



# CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN

## ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT

### 2025-2026



---

### Coordination

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

**Document réalisé avec le concours précieux de**

**Clara GUILLEMIN  
et  
Laetitia NEBOT-BRAL**

**Institut des Cancers des Femmes, Institut Curie.**

## Table des matières

<b>CONTRIBUTEURS</b> .....	9
<b>Relecture</b> .....	11
<b>ARBRES DE DÉCISION (liens hypertextes CTRL + clic sur le nom de l'arbre)</b> .....	13
<i>Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatifs</i> .....	13
<b>GENERALITES</b> .....	14
Principes généraux .....	14
Multidisciplinarité .....	14
Abréviations .....	16
Stades pTNM/AJCC 2018.....	17
<i>TUMEUR PRIMAIRE (T)</i> .....	17
<i>GANGLIONS RÉGIONAUX (N)</i> .....	17
<i>MÉTASTASES (M)</i> .....	18
<i>Stades cliniques/pathologiques AJCC 2017 v8</i> .....	18
<b>GÉNÉTIQUE, DÉPISTAGE, PRÉVENTION</b> .....	20
Oncogénétique .....	20
<i>Indications de consultation d'oncogénétique</i> .....	20
<i>Indications « urgentes »</i> .....	20
Dépistage chez les femmes à haut risque .....	21
<i>Définition</i> .....	21
Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein .....	23
<i>Altération génétique identifiée (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53)</i> .....	23
<i>Femmes « à risque très élevé » sans variant pathogène identifié après évaluation en oncogénétique chez les femmes ayant eu un cancer du sein</i> .....	24
Prises en charge particulières hors variants pathogènes constitutionnels.....	25
Suivi des Femmes à haut risque ou « risque élevé » selon les recommandations de la HAS 2014 [cf : lien ci-dessus] .....	25
Prévention du cancer du sein .....	26
<i>Prévention</i> .....	26
<i>Prévention chirurgicale</i> .....	27
<b>DIAGNOSTIC ET BILAN DES LÉSIONS DU SEIN</b> .....	29
Imagerie et biopsies .....	29
<i>Classification BI-RADS ACR</i> .....	29
Modalités diagnostiques des lésions du sein et de l'aisselle .....	30
<i>Ponctions et biopsies radio ou échoguidées</i> .....	30
<i>Indications en fonction de la classification BI-RADS ACR, d'un prélèvement à visée cyto ou histologique</i> .....	30
<i>Modalités des prélèvements : points particuliers</i> .....	31
<i>Conduite à tenir et suivi ultérieur après biopsies percutanées</i> .....	33
<i>Focus sur les ganglions (aisselle)</i> .....	34
<i>Arbre décisionnel pour les calcifications groupées</i> .....	37
<i>Arbre décisionnel pour les masses</i> .....	38
<i>Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM</i> .....	39
<i>Repérage pré-opératoire</i> .....	40
<i>Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant</i> .....	41
<b>ANATOMOPATHOLOGIE</b> .....	42

Examen extemporané .....	42
<i>Tumorectomie</i> : .....	42
<i>Ganglion sentinelle</i> : .....	42
Prise en charge des biopsies .....	42
<b>Points clés pour le diagnostic de carcinome mammaire triple négatif :</b> .....	42
<i>Panel IHC recommandé pour confirmer l'origine mammaire</i> : .....	43
<b>2- Confirmer également la nature carcinomateuse</b> .....	43
<i>Panel IHC pour exclure d'autres diagnostics (éliminer un lymphome, mélanome, sarcoma; à adapter au contexte clinique)</i> : .....	43
<b>3- Cas particulier chez l'homme</b> .....	43
<b>Références</b> .....	43
Prise en charge des pièces opératoires.....	43
<i>Mastectomie partielle</i> .....	43
<i>Mastectomie partielle pour Foyer de microcalcifications (lésions infracliniques)</i> .....	44
<i>Mastectomie totale</i> .....	45
<i>Pyramidectomie</i> .....	46
<i>Curage axillaire</i> .....	46
<i>Ganglion sentinelle</i> .....	46
<i>Macrobiopsie sous stéréotaxie</i> .....	46
<i>Seins post-traitement néo-adjuvant par chimiothérapie +/- thérapie ciblée +/- immunothérapie</i> ..	47
Immunohistochimie .....	48
<i>Récepteurs hormonaux RE et RP</i> .....	48
<i>Récepteurs aux androgènes</i> : .....	49
<i>Ki67</i> .....	49
<i>Her2 (c-erbB2)</i> .....	49
Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques .....	53
<b>BILAN D'EXTENSION</b> .....	<b>55</b>
Bilan local .....	55
Bilan à distance.....	55
Bilan d'extension en cas de suspicion de récurrence locale ou à distance.....	56
Bilan médical .....	56
<i>Règles pré-thérapeutiques</i> .....	57
<b>GENOMIQUE TUMORALE</b> .....	<b>58</b>
Cancer du sein : phase précoce.....	58
Cancer du sein : phase avancée/métastatique .....	59
<i>Screening théranostique recommandé (avec AMM) en situation métastatique</i> .....	60
<i>Screening théranostique optionnel</i> .....	60
<b>LESIONS DE POTENTIEL MALIN INCERTAIN (B3)</b> .....	<b>62</b>
Définition.....	62
Prise en charge .....	63
<b>LESIONS FIBRO-EPITHELIALES</b> .....	<b>65</b>
Pathologie et conduite à tenir.....	65
Remarques concernant l'établissement du grade d'une tumeur phyllode .....	67
<b>LESIONS BENIGNES</b> .....	<b>68</b>
<b>CARCINOME IN SITU (CIS)</b> .....	<b>69</b>
Chirurgie .....	69
<i>Tumorectomie et lésions intracanales</i> .....	69
<i>Ganglion sentinelle et lésions intracanales</i> .....	69
<i>Mastectomie totale et lésions intracanales</i> .....	70
Radiothérapie des carcinomes <i>in situ</i> .....	70

Indications .....	70
Doses et Fractionnement.....	70
Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canaux in situ .....	72
<b>CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX NEOADJUVANTS .....</b>	<b>73</b>
Indications .....	73
Imagerie en situation néoadjuvante .....	74
<i>Bilan initial</i> .....	74
<i>Bilan en cours de traitement</i> .....	74
Bilan biologique et actes préthérapeutiques .....	75
Cancers du sein RH+ : traitements néoadjuvants .....	76
<i>Décision de traitement néoadjuvant : Arbre 1</i> .....	76
<i>Indications de traitement néoadjuvant : Arbre 2</i> .....	76
<i>Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers du sein RH+ HER2-</i> .....	77
Cancers du sein HER2+ : traitement néoadjuvant <sup>5-8</sup> .....	78
<i>Décision de traitement néoadjuvant : Arbre 3</i> .....	78
<i>Traitement adjuvant post néoadjuvant : Arbre 4</i> .....	78
<i>Modalités thérapeutiques</i> .....	79
Cancers du sein triple négatifs : traitement néoadjuvant <sup>9-13</sup> .....	80
<i>Décision de traitement néoadjuvant : Arbre 5</i> .....	80
<i>Traitement néoadjuvant et post néoadjuvant : Arbre 6</i> .....	81
<i>Traitement néoadjuvant et post néoadjuvant : Arbre 7</i> .....	81
<i>Modalités thérapeutiques</i> .....	82
Références.....	82
<b>CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE .....</b>	<b>84</b>
Consultation pré-opératoire .....	84
Généralités .....	84
Sein .....	84
<i>Chirurgie première</i> .....	84
<i>Tumorectomie et lésions infiltrantes</i> .....	84
<i>Après traitement néoadjuvant</i> .....	86
<i>Ganglion sentinelle</i> .....	87
<i>Abstention du GS</i> .....	87
<i>Indications du GS</i> .....	87
<i>Indications de curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement du GS</i> .....	88
<i>Indications de curage axillaire d'emblée en cas de chirurgie première</i> .....	88
Management axillaire en cas de chimiothérapie néoadjuvante .....	88
<i>Indications du ganglion sentinelle</i> .....	88
<i>Indications de la TAD</i> .....	88
<i>Indications curage axillaire d'emblée en cas de chimiothérapie néoadjuvante</i> .....	89
<i>En cours d'investigation</i> .....	89
Arbres de décision pour la chirurgie ganglionnaire .....	90
<b>RECIDIVES LOCALES (RL) .....</b>	<b>92</b>
Bilan .....	92
Chirurgie .....	92
<i>2ème traitement conservateur</i> .....	92
Traitement médical adjuvant .....	93
Radiothérapie .....	94
<b>CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE.....</b>	<b>95</b>
Indications et techniques de reconstruction mammaire immédiate.....	95
Reconstruction immédiate et traitements adjuvants .....	95
Conservation de la plaque aréolo -mamelonnaire en reconstruction immédiate .....	96

Conduite à tenir chez les femmes porteuse d’implants mammaires.....	97
Lipofilling et chirurgie.....	97
<i>Dans le cadre de la chirurgie sans antécédent de cancer du sein (ex: malformation congénitale) :</i>	97
<i>Dans le cadre de la chirurgie réparatrice après traitement conservateur d’un cancer du sein (ex : tumorectomie ou mastectomie partielle) :</i> .....	97
<i>Dans le cadre de la chirurgie reconstructrice après mastectomie :</i> .....	98
Séquence inversée.....	98
Bibliographie chirurgie .....	99
<b>CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MÉDICAUX    ADJUVANTS.....</b>	<b>103</b>
Généralités sur le traitement systémique adjuvant du cancer du sein .....	103
Indication de traitement systémique en situation adjuvante pour cancer du sein $\geq$ pT1c .....	104
Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 .....	105
Type de chimiothérapie et blocage HER2 en situation adjuvante .....	108
Signature génomique .....	109
<i>Points clés des Recommandations HAS 2023 :</i> .....	109
<i>Limites</i> .....	109
<i>Interprétation des résultats</i> .....	110
Hormonothérapie adjuvante.....	112
<i>Recommandations générales</i> .....	112
<i>Modalités de prescription</i> .....	113
<i>Bilan à effectuer avant l’initiation et lors du suivi</i> .....	113
<i>Indications : Patiente non ménopausée</i> .....	114
<i>Indications : Patiente péri- ménopausée</i> .....	117
<i>Indications : Patiente ménopausée</i> .....	117
Inhibiteur de PARP en adjuvant .....	119
<i>AMM de l’Olaparib</i> .....	119
<i>Population cible</i> .....	119
<i>Modalités</i> .....	119
Inhibiteurs CDK 4/6 en adjuvant : Abémaciclib (MonarchE) et Ribociclib (NATALEE) .....	120
<i>Abémaciclib adjuvant</i> .....	120
<i>Ribociclib adjuvant</i> .....	120
Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase adjuvante.....	120
<i>Indication</i> .....	121
<i>Traitement</i> .....	121
<i>Précautions</i> .....	121
<b>RADIOTHERAPIE des FORMES INFILTRANTES.....</b>	<b>122</b>
Indications après chirurgie première .....	122
Définition des volumes et fractionnement .....	122
<i>Définition des volumes</i> .....	122
<i>Dose et fractionnement</i> .....	123
<i>Technique</i> .....	124
<i>Contraintes de dose d’irradiation</i> .....	124
<i>Indications spécifiques</i> .....	124
<i>Association entre la radiothérapie et les traitements systémiques :</i> .....	126
Arbre 1 : Radiothérapie du sein après traitement conservateur .....	129
Arbre 2 : Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie.....	130
Arbre 3 : Radiothérapie des aires ganglionnaires .....	131
Radiothérapie après traitement systémique néoadjuvant .....	132
<b>FORMES PARTICULIERES .....</b>	<b>133</b>
Homme.....	133
Femmes âgées ( $\geq$ 70 ans) .....	134

Cancer du sein pendant la grossesse .....	137
Formes histologiques rares .....	137
<i>Cancers Lobulaires infiltrants</i> .....	137
<i>Formes rares de carcinomes papillaires</i> .....	138
<i>Autres formes histologiques rares</i> .....	138
<i>Prise en charge des formes rares</i> .....	139
<b>FORMES LOCALEMENT AVANCEES</b> .....	<b>141</b>
Présentation N3 initiale .....	141
Cancer du sein inflammatoire .....	141
<b>SOINS DE SUPPORT</b> .....	<b>143</b>
Prévention des effets secondaires de la chimiothérapie .....	143
<i>Prévention de l'alopecie et de la toxicité phanérierne</i> .....	143
<i>Facteurs de croissance</i> .....	144
Santé osseuse .....	145
Prise en charge des effets indésirables de l'hormonothérapie .....	146
<i>Douleurs</i> .....	146
<i>Sécheresse vulvo-vaginale</i> .....	148
<i>Bouffées de chaleurs</i> .....	150
<i>Complications gynécologiques sous tamoxifène</i> .....	153
Nutrition .....	154
Activité physique adaptée (APA) et lutte contre la sédentarité .....	155
<i>Définitions</i> .....	155
<i>Les bénéfices de l'APA et de la réduction du temps passé à des activités sédentaires</i> .....	156
<i>Recommandations</i> .....	157
Soutien psycho-oncologique .....	158
Evaluation du risque thrombotique : .....	159
Fertilité .....	159
<i>Risques d'infertilité liés à la patiente</i> .....	160
<i>Risques d'infertilité liés aux traitements du cancer</i> .....	160
Grossesse après cancer du sein .....	164
Prise en charge des difficultés de la vie sexuelle .....	165
Contraception .....	166
Séquelles après traitement .....	167
Education Thérapeutique .....	172
Soins Palliatifs précoces .....	176
Les soins complémentaires .....	178
<b>SURVEILLANCE APRES LA PHASE PRECOCE</b> .....	<b>179</b>
<b>CANCER DU SEIN AVANCE</b> .....	<b>181</b>
Principes généraux .....	181
Bilan pré-thérapeutique .....	181
Biomarqueurs pronostiques et prédictifs tumoraux principaux .....	182
<i>Importance de la biopsie d'une métastase</i> .....	182
<i>Confirmation du statut RO, RP et HER2 par biopsie</i> .....	182
<i>Marquages complémentaires anatomopathologiques</i> .....	183
<i>Autres biomarqueurs (optionnels)</i> .....	183
Critères pour le choix du traitement en phase métastatique .....	183
Prise en charge des Cancers du sein métastatiques HER2+ .....	184
<i>Arbre de décision simplifié : chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+</i> .....	186
Prise en charge des Cancers du sein métastatiques RE+ HER2- .....	187
<i>1ère ligne d'hormonothérapie / place des inhibiteurs de CDK4/6</i> .....	187
<i>2ème ligne</i> .....	190

<i>Chimiothérapies</i> .....	191
<i>Anticorps drogue-conjugués</i> .....	192
<i>Arbre de décision simplifié: prise en charge systémique des cancers métastatiques RH+ HER2- ...</i>	193
Cancers du sein dits « triple négatifs ».....	194
<i>Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatifs</i> .....	195
Cas particulier de la prise en charge systémique des maladies osseuses.....	196
<i>Indication des inhibiteurs de la résorption osseuse</i> .....	196
<i>Traitement local des métastases osseuses de cancer du sein</i> .....	197
<i>Association des traitements locaux des métastases osseuses (niveau de preuve faible)</i> .....	199
Cas particulier de la prise en charge des lésions du SNC.....	199
<i>Pour les cancers du sein non « triple négatifs »</i> .....	202
<i>Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein RH+ et/ou HER2+</i> .....	203
<i>Traitement systémique et métastases cérébrales des cancers du sein HER2+</i> .....	203
<i>Pour les cancers du sein « triple négatifs »</i> .....	203
<b>PHARMACOLOGIE DES ANTI-TUMORAUX ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP)</b> .....	<b>206</b>
Pharmacologie des anti-tumoraux.....	206
Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP).....	206
Interactions médicamenteuses.....	207
Pharmacovigilance.....	207
Sites utiles.....	207
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>210</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>227</b>
Annexe 1 : Exemple de note d’information BRCA tumoral remise au patiente.....	227
Annexe 2 : Exemple de biomarqueurs tumoral d’intérêt clinique en phase métastatique.....	227
Annexe 3 : formes rares de carcinomes infiltrants du sein.....	229
<i>Carcinomes infiltrants triple négatifs rares et de bon pronostic s’ils sont de bas grade</i> .....	229
<i>Autres tumeurs rares</i> .....	232
Annexe 4 : ce qu’il faut retenir à propos des Carcinome LOBULAIRES infiltrants.....	238
<i>Diagnostic histopathologique du carcinome lobulaire infiltrant</i> .....	239
Annexe 5 : Lésions bénignes.....	241
Annexe 6 : Groupe PathSein.....	242
Annexe 7 : Pathologie numérique.....	245
Annexe 8 : CHECKLISTS des CR de pathologie.....	248
Annexe 9 : Pharmacologie des traitements oraux et des anticorps drogues conjugués disponibles dans le cancer du sein.....	250

## CONTRIBUTEURS

Génétique et Génomique	Institut Curie	Gustave Roussy	AP-HP
	C Colas	S Delaloge	N Chabbert-Bufferet
	D Bello Roufai	T Ben-Ahmed	O Cohen-Haguenuer
	FC Bidard	O Caron	P Benusiglio
	C Callens	D Wehrer	C Evrevin
	E Mouret-Fourme		
	S Frank		
	C Saule		
	A Toussaint		
	L Djerroudi		
<i>Imagerie</i>	JM Guinebretiere		
	J Fayard	C Balleyguier	I Thomassin
	J Barlet	S Harguem-Zayani	E Kermarrec
	C Malhaire	T Henry	K Kerrou
	N Jehanno	S Moalla	
	L Champion		
	C Nhy		
	L Arrivé		
	H Brisse		
	C Rousseau		
<i>Pathologie</i>	RD Seban		
	A Vincent-Salomon	M Lacroix Triki	C Miquel
	L Djerroudi	N Joyon	M Bucau
	JM Guinebretiere		P Bertheau
	E Menet		
<i>Chirurgie</i>	J Sauge		
	E Laas	N Leymarie	A Sabaila
	T Gaillard	F Rimareix	C Uzan
	C Bonneau	A Conversano	M Atlan
	L Darrigues	A Ilenko	C Mimoun
<i>Oncologie médicale</i>			AS Bats
	P Cottu	J Ribeiro	M Koual
	JY Pierga	J Zeghondy	S Giacchetti
	E Romano	B Cheaib	MA Benderra
	H Salaun	E El-Rassy	J Medioni
	S Frank	L Veron	J Gligorov
	E Brain	A Viansone	L Teixeira
	F Coussy	D Wehrer	J Wassermann
	P Vaflard	B Pistilli	
	D Meziani	E El-Rassy	
	MP Sablin		
	F Lerebours		

I Alexandre (Bligny)

<i>Radiothérapie</i>	Y Kirova	S Rivera	Y Belkacemi
	K Cao	G Louvel	C Durdux
	P Loap	Y Ghannam	E Rivin del Campo
	S Maaradji	L Mrissa	C Hennequin
<i>Soins de support</i>		C Yuste	E Fabiano
		A Camps-Malea	S Guillerme
		F Medici	A Gabro
		E Roberti	
		E Folino	
		P Ezra	
		L Veron	L Zelek
		I Vaz-Luis	G Gerotzafias
		L Papageorgiou	
		D Wehrer	E Gary Ben Redjeb (Bligny)
		M Aupomerol	

## Relecture

Ensemble des praticiens impliqués dans les centres collaborateurs, dont :

Centre	Nom du/des référents
Institut Curie	F Coussy, M Bringuier, S Frank, V Huchet
CH de Pontoise	Dr Vautier-Rit, Dr Atmani, Dr Bleichner, Dr Morvan, Dr Joly
Diaconesses	F Selle, C Delbaldo
St Joseph	L Staudacher, S Alran, O Nguyen
Institut Mutualiste Montsouris	C Louvet
Hôpital Privé des Peupliers	M Zoubir
Clinique des Franciscaines	E Ngatchou, E Chirat
Centre Eugène Marquis	V Dieras, F Ledu, S Guillermet
Mignot versailles	S Barthier/ d Bello
CRTT de Versailles	E Chirat, D Ali
Hôpital Américain	M Saghatchian
GH Intercommunal Le Raincy-Montfermeil	A Hanifi
CH Sud Francilien	J Ezenfis
Bligny	I Alexandre, E Gary
Pôle de Santé du Plateau	M Richard Molard
Clinique de Thiais	T Benassi
Centre de radiothérapie de Melun et Clinique Saint-Jean l'Ermitage	M Bouchahda, E Lefort Mosse, F Abbassi, E Wassim, C Gardair, D Declerck, E Zeitoun, A Arsene Henry, JM Bonnichon, J Nicolet, R Rivet, C Richard Tilly, S Gascioli, T Bathily, S Bourkhis
Institut de Recherche Médicale de Melun	M Bouchahda, D Hauteville
Clinique de l'Yvette	D Bruel
CROME Ris Orangis	R Bouaita
CROM 95	A Bruna, P Soyer, O Bleichner, A Ladouani
CHU La Réunion	M Khettab, PL Tran, M Boukerrou, N Malkoun, F Lai Tiong, S. Cerisier
CHIPS (Poissy St Germain en Laye)	L Martanovschi, H Phelpin, G Tossen



## ARBRES DE DÉCISION (liens hypertextes CTRL + clic sur le nom de l'arbre)

### **Diagnostic**

Arbre décisionnel pour les calcifications groupées

Arbre décisionnel pour les masses

Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM

Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant

IHC HER2

HYBRIDATION IN SITU HER2

### **Phase précoce**

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

Arbres de décision néoadjuvant

Ganglions : arbre de décision chirurgical si chirurgie première

Ganglions : arbre de décision chirurgical après chimiothérapie néoadjuvante

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

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

Petites tumeurs pT1ab pN0

Arbre 1 : Radiothérapie du sein après traitement conservateur

Arbre 2 : Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie

Arbre 3 : Radiothérapie des aires ganglionnaires

Anti-aromatases et ostéoporose

### **Phase avancée**

Arbre de décision simplifié : chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+

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

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

Traitement local des métastases osseuses de cancer du sein

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

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

## GENERALITES

### Principes généraux

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

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

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

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

**La version 2025-2026 a été élaborée en tenant compte de la bibliographie 2015-2025, et des recommandations internationales les plus récentes. La bibliographie est en général regroupée en fin de document, sauf les références institutionnelles (ASCO, etc.) et les liens vers d'autres référentiels.**

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

### Multidisciplinarité

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

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

Situation	Recommandation
Avant macrobiopsie sous guidage mammographique (stéréotaxie, tomosynthèse)	Concertation de 2 spécialistes minimum

Avant chirurgie pour cancer du sein	RCP recommandée
Avant traitement médical néo-adjuvant pour cancer du sein	RCP systématique
Post-opératoire d'un cancer du sein localisé	RCP systématique
Rechute locale d'un cancer du sein	RCP systématique
Entrée en phase métastatique	RCP systématique (accord experts)
En cours de phase métastatique	Optionnel si besoin (incluant RCP spécifiques transversales: os, encéphale, etc)
Avant chirurgie prophylactique	RCP systématique incluant experts en génétique + consultation psychologie
Proposition de traitement hors AMM ou limite	RCP obligatoire

## Abréviations

ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANOCEF	Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française
APA	Activité Physique Adaptée
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
BMI	Body Mass Index
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
CAP	College of American Pathologists
CCIS	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
CNA	Chimiothérapie Néoadjuvante
CRO	Compte-rendu opératoire
CT	Chimiothérapie
DMO	Densitométrie Osseuse
ESCAT	<i>ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets</i>
ESMO	European Society of Medical Oncology
FAR	Femme à Risque
GS	Ganglion sentinelle
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Comité de Santé Publique
HCA	Hyperplasie canalaire avec atypies
HIS	Hybridation <i>in situ</i>
IA	Inhibiteur de l'Aromatase
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
LOE	Level of Evidence
MCA	Mastectomie curage axillaire
NCCN	National Cancer Center Network (USA)
NTRK	<i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i>
PAM	Plaque aréolo-mamelonnaire
RBU	Référentiel de Bon Usage
RCMI	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RMI	Reconstruction mammaire immédiate
RT	Radiothérapie
rtPCR	<i>Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
TAM	Tamoxifène
TCA	Tumorectomie curage axillaire
TMB	<i>Tumor Mutational Burden</i>
TNBC	<i>Triple Negative Breast Cancer</i>
VMAT	Volumetric-modulated arc therapy

## Stades pTNM/AJCC 2018

### TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome *in situ*

Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*

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

T1 : tumeur  $\leq 2$  cm

T1mic :  $\leq 1$  mm

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

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

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

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

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

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

T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux

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

T4c : T4a + T4b

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

### GANGLIONS 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 histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

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

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

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

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

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

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

#### MÉTASTASES (M)

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

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

ypTNM pour l'évaluation du pTNM réalisé après traitement néoadjuvant

pN(sn) pour les ganglions sentinelles

#### Stades cliniques/pathologiques AJCC 2017 v8

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

	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

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

La place des signatures génomiques sera abordée au chapitre « Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques ».

# GÉNÉTIQUE, DÉPISTAGE, PRÉVENTION

## Oncogénétique

### Indications de consultation d'oncogénétique

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

Critères : indications d'une consultation de génétique (avec l'accord de la patiente) qui conduisent à un taux de détection de mutation d'au moins 5-10% [9% en moyenne selon les données d'activité de l'INCa au niveau national]

Analyse génétique prescrite dans le cadre d'une consultation spécialisée : panel HBOC ((Hereditary Breast and Ovarian Cancer) réalisé selon les recommandations du Groupe Génétique et Cancer :

*BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53, CDH1, PTEN, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)*

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

*La patiente est l'un des sujets atteints*

- 3 patientes atteintes de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentées de premier ou second degré.
- 2 patientes atteintes de cancer du sein chez des apparentées 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).
- Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré.
- Cancer de l'ovaire (hors tumeurs *borderline* et germinales) avant 76 ans ou sévère de haut grade quel que soit l'âge et statut *BRCA* tumoral inconnu ou analyse tumorale infaisable.
- Cancer du sein avant 41 ans.
- Cancer du sein triple négatif avant 61 ans.
- Cancer du sein bilatéral (première localisation avant 51 ans, ou une atteinte triple négative quel que soit l'âge).
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.
- Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (*PTEN*), syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (*CDH1*), syndrome de Peutz-Jeghers (*STK11*).

Toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique.

### 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 traitement initial:

*Chirurgie* : mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation

### Radiothérapie

- **En cas de mutation TP53, la contre-indication de la radiothérapie ne doit plus être considérée comme formelle** car le risque de seconde tumeur maligne est moins élevé qu'initialement décrit et dépend du **variant germlinal de TP53**
- **L'indication doit tenir** compte du type de variant et pronostic **oncologique global** et être évaluée en RCP spécialisée (si besoin RCP nationale LFS: [SecretariatRCPNLFS@lyon.unicancer.fr](mailto:SecretariatRCPNLFS@lyon.unicancer.fr))
- **La radiothérapie doit être évitée chaque fois que d'autres options de traitement curatives similaires sont disponibles.**
- Dans les autres cas, la RT doit être adaptée pour minimiser le risque de seconde tumeur grâce à la **réduction des volumes irradiés**, à la **protonthérapie**, au **guidage par imagerie** si possible non ionisante. J. Thariat Lancet Oncol 2022; G. Y. Cederquist JAMA Oncol Sept 2024.
- Shrebaty et al, Cancers 2025; *Cancers (Basel)*. 2025 Apr 1;17(7):1206. doi: 10.3390/cancers17071206

### En situation métastatique :

Indication d'un inhibiteur de PARP (circuit de détection tumoral premier possible selon organisation locale)

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

### Dépistage chez les femmes à haut risque

#### Définition

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

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

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

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

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

- Cancer du sein : 10.5% à 74 ans
- Cancer de l'ovaire : 1.1% à 74 ans

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

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

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

- Cancer du sein : 69% (61-77%) à 80 ans
  - Cancer de l'ovaire : 17 % (11-25%) à 80 ans
- Femme porteuse d'une altération de PALB2**
- Cancer du sein risque de 53% (44-63%) à 80 ans
  - Cancer de l'ovaire : 5% (2-10%) à 80 ans

**Les référentiels FAR IC/IGR 2024 et SAR-AP-HP sont disponibles :**

Référentiels FAR : [https://cdn.curie.fr/media/ckeditor\\_pdf/Referentiels%20FAR%202024.pdf](https://cdn.curie.fr/media/ckeditor_pdf/Referentiels%20FAR%202024.pdf)

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

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

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

La prise en charge du haut risque génétique de cancer du sein liés aux mutations des gènes BRCA1/2 fait l'objet de recommandations nationales de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>, mai 2017  
Pour les autres prédispositions (CDH1, PTEN, STK11...), prendre contact avec l'équipe d'oncogénétique.

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

			IRM mammaire	Mammographie	Echographie mammaire	Examen clinique
<i>BRCA1, BRCA2, PALB2</i>	Indemne	20-25 ans	NON	NON	NON	annuel
		25-30 ans		NON	Optionnelle*	semestriel*
		30-65 ans	OUI	Oui 1 incidence oblique externe	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON **	Oui 2 incidences	optionnelle	semestriel
	Ayant eu un cancer du sein	≤ 65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
<i>TP 53***</i>	Indemne	20-29 ans	OUI	NON	OUI	semestriel
		≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence oblique externe	optionnelle	
	Ayant eu un cancer du sein	OUI	OUI 1 incidence si possible	optionnelle		
Autres prédispositions rares***	Indemne ou ayant eu un cancer du sein	Doit être validé en consultation d'oncogénétique				

\*A discuter IRM mammaire ± échographie entre 25 - 30 ans, notamment en fonction de l'histoire familiale, avec un examen clinique semestriel

\*\* IRM mammaire à discuter si densité mammaire élevée

\*\*\* Prise en charge radiologique complète se référer aux référentiels FAR Curie-Gustave Roussy 2024 ou SAR-AP-HP

Femmes « à risque très élevé » sans variant pathogène identifié après évaluation en oncogénétique chez les femmes ayant eu un cancer du sein

Les outils d'estimation du risque peuvent être une aide à la décision, après évaluation en milieu spécialisé (type Canrisk, Claus modifié).

Une attention particulière des professionnels doit être portée sur cette catégorie de patientes. Celle-ci fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé : Haute Autorité de Santé (HAS) [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage) (mai 2014)

Pour les patientes indemnes, se référer aux pratiques locales (voir les référentiels FAR et SAR).

	IRM mammaire annuelle	Mammographie Annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique	Durée du suivi
Cancer du sein <65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel	Surveillance radiologique à réévaluer tous les 10 ans en particulier la poursuite ou pas de l'IRM après 55 ans) et le rythme

## Prises en charge particulières hors variants pathogènes constitutionnels

Les modalités de dépistage sont à discuter selon le contexte personnel (âge, antécédents de lésions à risque, densité mammaire, comorbidités éventuelles). Des outils d'estimation de risque individuel peuvent être utilisés pour aider à la décision, dans le contexte d'une consultation d'oncogénétique. Il convient cependant de les interpréter avec prudence dans ce contexte.

De plus, la sensibilité et la spécificité des examens radiologiques doivent être intégrées dans le choix des examens de surveillance.

		IRM mammaire annuelle	Mammographie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique		Durée du suivi
					semestriel	annuel	
Antécédent personnel de Cancer du sein ≤ 35 ans (sans histoire familiale) (niveau de preuve faible)		Oui	Oui 2 incidences	optionnelle	Oui Les 5 1 <sup>ères</sup> années	OUI Suivi après 5 ans	Surveillance radiologique à réévaluer entre 35 et 40 ans
Irradiation thoracique haute dose ≤ 30 ans (Maladie de Hodgkin, irradiation corporelle totale)	Indemne Irradiation il y a plus de 8 ans et de 25 ans à 30 ans	OUI	NON	optionnelle		NON	IRM à réévaluer à 50 ans
	Indemne Irradiation il y a plus de 8 ans et ≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence Oblique externe	optionnelle	OUI	NON	
	Ayant un cancer du sein	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	Oui	NON	
Irradiation thoracique haute dose entre 30 et 40 ans		NON	OUI 2 incidences	optionnelle	NON	OUI	

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

Risque de cancer du sein estimé entre 2 et < 4 fois celui de la population générale, cette estimation de risque est réalisée au décours d'une consultation d'oncogénétique en tenant

compte des analyses génétiques réalisées, de l'histoire familiale et notamment des scores de prédiction tels que BOADICEA et Claus modifié.

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

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

L'IRM mammaire a montré des performances intéressantes pour le dépistage des seins très denses (type D) avec une diminution de plus de 80% du taux de cancer de l'intervalle selon la publication du NEJM de l'étude « DENSE Trial (PMID: 31774954) ». Cette indication fait également l'objet d'une recommandation de l'EUSOBI (PMID: 35258677). Cependant, les problématiques d'accès et la complexité de cet examen limitent l'applicabilité et le suivi de cette recommandation dans les différents pays d'Europe. Des études sont en cours sur la place de l'angiomammographie dans cette indication.

En revanche, un antécédent d'hyperplasie atypique ou de métaplasie cylindrocubique atypique ne justifie pas la réalisation d'une IRM mammaire systématique.

## Prévention du cancer du sein

### Prévention

- On ne relève aucune indication à ce jour en France de traitement médical préventif des cancers du sein hors essai clinique, malgré la présence de nombreuses données. Aucune hormonothérapie n'a d'AMM en Europe dans cette indication. L'HAS n'autorise pas la prescription d'une hormonothérapie en situation de haut risque, même en cas de présence de variant pathogène constitutionnel.

- Les conseils concernant la réduction des risques (prévention primaire, comportements modifiables) pour les femmes à haut ou très haut risque de cancer du sein sont identiques à ceux de la population générale (effet relatif identique, effet absolu potentiellement plus élevé (niveau de preuve faible):
- voir le chapitre *Promotion de la santé par la nutrition et l'hygiène de vie*
- Pratique régulière d'une activité physique (LOEI) selon les recommandations OMS
- Limitation de la consommation d'alcool (ne pas consommer plus de dix verres standards par semaine ; ne pas consommer plus de deux verres par jour ; avoir des jours sans consommation dans une semaine)
- Alimentation équilibrée et variée (LOE1), éviction des aliments ultra-processés (LOE2), maintien ou retour à un BMI normal  $\leq 25$  (ou en tout cas  $< 30$ ) (LOEI)
- Sevrage du tabac

### Prévention chirurgicale

Contexte	
Mutation <i>BRCA1/2</i> et <i>PALB2</i>	<p>Se référer pour détails aux référentiels FAR Curie-Gustave Roussy 2024 et SAR-AP-HP</p> <p><b>Options</b> dans la prise en charge :</p> <p>Femme indemne : Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle</p> <p>Le rapport bénéfice/risque est variable en fonction de l'âge :</p> <p>Discutable avant 30 ans Intéressant entre 30-65 ans Faible après 65 ans Risque résiduel de cancer post-mastectomie &lt; 2%</p> <p>-Mastectomie controlatérale prophylactique après cancer du sein : à discuter en fonction du pronostic du cancer. La réflexion peut être dissociée du temps thérapeutique.</p> <p>Annexectomie prophylactique bilatérale :</p> <p><b>Recommandation</b> à 40 ans pour <i>BRCA1</i> et pouvant être différée à 45 ans pour <i>BRCA2</i></p> <p><b>Proposition</b> à la ménopause (50-55 ans) pour <i>PALB2</i></p>
Prédispositions génétiques rares: <i>TP53</i> , <i>STK11</i> , <i>PTEN</i> , autres ...	<p>Pour plus de précisions : se référer aux référentiels FAR Curie-Gustave Roussy 2024 et SAR-AP-HP, et pour les autres risques tumoraux, le référentiel PRED-Idf</p> <p>La mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte <i>TP53</i> (le traitement du cancer du sein augmenterait le risque de cancer secondaire).</p> <p>Dans le cadre d'un syndrome <i>PHTS</i> (<i>PTEN hamartoma tumor syndrome</i>) avec mastopathie sévère précoce, une mastectomie</p>

	prophylactique précoce peut se discuter en cas de difficulté de surveillance.
Risque « très élevé » de cancer du sein sans mutation identifiée : -Canrisk > 30-35% Ou score de Claus > 40%  ATCD irradiation thoracique médicale à haute dose	Discussion au cas par cas de la mastectomie prophylactique (RCP)  Pas de recommandation d'annexectomie prophylactique (si famille cancer du sein seul). En cas de cancer de l'ovaire dans la famille : décision RCP  Prendre en compte les comorbidités éventuelles
Carcinome lobulaire in situ, hyperplasies canalaire et/ou lobulaires atypiques	<b>Pas d'indication de mastectomie prophylactique</b>
Variants pathogènes de <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>ATM</i> et <i>CHEK2</i>	<b>Pas d'indication de mastectomie prophylactique en l'absence d'histoire familiale sévère.</b> A discuter en cas d'histoire familiale : se référer à la 3

# DIAGNOSTIC ET BILAN DES LÉSIONS DU SEIN

## Imagerie et biopsies

### Classification BI-RADS ACR

CLASSIFICATION Française du BIRAD ACR-  
MAMMOGRAPHIE

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

**ACR1 = Mammographie normale**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ponctions et biopsies radio ou échoguidées

### Méthodes

3 méthodes de prélèvement sont possibles

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

### Buts :

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

Réduction de la chirurgie inutile des lésions bénignes

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

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

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

La gestion des antithrombotiques chez une patiente devant avoir une biopsie mammaire se fait selon les pratiques déterminées localement en centre expert. En centre non expert, on pourra se référer aux propositions de la SIFEM mises à jour en 2021 : <https://www.imageriedelafemme.org/wp-content/uploads/2021/07/FINAL-tableau-synthese-gestion-antithrombotiques-2.pdf>

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

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

### Lésions classées ACR2

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

### Lésions classées ACR 3

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

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

Si microcalcifications classées ACR 3 :

- Contrôle (avec clichés agrandis) du sein classé ACR 3 à 6 mois,
- Si stable, bilan complet à 12 mois des deux seins,
- Si stable, bilan complet des deux seins à 24 mois.

Si masse en échographie classée ACR 3 : contrôle tous les 4 mois la première année, puis à 18 mois puis à 24 mois.

NB : pour lésions ACR 3 de plus de 3 cm, discuter la réalisation d'une microbiopsie.

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 ACR 3 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...)
- Anxiété ou souhait majeurs de la patiente
- Présence d'une lésion homo ou controlatérale classée au minimum ACR 4b et ACR 4c
- Présence d'un cancer avéré homolatéral (ACR6) avec prévision d'un traitement conservateur du sein.
- Problèmes particuliers : association à une pathologie générale (traitements immunosuppresseurs, greffe etc...)

#### *Lésions classées ACR4 ou 5*

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

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

Modalités des prélèvements : points particuliers

#### *Lésions palpables*

Biopsies sous guidage échographique à privilégier.

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

#### *Lésions non palpables*

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

## 2) Selon le type lésionnel

### a) Masses

- Si visible en échographie

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

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

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

Des cytoponctions peuvent être proposées si :

- Suspicion de kystes compliqués, de collections liquidiennes, d'adénopathies
- lésions solides de critères morphologiques bénins (présence du cytologiste pour valider le caractère informatif du prélèvement +++)
- en association avec des microbiopsies du fait d'une difficulté balistique (petite taille),
- en cas de lésions solides multiples dans un sein pour sélectionner les lésions relevant de microbiopsies additionnelles (présence du cytologiste ou système d'extemporané cytologique)
- une alternative à la cytoponction peut être la réalisation d'empreintes des carottes de biopsie pour l'obtention d'un résultat

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

=> macrobiopsies sous guidage stéréotaxique ou tomosynthèse + pose de clip (vérification de concordance)

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

Pose de clip/coïl si :

Lésion difficilement visible avant ou après prélèvements  
Lésion identifiée lors d'une échographie ciblée post- IRM  
Traitement néoadjuvant avec conservateur envisageable  
Optionnel : si lésions multiples dans un même sein

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

La procédure de référence est la macrobiopsie sous aspiration et sous guidage stéréotaxique ou tomosynthèse

Système sous aspiration, Aiguille calibre 8 - 11 G

6 prélèvements minimum par site

Radiographie des prélèvements pour valider présence de calcifications et représentativité,

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

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

Les difficultés de réalisation technique sous stéréotaxie sont les suivantes :

- Epaisseur minimale du sein comprimé < 20 mm (possibilité de biopsie par voie latérale à envisager)
- Calcifications de siège pré pectoral
- Calcifications proches de la PAM
- Calcifications très superficielles, sous cutanées
- Foyers multiples ou calcifications diffuses compliquant le ciblage

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

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

Le ciblage peut être vérifié avant biopsies par pose d'un clip de proximité + contrôle mammographique  
Privilégier les macrobiopsies afin de limiter les risques de sous-estimation (de l'ordre de 50% en microbiopsies)

- chirurgie d'exérèse après repérage pré-opératoire

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

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

- Mammographie avec clichés agrandis à la recherche de micro calcifications si PDC non masse
- Échographie de second look si PDC masse

Les difficultés de la réalisation technique sont les suivantes:

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

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

**En cas de non visibilité de la prise de contraste le jour de la biopsie :**

- Compression excessive du sein
  - Phase du cycle menstruel (rehaussement matriciel de fond marqué et masquant)
  - Hormonothérapie en cours
  - Problème lié à l'injection : extravasation ...
- Indication à un contrôle IRM précoce (< 6 mois).

[Conduite à tenir et suivi ultérieur après biopsies percutanées](#)

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

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

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

Risque de sous- estimation lésionnelle = HCA, CLIS, cicatrice radiaire (avec signes d'appel en imagerie), lésions papillaires, lésions avec mucus, tumeur phyllode => chirurgie ou macrobiopsies selon les recommandations européennes (Rubio IT, EJSO 2024, PMID: 38061151)

Compte-rendu écrit et tracé dans le DMI

### **Fiabilité de la cytologie**

Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique cytologique. Intérêt +++ de la multidisciplinarité avec décision d'investigations complémentaires si cyto (ou biopsie) non concordante.

### **Fiabilité des Microbiopsies**

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

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

### Focus sur les ganglions (aisselle)

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

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

Les aires ganglionnaires de drainage sont à explorer :

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

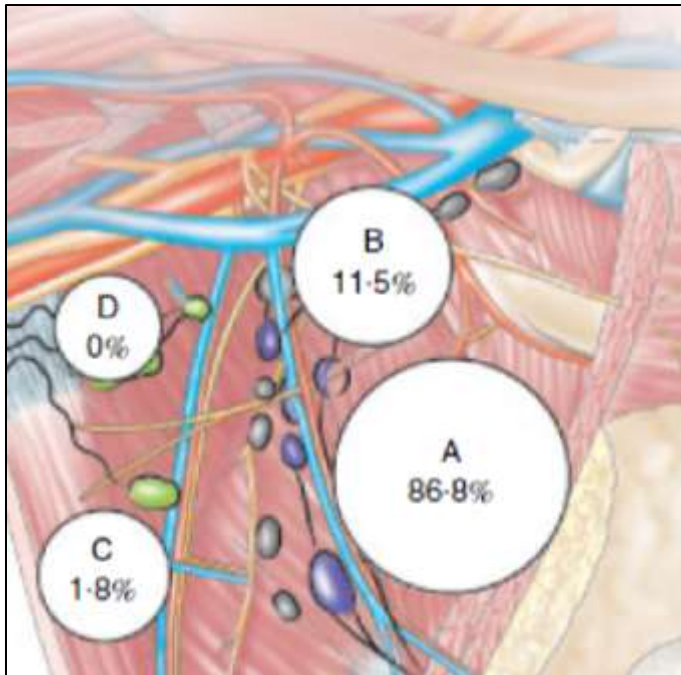
En cas de pose de clip de repérage intra ganglionnaire : positionner le clip au niveau du cortex.

### **En échographie**

Les GS siègent en dedans de la veine thoracique latérale et en majorité en dessous de la projection de la 2<sup>ème</sup> côte

Le signe précoce d'atteinte métastatique est un épaissement cortical focal ou diffus  $\geq 3$  mm (intérêt d'apprécier asymétrie avec les gg controlatéraux).

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

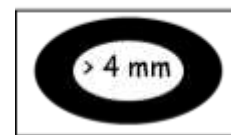


Topographie des Ganglions Sentinelles (242 patientes)  
Clough, Br J Surg 2010

Prise de sang uniquement si AAK (contrôle de l'INR) ou troubles de la coagulation			
Acide acétylsalicylique (Aspirine®, Nardégic®)	Poursuivre le traitement	Bithérapie: Acide acétylsalicylique + Clopidogrel	Poursuivre l'acide acétylsalicylique et stopper le Clopidogrel 5 jours avant.
Clopidogrel (Plavix®, Supplavin®)	Poursuivre le traitement		Seul si stent ou infarctus du myocarde récent < 6 mois (consultation cardiologique)
Ticagrelor (Brilique®)	Arrêter 5 jours avant la biopsie et reprendre le lendemain		
Prasogrel (Eliquis®)	Arrêter 7 jours avant la biopsie et reprendre le lendemain		
AAK: Acléocoumarol (Siroton®)			Poursuivre le traitement si INR compris entre 2 et 3, sinon



VPP = 85%



VPP = 88%

Signes échographiques et VPP de N+

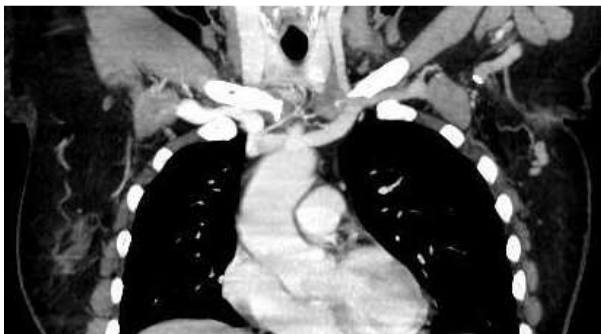
### En scanner

Technique : bras homolatéral à 90- 110°

Voie d'abord veineuse dans le bras controlatéral au cancer

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

Reconstruction dans le plan coronal en coupes épaisses.



Signes suspects de N+ en TDM

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

En IRM

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

## **IL EST IMPORTANT DE PRÉCISER SYSTÉMATIQUEMENT LE NOMBRE DE GG AXILLAIRES SUSPECTS**

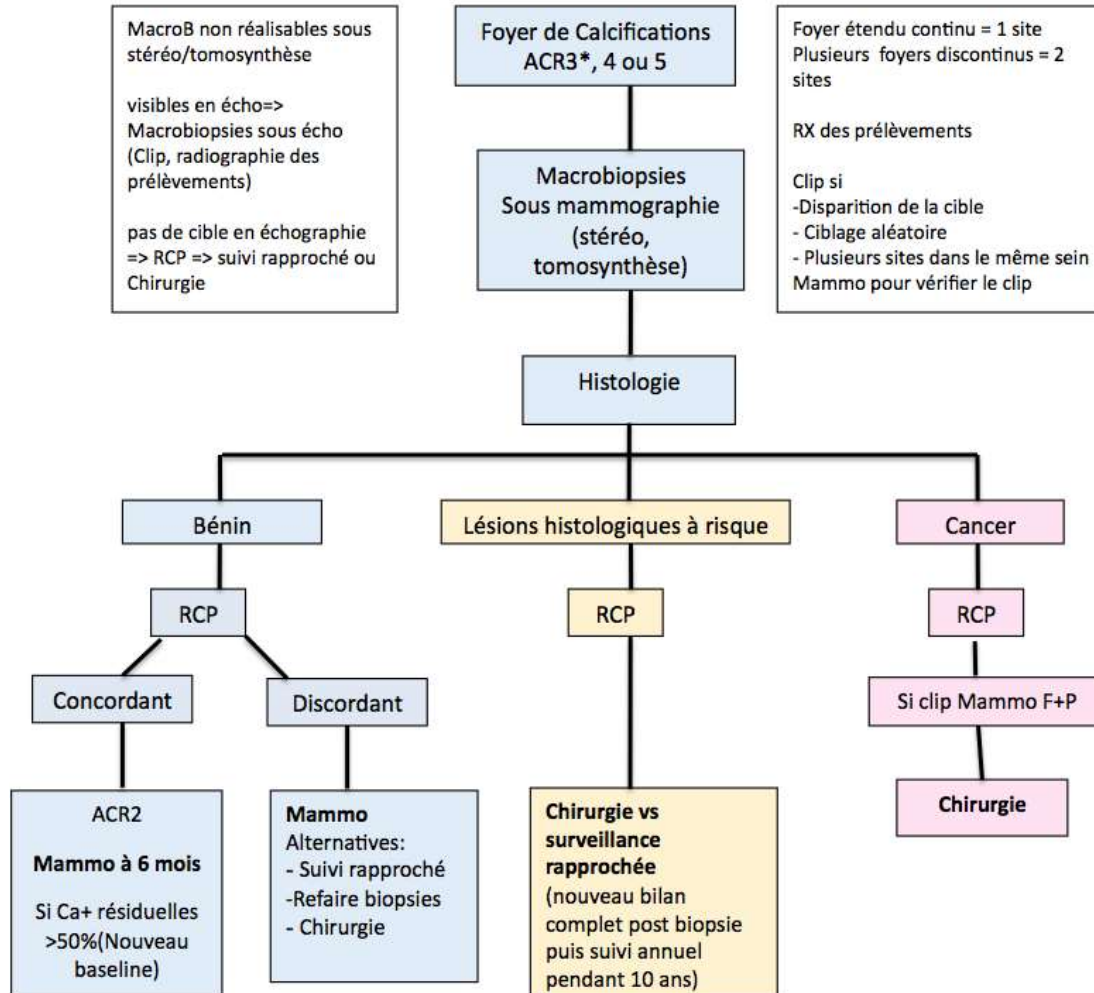
En cas de stratégie néoadjuvante et d'un nombre de ganglions axillaires pathologiques  $\leq 3$  => laisser un repère dans un des ganglions N+ pour évaluation de la réponse thérapeutique (privilégier inclusion dans essai(s) en cours) est vivement encouragé.

Suivi post-biopsies Cf. arbres décisionnels

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

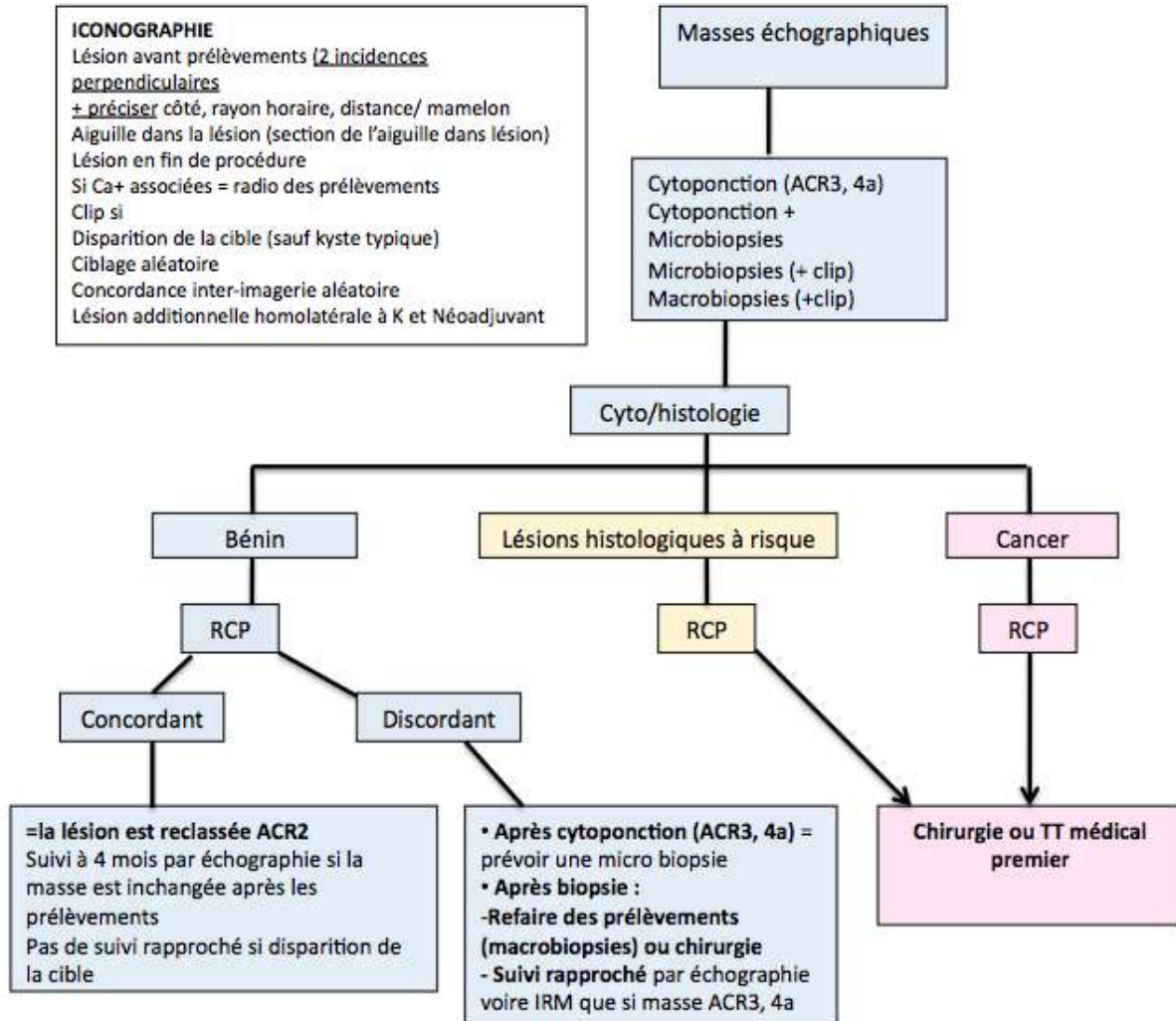
## Arbre décisionnel pour les calcifications groupées

\*Indications ciblées pour les lésions ACR3



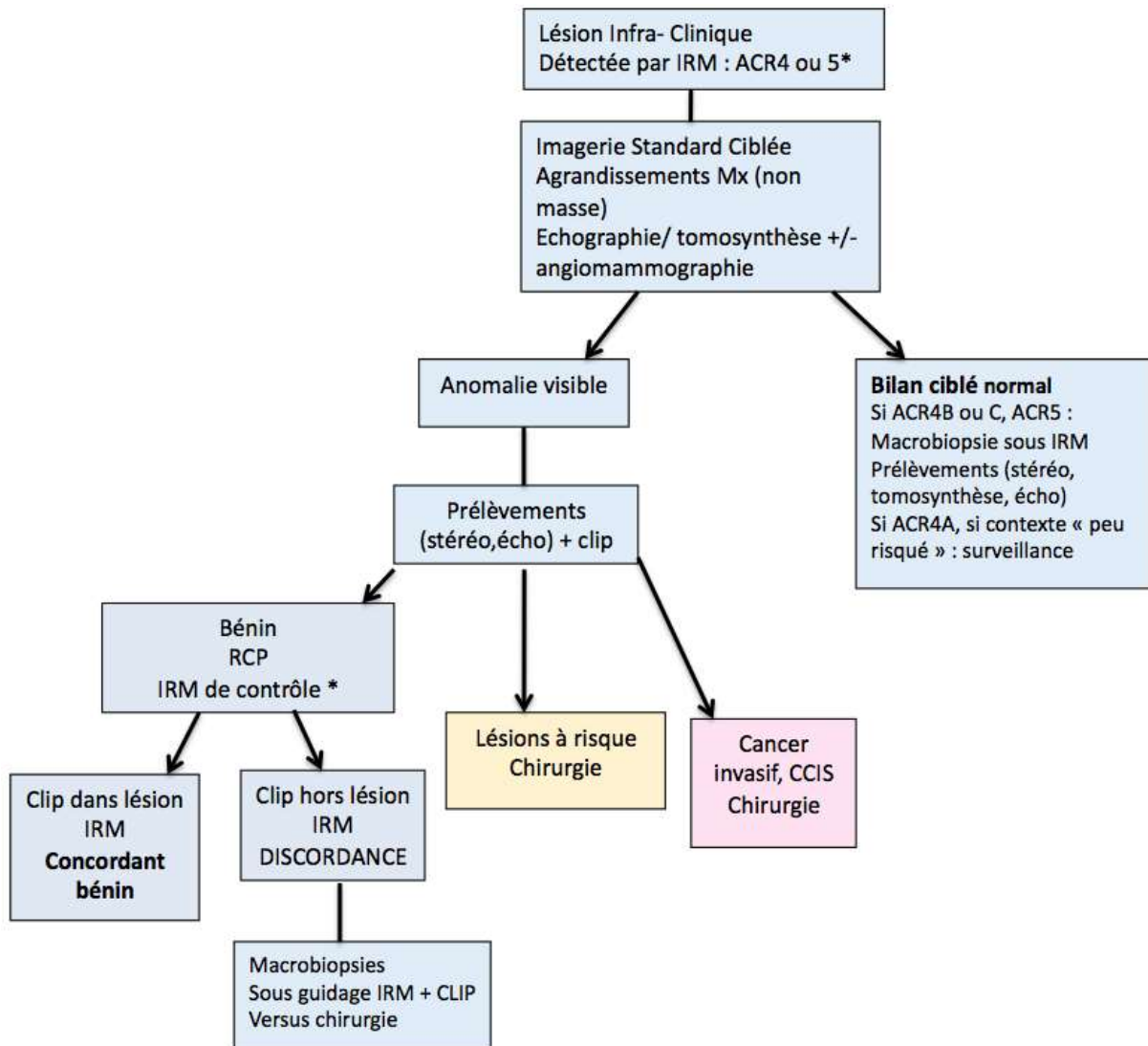
## Arbre décisionnel pour les masses

\*Indications ciblées pour les lésions ACR3



## Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM

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



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

Délai maximum de 6 mois

## Repérage pré-opératoire

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

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

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

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

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

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

Un CR du repérage est dicté par le radiologue.

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

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

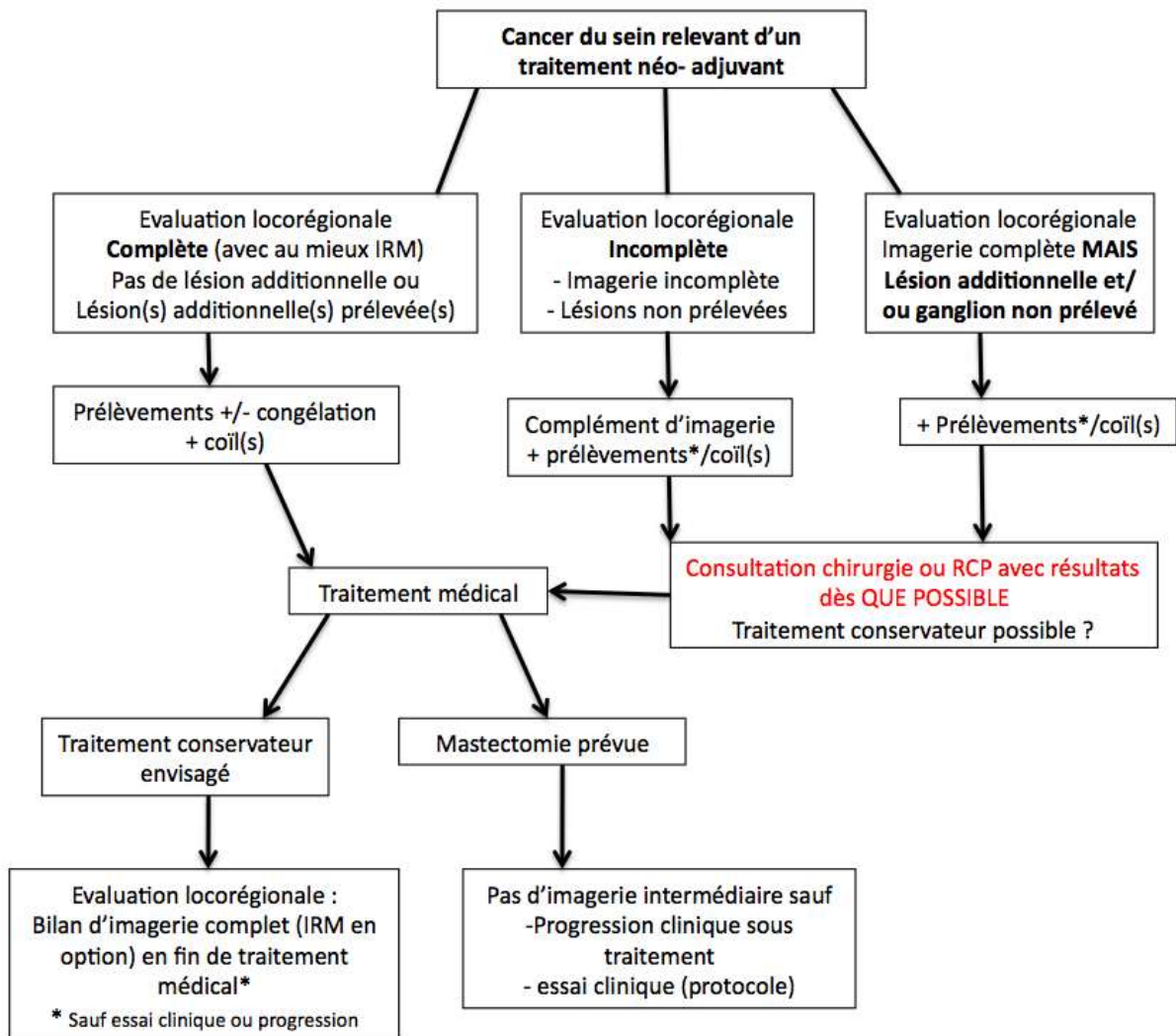
En cas de calcifications étendues

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

En cas de nodules multiples

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

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



### RAPPEL

- IRM => environ 25% de lésions supplémentaires à gérer ce qui signifie
  - Bilan standard ciblé à prévoir
  - Décision de geste interventionnel sous guidage imagerie std OU sous IRM
- = SITUATIONS COMPLEXES

Interaction et réactivité entre correspondants radiologues ET chirurgiens PRIMORDIALE

# ANATOMOPATHOLOGIE

## Examen extemporané

### Tumorectomie :

- Examen macroscopique: distance aux berges (toutes marges < 5 mm signalées)
- Diagnostic extemporané (coupe au cryostat) réservé aux lésions pour lesquelles un diagnostic préopératoire est impossible, à réaliser si taille suffisante (> 10 mm)
- Si possible : congélation de tissu tumoral, tissu sain, épiderme de proximité

### Ganglion sentinelle :

- Examen macroscopique
- Examen microscopique extemporané : indications exceptionnelles actuellement
- Précisez la taille de la métastase (cellules isolées/micrométastase/macrométastase)

Compte rendu d'examen extemporané le jour même

## Prise en charge des biopsies

### Rappel pré-analytique (toutes biopsies): optimisation de la fixation immédiate

Fixation en formol neutre tamponné et durée minimale de fixation : 6 heures

Coloration HES/HE de qualité pour faciliter l'interprétation histologique, notamment pour les marqueurs pronostiques et thérapeutiques, ainsi que pour l'analyse numérique (lames digitalisées, intelligence artificielle)

Si plus de deux fragments, privilégier la mise en deux blocs FFPE distincts pour préserver le matériel destiné aux analyses immunohistochimiques (IHC).

### Microscopie :

- Type histologique
- Grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston
- Éléments du grade (différenciation, anisonucléose, nombre de mitoses pour 2 mm<sup>2</sup>)
- Pourcentage de composante intracanalair – grade nucléaire
- Siège du CCIS (intra / péritumoral)
- Quantification de l'infiltrat lymphoïde suivant les recommandations internationales
- Présence ou absence d'embolus tumoraux vasculaires peritumoraux
- IHC (voir infra)

### Points clés pour le diagnostic de carcinome mammaire triple négatif :

- 1- Confirmer l'origine mammaire d'un carcinome en l'absence de carcinome in situ sur une biopsie mammaire ou devant un phénotype triple négatif sur une localisation métastatique.

### Panel IHC recommandé pour confirmer l'origine mammaire :

AE1/AE3, CK7, éventuellement CK8/18

Récepteurs hormonaux : RO, RP et HER2 et RA (positif dans 60–75 % des cas de cancers du sein tous phénotypes confondus)

GATA3 (positif dans 41,4 % des carcinomes mammaires TN)

TRPS1 (positif dans 59,6 % des carcinomes mammaires TN)

Autres marqueurs : GCDFP15, Mammaglobine, SOX10

### 2- Confirmer également la nature carcinomateuse

**Panel IHC pour exclure d'autres diagnostics (éliminer un lymphome, mélanome, sarcoma; à adapter au contexte clinique) :**

CD45, PAX5, CD3, CD34 (Hémopathie; les carcinomes y compris métaplasiques à cellules fusiformes sont CD34 négatifs)

AE1/AE3, CK7, CK20, SATB2, CDX2 (origine digestive)

PAX8, WT1, SOX17 (origine gynécologique basse)

TTF1, Napsine A (origine pulmonaire)

MELAN-A, HMB45, SOX10 (mélanome)

### 3- Cas particulier chez l'homme

Chez l'homme, le carcinome mammaire est majoritairement de phénotype luminal. Ainsi, devant un phénotype triple négatif, il est impératif d'exclure un lymphome, une leucémie ou une métastase dans le sein, en s'appuyant sur les panels IHC adaptés au contexte clinique.

- 4- **Devant un carcinome TN dont on a prouvé l'origine mammaire avec prolifération faible voire de grade 2 ou 1**, penser à analyser l'expression de MYB (pour écarter un carcinome adénoïde kystique) et NTRK pour écarter un diagnostic de carcinome sécrétoire. Solliciter la présentation du cas au réseau SEIN PATH.

### Références

Am J Surg Path, 2019, Laurent et al, PMID: 30628926

Histopathology, 2024, Lui et al, PMID: 38173281

## Prise en charge des pièces opératoires

### Mastectomie partielle

Transmise orientée par le chirurgien ; une convention d'orientation peut être : un fil long superficiel, un fil court externe et deux fils courts inférieurs) pour carcinome infiltrant.

#### Macroscopie

- Mesure de la taille de la pièce opératoire avant ouverture ; mesure de la taille tumorale (2 dimensions) ; distance aux berges chirurgicales les plus proches
- Prélèvement au moins d'une tranche frontale encrée
- Prélèvement des plans profonds et superficiels encrés
- Schéma ou photographie de la pièce avant et après ouverture souhaitable
- Identification d'un bloc tumoral référence pour études ancillaires

#### Microscopie :

- Taille microscopique (si différente de la taille macroscopique) de la composante infiltrante et de l'ensemble de la tumeur (infiltrant + CCIS+ nodules satellites)
- Si tumeur bifocale : distance entre les 2 foyers
- Type histologique
- Grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston
- Éléments du grade (différenciation, anisonucléose, nombre de mitoses pour 2 mm<sup>2</sup>)
- Pourcentage de composante intracanalair – grade nucléaire
- Siège du CCIS (intra / pérítumoral)
- Quantification de l'infiltrat lymphoïde suivant les recommandations internationales
- Présence ou absence d'embolies tumorales vasculaires peritumorales
- Limites d'exérèse (c'est-à-dire : préciser la distance en mm entre la tumeur et les limites chirurgicales (sup, inf, ext ou int) (composante in situ et composante infiltrante)
- Berge considérée envahie si :
  - Présence de cellules carcinomateuses sur la berge encrée pour l'infiltrant
  - Présence de cellules carcinomateuses à moins de 2 mm de la berge encrée pour l'*in situ* (*situé en dehors du nodule principal*)
- Si berge positive : siège et taille de l'atteinte (en mm) et type du carcinome au contact – importance (unique, multiple)
- Analyse des recoupes : extension et orientation
- pT pN

#### Mastectomie partielle pour Foyer de microcalcifications (lésions infracliniques)

##### Macroscopie

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

##### Microscopie :

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

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

Pour les carcinomes in situ de type canalaire :

- Architecture et différenciation
- Grade nucléaire
- Taille de la lésion
- Limites d'exérèse : distance minimale entre les lésions et la berge la plus proche (en mm)
- Présence de foyer infiltrant ou microinfiltrant associé
- **Rappel définition de la microinvasion : foyer infiltrant  $\leq 1$  mm**

**Suspicion de microinvasion** : faire des niveaux de coupes (3 au minimum) et compléter éventuellement de l'immunohistochimie (cytokératines, marqueurs myo-épithéliaux et HER2) en cas de :

- o Nécrose tumorale abondante mettant à nu la membrane basale.
- o Amas ou cellules isolées dans le stroma sur l'HES et non retrouvé(es) en IHC
- o Infiltrat péricanalaire rendant difficile la visualisation de la membrane basale
- o Nécrose tumorale dans le stroma
- Situation particulière : En cas d'absence de CCIS résiduel dans la pièce opératoire après diagnostic de CCIS sur macro-biopsie, une relecture systématique de la biopsie initiale doit être effectuée avant poursuite de la prise en charge et décision de radiothérapie.

Pour les carcinomes lobulaires *in situ* :

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

## Mastectomie totale

Macroscopie

- Prélèvements systématiques des différents quadrants optionnels,
- Prélèvements de la région rétromamelonnaire et du mamelon.

Si mastectomie sous-cutanée avec conservation de l'étui cutané et du mamelon (repère de la région rétro-aréolaire indispensable +++ par un fil long, placé par le chirurgien): **prélèvements sériés sur la région rétromamelonnaire**

- Examen soigneux macroscopique de la limite superficielle sous-cutanée en dehors du lambeau cutané et prélèvements de toute lésion suspecte
- Pour CCI: prélèvements représentatifs de chaque tumeur dans son plus grand axe
- Si mastectomie totale complémentaire après mastectomie partielle pour exérèse incomplète : faire au minimum 10 prélèvements sur les bords du lit tumoral
- Pour récurrence : prélèvement du nodule tumoral et recherche de la cicatrice de la première tumorectomie
- Pour CCIS exclusif révélé par des microcalcifications : radiographie de la pièce pour orienter les prélèvements dans cette région. Prélèvements suffisamment exhaustifs autour des foyers de cicatrice de macrobiopsies diagnostiques ( )
- Prélèvement de la limite profonde et autre limite proche de la tumeur.

Microscopie :

- Nombre, taille et localisation des nodules, distance entre les nodules, lésions associées aux microcalcifications
- Étude de la région rétromamelonnaire (lésions de carcinome *in situ* de type canalaire rétro-aréolaire ou HCA) et recherche de maladie de Paget du mamelon

- Envahissement cutané et musculaire

### Pyramidectomie

Pas d'examen extemporané

Macroscopie

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

Microscopie :

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

### Curage axillaire

Macroscopie

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

Microscopie :

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

### Ganglion sentinelle

Macroscopie

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

Microscopie :

- Recherche métastase coloration standard

Si négatif : coupes d'au moins 3 niveaux supplémentaires (plus ou moins coloration immunohistochimique des cytokératines en cas de doute diagnostique (non systématique))

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

### Macrobiopsie sous stéréotaxie

Technique :

- Coupes sériées

- Radiographie des carottes biopsiques si calcifications

Lecture :

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

Seins post-traitement néo-adjuvant par chimiothérapie +/- thérapie ciblée +/- immunothérapie

L'information clinique "chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante" doit impérativement être communiquée au pathologiste ainsi que la localisation pré-traitement de la tumeur.

Le suivi des recommandations internationales pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein doit être privilégié. Le lien ci-dessous permet d'avoir accès au compte-rendu standardisé de l'ICCR.

Invasive Carcinoma of the Breast in the Setting of Neoadjuvant Therapy - ICCR

ICCR-Invasive-breast-neoadjuvant-2nd-ed-v2.0-bookmark-1.pdf

<https://www.iccr-cancer.org/wp-content/uploads/2023/05/ICCR-Invasive-Breast-neoadjuvant-2nd-v2.0-word.docx>

(ces documents sont joints en annexes).

Macroscopie :

Suivre les recommandations internationales pour évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant de l'ICCR et s'aider de la méthode décrite par le MD Anderson (Residual Cancer Burden Calculator).

- Si pièce opératoire de mastectomie partielle < 5cm : inclure en totalité.
- Si pièce opératoire > 5cm :
  - Prélèvement en grille d'au moins deux tranches de la pièce opératoire en assurant un échantillonnage du nodule résiduel ou de la pièce de tumorectomie, centrées sur la zone tumorale repérée par le coil pré-traitement en l'absence de nodule visible ni palpable.

Microscopie :

- Analyse de la maladie résiduelle dans le sein et dans les ganglions :  
(% de cellules tumorales résiduelles suivant les recommandations du MD Anderson, composante infiltrante et composante in situ), présence ou absence d'embolie lymphatiques autour du reliquat tumoral, évaluation des lymphocytes du stroma (TILs) suivant les recommandations internationales du groupe international des TILs (Home - International TILS Working Group) compte des mitoses sur 3mm<sup>2</sup> dans le reliquat tumoral.

Residual Cancer Burden (Residual Cancer Burden Calculator) calculable sur le site:

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

**Les recommandations internationales (Provenzano, Mod Pathol 2015, ICCR, Bossuyt et al PMID: 38443320) sont d'utiliser le RCB.**

- Après traitement pré-opératoire court de 2-8 semaines (hormonothérapie ou essais cliniques): ne pas évaluer de RCB
- Après hormonothérapie néoadjuvante (4-6 mois) : le RCB n'est pas pertinent, évaluer le PEPI score (détail voir annexes).
  - Evaluer la maladie résiduelle ganglionnaire (nombre de ganglions siège d'un reliquat métastatique et sa taille en mm) et le nombre total de ganglions.
  - Préciser le nombre de ganglions stérilisés avec remaniements fibreux et inflammatoires
  - Indiquer le stade ypTNM
  - Si besoin selon les cas : RE RP Ki67 pour calcul des scores PEPI
- On limitera à des situations cliniques exceptionnelles l'analyse du statut HER2 sur un reliquat post-chimiothérapie.

## Immunohistochimie

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

Toutefois, au cas par cas, il peut être utile de retester les cas avec récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone négative sur la biopsie (si discordant avec le grade ou le type histologique).(accord d'experts)

### **A réaliser sur les foyers infiltrants multifocaux/multicentriques de types histologiques ou de grade d'Ellis et Elston différents si non disponible ou représentatif sur la biopsie.**

## Récepteurs hormonaux RE et RP

- Lecture: pourcentage et intensité à indiquer de façon systématique, positif si  $\geq 10\%$  de cellules marquées **quelle que soit l'intensité**
- Réalisés systématiquement pour tout cancer infiltrant
- Réalisés systématiquement pour les rechutes locales, régionales ou à distance (métastases).
- Score d'Allred recommandé (combinaison de l'intensité et du %).  
Les témoins externes de réaction doivent être utilisés dans chaque manipulation. Ils sont idéalement multi-tissulaires et doivent comporter 1- de tissu amygdalien et 2) de la muqueuse endo et exocervicale utérine. Résultat Attendu : les centres germinatifs et le tissu interfolliculaire sont positifs faibles, la couche à cellule du manteau devant être complètement négative pour les RE et l'ensemble étant complètement négatif pour les RP; le chorion de la muqueuse exocervicale doit être très positif pour les RE et les RP et positive à la partie basale de l'épithélium pour les RP et sur toute sa hauteur pour les RO. La muqueuse endocervicale doit être positive au niveau des glandes comme du chorion pour les RE et les RP.

### Récepteurs aux androgènes :

- A faire systématiquement devant un phénotype triple négatif.
- Les RA sont positifs dans 77% de tous les carcinomes luminaux.
- Les témoins sont des glandes mammaires normales.

### Ki67

Systématique sur les biopsies; Optionnel, sur la pièce opératoire bien que nécessaire pour les grades I et II – voir infra Magee equation, tests génomiques et arbres de décisions)

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

### Her2 (c-erbB2)

Points principaux à retenir :

- Lecture : intensité et %, à lire à faible puis à fort grandissement pour repérer les intensités faibles de marquage.
- Seuil positif si > 10%, marquage membranaire continu (voir algorithmes ci-dessous, ASCO 2018 et GEPFICS 2021).et d'intensité forte.
- La lecture se fait après validation des témoins externes,
- L'interprétation soigneuse se fait sur les zones de carcinome infiltrant.
- L'évaluation est systématique pour tous les cancers infiltrants au diagnostic et au moment du diagnostic des rechutes locales ou métastatiques.
- Les conditions techniques doivent suivre les recommandations du GEPFICS 2021 et ASCO-CAP 2018.
- Les laboratoires doivent adopter des protocoles validés pour détecter la surexpression de HER2 en lien avec son amplification. Les laboratoires doivent suivre un contrôle de qualité externe (AFAQAP, UK-NEQUAS, NORDIC-QC...) et interne (suivi des pourcentages attendus par stade avec l'aide de l'outil HERFRANCE de l'AFAQAP, grade et types histologiques; adéquation des témoins externes multi tissulaires composés d'un fragment de glande normale, d'un cas amplifié (au moins 6 copies de HER2), d'un cas non amplifié HER2 faible et d'un cas négatif nul).
  
- Si score 3+ et pas de chimiothérapie néoadjuvante
  - Score 3+ sur biopsie faite dans le service : pas de test HER2 sur pièce opératoire
  - Score 3+ sur biopsie faite dans un autre laboratoire : retester HER2 sur pièce opératoire
  
- Si score 3+ et chimiothérapie néoadjuvante et absence de pCR: voir plus haut : il n'est pas nécessaire de **refaire le HER2 sur le reliquat tumoral**
  
- Les scores 2+ sont définis :
  - Comme un marquage membranaire complet d'intensité modérée de > 10 % des cellules
  - Sont à analyser par technique d'Hybridation *In situ*.
  - HER2 faibles (scores 1+ et 2+ non amplifiés) et les HER2 ultra-faibles (score 0 avec 1 à

10% de cellules montrant un marquage membranaire incomplet et d'intensité faible): catégories pouvant bénéficier de nouvelles stratégies de traitement par les anticorps anti HER2 conjugués à des drogues cytotoxiques en cours d'essais cliniques très prometteurs.

Les Conclusions doivent après analyse des scores 2+ par hybridation in situ *préciser le statut HER2 selon les recommandations de l'ESMO* (Curigliano et al ANNALS OF ONCOLOGY 2023 PMID: 37269905) :

- o Statut HER2 positif (score 3+ ou 2+ amplifié)
- o Statut HER2 négatif (score 2+, non amplifié ; HER2 faible)
- o Statut HER2 négatif (Score 1+ ; HER2 faible )
- o Statut HER2 négatif (Score ultra-faible avec 1 à 10% de cellules marquées en membranaire, d'intensité faible et marquage incomplet).
- o Statut HER2 négatif nul (0% de cellule positive).

#### *Etude de l'amplification HER2 par technique d'Hybridation In situ*

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

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

#### **Résultat**

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

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

localisations métastatiques éventuelles et sur une discussion en RCP avec l'ensemble des données clinicopathologiques.

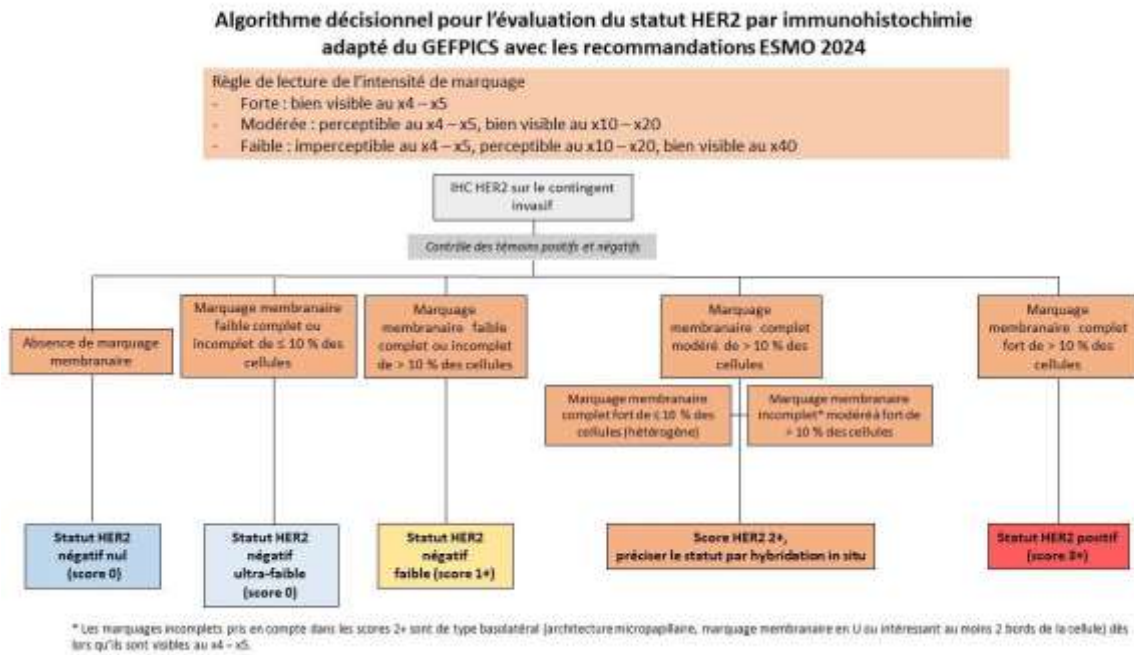
Les recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'HIS double sonde en 5 groupes (certains laboratoires nord-américains effectuant une HIS en première intention). Le groupe d'expert ASCO/CAP identifie ainsi à l'issue d'une HIS double sonde, 5 situations possibles.

- Le groupe 1 (Signaux HER2  $\geq 4$ , Ratio  $\geq 2$ ) et le groupe 5 (Signaux HER2  $< 4$ , Ratio  $< 2$ ) représentent 95% des résultats et leur interprétation est sans équivoque
- Le groupe 1 : HER2 positif
- Le groupe 5 : HER2 négatif
- Le groupe 2 (Signaux HER2  $< 4$ , Ratio  $\geq 2$ ) : la FISH est considérée comme positive mais il n'y a pas à proprement parlé d'amplification du gène *HER2*.
- Le groupe 3 (Signaux HER2  $\geq 6$ , Ratio  $< 2$ ) : amplification du gène avec une sur-représentation des centromères du chromosome 17.
- Le groupe 4 ( $4 \leq$  Signaux HER2  $< 6$ , ratio HER2/CEP17  $< 2$ ) ne représentent que 5% des résultats mais constituent en fait la majorité des situations d'interprétation problématique.

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

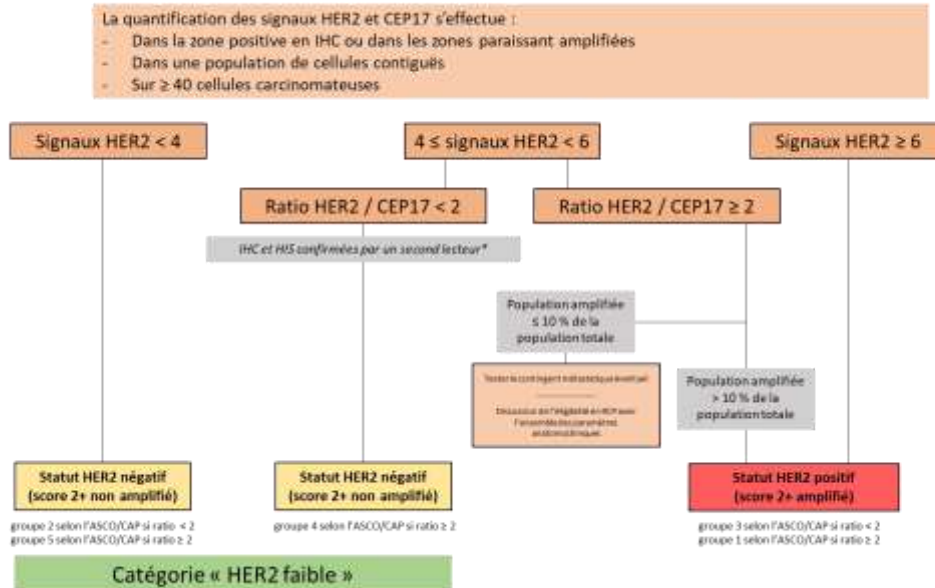
## Algorithmes HER2

### IHC HER2



### HYBRIDATION IN SITU HER2

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



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

## Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques

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

- Âge
- Comorbidités et traitements concomitants
- Bilan d'extension local et à distance selon recommandations (voir chapitre spécifique)
- Taille tumorale cT ou pT
- Statut ganglionnaire cN ou pN
- Qualité d'exérèse en post-opératoire
- Grade histopronostique (cf. pathologie)
- Type histologique et types associés (classification OMS 2025 en préparation)
- Récepteurs hormonaux RE et RP (cancers infiltrants)
- Statut Her2 (cancers infiltrants) (recommandations ASCO/CAP 2018 / GEPICs 2021/ ESMO 2024)
- Emboles vasculo-lymphatiques
- Infiltrat lymphocytaire (TILs, évalué selon les recommandations internationales (Hendry S, Adv Anat Pathol 2017)

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

La **classe histomoléculaire** doit être indiquée sur les compte-rendus de cancers du sein au diagnostic avant traitement. Selon les indications de l'AJCC (8eme édition, 2018) :

- Luminal Like : RO et RP+, HER2-
- Luminal A : récepteurs hormonaux fortement exprimés ET faible prolifération (KI67 bas; score index mitotique bas, grade EE 1 ou 2)
- Luminal B : récepteurs hormonaux plus faiblement exprimés et/ou forte prolifération (KI67 élevé, score index mitotique haut, grade EE 3)
- "HER2 like": HER2 positif avec les RH- ou HER2+ et RH+ ET grade 3
- Basal Like : RO- RP- HER2- ET grade 3

Le pathologiste peut renseigner le score des MAGEE equations, en suivant le nomogramme accessible sur le site de l'université de PITTSBURG : <https://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html>

Le résultat est alors indiqué clairement en conclusion.

Test	Méthode et seuil	Valeur pronostique (niveaux de preuve)	Indication
------	------------------	----------------------------------------	------------

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

Signatures génomiques : voir chapitre dédié.

## BILAN D'EXTENSION

### Bilan local

Le bilan local d'un cancer du sein comporte :

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

\*critères de suspicion de malignité: cortex focalement ou diffusément épaissi ( $\geq 3$  mm), hile excentré ou non visible, contour irrégulier (*INCa, 2012 ; Classification de Mainiero : AJR Am J Roentgenol. 2010 Nov;195(5):1261-7*)

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

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

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

Les données publiées montrent :

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

### Bilan à distance

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

- Cancer du sein infiltrant
  - T3 ou T4 quel que soit le N (Recommandation Inca 2012)
  - Tout cN+ (Recommandation InCA 2012)

- Triple négatif /HER2+ et  $\geq$  cT2 ou pT2 (accord d'experts)
- Indications de mastectomie
- Indications de chimiothérapie

**Ce bilan comporte:**

- De préférence une TEP-TDM au 18FDG : *performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvien, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) niveau de preuve B1. (Recommandations de bonne pratique clinique SFMN label HAS-Inca mai 2018)*  
Ou
- Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse (idéalement TEP TDM au 18FNA)
- Et dans tous les cas : bilan biologique incluant marqueurs tumoraux de référence (ACE, CA15-3).

En cas de grossesse :

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

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

- TEP TDM au 18FDG en cas :
  - de récurrence suspectée à l'examen clinique, locale ou à distance

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

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

### Bilan médical

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

On n'oubliera pas les tests betaHCG si doute/grossesse chez femme non ménopausée, les sérologies des hépatites B et C avant chimiothérapie, les prélèvements spécifiques selon les comorbidités et les traitements envisagés.

Vérifier les vaccinations (pneumocoques, COVID, grippe, +/- zona)

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

## Règles pré-thérapeutiques

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

- Examen clinique
- Anamnèse (comorbidités, antécédents médico-chirurgicaux traitements concomitants)
- Bilan biologique complet (fonction rénale, hépatique, NFS plaquettes, hémostase, calcémie, albuminémie)
- Echographie cardiaque ou MUGA pour évaluation de la FEVG si anthracyclines et/ou anti HER2 et/ou antécédents cardiovasculaires avec indication d'irradiation et ECG (recommandations ECS2022 cardio-oncologie)
- Sérologies hépatites B et C
- Option : sérologie VIH avec autorisation de la patiente

### **Si Chimiothérapie**

Pose d'un dispositif intraveineux central

Vaccination antigrippale saisonnière (Recommandation HCSP 2016 et INPES 2017)

Vaccination antipneumococcique (Prevenar) et VZV (Shingrix), recommandation HCSP 2013 et INPES 2015)

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

## GENOMIQUE TUMORALE

Madame, Monsieur,

Afin de choisir le traitement le mieux adapté, votre oncologue a besoin d'un maximum d'informations sur votre tumeur, notamment de certaines caractéristiques de ses gènes. Ce type d'analyse peut se faire, selon les cas, sur un échantillon de tumeur déjà prélevé et/ou par une prise de sang. Le résultat peut aider votre oncologue à vous proposer les traitements les plus adaptés parmi lesquels de nouvelles thérapies dites « ciblées ».

Les mutations (ou variants génétiques) détectées par cette analyse sont le plus souvent limitées à la tumeur. Cependant, certaines mutations peuvent aussi être présentes dans l'ensemble des cellules de l'organisme, en plus d'être présentes dans la tumeur : il s'agit de mutations constitutionnelles. Dans ce cas, il pourrait s'agir d'une prédisposition génétique au cancer.

Si une mutation semblait possiblement constitutionnelle, votre oncologue vous adressera en consultation de Génétique pour explorer la possibilité d'une prédisposition génétique au cancer susceptible de concerner d'autres membres de votre famille. Les spécialistes en Génétique vous donneraient alors leurs recommandations pour vous et votre famille.

*En cas de question supplémentaire, n'hésitez pas à contacter votre oncologue ou le service de Génétique référent.*

**Encadré : Exemple de texte d'information pour les analyses somatiques (tissulaires ou sur ADNtc) incluant des gènes de prédisposition**

En cas d'analyse génomique tumorale incluant le séquençage de gènes de prédisposition, il faut remettre aux patient(e)s une note d'information sur les enjeux de l'analyse tumorale d'un point de vue théranostique et qui aborde la mise en évidence possible d'une prédisposition héréditaire.

### Cancer du sein : phase précoce

L'indication et l'utilisation des tests transcriptomiques pronostiques (« signatures moléculaires ») sont développées supra.

Il n'existe pas actuellement au stade précoce d'indication de thérapie ciblant des anomalies génomiques qui soit uniquement tumorales.

Concernant la recherche de mutations germinales de *BRCA1* ou *BRCA2*, en vue de la prescription d'olaparib adjuvant :

- En présence d'une histoire personnelle ou familiale évocatrice, la prise en charge d'emblée et l'investigation en consultation d'oncogénétique restent la norme.
- Néanmoins, en l'absence d'histoire familiale ou personnelle évocatrice, chez des patientes pouvant être éligibles à l'olaparib, il est acceptable de faire au choix :

1. Soit une recherche tumorale de mutation *BRCA1* et *BRCA2*. Toute atteinte tumorale doit être confirmée au niveau constitutionnel avant l'initiation d'olaparib adjuvant.
2. Soit une recherche germinale de variant de classe IV et V de *BRCA1* et *BRCA2* (en panel, susceptible alors d'identifier d'autres altérations germinales) prescrite par les oncologues après signature d'un formulaire d'information de génétique constitutionnelle standard.

## Cancer du sein : phase avancée/métastatique

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

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

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

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

La recherche d'une unique altération génétique peut se faire par un test unitaire (exemples : PCR puis séquençage par la méthode de Sanger, *droplet digital* PCR [ddPCR]). Cependant, l'augmentation constante du nombre d'altérations génétiques constituant des cibles thérapeutiques a conduit à l'emploi des techniques de séquençage de nouvelle génération comme le *Next Generation Sequencing* (NGS) permettant de mener un grand nombre d'analyses moléculaires en parallèle. L'ESMO recommande très fortement d'effectuer des NGS en cancer du sein métastatique dans les

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

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

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

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

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

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

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

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

Il est recommandé d'informer la patiente à l'aide d'une note sur les enjeux de l'analyse tumorale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* d'un point de vue théranostique, et surtout concernant une possible prédisposition héréditaire pour la patiente et sa famille (voir encadré ci-dessus)

#### Screening théranostique optionnel

En cas de résistance à un traitement ou d'impasse thérapeutique, il peut être proposé dans un contexte de recherche clinique de réaliser un/des screening théranostiques optionnels. Ces tests peuvent être

unitaires, mais sont le plus souvent de larges panels de gènes à visée de screening, en utilisant la technologie NGS. Ces analyses moléculaires ne sont pas recommandées en routine clinique.

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

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

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

Une liste de biomarqueurs d'intérêt clinique est indiquée en Annexe 2. Cette liste n'est pas exhaustive et va évoluer dans le temps (nouveaux biomarqueurs, changement de classification ESCAT).

## LESIONS DE POTENTIEL MALIN INCERTAIN (B3)

### Définition

Les lésions atypiques correspondent à la prolifération intra-épithéliale de cellules luminales atypiques à l'intérieur de l'arbre galactophorique, depuis l'unité terminale ductulo-lobulaire jusqu'aux canaux galactophores du mamelon. Ces lésions sont dites atypiques car elles présentent un risque relatif d'évoluer vers la malignité.

D'autres lésions, bien que sans caractère "atypique" pour certains comme les lésions papillaires et les cicatrices radiaires, sont tout de même considérées également comme des lésions frontières de potentiel malin incertain (papillome, lésion sclérosante complexe, adénomyoépithéliome, adénose microglandulaire).

On rappelle que le taux de concordance interpathologiste sur les lésions B3 est plus faible qu'en cas de lésion cancéreuse. En cas de doute, il est recommandé de faire relire les lames par un expert ou de présenter le cas au groupe SEIN-PATH.

### On regroupe dans cette catégorie de lésions B3 :

Type histologique	RR <sup>1</sup>	Commentaires
Hyperplasie canalaire atypique (HCA)	x3-5	L'aspect morphologique est similaire au CCIS de bas grade, la différence reposant sur la taille, l'extension et le caractère continu des lésions. Ces critères sont difficilement évaluable sur biopsie. Pour ces raisons, en cas de doute entre HCA et CCIS de bas grade sur biopsie, il est préférable de conclure avec prudence*
Métaplasie cylindrique atypique (MCA)	x1.5	Souvent intriquée avec des lésions d'HCA
Hyperplasie lobulaire atypique (HLA)	x4-5	La distinction avec le CLIS classique repose sur l'extension des lésions dans l'unité ductulo-lobulaire. L'HLA conserve la forme des structures, les "dilatant" de < 50%
Carcinome lobulaire in situ (CLIS) classique	x8-10	Les autres formes de CLIS (pléomorphe, floride, avec nécrose) sont agressives et prise en charge de manière identique au carcinome canalaire in situ.
Hyperplasie apocrine atypique (HAA)	x1-2	Souvent au sein de lésions d'adénose
Papillome (central ou périphérique)		Papillome central si rétroaréolaire. Un papillome peut être colonisé par des lésions atypiques ou in situ.
Lésion sclérosante complexe (dont cicatrice radiaire et épithéliose infiltrante)		Famille regroupant un ensemble de lésions caractérisées par une hyperplasie épithéliale évoluant dans un stroma fibro-élastosique. Ces lésions peuvent être associées à des lésions atypiques ou in situ.

Adénomyoépithéliome		Différentiel du papillome. Il existe une forme maligne (cf "formes histologiques rares)
Adénose microglandulaire		L'absence d'assise myoépithéliale peut faire porter à tort le diagnostic de carcinome infiltrant. Il existe une forme avec atypie.
Fibromatose		Rechercher une mutation du gène <i>CTNNB1</i> et si négatif du gène <i>APC</i>
Mucocèle		Ces lésions peuvent être associées à des lésions atypiques ou in situ. Si acellulaire, s'assurer que des niveaux ont bien été réalisés à la recherche de cellules épithéliales dans la mucine qui feraient suspecter un carcinome mucineux ;

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

*\*Il est fortement déconseillé de faire le diagnostic de CCIS de bas grade sur biopsies. Devant une prolifération épithéliale intra-canaulaire de bas grade, il est prudent de conclure : « prolifération épithéliale intra-canaulaire correspondant au minimum à de l'hyperplasie canalaire atypique. Le diagnostic sera précisé après analyse de la pièce opératoire. »*

## Prise en charge

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

Une macrobiopsie d'exérèse et/ou un suivi radiologique peut être une alternative valide à la chirurgie dans certaines conditions (Elfgén et al, Virchow Archiv 2023; Rubio et al EJSO 2024), après discussion en RCP et avec la patiente.

Type histologique	Conduite à tenir si diagnostic fait sur microbiopsie	Conduite à tenir si diagnostic fait sur macrobiopsie
Hyperplasie canalaire atypique (HCA)	Exérèse chirurgicale Si < 15 mm : macrobiopsie d'exérèse	Exérèse chirurgicale Suivi radiologique* si < 15 mm et exérèse complète
Métaplasie cylindrique atypique (MCA)	Macrobiopsie d'exérèse	Exérèse chirurgicale si discordance ou lésion résiduelle Suivi radiologique*
Hyperplasie lobulaire atypique (HLA)	Macrobiopsie d'exérèse	Exérèse chirurgicale si discordance ou lésion résiduelle Suivi radiologique*
Carcinome lobulaire in situ (CLIS) classique	Macrobiopsie d'exérèse	Exérèse chirurgicale si discordance ou lésion résiduelle

		Suivi radiologique*
Hyperplasie apocrine atypique (HAA)	Macrobiopsie d'exérèse	Suivi radiologique*
Papillome (central ou périphérique)	Exérèse chirurgicale : si atypie Si taille trop importante pour macrobiopsie d'exérèse Si trop proche de la PAM (papillome central) Sinon macrobiopsie d'exérèse possible	Exérèse chirurgicale si atypie ou exérèse incomplète Suivi radiologique* si pas d'atypie et exérèse complète
Lésion sclérosante complexe (dont cicatrice radiaire radiaire et épithéliose infiltrante)	Exérèse chirurgicale si atypie Macrobiopsie d'exérèse si pas d'atypie	Exérèse chirurgicale si atypie Suivi radiologique* si pas d'atypie et exérèse complète
Adénomyoépithéliome	Exérèse chirurgicale	Exérèse chirurgicale
Adénose microglandulaire	Exérèse chirurgicale	Exérèse chirurgicale
Fibromatose	Pas de ligne directrice clairement établie : actuellement, surveillance très rapprochée (en raison des taux élevés de récurrence et de la morbidité chirurgicale associée) : surveillance à 1 mois, puis à 3 mois, puis en cas de stabilité /6 mois. Exérèse chirurgicale / inhibiteurs des TKI à discuter en RCP si progression.	Pas de ligne directrice clairement établie : actuellement, surveillance très rapprochée (en raison des taux élevés de récurrence et de la morbidité chirurgicale associée) : surveillance à 1 mois, puis à 3 mois, puis en cas de stabilité /6 mois. Exérèse chirurgicale / inhibiteurs des TKI à discuter en RCP si progression.
Mucocèle	Si atypie, se référer à la prise en charge des lésions atypiques Si pas d'atypie, suivi radiologique	Si atypie, se référer à la prise en charge des lésions atypiques Si pas d'atypie, suivi radiologique

Parmi les critères décisionnels, les recommandations Européennes (Rubio et al, EJSO 2024) proposent la taille lésionnelle (cut off de 15 mm). Cependant, ce critère est difficilement évaluable sur biopsie. En effet, il existe des contraintes dans l'analyse d'une lésion de potentiel de malignité incertain sur biopsie

- Qualité de l'exérèse non évaluable
- Mesure exacte des lésions impossible
- Risque de sous-estimation (en particulier HCA versus CCIS)

\*Une surveillance radiologique est possible si :

- Disparition complète de la cible après macrobiopsie
- Concordance radio-histologique

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

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

#### Références :

*Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, Muenst S, Schmidt N, Quinn C, McNally S, van Diest PJ, Mann RM, Bago-Horvath Z, Bernathova M, Regitnig P, Fuchsjäger M, Schwegler-Guggemos D, Maranta M, Zehbe S, Tausch C, Güth U, Fallenberg EM, Schradling S, Kothari A, Sonnenschein M, Kampmann G, Kulka J, Tille JC, Körner M, Decker T, Lax SF, Daniaux M, Bjelic-Radisic V, Kacerovsky-Strobl S, Condorelli R, Gnant M, Varga Z. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Virchows Arch. 2023 Jul;483(1):5-20. doi: 10.1007/s00428-023-03566-x. Epub 2023 Jun 17. PMID: 37330436; PMCID: PMC10326140.*

*Rubio IT, Wyld L, Marotti L, Athanasiou A, Regitnig P, Catanuto G, Schoones JW, Zambon M, Camps J, Santini D, Dietz J, Sardanelli F, Varga Z, Smidt M, Sharma N, Shaaban AM, Gilbert F. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. Eur J Surg Oncol. 2024 Jan;50(1):107292. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107292. Epub 2023 Nov 27. Erratum in: Eur J Surg Oncol. 2024 Mar;50(3):107943. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107943. PMID: 38061151.*

## LESIONS FIBRO-EPITHELIALES

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

L'incision péri-aréolaire est privilégiée.

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

### Pathologie et conduite à tenir

Pathologie (diagnostic histologique percutané)	Conduite à tenir
HAMARTOME Lésion bénigne suspectée par le radiologue et histologiquement caractérisée par une prolifération de tissu mammaire bénin sous forme d'un nodule intra-mammaire	Abstention
FIBROADENOME (référence: biopsie guidée) Tumeur bénigne bien circonscrite de l'unité ductulo-terminale - Faite d'une prolifération biphasique	Indication d'exérèse*** si : diagnostic incertain en biopsie (différentiel avec une tumeur phyllode) taille importante

<p>épithéliale et stromale en proportion équilibrée - Pericanaliculaire ou intra-canaliculaire (compression des tubes par le stroma)</p>	<p>gêne de la patiente modifications cliniques ou radiologiques notables Surveillance en cas de fibroadénome ACR3 *</p>
<p>TUMEUR PHYLLODE bénigne (GRADE 1) Lésion fibroépithéliale le plus souvent circonscrite, d'architecture intracanaliculaire avec des bourgeons stromaux bordés de cellules myoépithéliales et épithéliales, associés à une hypercellularité du stroma</p>	<p>Exérèse chirurgicale complète avec liseré de sécurité*** Pas de geste ganglionnaire Pas d'indication d'irradiation adjuvante  Surveillance clinique + échographie pendant 3 ans si berge atteinte</p>
<p>TUMEUR PHYLLODE intermédiaire ou borderline (GRADE 2)</p>	<p>Exérèse chirurgicale Marges &gt; 3-5 mm** (ref Bishr et al, BJS 2025)  Pas de geste ganglionnaire  Indication de radiothérapie (de préférence en centre Netsarc) en Option : dans les cas à haut risque tels que des tumeurs volumineuses et/ou berges positives et/ou des marges positives/proches lorsqu'une intervention chirurgicale ultérieure n'est pas possible (preuves/grade III/A). Si taille &gt;5 cm discuter en RCP de RT (à confirmer)  Surveillance clinique + échographie Bi-annuelle pendant 2-3 ans puis annuelle jusqu'à 5 ans  +/- mammographie</p>
<p>TUMEUR PHYLLODE maligne (GRADE 3)</p>	<p>Exérèse chirurgicale large Marges &gt; 5 mm** (ref Bishr et al, BJS 2025) Reprise de berge si marge &lt; 5mm Option de ne pas reprendre systématiquement si marges ≥5mm  Pas de geste ganglionnaire  Radiothérapie adjuvante (Neron, Ann Surg oncol 2020): après chirurgie conservatrice après mastectomie totale si exérèse R1 et en l'absence de reprise chirurgicale possible  Surveillance clinique + échographie Bi-annuelle</p>

	pendant 2-3 ans puis annuelle jusqu'à 5 ans +/- mammographie TDM annuel
--	-------------------------------------------------------------------------------

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

\*\* en peropératoire, chercher à obtenir des marges de 1 cm mais pas de reprise systématique si berges saines et marges de < 1 cm

\*\*\* pas de reprise si exérèse incomplète

## Remarques concernant l'établissement du grade d'une tumeur phyllode

Les tumeurs phyllodes sont classées en bénignes (grade 1), intermédiaire ou borderline (grade 2) et malignes (grade 3).

Points d'attention en préambule :

- le grade d'une tumeur phyllode est difficile à évaluer sur microbiopsie en raison de l'hétérogénéité intra-tumorale très fréquente de ces lésions
- Sur pièce opératoire, un échantillonnage large et rigoureux est nécessaire pour permettre un grading correct (au minimum 1 bloc/cm, mais échantillonnage qui doit monter à  $\geq 2$  blocs/cm dans les cas de grading difficile)
- Refaire des prélèvements macroscopiques sur toute tumeur de grading difficile
- Penser à prélever en macroscopie les bordures de la lésion (afin de préciser si infiltrative ou non)
- Penser à encrer, prélever et évaluer les berges d'exérèse
- En technique, l'épaisseur des lames peut influencer l'évaluation de la cellularité et des mitoses ; les coupes histologiques doivent être fines (4 $\mu$ m)
- Tous les critères diagnostics péjoratifs doivent être mentionnés (présence/absence) et détaillés dans le compte rendu anatomo-pathologique.

La classification OMS de 2019 est en cours de révision pour une parution prochaine (2025/2026). Le chapitre sur les tumeurs phyllodes sera vraisemblablement modifié, en raison de la controverse actuelle sur les critères de définition d'une tumeur phyllode maligne selon l'OMS 2019, largement discutés dans les congrès et la littérature car trop restrictifs. La nécessité d'observer, selon la classification OMS 2019, 5 critères péjoratifs (hypercellularité stromale marquée, atypies stromales marquées, mitoses stromales  $\geq 5$  mitoses/mm<sup>2</sup> ( $\geq 10$  mitoses/10 champs Gx40), présence d'une sur-représentation stromale, bordures infiltratives) pour porter un diagnostic de tumeur phyllode maligne est en effet largement critiquée du fait d'un sous-diagnostic de lésions potentiellement agressives rapporté dans de multiples séries de la littérature (pour revue : Tan PH et al. *Histopathol* 2025, DOI: 10.1111/his.15455).

Les experts internationaux souhaitent ainsi descendre à au moins 4 des 5 critères péjoratifs pour porter un diagnostic de tumeur phyllode maligne (Tan PH et al. *Histopathol* 2025, DOI: 10.1111/his.15455).

Le consortium Nord-Américain propose également un nouvel algorithme décisionnel pour établir la malignité (Li X et al. *Am J Surg Pathol* 2024) (Figure ci-dessous).

### Nouveaux critères proposés

#### Plages stromales pures (stromal overgrowth)

+ au moins 1 critère parmi :

- hypercellularité,
- atypies nucléaires marquées,
- $\geq 10$  mitoses/10 HPF

#### Hypercellularité en l'absence de plage stromale pure :

+ au moins 1 critère parmi :

- mauvaise limitation,
- atypies nucléaires marquées,
- $\geq 10$  mitoses/10 HPF

TABLE 3. Metastatic and Local Recurrence Rates of the 136 BoPT and MPT Cases Based on the Revised Criteria or the WHO Diagnostic Criteria for MPT

	Nouveaux Critères		Critères OMS 2019	
	Borderline (N = 61); n (%)	Malignant (N = 75); n (%)	Borderline (N = 94); n (%)	Malignant (N = 42); n (%)
No. cases with metastasis	0	30 (40)	9 (9.6)	21 (50)
No. cases with local recurrence	7 (11.5)	19 (25.3)	14 (14.9)	12 (28.6)

- Consortium Nord Américain
- Etude de validation : 136 TP borderline et malignes (2000-2022)
- Médiane de suivi : 36 mois ( 1-250 mois)

Li Am J Surg Pathol 2024

Dans l'attente de cette nouvelle version OMS, le groupe des pathologistes en charge de la mise à jour du référentiel SENORIF recommande une relecture par un expert des cas de grading difficile.

## LESIONS BENIGNES

Voir annexe 5

## 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 totale +/-reconstruction mammaire immédiate dépendra de la taille du foyer, de la présence de masse palpable ou non, du rapport entre volume de la lésion sur volume du sein et du désir de la patiente.

### Tumorectomie et lésions intracanalaires

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

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

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

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

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

En cas de berges limites ou/et large foyer initial de microcalcifications, mammographie post-opératoire pour vérifier disparition de tout le foyer

### Ganglion sentinelle et lésions intracanalaires

#### Indications :

- CIS relevant d'une mastectomie totale chez les patientes < 70 ans
- Mastectomie si  $\geq 70$  ans ET forte suspicion de cancer invasif en préopératoire.

- En option si masse associée (clinique ou imagerie)

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

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

### Mastectomie totale et lésions intracanalaires

- Mastectomie totale 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 souhaitée par la patiente et si possible.

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

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

### Radiothérapie des carcinomes *in situ*

#### Indications

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

Le complément de dose du lit opératoire est **recommandé** si âge < 50 ans ou âge entre 50 et 70 ans avec au moins un facteur parmi : présentation symptomatique, haut grade nucléaire, nécrose extensive, marge < 2 mm sans possibilité de reprise chirurgicale (B. Chua Lancet 2022)

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.

En cas de maladie de Paget isolée: à considérer comme des carcinomes *in situ* de **haut grade**, les indications de radiothérapie sont les mêmes que pour les autres carcinomes canaux in situ

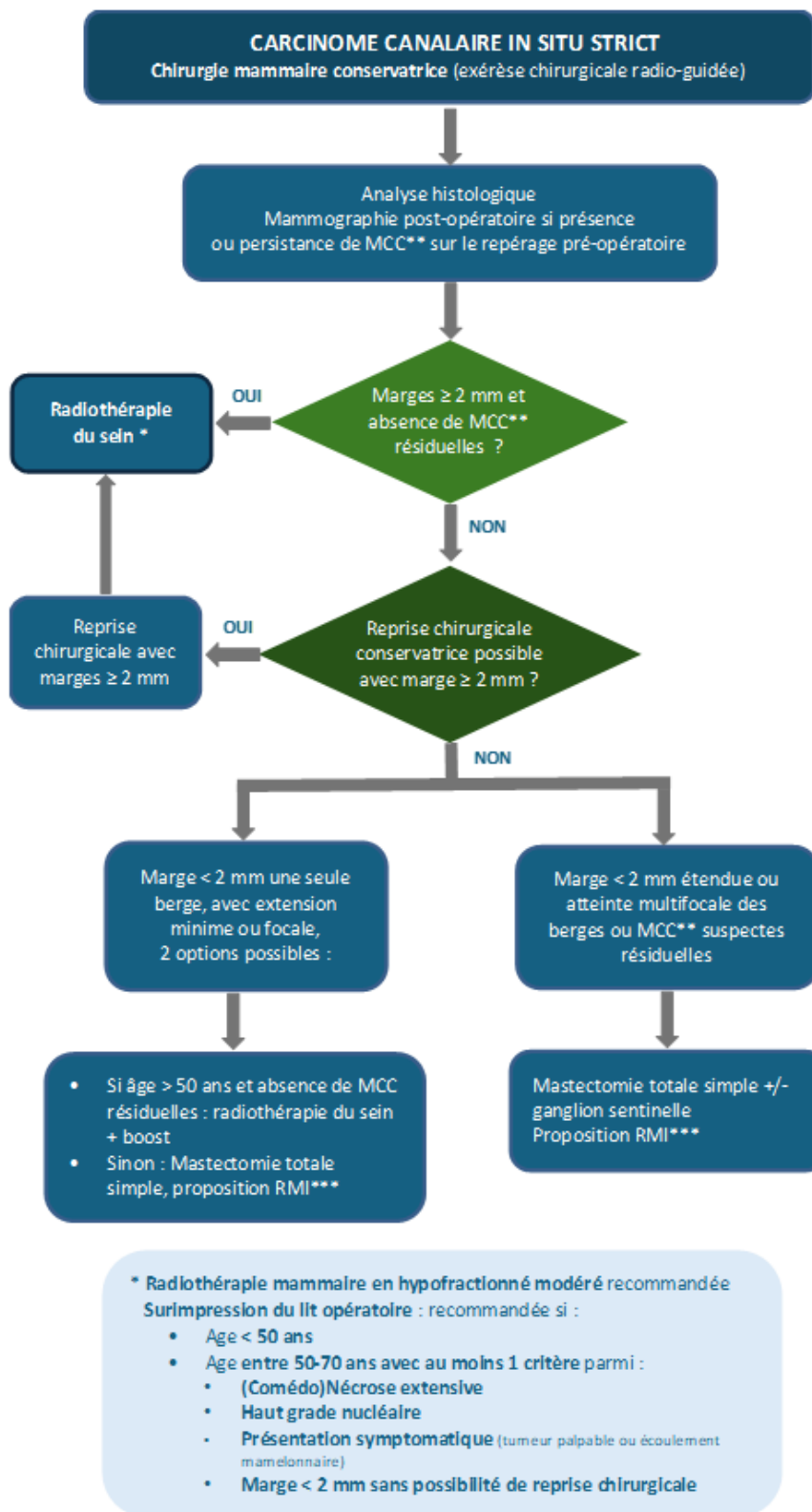
Il n'y a pas d'indication de radiothérapie dans les carcinomes lobulaires *in situ* classiques traité par chirurgie conservatrice **sauf pour les carcinomes lobulaires *in situ* de type pléomorphe/ avec nécrose.**

### Doses et Fractionnement

Le schéma d'irradiation recommandé est :

- hypofractionné (niveau de preuve fort): 40,05 Gy en 15 fractions +/- boost
- En cas de boost; privilégier un boost simultané intégré (SIB) 48 Gy en 15fr. Le boost séquentiel (10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy) reste une option

Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canaux in situ



\*\* MCC: Microcalcifications

\*\*\* RMI: Reconstruction mammaire immédiate

## CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX NEOADJUVANTS

### APRES BIOPSIE GUIDEE confirmant le diagnostic de cancer invasif

**Toute prise en charge néoadjuvante nécessite une évaluation chirurgicale initiale et une réunion de concertation pluridisciplinaire (chirurgie, imagerie, oncologie médicale et/ou radiothérapie ; anatomo-pathologie : recommandé, pas obligatoire)**

### Indications

#### Rappels importants :

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

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

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

La décision de traitement néoadjuvant est pluridisciplinaire +++

#### Indications de chimiothérapie néoadjuvante en routine :

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

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

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

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

### Indications d'hormonothérapie néoadjuvante à considérer :

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

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

Les essais cliniques seront privilégiés le plus possible dans cette indication

Les indications retenues sont :

- Amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication d'hormonothérapie
- Patientes non éligibles pour une chirurgie immédiate pour des raisons médicales ou refusant la chirurgie
- 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.

## Imagerie en situation néoadjuvante

### Bilan initial

#### IMAGERIE MAMMAIRE

- Mammographie-échographie/IRM ou angiommographie
- Exploration ganglionnaire + cytologie/biopsie guidée avec clip recommandé (en particulier si cytologie non contributive et gg suspect)

Préciser

- extension maximale des lésions
- lésions les plus suspectes

Si possible :

- clip de toutes les lésions multifocales - pas obligatoire si mastectomie totale prévue
- biopsie de toutes les lésions multifocales
- clip des ganglions biopsiés

Bilan d'extension

- TEP TDM au 18FDG
- Pour les CANCER LOBULAIRE : si TEP non fixant, TDM TAP et scinti os ?
- TEP FES si cancer lobulaire/TEP FDG peu contributif et métastase avérée ou suspectée : option (en complément du TEP TDM au 18FDG)
- IRM cérébrale de référence : non recommandée hors indication clinique

### Bilan en cours de traitement

### **Pas d'indication de principe**

Imagerie locale ou systémique uniquement si indication clinique  
Imagerie mammaire préopératoire : option

## Bilan biologique et actes préthérapeutiques

Bilan préthérapeutique

- Bilan biologique de base, sérologies virales
- Échographie cardiaque (si anthracyclines ou blocage HER2)

Si immunothérapie

- Bilan biologique complémentaire :
  - HbA1c (baseline uniquement),
  - TSH, T4L
  - Troponine I, NT-proBNP<sup>4</sup>
  - CPK
  - Cortisol avant 8h
  - Glycémie à jeun
  - Lipasémie (baseline uniquement)
- Echographie cardiaque + ECG

Préservation de la fertilité des femmes jusqu'à 40 ans : cf. Chapitre dédié

Vaccinations selon les recommandations de l'HAS

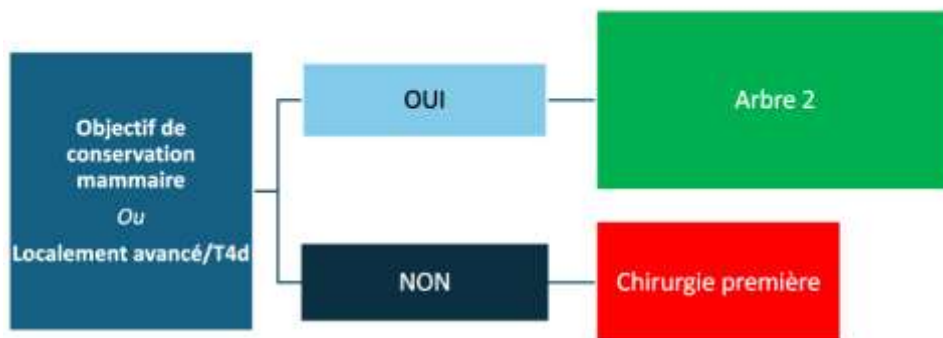
Consultation de génétique afin de connaître le statut *BRCA* si TNBC/RH+

Pose d'une voie centrale

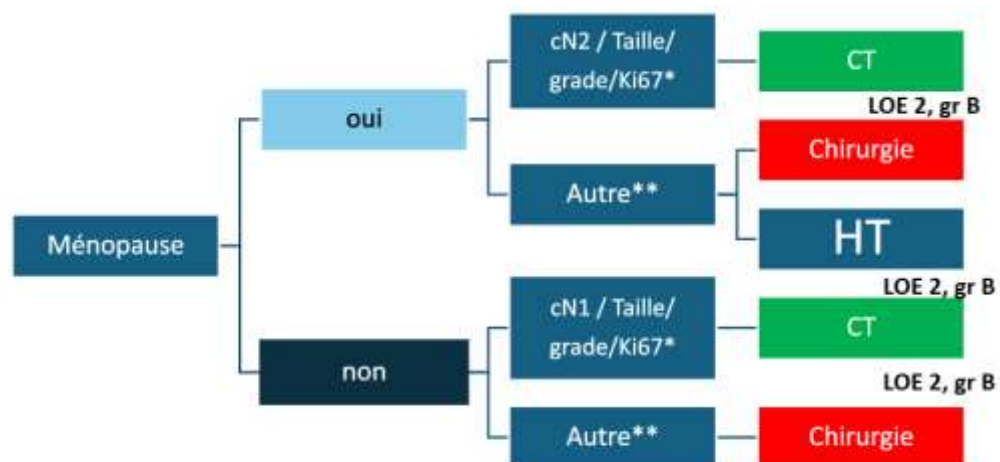
## Cancers du sein RH+ : traitements néoadjuvants

Décision de traitement néoadjuvant : Arbre 1

### Arbre 1. Indication de traitement médical néoadjuvant RH+/HER2-



Indications de traitement néoadjuvant : Arbre 2



\*options: RCP

\*\*cas des cancers lobulaires : RCP

## Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers du sein RH+ HER2-

Les doses initiales, modifications de doses peuvent dépendre de l'état initial du patient et doivent être adaptées aux toxicités prévisibles

	Standard	Options
<b>CNA</b>	<u>Schéma préféré</u> AC/ECdd + wPx12 <u>alternative</u> ECx3-4 + Taxanes* x 3-4	CI aux anthra : TC** x 6
<b>HT (patiente ménopausée)</b>	-	IA 6 mois
<b>Post néoadjuvant</b>	-HT +/- iCDK4/6 selon les AMM en vigueur -si gBRCAm <b>et</b> CPS-EG ≥3*** et/ou haut risque : ajout olaparib 1 an (séquence olaparib – iCDK4/6 possible en <b>OPTION</b> )	<b>Si HT</b> -options d'évaluation : Ki67, score PEPI -chimiothérapie possible, à discuter au cas par cas

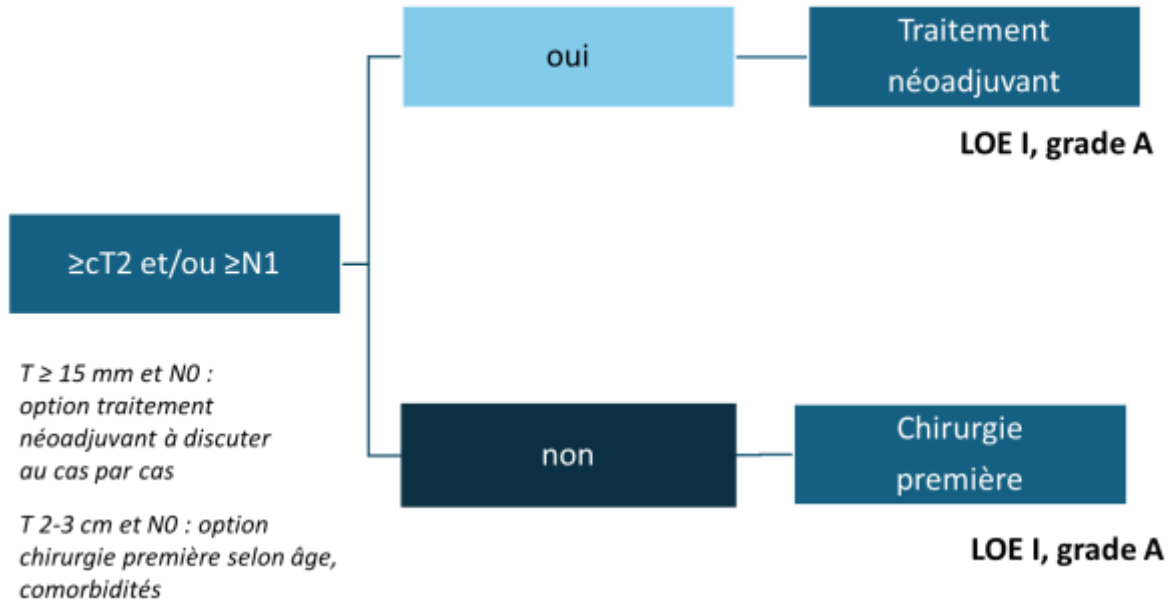
\*Taxanes : docetaxel 100 ou paclitaxel hebdomadaire 80 mg /m<sup>2</sup>x 12 ou paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> q2w

\*\*docetaxel + cyclophosphamide 75/600 mg/m<sup>2</sup> q3w

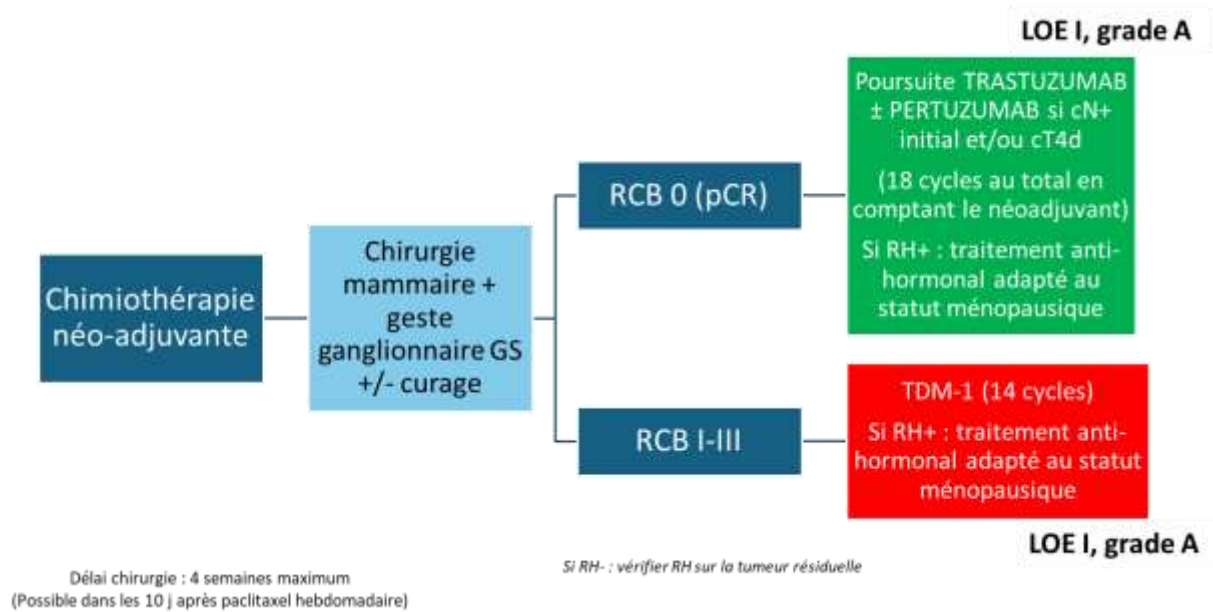
\*\*\*CPS-EG : <https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=bcnt>

Cancers du sein HER2+ : traitement néoadjuvant<sup>5-8</sup>

Décision de traitement néoadjuvant : Arbre 3



Traitement adjuvant post néoadjuvant : Arbre 4



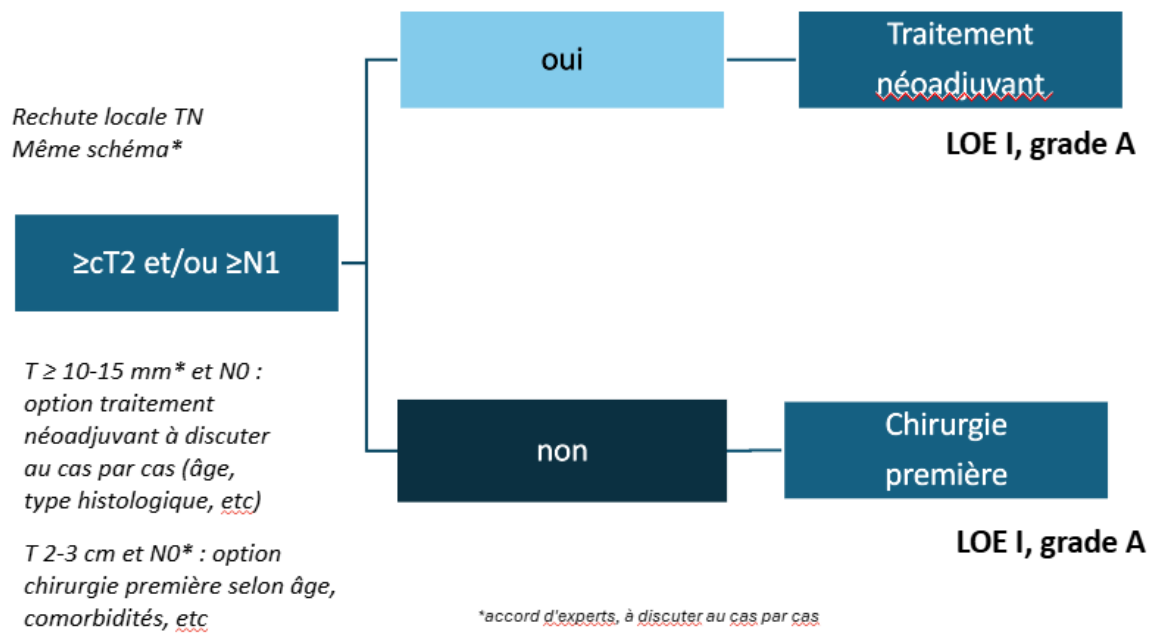
L'hormonothérapie peut être démarrée avec les anticorps ou le T-DM1

## Modalités thérapeutiques

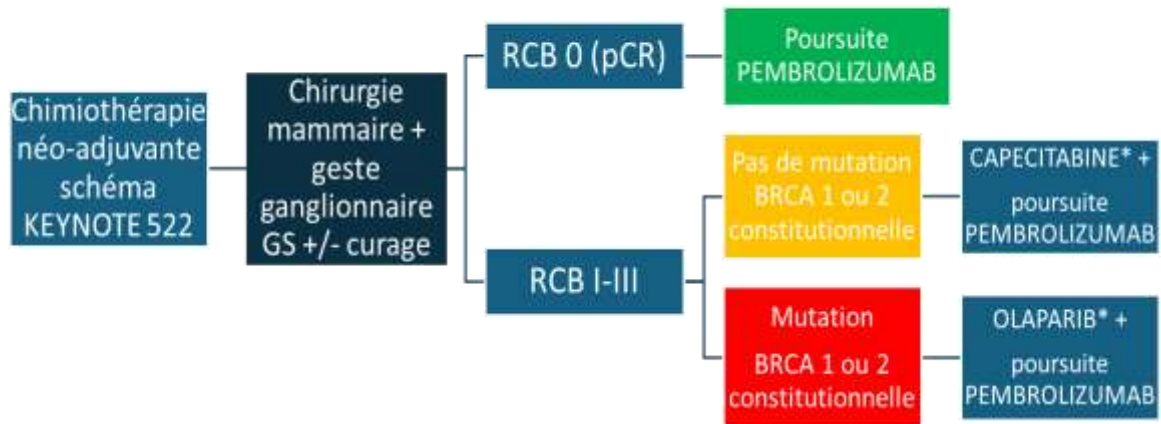
	Standard	Options
<b>Néoadjuvant</b>	<p><u>Chimiothérapie</u> Séquentielle anthracyclines et taxanes* : 3-4 cycles EC100/AC60 puis 3-4 cycles de Taxanes <b>CI anthra : taxanes et platine/cpm : 6 cycles Taxol-carbo**/TC***</b></p> <p><u>Anti-HER2</u> Trastuzumab ± pertuzumab (pas de remboursement) : à débiter pendant les taxanes</p>	<p><u>Chimiothérapie</u> Schéma sans anthracyclines en cas de contre-indication (comorbidités, âge) : 4-6 cycles TC** ou 6 cycles Taxol- carbo*</p> <p><u>Anti HER2</u> Trastuzumab seul si NO, RH+</p>
<b>Post-néoadjuvant</b>	<p><u>pCR</u> Trastuzumab ± pertuzumab (pas de remboursement) si cN+ initial et/ou cT4d (14 cycles) <u>Absence de pCR</u> TDM-1 (14 cycles) <u>RH+</u> traitement anti-hormonal adapté au statut ménopausique, à démarrer avec les Ac /le TDM1</p>	<p><u>pCR</u> Trastuzumab seul (18 cycles au total en tenant compte de la phase néoadjuvante)</p>

\*Taxanes : docetaxel 100 ou paclitaxel hebdomadaire 80 mg /m<sup>2</sup>x 12 ; \*\* TC : docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> et cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> q21 jours; \*\*\* Taxol-carbo : paclitaxel qW et carboplatine AUC 5-6 q21 jours.

## Arbre 5. Indications de traitement néoadjuvant TNBC



Traitement néoadjuvant et post néoadjuvant : Arbre 6

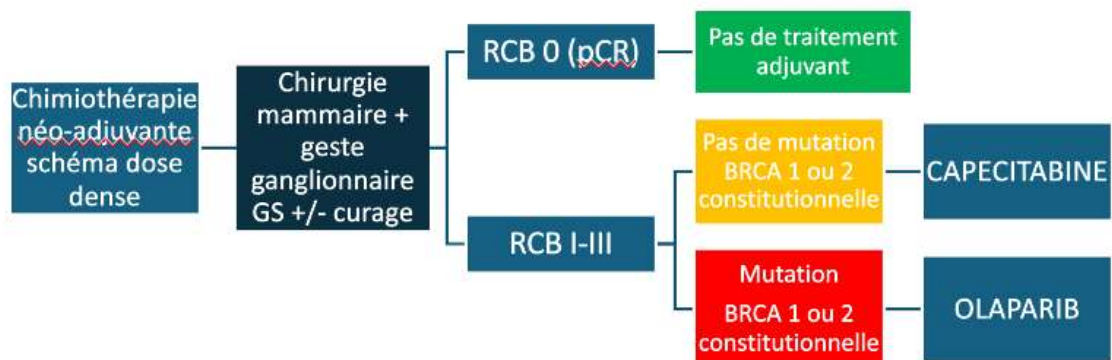


Délai chirurgie : 4 semaines maximum  
(Possible dans les 10 j après paclitaxel hebdomadaire)

\*options

Traitement néoadjuvant et post néoadjuvant : Arbre 7

### Arbre 7. Indications de traitement adjuvant après traitement néoadjuvant *TNBC*



Délai chirurgie : 4 semaines maximum  
(Possible dans les 10 j après paclitaxel hebdomadaire)

## Modalités thérapeutiques

	Standard	Options
<b>Néoadjuvant</b>	<b>Schéma de référence</b> <b>KN522 pour stades II-III</b> <b>4 ECdd + wPx12 pour les T1cN0 sans pembro</b> <b>Si CI aux anthracyclines:</b> Taxol + Carboplatine + Pembrolizumab x 6 <sup>¥</sup>	Options stade I (cT1cN0) -Schéma dose dense* -Ajout carboplatine au paclitaxel**
<b>Post-néoadjuvant</b>	<b>En l'absence de complication de l'immunothérapie (avis RCP dédiée)</b>  <b>pCR</b> -pembrolizumab si administré 200/400***  <b>non pCR</b> -pembrolizumab si administré 200/400 -si pas de pembrolizumab gBRCAm: olaparib gBRCAwt: capecitabine	<u>Non pCR</u>  -gBRCAm : ajout concomitant olaparib 1 an ( <u>après la RT</u> )  -gBRCAwt : ajout concomitant capecitabine 6 mois (8 cycles) (possible pendant la RT avec adaptation de la dose)  tenir compte de l'IHC sur la tumeur résiduelle <i>si elle a été faite</i> (accord d'experts)

Schéma Keynote 522: 4 cycles de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> + carboplatine AUC 1.5 weekly + pembrolizumab 200 mg q 3 w, suivis de 4 cycles de EC90 q 3w + pembro 200 q3w

\*4 cycles de AC60/EC90 q14 jours suivis de paclitaxel 80 q1w x 12 sans pause ou paclitaxel 175 q2w x 6 ; Protocole SIM possible : (E75 C 1200 q2w) suivi de paclitaxel 80 q1w x 12

\*\*EC100 / AC60 q21j x 4 suivi de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire

Possibilité d'ajouter du carboplatine au paclitaxel hebdo. A discuter au cas par cas compte tenu du faible niveau de preuve sur le bénéfice dans les stades <2 :

Dose de carbo AUC5 tous les 21 jours ou AUC 1,5 hebdo possible<sup>14</sup>

¥ 6 cycles de Paclitaxel 80 q1w + Carbo AUC5 tous les 21 jours ou AUC 1,5/2 hebdo possible + pembrolizumab 200 mg tous les 21 jours

\*\*\*option : 1 cure pembrolizumab 200 mg, suivie de 4 cures à 400 mg toutes les 6 semaines

## Références

1. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2024;35(2):159–82.

2. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(2):244–54.
3. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of oncology* 2012;mds132.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43(41):4229–361.
5. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791–800.
6. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol* 2024;42(31):3643–51.
7. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018;89:27–35.
8. Geyer CEJ, Untch M, Huang C-S, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2025;392(3):249–57.
9. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556–67.
10. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2024;
11. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 2017;376(22):2147–59.
12. Giacchetti S, Hamy A-S, Delaloge S, et al. Long-term outcome of the REMAGUS 02 trial, a multicenter randomised phase II trial in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status. *Eur J Cancer* 2017;75:323–32.
13. Geyer CEJ, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022;33(12):1250–68.
14. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response—final results from GeparSixto. *Annals of Oncology* 2018;29(12):2341–7.

# CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE

## Consultation pré-opératoire

Inscription systématique dans le compte rendu initial de :

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

## Généralités

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

## Sein

### Chirurgie première

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

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

### Tumorectomie et lésions infiltrantes

- Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) pré-opératoire(s) guidé(s) par imagerie
- Radiographie de la pièce opératoire si lésion non palpable uniquement et visible en mammographie, ou calcifications périphériques associées
- Examen extemporané macroscopique si doute sur les berges
- Clipage du lit tumoral systématique : au moins 4 clips, en supérieur, inférieur, externe, interne +1 sur le grand pectoral, à l'aplomb de la tumeur.

### Marge de la tumorectomie pour carcinomes infiltrants

- Marge en tissu sain (absence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) et Radiothérapie adjuvante (Cf. Chapitre dédié).
- Marge insuffisante sur la composante infiltrante (présence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) : reprise chirurgicale avec 2 modalités possibles :
  - Ré-excision avec obtention de marges satisfaisantes puis radiothérapie
  - Mastectomie si acceptée par patiente de 2<sup>ème</sup> voire de 3<sup>ème</sup> intention si ré-excision insuffisante
- Pour les carcinomes infiltrants associés à du carcinome in situ non extensif, les berges qui devront être obtenues sont identiques à celles de l'invasif seul. Cette décision doit être confirmée après discussion collégiale en RCP et en l'absence de facteurs de risque de récurrence locale :
  - calcifications résiduelles à la mammographie postopératoire,
  - composante intracanalair prédominante,
  - jeune âge (< 40 ans)
  - plusieurs marges atteintes
  - histologie lobulaire
  - multifocalité
  - grade élevé

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

	Pas d'atteinte de la limite de résection	Marge $\geq$ 2 mm	Pas besoin de berges saines
Carcinome infiltrant	X		
Carcinome infiltrant + in situ	X*		
Carcinome infiltrant + carcinome in situ majoritaire		X	
Carcinome infiltrant après chimiothérapie néo adjuvante	X		
Carcinome in situ		X	
Carcinome in situ avec micro invasion (canalaire et lobulaire pléomorphe)		X	
Carcinome lobulaire in situ classique / atypies			X

\* En l'absence de facteurs de risque de récurrence locale (cf ci-dessus)

### Double tumorectomie

En cas de lésions multifocales (dans le même quadrant ou à une distance qui permet un traitement conservateur avec des résultats esthétiquement satisfaisants) une exérèse en monobloc, est souhaitable.

En cas de lésion cancéreuse associée à une lésion frontrière, une double tumorectomie (2 exérèses chirurgicales différentes, avec ou sans repérage) peut être proposée.

En cas de lésions multicentriques (dans 2 quadrants différents ou à distance pour seins volumineux) les données de la littérature ne permettent pas d'avoir un niveau de preuve suffisant pour recommander une double tumorectomie, le standard reste donc la mastectomie totale.

Cependant la double tumorectomie (2 exérèses chirurgicales différentes, avec ou sans repérage) peut être proposée comme option si la patiente refuse la mastectomie sous couvert d'une IRM, d'une information de la patiente sur l'absence d'études randomisées dans le domaine, et en mettant en balance le risque de récurrence en fonction de l'âge, en l'absence des critères suivants :

- impossibilité d'obtenir marges suffisantes ET résultats esthétique satisfaisant
- impossibilité d'effectuer une radiothérapie adjuvante
- mutation BRCA
- âge <60 ans
- triple négatif
- plus de 2 lésions dans plus de 2 quadrants à l'IRM
- lésions > 5 cm
- atteinte ganglionnaire massive cN2 ou cN3
- présence de carcinome canalaire in situ multicentrique
- patientes qui ont reçu de la CHT ou HT néoadjuvante

Contre indications à un traitement conservateur du sein

- carcinome inflammatoire T4d
- microcalcifications diffuses avec au moins 2 biopsies qui confirment l'extension du carcinome
- impossibilité à obtenir marges suffisantes après reprise du lit tumoral et résultat esthétique correct
- patientes ne pouvant recevoir la RT
- antécédents de RT sur le sein si les volumes et doses ont été importants (relative)
- mutation ATM homozygote et mutation p53 (relative, à discuter)

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

### Après traitement néoadjuvant

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

L'angiomammographie est validée pour cette évaluation.

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

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

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

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

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

Les marges à considérer sont les mêmes qu'en cas de chirurgie première (cf. chapitre précédent).  
La chirurgie doit avoir lieu au moins 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie (au moins 1 semaine en cas de taxol hebdomadaire), au plus tard 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.

## Management axillaire en cas de chirurgie première

### Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle est le standard, après exploration axillaire négative quel que soit le T: clinique, échographique +/- cytoponction contributive (présence de lymphocytes)

### Abstention du GS

Pour les carcinomes invasifs, pas d'indication à un GS si tous les critères suivants sont réunis :

- Après une évaluation de l'atteinte ganglionnaire rigoureuse et complète (examen clinique et échographie axillaire obligatoirement négatives)
- ET si traitement conservateur avec radiothérapie prévue
- ET **carcinome infiltrant NST luminal A-like RH+ HER2- ET ménopause ET T1N0 (clinico-radiologique)**  
[Reimer et al NEJM 2024](#); [Gentilini et al, JAMA Oncol 2023](#)

→ **PAS de désescalade pour les cancers lobulaires, pour le grade III et si Ki67 > 20%**

### Indications du GS

#### Possible en cas de :

- Tumeurs multicentriques et multifocales
- Grossesse : GS isotopique, en privilégiant un protocole « court » sur 1 jour pour diminuer l'activité injectée
- Chez l'homme avec les mêmes indications
- Antécédent de chirurgie mammaire ou axillaire et/ou de radiothérapie mammaire (pour lésions autres que le cancer du sein, pour chirurgie esthétique)

Les indications de GS seul ont été élargies pour inclure les patientes atteintes d'un cancer du sein cN0 avec moins de 2 GS macro métastatiques, selon les études ACOSOG Z0011 et AMAROS ([Giuliano et al JAMA 2017](#), [Donker et al, Lancet Oncol 2014](#)).

L'abstention de curage n'entraînait pas de différence en termes de récurrence loco-régionale, de survie sans maladie (DFS), ou de survie globale (OS).

Plus récemment, les essais randomisés contrôlés SENOMAC et OTOASAR ([Savolt et al Br Assoc Surg Oncol 2017](#); [de Boniface et al NEJM 2024](#)) ont confirmé ces résultats sur une population plus élargie (T3, mastectomie, rupture capsulaire, homme).

→ En cas d'échec de la technique du ganglion sentinelle en cas de T1, pas de geste axillaire complémentaire.

#### **En cas d'antécédent de chirurgie mammaire ou axillaire et/ou de radiothérapie mammaire pour récidive mammaire :**

- Si antécédent de curage axillaire, aucun geste axillaire

- Si pas de geste axillaire antérieur, proposer la technique du ganglion sentinelle
- Si antécédent de ganglion sentinelle, un deuxième GS peut être proposé si l'examen clinique, l'échographie axillaire et le PET SCAN sont négatifs

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

- Cellules isolées : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire même après CNA (essai ICARO/OPBC05) ([Montagna et al, J Clin Oncol 2024](#))
- Micrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire
- Macrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire si tous les critères suivants sont présents :
  - non pT4d
  - Indication de traitement médical (hormonothérapie et/ou chimiothérapie et/ou anti HER2) adjuvant
  - ≤ 2 GS+ (quel que soit le nombre de ganglions prélevés)
  - Absence d'envahissement résiduel évident du creux axillaire au bilan d'extension (réponse complète échographique et TEP si réalisé)
  - Absence de contre-indication à la radiothérapie
 En l'absence de reprise du curage, une irradiation axillaire sera effectuée.

#### Indications de curage axillaire d'emblée en cas de chirurgie première

Préambule : Le curage axillaire doit être limité aux 1er et 2ème niveau de Berg. **La dissection du 3<sup>e</sup> niveau de Berg ne fait pas partie de la zone de curage axillaire, et ne doit pas être réalisée en dehors de cas particuliers**, si des ganglions macroscopiquement métastatiques sont retrouvés dans les premiers niveaux.

- Atteinte axillaire prouvée lors du bilan pré-thérapeutique par un examen cytologique ou histologique
- Après procédure du GS si les critères ACOSOG Z0011 ne sont pas respectés (cf GS macrométastatique)

#### Management axillaire en cas de chimiothérapie néoadjuvante

**Préambule : TEP initiale fortement recommandée**

#### Indications du ganglion sentinelle

- **NO initial** (évaluée par clinique + imagerie + cytologie si écho suspecte +/- TEP FDG)

#### Indications de la TAD

La procédure **TAD (target axillary dissection) : procédure du ganglion sentinelle + exérèse du ganglion positif en début de prise en charge marqué par clip** (coil, magnétique, charbon, autre) est fortement recommandée dans le cas suivant:

- **N+ initial** prouvé cytologiquement ou histologiquement avant traitement systémique si tous les critères suivants :
  - T1-3 N+ axillaire initial (≤2 ganglions atteints) **avec clip ou marquage ganglion positifs en début de prise en charge**

- Réponse complète clinique et à l'imagerie (échographie axillaire conseillée+ Angio mammographie +-IRM +- TEP scan selon les pratiques de chaque centre)
- Double traceur isotopique et colorimétrique souhaitable
- Au moins 3GS prélevés, en emportant les ganglions initialement positifs

→ **PAS de désescalade pour le cancer lobulaire**

(Cf recommandations ESMO 2023, NCCN 2024)

Indications curage axillaire d'emblée en cas de chimiothérapie néoadjuvante

- **N+ initial** prouvé cytologiquement ou histologiquement avant traitement systémique si un des critères suivants :
  - **En réponse incomplète après CNA à la clinique et/ou à l'imagerie**
  - **T4d si N+**
  - **Echec de détection du GS**

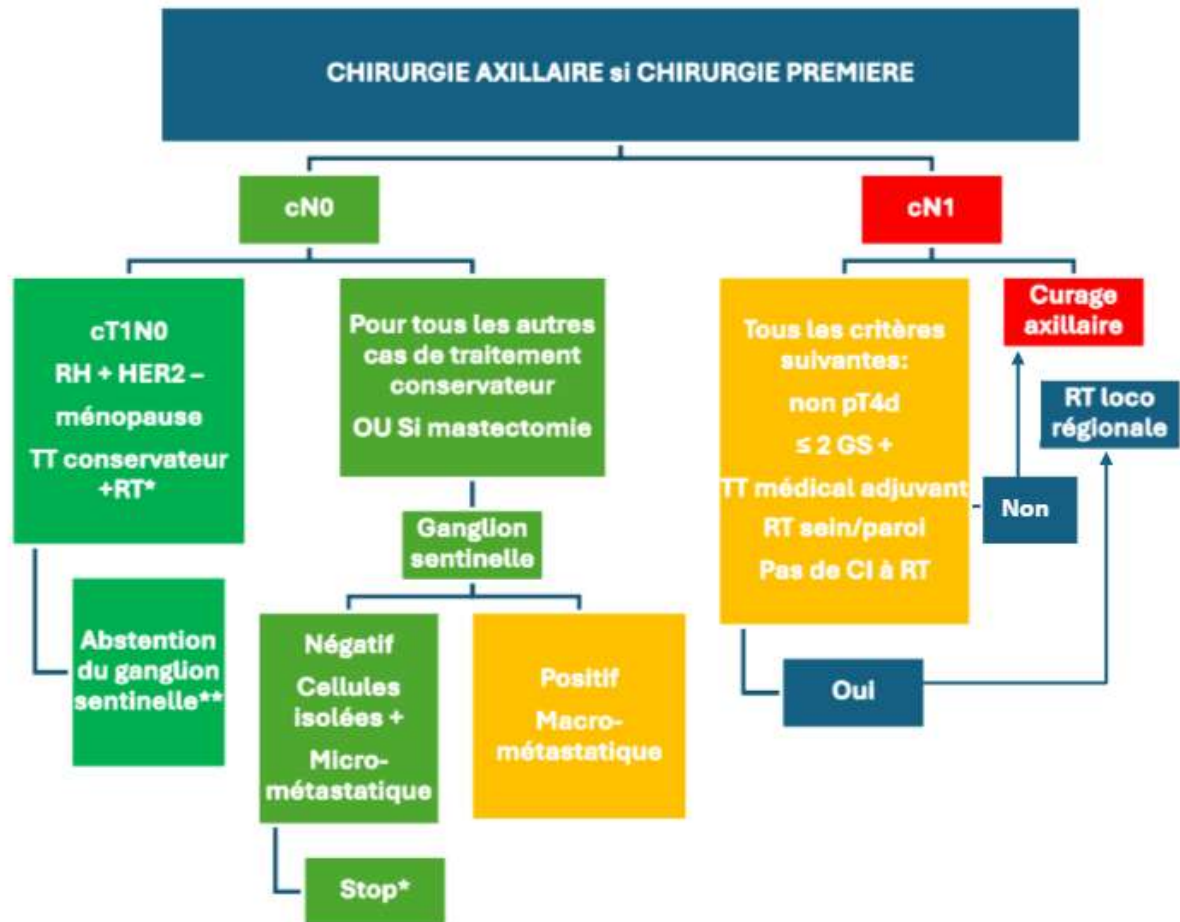
En cours d'investigation

Des études sont en cours pour élargir les indications d'abstention d'une chirurgie axillaire par rapport au GS, validés par les essais SOUND et INSEMA, en termes de survie sans métastases à 5 ans ( BOOG 2013-08, NAUTILUS - [Reimer et al NEJM 2024](#); [Gentilini et al, JAMA Oncol 2023](#), [Van Roozendaal et al BMC Cancer 2017](#); [Jung et al, BMC Cancer 2022](#)).

Des études sont en cours (OPBC-03/TAXIS - [Henke et al, Trials 2018](#); [Tausch et al, Breast Cancer Res. Treat 2023](#)) afin d'examiner la non-infériorité de la radiothérapie axillaire par rapport au curage axillaire sur la survie sans maladie chez les patientes cN1 en cas de chirurgie première. Cet essai inclut également des patientes avec une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante, principalement des patientes RH+/HER2-.

Autres études de désescalade (Alliance A11202 NSABP B-51/RTOG 1304 TRIAL, OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study, ATNEC - ) sont en cours chez les patientes cN1 converties ycN0 pour l'abstention de radiothérapie loco-régionale adjuvante.

Arbres de décision pour la chirurgie ganglionnaire



*\*pas de désescalade pour le cancer lobulaire et pour les grade III*

*\*\*sous réserve d'une écho axillaire ciblée prouvant le statut N0 avec écho en centre spécialisé pré opératoire*

Figure 1: Ganglions : arbre de décision chirurgical si chirurgie première

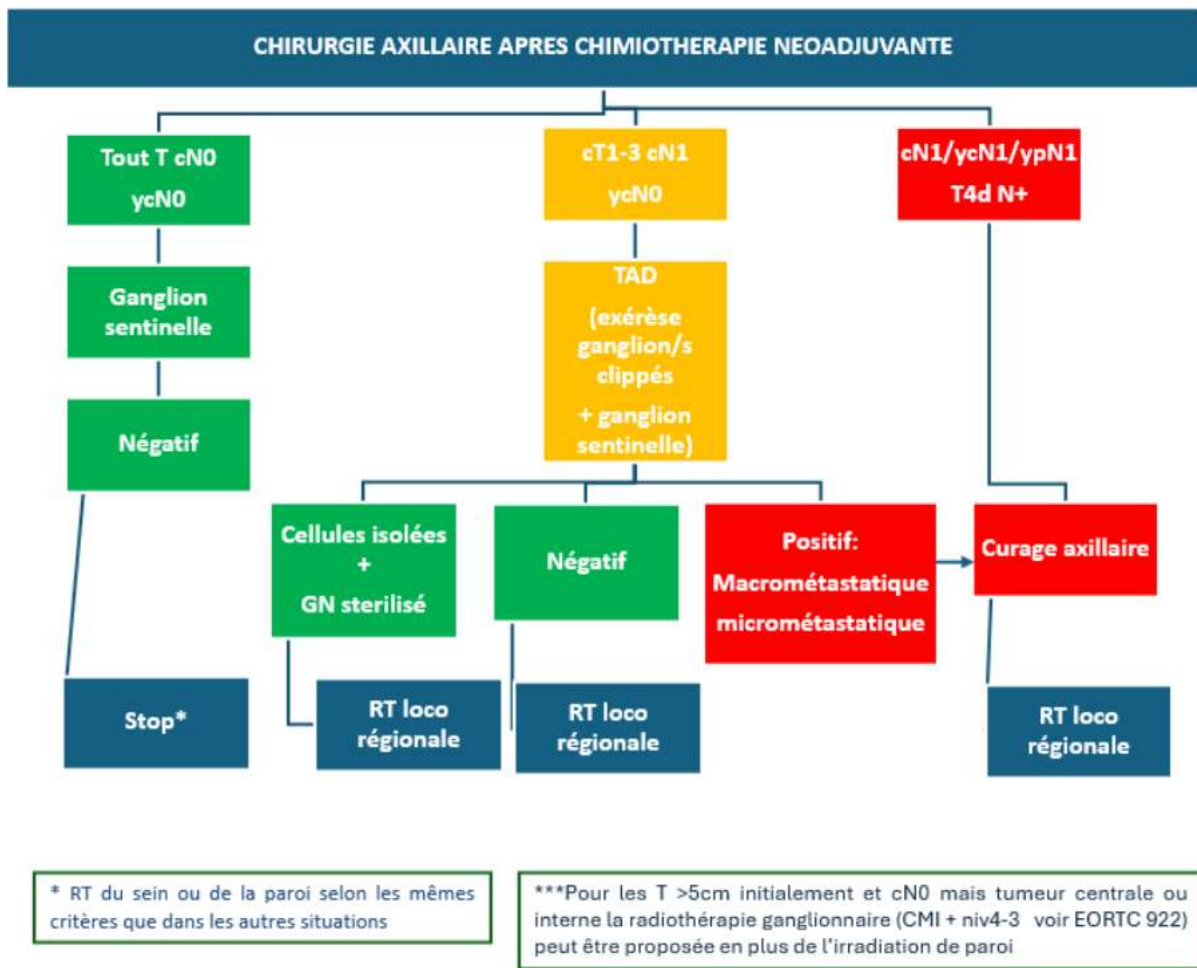


Figure 2:Ganglions : arbre de décision chirurgical après chimiothérapie néoadjuvante

## RECIDIVES LOCALES (RL)

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 et du délai entre le primitif et la récurrence (impliquant potentiellement des résistances guidant le traitement).

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

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 +/- un ganglion sentinelle (selon les critères sus-cités au chapitre CIS) et 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 et sous réserve de l'examen clinique et échographie axillaire et bilan d'extension :

- Si antécédent de curage axillaire, aucun traitement axillaire
- Si le traitement initial était une procédure du ganglion sentinelle, proposer un 2<sup>ème</sup> ganglion sentinelle si imagerie négative.
- En l'absence de procédure axillaire initiale : GS (mêmes indications qu'en initial) ou curage

La possibilité d'une reconstruction mammaire immédiate doit être systématiquement évoquée et discutée en RCP et avec la patiente lorsqu'elle est envisageable techniquement.

### 2ème traitement conservateur

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

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

- >60 ans
- tumeur RE+RP +, KI67 faible, HER2-, statut N- ou CCIS quel que soit le grade
- ≤2 cm
- récurrence > 5 ans
- unifocale

- chirurgie conservatrice réalisable dans de bonnes conditions (esthétique, état cutané post radiothérapie)
- patiente informée des risques et ayant donné son accord
- l'option d'une irradiation partielle du sein doit être discuté en RCP et avec la patiente, en l'absence de séquelles sévères de la radiothérapie antérieure
- Absence de critère d'exclusion : histologie de type lobulaire de la récurrence, carcinome infiltrant avec CCIS étendu associé, prédisposition génétique au cancer du sein
- Dans ces cas une **consultation de radiothérapie devra être réalisée avant le deuxième traitement conservateur chirurgical** pour valider la possibilité d'une réirradiation

**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.**

- Le second traitement conservateur s'accompagne d'un risque accru de récurrence locale mais n'a pas d'impact sur la survie globale
- L'indication de second traitement conservateur doit tenir compte des doses de radiothérapie précédemment reçues, du délai de survenue de la rechute, des caractéristiques histopronostiques et des toxicités du premier traitement
- Nécessité d'une consultation de radiothérapie avant la chirurgie pour évaluer les toxicités en particulier cutanées du premier traitement

### Traitement médical adjuvant

Un traitement médical néo-adjuvant est hors standard en cas de rechute locale en zone irradiée opérable d'emblée. **Il peut cependant être considéré comme une option dans les formes agressives dont les cancers HER2+ et triple négatifs selon les mêmes critères que les tumeurs primitives.**

Le schéma de néoadjuvant suivra alors les recommandations des tumeurs primitives, mais avec adaptation aux antécédents et traitements antérieurs

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).

On considère que l'indication d'inhibiteurs de CDK4/6 adjuvants est similaire à celles des cancers localisés primitifs (accord d'experts).

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

## Radiothérapie

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

Ré-irradiation après 2<sup>ème</sup> traitement conservateur (irradiation partielle du sein, à valider en RCP après consultation avec le chirurgien et l'oncologue radiothérapeute et avec la patiente, voir paragraphe dédié)

## CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE

### Indications et techniques de reconstruction mammaire immédiate

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

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

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

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

La seule contre-indication absolue d'une reconstruction immédiate est le cancer inflammatoire T4d. La reconstruction est discutée au cas par cas pour les lésions T4a et T4b ayant eu une bonne réponse clinique et radiologique à la chimiothérapie, et pour les patientes métastatiques d'emblée. Les demandes de mastectomies controlatérales prophylactiques chez des patientes non mutées et sans risque familial n'ont pas d'indication à ce jour.

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

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

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

### Reconstruction immédiate et traitements adjuvants

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

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

La radiothérapie post-opératoire n'est pas une contre-indication à la reconstruction immédiate. On privilégiera une radiothérapie modérément hypofractionnée et une technique en modulation d'intensité (IMRT) pour optimiser l'homogénéité de dose.

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

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

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

En cas de mastectomie thérapeutique avec reconstruction immédiate, une conservation de la plaque aréolo mamelonnaire (PAM) est acceptable 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 .

En l'absence de suspicion d'atteinte carcinologique de la PAM, les éléments suivants doivent être évalués lors de la décision de conserver la PAM ou non : morphologie de la patiente (seins ptosés, larges), comorbidités (tabac, obésité, diabète, antécédents de radiothérapie) qui peuvent augmenter le risque de nécrose de la PAM. La préservation de la PAM ne doit pas entraîner des retards à l'initiation des traitements adjuvants.

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 systématique 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 selon les définitions de marges suffisantes pour cancer infiltrant en in situ (cfr chapitre dédié). Pas d'exérèse secondaire en cas d'atypie.

La patiente doit être informée du risque d'exérèse secondaire de la PAM en cas d'atteinte du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire et également du risque de nécrose de la PAM, de perte de la pigmentation, de perte de la projection, de perte de la sensibilité.

## Conduite à tenir chez les femmes porteuse d'implants mammaires

Pour les femmes porteuses d'un implant mammaire et sans signes cliniques au niveau des seins, le suivi préconisé est le suivi habituel dans ce cas : examen clinique des seins annuel, exploration radiologique éventuelle adaptée par échographie +/- IRM (pas de consensus pour la fréquence).

Face à des signes fonctionnels ou physiques (épanchement péri-prothétique, augmentation de volume, douleur, inflammation, masse, ulcération, altération de l'état général) survenant notamment à distance de la phase post-opératoire chez une femme porteuse d'implant mammaire, le diagnostic de LAGC-AIM (Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire) doit être évoqué. ([lien](#))

## Lipofilling et chirurgie

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

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

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

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

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

Le bilan préopératoire, sans antécédent de cancer du sein doit être réalisé dans les 6 mois 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 postopératoire doit être réalisé 1 an après l'intervention avec les mêmes examens du bilan préopératoire selon l'âge, pour rejoindre à 50 ans le dispositif de dépistage du cancer du sein.

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

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

- Une absence de rémission locale, mise en évidence par un examen clinique anormal et/ou un bilan préopératoire radiologique mammaire ACR 3, 4, 5 ou 6;
- Une maladie métastatique non contrôlée;

- Une résection de la tumeur non in sano;
- Un délai de moins de 2 ans après achèvement des traitements locaux;
- Des traitements conservateurs incomplets, que ce soit sur le plan chirurgical, radiothérapie ou médical.

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

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

Dans le cadre de la chirurgie reconstructrice après mastectomie :

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

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

Pour les autres patientes, il n'y a pas de délai à respecter entre la complétion des traitements locaux et l'autogreffe de tissu adipeux. Les carcinomes in situ de haut grade de la femme jeune ne constituent plus une contre-indication à réaliser une autogreffe de tissu adipeux dans un délai de moins de 2 ans après la mastectomie.

### 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 doit être discutée au cas par cas en RCP, ou préférentiellement dans le cadre d'essais thérapeutiques.

A noter que la réalisation d'une radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante peut entraîner une perte d'information pronostique après chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs HER2+ et triple négatives : schéma inversé déconseillé dans ces situations.

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

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

- Carcinome infiltrant avec indication de chimiothérapie néo-adjuvante, radiothérapie et mastectomie avec ou sans conservation de l'étui cutané.
- Indice de performance  $\leq 1$  (OMS).

- Absence de cancer inflammatoire
- Absence de lésion métastatique
- Absence de progression lors de la chimiothérapie néoadjuvante
- Absence de contre-indication à une reconstruction mammaire immédiate par lambeau (comorbidités, morphologie, demande de la patiente...)

## Bibliographie chirurgie

### CHIRURGIE

Bae, S.J. et al. Selective omission of sentinel lymph node biopsy in mastectomy for ductal carcinoma in situ: identifying eligible candidates. *Breast Cancer Res.* 2024 Apr 12;26(1):65.

Reimer T et al Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the **INSEMA** Trial. *N Engl J Med.* 2024 Dec 12.

Gentilini, O. D. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The **SOUND** Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Nov 1;9(11):1557-1564.

Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 **AMAROS**): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10.

Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The **ACOSOG Z0011** (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 918–26.

Sávolt, Á. et al. Eight-year follow up result of the **OTOASOR** trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Apr;43(4):672-679.  
De Boniface Jana et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med.* 2024 Apr 4;390(13):1163-1175.

Montagna G, et al. Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With Residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The **OPBC-05/ICARO** Study. *J Clin Oncol.* 2024 Nov 7:JCO2401052.

Bonneau, C., Hequet, D., Estevez, J. P., Pouget, N. & Rouzier, R. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Aug;41(8):998-1004

Cadle, A. S. et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1072-8.

Classe, J.-M. et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the **GANEA 2** study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(2):343-352.

Barrio, A. V. et al. Nodal Recurrence in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Sentinel Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy-A Rare Event. *JAMA Oncol.* 2021 Dec 1;7(12):1851-1855.

Lim, S. Z. et al. Long-term outcome in patients with nodal-positive breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 203, 95–102 (2024).

Montagna, G. et al. Abstract GS4-02: Oncological Outcomes Following Omission of Axillary Lymph Node Dissection in Node Positive Patients Downstaging To Node Negative with Neoadjuvant Chemotherapy: the **OPBC-04/EUBREAST-06/OMA** study. *Cancer Res.* 83, GS4-02 (2023).

Cavalcante, F. P. et al. Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: an evidence-based review and recommendations for current practice. *Chin. Clin. Oncol.* 12, 6–6 (2023).

Garcia-Tejedor, A. et al. Can we avoid axillary lymph node dissection in N2 breast cancer patients with chemo-sensitive tumours such as HER2 and TNBC? *Breast Cancer Res. Treat.* 185, 657–666 (2021).

Guo, X. et al. Axillary lymph node dissection in triple-negative or HER2-positive breast cancer patients with clinical N2 achieving pathological complete response after neoadjuvant therapy: Is it necessary? *Breast Edinb. Scotl.* 73, 103671 (2024).

Curigliano, G. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 34, 970–986 (2023).

Mailhot Vega, R. et al. Axillary surgery efficacy for patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy on NSABP B40 and B41. *J. Clin. Oncol.* 41, 524–524 (2023).

Boughey, J. C. et al. Changes in Surgical Management of the Axilla Over 11 Years - Report on More Than 1500 Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy on the Prospective **I-SPY2** Trial. *Ann. Surg. Oncol.* 30, 6401–6410 (2023).

Aguilar-Villanueva, S., Rocha, J. E. B., Arias, N. E., Galeana, P. C. & Nuñez, C. G. SEntinel lymph Node biopsy for sTAgging N2-N3 her2neU+ and tRiple negative breast cancers that unDergo nEoadjuvant systemic therapy. (**SENTAURIDE**). *Eur. J. Surg. Oncol.* 50, (2024).

Fayanju, O. M. et al. Extent of axillary surgery in inflammatory breast cancer: a survival analysis of 3500 patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 180, 207–217 (2020).

Jung, J. et al. Validating the ACOSOG Z0011 Trial Result: A Population-Based Study Using the SEER Database. *Cancers* 12, 950 (2020).

Kuemmel, S. et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann. Surg.* 276, e553–e562 (2022).

Jung, J. G. et al. No axillary surgical treatment for lymph node-negative patients after ultrasonography [**NAUTILUS**]: protocol of a prospective randomized clinical trial. *BMC Cancer* 22, 189 (2022).

Van Roozendaal, L. M. et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (**BOOG 2013-08**). *BMC Cancer* 17, 459 (2017).

Henke, G. et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (**TAXIS**): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. *Trials* 19, 667 (2018).

Tausch, C. et al. Trends in use of neoadjuvant systemic therapy in patients with clinically node-positive breast cancer in Europe: prospective **TAXIS** study (OPBC-03, SAKK 23/16, IBCSG 57-18, ABCSG-53, GBG 101). *Breast Cancer Res. Treat.* 201, 215–225 (2023).

Heidinger, M. et al Tailored axillary surgery – A novel concept for clinically node positive breast cancer. *Breast Off. J. Eur. Soc. Mastology* 69, 281–289 (2023).

NRG Oncology/**NSABP B-51/RTOG 1304**: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). | *Journal of Clinical Oncology*.

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.TPS600](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS600).

Goyal, A. et al. Abstract OT1-04-01: **ATNEC**: A multi-centre, randomised trial investigating whether axillary treatment can be avoided in T1-3N1M0 breast cancer patients with no residual cancer in the lymph glands after neoadjuvant chemotherapy (clinicaltrials.gov: nct04109079). *Cancer Res.* 82, OT1-04–01 (2022).

Garcia-Tejedor, A. et al. Axillary lymph node dissection versus radiotherapy in breast cancer with positive sentinel nodes after neoadjuvant therapy (**ADARNAT** trial). *Front. Oncol.* 13, 1184021 (2023).

Chung, A., Gangi, A., Amersi, F., Zhang, X. & Giuliano, A. Not Performing a Sentinel Node Biopsy for Older Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *JAMA Surg.* 150, 683 (2015).

Shubeck, S. P., Morrow, M. & Dossett, L. A. De-escalation in breast cancer surgery. *NPJ Breast Cancer* 8, 25 (2022).

Gaillard, T. et al. Rethinking surgical revisions: impact of the MonarchE trial on axillary dissection in hormone-positive HER2-negative early breast cancer patients potentially eligible for abemaciclib. *Br. J. Cancer* 130, 1141–1148 (2024).

Mittendorf, E. A., King, T. A. & Tolaney, S. M. Impact of RxPONDER and monarchE on the Surgical Management of the Axilla in Patients With Breast Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 40, 3361–3364 (2022).

## CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE

Galimberti V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast.* 2017 Aug;34 Suppl 1(Suppl 1):S82-S84.

Galimberti V, et al P. Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2018 Dec;25(13):3849-3857.

Weber WP et al J. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. *Breast.* 2022 Jun;63:123-139.

Goncalves R et al. The oncological safety of autologous fat grafting: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2022 Apr 11;22(1):391.

Lo Torto F et al. Autologous Fat Grafting (AFG): A Systematic Review to Evaluate Oncological Safety in Breast Cancer Patients. *J Clin Med.* 2024 Jul 26;13(15):4369.

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-de-nouvelles-donnees-sur-la-surveillance-des-implants-mammaires>

## CANCER DU SEIN AVANCE: maladie oligometastatique et TLR

Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1380–8.

Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIME Trial. *Ann Surg.* 2019 Jun;269(6):1163–9.

Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018 Oct;25(11):3141–9.

Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol.* 2020 Jun 1;38(18\_suppl):LBA2–LBA2.

A. Abo-Touk N. The Benefit of Locoregional Surgical Intervention in Metastatic Breast Cancer at Initial Presentation. *Cancer Res J.* 2016;4(2):32.

Shien T, Hara F, Aogi K, Yanagita Y, Tsuneizumi M, Yamamoto N, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group study JCOG1017. *J Clin Oncol.* 2023 Jun;41(16\_suppl):523–523.

Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. *Breast Edinb Scotl.* 2021 Aug;58:173–81.

Ren C, Sun J, Kong L, Wang H. Breast surgery for patients with de novo metastatic breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2024 Jan;50(1):107308.

Zhou W, Yue Y, Xiong J, Li W, Zeng X. The role of locoregional surgery in de novo stage IV breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2024 Jun;102784.

Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Mazouni C, et al. Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019 Feb;26(2):356–65.

Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Rivera S, et al. Radiation therapy to the primary tumor for de novo metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. *Radiother Oncol.* 2020 Apr;145:109–16.

Hotton J, Lusque A, Leufflen L, Campone M, Levy C, Honart JF, et al. Early Locoregional Breast Surgery and Survival in de novo Metastatic Breast Cancer in the Multicenter National ESME Cohort. *Ann Surg.* 2023 Jan 1;277(1):e153–61.

## CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MÉDICAUX ADJUVANTS

### Généralités sur le traitement systémique adjuvant du cancer du sein

#### **Le parcours de prise en charge adjuvante doit comprendre :**

- la remise d'un plan personnalisé de traitement
- la validation de la prise en charge lors de RCP
- un respect des délais optimaux de prise en charge (IQSS INCA)

([https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2023/03/Rapport-IQSS-Cancer-du-sein-Indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-\\_2022.pd](https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2023/03/Rapport-IQSS-Cancer-du-sein-Indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-_2022.pd))

=> délai entre la 1<sup>ère</sup> chirurgie et le 1<sup>er</sup> traitement complémentaire :

Inférieur à 6 semaines si le 1<sup>er</sup> traitement complémentaire est une chimiothérapie ;

Inférieur à 12 semaines si le 1<sup>er</sup> traitement complémentaire est une radiothérapie.

=> délai entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et le début de la radiothérapie : inférieur à 6 semaines

- une consultation d'oncogénétique si indication classique ou théranostique
- une information concernant l'impact du parcours sur la fertilité pour les femmes en âge de procréer avec recours à une consultation d'onco-fertilité si besoin
- une évaluation des besoins en soins de supports et la proposition de soins de supports adaptés

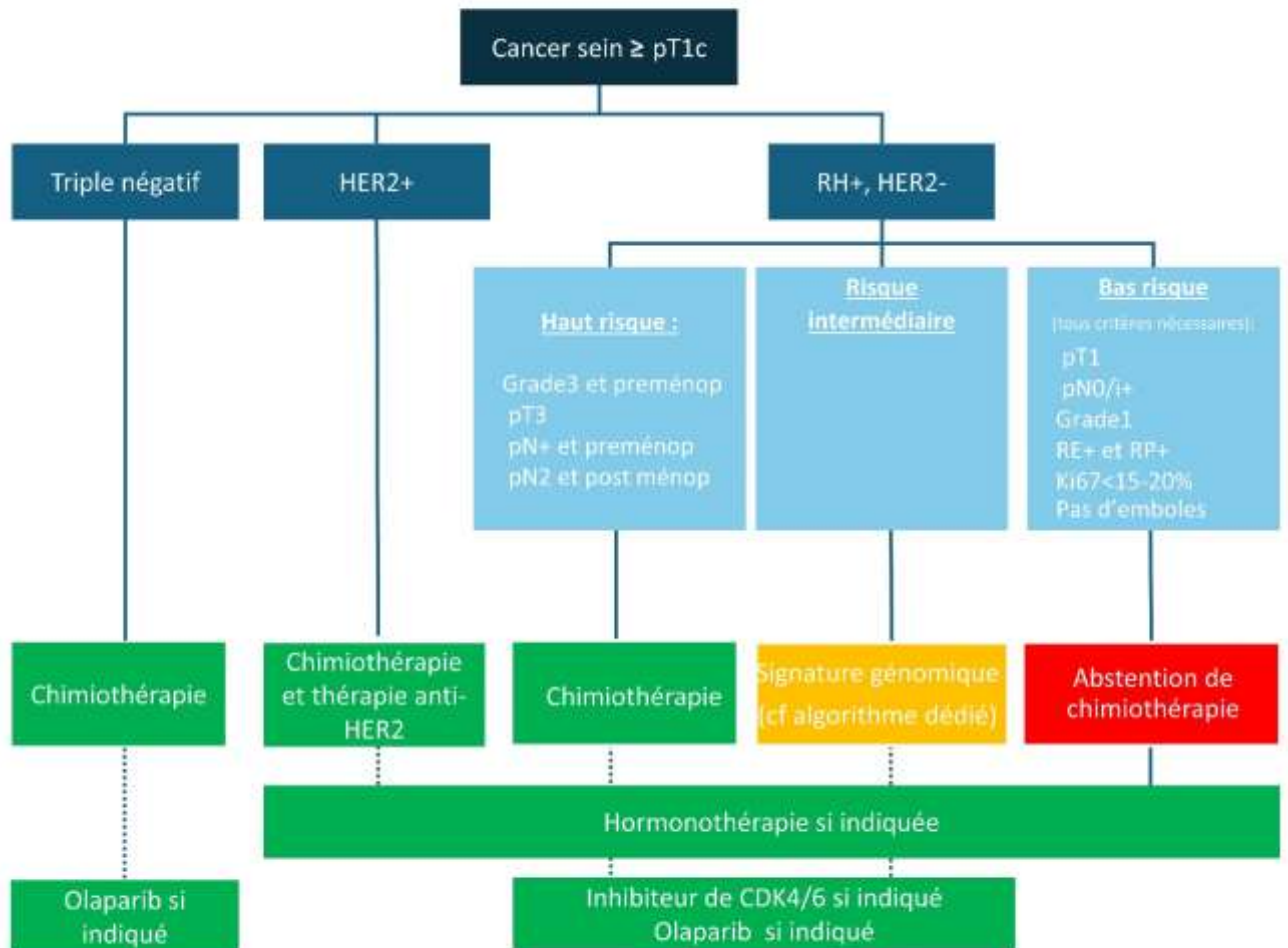
L'indication des traitements systémiques est guidée par les facteurs de risques cliniques et anatomopathologiques tels que décrits dans les Figures ci-dessous.

Une attention particulière doit être portée en vue d'une éventuelle adaptation des traitements systémiques :

- chez le sujet âgé : score G8 systématique, recours potentiel à un avis onco-gériatrique
- chez les sujets fragiles : prise en compte des comorbidités / comédications

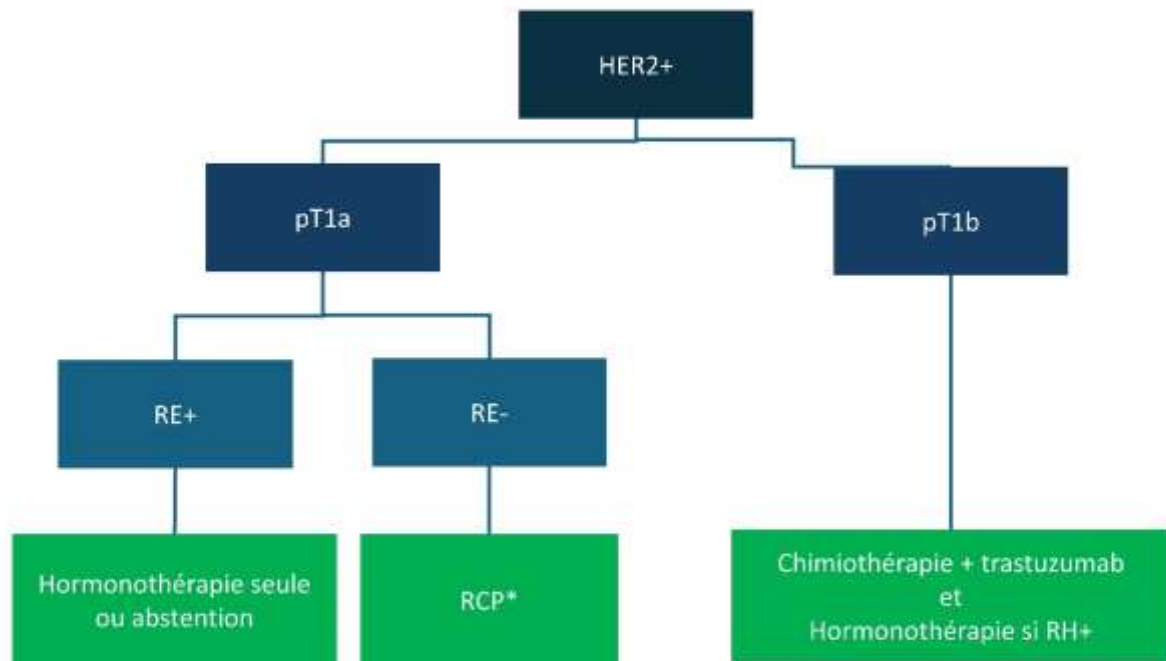
Indication de traitement systémique en situation adjuvante pour cancer du sein  $\geq$ pT1c

Indication de traitement systémique en situation adjuvante pour cancer du sein  $\geq$ pT1c



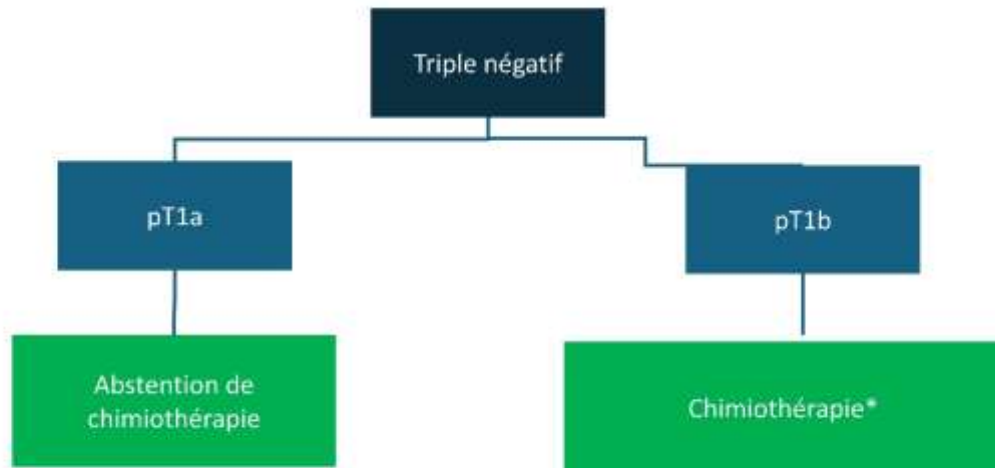
Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0

**Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 HER2+**



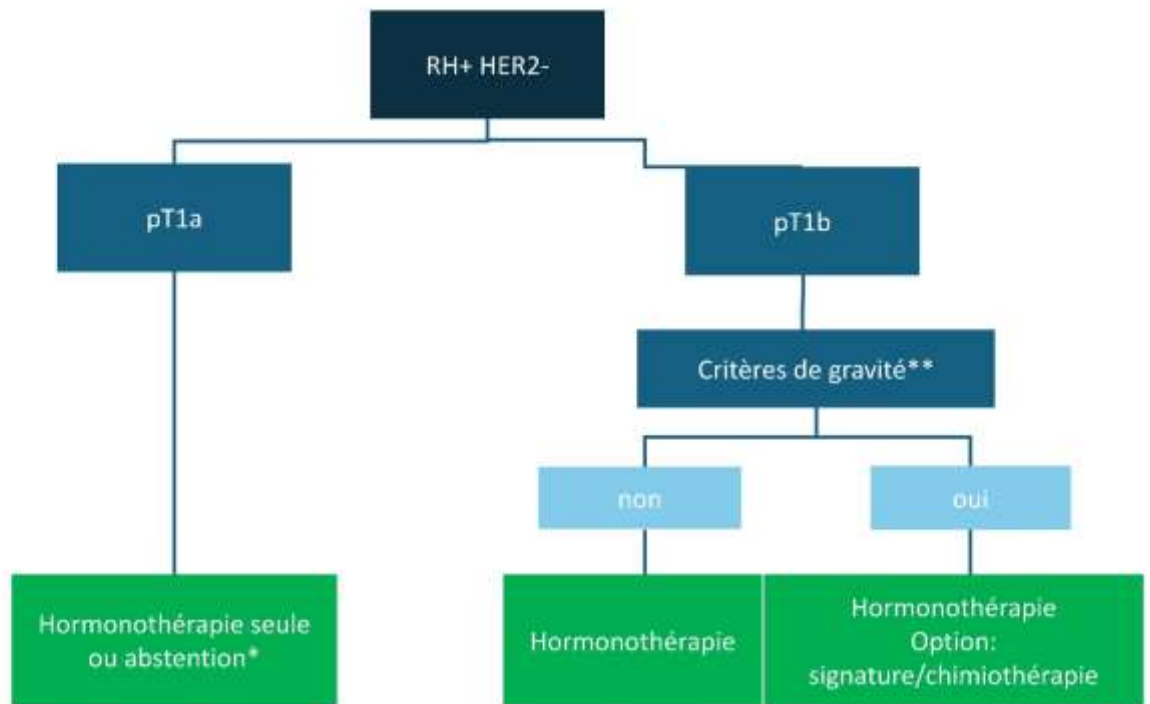
\*: Critères de gravité pour les T1a HER2+ : KI67>20%, RH-, présence d'embolies, grade 3, non ménopausée

**Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 Triple négatif**



*\*Abstention pour formes rares de bon pronostic (voir chapitre dédié)*

Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 RH+ HER2-



\*: Critères d'abstention pour les T1a: grade 1-2; RE/RP élevés

\*\*Critères de gravité pour les T1b: prolifération élevée : KI67>20%, RP-, non ménopausée, grade 3

\*et\*\* : accord d'experts

## Type de chimiothérapie et blocage HER2 en situation adjuvante

<b>TRIPLE NEGATIF ADJUVANT</b>	
<b>Standard</b>	<b>Options</b>
Dose-dense: 4 cycles de AC60/E90C600 q 14 jours suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause	<p><b>pT1 pN0:</b> EC standard q 3 semaines x 3-4 cycles, puis 3-4 cycles de taxanes  <b>Carboplatine si N+</b> en combinaison au paclitaxel si forme grave</p> <p>Capécitabine métronomique (650mg/m2 en continu pendant 1 an) post séquentiel adjuvant pour des formes graves (<a href="#">SYSUCC</a>)</p>
<p><b>Femme âgée ≥ 70 ans :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 Docétaxel+ Cyclophosphamide q3w</li> <li>- 4 AC q3w</li> </ul>	<p><b>Femme âgée ≥ 70 ans :</b></p> <p>si très bon état général (G8 &gt;= 14) et après évaluation oncogériatrique : schéma séquentiel ou 6 Docétaxel+ Cyclophosphamide                      12 taxol hebdomadaire (accord d'expert : Biganzoli, Lancet Oncol 2021)</p>

<b>HER2+, ADJUVANT</b>	
<b>Standard</b>	<b>Options</b>
<p>4 EC90-100/AC suivis de 4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 1 an au total (18 injections au total)</p> <p>Si <b>pT1pN0</b> : 12 injections de Paclitaxel 80 hebdomadaire + Trastuzumab 1 an (schéma Tolaney)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 EC puis 3 cycles de taxanes + trastuzumab</li> <li>- <b>pN+</b> : 4 EC puis 4 cycles de taxanes + trastuzumab ET pertuzumab (si remboursement possible)</li> <li>- <b>si CI aux anthracyclines:</b> 4 Docétaxel+ Cyclophosphamide + trastuzumab (schéma Jones)</li> <li>- <b>En cas d'exposition antérieure ou CI aux anthracyclines:</b> 4-6 Docétaxel 75+ cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou 6 Docétaxel 75 + carboplatine AUC5 +Trastuzumab</li> <li>- Si N+/prolifération élevée : schéma dose-dense</li> </ul>
<p><b>Femme âgée ≥ 70 ans</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 Docétaxel+ Cyclophosphamide + trastuzumab</li> <li>- 12 taxol hebdomadaire+ trastuzumab</li> </ul>	<p><b>Femme âgée ≥ 70 ans</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si en très bon état général (G8 &gt;= 14) et après évaluation oncogériatrique : séquentiel+ trastuzumab</li> <li>- Si altération de l'état gériatrique : trastuzumab monothérapie (associée à une hormonothérapie si RH+)</li> </ul>

<b>LUMINAUX, RH+ HER2- ADJUVANT</b>	
<b>Standard</b>	<b>Options</b>
<p>3-4 EC 100 ou 4 AC60 suivis de 3-4 cycles de docétaxel q 3 semaines ou 9-12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause</p> <p><b>Chez les N+ :</b> Dose-dense : 4 cycles de AC60/E90C600 q 14 jours suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause</p>	<p>4-6 Docétaxel (ou w paclitaxel) + Cyclophosphamide (CI aux anthracyclines, fragilité) ( ref: Plan B , DOI: <a href="#">10.1200/JCO.18.00028</a> ; Jones: DOI: <a href="#">10.1200/JCO.2006.06.5391</a>)</p>
<p><b>Femme âgée ≥ 70 ans :</b> La référence reste l'hormonothérapie sans chimiothérapie</p>	<p><b>Femme âgée ≥ 70 ans :</b> si haut risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 Docétaxel+ Cyclophosphamide</li> <li>- 4 AC</li> <li>- si en très bon état général (G8 &gt;= 14) et après évaluation oncogériatrique : schéma séquentiel ou 6 Docétaxel+ Cyclophosphamide</li> <li>- 12 taxol hebdomadaire (accord d'expert : Biganzoli, Lancet Oncol 2021)</li> </ul>

### Signature génomique

La **Haute Autorité de Santé (HAS)** a actualisé ses recommandations en 2023 concernant l'utilisation des tests génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- à un stade précoce ([HAS – Recommandations 2023](#)).

Points clés des Recommandations HAS 2023 :

**1. Population Éligible :**

Femmes atteintes de cancers du sein invasifs, RH+, HER2-, avec un envahissement ganglionnaire limité (N0 ou N1 avec 1 à 3 ganglions atteints).

**2. Objectifs :**

Identifier les patientes à faible risque génomique afin d'éviter une chimiothérapie inutile

**3. Tests Recommandés :**

Les signatures **ONCOTYPE DX** (LoE : IA), **ENDOPREDICT** (LoE : IB), **MAMMAPRINT** (LoE : IA), et **PROSIGNA** (LoE : IB), sont validées pour cette indication. Leur interprétation doit s'intégrer à une évaluation clinique et pathologique globale. Les Magee equations peuvent être une aide à la décision.

**4. Multidisciplinarité :**

La prescription et les résultats des tests doivent être discutés dans le cadre de RCP

### Limites

- Les **patientes âgées (>70 ans)** sont sous représentées dans les études d'intérêt des signatures génomiques et l'ajout de chimiothérapie à l'hormonothérapie ne semble pas apporter de bénéfice significatif dans cette population globale non stratifiée sur l'état de fragilité. Une signature

génomique peut se discuter chez des patientes sans signal de fragilité (G8 >14) et à haut risque clinique mais doit être confronté à la prédiction de survie de *age gap decision tool* (<https://agegap.shef.ac.uk/>).

- Les patientes présentant des **micrométastases ganglionnaires (N1mi) ou cellules isolées (i+)** sont également sous représentées dans les études de désescalade de la chimiothérapie grâce aux signatures génomiques. Toutefois, une signature génomique peut être réalisée dans ce contexte chez les femmes ménopausées et se discuter chez les non ménopausées dans une analyse globale du risque.

### Interprétation des résultats

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

- **Si pN0**

- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes **ménopausées** si test génomique :

=> **risque élevé** (RS>25, Epcin et Prosigna : haut risque)

=> Prosigna **intermédiaire avec risque de récurrence à distance >10 % à 10 ans**

- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes **non ménopausées** si test génomique :

=> **risque élevé** (RS≥21, Epcin élevé, Prosigna haut risque)

=> risque **intermédiaire** et

RS: 16-21 et haut risque clinique

Ou Prosigna: risque à distance >10 % à 10 ans

- **Si pN1**

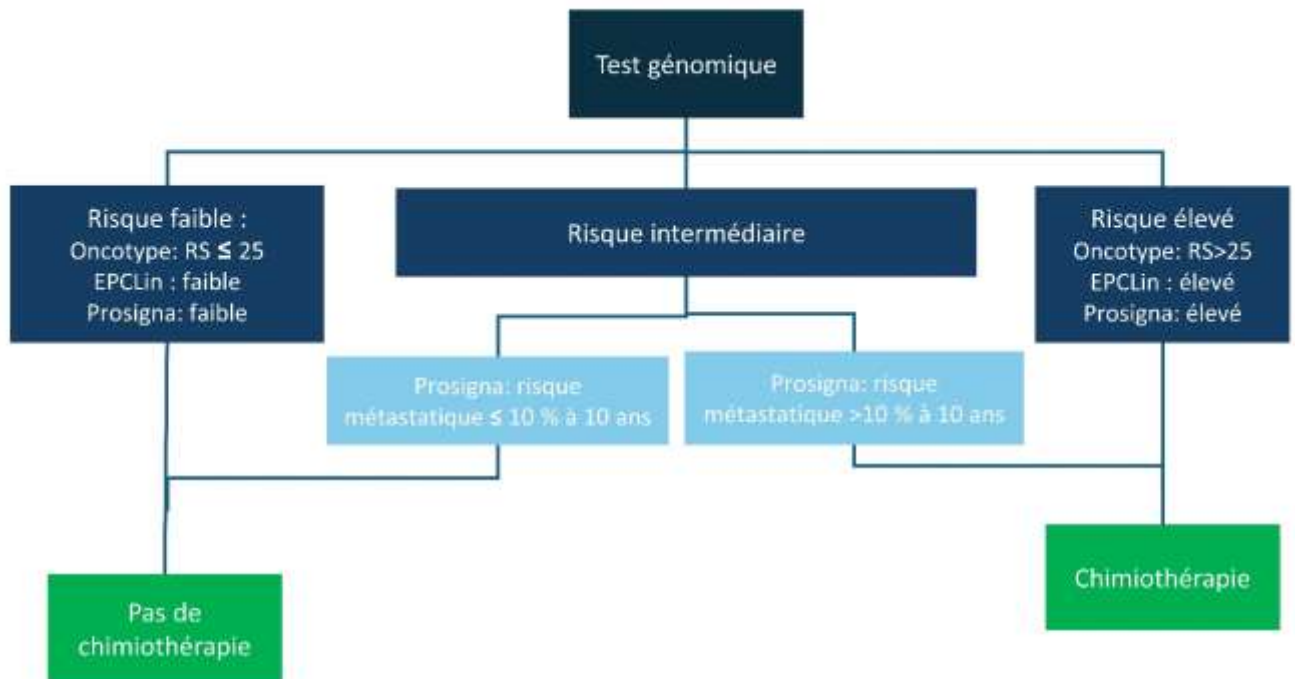
- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes **ménopausées** si test génomique :

=> **risque élevé** (RS>25, Epcin et Prosigna : haut risque)

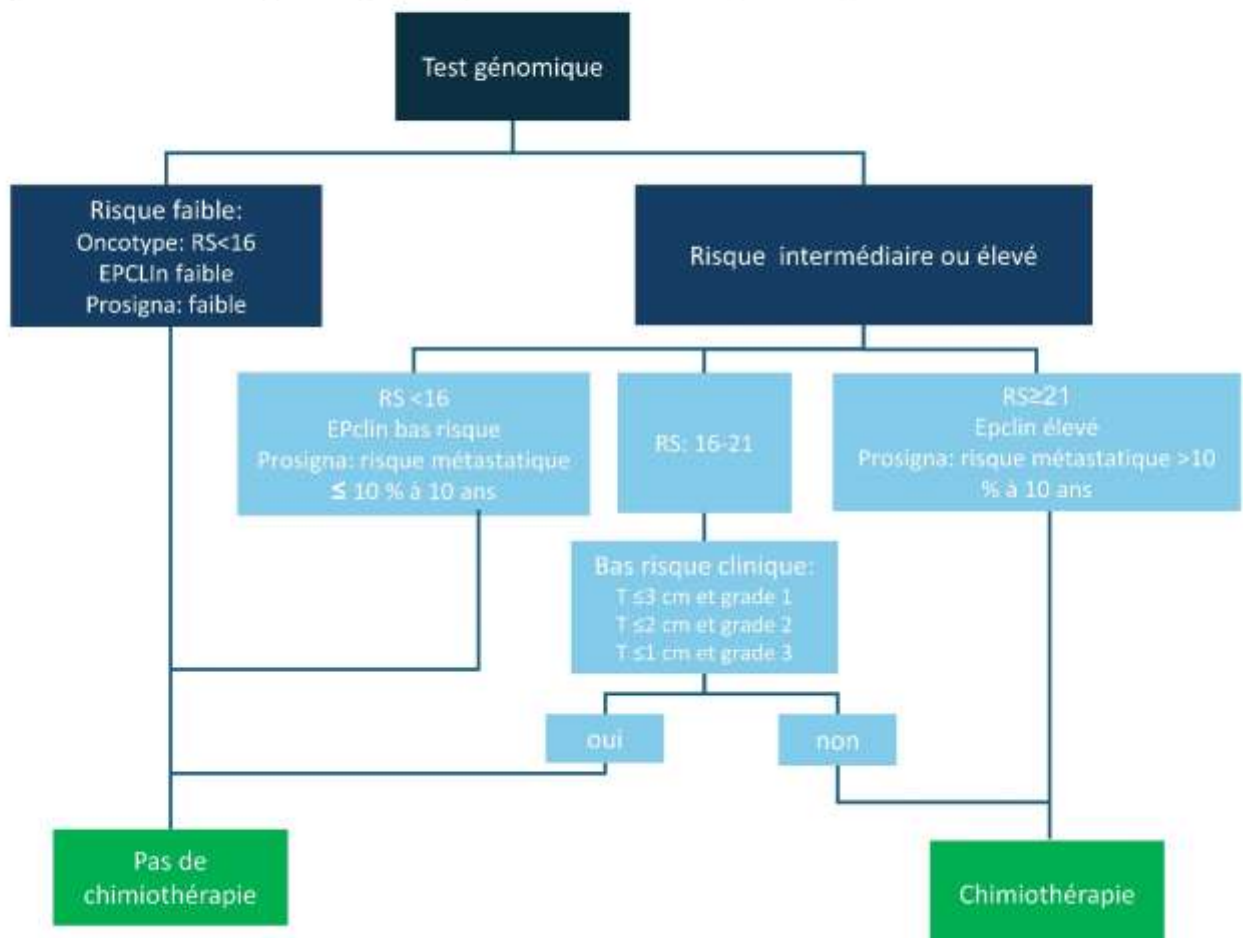
=> Prosigna **intermédiaire avec risque à distance >10 % à 10 ans**

- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes **non ménopausées quel que soit le le score de risque (pas de signature indiquée)** (RxPonder, Mindact)

**Adjuvant, RH+, HER2-: Signature génomique, femmes ménopausées, pN0, pN1**



**Adjuvant, RH+, HER2-: Signature génomique, femmes non ménopausées, pN0**



## Hormonothérapie adjuvante

### Recommandations générales

- Toute patiente qui se voit prescrire une hormonothérapie doit **être informée par le médecin prescripteur** de l'intérêt, des modalités de prise, des effets secondaires potentiels de ce traitement et de leur prévention.
- L'absence de contre-indication et d'interaction médicamenteuses sera vérifiée par le prescripteur.
- Des mesures d'aide à l'adhérence thérapeutique seront proposées si disponibles. Par exemple, des livrets d'information sur l'hormonothérapie à destination des patientes existent : [https://cdn.curie.fr/media/ckeditor\\_pdf/Livret-hormonotherapie-2024\\_0.pdf](https://cdn.curie.fr/media/ckeditor_pdf/Livret-hormonotherapie-2024_0.pdf).

### Recommandations INCa 2025

Les indications et les modalités d'hormonothérapie adjuvante dépendent de la biologie tumorale, du stade et du statut ménopausique au diagnostic.

L'indication et le type d'hormonothérapie adjuvante ne sont pas influencés par le statut HER2.

Les règles de bon usage des médicaments (dont les précautions d'emploi et les contre-indications) sont répertoriées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités et sont disponibles sur la base de données publique des médicaments<sup>[1]</sup> ou sur le site de l'EMA (agence européenne des médicaments).

Les 3 IA (anastrozole, létrozole et exémestane) sont utilisables cliniquement de manière interchangeable.

Pour les patientes ayant un cancer du sein invasif RE+ ( $\geq 10\%$ ), le recours à une hormonothérapie adjuvante est recommandé. Pour les patientes ayant un cancer pT1aNO, le rapport bénéfice/risque d'une hormonothérapie adjuvante doit être discuté avec possibilité d'abstention[2].

Pour les patientes ayant un cancer pT1bNO, le rapport bénéfice/risque d'une hormonothérapie adjuvante peut être discuté, en particulier chez les patientes âgées.

Pour les patientes ayant un cancer du sein invasif RE+ ( $>1\%$  et  $\leq 9\%$ ), le recours à une hormonothérapie adjuvante peut être discuté au cas par cas, en particulier si RP  $\geq 10\%$  et/ou profil moléculaire luminal

---

[1] La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

[2] Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, Denkert C, Poortmans P, Weber WP, Thürlimann B; St Gallen Consensus Conference Panelists 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023 Nov;34(11):970-986. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017. Epub 2023 Sep 6. Erratum in: *Ann Oncol.* 2025 Mar;36(3):351. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.001. PMID: 37683978.

[3] Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Puztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101773.

### Modalités de prescription

- Tamoxifène (Nolvadex®) 20mg : 1 cp/jour en continu, per os, de préférence le soir (entre 18h et minuit) (doi:10.1016/j.ebiom.2024.105141)
- Inhibiteurs de l'aromatase (IA)
  - Anastrozole (Arimidex®), 1 mg : 1cp/jour en continu, per os.
  - Létrozole (Femara®), 2.5mg : 1cp/jour en continu, per os.
  - Exémestane (Aromasine®), 25 mg : 1cp/jour en continu, per os.
- Agonistes de la LH-RH :
  - Goséréline (Zoladex®) : en injection sous-cutanée, /28 jours
  - Leuproréline (Enantone®) : en injection sous-cutanée ou intra-musculaire, /28 jours
  - Triptoréline (Decapeptyl®) : intra-musculaire, / 28 jours

En situation adjuvante, l'hormonothérapie par tamoxifène doit débuter après la fin de la radiothérapie en raison du risque potentiel de toxicité cutanée et pulmonaire (Pierce 2005; Yavas 2013).

L'hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase (IA) et /ou agonistes de la LH-RH peut être démarrée en même temps que la radiothérapie, car leur utilisation concomitante ne semble pas augmenter la toxicité de la radiothérapie (Azria 2010 ; Ishitobi 2014).

Bilan à effectuer avant l'initiation et lors du suivi

### *Tamoxifène*

- Echographie pelvienne et examen gynécologique de référence obligatoire puis examen gynécologique annuel. Pas d'échographie pelvienne systématique dans le suivi. En revanche, elle est indiquée si symptômes gynécologiques comme des métrorragies.
- NFS à l'initiation
- Bilan lipidique à l'initiation puis selon contexte clinique (pour le risque de stéatose hépatique et hypertriglycéridémie)
- Bilan hépatique à l'initiation puis au minimum tous les 2 ans selon contexte clinique (pour le risque de stéatose hépatique)

### *Anti-aromatases*

- Ostéodensitométrie à l'initiation puis /18 mois à 5 ans en fonction du contexte (cf paragraphe santé osseuse)
- Bilan lipidique à l'initiation puis annuel
- 25-OH-D3 à l'initiation puis selon contexte
- NFS à l'initiation

### *Agonistes de la LH RH*

- ostéodensitométrie à l'initiation puis /18 mois à 5 ans en fonction du contexte (cf paragraphe santé osseuse)
- 25-OH-D3 à l'initiation puis selon contexte

Indications : Patiente non ménopausée

C'est le statut « non ménopausée » pré-chimiothérapie qui est pris en compte pour le type d'hormonothérapie. L'aménorrhée chimio-induite ne suffit pas comme critère de ménopause.

### **Recommandations INCa 2025**

Pour les patientes non ménopausées, une hormonothérapie adjuvante comportant l'association d'un agoniste de la LH-RH à un IA est recommandée en cas :

- D'indication de chimiothérapie.
  - De haut risque clinique. (Grade A)
- n Pour les patientes non ménopausées ayant un cancer du sein à faible risque clinique, une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou une association d'un agoniste de la LH-RH à un IA peut être proposée pour une durée de 5 ans. (Grade A)
- n Pour les patientes non ménopausées et en cas d'intolérance aux IA, l'association d'un agoniste de la LH-RH au tamoxifène peut être proposée. La durée de traitement recommandée par agoniste de la LH-RH est alors de 5 ans avec une durée minimale de 2/3 ans. (Grade A)

- n Pour les patientes non ménopausées à haut risque clinique ayant reçu une association d'agoniste de la LH-RH + IA pendant 5 ans, une extension de l'hormonothérapie adjuvante peut être proposée en cas de stade II-III pour une durée totale de 7 à 10 ans. (Avis d'experts)
  
- n Pour les patientes non ménopausées à haut risque clinique ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène ± agoniste de la LH-RH, une extension à 10 ans est recommandée :
  - si tamoxifène seul en traitement initial : prolongation par tamoxifène (ou par un IA si la patiente est devenue ménopausée) ; (Grade A)
  - si tamoxifène + agoniste de la LH-RH en traitement initial : prolongation par tamoxifène ou agoniste de la LH-RH + IA. (Avis d'experts)

n La différence de bénéfice entre un schéma par tamoxifène +/- agoniste de la LH-RH et IA + agoniste de la LH-RH peut être évalué par le score CRA (Composite Risk Application - <https://rconnect.dfc.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>)[1] (Grade B)

Pour une patiente de plus de 45 ans devenue aménorrhéique après chimiothérapie, l'adjonction d'un agoniste de la LH-RH à un IA peut être proposée jusqu'à environ 54 ans [1] [2] (Avis d'experts)

---

[1] Les données de la littérature présentes dans la synthèse bibliographique ne catégorisaient pas les résultats en fonction du statut périménopausique.

[2] Rousset Jablonski C. Comment diagnostiquer la ménopause ? RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49(2021) 318-328. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.011>

F.Trémollières et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49(2021) 305-317. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.010>

R.Charles Coombes et al. A randomized trial of Exemestane after two to three years of Tamoxifen Therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N ENGL J MED 350 ;11 (1081- 1092). March 11,2004

---

[1] Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Pinotti G, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 1;34(19):2221-31. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3171. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27044936; PMCID: PMC4962708.

## Indications : Patiente péri- ménopausée

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

- Aménorrhée post chimiothérapie définie par : âge  $\geq$  54 ans ET arrêt des règles  $>$  1 an
- Ménopause spontanée : âge  $\geq$  52 ans ET arrêt des règles  $>$  1 an  
Contrôler les dosages hormonaux (FSH, LH, E2) en cas d'apparition de saignements sous anti-aromatase ou d'autres signes d'imprégnation oestrogénique (glaires cervicales, mastodynies cycliques, leucorrhées physiologiques, etc.).

## Indications : Patiente ménopausée

### Définition : statut au diagnostic

- Aménorrhée  $>$ 12 mois chez une femme  $>$ 45 ans, en l'absence de contraception.  
On peut s'aider de bilans hormonaux chez les femmes hystérectomisées, de l'âge et de la présence ou non de symptômes climatiques. Si le statut ménopausique n'est pas connu du fait d'une contraception hormonale, il est préférable de considérer par défaut la patiente comme non ménopausée
- Annexectomie bilatérale

### Recommandation INCa 2025

- Pour les patientes ménopausées, une hormonothérapie adjuvante par IA est recommandée pour une durée minimale de 5 ans. (Grade A)
- Pour les patientes ménopausées à faible risque clinique, le tamoxifène peut être proposé pour une durée de 5 ans. Le tamoxifène peut aussi être administré de façon séquentielle avec les IA de façon planifiée en cas de faible risque. (Grade A)
- En cas d'intolérance majeure aux IA, le tamoxifène peut être utilisé en substitution en expliquant les bénéfices et les risques d'un tel changement.
- Pour les patientes ménopausées présentant un cancer de stades II-III et ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, une prolongation de l'hormonothérapie jusqu'à 7 à 10 ans est recommandée (après réévaluation du rapport bénéfice/risque à 5 ans). (Grade A)
- L'extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA au-delà de 5 ans pour 2 à 5 ans peut être guidée par le score CTS5 (<https://cts5-calculator.com/>)<sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup> <sup>[3]</sup>
- Les tests génomiques ne sont pas indiqués pour évaluer une extension de l'hormonothérapie adjuvante au-delà de 5 ans<sup>11</sup>.

[1] Shrestha A, Cullinane C, Evoy D, Geraghty J, Rothwell J, Walshe J, McCartan D, McDermott E, Prichard R. Clinical Treatment Score post-5 years as a predictor of late distant recurrence in hormone

receptor-positive breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg.* 2022 Apr 19;109(5):411-417. doi: 10.1093/bjs/znac008. PMID: 35194632.

[2] Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Puzstai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 1;40(16):1816-1837. doi: 10.1200/JCO.22.00069. Epub 2022 Apr 19. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022 Aug 1;40(22):2514. doi: 10.1200/JCO.22.01388. PMID: 35439025.

[3] Le groupe de travail précise que ce score est validé surtout chez les patientes ménopausées ayant reçu un IA.

•

### Chez les hommes

n Il existe peu de données concernant les hommes atteints de cancer du sein et elles n'ont pas été synthétisées dans la présente expertise. Il est à noter que les cancers du sein chez les hommes représentent <1 % des cas cliniques annuels et des inclusions dans les essais cliniques. L'hormonothérapie adjuvante de référence reste le tamoxifène pour 5 ans minimum. Toute autre décision relève d'une discussion en RCP[1]. (Avis d'experts)

---

[1] Hasset MJ et al Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline Summary. *JCO Oncology Practice* 2020; 16 (8): e839-e843 [Volume 16, Number 8 https://doi.org/10.1200/JOP.19.00792](https://doi.org/10.1200/JOP.19.00792)

Venigalla S, Carmona R, Guttman DM, Jain V, Freedman GM, Clark AS, Shabason JE. Use and Effectiveness of Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Men. *JAMA Oncol.* 2018 Oct 1;4(10):e181114. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1114. Epub 2018 Oct 11. PMID: 29800030; PMCID: PMC6233775

Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, Bartlett JM, Gelmon K, Nahleh Z, Bergh J, Cutuli B, Pruneri G, McCaskill-Stevens W, Galow J, Hortobagyi G, Cardoso F. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 20;28(12):2114-22. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5729. Epub 2010 Mar 22. PMID: 20308661; PMCID: PMC2860409. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2860409/>

Indications : prolongation hormonothérapie après 5 ans

#### *Chez les femmes ménopausées :*

Après 5 ans d'IA : poursuite IA envisageable jusqu'à 7-8 ans de traitement, maximum 10 ans, selon le contexte (N+, grade élevé) et la tolérance

Après 5 ans de tamoxifène : proposer anti-aromatase pour 5 ans chez les N+ (MA17)

#### *Chez les femmes non ménopausées :*

Après 5 ans tamoxifène : Si N+ : poursuite du tamoxifène jusqu'à 10 ans maximum ou si ménopausée ; poursuite par 5 ans d'IA

Après 5 ans de SO + IA ou TAM : pas de données de prolongation mais proposer la poursuite d'une hormonothérapie (option du tamoxifène seul ou poursuite double blocage) jusqu'à 7 -10 ans de traitement selon le contexte (N+, grade élevé...) et tolérance

#### Inhibiteur de PARP en adjuvant

##### AMM de l'Olaparib

Indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

##### Population cible

Patients présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1* et/ou *BRCA2*, traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante et présentant des critères suivant (étude OlympiA) :

##### *Cancer du sein triple négatif :*

- Après chimiothérapie néoadjuvante : si non en pCR
- Après chimiothérapie adjuvante : si pT2 ou  $\geq$ pN1

##### *Cancer sein RH+, HER2 non amplifié :*

- Après chimiothérapie néoadjuvante : si non en pCR ET score CPS-EG $\geq$ 3 (*calcul score CPS- EG : disponible sur le site du MD Anderson : <https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=bcnt>*)
- Après chimiothérapie adjuvante : si  $\geq$  4 N+

##### Modalités

Dosage : 300mgX2/jour pendant 12 mois, à débiter après la radiothérapie.

Dans les cancers du sein RH+ rentrant dans les indications d'un inhibiteur de CDK4/6, l'olaparib reste à privilégier (gain en survie globale pour l'olaparib dans OlympiA, pas de gain en survie globale mis en évidence jusqu'à présent pour les inhibiteurs de CDK dans ce contexte).

Dans les cancers du sein RH+ rentrant dans les indications d'un inhibiteur de CDK4/6 : il n'y a pas de données sur l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 après 1 an d'olaparib : ceci peut éventuellement être discutée en RCP.

## Inhibiteurs CDK 4/6 en adjuvant : Abémaciclib (MonarchE) et Ribociclib (NATALEE)

### Abémaciclib adjuvant

**AMM** : en association avec une hormonothérapie chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute ».

#### **Indication :**

- $\geq$ pN2+
- pN1 et [grade 3 ou pT3+]  
En situation néoadjuvante : ces critères peuvent être évalués sur le stade initial ou après chimiothérapie.

**Durée** : 2 ans

**Dose** : 150 mgX2/jour en continu, à débiter après la radiothérapie

### Ribociclib adjuvant

**AMM** : en association avec une hormonothérapie chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, à haut risque de rechute ».

#### **Indication : SOUS RESERVE DU REMBOURSEMENT, NON ACCORDE fin 2025**

- $\geq$ pN1
- $\geq$ pT3
- pT2N0 et [Grade3 ou Grade 2 + Ki67>20% ou Oncotype DX  $\geq$  26 ou haut risque sur signature génomique]

**Durée** : 3 ans

**Dose** : 400mg/jour, 3 semaines sur 4, à débiter après la radiothérapie

**NB**: Le ribociclib n'a aucune indication en situation adjuvante, même après chimiothérapie néoadjuvante. (Grade A)

## Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase adjuvante

## Indication

Les bisphosphonates peuvent être proposés en situation adjuvante chez les patientes ménopausées (incluant les patientes sous analogues de la LH-RH) et à haut risque de récurrence, préférentiellement pour les patientes RH+, indépendamment du statut RH et HER2 (Dhesy-Tind et al 2017, Méta-analyse EBCTCG 2015).

Une aide pour évaluer le bénéfice des bisphosphonates en adjuvant est disponible sur : NHS PREDICT tool (basé sur les résultats de la méta-analyse EBCTCG 2015 : <https://breast.predict.cam/tool>).

## Traitement

- zolédronate (4 mg iv/semestrielle), durée : 3 ans
- clodronate (1600 mg/j) (à noter que l'efficacité du clodronate n'a pas été testée chez les patientes sous IA), durée : 2- 3 ans. N'a pas d'AMM pour la protection osseuse.
- Nécessité de corriger une insuffisance ou carence vitaminique D.
- Nécessité d'un apport journalier calcique de 800 à 1200 mg/jour (si apport de calcium en supplémentation per os respecter les 2 heures d'intervalle entre bisphosphonates et calcium)

## Précautions

Avant la mise en place du bisphosphonate :

- Bilan dentaire préalable systématique,
- Bilan biologique (fonction rénale et calcémie)

Pendant le traitement :

- Bilan biologique avant chaque injection de zolédronate : fonction rénale

**Aucune indication de dénsumab en situation adjuvante dans les cancers du sein** en dehors du traitement d'une ostéoporose avérée (ou essai clinique).

# RADIOTHERAPIE des FORMES INFILTRANTES

## Indications après chirurgie première

1/ Après **chirurgie conservatrice** (avec berges saines et résultat esthétique satisfaisant): (*Arbre décisionnel 1*)

\* La référence est une irradiation adjuvante de l'ensemble du sein.

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

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

\* pT3-T4

\* Deux facteurs parmi : âge < 40 ans, pT2, embolies, grade III/triple négatif

\* Berges *latérales* atteintes (exérèse R1)

\* pN+ (macro)

3/ Indications pour les **aires ganglionnaires** après geste axillaire (*Arbre décisionnel 3*):

sous réserve du respect des contraintes dosimétriques et selon la balance bénéfices risques :

- **Ganglion sentinelle :**

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

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

- Tumeur classée pT3

- ou présence de 2 critères ou + : âge ≤ 40 ans, pT2, embolies, grade III

- \* pN+ macrométastatique en l'absence de curage : irradiation de l'ensemble des aires ganglionnaires (CMI, niveaux I à IV, interpectoral) (pas le niveau I si au moins 6 GS retirés)

- **Curage axillaire** (sous réserve d'un nombre minimal de ganglions examinés ≥ 6) :

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

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

- Tumeur classée pT3

- ou présence de 2 critères ou + : âge ≤ 40 ans, pT2, embolies, grade III

- \*pN+ macrométastatique : CMI, niveaux 2 à 4 (aires sus, sous claviculaires et interpectorales en jonction avec le curage axillaire)

- + niveau I (axillaire inférieur) si :

- Envahissement ganglionnaire > 50 % du curage

- Ou nombre de ganglions examinés insuffisants (<6 ganglions au curage)

## Définition des volumes et fractionnement

### Définition des volumes

- **Volumes cibles :**

- Totalité de la glande mammaire incluant les possibles prolongements glandulaires axillaires (ESTRO 2015)

- Lit tumoral : basé sur l'examen clinique initial pré-opératoire (schéma), l'imagerie pré-opératoire (mammo-échographie, IRM, scanner), le compte-rendu opératoire et les clips, le CR anatomopathologique (taille tumorale, berges).

- Paroi thoracique : incluant le tissu sous cutané et la cicatrice après mastectomie totale. En cas de cicatrice étendue au-delà de la région anatomique du sein traité, en l'absence d'atteinte cutanée et si la tumeur était à distance de la cicatrice on pourra omettre la partie de la cicatrice correspondante (ESTRO 2015)

- **Contourage des volumes cibles (à adapter au cas par cas selon le type de chirurgie) :**
  - Situation post-opératoire sans prothèse : recommandations ESTRO 2016
  - Situation post-opératoire avec prothèse (recommandations ESTRO 2019 : en cours de validation)
  - Cas particulier : DLI (décubitus latéral isocentrique) (atlas Cancer Radiothérapie 2020)

Comme indiqué dans les recommandations de l'EANM le [18F]FDG PET/CT est une aide pour la définition des volumes lorsque pratiqué dans les indications de bilan d'extension initial.

- **Contourage des OAR (à adapter en fonction des volumes cibles) selon le RECORAD 2021.**
- En cas d'irradiation du sein/paroi : contourer au minimum Cœur, poumon ipsilateral, controlateral, poumons, canal médulaire, sein controlatéral,
- En cas d'irradiation ganglionnaire : contourer au minimum Cœur, poumon ipsilateral, controlateral, poumons, canal médulaire, sein controlatéral, œsophage, thyroïde

## Dose et fractionnement

- Le Traitement **hypofractionné modéré** est le standard: 40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy, 5 jours par semaine sur 3 semaines (schéma de référence essai START B/ HypoG-01) +/- boost.
  - Le schéma de référence pour le boost est hypofractionné en simultané intégré (48 Gy en 15 fraction) (Ref : RTOG1005/ Import High/ RECORAD2025). Le boost en séquentiel en normofractionné est une option non inférieure.
  - La chimiothérapie concomitante (ex : capécitabine), trastuzumab, et les traitements systémiques non radiosensibilisants ainsi que la RMI ne sont pas des contre indications à l'hypofractionnement modéré
- Le Traitement **normofractionné** doit rester exceptionnel ex : irradiation après exérèse de tumeur phyllode, irradiation de paroi en électrons : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 5 semaines
- **Le Traitement ultra hypofractionné** est à privilégier en cas d'irradiation du sein seul dès lors qu'il n'y a pas d'indication de boost ni d'irradiation ganglionnaire. 2 schémas peuvent être proposés:
  - 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](#)).

- Le **traitement ultra hypofractionné** est une option en cas d'irradiation du sein avec boost sans irradiation ganglionnaire. Dans ce cas les indications de boost restent identiques à celles précitées. Le fractionnement du boost sera alors normofractionné (10 à 16 Gy).
- (essai UK FAST) ([Brunt JCO 2020](#)) (essai FAST FORWARD) ([Brunt Lancet 2020](#)).

#### Technique

- Le traitement de référence pour les irradiations sans aires ganglionnaires est effectué chez une patiente en décubitus dorsal selon une technique conformationnelle 3D ou IMRT fixe.
- Quand il est possible, un traitement en **inspiration bloquée** est recommandé, a fortiori pour le côté gauche et/ou 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 lorsque ces techniques permettent une optimisation des contraintes de doses. Dans les cas d'utilisation de RCMI, la dose au niveau du sein controlatéral doit être systématiquement évaluée avec une vigilance particulière pour les femmes très jeunes et en cas de prédisposition génétique.

#### Contraintes de dose d'irradiation

- Pour les contraintes d'irradiation : se référer aux recommandations **RECORAD 2025**.
- Concernant la dose cardiaque : **la plus faible possible**, objectif : Dmoy < 3 Gy pour l'irradiation du sein seul, Dmoy < 5Gy en cas d'irradiation ganglionnaire.

#### 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)** : Privilégier un schéma hypofractionné 40 Gy/15Fr sur le sein + boost sur la tumeur en place de 20 à 26 Gy EQD2, et irradiation des aires ganglionnaires (40 Gy/15 fr). En cas de N+ macroscopique résiduel sur le scanner de positionnement : proposition de boost sur les ganglions macroscopiques (16 Gy).  
Option chez la patiente avec état général altéré ou fragile avec tumeur en place: schéma ultra hypofractionné (ex: 28.5 Gy en 5 fr + boost 2 X 5.7 Gy, 1fr/sem\*). K Cao The Breast Journal 2020
- 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. Un schéma hypofractionné devra alors être privilégié.
- En cas de **carcinome mammaire occulte** révélé par une atteinte ganglionnaire (cTON+):  
L'irradiation mammaire et ganglionnaire est indiquée : irradiation mammaire à la dose de 50 à 54 Gy en fractionnement classique ; irradiation ganglionnaire 50 Gy en fractionnement classique.
- **Séquence inversée** :  
Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour recommander une **inversion de séquence** (radiothérapie pré-opératoire) hors protocole de recherche (voir chapitre chirurgie)
- **Ré irradiation (niveau de preuve faible)** :
  - Une ré irradiation peut être envisagée **au cas par cas**. L'indication doit être validée collégalement en RCP et/ou staff de radiothérapie. La décision est partagée avec la patiente, qui doit être informée de la balance bénéfices risques, du risque accru de récurrence locale mais de l'absence d'impact sur la survie globale et en tenant compte, des doses précédemment reçues, du délais de survenue de la rechute, des caractéristiques histopronostiques et des toxicités du premier traitement **évaluées au préalable en consultation de radiothérapie avant la décision de deuxième chirurgie conservatrice.**
  - .
  - En cas de **second traitement conservateur** : Une ré-irradiation par irradiation **partielle** doit être discutée, par curiethérapie interstitielle (GEC-ESTRO) (J.M. [Hannoun-Levi Radiother oncol 2013](#)) ou radiothérapie externe (essai RTOG 1014) (DW [Arthur, JAMA oncol 2019](#)), en tenant compte des doses précédemment reçues.
  - En cas de récurrence sur paroi préalablement irradiée une ré-irradiation de la paroi thoracique peut se discuter en particulier en cas d'exérèse incomplète ou en l'absence d'exérèse possible. Une estimation du cumul de dose sera alors nécessaire pour valider l'indication de ré-irradiation et la technique à utiliser.
  - En cas de rechute traitée par **mastectomie totale chez une patiente préalablement traitée par chirurgie conservatrice et radiothérapie** : **pas d'indication de réirradiation de la paroi sauf sur**

**exérèse incomplète.** Une estimation du cumul de dose sera alors nécessaire pour valider l'indication de réirradiation et la technique à utiliser.

- En cas de rechute ganglionnaire isolée chez une patiente n'ayant pas reçu de radiothérapie ganglionnaire au préalable une irradiation ganglionnaire sera proposée sous réserve du respect des contraintes dosimétriques aux organes à risque en prenant en compte les doses de l'irradiation antérieure. Les volumes ganglionnaires traités reposent sur les indications précédemment détaillées (voir irradiation ganglionnaire)

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.

Traitements systémiques et radiothérapie du cancer du sein de stade PRECOCE (adapté de ESTRO recommandations Lancet oncol 2024, cf ESMO-ESTRO Van Aken Radiother Oncol 2025)

Cancer du sein – Stade PRECOCE			
Molécule	RT locorégionale mammaire concomitante		Réf. complémentaires
	Oui	Non	
<b>Chimiothérapie</b>			
Anthracyclines		X	
Docetaxel		X	
Paclitaxel*			
Capécitabine*			Woodward IJROBP 2017
Carboplatine			
<b>Anti-HER2</b>			
Trastuzumab			
TDM-1			
<b>Immunothérapie</b>			
Pembrolizumab			
<b>Hormonothérapie</b>			
Inhibiteurs de l'aromatase			
Tamoxifène			
<b>Inhibiteur de PARP</b>			
Olaparib	§ Loap IJROBP 2025		

Cancer du sein – Stade AVANCE					
Molécule	RT concomitante				Réf. complémentaires
	Extra-cérébrale		Cérébrale		
	Stéréotaxique	Non stéréotaxique	Stéréotaxique	Non stéréotaxique	
<b>Chimiothérapie</b>					
Anthracyclines					
Docetaxel					
Paclitaxel*					Fountzilias JNOncol 1999
Capécitabine*					Woodward IJROBP 2017
Carboplatine					
Cyclophosphamide					
Eribuline					
Gemcitabine					
Navelbine					
<b>Hormonothérapie</b>					
Inhibiteurs de l'aromatase					
Fulvestrant					
<b>Inhibiteur de CDK4-6</b>					
Abemaciclib					Beddok Int J Cancer 2023 Becherini Cancer Treat Rev 2023 Kubeczko Radiother Oncol 2023
Palbociclib					
Ribociclib					

Anti-HER2 non ADC					
Trastuzumab					Debbi Cancers 2023
Pertuzumab	Prudence en cas de proximité avec le tube digestif				
Lapatinib					Kim IJROBP 2024
Tucatinib	Prudence en cas de proximité avec le tube digestif		7 jours d'intervalle libre		Lin JAMA oncol 2022
ADC**					
Sacituzumab govitecan (SG)					Krug Cancers 2024
Trastuzumab emtansine (T-DM1)			Risque accru de radionécrose		Salvestrini Radiother Oncol 2023
Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)		Prudence en cas de volume cible pulmonaire ou digestif	Risque accru de radionécrose		Pérez-Garcia Neuro Oncol 2023 Khatiri NPJ Breast cancer 2024 Bouziane Am J Clin Oncol 2024
Immunothérapie					
Pembrolizumab					
Atezolizumab					Levy Mol Cancer 2024
Inhibiteur de PARP					
Olaparib*					Loap JAMA Oncol 2022 Derby IJROBP 2024
Autres thérapies ciblées					
Inhibiteur de PIK3CA/mTOR : everolimus					
Anti-VEGF : bevacizumab		Prudence en cas de volume cible pulmonaire ou digestif			

\*à doses adaptées

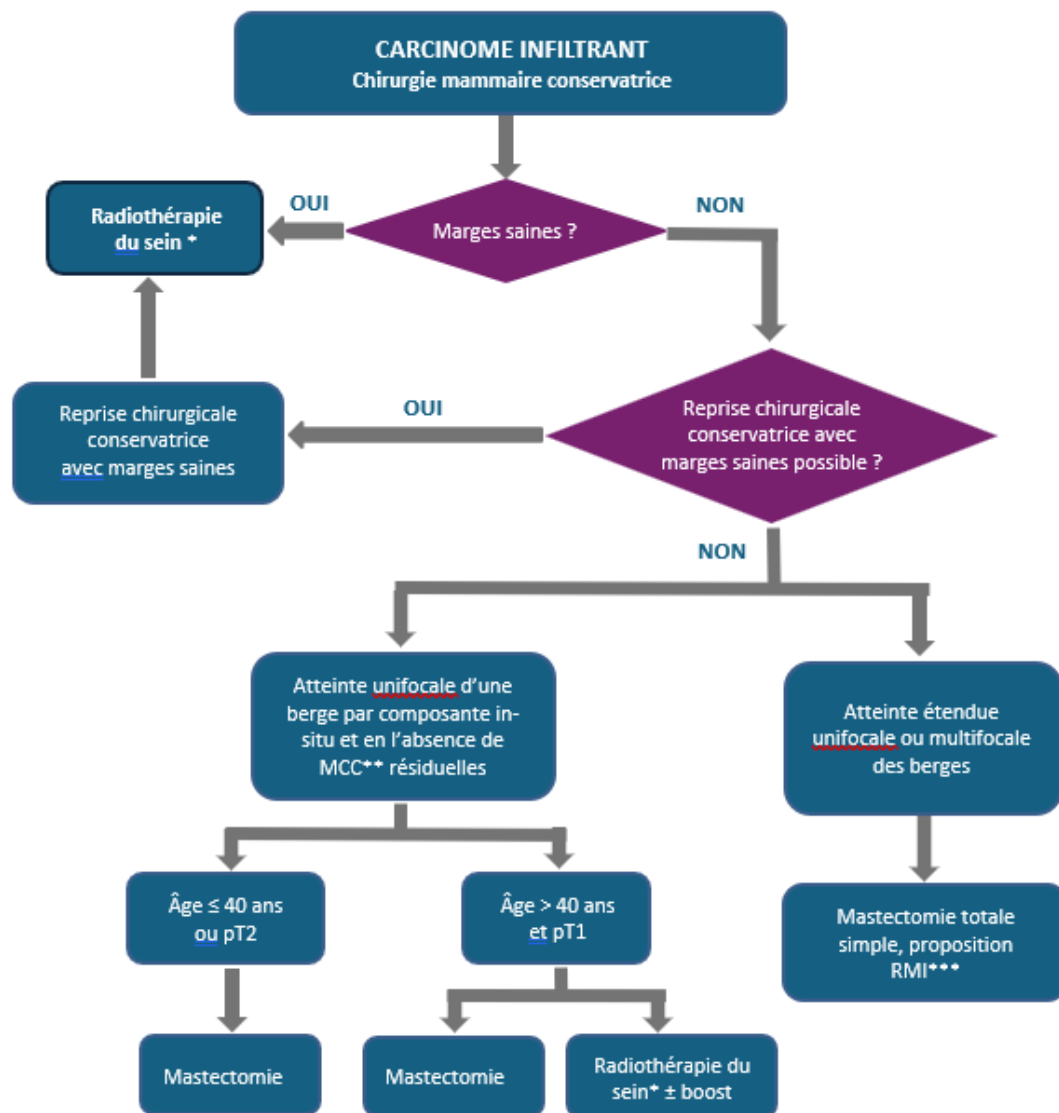
Les données de la littérature permettent les recommandations ci-dessus, en fonction de la localisation des volumes cibles et selon la technique.

Les autres thérapies systémiques non citées ne sont pas conseillées en concomitant de l'irradiation du fait du manque de données.

En cas de traitement concomitant non recommandé, se référer au RECORAD 2025 pour l'intervalle libre conseillé.

L'évaluation du traitement combiné de la radiothérapie et des thérapies systémiques est conseillée lorsque possible dans le cadre d'un essai clinique.

Arbre 1 : Radiothérapie du sein après traitement conservateur



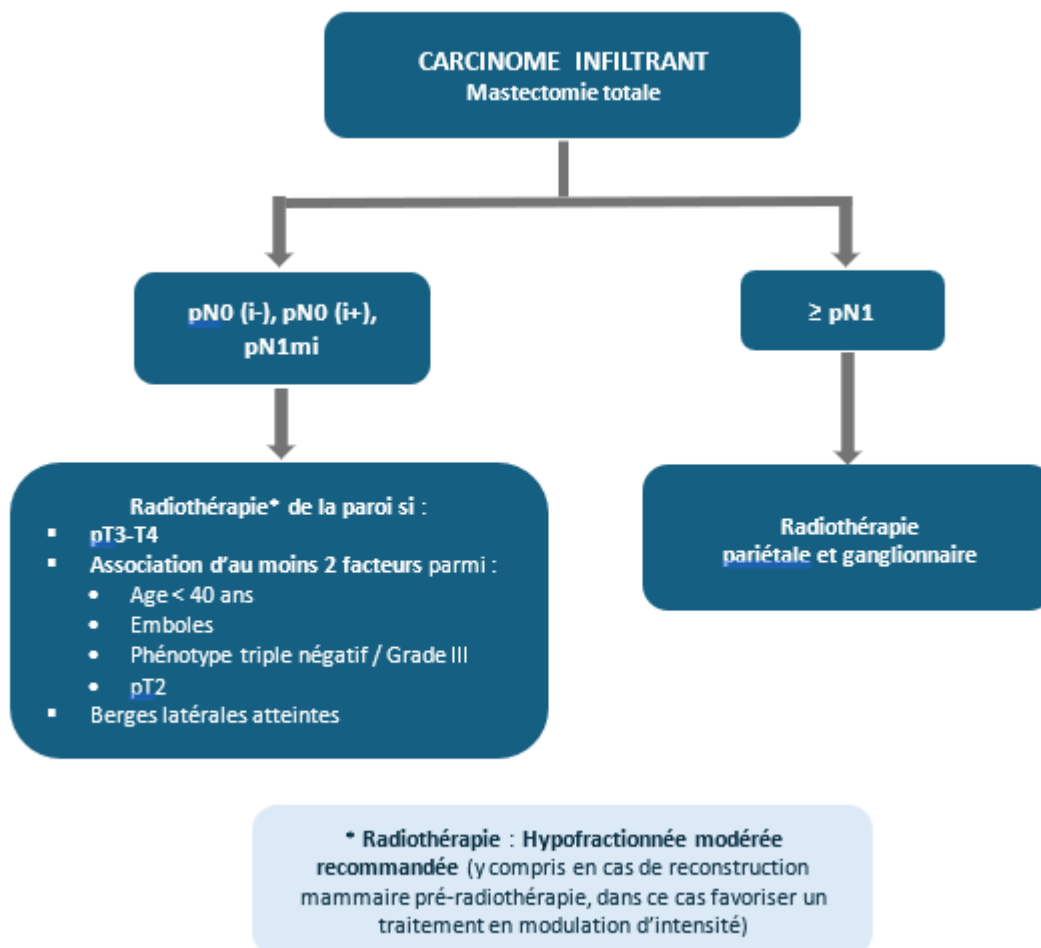
\*\* MCC : Microcalcifications  
\*\*\* RMI : Reconstruction  
mammaire immédiate

\* Radiothérapie hypofractionnée modérée  
Option : très hypofractionnée (sein ± boost N-)

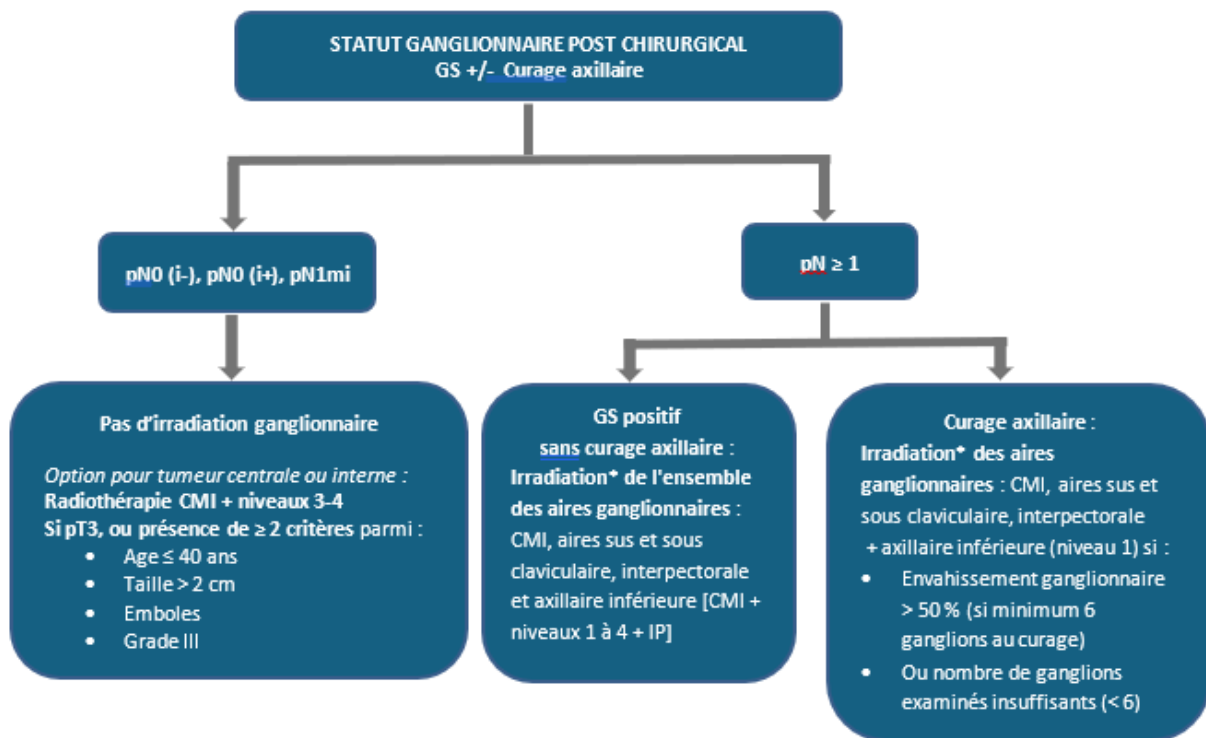
Surimpression du lit opératoire :

- Age < 50 ans
- En option si âge ≥ 50 ans avec au moins 1 facteur parmi :  
grade III, embolies vasculaires, phénotype triple négatif

Arbre 2 : Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie



### Arbre 3 : Radiothérapie des aires ganglionnaires



**\* Radiothérapie en cas d'irradiation ganglionnaire : hypofractionnée modérée**

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

## Radiothérapie après traitement systémique néoadjuvant

Indications de radiothérapie :

- Après chimiothérapie néoadjuvante : prise en compte des critères clinico-radiologiques initiaux pour les indications d'irradiation après chirurgie
- Si patiente initialement **N+** : les indications de radiothérapie ganglionnaire seront basées sur le staging clinico radiologique initial.
- Si initialement **N-** (clinico radiologique avec exploration axillaire échographique et cytoponction si cible) les indications de radiothérapie ganglionnaire seront basées sur le staging post opératoire.

Si ypNO avec remaniements, ypNOi+ ou ypN1mi et statut cNO initial:

- Indication d'irradiation des aires ganglionnaires (CMI, niveaux II à IV +/- niveau I axillaire inférieur).
- 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 sur le sein.

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). Privilégier un schéma modérément hypofractionné en concomitant du traitement systémique
- Tumeurs HER2+ :
  - Réponse histologique complète : Trastuzumab
  - Absence de pCR : TDM1 possible (étude de cohorte en cours, essai KATHERINE)
  -
- Tumeurs triple négatives :
  - Absence de pCR : capécitabine concomitant possible (schéma adapté : 825 mg/m<sup>2</sup> x 2/jour, 5 jours sur 7 pendant l'irradiation), à poursuivre en schéma standard à l'issue de la RT ([Woodward IJROBP 2017](#)).

## FORMES PARTICULIERES

### Homme

#### Résumé

- Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1% des cancers du sein et des cancers de l'homme
- Les cancers du sein chez l'homme sont essentiellement de type luminal.
- Tous les types spéciaux peuvent exister. Les carcinomes lobulaires sont très rares chez l'homme.
- Toute tumeur triple négative chez l'homme doit faire éliminer une métastase (poumon ; mélanome...) ou une atteinte mammaire par une leucémie ou un lymphome.
- Le contexte génétique (BRCA2) est plus fréquent que chez la femme
- Le traitement locorégional chirurgical repose sur la mastectomie + geste ganglionnaire
- Indications de radiothérapie identiques aux femmes
  - Les indications de chimiothérapie sont les mêmes que chez les femmes
  - L'hormonothérapie de référence est le tamoxifène

#### Argumentaire

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

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

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

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

#### Radiothérapie et traitements adjuvants

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

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

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

Dans le cas d'impossibilité d'administration tamoxifène ou traitement précédent par tamoxifène avec indication à un traitement par inhibiteur de l'aromatase, celui-ci devra être administré en association à un analogue de la LH-RH pour prévenir une élévation du taux d'androgènes, qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité de cette hormonothérapie (Mauras, J Clin Endocrinol Metab. 2000).

Pas d'indication de mastectomie controlatérale prophylactique hors mutation

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

## Femmes âgées (≥70 ans)

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

### Principes

- L'âge civil isolé 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 hétérogène et le pronostic carcinologique étant rapidement confronté, dès 65 ans, à celui des 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). Dans les programmes inclusifs ASTER 70s ou PALOMAGE ayant recruté des patientes de 70 ans et plus sans critères restrictifs, près de 40% et 70% des patientes présentaient des signes de fragilité selon le contexte adjuvant ou métastatique, respectivement.

### 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 sont prévus.

### 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.

rgie

### 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, car même l'essai de grande taille ASTER 70s, avec signature génomique robuste, n'a pas permis d'identifier les patientes avec tumeurs agressives qui tireraient un bénéfice de la chimiothérapie, limitant également l'intérêt des signatures à cet âge. Concernant l'utilisation d'un inhibiteur de cyclines 4/6, moins de 3% des patientes incluses dans l'essai monarchE étaient plus âgées que 75 ans, limitant toute conclusion sur l'indication de la combinaison d'une hormonothérapie à l'abemaciclib en adjuvant pour cette population, tout particulièrement en regard de sa tolérance.
  - en cas de statut HER2 positif, la chimiothérapie adjuvante doit être complétée systématiquement d'un traitement par du trastuzumab sur 1 an. - L'algorithme spécifique au sujet âgé [Age Gap Decision Tool - Home](#) peut être utile pour apprécier l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante.
- 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.

### **Stratégie néoadjuvante**

#### ***Chimiothérapie néoadjuvante***

- Pas d'indication de chimiothérapie néoadjuvante en cas de cancer RH+ HER2- sauf formes inflammatoires
- Indication théorique de chimiothérapie néoadjuvante en cas de cancer du sein triple négatif ou HER2+ mais décision à adapter au rapport bénéfice-risque et aux conditions gériatriques (comorbidités, autonomie, etc.). En standard, en cas de  $G8 \leq 14$  (présence de fragilité), le schéma sera adapté avec une durée limitée à 3 mois (ou 12 semaines) de traitement. Le schéma KN522 n'a pas été étudié sur la population âgée. Le pembrolizumab peut être considéré avec une chimiothérapie plus adaptée (TC x 4 ou carboplatine/paclitaxel hebdomadaire x 12) sur une durée de 3 mois.

#### ***Hormonothérapie néoadjuvante***

est une option tout à fait possible en cas de cancer RH+ HER2- à des fins de conservation ou de préparation à la chiru

### **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

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

## Cancer du sein pendant la grossesse

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

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

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

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

## Formes histologiques rares

Cancers Lobulaires infiltrants

Voir annexe 4

## Formes rares de carcinomes papillaires

• **Les carcinomes papillaires encapsulés et les carcinomes papillaires solides de grade nucléaire faible et modéré sans composante infiltrante associée ont un pronostic favorable et sont gradés pTis (DCIS) (OMS 2019).** La positivité des RH est utile à des fins diagnostiques et n'est pas théranostique.

- Une composante infiltrante peut être associée ; elle doit être recherchée, mesurée, gradée et phénotypée.

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

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

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

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

## Autres formes histologiques rares

### Description

La caractérisation des tumeurs rares autres que les tumeurs papillaires doit comprendre une description morphologique précise, éventuellement associée à une évaluation immuno-histochimique. L'utilisation de biomarqueurs moléculaires est une aide au diagnostic, des translocations spécifiques étant associées à certaines formes.

Toujours penser à éliminer une tumeur non épithéliale (leucémies et lymphomes malins non hodgkiniens, sarcomes) 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.

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

Les sous-types histologiques spéciaux de bon pronostic et de bas grade 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 adénoïde kystique (CAK) de forme classique
- carcinome sécrétant

- carcinome métaplasique de bas grade (carcinome adénoquameux de bas grade et carcinome métaplasique fibromatose-like)
- carcinome à cellules hautes et à polarité inversé
- carcinome muco-épidermoïde de bas grade
- cystadénocarcinome mucineux de bas grade

**Le carcinome de type non spécifique (CI-TNS) avec aspect médullaire** (OMS 2019), tumeur triple négatives de haut grade, est la nouvelle terminologie retenue par la classification OMS 2019 remplaçant celle de « carcinome médullaire » ou de « carcinome avec aspects médullaires » (OMS 2012) en raison de la mauvaise reproductibilité des critères diagnostiques et de la reconnaissance de l'implication des TILs dans le bon pronostic de ce type de tumeur. Ces tumeurs sont intégrées au groupe des carcinomes infiltrants de type non spécifique riches en lymphocytes.

*Formes rares de carcinomes infiltrants agressifs souvent triple négatifs*

- Carcinome métaplasique à cellules fusiformes ou épidermoïdes.
- Carcinome apocrine

Pour un descriptif détaillé : Cf ANNEXE 3 : formes rares de tumeur triple négative.

*Sarcomes (dont les angiosarcomes)*

Devant toute tumeur maligne mésenchymateuse du sein toujours penser à éliminer un carcinome métaplasique ou une tumeur phyllode maligne; un échantillonnage plus important sur pièce opératoire sera parfois nécessaire le diagnostic sur microbiopsie étant difficile. La recherche des mutations de *TERT* et *MED12* est en argument en faveur d'une tumeur phyllode et celle de *PIK3CA* en faveur d'un carcinome métaplasique.

Le grading des sarcomes du sein est celui des sarcomes des tissus mous selon la FNLCC. Concernant les angiosarcomes, il s'agit d'angiosarcomes primitifs ou secondaires (après radiothérapie ou mastectomie survenant sur un lymphoedème chronique). Les angiosarcomes secondaires ont la particularité de présenter une amplification *MYC* en FISH dans quasiment tous les cas

Pour un descriptif détaillé : Cf ANNEXE 3 : formes rares de tumeur triple négative.

Prise en charge des formes rares

1. Relecture des lames pour affirmer le diagnostic de formes rares en particulier si l'histologie a un impact décisionnel majeur. Biomarqueurs spécifiques à réaliser selon nécessité. Les cas peuvent présentés au groupe Pathsein (cf ANNEXE 6 : 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.

*Carcinomes infiltrants de forme particulières triple négatifs et de bas grade :*

**Lorsqu'une de ces formes particulière est formellement identifiée après relecture,** ne chirurgie

première est recommandée. Le recours à une CTA doit être discuté au cas par cas lors de la RCP (Avis d'experts).

- Adénoïdes kystiques de forme classique : pas de chimiothérapie adjuvante
- Sécrétants de bas grade: pas de chimiothérapie adjuvante
- Carcinome adénosquameux de bas grade : pas de chimiothérapie adjuvante
- Carcinome à cellules hautes et à polarité inversée : pas de chimiothérapie adjuvante.

#### *Carcinome infiltrant NST avec aspect médullaire:*

Indication de chimiothérapie à réaliser selon les standards en vigueur des CCI NST riches en TILs

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

- Carcinome métaplasiques : chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante en privilégiant les schémas 8 cycles et dose-dense
- Carcinome neuro-endocrine, entité rarissime dans le sein : éliminer la possibilité d'une métastase intra-mammaire d'un carcinome neuroendocrine pulmonaire ou digestif ou gynécologique.
- Carcinomes canaux (NOS) ou autres types avec différenciation neuro-endocrine : selon la chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante

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

#### *Formes rares de carcinomes papillaires*

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

## FORMES LOCALEMENT AVANCEES

### Présentation N3 initiale

Définition : rappel classification :

N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : Envahissement des **ganglions mammaires internes homolatéraux** suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : Envahissement des **ganglions sus-claviculaires homolatéraux**

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

1. Traitement médical néoadjuvant si le diagnostic est posé lors du bilan initial
2. Discussion en RCP pour définir la stratégie si le diagnostic est posé en post opératoire. Vérifier qu'un bilan d'extension a bien été réalisé en préopératoire, à compléter si besoin.
3. Les curages du 3eme étage, sus-claviculaire et mammaire interne : pas de preuve d'intérêt, chirurgie à discuter au cas par cas, on privilégiera la RT++ (une évaluation d'imagerie de la réponse des adénopathies non axillaires peut alors être considérée pour statuer sur le statut pCR - accord d'experts)

### Cancer du sein inflammatoire

#### Définition et diagnostic

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

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

Classification AJCC: T4d - stade IIIB-IIIC

#### Bilan diagnostique et d'extension :

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

### **Optionnel**

- Biopsie cutanée

### **Prise en charge thérapeutique**

- Chimiothérapie néoadjuvante :

4 cycles d'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, niveaux II-IV, IP, CMI+/- niveau I selon l'atteinte initiale) en s'assurant d'une bonne couverture de dose à la peau
- Hormonothérapie si RH+ (cf. cancer du sein non-inflammatoire)

## SOINS DE SUPPORT

### Prévention des effets secondaires de la chimiothérapie

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

Pour rappel, des études observationnelles ont fait état de taux de 3-5% d'alopecie définitive, partielle ou totale, après le traitement par docétaxel. Une étude de cohorte a mis en évidence une réduction nette du taux d'alopecie résiduelle par l'utilisation systématique d'un casque réfrigérant pendant les perfusions de docetaxel

En pratique, dans la mesure du possible :

1. Proposer systématiquement un casque réfrigérant avant C1 de EC100/AC60 (mais effet très limité, retarde éventuellement partiellement la chute)
2. Pendant le docétaxel et le paclitaxel :
  - Proposer systématiquement le casque réfrigérant pendant toutes les injections, y compris en cas d'alopecie déjà installée.
  - Proposer la protection des mains et pieds par gants et chaussons réfrigérés

#### *Autres précautions spécifiques au docétaxel*

Des cas rares mais ponctuellement létaux de colite au docétaxel ont été rapportés. Il est à noter quelques cas ont aussi été rapportés aussi avec le paclitaxel. Une attention particulière pourra être portée sur :

1. Les antécédents digestifs (Crohn, RCH, diverticulite, etc.)
2. Le risque infectieux sous-jacent. **Indication systématique de GCSF.**
3. L'information apportée à la patiente

#### *Nausées et Vomissements*

La prévention des nausées-vomissements dépend du risque émétisant de chaque molécule. En fonction du risque, la prophylaxie antiémétique suit les recommandations de l'AFSOS : <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>

## Facteurs de croissance

Il est recommandé de suivre les recommandations AFSOS, ESMO et ASCO. L'utilisation des biosimilaires est fortement recommandée.

### GCSF

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

Lorsque le paclitaxel hebdomadaire standard est administré, donner du GCSF en systématique en prévention primaire sauf si le patient présente des comorbidités particulières (dont âge > 70 ans).

En prévention secondaire, après neutropénie grade IV fébrile, le GCSF doit être administré en systématique en première intention avant la baisse de dose du paclitaxel.

Lorsque la chimiothérapie dose-dense est associée au docétaxel, donner du GCSF en systématique en prévention primaire.

A la phase avancée le GCSF est indiqué pour un risque de neutropénie fébrile > 20%, et en fonction des comorbidités individuelles (âge, pathologies associées, toxicités antérieures...). Concernant le choix du GCSF, il n'y a pas d'argument de supériorité pour un type de GCSF en particulier. Les modalités pratiques soutenues par l'ESMO sont de commencer à 24-72h de la dernière chimiothérapie pour une durée maximale recommandée de 7 jours.

### EPO

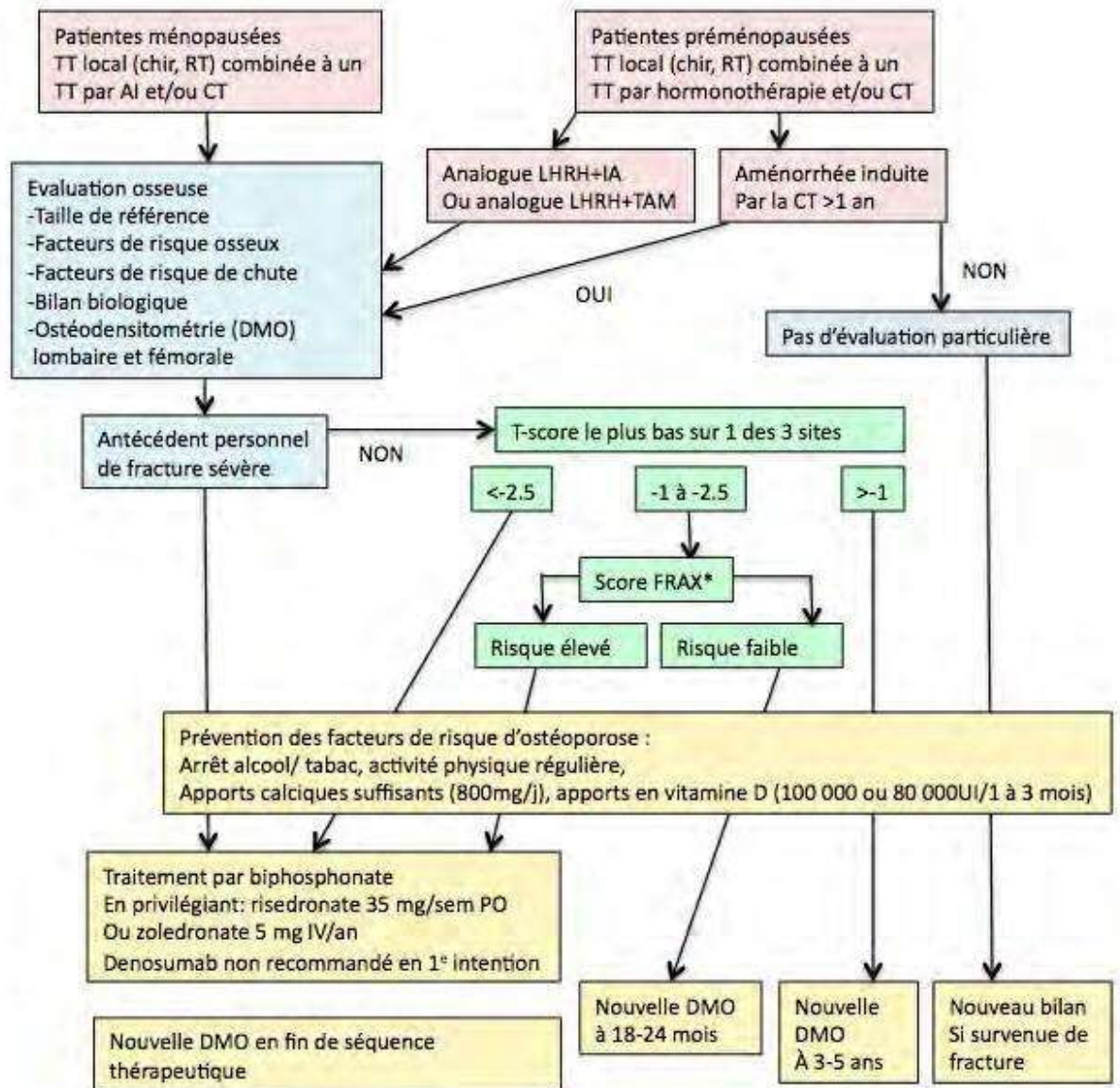
En condition adjuvante/néoadjuvante :

1. Eviter au maximum sauf cas exceptionnel l'administration d'EPO
2. En cas d'anémie < 10 g/dL : effectuer un bilan martial et envisager après discussion le Fer injectable. La HAS recommande la ferritinémie seule, les autres marqueurs (coefficient de saturation, Fer sérique et transferrine) sont à envisager seulement en seconde intention ou dans un contexte inflammatoire avéré.

A la phase avancée :

Dans le cas d'une anémie avec Hb < 10 g/dL non corrigable par fer et administration de vitamines B9/B12 (si déficits), un traitement par erythropoïétine peut être envisagé après discussion selon la situation clinique. Il est recommandé de vérifier préalablement une carence martiale par le dosage du coefficient de saturation. L'objectif est de gagner 1 g/dL d'Hb en 4 semaines et de ne pas dépasser 12g/100 ml. Il n'y a aucun argument pour choisir une EPO en particulier.

Afin d'améliorer les raideurs et les douleurs tout en permettant de limiter la prise de poids, les recommandations de la Société Française de Rhumatologie 2019 (Bouvard et al, Joint Bone Spine 2019) sont synthétisées dans la figure ci-après.



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

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

### Références

Bouvard B, Briot K, Legrand E, et al. Recommandations françaises de la prise en charge et du traitement de l'ostéoporose masculine. Rev Rhum 2021;88(3):173–82.

## Prise en charge des effets indésirables de l'hormonothérapie

### Douleurs

L'hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase provoquent des effets secondaires, notamment des douleurs articulaires et musculaires chez 20 à 50% des patientes selon les études. Ces symptômes articulaires (raideur, douleur) peuvent altérer la qualité de vie et poser des problèmes d'observance susceptible de diminuer leur survie, d'autant plus que les durées de traitement ont tendance à s'allonger au-delà de 5 ans.

Les propositions de prise en charge thérapeutique sont les suivantes :

1/ Switch de l'hormonothérapie car la tolérance peut varier d'une molécule à l'autre.

2/Approches non médicamenteuses telles que:

- Activité physique et sportive, comme le yoga (Peppone et al, *Breast Cancer Res Treat.* 2015) (Cramer et al, *Cancer.* 2015), -l'acupuncture (référentiel AFSOS: recommandations de grade B)

-Méditation de pleine conscience (Reich et la, *J Pain Symptom Manage.* 2017)

- Prise en charge psychologique

Enfin, l'éducation thérapeutique a toute sa place dans la prise en charge des douleurs musculo-articulaires induites par l'hormonothérapie (Briot et al, *Breast Cancer Res Treat.* 2010).

3/Les thérapeutiques médicamenteuses

On s'orientera surtout vers des applications topiques d'AINS locaux ou des antalgiques de palier I. On peut également proposer un traitement par duloxetine 30mg/jour pendant 1 semaine suivi par 60 mg/jour pendant 11 semaines (Henry et al, *Clin Oncol.* 2018)

La prise d'opioïdes (faibles ou forts) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique et pourrait même être considérée comme un mésusage, délétère au long cours.

Concernant le cannabis à usage médical, l'expérimentation nationale de l'ANSM a pris fin le 31 décembre 2024 à l'issue de 3 ans, sans généralisation de la prescription, il n'est donc pas disponible en France à ce jour.

La prise de CBD en automédication (disponible dans les pharmacies ou magasins spécialisés) est non recommandée en raison du risque d'interactions médicamenteuses avec de nombreux traitements anti-cancéreux. Le CBD peut en effet inhiber l'effet de ces derniers.

En cas de doute, Il est indispensable de se référer au pharmacien du centre pour une consultation de conciliation médicamenteuse

### Références :

Briot, K · Tubiana-Hulin, M · Bastit, L · et al. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 120:127-134

Cramer, H · Rabsilber, S · Lauche, R · et al. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors—a randomized controlled trial *Cancer*. 2015; 121:2175-2184

N Lynn Henry et al, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor–Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. *JCO*. 2018; 36, 326-332.

Liu X, Lu J, Wang G, Chen X, Xv H, Huang J, Xue M, Tang J. Acupuncture for Arthralgia Induced by Aromatase Inhibitors in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Integr Cancer Ther*. 2021.

Mao JJ, Farrar JT, Bruner D, Zee J, et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial. *Cancer*. 2014;120:3744-3751.

Mao JJ, Xie SX, Farrar JT, Strieker CT, et al. A randomized trial of electro-acupuncture for arthralgia related to aromatase inhibitor use. *Eur J Cancer*. 2014;50:267-276

Oh B, Kimble B, Costa DS, Davis E, et al. Acupuncture for treatment of arthralgia secondary to aromatase inhibitor therapy in women with early breast cancer: pilot study. *Acupunct Med*. 2013;31:264-271

Peppone, LJ · Janelins, MC · Kamen, C · et al. The effect of YOCAS® yoga for musculoskeletal symptoms among breast cancer survivors on hormonal therapy *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 150:597-604

Reich, RR · Lengacher, CA · Alinat, CB · et al. Mindfulness-based stress reduction in post-treatment breast cancer patients: immediate and sustained effects across multiple symptom clusters

*J Pain Symptom Manage*. 2017; 53:85-95

## Sécheresse vulvo-vaginale

Rechercher et prendre en charge les <b>complications associées</b>	<b>Troubles de la flore vaginale</b> (vaginose, mycose) ou <b>infections urinaires à répétition</b>	Prélèvement vaginal bactériologique ou ECBU si doute diagnostique Traitement anti-infectieux adapté +/- traitement d'entretien
	Baisse du tonus périnéal et incontinence urinaire d'effort	Rééducation périnéale Prise en charge chirurgicale si nécessaire
	Vaginisme	Kiné de relaxation périnéale +/- consultation avec un oncosexologue/sexothérapeute ( <a href="#">Goetsch et al. J Clin Oncol.</a> )
Traiter la sécheresse vulvo-vaginale	Soins locaux non hormonaux	Utilisation d'un <b>lubrifiant</b> pour les rapports sexuels Application régulière d'une <b>hydratation vulvaire et/ou vaginale</b> non hormonale ( <a href="#">Chatsipriou D, PLoS One, 2019</a> ); par exemple huile de coco , acide hyaluronique en crème et/ou ovules minimum 2-3 fois par semaine voire quotidiennement, au long cours
	Traitement local hormonal	Les données sont en faveur de peu de modification des dosages hormonaux lors de l'utilisation d'œstrogènes locaux ( <a href="#">Del Pup et al. 2012</a> ; <a href="#">Wills et al. 2012</a> ; <a href="#">Donders et al. 2015</a> ), sans impact sur le risque de récurrence( <a href="#">Dew et al. 2003</a> ; <a href="#">Le Ray et al. 2012</a> ; <a href="#">McVicker et al. 2023</a> ; <a href="#">Sund et al. 2023</a> ) , sauf dans certaines études sous IA ( <a href="#">Cold et al. 2022</a> ).  <b>Option</b> après échec des soins locaux non hormonaux et après accord de l'oncologue à la dose minimale efficace Par exemple : Promestriène ovule et/ou crème 1 à 2 fois /semaine <u>A utiliser avec prudence en cas d'hormonothérapie par IA du fait d'une possible augmentation du risque de récurrence. Cette augmentation n'est pas retrouvée sous Tamoxifène, ni si RH-</u>

	Autres traitements	Aucun bénéfice clairement démontré n'a été retrouvé pour l'utilisation du laser ou d'autres thérapies physiques (ex : radiofréquence, photobiomodulation, lipofilling) et ne sont donc pas conseillés. Adresser en consultation spécialisée pour en évaluer l'indication.
--	--------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Références

Chatsipirois D, Schmidts-Winkler IM, König L, Masur C, Abels C. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment - An open prospective multicenter study. *PLoS One*. 2019 Jan 24;14(1):e0210967. doi: 10.1371/journal.pone.0210967. PMID: 30677065; PMCID: PMC6345451.

Cold S, Cold F, Jensen M-B, Cronin-Fenton D, Christiansen P & Ejlersen B (2022) Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 114, 1347–1354.

Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A Practical Solution for Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3394-400. doi: 10.1200/JCO.2014.60.7366. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26215946; PMCID: PMC4979375.

Dew JE, Wren BG & Eden JA (2003) A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 6, 45–52

Donders G, Bellen G, Neven P, Grob P, Prasauskas V, Buchholz S & Ortmann O (2015) Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 34, 2023–2028.

Del Pup L, Postruznik D, Corona G. Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: a pilot study. *Maturitas*. 2012 May;72(1):93-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.01.017. Epub 2012 Feb 18. PMID: 22349253

Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L & Suissa S (2012) Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res. Treat.* 135, 603–609

McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, Hicks B, Hughes C, McMenemy Ú, McIntosh SA, Murchie P & Cardwell CR (2023) Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncology*. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4508> [Accessed December 21, 2023].

Sund M, Garmo H, Andersson A, Margolin S, Ahlgren J & Valachis A (2023) Estrogen therapy after breast cancer diagnosis and breast cancer mortality risk. *Breast Cancer Res Treat* 198, 361–368.

Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, Kresge C, Folkerd E, Dowsett M, Hayes DF & Decker DA (2012) Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract* 8, 144

## Bouffées de chaleurs

Hygiène de vie	Favoriser/prescrire une <b>activité physique régulière</b> , qui aidera à préserver le sommeil souvent altéré par les bouffées de chaleur	
	<b>Alimentation équilibrée</b> , si surpoids proposer une consultation avec une diététicienne ou un nutritionniste ( <a href="#">Kroenke et al. 2012</a> )	
Mesures psychologiques	<b>Lutter contre le stress</b>	Proposer la participation à un atelier "bien-être" (relaxation, yoga, Mindfulness...), thérapie cognitivo-comportementale ( <a href="#">Mann et al. 2012</a> )
		Dépister et traiter un éventuel trouble anxiodépressif
	Proposer un accompagnement psychologique si besoin	
Médecines complémentaires ou non conventionnelles	L' <b>hypnose</b> ( <a href="#">Elkins et al. 2008</a> )	
	L' <b>acupuncture</b> ( <a href="#">Chen et al. 2016</a> ) Thérapies cognitivo comportementales	
Compléments alimentaires	Il convient de vérifier l'absence de phytoestrogènes dans leur composition, car ils sont alors contre-indiqués. Plusieurs spécialités sont proposées	
	Le Serelys, non évalué après cancer du sein, présente une efficacité très modérée( <a href="#">Winther et al. 2005</a> )	
<b>Traitements médicamenteux</b>	<b>Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS) et inhibiteurs spécifiques de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont montré une efficacité sur la réduction des bouffées de chaleur. Il existe une interaction avec le Tamoxifène.</b> On préférera l'utilisation par exemple de la Venlafaxine 37.5 mg/j (jusqu'à 150mg/j)( <a href="#">Loprinzi et al. 2009</a> )	
	L'abufène est le seul produit non hormonal qui a l'AMM dans l'indication traitement des bouffées de chaleur (déremboursé en raison d'une efficacité insuffisante)	
	La gabapentine 300 mg x 3/j( <a href="#">Pandya et al. 2005</a> ), l'oxybutinine 2.5mg x 2/j ( <a href="#">Leon-Ferre 2018</a> ) peuvent être proposées mais rarement en première intention en raison de leurs effets secondaires	

	Les traitements ciblant les récepteurs de la neurokinine ont montré une efficacité dans des études phase III ( <a href="#">Lederman et al. 2023</a> ; <a href="#">Pinkerton et al. 2024</a> ). Une AMM européenne a été obtenue pour les femmes ménopausées pour le Fezolinetant et est en attente pour l'Elinzanetant ( <a href="#">Cardoso, NEJM 2025</a> ). La commercialisation n'est pas encore disponible en France. Des études de phase III chez les femmes avec ATCD de cancer du sein sont attendues.
Réévaluation de l'hormonothérapie	En dernière intention, évaluation oncologique avec éventuelle proposition de modifier l'hormonothérapie si possible, dans l'objectif de favoriser l'observance du traitement

### Références :

Carson, JW · Carson, KM · Porter, LS · et al. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial Support Care Cancer. 2009; 17:1301-1309

Chen Y-P, Liu T, Peng Y-Y, Wang Y-P, Chen H, Fan Y-F & Zhang L (2016) Acupuncture for hot flashes in women with breast cancer: A systematic review. J Cancer Res Ther 12, 535–542

Elkins, G · Marcus, J · Stearns, V · et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors J Clin Oncol. 2008; 26:5022-5026

Fenlon, DR · Corner, JL · Haviland, JS A randomized controlled trial of relaxation training to reduce hot flashes in women with primary breast cancer J Pain Symptom Manage. 2008; 35:397-405

Hershman, DL · Unger, JM · Greenlee, H · et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial JAMA. 2018; 320:167-176

Kroenke CH, Caan BJ, Stefanick ML, Anderson G, Brzyski R, Johnson KC, LeBlanc E, Lee C, La Croix AZ, Park HL, Sims ST, Vitolins M & Wallace R (2012) Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. Menopause 19, 980–988

Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Wolfe EG, et al. Oxybutynin vs Placebo for Hot Flashes in Women With or Without Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (ACCRU SC-1603). JNCI Cancer Spectr. 2019;4(1):pkz088. doi:10.1093/JNCICS

Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. Lancet 2023;401(10382):1091–102.

Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, Nesbitt-Hawes E, Budden A, Nguyen K, Lim CY, Song S, McCormack L, Lyons SD, Segelov E, Abbott JA. Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Oct 12;326(14):1381-1389.

Liljegren, A · Gunnarsson, P · Landgren, B-M · et al. Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial  
*Breast Cancer Res Treat*. 2012; 135:791-798

Maclaughlan David, S · Salzillo, S · Bowe, P · et al. Randomised controlled trial comparing hypnotherapy versus gabapentin for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a pilot study  
*BMJ Open*. 2013; 3, e00313

Mao, JJ · Bowman, MA · Xie, SX · et al. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial  
*J Clin Oncol*. 2015; 33:3615-3620

Mao, JJ · Farrar, JT · Bruner, D · et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial  
*Cancer*. 2014; 120:3744-3751

Mann, E · Smith, MJ · Hellier, J · et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial  
*Lancet Oncol*. 2012; 13:309-31

Othman, AH · Zaky, AH. Management of hot flushes in breast cancer survivors: comparison between stellate ganglion block and pregabalin. *Pain Med*. 2014; 15:410-417

Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2024;e2414618.

Rahimzadeh, P · Imani, F · Nafissi, N · et al. Comparison of the effects of stellate ganglion block and paroxetine on hot flashes and sleep disturbance in breast cancer survivors. *Cancer Manag Res*. 2018; 10:4831-4837

Complications gynécologiques sous tamoxifène

<b>Avant le traitement</b>	<b>Inform</b> er les patientes de l'augmentation modérée du risque de pathologie endométriale bénigne ou maligne		
	Education thérapeutique : apprendre aux patientes l'importance de <b>consulter rapidement en cas de métrorragies</b>		
	<b>Nécessité d'une contraception efficace</b> en raison du risque tératogène, même en l'absence de règles		
	<b>Echographie pelvienne de référence</b>		
<b>Pendant le traitement</b>	<b>Examen gynécologique annuel</b>		
	Échographie pelvienne si symptômes ( <i>non indiqué à titre systématique</i> )		
	<b>Consultation rapide en cas de métrorragies</b>	<b>Examen gynécologique</b>	
		<b>Echographie pelvienne</b>	
		<b>+/- Hystérocopie diagnostique</b>	
	<b>Rassurer en cas de kystes ovariens</b>	Souvent bénins, induits par le Tamoxifène	
		Surveillance échographique des kystes liquidiens purs seulement si taille > 30 mm	
		Utilisation transitoire d'un agoniste LHRH possible si kystes persistants et symptomatiques	
	<b>Contraception efficace</b> nécessaire en raison du risque tératogène	cf tableau "contraception", <b>même en l'absence de règles</b>	
	<b>Cycles menstruels réguliers ou irréguliers, spanioménorrhée ou aménorrhée</b>	Un saignement peut être un retour de règles mais nécessite des explorations (cf "métrorragies")	
<b>Rassurer sur la fréquente augmentation des pertes blanches vaginales</b>	prélèvement vaginal bactériologique avec recherche de Chlamydiae trachomatis en cas de symptômes associés pour éliminer une cause infectieuse associée		
Possibilité de <b>sécheresse vaginale</b>	cf tableau "sécheresse vaginale"		
Possibilité de <b>bouffées de chaleur</b>	cf tableau "bouffées de chaleur"		

## Nutrition

Il est indispensable d'évaluer l'état nutritionnel du patient tout au long du parcours de soins.

Cela passe par une **pesée systématique à chaque visite** notée dans le DMI, le calcul de l'IMC et l'**évaluation systématique des ingesta** (*PPS 1 SFNCM*).

Il est important de dépister la dénutrition dès le moment de diagnostic, selon les critères de ESPEN<sup>1</sup>. - En cas de risque de dénutrition ou de dénutrition modérée/sévère, faire appel au service de Diététique/Nutrition pour une prise en charge spécialisée.

Le gain de poids après le diagnostic ne conduit pas nécessairement à l'obésité et à ses conséquences, mais tout impact sur le pronostic du cancer, sur la santé, sur l'image de soi ou sur la qualité de vie est un résultat indésirable.

Pendant les traitements, il est recommandé d'**éviter la prise de poids pour les patientes de poids normal ou en excès de poids**. Il est cependant inapproprié de faire perdre du poids aux patientes présentant une surcharge pondérale **pendant la période de chimiothérapie** (*INCa*).

Cela passe par une alimentation équilibrée et variée privilégiant les aliments à faible densité calorique et les aliments riches en fibres par exemple. L'activité physique adaptée doit être initiée ou maintenue de manière régulière, même à faible intensité.

La période de post-chimiothérapie peut être associée à une modification de la composition corporelle, avec une augmentation de la masse grasse et une perte de la masse musculaire, également connue sous le nom d'obésité sarcopénique. L'obésité sarcopénique doit être diagnostiquée et traitée (*ESPEN*).

A l'inverse, certains traitements, en particulier la chimiothérapie, peuvent provoquer des effets indésirables digestifs à type de perte d'appétit, nausées, vomissements, altération du goût et de l'odorat ou troubles du transit, responsables d'une **diminution des ingesta et par conséquent d'une perte de poids focalisée sur la masse musculaire**. Ce phénomène peut conduire à un véritable état de dénutrition, délétère pour les patientes en raison d'une augmentation de la toxicité des traitements et/ou du risque de complication post-opératoire. **La dénutrition doit être systématiquement dépistée et traitée** (*SFNCM*).

La surveillance du poids par le patient lui-même est donc indispensable et en cas de perte pondérale, il lui revient alors de prévenir son médecin référent.

Un IMC normal ou élevé n'exclut pas la possibilité d'une dénutrition.

Il conviendra alors d'optimiser les traitements symptomatiques d'une part, mais également de proposer des stratégies nutritionnelles adaptées au statut nutritionnel de la patiente.

Des conseils diététiques personnalisés délivrés par une diététicienne nutritionniste, accompagnés ou non de compléments nutritionnels oraux, peuvent être nécessaires. Dans certains cas le recours à la nutrition artificielle est indispensable (*SNFCM*).

Enfin, la prise de compléments alimentaires n'est pas recommandée que ce soit pendant ou après les traitements, tout comme la pratique d'un jeûne thérapeutique ou de tout régime restrictif.

#### Référence :

Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. Clin Nutr. 2015 Jun;34(3):335-40. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25799486.

## Activité physique adaptée (APA) et lutte contre la sédentarité

### Définitions

**L'activité physique (AP)** est définie comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos ». Elle peut être classée en quatre principaux domaines : l'activité physique liée aux déplacements actifs (marche, vélo, montée des escaliers...), aux activités domestiques (travaux de bricolage, ménage...), aux activités professionnelles et aux loisirs (jardinage, gymnastique individuelle, activités sportives...). Chaque séance se caractérise par son intensité, sa durée, sa fréquence. Les fonctions physiologiques sollicitées peuvent être à prédominance cardio-circulatoire, musculaire ou la souplesse et l'équilibre. Les activités physiques adaptées (APA) regroupent l'ensemble des activités physiques et sportives adaptées aux capacités des personnes atteintes de maladie chronique ou de handicap.

**La sédentarité** (ou comportement sédentaire) est définie comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET. Elle correspond au temps passé assis ou allongé entre le lever et le coucher. Elle est à distinguer de l'inactivité physique qui se caractérise par un niveau insuffisant d'AP régulière de l'individu qui n'atteint pas le seuil d'AP d'endurance aérobie recommandé pour la santé par l'OMS. Le comportement sédentaire est un déterminant majeur de l'état de santé et agit aussi sur le statut pondéral et sur le bien être psychologique.

Intensité Faible	Intensité moyenne	Intensité forte
1,6 à 2,9 MET/h	3 à 6 MET/h	6 à 9 MET/h
Emploi de bureau Transport Loisirs artistiques Promener son chien	<u>Emplois</u> : agent d'entretien, Jardinier, employé de magasin ou d'usine, barman, coiffeur, cuisinier, bâtiment  <u>Sports</u> - Marche à allure modérée, - Nage, - Tennis en double, - Golf, - Bicyclette	<u>Emploi</u> : port d'objets lourds  <u>Sports</u> : - Montée rapide d'escaliers, - Course à pied à 8 km/h - Cyclisme à 20 km/h - Ski de fond - Pompes répétées
Conversation normale Pas d'essoufflement	FC de 55 à 70 % de la FC max Conversation possible Léger essoufflement Transpiration modérée	FC de 70-90 % de la FC max Conversation difficile Essoufflement important Transpiration forte

MET : metabolic equivalent of task

Les bénéfices de l'APA et de la réduction du temps passé à des activités sédentaires.

#### MORBIDITE

- Amélioration des capacités physiques : amélioration des capacités cardio-respiratoires évaluées par la VO2 max ou le pic de consommation en oxygène ; amélioration des performances de force musculaire
- Amélioration de la composition corporelle (réduction de la masse grasse, du poids corporel et de l'indice de masse corporelle, et maintien voire augmentation de la masse musculaire)
- Diminution de l'insulino-résistance (réduction de l'IGF1), stimulation de l'immunité par un accroissement de l'activité NK et de la prolifération T lymphocytaire.
- Amélioration de la qualité de vie globale associée à une réduction de la fatigue d'environ 40 % (seul traitement ayant montré un bénéfice sur ce symptôme) ; impact positif sur l'estime de soi ; réduction d'un syndrome dépressif ; réduction du syndrome douloureux en particulier les arthralgies sous hormonothérapie.
- Réduction des effets indésirables des traitements : réduction des complications péri-opératoires, prévention de la perte osseuse et de l'atteinte musculaire sous hormonothérapie, réduction de la cardiotoxicité et de la neurotoxicité (neuropathie et trouble cognitif) chimio-induites.

#### MORTALITE

- Augmentation de la survie avec une réduction de 40% de la mortalité globale et du risque

de récurrence. L'effet positif apparaît plus marqué avec des quantités d'APA élevé mais reste significatif dès 5 MET.h/semaine.

- En parallèle, diminuer le temps passé à des activités sédentaires réduit la mortalité toutes causes confondues, la mortalité cardiovasculaire, réduit le risque de diabète de type II, le risque de maladie cardiovasculaire et le risque de cancer de l'endomètre.

(Ref : méta-analyses [Duitjs 2011](#), [Carayol 2013](#), [Zeng 2014](#), [Wirtz 2018](#) ; [Jacobsen 2007](#), [Kangas 2008](#), [Speck 2010](#), [Brown 2011](#), [Fong 2012](#), [Cramp 2012](#) [Mishra 2012](#) [Buffart 2012](#) [Steindorf, 2014](#) ; [Rogers, 2009](#) ; [Irwin 2015](#) [Brown 2014](#), [Nyrop 2014](#), [Rogers 2009](#), [Ibrahim 2011](#), [Schmid 2014](#), [Lahart 2015](#), [HAS 2022](#)).

## Recommandations

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

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

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

Il est nécessaire de tenir compte des contre-indications et des situations cliniques particulières (site [INCa](#)), notamment le lymphœdème qui nécessite une adaptation de la prescription d'exercices physiques.

Enfin, il est recommandé de **remplacer le comportement de sédentarité par une activité physique de tout niveau d'intensité y compris de faible intensité**, (marcher quelques minutes toutes les 2 heures, en passant moins de 8 heures/jour en position assise ou allongée (en dehors de la nuit et des repas).

## Soutien psycho-oncologique

*Une étude rétrospective sur 1569 patients atteints de cancer mammaire portant sur les besoins perçus dans la première année suivant le diagnostic ont fait émerger le soutien psycho-oncologique/psychiatrique comme prioritaire parmi les différentes offres de soins de support (Papageorgiou et al, *Cancers (Basel)*. 2024) . Il est important d'évaluer les patients avec un outil dédié (échelle de détresse DT ou HADS) et pour ceux ayant un score plus de 7 sur un de deux items, de proposer une consultation psycho-oncologique. L'évaluation visuelle analogique de détresse peut aussi être employée (Dolbeault et al. *Palliat Support Care*, 2008 ; Dolbeault et al. *Psychooncology*. 2011).*

Selon les recommandations de l'AFSOS : [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2020/09/Accept-psycho-et-k\\_critères-d'orientation\\_AFSOS.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2020/09/Accept-psycho-et-k_critères-d'orientation_AFSOS.pdf) une consultation doit être proposée systématiquement pour les patients suivants indépendamment du score HADS :

**Cela doit être proposé en systématique pour les patients suivants :**

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

**Cela peut être aussi indiqué dans les cas suivants :**

1. Symptômes anxieux
2. Symptômes dépressifs
3. Trouble du contact, mutisme, repli
4. Toute demande d'un patient ou d'un proche

Références :

Dolbeault S., Brédart A., Mignot V., Hardy P., Gauvain-Piquard A., Mandereau L., Asselain B., Medioni J. Screening for psychological distress in two french cancer centers : feasibility and performance of the adapted distress thermometer. *Palliat Support Care*, 2008 Jun;6(2):107-17.

Dolbeault S., Boistard B., Meuric J., Copel L., Brédart A. Screening for distress and supportive care needs during the initial phase of the care process : a qualitative description of a clinical pilot experiment in a French cancer center. *Psychooncology*. 2011 Jun;20(6):585-93.

Papageorgiou L, Le Provost JB, Di Palma M, Langlois M, Salma I, Lopes M, Minvielle E, Abbas M, Scotté F. Supportive Care Needs of Newly Diagnosed Cancer Patients in a Comprehensive Cancer Center: Identifying Care Profiles and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 29;16(5):1017. doi: 10.3390/cancers16051017. PMID: 38473376; PMCID: PMC10931045.

## Evaluation du risque thrombotique :

Il est important d'évaluer le risque thrombotique dès le diagnostic, en prenant en compte les facteurs de risque relatifs au patient (antécédents thrombotiques personnels ou familiaux, facteurs de risque vasculaire), relatifs à la maladie (histologie, stade avancé et relatifs au traitement (traitement hormonal, anthracyclines, cathéter central) (Blondon et al, . *Blood Adv.* 2022; Bundred et al, . *Br J Cancer.* 2005). Les outils de calcul de risque comme COMPASS-CAT (Gerotziafas et al, *Oncologist.* 2017) servent comme une boussole à la décision de mise en place de prévention antithrombotique. La discussion avec la patiente sur le risque thrombotique et hémorragique et sur sa préférence est indispensable. Les modalités du traitement de la maladie thromboembolique veineuse sont détaillées dans les recommandations de l'AFSOS (AFSOS).

### Références :

Blondon M, Bodmer A, Thouvenin L, Lecompte T, Righini M, Fontana P, Casini A. Differential impact of tamoxifen and aromatase inhibitors on thrombin generation: the prospective HEMOBREAST cohort. *Blood Adv.* 2022 May 10;6(9):2884-2892. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006623. PMID: 35086148; PMCID: PMC9092409.

Bundred NJ. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *Br J Cancer.* 2005 Aug;93 Suppl 1(Suppl 1):S23-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6602692. PMID: 16100522; PMCID: PMC2361692.

Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, Larsen AK, Elalamy I; COMPASS–CAT Working Group. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist.* 2017 Oct;22(10):1222-1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414. Epub 2017 May 26. PMID: 28550032; PMCID: PMC5634762.

<https://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-de-maladie-thromboembolique-veineuse-cancerologie/>

## 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 **liés** d'une part **à la patiente** et d'autre part **aux traitements envisagés**.

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

*Loi de bioéthique de 2004 et de l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 – art 31.*

Un livret d'information pour les patientes est disponible : [ligue-cancer.net/questce-que-le-cancer/les-types-de-cancer](https://ligue-cancer.net/questce-que-le-cancer/les-types-de-cancer)

### **Il est indispensable d'informer systématiquement 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

Cette consultation doit être aussi précoce que possible dans le parcours de soin

Si elle est envisagée, planifier une préservation de la fertilité sans retarder la prise en charge cancérologique

### Risques d'infertilité liés à la patiente

Le risque d'infertilité est très dépendant de l'âge de la femme au moment du diagnostic, et particulièrement impactant après l'âge de 35 ans.

Une évaluation de la réserve ovarienne se discute avant tout traitement comportant un risque de toxicité ovarienne, même si celle-ci ne constitue pas un outil de prédiction de la fertilité.

Ce bilan comprend :

- Une **échographie pelvienne** avec comptage 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.

### 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, en particulier à haute dose.

Les protocoles de chimiothérapies (anthracyclines, taxanes) utilisés dans le cancer du sein ont généralement une **gonadotoxicité modérée** (Reynolds & McKenzie 2023).

En effet, la majorité des grossesses décrites après un cancer du sein, sont spontanées. Par contre, il n'existe pas de marqueur fiable permettant d'identifier les femmes susceptibles d'avoir une grossesse spontanée.

Référence :

Reynolds AC & McKenzie LJ (2023) Cancer Treatment-Related Ovarian Dysfunction in Women of Childbearing Potential: Management and Fertility Preservation Options. *Journal of Clinical Oncology* 41, 2281

*Indications et techniques*

Les techniques sont adaptées au type de prise en charge du cancer du sein (chirurgie première ou chimiothérapie néoadjuvante), à l'urgence thérapeutique, au souhait de la patiente et aux chances de réussite de la technique.

- *La cryopréservation d'ovocytes matures ou d'embryons après stimulation ovarienne*

Réalisée après stimulation ovarienne, la cryopréservation d'ovocytes matures préserve la fertilité de la femme. La cryopréservation embryonnaire nécessite d'avoir un partenaire hétérosexuel stable et est la technique qui offre le plus de chances de grossesse ultérieure. L'embryon ne pourra être réimplanté dans le cadre du projet parental qu'en cas de stabilité dans le temps de ce couple.

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

A noter : il existe très peu de données de sécurité concernant l'utilisation de cette technique en contexte néoadjuvant.

- *La cryopréservation d'ovocytes matures ou d'embryons sans stimulation ovarienne ou maturation in vitro des ovocytes (MIV)*

La maturation ovocytaire in vitro ne nécessite pas de stimulation ovarienne préalable et peut être réalisée dans le cadre de l'urgence. Suite à cette maturation, des ovocytes peuvent être conservés (ainsi que des embryons si la patiente est en couple hétérosexuel stable). Contrairement à la cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire, elle peut être proposée en situation néo-adjuvante. Il existe peu de données sur les taux de grossesse suite à une MIV ; ils semblent toutefois largement inférieurs à ceux obtenus après cryopréservation d'ovocytes matures.

- *La cryopréservation de cortex ovarien* n'a a priori pas d'indication dans le cancer du sein (gonadotoxicité faible à intermédiaire de la chimiothérapie et risque de diminution de la fonction ovarienne par cette technique). De plus, la réimplantation n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.

- *Prescription d'un agoniste de la LHRH* pendant 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.

**En pratique :** Agoniste de la LHRH à débiter au moins 1 semaine avant le début de la chimiothérapie et couvrant jusqu'à 2 semaines après la dernière chimiothérapie, sous forme d'injections mensuelles

### *Impact des autres traitements anti-cancéreux :*

Il existe peu de données sur les autres traitements utilisés en adjuvant :

- Capécitabine : pas de données disponibles mais données sur le fluorouracile en faveur d'une faible gonadotoxicité (Reynolds AC, JCO, 2023)
- Trastuzumab : données en faveur d'une gonadotoxicité absente ou faible et possiblement réversible (Lambertini, JNCCN, 2023)
- TDM1 : impact moindre que la chimiothérapie par Paclitaxel sur l'aménorrhée (Ruddy KJ, BCRT, 2021)
- Olaparib : données disponibles uniquement chez la souris en faveur d'une toxicité sur les follicules primordiaux et les cellules de la granulosa qui semblent réversibles (Rosario R, Reprod Fertil, 2022)
- Inhibiteur de CDK 4/6 : données chez le rat en faveur de l'absence d'impact sur la fertilité sous palbociclib (Rosario R, Reprod Fertil, 2022) ; chez la femme, pas de modification des taux hormonaux sous Palbociclib (FSH, LH, E2, AMH ; (Marmé F, ESMO open, 2024)
- Pembrolizumab : impact indirect en cas de toxicité endocrinienne (ex : hypophysite, dysthyroïdie) réversible avec traitements adaptés. Impact direct possible (diminution de l'AMH) retrouvé dans des petites séries d'immunothérapie pour mélanomes (Natsuhara KH, Current Breast Cancer Reports, 2024)

**Il n'existe pas de données sur le bénéfice de l'utilisation des agonistes de la LHRH avec ces autres traitements adjuvants. Aucune recommandation ne peut donc être émise.**

Pour plus de détails, se référer au référentiel de préservation de la fertilité dans le cancer du sein chez la femme pubère « Curie-Cochin-Béclère » 2019, les recommandations ESMO 2020 (Lambertini et al. 2020), et le référentiel INCA 2021 (Institut National du Cancer 2021)

### Références :

Institut National du Cancer (2021) Préservation de la fertilité et cancer - Thésaurus. Available at: <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/preservation-de-la-fertilite-et-cancer-thesaurus>.

Natsuhara KH & Chien AJ (2024) Impact of Systemic Therapy on Fertility in Women with Early-Stage Breast Cancer. Curr Breast Cancer Rep 16, 61–68

Lambertini M, Ceppi M, Anderson RA, Cameron DA, Bruzzone M, Franzoi MA, Massarotti C, El-Abed S, Wang Y, Lecocq C, Nuciforo P, Rolyance R, Pusztai L, Sohn J, Latocca MM, Arecco L, Pistilli B, Ruddy KJ, Ballestrero A, Del Mastro L, Peccatori FA, Partridge AH, Saura C, Untch M, Piccart M, Di Cosimo S, de Azambuja E & Demeestere I (2023) Impact of Anti-HER2 Therapy Alone and With Weekly Paclitaxel on the Ovarian Reserve of Young Women With HER2-Positive Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw 21, 33-41.e16.

Marmé F, Martin M, Untch M, Thode C, Bonnefoi H, Kim S-B, Bear H, Mc Carthy N, Gelmon K, García-Sáenz JA, Kelly CM, Reimer T, Valota O, Toi M, Rugo HS, Gnant M, Makris A, Bassy M, Zhang Z, Furlanetto J, Nekljudova V & Loibl S (2024) Palbociclib combined with endocrine treatment in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy: subgroup analyses of premenopausal patients in PENELOPE-B. ESMO Open 9, 103466.

Natsuhara KH & Chien AJ (2024) Impact of Systemic Therapy on Fertility in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep* 16, 61–68

Reynolds AC & McKenzie LJ (2023) Cancer Treatment-Related Ovarian Dysfunction in Women of Childbearing Potential: Management and Fertility Preservation Options. *Journal of Clinical Oncology* 41, 2281

Rosario R, Cui W & Anderson RA (2022) Potential ovarian toxicity and infertility risk following targeted anti-cancer therapies. *Reprod Fertil* 3, R147–R162

Ruddy KJ, Zheng Y, Tayob N, Hu J, Dang CT, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero VV, Faggen MG, Mulvey TM, Bose R, Sella T, Weckstein DJ, Wolff AC, Reeder-Hayes KE, Rugo HS, Ramaswamy B, Zuckerman DS, Hart LL, Gadi VK, Constantine M, Cheng KL, Briccetti FM, Schneider BP, Merrill Garrett A, Kelly Marcom P, Albain KS, DeFusco PA, Tung NM, Ardman BM, Nanda R, Jankowitz RC, Rimawi M, Abramson V, Pohlmann PR, Van Poznak C, Forero-Torres A, Liu MC, Rosenberg S, DeMeo MK, Burstein HJ, Winer EP, Krop IE, Partridge AH & Tolaney SM (2021) Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial). *Breast Cancer Res Treat* 189, 103–110

## Grossesse après cancer du sein

Une grossesse est envisageable après traitement d'un cancer du sein si les conditions sont réunies :

- Cancer du sein localisé, traité de façon adéquate et en rémission complète.
- Après un recul d'au moins 2 à 3 ans de la fin du traitement (en fonction de l'âge de la patiente, du statut RH et de l'envahissement ganglionnaire initial).
- Après avis favorable d'une RCP. Après avis favorable d'une RCP.
- La grossesse n'est pas un facteur de risque de récurrence.
- En cas d'indication d'hormonothérapie, une pause peut être envisagée après 18 à 24 mois de traitement. Elle sera reprise à l'issue du projet de grossesse. Cette pause ne semble pas augmenter le risque de récurrence du cancer du sein ([Partridge AH, NEJM, 2023](#)).

En pratique :

- **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 de l'hormonothérapie avec **période de wash-out de 9 mois pour le Tamoxifène** ; pas de période wash out nécessaire pour les IA. Pendant la période de wash-out de Tamoxifène, un relai par agoniste de la LHRH + IA peut se discuter.
- Suivi rapproché pendant la grossesse dans une **maternité de niveau 2 ou 3**
- **Reprise** de l'hormonothérapie au décours de la grossesse si indiquée

En l'absence de grossesse après 6 mois d'essai maximum, référer 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.

Référence :

Partridge AH, Niman SM, Ruggieri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Sætersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Ruíz-Borrego M, Moore HCF, Saunders C, Bjelic-Radisic V, Susnjar S, Cardoso F, Smith KL, Ferreiro T, Ribí K, Ruddy K, Kammler R, El-Abed S, Viale G, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O; International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. N Engl J Med. 2023 May 4;388(18):1645-1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856. PMID: 37133584; PMCID: PMC10358451.

## Prise en charge des difficultés de la vie sexuelle

Proposer consultation en onco-sexologie

SIGNES	CONDUITE A TENIR	
<b>Baisse de la libido</b>	<b>Rassurer</b> : la sexualité peut être maintenue et rester satisfaisante malgré la modification de la libido	
	<b>Inform</b> er de son caractère fréquent afin de rassurer	
	<b>Expliquer</b> que la baisse de désir est multifactorielle	
	Rechercher des causes favorisantes :	
	<b>Douleur</b>	Évaluation de la douleur
		<b>Traitement antalgique</b> adapté
		Consultation antidouleur si nécessaire
	<b>Fatigue</b>	Consultation médicale pour <b>bilan étiologique</b> si persistance à distance de la prise en charge oncologique initiale
		<b>Prise en charge des troubles du sommeil</b>
		Encourager une <b>alimentation équilibrée</b>
		Favoriser/prescrire une <b>activité physique régulière</b>
	<b>Modifications hormonales</b>	Rechercher et prendre en charge une sécheresse <b>vulvo-vaginale</b> et les <b>troubles urinaires</b> associés (cf. tableau dédié)
	<b>Mauvaise acceptation de l'image corporelle modifiée (perte de cheveux et poils, variations pondérales, mastectomie...)</b>	Consultation avec l' <b>oncopsychologue</b> ou le psychiatre
		Consultation avec la <b>diététicienne</b> ou le médecin nutritionniste si nécessaire
		Consultation avec le chirurgien dans le cadre du projet de <b>reconstruction</b> si mastectomie
Proposer la participation aux <b>ateliers bien-être</b> (sophrologie, relaxation...) ou <b>dédiés aux questions d'esthétique</b>		
Favoriser/prescrire une <b>activité physique régulière</b>		
<b>Troubles anxiodépressifs</b>	Consultation avec l'psycho-oncologue ou le <b>Psychiatre</b>	
	Proposer la participation aux <b>ateliers bien-être</b> (sophrologie, relaxation...)	
	Prise en charge médicamenteuse si nécessaire	
	Favoriser/prescrire une <b>activité physique régulière</b>	
<b>Sécheresse vulvo-vaginale</b>	cf. tableau "sécheresse vaginale"	
<b>Difficultés conjugales, problèmes de communication</b>	Consultation avec psycho-oncologue	
	Thérapie conjugale	

## Contraception

Toute contraception hormonale est contre-indiquée. On peut proposer :		
<b>DIU cuivre</b>		Il est possible de poser un DIU au cuivre aux femmes nullipares
<b>Préservatifs</b>		Efficacité anti-contraceptive diminuée en cas de mauvaise observance
		Protège des maladies sexuellement transmissibles
<b>Stérilisation à visée contraceptive</b>	<b>féminine</b> par ligature de trompes	Délai de réflexion de 4 mois
	<b>masculine</b> par vasectomie	

## Séquelles après traitement

Toutes les patientes devront avoir accès à un résumé de leur traitement et plan de suivi. Le médecin référent externe et l'équipe d'oncologie devront être en lien pour les soins post-traitement. Il est recommandé que les cliniciens encouragent l'inclusion de l'entourage des patientes (conjoints, famille) dans le suivi des patientes.

De façon systématique, la consultation de suivi a pour objet de :

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

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

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

<b>Domaines cliniques</b>	<b>Gestion en cas de problèmes</b>
Problèmes d'image corporelle	Offrir l'option de dispositifs adaptatifs (par exemple, prothèses mammaires, prothèses capillaires). Offrir des options chirurgicales. Evaluation des besoins psychosociaux.
Lymphœdème	Conseils systématiques sur la prévention de lymphœdème, y compris la perte de poids chez les personnes en surpoids ou obèses. Les patients présentant des symptômes cliniques évoquant un lymphœdème devraient être dirigés vers un thérapeute spécialisé dans le diagnostic et le traitement du lymphœdème, tel qu'un thérapeute physique, un ergothérapeute ou un spécialiste du lymphœdème. Éliminer rechute/thrombose/infection. Prise de sang et prise de TA autorisés en l'absence de lymphœdème.
Cardiotoxicité	Surveillance des taux de lipides et surveillance cardiovasculaire, incluant la modification du mode de vie et des comportements de santé susceptibles de réduire les facteurs de risque cardiaques potentiels. Signaler les symptômes importants (essoufflement ou fatigue).

Problèmes cognitifs	<p>Evaluer les facteurs favorisant et potentiellement réversibles des troubles cognitifs (et les traiter de manière optimale lorsque cela est possible) : comédications, détresse émotionnelle, symptômes non contrôlés (fatigue, douleur, troubles du sommeil), comorbidités, consommation d'alcool.</p> <p>quelques conseils au quotidien :</p> <p>Enseigner des stratégies organisationnelles, Encourager les patients à effectuer les tâches les plus exigeantes sur le plan cognitif au moment du jour où l'énergie est maximale</p> <p>Recommander l'activité physique.</p> <p>Limiter l'alcool ou des agents qui altèrent la cognition et le sommeil.</p> <p>Les exercices de rééducation cognitive : Pour exemple l'association ONCOGITE offre la possibilité de participer à un programme de rééducation cognitive en ligne, très complet et personnalisé, se déroulant sur plusieurs mois.</p> <p>Si besoin orientation vers une consultation spécialisée pour un bilan neuro-cognitif.</p>
Détresse, anxiété	<p>dépression,</p> <p>Evaluation systématique chez les patientes présentant un risque plus élevé de dépression (patientes jeunes, ayant des antécédents de maladie psychiatrique, statut socio-économique bas, isolement, symptômes physiques sévères invalidants).</p> <p>En cas de détresse élevée, offrir une consultation spécialisée en psycho-oncologie.</p>
Fatigue	<p>Evaluer et traiter tous les facteurs de survenue et de maintien du syndrome de fatigue, y compris l'anémie (déficit Vit. B12, folates, le dysfonctionnement de la thyroïde et le dysfonctionnement cardiaque) et des facteurs comme troubles de l'humeur, troubles du sommeil, douleur, bouffées de chaleur.</p> <p>Eliminer la rechute.</p> <p>Conseiller aux patients de pratiquer une activité physique régulière une thérapie cognitivo-comportementale.</p>
Santé OS Santé musculo-squelettique	<p>voir suivi oncologique</p> <p>Proposition d'une ou plusieurs des interventions suivantes en fonction de l'indication clinique : acupuncture, activité physique, thérapie physique ou rééducation.</p> <p>Considérer la rotation d'hormonothérapie</p>
Douleur et neuropathie	<p>Évaluer la douleur et les facteurs qui y contribuent en utilisant une simple. Échelle de douleur et l'historique complet.</p> <p>Proposer des interventions contre la douleur telles que l'acétaminophène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'activité physique et / ou l'acupuncture.</p> <p>Adresser à un spécialiste approprié en fonction de l'étiologie de la douleur une fois que l'étiologie sous-jacente a été déterminée (par exemple, spécialiste du lymphœdème, ergothérapeute, etc.).</p> <p>Évaluer la neuropathie périphérique. Proposer un antalgique actif sur les douleurs neuropathiques aux patients.</p>

Sommeil

Mesures hygiène du sommeil.

Traiter les facteurs contributifs (bouffées de chaleurs, anxiété).

Proposer une thérapie cognitivo-comportementale.

Options médicamenteuses à revoir de façon personnalisée.

Les principales recommandations sont résumées ci-dessous.



Chez les femmes traitées pour un cancer du sein, la prise de poids au décours du traitement (chimiothérapie ou hormonothérapie) est fréquente. Elle concerne près d'une patiente sur deux. C'est pourquoi, il est important d'inciter les patientes à maintenir leurs poids pendant et après le traitement et ceci passe par **un comportement nutritionnel adapté** (entre autres : au moins cinq fruits et légumes par jour, céréales complètes et légumes secs au moins deux fois par semaine), **et la pratique d'une activité physique adaptée**.

Les patientes devront viser au moins 150 minutes/semaine d'exercice aérobie d'intensité modérée ou au moins 75 minutes/semaine d'aérobie d'intensité vigoureuse **et** lutter contre la sédentarité (*Recommandation OMS*).

Outre les bénéfices cliniques précédemment cités retrouvés pendant les traitements, l'activité physique réduit le risque de récurrence de 43 % du cancer du sein, de 34 % le risque de décès par cancer et de 41 % le risque de décès toute cause confondue après un cancer du sein (*Ibrahim et al, Med Oncol. 2011*)

Depuis décembre 2020, il est possible de prescrire un ensemble de bilans et de consultations aux patients bénéficiant d'une ALD dans le cadre de leur parcours de soins global après le traitement d'un cancer. Ce parcours comprend un bilan fonctionnel et motivationnel d'activité physique adapté (APA), pouvant donner lieu à l'élaboration d'un projet d'activité physique adaptée, mais également un bilan nutritionnel et des consultations de suivi nutritionnel.

Enfin, on rappelle que la prise de compléments alimentaires n'est pas recommandée, que ce soit pendant ou après les traitements, tout comme la pratique d'un jeûne thérapeutique ou tout régime restrictif.

En plus de limiter la consommation d'alcool, une aide au sevrage tabagique est à proposer systématiquement.

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

#### Référence :

Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol.* 2011 Sep;28(3):753-65. doi: 10.1007/s12032-010-9536-x. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20411366.

#### *Retour à l'emploi*

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

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

1. 21 % des femmes ne sont pas retournées au travail. Parmi les femmes travaillant à temps plein au moment du diagnostic, 23,6 % sont passées à temps partiel.
2. Facteurs de risque de non-retour au travail : (traitement par hormonothérapie en cours ?), symptômes physiques et émotionnels.

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

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

#### Références :

de Boer MR, Waterlander WE, Kuijper LD, Steenhuis IH, Twisk JW. Testing for baseline differences in randomized controlled trials: an unhealthy research behavior that is hard to eradicate. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2015 Jan 24;12:4. doi: 10.1186/s12966-015-0162-z. PMID: 25616598; PMCID: PMC4310023.

Lamore, K., Dubois, T., Rothe, U., Leonardi, M., Girard, I., Manuwald, U., Nazarov, S., Silvaggi, F., Guastafierro, E., Scaratti, C., Breton, T., & Foucaud, J. (2019). Return to Work Interventions for Cancer Survivors: A Systematic Review and a Methodological Critique. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(8), 1343.

Hoving JL, Broekhuizen ML, Frings-Dresen MH. Return to work of breast cancer survivors: a systematic review of intervention studies. *BMC Cancer.* 2009 Apr 21;9:117. doi: 10.1186/1471-2407-9-117. PMID: 19383123; PMCID: PMC2678275.

Sanft T, Denlinger CS, Armenian S, Baker KS, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, Goldman M, Hudson M, Khakpour N, Koura D, Lally RM, Langbaum TS, McDonough AL, Melisko M, Mooney K, Moore HCF, Moslehi JJ, O'Connor T, Overholser L, Paskett ED, Peterson L, Pirl W, Rodriguez MA, Ruddy KJ, Smith S, Syrjala KL, Tevaarwerk A, Urba SG, Zee P, McMillian NR, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jul 1;17(7):784-794. doi: 10.6004/jnccn.2019.0034. PMID: 31319383; PMCID: PMC7094216.

[Dumas 2020](#)

[Recommandations ASCO "Survivorship care" 2016,](#)  
[Recommandations NCCN survivorship 2020\).](#)

## Education Thérapeutique

**Contexte :** Inscrite dans la loi HPST, Priorité du plan cancer 2014-2019 puis promue dans les différents axes de la stratégie décennale de l'INCA, l'éducation thérapeutique patient (ETP) fait partie intégrante d'un parcours de soins des patientes suivi pour un cancer du sein.

L'ETP, « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique... Elle comprend des activités organisées, ... pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider optimiser leur qualité de vie »<sup>1</sup>.

L'ETP est un processus permanent, intégré dans le parcours de soins, qui nécessite l'engagement et la participation des patients, la co-construction avec les patients partenaires et la formation des professionnels et patients partenaires qui la délivrent.

---

<sup>1</sup> Selon l'OMS Europe en 1996

**En Ile de France, l'ARS recense :**

Deux pôles ressources ETP non spécifique à la cancérologie

<https://www.poletp.fr/fr/>

<https://www.coordetp95.fr/coordetp-95>

1 seule unité transversale d'ETP (UTEPT) spécialisée en cancérologie et 12 UTEPT polyvalentes

Ces structures coordonnent :

15 programmes cancer dont le cancer du sein, avec la thématique des anticancéreux oraux pour plus d'un tiers.

1 programme global toute pathologie cancéreuse et toutes thématiques

2 programmes spécifiques Lymphœdème, et cancer et Travail

3 programmes spécifiques cancer du sein : Après chirurgie, parcours du sein et après cancer

Ref <https://www.etp-iledefrance.fr/>

**Organisation**

Les activités se déclinent en parcours éducatifs, dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique patient<sup>2</sup>, ou d'actions éducatives ciblées hors programme, tout au long du parcours de soins. Elles peuvent s'intégrer dans les consultations d'annonce ou de suivis infirmiers en structurant la trame de consultation en bilan éducatif, ou encore en intervention dans des HDJ.

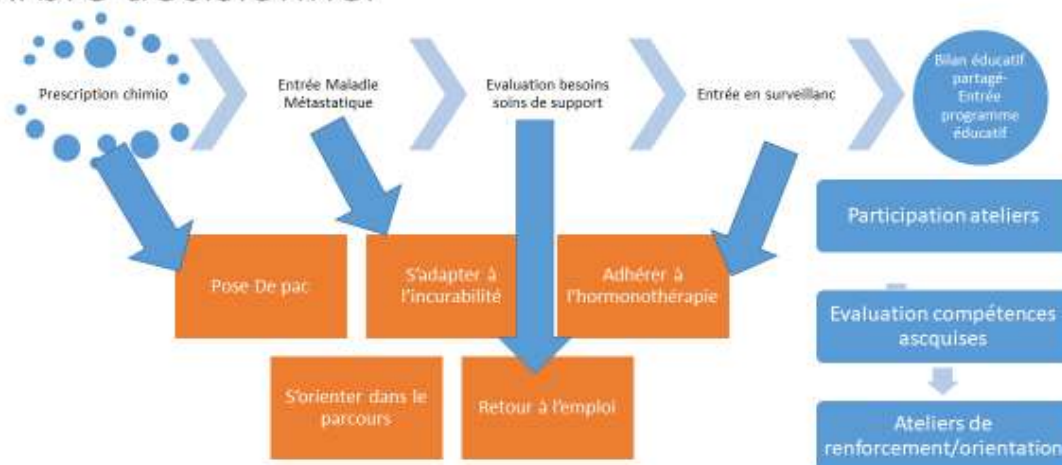
Le format peut être individuel ou collectif, en présentiel ou en visio.

**Arbre décisionnel**

---

<sup>2</sup> Un programme d'ETP débute par un bilan éducatif partagé individuel, des ateliers individuels ou collectifs, puis un bilan d'évaluation des compétences acquises. Les programmes d'ETP font l'objet d'une déclaration à l'ARS, respectent un cahier des charges et une évaluation annuelle et quadriennale.

## Arbre décisionnel



Le bilan éducatif partagé peut être réalisé au décours de différents moments du parcours, Ou s'intégrer directement dans les consultations d'annonce ou de suivi infirmier. Les ateliers sont proposables directement en actions éducatives ou dans le cadre du programme éducatif avec évaluation des compétences acquises.

### Accompagner l'acquisition des compétences dans le cadre du cancer du sein :

Propositions non exhaustives :

Compétences	Objectifs thérapeutiques
Thématique maladie et traitement	
Comprendre le cancer du sein	Exprimer ses représentations, Comprendre les principes du mécanisme de la maladie
Comprendre la maladie métastatique	prendre conscience de la temporalité de cette maladie ; cerner les objectifs des traitements ; identifier des ressources et des moyens de recours
Comprendre les traitements	Connaitre le rôle des traitements y compris des soins de supports Identifier le freins et leviers à la prise du traitement et pouvoir participer à sa décision thérapeutique Savoir à quoi sert la chambre implantable et se préparer à son utilisation
Thématique effets indésirables	
Repérer et gérer les effets indésirables des traitements	Reconnaitre les signes d'alerte, Interpréter la biologie sanguine Utiliser la pharmacie de recours au domicile Connaitre les ressources à solliciter

	Savoir évaluer la fiabilité d'une ressource
Gérer la douleur chronique	Comprendre la douleur liée au cancer et à ses traitements Intégrer l'importance du mouvement et de l'activité physique dans la douleur chronique.  Comprendre les différents types de métastase, en identifier les risques et surveillances adaptées. Pouvoir mettre en place une activité physique adaptée malgré les métastases osseuses.
Gérer les symptômes	Comprendre et agir contre la fatigue Intégrer l'activité physique dans son quotidien Identifier ses envie, besoins et actions à mettre en place pour se sentir bien dans son intimité et sa sexualité
Adapter la nutrition	Savoir adapter son régime alimentaire pendant et après les traitements de chimiothérapie Savoir limiter la prise de poids Savoir évaluer la fiabilité d'un conseil nutritionnel
<b>Selon le temps du parcours</b>	
Après la chirurgie	Comprendre le lymphœdème et apprendre l'auto bandage Repérer les douleurs neuropathiques et pouvoir agir dessus.
Entrée en surveillance	s'exprimer sur son parcours et anticiper la suite, pouvoir s'y projeter comprendre l'hormonothérapie S'adapter aux émotions liées au risque de récurrence
Consultation onco génétique	Comprendre les résultats en terme de risque pour soi ou sa famille.
<b>Psycho-social</b>	
S'adapter	Gagner en assertivité Faire face aux changements Apprendre l'auto-hypnose pour gérer le stress (ou la douleur) Préparer la consultation avec l'oncologue
Sécuriser sa situation professionnelle	Imaginer, anticiper et organise le retour à l'emploi
Accompagner les aidants	Savoir demander de l'aide Savoir adapter sa communication avec son proche

### Références :

Bourg, M. A., Ninotta, A., Feld, D., Guarato-Rousset, V., & Pérol, D. (2010). Intérêt de l'éducation thérapeutique en cancérologie. *Bulletin Infirmier du Cancer*, 10(1), 14-20.

[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_guide\\_version\\_finale\\_2\\_pdf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf)

Kalogéropoulos C, et al. Naissance du bilan éducatif partagé unique et commun à l'Institut Curie. *Bull Cancer* (2021)

Pérol, D., Toutenu, P., Lefranc, A., Régnier, V., Chvetzoff, G., Saltel, P., & Chauvin, F. (2007). L'éducation thérapeutique en cancérologie: vers une reconnaissance des compétences du patient. *Bulletin du cancer*, 94(3), 267-274. Bourg, M. A., Ninotta, A., Feld, D., Guarato-Rousset, V., & Pérol, D. (2010). Intérêt de l'éducation thérapeutique en cancérologie. *Bulletin Infirmier du Cancer*, 10(1), 14-20.

Référentiel AFSOS Education thérapeutique et cancer (chimiothérapie orale), MAJ 2022

### Soins Palliatifs précoces

La loi de 1999 donne le droit à tous les patients dont la situation médicale le nécessite de recevoir des soins palliatifs.

Les soins palliatifs précoces et intégrés sont préconisés par plusieurs recommandations internationales comme celles de l'ASCO et de l'ESMO. Plusieurs études randomisées ont montré que soins palliatifs précoces apportent un bénéfice sur la qualité de vie, la réduction des symptômes et du syndrome dépressif, une amélioration de la qualité de vie des proches et une réduction de l'agressivité des soins en fin vie.

Les soins palliatifs précoces sont centrés sur la personne et ses proches avec pour principales missions cliniques ; la prise en charge des symptômes ; l'information et l'éducation sur la maladie et le pronostic, le support psycho-social et l'aide à l'adaptation psychologique ; l'encouragement de la participation aux décisions médicales ; la conduite d'entretiens pour permettre la discussion sur les directives anticipées.

Des études cliniques sont en cours pour permettre de préciser les critères de recours aux équipes de soins palliatifs pour les patientes atteintes de cancer du sein métastatique.

Il a été montré que le changement de nom en faveur de consultation de soins de support favorise l'acceptation des patients

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a établi des guidelines préconisant la mise en place d'une prise en charge palliative précoce associée à la prise en charge oncologique habituelle pour les patients atteints de cancer avancé, c'est-à-dire ayant une espérance de vie de 6 à 24 mois (Sanders et al, J Clin Oncol. 2024).

### Critères de recours aux soins palliatifs précoces

Catégorie	Critères
Symptômes	Symptômes physiques sévères
	Détresse psychique ou spirituelle
	Demande de mort provoquée
	Métastases cérébro-méningées : syndrome confusionnel, Compression médullaire
Trajectoire de la maladie	Espérance de vie < à 1 an
	Installation d'une chimiorésistance
Demande du patients/proches	Demande d'informations sur les soins palliatifs et les droits des patients
	Refus des traitements spécifiques proposés

Il est possible de solliciter des équipes de soins palliatifs territoriales via les DAC (Dispositif d'Appui à la Coordination) dont on trouve les coordonnées via la carte interactive que l'on trouve sur le site de l'ARS :

<https://www.iledefrance.ars.sante.fr/les-dispositifs-dappui-la-coordination>

### Références :

Sanders JJ, Temin S, Ghoshal A, Alesi ER, Ali ZV, Chauhan C, Cleary JF, Epstein AS, Firn JI, Jones JA, Litzow MR, Lundquist D, Mardones MA, Nipp RD, Rabow MW, Rosa WE, Zimmermann C, Ferrell BR. Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2024 Jul 1;42(19):2336-2357. doi: 10.1200/JCO.24.00542. Epub 2024 May 15. PMID: 38748941.

(Ref : Temel, NEJM 2010 ; Haun MW, Cochrane Database Syst Rev. 2017; Temel JCO 2017 ; El-Jawahri, Oncologist. 2017; Vanbutsele, Lancet Oncol.2018; Goldwasser, Cancer.2018 ; Mack JWJ JCO 2012 ; Paladino, JAMA Oncol. 2019 ; Hui, Oncologist. 2016; Dalal, Oncologist. 2011).

## Les soins complémentaires

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

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

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

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

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

## SURVEILLANCE APRES LA PHASE PRECOCE

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

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

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

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

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

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

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

Suivi après reconstruction avec implant mammaire :

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

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

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

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

Externalisation des surveillances :

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

### **Suivi cardiologique**

Un suivi cardiologique systématique peut être proposé essentiellement après :

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

Les modalités et la fréquence du suivi seront fonction :

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

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

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

# CANCER DU SEIN AVANCE

## Principes généraux

### Objectifs de la prise en charge:

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

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

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

### Principes généraux de la prise en charge:

- **Le consensus « Advanced Breast Cancer 7” ABC7 est la référence clef.**
- Une approche multidisciplinaire à la première rechute métastatique puis à chaque fois que nécessaire
  - en fonction des organes atteints et de l'utilisation de techniques thérapeutiques particulières une décision en RCP dédiée doit être envisagée (maladie oligométastatique et traitements locorégionaux des métastases, traitements locorégionaux des lésions osseuses, traitements spécifiques des lésions neurologiques cérébrales ou méningées... )
  - en fonction des symptômes et du contexte psychosocial (soins de support, soins palliatifs ...)
- Une information au patient concernant les objectifs de la prise en charge :
  - caractère « chronique et inguérissable » de la maladie dans la très grande majorité des cas
  - Importance de l'accès aux innovations dans le cadre d'essais thérapeutiques lorsque cela est possible
- objectifs des traitements sur le plan de la durée et de la qualité de vie. Une information sur les mesures d'accompagnement et de respect de leurs choix
  - Recueil des directives anticipées et des informations sur la personne de confiance qui peuvent évoluer au fur et à mesure de la prise en charge
  - Modalités d'accès aux soins oncologiques de support et aux soins palliatifs
  - Traitements de support en fonction des symptômes induits par les traitements indiqués comme G(M)-CSF et EPO.

## Bilan pré-thérapeutique

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

- Indispensable pour tous les patients :
  - Recueil des données de l'examen clinique, des antécédents et comorbidités, des traitements en cours, du contexte psychosocial

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

## Biomarqueurs pronostiques et prédictifs tumoraux principaux

### Importance de la biopsie d'une métastase

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

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

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

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

La vérification de ces facteurs prédictifs majeurs doit être réalisée dès lors qu'elle est techniquement possible. La biopsie tissulaire permet par ailleurs d'affirmer le diagnostic d'atteinte métastatique. En cas de divergence d'avec le cancer primitif, il est recommandé de faire une relecture comparative des prélèvements tumoraux, et de traiter d'après le statut le plus récent. La détermination du statut HER2 doit être exprimée en 0, +/-/+++ permettant de caractériser les populations HER2 faible/ultrafaible.

### Screening théranostique de génétique tumorale

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

### Marquages complémentaires anatomopathologiques

- Recherche du statut RA : à réserver aux cancers du sein triple négatifs en situation métastatique. L'IHC pour le RA est optionnelle et effectuée à la demande, notamment en vue d'inclusion dans des essais cliniques. Le seuil de positivité pour le RA recommandé est d'au moins 10% de cellules tumorales marquées (marquage nucléaire), quelle que soit l'intensité. L'inclusion d'un témoin externe sur la lame IHC est recommandée, ainsi que le contrôle des témoins internes (glandes normales) si présents. La participation à un test externe d'AQ est souhaitable.
- Recherche du statut PDL1 : Elle est réalisée avant immunothérapie pour les cancers triple négatifs, au stade métastatique uniquement (pas de screening PDL1 nécessaire en phase néoadjuvante). L'IHC PD-L1 est effectuée à la demande en tenant compte du type d'inhibiteur PD-1/PD-L1 envisagé. Pour le pembrolizumab, le clone 22C3 a été utilisé dans les essais d'enregistrement, mais tout clone validé peut-être utilisé en dehors du clone SP142 qui doit être proscrit. Le système de scoring utilisé pour le pembrolizumab est le CPS (CPS= nombre de cellules tumorales positives avec marquage membranaire + nombre de cellules immunitaires positives avec marquage cytoplasmique ou membranaire / nombre total de cellules tumorales viables, positif si  $CPS \geq 10$ ). L'analyse sur prélèvement cytologique ou osseux n'est pas recommandée. En dehors de ces deux restrictions, l'analyse du statut PDL1 peut être faite sur n'importe quel échantillon tumoral (métastase ou tumeur primitive), tout en sachant que certains sites métastatiques, tels que le foie, sont particulièrement pauvres en cellules immunitaires. D'une manière générale, la sélection du prélèvement le plus riche en TILs est recommandée. L'inclusion d'un témoin externe (amygdale) sur la lame IHC est recommandée, ainsi que la participation annuelle à un test qualité externe.

### Autres biomarqueurs (optionnels)

- TEP au [18]F-fluoro-oestradiol : l'ESTROTEP a reçu en 2020 un avis favorable au remboursement « chez les patients ayant un cancer du sein initialement RO+, métastatique, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une ligne d'hormonothérapie envisageable » (HAS, 2020). L'ESTROTEP est avant tout un marqueur prédictif négatif : en cas de non-marquage des lésions métastatiques (en respectant une fenêtre sans traitement antihormonal), une mono-hormonothérapie (sans inhibiteur de CDK4/6) n'est pas à privilégier (l'inverse n'étant pas démontré).

### Critères pour le choix du traitement en phase métastatique

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

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

- terrain et comorbidités
- priorités et préférence du patient : qualité de vie versus quantité de vie

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

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

### 1<sup>ère</sup> Ligne :

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

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

Traitement de maintenance :

- RH- : trastuzumab + pertuzumab\*
- RH+ : trastuzumab + pertuzumab + hormonothérapie\*\*

\*Essai Her2climb-05 en cours. AMM non disponible pour le Tucatinib dans cette indication

\*\*L'étude Patina de phase III a démontré que l'ajout du Palbociclib à l'hormonothérapie et aux anti-HER2 en première ligne après induction par chimiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein HR+/HER2+ métastatique prolonge significativement la survie sans progression avec un profil de tolérance acceptable. Les données de la survie globale sont encore immatures. AMM non disponible dans cette indication.

Possibilité d'arrêter le traitement anti HER2 ou seulement le pertuzumab- après plusieurs années de réponse complète pour les patientes longues répondeuses (pour une durée supérieure à 2 ans) en décision partagée

- Si intervalle libre < 6-12 mois : Trastuzumab Deruxtecan

*Cas particuliers :*

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

Progression après trastuzumab-pertuzumab :

- Traitement par Trastuzumab Deruxtecan sans limitation de durée (si donné en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique).
- En cas d'administration préalable de Trastuzumab Deruxtecan en situation précoce (post-néoadjuvant), l'efficacité du Trastuzumab Deruxtecan en 2<sup>e</sup> ligne n'est pas établie et les traitements de 3<sup>e</sup> ligne (ci-dessous) sont à discuter.

Progression après Trastuzumab Deruxtecan\* :

- Traitement par tucatinib-trastuzumab-capecitabine

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

Le T-DXd est disponible en accès précoce dans les indications mentionnées ci-dessus. Il est important de surveiller le risque de toxicité pulmonaire du trastuzumab deruxtecan.

\*Il serait judicieux de considérer une rebiopsie systématique après progression sous Trastuzumab Deruxtecan afin de vérifier la surexpression de Her2.

Avec les résultats de l'étude Destiny-breast 12 (ESMO 2024), la 2<sup>ème</sup> ligne reste T-DXd même en présence de métastases cérébrales actives pour lesquelles un traitement local n'est pas indiqué.

Le Tucatinib possède un avis favorable de remboursement depuis juin 2021 pour les patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2, en combinaison avec le Trastuzumab et la Capecitabine.

Il convient de surveiller la toxicité digestive et le syndrome main-pied avec le Tucatinib.

#### Lignes suivantes :

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

- Inclusion dans un essai thérapeutique
- T-DM1
- Trastuzumab + vinorelbine/gemcitabine/carboplatine/taxane/eribuline
- Trastuzumab + Lapatinib si RH-
- Lapatinib + Capecitabine
- Traitement ciblé orienté sur un marqueur theranostique (*BRCAMut, PIK3CAMut...*)
- Rechallenge par des lignes utilisées précédemment

\*Etude MonarchER phase II présentée à l'ESMO 2022 a démontré une meilleure survie globale chez les patientes ayant reçu Abemaciclib, Trastuzumab et Fulvestrant après 2 lignes de traitements anti-HER2.

## Actualisation cancer du sein HER2+ avancé (selon les AMM et remboursements en vigueur)

	Rechute après 6-12 mois de la fin anti-HER2 adjuvant ou de novo métastatique	Rechute avant 6-12 mois de la fin anti-HER2 adjuvant
L1	Trastuzumab-pertuzumab + Taxanes	Trastuzumab Deruxtecan
L2	Trastuzumab Deruxtecan	Trastuzumab Tucatinib Capecitabine T-DM1 ?
L3	Trastuzumab Tucatinib Capecitabine	Essais cliniques; Trastuzumab + vinorelbine/gemcitabine/carboplatine/taxane/eribuline; Trastuzumab lapatinib; Lapatinib capecitabine; T-DM1 +/- tucatinib (?)
≥ L4	Essais cliniques; Trastuzumab + vinorelbine/gemcitabine/carboplatine/taxane/eribuline; Trastuzumab lapatinib; Lapatinib capecitabine; T-DM1 +/- tucatinib (?)	

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

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

**Sauf cas particulier, la première ligne de traitement repose sur une association entre hormonothérapie (par inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant) et inhibiteur de CDK4/6.** Il n'existe en janvier 2025 pas de marqueur prédictif validé et utilisable en routine pour cette combinaison thérapeutique. Les autres options thérapeutiques sont chimiothérapie/ADC et mono-hormonothérapie (voir le paragraphe des cas particuliers).

### *Femmes pré-ménopausées et hommes*

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

### *Choix de l'hormonothérapie*

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

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

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

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

Les 3 inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) ont démontré leur intérêt en première ligne de traitement, menant à des améliorations similaires de la survie sans progression. Les données de survie globale des études de première ligne ne sont statistiquement positives qu'avec le ribociclib, notamment dans MONALEESA 7, seule étude exclusivement dédiée aux femmes pré-ménopausées : on privilégiera donc le ribociclib dans cette population.

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

### *Autres molécules*

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

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

### *Présentations spécifiques*

#### **Sujets âgés avec comorbidités importantes**

Une mono-hormonothérapie de première ligne pourrait être considérée dans ces cas et particulièrement en cas de maladie métastatique limitée. **Quoiqu'il en soit l'introduction dès la 1<sup>ère</sup> ligne du CDK4/6 inhibiteur demeure la règle dans la très grande majorité des cas.**

#### **Maladie oligo-métastatique**

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

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

Concernant le traitement systémique, il n'y a pas d'argument pour un traitement différent d'une hormonothérapie + inhibiteur de CDK4/6 en 1<sup>ère</sup> ligne.

Concernant le traitement loco-régional de l'atteinte mammaire primitive, ce traitement n'a pas à ce jour d'impact démontré sur la survie globale, mais impacte le contrôle local: il peut éviter d'éventuelles complications loco-régionales, améliorer la qualité de vie des patients, voire être effectué à titre pseudo 'curatif' en cas de maladie oligo-métastatique ou de rémission systémique complète. Un traitement loco-régional peut être proposé après contrôle de la maladie métastatique par les traitements systémiques. Le traitement loco-régional peut consister en une radiothérapie exclusive ou une exérèse chirurgicale +/- suivie de radiothérapie. En cas de chirurgie, le curage axillaire ne semble pas justifié, du fait de sa morbidité. Réaliser une radiothérapie ganglionnaire complémentaire à la chirurgie ne semble pas systématiquement justifié dans des situations où le pronostic est avant tout lié à l'atteinte métastatique.

De manière détaillée :

- Un traitement locorégional (TLR) de l'atteinte mammaire primitive n'est pas recommandé de manière systématique dans la prise en charge des patientes métastatiques.
- Ce traitement n'a pas d'impact démontré sur la survie globale, mais un impact démontré sur le contrôle local dans les essais randomisés et peut éviter d'éventuelles complications loco-régionales (plaie cutanée tumorale).
- Sa réalisation nécessite une discussion préalable en RCP, une consultation dédiée en chirurgie et en radiothérapie pour décision partagée avec la patiente.
- Il peut être proposé :
  - A partir de 6 à 12 mois de réponse partielle/complète à partir du diagnostic métastatique.
  - Particulièrement aux patients dans un groupe de meilleur pronostic (réponse attendue prolongée en 1<sup>ère</sup> ligne) :

- RH+ et/ou ou HER2 amplifié
  - < 3 organes métastatiques (idéalement absence de métastase viscérale)
  - Absence de comorbidités impactant la survie globale
  - Option radiothérapie exclusive ou chirurgie + radiothérapie
  - Si on choisit une chirurgie, traitement chirurgical conservateur à favoriser+++ avec RT adjuvante (Altération de la qualité de vie sans amélioration de l'OS ou de la DRFS en cas de mastectomie totale)
  - La réponse dissociée ou la progression locale isolée doit faire discuter au cas par cas des TLR en RCP
- La prise en charge optimale de la maladie in situ n'est pas un objectif du TLR
  - Concernant la prise en charge axillaire : pas de données en faveur de la réalisation d'un curage axillaire systématique, la réalisation d'un GS peut être proposé pour l'évaluation de la réponse ganglionnaire associée à des adénectomies en cas de ganglions suspects palpables.  
La réponse dissociée ou la progression locale isolée doit faire discuter au cas par cas des TLR en RCP

### **Crise viscérale / maladie cliniquement agressive**

La crise viscérale est définie comme une dysfonction sévère d'organes évaluée sur la clinique, les anomalies biologiques et la vitesse de progression de la maladie. Une crise viscérale n'est pas la simple présence de métastases viscérales mais implique une menace d'organe significative sans recours possible à un geste technique de réduction de la crise de type pose de drain, biliaire ou pleural

Les résultats de l'étude phase 2 RIGHT Choice *et plus récemment ABIGAIL* sont en faveur d'un traitement par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 plutôt que chimiothérapie même en cas de maladie cliniquement agressive (métastases viscérales symptomatiques, progression rapide de la maladie ou atteinte viscérale imminente, maladie non viscérale nettement symptomatique. A noter que la vitesse d'obtention d'une réponse tumorale sous inhibiteur de CDK4/6 est proche de celle sous chimiothérapie.

Dans les rares cas où une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne a été effectuée, un relais par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 est recommandé

### **Rechute après inhibiteur de CDK4/6 reçu en adjuvant**

Pour les patient(e)s ayant reçu un inhibiteur de CDK4/6 en situation adjuvante la prescription d'un inhibiteur de CDK4/6 en 1<sup>ère</sup> ligne peut s'envisager après un intervalle libre d'au minimum un an.

### **Hormonorésistance**

En cas d'hormonorésistance définie par une rechute métastatique survenue sous hormonothérapie adjuvante ou dans l'année qui suit son arrêt, un traitement par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 reste possible sous réserve d'un traitement par inavolisib associé. En septembre 2025, il n'y a pas d'accès à cet inhibiteur de PIK3CA par ailleurs réservé aux cas avec mutation tumorale de *PIK3CA*.

## 2ème ligne

### *Inhibiteurs de PARP*

Les inhibiteurs de PARP ayant une AMM sont le talazoparib et l'olaparib – tous les deux en monothérapie. Dans les tumeurs RE+ HER2- , ils sont indiqués après au moins une première ligne d'hormonothérapie avec inhibiteur de CDK4/6 , **si mutation germinale BRCA1/2 (AMM) ou PALB2 (accord d'experts sur données de phase II).**

Ce traitement peut-être proposé après avis collégial en cas de mutation tumorale de BRCA1/2 (accord d'expert sur les données de phase II).

### *Hormonothérapie +/- thérapie ciblée*

Une 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie est à privilégier sauf 'crise viscérale'/maladie cliniquement agressive et en l'absence de progression dans les 6 mois après le début d'une 1<sup>ère</sup> ligne par hormonothérapie avec inhibiteur de CDK4/6. Si la progression de la maladie survient entre 6 et 12 mois après le début, une 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie peut être envisagée au cas par cas, notamment en cas d'oligoprogression et/ou maladie osseuse isolée non symptomatique.

Les patient(e)s n'ayant pas reçu d'inhibiteur de CDK4/6 en première ligne sont éligibles à ce type de traitement en deuxième ligne

### *Choix de l'hormonothérapie*

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

### SERDs : Elacestrant

Ce SERD a obtenu, sur la base de l'étude de phase 3 EMERALD, un avis favorable dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER2- avec mutation tumorale *ESR1* ayant progressé après au moins une ligne d'hormonothérapie avec inhibiteur de CDK 4/6 (HAS juin 2024, ASMR V). La mutation d'*ESR1* est à rechercher à progression de la maladie et préférentiellement sur ADN tumoral circulant. **Aucun accès possible en septembre 2025.**

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

#### *Everolimus*

L'éverolimus est le partenaire de référence de l'hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne après inhibiteur de CDK4/6 – en l'absence de contre-indication. Il peut être utilisé chez l'ensemble des patient(e)s, indépendamment du statut PIK3CA. L'éverolimus peut être combiné soit à une anti-aromatase

(données de phase 3), soit au fulvestrant (données de phase 2), soit au tamoxifène (données de phase 2).

#### Alpelisib

L'alpelisib a démontré une amélioration de la PFS mais pas de l'OS dans les cancers du sein métastatiques RE+ HER2- avec mutation PI3KCA progressant sous mono-hormonothérapie. Cette molécule n'a pas obtenu de remboursement en France et ne peut donc pas être prescrite en dehors d'essais thérapeutiques (septembre 2025).

#### Capivasertib

Le capivasertib a démontré une amélioration de la PFS dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER2- dont la maladie a progressé sous inhibiteur de l'aromatase +/- inhibiteur de CDK4/6 (reçu au total par environ 70% des patientes) et non prétraités par un inhibiteur de la voie PIK3. En septembre 2025 il n'y a pas d'accès au capivasertib. En cas d'accès à venir celui-ci pourrait être réservé aux cas avec altérations tumorales de la voie : mutations de *PIK3CA*, mutations d'*AKT*, altérations de *PTEN*.

#### Rechallenge d'un inhibiteur de CDK4/6

Une étude de phase 2 avec le ribociclib et une étude de phase 3 avec l'abemaciclib ont montré un gain en PFS modeste en association avec le fulvestrant en 2<sup>ème</sup> ligne après progression sous une 1<sup>ère</sup> ligne par inhibiteur de l'aromatase avec inhibiteur de CDK4/6 (majoritairement du palbociclib). Cette option peut se discuter en cas de progression 'indolente', oligométastatique ou osseuse isolée asymptomatique, et en cas de réponse 'prolongée' à la 1<sup>ère</sup> ligne (> 12 mois).

#### Lignes ultérieures d'hormonothérapie

Au-delà de la 2<sup>ème</sup> ligne, la poursuite d'un traitement à base d'hormonothérapie doit être étudiée au cas par cas, éventuellement associée à la reprise d'une thérapie ciblée.

#### Chimiothérapies

Ces traitements sont à utiliser, sauf exception (crise viscérale) après épuisement de l'hormonosensibilité. Les mono-chimiothérapies, moins toxiques, sont à privilégier. Le raisonnement menant au choix du traitement proposé doit inclure l'état général, les comorbidités, la voie d'administration, les effets secondaires attendus et la sensibilité passée du cancer aux différents chimiothérapies (et classe de chimiothérapies) entreprises.

Les chimiothérapies ayant démontré leur intérêt dans les premières lignes de traitements sont :

- Capecitabine (après recherche de déficit en DPD)
- Taxanes, anthracyclines (ces deux dernières, particulièrement en l'absence de rechute précoce après chimiothérapie adjuvante)
- Carboplatine en cas de mutation *BRCA* et a priori en l'absence de résistance à un inhibiteur de PARP
- Eribuline
- Navelbine

En situation avancée, de nombreuses chimiothérapies peuvent être utilisées, mais dont l'intérêt reste à peser : rechallenge par chimiothérapie d'une classe ayant antérieurement bien fonctionné, gemcitabine, cyclophosphamide oral, VP16 oral, carboplatine (même en l'absence de mutation *BRCA*).

### Anticorps drogue-conjugués

#### *Trastuzumab-Deruxtecan*

Le trastuzumab-deruxtecan est indiqué après une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER faible devenus hormonorésistants sur la base de l'étude de phase 3 DESTINY-Breast 04 montrant sa supériorité en PFS et OS comparé à une chimiothérapie au choix du physicien (Capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel)

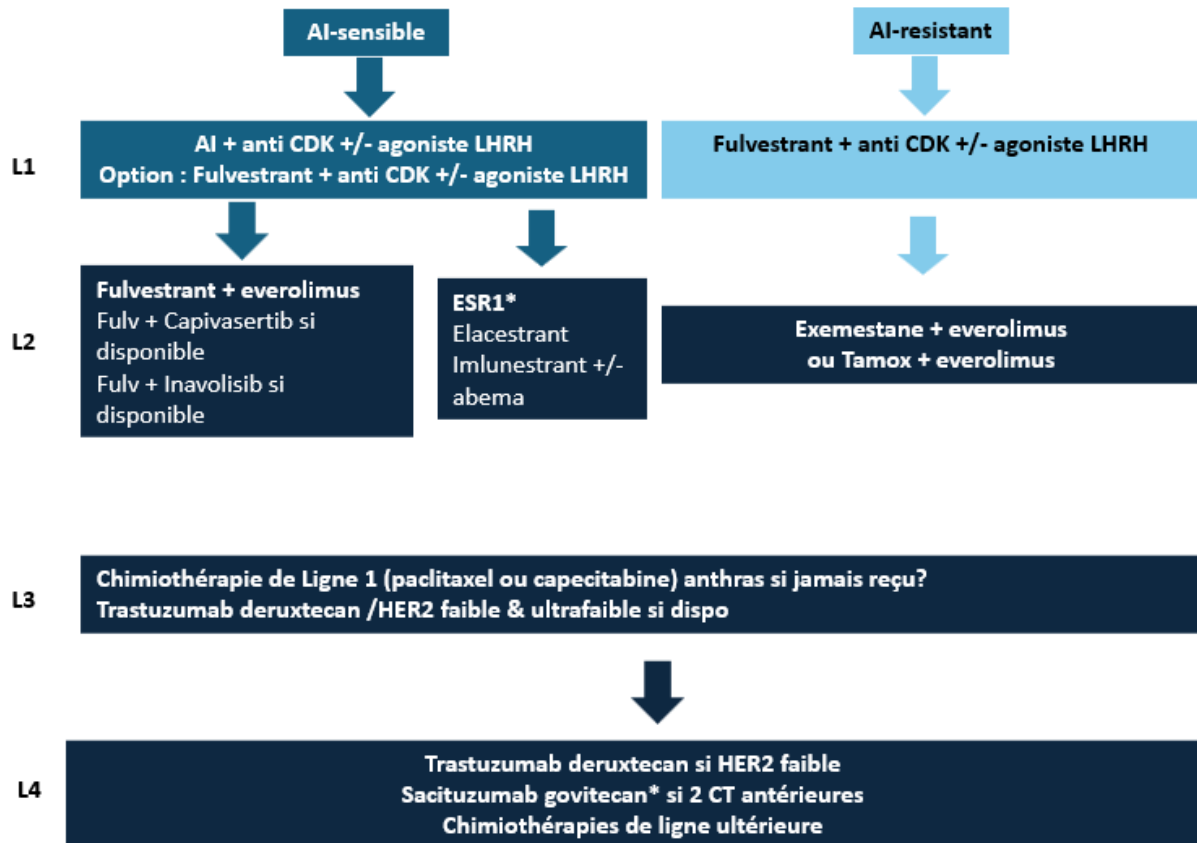
L'étude de phase 3 DESTINY-Breast 06 des patientes a concerné des patientes avec cancer du sein métastatiques RE+/HER faible ou ultrafaible hormonorésistants n'ayant pas reçu de chimiothérapie au stade métastatique. L'étude a montré une amélioration de la PFS chez sous trastuzumab-deruxtecan comparée à celle des patientes ayant reçu capécitabine ou paclitaxel. Un accès précoce au trastuzumab-deruxtecan dans cette indication pourrait être obtenu prochainement.

#### *Sacituzumab-govitecan*

Le sacituzumab-govitecan a montré dans l'étude de phase 3 TROPICS-02 une supériorité en terme de PFS et OS comparé à une chimiothérapie au choix du physicien (Capécitabine, éribuline, vinorelbine, gemcitabine) dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER- devenus hormonorésistants et ayant reçu au moins 2 ligne de chimiothérapie en situation métastatique.

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

## Actualisation Cancer du sein RH+ HER2- avancé (selon les AMM et remboursements en vigueur)



## Cancers du sein dits « triple négatifs »

La recherche de marqueurs théranostiques est essentielle ce d'autant qu'il s'agit habituellement d'une situation où le nombre de traitements disponibles est moindre, que leur durée d'efficacité est plus courte et que la présentation de la maladie est plus agressive.

1. statut PDL1 indispensable à la décision
2. La recherche de mutation germinale de *BRCA1* et *2* est donc systématique dès la prise en charge initiale et l'inclusion dans un programme de recherche d'anomalies ciblables est fortement encouragée permettant de discuter alors de stratégies thérapeutiques ultérieures au sein de RCP moléculaires dédiées, lors de l'échappement aux traitements standards.

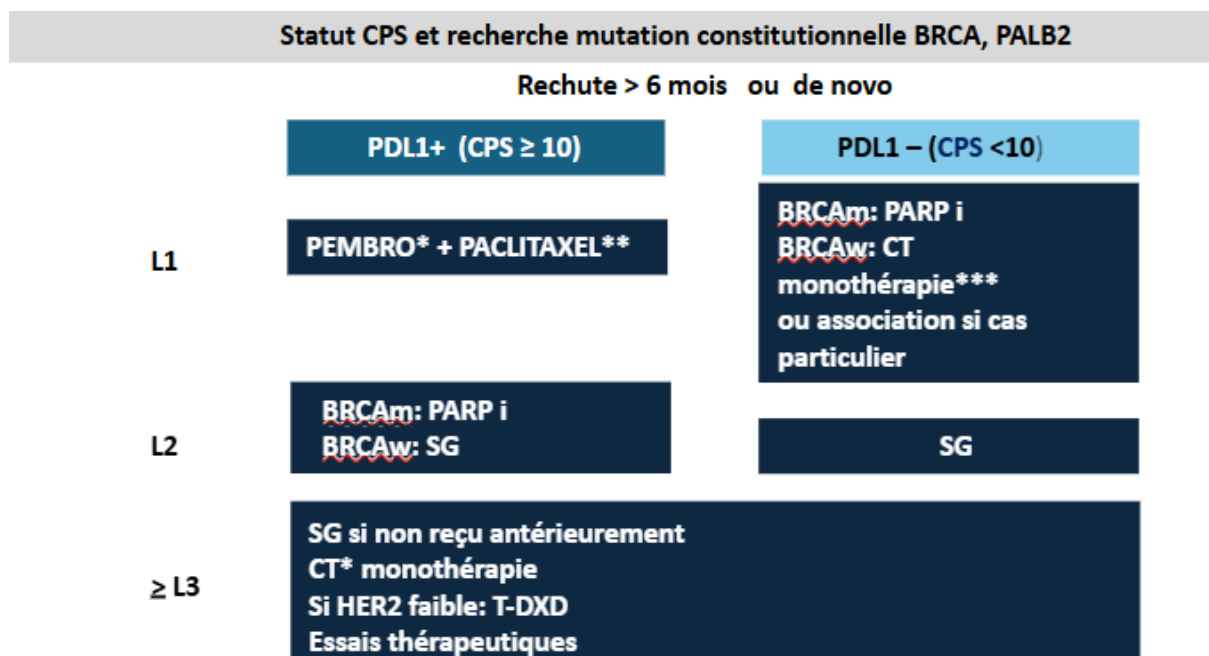
**En première ligne**, le traitement de référence demeure la chimiothérapie.

1. si PDL1 positif, en l'absence de rechute précoce <6 mois (accord d'experts) post pembrolizumab adjuvant, la référence est une combinaison de Paclitaxel + pembrolizumab ou carboplatine + Gemcitabine + pembrolizumab selon le délai depuis la fin de la chimio adjuvante
  2. si PDL1 négatif, choix de paclitaxel seul ou avec bevacizumab, ou carboplatine gemcitabine selon le délai et les traitements antérieurs
- En cas de maladie métastatique *de novo*, le choix s'oriente vers un traitement à base de paclitaxel +pembrolizumab si PDL1+. si PDL1 négatif, discuter les autres options à base de paclitaxel (avec anthracyclines, ou carboplatine, ou bevacizumab)
  -

**En seconde ligne et au-delà**, le traitement proposé dépend de la réponse à la ligne antérieure utilisée

- Sacituzumab govitecan est la référence de seconde ligne pour les patients ayant reçu chimiothérapie en situation neo/adjuvante + 1 ligne en métastatique, prochainement à disposition plus précocément
- 
- Après l'utilisation d'un anti-métabolite seul (capécitabine) ou associé à un sel de platine (carboplatine-gemcitabine), le choix s'oriente vers l'eribuline et inversement. D'autres options sont possibles comme la vinorelbine orale ou IV, le cyclophosphamide oral métronomique, ou l'etoposide oral.
-

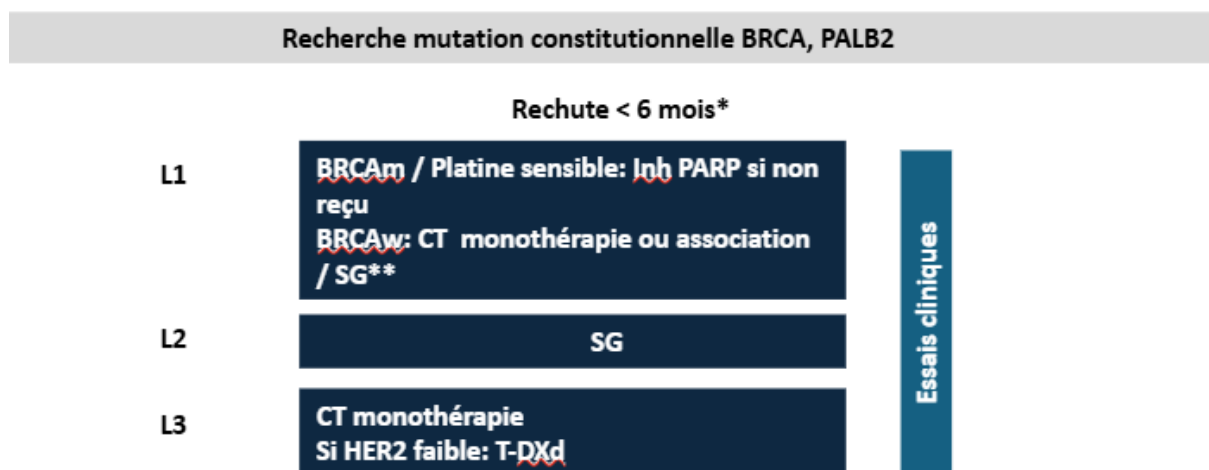
Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatifs



\* Si pembro adjuvant – intervalle libre >6 mois (soit IL >12 mois après chimiothérapie)

\*\*option: Carboplatine-gemcitabine si CI au paclitaxel

\*\*\*CT: Taxane, Anthracycline, Carboplatine (selon PARP i reçu et réponse?), Eribuline, Vinorelbine, Capecitabine



\*considérer inclusion dans essai clinique comme 1<sup>ère</sup> option

\*\*pas d'AMM, option de première intention au vu de la résistance aux traitements standards et des 2 à 3 lignes de traitement adjuvant/neoadjuvants reçus (accord d'experts)

## Cas particulier de la prise en charge systémique des maladies osseuses

\* En cas de métastases osseuses, un bilan iconographique précis doit être fait pour rechercher des lésions menaçantes sur le plan neurologique, ou à risque fracturaire (IRM du rachis).

\* En cas de nécessité de biopsie osseuse il est nécessaire de se poser la question de l'indication éventuelle d'un geste thérapeutique associé (cimentoplastie, ablation par radiofréquence, etc...) dans le même temps opératoire.

### Indication des inhibiteurs de la résorption osseuse

- En cas d'hypercalcémie secondaire à une atteinte osseuse, le traitement anti-résorptif osseux de référence est l'acide zoledronique. En cas d'insuffisance rénale, l'ibandronate est une option thérapeutique.
- En présence d'une maladie métastatique osseuse, une prise en charge systémique par des inhibiteurs de résorption osseuse doit être discutée obligatoirement, et décidée selon le rapport bénéfice-risques: ces traitements peuvent être le zoledronate, le pamidronate ou le dénosumab, avec une supériorité du dénosumab par rapport aux biphosphonates.
- **Le rapport bénéfice risque de l'utilisation de ces agents sera pesé (selon extension et menace de la maladie) et une décision partagée aura lieu avec la patiente: impact sur la prévention des événements osseux mais risque d'ostéonécrose de l'ordre de 10% dans les données de vraie vie et risque de fractures de rebond lors de l'arrêt du traitement.**
- Avant l'administration de ces agents au long cours (puis 2 fois par an en cours de traitement), il est indispensable de réaliser un bilan bucco-dentaire comportant un examen radiologique panoramique dentaire et procéder aux soins dentaires éventuels indispensables avant leur initiation. Il est fortement déconseillé d'utiliser pendant la même période un antirésorptif osseux avec le bévacizumab. Une information sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire doit impérativement être donnée au patient avant la première administration.
- La posologie d'administration correspond à :
  - Denosumab 120 mg SC toutes les 4 ou 12 semaines (2 études randomisées ont validé l'équivalence du schéma 12 semaines avec un risque moindre d'ostéonécrose)
  - Zoledronate 4 mg IV en 15 min toutes les 4 ou 12 semaines (surveillance régulière de la créatinine),
  - Pamidronate 90 mg IV en 2h toutes les 4 ou 12 semaines (surveillance régulière de la créatinine).
- La durée d'administration dans les études, en l'absence de complications est de deux ans. L'administration doit être maintenue même en cas de progression osseuse pendant cette durée. L'administration peut être prolongée au-delà en fonction du rapport bénéfice/toxicité attendu.

- **L' interruption de ces traitements est associée à un risque important de fracture post-thérapeutique due au rebond osteoclastique+++**, devant absolument faire discuter une céccroissance progressive du traitement, une maintenance à petite dose q6 ou 12 mois et l'avis éventuel d'un rhumatologue. En cas d'arrêt forcé (ostéonécrose) un avis rhumatologique pour la gestion du rebond sera proposé.

-

### Traitement local des métastases osseuses de cancer du sein

- Les métastases osseuses peuvent nécessiter un traitement local (chirurgie, cimentoplastie, radiothérapie).

- La décision de traitement est prise en RCP avec les chirurgiens, les radiologues interventionnels, les oncologues médicaux et les oncologues-radiothérapeutes.

- Cimentoplastie :

Recommandée en cas de lésions lytiques accessibles et sans rupture de la corticale, en particulier pour les lésions entraînant un syndrome douloureux mécanique et/ou dans les zones portantes à risque de fracture

- **En cas de risque de fracture**, la décision d'un geste consolidateur doit être discutée avec un chirurgien et un radiologue interventionnel en RCP dédiée. L'association des traitements locaux de consolidation avec la radiothérapie n'a pas fait l'objet d'études randomisées. Néanmoins, après cimentoplastie ou chirurgie, une radiothérapie adjuvante de principe est généralement préconisée. En cas de chirurgie d'exérèse R0 ou de geste ablatif complet de radiologie interventionnelle associée à la cimentoplastie, la radiothérapie adjuvante peut être évitée (cf. Arbre décisionnel).

- La **radiothérapie à visée antalgique** est indiquée en cas de métastases algiques réfractaires aux antalgiques (EVA  $\geq$  5 sous opiacés, ou en cas de mauvaise tolérance aux opiacés) et doit être envisagée précocement dans ce contexte, ou en cas de compression neurologique ou en cas de risque d'instabilité osseuse (en association avec une chirurgie ou une cimentoplastie) :

- A visée antalgique pour les lésions non compliquées (risque fracturaire, menace neurologique) : la dose recommandée est de 8 Gy en une séance permettant un niveau d'antalgie équivalent aux autres schémas. Un risque de retraitement est plus élevé (2,5 fois plus). Les données de minéralisation osseuse post radiothérapie suggèrent que le schéma en une fois 8 Gy pourrait être moins consolidateur (niveau de preuve faible). Une alternative validée est l'irradiation stéréotaxique à visée antalgique chez des patients douloureux avec atteinte rachidienne confirmée sur l'IRM, pas plus de 3 vertèbres consécutives dans le volume à traiter, OMS 0–2, un score d'instabilité rachidienne < 12, et pas de signe de compression médullaire ou de la queue de cheval. (critère Saghal 2021 Lancet oncol)
- Pour les lésions compliquées (risque fracturaire ou neurologique) ou volume de traitement important ou après chirurgie d'une fracture (pour favoriser le processus de consolidation osseuse): 20 Gy en 5 fractions

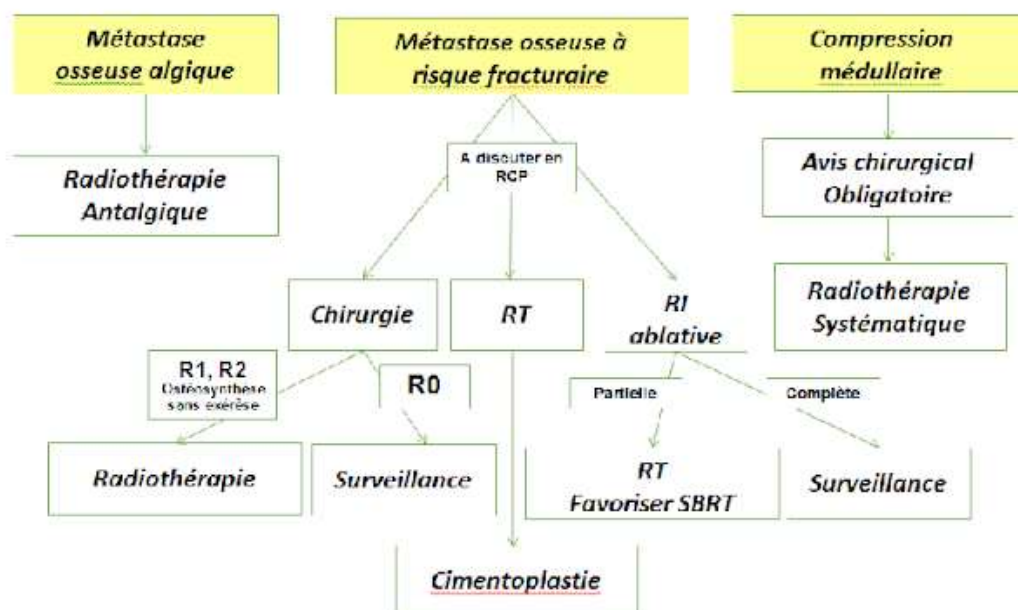
En situation oligométastatique (d'emblée, oligoprogression, oligopersistance, oligo recurrence) non symptomatique le niveau de preuve du traitement des métastases est faible.

Toutefois, en cas d'oligoprogression une radiothérapie stéréotaxique est une option (niveau de preuve faible) du fait de la toxicité limitée et de la possibilité de retarder un changement de ligne systémique. Les études sont contradictoires et 2 phases 2 négatives ont récemment été publiées (Curb 2024 Lancet et Extend IJROBP 2024). La stéréotaxie si le patient est asymptomatique dans cette situation ne peut donc pas être considérée comme standard.

Il est donc capital d'inclure les patients oligométastatiques dans les essais thérapeutiques

- **Cas particulier** : les données disponibles en cas de traitement nouveau systémique concomitant sont souvent limitées. Le traitement en concomitant de la radiothérapie nest à pondérer selon le degré d'urgence et le volume d'irradiation. L'interruption du traitement systémique doit être la plus courte raisonnablement possible (cf Tableau dédié)

Association des traitements locaux des métastases osseuses (niveau de preuve faible)



\*RT Privilégier le schéma 8Gy en 1 fr (RECORAD 2025) , la radiothérapie stéréotaxique est une option

\*\* épidurite avec compression médullaire : Radiothérapie systématique, 8Gy en 1fr est le standard , une augmentation de dose peut être proposée chez les patients dont l'espérance de vie est prolongée

### Cas particulier de la prise en charge des lésions du SNC

**Concernant la prise en charge des méningites carcinomateuses**, la démarche diagnostique doit suivre les recommandations de l'EANO-ESMO et du référentiel ANOCEF 2014 ([www.anocef.org](http://www.anocef.org)).

La référence thérapeutique reste avant tout le traitement systémique de la maladie:le choix des traitements systémiques suit les stratégies préconisées en fonction des sous-types de cancers et de leur activité intra-cérébrale.

Selon le contexte, l'association d'un traitement intrathécal sera discuté, voire d'une radiothérapie décompressive focale selon le type d'atteinte.

En cas d'évolution métastatique méningée isolée, on privilégiera sur des données limitées, soit un traitement systémique ayant une action démontrée intra-cérébrale, soit l'administration intrathécale de méthotrexate, soit une potentielle association des deux selon faisabilité.

**Concernant la prise en charge des métastases cérébrales**, le texte de référence pour le traitement est le référentiel 2019 de l'ANOCEF.

- Une **IRM cérébrale** avec injection de gadolinium est indiquée chez les patients asymptomatiques avec un cancer du sein triple négatif avancé, ou en cas de cancer du sein HER2+ métastatique ou en cas de symptômes évocateurs de métastases cérébrales.

- L'administration de corticoïdes est indiquée en cas de métastases cérébrales symptomatiques avec œdème péritumoral.
- La **neurochirurgie** est indiquée préférentiellement pour les lésions uniques, de plus de 3 cm, avec effet de masse ou œdème ou symptomatique sur le plan neurologique chez des patientes avec un KPS  $\geq 70$ , avec une maladie extra-cérébrale limitée ou absente ou quand une confirmation histologique (et/ou des biomarqueurs) est nécessaire. Elle peut être considérée même en cas de prise en charge palliative et/ou de métastases multiples.
- Après chirurgie, une **radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire** améliore le contrôle local mais ne modifie pas la survie, ni les fonctions neurocognitives. Cette radiothérapie est proposée pour toutes les lésions métastatiques cérébrales opérées.
- La **radiothérapie stéréotaxique** est envisagée pour des lésions uniques ou jusqu'à 5 lésions (voir 10 si le volume total est inférieur à 30 cc, recommandations ANOCEF 2018) en région profonde ou à proximité de zone fonctionnelle, pour des patients avec un KPS  $\geq 70$ , avec une maladie extra-cérébrale limitée ou absente.
- Après radiothérapie stéréotaxique il n'y a pas d'indication à réaliser une irradiation encéphalique en totalité de manière systématique (pas de bénéfice en survie globale et détérioration neurocognitive).
- Les soins palliatifs ou l'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT) sont indiqués pour les patients en mauvais état général (KPS  $< 70$ ), en cas de lésions rapidement évolutives en nombre et en taille ou quand les lésions ne sont pas accessibles à une chirurgie ou une radiothérapie stéréotaxique (nombre de lésions, ou volume lésionnel trop important  $> 30$  cc). L'EIT avec épargne hippocampique est une option (Brown et al., JCO, 2020).
- Le pronostic est évalué par la classification **Breast GPA** actualisée en 2020 (Sperduto et al., JROBP, 2020) : <https://brainmetgpa.com/>

#### Définition du Breast GPA

Facteurs	0	0.5	1.0	1.5	Score
KPS	$\leq 60$	70-80	90-100	NA	
Sous-type	Basal	Luminal A	NA	HER2 ou luminal B	
Age	$\leq 60$	$> 60$	NA	NA	
Nombre de MC	$> 1$	1	NA	NA	
Maladie extra-cérébrale	Présente	Absente			

#### Survie en fonction du score Breast GPA

<b>GPA</b>	<b>Survie globale médiane (mois)</b>	<b>Intervalle de confiance</b>
<b>0-1</b>	<b>6</b>	<b>2,5-12,3</b>
<b>1,5-2</b>	<b>12,9</b>	<b>5,6-27</b>
<b>2,5-3</b>	<b>23,5</b>	<b>11,1-47</b>
<b>3,5-4</b>	<b>36,3</b>	<b>18,5-78,1</b>

Pour les cancers du sein non « triple négatifs »

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales, voire jusque 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)  
métastases (accessibles à un traitement focal)

**RECOMMANDATIONS**

- Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)
- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)

**OPTIONS**

- Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- Chirurgie puis traitement systémique
- IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D\* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (non privilégié)

> 10 métastases

**RECOMMANDATIONS**

- Traitement systémique selon le statut HER2
  - IET +/- boost : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D\* soit avant IET, soit sans délai après IET
- Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine  
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

Espérance de vie du patient estimée <3 mois

**OPTIONS**

- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- Soins de support adaptés
- Irradiation encéphalique en totalité (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.

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



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

## Traitement systémique et métastases cérébrales des cancers du sein HER2+

La prise en charge systémique des métastases cérébrales des cancers du sein HER2+ suit les recommandations de l'ABC5 (Cardoso, *Annals of Oncol.* 2020).

En cas de progression cérébrale d'un cancer du sein HER2+ avec un contrôle extracrânien de la maladie, le traitement systémique ne doit pas être changé.

En cas de rechute cérébrale isolée d'un cancer du sein HER2+, l'addition d'une chimiothérapie au traitement local n'altère pas le cours de la maladie et n'est pas recommandé.

Il est recommandé de reprendre un traitement anti-HER2 s'il a été arrêté.

Pour les cancers du sein « triple négatifs »

### Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales, voire jusque 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

- 1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

#### RECOMMANDATIONS

- Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS) du lit tumoral
- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)

#### OPTIONS

- Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- **Traitement systémique seul**
- Chirurgie puis traitement systémique
- IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D\* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (non privilégié)

- > 10 métastases

#### RECOMMANDATION

- IET : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D\* soit avant IET, soit sans délai après IET

Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine

Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

#### OPTIONS

- **Traitement systémique seul**

#### Espérance de vie du patient estimée <3 mois

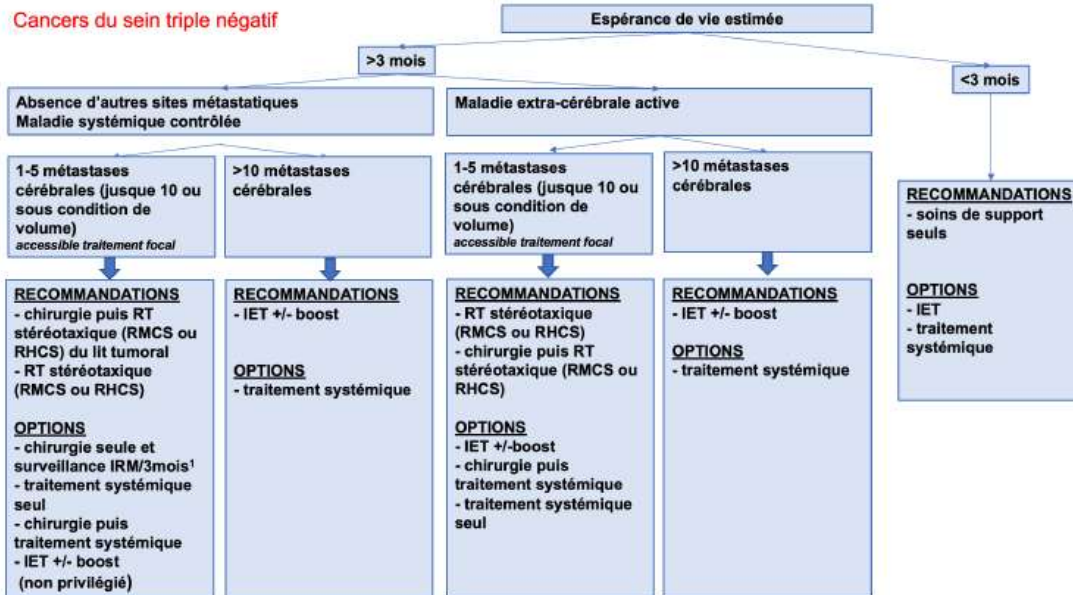
#### RECOMMANDATIONS

Soins de support adaptés

#### OPTIONS

- Irradiation encéphalique en totalité (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.
- **Traitement systémique seul**

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



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

## PHARMACOLOGIE DES ANTI-TUMORAUX ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP)

**Actuellement, aucun dosage des agents anti-cancéreux n'est recommandé de façon systématique. Les indications doivent être formulées collégalement au cas par cas.**

De nouvelles molécules sont régulièrement approuvées pour la prise en charge du cancer du sein. Parmi elles, les traitements oraux sont de plus en plus nombreux, favorisant la prise en charge ambulatoire mais conduisant à de nouveaux défis concernant en particulier les problèmes d'absorption (effet de l'alimentation, des anti-acides, des résections digestives), d'interaction médicamenteuse ou encore d'observance.

### Pharmacologie des anti-tumoraux

La connaissance des caractéristiques pharmacologiques de ces traitements est nécessaire pour permettre une prescription sécurisée et individualisée, en particulier dans la population non sélectionnée de la pratique clinique quotidienne, et d'autant plus que l'index thérapeutique du traitement est étroit :

Le tableau en ANNEXE 9 rappelle les caractéristiques pharmacologiques et les règles de prescription des traitements oraux et des anticorps drogue-conjuguée disponibles.

### Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Les anti-tumoraux oraux présentent une grande variabilité inter-individuelle. La prescription de ces traitements dans des situations « hors normes » par rapport aux données du RCP (insuffisance rénale ou hépatique sévère, poids ou âges extrêmes, résection digestive, interaction médicamenteuse...), peut conduire à un risque de perte d'efficacité ou de surcroît de toxicité du traitement ou même conduire le prescripteur à renoncer au traitement.

La majorité de ces traitements sont caractérisés par une relation dose/réponse et accessibles à un suivi thérapeutique pharmacologique par mesure de leur concentration plasmatique. Le STP est encouragé en oncologie, afin d'aider à optimiser la prescription de ces traitements ([Verheijen et al, Clin Pharmacol Ther 2017](#)), bien qu'il n'existe pas aujourd'hui de recommandation de surveillance systématique en sénologie. Le STP est une ressource supplémentaire pour guider la prescription dans une situation « hors norme », ou pour explorer une absence de réponse ou une toxicité inexpliquée. Il peut aussi être utile pour documenter un problème d'observance.

Ce dosage a un coût de 37 euros, et est pris en charge par l'assurance maladie.

☒ **Pour mettre en place un suivi thérapeutique pharmacologique** : vous pouvez vous rapprocher du pharmacologue ou du pharmacien de votre structure.

➤ **Coordonnées référents suivi thérapeutique pharmacologique**

- **Institut Gustave Roussy** : EVOP « Equipe Volante d'OncoPharmacologie » :  
[Pharmacogr@gustaveroussy.fr](mailto:Pharmacogr@gustaveroussy.fr)
- **Institut Curie** :  
Manon Launay: [manon.launay@curie.fr](mailto:manon.launay@curie.fr)  
Audrey Bellesoeur : [audrey.bellesoeur@curie.fr](mailto:audrey.bellesoeur@curie.fr)
- **AP-HP** :  
**Cochin** : Benoit Blanchet : [benoit.blanchet@aphp.fr](mailto:benoit.blanchet@aphp.fr)  
**Pitié-Salpêtrière** : Noël Zahr : [noel.zahr@aphp.fr](mailto:noel.zahr@aphp.fr)  
**Saint-Louis** : Lauriane Goldwirt : [lauriane.goldwirt@aphp.fr](mailto:lauriane.goldwirt@aphp.fr)
- **CLCC** : Si le dosage n'est pas disponible dans votre structure, vous pouvez contacter le GPCO (Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, Unicancer) pour identifier un laboratoire réalisant ce dosage :  
[gpc@unicancer.fr](mailto:gpc@unicancer.fr)

### Interactions médicamenteuses

Les thérapies orales du fait de leur voie d'administration et d'un métabolisme impliquant fréquemment le CYP 3A4, sont souvent des traitements à risque élevé d'interaction médicamenteuse : avec les autres comédications, mais aussi avec l'automédication et les médecines alternatives ou complémentaires :

📌 **La consultation pharmaceutique** avant le début d'un nouveau traitement doit être favorisée.

Des sites en libre accès (cf [sites utiles](#)) permettent d'évaluer ces interactions avec les traitements conventionnels et les médecines complémentaires.

### Pharmacovigilance

Pour ces traitements approuvés récemment, pensez en cas de survenue d'un effet indésirable à réaliser une déclaration de pharmacovigilance : les données collectées permettent d'améliorer nos connaissances sur ces traitements et ainsi la sécurité de nos prescriptions.

### Sites utiles

Différents sites peuvent vous aider à appréhender ces problématiques :

#### Pour des données sur les traitements antitumoraux :

- Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO Oncolien : <https://oncolien.sfpo.com/>
- Dailymed : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>

#### Pour les interactions médicamenteuses :

- Base de données Theriaque (inscription gratuit) ou Vidal
- Cancer Drug Interactions Liverpool : <https://cancer-druginteractions.org/checker>
- Drugs.com : [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)

- Liste des principaux inducteurs/inhibiteurs de CYP :  
[https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cyt\\_ochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cyt_ochromes_6_2.pdf)

**Pour les interactions avec les médecines complémentaires :**

- MSKCC about Herbs : <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>
- Base de données Thériaque : Onglet HEDRINE
- Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO Oncolien : <https://oncolien.sfpo.com/>

**Pour l'adaptation à la fonction rénale/hépatique :**

- Fonction rénale : GPR : <http://sitegpr.com/fr/>
- Fonction rénale/hépatique : Article du Lancet Oncol 2019 : réf

**Pour les problèmes de toxicité hépatique :**

- Livertox : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### GENETIQUE

Moretta J, Berthet P, Bonadona V, *et al.* [The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition]. *Bull Cancer* 2018; **105**: 907–17.

### IMAGERIE

Britton P, Moyle P, Benson JR, *et al.* Ultrasound of the axilla: where to look for the sentinel lymph node. *Clin Radiol* 2010; **65**: 373–6.

Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira M, Inguenault C, Poulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg* 2010; **97**: 1659–65.

Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999; **210**: 799–805.

### PATHOLOGIE

#### Statut HER2

Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* 2018; **36**: 2105–22.

#### Biomarqueurs et tests génomiques

Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, *et al.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; **375**: 717–29.

Hendry S, Salgado R, Gevaert T, *et al.* Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol* 2017; **24**: 235–51.

Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, *et al.* First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder) Presented at SABCs 2020. Abstract GS3-00.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, *et al.* Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; **373**: 2005–14.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, *et al.* Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; **379**: 111–21.

### Formes atypiques

Collins LC. Precursor Lesions of the Low-Grade Breast Neoplasia Pathway. *Surg Pathol Clin* 2018; **11**: 177–97.

D’Arcy C, Quinn C. Apocrine lesions of the breast: part 1 of a two-part review: benign, atypical and in situ apocrine proliferations of the breast. *J Clin Pathol* 2019; **72**: 1–6.

Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à risque élevé et modalités de dépistage. 2014.

International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Editorial Board - Breast Tumours. 5e éd. Lyon; 2019.

Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010; **57**: 171–92.

MacGrogan G, Arnould L, de Mascarel I, *et al.* Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *Histopathology* 2008; **52**: 689–97.

Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, *et al.* Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 536–47.

Rageth CJ, O’Flynn EAM, Pinker K, *et al.* Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2019; **174**: 279–96.

Uzan C, Mazouni C, Rossoni C, *et al.* Prospective Multicenter Study Validate a Prediction Model for Surgery Uptake Among Women with Atypical Breast Lesions. *Ann Surg Oncol* 2021; **28**: 2138–45.

Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin* 2018; **11**: 123–45.

### Lésions bénignes

Bianchi S, Giannotti E, Vanzi E, *et al.* Radial scar without associated atypical epithelial proliferation on image-guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 49 cases from a single-centre and review of the literature. *Breast* 2012; **21**: 159–64.

Boisserie-Lacroix *et al.* Lésions “à risque” et frontières: imagerie et diagnostic. *La lettre du cancérologue*. 2020;**88** :14-21

Boland MR, Nugent T, Nolan J, *et al.* Fibromatosis of the breast: a 10-year multi-institutional experience and review of the literature. *Breast Cancer* 2021; **28**: 168–74.

El Gani M. *et al.* Mastite granulomateuse idiopathique et érythème noueux : un diagnostic crucial pour les patientes. *La lettre du cancérologue*. 2019 ;**84**:39-43

Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à risque élevé et modalités de dépistage. 2014.

Moseley TW, Shah SS, Brandt KR, Huo L. ASO Author Reflections: Mucocele-Like Lesions of the Breast-Excision or No Excision? *Ann Surg Oncol* 2019; **26**: 826–7.

Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, *et al.* Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 536–47.

Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, *et al.* Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. *Radiographics* 2018; **38**: 330–56.

Zhang G, Ataya D, Lebda P, Calhoun BC. Mucocele-like lesions diagnosed on breast core biopsy: Low risk of upgrade and subsequent carcinoma. *Breast J* 2018; **24**: 314–8.

### Lésions fibroépithéliales

International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Editorial Board - Breast Tumours. 5e éd. Lyon; 2019.

Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, *et al.* Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 536–47.

Neron M, Sajous C, Thezenas S, *et al.* Surgical Margins and Adjuvant Therapies in Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol* 2020; **27**: 1818–27.

Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K, Simpson J, George R. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough? *Can J Surg* 2019; **62**: E19–21.

Strode M, Khoury T, Mangieri C, Takabe K. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast* 2017; **33**: 91–6.

Tan BY, Acs G, Apple SK, *et al.* Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 2016; **68**: 5.

### Reponse à la chimiothérapie néoadjuvante:

Bossuyt et al

### Lobulaires :

De Shepper et al, *Modern Path* 2024

Djerroudi et al *Modern Path* 2024

### GENOMIQUE TUMORALE

Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, *et al.* Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature* 2019; **569**: 560–4.

Bidard F-C, Proudhon C, Pierga J-Y. Circulating tumor cells in breast cancer. *Mol Oncol* 2016; **10**: 418–30.

Gruber JJ, Afghahi A, Hatton A, *et al.* Talazoparib beyond BRCA: A phase II trial of talazoparib monotherapy in BRCA1 and BRCA2 wild-type patients with advanced HER2-negative breast cancer or other solid tumors with a mutation in homologous recombination (HR) pathway genes. *JCO* 2019; **37**: 3006–3006.

Litton JK, Rugo HS, Ettl J, *et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 753–63.

Mosele F, Remon J, Mateo J, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; **31**: 1491–505.

Robson M, Im S-A, Senkus E, *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2017; **377**: 523–33.

Tung NM, Robson ME, Ventz S, *et al.* TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *JCO* 2020; **38**: 4274–82.

## NEOADJUVANT

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; **393**: 1440–52.

Loibl S, Weber KE, Timms KM, *et al.* Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018; **29**: 2341–7.

Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, *et al.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; **376**: 2147–59.

Piroth MD, Krug D, Sedlmayer F, *et al.* Post-neoadjuvant treatment with capecitabine and trastuzumab emtansine in breast cancer patients—sequentially, or better simultaneously? *Strahlenther Onkol* 2021; **197**: 1–7.

von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, *et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; **380**: 617–28.

## CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE

Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 1303–10.

Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, *et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **318**: 918–26.

Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, *et al.* Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021; **47**: 804–12.

Kang Y-J, Han W, Park S, *et al.* Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2017; **166**: 473–80.

## CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MÉDICAUX ADJUVANTS

Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, *et al.* Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; **9**: e88238.

Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, *et al.* Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 258–65.

Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, *et al.* Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* 2018; **37**: 423–38.

Davies C, Pan H, Godwin J, *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; **381**: 805–16.

Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, *et al.* Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 2062–81.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; **386**: 1353–61.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; **393**: 1440–52.

Francis PA, Pagani O, Fleming GF, *et al.* Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 122–37.

Gnant M, Steger G, Greil R, *et al.* Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. *Cancer Res* 2018; **78**: GS3-GS3-01.

Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, *et al.* Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016; **375**: 209–19.

Gray RG, Rea D, Handley K, *et al.* aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *JCO* 2013; **31**: 5–5.

Ishitobi M, Shiba M, Nakayama T, *et al.* Treatment sequence of aromatase inhibitors and radiotherapy and long-term outcomes of breast cancer patients. *Anticancer Res* 2014; **34**: 4311–4.

Jones SE, Savin MA, Holmes FA, *et al.* Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 5381–7.

Mamounas EP, Jeong J-H, Wickerham DL, *et al.* Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Proj

Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, *et al.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; **18**: 1688–700.  
ect B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1965–71.

Nitz U, Gluz O, Clemens M, *et al.* West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *JCO* 2019; **37**: 799–808.

Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, *et al.* Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 24–9.

Sparano JA, Zhao F, Martino S, *et al.* Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2353–60.

Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, *et al.* Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**: 134–41.

Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, *et al.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; **384**: 2394–405.

Wang X, Wang S-S, Huang H, *et al.* Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; **325**: 50–8.

Yavas G, Yavas C, Acar H, Toy H, Yuce D, Ata O. Comparison of the effects of aromatase inhibitors and tamoxifen on radiation-induced lung toxicity: results of an experimental study. *Support Care Cancer* 2013; **21**: 811–7.

## RADIOTHERAPIE DES FORMES INFILTRANTES

Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, *et al.* Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; **6**: 75–82.

Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, *et al.* Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 3261–72.

Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, *et al.* Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2020; **395**: 1613–26.

Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, *et al.* Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017; **390**: 1048–60.

Hannoun-Levi J-M, Resch A, Gal J, *et al.* Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013; **108**: 226–31.

Pons-Tostivint E, Alouani E, Kirova Y, Dalenc F, Vaysse C. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer in the era of tailored therapies?: Evidences, unresolved questions and a practical algorithm. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; **157**: 103146.

Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, *et al.* 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; **387**: 229–38.

Woodward WA, Fang P, Arriaga L, *et al.* A Phase 2 Study of Preoperative Capecitabine and Concomitant Radiation in Women With Advanced Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2017; **99**: 777–83.

## HOMME

Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, *et al.* Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; **29**: 405–17.

Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, *et al.* Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 1960–4.

Doyle S, Steel J, Porter G. Imaging male breast cancer. *Clin Radiol* 2011; **66**: 1079–85.

Eggemann H, Altmann U, Costa S-D, Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; **144**: 337–41.

Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; **10**: 471–9.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; **61**: 69–90.

Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ, Dickinson BD. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010; **24**: 1115–20.

Kiluk JV, Lee MC, Park CK, *et al.* Male breast cancer: management and follow-up recommendations. *Breast J* 2011; **17**: 503–9.

Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2370–7.

Vaysse C, Sroussi J, Mallon P, *et al.* Prediction of axillary lymph node status in male breast carcinoma. *Ann Oncol* 2013; **24**: 370–6.

Zygianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, *et al.* Male Breast Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors and Current Therapeutic Approaches. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012; **13**: 15–9.

## CANCER DU SEIN INFLAMMATOIRE

Dawood S, Merajver SD, Viens P, *et al.* International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011; **22**: 515–23.

Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, *et al.* International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer* 2018; **9**: 1437–47.

## RECIDIVES LOCALES

Gosset M, Hamy A-S, Mallon P, *et al.* Prognostic Impact of Time to Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast Conserving Surgery. *PLOS ONE* 2016; **11**: e0159888.

Shenouda MN, Sadek BT, Goldberg SI, *et al.* Clinical outcome of isolated locoregional recurrence in patients with breast cancer according to their primary local treatment. *Clin Breast Cancer* 2014; **14**: 198–204.

Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, *et al.* Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; **14**: 1215–21.

Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, *et al.* Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1073–9.

## SOINS DE SUPPORT

### Anti-aromatase et ostéoporose

Bouvard B, Confavreux CB, Briot K, *et al.* French recommendations on strategies for preventing and treating osteoporosis induced by adjuvant breast cancer therapies. *Joint Bone Spine* 2019; **86**: 542–53.

### Bénéfice de l'activité physique adaptée

Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, *et al.* The Efficacy of Exercise in Reducing Depressive Symptoms among Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2012; **7**: e30955.

Buffart LM, van Uffelen JGZ, Riphagen II, *et al.* Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012; **12**: 559.

Carayol M. Le rôle de l'activité physique dans la prévention tertiaire du cancer. *Journal de Pharmacie Clinique* 2013; **32**: 23–30.

Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: CD006145.

Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, Beurden M van, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psycho-Oncology* 2011; **20**: 115–26.

Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, *et al.* Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; **344**.

Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011; **28**: 753–65.

Irwin ML Physical activity interventions for cancer survivors. *British journal of sports medicine* 2009; **43**.

Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007; **26**: 660–7.

Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 2008; **134**: 700–41.

Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015; **54**: 635–54.

Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, *et al.* Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; : CD007566.

Nyrop KA, Muss HB, Hackney B, Cleveland R, Altpeter M, Callahan LF. Feasibility and promise of a 6-week program to encourage physical activity and reduce joint symptoms among elderly breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. *Journal of Geriatric Oncology* 2014; **5**: 148–55.

Rogers LQ, Hopkins-Price P, Vicari S, *et al.* A randomized trial to increase physical activity in breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2009; **41**: 935–46.

Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014; **25**: 1293–311.

Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010; **4**: 87–100.

Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, *et al.* Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol* 2014; **25**: 2237–43.

Wirtz P, Baumann FT. Physical Activity, Exercise and Breast Cancer - What Is the Evidence for Rehabilitation, Aftercare, and Survival? A Review. *Breast Care (Basel)* 2018; **13**: 93–101.

Zeng Y, Huang M, Cheng ASK, Zhou Y, So WKW. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer* 2014; **21**: 262–74.

## CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE

Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, *et al.* Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg* 2016; **137**: 385–93.

Petit JY, Maisonneuve P. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plastic and reconstructive surgery* 2016

## PRISE EN CHARGE GYNECOLOGIQUE

Chatsipriou D, Schmidts-Winkler IM, König L, Masur C, Abels C. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment - An open prospective multicenter study. *PLOS ONE* 2019; **14**: e0210967.

Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause* 2017; **24**: 316–9.

Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, *et al.* Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol* 2020; **31**: 1664–78.

Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, *et al.* Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1981–90.

Lee Y-K, Chung HH, Kim JW, Park N-H, Song Y-S, Kang S-B. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 922–7.

Pearson A, Booker A, Tio M, Marx GM. Vaginal laser to improve symptomatic vulvovaginal atrophy and sexual function in breast cancer patients: Report from LAAVA pilot study. *JCO* 2018; **36**: 10064–10064.

Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, *et al.* Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016; **294**: 841–6.

Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; **103**: 78–88.

## APRES CANCER

### Retour à l'emploi

Bilodeau K, Tremblay D, Durand M-J. Exploration of return-to-work interventions for breast cancer patients: a scoping review. *Support Care Cancer* 2017; **25**: 1993–2007.

Boer AG de, Taskila TK, Tamminga SJ, Feuerstein M, Frings-Dresen MH, Verbeek JH. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.

Caron M, Durand M-J, Tremblay D. [Interventions to support the return-to-work process after cancer: a literature review]. *Sante Publique* 2017; **29**: 655–64.

Dumas A, Vaz Luis I, Bovagnet T, *et al.* Impact of Breast Cancer Treatment on Employment: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study (CANTO). *JCO* 2019; **38**: 734–43.

Hoving JL, Broekhuizen MLA, Frings-Dresen MHW. Return to work of breast cancer survivors: a systematic review of intervention studies. *BMC Cancer* 2009; **9**: 117.

Lamore K, Dubois T, Rothe U, *et al.* Return to Work Interventions for Cancer Survivors: A Systematic Review and a Methodological Critique. *Int J Environ Res Public Health* 2019; **16**.

Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, *et al.* American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 611–35.

## CANCER DU SEIN AVANCE

Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* 2020; **31**: 1623–49.

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

Lin NU, Borges V, Anders C, *et al.* Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 2610–9.

Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**: 610–21.

Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al.* Abstract PD3-06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2021; **81**: PD3-PD3-06.

Murthy RK, Loi S, Okines A, *et al.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**: 597–609.

### Cancer du sein RH+

Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, *et al.* FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2016; **27**: vi554.

Finn RS, Martin M, Rugo HS, *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; **375**: 1925–36.

Goetz MP, Toi M, Campone M, *et al.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *JCO* 2017; **35**: 3638–46.

Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; **381**: 307–16.

Kornblum N, Zhao F, Manola J, *et al.* Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1556–63.

Litton JK, Rugo HS, Ettl J, *et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 753–63.

Robson M, Im S-A, Senkus E, *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2017; **377**: 523–33.

### Cancer du sein triple négatif

Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, *et al.* Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021; **384**: 1529–41.

Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, *et al.* Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; **24**: 628–37.

### Cas particulier de la prise en charge des métastases osseuses

Barzilai O, Laufer I, Yamada Y, *et al.* Integrating Evidence-Based Medicine for Treatment of Spinal Metastases Into a Decision Framework: Neurologic, Oncologic, Mechanicals Stability, and Systemic Disease. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 2419–27.

Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, *et al.* Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine* 2010; **13**: 324–8.

Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, *et al.* A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; **35**: E1221-1229.

Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, *et al.* Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 906–12. 1

Laufer I, Rubin DG, Lis E, *et al.* The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 2013; **18**: 744–51.

Versteeg AL, van der Velden JM, Verkooijen HM, *et al.* The Effect of Introducing the Spinal Instability Neoplastic Score in Routine Clinical Practice for Patients With Spinal Metastases. *Oncologist* 2016; **21**: 95–101.

Vieillard MH, Chiras J, Clézardin P, Ferrero J-M, Barrière J, Beuzeboc P. Os, cible thérapeutique (RPC 2013). *Oncologie* 2013; **15**: 673–86.

### Cas particulier de la prise en charge des lésions du SNC

Brown PD, Gondi V, Pugh S, *et al.* Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *JCO* 2020; **38**: 1019–29.

Sperduto PW, Mesko S, Li J, *et al.* Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today. *International Journal of Radiation Oncology* 2020; **107**: 334–43.

### Soins palliatifs précoces

Dalal S, Palla S, Hui D, *et al.* Association between a name change from palliative to supportive care and the timing of patient referrals at a comprehensive cancer center. *Oncologist* 2011; **16**: 105–11.

El-Jawahri A, Greer JA, Pirl WF, *et al.* Effects of Early Integrated Palliative Care on Caregivers of Patients with Lung and Gastrointestinal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Oncologist* 2017; **22**: 1528–34.

Goldwasser F, Vinant P, Aubry R, *et al.* Timing of palliative care needs reporting and aggressiveness of care near the end of life in metastatic lung cancer: A national registry-based study. *Cancer* 2018; **124**:3044–51.

Haun MW, Estel S, Rücker G, *et al.* Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **6**: CD011129.

Hui D, Cerana MA, Park M, Hess K, Bruera E. Impact of Oncologists' Attitudes Toward End-of-Life Care on Patients' Access to Palliative Care. *Oncologist* 2016; **21**: 1149–55.

Mack JW, Cronin A, Keating NL, *et al.* Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 4387–95.

Paladino J, Bernacki R, Neville BA, *et al.* Evaluating an Intervention to Improve Communication Between Oncology Clinicians and Patients With Life-Limiting Cancer: A Cluster Randomized Clinical Trial of the Serious Illness Care Program. *JAMA Oncol* 2019; **5**: 801–9.

Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, *et al.* Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 834–41.

Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al.* Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; **363**: 733–42.

Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, *et al.* Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 394–404.

## PHARMACOLOGIE

Briasoulis E, Aravantinos G, Kouvatses G, *et al.* Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. *BMC Cancer* 2013; **13**: 1–12.

GPCOUncancer 2018

Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, *et al.* Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *Lancet Oncol* 2019; **20**: e200–7.

Résumé des caractéristiques des produits (RCP) des différents médicaments

Rhinehart HE, Phillips MA, Wade N, Baran A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2019; **25**: 1839–45.

Samant TS, Dhuria S, Lu Y, *et al.* Ribociclib Bioavailability Is Not Affected by Gastric pH Changes or Food Intake: In Silico and Clinical Evaluations. *Clin Pharmacol Ther* 2018; **104**: 374–83.

Sun W, Klamerus KJ, Yuhas LM, *et al.* Impact of Acid-Reducing Agents on the Pharmacokinetics of Palbociclib, a Weak Base With pH-Dependent Solubility, With Different Food Intake Conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; **6**: 614–26.

Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther* 2017; **102**: 765–76.

## COVID 19 ET CANCER DU SEIN

Albiges L, Foulon S, Bayle A, *et al.* Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nature Cancer* 2020; **1**: 965–75.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021; **384**: 403–16.

de Azambuja E, Brandão M, Wildiers H, *et al.* Impact of solid cancer on in-hospital mortality overall and among different subgroups of patients with COVID-19: a nationwide, population-based analysis. *ESMO Open* 2020; **5**: e000947.

Kübler H, Scheel B, Gnad-Vogt U, *et al.* Self-adjuvanted mRNA vaccination in advanced prostate cancer patients: a first-in-man phase I/IIa study. *J Immunother Cancer* 2015; **3** : 26.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020; **383**: 2603–15.

Quaquarini E, Saltalamacchia G, Presti D, *et al.* Impact of COVID-19 Outbreak on Cancer Patient Care and Treatment: Data from an Outpatient Oncology Clinic in Lombardy (Italy). *Cancers (Basel)* 2020; **12(10)** : 2941.

Van Mol P, Franken A, Dooms C, *et al.* LBA78 A microsimulation model to assess the impact of SARS-CoV-2 on cancer outcomes, healthcare organization and economic burden. *Ann Oncol* 2020; **31**: S1207.

1

Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, *et al.* COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast Cancer Research* 2020; **22**: 55.

## ANNEXES

### Formes rares (Tumeur triple négative)

Hennessy B, Giordano S, Broglio K, Hortobagyi GN, Valero V. Sarcomatoid (metaplastic) carcinoma of the breast: The U.T. M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) and SEER database experience. *JCO* 2005; **23**: 614–614.

Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, *et al.* Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol* 2006; **17**: 605–13.

Jung S-Y, Kim HY, Nam B-H, *et al.* Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **120**: 627–37.

Krings G, Chen Y-Y. Genomic profiling of metaplastic breast carcinomas reveals genetic heterogeneity and relationship to ductal carcinoma. *Mod Pathol* 2018; **31**: 1661–74.

Lavigne M, Menet E, Tille J-C, *et al.* Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol* 2018; **31**: 68–82.

Luini A, Aguilar M, Gatti G, *et al.* Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **101**: 349–53.

McCart Reed AE, Kalaw E, Nones K, *et al.* Phenotypic and molecular dissection of metaplastic breast cancer and the prognostic implications. *J Pathol* 2019; **247**: 214–27.

Ng CKY, Piscuoglio S, Geyer FC, *et al.* The Landscape of Somatic Genetic Alterations in Metaplastic Breast Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2017; **23**: 3859–70.

#### Groupe PathSein

Ameisen D, Deroulers C, Perrier V, *et al.* Stack or Trash? Quality assessment of virtual slides. Proceedings of the 11th European Congress on Telepathology and 5th International Congress on Virtual Microscopy. *Diagnostic Pathology* 2013, **8(Suppl 1)**:S23

Bertheau P, Chabouis A, Fabiani, *et al.* Télépathologie par lames virtuelles ou le diagnostic anatomopathologique en réseau numérique. *Med Sci (Paris)* 2012 ; **28** : 983–985

Bertheau P, Denize T, Calvani J, *et al.* Pédagogie à grande échelle en ACP. *Ann Pathol.* 2019; **39(2)**:144-150.

Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol* 2019; **20**: e253–61.

Perron E, Battistella M, Vergier B, Fiche M, Bertheau P, Têtu B. Online teaching of inflammatory skin pathology by a French-speaking International University Network. *Diagn Pathol* 2014; **9**: S5.

Schwalbe N, Wahl B. Artificial intelligence and the future of global health. *The Lancet* 2020; **395**: 1579–86.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Exemple de note d'information BRCA tumoral remise au patiente

<p style="text-align: center;"><b>Note d'information sur les enjeux de l'analyse tumorale des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i></b></p> <p>Nom : . . . . .</p> <p>Nom de naissance : . . . . .</p> <p>Prénom : . . . . .</p> <p>né(e) le : . . . . .</p> <p>Une analyse génétique va être réalisée sur le tissu tumoral qui a été prélevé, à la recherche d'altérations génétiques (ou mutations) qui pourraient avoir une influence sur le choix des traitements.</p> <p>Si une altération était identifiée, une consultation de génétique me serait proposée afin de déterminer si cette altération génétique correspond à une prédisposition héréditaire ou non.</p> <p>Les enjeux tant pour vous que pour votre famille seraient alors précisés au cours de cette consultation de génétique.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Annexe 2 : Exemple de biomarqueurs tumoral d'intérêt clinique en phase métastatique

- **Mutations activatrices hotspots du gène *PIK3CA* dans tumeurs RH+ HER2-négatif (prévalence 30-40% ; ESCAT niveau IA)**

L'alpélisib (Piqray®) disposait depuis le 27 juillet 2020 d'une AMM, ce traitement est indiqué en association avec le fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+) et récepteurs HER2 négatifs, présentant une mutation *PIK3CA*, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie (André F. et al, NEJM 2019).

**Important : la commission de transparence du 20 janvier 2021 puis le journal officiel du 2 avril 2021 ont donné un avis défavorable au remboursement de l'alpélisib dans le cadre de l'AMM**

Plusieurs recommandations peuvent être faites :

- Les mutations « *hotspot* » clairement documentées pour conférer une sensibilité à l'alpélisib et qui doivent être impérativement recherchées sont les 3 codons E542, E545 (sur l'exon 9), et H1047 (sur l'exon 20).
- D'autres codons et exons peuvent également faire l'objet de mutations *hotspots* (annotées dans des bases de données de variants somatiques telles que « *OncKB* » ou « *Cancer Hotspots* »). C'est le cas par exemple des mutations sur les codons R88, N345, C420, E726. Ces mutations sont plus rares et de ce fait les données cliniques sont limitées.

- **Fusion *NTRK* (prévalence <1% ; ESCAT niveau IC).**

Le Larotrectinib (Vitrakvi®) a reçu une AMM uniquement pour la population pédiatrique et l'Entrectinib possède une ATU nominative pour le traitement des patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un des trois gènes *NTRK1/2/3* (*Neurotrophic tyrosine receptor kinase*). Les fusions des gènes *NTRK* sont très rares dans le cancer du sein (prévalence <1%) et donc leur recherche n'est pas recommandée en routine clinique sauf dans le cas des carcinomes sécrétants juvéniles et des fibrosarcomes infantiles où la fusion *ETV6-NTRK3* est retrouvée dans plus de 75 % des cas.

- **Statuts *Tumor Mutation Burden* élevée (TMB-H prévalence 1% ; ESCAT niveau IIB) et instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H; prévalence 1% ; ESCAT niveau IC).**

**Statut MSI-H :** une AMM « agnostique » a également été attribuée au pembrolizumab par la FDA pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une MSI-H ou des anomalies des gènes de réparation de l'ADN (dMMR), ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique et qui n'ont pas d'autres options de traitement satisfaisantes (Marcus L, et al. Clin Can Res 2019). A noter que le test de biologie moléculaire évaluant l'instabilité des microsatellites classiquement utilisé en routine clinique pour le cancer du côlon (technique pentaplex : BAT25, BAT26, NR21, NR24 et NR27) est peu performant pour le cancer du sein, l'analyse d'un plus grand nombre de microsatellites (ou de microsatellites plus spécifiques du cancer du sein) à l'aide d'un panel NGS serait plus appropriée.

**Statut TMB-H :** la charge mutationnelle tumorale (TMB)), est un nouveau biomarqueur (TMB-H:  $\geq 10$  mutations/mégabase) pour déterminer les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par pembrolizumab (une immunothérapie anti-PD-1) atteints d'une tumeur solide localement avancé ou métastatique et qui n'ont pas d'autres options de traitement satisfaisantes (Marabelle A. et al, Lancet 2020). Cette indication a ainsi obtenu une AMM « agnostique » par la FDA. Cependant, cette AMM est controversé et des données cliniques additionnelles sont nécessaires avant de mettre en œuvre cette indication pour toutes les tumeurs avec TMB-H). A noter que la charge mutationnelle est évaluée par le séquençage d'exome ou génome complet, ou éventuellement par le séquençage de panels de très grande taille (> 1 mégabase), qui ne sont pas des techniques utilisées actuellement en routine clinique. Par ailleurs, le niveau de seuil de positivité doit également être affiné dans le cas du cancer du sein.

- **Mutations activatrices hotspots du gène *ERBB2* (prévalence 4% ; ESCAT niveau IIB) et du gène *ERBB3* (prévalence 2% ; ESCAT niveau IIB)**

Les mutations *ERBB2* et *ERBB3* sont des biomarqueurs pour une inclusion dans certains essais thérapeutiques incluant des inhibiteurs spécifiques de ces récepteurs à activité tyrosine kinase Ex :

essai « panier » SUMMIT [NCT01953926] avec le Neratinib (Nerlynx®) pour les mutations *ERBB2* ; traitements anti-HER2 (hors AMM) pour les mutations activatrices *ERBB3* (Kiavue et al, Oncogene 2019).

- **L'unique mutation activatrice hotspot (E17K) du gène *AKT1* (prévalence 2% ; ESCAT niveau IIB) et mutations (ou délétions homozygotes) inactivatrices du gène *PTEN* (prévalence 7% ; ESCAT niveau IIA)**

Les altérations de ces 2 gènes sont des biomarqueurs spécifiques pour une inclusion dans des essais thérapeutiques incluant des inhibiteurs spécifiques de la voie PI3K-AKT-mTOR.

- **Mutations inactivatrices des gènes de Réparation de Recombinaison Homologue (HRR) et signatures de Déficit de Recombinaison Homologue (HRD) (prévalence 20% ; ESCAT niveau III)**

**Les gènes HRR** tels que les gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *PALB2* sont un ensemble de gènes impliqués dans les mécanismes de réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue (Belli C. et al, Breast 2019).

Les mutations inactivatrices de ces gènes HRR (autres que *BRCA1* et *BRCA2*), et en particulier le gène *PALB2* dans le cancer du sein, sont de potentiels biomarqueurs spécifiques pour une inclusion dans des essais thérapeutiques incluant des inhibiteurs de PARP.

**Les signatures HRD** également appelées « signatures BRCAness » permettent d'identifier les tumeurs présentant un HRD. Il n'existe pas à ce jour d'utilité clinique démontrée de ces signatures dans le cancer du sein.

- **Mutations activatrices hotspots du gène *ESR1* (prévalence <1% dans les tumeurs primitives, <5% à la rechute métastatique, 30-40% après progression sous inhibiteurs de l'aromatase au stade métastatique ; biomarqueur de résistance) et mutations (ou délétions homozygotes) inactivatrices du gène *NF1* (prévalence 5%)**

Les mutations du gène *ESR1* (codant le récepteur alpha aux œstrogènes) sont des biomarqueurs de résistance avérés aux inhibiteurs d'aromatase dans les cancers RH+ HER2-, alors que les Dégradeurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes (SERDs) restent efficaces (Fribbens C. et al, JCO 2016). Néanmoins, ces données sont préliminaires et ne peuvent pas être utilisées dans la pratique quotidienne. L'essai PADA-1 (NCT03079011) teste actuellement l'utilité clinique de la détection de ces mutations en 1<sup>ère</sup> ligne d'hormonothérapie plus les inhibiteurs de cyclines 4/6 des cancers RH+ HER2-. De nombreux SERDs sont en cours d'essais cliniques.

### Annexe 3 : formes rares de carcinomes infiltrants du sein

Carcinomes infiltrants triple négatifs rares et de bon pronostic s'ils sont de bas grade.

**Carcinome adénoïde kystique (CAK)** (0.1–3.5% de tous les cancers du sein): carcinome présentant le même aspect que son équivalent des glandes salivaires. Trois formes histologiques sont décrites : CAK classique, CAK solide-basaloïde (CAK SB) et CAK avec transformation en haut grade (CAK-HG). Il peut se développer dans n'importe quel quadrant mais survient le plus fréquemment dans la région rétro-aréolaire chez la femme adulte et le plus souvent âgée. Il est constitué de deux contingents cellulaires, épithélial (CK7+, CK8+) et myoépithélial (p63+, CK14+, CK5/6+, Calponine+, AML+, CD10+, et autres marqueurs myoépithéliaux...)

agencés en structures tubuleuses/cribriformes/solides et caractérisé, par une translocation  $t(6;9)$  conduisant à un gène de fusion *MYB-NF1B* (plus rarement, il s'agit d'un réarrangement de *MYBL1* ou amplification de *MYB*). En immunohistochimie, CD117 (positivité diffuse) est un des éléments d'aide au diagnostic mais c'est surtout la surexpression de MYB (expression nucléaire forte et diffuse) qui permet le diagnostic (Massé et al., 2020; Poling et al., 2017). Le pronostic dépend du stade et du variant de CAK : **Le CAK classique (de bas grade) a un pronostic favorable** (91-95% de survie à 15 ans) avec un risque de récurrence essentiellement locale et un faible risque d'atteinte ganglionnaire ou métastatique. **Le CAK -SB et CAK CAK-HG ont un pronostic plus défavorable.**

Le CAK classique présente une architecture tubuleuse/cribriforme avec des structures glandulaires et pseudo-glandulaires et un index mitotique faible. La surexpression de MYB (positivité forte) est présente dans 95-100% des cas, focale ou diffuse (Poling et al., 2017; Schwartz et al., 2022). Le gène de fusion *MYB-NF1B* est présent dans 80% des cas (Schwartz et al., 2022).

Le CAK SB est difficile à différencier d'un carcinome neuro-endocrine ou un CCI NST de phénotype basal compte-tenu de son architecture essentiellement solide, sa morphologie basaloïde, le caractère prédominant ou exclusif du contingent épithélial avec un contingent myoépithélial absent ou minoritaire, son index mitotique élevé, présence possible de nécrose et d'engainements péri-nerveux fréquents. L'élément clé permettant son diagnostic est la surexpression immunohistochimique de MYB (focale ou diffuse, 64% à 100% des cas) (Batra et al., 2024; Schwartz et al., 2022), l'expression focale ou l'absence d'expression de p63 et la négativité des marqueurs neuro-endocrines. Compte tenu des faibles fréquences de fusions *MYB-NF1B* (7%), réarrangement de *MYB* ou *MYBL1* rapportées dans cette variante (Schwartz et al., 2022), la surexpression de MYB est liée dans la plupart des cas à d'autres aberrations génomiques de *MYB* (Shamir et al., 2023). Les CAK SB comportent, contrairement au CAK classique, des mutations de *CREBBP* et de *NOTCH* (31% des cas) et comparativement aux CCI NST moins de mutations *TP53* et un profil génomique plus stable (Massé et al., 2020). Comparativement au CAK classique, ils ont un risque plus élevé de récurrence locale (30% versus 4%), de métastases ganglionnaires (15% au moment de la chirurgie), d'évolution métastatique à distance (65% versus 19%) et de décès (40% vs. 8%) (Schwartz et al., 2022).

Le CAK HG est un CAK associé à différents types de carcinomes infiltrants agressifs (carcinome à petites cellules, CI NST). La réalisation d'un curage axillaire sera discutée au cas par cas et en fonction du sous-type histologique du CAK.

**Carcinome sécrétant** : carcinome infiltrant avec une prédilection chez l'enfant et de l'adulte jeune mais pouvant survenir à tout âge (âge médian : 53 ans [3-87 ans]). Il s'agit d'une prolifération tumorale de bas grade dans 87% des cas. Les carcinomes sécrétoires sont composés de cellules tumorales polygonales au cytoplasme granuleux ou vacuolaire éosinophile et aux noyaux ronds à ovales, organisées en architecture microkystique, solide, tubulaire ou papillaire et un matériel sécrétoire intra et extra cellulaire abondant. Les noyaux sont ovoïdes et le plus souvent petits avec un petit nucléole éosinophile.

Le carcinome sécrétoire est associé à une translocation  $t(12;15)$ , résultant en un gène de fusion *ETV6-NTRK3*, dans 95,2% des cas, mise en évidence par NGS ou FISH. L'immunohistochimie pan-TRK (positivité nucléaire forte, diffuse ou focale) a une très bonne sensibilité (95%), et une excellente spécificité (100%) pour détecter la surexpression de la protéine chimérique NTRK3 (positivité nucléaire) (Harrison et al., 2019; Q. Ye et al., 2023).

Une expression faible des récepteurs aux oestrogènes est rapportée et n'exclue pas le diagnostic si les critères morphologiques sont présents avec une expression nucléaire forte de NTRK.

Bien que les métastases ganglionnaires axillaires soient rapportées dans environ 15%-30% des cas, le pronostic des CS est excellent. Les CS ont un taux de survie à 5 ans de > de 95% dans les plus grandes séries

(Gong et al., 2021; Horowitz et al., 2012; Jacob et al., 2016). Des récurrences locales sont relativement fréquentes et décrites 10-20 ans après la chirurgie initiale. Quelques cas ont une évolution agressive avec des métastases à distance et des décès. La grande taille de la tumeur, un grade élevé et l'atteinte ganglionnaire seraient des facteurs de mauvais pronostics. Les études récentes cherchent à identifier les caractéristiques moléculaires des patients atteints de CS avec un mauvais pronostic pour guider le traitement (mutations du promoteur de *TERT* et la perte de *CDNK2A/B*) (Hoda et al., 2019). Il n'y a pas de consensus sur le traitement des CS (Min et al., 2022). Les thérapies ciblées par inhibiteurs de TRK représentent une nouvelle stratégie thérapeutique.

La réalisation d'un curage axillaire sera discutée au cas par cas et en fonction de l'âge de la patiente, la taille tumorale et du grade histopronostic.

**Carcinome à cellules hautes et à polarité inversée (CCHPI):** Carcinome infiltrant de type spécial rarissime. Cette prolifération est composée de nids de cellules épithéliales disposées dans un parenchyme mammaire fibreux. Les cellules carcinomateuses sont cylindriques hautes avec une polarité inversée et un phénotype triple négatif. Les CCHPI sont caractérisés par une mutation *IDH2* (hotspot R172 dans 78%-82%,) également observée dans les gliomes infiltrants. Cette mutation est mise en évidence par l'immunohistochimie *IDH2* (clone 11C8B1). La positivité en immunohistochimie de la calrétinine, observée dans 78 % des cas, est un autre élément diagnostique. Les CCHPI présentent également des mutations de *PIK3CA* (67%) *PRUNE2* (67%) et *TET2* (mutuellement exclusif avec *IDH2*). Ce carcinome de bas grade a une évolution clinique indolente dans la plupart des cas. Sont décrits dans la dernière revue de la littérature, un cas de récurrence locale, 3 cas avec métastase ganglionnaire dont un avec métastase osseuse (Houissa et al., 2024).

Le traitement est basé sur la chirurgie conservatrice. La dissection du ganglion sentinelle a souvent été réalisée avec des ganglions négatifs. Compte tenu de sa rareté, il n'y a pas de guidelines concernant le traitement adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie) (Alsadoun et al., 2018; Chiang et al., 2016; Foschini et al., 2017; Houissa et al., 2024; Pareja et al., 2020).

**Le cystadénocarcinome mucineux :** survenant le plus souvent chez la femme ménopausée sous forme d'une grande masse multikystique. Les kystes sont bordés de cellules mucineuses cylindriques hautes avec mucine extracellulaire et intracellulaire abondante. Il est nécessaire d'écarter l'hypothèse d'une métastase d'origine ovarienne, pancréatique ou de l'appendice. Son pronostic est favorable malgré le phénotype triple négatif et l'index de prolifération élevé, avec une faible incidence de récurrence locale et de métastases ganglionnaire (Lei et al., 2023).

#### **Le carcinome muco-épidermoïde :**

Le MEC est composé d'un mélange de cellules mucineuses, épidermoïdes et intermédiaires disposées en structures solides et kystiques, sans images de kératinisation. Le grade des CME, qui peut être de bas grade, de grade intermédiaire ou de grade élevé est réalisé selon les critères du sein ou des glandes salivaires. L'immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic démontrant l'architecture particulière et la composition cellulaire de ce carcinome (les cellules mucoïdes, PAS+ et les cellules éosinophiles sont CK7+ en position centrale, les cellules épidermoïdes/basaloïdes sont CK5/6+ p63 + localisés en périphérie). Son phénotype est triple négatif. Les translocations du gène *MAML2*, fréquentes dans les MEC des glandes salivaires, sont rares dans les MEC du sein (*CRTC1-MAML2*, *CRTC3-MAML2*). Il n'y a pas de mutation *TP53* (Venetis et al., 2023). Le pronostic des CME dépend du grade, les MEC de bas grade étant bon pronostic.

Dans la revue de la littérature la plus récente, les métastases axillaires sont observées dans le MEC de haut et de bas grade alors que les métastases à distance dans les MEC de haut grade (He et al., 2023; R.-P. Ye et al., 2020). Il n'y a aujourd'hui pas de recommandations concernant la prise en charge thérapeutique compte tenu de la rareté de ces carcinomes.

#### Autres tumeurs rares

##### **Carcinome à cellules acineuses (CCAc)**

Touche les femmes âgées de 20 à 80 ans (moyenne : 48,5 ans, médiane : 47 ans).

Les carcinomes mammaires de type cellules acineuses peuvent se développer en association avec une adénose microglandulaire. Ils peuvent survenir dans un contexte de mutation héréditaire de *BRCA1*. Leur profil moléculaire est similaire à celui des carcinomes triples négatifs de haut grade NST, les mutations de *TP53* étant les altérations les fréquentes (80%) et avec de rares mutations de *PIK3CA* (10%) et des altérations de *BRCA1* ; des mutations de *CTNNB1* sont décrites (Ajkunic et al., 2022; Ge et al., 2024). En revanche les CCAc du sein ne présentent pas le réarrangement ni la surexpression de NR4A3 identifiés dans les carcinomes de type cellules acineuses des glandes salivaires.

Morphologiquement, ce carcinome est constitué de cellules séreuses / acineuses disposées en massifs solides et/ou microglandulaires contenant des granules zymogènes dans le cytoplasme PAS avec diastase +. En immunohistochimie, ce carcinome est S-100+ (comme l'adénose microglandulaire), EMA+ et positif avec les marqueurs de différenciation séreuse et acineuse (lysozyme,  $\alpha$ 1-antichymotrypsine, amylase). Le CCAc est généralement triple négatif ; cependant, de rares cas sont ER et/ou PR+ (10%) ou RA+ (10%)... L'adénose microglandulaire (MGA), la MGA atypique et le carcinome à cellules acineuses pourraient faire partie du même spectre lésionnel, représentant des formes de bas grade de TNBC avec un potentiel évolutif vers un TNBC de haut grade (Geyer et al., 2017). Dans la littérature, le traitement des carcinomes à cellules acineuses est similaire à celui des patients avec un carcinome infiltrant de type NST (Ajkunic et al., 2022; Ge et al., 2024).

##### **Carcinomes métaplasiques**

Les carcinomes métaplasiques (CM) sont d'un groupe hétérogène de carcinome mammaire caractérisé par une différenciation du contingent épithélial en cellules malpighiennes (carcinome épidermoïde) ou en cellules d'allure mésenchymateuse qui peut être une composante fusiforme (carcinome métaplasique à cellules fusiformes) ou une composante chondroïde, osseuse, rhabdomyosarcomateuse (carcinome métaplasique avec différenciation hétérologue). Les CM sont soit entièrement composés d'éléments métaplasiques (monophasiques) soit constitués d'une association de carcinome infiltrant de type non spécifique (NST) et de zones métaplasiques.

Si plus d'un composant est identifié, il est suggéré de noter chaque composant y compris une composante métaplasique focale (<10%), qui doit être noté dans le compte-rendu car les métastases ultérieures éventuelles peuvent être uniquement métaplasiques.

La classification des CM identifie 6 sous-type histologiques distincts:

- carcinome adénosquameux de bas grade
- carcinome métaplasique fibromatose-like.
- carcinome épidermoïde.
- carcinome à cellules fusiformes.
- carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse hétérologue.
- carcinome métaplasique mixte

On distingue les carcinomes métaplasiques de bas grade (carcinome adéno-squameux de bas grade, carcinome métaplasique fibromatose-like) de bon pronostic, des carcinomes métaplasiques de haut grade plus agressifs.

**Carcinomes métaplasiques de bas grade** (carcinome adéno-squameux de bas grade, carcinome métaplasique fibromatose-like).

- Le carcinome adéno-squameux de bas grade (CAS- BG), révélé le plus souvent par une masse et plus rarement une distorsion, est un carcinome infiltrant qui se caractérise par des tubes et glandes bien différenciées, de contours pointus ou arrondis associées à des nids de cellules épidermoïdes parfois centrés par de la maturation kératosique parfois kystisée, sur un fond de cellules fusiformes avec un infiltrat lymphocytaire périphérique. Les atypies sont modérées et l'index mitotique est faible. La prolifération et en particulier le contingent à cellules fusiformes s'étire volontiers dans le tissu mammaire normal. Les CAS-BG sont fréquemment associés avec des lésions bénignes notamment des papillomes dans un tiers des cas ou des lésions sclérosantes complexes. La difficulté sur les biopsies est de distinguer les glandes tumorales de glandes non tumorales car l'assise myo-épithéliale persiste autour des glandes dans la plupart des cas. Malgré le phénotype triple négatif, les CAS-BG ont un pronostic favorable ([Bataillon et al, 2018](#) PMID PMID: 29537649 ([Schnitt et al., 2022](#)). Le taux de récurrence (10%) suggère une agressivité locale alors que les métastases sont exceptionnelles, seuls un cas de métastase ganglionnaire (1%) et un cas de métastase à distance sont documentés (1%). Quelques cas avec une évolution vers un carcinome métaplasique de haut grade sont rapportés. Le traitement optimal des CAS-BG reste à déterminer. Dans la plus grande série ([Lewis et al., 2023](#)), la majorité des patientes ont bénéficié d'une excision chirurgicale complète rarement suivie, en cas de chirurgie conservatrice, d'une radiothérapie adjuvante (4/18 cas). Le statut ganglionnaire a été évalué dans 44% des cas (11/25) et aucune patiente n'avait de métastase ganglionnaire ([Lewis et al., 2023](#)).

- **Le carcinome métaplasique fibromatose-like** (CMFL) est caractérisé par une prolifération cellulaire de bas grade, composée à plus de 90 % de cellules fusiformes, au cytoplasme éosinophile pâle, aux noyaux minces à bords effilés et à la chromatine finement répartie, noyées dans un stroma plus ou moins collagénisé. Les cellules fusiformes peuvent être disposées en faisceaux ondulés et entrelacés, ou former de longs faisceaux avec des extensions en doigts de gant infiltrant le parenchyme mammaire adjacent. Des cordons et des amas de cellules fusiformes et plus épithélioïdes peuvent être présents. Une différenciation épidermoïde focale peut être observée.

Traduit avec DeepL.com (version gratuite). L'index de prolifération est faible, Les figures mitotiques sont rares ou absentes. Bien que ressemblant à une fibromatose il n'y a ni mutations de *CTNNB1* ni d'*APC* ni d'accumulation nucléaire de la bêta-caténine en immunohistochimie. La nature épithéliale des cellules fusiformes (parfois focale) est uniquement mise en évidence en immunohistochimie avec des cytokératines de bas et haut poids moléculaire (AE1/AE3, MNF116, 34betaE12, CK8/18, CK5/6, et CK14). La plupart des tumeurs exprime p63, élément important du diagnostic. Des études moléculaires récentes montrent que les CMFL présentent typiquement des mutations du promoteur *TERT* (c.-124C.T), une activation de la voie PI3K/AKT/mTOR, peu d'instabilité génomique et pas d'altération de *TP53* ([Webersinke et al., 2023](#)). Les deux plus grandes séries rapportent 30 et 24 cas ([Gobbi et al., 1999](#); [Sneige et al., 2001](#)). Malgré son phénotype triple négatif et basal-like, le CMFL présente une évolution indolente avec une tendance à la récurrence locale, les métastases à distance étant également possibles ([Nonnis et al., 2012](#)). Il n'y a pas de métastase ganglionnaire axillaires décrites chez les patients ayant eu une dissection du ganglion axillaire, y compris après récurrence locale ([Gobbi et al., 1999](#); [Sneige et al., 2001](#)). L'intérêt de la radiothérapie adjuvante ou de la chimiothérapie n'est pas prouvée. Certains auteurs défendent la radiothérapie adjuvante pour les lésions de grande taille.

Le diagnostic de CM repose sur la recherche d'une différenciation épithéliale par l'examen morphologique (carcinome in situ ou carcinome infiltrant conventionnel) ou en immunohistochimie (pan-cytokeratines (au moins 2 ou 3 anticorps différents suivant les recommandations de Emad Rakha), CK5, CK14, p63...) pour affirmer la nature carcinomateuse de ces tumeurs. p63 est un marqueur est observé à la fois dans le contingent épithélial et fusiforme. Les carcinomes métaplasiques du sein posent des problèmes de diagnostic différentiel essentiellement avec les tumeurs phyllodes et les sarcomes mammaires primitifs. Devant un CM épidermoïde pur, il faut éliminer la possibilité d'un carcinome épidermoïde d'origine cutanée ou d'une métastase d'un cancer pulmonaire en particulier (importance de la clinique +++). Ces tumeurs peuvent être adressés pour avis à des centres experts dans les CLCC par exemple. En région parisienne, le groupe SEIN-PATH se réunit une fois par mois en TEAMS pour analyser des cas complexes nécessitant un avis d'experts. (Contacter Dr MIQUEL AP-HP ou Dr VINCENT-SALOMON Institut Curie).

Comparativement aux CI NST triple négatifs, l'âge médian de présentation (63 ans) des CM de haut grade est plus élevé et le stade plus avancé en raison de la taille importante de la tumeur ou d'une maladie d'emblée métastatique. L'atteinte ganglionnaire axillaire est moins fréquente (propagation plutôt par voie hématogène). Le phénotype est le plus souvent triple négatif, bien qu'une minorité de CM soit RH+, HER2 positif (en particulier les carcinomes métaplasiques épidermoïdes). Les CM de haut grade sont rapportés dans la littérature comme étant moins chimio-sensibles et de plus mauvais pronostic que les CI-TNS (Luini et al., 2007; Ong et al., 2018; Thomas et al., 2023; Zhao et al., 2018). Sur le plan moléculaire, les carcinomes métaplasiques de haut grade, ont comparativement aux CI- TNS triple négatifs (TN), un taux plus élevé de mutations de gènes de la voie *PI3K-AKT-mTOR*, de mutations TP53 et d'altération de la voie Wnt (Kings & Chen, 2018; McCart Reed et al., 2019; Ng et al., 2017).

### **Neoplasies neuro-endocrines (NE)**

Trois types identifiés par la classification OMS 2019 : tumeurs NE de bas grade ou de grade intermédiaire, les carcinomes NE de haut grade (à petites cellules et à grandes cellules), les néoplasies mixtes neuro-endocrine/non-neuroendocrines. Cette classification a été remise en question et une simplification a été proposée (Rakha & Tan, 2022) :

- Tumeur carcinoïde : rare, il s'agit presque toujours d'une origine métastatique.
- Carcinome neuro-endocrine à petites cellules : rarissimes ++, similaire aux formes pulmonaires avec un pronostic agressif. Ils sont dans 71% des cas de phénotype triple négatif et 86% ont une co-altération de *TP53* et *RB1* (Bean et al., 2022). L'origine primitive ou métastatique doit être recherchée.
- Carcinome infiltrant TNS avec différenciation neuro-endocrine: c'est la forme la plus fréquente des CNE mammaires. Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules appartiendraient à ce groupe. Ils sont définis par la positivité de marqueurs immunohistochimiques de différenciation neuro-endocrine (chromogranine A, synaptophysine) : dans 1/3 des cas il n'y a qu'un seul marqueur exprimé et il n'y pas de seuil d'expression défini cependant les auteurs proposent de signaler la différenciation neuroendocrine des CI TNS si l'expression est diffuse et univoque (>90%) car ces marqueurs sont retrouvés positifs dans 30% des CI-TNS. Il existe des formes mixtes associant un carcinome neuro-endocrine à petites cellules (10-90% de la tumeur) et un CI TNS ou d'un autre type. Dans les CI TNS, la différenciation neuro-endocrine pourrait être un facteur pronostique péjoratif (Yang et al., 2021).

**Il convient d'identifier les carcinomes de type spécial qui expriment les marqueurs neuro-endocrines : les carcinomes infiltrants mucineux hypercellulaires (20% des cas) et les carcinomes papillaires solides (72% des cas).**

## Carcinome apocrine

Il se définit par une morphologie apocrine diffuse (>90%) et un phénotype caractéristique (RE-, RP-, RA+). La moitié des carcinomes apocrines sont HER2 positifs (phénotype RE-, RP-, HER2+ ; RA+) et la moitié sont HER2 négatifs (phénotype triple négatif RE-, RP-, HER2- ; RA+). Les carcinomes apocrines triple- négatifs pourraient correspondre à une partie des carcinomes infiltrants triple-négatifs de type LAR (luminal androgen receptor)/moléculaire apocrine avec une concordance estimée 70 à 80%. Les analyses NGS montrent des mutations fréquentes de *PIK3CA/PTEN/AKT* et de *TP53* suivies par une dérégulation des éléments de la voie MAPkinase (mutations of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*). Comparativement aux autres CI TNS triple négatifs, ils surviennent chez des sujets plus âgés, sont plus souvent de grade 2, et moins proliférants.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ajkunic, A., Skenderi, F., Shaker, N., Akhtar, S., Lamovec, J., Gatalica, Z., & Vranic, S. (2022). Acinic cell carcinoma of the breast: A comprehensive review. In *Breast* (Vol. 66, pp. 208–216). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.012>
- Alsadoun, N., MacGrogan, G., Truntzer, C., Lacroix-Triki, M., Bedgedjian, I., Koeb, M.-H., El Alam, E., Medioni, D., Parent, M., Wuithier, P., Robert, I., Boidot, R., & Arnould, L. (2018). Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast harbors specific morphologic, immunohistochemical and molecular profile in comparison with other benign or malignant papillary lesions of the breast: a comparative study of 9 additional cases. *Modern Pathology*, *31*(9), 1367–1380. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0047-1>
- Batra, H., Bose, P. S. C., Ding, Y., Dai, A., Chen, H., Albarracin, C. T., Sun, H., Sahin, A. A., Yang, F., Wistuba, I. I., & Raso, M. G. (2024). MYB expression by immunohistochemistry is highly specific and sensitive for detection of solid variant of adenoid cystic carcinoma of the breast among all triple-negative breast cancers. *Histopathology*, *85*(3), 503–509. <https://doi.org/10.1111/his.15276>
- Bean, G. R., Najjar, S., Shin, S. J., Hosfield, E. M., Caswell-Jin, J. L., Urisman, A., Jones, K. D., Chen, Y. Y., & Krings, G. (2022). Genetic and immunohistochemical profiling of small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the breast. *Modern Pathology*, *35*(10), 1349–1361. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01090-y>
- Chiang, S., Weigelt, B., Wen, H. C., Pareja, F., Raghavendra, A., Martelotto, L. G., Burke, K. A., Basili, T., Li, A., Geyer, F. C., Piscuoglio, S., Ng, C. K. Y., Jungbluth, A. A., Balss, J., Pusch, S., Baker, G. M., Cole, K. S., Von Deimling, A., Batten, J. M., ... Schnitt, S. J. (2016). IDH2 mutations define a unique subtype of breast cancer with altered nuclear polarity. *Cancer Research*, *76*(24). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0298>
- Foschini, M. P., Asioli, S., Foreid, S., Cserni, G., Ellis, I. O., Eusebi, V., & Rosai, J. (2017). Solid Papillary Breast Carcinomas Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Neoplasms. *American Journal of Surgical Pathology*, *41*(7), 887–895. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000853>
- Ge, Y., Wei, X., Liu, J.-N., Sun, P.-L., & Gao, H. (2024). New insights into acinic cell carcinoma of the breast: clinicopathology, origin of histology, molecular features, prognosis, and treatment. *Frontiers in Oncology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1438179>
- Geyer, F. C., Berman, S. H., Marchiò, C., Burke, K. A., Guerini-Rocco, E., Piscuoglio, S., Ng, C. K. Y., Pareja, F., Wen, H. Y., Hodi, Z., Schnitt, S. J., Rakha, E. A., Ellis, I. O., Norton, L., Weigelt, B., & Reis-Filho, J. S. (2017). Genetic analysis of microglandular adenosis and acinic cell carcinomas of the breast provides evidence for the existence of a low-grade triple-negative breast neoplasia family. *Modern Pathology*, *30*(1). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.161>

Gobbi, H., Simpson, J. F., Borowsky, A., Jensen, R. A., & Page, D. L. (1999). Metaplastic breast tumors with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence. *Cancer*, *85*(10). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990515\)85:10<2170::AID-CNCR11>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990515)85:10<2170::AID-CNCR11>3.0.CO;2-X)

Gong, P., Xia, C., Yang, Y., Lei, W., Yang, W., Yu, J., Ji, Y., Ren, L., & Ye, F. (2021). Clinicopathologic profiling and oncologic outcomes of secretory carcinoma of the breast. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94351-w>

Harrison, B. T., Fowler, E., Krings, G., Chen, Y. Y., Bean, G. R., Vincent-Salomon, A., Fuhrmann, L., Barnick, S. E., Chen, B., Hosfield, E. M., Hornick, J. L., & Schnitt, S. J. (2019). Pan-TRK Immunohistochemistry: A Useful Diagnostic Adjunct for Secretory Carcinoma of the Breast. *American Journal of Surgical Pathology*, *43*(12). <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001366>

He, X., You, J., Chen, Y., Tang, H., Ran, J., & Guo, D. (2023). Mucoepidermoid carcinoma of the breast, 3 cases report and literature review. *Medicine (United States)*, *102*(18), E33707. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033707>

Hoda, R. S., Brogi, E., Pareja, F., Nanjangud, G., Murray, M. P., Weigelt, B., Reis-Filho, J. S., & Wen, H. Y. (2019). Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasising distant metastatic potential. *Histopathology*, *75*(2). <https://doi.org/10.1111/his.13879>

Horowitz, D. P., Sharma, C. S., Connolly, E., Gidea-Addeo, D., & Deutsch, I. (2012). Secretory carcinoma of the breast: Results from the survival, epidemiology and end results database. *Breast*, *21*(3). <https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.02.013>

Houissa, I., Houcine, Y., Hmidi, A., Bouaziz, H., Dieb, T., & Driss, M. (2024). Clinicopathological characterization of tall cell carcinoma with reversed polarity of the breast: A case report and review of the litterature. *International Journal of Surgery Case Reports*, *124*. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.110444>

Jacob, J. D., Hodge, C., Franko, J., Pezzi, C. M., Goldman, C. D., & Klimberg, V. S. (2016). Rare breast cancer: 246 invasive secretory carcinomas from the National Cancer Data Base. *Journal of Surgical Oncology*, *113*(7). <https://doi.org/10.1002/jso.24241>

Krings, G., & Chen, Y. Y. (2018). Genomic profiling of metaplastic breast carcinomas reveals genetic heterogeneity and relationship to ductal carcinoma. *Modern Pathology*, *31*(11), 1661–1674. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0081-z>

Lei, T., Shi, Y. Q., & Chen, T. B. (2023). Mammary mucinous cystadenocarcinoma with long-term follow-up: molecular information and literature review. *Diagnostic Pathology*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01302-2>

Lewis, G., Fong, N., Gjeorgjievski, S. G., Li, X., Li, Z., Wei, S., Sturgis, C. D., Wang, C., Komforti, M., Zhang, H., Downs, E., Cui, X., McIntire, P., Hoda, R. S., Rowe, J. J., Sciallis, A., & Zhang, G. (2023). Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast: a clinical, morphological and immunohistochemical analysis of 25 patients. *Histopathology*, *83*(2), 252–263. <https://doi.org/10.1111/his.14917>

Luini, A., Aguilar, M., Gatti, G., Fasani, R., Botteri, E., Brito, J. A. D., Maisonneuve, P., Vento, A. R., & Viale, G. (2007). Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: The experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. In *Breast Cancer Research and Treatment* (Vol. 101, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9301-1>

Massé, J., Truntzer, C., Boidot, R., Khalifa, E., Pérot, G., Velasco, V., Mayeur, L., Billerey-Larmonier, C., Blanchard, L., Charitansky, H., Soubeyran, I., Iggo, R., Arnould, L., & MacGrogan, G. (2020). Solid-type adenoid cystic carcinoma of the breast, a distinct molecular entity enriched in NOTCH and CREBBP mutations. *Modern Pathology*, *33*(6). <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0425-3>

- McCart Reed, A. E., Kalaw, E., Nones, K., Bettington, M., Lim, M., Bennett, J., Johnstone, K., Kutasovic, J. R., Saunus, J. M., Kazakoff, S., Xu, Q., Wood, S., Holmes, O., Leonard, C., Reid, L. E., Black, D., Niland, C., Ferguson, K., Gresshoff, I., ... Lakhani, S. R. (2019). Phenotypic and molecular dissection of metaplastic breast cancer and the prognostic implications. *Journal of Pathology*, *247*(2), 214–227. <https://doi.org/10.1002/path.5184>
- Min, N., Zhu, J., Liu, M., & Li, X. (2022). Advancement of secretory breast carcinoma: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*, *10*(21), 1178–1178. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2491>
- Ng, C. K. Y., Piscuoglio, S., Geyer, F. C., Burke, K. A., Pareja, F., Eberle, C. A., Lim, R. S., Natrajan, R., Riaz, N., Mariani, O., Norton, L., Vincent-Salomon, A., Wen, Y. H., Weigelt, B., & Reis-Filho, J. S. (2017). The landscape of somatic genetic alterations in metaplastic breast carcinomas. *Clinical Cancer Research*, *23*(14). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2857>
- Nonnis, R., Paliogiannis, P., Giangrande, D., Marras, V., & Trignano, M. (2012). Low-grade fibromatosis-like spindle cell metaplastic carcinoma of the breast: A case report and literature review. *Clinical Breast Cancer*, *12*(2), 147–150. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.01.011>
- Ong, C. T., Campbell, B. M., Thomas, S. M., Greenup, R. A., Plichta, J. K., Rosenberger, L. H., Force, J., Hall, A., Hyslop, T., Hwang, E. S., & Fayanju, O. M. (2018). Metaplastic Breast Cancer Treatment and Outcomes in 2500 Patients: A Retrospective Analysis of a National Oncology Database. *Annals of Surgical Oncology*, *25*(8), 2249–2260. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6533-3>
- Pareja, F., da Silva, E. M., Frosina, D., Geyer, F. C., Lozada, J. R., Basili, T., Da Cruz Paula, A., Zhong, E., Derakhshan, F., D'Alfonso, T., Wen, H. Y., Giri, D. D., Hayes, M. M., Krings, G., Bhargava, R., Palazzo, J. P., Rakha, E. A., Hoda, S. A., Sanders, M. E., ... Brogi, E. (2020). Immunohistochemical analysis of IDH2 R172 hotspot mutations in breast papillary neoplasms: applications in the diagnosis of tall cell carcinoma with reverse polarity. *Modern Pathology*, *33*(6), 1056–1064. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0442-2>
- Poling, J. S., Yonescu, R., Subhawong, A. P., Sharma, R., Argani, P., Ning, Y., & Cimino-Mathews, A. (2017). MYB Labeling by Immunohistochemistry is More Sensitive and Specific for Breast Adenoid Cystic Carcinoma than MYB Labeling by FISH. *American Journal of Surgical Pathology*, *41*(7). <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000878>
- Rakha, E., & Tan, P. H. (2022). Head to head: do neuroendocrine tumours in the breast truly exist? *Histopathology*, *81*(1), 2–14. <https://doi.org/10.1111/his.14627>
- Schnitt, S. J., Fend, F., & Decker, T. (2022). Breast carcinomas of low malignant potential. In *Virchows Archiv* (Vol. 480, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03163-w>
- Schwartz, C. J., Brogi, E., Marra, A., Da Cruz Paula, A. F., Nanjangud, G. J., da Silva, E. M., Patil, S., Shah, S., Ventura, K., Razavi, P., Norton, L., D'alfonso, T., Weigelt, B., Pareja, F., Reis-Filho, J. S., & Wen, H. Y. (2022). The clinical behavior and genomic features of the so-called adenoid cystic carcinomas of the solid variant with basaloid features. *Modern Pathology*, *35*(2), 193–201. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00931-6>
- Shamir, E. R., Bean, G. R., Schwartz, C. J., Vohra, P., Wang, A., Allard, G. M., Wolsky, R. J., Garcia, J. J., Chen, Y.-Y., & Krings, G. (2023). Solid-Basaloid Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast: An Aggressive Subtype Enriched for Notch Pathway and Chromatin Modifier Mutations With MYB Overexpression. *Modern Pathology*, *36*(12), 100324. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100324>
- Sneige, N., Yaziji, H., Mandavilli, S. R., Perez, E. R., Ordonez, N. G., Gown, A. M., & Ayala, A. (2001). Low-Grade (Fibromatosis-Like) Spindle Cell Carcinoma of the Breast. *The American Journal of Surgical Pathology*, *25*(8), 1009–1016. <https://doi.org/10.1097/00000478-200108000-00004>

- Thomas, H. R., Hu, B., Boyraz, B., Johnson, A., Bossuyt, V. I., Spring, L., & Jimenez, R. B. (2023). Metaplastic breast cancer: A review. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 182). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103924>
- Venetis, K., Sajjadi, E., Ivanova, M., Andaloro, S., Pessina, S., Zanetti, C., Ranghiero, A., Citelli, G., Rossi, C., Lucioni, M., Malapelle, U., Pagni, F., Barberis, M., Guerini-Rocco, E., Viale, G., & Fusco, N. (2023). The molecular landscape of breast mucoepidermoid carcinoma. *Cancer Medicine*, *12*(9), 10725–10737. <https://doi.org/10.1002/cam4.5754>
- Vranic, S., & Gatalica, Z. (2022). An Update on the Molecular and Clinical Characteristics of Apocrine Carcinoma of the Breast. *Clinical Breast Cancer*, *22*(4), e576–e585. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.12.009>
- Webersinke, G., Burghofer, J., Malli, T., Rammer, M., Jahn, S. W., Niendorf, A., Tavassoli, F. A., & Moinfar, F. (2023). TERT Promoter Mutation c.-124C.T Commonly Occurs in Low-Grade Fibromatosis-like Metaplastic Breast Carcinoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, *147*(12). <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0159-OA>
- Yang, L., Roy, M., Lin, H., Shen, Y., Albarracin, C., Huo, L., Chen, H., Wei, B., Bedrosian, I., Bu, H., & Wu, Y. (2021). Validation of prognostic significance of the proposed uniform classification framework in neuroendocrine neoplasms of the breast. *Breast Cancer Research and Treatment*, *186*(2), 403–415. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06099-6>
- Ye, Q., Chen, H., Han, C., Peng, Y., Huang, X., Sun, H., Wu, Y., Albarracin, C. T., Middleton, L. P., Sahin, A. A., Huo, L., & Ding, Q. (2023). Nuclear staining for pan-Trk by immunohistochemistry is highly specific for secretory carcinoma of breast: Pan-Trk in various subtypes of breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*. <https://doi.org/10.1136/jcp-2023-208989>
- Ye, R.-P., Liao, Y.-H., Xia, T., Kuang, R., Long, H.-A., & Xiao, X.-L. (2020). Case Report Breast mucoepidermoid carcinoma: a case report and review of literature. In *Int J Clin Exp Pathol* (Vol. 13, Issue 12). [www.ijcep.com/](http://www.ijcep.com/)
- Zhao, S., Ma, D., Xiao, Y., Jiang, Y. Z., & Shao, Z. M. (2018). Clinicopathologic features and prognoses of different histologic types of triple-negative breast cancer: A large population-based analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, *44*(4), 420–428. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.11.027>

#### Annexe 4 : ce qu'il faut retenir à propos des Carcinome LOBULAIRES infiltrants

10 à 15% des carcinomes infiltrants du sein,

Masse aux contours irréguliers et mal définis en mammographie

Comparativement aux CI-TNS, les CLI ont :

- \* **âge** de survenu plus tardif
- \* **taille** plus importante au diagnostic : CLI vs CI-TNS taille > 2 cm: 50% vs. 34.8%
- \* **sous-évaluation fréquente de la taille** Rx
- \* Plus d'atteintes **multifocales** et **bilatérales**
- \* Plus d'**envahissement ganglionnaire massif**
- \* Des **métastases** dans des sites spécifiques
- \* Un plus **mauvais pronostic après 10 ans**
- \* Faible réponse à la Chimio NA (~7% pCR)
- \* Grade 1-2 (85%)
- \* RO+ (>95%)

\* HER2- (>95%) mais des mutations du domaine tyrosine kinase sont observées jusque dans 15 à 20% des cas de CLI de grade 3.

\* 85% des cas perdent l'expression de la E-cadherine (mutations +++).

Il est recommandé de faire une E-cadhérine devant tout carcinome infiltrant de score 3 architectural du grade de EE.

Le clone recommandé de la E-cadhérine est celui le plus utilisé reconnaissant un épitope extramembranaire : clone NCH38 (De Shepper et al Mod Path 2024).

L'interprétation se fait après vérification de l'intensité de marquage des glandes normales.

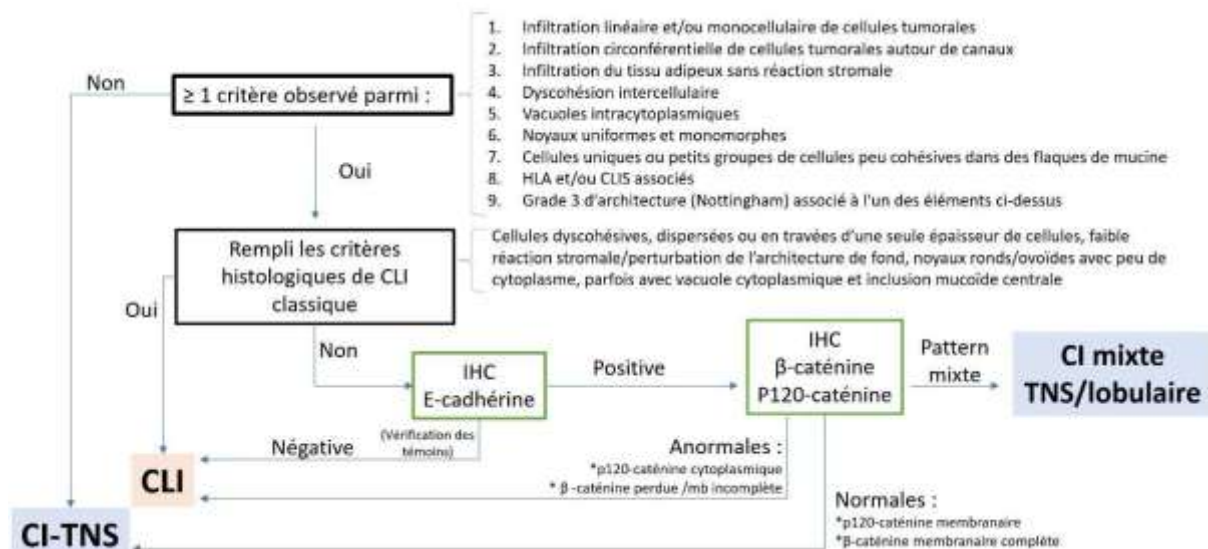
15% des CLI gardent une expression de la E-cadherine, mais l'expression est anormale avec une diminution d'intensité, un marquage incomplet, discontinu membranaire ou faible et cytoplasmique. Dans ces cas là, la perte d'expression de la beta-catenine membranaire et la mislocalisation de la p120 caténine peuvent aider.

Il est recommandé de suivre l'arbre décisionnel du papier de consensus (CADELAC 1). Un travail de standardisation du diagnostic des sous-types histologiques des carcinomes lobulaires infiltrants est en cours.

#### Diagnostic histopathologique du carcinome lobulaire infiltrant

On distingue les formes classiques et les formes non classiques de CLI. Les formes non classiques de CLI peuvent correspondre à des variants cytologiques (ex : apocrine, pléomorphe) ou architecturaux (ex : solide, alvéolaire). Bien que la description de la plupart de ces sous-types de CLI soit ancienne, certains n'ont été que récemment identifiés (CLI avec mucine extra cellulaire, CLI solide-papillaire, CLI avec éléments tubulaires) et peuvent être important à connaître pour des raisons diagnostiques (différentiel avec d'autres types de carcinomes mammaires) ou pronostique (CLI avec mucine extra cellulaire étant décrit comme étant associé à un mauvais pronostic) (Christgen et al., 2021). A noter que les formes non classiques de CLI sont rarement pures, associant souvent différents patterns architecturaux entre eux ou avec un contingent classique (CLI mixte - à ne pas confondre avec les carcinomes mixtes associant deux types histologiques différents [ex : carcinome mixte de type non spécifique et lobulaire]).

Afin d'améliorer la reproductibilité du diagnostic de CLI et de standardiser les pratiques, le consortium européen sur les CLI (ELBCC) a récemment proposé des recommandations explicitant les critères diagnostiques de CLI et guidant l'utilisation de l'immunohistochimie (De Schepper et al., 2024). Une version simplifiée de cet algorithme diagnostique est présenté sur la Figure ci-dessous.



**Figure.** Version simplifiée des recommandations du consortium européen sur les carcinomes lobulaires (ELBCC) pour le diagnostic des CLI. (Adapté de De Schepper et al., 2024). CLI : carcinome lobulaire infiltrant. CI-TNS : carcinome infiltrant de type non spécifique. Mb : membranaire. HLA : hyperplasie lobulaire atypique. CLIS : carcinome lobulaire in situ.

Le diagnostic de CLI est avant tout morphologique : en présence d'un CLI classique typique, l'immunohistochimie E-cadhérine n'est pas nécessaire pour affirmer le diagnostic, elle ne doit donc pas être réalisée. En effet, ~15% des CLI conservent une expression de la E-cadhérine (habituellement anormale, membranaire incomplète et d'intensité diminuée, ou plus rarement cytoplasmique), sa positivité n'exclue ainsi pas le diagnostic en cas de morphologie lobulaire caractéristique. Le CLI classique typique est défini comme une infiltration de cellules tumorales dyscohésives, dispersées ou en travées d'une seule épaisseur de cellules, ayant des noyaux ronds/ovoïdes avec peu de cytoplasme, présentant parfois une vacuole cytoplasmique et inclusion mucoïde centrale ; la réaction stromale/perturbation de l'architecture de fond est en générale faible.

En cas de forme non classique de CLI (variants) ou de carcinome possédant seulement certaines caractéristiques évocatrices de CLI (mais pas toutes), une immunohistochimie complémentaire est recommandée. En premier lieu, il convient de réaliser une immunohistochimie dirigée contre la E-cadhérine. Le clone le plus utilisé est le NCH38, ciblant la portion extra-cellulaire de la E-cadhérine (De Schepper et al., 2022). Les clones semblant avoir les meilleures spécificités et performances diagnostiques sont les clones NCH-38 et ECH-6. Il est à noter que l'utilisation du clone 36 n'est pas recommandée, en raison de sa réactivité croisée avec la P-cadhérine (bien que les performances diagnostiques de ce clone ne semblent pas significativement affectées) (De Schepper et al. 2024).

En cas d'expression conservée de la E-cadhérine, il est recommandé de réaliser les immunohistochimies ciblant d'autres membres du complexe E-cadhérine. En cas d'altération du pattern d'expression telles de la β-caténine (absence d'expression) ou de la p120-caténine (expression cytoplasmique anormale), le diagnostic de CLI est confirmé. Dans les autres cas, il faut évoquer un carcinome infiltrant de type non spécifique (CI-TNS), ou bien un carcinome mixte TNS/CLI (notamment en cas de pattern IHC mixte ou bien en présence d'un contingent représentant 10-90% de surface tumorale de morphologie lobulaire typique).

A noter que certaines tumeurs de morphologie lobulaire peuvent présenter une différenciation glandulaire. Ces tumeurs peuvent recouvrir au moins trois entités différentes. La première, correspond

aux CLI tubulo-lobulaires ; ces tumeurs, bien que classées dans les CLI dans l’OMS, pourraient en fait correspondre à des CI-TNS particuliers du fait de la positivité de la E-cadhérine (Christgen et al., 2021). La deuxième, est une entité récemment décrite, appelée carcinome lobulaire avec éléments tubulaires; cette tumeur est E-cadhérine négative mais re-exprime la P-cadhérine expliquant la formation de tubes (Christgen et al., 2020). La troisième possibilité correspond aux carcinomes infiltrants mixtes, de type lobulaire et non spécifique (représentant 5 % des carcinomes mammaires invasifs), associant deux contingents  $\geq 10\%$  ayant des caractéristiques de CLI et de CI-TNS. Cette dernière entité peut montrer une positivité de la E-cadhérine dans le contingent non spécifique et une E-cadhérine souvent positive anormale (ou parfois négative) dans le contingent lobulaire (Rakha et al., 2009; McCart Reed et al., 2018).

#### Références

- Christgen M, Cserni G, Floris G, et al. Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors. *Cancers (Basel)* 2021;13(15):3695.
- De Schepper M, Koorman T, Richard F, et al. Integration of Pathological Criteria and Immunohistochemical Evaluation for Invasive Lobular Carcinoma Diagnosis: Recommendations From the European Lobular Breast Cancer Consortium. *Mod Pathol* 2024;37(7):100497.
- De Schepper M, Vincent-Salomon A, Christgen M, et al. Results of a worldwide survey on the currently used histopathological diagnostic criteria for invasive lobular breast cancer. *Mod Pathol* 2022;35(12):1812–20.
- Christgen M, Bartels S, van Luttikhuisen JL, et al. E-cadherin to P-cadherin switching in lobular breast cancer with tubular elements. *Mod Pathol* 2020;33(12):2483–98.
- McCart Reed AE, Kutasovic JR, Nones K, et al. Mixed ductal-lobular carcinomas: evidence for progression from ductal to lobular morphology. *J Pathol* 2018;244(4):460–8.
- Rakha EA, Gill MS, El-Sayed ME, et al. The biological and clinical characteristics of breast carcinoma with mixed ductal and lobular morphology. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(2):243–50.

#### Annexe 5 : Lésions bénignes

<b>HYPERPLASIE CANALAIRE SANS ATYPIE METAPLASIE CYLINDRIQUE SANS ATYPIE METAPLASIE APOCRINE SANS ATYPIE</b>	Abstention thérapeutique
<b>MUCOCELE SANS ATYPIE</b>	Niveaux de coupe +++ à la recherche de cellules épithéliales dans la mucine qui feraient suspecter un carcinome mucineux ; En l’absence d’atypie, faible risque d’être associé à un carcinome. Suivi radiologique
<b>MASTITE IDIOPATHIQUE INFLAMMATOIRE BENIGNE (PLASMOCYTAIRE ou GRANULOMATEUSE)</b>	Éliminer les diagnostics différentiels (cancer ++) avec mammo- échographie. Biopsie si besoin. Traitement médical par anti-

	<p>inflammatoire si nécessaire.          Antibiothérapie seulement si surinfection.          Chirurgie à éviter. Ponction évacuatrice possible si abcès collecté. Prise en charge psychologique (terrain anxieux)          Sevrage tabagique.          Référer à un centre spécialisé</p>
<p><b>MASTITE GRANULOMATEUSE NEUTROPHILIQUE PSEUDOKYSTIQUE</b></p>	<p>Niveaux de coupe à la recherche de germes (Gram positifs par ordre de fréquence correspondant à des Corynébactéries)          Culture possible sur prélèvement frais ou biologie moléculaire          Référer à un centre spécialisé</p>
<p><b>PASH*</b></p>	<p>Correspond à une prolifération bénigne de myofibroblastes Surveillance simple (une exérèse chirurgicale est possible pour les formes supérieures à 2 cm, nodulaire, ou symptomatiques).</p>

\* hyperplasie stromale pseudo-angiomateuse

Références :

## Annexe 6 : Groupe PathSein

Le pathologiste rencontre régulièrement des difficultés diagnostiques nécessitant le recours à une décision collégiale. Ces difficultés relèvent de deux catégories : il s'agit soit de cas de diagnostic difficile ou ambigu pour lesquels le pathologiste hésite entre deux diagnostics qui vont parfois entraîner une prise de décision thérapeutique différente soit de lésions d'incidence rare ou exceptionnelle, de nature tumorale ou non, bénignes ou malignes. C'est pour ces cas difficiles ou rares qu'a été créé un groupe régional de relecture et d'échange entre pathologistes spécialisés en pathologie mammaire, intitulé PATH-SEIN, spécialement dédié aux lésions du sein. Ce groupe s'appuie sur la télépathologie, les cas étant examinés collégalement autour d'un microscope multitête et via une salle de discussion virtuelle.

Ce groupe PATH-SEIN permet aux pathologistes :

- d'offrir un service de relecture collégiale des cas difficiles ou rares afin de garantir un diagnostic consensuel et une reproductibilité diagnostique optimale.
- Observer et colliger les tumeurs rares ou exceptionnelles.
- Prendre en charge de manière homogène les cas dans leurs pratiques quotidiennes en pathologie mammaire.
- Fédérer les pathologistes pour participer aux études prospectives
- travailler de façon collégiale sur un contenu docimologique commun en créant une banque de lames virtuelles de lésions difficiles ou rares annotées qui seront mises à disposition des pathologistes pour leur formation pratique.

**Constitution du groupe PATH-SEIN :** Le groupe PATH-SEIN, initié par deux pathologistes (AVS et CM), a été constitué fin 2020 sur la base du volontariat. Le projet de constitution d'un groupe de pathologistes dédiés à la pathologie mammaire a été présenté aux pathologistes spécialisés dans cette discipline exerçant dans un CHU ou un centre anti-cancéreux de la région Ile de France élargie à la région d'Orléans.

Les pathologistes des centres suivant font actuellement partie de la liste du groupe PATH-SEIN : Institut Curie (Paris et St Cloud), Hôpital Saint Louis, Gustave Roussy Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpital Bichat, Hôpital Lariboisière, Hôpital Tenon, Hôpital La Source (Orléans).

A terme ce groupe accueillera des pathologistes d'autres structures de l'Ile de France publiques et privées.

#### **Fonctionnement des relectures PATH-SEIN**

##### **Comment soumettre un cas (Hors membres) :**

Un anatomopathologiste confronté à un diagnostic difficile peut adresser directement les documents anatomopathologiques à un expert du groupe pour une aide ou une confirmation du diagnostic.

Si le pathologiste du groupe PATH-SEIN le juge nécessaire, il peut demander l'avis collégial du groupe.

Les lames histologiques (colorations hémalum-éosine et spéciales, immunohistochimie) accompagnés des renseignements cliniques et de la question posée sont numérisées sur scanner puis transférées sur une clé USB ou hébergées sur le serveur propre au centre de pathologie du pathologiste.

**Fréquence :** Le comité de relecture PATH-SEIN se réunit mensuellement un mardi par mois à 11h30.

Les rencontres sont à la fois présentielles autour d'un microscope multi-têtes du service de pathologie de l'Institut Curie et/ ou en virtuelle via Microsoft Teams qui est une plateforme collaborative permettant la visioconférence et le partage des lames virtuelle. Cette plateforme est hébergeur de données de santé.

**Fonctionnement pour les membres :** Les membres du groupe PATH sont invités par un lien qui leur permettra d'accéder à la salle de discussion virtuelle. Chaque participant présente le cas pour lequel il sollicite un avis. Il a la possibilité de parler ou de montrer les zones d'intérêt sur la lame virtuelle qu'il présente depuis son ordinateur grâce au partage d'écran. Pour les participants à distance, les équipements requis sont uniquement un ordinateur, un microphone, et éventuellement une webcam permettant aux participants de se voir. Lorsqu'il s'agit d'une réunion physique autour du microscope multi-têtes couplée à une réunion virtuelle, il est nécessaire qu'un participant de la réunion autour du microscope montre aux participants à distance sur les lames virtuelles les zones commentées en même temps au microscope. L'identité des patients dont les lames sont présentées n'est pas communiquée.

Les cas revus de façon collégiale par l'ensemble des participants peuvent faire l'objet si nécessaire d'analyses complémentaires. À l'issue de la réunion, un compte rendu de l'ensemble des cas revus est rédigé par le secrétaire de séance. Il comporte :

- les noms de tous les participants présents autour du microscope multitêtes ou à distance via la salle virtuelle
- les références de chaque cas (initiales, numéro de dossier) ;
- le nom du médecin demandeur ;
- les renseignements cliniques ;
- la question posée par le médecin demandeur ;
- l'analyse par le groupe de relecture (examen microscopique, étude IHC ou HIS) ;
- la conclusion du groupe ;

- d'éventuelles indications sur la conduite à tenir ultérieure (demande d'examen complémentaires de biologie moléculaire, demande de reprise chirurgicale ou de nouveaux prélèvements...).
- intérêt ou non de stocker les lames virtuelles à visée pédagogique.

Chaque compte-rendu de patient vu par le groupe PATH-SEIN est archivé dans un premier temps sur les serveurs du service de pathologie de l'Institut CURIE (TRANSVERSE- Dossier Biopathologie – Pathologie- Staff de lames) accessible sur demande à l'assistante du Dr Vincent-Salomon Mme CIRIANI ([marie-laure.ciriani@curie.fr](mailto:marie-laure.ciriani@curie.fr))

La base de données PATH-SEIN a en train de faire l'objet d'une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les lames virtuelles présentant un net intérêt pédagogique seront anonymisées et archivées de façon sécurisée sur la plateforme de stockage virtuelle FUMEDIS. Cette plateforme en construction est une branche de SIDES NG, espace numérique dédié au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales au sein de l'UNESS, université numérique virtuelle. Les lames virtuelles seront archivées sous une arborisation claire sans aucun identifiant patient ni n° histologique:

***nomreunionouseminaire\_date\_prenomenseignant\_nomenseignant\_casX\_organe\_lesion(s)\_technique(s)***

**Par exemple pour les séances de relecture en ligne mensuelles du "groupe Pathsein":**

***Pathsein\_20210119\_Philippe\_Bertheau\_cas1\_sein\_tumeur\_phyllode\_haut\_grade\_HES***

### **Réseau de relecture PATHSEIN Ile de France utilisant la Pathologie Digitale**

Le champ d'application de la télépathologie peut être classé en trois catégories principales :

l'établissement du diagnostic principal

l'obtention d'un deuxième avis diagnostic (télé-expertise)

l'utilisation dans le cadre de la recherche et l'enseignement à distance.

Un certain nombre de prérequis réglementaires et technologiques sont nécessaires à la mise en place d'un réseau de télépathologie utilisant les lames virtuelles :

Le site requérant doit disposer d'une plateforme de visioconférence, d'un scanner de lames et d'un logiciel de mise en ligne en interface avec le système de gestion du laboratoire local. Ces différents systèmes doivent respecter des standards internationaux d'échange et de sécurité des données de santé. Des personnels formés à ces nouvelles technologies doivent en assurer le bon fonctionnement.

Le site requis doit disposer d'une station de télépathologie permettant une visualisation ergonomique des lames virtuelles et la réalisation aisée d'un compte-rendu.

Le 2<sup>ème</sup> avis en anatomie pathologique a été reconnu officiellement par la CNAM en septembre 2020 et fait l'objet d'un acte CCAM distinct dès lors qu'il s'agit d'une demande d'avis spontanée d'un pathologiste vers un autre pathologiste pour un cas difficile, hors réseau de relecture. La reconnaissance du 2<sup>ème</sup> avis par télépathologie dans le cadre de cet acte CCAM n'est toutefois pas encore confirmée et fait l'objet de discussions (01/2021)

### **A- Outils de télépathologie à visée diagnostique pour l'obtention d'un deuxième avis diagnostic**

#### **1- SOSlide**

« SOSlide » (pour « Second Opinion Slide ») est une plateforme nationale de télépathologie de second avis développée par l'AP-HP et TRIBVN Healthcare. Cette plateforme permet aux

pathologistes exerçant en milieu hospitalier ou libéral d'accéder à des correspondants experts pour obtenir un avis de diagnostic spécialisé. Cette relecture donne lieu à une rémunération du temps du professionnel répondant à la demande d'avis. L'inscription sur SOSlide est libre via la plateforme ([www.soslide.org](http://www.soslide.org)) mais nécessite la mise en place d'un contrat entre TRIBVN Healthcare et la structure d'exercice du professionnel pour la gestion de la facturation.

## **2- IRIS**

Ce projet en cours de mise en place par l'AFAQAP dans le cadre des outils Impulsion sera dédié à une 2<sup>ème</sup> lecture des lésions frontières du sein.

## **3- Groupe de relecture PATH-SEIN**

S'appuyant sur la télépathologie, PATH-SEIN est un groupe régional de relecture et un espace d'échange entre des pathologistes spécialisés en pathologie mammaire de l'APHP (Paris) et des centres de lutte contre le cancer (IGR, Curie). Ce groupe utilise la plateforme de communication collaborative Microsoft Teams. Cf. chapitre dédié au fonctionnement de ce groupe.

## **B- Outils de télépathologie à visée pédagogique**

### **1) SIDES NG (Système Inter-universitaire Dématérialisé d'Evaluation)**

Cette plateforme SIDES NG concerne les étudiants du 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales, accompagnant leur parcours universitaire en suivant leur compétence et prises de responsabilités. Elle est hébergée par l'UNESS structure de mutualisation nationale pour la pédagogie notamment dans le domaine de médecine, conventionnée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et réunissant aujourd'hui 43 universités et la Conférence des Présidents d'Université (CPU). Dans la rubrique DES d'anatomie et cytologie pathologiques, SIDES NG met à disposition un ensemble complet de cours sur la pathologie mammaire et des lames virtuelles développés par les enseignants du collège des pathologistes (Copath) <https://sides.uness.fr/>

### **2) FUMEDIS**

Il s'agit d'une plateforme de stockage de lames virtuelles en cours de construction dont l'objectif est de créer une source de données unifiées, centralisées, stockées de façon sécurisée, portant sur toutes les pathologies et pouvant provenir de centres variés. Cette plateforme a fait l'objet d'un appel d'offres début 2020 et c'est la solution Cytomine qui a été retenue. Ouverte en décembre 2020 uniquement à quelques enseignants qui vont organiser le circuit des données, la plateforme devrait ouvrir aux autres enseignants avant l'été 2021 et aux étudiants à la rentrée 2021-2022. Chaque DES souhaitant mettre à disposition des lames virtuelles pour ses étudiants pourra disposer d'un espace pour une collection principale, d'un espace de lames d'examens et d'un espace de lames de réunions ou séminaires d'intérêt. Des réunions telles que celles du groupe Path-sein pourront déposer leurs lames sur cet espace, à disposition de l'ensemble des étudiants et enseignants accédant à SIDES-NG.

### **3) Réseau inter-universitaire francophone en Pathologie (RIUF-Path)**

Destiné aux internes et résidents, cet espace a été développé de 2012 à 2016 par des enseignants en Anatomie Pathologique des Universités françaises sous l'égide du collège Universitaire Français des Pathologistes (Copath) et des Universités du Québec, de Suisse et de Côte d'Ivoire. Il comporte des cours sur la pathologie mammaire qui ont été migrés en 2020 à côté des cours de pathologie mammaire sur SIDES-NG.

Le développement de la pathologie numérique dans les laboratoires ACP modifie profondément non seulement le diagnostic ACP mais également les modalités d'obtention d'un deuxième avis, la recherche et la manière d'enseigner. Cela concerne bien sûr également toute la pathologie mammaire. Ces outils ont en effet considérablement facilité le partage des lames entre pathologistes ou avec les étudiants et les chercheurs et sont par ailleurs maintenant adossés à des algorithmes d'intelligence artificielle permettant des analyses complémentaires aidant le pathologiste ou permettant des avancées en recherche.

En juin 2025, plus d'une vingtaine de laboratoires ACP en France sont soit 100 % numérisés, soit en passe de l'être. Cette numérisation modifie le flux diagnostique en permettant un partage aisé entre médecins dès qu'un cas le nécessite, ainsi que des modalités d'exercice à distance, susceptibles de favoriser certaines restructurations. Il en est ainsi de plusieurs laboratoires ACP en Île-de-France.

La numérisation des cas pour l'activité diagnostique permet en outre l'implémentation d'algorithmes d'intelligence artificielle qui font à l'heure actuelle l'objet de plusieurs études d'impact sur nos pratiques. Typiquement, les algorithmes d'intelligence artificielle permettront à minima d'aider le pathologiste pour certains décomptes ou certaines mesures fastidieuses telles que les comptes de mitoses, ou les quantifications d'immunohistochimie des récepteurs hormonaux ou de HER2 ou de Ki67. Il s'agit là des applications les plus immédiates et déjà en place dans plusieurs laboratoires. Il est attendu en fait beaucoup plus de ces algorithmes en matière de streaming automatique de grande quantité de lames pour y détecter des lésions de petite taille, ou en matière pronostique ou théranostique, avec de nombreux projets de recherche sur cette thématique.

Il faut toutefois réaliser que l'implémentation de l'intelligence artificielle en ACP ne peut se concevoir que dans un laboratoire 100% numérisé, avec encore du chemin à parcourir pour beaucoup de laboratoires en France. Le modèle économique de l'I.A. en ACP reste également à définir, en l'absence de perspective rapide d'un remboursement par la CNAM.

La pathologie numérique permet le partage des lames pour améliorer le diagnostic entre pathologiste à l'occasion de séances de relecture. Plusieurs laboratoires d'Île-de-France participent en effet à des réunions mensuelles PathSein pendant lesquelles des lames numérisées sont montrées au travers d'un outil de visioconférence et permettant des discussions et diagnostics collégiaux avec un impact direct pour les patients ayant des maladies complexes.

D'autres outils de second avis en pathologie numérique ont également vu le jour tel que l'outil porté par l'AP-HP SOSlide qui est actuellement en cours d'upgrade avec une V5 qui sera bientôt opérationnelle, avec une vocation nationale voire internationale.

Au plan pédagogique, la numérisation des lames a profondément modifié le paysage pédagogique depuis de nombreuses années. La mise en place par l'UNESS en 2017 d'une plateforme nationale d'enseignement pour tous les internes de toutes les disciplines, baptisée SIDES puis SIDES-NG et actuellement UNESS Formation 3ème cycle, a révolutionné l'organisation de l'enseignement du 3e cycle médical en France, le faisant passer d'une juxtaposition de cours régionaux à des contenus partagés nationaux. En 2021, la plateforme de lames virtuelles UNESS Lames virtuelles a été adossée à cette plateforme d'enseignement national. Actuellement, les contenus pédagogiques en pathologie

mammaire sont hébergés sur cette plateforme et récemment a eu lieu un module d'auto-évaluation de pathologie mammaire interactive avec mise en ligne préalable de lames virtuelles représentatives de lésions frontières, animé par deux pathologistes d'Île-de-France.

Au plan de la recherche enfin, la numérisation des lames permet d'envisager des protocoles coopératifs de grande envergure avec des relectures de lames facilitées. Il est également possible la publication de grandes collections de lames en Open data telles que celles réalisées par la Société Française de Pathologie en pathologie du col utérin (data challenge TissueNet), ou en pathologie du mélanome (data challenge Visiomel). La constitution de grandes collections en accès libre en pathologie mammaire permettrait des avancées majeures dans la prise en charge des maladies.

En conclusion, la pathologie numérique est en train de s'installer dans de nombreux laboratoires ACP et notamment dans les laboratoires réalisant de la pathologie mammaire en Île-de-France. Au-delà du partage et de la facilitation diagnostique, l'arrivée de l'intelligence artificielle dans ce domaine et dans tous les autres va marquer son empreinte, et nul doute que la prochaine actualisation de ce référentiel Senorif verra de profondes avancées dans ce domaine.

## Annexe 8 : CHECKLISTS des CR de pathologie

### Checklist du compte-rendu d'un carcinome infiltrant Sur biopsie

- Type histologique
  - Grade histopronostique
  - Index mitotique
  - Présence ou absence de CCIS
  - Pourcentage de lymphocytes dans le stroma (TILs)
- 
- Récepteurs hormonaux (RE, RP et RA pour les triples-négatifs)
  - Ki67
  - Statut de HER2
  - Classe histomoléculaire

### Checklist du compte-rendu de pathologie pour un carcinome canalaire in situ

#### **Macro (micro)-biopsies**

A rappeler dans les renseignements cliniques: age; présentation (µcal; masse...)

- Type histologique
- Grade Nucléaire
- Nécrose, évaluée comme le % de la surface lésionnelle
- Absence ou présence de microinfiltration
- Association avec des µcal aux lésions de CCIS ou à des lésions bénignes associées ou des parois vasculaires
- Correlation radio-pathologique

#### **+ Eléments additionnels pour les mastectomies partielles (MP)**

- Distance en mm entre les lésions et la berge chirurgicale la plus proche (MP)
- Extension des lésions
- Stade pT (Tis ou T1mi)

#### **+ Eléments additionnels pour les mastectomies totales**

- Etat du mamelon
- Si mastectomie totale sous-cutanée : état de l'espace retro-aréolaire

#### **+ données optionnelles mais recommandées : TILs**

### Checklist du compte-rendu d'un carcinome infiltrant Sur mastectomie totale (chirurgie première)

- Type histologique
- Taille (tenant compte du pourcentage de CCIS)
- Grade histopronostique
- Index mitotique
- Présence ou absence d'embole vasculaire péri-tumorale
- Pourcentage de lymphocytes dans le stroma (TILs)
- Distance de la berge chirurgicale la plus proche en mm
  - Composante infiltrante
  - Composante in situ (si CCIS en dehors du nodule principal)
- Etat du mamelon si mastectomie totale avec résection cutanée
- Etat de la région retro-aréolaire si mastectomie totale avec conservation de l'étui cutané
- Récepteurs hormonaux (RE, RP et RA si triple-négatif)
- Ki67
- Statut de ERBB2
- Classe histomoléculaire

### Checklist du compte-rendu d'un carcinome infiltrant Sur mastectomie partielle (chirurgie première)

- Type histologique
- Taille (tenant compte du pourcentage de CCIS)
- Grade histopronostique
- Index mitotique
- Présence ou absence d'embole vasculaire péri-tumorale
- Pourcentage de lymphocytes dans le stroma (TILs)
- Distance de la berge chirurgicale la plus proche en mm
  - Composante infiltrante
  - Composante in situ (si CCIS en dehors du nodule principal)
- Récepteurs hormonaux (RE, RP et RA si triple-négatif)
- Ki67
- Statut de ERBB2
- Classe histomoléculaire

Annexe 9 : Pharmacologie des traitements oraux et des anticorps drogues conjugués  
disponibles dans le cancer du sein  
(cf tableaux pages suivantes)

Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques	
<b>CYTOTOXIQUES</b>						
<b>Antimétabolite</b>	<p><b>CAPECITABINE (Xeloda®)</b></p> <p>Capecitabine monothérapie</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Capecitabine + Lapatinib (1250 mg /j)</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Capecitabine + Tucatinib (300mg x2/j) + Trastuzumab (8 puis 6mg/kg/3sem)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 500 mg 150 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein localement avancé ou métastatique</p> <p><u>Hors AMM :</u> Cancer du sein TN, en post opératoire en cas de non réponse complète histologique après chimiothérapie néoadjuvante (en partie en concomitant de la radiothérapie).</p>	<p><u>Capecitabine monothérapie :</u> 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour, 2 semaines/3 ou 5j/7</p> <p><u>Capecitabine + Lapatinib</u> 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour, 2 semaines/3</p> <p><u>Capécitabine monothérapie post-opératoire :</u> 6 à 8 cycles Possibilité de schéma 5j/7 pendant la RT avec diminution de dose de 30%</p> <p><u>Modalités :</u> Dans les 30 min après un repas</p>	<p>950 mg/m<sup>2</sup> 625 mg/m<sup>2</sup></p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><b>Recherche de déficit en DPD :</b> <b>obligatoire</b> (mentionner sur la prescription « Résultats uracilémie pris en compte »). -Déficit total (U &gt; 100 ng/mL): <b>Contre-indication Capecitabine</b> -Déficit partiel (U ≥ 16ng/mL) : Adaptation de dose -Absence de déficit : (U &lt; 16ng/mL) : dose standard</p> <p><b>Prescriptions associées</b> -Bain de bouche - Prophylaxie anti-diarrhéique -Baume cutané intensif</p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> DFG 51-80 mL/min : Pas d'adaptation DFG 30-50 mL/min : - 25% <b>DFG &lt; 30 mL/min : Non recommandé</b></p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child Pugh A ou B : pas d'adaptation Child Pugh C: non étudiée</p> <p><b>Risque d'IM : Faible</b> - Substrat mineur CYP2C9</p> <p><b>Anti-acide : Déconseillés</b>, Diminution PFS, pas de diminution OS [4]</p> <p><b>Sujet âgé :</b> Plus d'EI. Prévoir consultation d'oncogériatrie.</p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Alkylant</b>	<p><b>CYCLOPHOSPHAMIDE oral (Endoxan®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 50 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	Cancer du sein métastatique	<p>50-100mg/m<sup>2</sup>/j 2 sem/3 ou 50-100 mg en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En 1 prise par jour, le matin à jeun</p>		<p>NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p>	<p><b>Insuffisance rénale :</b> Clairance &lt; 30ml/min : -25% Clairance &lt; 10ml/min : déconseillé, éventuellement -50%</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Métabolisme hépatique permettant l'activation de la prodrogue : <b>Child Pugh C : déconseillé</b> car risque de diminution d'efficacité</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur du CYP 3A4, 2B6 - Substrat mineur CYP 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 - Inducteur 2B6 et 3A4 Interaction avec les AVK</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas de données</p> <p><b>Sujet âgé :</b> Prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<b>Inhibiteur de Topoisomérase 2</b>	<p><b>ETOPOSIDE oral (Celltop®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 50 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein pré-traité</p> <p>Hors AMM</p>	<p>50mg/m<sup>2</sup>/j 2sem/3 ou 3sem/4</p> <p><u>Modalités :</u> En 2 ou 3 prises par jour, le matin à jeun</p>		<p>NFS, bilan hépatique et rénal, albumine</p> <p>Contraception efficace</p>	<p><b>Insuffisance rénale :</b> DFG 15 à 50ml/min : Diminution de 25% DFG &lt; 15ml/min : Diminution de 50%</p> <p><b>Insuffisance hépatique:</b> Bilirubine &gt; 50 µmol/L : - 50% de la dose</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat du CYP 3A4</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas de données</p> <p><b>Sujet âgé :</b> Toxicité hématologique plus importante chez le sujet âgé et en cas d'hypoalbuminémie. Prévoir une consultation d'oncogériatrie Risque leucémogène au-delà de 9g/m<sup>2</sup></p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Inhibiteur de la dépolymérisation	<b>VINOELBINE (Navelbine®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 30 mg 20 mg  Disponible en ville	Cancer du sein métastatique	60 mg/m <sup>2</sup> pour les 3 premières prises puis 80 mg/m <sup>2</sup> pour les prises suivantes, 1 fois par semaine,  50 mg en une prise, à heure fixe, 3 fois par semaine, après un repas léger [5]  <u>Modalités :</u> En une prise, après un repas léger	60mg/ m <sup>2</sup>	NFS, bilan hépatique et rénal  Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>  <u>Prescriptions associées</u> - Antiémétique : sétron 1h avant la prise de vinorelbine	<u>Insuffisance rénale</u> Pas d'adaptation  <u>Insuffisance hépatique</u> Child-Pugh A/B : 50 à 80 mg/m <sup>2</sup> /semaine Child-Pugh C : 40 à 50mg/m2/semaine  <u>Risque d'IM : Important</u> - Substrat majeur CYP3A4 - Substrat mineur P-gp  <u>Anti-acide :</u> Pas de données  <u>Sujet âgé :</u> Prévoir une consultation d'oncogériatrie
<b>THERAPIES CIBLEES ORALES</b>						
Inhibiteur CDK4/6	<b>PALBOCICLIB (Ibrance®)</b>  Palbociclib + Inhibiteur de l'aromatase  <u>Ou</u> Palbociclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois)  <u>Dosage commercialisé :</u> 75 mg 100 mg 125 mg  Disponible en ville	Cancer du sein métastatique, RH+, HER2- : - En association avec un inhibiteur de l'aromatase - En association avec le Fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	125 mg/j pendant 21j puis 7 jours d'arrêt  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant un repas	100 mg 75 mg	NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie  Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>	<u>Insuffisance rénale</u> DFG> 15ml/min : Pas d'adaptation. (Pas d'impact attendu de la fonction rénale)  <u>Insuffisance hépatique</u> Child-Pugh A et B : pas d'adaptation de dose Child-Pugh C : 75 mg, 3 semaines/4  <u>Risque d'IM : Important</u> - Substrat majeur CYP3A4 - Inhibiteur faible du 3A4  <u>Anti-acide :</u> Diminution de l'absorption (limitée si le traitement est pris avec de la nourriture) [6]  <u>Dosage plasmatique :</u> En résiduel  <u>Sujet âgé :</u> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie

Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<p><b>RIBOCICLIB (Kisqali®)</b></p> <p>Ribociclib + Inhibiteur de l'aromatase</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Ribociclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 200 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein métastatique, RH+, HER2- :</p> <p>- En association avec un inhibiteur de l'aromatase</p> <p>- En association avec le Fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie</p>	<p>600 mg/j pendant 21j puis 7 jours d'arrêt</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas</p>	<p>400 mg 200 mg</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie</p> <p>Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> DFG &gt; 30mL/min : Pas d'adaptation DFG &lt; 30ml/min : débiter à 200mg/j (pas d'impact attendu)</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A: pas d'adaptation Child-Pugh B et C : 400 mg/j</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4 - Substrat mineur P-gp - Inhibiteur modéré du 3A4</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions, in vitro [7]</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> en résiduel</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<p><b>ABEMACICLIB (Verzenio®)</b></p> <p>Abemaciclib + Inhibiteur de l'aromatase</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Abemaciclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 50 mg 100 mg 150 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein métastatique, RH+, HER2-</p> <p>-en monothérapie</p> <p>- en association avec un inhibiteur de l'aromatase</p> <p>- en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie</p>	<p><u>En monothérapie :</u> 200 mg 2x/jour en continu</p> <p><u>En combinaison :</u> 150 mg 2x/jour en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas</p>	<p>150 mg 2x/j 100 mg 2x/j 50 mg 2x/j</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie</p> <p>Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> DFG &gt; 30ml/min : Pas d'adaptation DFG &lt; 30 mL/min : pas de données (pas d'impact attendu)</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A ou B : pas d'adaptation Child-Pugh C : Diminuer la fréquence de prise à une fois par jour</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> en cours de développement</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas de données</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Inhibiteur de PARP</b>	<b>OLAPARIB (Lynparza®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 100 mg 150 mg  Disponible en ville	Cancer du sein métastatique HER2 négatif et avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2	300 mg 2x/jour en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	200 mg 2x/j 100 mg 2x/j	NFS, bilan hépatique et rénal  Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>	<b>Insuffisance rénale</b> DFG > 50 mL/min : Pas d'adaptation DFG 31-50 ml/min: 200 mg 2x/j DFG < 30 ml/min: non recommandé (option : diminution de 50%)  <b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : non recommandé (diminution de 50%)  <b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4 - Substrat mineur P-gp - Inhibiteur faible du 3A4 et P-gp  <b>Anti-acide :</b> Pas de données  <b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel  <b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie
	<b>TALAZOPARIB (Talzenna®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 0,25mg 1 mg  Disponible en ville	Cancer du sein métastatique HER2 négatif et présentant une mutation germinale BRCA1/2	1 mg/j en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	0,75 mg/j 0,50 mg/j 0,25 mg/j	NFS, bilan hépatique et rénal  Contraception efficace  <b>Consultation pharmaceutique</b>	<b>Insuffisance rénale</b> DFG > 60mL/min : pas d'adaptation DFG 30-60 mL/min : 0,75 mg/j DFG 15-30mL/min: 0,50 mg/j  <b>Insuffisance hépatique</b> Bilirubine totale > 1,5 LSN : non recommandé  <b>Risque d'IM :</b> - Substrat P-gp  <b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions (RCP)  <b>Dosage plasmatique :</b> en résiduel  <b>Sujet âgé :</b> peu de données

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Inhibiteur m-TOR</b>	<p><b>EVEROLIMUS (Afinitor®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 2,5 mg 5 mg 10 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein avancé RH+, HER2- en association avec l'Exemestane, si échec d'un inhibiteur de l'Aromatase</p>	<p>10 mg en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas</p>	<p>5 mg 2,5 mg</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques (TG++), GAJ</p> <p>Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Bain de bouche au bicarbonate 1.4% - Anti-diarrhéique (contre-indication du Racecadotril)</p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> Pas d'adaptation de dose</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A : 7,5 mg Child-Pugh B : 5 mg Child-Pugh C: 2,5 mg</p> <p><b>Risque d'IM :</b> important - Substrat majeur CYP3A4 et P-gp - Inhibiteur P-gp - Contre-indications : Tiorfan® (risque d'angio-œdème)</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas de données</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<b>Inhibiteur PI3K</b>	<p><b>ALPELISIB (Piqray®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 200/50 mg 200 mg</p> <p>POST-ATU en 2021, Non remboursé</p>	<p>Cancer du sein avancé RH+ et HER-2-, en association avec le Fulvestrant chez les hommes et femmes ménopausées, présentant une mutation PIK3CA et ayant progressé après deux lignes de traitement dont l'hormonothérapie en monothérapie.</p>	<p>300 mg en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, Juste après le repas</p>	<p>250 mg 200 mg</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal, GAJ S0, S1, S2, S4, S8 puis 1 fois par mois HbA1c</p> <p>Contraception efficace</p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Antihistaminique - Prophylaxie anti-diarrhéique - Baume cutané intensif</p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> IR légère à modérée : Pas d'adaptation IR sévère : non étudié (impact faible)</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Pas d'adaptation</p> <p><b>Risque d'IM :</b> - Substrat mineur CYP3A4 - Inducteur 2B6, 2C9</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions (RCP)</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> en cours de développement</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données</p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
ITK anti-her2	<p><b>LAPATINIB (Tyverb®)</b></p> <p>Lapatinib + Capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> x2/jour 2 semaines sur 3)</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Lapatinib + Trastuzumab ((8 puis 6mg/kg/3sem IV ou 600 mg SC)</p> <p><u>Ou</u></p> <p>Lapatinib + Inhibiteur de l'aromatase</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 250 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein métastatique HER2+, à partir de la 2ème ligne</p> <p>Pour les cancers RH-Her2+</p> <p>Pour les cancers RH+ Her2+</p>	<p><u>Lapatinib + Capecitabine</u> 1250 mg /j</p> <p><u>Lapatinib + Trastuzumab</u> 1000 mg/j</p> <p><u>Lapatinib + Inhibiteur de l'aromatase</u> 1500 mg /j</p> <p><u>Modalités :</u> En une prise par jour, 1h avant ou 1h après un repas (l'alimentation augmente l'absorption)</p>	<p>1000 mg 750 mg</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal</p> <p><b>ETT, ECG</b></p> <p>Contraception efficace</p> <p>Déficit en DPD (si Capecitabine)</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Prophylaxie anti-diarrhéique</p>	<p><b>Insuffisance rénale</b> DFG &gt; 30 mL/min : pas d'adaptation DFG &lt; 30 mL/min : Pas de données (<i>mais faible impact attendu</i>)</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Child-Pugh A: pas d'adaptation Child-Pugh B : Exposition augmentée, administration avec prudence Child-Pugh C : Exposition augmentée, proposer une diminution à 750mg (avec Capecitabine) ou 1000mg (avec IA)</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4/5 - Substrat mineur CYP2C8, 2C19, P-gp - Inhibiteur 3A4, 2C8, P-gp</p> <p><b>Médicament allongeant le QT</b> <b>Association déconseillée avec les anticoagulants oraux directs</b></p> <p><b>Anti-acide : déconseillés</b> (diminution de l'absorption) (RCP)</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel</p> <p><b>Sujet âgé :</b> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>

Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<p><b>TUCATINIB</b> (Tukysa®)</p> <p>+ Capécitabine (1000mg/m<sup>2</sup> 2sem/3)</p> <p>+ Trastuzumab (8 puis 6mg/kg/3sem IV ou 600 mg SC)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 50 mg</p> <p><b>POST-ATU en 2021</b></p>	<p>Cancer du sein HER2+ métastatique (y compris cérébral) en progression après deux lignes de traitement anti-HER2</p>	<p>300 mg x 2/j</p> <p><u>Modalités :</u> Au cours ou en dehors du repas</p>	<p>250mg x 2/j 200mg x 2/j 150mg x 2/j</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal</p> <p>ECG et ETT (puis /3 mois)</p> <p>Contraception efficace</p> <p>Déficit en DPD (capécitabine)</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Prophylaxie anti- diarrhéique - Prophylaxie dermatologique</p>	<p><u>Insuffisance rénale :</u> Pas d'adaptation de dose. Elévation de la créatinine sans insuffisance rénale sous traitement <b>Capécitabine: contre-indiquée si DFG &lt; 30mL/min</b></p> <p><u>Insuffisance hépatique :</u> Child_Pugh C : Diminution de dose à 200mg x 2/j</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat du CYP 2C8, 3A4 et P-gp - Inhibiteur puissant 3A et P-gp</p> <p><u>Anti-acide :</u> Pas d'interactions, mais déconseillé avec la capécitabine (RCP)</p> <p><u>Dosage plasmatique :</u> en cours de développement</p> <p><u>Sujet âgé :</u> peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<p><b>NERATINIB</b> (Nerlynx®)</p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 40 mg</p> <p>Disponible en ville, <b>AMM non remboursée</b></p>	<p>Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein RH+ Her2 positif, et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an</p> <p>A réserver pour les patientes à haut risque de rechute ou pour les patientes n'ayant pas pu recevoir la totalité du traitement par Trastuzumab en adjuvant.</p>	<p>240 mg/j en 1 prise pendant 1 an.</p> <p><u>Modalités :</u> En 1 prise par jour le matin avec le repas</p>	<p>200mg/j 160mg/j 120mg/j</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal</p> <p>ETT</p> <p>Contraception efficace</p> <p><b>Consultation pharmaceutique</b></p> <p><u>Prescriptions associées</u> - Prophylaxie anti- diarrhéique: Loperamide 12 mg/j - Prophylaxie dermatologique</p>	<p><u>Insuffisance rénale :</u> Pas d'adaptation. DFG &lt; 15 mL/min : pas de données (pas d'impact attendu)</p> <p><u>Insuffisance hépatique:</u> Child Pugh C : contre-indication (risque de surexposition)</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat du CYP 3A4 et P-gp - Inhibiteur de la P-gp</p> <p><u>Anti-acide :</u> <b>Déconseillé</b> (diminution de l'absorption)</p> <p><u>Dosage plasmatique :</u> Pas de dosage en 2021</p> <p><u>Sujet âgé :</u> plus d'EI et d'interruption de traitement chez &gt; 65 ans. Prévoir consultation d'oncogériatrie</p>

## ANTICORPS DROGUE CONJUGUE

Anticorps drogue conjugué	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Anticorps drogue conjugué	<b>T-DM1-TRASTUZUMAB EMTANSINE (Kadcyla®)</b>  <i>IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules</i>  Disponible à l'hôpital	Traitement du cancer du sein HER2+++ métastatique après échec trastuzumab et taxanes : - Pour les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement en métastatique - Pour les patients en progression pendant ou dans les 6 mois après la fin des traitements adjuvants	Voie intraveineuse : 3.6 mg/kg toutes les trois semaines	3.0 mg/kg 2.4 mg/kg	NFS, bilan hépatique et rénal FEVG avant le début et tous les 3 mois  Contraception efficace	<b>Insuffisance rénale :</b> IR légère ou modérée : pas d'adaptation IR sévère : absence de données (mais pas d'impact attendu)  <b>Insuffisance hépatique :</b> Child Pugh A/B : pas d'adaptation Child Pugh C : pas de données, déconseillé  <b>Risque d'IM :</b> Substrat du CYP3A4/5  <b>Sujet âgé :</b> peu de données chez > 75 ans, prévoir consultation d'oncogériatrie
	<b>T-DXd-TRASTUZUMAB DERUXTECAN (Enhertu®)</b>  <i>IgG1 anti-HER2, lié au DXd, un inhibiteur de la topoisomérase I (dérivé de l'exatecan)</i>  POST-ATU en 2021  Disponible à l'hôpital	Traitement du cancer du sein HER2+++ métastatique après échec d'au moins 2 lignes de thérapie pour le cancer avancé	Voie intraveineuse : 5.4 mg/kg toutes les trois semaines	4.4 mg/kg 3.2 mg/kg	NFS, bilan hépatique et rénal FEVG avant le début et tous les 3 mois  Contraception efficace	<b>Insuffisance rénale :</b> DFG 15 à 50 mL/min : pas d'adaptation DFG < 15 mL/min : absence de données  <b>Insuffisance hépatique :</b> Child Pugh A : pas d'adaptation Child Pugh B (bil totale > 1,5 à 3xLSN et ASAT > LSN) : données insuffisantes pour formuler une recommandation, risque d'augmentation de l'exposition Child Pugh C : pas de données  <b>Risque d'IM :</b> Substrat du CYP 3A4  <b>Sujet âgé :</b> peu de données > 75 ans, prévoir consultation d'oncogériatrie

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
	<p><b>SACITUZUMAB-GOVITECAN (Trodelvy®)</b></p> <p><i>IgG1 anti-HER2, lié au Govitecan, un inhibiteur de la topoisomérase I (dérivé de l'exatecan)</i></p> <p><b>ATU en 2021</b></p>	<p>Cancer du sein triple négatif métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement en situation avancée ou métastatique (dont un anti-PARP si présence d'une mutation germinale BRCA1/2)</li> <li>- ayant précédemment reçu un taxane sauf si inéligible à ce type de traitement</li> </ul>	<p>Voie intraveineuse : 10 mg/kg J1, J8, J21</p>	<p>7.5mg/kg 5mg/kg</p>	<p>NFS, bilan hépatique et rénal Echo cœur ECG avant le début et tous les 3 mois</p> <p>Contraception efficace</p>	<p><b>Insuffisance rénale :</b> DFG &gt; 30 mL/min : Pas d'adaptation DFG &lt; 30 mL/min : Pas de données</p> <p><b>Insuffisance hépatique :</b> IH Child Pugh A (bil  ≤ 1.5 LSN et ASAT &lt; 3LSN) IH Child Pugh B ou C : Pas de données</p> <p><b>Risque d'IM : Peu de données</b> Substrat UGT1A1</p> <p><b>Sujet âgé :</b> Peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie</p>
<b>HORMONOTHERAPIE</b>						
<b>Modulateur du récepteur oestrogène (SERM)</b>	<p><b>TAMOXIFENE (Nolvadex®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> 10 mg 20 mg</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-ménopausées)</p>	<p>20 mg en continu</p> <p><u>Modalités :</u> En une ou 2 prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas</p>	<p>Aucune</p>	<p>Echographie pelvienne de référence avant de démarrer le traitement</p> <p>Contraception efficace chez les femmes préménopausées</p>	<p><b>Insuffisance rénale:</b> Pas d'ajustement de dose</p> <p><b>Insuffisance hépatique:</b> Pas d'ajustement de dose</p> <p><b>Risque d'IM : Important</b> - Substrat majeur CYP3A4 et 2D6 <i>Option : en cas de traitement au long cours par un inhibiteur du CYP2D6, un dosage de l'endoxifene peut être réalisé, si la thérapie avec l'inhibiteur du CYP2D6 ne peut pas être remplacée</i> - Substrat mineur 2C9, 2C19 : <b>Contre-indication</b> avec les AVK</p> <p><b>Anti-acide :</b> Pas d'interactions</p> <p><b>Dosage plasmatique :</b> En résiduel</p>

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Anti-aromatases</b>	<b>ANASTROZOLE (Arimidex®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 1 mg  Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées)  En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	1 mg/j en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique  Contraception efficace chez les femmes préménopausées	<u>Insuffisance rénale:</u> Pas d'adaptation  <u>Insuffisance hépatique:</u> Child Pugh C : non recommandé  <u>Risque d'IM :</u> Faible  <u>Anti-acides:</u> Pas d'interactions  <u>Dosage plasmatique :</u> En résiduel
	<b>LETROZOLE (Femara®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 2,5 mg  Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées)  En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	2,5 mg/j en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique  Contraception efficace chez les femmes préménopausées	<u>Insuffisance rénale:</u> Pas d'ajustement de dose  <u>Insuffisance hépatique:</u> Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : ↗ demi-vie jusqu'à 180%  <u>Risque d'IM :</u> - Substrat mineur CYP 3A4, 2A6  <u>Anti-acides:</u> Pas d'interactions  <u>Dosage plasmatique :</u> En résiduel
	<b>EXEMESTANE (Aromasine®)</b>  <u>Dosage commercialisé :</u> 25 mg  Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées)  En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	25 mg/j en continu  <u>Modalités :</u> En une prise par jour, après un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique  Contraception efficace chez les femmes préménopausées	<u>Insuffisance rénale:</u> Pas d'adaptation  <u>Insuffisance hépatique:</u> Pas d'adaptation  <u>Risque d'IM :</u> - Substrat CYP 3A4  <u>Anti-acides:</u> Pas d'interactions  <u>Dosage plasmatique :</u> Pas de dosage en 2021

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
<b>Selective estrogen receptor down-regulator (SERD)</b>	<p><b>FULVESTRANT (Faslodex®)</b></p> <p><u>Dosage commercialisé :</u> Seringue de 250 mg IM</p> <p>Disponible en ville</p>	<p>Cancer du sein RH+ avancé:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En monothérapie chez les femmes non prétraitées par hormonothérapie, ou avec une récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou une progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène ;</li> <li>- En association avec les CDK4/6 inhibiteurs chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie</li> </ul> <p>En combinaison avec LH-RH agonistes chez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- femmes préménopausées</li> <li>- hommes</li> </ul>	<p>Voie IM</p> <p><u>Modalités :</u> 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale</p>	aucune	<p>Contraception efficace chez les femmes préménopausées</p> <p>Prudence en cas d'antécédents d'affections hémorragiques, de thrombocytopénie ou patientes traitées par des anticoagulants</p>	<p><b><u>Insuffisance rénale:</u></b> Pas d'adaptation</p> <p><b><u>Insuffisance hépatique:</u></b> Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : Pas de données</p> <p><b><u>Risque d'IM :</u></b> Faible</p> <p><b><u>Anti-acides:</u></b> Pas d'interactions</p> <p><b><u>Dosage plasmatique :</u></b> Pas de dosage disponible en 2021</p>