



# Référentiel du service de GOII du CHU Hassan II de Fès pour la prise en charge des cancers du sein

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur ABU MATTAR FADI ALI

Né le 23/02/1991 en Palestine

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE  
EN MEDECINE OPTION : Gynéco-Obstétrique Sous

la direction de :

Professeur FATIMA ZOHRA FDILI ALAOUI

Session Juin 2023

DR. FZ FDILI ALAOUI  
Professeur d'Enseignement Supérieur  
Gynécologue Obstétricienne  
CHU Hassan II - FES  
INP : 141187819

MELHOUF MOULAY ABDELLAH  
Chef Service  
Gynéco-obstétrique et Reproduction  
Humaine  
CHU Hassan II - FES



# Référentiel du service de GOII du CHU Hassan II de Fès pour la prise en charge des cancers du sein

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur ABU MATTAR FADI ALI

Né le 23/02/1991 en Palestine

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE  
EN MEDECINE OPTION : Gynéco-Obstétrique Sous

la direction de :

Professeur FATIMA ZOHRA FDILI ALAOUI

Session Juin 2023

# PLAN

I-	INTRODUCTION .....	3
II-	ABREVIATIONS.....	4
III-	L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN .....	6
IV-	CLASSIFICATION TNM .....	46
V-	DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE.....	47
	➤ Examen clinique .....	47
	➤ Bilans radiologiques .....	50
	➤ Examens anatomopathologiques .....	55
	➤ Bilan d'extension.....	60
VI-	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE (recommandations) .....	67
	➤ Bilans pré thérapeutiques .....	67
	➤ CCIS .....	69
	➤ Les tumeurs invasives .....	73
	➤ Cas particuliers .....	114
VII-	SURVEILLANCE... ..	144
VIII-	PRONOSTIC .....	147
IX-	CONCLUSION .....	151
IIX-	ANNEXES ET BIBLIOGRAPHIE .....	152

## **I – INTRODUCTION**

Le cancer du sein est un enjeu majeur de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans le tiers monde. Il occupe le premier rang des cancers incidents dans le monde, avec plus de 2,26 millions nouveaux cas et environ 685000 nouveaux décès en 2020. (Oms 2020). En 2022, environ 287 850 nouveaux cas du cancer du sein invasif et 51,400 cas de CCIS sont diagnostiqués chez les femmes américaines, et 43,250 femmes mourront du cancer du sein. Quatre-vingt-trois pour cent des cancers du sein invasifs sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 50 ans et plus, et 91 % des décès par cancer du sein surviennent dans ce groupe d'âge, la moitié des décès par cancer du sein surviennent chez des femmes de 70 ans ou plus). L'âge médian au moment du diagnostic du cancer du sein chez la femme est de 62 ans dans l'ensemble, mais il est légèrement plus jeune pour les femmes hispaniques (57 ans), API (58 ans), noires (60 ans) et AIAN (61 ans) que pour les femmes blanches (64 ans). (breast cancer statistics 2022), au Maroc, pas de statistique nationale identifiée, mais au niveau de notre service et dans l'unité de cancérologie, on fait le diagnostic de plus 250 cancer du sein par trois mois, ce chiffre actuellement reflète la fréquence très augmentée du cancer du sein en 2022–2023 d'où la nécessité d'établir un référentiel qui regroupe l'ensemble de recommandations internationales les plus récentes des différentes écoles et l'intégrer selon notre contexte dans la prise en charge quotidienne au sein de notre service, ce référentiel va faciliter la prise en charge des cancers du sein et unifier la conduite pratique chez toutes les patientes .

## II- Liste des abréviations

<b>AC</b>	: Adriamycin+ cyclophosphamide
<b>ACR</b>	: American college of radiology
<b>AIAN</b>	: American Indian/Alaska Native
<b>AND</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>API</b>	: ASIAN/PACIFIC ISLANDER
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ATCD</b>	: Antécédant Bi-RADS: Breast imaging-reporting and data system
<b>BRCA</b>	: BReast CAncer gene
<b>CCI</b>	: Carcinome canalaire infiltrant
<b>CDK</b>	: Kinase dépendante des cyclines
<b>CI</b>	: Contre-indication
<b>CISH</b>	: Hybridation in situ chromogénique
<b>CLI</b>	: Carcinome lobulaire infiltrant
<b>CMC</b>	: chirurgie mammaire conservatrice
<b>CO</b>	: Contraceptive orale
<b>DFI</b>	: Disease free interval
<b>DMBA</b>	: diméthylbenzanthracène.
<b>EGFR</b>	: epidermal <i>growth factor</i>
<b>EI</b>	: Effet indésirable
<b>EV</b>	: Embole vasculaire
<b>FISH</b>	: Hybridation in situ par fluoroscopie
<b>HP</b>	: Herceptin+Pertizumab
<b>IGF</b>	: Insulin-like growth factor
<b>Inca</b>	: Institut national du cancer
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>MCC</b>	: microcalcification
<b>MMTV</b>	: mouse mammary tumor virus
<b>Mtor</b>	: Mammalian target of rapamycin
<b>Nv</b>	: Nouveau
<b>PARP</b>	: Poly (ADP-ribose) polymerase
<b>pCR</b>	: Pathologic complete response

PET	: Positron émission tomography
QIE	: Quadrant inféro-externe
QII	: Quadrant inféro-interne
QSE	: Quadrant supéro-externe
QSI	: Quadrant supéro-interne
RC	: Réponse complète
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCRGC	: Registre des cancers de la Région du Grand Casablanca
RE	: Récepteurs aux œstrogènes.
RH	: Récepteurs hormonaux
RIM	: récurrence locale après mastectomie
RLR	: récurrences locorégionales
RP	: Récepteurs à la progestérone.
RR	: Risque relatif
RTH	: Radiothérapie
SBR	: Scarff Bloom Richardson
SBRT	: Stereotactic Body Radiation Therapy
SG	: Survie globale
SHBG	: Sex hormone binding globulin
SSP	: Survie sans progression
T-DM1	: Trastuzumab emtansine
TGF	: transforming <i>growth factor</i>
THM	: Traitement hormonal de ménopause
THS	: Traitement hormonal substitutif
TNBC	: Triple négatif breast cancer
TRO	: Taux de réponse objectif.
TxT	: Taxotère
UICC	: Union for International Cancer Control
VATS	: Chirurgie thoracoscopique vidéo-assisté

### III–Histoire naturelle des cancers du sein

Il n'y a pas de cancer humain dont l'expression clinique soit aussi variable et l'évolution aussi imprévisible que celles des cancers du sein. Pourtant, en pratique, il est indiqué pour chaque malade d'identifier les paramètres prédictifs d'évolution et d'adapter la thérapeutique à la gravité de la maladie. L'étude de l'histoire naturelle des cancers a pour objectif de reconstituer les facteurs qui président à sa naissance et les différentes étapes de son évolution. L'événement le plus important est la survenue des métastases qui signe la dissémination à distance et compromet gravement le pronostic vital. Les cancers du sein naissent bien avant leur émergence clinique et leur diagnostic. Dans cette vie cachée du cancer ou phase préclinique, les cellules cancéreuses acquièrent la plus grande partie des propriétés qui influencent l'évolution ultérieure et l'avenir des malades, celui-ci apparaissant à première vue comme prédestiné. Le cancer est une maladie de la cellule. Il touche le matériel génétique du noyau et induit des troubles de la division et de la différenciation terminale des cellules. Les progrès de la biologie moléculaire ont mis en lumière un certain nombre de gènes impliqués dans le processus cancéreux.



En extrapolant les courbes de croissance des cancers en phase clinique, on s'aperçoit que la naissance précède d'une décennie ou plus le moment de l'émergence clinique. Cette phase silencieuse est beaucoup plus longue que l'observation clinique des cancers. De manière générale, on admet que le cancer évolue par des étapes successives [2] espacées par des intervalles de temps variables, chaque étape étant caractérisée par des modifications génétiques. La cellule cancéreuse est une « cellule transformée » qui se dote d'un phénotype cancéreux. Par divisions successives, il se constitue un clone cancéreux dont toutes les cellules ont au début le même phénotype. Ultérieurement, tout se passe comme s'il existait une instabilité génétique. Les mutations s'accumulent, expliquant l'hétérogénéité des cancers du sein et la variabilité de leur évolution.

## **2-Étapes initiales de la cancérogenèse**

Il est classique de distinguer dans la genèse d'un cancer le premier événement, l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de progression et d'invasion.

### **2.1 Initiation tumorale**

Sous l'effet d'un facteur cancérogène, il se produit la transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou la délétion d'un gène suppresseur de tumeur. La cause première du cancer du sein qui serait l'agent de l'initiation tumorale est toujours inconnue. Si la cancérogenèse animale n'est pas reproductible chez l'homme, les études épidémiologiques ont confirmé le rôle des agents physiques et les facteurs de prédisposition génétiques [3,4]. Chez l'animal [5], certaines espèces de souris développent spontanément des cancers mammaires. Le facteur étiologique est transmis par le lait, il s'agit d'un rétrovirus, le MMTV. Le MMTV pro viral a été retrouvé dans quatre loci du chromosome 11 où se trouvent les gènes de la famille introns qui code pour des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF). Des mutations de cet

oncogène ont été retrouvées dans les cancers humains. Chez le rat, des tumeurs mammaires peuvent être induites par le diméthylbenzanthracène (DMBA). Ces cancers sont hormono- dépendants et régressent après ovariectomie. Les mutations du gène Ha ras induites par le DMBA ne sont pas retrouvées dans les cancers de la femme. Chez l'homme, le rôle des radiations ionisantes a été établi par les observations des populations soumises à l'explosion de la bombe atomique au Japon [6] et chez les patientes ayant eu des radioscopies itératives dans la surveillance des tuberculoses pulmonaires [7] ou du suivi des scolioses vertébrales [8]. Les radiations sont surtout néfastes dans l'enfance et l'adolescence. Le rôle des rayons X a été évoqué dans la survenue du cancer du sein controlatéral à une irradiation thérapeutique pour un premier cancer du sein [9] ou pour une maladie de Hodgkin [10]. La prédisposition génétique a permis d'identifier les formes familiales des cancers du sein [11] (*tableau I*). Les cancers héréditaires représentent un pourcentage d'environ 5 à 10 % de l'ensemble [12, 4]. Trois syndromes principaux ont été identifiés (*tableau II*), de même que les gènes de prédisposition. La transmission se fait alors selon un mode autosomique dominant (risque proche de 50 %) et une pénétration incomplète (5 à 10 %). Lorsque l'agrégation familiale est suffisante

Et un gène retrouvé, le risque de développer un cancer du sein est majeur, il survient à un âge jeune et tend à devenir bilatéral. Quand un gène de prédisposition héréditaire est décelé, le risque d'avoir un cancer mammaire pour les femmes de la famille a été estimé à 80 %, alors qu'il est de 8 à 10 % pour les cancers sporadiques [13].

### 3-Étapes de la progression tumorale

Le clone des cellules initiées acquiert, par des mutations génétiques successives, les caractères des cellules cancéreuses. La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux. Les agents de la promotion tumorale déterminent le rythme de la progression. Des périodes de latence, voire de dormance, sont possibles. Par exemple, des autopsies effectuées au Danemark, chez des femmes jeunes décédées accidentellement, ont montré que 20 % d'entre elles présentaient soit des lésions précancéreuses, soit des cancers latents [14, 15].

#### 3.1 États précancéreux

Parallèlement, des lésions bénignes ont été décrites qui constitue les étapes successives conduisant au cancer invasif (*tableau III*).

Les états précancéreux sont identifiables par l'étude microscopique de biopsies chirurgicales du sein et ont permis d'individualiser, parmi les mastopathies, les états précurseurs des cancers du sein [16, 17, 18, 19, 20, 21,22]

- L'hyperplasie simple ou augmentation du nombre d'assises cellulaires
- L'hyperplasie atypique où, à l'augmentation du nombre d'assises, s'ajoutent des anomalies cytologiques
- Le cancer in situ, de type canalaire ou lobulaire, dans lequel les cellules ont acquis les caractères, morphologiques, de la malignité et constituent une prolifération anarchique respectant la membrane basale.

- le cancer micro-invasif et invasif sont les étapes ultimes où la tumeur a perforé la membrane basale et infiltre le chorion sous-jacent le franchissement de la membrane basale est une étape essentielle car elle permet à la tumeur de créer une néo vascularisation et aux cellules de pénétrer les espaces vasculaires et lymphatiques à l'origine de la dissémination cancéreuse.

### **3.2 Voie lente et voie rapide de la cancérogenèse des cancers du sein**

L'étude de pièces opératoires de mastectomies a révélé la fréquence des lésions précancéreuses dans l'environnement des cancers du sein. On observe des lésions d'hyperplasie atypique et de cancer in situ dans 50 à 80 % des cas [14]. Cette association renforce l'idée que ces lésions sont pré malignes. Il s'agirait d'une voie lente de la cancérisation dans laquelle les cellules acquièrent des altérations successives et passent d'une étape à l'autre. La voie lente correspond au cancer hormonodépendant et bien différencié. Une seconde voie, dite rapide, ne comporterait pas de précurseur et correspondrait au cancer invasif, moins souvent hormonodépendant et de pronostic péjoratif [23].

### **3.3 AGENTS DE LA PROMOTION TUMORALE**

Les recherches épidémiologiques et biologiques tentent d'identifier les facteurs qui président aux premières étapes du développement des cancers. L'étiologie du cancer du sein reste inconnue. Il n'y a pas un facteur cancérogène principal, mais la coopération de plusieurs cocarcinogènes.

#### **3.3.1 État hormonal**

L'agent principal est le taux d'œstrogènes circulants. Les œstrogènes ont un pouvoir mutagène pour l'épithélium normal du sein. Ils stimulent la prolifération des cellules des canalicules [24] et favorisent l'apparition de kystes. Les enquêtes épidémiologiques ont montré que plus la puberté est précoce et plus la ménopause est tardive, plus le risque de cancer est grand. Cette durée d'exposition à la sécrétion des

œstrogènes ou fenêtre ostrogénique montre le rôle de la durée d'exposition de la glande mammaire. Ainsi, une ovariectomie effectuée avant 40 ans réduit de moitié la fréquence des cancers du sein [25]. Ainsi s'explique également le rôle de l'âge du premier enfant [26, 27]. Tous les autres facteurs étant constants, le risque d'avoir un cancer du sein est deux fois plus grand si l'âge de la naissance du premier enfant est supérieur à 35 ans. La fréquence des mastopathies dans la période pré ménopausique s'explique par l'hyperœstrogénie relative de cette période de la vie féminine. Le déséquilibre entre les œstrogènes et la progestérone est dû à la fréquence des cycles anovulatoires et au déficit sécrétoire de progestérone. Les mastopathies atypiques constituent un précurseur des cancers du sein mais on ne sait pas si les œstrogènes agissent en tant que facteur initiateur ou agent de la promotion tumorale.

### **3.3.2 Contraception hormonale**

La pilule œstroprogestative a fait l'objet de nombreuses études et le rôle de la pilule en tant que facteur de risque est largement controversé. Une revue générale de 54 études épidémiologiques montre un risque relatif (RR) de 1,24 pour les utilisatrices courantes. Pour les femmes qui ont pris des contraceptifs, le RR varie en fonction du temps passé après son utilisation. Le risque de cancer du sein ne paraît pas augmenté pour celles qui ont arrêté depuis plus de 10 ans [28]. En bref, l'effet des œstrogènes paraît important dans la carcinogenèse mammaire mais non déterminant à lui seul. Ils agissent davantage dans la promotion tumorale qu'en tant qu'agent initiateur.

### **3.3.3 Influence de la nutrition**

Une alimentation riche en calories et la surcharge pondérale expliquent la prédominance des cancers du sein dans les pays occidentaux les plus développés. De nombreuses études suggèrent l'accroissement de la fréquence des cancers chez les femmes dont l'alimentation est riche en matière grasse d'origine animale ou dont le poids est supérieur à la normale [29, 30, 31, 32].

La fréquence des cancers du sein est quatre fois plus grande au nord de l'Europe que dans le sud et sept fois plus élevée dans les pays de l'Occident qu'en Asie. Cependant, dans les pays à faible fréquence, l'incidence augmente avec les modifications des habitudes alimentaires. Une confirmation a été apportée par l'étude des populations migrantes, en particulier celles des Japonaises qui ont migré à Hawaii ou aux États-Unis après la deuxième Guerre mondiale. On explique le rôle de l'alimentation et de l'obésité par la richesse des cellules graisseuses en aromatases, capables de transformer les stéroïdes d'origine surrénalienne en œstrogène [33]. Toutes les graisses n'ont pas les mêmes propriétés, notamment les graisses d'origine végétale telle que l'huile d'olive, largement utilisée dans les pays méditerranéens, ce qui peut expliquer la moindre fréquence dans ces pays [34].

### **3.4 INVASION DE L'ORGANISME**

Le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs. Au stade in situ véritable, le risque métastatique est absent. L'invasion du chorion rend possible la dissémination métastatique. Dans cette étape, les cellules cancéreuses créent une néo vascularisation et sécrètent les enzymes protéolytiques ou protéases qui dégradent le stroma et rendent possible le passage de la paroi vasculaire. L'ensemble des événements complexes qui se produisent dans la dissémination cancéreuse constitue la « cascade métastatique ». La traversée de la membrane basale est la preuve que les cellules tumorales ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'extension du cancer par opposition aux tumeurs bénignes. Les propriétés des cellules cancéreuses les apparentent aux cellules embryonnaires, en particulier la perte de la cohésion cellulaire, la capacité migratoire et une certaine totipotence (*tableau IV*).

### **3.5 Relation entre volume tumoral et pouvoir métastatique**

Des études ont été menées sur l'animal et pour différents types de cancers expérimentaux [35]. On a ainsi montré que lorsque la tumeur est petite, il n'y a pas de dissémination, puis qu'à partir d'une certaine taille, la proportion des animaux porteurs de métastases croît rapidement. Il existe donc une taille critique à partir de laquelle s'effectue la dissémination. Les travaux de Koscielny et Tubiana sur 3 000 patientes ont montré qu'en moyenne la durée médiane de la phase occulte des métastases est d'environ 4 ans [36]. Mais cette règle n'est pas toujours valable, on peut avoir des métastases surtout ganglionnaires avec des cancers T1.

## **4-Cascade métastatique**

Tous les cancers du sein n'ont pas la capacité de disséminer dans l'organisme. Les métastases apparaissent au terme d'une série d'étapes comportant le détachement d'une cellule ou d'un amas cellulaire, leur passage dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, la survie de l'embolie dans le lit vasculaire, l'arrêt dans un capillaire de l'organe cible. À cet endroit, le processus comporte les trois étapes suivantes :

**1-l'embolie néoplasique** adhère à l'endothélium vasculaire, il provoque ensuite le retrait des cellules endothéliales et, par une protéolyse locale de la paroi vasculaire, le passage des cellules tumorales à travers un orifice pratiqué dans la matrice extracellulaire.

**2-Ultérieurement,** la croissance des métastases est assurée par des facteurs activant la division cellulaire et créant une néo vascularisation. Comme pour la tumeur primitive, ces facteurs sont sécrétés par les cellules cancéreuses (mode autocrine) ou par le stroma environnant (mode paracrine) [37].

**3-Pour que cette cascade métastatique** réussisse, les cellules cancéreuses ont acquis un phénotype adapté et capable d'assurer la survie de la cellule dans ses différentes étapes et la résistance vis-à-vis des défenses immunitaires de l'organisme. Il existe une biologie spécifique des cellules cancéreuses métastatiques qui sont riches en protéases, en fibronectine ou facteur d'adhésion et en facteurs de croissance [38]. De nombreux auteurs ont démontré la circulation de cellules cancéreuses dans le sang avant, pendant et après une intervention chirurgicale pour cancer du sein, dans 33 à 44 % des cas [39, 40]. Weiss a développé en 1982 ce concept d'inefficacité métastatique [41]. La grande partie des cellules néoplasiques circulantes n'ont pas acquis le phénotype adapté à leur survie et sont détruites. D'autres ne se développent pas. Les autopsies des patientes ayant eu un cancer du sein ont démontré l'existence de métastases dormantes pour lesquelles on évoque un équilibre entre la prolifération tumorale et l'apoptose cellulaire.

## **5-Aspects biologiques et moléculaires de la cancérogenèse mammaire**

### **5.1 PROCESSUS GÉNÉRAL**

Depuis 15 ans, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de préciser les altérations géniques observées dans les cancers du sein et dans leurs précurseurs histologiques. Chaque étape du processus cancéreux est sous la dépendance d'événements génétiques spontanés ou induits par des agents mutagènes. Les anomalies génétiques le plus fréquemment observées dans les cancers du sein sont soit des amplifications géniques, se traduisant par une augmentation du nombre de copies au-delà des deux normalement présentes, soit des délétions géniques ou perte de un ou plusieurs gènes contigus. Les mutations sont de deux types :

- certaines vont activer des proto-oncogènes existant dans le patrimoine d'une

cellule : les formes mutées de ces gènes sont dénommées oncogènes

- d'autres mutations détruisent un gène inhibant par exemple la division cellulaire : ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs ou
- Anti-oncogènes : il en résulte une dysrégulation de la prolifération cellulaire et l'acquisition de propriétés nouvelles.
- La survenue de mutations génétiques est un phénomène fréquent au cours de la vie. Les espèces vivantes ont acquis des systèmes efficaces de réparation des altérations génétiques. Ainsi, la progression des cellules mutées vers un cancer n'est pas inéluctable, des cellules dysplasiques pourraient régresser et des cellules transformées pourraient rester quiescentes. L'activation et la coopération de plusieurs oncogènes, de même que l'application multiple d'agents de promotion, sont le plus souvent nécessaires à l'expression complète du phénotype cancéreux.
- Au fil des divisions successives, de nouvelles mutations se produisent dans la population cellulaire tumorale. En général, les mutations génétiques augmentent à chaque réplication, aggravant la malignité tumorale. Il en résulte une plus ou moins grande hétérogénéité des populations cellulaires dans le cancer primitif et dans les métastases. Finalement, le clone cancéreux se caractérise par une instabilité génétique variable selon les malades et dans le temps.
- Les lésions génétiques des cancers invasifs du sein font l'objet de nombreuses études et publications. Plusieurs gènes ont été incriminés dans le cancer mammaire. La fonction cellulaire et le rôle de ces gènes dans la carcinogenèse sont encore mal connus. On ignore si ces gènes sont impliqués à des stades précoces ou tardifs de l'histoire des cancers du sein. [42].

## **5.2 ONCOGÈNES DU CANCER DU SEIN**

Plusieurs gènes ont été incriminés, dont le rôle dans la carcinogenèse est en cours de description. Ceux qui paraissent à ce jour les plus importants sont décrits ici.

### **5.2.1 Gène c-erbB-2 ou HER-2 ou neu**

Il est situé sur le chromosome 17 (17q21) [43]. Il code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase intrinsèque, qui est un membre de la famille des FGF [44]. La surexpression de ce gène se traduit par une augmentation du nombre de copies au-delà des deux normales. Le gène est amplifié dans 20 à 30 % des cancers invasifs du sein. Son activation est un signe de mauvais pronostic [45,46]. Le gène c-erbB-2 est retrouvé amplifié dans 60 à 100 % des comédocarcinomes in situ. En revanche, cette mutation n'est pas retrouvée dans les hyperplasies atypiques, ni dans le carcinome lobulaire in situ [47,48]. Au total, l'activation de ce gène paraît intervenir dans la progression des cancers in situ de type comédonien vers le cancer invasif. Par contre, le gène c-erbB-2 n'est pas activé dans un grand nombre de cancers invasifs. Ce fait est troublant et laisse à penser que d'autres mécanismes peuvent intervenir dans les cancers invasifs de type non comédonien [47].

### **5.2.2 Oncogène c-erbB-1**

Ce gène est situé sur le chromosome 7 (7q21) [44]. Il code aussi pour une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase intrinsèque. Il est apparenté à un récepteur membranaire d'un facteur de croissance (EGFR) et aux récepteurs du (TGF). L'oncogène c-erbB-1 est surexprimé dans 40 à 50 % des cancers invasifs.

### **5.2.3 Oncogène ras**

Il s'agit d'une famille de gènes produisant des protéines intervenant dans la transduction intracellulaire des signaux. Les mutations des protéines ras sont communes beaucoup de cancers et observées dans 30 à 80 % des cancers du sein. Les mutations des gènes ras pourraient intervenir dans la progression des hyperplasies atypiques vers les cancers invasifs [49].

#### 5.2.4 Famille myc

La famille des oncogènes myc agit comme un régulateur central de la prolifération et de la différenciation cellulaire [50]. L'amplification ou la surexpression de c-myc est rapportée dans 6 à 40 % des cancers du sein. La plupart des auteurs relie c-myc surexprimé aux tumeurs les plus agressives et en particulier à l'envahissement ganglionnaire massif et en la probabilité de récurrences [51]. Pour Hehir, l'expression de c-myc serait un marqueur de risque de cancer du sein, notamment pour les patientes ayant une mastopathie bénigne [52].

#### 5.2.5 Oncogène CYC D-1 (del-1 /INT2/hst)

Il est situé sur le chromosome 11 (région 11q13) qui contient les proto-oncogènes INT2 et hst1. L'oncogène CYC D-1 code pour des membres de la famille des (FGF). L'amplification de cet oncogène a été détectée dans 15 % des cancers du sein. L'absence d'amplification de ce gène est considérée comme un facteur de bon pronostic. Des variations de ce gène ont été observées, impliquant de nombreuses formes mutantes.

### 5.3 FACTEURS DE CROISSANCE

Ils sont sécrétés par la cellule cancéreuse mammaire ou par les cellules du stroma, en particulier les fibroblastes. Ils agissent en se fixant sur leurs récepteurs situés sur les membranes cellulaires et ont pour effet de réguler ou d'accélérer la prolifération cellulaire.

#### 5.3.1 Facteur ou « transforming growth factor » alpha (TGF $\alpha$ )

C'est un facteur de croissance positive. Il augmente la prolifération de l'épithélium glandulaire mammaire normal et des cancers in vitro. Il se fixe sur les récepteurs à l'EGFR. TGF alpha est retrouvé dans 50 à 70 % des cancers du sein et constitue un facteur de mauvais pronostic [44, 53]. Le TGF alpha est présent dans les lésions précancéreuses à des taux très élevés entre 87 et 100 %. Dans les seins normaux son taux est faible, entre 0 et 8 %. La méta-analyse récente de Klijn ne semble pas confirmer totalement la valeur pronostique de l'EGFR [54].

### **5.3.2 Facteur ou « transforming growth factor » beta (TGF $\beta$ )**

C'est un facteur de croissance négative dont le récepteur membranaire est inconnu. Il a pour propriétés d'inhiber la prolifération et de réguler la différenciation. Il serait sécrété de manière autocrine et paracrine. TGF  $\beta$  a été retrouvé dans les stades initiaux des cancers invasifs. Ce facteur est associé aux tumeurs hormonodépendantes et répondant au tamoxifène.

### **5.3.3 Famille « insuline like growth factor » (IGF 1)**

Ce facteur de croissance positive stimule la croissance cellulaire [53]. Il est mitogène pour les cellules cancéreuses mammaires en culture [54]. Sécrété par le stroma avoisinant, IGF 1 induirait l'oncogène cycD1 [55]. IGF 1 est augmenté dans 40 % des cancers et dans 50 % des lésions d'hyperplasies atypiques [56]. Il est associé aux récepteurs hormonaux positifs. Ces peptides possèdent des analogies structurales avec les produits des proto-oncogènes hst et int.

### **5.3.4 Famille « fibroblast growth factor » (FGF)**

Il s'agit d'une famille nombreuse dont neuf membres au moins ont été identifiés. Ces peptides possèdent des analogies structurales avec les produits des proto-oncogènes hst et int. FGF est mitogène pour les cellules en culture et serait impliqué dans l'angiogenèse et le pouvoir métastasant [57, 58]. Il agirait en induisant l'oncogène cyc- D1. Ce facteur est sécrété par les cellules myoépithéliales de la membrane basale.

## **5.4 GÈNES SUPPRESSEURS DE TUMEURS (ANTIONCOGÈNES)**

L'inactivation ou la perte de ces gènes et de l'expression de leur produit conduit également à la cancérisation. Le mécanisme d'oncogenèse implique l'inactivation des deux copies du gène placé sur chaque allèle. Du fait de leur récessivité, les gènes suppresseurs sont généralement impliqués dans les cancers familiaux. La perte d'activité des gènes suppresseurs de tumeur est observée dans les cancers du sein au niveau du gène de la protéine p53 et du gène suppresseur du rétinoblastome ou gène Rb.

### 5.4.1 Gène de la p53

Il est un régulateur négatif de la division cellulaire. Il agit avec deux mécanismes c'est un facteur de transcription se liant spécifiquement à des séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN), un gène cible a été identifié, c'est le gène WAF 1 codant pour une protéine antiproliférative par arrêt des mitoses en phase G1. En cas d'échec de la réparation cellulaire permis par le blocage en G1, p53 favorise l'apoptose de la cellule [42]. L'antioncogène p53 est localisé sur le chromosome 17 (17 p 1-3) [59]. L'atteinte du gène de la p53 conduit à la production de formes mutées de p53 qui sont inactives [60]. Leur production excessive conduit à des taux élevés de protéine p53 dans le noyau cellulaire. Les formes mutées de p53 sont retrouvées dans 50 % des cancers invasifs du sein. L'hyper expression de p53 est un indice de mauvais pronostic et d'agressivité tumorale [47]. La protéine p53 est retrouvée dans 33 à 65 % des comédocarcinomes et à des taux de 0 à 25 % dans les autres cancers in situ [61, 62]. Le gène p53 est corrélé avec la surexpression de l'oncogène c-erbB-2 [63] et avec l'absence de récepteurs hormonaux [64].

### 5.4.2 Gène du rétinoblastome (RB1)

Le gène suppresseur des tumeurs du gène RB1 est localisé sur le chromosome 13 q 14 [65]. Il code pour une protéine impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la transcription des proto-oncogènes c-fos ou c-myc, ce qui détermine l'entrée dans la phase S du cycle cellulaire. Le point d'impact est le point de restriction défini comme le moment de la phase G1 où la division cellulaire devient indépendante des facteurs de croissance et des cyclines D1. Le mécanisme est la phosphorylation variable de la protéine RB. Selon l'hypo- ou l'hyper phosphorylation, on observe le blocage en G1 ou la progression dans le cycle. Des délétions du gène r-B1 ont été observées dans 10 à 15 % des cancers invasifs du sein [66].

### **5.4.3 Gènes de prédisposition familiale**

Trois gènes principaux sont impliqués dans la transmission héréditaire des cancers du sein chez la femme.

#### ➤ **Gène breast cancer 1 (BRCA1)**

Ce gène a été cloné [65]. Il est localisé sur le bras long du chromosome 17 (région 17q21). Le gène BRCA1 appartiendrait à la famille des gènes suppresseurs de cancer [67]. Il est impliqué dans la majorité des familles ayant un cancer familial du sein ou un syndrome associant cancers du sein et de l'ovaire [68]. Le risque pour les femmes de ces familles d'avoir un cancer est très élevé et à un âge plus jeune que le cancer sporadique [65]. On recommande de débiter le dépistage par mammographie 10 ans avant l'âge du cancer le plus précoce de la famille. Les personnes porteuses du gène muté sont aussi exposées à un risque accru de cancer du côlon et de la prostate.

#### ➤ **Gène BRCA2**

Il est situé sur le chromosome 13 (région 13q12-13) [69]. Il est impliqué dans 50 % des cancers familiaux du sein. Ce gène se situerait à proximité du gène RB1.

#### ➤ **Gène TP53**

Il est impliqué dans le rare syndrome de Li-Fraumeni. Il est localisé sur le locus 17q13.

### **5.4.4 Autres gènes**

D'autres gènes de susceptibilité sont à découvrir pour expliquer les cas familiaux dans lesquels on ne retrouve pas d'anomalie des gènes précédents, ce qui montre une nouvelle fois la grande hétérogénéité des cancers mammaires [70].

### **5.4.5 Gène de l'ataxie-télangiectasie**

L'*ataxia telangiectasia muted* (ATM) a été localisée sur le chromosome 11q22-23 [71]. La description de ce gène a confirmé la notion clinique de risque chez les femmes apparentées à un patient souffrant de cette maladie [72]. Le gène ATM pourrait être impliqué dans des cancers sporadiques.

## **6-Période clinique des cancers mammaires**

### **6.1 PROCESSUS GÉNÉRAL**

C'est le temps d'observation de la maladie entre le diagnostic et la guérison ou le décès des malades. Le diagnostic des cancers du sein est fait à une date variable selon le siège superficiel ou profond de la tumeur dans le sein, le volume de la glande, la morphologie de la patiente, et la qualité du dépistage. [42].

#### **6.1.1 Seuil d'émergence**

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, les cancers étaient traités à un stade avancé devant des tumeurs volumineuses, ulcérées à la peau ou en phase métastatique [73]. De nos jours, le diagnostic de cancer du sein est le plus souvent encore fortuit devant une masse du sein, mais dans 20 % des cas, il est révélé par une mammographie de dépistage. Découverte par les femmes elles-mêmes, la tumeur mammaire est détectable lorsqu'elle mesure 2 cm pour une tumeur profonde, 1 cm pour un cancer proche de la peau. On insiste avec raison sur l'intérêt du diagnostic précoce par la mammographie qui détecte des tumeurs infra cliniques inférieures à 1 cm, voire à 0,5 cm, ce qui correspond à la définition de « cancer minime ». Dans ces conditions, le seuil d'émergence minimal est d'environ 1 cm<sup>3</sup> de tissu tumoral, ce qui correspond à 10<sup>9</sup> cellules. La taille de la tumeur primitive au moment du diagnostic est un facteur important dans la survenue des métastases et le pronostic global de la maladie. Selon les calculs de Kocielny et Tubiana, si les malades avaient été traitées 12 mois plus tôt qu'au moment où elles l'ont été, le nombre de malades ayant ultérieurement des métastases aurait pu être réduit du tiers [74]

#### **6.1.2 Taux de croissance des cancers du sein**

Les études de cinétique tumorale ont d'abord été effectuées sur des métastases pulmonaires. En mesurant, sur des radiographies successives, la taille des métastases, Collins a démontré que le volume croissait à vitesse constante selon un mode

exponentiel [1]. La croissance est exprimée en temps de doublement tumoral (TDT). Le TDT est le temps nécessaire à une tumeur pour doubler son diamètre et non son volume. Ultérieurement, le suivi de la taille des tumeurs mammaires sur des mammographies effectuées à quelques semaines ou mois d'intervalle a permis à différents auteurs de mesurer, sur un total de 500 malades, le temps de doublement des tumeurs primitives [75,76,74]. *Pour le cancer primitif*, la valeur médiane est égale à 7 mois au moment du diagnostic avec une grande dispersion, l'intervalle de confiance était de 4 à 12 mois avec des valeurs extrêmes de 0,5 à 28 mois. Selon le modèle de croissance exponentiel, ceci correspond à une durée de vie occulte de 6 à 12 ans avec un intervalle de confiance allant de 4 à 20ans [77,78].

En moyenne, la durée médiane de la phase occulte de la vie des métastases est d'environ 4 ans. Cette durée de 4 ans est par ailleurs en accord avec l'expérience clinique sur laquelle la période de risque pour une rechute après traitement initial est d'environ 5 ans et que le risque, sans disparaître, décroît ensuite notablement [36, 78]. La grande dispersion des courbes de croissance tumorale rend compte des observations cliniques. Il y a en effet peu de cancers dont l'évolution soit aussi variable et imprévisible. Parfois la maladie évolue en quelques mois vers la mort. En quelques semaines, un nodule à peine perceptible peut devenir une masse volumineuse. Dans ces cas, la tumeur récidive souvent et résiste aux thérapeutiques À l'inverse, pour d'autres patientes, la courbe de croissance est moins pentue, la tumeur grossit lentement et, même parfois tardivement traitées, ces patientes guérissent sans métastases.

## 7- Répartition topographique

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéroexterne dans 38,5 % des cas, suivi de la région centrale. Les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité de tissu glandulaire toujours plus présent dans la partie centrale et supéroexterne. Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (dans 1 à 2 % des cas).

### 7.1 EXTENSION LOCALE

À partir des ductules, le cancer s'étend par trois voies : par extension directe au tissu glandulaire et graisseux voisin, vers le revêtement cutané ou le muscle grand pectoral auxquels il peut se fixer. La tumeur se développe dans les zones de moindre résistance, produisant un contour stellaire plus souvent qu'une forme arrondie, par les canaux galactophores vers le mamelon : c'est particulièrement le cas des cancers intra canaux, dans une variété particulière, les comédocarcinomes, les cellules se mortifient dans la lumière des canaux, le produit de nécrose se calcifie en « bâtonnet » ou en « fourche », constituant un foyer de microcalcifications par les canaux lymphatiques vers les ganglions satellites et les veinules de voisinage vers le système cave supérieur, ces embolies vasculaires, détectables sur les coupes histologiques, sont un signe en faveur d'une dissémination à distance. La taille de la tumeur mammaire, l'invasion de la peau et de la paroi thoracique déterminent la classification clinique des cancers du sein (*classification TNM*). Les formes inflammatoires ont un mauvais pronostic, le plus souvent dû à un envahissement massif de l'aisselle, au blocage du flux lymphatique et à la présence de cellules carcinomateuses dans le plexus lymphatique du derme. La lymphangite néoplasique dermique est diagnostiquée par une biopsie cutanée. D'autres formes sont dites évolutives, car les tumeurs sont, au diagnostic, volumineuses et de croissance rapide lorsqu'on interroge les patientes. Elles sont classées T3 dans le système TNM. Ces tumeurs traduisent la voie rapide de la cancérisation où la vitesse de croissance est élevée. [42].

## 7.2 Multifocalité et multicentricité.

Les cancers mammaires dérivent en principe d'une seule cellule ayant acquis le phénotype cancéreux et qui, par divisions successives, constitue le clone malin. Le cancer est une maladie monoclonale [79]. Cependant, de nombreuses études comme celle de Gump et al [80, 81] ont montré qu'il existe des cancers multiples pour 19 % des patientes ayant un cancer canalaire invasif, 81 % des cancers intracanaux et 50 % des cancers lobulaires.

La multifocalité est définie comme la présence de localisations invasives ou in situ dans le même quadrant du sein. Des études de clonalité ont confirmé l'origine monoclonale de ces foyers multiples et séparés par des zones de tissu sain [79]. L'extension pourrait s'effectuer par voie canalaire, expliquant la forme triangulaire à sommet mamelonnaire de ce type de lésions. La multifocalité croît avec la taille de la tumeur primitive, respectivement 12 et 23 % selon qu'elle est supérieure ou inférieure à 2 cm [82, 83, 84, 85].

La multicentricité est la présence dans le sein de tumeurs dans des quadrants différents. Il peut s'agir de cancers multiples [86]. Cette situation est rare. Multifocalité et multicentricité sont des obstacles aux traitements conservateurs et sont, avec l'insuffisance de résection chirurgicale, à l'origine des récidives intramammaires (RIM).

## **8-ENVAHISSEMENT LYMPHOGANGLIONNAIRE**

### **8.1 Processus général**

Les cellules cancéreuses pénètrent dans le réseau lymphatique existant autour de la tumeur ou quand la tumeur atteint le plexus dermique. Après la traversée de la paroi vasculaire, les embolies de cellules néoplasiques suivent le courant lymphatique et s'arrêtent dans les sinus périphériques des ganglions satellites de la glande mammaire. Les étapes de l'invasion des ganglions sont les suivantes : Le stade de micro métastase sinusale sous forme d'un amas de moins de 2 mm de diamètre parfois, la métastase se réduit à quelques cellules isolées décelées par des méthodes d'immunohistochimie Le stade de métastase parenchymateuse où la tumeur envahit toute la structure du ganglion sous forme massive ou multifocale, Le stade de rupture capsulaire (RC) lorsque la métastase est volumineuse, le risque de RC augmente avec le nombre de ganglions envahis.

### **8.2 L'envahissement axillaire**

L'envahissement axillaire se fait le plus souvent de manière ordonnée et régulière, d'abord vers les ganglions situés à la base de l'aisselle, en dehors du muscle petit pectoral (niveau I de Berg) [83]. Le petit pectoral servait de repère dans l'étude anatomique des pièces de mastectomies selon la technique de Halsted qui comportait l'ablation des deux muscles pectoraux quand ce groupe est envahi, l'extension se fait vers les ganglions du groupe central, en arrière du muscle petit pectoral (niveau II), puis vers les ganglions du sommet de l'aisselle ou sous-claviculaires (niveau III), Sur 539 cas, Veronesi et al ont mis en évidence seulement 3,8 % de distribution irrégulière, sautant les premiers relais ou des relais intermédiaires. Quand le niveau I est métastatique, les autres niveaux sont envahis dans plus de 40 % des cas, ce qui justifie des curages des trois niveaux lorsqu'un ganglion est macroscopiquement envahi [84].

### **8.3 Relation entre taille tumorale et envahissement**

#### **axillaire**

Environ 40 à 50 % des cancers du sein de stade I et II ont des ganglions axillaires pathologiques [85]. L'incidence des métastases ganglionnaires axillaires (N<sup>+</sup>) augmente avec la taille de la tumeur primitive [36, 82] (*tableaux VII, VIII*) Selon une revue récente, l'incidence des N<sup>+</sup> axillaires dans les tumeurs de taille inférieure à 1 cm a été observée entre 3 et 22 % des séries, et pour des tumeurs inférieures à 0,5 cm, entre 0 et 11 % [123]. Dans plusieurs études, le risque d'envahissement axillaire est de 9 % quand la tumeur mammaire est infra clinique et de 20 % quand elle est palpable [86, 87].

### **8.4 Ganglions sous-claviculaires**

Du niveau III de Berg, ils sont le plus souvent envahis par continuité avec les ganglions des niveaux I et II. Dans 2,2 % des cas, on observe un saut du niveau I au niveau III (*skip* métastase). L'envahissement isolé du niveau II est exceptionnel, 0,4 % des cas selon Veronesi [84]. Si le niveau III est atteint, le risque d'atteinte sus-claviculaire et de métastases à distance est élevé, de 19 à 33 % [88, 89]. L'envahissement des ganglions sus-claviculaires classe les patientes en stade métastatique (M1 de la classification TNM).

### **8.5 Ganglion de Rotter**

Il est situé entre les muscles petit et grand pectoral, sur le trajet des canaux lymphatiques qui traversent les pectoraux. Son atteinte isolée est très rare et ne justifie pas le sacrifice des muscles, comme le préconisait autrefois l'intervention de Halsted. Néanmoins, le ganglion inter pectoral de Rotter doit être exploré lorsqu'un envahissement ganglionnaire axillaire est évident ou devant des tumeurs classées T3. Dans ces cas, le risque d'envahissement a été évalué entre 2,3 % [90] et 11 % [91].

### **8.6 Adénopathie axillaire précessive**

Cette situation assez rare correspond au cas où le cancer primitif se développe moins vite que sa métastase ganglionnaire. La preuve de l'origine mammaire peut être obtenue par l'imagerie, par immunohistochimie de la métastase ganglionnaire à la recherche de récepteurs hormonaux.

### **8.7 Valeur de l'examen clinique dans le diagnostic de l'envahissement axillaire**

L'envahissement initial est souvent indétectable, au moins un tiers des patientes sont classées N0, c'est-à-dire n'ayant pas de ganglion axillaire cliniquement pathologique. Elles ont en fait un envahissement microscopique retrouvé à l'examen microscopique de la pièce opératoire. À côté de ces faux négatifs de l'examen clinique, il y a des faux positifs où les ganglions sont hypertrophiés et palpables en raison de réactions de type inflammatoire (hyperplasie folliculaire et réticulohistiocytose sinusale). Selon Fisher, les faux négatifs sont de 40 %, avec, dans 20 % des envahissements, plus de quatre ganglions et des faux positifs de 30 % [92]. Dans une étude récente [93], le taux de faux négatifs est de 15 % (188/1 253), celui des faux positifs est de 51 % (89/174).

### **8.8 Envahissement de la chaîne mammaire interne (CMI)**

Ces ganglions sont situés autour du pédicule vasculaire mammaire interne, en arrière des deuxième, troisième et quatrième cartilages costaux, à 1,5 cm du bord latéral du sternum. Les métastases aux ganglions de la CMI sont rares dans les cancers des quadrants externes de stade I (N<sup>-</sup> ou sans ganglion pathologique). L'atteinte mammaire interne est plus fréquente dans les cancers centraux et des quadrants internes, et surtout en cas d'envahissement des ganglions axillaires [94]. Le risque est proportionnel au nombre de ganglions axillaires pathologiques et selon la localisation (*tableau IX*) : de 12 à 21 % si moins de quatre ganglions envahis, de 22 à 70 % si plus de quatre ganglions [72] envahis.

### **8.9 Envahissement de la chaîne sus-claviculaire**

Les ganglions envahis par un cancer du sein sont situés en arrière et au-dessus de la partie interne du creux sus-claviculaire en arrière du muscle sterno-cléido-mastoïdien.

L'envahissement se fait lorsque les ganglions axillaires hauts et mammaires internes sont eux-mêmes envahi. L'atteinte sus-claviculaire a un pronostic grave comparable aux cancers métastatiques (M<sup>+</sup> dans la classification internationale) [88].

## **9-ENVAHISSEMENT MÉTASTATIQUE**

La survenue de métastases est l'événement majeur de l'histoire naturelle des cancers du sein, car en l'état actuel de la thérapeutique, les traitements des métastases sont à visée palliative, et bien que d'importantes rémissions puissent être obtenues, le pronostic vital est toujours engagé.

### **9.1 Processus général**

Les métastases synchrones décelables au primo traitement sont les plus rares. Le plus souvent, elles apparaissent de manière différée après un intervalle de temps variable pendant lequel les malades ont le sentiment d'être guéries. Les métastases métachrones d'apparition différée se développent à partir d'îlots cellulaires existant au moment du diagnostic, trop petits pour être décelés par les moyens actuels du bilan pré thérapeutique [37]. La mise en évidence de cellules épithéliales malignes dans la moelle osseuse de malades à un stade apparemment localisé en apporte la preuve [95, 96, 97]. On peut en rapprocher les micro métastases des ganglions axillaires décelées par immunohistochimie [98,99]. La majorité des patientes avec une rechute métastatique n'ont pas de récurrence locorégionale. Les cellules ayant donné des métastases proviennent bien de la tumeur initiale. Ces faits illustrent le concept de cancer du sein comme maladie générale.

## 9.2 Relations entre le volume de la tumeur mammaire et la survenue des métastases

Expérimentalement, il existe une taille critique du cancer primitif à partir de laquelle s'effectue la dissémination. Koscielny et al ont confirmé cette donnée sur la série de patientes traitées à l'Institut Gustave Roussy entre 1953 et 1975. Cette série inclut les patientes ayant des métastases au premier examen. Ces malades n'ont pas reçu de chimiothérapie, ce qui aurait pu fausser les résultats. Le risque de métastases contemporaines ou d'apparition retardée croît proportionnellement à la taille de la tumeur mammaire. Parmi les patientes opérables non métastatiques au diagnostic (*tableau X*), le risque de métastases occultes est faible mais existant même pour les cancers infra centimétriques

### 9.3 Date de rechute métastatique

Selon les études de cinétique des cancers du sein, la durée de la vie occulte des métastases du cancer du sein a été évaluée en moyenne à 4 ans [36, 100, 76]. Ceci est confirmé par les études cliniques qui ont montré que la période de risque métastatique est d'environ 5ans après le primo traitement. Ensuite, le risque, sans disparaître, décroît. Les métastases très tardives, en particulier sur le squelette, peuvent être observées jusqu'à plus de 20 ans. Une récente analyse portant sur 1173 patientes traitées entre 1964 et 1980 par mastectomie seule et sans traitement adjuvant, et suivies pendant 15 à 20 ans, a montré un double pic de distribution des métastases. Il y a un premier pic à 18 mois, un nadir à 50 mois et un deuxième pic à 60 mois. Ensuite, l'incidence descend lentement jusqu'à la quinzième année. Les patientes avec les tumeurs les plus volumineuses récidivent dans le premier pic, celles avec des tumeurs plus petites également dans les deux pics. Demicheli et Retsky proposent l'hypothèse d'une quiescence métastatique. La tumeur elle-même ou des facteurs environnementaux pourraient induire une croissance tardive du micro métastases. Dans

d'autres hypothèses, il peut s'agir de cancers à potentiel de croissance plus ou moins rapide ou de biais de temps perdu. L'intervalle libre est la période de temps entre le primo traitement et la rechute métastatique. C'est un élément primordial du pronostic et du traitement des malades en phase métastatique [89]. Un intervalle libre et long témoigne d'une croissance lente, d'un type histologique bien différencié et d'une probabilité d'hormonodépendance. Les métastases très tardives relèvent de la voie lente des cancers du sein. Au contraire, dans les cancers évolutifs ou lorsque les critères du pronostic initial sont mauvais, les événements se précipitent, l'intervalle libre est court.

#### **9.4 Sièges des métastases des cancers du sein**

Tous les organes peuvent être atteints, mais plus particulièrement le squelette, l'appareil pleuropulmonaire et, à un degré moindre, le foie et le cerveau (*tableau XI*) [35]. La voie de dissémination sanguine est le système cave supérieur soit par invasion vasculaire au niveau de la tumeur, soit par les canaux lymphatiques qui se jettent dans le confluent des veines jugulaires à la base du cou. Les pleurésies métastatiques sont plus fréquentes du côté homolatéral au cancer du sein. Ce fait est lié à l'envahissement rétrograde des plexus lymphatiques sous-pleuraux à partir des adénopathies mammaires internes. Un mécanisme identique est probable dans les lymphangites néoplasiques bronchiques et les miliaires malignes du poumon. Les données anatomiques ne permettent pas d'expliquer à elles seules la rareté de certaines localisations comme les muscles ou l'existence d'autres métastases, par exemple aux ovaires. On a évoqué plusieurs mécanismes :

- l'absence de facteurs de croissance adéquats
- l'absence de déterminant spécifique d'adhésion à l'endothélium vasculaire
- l'attraction par chimiotactisme des cellules circulantes par des facteurs solubles sécrétés par l'organe-cible.

### **9.5 Aspect moléculaire de la dissémination métastatique**

Il est possible de corrélérer les capacités métastatiques à l'acquisition d'anomalies génétiques aboutissant à un phénotype métastatique. Ce phénotype permet aux cellules de produire ou de stimuler la sécrétion de facteurs de croissance, de récepteurs membranaires de facteurs de croissance, de facteurs de mobilité ou de protéases. Les oncogènes du phénotype métastatisant n'ont pas tous été identifiés et leur rôle est en cours de description. L'amplification de c-erb-B2 a été associée au nombre de métastases ganglionnaires, de même que l'amplification de l'oncogène int-2. Les phénomènes d'inefficacité métastatique et de quiescence évoquent des équilibres entre activateurs et inhibiteurs de croissance des métastases (rôle des métalloprotéases et de leurs inhibiteurs ou TIMP 1 et 2). La régression spontanée de métastases observée dans d'autres tumeurs (néphroépithéliome) est rare dans le cancer du sein.

## **10-Survie après la survenue des métastases**

En dépit de l'incapacité actuelle de guérir la plupart des cancers mammaires métastatiques, le traitement palliatif permet de produire de longues rémissions et d'améliorer la qualité de vie. Il est difficile de calculer la survie après la survenue des métastases car le moment de leur découverte dépend des modalités de la surveillance. Il existe des biais du temps perdu selon que l'on surveille par des bilans exhaustifs et répétés ou que l'on attende l'apparition des premiers symptômes pour en faire le diagnostic. Probablement, la longueur totale de la survie n'est pas modifiée de manière sensible par les modalités de la surveillance et le moment du traitement des métastases. Après les corrections du biais du temps perdu, la durée moyenne de survie après la survenue de métastases est en moyenne de 26 mois, soit environ le double de celle obtenue dans les années 1960, ce qui témoigne de l'effort thérapeutique [102].

## 11 – Histoire naturelle des récidives locorégionales

Après mastectomie, les récidives dans la cicatrice, la paroi thoracique ou l'aisselle s'observent dans environ 5 à 6 % des cas. Le pronostic vital est le plus souvent engagé, non par la récidive locale elle-même, mais parce que 50 % des (RLR) sont associées à des métastases à distance et que jusqu'à 80 % des malades en présenteront ultérieurement. Les RLR après mastectomie sont corrélées aux facteurs initiaux du pronostic : tumeurs classées T3-T4, envahissement de quatre ganglions axillaires et plus, grade histologique élevé. Après CMCfd, les RIM sont d'une autre nature et bénéficient d'un pronostic plus favorable. Les taux de survie à 5 ans après reprise thérapeutique sont comparables à ceux que l'on aurait pu obtenir par une mastectomie, entre 60 et 80 % à 5 ans selon les séries [103 104, 105, 106]. Cependant, le risque de présenter des métastases est supérieur dans le groupe des malades ayant une RIM, par rapport au groupe sans RIM. Le RR a été évalué à 3,41 dans l'étude du NSABP [37] et à 4,62 dans celle du Milan NCI [89]. Le taux de récidives mammaires après CMC est en moyenne de 1 à 1,5 % par an. Dans l'expérience suédoise, Dalberg et al ont observé, dans une série de 759 patientes traitées par CMC, un taux cumulatif à 10 ans de 9 % pour les patientes d'âge supérieur à 50 ans et de 18 % pour les patientes plus jeunes [107]. La majorité des RIM surviennent dans le même quadrant que la tumeur initiale [89], ce qui est en faveur d'une exérèse initiale insuffisante [101]. Le risque augmente avec le degré de conservation du sein, 15 % après quadrantectomie, 20 % après segmentectomie, 37 à 43 % après tumorectomie [89]. La radiothérapie post-opératoire réduit le taux à 5 ans de récidive locale d'environ 30 à 14 % [158]. Les facteurs prédictifs de RIM après traitement conservateur ont été étudiés par des analyses multivariées. Les facteurs qui ressortent sont un âge au primo traitement inférieur à 50 ans, l'absence de radiothérapie post-opératoire, l'envahissement massif des ganglions axillaires, des berges d'exérèse envahies et l'association avec un carcinome intra canalaire extensif [108].

## 12-GUÉRISON ET MORT

*La survie spontanée des cancers du sein non traités* repose sur des données historiques. L'étude classique de Bloom et al a porté sur une série de patientes observées entre 1805 et 1933 [109]. Aucune de ces patientes n'avait eu de traitement chirurgical ou médical, 97 % avaient, au moment du diagnostic, des cancers très évolués de stade 3 et 4 et la majorité mouraient dans les années suivantes. Cependant, 3,6 % d'entre elles avaient des survies spontanées longues, ce qui témoigne de la chronicité de certaines formes de cancer, 3,6 % d'entre elles étaient vivantes avec leur maladie à 10 ans [109]. *La guérison après traitement des cancers* est en général appréciée par les taux de survie globale ou de survie sans récurrence à la cinquième année. Pour les cancers du sein, un certain nombre de métastases mortelles apparaissent tardivement. De ce fait, les résultats des traitements et des études randomisées sont établis en survie globale et en survie sans récurrence à 5 et 10 ans. Les causes de la mort ont été recherchées par des autopsies de malades décédées du cancer du sein. Ces études ont confirmé la fréquence des métastases non suspectées par les bilans cliniques et l'envahissement de la plupart des organes. *Les causes les plus fréquentes de la mort*, outre l'extension générale, sont des insuffisances viscérales, cardiaques, pulmonaires, hépatiques. Les échecs locorégionaux sont assez rares, mais des sources de morbidité importantes. Les récurrences axillaires ou sus-claviculaires génèrent des lymphœdèmes massifs ou des douleurs plexiques. Les masses parasternales sont en relation avec des récurrences ganglionnaires de la chaîne mammaire interne. Il est devenu exceptionnel d'observer les formes historiques comme le squirrhe en « cuirasse » envahissant la paroi thoracique ou évoluant sous forme de nodules de perméation sur les faces antérieure et postérieure du thorax. Ce fut le cas d'une des reines de France, Anne d'Autriche, mère de Louis XIV.

## 13-HISTOIRES PARTICULIÈRES

Certains cancers du sein méritent une description spécifique, soit en raison d'une histoire naturelle favorable, c'est le cas des cancers in situ et d'autres types histologiques non communs soit, au contraire, parce qu'elles témoignent d'une malignité spécifique.

### 13.1 Cancer canalaire in situ (CCIS)

Les connaissances sur les formes précoces des cancers du sein et les précurseurs histologiques ont beaucoup progressé au cours des 20 dernières années [37, 110, 111, 112]. Auparavant, on décrivait le comédocarcinome in situ qui se présentait comme une masse palpable et bénéficiait d'un meilleur pronostic que les autres cancers. Dans d'autres cas, le cancer papillaire in situ était révélé par un écoulement mammelonnaire ou une maladie de Paget du mamelon. Le développement de campagnes de dépistage et l'amélioration de la qualité des mammographies ont permis d'identifier des formes précoces et d'étudier leur histoire naturelle. Actuellement, de plus en plus de CCIS sont diagnostiqués à un stade infra clinique [110, 113, 114]. Les CCIS représentent 15 à 25 % de l'ensemble des cancers du sein. Le diagnostic est évoqué devant des microcalcifications localisées dans une partie plus ou moins étendue d'un sein. L'étude de la phase préclinique a montré que les CCIS représentaient une des étapes conduisant au cancer invasif. Ils constituent la voie lente de la cancérogenèse et une voie non obligatoire. Environ 30 % des CCIS non traités deviendraient des carcinomes invasifs. Page et al ont suivi des patientes n'ayant pas eu d'autre traitement qu'une biopsie pour CCIS de type non comédonien. Après 24 ans de surveillance, 10 des 28 patientes ont présenté un cancer du sein dont 9 invasifs. Cinq malades sont décédées du cancer [115]. Le CCIS naît au niveau de l'unité ductulobulaire du sein et envahit par contiguïté l'arbre canalaire. La lésion forme en général un triangle se dirigeant vers le mamelon. Au stade in situ, le cancer est strictement intra canalaire,

sans envahissement du chorion. La difficulté dans les lésions étendues et multifocales est de confirmer l'absence de micro-invasion. Des foyers de micro-invasion peuvent expliquer les rares atteintes ganglionnaires. On voit l'importance de l'étude pathologique des pièces opératoires de CCIS. Le CCIS comprend plusieurs types architecturaux (*tableau XII*). Les CCIS de type comédonien sont de pronostic plus grave que les non comédoniens, ces derniers étant de type papillaire, cribriforme ou solide. Les comédocarcinomes sont caractérisés par une nécrose tumorale qui obstrue la lumière canalaire et se calcifie. Les calcifications en « bâtonnet », en « file indienne » ou en « fourche » sont très symptomatiques de cette lésion. Elles représentent environ 25 à 30 % des CCIS. Les études cliniques et biologiques suggèrent que le comédocarcinome est la forme la plus agressive. L'aspect cytologique montre un polymorphisme nucléaire, de nombreuses mitoses et un taux significatif de nécrose. Au plan biologique, les taux des récepteurs hormonaux (inférieur à 50 % versus 90 %), la surexpression de c-erbB-2 (80 % versus 10 %) et de p53 (40 % versus 10 %) confirme le potentiel de malignité [116]. Le CCIS de type comédonien représente un stade plus avancé dans la progression vers le cancer invasif. Le CCIS regroupe des lésions assez hétérogènes avec des vitesses de croissance et des lésions géniques différentes. De plus, les différents types peuvent être associés dans une même tumeur.

Un grade histologique spécifique des carcinomes intra canauxaires a été mis au point ces dernières années. La classification pathologique de Van Nuys repose sur la présence d'anomalies cytonucléaires et l'intensité de la nécrose [117]. Cette classification en trois grades a pour objectif de préciser le risque de récurrence locale après chirurgie conservatrice. Un nouvel index pronostique développé par le Breast Cancer Center de Van Nuys (Californie) prend en compte deux autres paramètres de la RIM, la taille tumorale et les marges histologiques après excision locale [87].

### 13.2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Cette entité a été décrite en 1941 par Foote et Stewart [118]. Le CLIS n'est pas décelable par l'examen clinique ou la mammographie. Il est toujours de découverte fortuite sur une biopsie mammaire effectuée pour contrôle d'opacités ou de microcalcifications détectées par mammographie [119]. Environ 1 % des biopsies du sein révèlent un CLIS chez des femmes entre 40 et 54 ans [120]. Le CLIS est une lésion multicentrique (pour 63 à 88 % des cas) et souvent bilatérale (de manière synchrone ou asynchrone dans 20 à 35 % des cas) [123]. Le CLIS peut être associé aux cancers canaux in situ et invasifs et aux cancers lobulaires invasifs. Le CLIS a une histoire naturelle différente du carcinome canalaire in situ. Le potentiel malin du CLIS a été controversé par Haaguensen qui a suggéré le terme de néoplasie lobulaire. Selon les plus récentes revues générales [121] le CLIS est considéré davantage comme un marqueur histologique de risque qu'un véritable précurseur du cancer lobulaire invasif. Ce risque est estimé à 11 fois celui d'une population comparable de femmes saines [122]. Le risque absolu de cancérisation secondaire est évalué à 25 % dans les 15 ans suivant le diagnostic. Sur une série de 236 patientes avec un suivi médian de 18 ans, Bodian et al évaluent le RR à 5,4 % (insuffisance cardiaque : 4,2 – 7,0). Le RR diminue avec l'âge au diagnostic [124].

### 13.3 Carcinome mucineux ou colloïdes

Ils présentent 2 à 4 % des cancers invasifs, les cellules tumorales sont noyées dans une substance colloïde abondante, qu'elles ont sécrétée. Elles présentent peu d'atypies nucléaires, peu de mitoses. Les cancers colloïdes purs ont un excellent pronostic. L'envahissement ganglionnaire et les métastases sont très rares. La survie est bien meilleure que celle des cancers canaux invasifs. Le traitement en principe est conservateur.

### **13.4 Cancers tubulaires**

Ils simulent l'aspect normal des canaux du sein. Les anomalies cytonucléaires (grade SBR I) et l'invasion ganglionnaire (10 % environ) rendent compte d'une évolution peu agressive et d'un pronostic excellent. Le traitement est en principe conservateur.

### **13.5 Cancers médullaires**

Ils présentent une double caractéristique. En premier lieu, la tumeur apparaît peu différenciée et de grade histologique élevé en raison d'un pléomorphisme nucléaire et d'un fort index mitotique. Ensuite, elle est entourée d'un stroma type inflammatoire, lympho- plasmocytaire. Dans les formes typiques respectant les critères définis par Ridolfi et al, le pronostic est, paradoxalement à son aspect histologique, excellent, dépassant les 90 % de survie sans récurrence, même en cas de tumeur volumineuse. Certaines séries font état de résultats moins favorables car elles incluent des formes atypiques qu'il convient de reconnaître.

## **14-Facteurs de pronostic**

Qu'ils soient en phase locale ou métastatique, les cancers du sein sont une maladie hétérogène. La prise en charge implique de définir des facteurs de pronostic pour caractériser au mieux possible le comportement biologique et l'agressivité du cancer.

Les facteurs de pronostic sont nombreux et la liste s'allonge de jour en jour, ce qui impose en pratique courante de faire des choix. Actuellement, le marqueur idéal du pronostic n'existe pas.

### **14.1 PRONOSTIC EN PHASE LOCORÉGIONALE**

Les principaux facteurs sont la taille de la tumeur mammaire, le nombre de ganglions axillaires, le grade histologique, la présence de récepteurs hormonaux.

#### **14.1.1 Taille tumorale**

Il existe une forte corrélation entre la taille d'un cancer du sein, le nombre des ganglions envahis et les risques de récurrence et de décès [125]. La mesure de la taille histologique de la tumeur est plus précise qu'une mesure clinique ou radiographique. Les études du NCI [37] sur 13 460 cas N<sup>-</sup>, avec un recul de 5 ans et de Rosen sur 767 cas avec un recul de 18 et 20 ans [37], montrent des résultats concordants. Le pronostic des tumeurs inférieures à 1 cm est excellent, celui des tumeurs supérieures à 3 cm est plus péjoratif. Toutefois, cette valeur pronostique diminue avec le temps. Ainsi, dans l'étude de Rosen, le taux des métastases n'est plus proportionnel avec la taille tumorale entre 10 et 18 ans. Tout se passe comme si, pour les petites tumeurs, les métastases apparaissent plus tardivement [122]. En pratique, la taille de la tumeur est le facteur le plus important dans les indications de la chirurgie conservatrice. Ce facteur est à considérer dans les cancers sans envahissement axillaire.

### 14.1.2 Statut axillaire

Le nombre de ganglions axillaires envahis ( $N^+$ ) reste le facteur essentiel du pronostic (*tableau XV*). Le risque de métastases et de décès augmente avec le nombre des ganglions atteints [122, 126,]. Quatre catégories de risques ont été déterminées : 0, 1 à 3 / 4 à 9 / plus de 10  $N^+$ . Il est admis généralement que tous les malades ayant des ganglions envahis bénéficient d'un traitement systémique. Pour les patientes n'ayant pas d'envahissement axillaire ( $N^-$ ), d'autres facteurs de pronostic sont utilisés, qui essaient de déterminer la classe des 20 % de malades qui présenteront ultérieurement des rechutes ou métastases. *La rupture capsulaire* est un facteur significatif en analyse uni variée, mais son importance s'avère mineure si les autres facteurs de pronostic sont introduits. *L'envahissement des ganglions* du niveau III de Berg ou sous-claviculaires est d'un pronostic très défavorable, s'apparentant à l'envahissement des ganglions sus-claviculaires ( $M^+$  dans la classification TNM).

### 14.1.3 Association de la taille et de l'envahissement axillaire

Si on associe la taille tumorale et le nombre de ganglions axillaires pathologiques, on affine les classes de pronostic si l'on considère les tumeurs T1, les taux de survie à 5 ans sont de 96 % dans les  $N^-$  et de 66 % dans les  $N^+$  supérieurs à 3 ; pour une tumeur T3 (supérieure à 5 cm), les taux de survie sont respectivement de 82 % pour les  $N^-$  et de 46 % pour les  $N^+$  supérieurs à 3. De même, si l'on considère les patientes sans envahissement histologique ( $N^-$ ), le pronostic dépend de la taille tumorale, passant de 96 % pour les T1 à 82 % pour les T3. En conséquence, la plupart des auteurs considèrent la taille tumorale dans les indications d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes  $N^-$ . Le pronostic peut être affiné par le grade histologique.

#### 14.1.4 Grade d'histopronostic – Phase S

La classification d'histopronostic de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) est la plus utilisée. Elle prend en compte le degré de différenciation, le pléomorphisme nucléaire, l'activité mitotique.

Trois grades ont été définis :

- le grade I est corrélé avec les tumeurs peu évolutives et de pronostic favorable. Les métastases secondaires sont rares et tardives ;
- les tumeurs de grade III sont corrélées avec un diamètre tumoral élevé, des métastases fréquentes et précoces dans un délai inférieur à 2 ans ;
- les tumeurs de grade II, les plus nombreuses, ont un pronostic intermédiaire.

#### 14.1.5 Combinaison de la taille, de l'envahissement axillaire et du grade histologique

Koscielny et Tubiana ont étudié la probabilité de développement de métastases en fonction du grade et du nombre de ganglions axillaires pour des tumeurs inférieures ou supérieures à 2 cm. Les résultats sont donnés dans le tableau XVI. On y voit les précisions auxquelles peut parvenir le pronostic, connaissant trois paramètres : le volume, le grade histologique et le nombre de ganglions envahis [75]. Le grand nombre de grade II et la variabilité intra- et inter observateur diminuent notablement la valeur du grade histologique. Le critère le plus contesté est le degré de différenciation. Certains auteurs retiennent seulement le pléomorphisme nucléaire et l'activité mitotique [37, 127] (*tableau XVII*). C'est le grade nucléaire. La cytométrie de flux permet d'étudier, par une méthode automatique et objective, à la fois le cycle cellulaire et le nombre de chromosomes. Les malades ayant une tumeur à cellules diploïdes (c'est-à-dire dont les chromosomes sont en nombre pair comme dans les tissus sains), ont une survie significativement supérieure à ceux qui ont des tumeurs à cellules aneuploïdes. De même, l'étude de la phase S étudie les populations cellulaires

qui entrent dans un cycle [128]. La combinaison de la ploïdie et de la phase S individualise deux groupes de pronostic, RO : récepteur aux œstrogènes SSR : survie sans récurrence. Les tumeurs à cellules diploïdes avec un faible pourcentage en phase S de pronostic très favorable, les tumeurs diploïdes à fort pourcentage en phase S et les tumeurs à cellules aneuploïdes dont le pronostic est défavorable. La mesure de la phase S par cytométrie de flux a l'avantage d'être plus objective et corrélée au statut ganglionnaire. Cependant, en analyse multifactorielle, la cytométrie de flux ne ressort pas comme un facteur pronostique indépendant des facteurs classiques.

#### 14.1.6 Statut des récepteurs hormonaux

Les récepteurs aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) sont dosés en routine sur les tissus cancéreux, soit par dosage biochimique, soit en immunohistochimie. À côté de l'intérêt pronostique, leur présence témoigne d'une forte probabilité de réponse du cancer à un traitement hormonal [37]. Les cancers ayant des récepteurs aux œstrogènes (RO<sup>+</sup>) sont bien différenciés. Ils présentent peu d'atypies cellulaires, peu de mitoses. Leurs métastases sont plutôt osseuses. Les cancers RO<sup>-</sup> ont un index mitotique plus élevé et un plus fort pourcentage de cellules en aneuploïdie. Leurs métastases seront plutôt viscérales. Dans le groupe de malades sans envahissement axillaire (N<sup>-</sup>), les taux de survie sans récurrence à 5 ans sont plus importants chez les patients RO<sup>+</sup> mais la différence avec les RO<sup>-</sup> est faible (*tableau XVIII*). Ce critère est à lui seul insuffisant. Combiné à la taille tumorale et au grade histologique, il est utilisé pour proposer une thérapeutique adjuvante chez les patientes sans envahissement ganglionnaire [129]. La synthèse des récepteurs à la progestérone est induite par les œstrogènes. La présence dans une tumeur de récepteurs à la progestérone indique que la voie d'action des récepteurs aux œstrogènes n'est pas altérée. Le meilleur pronostic est obtenu en cas de positivité des deux récepteurs [130].

Horwitz et al ont confirmé l'intérêt de combiner la recherche des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone pour évaluer la réponse à l'hormonothérapie [131].

#### **14.1.7 Âge et statut hormonal**

Il est reconnu que les patientes dont l'âge est inférieur à 35 ans ont un taux de récurrence locale après chirurgie conservatrice plus élevé et un pronostic global pire que les patientes âgées de plus de 50 ans. De même, après la ménopause, on observe une diminution statistique du risque de métastases métachrones. Cependant, l'influence de l'âge et de la date de la ménopause apparaît modeste en regard des autres facteurs, volume tumoral, envahissement ganglionnaire, grade histologique ou étude de la phase S. Tout se passe comme si les patientes jeunes avaient davantage de stades avancés. La valeur pronostique de ces deux facteurs disparaît en analyse multivariée.

#### **14.1.8 Autres paramètres biologiques**

À côté des facteurs classiques, la recherche a révélé, dans les dernières années, un grand nombre de facteurs biologiques. Leur intérêt en routine est discuté [129, 132]. Les facteurs les plus préconisés sont l'oncogène HER2/NEU, la cathepsine D, le récepteur à l'EGF. *Oncogène c-erb-B-2 ou HER 2/NEU* Dans les cancers du sein N<sup>+</sup>, cet oncogène est associé à un mauvais pronostic. Son amplification est corrélée avec une vitesse de prolifération élevée, un haut grade d'histopronostic. Dans certaines études multivariées, il apparaît en deuxième position après le nombre de ganglions axillaires. HER2/NEU est inversement et significativement corrélé avec la survie sans récurrence [133]. La valeur de c-erb-B-2 est controversée dans les cancers du sein N<sup>-</sup>. Il semblerait que l'expression de cet oncogène au sein de cette population N<sup>-</sup> sélectionnerait les rares malades à rechute précoce. *Cathepsine D*, Cette protéase est dosée par immunohistochimie sur des fragments tumoraux. Nous avons vu que la cathepsine D dégradait le stroma et caractérisait l'invasion tumorale. Des taux élevés sont retrouvés dans les cancers les plus agressifs et à haut risque de métastases. La cathepsine D est

corrélée avec l'envahissement ganglionnaire. Certaines études montrent que la cathepsine D peut être utile pour affiner le pronostic des patientes sans envahissement ganglionnaire [129]. Le RR de rechute est de 7 à 10 fois plus faible chez les patientes ayant un taux faible de cathepsine D. Cependant, il est encore souhaitable de poursuivre la recherche clinique afin d'affirmer le rôle pronostique de la cathepsine Récepteur à l'EGF existe une relation inverse significative entre la positivité de l'EGFR et celle du récepteur aux œstrogènes. L'EGFR est aussi corrélé au grade histologique SBR. Cependant, des résultats discordants empêchent de faire rentrer ce marqueur dans l'usage en thérapeutique.

## **14.2 MARQUEURS DU PRONOSTIC DES CANCERS MÉTASTATIQUES**

Les cancers métastatiques du sein sont une maladie très fréquente et aussi variable dans ses manifestations cliniques et dans son évolution que les cancers primitifs. Cette hétérogénéité reflète les différences biologiques acquises dans l'histoire naturelle des cancers et dans l'acquisition du phénotype métastatique. Les choix thérapeutiques dépendent en grande partie de l'histoire de la maladie et de l'évaluation des paramètres permettant d'estimer l'évolutivité du cancer en phase métastatique. Les facteurs cliniques sont encore ici les plus importants, qu'il s'agisse de l'intervalle libre, du nombre, du siège et du volume de la masse tumorale.

### **14.2.1 Intervalle libre**

Le temps de latence entre le traitement initial et la survenue de métastases reflète en lui-même le pouvoir de croissance des métastases. Les métastases survenant moins de 1 an après le primotraitement sont habituellement très évolutives et corrélées avec des facteurs initiaux de mauvais pronostic, qu'il s'agisse d'un haut grade ou d'un taux élevé de cathepsine D.

Les métastases tardives survenant à plus de 5 ans sont observées dans les cancers primitifs bien différenciés, de grade SBR I avec récepteurs hormonaux présents. Ainsi, on est amené à tenir compte des aspects biologiques de la tumeur primitive, cependant on connaît l'instabilité génétique du phénotype métastatique. Les métastases sont souvent moins bien différenciées ou perdent les récepteurs hormonaux. L'évolution inverse est cependant très rare et des facteurs initiaux de mauvais pronostic préudent en général à une évolution rapide. Cependant, de telles évolutions ne sont pas inéluctables et les autres facteurs doivent être considérés dans l'appréciation globale du pronostic.

#### **14.2.2 Nombre et siège des métastases**

Le nombre de métastases est significativement corrélé avec l'évolution.

Une métastase osseuse unique survenant plus de 5 ans après le primotraitement est évidemment beaucoup plus favorable que des métastases osseuses multiples. Certaines métastases viscérales sont assez péjoratives, en particulier les métastases cérébroméningées et hépatiques.

#### **14.2.3 Masse tumorale**

Elle joue un rôle majeur dans l'appréciation du pronostic des métastases viscérales, en particulier hépatiques ou cérébrales.

Ainsi, une volumineuse tumeur cérébrale a une espérance de vie de 6 mois, tandis qu'une survie de plusieurs années est possible dans une petite métastase cérébrale isolée et traitée par radiothérapie.

#### **14.2.4 Taux des marqueurs sériques**

L'antigène carcinoembryonnaire et l'antigène Ca 15.3 sont corrélés à la masse tumorale. Ces marqueurs sériques se sont révélés sans grand intérêt lors du primotraitement ou pour la surveillance des patientes. En revanche, des taux élevés lors de la maladie métastatique permettent d'évaluer la réponse thérapeutique. [42].

## IV – CLASSIFICATION TNM : Stadification T.N.M.-AJCC 8ème édition ,2017

### Tumeur Primaire T

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

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

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

**T1** : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

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

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

**T2** : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

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

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

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

### Ganglions lymphatiques régionaux N

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

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional

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

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

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

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

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

- N3a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg)
- N3b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne et axillaire(s)
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### Métastases à distance (M)

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

## V- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➤ 1- Examen clinique

Permettra de recueillir les notions suivantes :

#### A. Concernant la patiente

- Age, poids, taille, état général (OMS)
- Taille du soutien-gorge (bonnet)
- Statut ménopausique, prise ou non d'un traitement substitutif ou d'une contraception
- Antécédents pertinents personnels
- Antécédents néoplasiques familiaux avec âge de survenue afin de repérer une indication d'enquête oncogénétique 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 :
  1. 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. 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 LiFraumeni (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. (134)
- Pour les patientes de plus de 75 ans (ou selon l'âge physiologique chez les patientes de moins de 75 ans), la détection d'une fragilité sera effectuée grâce au questionnaire G8 suivie d'une évaluation oncogériatrique, si un risque de fragilité est mis en évidence ( $G8 \leq 14$ ). (135)

## **B. Concernant la tumeur**

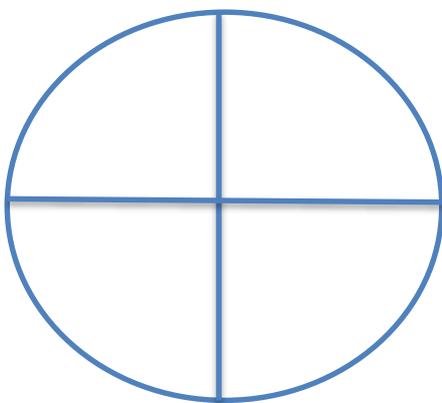
- Côté
- Topographie (quadrant, distance par rapport au mamelon)
- Taille clinique et rapport tumeur / volume mammaire (bonnet)
- Rapports à la peau et aux plans profonds de la lésion
- État du mamelon
- Inflammation cutanée localisée ou étendue
- Présence d'adénopathie axillaire et sus-claviculaire

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

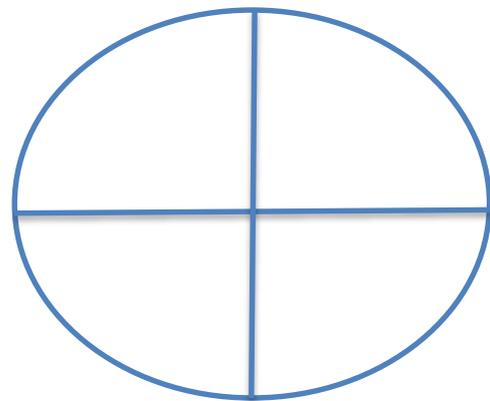
Possibilité de réaliser un schéma résumant la topographie.

### **Staging de la tumeur selon la classification cTNM**

#### **Schéma**



SD



SG

## ➤ 2-Bilans radiologiques

### A. Techniques d'imagerie

1. Mammographie Incidences face et oblique bilatérales (« En cas d'anomalie à l'évidence maligne, il faut y associer un profil pour situer l'anomalie" Cf. Cahier des charges des radiologues) :

♣ Si foyer de micro calcifications : clichés localisés agrandis de face et de profil (pour une meilleure analyse de la morphologie des microcalcifications et une meilleure estimation de la taille du foyer)

♣ Si opacité : clichés localisés +/- agrandis

♣ Si désorganisation architecturale : clichés centrés avec compression localisée.

Option :

Tomosynthèse (pour les opacités et distorsions architecturales)

La tomosynthèse est une nouvelle technologie d'imagerie du sein. L'appareil de tomosynthèse a un tube à émission de rayons X qui n'est pas fixe. Il peut se déplacer et effectuer la prise de plusieurs clichés sous différents angles. L'ordinateur génère alors une image de la glande mammaire en trois dimensions (3D) à partir des clichés obtenus. La tomosynthèse peut être utilisée pour compléter l'investigation dans certains cas. Les radiologues suggèrent son utilisation lorsque l'interprétation de la mammographie est difficile, particulièrement chez :

- les femmes avec des seins denses;
- les femmes jeunes;
- les femmes à risque.

Des études sont en cours pour préciser son utilisation. Lorsqu'une anomalie est vue uniquement à la tomosynthèse et nécessite une biopsie, cette biopsie pourra être effectuée sous tomosynthèse.

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

- Sonde dédiée haute fréquence.
- Mesure de la lésion (3 axes), localisation selon le rayon horaire, la distance au mamelon et la profondeur.
- Recherche de ganglions suspects (palpables ou critères échographiques disparition ou caractère excentré du hile, caractère hypoéchogène du cortex, épaissement du cortex >3 mm diffus ou nodulaire, forme ronde du ganglion, vascularisation corticale en mode Doppler) axillaires, sus-claviculaires et de la chaîne mammaire interne notamment pour les lésions internes en regard des 3 premiers espaces intercostaux.

On précisera le nombre de ganglions suspects. Le ganglion le plus suspect sera ponctionné ou biopsié dans le même temps que la lésion mammaire afin d'éviter les éventuelles modifications morphologiques ganglionnaires réactionnelles au décours d'une biopsie mammaire. Un clip pourra être largué après discussion collégiale si la technique du ganglion sentinelle est envisagée.

### 3. IRM Indication du bilan d'extension local par IRM mammaire : (INCA 2021) –

- En cas de mutation génétique avérée
- En cas de très haut risque familial (conseil oncogénétique).
- En cas de discordance du triplet clinique/mammographie /échographie et traitement conservateur envisagé
- En cas de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé et impactant l'acte chirurgical.
- En cas de traitement neoadjuvant et traitement conservateur envisagé – Avant radiothérapie peropératoire
- Au cas par cas dans d'autres contextes cliniques (avis pluridisciplinaire)
- En cas d'atteinte axillaire isolée.
- Seins denses âge inférieur à 40ans

### 4. Angio-mammographie :

L'angio mammographie est indiquée en cas de contre-indication à l'IRM ou en cas d'accessibilité limitée à l'IRM et montre :

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

5. **La conclusion du bilan d'imagerie** doit comporter la catégorie d'évaluation ACR BIRADS, pour chaque sein

- La classification doit figurer dans chaque technique (bilan mammographie/échographie, IRM, tomosynthèse, angiommammographie, nouvelle échographie éventuelle).
- Mentionner dans le dernier bilan avant prélèvement l'ACR global le plus péjoratif.

## Classification BIRADS

### 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).**

### **3-Examens anatomopathologiques**

L'histologie est nécessaire avant prise en charge thérapeutique et un maximum d'actes à visée diagnostique seront réalisés sous guidage d'imagerie surtout si les lésions mammaires ne sont pas palpables cliniquement, en prévision du geste chirurgical (sein, aisselle), et de la planification d'un traitement (néo-) adjuvant.

#### **3.1. Biopsies à l'aiguille**

##### **a) Micro biopsies au pistolet (18 à 14 G)**

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

##### **b) Macro biopsies assistées par aspiration (11 à 7 G)**

Elles peuvent être réalisées sous guidage stéréotaxique ou par tomosynthèse (parfois guidée par angiotomosynthèse préalable) ou sous angiommammographie

- Sur foyers de microcalcifications (ACR 4, ACR 5, ACR 3 si antécédents familiaux faisant suspecter une prédisposition génétique, mutation délétère BRCA prouvée, antécédents de lésion à risque identifiée par biopsie). Les prélèvements sont assistés par aspiration de préférence. Les indications de ces procédures doivent être validées en RCP.
- Sur distorsion architecturale ou masse non accessible en échographie
- Sur prise de contraste non masse en IRM ou en angiommammographie sans cible mammographie ou échographique.

- Sous guidage échographique, en complément de micro biopsies préalables si atypies, ou si lésion difficilement accessible techniquement par micro biopsie.
- Biopsie sous guidage IRM.

Macro biopsie sous aspiration de lésion de la glande mammaire par voie transcutanée avec guidage remnographique (IRM) (HAS, décembre 2011)

Indications (à valider en RCP) :

- lésions visibles uniquement par IRM (après bilan iconographique complet négatif par ailleurs : mammographie, tomosynthèse (ou angiommammographie couplée à la tomosynthèse en mode Combo), échographie ciblée).
- BI-RADS 4, BI-RADS 5, BI-RADS 3
- Lésion homolatérale à un cancer (si cela peut modifier la prise en charge thérapeutique)
- Lésion controlatérale à un cancer
- Présence de facteurs de risque (haut risque de cancer)

La Mise en place d'un clip est : –

- indispensable : si le foyer est de petite taille et peut disparaître suite aux prélèvements
- utile : s'il y a plusieurs foyers (clip différent sur chacun des foyers)
- indispensable en cas de prise de contraste non masse (contrôle par IRM ou angiommammographie du positionnement adéquat du clip au décours)
- En cas de mise en place d'un clip post-prélèvement sous stéréotaxie tomosynthèse ou angiommammographie, une mammographie de contrôle Face et Profil strict doit être réalisée pour s'assurer du bon positionnement de ce dernier.

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

#### Masse mammaire

- ♣ Non recommandée en première intention (la micro biopsie est recommandée en première intention).
- ♣ La Cytoponction ne peut être envisagée que si la micro biopsie est impossible.
- ♣ Elle n'a de valeur que si elle est positive.(135)

#### Ganglion axillaire

Lorsqu'un ganglion est suspect, la Cytoponction ou la micro biopsie permettent d'affirmer le diagnostic de métastase ganglionnaire.

- La micro biopsie est à privilégier pour les récidives car elle permet de déterminer le statut RH et HER2.
- 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
- 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 28, Même signes qu'en TDM + signal T2 intermédiaire + restriction en séquence de diffusion) (135)

### **3.3 Biopsie chirurgicale**

Elle reste exceptionnelle en cas de lésion inaccessible au radiologue ou en l'absence de lésion individualisée : ses indications doivent être discutées en RCP (si macro- ou micro biopsies non réalisables), en cas des tumeurs inflammatoires avec micro biopsie échoguidée négative.

### **3.4. Biopsie cutanée en zone inflammatoire**

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

### **3.5. Biopsie du mamelon en cas de maladie de Paget**

Les traitements antiagrégants et anticoagulants sont à gérer par le médecin traitant ou après avis des anesthésistes correspondants des radiologues

#### **Repérages préopératoires guidés par imagerie :**

Le radiologue doit disposer le jour du repérage de l'ensemble du bilan radiologique. La demande de repérage doit nécessairement être écrite par le chirurgien et mentionner la ou les lésions à repérer (coté/topographie/schéma++). La technique : repérage cutané ou par hameçon ou colorants plus ou moins associées entre elles. Le choix de la technique d'imagerie de guidage est du ressort du radiologue. En cas de dossier complexe (lésions multiples, foyer de microcalcifications étendues, oncoplastie...) une discussion collégiale avec le chirurgien est souhaitable (notamment pour l'histologie lobulaires). (135)

#### **Indication d'examen anatomopathologique en fonction de classification BIRADS**

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

- 1- Lésions classées ACR2 => Pas d'indication à des prélèvements (sauf si symptomatologie, ex : kyste bénin sous tension et douloureux).

2- Lésions classées ACR3 , 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/ 1er 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...) (136)

### 3– 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)

### 4– Bilan d'extension

#### BILAN D'EXTENSION

##### 4.1 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 micro biopsies 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 1er 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 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'angiomammographie 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 > 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 2ème 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.è (135)

## L'Institut national du cancer (INCA) :2021

Suspicion clinique et/ou radiologique confirmée :

Examen clinique puis  
mammographie bilatérale  
+ échographie mammaire bilatérale  
+ échographie axillaire bilatérale<sup>1</sup>  
+/- tomosynthèse additionnelle

Biopsie de la lésion mammaire +/- pose de clip  
  
+ en cas de ganglion(s) suspect(s) sur échographie,  
prélèvements ganglion(s) axillaire(s) (voir Arbre 3)  
+ dans certaines situations<sup>2</sup>, IRM<sup>3</sup>, ou angiommographie<sup>4</sup>

La place de l'IRM en cas d'indication de chimiothérapie néoadjuvante est abordée dans le chapitre 4

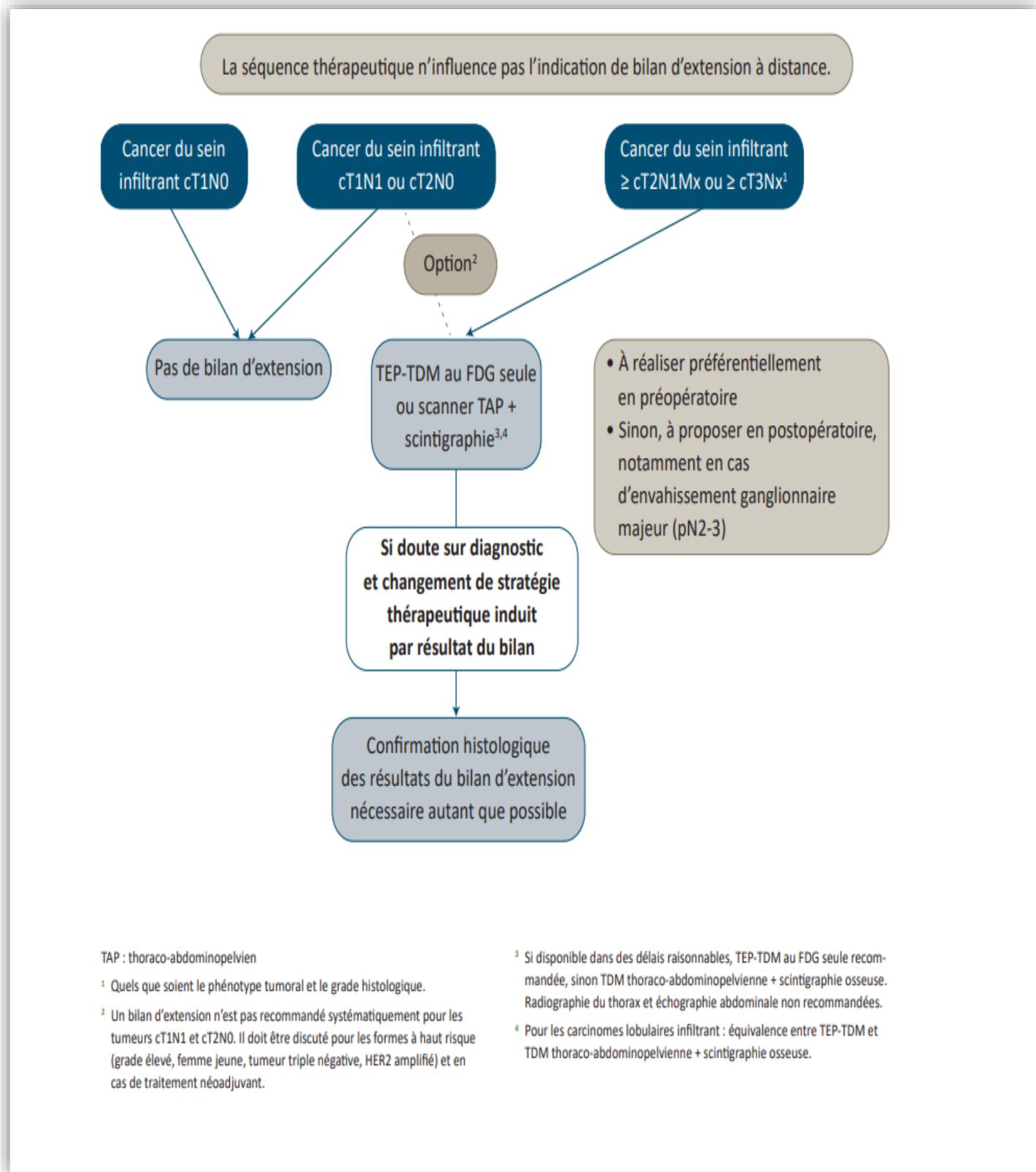
<sup>1</sup> L'exploration du creux axillaire doit être systématique et concomitante à la biopsie de la lésion mammaire.

<sup>2</sup> En dehors des situations cliniques à haut risque (INCa2017, HAS2014), l'IRM est recommandée en cas : de discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé ou d'atteinte axillaire isolée.

<sup>3</sup> La densité mammaire, les critères histologiques, notamment le caractère lobulaire infiltrant, ou l'indication d'une oncoplastie ne sont pas des critères qui permettent à eux seuls de poser l'indication de l'IRM mammaire.

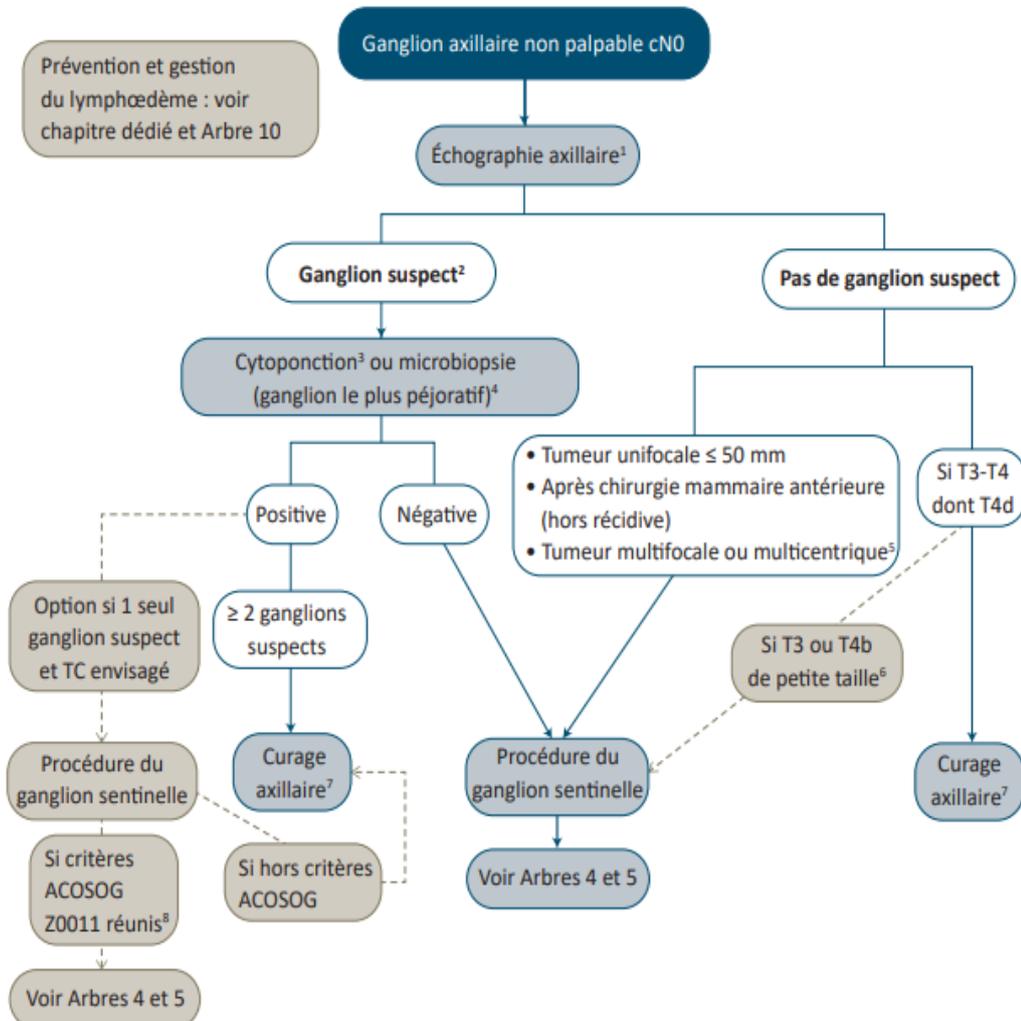
<sup>4</sup> L'angiommographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications.

**L'Institut national du cancer (INCA) :2021**



L'Institut national du cancer (INCA) :2021

**Arbre 3 : Exploration axillaire et conduites à tenir en cas de cN0 (clinique et/ou radiologique)**



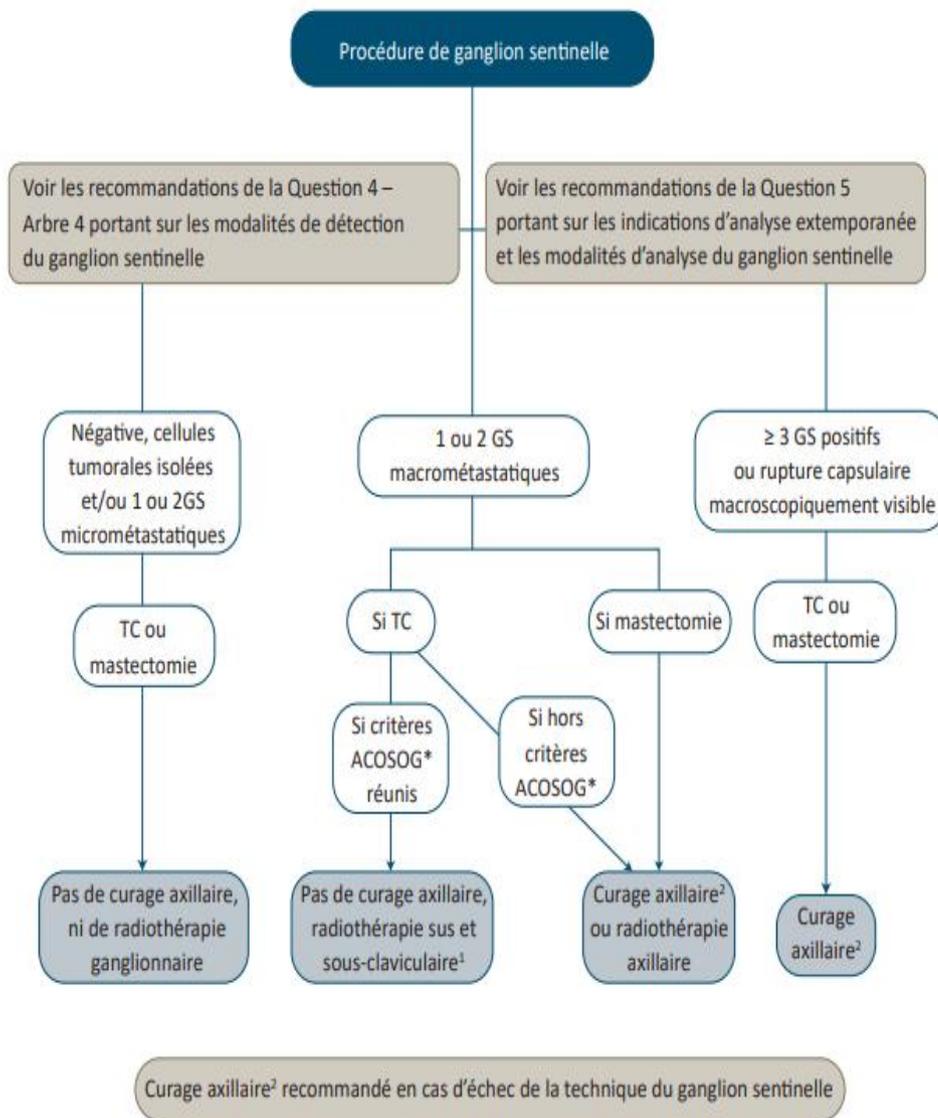
CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; TC : traitement conservateur

<sup>1</sup> Indispensable en cas de lésions ACR4 ou 5. Elle doit être systématique, et concomitante à la biopsie de la lésion mammaire. Le radiologue doit décrire le nombre de ganglions suspects, leur topographie et les décrire selon les étages de Berg. En cas de ganglion de l'étage de Berg 3, une exploration sus-claviculaire est à réaliser.  
<sup>2</sup> Les critères diagnostiques d'un ganglion suspect sont par ordre de suspicion : un cortex épaissi > 3 mm (focal / global), une forme ronde, la perte du hile graisseux, des contours irréguliers, spiculés.  
<sup>3</sup> La cytoponction nécessite un opérateur et un cytopathologiste expérimentés. En cas de forte suspicion échographique d'envahissement ganglionnaire avec une cytoponction négative, une microbiopsie du ganglion peut être discutée si son résultat modifie la séquence thérapeutique.  
<sup>4</sup> Le repérage du ganglion biopsié est une technique en cours d'évaluation.

<sup>5</sup> Une procédure du ganglion sentinelle peut être proposée, en prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque de faux négatifs qui semblent plus élevés, lié aux caractéristiques tumorales.  
<sup>6</sup> Pour certaines lésions T3 ou T4b de petite taille (avec examens clinique axillaire, échographique axillaire et bilan à distance normaux), le ganglion sentinelle pourra être discuté en RCP.  
<sup>7</sup> La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg. En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère pourra être réalisée soit en peropératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie. La qualité de l'information apportée par un curage est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés. Une analgésie locorégionale peropératoire est recommandée.  
<sup>8</sup> cT1-T2 N0, traitement conservateur, et traitement systémique adjuvant associé.

L'Institut national du cancer (INCA) :2021

Arbre 4 : Conduites à tenir en cas d'indication de procédure de ganglion sentinelle



GS : ganglion sentinelle ; TC : traitement conservateur

\* Autres critères ACOSOG : cT1-T2 N0, traitement adjuvant systémique, pas de rupture capsulaire macroscopiquement visible.

<sup>1</sup> Concernant la radiothérapie axillaire, son indication ou sa non-indication doit être discutée en prenant en compte les facteurs de mauvais pronostic (niveau de preuve non suffisant pour une recommandation).

<sup>2</sup> La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg. En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère est recommandée soit en peropératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie. La qualité de l'information apportée par un curage est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés. Une analgésie locorégionale peropératoire est recommandée.

## VI : prise en charge thérapeutique :

### 1 – Bilan pré thérapeutique

Un bilan biologique pré thérapeutique incluant

- hémogramme
- bilan fonctionnel hépatique)
- fonction rénale, calcémie
- marqueurs de référence sera proposé à tous les cancers infiltrant (comme référence) CA15-3, ACE
- les tests HCG si doute/grossesse,
- les sérologies des hépatites B et C avant chimiothérapie,
- Les prélèvements spécifiques selon les comorbidités.
- Si âge  $\geq 70$  ans, échelle de dépistage G8 et consultation onco gériatrie (gériatre) systématique si  $G8 \leq 14$

Règles pré-thérapeutiques Le bilan avant mise en route d'une chimiothérapie adjuvante et

Neoadjuvante comportera de façon systématique

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

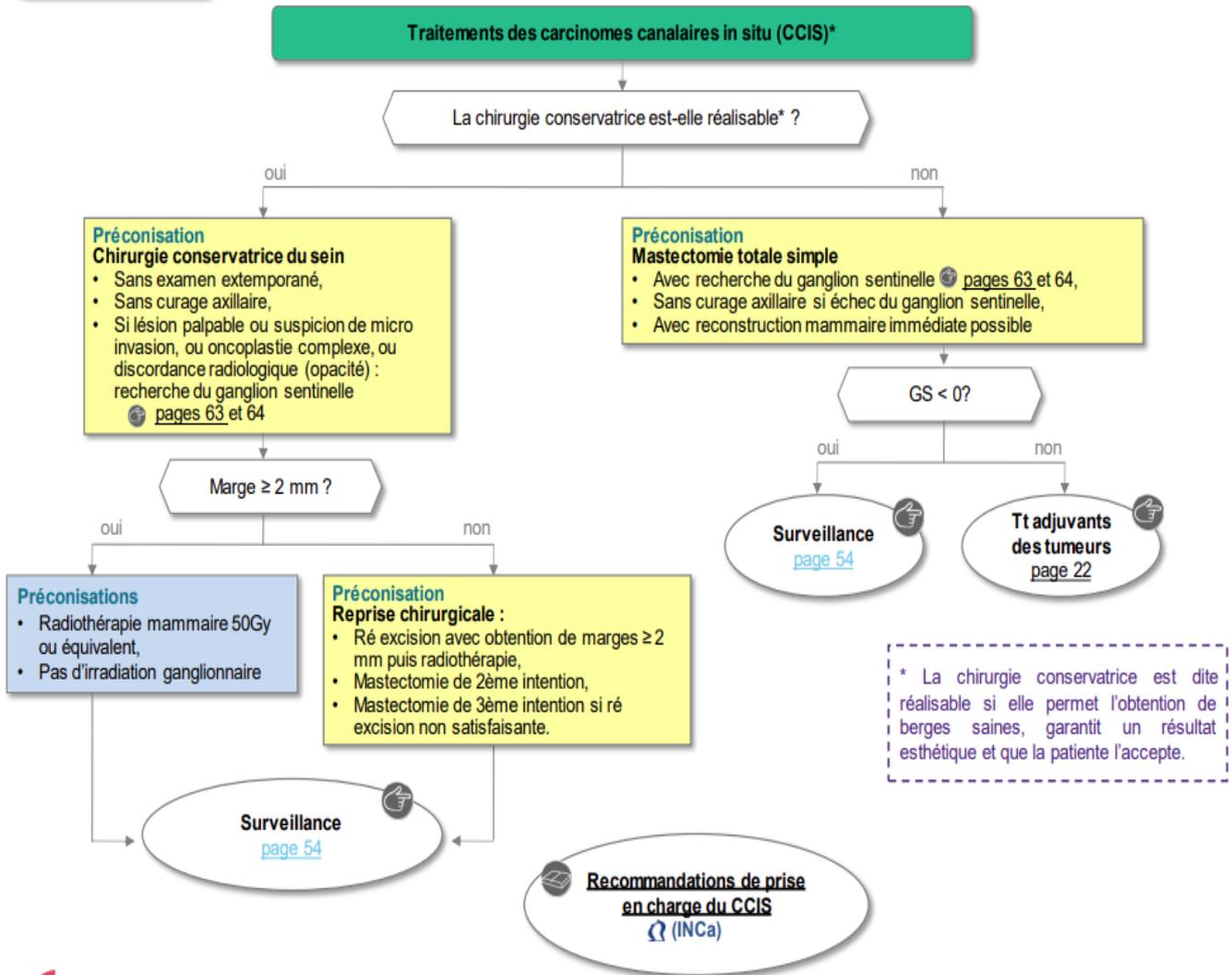
- Option : sérologie VIH avec autorisation de la patiente 46 Si Chimiothérapie  
Pose d'un dispositif intraveineux central Vaccination antigrippale saisonnière  
(Recommandation HCSP 2016 et INPES 2017)
- Vaccination antipneumococcique (Prevenar 13 + Pneumo 23, recommandation  
HCSP 2013 et INPES 2015)
- Vaccination COVID (recommandations DGS, mai 2021) : date et site d'injection  
à noter dans le dossier

## 2- Chirurgie

### Pour le CCIS

LES RÉFÉRENTIELS

Cancer du sein • Version validée 01/07/21  
PRA-SEI-2107SEIN



## 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 intra canalaies

- Exérèse de(s) lésion(s) infra–clinique(s) après repérage(s) préopératoire(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 intra canalaies : –

- Marge suffisante : marges  $\geq 2$  mm de tissu sain et radiothérapie adjuvante
- 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 2ème voire de 3ème 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 à l'opérateur dans le dossier (atteinte uni focale et non étendue d'une seule berge, limite anatomique de la glande, absence de microcalcifications résiduelles sur la mammographie post-opératoire). Une irradiation du sein avec un complément de dose (boost) sera alors effectuée.

Mammographies post-opératoires si calcifications initiales.

## NCCN 2023

Printed by fadi abu mattar on 3/4/2023 6:30:50 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2023 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

### NCCN Guidelines Version 3.2023 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

#### MARGIN STATUS RECOMMENDATIONS AFTER BREAST-CONSERVING SURGERY (BCS) FOR INVASIVE CANCERS AND DCIS

- Margins should be evaluated on all surgical specimens from BCS. Requirements for optimal margin evaluation include:
  - › Orientation of the surgical specimens
  - › Description of the gross and microscopic margin status
  - › Reporting of the distance, orientation, and type of tumor (invasive or DCIS) in relation to the closest margin.
- For mammographically detected DCIS with microcalcifications, complete resection should be documented by analysis of margins and specimen radiography. Post-excision mammography can be considered if there is uncertainty.
- The NCCN Panel accepts the definitions of negative margins after breast-conservation therapy from the 2014 SSO/ASTRO Margins Guideline<sup>1</sup> for Stage I/II Invasive Cancers and the 2016 SSO/ASTRO/ASCO Guideline for DCIS.<sup>2</sup> For patients with stage I or II invasive cancers after BCS, a positive margin is defined as “ink on tumor” (any invasive cancer or DCIS cells on ink). These patients generally require further surgery—either a re-excision to achieve a negative margin or a mastectomy. If re-excision is technically feasible to allow for BCS to achieve “no ink on tumor,” this can be done with resection of the involved margin guided by the orientation of the initial resection specimen or re-excision of the entire original excision cavity. There may be select patients with stage III invasive cancers who may be eligible for BCS. For these patients, the margins status would be assessed with similar definitions.

#### DCIS

- For patients with pure DCIS treated by BCS and WBRT, a quantitative description of any tumor close to margin resection width of at least 2 mm is associated with a reduced risk of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) relative to narrower negative margin widths, while the routine practice of obtaining margins greater than 2 mm to further improve outcomes is not supported by the evidence. When there is only minimal or focal DCIS involvement near the margin, clinical judgment should be utilized to weigh the risks of re-excision with risk of recurrence for an individual patient.
- For patients with DCIS treated with excision alone (no WBRT), regardless of margin width, there is a substantially higher rate of IBTR than treatment with excision and WBRT, even in predefined, low-risk patients. Although the optimal margin width for treatment with excision alone is unknown, it should be at least 2 mm, with some evidence suggesting improved IBTR rates with margin widths wider than 2 mm.
- DCIS with microinvasion (DCIS-M), defined as an invasive focus  $\leq 1$  mm in size, should refer to the DCIS margin definition when considering the optimal margin width ( $>2$  mm), given that the majority of DCIS-M is comprised of DCIS and systemic therapy utilization for this lesion more closely reflects the treatment pattern for DCIS than for invasive carcinoma.

## Ganglion sentinelle et lésions intra canalaire

### 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 intra canalaire quel que soit le type de chirurgie, tumorectomie ou mastectomie, sauf si GS suspect à la palpation.

### Mastectomie et lésions intra canalaire :

- 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.

## 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 uni focale 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 traité par chirurgie conservatrice sauf pour les carcinomes lobulaires in situ de type pléomorphe/ avec nécrose.

### **DOSE ET FRACTIONNEMENT**

Deux schémas d'irradiation sont possibles :

- normo fractionné (standard) : 50 Gy au niveau du sein +/- boost en séquentiel (10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy)
- hypo fractionné (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(134)

## **3- les tumeurs invasives :**

### **A- Chimiothérapie néo adjuvante**

#### **\*Indications**

#### **Rappels importants :**

Les bénéfices démontrés pour les patientes d'une chimiothérapie neoadjuvante 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 néoadjuvante 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 clinicobiologiques.
- 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 neoadjuvante 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 neoadjuvante (hors essai) :** -

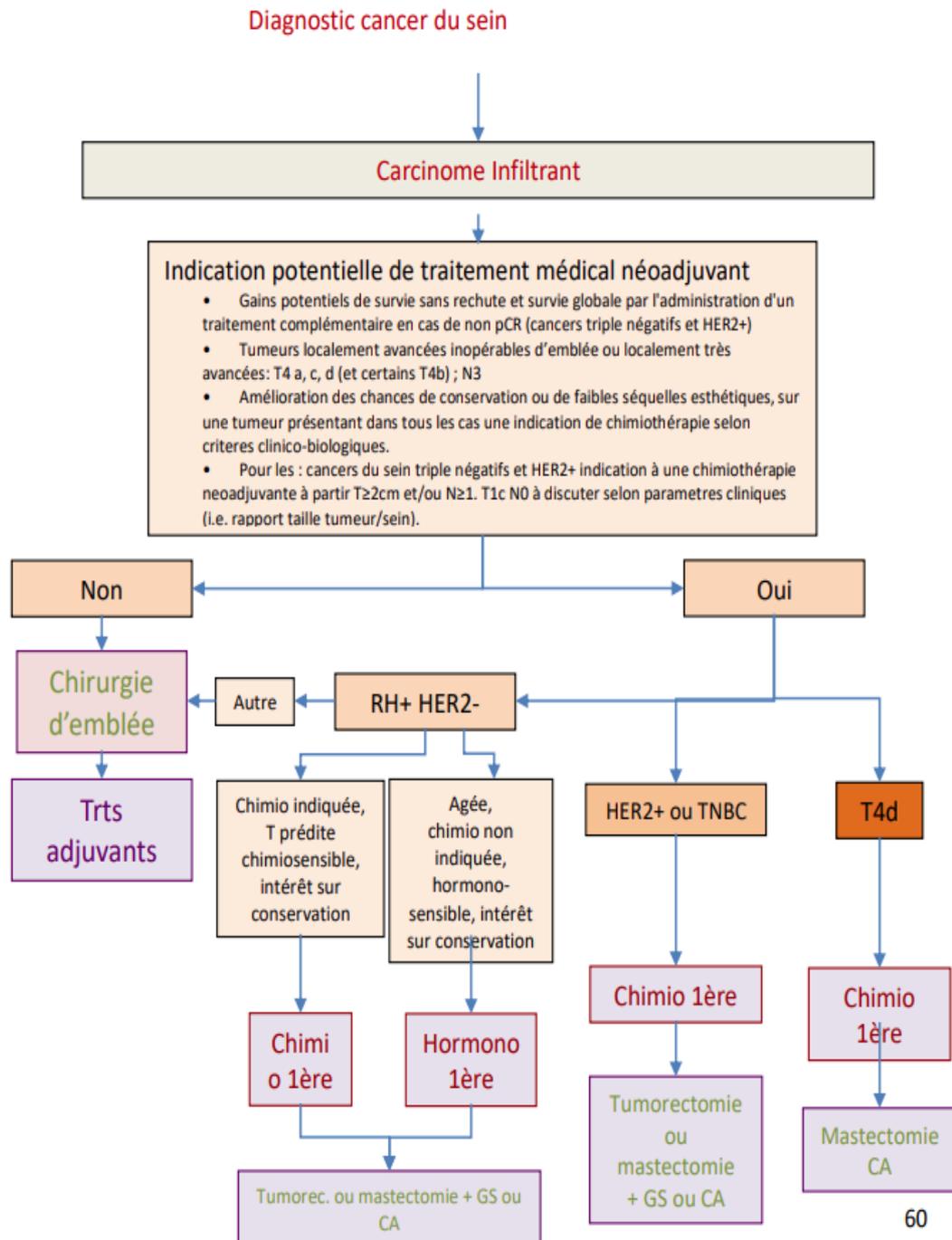
Cancer du sein pour lequel l'hormonothérapie première pourrait permettre un traitement conservateur

- 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 (136)

**CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021-2022 SENORIF**

Arbre de décision néoadjuvant



↓

T4d

↓

Chimio 1ère

↓

Mastectomie CA

**CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021-2022 SENORIF**

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 (Loibl et al. Ann Oncol. 2018)</li> </ul> </li> <li>Protocole SIM possible : (E75 C 1200 q14 jours) suivi de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire</li> </ul>
<b>HER2+++</b>	<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>
<b>Luminaux RH+ HER2- avec indication de CNA</b>	<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

**CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021-2022 SENORIF**

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 J1 à 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>

## **B- la chirurgie**

L'obtention d'un diagnostic anatomopathologique préopératoire par biopsies est systématique avec évaluation des RH et de HER2. Identifier un risque de prédisposition héréditaire pour discussion en RCP avant chirurgie

### **A. Chirurgie du sein**

#### **1. Chirurgie conservatrice**

Une chirurgie conservatrice est possible :

- Selon le volume tumoral rapporté au volume mammaire sous réserve d'un résultat esthétique satisfaisant et de l'obtention de marges saines.
- Un traitement conservateur peut être proposé à toutes les patientes dont la chirurgie est envisageable en berges saines et en monobloc, et avec un résultat esthétique attendu de bonne qualité, quels que soient l'âge, la taille, l'histologie et le nombre de lésions (Avis d'experts INCA 2021).
- On recommande une exérèse in sano pour la composante infiltrant et une marge  $\geq$  à 2 mm pour le carcinome in situ. En cas de carcinome invasif ou in situ au contact des berges latérales : se référer au paragraphe reprise chirurgicale.
- Les pièces opératoires sont adressées orientées non morcelées en anatomopathologie avec une fiche de renseignements. L'exérèse doit être réalisée de l'espace sous-cutané pour le plan superficiel au muscle pectoral pour le plan profond.
- Le repérage du lit tumoral en vue de la surimpression de radiothérapie est recommandé par la mise en place peropératoire de plusieurs clips.

## 2. Une mastectomie totale est indiquée :

- Si lésions multiples ne permettant pas une exérèse monobloc avec résultat cosmétique satisfaisant ; ou si lésion unique avec volume tumoral rapporté au volume du sein ne permettant pas un traitement conservateur avec un résultat esthétique satisfaisant et des marges saines.
- En cas de cancer initialement inflammatoire (T4d), après traitement néo adjuvant, quelle que soit la réponse.
- Après plusieurs temps de chirurgie conservatrice à berges envahies.
- Si la patiente ne souhaite pas conserver son sein ou refuse la radiothérapie après information éclairée.
- Dans le cas de certaines prédispositions héréditaires (ex : mutation p53 contre-indiquant la radiothérapie) et à proposer en cas de mutation délétère prouvée exposant à un risque de récurrence accru
- En cas de contre-indication ou d'impossibilité de réaliser la radiothérapie
- Chez l'homme (en cas de conservation du mamelon une radiothérapie doit être proposée)
- En cas de récurrence ipsilatérale : la mastectomie est un standard. Option en cas de refus de mastectomie totale :

Un traitement conservateur peut être discuté en RCP si tous les critères suivants sont réunis : –

- Âge > 50 ans,
- RH + HER2 négatif,
- Taille tumorale < 2 cm,
- Récurrence à plus de 5 ans, –
- Possibilité d'exérèse in sano avec résultat esthétique satisfaisant et avec accord de la patiente

En cas de mastectomie, une reconstruction mammaire immédiate peut être proposée :

- Choix de la patiente
- Contre-indication de la conservation de l'étui cutané : carcinome inflammatoire (T4d), atteinte cutanée,
- Contre-indication de la conservation de la PAM : atteinte de la PAM (clinique et / ou radiologique), maladie de Paget, écoulement mammelonnaire en lien avec le cancer
- Si conservation de la PAM : examen de la région rétro mammelonnaire systématique et sur la zone rétro mamelonnaire marquée +/- sur une biopsie rétro mammelonnaire si possible. En cas d'atteinte histologique : indication à une exérèse secondaire de la PAM.

### **3. Indications de reprise chirurgicale -**

- En cas de CIS associé à du carcinome invasif situé à moins de 2mm des marges, sans atteint des marges, la reprise chirurgicale n'est pas systématique et sera discutée en RCP en fonction des facteurs de risque de récurrence locale (in situ extensif, nécrose étendue, âge jeune).
- Les décisions de reprise chirurgicale seront discutées en RCP en fonction des comorbidités et des possibilités de reprise. -
- En cas de CCIS seul o En cas de marge < 2 mm : reprise (135)

### **4 .Après traitement neoadjuvante**

Un bilan d'imagerie soit par IRM soit par angio mammographie doit être effectué au début et à la fin de la chimiothérapie neoadjuvante. L'angio mammographie 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 neoadjuvante 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 pré thérapeutique, 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. 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 (134)

## **B. La chirurgie de creux axillaire**

### **1. Ganglion sentinelle**

La technique du ganglion sentinelle (GS) est indiquée :

- En l'absence d'adénopathie axillaire homolatérale cliniquement palpable cN0
- Et/ou écho graphiquement suspecte (avec si nécessaire biopsie ou cytoponction ganglionnaire) et pour une tumeur unifocale < 5 cm (mesure échographique).

La technique du ganglion sentinelle (GS) peut être discutée en RCP, en mettant en avant le rapport bénéfices/risques pour la patiente :

- Pour des tumeurs multiples invasives avec traitement conservateur et exérèse monobloc ou pour celles avec mastectomie
- Pour certains cas T3 ou T4b de petite taille N0 clinique échographique et M0 (accord d'experts, INCA 2021)
- Si 1 seul ganglion suspect en échographie et en histologie non palpable et si les critères de l'ACOSOG Z011 sont réunis : T1-T2 et traitement conservateur et traitement systémique adjuvant associé (accord d'experts, INCA 2021)

On recommande au minimum l'utilisation de la détection par méthode radio-isotopique.

En cas de non migration (qui doit être vérifiée avant incision) celle-ci devra être complétée par injection de bleu.

### **2. Curage auxiliaire**

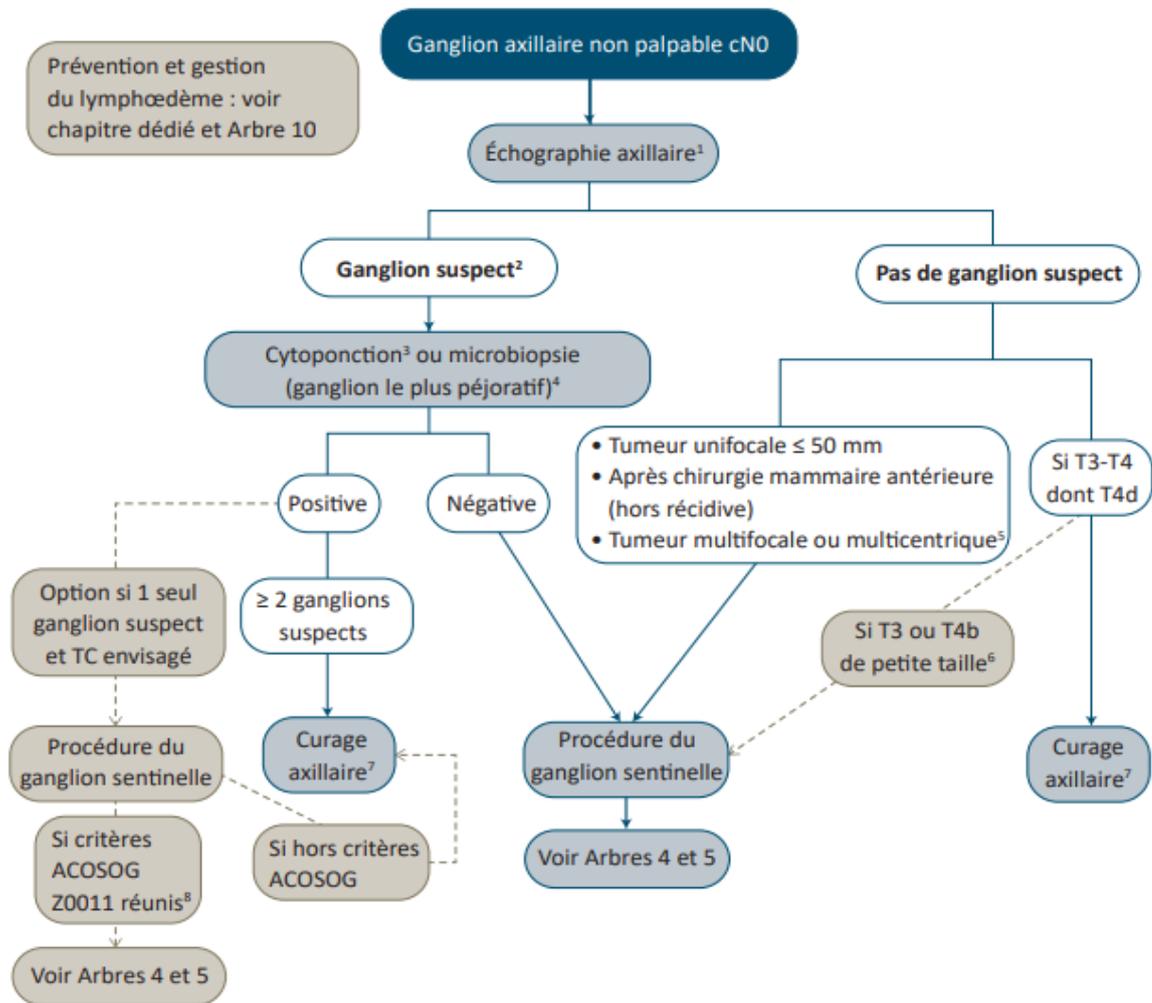
Un curage axillaire doit être réalisé d'emblée dans les situations suivantes : -

- T3 radiologique-T4 (Pour certains cas T3 ou T4b de petite taille N0 clinique échographique et M0 un GS peut être discuté en RCP : accord d'experts, INCA 2021) -

- Si atteinte ganglionnaire ( $\geq cN1$ ) confirmée en échographie et en histologie (biopsie ou Cytoponction) et sous réserve d'une exploration exhaustive et décrite du creux axillaire
  - Si 1 seul ganglion suspect en échographie est positif en histologie non palpable et si les critères de l'ACOSOG Z011 sont réunis (T1-T2 et traitement conservateur et traitement systémique adjuvant associé) un GS peut être proposé : (accord d'experts, INCA 2021)
  - Échec de détection du ganglion sentinelle (aux 2 techniques : isotopique et colorimétrique)
- A discuter en RCP pour les tumeurs multiples invasives étendues nécessitant d'emblée une mastectomie et en cas de récurrence homolatérale si le geste initial a déjà comporté un ganglion sentinelle
- En cas de récurrence homolatérale chez patiente aux antécédents de GS.
- Option : Un deuxième GS peut être discuté au cas par cas en RCP si N0 clinique et échographique +/- PET scanner et dans ce cas, une lymphoscintigraphie préopératoire est réalisée (135)

L'Institut national du cancer (INCA) :2021

**Arbre 3 : Exploration axillaire et conduites à tenir en cas de cN0 (clinique et/ou radiologique)**



CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; TC : traitement conservateur

<sup>1</sup> Indispensable en cas de lésions ACR4 ou 5. Elle doit être systématique, et concomitante à la biopsie de la lésion mammaire. Le radiologue doit décrire le nombre de ganglions suspects, leur topographie et les décrire selon les étages de Berg. En cas de ganglion de l'étage de Berg 3, une exploration sus-claviculaire est à réaliser.

<sup>2</sup> Les critères diagnostiques d'un ganglion suspect sont par ordre de suspicion : un cortex épaissi > 3 mm (focal / global), une forme ronde, la perte du hile graisseux, des contours irréguliers, spiculés.

<sup>3</sup> La cytoponction nécessite un opérateur et un cytopathologiste expérimentés. En cas de forte suspicion échographique d'envahissement ganglionnaire avec une cytoponction négative, une microbiopsie du ganglion peut être discutée si son résultat modifie la séquence thérapeutique.

<sup>4</sup> Le repérage du ganglion biopsié est une technique en cours d'évaluation.

<sup>5</sup> Une procédure du ganglion sentinelle peut être proposée, en prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque de faux négatifs qui semblent plus élevés, lié aux caractéristiques tumorales.

<sup>6</sup> Pour certaines lésions T3 ou T4b de petite taille (avec examens clinique axillaire, échographique axillaire et bilan à distance normaux), le ganglion sentinelle pourra être discuté en RCP.

<sup>7</sup> La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg. En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère pourra être réalisée soit en peropératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie. La qualité de l'information apportée par un curage est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés. Une analgésie locorégionale peropératoire est recommandée.

<sup>8</sup> cT1-T2 N0, traitement conservateur, et traitement systémique adjuvant associé.

### 3. Ganglion sentinelle positif

➤ En chirurgie première, lorsque le ganglion sentinelle est positif : -

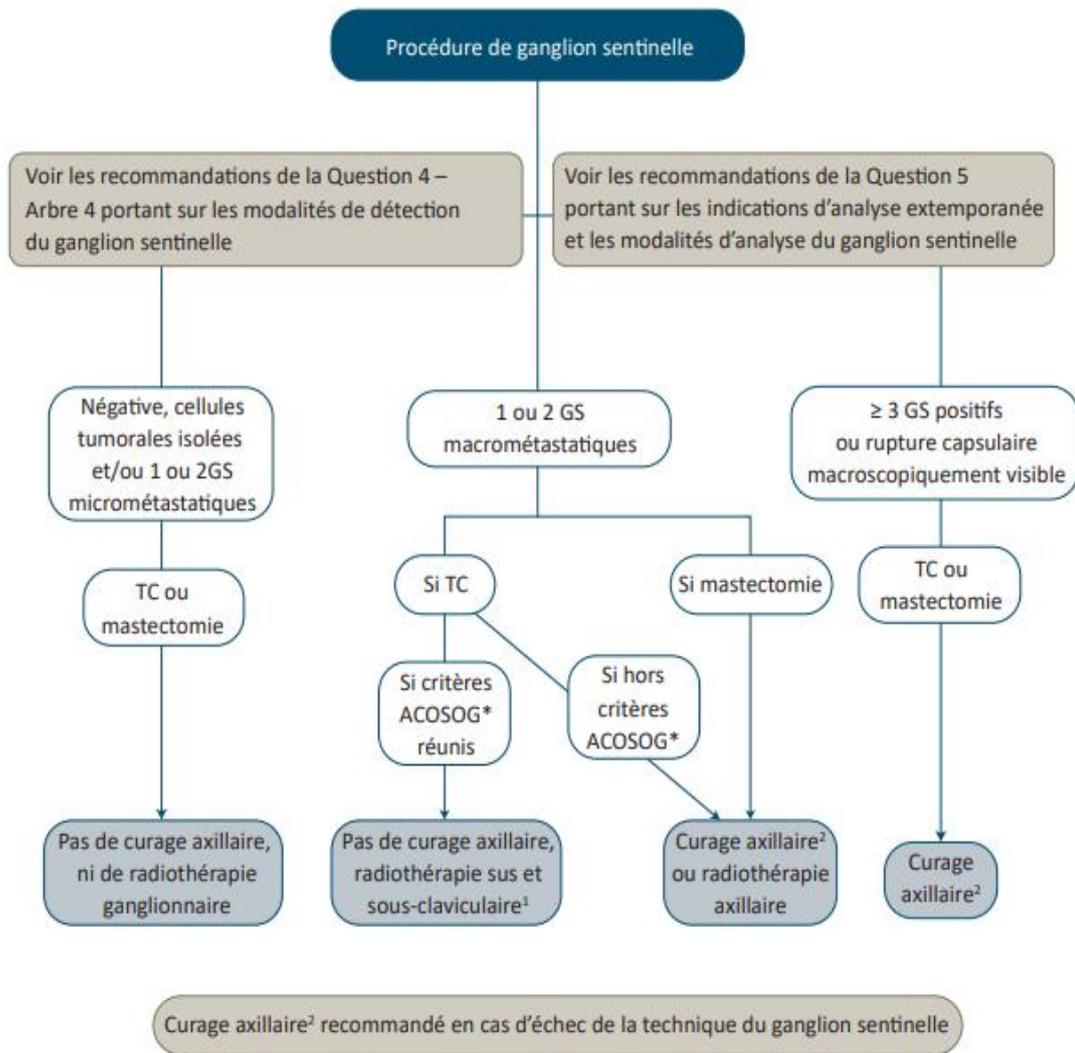
- Si plus de 2 ganglions macrométastatiques (>2mm) : indication de curage axillaire, - Radiothérapie axillaire si RC (rupture capsulaire) -
- Si macrométastase (>2mm) ne touchant pas plus de 2 ganglions ( $\leq 2$  ganglions) et en cas de micrométastase pN1(mi+) (> 0.2 et  $\leq 2$ mm), on peut se dispenser du curage axillaire si toutes les conditions suivantes sont réunies (critères de l'étude ACOSOG) :
  - Traitement conservateur
  - Et pas plus de deux GS métastatiques
  - Et traitement systémique adjuvant (hormonothérapie et/ou chimiothérapie)
  - Et irradiation du sein -
  - En cas de présence de cellules tumorales isolées dans le ganglion sentinelle pN0 (i+), pas de curage axillaire complémentaire. -

➤ En cas de mastectomie

- En cas de cellules tumorales isolées et / ou 1 ou 2 GS micro métastatiques, la réalisation d'un curage axillaire (grade B) ou d'une radiothérapie ganglionnaire (avis d'experts) n'est pas recommandée.
- En cas de 1 ou 2 GS macrometastatique, un complément thérapeutique axillaire par curage axillaire ou radiothérapie axillaire complémentaire est recommandée (grade A).

L'Institut national du cancer (INCA) :2021

Arbre 4 : Conduites à tenir en cas d'indication de procédure de ganglion sentinelle



GS : ganglion sentinelle ; TC : traitement conservateur

\* Autres critères ACOSOG : cT1-T2 N0, traitement adjuvant systémique, pas de rupture capsulaire macroscopiquement visible.

<sup>1</sup> Concernant la radiothérapie axillaire, son indication ou sa non-indication doit être discutée en prenant en compte les facteurs de mauvais pronostic (niveau de preuve non suffisant pour une recommandation).

<sup>2</sup> La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg. En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère est recommandée soit en peropératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie. La qualité de l'information apportée par un curage est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés. Une analgésie locorégionale peropératoire est recommandée.

Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrant non métastatiques /Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin2022.**BILAN D'EXTENSION LOCALE**

■ conduites à tenir recommandées

■ conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

- Il est rappelé que le bilan d'extension locale repose sur la mammographie bilatérale<sup>5</sup> et l'échographie mammaire et axillaire bilatérale.
- La tomosynthèse peut être proposée dans le bilan initial (Grade C).
- En dehors des situations à haut risque<sup>6,7</sup> l'IRM est recommandée en cas de discordance du triplet clinique/ mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé, ou d'atteinte axillaire isolée (Grade C). L'angiomammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications (Grade C).  
La place de l'IRM dans la situation de la chimiothérapie néoadjuvante est abordée dans une partie spécifique.
- La densité mammaire, les critères histologiques, notamment le caractère lobulaire infiltrant (Grade C), ou une indication d'oncoplastie (Avis d'experts) ne sont pas des critères qui permettent à eux seuls de poser l'indication de l'IRM mammaire.

**BILAN D'EXTENSION LOCORÉGIONALE – EXPLORATION DU CREUX AXILLAIRE**

- L'exploration échographique du creux axillaire est recommandée en cas de lésions ACR4 ou 5 (Avis d'experts).
- L'exploration systématique du creux axillaire par échographie et concomitante à la biopsie de la lésion mammaire est recommandée. En cas d'anomalie échographique, un prélèvement doit être effectué (Grade B).
- Les critères diagnostiques d'un ganglion suspect sont par ordre de suspicion :
  - un cortex épaissi > 3 mm (focal/global) (Grade C) ;
  - une forme ronde (INCa 2012<sup>8</sup>) ;
  - la perte du hile graisseux (INCa 2012<sup>8</sup>) ;
  - des contours irréguliers, spiculés (Avis d'experts).
- Le radiologue doit définir le nombre de ganglions suspects (0, 1 ou ≥ 2), les localiser (étage de Berg) et prélever le plus péjoratif (Avis d'experts).
- Devant un ganglion suspect, la réalisation d'un prélèvement par cytoponction ou microbiopsie est recommandée (Grade C). La cytoponction nécessite un opérateur et un cytopathologiste expérimentés (Avis d'experts).
- En cas de ganglion suspect de l'étage 3 de Berg, une exploration sus-claviculaire est recommandée (Avis d'experts).
- En cas de forte suspicion échographique d'envahissement ganglionnaire avec une cytoponction négative, une microbiopsie du ganglion suspect peut être discutée si son résultat modifie la séquence thérapeutique (Grade C).

Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /

## Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

### BILAN D'EXTENSION À DISTANCE

- La séquence thérapeutique ne doit pas influencer l'indication de bilan d'extension à distance (Avis d'experts).
- Quels que soient le phénotype tumoral et le grade histologique, il est recommandé d'effectuer un bilan d'extension à distance à partir de la classification cT2 N1 Mx ou  $\geq$  cT3 quel que soit le N (Grade B).
- Un bilan d'extension à distance n'est pas recommandé systématiquement pour les tumeurs cT1N1 et cT2N0 (Grade C). Il doit être discuté pour les formes à haut risque (grade élevé, femme jeune, tumeur triple négative, HER2 amplifié) (Avis d'experts). La réalisation d'un bilan à distance chez les patientes cT1N0 n'est pas recommandée, quelle que soit la séquence thérapeutique (Grade C).
- Si un bilan d'extension est indiqué, il est recommandé de le réaliser en préopératoire (Avis d'experts). Si le bilan n'a pas été réalisé en préopératoire, il doit être proposé en postopératoire, et notamment en cas d'envahissement ganglionnaire majeur (pN2-3) (Avis d'experts).
- Si la technique est disponible dans des délais raisonnables, il est recommandé de réaliser le bilan préopératoire avec une TEP-TDM au FDG seule (Grade B). En cas d'absence ou d'indisponibilité de la modalité, il est recommandé de réaliser une TDM thoraco-abdominopelvienne associée à une scintigraphie osseuse (Grade B).
- La radiographie du thorax et l'échographie abdominale ne sont pas recommandées, car elles ne sont plus considérées comme suffisamment sensibles (Grade C).
- Cas particulier du carcinome lobulaire infiltrant : les performances de la TEP-TDM étant plus limitées, les deux stratégies (TEP-TDM *versus* TDM thoraco-abdominopelvienne + scintigraphie osseuse) peuvent être effectuées indifféremment (Avis d'experts).
- En cas de doute sur le diagnostic et lorsque la positivité du bilan d'extension change la stratégie thérapeutique, il est recommandé d'obtenir, si possible, une confirmation histologique des lésions identifiées (Avis d'experts).

Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /

Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

**CHIRURGIE****CREUX AXILLAIRE****LÉGENDE**

- conduites à tenir recommandées
- conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

**Conduites à tenir chirurgicales en fonction des résultats de l'exploration du creux axillaire**

- En cas de cytoponction/microbiopsie ganglionnaire positive, sur la base des données disponibles actuellement (*Avis d'experts*) :
  - le curage axillaire reste la technique chirurgicale de référence recommandée pour les patientes N+ ;
  - en cas d'un seul ganglion suspect à l'échographie et positif, et si les critères définis dans l'essai ACOSOG Z0011 sont réunis (cT1-T2 N0, traitement conservateur, et traitement systémique adjuvant associé), la procédure du ganglion sentinelle peut être proposée.
- Le repérage du ganglion biopsié est une technique en cours d'évaluation.

**Indications et contre-indications du ganglion sentinelle (et donc du curage axillaire d'emblée)**

- La technique du ganglion sentinelle est la technique chirurgicale de référence du creux axillaire recommandée pour les patientes cN0 (clinique et/ou radiologique) (*Grade A*) :
  - sous réserve d'un bilan clinique et d'imagerie du creux axillaire, cette procédure chirurgicale axillaire peut être proposée pour des tumeurs unifocales ≤ 50 mm (*Grade B*) ou après réalisation d'une chirurgie mammaire antérieure (hors récurrence) (*Grade B*) ;
  - pour les tumeurs multifocales ou multicentriques, une procédure du ganglion sentinelle peut être proposée en prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque de faux négatifs qui semble plus élevé, lié aux caractéristiques tumorales (*Grade C*).
- En cas d'échec de la technique du ganglion sentinelle, un curage axillaire est recommandé (*Avis d'experts*).
- Le curage axillaire est recommandé d'emblée à toute patiente présentant une atteinte ganglionnaire clinique cN1 ou cN > 1 et confirmée par cytologie ou histologie, en dehors de critères particuliers (voir au-dessus) (*Grade A*).
- Un curage axillaire est recommandé d'emblée pour les tumeurs localement avancées (T3-T4) et les tumeurs T4d, étant donné le risque d'atteinte ganglionnaire et l'absence de données de la littérature sur ces sous-groupes de patientes (*Avis d'experts*). Pour certaines lésions T3 ou T4b de petite taille (avec examens clinique axillaire, échographique axillaire, normaux et bilan à distance normal), le ganglion sentinelle pourra être discuté en RCP (*Avis d'experts*).
- La patiente doit être informée de la morbidité du curage axillaire et de celle du ganglion sentinelle qui, si elle est moindre, n'est pas nulle (*Grade A*).
- Les indications de réalisation de la technique du ganglion sentinelle dans la situation d'indication de chimiothérapie néoadjuvante et de récurrence seront traitées dans des chapitres dédiés (en cours d'élaboration).

Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /

Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

## Modalités de détection du ganglion sentinelle

- La détection par radio-isotopes technétiés, associée ou pas au bleu patenté, est recommandée (Grade C).
- L'injection peut être périaréolaire ou péri tumorale (Grade B).
- La lymphoscintigraphie planaire est la technique de scintigraphie recommandée en première intention (Avis d'experts).
- Le marquage cutané systématique n'est pas recommandé (Avis d'experts).
- En cas de lymphoscintigraphie blanche, il est recommandé de rechercher à la sonde gamma au bloc opératoire un éventuel signal. En l'absence de signal percutané, une injection de bleu patenté est recommandée (sauf contre-indication allergique). En l'absence de ganglion sentinelle identifié par la double technique, un curage axillaire est recommandé (Avis d'experts).
- En cas de lymphoscintigraphie positive ou de détection d'un signal au bloc opératoire, l'injection systématique de bleu n'est pas obligatoire en raison du risque allergique (Grade C).

## Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /

Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

### Indications d'analyse extemporanée du ganglion sentinelle et modalités d'analyses (extemporanée et résultat définitif)

- La réalisation d'un examen extemporané du ganglion sentinelle n'est plus systématique en cas de traitement conservateur pour les tumeurs cT0-T2 NO clinique et radiologique hors contexte particulier (contre-indiquant de multiples anesthésies) (*Avis d'experts*).
- Cet examen est recommandé, si possible, dans toutes les situations où un curage axillaire est recommandé si le ganglion sentinelle est positif : critères d'exclusion de l'essai ACOSOG Z0011, traitements néoadjuvants sans atteinte ganglionnaire initiale (*Avis d'experts*).
- En cas de mastectomie, un examen extemporané est recommandé uniquement si un curage axillaire est envisagé en cas de ganglion positif, l'alternative étant la radiothérapie axillaire (*Avis d'experts*).
- Les techniques d'analyse suivantes sont recommandées (*Grade C*) :
  - pour l'examen extemporané : analyse histologique, empreintes cytologiques ou RT-pCR ;
  - pour l'examen définitif : analyse histologique standard (coloration à l'hématoxyline-éosine) avec coupes sériées, l'analyse immunohistochimique est facultative.

### Traitement de l'aisselle après ganglion sentinelle positif

#### • En cas de traitement conservateur

##### En cas de cellules tumorales isolées et/ou de 1 ou 2 ganglion(s) sentinelle(s) micrométastatique(s) :

- La réalisation d'un curage axillaire (*Grade B*) ou d'une radiothérapie ganglionnaire (*Avis d'experts*) n'est pas recommandée.

##### En cas de 1 ou 2 ganglion(s) sentinelle(s) macrométastatique(s) sans rupture capsulaire macroscopiquement visible :

- La réalisation d'un curage axillaire n'est pas recommandée si un traitement systémique adjuvant est associé (*Grade B*).
- Une radiothérapie ganglionnaire sus et sous-claviculaire est recommandée (*Grade A*).
- Concernant la radiothérapie axillaire, son indication ou sa non-indication doit être discutée en prenant en compte les facteurs de mauvais pronostic (niveau de preuve non suffisant pour une recommandation) (*Avis d'experts*).

#### • En cas de mastectomie

- En cas de cellules tumorales isolées et/ou de 1 ou 2 ganglion(s) sentinelle(s) micrométastatique(s), la réalisation d'un curage axillaire (*Grade B*) ou d'une radiothérapie ganglionnaire (*Avis d'experts*) n'est pas recommandée.
- En cas de 1 ou 2 ganglion(s) sentinelle(s) macrométastatique(s), un complément thérapeutique axillaire par curage axillaire ou radiothérapie axillaire complémentaire est recommandé (*Grade A*).

#### • Quelle que soit la chirurgie

- À partir de 3 ganglions sentinelles positifs ou en cas de rupture capsulaire macroscopiquement visible, un curage axillaire seul est recommandé (*Avis d'experts*).

## Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /

Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

### Critères de qualité d'un curage axillaire

- La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg (Grade A). En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère est recommandée soit en peropératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie (Avis d'experts).
- La qualité de l'information apportée par un curage axillaire est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés, cependant, aucune recommandation ne peut être formulée quant au nombre minimal de ganglions à prélever (Grade C).
- Une analgésie locorégionale peropératoire est recommandée (Grade B).

Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /

Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

**TRAITEMENT CHIRURGICAL MAMMAIRE****Contre-indications de la chirurgie conservatrice**

- Un traitement conservateur peut être proposé à toutes les patientes dont la chirurgie est en berges saines et en monobloc, et avec un résultat esthétique attendu de bonne qualité, quels que soient l'âge, la taille, l'histologie et le nombre de lésions (Avis d'experts).
- La pose de clips dans le lit tumoral est recommandée pour orienter le boost si celui-ci est proposé (Avis d'experts).
- Les contre-indications au traitement conservateur sont le choix de la patiente, le cancer du sein inflammatoire (T4d), une contre-indication à la radiothérapie et le syndrome de Li-Fraumeni (Avis d'experts).

**Contre-indications de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolomamelonnaire**

- Les contre-indications de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (NSM) sont : une infiltration de la plaque aréolomamelonnaire clinique et/ou radiologique, la maladie de Paget, ou un écoulement mamelonnaire en rapport avec le cancer (Avis d'experts).
- L'examen de la région rétromamelonnaire doit être fait soit sur biopsie rétromamelonnaire, soit par l'analyse de la limite rétromamelonnaire repérée par un fil sur la pièce de mastectomie. En cas de positivité du prélèvement rétromamelonnaire, la plaque aréolomamelonnaire doit être enlevée secondairement (Avis d'experts).
- La contre-indication de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (SSM) est le cancer de stade T4 (Avis d'experts).

**Indications, contre-indications et modalités de la reconstruction mammaire immédiate en fonction de l'indication de radiothérapie et de l'indication de chimiothérapie**

- En cas d'indication de radiothérapie et/ou de chimiothérapie, une reconstruction mammaire immédiate peut être proposée, en tenant compte des comorbidités afin de ne pas entraîner un retard dans la prise en soins (Grade C).
- Il est rappelé que le tabagisme, l'obésité, le volume et la ptose mammaires, et le diabète sont des facteurs de risque de complications qui doivent nécessiter une évaluation précise de la balance bénéfices/risques afin de ne pas retarder les traitements complémentaires.
- Le cancer du sein inflammatoire est une contre-indication à la reconstruction mammaire immédiate avec conservation de l'étui cutané (Avis d'experts).
- En cas d'indication de radiothérapie, la patiente doit être informée de l'augmentation du risque de complications et de dégradation du résultat esthétique (Grade C).
- L'équipe doit informer la patiente de toutes les techniques chirurgicales disponibles de reconstruction mammaire. Si le chirurgien ne pratique pas une technique, il doit pouvoir référer sa patiente vers un centre qui la pratique. La proposition de traitement doit relever d'une discussion multidisciplinaire impliquant en particulier un chirurgien, un radiothérapeute et un oncologue médical (Avis d'experts).
- La séquence inversée (chimiothérapie, puis radiothérapie, puis mastectomie et RMI en clôture des traitements) est une séquence thérapeutique nouvelle et en cours d'évaluation. Aucune recommandation ne peut être formulée quant à ses indications à l'heure actuelle. Une discussion de son indication en RCP est recommandée (Avis d'experts).

## Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /

Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

### Modalités de repérage tumoral en cas de chirurgie conservatrice pour les tumeurs infracliniques

- Il est recommandé de recourir à un repérage percutané (Grade C), la technique du fil-guide étant la plus habituellement pratiquée. Un repérage cutané en regard de la cible en position opératoire peut être également proposé dans le même temps que la pose de fil-guide (Avis d'experts).

- La mise en place d'un clip lors de la biopsie initiale est recommandée en cas de lésions de petite taille ( $\leq 5$  mm), difficilement visibles ou disparaissant lors de la biopsie, pour guider le repérage préopératoire (Avis d'experts).
- Pour les lésions étendues, plusieurs repères peuvent être mis en place en accord avec le chirurgien (discussion préthérapeutique) (Avis d'experts).
- La mise en place du repérage doit être réalisée moins de 24 heures avant l'intervention le cas échéant. La réalisation d'une radiographie de la pièce opératoire est recommandée en cas de cible radiologique. La radiographie de la pièce doit être accessible au pathologiste (Avis d'experts).
- La technique doit être partagée par l'ensemble des intervenants (médecine nucléaire, radiologue, chirurgien) quelle que soit la technique (Avis d'experts).

#### Indications de reprise du lit tumoral (reprise des berges d'exérèse)

- En cas de stratégie conservatrice, la chirurgie doit être réalisée en berges latérales saines correspondant à l'absence d'encre au contact du carcinome infiltrant et du carcinome canalaire *in situ* éventuellement associé (Grade C).
- En cas de carcinome infiltrant ou *in situ* au contact de la berge encrée, une reprise est recommandée si techniquement possible (Grade C).
- En cas de carcinome *in situ* associé à moins de 2 mm des berges latérales, une reprise chirurgicale n'est pas systématique. Elle peut être discutée en RCP en présence de facteurs de risque de récurrence locale importants (âge jeune, présence de nécrose étendue, *in situ* extensif) (Avis d'experts).

#### Indications et les contre-indications de l'oncoplastie

- La chirurgie oncoplastique ne présente pas de contre-indication particulière ; elle nécessite cependant une expertise chirurgicale. En cas d'indication, l'exérèse doit être monobloc (Grade C).
- Une coordination entre le chirurgien et le radiothérapeute est recommandée pour définir la localisation du lit tumoral : compte rendu opératoire précis et repérage du lit tumoral par clips (Avis d'experts).

#### Options de traitement local en cas de contre-indications (âge, comorbidités majeures) ou de refus de la chirurgie classique

- Compte tenu des données de la littérature, aucune recommandation ne peut être formulée concernant les techniques de chirurgie minimalement invasive (radiofréquence, laser, micro-ondes, ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), cryothérapie). Ces techniques sont en cours d'évaluation et souvent réalisées dans le cadre d'études cliniques (Avis d'experts).
- En cas de contre-indication absolue ou de refus de la chirurgie, la radiothérapie exclusive peut être proposée (Avis d'experts).

## REFERENTIEL NORMAND CANCER DU SEIN INVASIF Version 2022

### C–La chimiothérapie adjuvante

#### A. Chimiothérapie et Trastuzumab adjuvants

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

La décision de chimiothérapie reposera : –

- En premier lieu sur l'évaluation du risque de récurrence métastatique au vu des facteurs pronostiques précisés par l'analyse de la tumeur (biopsie préopératoire et pièce opératoire).
- D'autre part, l'indication de traitement devra aussi tenir compte de l'état général de la patiente et de la présence éventuelle de comorbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement (ou en tous cas relativiser le bénéfice attendu de la chimiothérapie).
- Une évaluation onco gériatrique sera justifiée chez les femmes de plus de 75 ans et selon le résultat du G8 (voire de moins de 75 ans si l'âge physiologique le justifie).
- Les facteurs pronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :
  - Taille de la tumeur
  - Grade d'Eston–Ellis
  - Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP)
  - Statut HER2
  - Indice de prolifération (Ki67)
  - Le statut ganglionnaire
  - Embolies intravasculaires
  - Signature génomique pour les tumeurs RH+ Her2 négatif si indiquée en RCP

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

## 1. Indications

### a) Tumeur triple négative (RO- et RP- et HER2 négatif)

#### Chimiothérapie

- Si taille  $> 5\text{mm}$  ( $\geq \text{pT1b}$ ) ou  $\text{pN}+$  (macrométastase)
- Si  $T \leq 5\text{ mm}$   $\text{N0}$  : à discuter en RCP si grade III et Ki67 élevé

### b) Tumeur HER2 positif (RH +/-)

Chimiothérapie et trastuzumab sauf  $\text{pT1a}$  ( $< 5\text{mm}$ ) et  $\text{pN0}^*$

(\* pour le  $\text{pT1a}$  ( $< 5\text{ mm}$ ) et  $\text{pN0}$  : peut se discuter en RCP en cas d'association de plusieurs critères

Péjoratifs parmi :  $\text{RH-}$ , grade3, présence d'embolies, KI 67 élevé)

### c) Tumeur RH positifs et HER négatif

#### Grade SBR I :

-chimiothérapie si  $T > 5\text{cm}$  ou  $\text{N}+$  macrométastatique

-Pour les femmes ménopausées une signature génomique complémentaire pour décider d'une chimiothérapie adjuvante ou non peut se discuter :

- Si  $\text{pN0}$  et  $\text{T3}$  ( $> 5\text{ cm}$ )
- Si  $\text{pN1}$  (1à3  $\text{N}+$ ) et  $T \leq 5\text{cm}$  (récurrence score, essai Rx ponder)
- Si grade I et  $\text{pN0}$  et  $T \leq 5\text{ cm}$  : pas de chimiothérapie

#### - Grade SBR II

- Si  $T \leq 1\text{cm}$  et  $\text{pN0}$  ou micro métastatique : pas de chimiothérapie
- Si  $\geq 4\text{N}+$  macro métastatique ou  $T > 5\text{ cm}$  : chimiothérapie
- Si  $\text{pN1}$  (1à3  $\text{N}+$ ) et  $T \leq 5\text{cm}$  : chimiothérapie sauf si ménopausées et récurrence score  $\leq 25$  (récurrence score, essai Rx ponder)

- Si pN0 et  $1,1\text{ cm} < T \leq 5\text{ cm}$  : discuter en fonction
  - Du KI67% (<ou >20%),
  - De la présence ou non d'emboles,
  - Et éventuellement d'une signature génomique si :
    - pT1c (1,1 à 2cm) avec Ki67 >20% ou emboles lympho vasculaires présents
    - pT2 (2,1 à 5 cm)

### Grade SBR III :

- Chimiothérapie si  $T > 1\text{ cm}$  ou si N+ macro métastatique quelle que soit la taille
- Une signature génomique complémentaire peut être proposée pour les pN0 et pT1c (1,1 à 2 cm) pour évaluer la possibilité de ne pas réaliser de chimiothérapie
- Pour les  $T \leq 1\text{ cm}$  et pN0 ou pN1 mi : pas de chimiothérapie, à discuter en fonctions des autres facteurs pronostiques

### Protocoles de chimiothérapie adjuvante

#### a) Pour les tumeurs HER2 négatif

- 3 EC 100–3 docetaxel 100 ou 9/12 paclitaxel hebdo

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

- 6EC 100 (contre–indication taxanes) ;
- 4 à 6 Docetaxel–Cyclophosphamide (contre–indication anthracyclines)

#### ➤ Pour certaines tumeurs luminales B à haut risque (patientes jeunes, sans contre–

#### indications et tumeurs agressives)

Chimiothérapie dose–dense 4 AC60/EC90 tous les 14 jours avec GCSF puis 12 paclitaxels hebdo (10)

#### ➤ Pour les tumeurs triples négatives $\geq T2$ ou N+ :

Chimiothérapie dose–dense 4 AC60/EC90 tous les 14 jours avec GCSF puis 12 paclitaxels hebdo (+/- carboplatine AUC 2 si N+)

**b) Pour les tumeurs HER2 positif :**

- 3 EC 100–3 docetaxel 100 (ou paclitaxel hebdo 9 à 12 injections) + Trastuzumab débuté avec les taxanes
- Option pour T <3 cm et pN0 : 12 paclitaxel hebdomadaire et trastuzumab
- Options : – 6 TC–H (docetaxel–carboplatine+trastuzumab)  
Ou 4 docetaxel–Cyclophosphamide + trastuzumab
- Dans tous les cas (sauf intolérance), le trastuzumab est prescrit pour un an (18 injections) et  
Démarre avec les taxanes

**B. Inhibiteur de PARP adjuvant**

**1. Indication**

- Mutation germinale de BRCA 1 ou 2
- Et traitées par chimiothérapie adjuvante ou neoadjuvante
- Et triple négatif : et N+ ou T> 2cm ou avec résidu invasif post CNA
- Ou RH+ HER2 négatif :  $\geq 4N+$  ou résidu invasif post CNA

**2. Traitement**

- Olaparib 300mg x2/jour pendant 1 an
- En association à l'hormonothérapie si RH positifs
- A débiter entre 2 et 12 semaines après la radiothérapie

**D. Hormonothérapie**

**1. Indications**

- Pour toutes les patientes si RO et/ou RP positifs définis comme  $\geq 10\%$   
Option : abstention d'hormonothérapie pour les tumeurs  $\leq pT1a$  ( $\leq 5mm$ ),  
RH+ et grade SBR I et âge > 60 ans

- Le schéma/durée d'hormonothérapie va dépendre du statut ménopausique de la patiente, de son âge et des facteurs pronostiques de la maladie et de la tolérance des traitements.

**\* Ménopause :**

- En l'absence de chimiothérapie : la ménopause est définie comme une aménorrhée pendant 12 mois consécutive et si la femme est à l'âge habituel de la ménopause (entre 45 et 55 ans). La date de la ménopause est donc connue a posteriori.
- En cas de chimiothérapie : On tiendra compte pour l'initiation de l'hormonothérapie du statut ménopausique au diagnostic (avant chimiothérapie). Il est recommandé d'attendre une période minimale d'aménorrhée de 2 ans après la fin de la chimiothérapie pour conclure à une ménopause chimio-induite et d'entreprendre une éventuelle modification du schéma d'hormonothérapie (switch du tamoxifène aux antiaromatases déconseillé avant 55 ans en dehors d'une castration chirurgicale ou chimique ; SFSPM 2022). Les dosages biologiques hormonaux sont déconseillés car peu fiables.

## **2. Hormonothérapie des patientes ménopausées**

### **Standard**

Anti-aromatases 5ans

### **Options**

- En cas de contre-indication / intolérance : tamoxifène 5 à 10 ans
- Prolongation de l'anti-aromatase au-delà de 5 ans : non recommandée de façon systématique, bénéfices/ risques à discuter avec la patiente.

La prolongation de l'hormonothérapie par anti-aromatase de 5 à 10 ans a montré un allongement de la survie sans rechute sans bénéfice en survie globale.

Le bénéfice concerne essentiellement pour les patientes ayant reçu des schémas séquentiels avec du tamoxifène et les maladies à haut risque de récurrence notamment les N+. Pour les patientes ayant reçu 5 ans d'anti-aromatases, Le bénéfice semble plus faible et peut être discuté avec la patiente si très haut risque. L'allongement de la durée des anti-aromatases entraîne un risque plus grand de déminéralisation osseuse et de fractures.

Il est possible de s'aider du score CTS-5 (<https://www.cts5-calculator.com>) qui évalue le risque de récurrence entre 5 et 10 ans. Ce score a été développé chez des femmes ménopausées.

#### **4. Hormonothérapie des patientes non ménopausées :**

**Standard Tamoxifène 5 ans**

##### **Options**

- En fonction des facteurs pronostiques, du rapport bénéfices/risques propre à chaque patiente, de la tolérance et du statut ménopausique en cours de traitement
- Association agoniste de LH-RH et anti-aromatases ou tamoxifène 5 ans pour les patientes à très haut risque de récurrence (indication de chimiothérapie, âge < 40 ans, envahissement ganglionnaire important  $\geq 4N+$ , grade SBR 3).
- Pas de bénéfice démontré à poursuivre au-delà de 5 ans l'association agoniste de LH-RH et tamoxifène ou anti-aromatase.
- Les études SOFT/TEXT montrent que l'association agoniste de la LH-RH et anti-aromatase ou tamoxifène améliore la réduction du risque de récurrence métastatique comparativement au tamoxifène seul. Un bénéfice en survie globale a été montré avec l'association agoniste de LH-RH et tamoxifène par rapport au tamoxifène seul.

- Chez les patientes ayant reçu de la chimiothérapie, il a été noté un risque de récurrence métastatique à 8ans plus faible avec l'association agoniste de LHRH et antiaromatase qu'avec l'association agoniste de LHRH et tamoxifène.
- L'association agoniste de LH–RH et tamoxifène ou anti–aromatases peut entraîner une toxicité très importante (30% de toxicité grades 3/4 : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, baisse de libido, troubles musculo squelettiques, troubles de l'humeur, HTA)
- . Un contrôle de l'estradiolémie est conseillé en cas de suspicion d'échappement aux agonistes (saignements, absence de bouffées de chaleur). Il n'y a pas de données sur la prolongation au-delà de 5 ans de l'association agoniste de LHRH et anti aromatase ou tamoxifène.
- Après 2 à 3 ans de tamoxifène si ménopause\* : switch pour une anti–aromatase pour une durée de 5ans soit 7 à 8 ans d'hormonothérapie en tout.
- Après 5 ans de tamoxifène seul, si la patiente est ménopausée\* et en cas d'envahissement ganglionnaire : prolongation par anti–aromatase 5 ans
- Après 5 ans de tamoxifène seul, poursuite du tamoxifène jusqu'à 10 ans si bien toléré pour les patientes à haut risque de récurrence et après avoir discuté du rapport bénéfices/risques avec la patiente
- Les études Attom et Atlas ont montré un bénéfice à poursuivre le tamoxifène 10 ans versus 5 ans sur le risque de récurrence (RR de récurrence : 0,84 ;(0,76–0,84), p= 0,02) et de mortalité (RR 0,91 ; (0,84–0,94), p = 0,008)
- Les analyses en sous–groupe de ces études ne permettent pas d'identifier un groupe de patientes qui bénéficieraient plus de cette prolongation cependant lors de la conférence de consensus de St Gallen 2015, la majorité réservait cette option aux patientes à plus haut risque (N+, grade SBR 3, Ki 67 élevé).

- Concernant la toxicité : le risque cumulé de cancer de l'endomètre à 15 ans avec 5 ans de tamoxifène est de 1,6% (mortalité : 0,2%) et avec 10 ans de tamoxifène il est de 3,1% (mortalité : 0,4%).
- En cas de contre-indication/ intolérance au tamoxifène : agoniste de la LH-RH mensuel seul pendant 5 ans ou ovariectomie bilatérale (135)

#### **E-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 biphosphonates 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).

## **F) la radiothérapie**

### **➤ -Radiothérapie des formes infiltrantes**

#### **Indications après chirurgie première**

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

- 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, emboles vasculaires, phénotype triple négatif.

2/ Après mastectomie totale : irradiation de la paroi thoracique :

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

3/ Indications pour les aires ganglionnaires après geste axillaire

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, emboles, grade III
- pN+ macro métastatique en l'absence de curage : irradiation de l'ensemble des aires ganglionnaires (CMI, niveaux I à IV, inter pectoral)

#### **• 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  $\leq$  40 ans, pT2, emboles, grade III
- pN+ macro métastatique : CMI, niveaux II à IV (aires sus et sous claviculaires) + niveau I (axillaire inférieur) en cas :
  - Envahissement ganglionnaire  $>$  50 %
  - Ou nombre de ganglions examinés insuffisants (s ( $<$ 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 préopératoire (schéma), l'imagerie préopératoire
  - (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 iso centrique) (atlas Cancer Radiothérapie 2020)

• Contournage des OAR (à adapter en fonction des volumes cibles) selon le RECORAD 2021.

### Dose et fractionnement

• Traitement hypo fractionné 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 normo fractionné en séquentiel (10 à 16 Gy

En fractions de 2 Gy).

- Le schéma hypo fractionné pour le boost en séquentiel est une option (niveau de Preuve très faible).

• Traitement normo fractionné : 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 hypo fractionné (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 évalué 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 :  $D_{moy} < 5$  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 (cT0N+)

:

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 envisagé 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.

#### **O En cas de second traitement conservateur**

Dans le cadre d'une recherche clinique : Une ré irradiation par irradiation partielle doit être discuté, 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.

### O 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 aiguë selon l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5 (2017)

## 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) (135)

Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /

Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

RADIOTHÉRAPIE	LÉGENDE
IRRADIATION MAMMAIRE APRÈS CHIRURGIE CONSERVATRICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ conduites à tenir recommandées</li> <li>■ conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes</li> </ul>
<b>Indications de la surimpression du lit tumoral (boost)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour les patientes &lt; 50 ans, la surimpression est recommandée chez toutes les patientes (16 Gy en 8 fractions) (Grade A). Pour les patientes ≥ 50 et &lt; 70 ans, la surimpression est recommandée en présence de facteurs aggravant le risque de récurrence (grade 3, embolies, composante <i>in situ</i>, surexpression HER2, tumeurs triple négatives, exérèse focalement limite). Pour les patientes ≥ 50 et &lt; 70 ans sans facteur aggravant le risque de récurrence, la surimpression n'est pas recommandée (Grade B).</li> <li>■ Pour les patientes &gt; 70 ans, il n'y a pas de donnée dans la littérature pour évaluer les bénéfices de la surimpression, la décision est à discuter au cas par cas en fonction de la présence de facteurs de risque de récurrence (Avis d'experts).</li> <li>■ Si la surimpression concomitante (intégrée) est utilisée, elle peut faire référence à des schémas utilisés dans des études publiées, ou dans le cadre d'études cliniques (Grade B).</li> </ul>	
<b>Indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Les schémas normofractionnés et hypofractionnés sont équivalents chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs T1-T2 pN0, en l'absence d'embolies vasculaires péri-tumorales et après résection en berges saines (Grade A).</li> <li>■ Les schémas hypofractionnés suivants peuvent être utilisés : 42,5 Gy/16 fr sur 22 jours, 41,6 Gy/13 fr sur 5 semaines et 40 Gy/15 fr sur 3 semaines (Grade A).</li> <li>■ Une surimpression du lit tumoral peut être proposée dans le cadre d'un schéma hypofractionné (Avis d'experts), cependant les données actuelles ne permettent pas de recommander les modalités optimales de réalisation de cette surimpression (dose et fractionnement).</li> <li>■ Aucune recommandation ne peut être formulée concernant l'hypofractionnement « extrême » (28,5 ou 30 Gy en 5 fractions sur 5 semaines), ce schéma étant en cours d'évaluation.</li> </ul>	
<b>Indications de l'irradiation partielle et de ses techniques</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ La radiothérapie partielle exclusive peut être proposée pour le sous-groupe de patientes de plus de 50 ans, avec un cancer luminal A et à très faible risque de récurrence locale (T1 N0), selon les modalités suivantes (Grade B) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– radiothérapie partielle externe selon le schéma 40 Gy/15 fr (en attente des résultats des études cliniques SHARE et IRMA en cours, pour définir la dose et le fractionnement) ;</li> <li>– curi-thérapie interstitielle ;</li> <li>– radiothérapie peropératoire par photons de basse énergie ou électrons, éventuellement complétée d'une radiothérapie postopératoire en fonction des données histologiques définitives.</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Indications d'éventuelle omission de la radiothérapie</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Après chirurgie conservatrice, la radiothérapie mammaire est recommandée, car elle réduit significativement le risque de récurrence locale à 10 ans, quel que soit le profil des patientes (Grade A).</li> <li>■ Son éventuelle omission peut être discutée au cas par cas en fonction de l'estimation du risque, des comorbidités et de l'espérance de vie de la patiente (Avis d'experts).</li> </ul>	

Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques /  
Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin  
2022.

### IRRADIATION PARIÉTALE APRÈS MASTECTOMIE

#### Indications d'irradiation pariétale après mastectomie +/- curage axillaire

- L'irradiation pariétale est recommandée en cas de tumeurs pN+ (Grade A).
- Pour les tumeurs pN0, elle est recommandée en cas de tumeurs pT3 et pT4 (Grade B). Pour les tumeurs pT2, elle peut être discutée en cas d'au moins 2 facteurs de risque associés (âge jeune < 40 ans, emboles, grade 3, tumeurs triple négatives, surexpression HER2, multicentricité) (Grade C).
- À ce jour, l'hypofractionnement n'est pas recommandé en cas d'irradiation ganglionnaire. L'hypofractionnement peut être proposé pour l'irradiation pariétale isolée (Avis d'experts).

### IRRADIATION GANGLIONNAIRE

#### Indications d'irradiation ganglionnaire (axillaire, CMI, sus-claviculaire) après traitement conservateur ou mastectomie et curage axillaire

- En cas d'atteinte ganglionnaire pN2-3
  - L'irradiation ganglionnaire sus-claviculaire +/- de la chaîne mammaire interne (CMI) est recommandée (Grade B). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (TEP-TDM positive, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire.
  - L'irradiation ganglionnaire axillaire peut être proposée après discussion en RCP en cas d'envahissement axillaire majeur et en évaluant la balance bénéfice/risque (lymphœdème) (Avis d'experts).
- En cas d'atteinte ganglionnaire pN1
  - L'irradiation ganglionnaire sus-claviculaire est recommandée (Grade B).
  - L'irradiation de la CMI est recommandée en cas de tumeur interne (Avis d'expert). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (TEP-TDM positive, âge jeune, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire.
- En cas de pN0
  - Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander une irradiation ganglionnaire (Avis d'experts).
- De manière générale
  - En cas d'atteinte macroscopique d'un ganglion de niveau 3 de Berg sus-claviculaire ou mammaire interne, un complément de dose d'irradiation peut être délivré (Avis d'experts).
  - Il est rappelé que les techniques d'irradiation doivent être optimisées afin de respecter les doses limitantes aux niveaux pulmonaire et cardiaque telles que décrites dans les recommandations nationales et internationales.

## Cas particuliers

### 1-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 germinale prédisposantes

## 2- Femmes âgées ( $\geq 70$ 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 $G8 \leq 14$

#### 3. RCP en connaissance de l'évaluation gériatrique

( $G8 \pm$  évaluation détaillée si  $G8 \leq 14$ ) SCORE G8 ONCODAGE Un score  $G8 \leq 14$  révèle un risque de vulnérabilité ou de fragilité gériatrique devant conduire à une évaluation gériatrique détaillée (136)

## Évaluation de l'indice de performance de l'OMS

	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>

### 3- Cancer du sein et grossesse

Le dossier doit être discuté en RCP pour modalité thérapeutique après accord de la Patiente, l'incidence du cancer du sein augmente avec la grossesse et avec un pronostic plus mauvais par rapport aux patientes non enceinte, l'IMG n'améliore pas le pronostic du cancer du sein chez la femme enceinte.

Il est important d'adopter le traitement le plus efficace possible pour la mère et le moins toxique pour le fœtus, mais également mettre en balance les bénéfices et les risques. La chronologie des traitements doit être adaptée à l'âge gestationnel et les décisions concernant les différentes thérapeutiques devront être prises seulement après concertation multidisciplinaire et après avoir informé le couple. La chirurgie peut être réalisée à partir de 12 semaines d'aménorrhée (SA) : avant cet âge gestationnel, il existe un risque de fausse couche. Concernant la chirurgie des aires ganglionnaires, il s'agit des mêmes indications qu'en l'absence de grossesse. En revanche, la technique du ganglion sentinelle est contre-indiquée car le repérage par substance radioactive est interdit chez la femme enceinte. Une reconstruction mammaire ne peut pas être envisagée pendant la grossesse en raison des modifications physiologiques. La radiothérapie est formellement contre-indiquée pendant la grossesse : en effet, l'irradiation provoquée est souvent associée à une augmentation du risque de fausse couche ou de mort in utero et de malformations. La chimiothérapie est possible au deuxième et troisième trimestre de la grossesse mais peut être à l'origine d'une aplasie médullaire chez la mère et constituer un risque infectieux et/ou hémorragique pour celle-ci. Seule la chimiothérapie de type FEC correspondant à l'association de trois molécules : « le 5FU qui correspond au Fluorouracil un analogue de la pyrimidine inhibant la synthèse de la thymidylate. L'adriamycine qui a des propriétés antimétaboliques s'exerçant en s'interposant entre les deux brins d'ADN et inhibant ainsi la division cellulaire. Et enfin la cyclophosphamide est un agent alkylant de la classe des

oxazaphosphorines de la famille des moutardes à l'azote, cette molécule forme des ponts entre certaines bases des chaînes d'ADN, ce qui empêche la synthèse de l'ADN, cet agent est actif sur les cellules qui sont dans le cycle cellulaire ». Cette chimiothérapie de type FEC peut être utilisée au second et troisième trimestre de grossesse, les autres médicaments sont tératogènes. Une coordination entre l'obstétricien, l'oncologue et le pédiatre est importante. En programmant les cures de chimiothérapie, il y a plusieurs précautions à prendre : la dernière cure ne doit pas être administrée après 34 SA, un délai de trois semaines entre la dernière cure et l'accouchement doit être respecté afin d'éviter la naissance d'un enfant neutropénique. L'hormonothérapie est contre-indiquée pendant toute la grossesse puisque ce traitement par des antiestrogènes modifierait le milieu hormonal du fœtus et entraînerait des effets tératogènes et létaux. L'interruption de grossesse n'a aucun effet thérapeutique chez la mère et n'améliore pas la probabilité de survie. En effet, l'influence de l'hyperestrogénie sur le pronostic maternel n'a pas été prouvée, de plus, les RH sont souvent négatifs chez la femme enceinte [138].

#### 4- Formes histologiques rares

##### 4.1 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 monotone, de grade nucléaire faible à modéré.
- Les carcinomes papillaires encapsulé et solide de grade nucléaire faible et modéré sans composante infiltrant 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 infiltrant 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

#### **4.2 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 immunohistochimique. 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 immunohistochimie 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.

#### **4.3 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 adénosquameux 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

#### **4.4 Formes rares de tumeurs agressives, souvent triple négative**

- Carcinome métaplasique
- Neoplasies neuro-endocrines
- Carcinome apocrine

#### **. 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 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.

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

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

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

- Carcinome métaboliques : chimiothérapie standard adjuvante ou néoadjuvante en privilégiant les schémas 8 cycles et dose-dense
- Carcinome neuroendocrine quelle que soit la différenciation
- Carcinomes canaux (NOS) ou autres types avec différenciation neuroendocrines : selon la chimiothérapie standard adjuvante ou néoadjuvante
- Pas de preuve à ce jour du bénéfice de l'ajout d'autres médicaments ou de schémas alternatifs.

#### **4.7 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

### **5 FORMES LOCALEMENT AVANCEES**

#### **5.1 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-claviculaire homolatéraux La prise en charge s'organise. Schématiquement de la manière suivante :

1. Traitement médical néoadjuvante 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++

## **5.2 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-IIIIC

### **Bilan diagnostique et d'extension :** –

- Mammographie/échographie
  - Photographies initiales dans le dossier
- IRM mammaire
- Biopsie mammaire guidée par l'imagerie (cf. prélèvements)

- Biologie/Ca1 5-3 – TEP TDM au FDG

### **Optionnel**

- Biopsie cutanée

### **Prise en charge thérapeutique**

- Chimiothérapie neoadjuvante : 4 cycles d'anthracyclines (ACdd ou EC) – 4 cycles de taxanes +/- Trastuzumab (non concomitant avec Anthracyclines)
- 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)

### **5.3 Récidives locales**

Les signatures génomiques ne sont pas validées dans les cas de récidives 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 récurrence in situ repose sur une mastectomie totale avec ganglion sentinelle (sans curage si non détection).

Le traitement chirurgical d'une récurrence 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 -ème 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 –  $\leq 2$  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 discutée 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 néoadjuvant 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 adjuvants pour les RE- (Wapnir, JCO 2018) et à discuter au cas par cas si RE+ (cas de RL précoces sous hormonothérapie adjuvante et patientes <40ans (136)

## 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 2ème traitement conservateur (irradiation partielle du sein, à valider en RCP et avec la patiente)

## 6-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 liée aux traitements envisagés. 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 Cryo préservation embryonnaire est la technique qui offre le plus de chance de grossesse ultérieure mais elle nécessite d'avoir

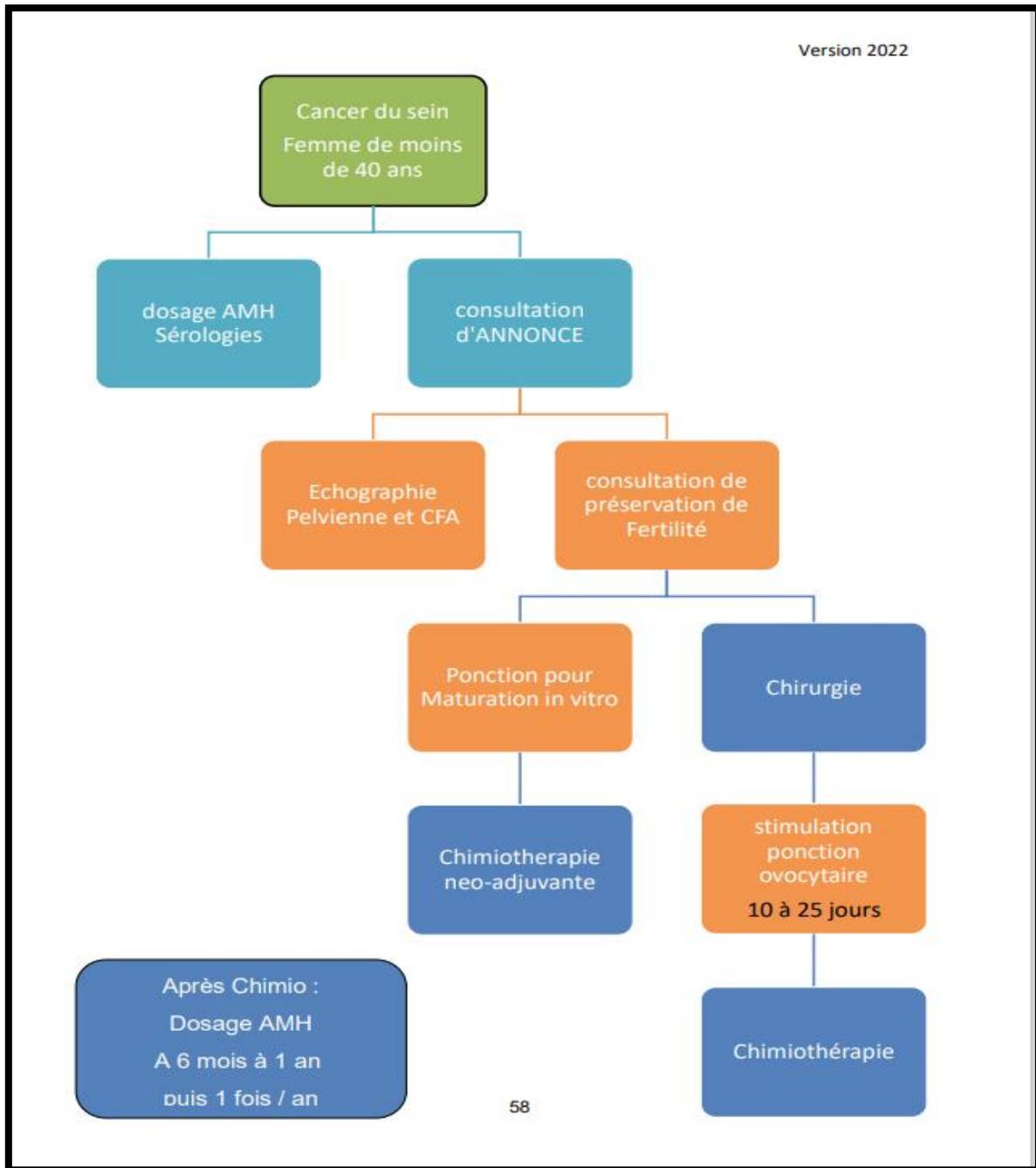
un partenaire hétérosexuel stable. L'embryon ne pourra être réimplanté dans le cadre du projet parental qu'en cas de maintien de ce couple. En cas de cancer RH+ : on discutera la possibilité de la stimulation au cas par cas, au mieux après chirurgie, et en fonction de la gravité.

### • La Cryo préservation 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 Cryo préservation ovocytaire ou embryonnaire, elle peut être proposée en situation neoadjuvante.
- La Cryo préservation 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

**REFERENTIEL NORMAND CANCER DU SEIN INVASIF Version 2022**



## 7-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 niveaux 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. (136)

## 8- 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 néoadjuvants 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 épandeur, prépectoral ou rétro pectoral, 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 épandeur à valve métallique est déconseillée.
- Reconstruction immédiate et traitements adjuvants 107 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 néoadjuvante 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 épandeur) peut être privilégiée. En cas de demande de reconstruction autologue par la patiente, un implant

(prothèse définitive ou épandeur) 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 aréole-mamelonnaire en reconstruction immédiate**

En cas de mastectomie thérapeutique avec reconstruction immédiate, une conservation de la plaque aréole 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 précisées par les rapports de l'HAS :

- Rapport de janvier 2020 : « Techniques autologues de reconstruction mammaire » (lien) -
- Rapport de janvier 2015 : « Évaluation 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 précédant 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 post-opératoire 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 post-opératoire 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 négative.
  - 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 néoadjuvante, 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... (136)

## 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 anticontraceptive diminuée en cas de mauvaise observance
	protège des maladies sexuellement transmissibles
<b>Stérilisation à visée contraceptive</b>	<b>féminine</b> par ligature de trompes
	<b>masculine</b> par vasectomie
délai de réflexion de 4 mois	

## Oncogénétique

Conditions minimales requises pour l'analyse des gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire version mars 2022 :

<b>1. SEIN</b>	
<b>UN SEUL CAS de cancer du sein</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 41 ans</li> <li>&lt; 61 ans si Grade III, triple négatif</li> <li>&lt; 51 ans cancer bilatéral (2ème cancer &lt; 71 ans)</li> <li>&lt; 61 ans cancer médullaire (confirmé histologiquement)</li> <li>&lt; 71 ans cas MASCULIN</li> <li>Un cas de cancer du sein &lt; 51 ans associé chez une même personne ou chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré,               <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; à un cancer de la prostate &lt; 61 ans</li> <li>&gt; ou à un cancer du pancréas &lt; 61 ans</li> <li>&gt; ou à un cancer de l'ovaire &lt; 71 ans</li> </ul> </li> </ul>
<b>DEUX CAS FAMILIAUX</b>	
Unis entre eux par un lien de parenté au premier degré ou 2 <sup>nd</sup> degré si branche paternelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Au moins 1 cas &lt; 51 ans et 1 cas &lt; 71 ans,</li> </ul>
<b>TROIS CAS FAMILIAUX</b>	
Unis entre eux par un lien de parenté de 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>nd</sup> degré	<ul style="list-style-type: none"> <li>dont au moins 1 cas &lt; 61 ans</li> </ul>
<b>2. OVAIRE</b>	
<b>CANCER OVAIRES OU DES TROMPES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Au moins un cas &lt; 71 ans ne sont pas pris en compte les cancers borderlines, les tumeurs mucineuses et les cancers non épithéliaux</li> </ul>
<b>3. PROSTATE</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un seul cas &lt; 46 ans</li> <li>Un seul cas &lt; 51 ans et tumeur agressive (Gleason &gt; 7 (ou ISUP &gt; 2 ou 3) ou tumeur avancée/métastatique d'emblée) &lt; 51 ans</li> <li>Au moins 2 cas liés au premier degré dont un &lt; 51 ans</li> <li>Au moins 3 cas liés au premier degré dont un &lt; 55 ans</li> <li>Cancer prostate &lt; 61 ans + histoire familiale de cancer du sein dont au moins un cas &lt; 51 ans</li> </ul>
En dehors de ces indications, une demande d'analyse doit être validée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncogénétique sauf dans le cas d'analyses nécessaires à la prise en charge thérapeutique.	

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

## VII : surveillance

### LES RÉFÉRENTIELS

Cancer du sein • Version validée 01/07/21  
PRA-SEI-2107SEIN

### Surveillance alternée\* des cancers non métastatiques

- Objectifs** :
- Diagnostiquer une récurrence locale ou à distance
  - Diagnostiquer un cancer controlatéral
  - Rechercher complications tardives des traitements
  - Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle

**Modalités** : Préciser dans un compte rendu de fin de traitement le mode de surveillance (HAS 2010)  
Calendrier à adapter et discuté pour chaque patiente selon critères de gravité et risque de rechute

Examens	Entre 1 <sup>ère</sup> et 5 <sup>ème</sup> année	> 5 <sup>ème</sup> année
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogatoire</li> <li>• Examen clinique</li> </ul>	Tous les 6 mois	1 fois par an  Sans limitation de durée
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammographie</li> </ul>	Mammographie de référence maximum 1 an après la chirurgie, puis 1 fois par an	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echographie (en option)</li> </ul>	1 fois par an pour : seins denses, femmes jeunes, femmes à risque, paroi thoracique, sein reconstruit (lambeau ou prothèse)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM</li> </ul>	Annuelle pour les femmes à risque ou mutées Surveillances difficiles de traitement conservateur (séquelles radio chirurgicales, seins denses) en option	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Densitomètre osseuse</li> </ul>	De référence si prise d'antiaromatase puis en fonction des résultats de celle-ci et des ATCD	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres examens</li> </ul>	En fonction de la symptomatologie Pas de dosage de marqueurs	

\* Surveillance alternée  
- Équipe de prise en charge  
- Gynécologue ou médecin traitant

## 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 récurrences : 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 intra canalaire 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
  - 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
  - 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 pré thérapeutique 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.
- Un suivi cardiologique systématique peut être proposé essentiellement après :
  - expositions aux anthracyclines o trastuzumab o 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...)

## XI : Facteurs pronostiques du cancer du sein

### Facteurs pronostiques du cancer du sein

➤ Qu'est-ce qu'un f. pronostique ?

Témoin dont l'état initial est associé à la survie sans rechute ou à la survie globale indépendamment de la thérapeutique utilisée, différent des facteurs prédictifs, certains facteurs sont pronostiques et prédictifs (ex : her2)

➤ Pourquoi des f. pronostiques ?

Permet une évaluation du risque individuel des patientes, aide à la décision d'un traitement adjuvant (savoir qui traiter et à partir de quel risque)

#### 1-Facteurs anatomo cliniques

- Taille tumorale : T4d (inflammatoire) de même pronostic que M+
- Envahissement ganglionnaire (N+) : Notion de rupture capsulaire (discutée)
- Age (<35 ans)
- Sexe (H>F)
- Grossesse et post-partum

#### 2-Facteurs histologiques

##### 2.1 Type histologique

##### Pronostic favorable :

Carcinome tubuleux, carcinome Colloïde muqueux, Carcinome Médullaire

##### Pronostic défavorable :

Absence de différenciation Carcinome lobulaire : Influence le site métastatique, pas de modification du risque métastatique ou de la survie globale

## **2.2 Grade histopronostique**

Scarff Bloom Richardson, degré de différenciation anisonucléose, nombre de mitoses, modifié par Elston et Ellis (1991) améliore la reproductibilité corrélée à la survie et au risque métastatique Également facteur prédictif (mitoses ++)

- Survie à 5 ans
- Survie à 15 ans
  - **Grade 1** 93% / 79%
  - **Grade 2** 82% / 50%
  - **Grade 3** 65%/41%

## **2.3 Emboles vasculaires Sanguins ou lymphatiques**

Augmentation du risque de N+ (Rosen, JCO 1989): PFS (Progression-Free Survival,) à 20 ans : 62% vs 78% en cas d'emboles

## **2.4 Marges d'exérèse, facteur de risque de récurrence locale**

- Contact pour l'infiltrant
- Focal
- Minime
- -étendu < 3mm pour l'in situ

### 3-Facteurs Biologiques Récepteurs hormonaux Cerb B2

Marqueurs de prolifération / environnement tumoral

#### 3.1-Récepteurs hormonaux Fisher, JCO 1988

- Augmentation du risque de rechute méta en cas de RH - : 28% vs 20% à 5 ans,
- Augmentation du risque de décès : 18% vs 8% à 5 ans,
- Différence non retrouvée en analyse multivariée,
- Diminution de la valeur pronostique après 5 ans,
- Bon facteur prédictif (chimiothérapie)

#### 3.2-Cerb B2 Oncogène situé sur le chromosome 17

Amplification du gène = surexpression de HER 2, récepteur membranaire de l'EGF

#### 3.3-HER 2Facteur pronostique péjoratif, mais facteur prédictif de réponse à

### l'HERCEPTIN

#### 3.4-Facteurs de 2ème génération

-Marqueurs de prolifération :

- Phase S (cytométrie de flux ou IHC)
- KI 67 (intéressant pour CNA) MIB 1
- Anti oncogène P53 (résultats discordants)
- Environnement tumoral
- Protéases : Cathepsine
- DUPA PAI1 ++

### 4- Facteurs génétiques : Nouvelle classification moléculaire :

Luminal A : bas grade, RE+++ , bon pronostic

Luminal B : moins bien différenciés et plus proliférant que Luminal A, RE+, pronostic un peu moins bon

HER 2 : plus agressifs, sensibles trastuzumab

Basal : haut grade, RE- RP- HER2-, agressifs, chimio sensibles

Normal : profil de sein « normal »; mal défini

## **5–Signatures génétiques**

Sondes à ADN (microarrays) : groupes de gènes d'intérêt (mauvais Pc)

Oncotype DX (21 gènes)

Mammaprint (70 gènes) ...

## **6–Intérêt thérapeutique ?**

Bénéfice probablement limité par rapport aux facteurs « classiques », mais peut être intéressant pour les cas difficiles (ex : tumeur RH + HER2 – SBR 2, pte non ménopausée)

Permettrait de mieux sélectionner les patientes bénéficiant peu ou pas d'une chimiothérapie

Nécessité d'études prospectives (Mindact, TAILORx)

## X : conclusion

L'incidence du cancer du sein actuellement connaît une augmentation importante dans la pratique courante en gynécologie, cette augmentation peut être expliquée par le développement des outils de diagnostic, mais aussi la connaissance suffisante chez les populations à travers les activités de dépistage et le media, aussi L'égalité d'accès à des soins de qualité ont permis la découverte du cancer du sein au stade précoce et initial. Concernant le cancer du sein en particulier, vu la gravité de la maladie et la multi-modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique, ceci passe par l'établissement de référentiel de bonnes pratiques cliniques acceptées et validées par les sociétés savantes en onco-gynécologie et par les différents intervenants au sein de la même institution ou réseau hospitalier. Ce travail est un essai d'établissement d'un référentiel d'onco-gynécologie mammaire propre au service du gynéco-obstétrique II du CHU Hassan II de FES se basant sur les dernières recommandations scientifiques admises à l'échelle internationale. Le référentiel comporte une partie théorique expliquant l'histoire naturelle des cancers des seins et décrits trois étapes de la prise en charge des patientes : Le bilan initial qui doit être réalisé pour le diagnostic et l'extension de la maladie et La stratégie thérapeutique qui incluant : Les recommandations de traitement adaptées à chaque stade de la maladie, Le traitement des formes avancées et les traitements en cas de récurrence loco régionale ou métastatique ,Aussi Les modalités de la surveillance post thérapeutiques, des arbres décisionnels qui vont faciliter la prise en charge au sein de notre unité de cancérologie au niveau de notre service Ce référentiel ne remplace en aucun cas les réunions de concertation pluridisciplinaires faisant intervenir tous les participants pour décider de la prise en charge personnalisée et adaptée à chaque situation clinique.

# ANNEXES ET BIBLIOGRAPHIE

## Bibliographie

- [1] Collins V, Loeled RK, Tivey H. Observation on growth rates of human tumors. *AJRAm JRoentgenol* 1956 ; 76 : 988–1000
- [2] Shields PG, Harris CC. Molecular epidemiology and the genetics environmental cancer. *JAMA* 1991 ; 266 : 681–687
- [3] Miller AB, Bulbrook RD. The epidemiology and etiology of breast cancer. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 1246–1248
- [4] Wilet W. The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989 ; 338 : 389–394
- [5] Craig JV. Animal models of hormone dependent breast cancer. *Breat Dis* 1991 ; 46 : 217–229
- [6] Tokunada M, Norman J, Asano M et al. Malignant breast tumors among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. 1950–1974. *J Natl Cancer Inst* 1979 ; 62 : 1347–1359
- [7] Miller AR, Howe JR, Sherman GJ et al. Mortality of breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1285–1289
- [8] Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic and Xrays. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81 : 1307–1312
- [9] Storm HH, Jensen OM. Risk of controlateral breast cancer in Denmark 1943–80. *Br J Cancer* 1986 ; 54 : 483–492
- [10] Hancock S, Tucker M, Hoppe R. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1992; 85: 25–31
- [11] Ponder BA. Familial cancer: opportunities for clinical practice and research. *Eur J Surg Oncol* 1987 ; 13 : 463–473

- [12] Slattery M, Kerber LA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *JAMA* 1993 ; 270 : 1563–1568
- [13] Lidereau R, Nogues C. Cancer du sein et risque génétique. In : Espie M, Gorins A éd. *Le sein*. Paris : éditions ESKA, 1995 : 310–348
- [14] Bartow SA, Pathak DR, Black WC, Key CR. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer: a forensic autopsy study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2751–2760
- [15] Nielsen M, Thomsen JL, Dyreborg U, Andersen JA. Breast cancer and atypical among young and middle aged women. A study of 110 medico–legal autopsies. *Br J Cancer* 1987 ; 56 : 814–819
- [16] Bobin JY, Delay Y, Rivoire M. Le traitement des cancers ductaux in situ du sein. *Bull Cancer–Radiother* 1993; 80: 493–497
- [17] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R et al. Prognostic significance of benign breast disease. *Cancer* 1993 ; 71 : 3896–3007
- [18] Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 146–151
- [19] Dupont WD, Parl FF, Brinton LA et al. Breast cancer risks associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993 ; 71 : 1258–1265
- [20] London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Golditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992 ; 267 : 941–944
- [21] McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. Histologic types of benign breast diseases and the risk for breast cancer. *Cancer* 1992 ; 69 : 1408–1414
- [22] Nielsen M, Thomsen JL, Dyreborg U, Andersen JA. Breast cancer and atypical among young and middle aged women. A study of 110 medico–legal autopsies. *Br J Cancer* 1987 ; 56 : 814–819

- [23] Ahmed S, Tartter PI, Jothy S, Brower ST, Bratton J. The prognostic significance of previous benign breast disease for women with carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996 ; 183 : 101–104
- [24] Malet C, Gompel A, Sprirzer P et al. Tamoxifene and hydroxytamoxifene isomers versus estradiol effects on normal human breast tissues in culture. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 7193–7199
- [25] Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *J Natl Cancer Instit* 1968 ; 41 : 315–329
- [26] Lelle RJ, Heidenreich W, Stauh G, Gerdes J. The correlation of growth fractions with histologic grading and lymph node status in human mammary carcinoma. *Cancer* 1987 ; 59 : 83–88
- [27] Trichopoulos D, Hsieh CC, McMahon B et al. Age at any birth and breast cancer risks. *Int J Cancer* 1983 ; 31 : 701–704
- [28] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer : Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiologic studies. *Lancet* 1996 ; 347 : 1713–1727
- [29] Boyle P, Reake R. Progress in understanding breast cancer. Epidemiological and biological interactions. *Breast Cancer Res Treat* 1988 ; 11 : 91–112
- [30] Hiromata T, Nomura AMY, Hankin JH, Kolonel KN, Lee J. An epidemiologic study on the association between diet and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987 ; 78 : 595–600
- [31] Le MG, Moulton LH, Hill C, Kramer A. Consumption of dairy produce and alcohol in a case-control study of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986 ; 77 : 633–636
- [32] Toniolo P, Riboli E, Protta F, Charrel M, Chiappo H. Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81 : 278–286

- [33] O'Neill JS, Elton RA, Miller WR. Aromatase activity in adipose tissue from breast quadrants: a link with tumor site. *Br Med J* 1988 ; 296 : 741–744
- [34] Weisburger JH, Horn CL. Causes of cancer. In : Holleb A, Fink D eds. American society textbook on clinical oncology. ACS publication, 1989
- [35] Romsdahl MD, Chu EW, Hume R, Smith RR. The time of metastasis and release of circulating tumor cells as determined in an experimental system. *Cancer* 1961 ; 14 : 883–888
- [36] Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G et al. Breast cancer. Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984 ; 49 : 709–715
- [37] Fisher B, Gunduz N, Coyle J et al. Presence of growth stimulating factors in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989 49 : 1996–2001
- [38] Jacquet P, Elias D, Sugarbaker PH. Tumor implantation in cicatrization sites following surgery for digestive cancers, *J Chir* 1996 ; 133 : 175–182
- [39] Brown DC, Purushotham AD, Birnie GD, George WD. Detection of intraoperative cell dissemination in patients with breast cancer by use of reverse transcriptase chain reaction. *Surgery* 1995 ; 117 : 96–101
- [40] Choy A, McCulloch P. Induction of tumor cell shedding into the effluent venous blood breast cancer surgery. *Br J Cancer* 1996 ; 73 : 79–82
- [41] Weiss L, Mayhew E, Graves–Rapp D, Holmes JC. Metastatic inefficiency in mice bearing B16 melanoma. *Br J Cancer* 1982 ; 45 : 44–53
- [42] Histoire naturelle des cancers du sein - 01/01/00[865–A–10] Étienne Cabarrot : Professeur à la faculté de médecine Département de chirurgie oncologique, institut Claudius Regaud, 20, rue du Pont–Saint–Pierre, 31052 Toulouse cedex France <https://www.em-consulte.com/article/1990/histoire-naturelle-des-cancers-du-sein#:~:text=L%C3%A9tude%20de%20l'histoire,compromet%20gravement%20le%20pronostic%20vital>.

- [43] Slamon DJ, Goldophin W, Jones LA et al. Studies of HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989 ; 244 : 707-712
- [44] Rajkulmar T, Machin LJ, Gullick J. The type 1 growth factors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994 ; 29 : 3-9
- [45] Seshadri BR, Firgaira FA, Horsfall DJ et al. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1936-1942
- [46] Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y et al. Correlations between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma. A retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 1990 ; 65 : 1794-1800
- [47] Allred DC, Clark G, Molina R et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive cancer. *Hum Pathol* 1992 ; 23 : 974-979
- [48] Gusterson BA, Machin LG, Gullick WJ et al. c-erbB2 expression in benign and malignant breast disease. *Br J Cancer* 1988;58 : 453-457
- [49] Ohuchi N, Thor A, Page DL et al. Expression of the 21000 molecular weight ras protein in a spectrum of benign and malignant human mammary tissues. *Cancer Res* 1986 ; 46 : 2511-2519.
- [50] Berns EM, Foekens JA, van Putten WL, van Staveren IL, Portengen H, de Koning Wc et al. Prognostic factors in human primary breast cancer: comparison of c-myc and HER/ neu amplification. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992 ; 43 : 13-19
- [51] Guerin M, Barrois M, Terrier MJ et al. Overexpression of either c-myc or c-erbB-2/neu proto-oncogene in human breast carcinomas: correlation with poor prognosis. *Onco- gene Res* 1988;3: 21-31
- [52] Hehir DJ, Safneck J, Le K et al. C-myc oncogene expression: a marker for females at risk for breast carcinoma. *J Surg Oncol* 1993 ; 54 : 2076-210

- [53] Tripathy D, Benz C, Kirwan WO et al. Growth factors and their receptors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994 ; 8 : 29–50
- [54] Berns EM, Klijn JG, van Staveren IL, Portengen H, Foekens JA. Sporadic amplification of the insulin growth factor 1 receptors gene in human breast tumors. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 1036–1039
- [55] Bonneterre J, Peyrat JP, Beuscart R, Demaille A. Valeur pronostiques des récepteurs prolactiniques (RPRL) et des récepteurs d'IGF (R-IGF1) dans les cancers du sein. *Bull Cancer* 1990 ; 77 : 95S–97S
- [56] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R et al. Prognostic significance of benign breast disease. *Cancer* 1993 ; 71 : 3896–3007
- [57] Peyrat JP, Bonnetere J. Type 1 IGF receptor in human breast diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1992 ; 22 : 59–67
- [58] Peyrat JP, Hondemark H, Hequet B et al. FGFb binding sites in cancers of the human breast. *Bull Cancer* 1992 ; 79 : 251–260
- [59] Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor surexpression gene. *Nature* 1991 ; 351 : 453–456
- [60] Elledge RM, Allred DC. The p53 tumor expression gene in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994 ; 32 : 39–47
- [61] Bartek J, Bartkova J, Vojtesek B, Staskova Z, Rejthar A, Kovarik J et al. Patterns of expression of p53 tumor suppressor gene in human breast tissues and tumors in situ and in vitro. *Int J Cancer* 1990 ; 46 : 839–843
- [62] O'Malley FP, Vnencak-Jones CL, Dupont WD et al. P53 mutations are confined to the comedo type carcinoma in situ of the breast: immunohistochemical and sequencing data. *Lab Invest* 1995 ; 71 : 67–72
- [63] Horak E, Smith K, Bromley L et al. Mutant p53. EGF receptor and c-erbB-2 expression in human breast cancer. *Onco-gene* 1991;6: 1699–1703

- [64] Mazars R, Spinardi L, Bencheickh M et al. P53 mutations occurs in aggressive breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 3918–3923
- [65] Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990 ; 250 : 1684–1689
- [66] Varley JM, Armour J, Swallow JE et al. The retinoblastoma gene is frequently altered leading to loss of expression in primary breast tumors. *Oncogene* 1989;4: 725–729
- [67] Smith SA, Easton DF, Evans DG et al. Allele losses in the region 17q12–21 in familial and ovarian cancer involve the wild type chromosome. *Nat Genet* 1992 ; 2 : 128–131
- [68] Easton DF, Bishop DT, Ford Det al. Genetic linkage analysis in familial and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 ; 52 : 678–701
- [69] Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of breast cancer susceptibility gene, BRCA 2 to chromosome 13 q 12–13. *Science* 1994 ; 265 : 2088–2090
- [70] Lidereau R, Nogues C. Cancer du sein et risque génétique. In : Espie M, Gorins A éd. *Le sein*. Paris : éditions ESKA, 1995 : 310–348
- [71] Nowak R. Discovery of AT gene sparks biomedical research bonanza. *Science* 1995 ; 268 : 1700–1701
- [72] Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia–telangiectasia. *N Engl Med J* 1991 ; 325 : 1831–1836
- [73] Bloom HJ, Richardson WW, Harrier EJ. Natural history of untreated cancer. *Br Med J* 1962;2: 213–221
- [74] Koscielny S, Tubiana M, Valleron AJ. A simulation mode of the natural history of human breast cancer. *Br J Cancer* 1985 ; 52 : 515
- [75] Fournier DV, Weber E, Hoeffken W, Bauer M, Kubli F, Barth V. Growth rate of 147 mammary carcinomas. *Cancer* 1980 ; 45 : 2198–2207

- [76] Heuser I, Spratt JS, Polk HC. Growth rates of primary breast cancers. *Cancer* 1979 ; 43 : 1888–1894
- [77] Tubiana M. Cell kinetics and radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8: 1471–1489
- [78] Tubiana M, Pejovic MH, Koscielny S et al. Growth, kinetics of tumor cells proliferation and long-term outcome in human breast cancer. *Int J Cancer* 1989; 44: 17–22
- [79] Noguchi S, Aihara T, Koyama H et al. Discrimination between multicentric and multifocal carcinomas of the breast through clonal analysis. *Cancer* 1994 ; 74 : 872–877
- [80] Gump FE. Multicentricity in early breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1992;8: 117–121
- [81] Gump FE, Shikora S, Habif DV et al. The extent and distribution in breast cancer with palpable primary tumors. *Ann Surg* 1986 ; 204 : 385–390
- [82] Fisher ER, Sass R, Fisher B et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 6). II Relation of local breast recurrence and multicentricity. *Cancer* 1986 ; 57 : 1717–1724
- [83] Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M. Extent, distribution and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma. *Lancet* 1990 ; 335 : 519–522
- [84] Othake T, Rikiya A, Kimiojima I et al. Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast conservative surgery. *Cancer* 1995 ; 76 : 32–45
- [85] Lagios MD. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial subgross and radio-graphic examinations. *Cancer* 1977 ; 40 : 1726–1734

- [86] Berg JW. The significance of axillary nodes levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8: 776–778
- [87] Veronesi U, Rilke F, Luini A et al. Distribution of axillary lymph nodal involvement by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987 ; 59 : 682–687
- [88] Olivotto IA, Jackson JS, Andersen S et al. Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 1998 ; 83 : 948–955
- [89] Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G et al. Recurrence free survival in patients with small breast cancer. *Eur J Surg* 1994 ; 160 : 271–276
- [90] Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Colburn WJ, Gamagami P. Predictive of axillary lymph node positivity in patients with invasive carcinoma using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995 ; 180 : 700–704
- [91] Pigott J, Nichols R, Maddox WA, Balch CM. Metastases to upper levels of the axillary nodes in the carcinoma of the breast and its application for nodal sampling procedure. *Surg Oncol Obstet* 1984 ; 158 : 255–259
- [92] Cody HS, Egeli RA, Urban J. Rotter's node metastases; therapeutic and prognostic considerations in early breast carcinoma. *Ann Surg* 1984 ; 199 : 266–270
- [93] Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia : WB Saunders, 1971
- [94] Fisher B, Bauer M, Wickerham CK et al. Relation of number of positives axillary nodes to prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983 ; 52 : 1551–1557
- [95] Ptaszinski A, Van Den Bogaert W, Van Glabbeke M et al. Patient population analysis in EORTC trial 22881/10882 on the role of a booster dose in breast conserving therapy. *Eur J Cancer* 1986 ; 12 : 169–173
- [96] Handley RS. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1975 ; 57 : 59–66

- [97] Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R, Costa SD, Kaul S, Bastert G. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1534–1539
- [98] Lindemann F, Schlimok G, Dirschedl P, Witte J, Riethmuller G. Prognostic significance of micrometastatic tumour cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 1992 ; 340 : 685–689
- [99] Reeding WH, Coombes RC, Monaghan P, Clink HM, Imrie SF, Dearnaley DP et al. Detection of micrometastasis in patients with primary breast cancer. *Lancet* 1983;2: 1271–1274
- [100] Trojani M, De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1987 ; 55 : 309–315
- [101] Galea MH, Athanassiou E, Bell J. Occult lymph node metastases from breast carcinoma: immunochemical detection. *Ann Pathol* 1991 ; 165 : 221–227
- [102] Johnson JE, Page D, Winfield AC et al. Recurrent mammary carcinoma after local excision. A segmental problem. *Cancer* 1995 ; 75 : 1612–1678
- [103] Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S et al. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer* 1992 ; 70 : 129–135
- [104] Chauvet B, Reynaud–Bougnoux A, Calais G. Prognostic significance of breast relapse after conservative treatment in node–negative early breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 1125–1130
- [105] Fourquet A, Campana F, Zafrani B et al. Prognosis factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer. A 25–year follow–up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 719–725
- [106] Kurtz JM, Amalric R, Brandone M. Local recurrence after breast conserving surgery and radiation therapy in breast carcinoma: local recurrence and prognosis implications. *Cancer* 1989 ; 63 : 1912–1917

- [107] Salvadori B. Local recurrence after breast-conserving treatment. An open problem. *Semin Surg Oncol* 1996 ; 46 : 46–52.
- [108] Dalberg K, Mattsson LE, Johansson L et al. Breast conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsi-lateral breast tumor recurrences. *Breast Cancer Res Treat* 1997 ; 73 : 73–86
- [109] Zavotsky J, Gardner B. Postexcisional recurrence of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996 ; 182 : 71–77
- [110] Bloom HJ, Richardson WW, Harrier EJ. Natural history of untreated cancer. *Br Med J* 1962;2: 213–221
- [111] Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR et al. Duct carcinoma in situ: relationship of extent of non invasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short term of treatment failure. *Cancer* 1982 ; 50 : 1309–1314
- [112] Lennington WJ, Jensen RA, Dalton DW et al. Ductal carcinoma of the breast. Heterogeneity of individual lesions. *Cancer* 1994 ; 73 : 118–124
- [113] Weisburger JH, Horn CL. Causes of cancer. In : Holleb A, Fink D eds. American society textbook on clinical oncology. ACS publication, 1989
- [114] Barreau-Pouhaer L, Petit JY, Fontaine F et al. Le cancer intra-canaire du sein (CCIS). Le traitement doit-il être conservateur ou non ? *Ann Chir* 1993 ; 47 : 386–393
- [115] Bobin JY, Delay Y, Rivoire M. Le traitement des cancers ductaux in situ du sein. *Bull Cancer-Radiother* 1993; 80: 493–497
- [116] Page DL, Dupont WD, Rodgers LW et al. Continued local recurrence of carcinoma 15–25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995 ; 76 : 1197–1200

- [117] Allred DC, Clark GM, Elledge R et al. Association of the p53 protein expression with tumor cells proliferation and clinical outcome in node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 200–206
- [118] Silverstein MJ, Poller DR, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED et al. Prognostic classification of the breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995 ; 345 : 1154–1157
- [119] Foote LW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941 ; 491:1941
- [120] Sonnenfield M, Weidner N, Meyer J. Lobular carcinoma in situ: mammographic–pathologic correlation of results of needle directed biopsy. *Radiology* 1991 ; 181 : 363–367
- [121] Gump F. Lobular carcinoma in situ: pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990 ; 70 : 873–883
- [122]
- [123] Goldsmith RA, Victor TA. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Semin Surg Oncol* 1996 ; 12 : 31–320
- [124] Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with an average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2: 225–251
- [125] Fisher ER, Fisher B. Lobular carcinoma of the breast: an overview. *Ann Surg* 1977 ; 185 : 377–38b
- [126] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia long-term risk of breast cancer and relation with other factors. *Cancer* 1996 ; 78 : 1024–1034
- [127] Carter CL, Allen C, Henson DE et al. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ; 63 : 181–187
- [128] Nemoto T, Vana J, Bedwani RM et al. Management and survival of female breast cancer. Results of national survey by American College of surgeons. *Cancer* 1980 ; 45 : 2917–2924

- [129] Le Doussal U, Tubiana–Hulin M. Prognostic value of histo– logic grade nuclear components of SBR. An improved score modification on a multivariate analysis of 1262 invasive breast carcinoma. *Cancer* 1989 ; 64 : 1914–1921
- [130] Shapiro S, Venet W, Strax P et al. Ten to fourteen–year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982 ; 69 : 349–355
- [131] McGuire WL, Allred DC, Ravdin PM. Prognosis and treatment decisions in patients with breast cancer without axillary node involvement. *Cancer* 1992 ; 70 : 1775–1781
- [132] Allred DC, O’Connell P, Fuqua SA. Biomarkers in early breast neoplasia. *J Cell Biochem* 1993 ; 17G : 125–131
- [133] Horwitz KB, Wei LL, Sedlacek SM. Progestin action and progesteron receptor structure in human breast cancer. *Recent Prog Horm Res* 1985 ; 41 : 249
- [134] Hery M, Bensadoun RJ, Frenay M et al. Les facteurs pronos– tiques des cancers du sein. *Lettre Cancérol* 1992;1: 77–8
- [135] REFERENTIEL NORMAND CANCER DU SEIN INVASIF Version 2022  
[https://onconormandie.fr/wpcontent/uploads/2018/02/20230103\\_REFERENTIEL-NORMAND-SEIN.pdf](https://onconormandie.fr/wpcontent/uploads/2018/02/20230103_REFERENTIEL-NORMAND-SEIN.pdf)
- [136] CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021–2022  
 file:///C:/Users/user/Desktop/recommnadation%20sein/referentiel-senorif-2021–2022.pdf
- [137] TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES /  
 synthèsCancerSeinInfiltrantNonMetastatique\_Synthèse\_2022\_EL\_V4 reseau des hopitaux publics.pdf
- [138] Cancer du sein et grossesse : prise en charge et place de la sage–femme dans le diagnostic file:///C:/Users/HP/Downloads/dabrowiecki2010.pdf

## Annexe

*Tableau I. - Risque relatif (RR) en fonction de l'apparentement (d'après Slattery, 1993 [138]). Le RR entre apparentées est plus élevé s'ils'agit de la mère ou de la sœur, si l'âge au diagnostic est précoce (avant 40 ans), si le cancer est bilatéral.*

	RR (extrêmes)
1 <sup>er</sup> degré	2,45 (1,84 - 3,06)
2 <sup>e</sup> degré	1,82 (1,39 - 2,24)
3 <sup>e</sup> degré	1,35 (1,02 - 1,64)

*Tableau II. - Principaux syndromes familiaux de cancers du sein. Les situations les plus fréquentes correspondent aux syndromes spécifiques de site et aux cancers sein et ovaire dont la transmission est lié à un gène autosomique dominant à forte pénétrance.*

	Gène	Chromosome
<b>Cancer du sein spécifique de site</b> (cancer du sein exclusivement)	BRCA 1 BRCA 2	17q 12-23 13q 12-13
<b>Cancer familial sein et ovaire</b> (cancer du sein ou de l'ovaire) <b>Syndrome de Li-Fraumeni <i>SBLA</i></b> ( <i>sarcome, breast, leukemia, adrenocortical</i> )	pP53	?
<b>Maladie de Cowden</b> (hamartome cutané, cancer du sein, thyroïde, digestif)	?	?
<b>Ataxie-télangiectasie</b> (tumeur cérébrale, cancer sein, surrénales, leucémie)	ATM (5TP 73)	11q 22-23

*Tableau III. - Incidence des états précancéreux et risques relatifs (RR) de développer un cancer invasif en cas de mastopathies par rapport à un épithélium normal (adapté de Dupont et al [34, 35]).*

	RR	Incidence
Épithélium normal	1	-
Hyperplasie simple	2	30-55 %
Hyperplasie atypique	4-6	5,2-12 %
Cancer in situ	10-12	1-2 %

Tableau IV. Quels propriétés acquises par les cellules cancéreuses

- ✓ Immortalisation (trouble de l'apoptose) Dédifférenciation (perte de fonctions ou totipotence)
- ✓ Accélération de la division cellulaire (potentiel de croissance)  
Sécrétion autocrine et paracrine de facteurs de croissance  
Sécrétion d'enzymes protéolytiques (protéases)
- ✓ Perte de la cohésion cellulaire (facteurs de dispersion)  
Acquisition d'un pouvoir migratoire (facteurs de motilité)  
Sécrétion de facteurs angiogénétiques (néo angiogenèse)  
Résistance aux processus cytotoxique et immunitaire

**Tableau VII. - Nombre de ganglions axillaires envahis (sur une série de 1 996 patientes T1-3 / N0-1 (N2, M+ et cancers inflammatoires exclus d'après Olivotto et al) [114].**

Nb de N <sup>+</sup>	pourcentage de N <sup>+</sup>
0	64,5
1	14,3
2-3	10,8
4-9	7,6
> 9	2,8
>	

**Tableau VIII. - Taux d'envahissement ganglionnaire axillaire en fonction de la taille de la tumeur primitive (Olivotto, 1998) [115].**

Taille (cm)	pourcentage de N <sup>+</sup>
0-0,5	10,2
0,6-1	16,6
1,1-1,5	25,0
1,6-2	33,6
2,1-2,5	48,9
2,6-3	52,3
3,1-5	59,1
5,1-10	80,1

**Tableau IX. - Taux d'envahissement de la chaîne mammaire interne en fonction de la localisation tumorale et de l'envahissement axillaire (d'après Handley) [66].**

	Quadrants internes région centrale	Quadrants externes
Série entière	21-33 %	13-16 %
Ganglions axillaires négatifs	6-14 %	4-5 %
Ganglions axillaires positifs	45-52 %	19-22 %

**Tableau X. - Proportion de malades avec métastases occultes parmi les patientes opérables non métastatiques [82].**

Diamètre de la tumeur en cm	Pourcentage de métastases occultes
4,5	50
2,5	32
1,2	10
0,75	4

*Tableau XII. - Aspects architecturaux des cancers canaux in situ (CCIS) selon la conférence de consensus sur la classification des CCIS en 1997 [28].*

- ✓ Comédonien
- ✓ Cribriforme
- ✓ Papillaire
- ✓ Micro papillaire
- ✓ Solide ou massif

*Tableau XV. - Résultats à 5 ans en fonction du nombre de ganglions axillaires positifs (d'après Nemoto et al) [105].*

Nombre de ganglions axillaires positifs	Taux de survie à 5 ans (%)	Taux de récurrences (%)
0	72	19
1	63	33
2	62	40
3	59	43
4	52	44
5	47	54
6-10	41	63
11-15	29	72
16-20	29	75
• 21	22	82

*Tableau XVI. - Risque de métastases en fonction de la taille tumorale, du grade de Scarf-Bloom-Richardson (SBR) et de l'envahissement ganglionnaire (Tubiana et al) [153].*

Nombre de N <sup>+</sup>	T1 SBR1 (%)	T1 SBR2-3 (%)	T2 SBR1 (%)	T2 SB R2 -3 (%)
0	4	12	8	19
1-3	11	36	17	44
4-9	16	51	24	59
· 10	19	58	29	67

*Tableau XVII. - Pronostic des cancers du sein N- en fonction du grade nucléaire (Fisher, 1984) [49].*

Grade nucléaire	Nombre de patientes	Survie 5 ans	Survie 8 ans
Bon	580	93 %	86 %
Mauvais	370	79	64

*Tableau XVIII. - Relations entre l'état des récepteurs aux œstrogènes et la survie à 5 ans dans les cancers du sein N- (McGuire, 1992) [101].*

	NSABP 825 pts		San Antonio 2 028 pts	
<b>RO+</b>	<b>SSR</b>	<b>SG</b>	<b>SSR+</b>	<b>SG</b>
	74	92	76	84
<b>RO-</b>	66	82	67	75
	P · 0,001		P · 0,001	

*XI. - Distribution anatomique des métastases des cancers du sein (d'après Kamby). Résultats de huit études d'autopsies de 2 766 patientes et de 37 études cliniques de 11 682 patientes [79].*

Localisations	autopsiques %	cliniques %
Squelette Poumons	69	31
Plèvre Foie	52	19
Cerveau Ganglions	49	12
Peau locale	55	9
Peau distante	30	4
	64	24
	34	22
	-	7

# LES RÉFÉRENTIELS

## L'adresse web

Vous mettez Control + clic gauche de souris

- 1- [breast nccn 2023.pdf](#)
- 2- [Référentiels régionaux – Sein – Ressources \(ressources-aura.fr\)](#)
- 3- [referentiel-senorif-2021-2022.pdf](#)
- 4- [20230103\\_REFERENTIEL-NORMAND-SEIN 2022.pdf](#)
- 5- [ESMO GL Webinar MBC – Full slides set.pdf](#)
- 6- [ESMO-Breast-Cancer-2022-Industry-Guidelines.pdf](#)
- 7- [- cancers-14-00523 her2 positive traitement.pdf](#)
- 8- [CancerSeinInfiltrantNonMetastatique\\_Synthèse\\_2022\\_EL\\_V4 reseau des hopitaux publics.pdf](#)
- 9- [Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Early-Breast-Cancer.pdf](#)
- 10- [sein-principes-de-prise-en-charge-version-416-publiee-du-28-02-2022 oncologique.pdf](#)
- 11- [Cancers du sein – Recommandations et outils d'aide à la pratique \(e-cancer.fr\)](#)