



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Recommandations régionales

**Prise en charge des cancers du sein
non métastatiques**

- septembre 2010 -

Diagnostic clinique et par imagerie

Diagnostic d'un cancer du sein non métastatique (standards) :

- par la clinique si anomalie visible et palpable,
- par imagerie.

Examen clinique (standards) :

- interrogatoire (anamnèse),
- examen clinique proprement dit :
 - taille de la tumeur (en cm) et volume mammaire (tour de poitrine + bonnet),
 - mobilité de la tumeur,
 - topographie de la tumeur (distance en cm par rapport au mamelon + rayon horaire),
 - examen du revêtement cutané,
 - examen du mamelon et de l'aréole (Paget, déviation, rétraction),
- recherche de signes inflammatoires (T4d) :
 - PEV 2 : inflammation limitée à une partie du sein (1/3),
 - PEV 3 : inflammation diffuse de l'ensemble de la glande (mastite carcinomateuse),
- palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires homo et contro-latérales,
- recherche d'une hépatomégalie, de points d'appel osseux, pulmonaires, autres...

Imagerie :

- mammographie bilatérale avec 3 incidences et incidences complémentaires (agrandissement, compressions localisées...) (standard),
- échographie mammaire (option).

Description lésionnelle claire dans le compte rendu : nombre de lésions, localisation, taille, concordance clinique-écho-mammographique, conduite à tenir pour chacune d'elles, proposition des types de prélèvements.

Après bilan clinique et par imagerie, trois situations :

- lésion infra-clinique : biopsie préthérapeutique chaque fois que possible par micro ou macrobiopsie ; en cas de macrobiopsie, décision à prendre en RCP. Conduite à tenir post-biopsie dans le compte rendu de chacune des biopsies,
- lésion clinique \leq 3 cm permettant un traitement conservateur : biopsie préthérapeutique ; si impossibilité de la réaliser : analyse histologique extemporanée indispensable,
- lésion localement avancée ou ne permettant pas un traitement conservateur : RCP avant tout geste biopsique invasif.

Ponctions cytologiques : pas de valeur diagnostique.

Recueil des antécédents familiaux dans l'interrogatoire initial (standard) : calcul d'un score familial permettant de proposer une consultation d'oncogénétique.

Diagnostic histopathologique

Si lésions infra-cliniques pour lesquelles la microbiopsie/macrobiopsie n'est pas réalisable ou si résultat non contributif ou si lésion à risque de sous-estimation : biopsie exérèse diagnostique.

Si lésions infra-cliniques : pas d'indication à un examen histologique extemporané (standard).

Examen histologique extemporané des lésions palpables uniquement lorsque les prélèvements micro-biopsiques n'ont pas été faits ou pu être faits, ou n'ont pas permis un diagnostic préopératoire.

Bilan préthérapeutique

Bilan systématique : interrogatoire et examen clinique, mammographie et si besoin échographie (standards).

IRM mammaire dans certains cas particuliers pour mieux analyser la taille tumorale et rechercher une multifocalité et une multicentricité (lésion mal évaluable (certains CLI), en cas de suspicion de multifocalité ou multicentricité sans cible fiable remettant en cause le traitement conservateur) (option).

En fin de bilan sénologique, synthèse pour chacune des lésions (standard) :

- localisation exacte,
- taille,
- concordance clinique-écho-mammographique-IRM,
- résultats des biopsies,
- conduite à tenir face à chacune d'elles (surveillance, chirurgie...),
- mode de repérage.

Si CCIS : aucun bilan quels que soient la taille et le grade.

Si lésion clinique limitée pour laquelle une mastectomie d'emblée n'est pas envisagée (T1, T2 < 3 cm et N0-1) : pas d'indication à prescrire des examens complémentaires ou des dosages de marqueurs.

Si carcinome invasif et si mastectomie envisagée : bilan d'extension à faire en préopératoire afin d'éviter une mutilation à une femme déjà métastatique.

Si signes d'appel évoquant une extension à distance ou pour toute lésion classée T2 > 3 cm, T3, T4, et/ou N2 quel que soit le T : bilan d'extension souhaitable.

Bilan d'extension :

- radiographie thoracique,
- échographie hépatique abdominale,
- scintigraphie osseuse,
- dosage du CA 15-3,
- autre examen justifié uniquement en cas d'anomalie (scanner, IRM, TEP-Scan).

Information de la patiente des objectifs des examens complémentaires et des options thérapeutiques.

CARCINOMES INTRA-CANALAIRES

Chirurgie

Quelle que soit l'étendue du geste chirurgical envisagé, les résultats histologiques d'une micro ou macro biopsie sont recommandés.

Prise en charge décidée en RCP afin d'optimiser la qualité des stratégies thérapeutiques.

Traitement conservateur à proposer chaque fois que possible à la patiente.

Traitement conservateur contre-indiqué si :

- exérèse de la tumeur par rapport à la taille du sein ne permet pas un résultat esthétique de bonne qualité (30 à 35 mm pour un sein moyen),
- micro-calcifications diffuses dans plus d'un quadrant,
- existence de plusieurs lésions ne pouvant être enlevées de façon carcinologique satisfaisante avec un résultat esthétique correct,
- sein irradié précédemment.

Discussion d'une mastectomie totale simple par rapport à un traitement conservateur si :

- âge jeune,
- sein de petite taille,
- densité radiologique du sein élevée,
- grade histologique élevé,
- existence d'un contexte familial,
- désir de la patiente.

Pas d'indication à une mastectomie sous-cutanée.

Si traitement par mastectomie envisagé : biopsie préopératoire à visée diagnostique recommandée ; à faire si possible par prélèvement percutané.

Reconstruction mammaire immédiate possible à proposer à la patiente.

Si maladie de Paget strictement localisée au mamelon et sans anomalie radiologique :

- IRM mammaire,
- traitement conservateur possible.

Information de la patiente :

- du résultat des examens pratiqués et de leur signification,
- de la probabilité de bénignité ou de cancer,
- du résultat histologique d'un éventuel prélèvement percutané, et de son caractère contributif ou non,
- de la possibilité de plusieurs interventions et parfois d'une mastectomie différée si impossibilité d'exérèse complète des lésions (berges envahies).

Chirurgie conservatrice

Intégration du repérage radiologique préopératoire dans la technique opératoire en fonction de l'image, du sein et de la voie d'abord.

Orientation de la pièce pour l'anatomopathologiste, et enclage et précision des recoupes, si elles existent, dans le compte rendu.

Radiographie de la pièce opératoire orientée systématique en cas de tumeur non palpable et de lésions mammographiques repérées ; radiographie de la mastectomie lorsque le diagnostic est fait sur biopsie percutanée (transmise au laboratoire d'anatomopathologie en même temps que la pièce opératoire) (standard).

Prélèvement en monobloc de l'anomalie radiologique, et envoi au laboratoire non ouverte.

Evidement axillaire

Avant la chirurgie, évaluation du risque que le CCIS diagnostiqué s'accompagne de lésions (micro)infiltrantes associées (ce qui nécessiterait un 2^{ème} temps chirurgical avec curage axillaire).

Si chirurgie conservatrice et si lésion palpable ou suspicion de micro-invasion sur image radiologique ou sur biopsie : ganglion sentinelle.

Si mastectomie totale simple :

- pas d'indication d'évidement axillaire immédiat,
- si lésion palpable, suspicion de micro-invasion sur image radiologique ou sur biopsie, ou lésion étendue de haut grade : ganglion sentinelle,
- si mastectomie pour lésion étendue non de haut grade : discussion du ganglion sentinelle.

Anatomopathologie

Utilisation d'un compte rendu anatomopathologique standardisé (consensus régional).

Éléments diagnostiques et pronostiques du compte rendu histologique standard :

- taille de la lésion,
- type histologique de la tumeur,
- grade histologique de la tumeur (grade nucléaire) et présence ou absence de nécrose,
- présence ou non de Paget du mamelon,
- appréciation des berges d'exérèse,
- détermination des récepteurs hormonaux (si hormonothérapie envisagée dans un essai thérapeutique).

Reprise chirurgicale

Reprise chirurgicale (par chirurgie conservatrice ou par mastectomie totale) en cas d'atteinte des berges d'exérèse (< 2 mm) et/ou de positivité des prélèvements en périphérie de la pièce opératoire.

Radiothérapie post-opératoire

Après chirurgie conservatrice

Irradiation de la glande mammaire indispensable après chirurgie conservatrice à une dose de 45 à 50 Gy à raison de 5 fractions de 1,8 à 2 Gy par semaine, soit 25 à 28 fractions (standard).

Dose totale de 60 à 70 Gy sur le lit d'exérèse tumoral selon les berges et les caractéristiques de la tumeur, en particulier avant 50 ans (option).

Délai optimal entre chirurgie et irradiation : 3 à 6 semaines.

La surimpression ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant.

Après mastectomie totale

Pas d'indication d'irradiation.

Traitement adjuvant

Prise en charge décidée en RCP ; inclusion des patientes dans un essai thérapeutique.

Pas d'indication à la prescription d'un inhibiteur de l'aromatase en dehors d'un essai (standard).

Si traitement conservateur : pas de consensus ; prescription de tamoxifène décidée en RCP.

Si mastectomie : pas d'indication à la prescription de tamoxifène dans un but de prévention du cancer du sein contro-latéral.

Bilan gynécologique clinique nécessaire avant la prescription de tamoxifène ; pas d'information scientifique permettant de recommander systématiquement un bilan échographique ou sonographique.

Prise en charge des carcinomes lobulaires in situ

Stratégie diagnostique identique à celle des CCIS. Diagnostic de CLIS sur examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique.

Prise en charge thérapeutique orientée par la classification LIN (*lobular intraepithelial neoplasia*) divisée en trois catégories (LIN 1 à 3) (OMS 2003) :

- LIN 1 : Remplacement partiel ou complet, ou déplacement des cellules épithéliales normales des acini à l'intérieur de un ou plusieurs lobules par la prolifération de cellules généralement uniformes, qui peuvent remplir, mais non distendre, les lumières acineuses atteintes, comparé aux acini adjacents non atteints.
- LIN 2 : Prolifération plus abondante de cellules identiques remplissant et distendant certains ou tous les acini. Les bordures acineuses restent distinctes et séparées avec persistance de stroma entre les différents acini. Quelques lumières acineuses résiduelles peuvent persister.
- LIN 3 :
 - Type 1 : Prolifération de cellules identiques, mais parfois des cellules plus atypiques peuvent prédominer. Un paramètre important est le degré massif de distension des acini de telle façon que les acini peuvent apparaître confluents. Le stroma interacineux est rarement visible (macroacinar LIN) CLIS.
 - Type 2 : Cellules proliférantes de type « bague à chaton » ou pléiomorphe. Dans ce cas-là, une distension acineuse importante peut ne pas être présente (signet ring cell LIN, pleomorphic LIN).
 - Type 3 : Distension acineuse avec nécrose centrale (necrotic LIN).

Prise en charge des LIN 1 et 2

LIN 1 :

- surveillance recommandée,
- surveillance identique à celle des CCIS traités par traitement conservateur,
- si facteurs de risques ou de discordance radio-pathologique : biopsie chirurgicale à discuter.

LIN 2 :

- biopsie chirurgicale puis surveillance,
- surveillance identique à celle des CCIS traités par traitement conservateur.

LIN1 et LIN2 : pas d'indication à réaliser une mastectomie, une radiothérapie ou une hormonothérapie.

Prise en charge des LIN 3

Traitement initial des LIN3 : exérèse chirurgicale avec examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Prise en charge définie en fonction des résultats de cet examen.

Surveillance identique à celle des CCIS traités par traitement conservateur.

LIN 3 type 1 (non pléiomorphe et absence de nécrose et sans bague à chaton après examen de la pièce opératoire) :

- exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique de la pièce opératoire,
- pas de reprise si berges atteintes (idem LIN1 et LIN2),
- pas de radiothérapie,
- pas d'hormonothérapie,
- surveillance (cf. CCIS).

LIN 3 type 2 ou 3 (pléiomorphe ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire) :

- exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique de la pièce opératoire,
- obtention de berges saines pour le contingent pléiomorphe et/ou le contingent avec nécrose et/ou bague à chatons.
- radiothérapie à discuter,
- surveillance (cf. CCIS).

CANCERS INVASIFS LOCALEMENT LIMITES (T1-T2, N0-N1)

Chirurgie

Chirurgie conservatrice

Information de la patiente de la possibilité de plusieurs interventions.

Proposition d'une chirurgie conservatrice si :

- taille tumorale ≤ 3 cm,
- rapport volume tumoral/volume du sein adéquat pour obtenir un résultat esthétique satisfaisant,
- tumeur unifocale,
- pas de contre-indication à une radiothérapie post-opératoire,
- dans certaines localisations centrales ou rétro-aréolaires après discussion en RCP.

Traitement conservateur contre-indiqué si :

- tumeur multicentrique (dans plusieurs quadrants),
- taille tumorale > 3 cm,
- contre-indication ou antécédents de radiothérapie.

Si traitement conservateur contre-indiqué du seul fait de la taille de la tumeur et si souhait de la patiente de pouvoir éventuellement bénéficier d'un traitement conservateur : chimiothérapie néo-adjuvante si l'état général le permet.

Chirurgie tumorale suffisamment large pour obtenir des berges saines (standard).

Repérage du lit d'exérèse tumoral par mise en place per-opératoire de clip(s) souhaitable.

Orientation de la pièce pour l'anatomopathologiste, et enclage et précision des recoupes, si elles existent, dans le compte rendu.

Pièce opératoire non ouverte par le chirurgien.

Mastectomie radicale modifiée

Mastectomie radicale modifiée en première intention :

- si tumeur multicentrique,
- dans certaines localisations centrales ou rétro-aréolaires si traitement conservateur non techniquement réalisable, et si tumeur de taille > 3 cm en absence de traitement néo-adjuvant,
- si désir de la patiente de ne pas conserver son sein,
- si contre-indication à la radiothérapie ou difficultés.

Si mastectomie nécessaire : proposition d'une reconstruction immédiate sauf si irradiation complémentaire envisagée ou si risque de gêne du déroulement du traitement médical adjuvant. Reconstruction mammaire à discuter en RCP.

Mastectomie sous-cutanée à proscrire dans tous les cas de carcinome mammaire.

Chirurgie axillaire

Proposition de recherche du ganglion sentinelle aux patientes T0 T1 ≤ 20 mm unifocal N0 M0 en absence des contre-indications habituelles (grossesse et allaitement, tumeur prélevée par biopsie chirurgicale, antécédent de radiothérapie, multifocalité, traitement néoadjuvant).

Examen extemporané macroscopique ou microscopique en per-opératoire.

Information de la patiente :

- du risque de curage axillaire si examen extemporané du ganglion sentinelle positif,
- du risque de ré-intervention si examen extemporané négatif, mais ganglion sentinelle secondairement positif.

Evidement ganglionnaire axillaire pour tout cancer du sein infiltrant > 20 mm, traitement néo-adjuvant, tumorectomie première, antécédent de radiothérapie, multifocalité, grossesse et allaitement.

Evidement optimal standard : minimum de 6 ou 10 ganglions (en général obtenu par évidement des étages I et II de Berg).

Mise en place d'un clip au sommet de l'évidement souhaitable (ciblage des champs d'irradiation).

Pièce d'évidement orientée par la mise en place d'au moins un repère à une extrémité.

Anatomopathologie

Utilisation d'un compte rendu anatomopathologique standardisé (consensus régional).

Pièce d'exérèse limitée

Éléments diagnostiques et pronostiques du compte rendu histologique standard d'une pièce d'exérèse limitée :

- extension de la ou des lésion(s) tumorale(s) en mm,
- type histologique de la tumeur,
- grade histologique de la tumeur et système de grading utilisé (standard : Elston et Ellis),
- % de carcinome canalaire in situ éventuellement associé,
- présence ou non d'embolies péri-tumorales,
- état des berges de la pièce,
- état des récepteurs hormonaux (RE et RP) établi par immunohistochimie,
- recherche de la surexpression Her 2 neu par immunohistochimie (FISH si nécessaire).

Qualité de l'exérèse appréciée sur les berges de la pièce ou à partir de recoups cardinales précisant :

- distance en mm entre tout foyer de prolifération maligne et limite d'exérèse la plus proche,
- caractère infiltrant ou intracanaire de la lésion tumorale la plus proche de la limite chirurgicale,
- si atteinte de la limite d'exérèse par les lésions tumorales : quantifier l'importance de cette atteinte.

Pièce de mastectomie

Éléments diagnostiques et pronostiques du compte rendu histologique standard d'une pièce de mastectomie :

- siège et nombre des lésions tumorales,
- extension des lésions tumorales en mm,
- type histologique des lésions tumorales,
- grade histologique de la tumeur et système de grading utilisé,
- % de carcinome canalaire in situ éventuellement associé,
- présence ou non d'embolies péri-tumorales,
- présence ou non d'une extension au mamelon,
- présence ou non d'un envahissement cutané, de l'aponévrose ou du muscle pectoral,
- état des récepteurs hormonaux (RE et RP) établi par immunohistochimie,
- recherche de la surexpression Her 2 neu par immunohistochimie (FISH si nécessaire).

Pièce d'évidement axillaire

Inclusion en totalité de chaque ganglion de la pièce d'évidement axillaire, en coupes macroscopiquement sériées de 2 mm d'épaisseur. Éléments du compte rendu histologique standard :

- nombre de ganglions examinés,
- nombre de ganglions envahis (existence ou non de micrométastases, utilisation ou non de la technique du ganglion sentinelle avant l'évidement standard),
- présence ou non de rupture capsulaire,
- pour le ganglion sentinelle : examen en immunohistochimie sur coupes fines.

Après examen histologique, classement des lésions selon la classification pTNM de l'UICC (standard).

Bilan complémentaire post-opératoire

Bilan d'extension à distance (si non fait en préopératoire) si envahissement ganglionnaire histologique, ou si mastectomie envisagée après traitement conservateur.

Traitement locorégional après chirurgie conservatrice

Prise en charge décidée en RCP.

Conduite à tenir fonction de la qualité des berges d'exérèse, du siège de la tumeur et de l'envahissement ou non des ganglions axillaires.

Berges non saines après chirurgie conservatrice

Si berges d'exérèse non saines après chirurgie conservatrice : proposition d'une reprise chirurgicale :

- chirurgie conservatrice si possibilité d'exérèse en tissu sain (avertissement de la patiente de la possibilité d'une 3^{ème} intervention : mastectomie si berges non saines),
- dans le cas contraire : mastectomie.

Si reprise chirurgicale nécessaire : à faire d'emblée à condition de ne pas différer la chimiothérapie au-delà de la 6^{ème} semaine après la chirurgie initiale ; sinon, à différer à la fin de la chimiothérapie.

Après reprise chirurgicale conservatrice : radiothérapie selon les modalités décrites plus loin.

Si mastectomie refusée ou jugée non souhaitable : irradiation complémentaire (irradiation du sein à une dose de 50 Gy et du lit d'exérèse tumoral à une dose de 60 à 70 Gy) (consensus régional).

Berges saines après chirurgie conservatrice

Irradiation sur lit d'exérèse tumoral, glande mammaire et éventuellement aires ganglionnaires selon la topographie de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire (standard).

Radiothérapie post-opératoire

Modalités techniques de l'irradiation du sein et des aires ganglionnaires conformes aux critères d'assurance qualité (standard).

Si chimiothérapie adjuvante : début de la radiothérapie 3 semaines environ après la fin du dernier cycle.

Après chirurgie conservatrice

Irradiation de la glande mammaire

Irradiation de la glande mammaire à une dose de 45 à 50 Gy à raison de 5 fractions de 1,8 à 2 Gy par semaine, soit 25 à 28 fractions (sauf si fractionnement différent : radiothérapie hypofractionnée) (standard).

Dose la plus homogène possible dans le volume traité (dose minimale > 95 % de la dose de référence, dose maximale < 107 % de la dose de référence).

Repérage du lit d'exérèse tumoral par plusieurs clips métalliques pour faciliter son repérage lors de la mise en traitement (consensus régional).

Dose minimale de 60 à 66 Gy sur le lit d'exérèse tumoral pour une patiente d'âge < 70 ans, même en cas de berges d'exérèse saines (standard).

Absence de complément dans le lit tumoral pour une patiente d'âge < 70 ans à discuter en RCP en prenant en compte les risques de récurrence locale.

Si patiente d'âge > 70 ans : indication de complément dans le lit tumoral fonction des facteurs de risque de récurrence locale.

Irradiation des aires ganglionnaires

Creux axillaire

Pas d'indication d'irradiation de la région axillaire après curage complet (≥ 10 ganglions prélevés), même en cas d'envahissement axillaire (N+), sauf en présence d'un envahissement ganglionnaire massif.

Si envahissement ganglionnaire massif : décision d'irradier ou non le creux axillaire à prendre en RCP.

Aires ganglionnaires mammaires internes, sus et sous-claviculaires

Irradiation de la chaîne mammaire interne (standard) :

- si envahissement des ganglions axillaires quelle que soit l'atteinte ganglionnaire,
- pour tumeurs centrales ou internes avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire.

Irradiation des aires ganglionnaires sus et sous-claviculaires à associer à l'irradiation de la chaîne mammaire interne (standard).

Cas particulier

Si lésion à faible risque (tumeur centrale ou interne < 1 cm, N-) : possibilité de ne pas irradier les aires ganglionnaires.

Après mastectomie

Irradiation de la paroi thoracique

Irradiation pariétale en présence d'au moins un facteur de risque de récurrence locale ou d'évolution métastatique :

- envahissement ganglionnaire axillaire, quel que soit le N,
- tumeur évoluée classée T3, T4,
- lésions multicentriques selon l'importance des foyers,
- infiltration du pectoral, du mamelon ou du revêtement cutané,
- âge de la patiente < 35 ans.

Dose délivrée sur la paroi thoracique de 45 à 50 Gy à raison de 5 fractions de 1,8 à 2 Gy par semaine, soit 25 à 28 fractions.

Irradiation des aires ganglionnaires mammaires internes, sus et sous-claviculaires

Diminution du risque de récurrence locale par l'irradiation des aires ganglionnaires mammaires internes et/ou sus et sous-claviculaires.

Si pas d'indication d'irradiation de la paroi thoracique :

- et si tumeur centrale ou interne : irradiation de la chaîne mammaire interne possible,
- associer l'irradiation des aires ganglionnaires sus et sous-claviculaires à l'irradiation de la chaîne mammaire interne.

Si possible, utilisation d'une technique de radiothérapie conformationnelle pour l'ensemble des indications ci-dessus.

Traitement adjuvant

Les facteurs prédictifs de la réponse aux traitements médicaux sont actuellement à la base des indications thérapeutiques dans les situations palliatives, néo-adjuvantes mais aussi adjuvantes. Les facteurs pronostiques gardent aussi leur place dans le choix de la stratégie.

Facteurs pronostiques péjoratifs :

- âge < 35 ans,
- récepteurs hormonaux négatifs (RE et RP négatifs),
- tumeur classée pT2, pT3 ou pT4,
- présence d'embolies vasculaires péri-tumorales,
- grade histologique SBR II (carcinomes canaux) ou III.

Rappels de classification TNM :

- T : plus grande dimension histologique de la tumeur,
- pN+ : pN1 à 3,
- pN- : pN0, pN0(i+), pN1mi.

Appréciation du statut des récepteurs hormonaux (RE et RP) et de la surexpression Her 2 neu par immunohistochimie (seuil de positivité fixé à 10 % pour chacun des récepteurs) :

- RH+ : au moins un des deux récepteurs positif,
- RH- : les deux récepteurs négatifs.

Deux grands groupes à considérer :

- tumeurs Her 2 neu 3+ en IHC ou Her 2 neu 2+ en IHC avec amplification mise en évidence par la technique de FISH (**groupe HER+**),
- tumeurs Her 2 neu 2+ sans amplification mise en évidence par la technique de FISH, ou Her 2 neu 1+ (**groupe HER-**).

Dans chacun de ces groupes, définition de la **sensibilité hormonale** en 3 catégories :

- forte hormonosensibilité (**HS+**) : présence des deux récepteurs stéroïdiens avec une intensité de marquage de modérée (++) à forte (+++) dans plus de la moitié des cellules examinées,
- hormonosensibilité incertaine (**HS+/-**) : présence d'un seul récepteur positif, ou des deux mais à un niveau d'expression inférieur à celui décrit pour la forte hormonosensibilité,
- absence d'hormonosensibilité (**HS-**) : absence d'expression (< 10% de cellules positives) des deux récepteurs stéroïdiens.

Niveau de risque métastatique établi dans ces deux groupes :

- **bas risque** : absence d'atteinte histologique axillaire (évidemment classique ou ganglion sentinelle) : pN0 ou pN0 GS- et facteurs pronostiques suivants : pT < 2 et grade I et absence d'embolies péri-tumorales (E-) et présence d'au moins un récepteur stéroïdien chez une femme de plus de 35 ans en l'absence d'expression et/ou d'amplification de Her2,
- **risque intermédiaire** comportant deux sous-groupes :
 - pN0 ou pN0 GS- mais avec au moins un des facteurs pronostiques péjoratifs suivants : pT ≥ 2 ou grade 2-3, ou embolies vasculaires, ou RE- et RP-, ou Her2 exprimé et/ou amplifié ou âge < 35 ans,
 - pN1a mais avec un des récepteurs stéroïdiens présent et HER- (dans ce sous-groupe),
- **haut risque** comportant trois sous-groupes :
 - pN1a et RE- RP- ou HER- (dans ce sous-groupe),
 - pN1a et RE- RP- ou Her 2 neu 3+ ou amplifié,
 - pN2.

Prise en charge décidée en RCP ; inclusion des patientes dans un essai thérapeutique.

HER-

Risque métastatique	HS+	HS+/-	HS-
Bas	Hormonothérapie	Hormonothérapie	-
Intermédiaire	1 : Hormonothérapie 2 : Chimiothérapie puis hormonothérapie	1 : Chimiothérapie puis hormonothérapie 2 : Hormonothérapie	Chimiothérapie
Haut	Chimiothérapie puis hormonothérapie	Chimiothérapie puis hormonothérapie	Chimiothérapie

HER+

Risque métastatique	HS+	HS+/-	HS-
Bas	-	-	-
Intermédiaire	Chimiothérapie puis hormonothérapie et trastuzumab	Chimiothérapie puis hormonothérapie et trastuzumab	Chimiothérapie et trastuzumab
Haut	Chimiothérapie puis hormonothérapie et trastuzumab	Chimiothérapie puis hormonothérapie et trastuzumab	Chimiothérapie et trastuzumab

Cas particuliers

Si tumeur pT1a sans aucun facteur pronostique péjoratif associé : traitement hormonal ou non.

Si tumeur HER+ sans autre facteur pronostique péjoratif, ou tumeur HER+ pour laquelle il ne peut y avoir de chimiothérapie prescrite : trastuzumab seul ou en association avec une hormonothérapie.

Si femme en activité ovarienne : prescription d'hormonothérapie selon règles de prescription précédemment définies.

Choix entre tamoxifène seul ou traitement séquentiel ou inhibiteurs des aromatasés seuls, fonction du niveau de risque métastatique global, en particulier du risque de métastase précoce.

Si tumeur HER- à risque métastatique intermédiaire : soit chimiothérapie puis hormonothérapie, soit hormonothérapie seule ; choix en fonction de l'évaluation du risque et des facteurs de résistance à l'hormonothérapie ou à la chimiothérapie, décision prise en RCP et validée par l'oncologue référent en présence de la patiente.

Protocoles de chimiothérapie et d'hormonothérapie adjuvantes

Chimiothérapie à faire avant la radiothérapie (début le plus tôt possible à partir du 8^{ème} jour post-opératoire, avec un délai maximum de 35 jours).

Protocoles de chimiothérapie et d'hormonothérapie décrits dans le document « Protocoles » annexé au référentiel complet.

CANCERS ETENDUS (T3, N2 OU TOUT T4 OU TOUT N3) ET CANCERS OPERABLES D'EMBLEE AVEC TUMEUR > 3 CM

Traitement néo-adjuvant

Prise en charge décidée en RCP ; inclusion des patientes dans un essai thérapeutique.

Si refus de traitement néo-adjuvant : choix en RCP entre une mastectomie radicale et un traitement conservateur avec irradiation du sein et des aires ganglionnaires (mastectomie radicale préférée si techniquement possible).

Objectifs d'un traitement néo-adjuvant :

- permettre un traitement conservateur en cas de régression tumorale suffisante dans les cancers d'extension locorégionale limitée mais où la tumeur primitive est > 3 cm,
- traiter les cancers non métastatiques inopérables d'emblée (T4a ou T4c, N2).

Indications exclues *a priori* d'un traitement néo-adjuvant (traitement conservateur non envisageable) :

- micro-calcifications associées évoquant un CCIS diffus,
- tumeurs multifocales dans 2 quadrants différents, ou 2 tumeurs dans le même quadrant mais distance entre les 2 tumeurs ne permettant pas un traitement chirurgical conservateur avec résultat esthétique de bonne qualité,
- certaines tumeurs centrales,
- désir de la patiente de ne pas conserver son sein.

Préalables indispensables : diagnostic anatomopathologique et dosage des RH par microbiopsie. Détermination du statut Her 2 neu vivement recommandée sur cette biopsie.

Prise en charge au sein d'une équipe pluridisciplinaire.

Type de traitement néo-adjuvant fonction de l'âge de la patiente, du type histologique, du grade de la lésion et de la positivité des RH et du statut Her 2 neu :

- patientes ≤ 60 ou 65^* ans et patientes > 60 ou 65^* ans avec des RH- : chimiothérapie première (si l'état général le permet), avec trastuzumab si surexpression d'Her 2 neu ; information de la patiente que la mastectomie peut rester indiquée après traitement,
- patientes > 60 ou 65^* ans et patientes ≤ 60 ou 65^* ans avec lésion de bas grade RH+ : hormonothérapie première à discuter (pas de consensus sur le type d'hormonothérapie) (durée optimale : 3 à 6 mois).
- si tumeur exprimant Her 2 neu : association de trastuzumab.

* limite d'âge à discuter au cas par cas en RCP

Traitement locorégional

Prise en charge décidée en RCP en tenant compte des résultats mammographiques et échographiques et si besoin d'IRM.

Si nette diminution de la tumeur lors d'un contrôle clinique précoce : clip sous échographie pour retrouver le site tumoral lors du repérage préopératoire.

Tumeurs opérables après traitement néo-adjuvant

Traitement locorégional adapté en fonction de la réponse tumorale :

- si tumeur résiduelle ≤ 3 cm et si chirurgie axillaire possible : chirurgie conservatrice avec évidement axillaire,
- si régression tumorale insuffisante : mastectomie radicale modifiée,
- dans tous les cas : curage axillaire standard (niveau I et II de Berg) systématique. Ganglion sentinelle contre-indiqué dans cette situation clinique.

Radiothérapie post-opératoire systématiquement indiquée après chirurgie (conservatrice ou radicale) (standard).

Radiothérapie post-opératoire

Modalités techniques de l'irradiation du sein et des aires ganglionnaires conformes aux critères d'assurance qualité (standard).

Si chimiothérapie adjuvante : début de la radiothérapie 3 semaines environ après la fin du dernier cycle.

Mêmes indications que pour tumeurs opérées d'emblée.

Tumeurs techniquement inopérables malgré le traitement néo-adjuvant

Radiothérapie exclusive.

Anatomopathologie

Utilisation d'un compte rendu anatomopathologique standardisé (consensus régional).

Mention de la réponse à la chimiothérapie selon une classification actuellement utilisée (Sataloff).

Pièce d'exérèse limitée

Éléments diagnostiques et pronostiques du compte rendu histologique standard d'une pièce d'exérèse limitée :

- extension de la ou des lésion(s) tumorale(s) en mm,
- type histologique de la tumeur,
- grade histologique de la tumeur et système de grading utilisé (standard : Elston et Ellis),
- % de carcinome canalaire in situ éventuellement associé,
- présence ou non d'embolies péri-tumorales,
- état des berges de la pièce,
- état des récepteurs hormonaux (RE et RP) établi par immunohistochimie,
- recherche de la surexpression Her 2 neu par immunohistochimie (FISH si nécessaire).

Qualité de l'exérèse appréciée sur les berges de la pièce ou à partir de recoupes cardinales précisant :

- distance en mm entre tout foyer de prolifération maligne et limite d'exérèse la plus proche,
- caractère infiltrant ou intracanaire de la lésion tumorale la plus proche de la limite chirurgicale,
- si atteinte de la limite d'exérèse par les lésions tumorales : quantifier l'importance de cette atteinte.

Pièce de mastectomie

Éléments diagnostiques et pronostiques du compte rendu histologique standard d'une pièce de mastectomie :

- siège et nombre des lésions tumorales,
- extension des lésions tumorales en mm,
- type histologique des lésions tumorales,
- grade histologique de la tumeur et système de grading utilisé,
- % de carcinome canalaire in situ éventuellement associé,
- présence ou non d'embolies péri-tumorales,
- présence ou non d'une extension au mamelon,
- présence ou non d'un envahissement cutané, de l'aponévrose ou du muscle pectoral,
- état des récepteurs hormonaux (RE et RP) établi par immunohistochimie,
- recherche de la surexpression Her 2 neu par immunohistochimie (FISH si nécessaire).

Pièce d'évidement axillaire

Inclusion en totalité de chaque ganglion de la pièce d'évidement axillaire, en coupes macroscopiquement sériées de 2 mm d'épaisseur. Éléments du compte rendu histologique standard :

- nombre de ganglions examinés,
- nombre de ganglions envahis (existence ou non de micrométastases, utilisation ou non de la technique du ganglion sentinelle avant évidement standard),
- présence ou non de rupture capsulaire,
- pour le ganglion sentinelle : examen en immunohistochimie sur coupes fines.

Après examen histologique, classement des lésions selon la classification pTNM de l'UICC (standard).

Traitement adjuvant après traitement médical néo-adjuvant

Pas de standard. Décision à prendre en RCP (abstention, poursuite de la chimiothérapie, changement de chimiothérapie).

Si 4 ou 6 cycles de chimiothérapie effectués en préopératoire : pas d'indication d'une chimiothérapie post-opératoire.

Si surexpression Her 2 neu : trastuzumab en entretien.

Hormonothérapie post-opératoire selon mêmes modalités que pour tumeurs opérées d'emblée (récepteur positif).

Si hormonothérapie néo-adjuvante : traitement médical adjuvant adapté après réévaluation sur les bases du thésaurus adjuvant.

Surveillance après traitement

Surveillance après traitement par le cancérologue ou un autre médecin formé en sénologie ; néanmoins, si radiothérapie : consultation annuelle en radiothérapie pendant une durée minimum de 5 ans.

Rythme de surveillance :

- Carcinomes infiltrants : rythme semestriel pendant les 5 premières années puis annuel, en l'absence de manifestation de rechute (standard),
- Carcinomes intra-canaux stricts : surveillance clinique et mammographique annuelle ; pour les femmes jeunes, si traitement conservateur : surveillance clinique semestrielle recommandée.

Examen clinique lors de chaque consultation, et mammographie annuelle bilatérale (avec au moins 3 incidences sur le sein traité) ou unilatérale si mastectomie, associée si besoin à une échographie (standard).

Si tumeur traitée de façon conservatrice : mammographie de référence entre 6 et 12 mois après la chirurgie ou la radiothérapie.

Après exérèse de microcalcifications : mammographie unilatérale post-opératoire dans les 6 mois après la chirurgie.

Pas d'indication à la réalisation d'examens complémentaires à la recherche d'une extension à distance en l'absence de signes d'appel, ou en dehors d'essais thérapeutiques (standard).

Si antécédents familiaux de cancer du sein susceptibles de correspondre à une situation à risque : consultation d'oncogénétique.

Si patiente porteuse d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein : IRM mammaire annuelle, associée au bilan mammographique et échographique, recommandée.

Patientes traitées par tamoxifène ou antiaromatases

Chez les femmes traitées par tamoxifène : suivi gynécologique systématique uniquement clinique (examens complémentaires prescrits uniquement en cas de signe d'appel).

Si métrorragie chez une femme ménopausée : examen clinique et échographie pelvienne suivie d'une hystérocopie avec curetage biopsique ± résection.

Chez les femmes traitées par antiaromatases :

- si facteur de risque d'ostéoporose : ostéodensitométrie au début du traitement ; en absence de facteur de risque : ostéodensitométrie dans l'année et renouvelée tous les 18 mois pendant le traitement, en absence d'ostéopénie ou d'ostéoporose sur l'ostéodensitométrie initiale : surveillance ultérieure non obligatoire, mais recommandée dans le cas contraire avec examen à un an puis tous les 18 mois,
- en cas de prescription de bisphosphonate pour ostéoporose : surveillance par ostéodensitométrie non systématique,
- si ménopause induite par la chimiothérapie avant que la femme n'ait 50 ans, 2 situations :
 - mise sous antiaromatase d'emblée : nécessité de vérifier que l'insuffisance ovarienne perdure ; suivi clinique trimestriel associé à un dosage de l'estradiolémie,
 - mise sous antiaromatase après 2 à 3 ans de tamoxifène : nécessité de mettre en œuvre les mêmes précautions que ci-dessus.

Ce référentiel a été réalisé par un groupe de travail régional pluridisciplinaire.

Le référentiel complet est disponible sur le site internet du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine :

www.canceraquitaine.org

Contacts :

Isabelle CIRILO-CASSAIGNE : Chargée d'études

 icirilo@canceraquitaine.org

Suzy VEIGA : Assistante du RCA

 sveiga@canceraquitaine.org

