Clemens M, *et al.* West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *JCO* 2019; **37**: 799–808.

Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, *et al.* Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 24–9.

Sparano JA, Zhao F, Martino S, *et al.* Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2353–60.

Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, *et al.* Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**: 134–41.

Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, *et al.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; **384**: 2394–405.

Wang X, Wang S-S, Huang H, *et al.* Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; **325**: 50–8.

Yavas G, Yavas C, Acar H, Toy H, Yuce D, Ata O. Comparison of the effects of aromatase inhibitors and tamoxifen on radiation-induced lung toxicity: results of an experimental study. *Support Care Cancer* 2013; **21**: 811–7.

## RADIOTHERAPIE DES FORMES INFILTRANTES

Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, *et al.* Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; **6**: 75–82.

Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, *et al.* Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 3261–72.

Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, *et al.* Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2020; **395**: 1613–26.

Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, *et al.* Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017; **390**: 1048–60.

Hannoun-Levi J-M, Resch A, Gal J, *et al.* Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013; **108**: 226–31.

Pons-Tostivint E, Alouani E, Kirova Y, Dalenc F, Vaysse C. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer in the era of tailored therapies?: Evidences, unresolved questions and a practical algorithm. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; **157**: 103146.

Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, *et al.* 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; **387**: 229–38.

Woodward WA, Fang P, Arriaga L, *et al.* A Phase 2 Study of Preoperative Capecitabine and Concomitant Radiation in Women With Advanced Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2017; **99**: 777–83.

## HOMME

Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, *et al.* Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; **29**: 405–17.

Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, *et al.* Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 1960–4.

Doyle S, Steel J, Porter G. Imaging male breast cancer. *Clin Radiol* 2011; **66**: 1079–85.

Eggemann H, Altmann U, Costa S-D, Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; **144**: 337–41.

Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; **10**: 471–9.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; **61**: 69–90.

Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ, Dickinson BD. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010; **24**: 1115–20.

Kiluk JV, Lee MC, Park CK, *et al.* Male breast cancer: management and follow-up recommendations. *Breast J* 2011; **17**: 503–9.

Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2370–7.

Vaysse C, Sroussi J, Mallon P, *et al.* Prediction of axillary lymph node status in male breast carcinoma. *Ann Oncol* 2013; **24**: 370–6.

Zygiogianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, *et al.* Male Breast Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors and Current Therapeutic Approaches. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012; **13**: 15–9.

## CANCER DU SEIN INFLAMMATOIRE

Dawood S, Merajver SD, Viens P, *et al.* International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011; **22**: 515–23.

Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, *et al.* International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer* 2018; **9**: 1437–47.

## RECIDIVES LOCALES

Gosset M, Hamy A-S, Mallon P, *et al.* Prognostic Impact of Time to Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast Conserving Surgery. *PLOS ONE* 2016; **11**: e0159888.

Shenouda MN, Sadek BT, Goldberg SI, *et al.* Clinical outcome of isolated locoregional recurrence in patients with breast cancer according to their primary local treatment. *Clin Breast Cancer* 2014; **14**: 198–204.

Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, *et al.* Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; **14**: 1215–21.

Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, *et al.* Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1073–9.

## SOINS DE SUPPORT

### Anti-aromatase et ostéoporose

Bouvard B, Confavreux CB, Briot K, *et al.* French recommendations on strategies for preventing and treating osteoporosis induced by adjuvant breast cancer therapies. *Joint Bone Spine* 2019; **86**: 542–53.

### Bénéfice de l'activité physique adaptée

Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, *et al.* The Efficacy of Exercise in Reducing Depressive Symptoms among Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2012; **7**: e30955.

Buffart LM, van Uffelen JGZ, Riphagen II, *et al.* Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012; **12**: 559.

Carayol M. Le rôle de l'activité physique dans la prévention tertiaire du cancer. *Journal de Pharmacie Clinique* 2013; **32**: 23–30.

Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: CD006145.

Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, Beurden M van, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psycho-Oncology* 2011; **20**: 115–26.

Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, *et al.* Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; **344**.

Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011; **28**: 753–65.

Irwin ML Physical activity interventions for cancer survivors. *British journal of sports medicine* 2009; **43**.

Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007; **26**: 660–7.

Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 2008; **134**: 700–41.

Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015; **54**: 635–54.

Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, *et al*. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; : CD007566.

Nyrop KA, Muss HB, Hackney B, Cleveland R, Altpeter M, Callahan LF. Feasibility and promise of a 6-week program to encourage physical activity and reduce joint symptoms among elderly breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. *Journal of Geriatric Oncology* 2014; **5**: 148–55.

Rogers LQ, Hopkins-Price P, Vicari S, *et al*. A randomized trial to increase physical activity in breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2009; **41**: 935–46.

Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014; **25**: 1293–311.

Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010; **4**: 87–100.

Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, *et al*. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol* 2014; **25**: 2237–43.

Wirtz P, Baumann FT. Physical Activity, Exercise and Breast Cancer - What Is the Evidence for Rehabilitation, Aftercare, and Survival? A Review. *Breast Care (Basel)* 2018; **13**: 93–101.

Zeng Y, Huang M, Cheng ASK, Zhou Y, So WKW. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer* 2014; **21**: 262–74.

## CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE

Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, *et al*. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg* 2016; **137**: 385–93.

Petit JY, Maisonneuve P. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plastic and reconstructive surgery* 2016



## PRISE EN CHARGE GYNECOLOGIQUE

Chatsiprosos D, Schmidts-Winkler IM, König L, Masur C, Abels C. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment - An open prospective multicenter study. *PLOS ONE* 2019; **14**: e0210967.

Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause* 2017; **24**: 316–9.

Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, *et al.* Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol* 2020; **31**: 1664–78.

Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, *et al.* Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1981–90.

Lee Y-K, Chung HH, Kim JW, Park N-H, Song Y-S, Kang S-B. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 922–7.

Pearson A, Booker A, Tio M, Marx GM. Vaginal laser to improve symptomatic vulvovaginal atrophy and sexual function in breast cancer patients: Report from LAAVA pilot study. *JCO* 2018; **36**: 10064–10064.

Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, *et al.* Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016; **294**: 841–6.

Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; **103**: 78–88.

## APRES CANCER

### Retour à l'emploi

Bilodeau K, Tremblay D, Durand M-J. Exploration of return-to-work interventions for breast cancer patients: a scoping review. *Support Care Cancer* 2017; **25**: 1993–2007.

Boer AG de, Taskila TK, Tamminga SJ, Feuerstein M, Frings-Dresen MH, Verbeek JH. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

Caron M, Durand M-J, Tremblay D. [Interventions to support the return-to-work process after cancer: a literature review]. *Sante Publique* 2017; **29**: 655–64.

Dumas A, Vaz Luis I, Bovagnet T, *et al.* Impact of Breast Cancer Treatment on Employment: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study (CANTO). *JCO* 2019; **38**: 734–43.

Hoving JL, Broekhuizen MLA, Frings-Dresen MHW. Return to work of breast cancer survivors: a systematic review of intervention studies. *BMC Cancer* 2009; **9**: 117.

Lamore K, Dubois T, Rothe U, *et al.* Return to Work Interventions for Cancer Survivors: A Systematic Review and a Methodological Critique. *Int J Environ Res Public Health* 2019; **16**.

Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, *et al.* American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 611–35.

## CANCER DU SEIN AVANCE

Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* 2020; **31**: 1623–49.

### Prise en charge des cancers du sein métastatiques HER2+

Lin NU, Borges V, Anders C, *et al.* Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 2610–9.

Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**: 610–21.

Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al.* Abstract PD3-06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2021; **81**: PD3-PD3-06.

Murthy RK, Loi S, Okines A, *et al.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**: 597–609.

### Cancer du sein RH+

Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, *et al.* FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2016; **27**: vi554.

Finn RS, Martin M, Rugo HS, *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; **375**: 1925–36.

Goetz MP, Toi M, Campone M, *et al.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *JCO* 2017; **35**: 3638–46.

Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; **381**: 307–16.

Kornblum N, Zhao F, Manola J, *et al.* Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1556–63.

Litton JK, Rugo HS, Ettl J, *et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 753–63.

Robson M, Im S-A, Senkus E, *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2017; **377**: 523–33.

### Cancer du sein triple négatif

Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, *et al.* Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021; **384**: 1529–41.

Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, *et al.* Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; **24**: 628–37.

### Cas particulier de la prise en charge des métastases osseuses

Barzilai O, Laufer I, Yamada Y, *et al.* Integrating Evidence-Based Medicine for Treatment of Spinal Metastases Into a Decision Framework: Neurologic, Oncologic, Mechanical Stability, and Systemic Disease. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 2419–27.

Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, *et al.* Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine* 2010; **13**: 324–8.

Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, *et al.* A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; **35**: E1221-1229.

Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, *et al.* Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 906–12. 1

Laufer I, Rubin DG, Lis E, *et al.* The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 2013; **18**: 744–51.

Versteeg AL, van der Velden JM, Verkooijen HM, *et al.* The Effect of Introducing the Spinal Instability Neoplastic Score in Routine Clinical Practice for Patients With Spinal Metastases. *Oncologist* 2016; **21**: 95–101.

Vieillard MH, Chiras J, Clézardin P, Ferrero J-M, Barrière J, Beuzeboc P. Os, cible thérapeutique (RPC 2013). *Oncologie* 2013; **15**: 673–86.

### Cas particulier de la prise en charge des lésions du SNC

Brown PD, Gondi V, Pugh S, *et al.* Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *JCO* 2020; **38**: 1019–29.

Sperduto PW, Mesko S, Li J, *et al.* Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today. *International Journal of Radiation Oncology* 2020; **107**: 334–43.

### Soins palliatifs précoces

Dalal S, Palla S, Hui D, *et al.* Association between a name change from palliative to supportive care and the timing of patient referrals at a comprehensive cancer center. *Oncologist* 2011; **16**: 105–11.

El-Jawahri A, Greer JA, Pirl WF, *et al.* Effects of Early Integrated Palliative Care on Caregivers of Patients with Lung and Gastrointestinal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Oncologist* 2017; **22**: 1528–34.

Goldwasser F, Vinant P, Aubry R, *et al.* Timing of palliative care needs reporting and aggressiveness of care near the end of life in metastatic lung cancer: A national registry-based study. *Cancer* 2018; **124**:3044–51.

Haun MW, Estel S, Rücker G, *et al.* Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **6**: CD011129.

Hui D, Cerana MA, Park M, Hess K, Bruera E. Impact of Oncologists' Attitudes Toward End-of-Life Care on Patients' Access to Palliative Care. *Oncologist* 2016; **21**: 1149–55.

Mack JW, Cronin A, Keating NL, *et al.* Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 4387–95.

Paladino J, Bernacki R, Neville BA, *et al.* Evaluating an Intervention to Improve Communication Between Oncology Clinicians and Patients With Life-Limiting Cancer: A Cluster Randomized Clinical Trial of the Serious Illness Care Program. *JAMA Oncol* 2019; **5**: 801–9.

Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, *et al.* Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 834–41.

Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al.* Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; **363**: 733–42.

Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, *et al.* Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 394–404.

## PHARMACOLOGIE

Briasoulis E, Aravantinos G, Kouvatseas G, *et al.* Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. *BMC Cancer* 2013; **13**: 1–12.

GPCOUncancer 2018

Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, *et al.* Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *Lancet Oncol* 2019; **20**: e200–7.

Résumé des caractéristiques des produits (RCP) des différents médicaments

Rhinehart HE, Phillips MA, Wade N, Baran A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2019; **25**: 1839–45.

Samant TS, Dhuria S, Lu Y, *et al.* Ribociclib Bioavailability Is Not Affected by Gastric pH Changes or Food Intake: In Silico and Clinical Evaluations. *Clin Pharmacol Ther* 2018; **104**: 374–83.

Sun W, Klamerus KJ, Yuhas LM, *et al.* Impact of Acid-Reducing Agents on the Pharmacokinetics of Palbociclib, a Weak Base With pH-Dependent Solubility, With Different Food Intake Conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; **6**: 614–26.

Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther* 2017; **102**: 765–76.

## COVID 19 ET CANCER DU SEIN

Albiges L, Foulon S, Bayle A, *et al.* Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nature Cancer* 2020; **1**: 965–75.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021; **384**: 403–16.

de Azambuja E, Brandão M, Wildiers H, *et al.* Impact of solid cancer on in-hospital mortality overall and among different subgroups of patients with COVID-19: a nationwide, population-based analysis. *ESMO Open* 2020; **5**: e000947.

Kübler H, Scheel B, Gnad-Vogt U, *et al.* Self-adjuvanted mRNA vaccination in advanced prostate cancer patients: a first-in-man phase I/IIa study. *J Immunother Cancer* 2015; **3** : 26.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020; **383**: 2603–15.

Quaquarini E, Saltalamacchia G, Presti D, *et al.* Impact of COVID-19 Outbreak on Cancer Patient Care and Treatment: Data from an Outpatient Oncology Clinic in Lombardy (Italy). *Cancers (Basel)* 2020; **12(10)** : 2941.

Van Mol P, Franken A, Dooms C, *et al.* LBA78 A microsimulation model to assess the impact of SARS-CoV-2 on cancer outcomes, healthcare organization and economic burden. *Ann Oncol* 2020; **31**: S1207.

Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, *et al.* COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast Cancer Research* 2020; **22**: 55.

1

## ANNEXES

### Formes rares (Tumeur triple négative)

Hennessy B, Giordano S, Broglio K, Hortobagyi GN, Valero V. Sarcomatoid (metaplastic) carcinoma of the breast: The U.T. M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) and SEER database experience. *JCO* 2005; **23**: 614–614.

Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, *et al.* Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol* 2006; **17**: 605–13.

Jung S-Y, Kim HY, Nam B-H, *et al.* Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **120**: 627–37.

Krings G, Chen Y-Y. Genomic profiling of metaplastic breast carcinomas reveals genetic heterogeneity and relationship to ductal carcinoma. *Mod Pathol* 2018; **31**: 1661–74.

Lavigne M, Menet E, Tille J-C, *et al.* Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol* 2018; **31**: 68–82.

Luini A, Aguilar M, Gatti G, *et al.* Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **101**: 349–53.

McCart Reed AE, Kalaw E, Nones K, *et al.* Phenotypic and molecular dissection of metaplastic breast cancer and the prognostic implications. *J Pathol* 2019; **247**: 214–27.

Ng CKY, Piscuoglio S, Geyer FC, *et al.* The Landscape of Somatic Genetic Alterations in Metaplastic Breast Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2017; **23**: 3859–70.

#### Groupe PathSein

Ameisen D, Deroulers C, Perrier V, *et al.* Stack or Trash? Quality assessment of virtual slides. Proceedings of the 11th European Congress on Telepathology and 5th International Congress on Virtual Microscopy. *Diagnostic Pathology* 2013, **8(Suppl 1)**:S23

Bertheau P, Chabouis A, Fabiani, *et al.* Télépathologie par lames virtuelles ou le diagnostic anatomopathologique en réseau numérique. *Med Sci (Paris)* 2012 ; **28** : 983–985

Bertheau P, Denize T, Calvani J, *et al.* Pédagogie à grande échelle en ACP. *Ann Pathol.* 2019; **39(2)**:144-150.

Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol* 2019; **20**: e253–61.

Perron E, Battistella M, Vergier B, Fiche M, Bertheau P, Têtu B. Online teaching of inflammatory skin pathology by a French-speaking International University Network. *Diagn Pathol* 2014; **9**: S5.

Schwalbe N, Wahl B. Artificial intelligence and the future of global health. *The Lancet* 2020; **395**: 1579–86.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Exemple de note d'information BRCA tumoral remise au patiente

Note d'information sur les enjeux de l'analyse tumorale des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>
Nom : .....
Nom de naissance : .....
Prénom : .....
né(e) le : .....
<p>Une analyse génétique va être réalisée sur le tissu tumoral qui a été prélevé, à la recherche d'altérations génétiques (ou mutations) qui pourraient avoir une influence sur le choix des traitements.</p>
<p>Si une altération était identifiée, une consultation de génétique me serait proposée afin de déterminer si cette altération génétique correspond à une prédisposition héréditaire ou non.</p>
<p>Les enjeux tant pour vous que pour votre famille seraient alors précisés au cours de cette consultation de génétique.</p>

### Annexe 2 : Exemple de biomarqueurs tumoral d'intérêt clinique en phase métastatique

- **Mutations activatrices hotspots du gène *PIK3CA* dans tumeurs RH+ HER2-négatif (prévalence 30-40% ; ESCAT niveau IA)**

L'alpélisib (Piqray®) disposait depuis le 27 juillet 2020 d'une AMM, ce traitement est indiqué en association avec le fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+) et récepteurs HER2 négatifs, présentant une mutation *PIK3CA*, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie (André F. et al, NEJM 2019).

**Important : la commission de transparence du 20 janvier 2021 puis le journal officiel du 2 avril 2021 ont donné un avis défavorable au remboursement de l'alpélisib dans le cadre de l'AMM**

Plusieurs recommandations peuvent être faites :

- Les mutations « *hotspot* » clairement documentées pour conférer une sensibilité à l'alpélisib et qui doivent être impérativement recherchées sont les 3 codons E542, E545 (sur l'exon 9), et H1047 (sur l'exon 20).
- D'autres codons et exons peuvent également faire l'objet de mutations *hotspots* (annotées dans des bases de données de variants somatiques telles que « *OncKB* » ou « *Cancer Hotspots* »). C'est le cas par exemple des mutations sur les codons R88, N345, C420, E726. Ces mutations sont plus rares et de ce fait les données cliniques sont limitées.

- **Fusion *NTRK* (prévalence <1% ; ESCAT niveau IC).**

Le Larotrectinib (Vitrakvi®) a reçu une AMM uniquement pour la population pédiatrique et l'Entrectinib possède une ATU nominative pour le traitement des patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un des trois gènes *NTRK1/2/3* (*Neurotrophic tyrosine receptor kinase*). Les fusions des gènes *NTRK* sont très rares dans le cancer du sein (prévalence <1%) et donc leur recherche n'est pas recommandée en routine clinique sauf dans le cas des carcinomes sécrétants juvéniles et des fibrosarcomes infantiles où la fusion *ETV6-NTRK3* est retrouvée dans plus de 75 % des cas.

- **Statuts *Tumor Mutation Burden* élevée (TMB-H prévalence 1% ; ESCAT niveau IIB) et instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H; prévalence 1% ; ESCAT niveau IC).**

**Statut MSI-H :** une AMM « agnostique » a également été attribuée au pembrolizumab par la FDA pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une MSI-H ou des anomalies des gènes de réparation de l'ADN (dMMR), ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique et qui n'ont pas d'autres options de traitement satisfaisantes (Marcus L, et al. Clin Can Res 2019). A noter que le test de biologie moléculaire évaluant l'instabilité des microsatellites classiquement utilisé en routine clinique pour le cancer du côlon (technique pentaplex : BAT25, BAT26, NR21, NR24 et NR27) est peu performant pour le cancer du sein, l'analyse d'un plus grand nombre de microsatellites (ou de microsatellites plus spécifiques du cancer du sein) à l'aide d'un panel NGS serait plus appropriée.

**Statut TMB-H :** la charge mutationnelle tumorale (TMB)), est un nouveau biomarqueur (TMB-H:  $\geq 10$  mutations/mégabase) pour déterminer les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par pembrolizumab (une immunothérapie anti-PD-1) atteints d'une tumeur solide localement avancé ou métastatique et qui n'ont pas d'autres options de traitement satisfaisantes (Marabelle A. et al, Lancet 2020). Cette indication a ainsi obtenu une AMM « agnostique » par la FDA. Cependant, cette AMM est controversé et des données cliniques additionnelles sont nécessaires avant de mettre en œuvre cette indication pour toutes les tumeurs avec TMB-H). A noter que la charge mutationnelle est évaluée par le séquençage d'exome ou génome complet, ou éventuellement par le séquençage de panels de très grande taille (> 1 mégabase), qui ne sont pas des techniques utilisées actuellement en routine clinique. Par ailleurs, le niveau de seuil de positivité doit également être affiné dans le cas du cancer du sein.

- **Mutations activatrices hotspots du gène *ERBB2* (prévalence 4% ; ESCAT niveau IIB) et du gène *ERBB3* (prévalence 2% ; ESCAT niveau IIIB)**



Les mutations *ERBB2* et *ERBB3* sont des biomarqueurs pour une inclusion dans certains essais thérapeutiques incluant des inhibiteurs spécifiques de ces récepteurs à activité tyrosine kinase Ex : essai « panier » SUMMIT [NCT01953926] avec le Neratinib (Nerlynx®) pour les mutations *ERBB2* ; traitements anti-HER2 (hors AMM) pour les mutations activatrices *ERBB3* (Kiavue et al, Oncogene 2019).

- **L'unique mutation activatrice hotspot (E17K) du gène *AKT1* (prévalence 2% ; ESCAT niveau IIB) et mutations (ou délétions homozygotes) inactivatrices du gène *PTEN* (prévalence 7% ; ESCAT niveau IIA)**

Les altérations de ces 2 gènes sont des biomarqueurs spécifiques pour une inclusion dans des essais thérapeutiques incluant des inhibiteurs spécifiques de la voie PI3K-AKT-mTOR.

- **Mutations inactivatrices des gènes de Réparation de Recombinaison Homologue (HRR) et signatures de Déficit de Recombinaison Homologue (HRD) (prévalence 20% ; ESCAT niveau III)**

**Les gènes HRR** tels que les gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *PALB2* sont un ensemble de gènes impliqués dans les mécanismes de réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue (Belli C. et al, Breast 2019).

Les mutations inactivatrices de ces gènes HRR (autres que *BRCA1* et *BRCA2*), et en particulier le gène *PALB2* dans le cancer du sein, sont de potentiels biomarqueurs spécifiques pour une inclusion dans des essais thérapeutiques incluant des inhibiteurs de PARP.

**Les signatures HRD** également appelées « signatures BRCAness » permettent d'identifier les tumeurs présentant un HRD. Il n'existe pas à ce jour d'utilité clinique démontrée de ces signatures dans le cancer du sein.

- **Mutations activatrices hotspots du gène *ESR1* (prévalence <1% dans les tumeurs primitives, <5% à la rechute métastatique, 30-40% après progression sous inhibiteurs de l'aromatase au stade métastatique ; biomarqueur de résistance) et mutations (ou délétions homozygotes) inactivatrices du gène *NF1* (prévalence 5%)**

Les mutations du gène *ESR1* (codant le récepteur alpha aux œstrogènes) sont des biomarqueurs de résistance avérés aux inhibiteurs d'aromatase dans les cancers RH+ HER2-, alors que les Dégradeurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes (SERDs) restent efficaces (Fribbens C. et al, JCO 2016). Néanmoins, ces données sont préliminaires et ne peuvent pas être utilisées dans la pratique quotidienne. L'essai PADA-1 (NCT03079011) teste actuellement l'utilité clinique de la détection de ces mutations en 1<sup>ère</sup> ligne d'hormonothérapie plus les inhibiteurs de cyclines 4/6 des cancers RH+ HER2-. De nombreux SERDs sont en cours d'essais cliniques.

### [Annexe 3 : Formes histologiques rares de cancer triple négatif](#)

#### **Formes rares de tumeurs triple négatives de bon pronostic**

- **Carcinome adénoquameux de bas grade** : prolifération de cellules fusiformes métaplasiques de nature épithéliale ressemblant à une fibromatose associée à des petites glandes et des massifs en différenciation épidermoïde.

- **Carcinome adénoïde kystique (CAK)** : carcinome constitué de deux types de cellules intriquées, épithéliale (CK7+) et myoépithéliale (p63+) et caractérisé par une translocation *t(6;9)* impliquant *MYB* et *NF1B* (ou beaucoup plus rarement, un réarrangement de *MYBL1* ou une amplification de *MYB*). Ces anomalies moléculaires peuvent être absentes dans certains CAK. L'immunohistochimie KIT et surtout MYB, peut aider au diagnostic (Poling AJSP 2017, Massé MOD PATH 2019).

- Forme conventionnelle : architecture tubulaire/cribriforme, index mitotique faible.
- Forme solide : architecture solide, cytologie basaloïde, prédominance du contingent épithéliale (p63 parfois totalement négatif), index mitotique plus élevé. Translocation *MYB-NF1B* moins fréquente (12,5-27%). IHC MYB : expression nucléaire forte et diffuse (sensibilité [82%] et spécifique) (Massé MOD PATH 2019).

Les CAK (forme conventionnelle) ont un pronostic favorable (91-95% de survie à 15 ans) avec un risque de récurrence essentiellement locale et, un faible risque d'atteinte ganglionnaire ou métastatique.

Les CAK solides ont cependant un risque plus élevé de récurrence locale (6-18%), d'atteinte ganglionnaire (6-20%), d'évolution métastatique (6-54%) et de décès (36% CAK solide vs. 5% pour les CAK conventionnels dans une série récente - Schwartz USCAP 2020) (D'Alfonso AJSP 2014, Massé MOD PATH 2019, Schwartz USCAP 2020).

- **Carcinome sécrétant** : tumeur représentant 80% des cancers du sein de l'enfant et de l'adulte jeune mais pouvant survenir à tout âge (âge médian : 53 ans [3-87 ans]). Il s'agit d'une prolifération tumorale de grade 1 dans 87% des cas, caractérisée par un matériel sécrétoire intra et extra cellulaire abondant, une architecture microkystique et par une translocation *t(12;15)* impliquant *ETV6* et *NTRK3*. L'immunohistochimie pan-TRK (positivité nucléaire +/- cytoplasmique) a une très bonne sensibilité (95%), et une excellente spécificité (100%) pour détecter les tumeurs mammaires réarrangées *ETV6-NTRK3*, si l'on considère les marquages nucléaires diffus ou focal fort (un marquage focal et faible peut être observé dans 10% des autres types histologiques) (Harrison AJSP 2019). Risque d'atteinte ganglionnaire 20-35%. Pronostic favorable (y compris quand patient N+, chez l'enfant et l'adulte jeune) mais évolution métastatique possible (en particulier chez les >30ans).

- **Carcinome à cellules hautes et à polarité inversée** : nouvelle entité intégrée dans la classification OMS 2019 des tumeurs mammaires. Rarissime +++. Architecture papillaire, polarité inversée. Mutation *IDH2* hotspot R172 (82%) pouvant être mise en évidence par immunohistochimie spécifique (clone 11C8B1); autres mutations : *TET2* (mutuellement exclusif avec *IDH2*), *PRUNE2* (67%), *PIK3CA* (68%). Evolution indolente. (Chiang CANCER RES. 2016, Foschini ASJP 2017, Alsadoun MOD PATH 2018, Pareja MOD PATH 2020).

- **Carcinome de type non spécifique (CI-TNS) avec pattern médullaire (OMS 2019)** : nouvelle terminologie retenue par la classification OMS 2019 remplaçant celle de « carcinome médullaire » ou de « carcinome avec aspects médullaires » (OMS 2012) en raison de la mauvaise reproductibilité des critères diagnostiques et de la reconnaissance de l'implication des TILs dans le bon pronostic de ce type de tumeur. Ces tumeurs sont intégrées au groupe des carcinomes infiltrants TNS riches en lymphocytes.

Consultation oncogénétique recommandée si âge de survenue < 61 ans.

- **Carcinome métaplasique de bas grade** (carcinome adéno-quameux de bas grade, carcinome métaplasique fibromatose-like) : cf. ci-après

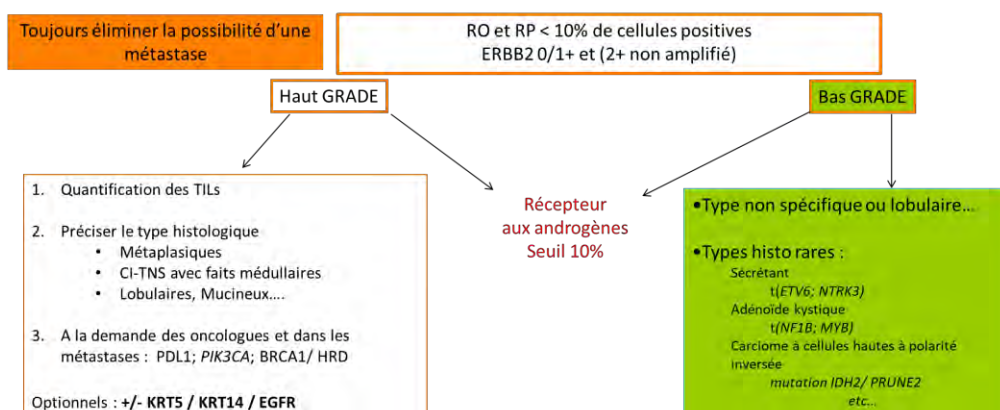
## Formes rares de tumeurs agressives, souvent triple négative

• **Carcinome métaplasique** : il s'agit d'un groupe hétérogène de carcinome mammaire caractérisé par une différenciation du contingent épithélial en cellules malpighiennes (carcinome épidermoïde) ou en cellules d'allure mésenchymateuse fusiformes (carcinome à cellules fusiformes, carcinome métaplasique fibromatose-like), cartilagineuses, osseuses, musculaires strié etc. (carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse hétérologue). Du point de vue diagnostique, la présence de signes morphologiques de différenciation épithéliale (contingent de carcinome conventionnel in situ ou infiltrant) ou immunohistochimiques (pan-cytokeratine, CK5, CK14, p63...) sont des éléments majeurs du diagnostic (permet d'affirmer la nature carcinomateuse de ces tumeurs).

On distingue les carcinomes métaplasiques de bas grade (carcinome adeno-squameux de bas grade, carcinome métaplasique fibromatose-like) de bon pronostic, des carcinomes métaplasiques de haut grade (carcinome à cellules fusiformes, carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse hétérologue), plus agressifs.

Sur le plan moléculaire, les carcinomes métaplasiques de haut grade, ont comparativement aux CI-TNS triple négatifs (TN), un taux plus élevé de mutations de gènes de la voie PI3K-AKT-mTOR (~50-60%) (Ng Clin Cancer Res 2017, Krings Mod Path 2018, McCart Reed J Pathol 2019). Comparativement aux CI-TNS, ces tumeurs sont par ailleurs plus souvent de grande taille et comportent un taux proportionnellement plus faible de N+ (à grade et taille identiques). Les carcinomes métaplasiques de haut grade sont rapportés dans la littérature comme étant moins chimio-sensible et de plus mauvais pronostic que les CI-TNS TN (Hennessy JCO 2005, Hennessy Ann Oncol 2006, Luini Breast Cancer Res Treat 2007, Jung Breast Cancer Res Treat 2010) mais ces particularités cliniques sont encore explorées (études en cours).

### Caractérisation anatomopathologique des carcinomes Triples négatifs au diagnostic



• **Neoplasies neuro-endocrines** : trois types identifiés par la classification OMS 2019

- Tumeur neuro-endocrine : rare ++ et *par définition est un carcinome infiltrant du sein*. Caractérisé par une expression diffuse et intense des marqueurs neuroendocrines.
- Carcinome neuro-endocrine (CNE) à petites ou à grandes cellules : rares ++. Ils sont analogues aux formes pulmonaires.
- Carcinome infiltrant TNS ou autre type histologique avec différenciation neuro-endocrine : c'est la forme la plus fréquente des CNE mammaires. Ils sont définis par la positivité de marqueurs immunohistochimiques de différenciation neuro-endocrine (chromogranine A,

synaptophysine) : il n'y a pas de seuil d'expression défini de ces marqueurs, et dans 1/3 des cas il n'y a qu'un seul marqueur exprimé. Ces marqueurs sont retrouvés dans 10-30% des CI-TNS, 20% des carcinomes mucineux et 72% des carcinomes papillaires solides. La différenciation neuro-endocrine pourrait être un facteur pronostique péjoratif ([Lavigne Mod Path 2018](#)).

• **Carcinome apocrine** : morphologie apocrine diffuse (>90%) et immunohistochimie RE-, RP-, RA+. La moitié des carcinomes apocrines sont HER2 positifs (phénotype RE-, RP-, HER2+ ; RA+) et la moitié sont HER2 négatifs (phénotype triple négatif RE-, RP-, HER2- ; RA+). Les carcinomes apocrines triple-négatifs pourraient correspondre à une partie des carcinomes infiltrants triple-négatifs de type LAR (luminal androgen receptor)/moléculaire apocrine: comparativement aux autres carcinomes triple négatifs, ils surviennent chez des sujets plus âgés, sont plus souvent de grade 2, et moins proliférants.

## Annexe 4 : Groupe PathSein

Le pathologiste rencontre régulièrement des difficultés diagnostiques nécessitant le recours à une décision collégiale. Ces difficultés relèvent de deux catégories : il s'agit soit de cas de diagnostic difficile ou ambigu pour lesquels le pathologiste hésite entre deux diagnostics qui vont parfois entraîner une prise de décision thérapeutique différente soit de lésions d'incidence rare ou exceptionnelle, de nature tumorale ou non, bénignes ou malignes. C'est pour ces cas difficiles ou rares qu'a été créé un groupe régional de relecture et d'échange entre pathologistes spécialisés en pathologie mammaire, intitulé PATH-SEIN, spécialement dédié aux lésions du sein. Ce groupe s'appuie sur la télépathologie, les cas étant examinés collégialement autour d'un microscope multitête et via une salle de discussion virtuelle.

Ce groupe PATH-SEIN permet aux pathologistes :

- d'offrir un service de relecture collégiale des cas difficiles ou rares afin de garantir un diagnostic consensuel et une reproductibilité diagnostique optimale.
- Observer et colliger les tumeurs rares ou exceptionnelles.
- Prendre en charge de manière homogène les cas dans leurs pratiques quotidiennes en pathologie mammaire.
- Fédérer les pathologistes pour participer aux études prospectives
- travailler de façon collégiale sur un contenu docimologique commun en créant une banque de lames virtuelles de lésions difficiles ou rares annotées qui seront mises à disposition des pathologistes pour leur formation pratique.

**Constitution du groupe PATH-SEIN** : Le groupe PATH-SEIN, initié par deux pathologistes (AVS et CM), a été constitué fin 2020 sur la base du volontariat. Le projet de constitution d'un groupe de pathologistes dédiés à la pathologie mammaire a été présenté aux pathologistes spécialisés dans cette discipline exerçant dans un CHU ou un centre anti-cancéreux de la région Ile de France élargie à la région d'Orléans.

Les pathologistes des centres suivant font actuellement partie de la liste du groupe PATH-SEIN : Institut Curie (Paris et St Cloud), Hôpital Saint Louis, Gustave Roussy Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpital Bichat, Hôpital Lariboisière, Hôpital Tenon, Hôpital La Source (Orléans).

A termes ce groupe accueillera des pathologistes d'autres structures de l'Ile de France publiques et privées.

## Fonctionnement des relectures PATH-SEIN

### Comment soumettre un cas (Hors membres) :

Un anatomopathologiste confronté à un diagnostic difficile peut adresser directement les documents anatomopathologiques à un expert du groupe pour une aide ou une confirmation du diagnostic. Si le pathologiste du groupe PATH-SEIN le juge nécessaire, il peut demander l'avis collégial du groupe. Les lames histologiques (colorations hémalum-éosine et spéciales, immunohistochimie) accompagnés des renseignements cliniques et de la question posée sont numérisées sur scanner puis transférées sur une clé USB ou hébergées sur le serveur propre au centre de pathologie du pathologiste.

**Fréquence** : Le comité de relecture PATH-SEIN se réunit mensuellement un mardi par mois à 11h30. Les rencontres sont à la fois présentes autour d'un microscope multi-têtes du service de pathologie de l'Institut Curie et/ ou en virtuelle via Microsoft Teams qui est une plateforme collaborative permettant la visioconférence et le partage des lames virtuelle. Cette plateforme est hébergeur de données de santé.

**Fonctionnement pour les membres** : Les membres du groupe PATH sont invités par un lien qui leur permettra d'accéder à la salle de discussion virtuelle. Chaque participant présente le cas pour lequel il sollicite un avis. Il a la possibilité de parler ou de montrer les zones d'intérêt sur la lame virtuelle qu'il présente depuis son ordinateur grâce au partage d'écran. Pour les participants à distance, les équipements requis sont uniquement un ordinateur, un microphone, et éventuellement une webcam permettant aux participants de se voir. Lorsqu'il s'agit d'une réunion physique autour du microscope multi-têtes couplée à une réunion virtuelle, il est nécessaire qu'un participant de la réunion autour du microscope montre aux participants à distance sur les lames virtuelles les zones commentées en même temps au microscope. L'identité des patients dont les lames sont présentées n'est pas communiquée.

Les cas revus de façon collégiale par l'ensemble des participants peuvent faire l'objet si nécessaire d'analyses complémentaires. À l'issue de la réunion, un compte rendu de l'ensemble des cas revus est rédigé par le secrétaire de séance. Il comporte :

- les noms de tous les participants présents autour du microscope multitêtes ou à distance via la salle virtuelle
- les références de chaque cas (initiales, numéro de dossier) ;
- le nom du médecin demandeur ;
- les renseignements cliniques ;
- la question posée par le médecin demandeur ;
- l'analyse par le groupe de relecture (examen microscopique, étude IHC ou HIS) ;
- la conclusion du groupe ;
- d'éventuelles indications sur la conduite à tenir ultérieure (demande d'examens complémentaires de biologie moléculaire, demande de reprise chirurgicale ou de nouveaux prélèvements...).
- intérêt ou non de stocker les lames virtuelles à visée pédagogique.

Chaque compte-rendu de patient vu par le groupe PATH-SEIN est archivé dans un premier temps sur les serveurs du service de pathologie de l'Institut CURIE (TRANSVERSE → Dossier Biopathologie – Pathologie → Staff de lames) accessible sur demande à l'assistante du Dr Vincent-Salomon Mme CIRIANI ([marie-laure.ciriani@curie.fr](mailto:marie-laure.ciriani@curie.fr))

La base de données PATH-SEIN a en train de faire l'objet d'une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les lames virtuelles présentant un net intérêt pédagogique seront anonymisées et archivées de façon sécurisée sur la plateforme de stockage virtuelle FUMEDIS. Cette plateforme en construction est une

branche de SIDES NG, espace numérique dédié au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicale au sein de l'UNESS, université numérique virtuelle. Les lames virtuelles seront archivées sous une arborisation claire sans aucun identifiant patient ni n°histologique:

***nomreunionouseminaire\_date\_prenomenseignant\_nomenseignant\_casX\_organe\_lesion(s)\_technique(s)***

**Par exemple pour les séances de relecture en ligne mensuelles du "groupe Pathsein":**

***Pathsein\_20210119\_Philippe\_Bertheau\_cas1\_sein\_tumeur\_phylloide\_haut\_grade\_HES***

### **Réseau de relecture PATHSEIN Ile de France utilisant la Pathologie Digitale**

Le champ d'application de la télépathologie peut être classé en trois catégories principales :

- l'établissement du diagnostic principal
- l'obtention d'un deuxième avis diagnostic (télé-expertise)
- l'utilisation dans le cadre de la recherche et l'enseignement à distance.

Un certain nombre de prérequis réglementaires et technologiques sont nécessaire à la mise en place d'un réseau de télépathologie utilisant les lames virtuelles :

- Le site requérant doit disposer d'une plateforme de visioconférence, d'un scanner de lames et d'un logiciel de mise en ligne en interface avec le système de gestion du laboratoire local. Ces différents systèmes doivent respecter des standards internationaux d'échange et de sécurité des données de santé. Des personnels formés à ces nouvelles technologies doivent en assurer le bon fonctionnement.
- Le site requis doit disposer d'une station de télépathologie permettant une visualisation ergonomique des lames virtuelles et la réalisation aisée d'un compte-rendu.

Le 2<sup>ème</sup> avis en anatomie pathologique a été reconnu officiellement par la CNAM en septembre 2020 et fait l'objet d'un acte CCAM distinct dès lors qu'il s'agit d'une demande d'avis spontanée d'un pathologiste vers un autre pathologiste pour un cas difficile, hors réseau de relecture. La reconnaissance du 2<sup>ème</sup> avis par télépathologie dans le cadre de cet acte CCAM n'est toutefois pas encore confirmée et fait l'objet de discussions (01/2021)

### **A- Outils de télépathologie à visée diagnostique pour l'obtention d'un deuxième avis diagnostic**

#### **1- SOSlide**

« SOSlide » (pour « Second Opinion Slide ») est une plateforme nationale de télépathologie de second avis développée par l'AP-HP et TRIBVN Healthcare. Cette plateforme permet aux pathologistes exerçant en milieu hospitalier ou libéral d'accéder à des correspondants experts pour obtenir un avis de diagnostic spécialisé. Cette relecture donne lieu à une rémunération du temps du professionnel répondant à la demande d'avis. L'inscription sur SOSlide est libre via la plateforme ([www.soslide.org](http://www.soslide.org)) mais nécessite la mise en place d'un contrat entre TRIBVN Healthcare et la structure d'exercice du professionnel pour la gestion de la facturation.

#### **2- IRIS**

Ce projet en cours de mise en place par l'AFAQAP dans le cadre des outils Impulsion sera dédié à une 2<sup>ème</sup> lecture des lésions frontières du sein.

### **3- Groupe de relecture PATH-SEIN**

S'appuyant sur la télépathologie, PATH-SEIN est un groupe régional de relecture et un espace d'échange entre des pathologistes spécialisés en pathologie mammaire de l'APHP (Paris) et des centres de lutte contre le cancer (IGR, Curie). Ce groupe utilise la plateforme de communication collaborative Microsoft Teams. Cf. chapitre dédié au fonctionnement de ce groupe.

## **B- Outils de télépathologie à visée pédagogique**

### **1) SIDES NG (Système Inter-universitaire Dématérialisé d'Evaluation)**

Cette plateforme SIDES NG concerne les étudiants du 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales, accompagnant leur parcours universitaire en suivant leur compétence et prises de responsabilités. Elle est hébergée par l'UNESS structure de mutualisation nationale pour la pédagogie notamment dans le domaine de médecine, conventionnée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et réunissant aujourd'hui 43 universités et la Conférence des Présidents d'Université (CPU). Dans la rubrique DES d'anatomie et cytologie pathologiques, SIDES NG met à disposition un ensemble complet de cours sur la pathologie mammaire et des lames virtuelles développés par les enseignants du collège des pathologistes (Copath) <https://sides.uness.fr/>

### **2) FUMEDIS**

Il s'agit d'une plateforme de stockage de lames virtuelles en cours de construction dont l'objectif est de créer une source de données unifiées, centralisées, stockées de façon sécurisée, portant sur toutes les pathologies et pouvant provenir de centres variés. Cette plateforme a fait l'objet d'un appel d'offres début 2020 et c'est la solution Cytomine qui a été retenue. Ouverte en décembre 2020 uniquement à quelques enseignants qui vont organiser le circuit des données, la plateforme devrait ouvrir aux autres enseignants avant l'été 2021 et aux étudiants à la rentrée 2021-2022. Chaque DES souhaitant mettre à disposition des lames virtuelles pour ses étudiants pourra disposer d'un espace pour une collection principale, d'un espace de lames d'examens et d'un espace de lames de réunions ou séminaires d'intérêt. Des réunions telles que celles du groupe Path-sein pourront déposer leurs lames sur cet espace, à disposition de l'ensemble des étudiants et enseignants accédant à SIDES-NG.

### **3) Réseau inter-universitaire francophone en Pathologie (RIUF-Path)**

Destiné aux internes et résidents, cet espace a été développé de 2012 à 2016 par des enseignants en Anatomie Pathologique des Universités françaises sous l'égide du collège Universitaire Français des Pathologistes (Copath) et des Universités du Québec, de Suisse et de Côte d'Ivoire. Il comporte des cours sur la pathologie mammaire qui ont été migré en 2020 à coté des cours de pathologie mammaire sur SIDES-NG.

## **C- Perspectives**

Les lames virtuelles constituent des données numériques de Santé sur lesquelles des algorithmes d'IA pourront apporter des connaissances nouvelles, tels que de nouveaux facteurs pronostiques ou de réponse aux traitements. Ces nouveaux outils numériques font actuellement l'objet de nombreux appels à projets, tant pour leur mise au point et apprentissage (data challenges) que pour leur mise

sur le marché quand les algorithmes sont figés (appels à projets Grand Défi, évaluation des dispositifs médicaux).

### **Plateforme des données de santé (Health Data Hub)**

En matière de données de santé numérisées, le « *Health Data Hub* » (HDH), a été créé par arrêté du 29 novembre 2019 pour constituer une base nationale des données de santé, issues de sources très variées afin de favoriser la recherche et soutenir la diffusion de l'intelligence artificielle. Son défi est de mettre en oeuvre les algorithmes d'intelligence artificielle dans différents domaines de la médecine pour moderniser le système de santé. Une des missions de Health Data Hub est donc de soutenir financièrement les projets innovants d'IA appliquée à la médecine dans le cadre d'appels à projets lancés à son initiative. En 2020 a été organisé le premier data challenge de la Société Française de Pathologie et du Health Data Hub, sur les lésions épithéliales du col de l'utérus.

### **Data Challenge et Grand Défi**

Visant à faire émerger l'IA en matière de Santé, le ministère de l'Economie et des Finances propose via la DGE, en lien avec Bpifrance et le Secrétariat Général pour l'Investissement (SGPI) : 1) la mise en place des Challenges IA (5 M€) destinés à mettre en relation offreurs et utilisateurs de l'IA pour résoudre des problèmes concrets 2) 3 grands défis financés par le Fonds pour l'innovation et l'industrie (100 M€ au total), essentiels pour que la France puisse garder son avance en matière d'IA française.

Le HDH a lancé son second appel à projets co-organisé avec le Grand Défi « Amélioration des diagnostics médicaux par l'Intelligence Artificielle », et Bpifrance. **Le projet APRIORICS** (Apprentissage Profond Renforcé par l'Immunohistochimie pour la Requalification d'Images de Cancers du Sein) a été un des lauréats de l'appel à projets. Ce projet, porté par le CHU de Toulouse a pour ambition d'utiliser l'intelligence artificielle afin de décrire les tumeurs de manière précise, extensive et intelligible pour le pathologiste. Ce projet implique la numérisation de milliers d'images microscopiques de cancers du sein afin d'entraîner des algorithmes à reconnaître différents constituants des tumeurs.

## **Annexe 5 : Pharmacologie des traitements oraux et des anticorps drogues conjugués disponibles dans le cancer du sein**

(cf tableaux pages suivantes)



Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques	
<b>CYTOTOXIQUES</b>						
<b>Antimétabolite</b>	<b>CAPECITABINE (Xeloda®)</b>  Capecitabine monothérapie  <u>Ou</u>  Capecitabine + Lapatinib (1250 mg /j)  Ou  Capecitabine + Tucatinib (300mg x2/j) + Trastuzumab (8 puis 6mg/kg/3sem)  <u>Dosage commercialisé :</u> 500 mg 150 mg  Disponible en ville	Cancer du sein localement avancé ou métastatique  <u>Hors AMM :</u> Cancer du sein TN, en post opératoire en cas de non réponse complète histologique après chimiothérapie néoadjuvante (en partie en concomitant de la radiothérapie).	<u>Capecitabine monothérapie :</u> 1250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour, 2 semaines/3 ou 5j/7  <u>Capecitabine + Lapatinib</u> 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour, 2 semaines/3  <u>Capecitabine monothérapie post-opératoire :</u> 6 à 8 cycles Possibilité de schéma 5j/7 pendant la RT avec diminution de dose de 30%  <u>Modalités :</u> Dans les 30 min après un repas	950 mg/m <sup>2</sup> 625 mg/m <sup>2</sup>	NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>  <u>Recherche de déficit en DPD :</u> <b>obligatoire</b> (mentionner sur la prescription « Résultats uracilémie pris en compte »). <b>-Déficit total (U &gt; 100 ng/mL):</b> <b>Contre-indication Capecitabine</b> -Déficit partiel (U ≥ 16ng/mL) : Adaptation de dose -Absence de déficit : (U < 16ng/mL) : dose standard  <u>Prescriptions associées</u> -Bain de bouche - Prophylaxie anti-diarrhéique -Baume cutané intensif	<u>Insuffisance rénale</u> DFG 51-80 mL/min : Pas d'adaptation DFG 30-50 mL/min : - 25% <b>DFG &lt; 30 mL/min : Non recommandé</b>  <u>Insuffisance hépatique</u> Child Pugh A ou B : pas d'adaptation Child Pugh C: non étudiée  <u>Risque d'IM : Faible</u> - Substrat mineur CYP2C9  <u>Anti-acide : Déconseillés</u> , Diminution PFS, pas de diminution OS [4]  <u>Sujet âgé :</u> Plus d'EI. Prévoir consultation d'oncogériatrie.

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Alkylant</b>	<p><b>CYCLOPHOSPHAMIDE oral (Endoxan®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 50 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	Cancer du sein métastatique	<p>50-100mg/m<sup>2</sup>/j 2 sem/3 ou 50-100 mg en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En 1 prise par jour, le matin à jeun</p>		<p>NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p>	<p><b>Insuffisance rénale :</b> Clairance &lt; 30ml/min : -25% Clairance &lt; 10ml/min : déconseillé, éventuellement -50%</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Métabolisme hépatique permettant l'activation de la prodrogue : <b>Child Pugh C : déconseillé</b> car risque de diminution d'efficacité</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur du CYP 3A4, 2B6 - Substrat mineur CYP 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 - Inducteur 2B6 et 3A4 Interaction avec les AVK</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas de données</p> <p><b>Sujet âgé :</b> Prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<b>Inhibiteur de Topoisomérase 2</b>	<p><b>ETOPOSIDE oral (Celltop®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 50 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein pré-traité</p> <p>Hors AMM</p>	<p>50mg/m<sup>2</sup>/j 2sem/3 ou 3sem/4</p> <p><u>Modalités :</u> En 2 ou 3 prises par jour, le matin à jeun</p>		<p>NFS, bilan hépatique et rénal, albumine</p> <p>Contraception efficace</p>	<p><b>Insuffisance rénale :</b> DFG 15 à 50ml/min : Diminution de 25% DFG &lt; 15ml/min : Diminution de 50%</p> <p><b>Insuffisance hépatique:</b> Bilirubine &gt; 50 µmol/L : - 50% de la dose</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat du CYP 3A4</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas de données</p> <p><b>Sujet âgé :</b> Toxicité hématologique plus importante chez le sujet âgé et en cas d'hypoalbuminémie. Prévoir une consultation d'oncogériatrie Risque leucémogène au-delà de 9g/m<sup>2</sup></p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Inhibiteur de la dépolymérisation	<b>VINOURELBINE (Navelbine®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 30 mg 20 mg  Disponible en ville	Cancer du sein métastatique	60 mg/m <sup>2</sup> pour les 3 premières prises puis 80 mg/ m <sup>2</sup> pour les prises suivantes, 1 fois par semaine,  50 mg en une prise, à heure fixe, 3 fois par semaine, après un repas léger [5]  <u>Modalités :</u> En une prise, après un repas léger	60mg/ m <sup>2</sup>	NFS, bilan hépatique et rénal  Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>  <u>Prescriptions associées</u> - Antiémétique : sétron 1h avant la prise de vinorelbine	<b>Insuffisance rénale</b> Pas d'adaptation  <b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A/B : 50 à 80 mg/m <sup>2</sup> /semaine Child-Pugh C : 40 à 50mg/m <sup>2</sup> /semaine  <b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4 - Substrat mineur P-gp  <b>Anti-acide :</b> Pas de données  <b>Sujet âgé :</b> Prévoir une consultation d'oncogériatrie
<b>THERAPIES CIBLEES ORALES</b>						
Inhibiteur CDK4/6	<b>PALBOCICLIB (Ibrance®)</b>  Palbociclib + Inhibiteur de l'aromatase  <u>Ou</u>  Palbociclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois)  <u>Dosage commercialisé :</u> 75 mg 100 mg 125 mg  Disponible en ville	Cancer du sein métastatique, RH+, HER2- : - En association avec un inhibiteur de l'aromatase - En association avec le Fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	125 mg/j pendant 21j puis 7 jours d'arrêt  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant un repas	100 mg 75 mg	NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie  Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>	<b>Insuffisance rénale</b> DFG > 15ml/min : Pas d'adaptation. (Pas d'impact attendu de la fonction rénale)  <b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A et B : pas d'adaptation de dose Child-Pugh C : 75 mg, 3 semaines/4  <b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4 - Inhibiteur faible du 3A4  <b>Anti-acide :</b> Diminution de l'absorption (limitée si le traitement est pris avec de la nourriture) [6]  <b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel  <b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie

Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<p><b>RIBOCICLIB (Kisqali®)</b></p> <p>Ribociclib + Inhibiteur de l'aromatase</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Ribociclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 200 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein métastatique, RH+, HER2- :</p> <p>- En association avec un inhibiteur de l'aromatase</p> <p>- En association avec le Fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie</p>	<p>600 mg/j pendant 21j puis 7 jours d'arrêt</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas</p>	<p>400 mg 200 mg</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie</p> <p>Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> DFG &gt; 30mL/min : Pas d'adaptation DFG &lt; 30ml/min : débiter à 200mg/j (pas d'impact attendu)</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A: pas d'adaptation Child-Pugh B et C : 400 mg/j</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4 - Substrat mineur P-gp - Inhibiteur modéré du 3A4</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions, in vitro [7]</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> en résiduel</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<p><b>ABEMACICLIB (Verzenios®)</b></p> <p>Abemaciclib + Inhibiteur de l'aromatase</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Abemaciclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 50 mg 100 mg 150 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein métastatique, RH+, HER2-</p> <p>-en monothérapie</p> <p>- en association avec un inhibiteur de l'aromatase</p> <p>- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie</p>	<p><u>En monothérapie :</u> 200 mg 2x/jour en continu</p> <p><u>En combinaison :</u> 150 mg 2x/jour en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas</p>	<p>150 mg 2x/j 100 mg 2x/j 50 mg 2x/j</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie</p> <p>Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> DFG &gt; 30ml/min : Pas d'adaptation DFG &lt; 30 mL/min : pas de données (pas d'impact attendu)</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A ou B : pas d'adaptation Child-Pugh C : Diminuer la fréquence de prise à une fois par jour</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> en cours de développement</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas de données</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Inhibiteur de PARP</b>	<b>OLAPARIB (Lynparza®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 100 mg 150 mg  Disponible en ville	Cancer du sein métastatique HER2 négatif et avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2	300 mg 2x/jour en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	200 mg 2x/j 100 mg 2x/j	NFS, bilan hépatique et rénal  Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>	<b>Insuffisance rénale</b> DFG > 50 mL/min : Pas d'adaptation DFG 31-50 ml/min: 200 mg 2x/j DFG < 30 ml/min: non recommandé (option : diminution de 50%)  <b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : non recommandé (diminution de 50%)  <b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4 - Substrat mineur P-gp - Inhibiteur faible du 3A4 et P-gp  <b>Anti-acide :</b> Pas de données  <b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel  <b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie
	<b>TALAZOPARIB (Talzenna®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 0,25mg 1 mg  Disponible en ville	Cancer du sein métastatique HER2 négatif et présentant une mutation germinale BRCA1/2	1 mg/j en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	0,75 mg/j 0,50 mg/j 0,25 mg/j	NFS, bilan hépatique et rénal  Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>	<b>Insuffisance rénale</b> DFG > 60mL/min : pas d'adaptation DFG 30-60 mL/min : 0,75 mg/j DFG 15-30mL/min: 0,50 mg/j  <b>Insuffisance hépatique</b> Bilirubine totale > 1,5 LSN : non recommandé  <b>Risque d'IM :</b> - Substrat P-gp  <b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions (RCP)  <b>Dosage plasmatique :</b> en résiduel  <b>Sujet âgé :</b> peu de données

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Inhibiteur m-TOR</b>	<p><b>EVEROLIMUS (Afinitor®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 2,5 mg 5 mg 10 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	Cancer du sein avancé RH+, HER2- en association avec l'Exemestane, si échec d'un inhibiteur de l'Aromatase	<p>10 mg en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas</p>	5 mg 2,5 mg	<p>NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques (TG++), GAJ</p> <p>Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Bain de bouche au bicarbonate 1.4% - Anti-diarrhéique (contre-indication du Racecadotril)</p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> Pas d'adaptation de dose</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A : 7,5 mg Child-Pugh B : 5 mg Child-Pugh C: 2,5 mg</p> <p><b>Risque d'IM :</b> important - Substrat majeur CYP3A4 et P-gp - Inhibiteur P-gp - Contre-indications : Tiorfan® (risque d'angio-œdème)</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas de données</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<b>Inhibiteur PI3K</b>	<p><b>ALPELISIB (Piqray®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 200/50 mg 200 mg</p> <p>POST-ATU en 2021, Non remboursé</p>	Cancer du sein avancé RH+ et HER-2-, en association avec le Fulvestrant chez les hommes et femmes ménopausées, présentant une mutation PIK3CA et ayant progressé après deux lignes de traitement dont l'hormonothérapie en monothérapie.	<p>300 mg en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, Juste après le repas</p>	250 mg 200 mg	<p>NFS, bilan hépatique et rénal, GAJ S0, S1, S2, S4, S8 puis 1 fois par mois HbA1c</p> <p>Contraception efficace</p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Antihistaminique - Prophylaxie anti-diarrhéique - Baume cutané intensif</p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> IR légère à modérée : Pas d'adaptation IR sévère : non étudié (impact faible)</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Pas d'adaptation</p> <p><b>Risque d'IM :</b> - Substrat mineur CYP3A4 - Inducteur 2B6, 2C9</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions (RCP)</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> en cours de développement</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données</p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
ITK anti-her2	<p><b>LAPATINIB (Tyverb®)</b></p> <p>Lapatinib + Capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> x2/jour 2 semaines sur 3)</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Lapatinib + Trastuzumab ((8 puis 6mg/kg/3sem IV ou 600 mg SC)</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Lapatinib + Inhibiteur de l'aromatase</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 250 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein métastatique HER2+, à partir de la 2ème ligne</p> <p>Pour les cancers RH-Her2+</p> <p>Pour les cancers RH+ Her2+</p>	<p><u>Lapatinib + Capecitabine</u> 1250 mg /j</p> <p><u>Lapatinib + Trastuzumab</u> 1000 mg/j</p> <p><u>Lapatinib + Inhibiteur de l'aromatase</u> 1500 mg /j</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, 1h avant ou 1h après un repas (l'alimentation augmente l'absorption)</p>	<p>1000 mg 750 mg</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal</p> <p><b>ETT, ECG</b></p> <p>Contraception efficace</p> <p>Déficit en DPD (si Capécitabine)</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><b>Prescriptions associées</b> - Prophylaxie anti-diarrhéique</p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> DFG &gt; 30 mL/min : pas d'adaptation DFG &lt; 30 mL/min : Pas de données (<i>mais faible impact attendu</i>)</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A: pas d'adaptation Child-Pugh B : Exposition augmentée, administration avec prudence Child-Pugh C : Exposition augmentée, proposer une diminution à 750mg (avec Capecitabine) ou 1000mg (avec IA)</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4/5 - Substrat mineur CYP2C8, 2C19, P-gp - Inhibiteur 3A4, 2C8, P-gp</p> <p><b>Médicament allongeant le QT</b> <b>Association déconseillée avec les anticoagulants oraux directs</b></p> <p><b>Anti-acide : déconseillés</b> (diminution de l'absorption) (RCP)</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>

Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<p><b>TUCATINIB</b> (Tukysa®)</p> <p>+ Capécitabine (1000mg/m<sup>2</sup> 2sem/3)</p> <p>+ Trastuzumab (8 puis 6mg/kg/3sem IV ou 600 mg SC)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 50 mg</p> <p><b>POST-ATU en 2021</b></p>	<p>Cancer du sein HER2+ métastatique (y compris cérébral) en progression après deux lignes de traitement anti-HER2</p>	<p>300 mg x 2/j</p> <p><u>Modalités :</u> Au cours ou en dehors du repas</p>	<p>250mg x 2/j 200mg x 2/j 150mg x 2/j</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal</p> <p>ECG et ETT (puis /3 mois)</p> <p>Contraception efficace</p> <p>Déficit en DPD (capécitabine)</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Prophylaxie anti- diarrhéique - Prophylaxie dermatologique</p>	<p><b>Insuffisance rénale :</b> Pas d'adaptation de dose. Elévation de la créatinine sans insuffisance rénale sous traitement <b>Capécitabine: contre-indiquée si DFG &lt; 30mL/min</b></p> <p><b>Insuffisance hépatique :</b> Child_Pugh C : Diminution de dose à 200mg x 2/j</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat du CYP 2C8, 3A4 et P-gp - Inhibiteur puissant 3A et P-gp</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions, mais déconseillé avec la capécitabine (RCP)</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> en cours de développement</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<p><b>NERATINIB</b> (Nerlynx®)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 40 mg</p> <p>Disponible en ville, <b>AMM non remboursée</b></p>	<p>Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein RH+ Her2 positif, et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an</p> <p>A réserver pour les patientes à haut risque de rechute ou pour les patientes n'ayant pas pu recevoir la totalité du traitement par Trastuzumab en adjuvant.</p>	<p>240 mg/j en 1 prise pendant 1 an.</p> <p><u>Modalités :</u> En 1 prise par jour le matin avec le repas</p>	<p>200mg/j 160mg/j 120mg/j</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal</p> <p>ETT</p> <p>Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Prophylaxie anti- diarrhéique: Loperamide 12 mg/j - Prophylaxie dermatologique</p>	<p><b>Insuffisance rénale :</b> Pas d'adaptation. DFG &lt; 15 mL/min : pas de données (pas d'impact attendu)</p> <p><b>Insuffisance hépatique:</b> Child Pugh C : contre-indication (risque de surexposition)</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat du CYP 3A4 et P-gp - Inhibiteur de la P-gp</p> <p><b>Anti-acide : Déconseillé</b> (diminution de l'absorption)</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> Pas de dosage en 2021</p> <p><b>Sujet âgé :</b> plus d'EI et d'interruption de traitement chez &gt; 65 ans. Prévoir consultation d'oncogériatrie</p>



## ANTICORPS DROGUE CONJUGUE

Anticorps drogue conjugué	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Anticorps drogue conjugué</b>	<b>T-DM1-TRASTUZUMAB EMTANSINE (Kadcyla®)</b>  <i>IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules</i>  Disponible à l'hôpital	Traitement du cancer du sein HER2+++ métastatique après échec trastuzumab et taxanes : - Pour les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement en métastatique - Pour les patients en progression pendant ou dans les 6 mois après la fin des traitements adjuvants	Voie intraveineuse : 3.6 mg/kg toutes les trois semaines	3.0 mg/kg 2.4 mg/kg	NFS, bilan hépatique et rénal FEVG avant le début et tous les 3 mois  Contraception efficace	<p><b>Insuffisance rénale :</b>                      IR légère ou modérée : pas d'adaptation                      IR sévère : absence de données (mais pas d'impact attendu)</p> <p><b>Insuffisance hépatique :</b>                      Child Pugh A/B : pas d'adaptation                      Child Pugh C : pas de données, déconseillé</p> <p><b>Risque d'IM :</b>                      Substrat du CYP3A4/5</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données chez &gt; 75 ans, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
	<b>T-DXd-TRASTUZUMAB DERUXTECAN (Enhertu®)</b>  <i>IgG1 anti-HER2, lié au DXd, un inhibiteur de la topoisomérase I (dérivé de l'exatecan)</i>  POST-ATU en 2021  Disponible à l'hôpital	Traitement du cancer du sein HER2+++ métastatique après échec d'au moins 2 lignes de thérapie pour le cancer avancé	Voie intraveineuse : 5.4 mg/kg toutes les trois semaines	4.4 mg/kg 3.2 mg/kg	NFS, bilan hépatique et rénal FEVG avant le début et tous les 3 mois  Contraception efficace	<p><b>Insuffisance rénale :</b>                      DFG 15 à 50 mL/min : pas d'adaptation                      DFG &lt; 15 mL/min : absence de données</p> <p><b>Insuffisance hépatique :</b>                      Child Pugh A : pas d'adaptation                      Child Pugh B (bil totale &gt; 1,5 à 3xLSN et ASAT &gt; LSN) : données insuffisantes pour formuler une recommandation, risque d'augmentation de l'exposition                      Child Pugh C : pas de données</p> <p><b>Risque d'IM :</b>                      Substrat du CYP 3A4</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données &gt; 75 ans, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
	<p><b>SACITUZUMAB-GOVITECAN (Trodelvy®)</b></p> <p><i>IgG1 anti-HER2, lié au Govitecan, un inhibiteur de la topoïsomérase I (dérivé de l'exatecan)</i></p> <p><b>ATU en 2021</b></p>	<p>Cancer du sein triple négatif métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement en situation avancée ou métastatique (dont un anti-PARP si présence d'une mutation germinale BRCA1/2)</li> <li>- ayant précédemment reçu un taxane sauf si inéligible à ce type de traitement</li> </ul>	<p>Voie intraveineuse : 10 mg/kg J1, J8, J21</p>	<p>7.5mg/kg 5mg/kg</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal Echo cœur ECG avant le début et tous les 3 mois</p> <p>Contraception efficace</p>	<p><b>Insuffisance rénale :</b> DFG &gt; 30 mL/min : Pas d'adaptation DFG &lt; 30 mL/min : Pas de données</p> <p><b>Insuffisance hépatique :</b> IH Child Pugh A (bilj ≤ 1.5 LSN et ASAT &lt; 3LSN) IH Child Pugh B ou C : Pas de données</p> <p><b>Risque d'IM : Peu de données</b> Substrat UGT1A1</p> <p><b>Sujet âgé :</b> Peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<b>HORMONOTHERAPIE</b>						
<b>Modulateur du récepteur oestrogène (SERM)</b>	<p><b>TAMOXIFENE (Nolvadex®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 10 mg 20 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées)</p>	<p>20 mg en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En une ou 2 prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas</p>	<p>Aucune</p>	<p>Echographie pelvienne de référence avant de démarrer le traitement</p> <p>Contraception efficace chez les femmes préménopausées</p>	<p><b>Insuffisance rénale:</b> Pas d'ajustement de dose</p> <p><b>Insuffisance hépatique:</b> Pas d'ajustement de dose</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4 et 2D6 <i>Option : en cas de traitement au long cours par un inhibiteur du CYP2D6, un dosage de l'endoxifene peut être réalisé, si la thérapie avec l'inhibiteur du CYP2D6 ne peut pas être remplacée</i> - Substrat mineur 2C9, 2C19 : <b>Contre-indication</b> avec les AVK</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel</p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Anti-aromatases</b>	<b>ANASTROZOLE (Arimidex®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 1 mg  Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées)  En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	1 mg/j en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique  Contraception efficace chez les femmes préménopausées	<b>Insuffisance rénale:</b> Pas d'adaptation  <b>Insuffisance hépatique:</b> Child Pugh C : non recommandé  <b>Risque d'IM :</b> Faible  <b>Anti-acides:</b> Pas d'interactions  <b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel
	<b>LETROZOLE (Femara®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 2,5 mg  Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées)  En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	2,5 mg/j en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique  Contraception efficace chez les femmes préménopausées	<b>Insuffisance rénale:</b> Pas d'ajustement de dose  <b>Insuffisance hépatique:</b> Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : ↗ demi-vie jusqu'à 180%  <b>Risque d'IM :</b> - Substrat mineur CYP 3A4, 2A6  <b>Anti-acides:</b> Pas d'interactions  <b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel
	<b>EXEMESTANE (Aromasine®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 25 mg  Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées)  En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	25 mg/j en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, après un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique  Contraception efficace chez les femmes préménopausées	<b>Insuffisance rénale:</b> Pas d'adaptation  <b>Insuffisance hépatique:</b> Pas d'adaptation  <b>Risque d'IM :</b> - Substrat CYP 3A4  <b>Anti-acides:</b> Pas d'interactions  <b>Dosage plasmatique :</b> Pas de dosage en 2021

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Selective estrogen receptor down-regulator (SERD)</b>	<p><b>FULVESTRANT (Faslodex®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé</u> : Seringue de 250 mg IM</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein RH+ avancé:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En monothérapie chez les femmes non prétraitées par hormonothérapie, ou avec une récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou une progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène ;</li> <li>- En association avec les CDK4/6 inhibiteurs chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie</li> </ul> <p>En combinaison avec LH-RH agonistes chez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- femmes préménopausées</li> <li>- hommes</li> </ul>	<p>Voie IM</p> <p><u>Modalités</u> : 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale</p>	aucune	<p>Contraception efficace chez les femmes prémenopausées</p> <p>Prudence en cas d'antécédents d'affections hémorragiques, de thrombocytopénie ou patientes traitées par des anticoagulants</p>	<p><b>Insuffisance rénale:</b> Pas d'adaptation</p> <p><b>Insuffisance hépatique:</b> Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : Pas de données</p> <p><b>Risque d'IM :</b> Faible</p> <p><b>Anti-acides:</b> Pas d'interactions</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> Pas de dosage disponible en 2021</p>