

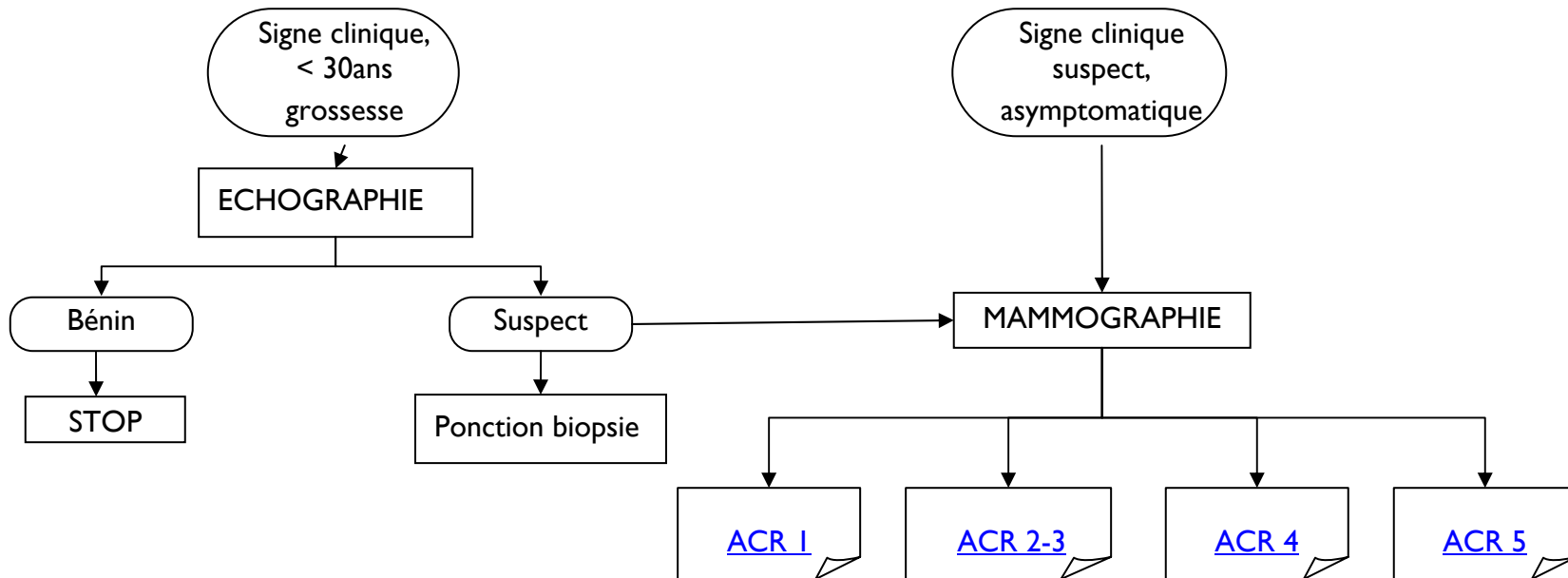
Prise en charge du Cancer du Sein non métastatique (M0)

Version définitive juillet 2008

<u>ARBRES DECISIONNELS</u>		<u>TEXTE INTEGRAL</u>
<p>I - ARBRES DECISIONNELS D'EXPLORATION DIAGNOSTIQUE</p> <p>1.1 Arbres décisionnels d'exploration diagnostique p.2</p> <p>1.2 Mammographie ACR1 p.3</p> <p>1.3 Mammographie ACR2-3 p.4</p> <p>1.4 Mammographie ACR4 p.5</p> <p>1.5 Mammographie ACR5 p.6</p>	<p>II- ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT</p> <p>2.1 Abréviations p.7</p> <p>2.2 Tumeurs infiltrantes p.8</p> <p>2.3 Cancers infiltrants TT/VS incompatible avec Trt conservateur p.10</p> <p>2.4 Cancer in Situ p.11</p> <p>2.5 Contrôle de l'aisselle p.12</p> <p>2.5.1 GS conduite per opératoire p.12</p> <p>2.5.2 GS conduite post opératoire p.13</p> <p>2.6 Chirurgie des Récidives p.14</p> <p>2.7. Indications de chimiothérapie stratégie adjuvante p. 15</p> <p>2.8. Indications d'hormonothérapie adjuvante pour les tumeurs RE+ et/ou RP+ p. 16</p>	<p>III- REFERENTIEL EN TEXTE INTEGRAL</p> <p>▶ <u>Sommaire du Référentiel en texte intégral</u> p.23</p>

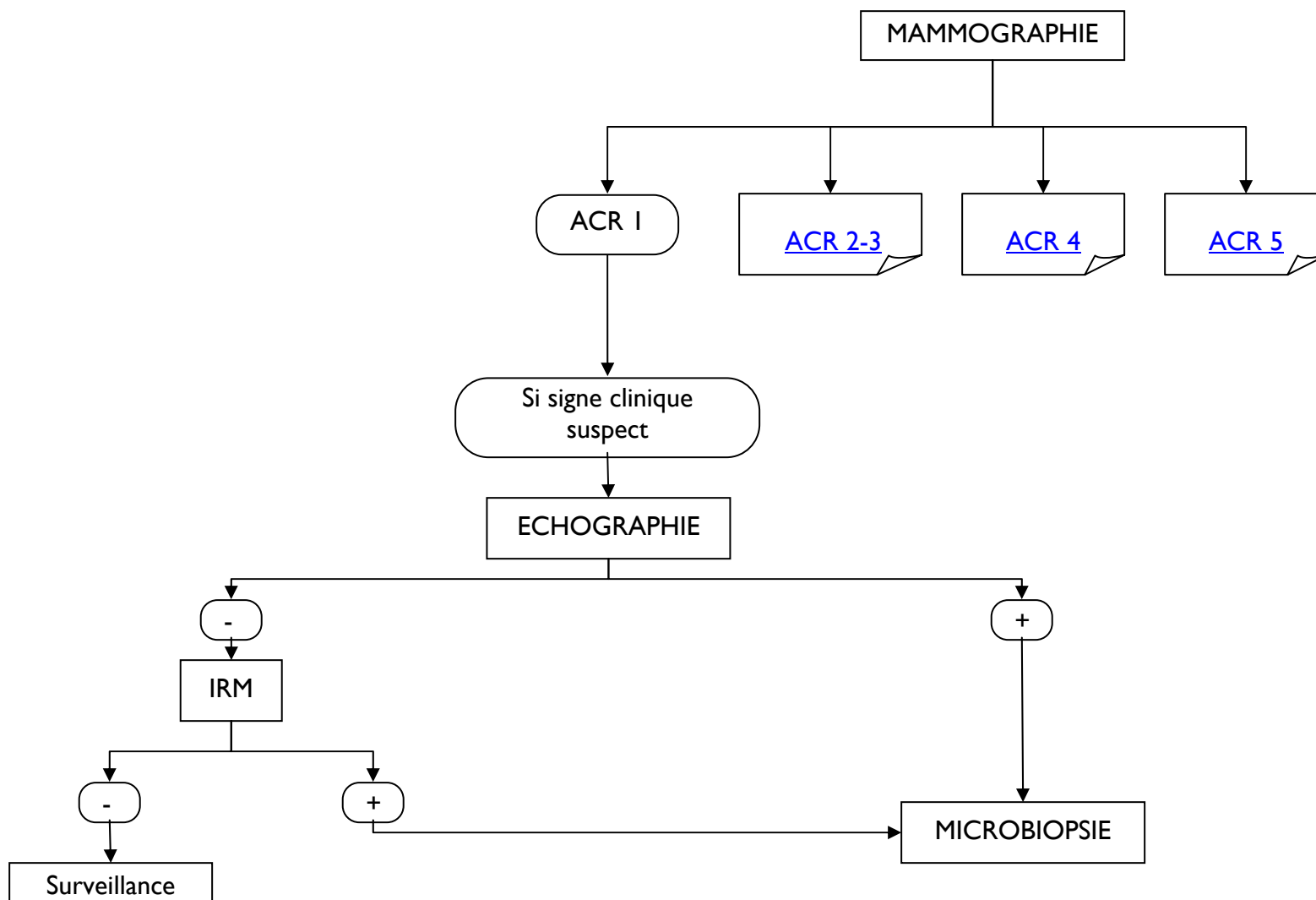
La version courte permet une synthèse des chapitres mais la lecture du texte intégral est indispensable.

1. Arbres décisionnels d'exploration diagnostique [\(Texte intégral p.26 à 30\)](#) [\(retour au sommaire\)](#)



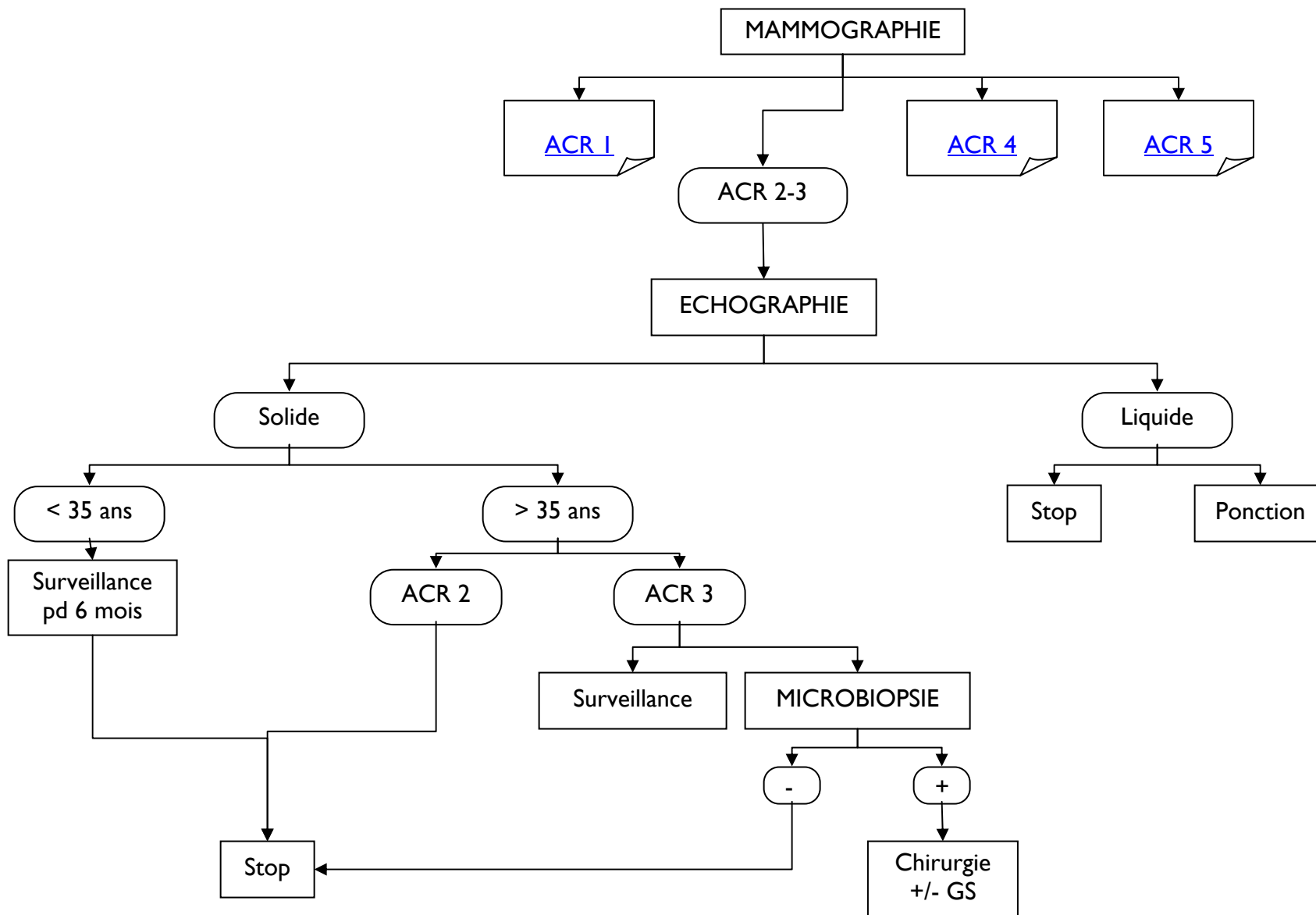
I - ARBRES DECISIONNELS D'EXPLORATION DIAGNOSTIQUE

2. Mammographie ACR1 ([Texte intégral p.26 à 30](#)) ([retour au sommaire](#))



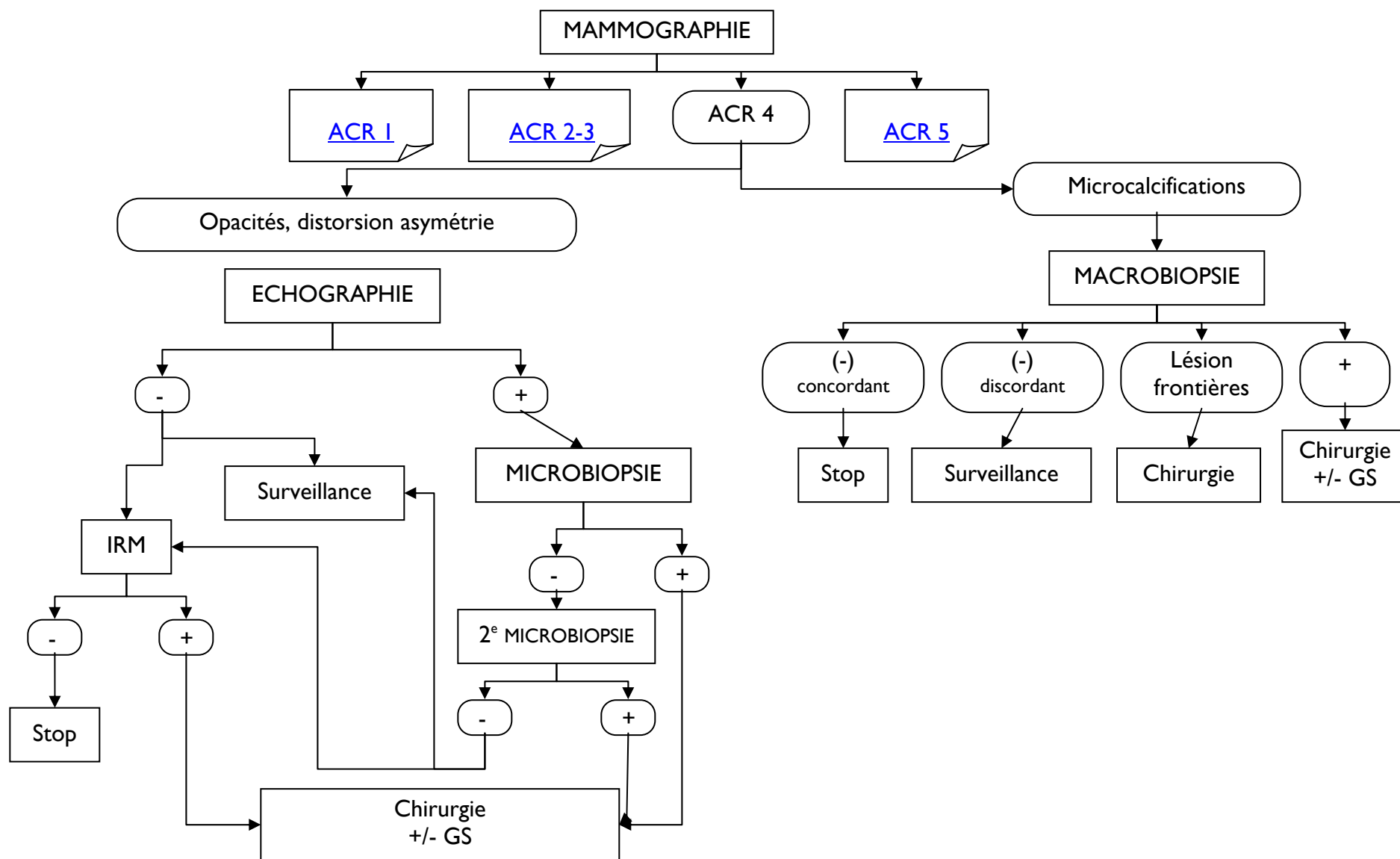
I - ARBRES DECISIONNELS D'EXPLORATION DIAGNOSTIQUE

3. Mammographie ACR2-3 ([Texte intégral p.26 à 30](#)) ([retour au sommaire](#))



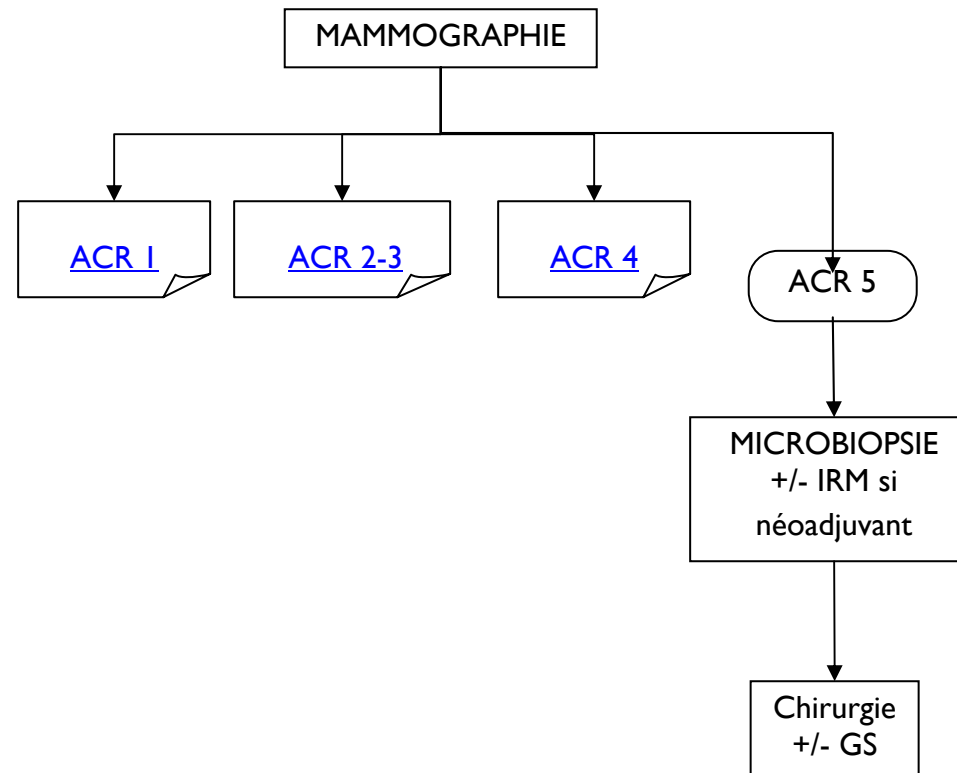
I - ARBRES DECISIONNELS D'EXPLORATION DIAGNOSTIQUE

4. Mammographie ACR4 ([Texte intégral p.26 à 30](#))([retour au sommaire](#))



I - ARBRES DECISIONNELS D'EXPLORATION DIAGNOSTIQUE

5. Mammographie ACR5 ([Texte intégral p.26 à 30](#))([retour au sommaire](#))



2.1 Abréviations [\(Retour au sommaire\)](#)

- *= nodule dont le rapport TT/VS est compatible avec trt conservateur + ou – oncoplastie
- TT/VS : Rapport entre la taille de la tumeur et le volume du sein

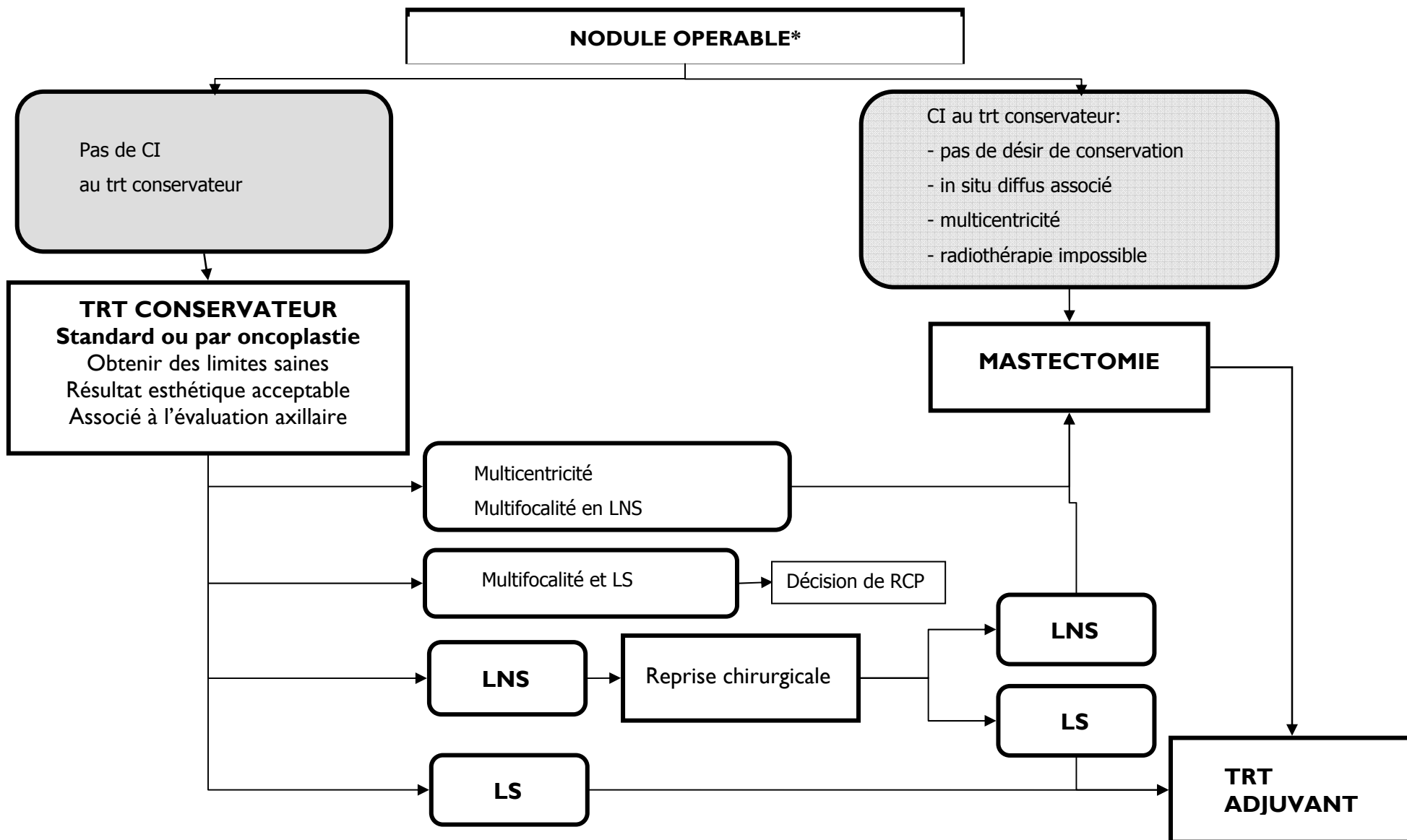


- CA : Chimiothérapie adjuvante
- CI : Contre indications
- CIS : Carcinome in-situ
- CNA : Chimiothérapie Néo-adjuvante
- GS : Ganglion sentinelle
- HES : Hématoxyline Eosine Safran
- HNA : Hormonothérapie Néo-adjuvante
- ICH : Immuno histochimie
- LNS : Limites d'exérèses non saines
- LS : Limites d'exérèses saines
- MCE : Mastectomie avec conservation de l'étui cutané
- MMS : Micro métastases sentinelles
- MRM : Mastectomie radicale modifié
- PAM : Plaque aérolo-mamelonnaire
- RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
- RE : Récepteur hormonal RE
- RMI : Reconstruction mammaire immédiate
- RP : Récepteur hormonal RP
- Trt : Traitement

II- ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT	
2.1	Abréviations p.7
2.2	Tumeurs infiltrantes p.8
2.3	Cancers infiltrants TT/VS incompatible avec Trt conservateur p.10
2.4	Cancer in Situ p.11
2.5	Contrôle de l'aisselle p.12
2.5.1	GS conduite per opératoire p.12
2.5.2	GS conduite post opératoire p.13
2.6	Chirurgie des Récidives p.14
2.7.	Indications de chimiothérapie stratégie adjuvante p. 15
2.8.	Indications d'hormo- nothérapie adjuvante pour les tumeurs RE+ et/ou RP+ p. 16

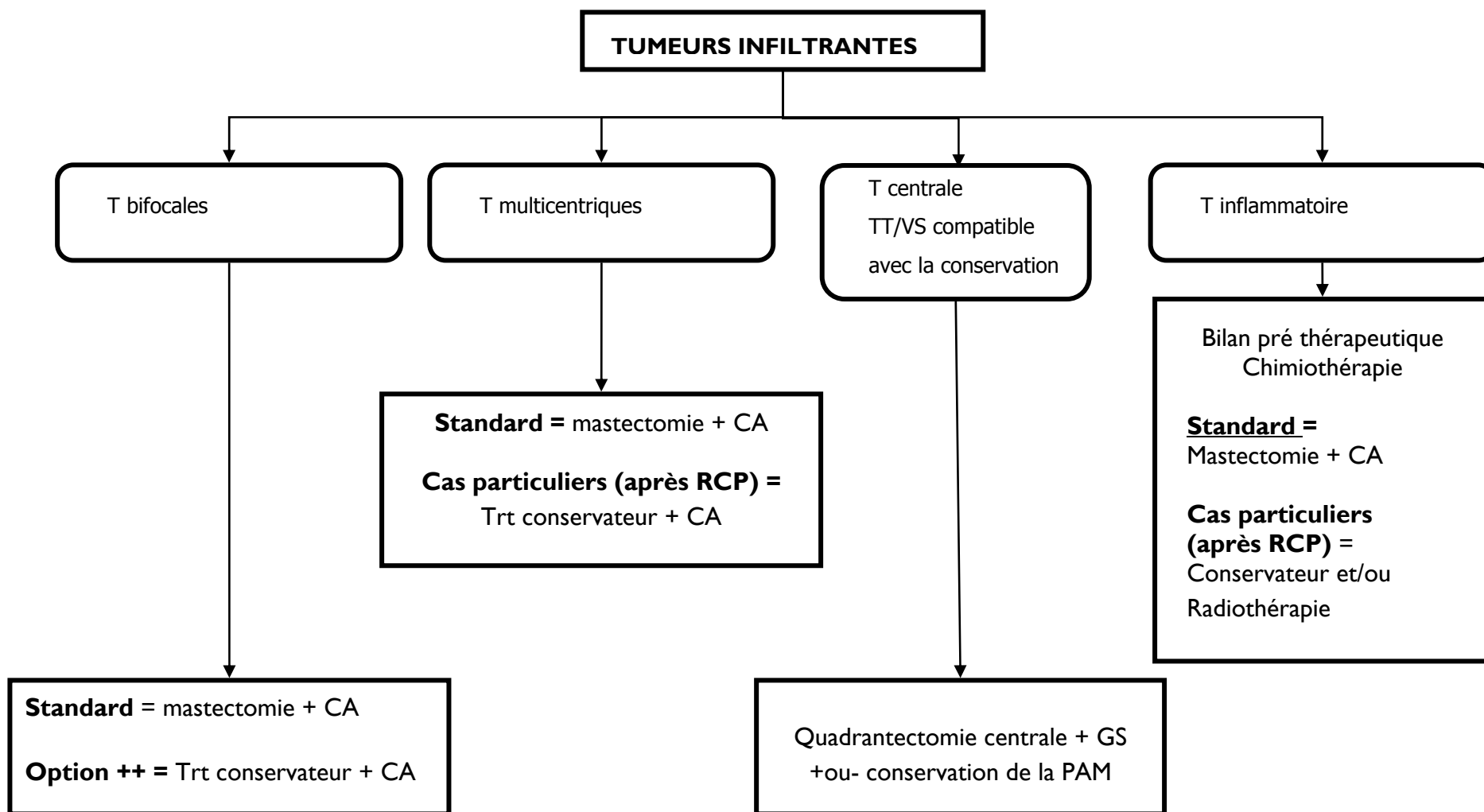
2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

2.2. Tumeurs infiltrantes ([Texte intégral p.37 à 52](#)) ([retour au sommaire](#))



2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

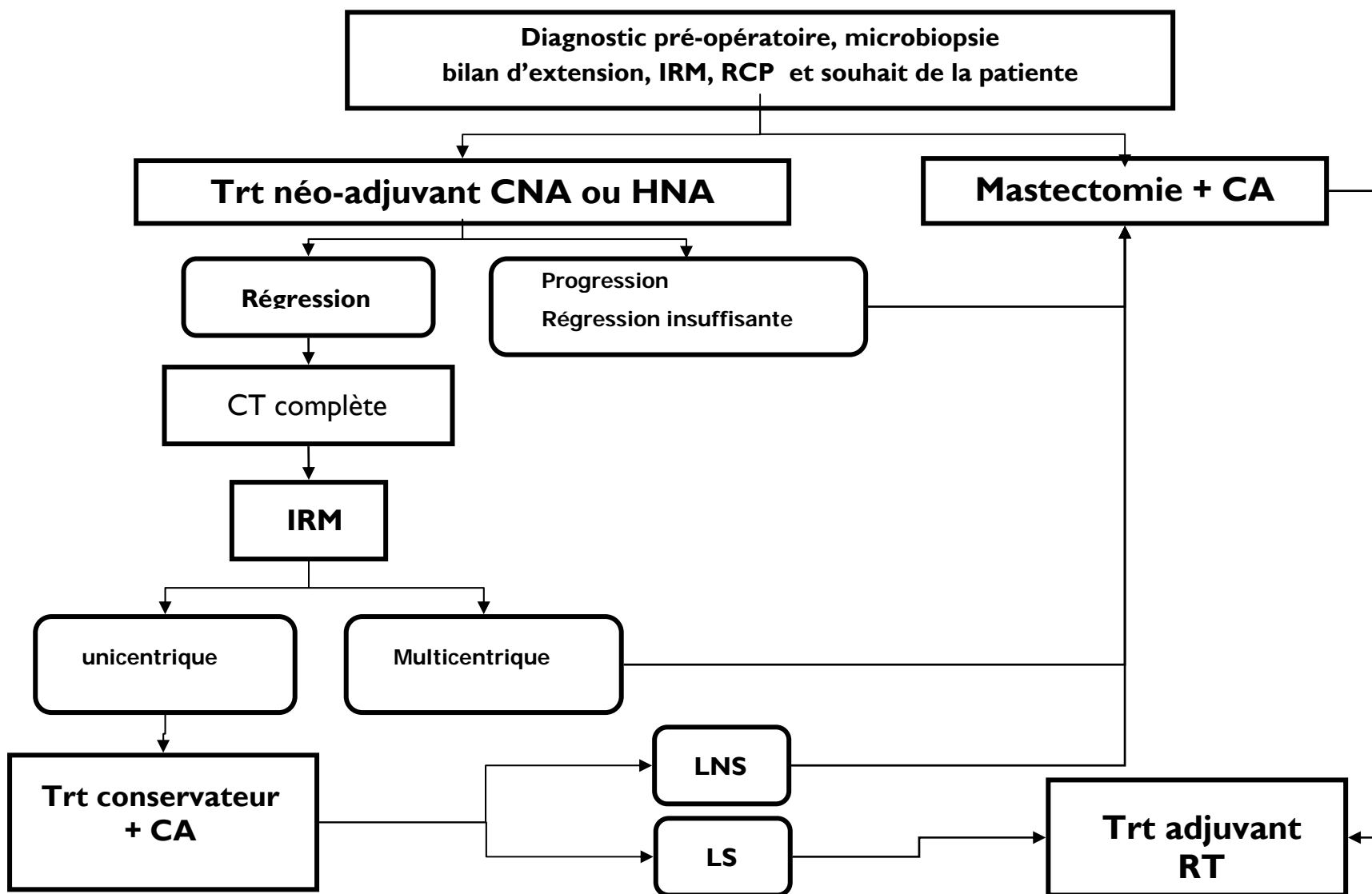
2.2.1 Tumeurs infiltrantes : Cas particulier ([Texte intégral p.37 à 52](#)) ([retour au sommaire](#))



Option++ = Option fortement recommandée

2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

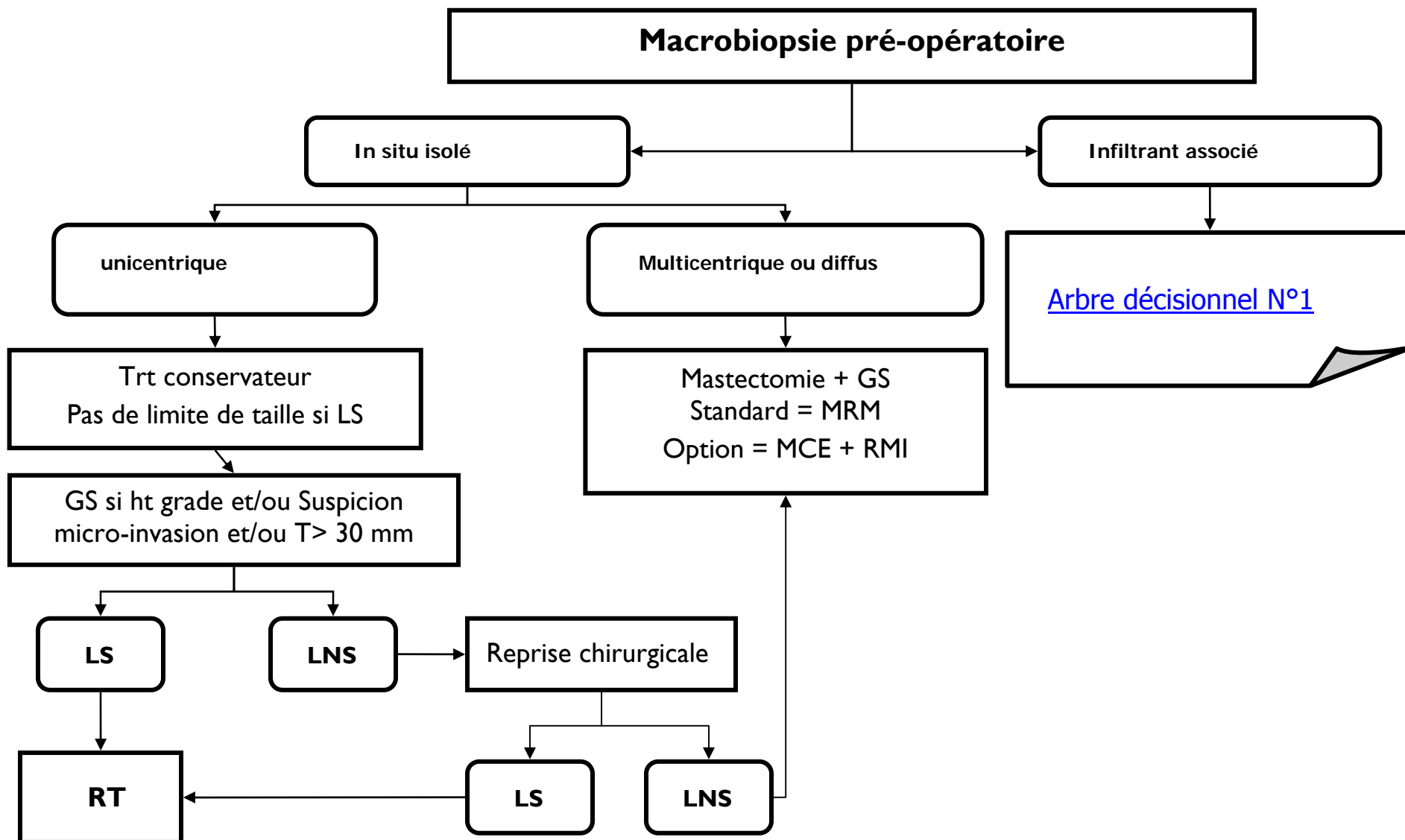
2.3. Cancers infiltrants TT/VS incompatible avec Trt conservateur (Texte intégral p.37 à 52) ([retour au sommaire](#))



2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

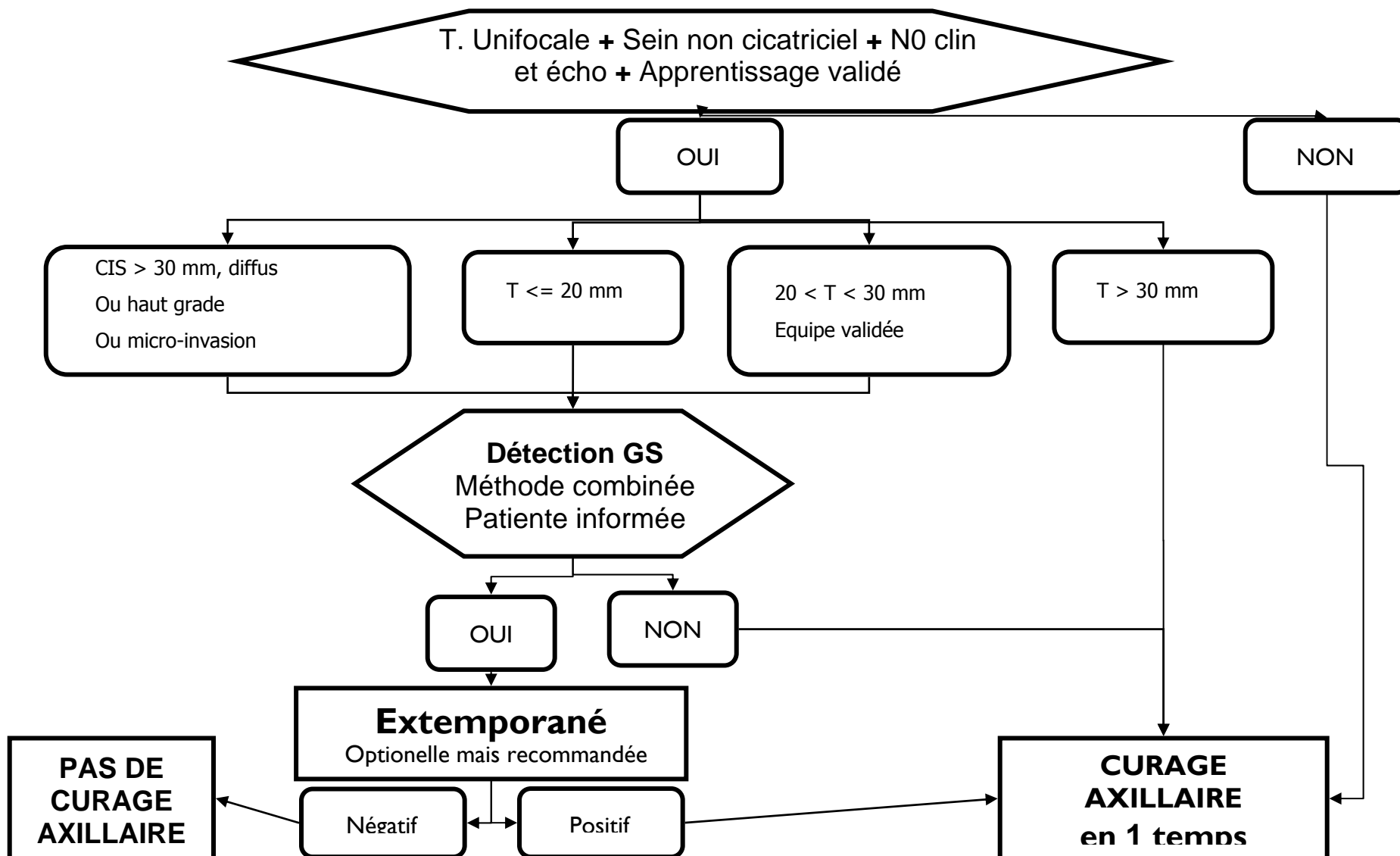
2.4. Cancer in Situ

(Texte intégral p.37 à 52) (retour au sommaire)



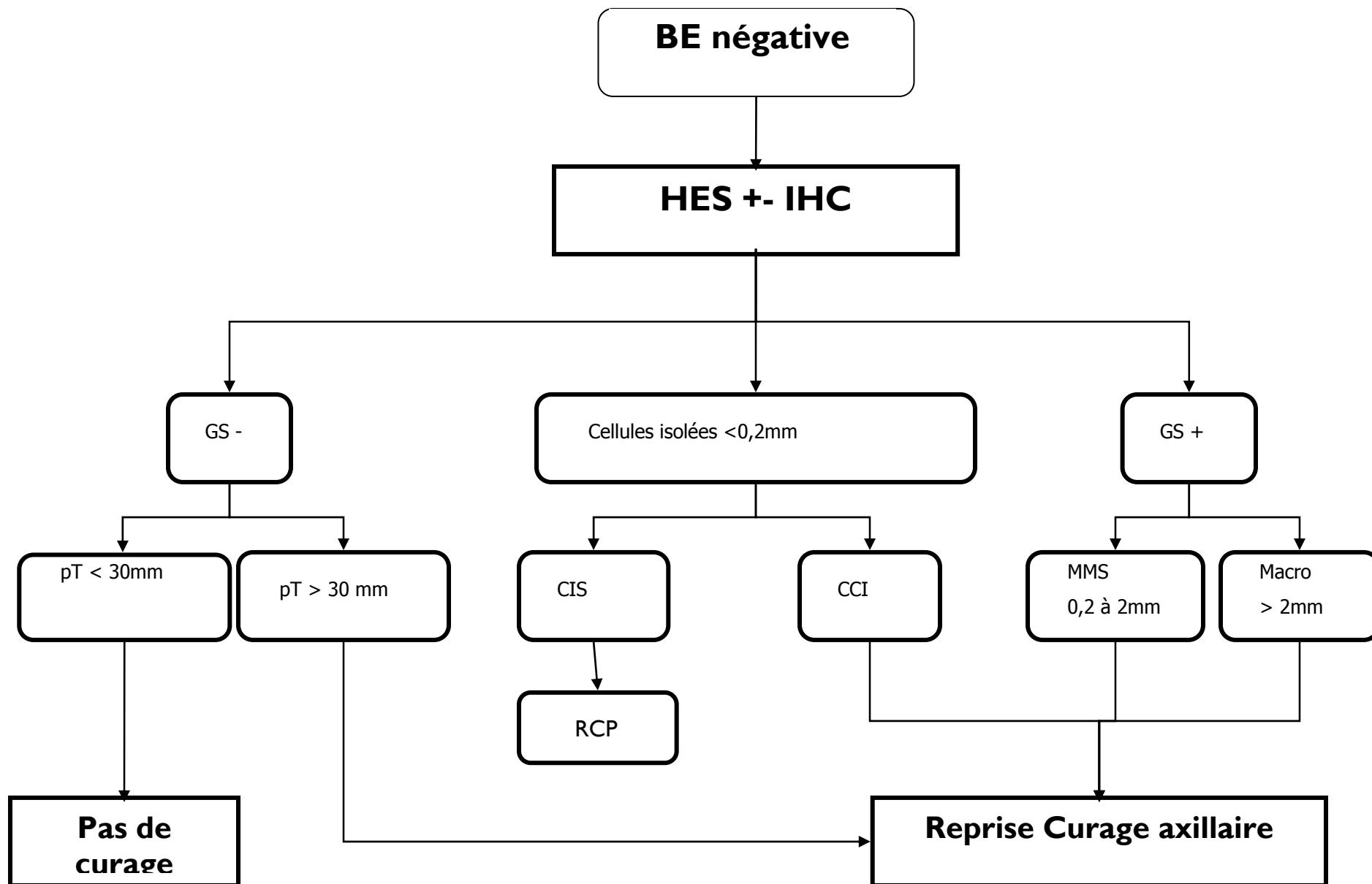
2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

2.5.1. GS conduite per opératoire ([Texte intégral p.37 à 52](#)) ([retour au sommaire](#))



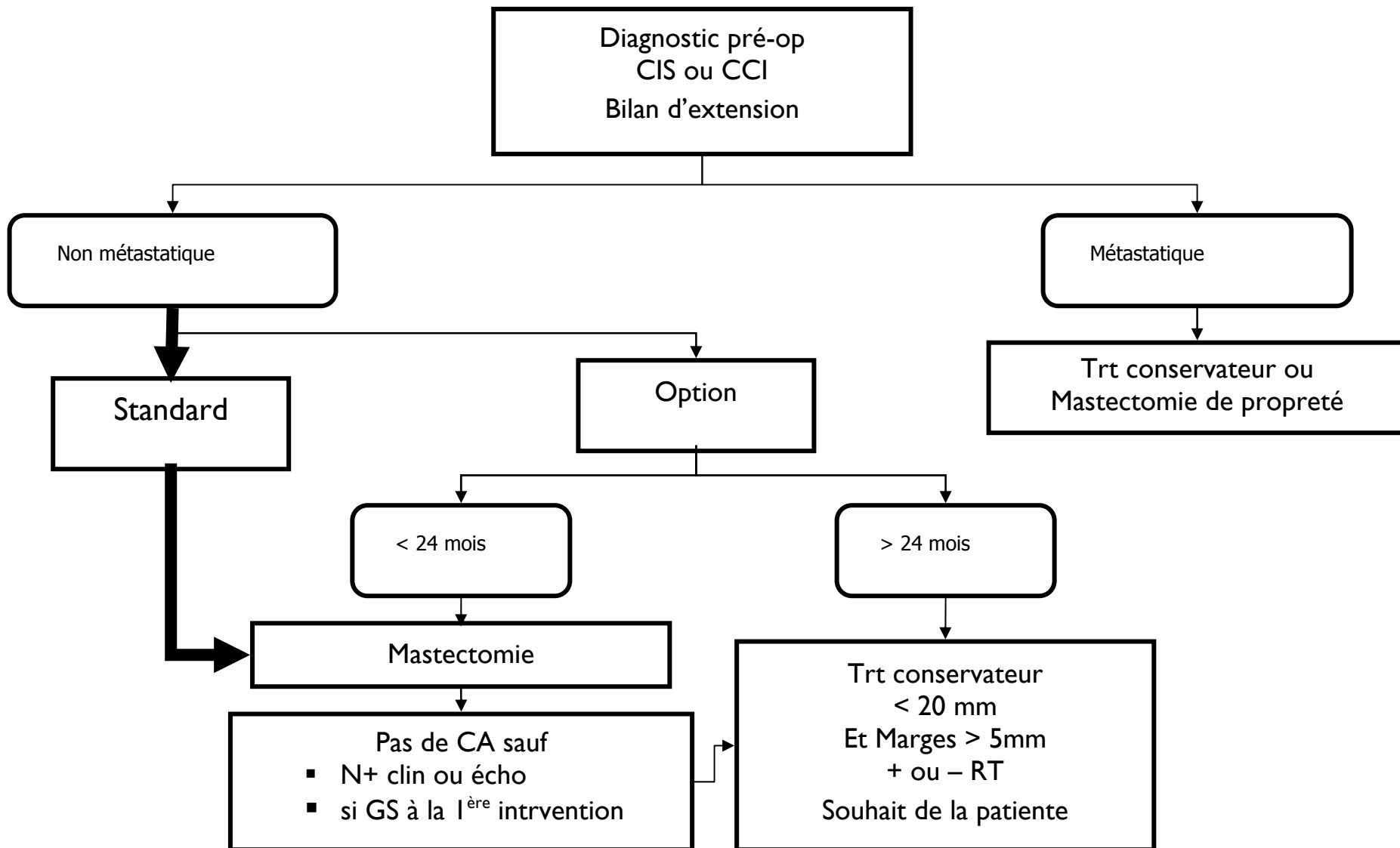
2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

2.5.2. GS conduite post opératoire ([Texte intégral p.37 à 52](#)) ([retour au sommaire](#))



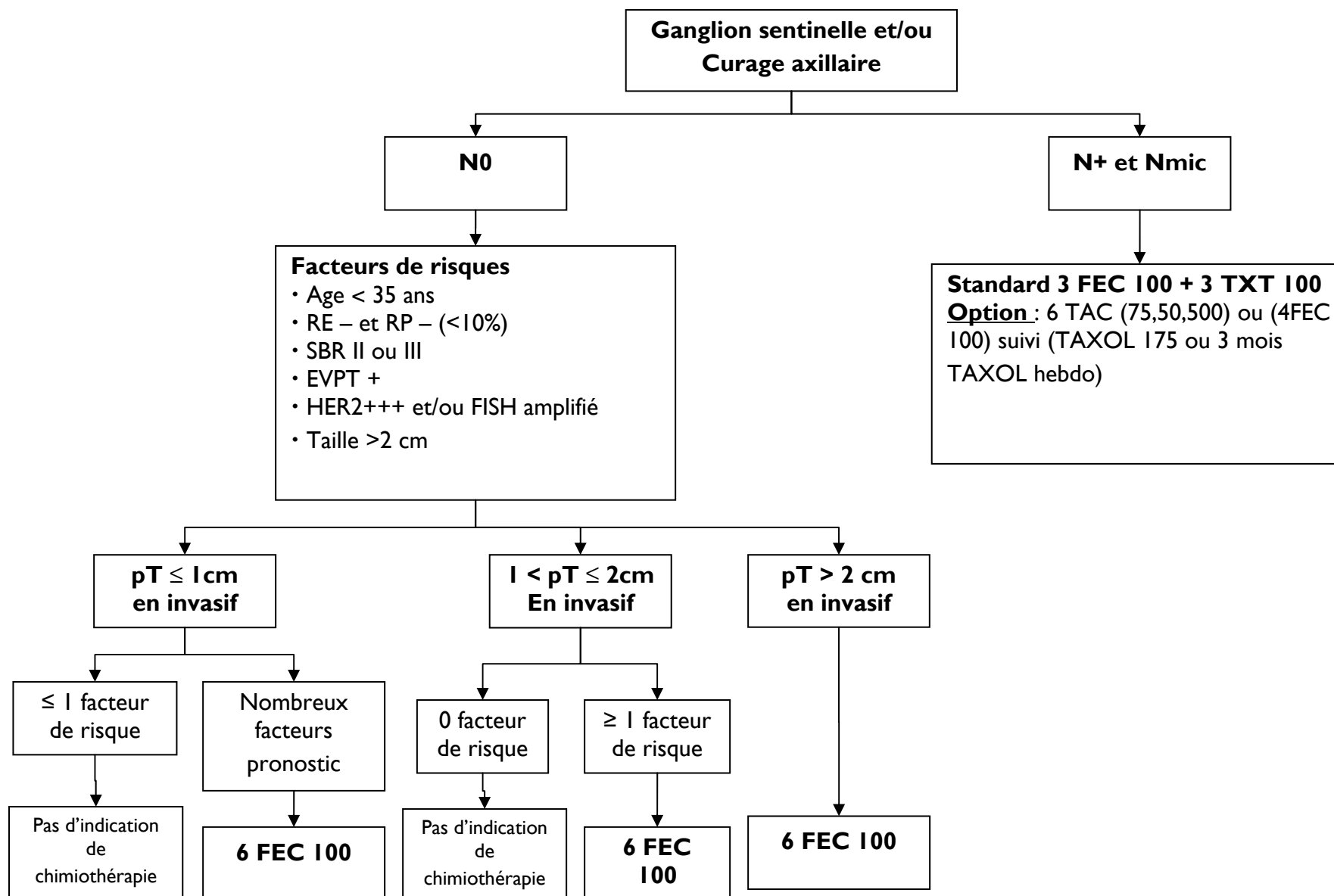
2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

2.6. Chirurgie des Récidives ([Texte intégral p.37 à 52](#)) ([retour au sommaire](#))



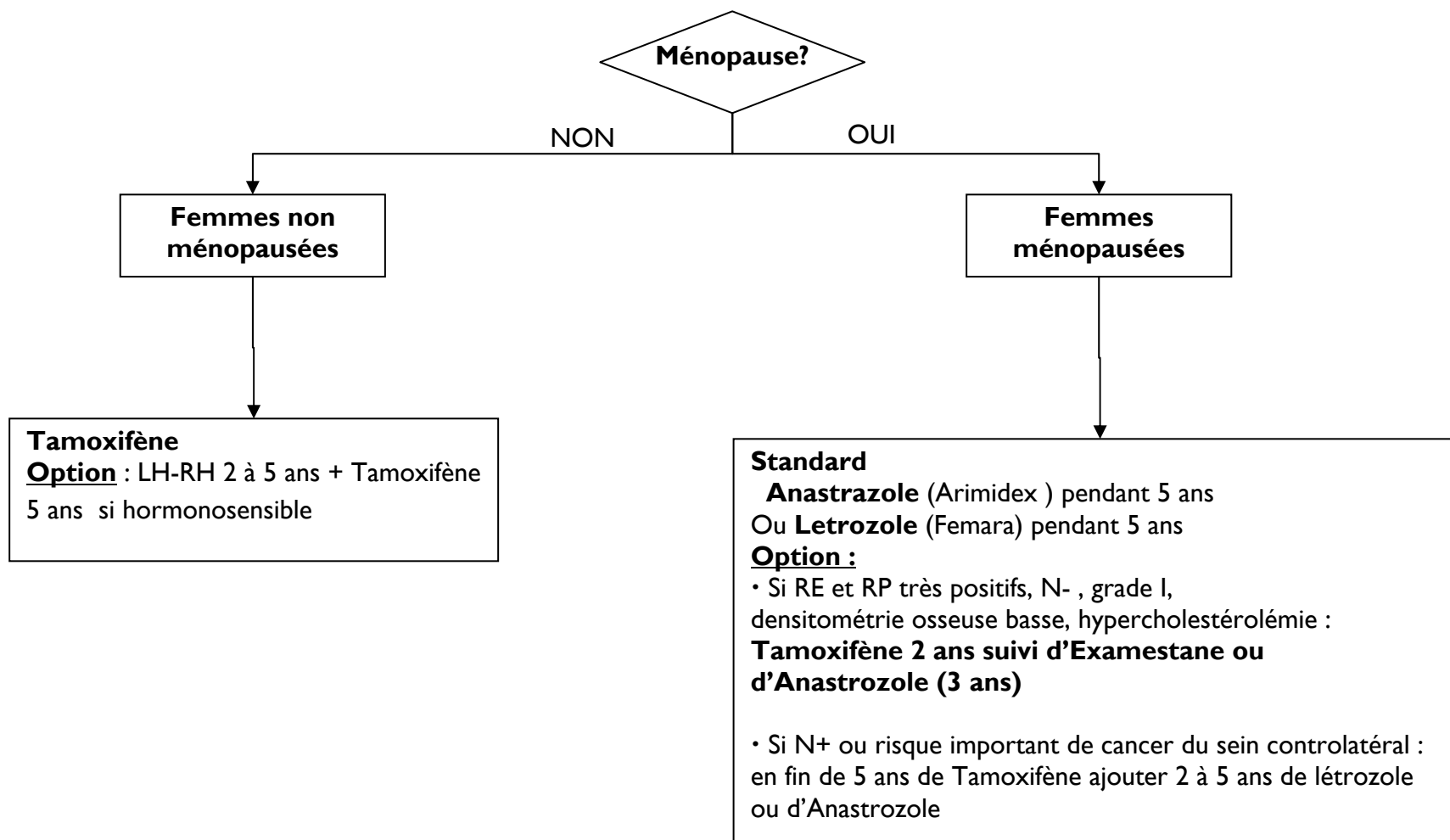
2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

2.7. Indications de chimiothérapie stratégie adjuvante ([Texte intégral p.58 à 64](#)) ([retour au sommaire](#))



2 - ARBRES DECISIONNELS DE TRAITEMENT

2.8. Indications d'hormonothérapie adjuvante pour les tumeurs RE+ et/ou RP+ (Texte intégral p.58 à 64) (retour au sommaire)



Référentiel Régional ONCOPACA et Corse

Prise en charge du Cancer du Sein non métastatique (Mo)

Avertissement, Objectifs, Caractéristiques, Méthodologie, Définitions

([retour au sommaire général](#))

1.1 Avertissement

1.1.1 : Pour les patients :

Ce référentiel est destiné aux médecins prenant en charge des patients atteints de cancer.

Des documents destinés aux patient sont disponible sur les sites de :

- L'Institut National du Cancer (INCa) : www.e-cancer.fr
- Le Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) : [SOR Savoir](#)
- La ligue contre le cancer : www.ligue-cancer.net

Les informations contenues dans ce référentiel ne constituent ni directement, ni indirectement une consultation médicale. Les informations et services proposés ne sont, en aucun cas, susceptibles de se substituer à une consultation, une visite ou un diagnostic formulé par votre médecin. Ils ne peuvent pas être interprétés comme assurant la promotion d'un quelconque médicament.

En conséquence, vous reconnaissez que la responsabilité d'ONCOPACA ne pourra être recherchée au titre de ces informations et vous acceptez que l'utilisation de ces informations s'effectue sous votre seule et entière responsabilité, contrôle et direction, ou celle de votre médecin qui les utilise.

1.1.2 : Pour les professionnels de santé :

Ce référentiel est un simple outil d'information et d'aide à la décision destiné aux professionnels de la santé, il ne se substitue pas au jugement clinique du praticien.

L'utilisation de ces informations s'effectue sous votre responsabilité sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine.

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

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous en prenez connaissance et où vous décidez d'utiliser les référentiels notamment dans le cadre de votre pratique médicale quotidienne, les données qui sont ainsi mises à votre disposition soient incomplètes, obsolètes ou inexactes.

Vous reconnaissez en conséquence que les référentiels sont mis à votre disposition au titre d'une simple option, et qu'il vous appartient dans le cadre d'un dialogue instauré avec votre patient de déterminer et de décider, sous votre responsabilité, d'en faire ou non application.

1.2 Objectif

L'objectif de ce référentiel régional est d'homogénéiser les pratiques de prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein non métastatique dans les différents établissements de la région PACA et Corse.

1.3 Caractéristiques du référentiel :

Population : Caractéristiques de la maladie et des patients	
Site :	Sein
Stade :	<input checked="" type="checkbox"/> Local <input checked="" type="checkbox"/> Loco régional <input type="checkbox"/> Méta à distance
Type Histologique :	<i>Tous Types</i>
Sexe :	<input type="checkbox"/> Homme <input checked="" type="checkbox"/> Femme
Age :	<input checked="" type="checkbox"/> Adulte <input type="checkbox"/> Enfant <input checked="" type="checkbox"/> Personne âgée (Gériatrie) <input type="checkbox"/> autre :
Situation clinique et lignes de traitements :	<i>Néo adjuvant</i> Chirurgie Adjuvant
Génétique :	<input checked="" type="checkbox"/> Prise en compte : <input type="checkbox"/> Non prise en compte
Psychosocial/culturel	<input checked="" type="checkbox"/> Prise en compte <input type="checkbox"/> Non prise en compte
Interventions	
	<input checked="" type="checkbox"/> Prévention <input checked="" type="checkbox"/> Dépistage <input checked="" type="checkbox"/> Diagnostic <input checked="" type="checkbox"/> Traitement <input checked="" type="checkbox"/> Evaluation de la réponse
	<input checked="" type="checkbox"/> Soins de support : <input checked="" type="checkbox"/> Chirurgie constructive <input type="checkbox"/> Soutien psychologique

	<input type="checkbox"/> Autre :
	<input type="checkbox"/> Suivi <input type="checkbox"/> Réhabilitation <input type="checkbox"/> Soins palliatifs <input checked="" type="checkbox"/> Conseils génétiques <input type="checkbox"/> Organisation des soins
Professionnels	
Cible (Utilisateurs) :	<input checked="" type="checkbox"/> Médecins <input type="checkbox"/> Paramédicaux <input type="checkbox"/> Autre :
Objectif de la RPC	
Patient :	<input checked="" type="checkbox"/> Réponse tumorale <input checked="" type="checkbox"/> Survie <input checked="" type="checkbox"/> Qualité de vie <input type="checkbox"/> Autre :
QUESTIONS COUVERTES PAR LE REFERENTIEL	
Bilan avant la chirurgie Prise en charge chirurgicale Prise en charge anatomopathologique de la piece operatoire Traitement radiothérapeutique Traitement médical La consultation d'oncogénétique	

1.4 Méthodologie

Ce référentiel a été élaboré par des groupes de travail multidisciplinaires qui ont travaillé de façon indépendante les chapitres: de radiologie, de prise en charge chirurgicale, d'anatomie pathologique, de radiothérapie, d'oncogénétique et de traitement médical. Ensuite deux grandes réunions de relecture et de synthèse ont été organisées.

Il s'appuie sur les Recommandations pour la Pratique Clinique de Saint Paul de Vence, sur les recommandations nationales issues des Standards Options Recommandations de la Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer, des recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé ainsi que sur les données des quatre référentiels régionaux actualisés pour la plupart à la fin de l'année 2005. Les sources utilisées pour chaque partie sont référencées en Annexe 4 p 87.

Groupe rédacteur:

Ce référentiel a été impulsé et coordonné par **Moise NAMER** (Gynécologue - CLINIQUE SAINT-GEORGE - NICE, expert référent INCa), avec la collaboration des responsables des groupes Anatomopathologie, Imagerie, oncogénétique, gynécologie/chirurgie, radiothérapie et oncologie médicale (par ordre alphabétique):

Dr COHEN Monique, Chirurgien gynécologue, INSTITUT PAOLI CALMETTES - MARSEILLE

Dr COWEN Didier, Oncologue radiothérapeute, HOPITAL LA TIMONE ADULTES - MARSEILLE

Dr DALIVOUST Philippe, Oncologue médical, CLINIQUE LA CASAMANCE - AUBAGNE

Pr EISINGER François, Oncologue médical, INSTITUT PAOLI CALMETTES - MARSEILLE

Dr ESCOUTE Michèle, Radiologue, MATERNITE CATHOLIQUE PROVENCE L'ETOILE - AIX EN PROVENCE

Pr EXTRA Jean-Marc, Oncologue médical, INSTITUT PAOLI CALMETTES - MARSEILLE

Pr HOUVENAEGHEL Gilles, Chirurgien, INSTITUT PAOLI CALMETTES - MARSEILLE

Dr JACQUEMIER Jocelyne, Anatomico-pathologiste, INSTITUT PAOLI CALMETTES – MARSEILLE

Quatre grandes réunions pluridisciplinaires de synthèses ont été organisées.

Groupe relecteur:

Les 3C de la région ont mis à disposition le référentiel à tous les membres des RCP concernées (RCP d'organe ou polyorganes) pour relecture avec un questionnaire d'évaluation. Une partie des commentaires a été prise en compte dans l'établissement de cette version définitive du référentiel ; les commentaires nécessitant un consensus de groupe seront traités au moment de l'actualisation du référentiel. (Cf [6.5 ANNEXE 5 : Synthèse des évaluations des relecteurs : p94](#)).

Ayant participé à la relecture (par ordre alphabétique) :

AGOSTINI Aubert, Gynécologue Obstétricien, APHM Conception, MARSEILLE,

ALFONSI Jean-Pierre, Chirurgien, Clinique ST ANTOINE, BASTIA,

BAFGHI Abdi, Gynécologue, CHU NICE - Archet 2,

BORDES Gilbert, Oncologue, CH DIGNES,

BRESSAC Claude, Oncologue, Clinique Bouchard, MARSEILLE,

BRETELLE Florence, Gynécologue, APHM Nord, MARSEILLE,

CONTE Michel, Gynécologue, Hôpital Ambroise Paré, MARSEILLE,

COWEN Didier, Radiothérapeute, APHM Timone, MARSEILLE,

CRESSON Anne, Oncologue médicale, Clinique ST GEORGE, NICE,

DE RAUGLAUDRE Gaëtan, Oncologue, Institut SAINTE-CATHERINE, AVIGNON,

DUPUIS Charlotte, Oncologue, APHM Timone, MARSEILLE,

GHOLAM Dany, Oncologue, CH DRAGUIGNAN, DRAGUIGNAN,

GURRIET Brice, Gynécologue, APHM Conception, MARSEILLE,

JUHAN Valérie, Radiologue, APHM Timone, MARSEILLE,

KAPHAN Régis, Oncologue, CH CANNES,

MARCIANO Sandrine, Radiologue, APHM Nord, MARSEILLE,
OPINEL Pierre, Gynécologue, CH AIX,
PEDINIELLI François-Jean, Oncologue, Clinique du Parc Rambot, MARSEILLE,
SERIN Daniel, Oncologue, Institut STE CATHERINE, AVIGNON,
SKAF Richard, Oncologue, Clinique ST GEORGE, NICE,
TARANGER CHARPIN Colette, Anatomopathologiste, APHM Nord, MARSEILLE,
MEUNIER CARPENTIER Séverine, Anatomopathologiste, APHM Nord, MARSEILLE,
THOMAS Olivier, Radiothérapeute, CENTRE DES HAUTES ENERGIES, NICE,
VAINI-COWEN Véronique, Chirurgien en Gynécologie, Clinique AXIUM, AIX,

Comité de pilotage (Copil) Référentiel ONCOPACA-Corse:

Pr Jean-Pierre Gérard, Président d'ONCOPACA-Corse.
Pr Jean-Jacques Bonerandi, Vice Président d'ONCOPACA-Corse.
Dr Jacques Camerlo, Vice Président d'ONCOPACA-Corse.
Dr Gérard Lepeu, Vice Président d'ONCOPACA-Corse.
Dr Jacques Pinto, Médecin coordonnateur d'ONCOPACA-Corse.
Dr Michèle Pibarot, Médecin coordonnateur d'ONCOPACA-Corse.
Dr Aimad Ourahmoune, Chef de projet Référentiels ONCOPACA-Corse.

1.5 Définitions

Les Standards, Options et Recommandations accompagnés du niveau de preuve reposent sur les meilleures preuves scientifiques disponibles au moment de leur rédaction (best available evidence), pouvant être selon le sujet des méta analyses, des essais randomisés ou des études non randomisées. Lorsque les preuves scientifiques font défaut sur un point, le jugement est basé sur l'expérience professionnelle et le consensus du groupe d'experts (« accord d'experts »).

Le niveau de preuve est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées (pour plus de détails, cf. Méthodologie de développement des SOR [FERVERS1995]).

Les Standards, Options et Recommandations

Standards : Interventions pour lesquelles les résultats sont connus et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, à l'unanimité.

Options : Interventions pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, par la majorité. Les options sont toujours accompagnées de recommandations.

Recommandations : Elles ont pour but, lorsqu'il existe plusieurs options, de hiérarchiser ces options en fonction du niveau de preuve. Les recommandations permettent également aux experts d'exprimer des jugements et des choix concernant notamment des situations d'exception et indications spécifiques ainsi que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.

Les niveaux de preuve

Niveau A : Il existe une (des) méta analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.

Niveau B : Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.

Niveau C : Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.

Niveau D : Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

Accord d'experts : Il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime

Niveau de preuve .(ANAES 2000)	Grades des recommandations
Niveau 1 : essai comparatif randomisé de forte puissance, analyse d'essai comparatif randomisé. Analyse de décision basée sur des études bien menées.	Grade A : preuve scientifique établie
Niveau 2 : Essai comparatif randomisé de faible puissance. Etude comparative bien menée, étude de cohortes.	Grade B : présomption scientifique
Niveau 3 : Etude cas témoins, essai comparatif avec séries historiques	Grade C : faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 : Etude comparative comportant des biais importants. Etude rétrospective, séries de cas. Etude épidémiologique descriptive (transversales, longitudinales).	

Sommaire [\(retour au Sommaire général\)](#)

1	-QUEL BILAN AVANT LA CHIRURGIE ?	26
1.1	- Bilan clinique	26
1.2	- Imagerie du sein	26
1.2.1	La mammographie	26
1.2.1.1	Technique	26
1.2.1.2	Résultats : Classification ACR	27
1.2.2	Echographie	27
1.2.2.1	Indications	28
1.2.2.2	Résultats : Classification BIRADS échographique	28
1.2.3	Compte rendu des anomalies mammographiques et/ou échographiques et conduite à tenir	29
1.2.4	L'IRM	29
1.2.4.1	Les indications après RCP reconnues consensuellement	29
1.2.4.2	Indications moins formelles	30
1.2.4.3	Contre-Indications	30
1.2.4.4	Classification BIRADS IRM	30
1.3	- Prélèvements diagnostiques	31
1.3.1	Indications	31
1.3.2	Méthodes et résultats	31
1.3.2.1	Cyto ponction à l'aiguille fine : Méthode et résultat	32
1.3.2.2	Microbiopsie percutanée : Méthode et résultat (Tableau 1)	32
1.3.2.3	Macrobiopsie percutanée : Méthodes et résultats (Tableau 1)	33
1.3.2.4	Conduite à tenir devant les lésions frontières type B3	34
1.4	- Bilan d'extension	35
1.5	- Repérage pré-opératoire	35
1.5.1	Par stéréotaxie	36
1.5.2	Par échographie	36
2	- PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES CANCERS DU SEIN NON METASTATIQUES	37
2.1	- Les méthodes chirurgicales	37
2.1.1	La chirurgie conservatrice	37
2.1.1.1	Les incisions	37
2.1.1.2	L'exérèse glandulaire	37
2.1.1.3	Le remodelage glandulaire	38
2.1.1.4	La chirurgie des lésions infra-cliniques	38
2.1.1.5	La technique de ré-excision	39
2.1.2	La mastectomie	39
2.1.2.1	La mastectomie radicale modifiée	39
2.1.2.2	La mastectomie avec conservation de l'étui cutané	40
2.1.2.3	La mastectomie sous-cutanée	40
2.1.3	La chirurgie de l'aisselle	40
2.1.3.1	Le curage axillaire	40
2.1.3.2	Le traitement chirurgical de l'aire mammaire interne	41
2.1.3.3	La technique du ganglion sentinelle	41
2.1.4	La reconstruction mammaire	42
2.1.4.1	Les méthodes	42
2.1.4.2	Les résultats	44
2.2	- Les stratégies thérapeutiques	45
2.2.1	Cancers intra-canalaires	45
2.2.1.1	Le traitement conservateur	45
2.2.1.2	La reprise chirurgicale en fonction des marges d'exérèse	45
2.2.1.3	La mastectomie	45
2.2.1.4	L'évaluation axillaire	46

2.2.1.5	La reconstruction mammaire.....	46
2.2.2	Cancers invasifs.....	46
2.2.2.1	Tumeur unifocale non inflammatoire : rapport taille tumorale / volume sein compatible avec conservation.....	46
2.2.2.2	Tumeur unifocale non inflammatoire : rapport taille tumorale / volume sein incompatible avec conservation....	47
2.2.2.3	Tumeurs bifocales.....	48
2.2.2.4	Tumeurs multicentriques.....	48
2.2.2.5	Tumeur centrale.....	48
2.2.2.6	Synthèse sur les indications de mastectomie.....	48
2.2.3	Traitement de l'aisselle.....	49
2.2.4	Cas particuliers.....	51
2.2.4.1	La chirurgie mammaire prophylactique.....	51
2.2.4.2	Le cancer du sein inflammatoire.....	51
2.2.4.3	Le cancer du sein chez la femme âgée.....	51
2.2.4.4	Traitement chirurgical des récidives.....	52
2.2.5	La reconstruction mammaire.....	52
3	- PRISE EN CHARGE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA PIECE OPERATOIRE ...	53
3.1	Examen extemporané.....	53
3.2	Prise en charge post opératoire de la pièce d'exérèse.....	53
3.2.1	Transmission de la pièce par le chirurgien.....	53
3.2.2	Conclusion standardisée pour le cancer du sein.....	54
3.2.2.1	Conclusion type carcinome invasif.....	54
3.2.2.2	Conclusion type carcinome in situ.....	55
3.2.3	Récepteurs hormonaux et HER2.....	55
4	- LA RADIOTHERAPIE.....	56
4.1	- Après traitement conservateur.....	56
4.1.1	Cancers infiltrants.....	56
4.1.1.1	Marges d'exérèse suffisantes.....	56
4.1.1.2	Marges d'exérèse insuffisantes.....	56
4.1.2	Carcinomes in situ.....	56
4.1.2.1	Marges chirurgicales suffisantes.....	56
4.1.2.2	Marges insuffisantes.....	57
4.2	- Après mastectomie.....	57
4.2.1	Cancers infiltrants en limites saines.....	57
4.2.2	Cancers non infiltrants.....	57
4.3	- Cas particuliers.....	57
5	- TRAITEMENT MEDICAL DES CANCERS DU SEIN M0.....	58
5.1	- Les moyens thérapeutiques en situation adjuvante.....	58
5.1.1	L'hormonothérapie.....	58
5.1.1.1	L'arrêt de la fonction ovarienne.....	58
5.1.1.2	Les Anti-œstrogènes.....	58
5.1.1.3	Les Inhibiteurs de l'aromatase (IA).....	58
5.1.2	La chimiothérapie.....	58
5.1.2.1	Les produits.....	58
5.1.2.2	Méthodologie d'administration de la chimiothérapie.....	58
5.1.2.3	Les traitements cibles (autres que l'hormonothérapie).....	59
5.2	- Les indications en situation adjuvante.....	59
5.2.1	Paramètres nécessaires pour la décision.....	59
5.2.1.1	Paramètres pronostiques :.....	59
5.2.1.2	Paramètres prédictifs de réponse à l'hormonothérapie:.....	59
5.2.2	Facteurs de décision thérapeutique.....	60
5.2.2.1	Les niveaux de risque (San Gallen 2007).....	60
5.2.2.2	Les niveaux d'hormonosensibilité(San Gallen 2007).....	61
5.2.3	Indications en situation adjuvante.....	61

5.2.3.1	Les indications en chimiothérapie	61
5.2.3.2	Le choix de la chimiothérapie.....	61
5.2.3.3	Les indications de l'hormonothérapie.....	62
5.2.3.4	Le choix de l'hormonothérapie.....	62
5.3	Les indications thérapeutiques en situation néo-adjuvante	63
5.3.1	Indications	63
5.3.2	Contre-indications	63
5.3.3	Moyens thérapeutiques	63
5.3.3.1	Chimiothérapie.....	63
5.3.3.2	Hormonothérapie	63
5.3.4	Evaluation et surveillance.....	63
5.3.5	Période adjuvante	64
6	- ANNEXES.....	65
6.1	ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM/UICC 6ème version.....	65
6.2	ANNEXE 2 : Aide à la constitution d'un CR standardisé : CARCINOME(S) INFILTRANT(S) (CI).....	69
6.2.1	Nombre de Tumeurs :	69
6.2.2	Taille (foyer principal infiltrant).....	69
6.2.3	Type Histologique.....	69
6.2.4	Grade Histopronostique	71
6.2.5	Emboles vasculaires	73
6.2.6	Berges d'exérèse sur pièce	73
6.2.7	Extension / multicentricité en cas de mastectomie	74
6.2.8	Ganglion sentinelle	75
6.2.9	Curage standard ou curage secondaire après procédure ganglion sentinelle	76
6.2.10	Réponse histologique après traitement néo-adjuvant	76
6.2.11	Récepteurs hormonaux (seuil de positivité fixé à 10%)	77
6.2.12	HER 2 neu	79
6.3	ANNEXE 3 : La consultation d'oncogénétique	83
6.3.1	La finalité des examens (1-3)	83
6.3.2	Les règles d'organisation (2-3)	83
6.3.3	Les indications de la consultation	83
6.3.4	L'évaluation du niveau de risque de cancer du sein héréditaire :	84
6.3.4.1	Aides au calcul de la probabilité (4).....	84
6.3.5	Les indications des tests génétiques.....	85
6.3.6	Modalités de prise en charge (4-5).....	85
6.3.6.1	La surveillance :	85
6.3.6.2	La prévention : la chirurgie prophylactique	86
6.4	ANNEXE 4 : Références.....	87
6.4.1	Références en Radiologie	87
6.4.2	Références en Chirurgie	87
6.4.3	Références en anatomie pathologique	88
6.4.4	Références médicales	91
6.4.5	Références d'Oncogénétique	93
6.5	ANNEXE 5 : Synthèse des évaluations des relecteurs :.....	94

1 - Quel bilan avant la chirurgie ?

1.1 - Bilan clinique

Il comporte:

- un interrogatoire: doit rechercher les facteurs de risque qui pourront conduire à proposer une consultation d'Oncogénétique (cf. annexe n°3 p.83)
- un examen clinique des seins évaluant :
 - La tumeur : taille, mobilité, topographie
 - Le volume mammaire,
 - L'état du revêtement cutané,
 - L'état du mamelon et de l'aréole.
 - Les signes inflammatoires :
 - inflammation limitée à une partie du sein,
 - inflammation diffuse du sein.
- La palpation des aires ganglionnaires, axillaires et sus claviculaires et zones péri mammaires : sillons sous mammaire, lignes axillaires externes, régions sous claviculaires prépectoraes.
- La recherche de points d'appel en faveur de localisations métastatiques.

1.2- Imagerie du sein

Toujours précédée par un examen clinique par le radiologue, partie intégrante de l'approche diagnostique : zone glandulaire, aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires.

1.2.1 La mammographie

1.2.1.1 Technique

- Examen standard de base, il doit être effectué sur des appareils numériques ou analogiques répondant aux critères de qualité édictés par l'AFSSAPS et contrôlés régulièrement.
- Pour les seins volumineux un potter 24 x 30 est nécessaire.
- Deux incidences systématiques sont réalisées : craniocaudale et oblique externe à 60° visualisant le sillon sous-mammaire avec projection du muscle pectoral jusqu'au milieu du sein.
- **En cas d'image douteuse:** des clichés en agrandissements centrés sur l'anomalie sont effectués.
- En cas de signal microcalcique: un cliché de profil strict est nécessaire associé à deux clichés orthogonaux en agrandissements centrés sur le ou les foyers de microcalcifications.
- **En cas de surveillance d'une anomalie,** des clichés utilisant les mêmes techniques d'agrandissement et d'incidences sont indispensables pour une véritable comparaison.
- Les radiographies précédentes, si elles existent, doivent être systématiquement confrontées.

1.2.1.2 Résultats : Classification ACR

Classification ACR (American College of Radiology) reprise par l'ANAES

ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires

- comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, aggrandissement de microcalcifications, échographie, etc.
- c'est une classification "d'attente", qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive

ACR 1 : mammographie normale

ACR 2 : anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire

- opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)
- ganglion intra mammaire
- opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie
- image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture
- macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.)
- microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques
- calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses

ACR 3 : anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée

- microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé
- petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie
- asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la graisse

ACR 4 : anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique

- microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et / ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales
- microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses
- microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses
- image(s) spiculée(s) sans centre dense
- opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqué, ou ayant augmenté de volume
- distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable
- asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)

ACR 5 : anomalie évocatrice d'un cancer

- microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées
- groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est

galactophorique

- microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité
- microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
- opacité spiculée à centre dense

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque.

La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image :

- une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée ACR 2,
- quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc.

1.2.2 Echographie

1.2.2.1 Indications

Examen complémentaire, non systématique, il doit être effectué de façon bilatérale avec sonde linéaire de haute fréquence (minimum de 7,5 MHz) sur échographe récent (< 7 ans).

Examen premier en cas de grossesse ou chez la femme jeune avant 30 ans. Devra être complété par une mammographie (avec protection ventrale plombée chez la femme enceinte) en cas d'anomalies cliniques et/ou échographiques suspectes.

Est réalisé en cas d'anomalie clinique sans signes mammographiques.

Sert à déterminer la nature liquidienne ou solide d'une opacité nodulaire et à caractériser une image mammographique douteuse.

Doit rechercher des lésions multifocales ou multicentriques occultes en cas d'image mammographique très suspecte dans des seins denses (BI-RADS 3-4). L'étude échographique des seins denses asymptomatiques est en cours d'évaluation (étude ACRIN 6666).

Exploration, indispensable dans le cadre d'un bilan carcinologique, des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires.

1.2.2.2 Résultats : Classification BIRADS échographique

Catégorie 0 : évaluation incomplète ; autres examens proposés

Catégorie 1 : examen négatif

Catégorie 2 : constatations bénignes à type de kystes simples, de ganglions typiques, d'adénofibromes inchangés

Catégorie 3 : anomalies probablement bénignes, avec contrôle à court terme proposé comme les masses solides circonscrites d'apparence bénigne : masse elliptique ou macro lobulée, plus large que haute, encapsulée

Catégorie 4 : anomalie suspecte dont la probabilité de malignité est élevée ; des prélèvements sont envisagés :

- 4a : 3 à 49% de malignité : BIRADS 3 moins un signe
- 4b : 50 à 89% de malignité

Catégorie 5 : presque certainement malignes > 90% ; des biopsies sont envisagées : lésions à contours spiculés, plus haute que large, hypo échogénicité marquée, halo hyper échogène, aspect branché, microlobulations, extension intracanalair, Micro calcifications.

Catégorie 6 : malignité prouvée, catégorie utilisée temporairement lors du bilan d'extension

1.2.3 Compte rendu des anomalies mammographiques et/ou échographiques et conduite à tenir

Le compte rendu des anomalies mammographiques et/ou échographiques détermine la conduite à tenir, et l'examen complémentaire le plus approprié à(aux) type(s) d'anomalie(s) est proposé.

La classification ACR/ BIRADS permet de déterminer la conduite à tenir :

- **ACR 1 et ACR 2** : stop
- **ACR 3** : anomalie probablement bénigne (VPP < 2%) nécessitant une simple surveillance ; des examens complémentaires ne seront réalisés qu'en cas de facteurs de risque (après consultation d'oncogénétique (cf. annexe n°3 p.83), une femme de 40 ans BRCA1+ qui a une mammographie ACR3 devrait bénéficier d'une biopsie ou d'imagerie complémentaire, grossesse, anxiété extrême, THS instauré ou souhaité, patient itinérante
- **ACR 4** : anomalies indéterminées ou suspectes (VPP de 20 à 70%) devant faire l'objet d'examens complémentaires diagnostiques
- **ACR 5** : anomalies très suspectes (VPP > 95%) nécessitant un diagnostic histologique si possible pré chirurgical.

En fonction de la classification la ou les techniques d'investigation les plus appropriées seront effectuées afin d'aboutir à un diagnostic histologique pré chirurgical dans 90% des cas.

1.2.4 L'IRM

Examen de deuxième intention : a une sensibilité et une VPN de 88% mais une spécificité et une VPP moyenne. Nécessite des indications correctement déterminées afin de diminuer le taux de faux positifs. Chez les patientes en activité génitale l'examen est réalisé en première partie de cycle (moindre imprégnation hormonale) et après arrêt du traitement hormonal substitutif depuis 1 mois chez les femmes ménopausées sous THS.

Basée sur l'étude de la vascularisation lésionnelle, une injection de produit de contraste type gadolinium est indispensable. Une analyse morphologique et cinétique de la prise de contraste doit être effectuée.

Le compte-rendu doit comporter les séquences effectuées, l'indication de l'examen et la classification ACR IRM déterminant la conduite à tenir.

1.2.4.1 Les indications après RCP reconnues consensuellement

- Suspicion de récurrence locale après un an post-thérapeutique, hors microcalcifications (macro biopsie).

- Métastases axillaires prévalentes et maladie de Paget avec bilan standard normal.
- Bilan d'extension locale après concertation pluridisciplinaire +++ avec impact significatif sur la prise en charge :
 - ➔ Suspicion de multifocalité ou multicentricité en imagerie standard (modification de prise en charge chirurgicale)
 - ➔ Suspicion d'envahissement pectoral ou pariétal thoracique
 - ➔ Cancer > 20 mm dans un sein dense
 - ➔ Cancer infiltrant dans un sein dense chez une patiente à haut risque
 - ➔ Cancer cliniquement ou histologiquement prouvé non visualisé ou non évaluable
 - ➔ Dissociation mammo-échographie de la taille tumorale
- Suivi sous chimio thérapie néoadjuvante
 - ➔ Bilan initial puis final en pré chirurgical si traitement conservateur envisagé
 - ➔ En cours de traitement : si suspicion clinique d'évolution ou en évaluation de la fonte tumorale dans le cadre de protocoles cliniques

1.2.4.2 Indications moins formelles

- Surveillance de femmes à risque génétique (dans le cadre de protocoles d'évaluation) nécessitant la possibilité de prélèvements histologiques diagnostiques des anomalies visibles uniquement en IRM (centres spécialisés)
- Suspicion de récidives rétro prothétiques après mastectomie reconstruction ou de rupture sous-capsulaire
- Anomalies radiologiques standard visibles sur une seule incidence ou dans le cadre d'asymétrie focale de densité
- Refus ou impossibilité de réalisation de prélèvements percutanés sur image suspecte.

1.2.4.3 Contre-Indications

- Patiente porteuse d'un pacemaker ou d'une prothèse de type expander
- Caractérisation d'une lésion détectée par les examens standard ayant fait la preuve de sa bénignité ou malignité.
- Suivi de seins denses sans facteurs de risque
- Recherche « systématique » de multifocalité ou multicentricité ou bilatéralité avec bilan standard correct et explicite, sans possibilité secondaire de prélèvement macro biopsique sous IRM en cas de localisations suspectes visibles seulement par cette technique (réservé aux centres spécialisés)
- Bilan de micro calcifications seules même avec diagnostic macro biopsique préalable (faux négatif élevé)

1.2.4.4 Classification BIRADS IRM

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

Ces catégories tiennent compte des analyses morphologique et cinétique de la ou des prises de contrastes

Analyse morphologique :

- Groupe 1 : VPP >90% : prises de contraste nodulaires à contours irréguliers et/ ou spiculés, en couronne, linéaires et ou arborescentes
- Groupe 2 : VPP de 5 à 90% : lésions nodulaires à contours réguliers, ronds ou bilobés, en plage
- Groupe 3 : Prise de contraste diffuse rendant l'analyse totalement aléatoire

Analyse cinétique

- Type I : « steady enhancement » rehaussement lent, progressif, continu plus de 2 mn après injection
- Type II : « en plateau » prise de contraste rapide avec un plateau 2 mn après injection
- Type III : « wash out » prise de contraste rapide avec décroissance rapide : VPP > 90

1.3- Prélèvements diagnostiques

1.3.1 Indications

Les prélèvements percutanés doivent être préférés à une biopsie chirurgicale.

La stratégie est basée sur l'analyse sémiologique des images, sur les recommandations de l'ANAES et sur la classification ACR BI RADS

Le bilan pré thérapeutique histologique par prélèvements percutanés concerne toute image suspecte:

- **certaines ACR3 « à risque »** : antécédents familiaux, surveillance difficile, avant mise en route d'un traitement hormonal substitutif.
- **tous les ACR4**,
- pratiquement **tous les ACR5** surtout si cela modifie la prise en charge thérapeutique.]
- pour les micro calcifications la biopsie pré chirurgicale doit être effectuée dans tous les cas où cela est possible.

1.3.2 Méthodes et résultats

- o Une information éclairée de la patiente est souhaitable (fiche standardisée si possible)
- o La fiche d'information complète pour l'anatomopathologiste doit préciser: les renseignements cliniques indispensables (age, indication de l'acte) types et nombre de prélèvements, localisation, classification ACR, exérèse complète ou non, mise en place d'un clip si exérèse complète du signal.
- o En cas de macro biopsie deux clichés orthogonaux sont effectués afin de confirmer l'exérèse des lésions et, dans ce cas, vérifier la position correcte du clip mis en place au décours du prélèvement.
- o La patiente est revue par le médecin réalisateur de l'acte dès qu'il est en possession du résultat histologique (8 à 10 jours maximum).

- Les résultats sont remis à la patiente, avec commentaires avisés post RPC en cas de lésions frontières, et conseil d'une conduite à tenir.
- En cas de dissociation radio histologie et après concertation pluridisciplinaire, un deuxième prélèvement doit être réalisé afin de guider de manière optimale le geste chirurgical.

1.3.2.1 Cyto ponction à l'aiguille fine : Méthode et résultat

Elle n'a d'indication que pour les kystes et ne peut en aucun cas servir de diagnostic histologique.

Très opératoire et cytologiste dépendante, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte (ACR 5) quand la réalisation d'une microbiopsie est impossible (délai de réalisation entraînant un retard préjudiciable) et qu'une technique de ganglion sentinelle est proposée.

La classification anatomopathologique des cytologies devra se faire de manière synthétique en fonction des recommandations Européennes :

- **C1: non contributif** : la cytologie est ininterprétable à cause d'artéfacts (écrasement, mauvaise fixation) , par la rareté des éléments cellulaires, ou uniquement hémorragique
- **C2: bénin** : le prélèvement ne contient aucun signe de malignité. Les caractéristiques de cette lésion peuvent être décrites dans le compte rendu : soit éléments cellulaires arrangés de manière régulière, avec des noyaux nus dispersés, soit pour les kystes cellules fantomatiques ou apocrines.
- **C3: atypies probablement bénignes** : aspects bénins associés à de rares atypies : polymorphisme nucléaire, perte de cohésions cellulaires, modifications cytoplasmiques ou nucléaires dues à un phénomène hormonal ou thérapeutique, ou une densité cellulaire anormale.
- **C4: suspect de malignité** : les aspects observés sont fortement évocateurs d'une lésion maligne, mais les éléments cellulaires sont soit rares soit altérés.
- **C5: Malin** : grande cellularité, dissociation cellulaire, agencements cellulaires irréguliers avec perturbation de l'architecture tridimensionnelle, nécrose et anomalies nucléaires correspondantes permettent d'affirmer la malignité.

1.3.2.2 Microbiopsie percutanée : Méthode et résultat (Tableau 1)

Conditions techniques :

- Utilise des aiguilles de 16 à 14 Gauge sur pistolet automatique avec 3 prélèvements si possibles par lésions après anesthésie locale.
- Examen réalisé sous échographie en cas de lésions individualisables par cette technique avec clichés visualisant l'aiguille dans la lésion sur 2 images orthogonales.
- Pour les micro calcifications, les micro biopsies ne sont réalisées qu'en cas de support tumoral échographique permettant de guider le prélèvement.
- Avec une sensibilité de 50 à 60% les micro biopsies sous stéréotaxie pour les micro calcifications ne sont pas recommandées et les macro biopsies sur table dédiée doivent leur être préférées.

- Toute lésion présentant des atypies doit faire l'objet d'une exérèse chirurgicale complémentaires (risque de sous estimation)

Le compte rendu histologique comportera :

1. Diagnostic de malignité
2. Type histologique le plus précis possible (OMS2003)
3. Grading histo-pronostique (Elston Ellis pour les invasifs)
4. Grade Recommandations Européennes pour les in situ . Préciser les néoplasies lobulaires de type 3 par une E-Cadherin
5. Evaluation des récepteurs hormonaux
6. Statut HER2 en particulier si traitement néoadjuvant envisagé.

Tableau 1 : Classification des biopsies selon recommandations Européennes.

L'absence de lésion (non représentative) est classée B1

Lesion	B2	B3	B4	B5
Métaplasie cylindrocubique	Simple	Atypique DIN1a		
Metaplasie apocrine	Simple	Atypique		
Hyperplasie canalaire	Simple (CK5/6 pos)	Atypique (HCA) DIN1b		
Néoplasie lobulaire		LIN1/LIN2		LIN3 pléomorphe
Cicatrice radiaire		Quelles que soient les atypies		
Papillomes	Microscopique simple et unique	Papillome central	Atypies marquées (>4mm)	
Carcinome in situ canalaire ou microinvasif			Très rares canaux	Canaux atteints représentatifs
Carcinome invasif			Eléments invasifs atypiques rares	Lésion invasive représentative

1.3.2.3 Macrobiopsie percutanée : Méthodes et résultats (Tableau 1)

- Utilise des aiguilles de 8 à 11 Gauge sous anesthésie locale.
- Doivent être réalisées, si possible, sur table dédiée (confort de la patiente et risque nul de malaise vagal.)
- 95% des indications sont représentées par les micro calcifications.
- Les opacités visibles en échographie pourront faire l'objet de macro biopsie (suspicion de papillome sur micro biopsie)
- Les distorsions architecturales et les images stellaires fines à centre clair sans traduction échographique sont exclues le plus souvent de cet examen en raison de difficulté technique d'identification lésionnelle et sont les seules indications chirurgicales diagnostiques

- Le nombre de prélèvements sera fonction de l'étendue du foyer : de 12 prélèvements significatifs (foyer inférieur à 5 mm) à 18 ou 24 en cas de superficie importante afin d'avoir un grand échantillonnage lésionnel
- En cas de foyers multiples, les plus suspects seront déterminés et au moins deux les plus opposés feront l'objet de prélèvements (modification du geste chirurgical)
- En cas de foyers bilatéraux, les prélèvements s'effectueront dans le même temps interventionnel.
- Des clichés des carottes biopsiques montrant la présence des microcalcifications sont systématiquement faits en fin de procédure.
- Les macrobiopsies sous échographie restent pour l'instant, dédiées aux pathologies bénignes (adénofibrome, papillome intra kystique) mais peuvent être utilisées en cas de dissociation radio-histologique.
- Les macrobiopsies sous IRM sont en cours d'évaluation et sont réalisés dans des centres spécialisés.

1.3.2.4 Conduite à tenir devant les lésions frontières type B3

a) Hyperplasies canalaire atypiques

Vérification chirurgicale nécessaire (risque de sous estimation de 0 à 26%)

En cas d'exérèse totale du foyer de calcifications, d'une faible représentativité des lésions atypiques dans quelques canaux et en l'absence de facteur de risque, une surveillance mammographique étroite biannuelle puis annuelle pendant 5 ans pourra être proposé après concertation pluridisciplinaire.

b) Néoplasies lobulaires

En cas de carcinome lobulaire in situ la reprise chirurgicale est indispensable surtout en association avec d'autres lésions à risque

En cas d'hyperplasie lobulaire atypique en fonction de l'étendue des lésions et de l'ablation complète du foyer lésionnel une surveillance étroite mammographique peut être proposée après décision pluridisciplinaire

c) Cicatrices radiaires

Reprise chirurgicale sauf si découverte fortuite sans relation avec le signal radiologique ayant fait réaliser le prélèvement

d) Lésions papillaires

Reprise chirurgicale si associées à d'autres facteurs de risque histologique sinon surveillance étroite

**Tableau II : Risques relatifs de développer un cancer invasif devant des lésions bénignes
(type B3)**

Ancien terme	OMS2002	RR isolément	RR aggravé /association
Metaplasie cylindrocubique Sans atypies	Idem	< 2	Encore peu étudié
Hyperplasies simples	Idem	< 2	age < 29ans RR=1.96 age > 40 RR= 1.2 avec AFKS*
Metaplasies cylindrocubiques Avec atypies	DIN1 a Flat epithelial atypia	Non quantifié	Assoc. Possible avec néopl. lobulaire ou ADK tubuleux
Hyperplasies canalaire atypiques	DIN1b	>=4	Augmente fortement avec les AFKS
Carcinome canalaire in situ grade1	DIN1 C	8-10	Augmente fortement avec les AFKS*
Hyperplasie lobulaire atypique	Neopl. lobulaire grade1-2 LIN1-2	6-10	Homo ou controlatérale, canaire et lobulaire
Carcinome lobulaire in situ	LIN3	6-10	Risque homolatéral prédominant en lobulaire
Cicatrice radiaire	Radial scare	1.8-2	Augmente avec la présence d'atypies RR=5.8
Papillomes	Simple	2.04	Multiplés RR=3.11 Avec Atypies RR=5.11 Multiplés et atypies RR= 7

*AFKS = antécédent familial de cancer du sein .

1.4- Bilan d'extension

Recherche d'une atteinte métastatique synchrone dont le risque est fonction du stade de la maladie.

Tumeurs peu évoluées(T1 T2 N0 N1) : risque < 2% pour méta osseuses et à 0,5% pour les métastases hépatiques ou pulmonaires.

Peuvent se discuter :

Scintigraphie osseuse en préopératoire chez les patientes de stade T2 N1 et plus

Un bilan hépatique et pulmonaire si envahissement ganglionnaire clinique

Pas d'études sur l'intérêt d'un TEP scan et des marqueurs biologiques (CA15-3)

1.5- Repérage pré-opératoire

- Permet de guider le geste chirurgical
- Concerne essentiellement les lésions infra cliniques.
- La mise en place d'un fil guide métallique de manière invasive est recommandée.
- Le trajet le plus court à la lésion doit être privilégié.

1.5.1 Par stéréotaxie

Concerne les micro calcifications essentiellement et certaines opacités de petite taille non localisés en échographie dans un sein volumineux et gras.

1.5.2 Par échographie

- Sous contrôle échographique, en position chirurgicale, l'extrémité de l'aiguille sera amenée au contact de la lésion et le fil guide libéré.
- Deux clichés orthogonaux seront réalisés afin de contrôler le bon positionnement du repère métallique qui doit se situer à moins de 1 cm de la ou des lésions à biopsier et les clichés seront confiés au chirurgien
- Une radiographie de la pièce opératoire en cas de microcalcifications avec clips et fils de repères est indispensable afin d'identifier la nécessité ou non de recoups chirurgicales.

2 – Prise en charge chirurgicale des cancers du sein non métastatiques

La chirurgie du cancer du sein doit répondre à quatre objectifs :

- Affirmer le diagnostic ou le confirmer après un prélèvement préopératoire pathologique.
- Recueillir les éléments pronostiques au niveau tumoral et axillaire.
- Participer seule ou avec la radiothérapie au traitement loco régional.
- Reconstruire le sein opéré.

2.1 - Les méthodes chirurgicales

2.1.1 La chirurgie conservatrice

2.1.1.1 Les incisions

L'incision directe en regard de la tumeur permet une exérèse complète monobloc, des recoups si nécessaire et un remodelage glandulaire aisé.

Dans la moitié supérieure du sein, une incision arciforme horizontale permet de rendre celle-ci moins visible.

L'incision péri aréolaire est indiquée pour les tumeurs qui ne sont pas trop éloignées de l'aréole. Elle peut-être complétée par un trait de refend radiaire pour faciliter le geste glandulaire ou prolongée selon un schéma type « batwin » pour les tumeurs des quadrants supérieurs (ce qui évite la présence d'une incision même arciforme dans le décolleté).

Dans la partie inférieure du sein, **l'incision peut être radiaire ou alors volontiers sous mammaire**, lorsque la lésion est proche du sillon.

Enfin, dans la partie la plus externe, **l'incision peut être déportée vers l'aisselle** (voie sous mammaire externe).

De toute façon, **l'exérèse cutanée** n'est indiquée que pour les tumeurs adhérentes à la peau ou très superficielles, et dans tous les cas lorsqu'il existe une rétraction cutanée. (une exérèse cutanée peut cependant se justifier pour réadapter un étui cutané trop large après une exérèse glandulaire importante)

D'autres incisions s'inscrivant dans des schémas de **mammoplasties** peuvent être utilisées

2.1.1.2 L'exérèse glandulaire

L'exérèse enlève la glande de l'espace sous-cutané au plan du pectoral et autour de la tumeur (berges latérales) en réséquant une quantité suffisante de glande avoisinante pour que la résection tumorale soit macroscopiquement complète. La taille de l'exérèse est adaptée au volume que l'on veut enlever, en fonction de la taille de la tumeur et de la marge macroscopique qu'on a décidé de prendre.

Certaines équipes effectuent systématiquement une recoupe orientée des berges avec parfois une analyse extemporanée mais cette attitude reste controversée.

Pour optimiser l'étude anatomopathologique des berges de l'exérèse, il est impératif que le chirurgien, sans ouvrir la pièce opératoire, l'oriente dans les trois dimensions de l'espace (cf. Chapitre de prise en charge de la pièce opératoire). Le repérage permet de savoir où doit porter une éventuelle résection complémentaire. Si elle est effectuée, celle-ci doit encore être repérée pour les mêmes raisons que précédemment (côté adjacent à la tumeur par exemple). Des clips seront mis systématiquement en fin d'intervention pour marquer les berges d'exérèse glandulaire dans le sein en place afin, notamment, de guider la surimpression radiothérapique ou une éventuelle reprise chirurgicale.

2.1.1.3 Le remodelage glandulaire

Quelle que soit la technique de l'exérèse glandulaire, une reconstruction soignée de la glande restante doit être réalisée dès lors que l'exérèse glandulaire provoque une déformation visible en fin d'intervention. Pour cela il convient, de mobiliser la glande restante de part et d'autre du defect en libérant de ses attaches sous-cutanées (avec en particulier décollement en arrière de la PAM et/ou du plan musculaire). La glande sera alors suturée pour combler le défaut glandulaire. L'hémostase doit être soignée, mais le drainage est facultatif (de type non aspiratif ou aspiratif). La peau est suturée de préférence par un surjet intradermique avec un fil fin à résorption lente.

Cas particulier des tumeurs centrales

Pour les tumeurs centrales, la conservation autrefois proscrite est actuellement admise, car une exérèse carcinologique satisfaisante peut être obtenue au prix de l'ablation en monobloc de la plaque aréolo-mamelonnaire pour une tumeur superficielle ou sans exérèse de la plaque aréolo mamelonnaire (conservation de la PAM en cours d'évaluation) pour une tumeur profonde. On conserve ainsi le volume mammaire, et si la patiente le souhaite, seule la plaque aréolo-mamelonnaire sera reconstruite ultérieurement.

2.1.1.4 La chirurgie des lésions infra-cliniques

Elles nécessitent :

- **un repérage préopératoire systématique** (cf. Référentiel radiologie) qui facilite l'obtention de la lésion dès la première exérèse. Ceci améliore donc les résultats esthétiques en diminuant le nombre des exérèses itératives.
- **une radiographie de la pièce opératoire** qui est indispensable pour les lésions non palpables sur la pièce, (exception faite des lésions exclusivement echo visibles) donnant lieu à un compte-rendu radiologique.
- **l'examen extemporané** : impératif en cas de lésion palpable sur la pièce et de taille jugée suffisante par l'anatomo-pathologiste.

Dans les autres cas, l'extemporanée garde son intérêt pour vérifier la présence du repérage ou de sa trace s'il s'est désolidarisé, l'impact éventuel d'une biopsie pré opératoire, attestant le bon ciblage de l'exérèse et diminuant le taux des réinterventions .

2.1.1.5 La technique de ré-excision

Lorsque la résection n'est pas passée en tissu sain ou si les marges d'exérèse sont insuffisantes et que ce résultat n'est connu que secondairement, une ré intervention devient nécessaire.

Cependant si l'exérèse a porté sur toute l'épaisseur de la glande, ce qui est recommandé (c'est-à-dire de la peau ou de l'espace sous-cutané au plan pectoral), l'insuffisance des marges justifiant une reprise chirurgicale ne s'envisage que pour les berges latérales.

Le choix se situe entre ré excision et mastectomie, en fonction notamment des possibilités techniques d'une nouvelle chirurgie conservatrice et de l'importance des lésions résiduelles attendues (intensité de l'atteinte des berges notamment).

En cas de reprise conservatrice, le chirurgien se guidera (sur les indications des comptes rendus histologiques, sur l'induration post-opératoire et sur une éventuelle mammographie en cas de micro calcifications résiduelles). Lorsqu'on prévoit des lésions résiduelles minimales, ou dans le doute, cette ré excision sera proposée en informant la patiente d'une éventuelle mastectomie dans un troisième temps selon les résultats histologiques définitifs.

Par contre, lorsqu'on peut prévoir des lésions résiduelles étendues, notamment en cas de micro calcifications, ou lorsque la taille du sein ne le permet pas, la mastectomie doit être proposée.

2.1.2 La mastectomie

2.1.2.1 La mastectomie radicale modifiée

L'incision : conditionnée par la taille et la situation de la tumeur, l'incision doit permettre une exérèse cutanée emportant la PAM, l'excédent cutané pour que la peau thoracique soit ensuite à plat (faciliter l'appareillage externe) mais sans tension, et éventuellement la peau envahie par la tumeur et les cicatrices antérieures .

L'ablation de la glande : elle doit être totale. Après incision cutanée, il convient de réaliser un décollement glandulo-sous-cutané au plus près de la peau au niveau des crêtes de Duret. La dissection est poussée en haut jusqu'à 2 cm en dessous de la clavicule, en bas au-dessous du sillon sous mammaire, en dedans à 1 cm du bord sternal. On réalise ensuite un décollement glandulo-pectoral de dedans en dehors et de haut en bas en respectant l'aponévrose musculaire. Lorsque la tumeur est adhérente au pectoral, on réalise une large résection biopsique en regard de l'adhérence.

La suture cutanée et le drainage : la suture sous-cutanée se fait par des points séparés en cas de tension importante ou par un surjet intradermique avec un fil à résorption lente après un plan sous-cutané avec des points inversants. Un ou deux drains aspiratifs sont mis en place.

2.1.2.2 La mastectomie avec conservation de l'étui cutané

Elle consiste à réaliser une mastectomie totale en conservant le maximum de peau.

L'incision passe donc à proximité de l'aréole permettant l'ablation d'un minimum de peau.

Cette technique n'est à utiliser qu'en cas de reconstruction immédiate en l'absence d'atteinte macroscopique. Cependant, cette technique pose deux problèmes :

- Augmentation du risque de nécrose des lambeaux cutanés qui sont plus étendus.
- Risque potentiel d'augmentation de récurrences locales

2.1.2.3 La mastectomie sous-cutanée

Elle consiste à réaliser l'exérèse de la glande mammaire à l'exception de la région aréolaire et rétro aréolaire, permettant ainsi la conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire. De par la préservation de ce tissu glandulaire, la place de cette intervention dans le traitement du cancer infiltrant du sein reste très controversée. Elle l'est encore plus dans les carcinomes canaux in situ où le risque d'invasion des galactophores terminaux est important. Cette mastectomie sous-cutanée ne peut donc être proposée dans le cancer du sein qu'il soit infiltrant ou non.

2.1.3 La chirurgie de l'aisselle

2.1.3.1 Le curage axillaire

L'incision

En cas de traitement conservateur, il est préférable pour des raisons esthétiques d'effectuer aussi souvent que possible une incision séparée de celle de la tumorectomie.

L'incision peut être horizontale à deux travers de doigt du pli de l'aisselle ou verticale juste en arrière du grand pectoral.

La technique

L'exérèse consiste en l'ablation de toute l'atmosphère cellulo-ganglionnaire entre les limites anatomiques de la région :

- le muscle grand dentelé et son nerf en dedans,
- le bord externe du muscle grand dorsal en dehors,
- le bord inférieur de la veine axillaire en haut,
- en bas, la division du pédicule thoraco-dorsal entre ses branches pour le grand dorsal et sa branche pour le dentelé

Afin d'obtenir un évidement de qualité, c'est-à-dire contenant **au moins 10 ganglions**, il convient d'effectuer un évidement axillaire remontant en arrière du petit pectoral.

Les techniques visant à diminuer les séquelles

Plusieurs techniques ont été proposées :

- respect du nerf perforant du second espace intercostal pour préserver la sensibilité de la face interne du bras.
- respect de la veine mammaire externe pour diminuer l'œdème du sein conservé.

2.1.3.2 Le traitement chirurgical de l'aire mammaire interne

Il est non préconisé en standard et reste du domaine de l'évaluation

2.1.3.3 La technique du ganglion sentinelle

Techniques d'identification des ganglions sentinelles :

Colorimétrie

- Comment : injection de 2 ml de bleu patenté lors de l'intervention sous AG en intradermique et sous cutané superficiel
- Quand : injection immédiatement avant l'exérèse de la T du sein et massage doux pendant quelques minutes
- Site d'injection : péri aréolaire vers le quadrant concerné par la tumeur , péri tumoral superficiel et /ou péri tumoral profond)
- Effets secondaires : risque de réaction allergique et rémanence du bleu pendant plusieurs semaines (décrit jusqu'à plus d'un an).

Méthode isotopique

Comment ? : 4 injections de 0,1ml (vol. total de 0,4ml) de colloïdes de sulfure de rhénium (nanocis) marqués à 0,25mCi Tc99m chacune (soit 1mCi ou 37 MBq au total)

Quand ? : injection la veille ou le matin de l'intervention, dans le service de médecine nucléaire

Site d'injection : 4 injections intradermiques péri aréolaires ou dans le quadrant de la tumeur, puis injections intra parenchymateuses péri tumorales, puis massage doux pendant 5 mn. Si lésion unique : injection péri tumorale superficielle et profonde ou péri aréolaire. Si lésions multiples ou diffuses : injection péri aréolaire.

Scintigraphie préopératoire : intérêt de visualiser le nombre de GS fixant axillaires et leurs sites, un éventuel drainage vers les chaînes mammaires extra-axillaires Elle facilite le temps d'identification per opératoire mais n'a pas d'influence sur le taux d'identification et le taux de faux négatifs.

Effets secondaires : Radioprotection (dosimétrie pour le chirurgien lors de l'intervention = indétectable au thorax et <2,5µSv/h aux doigts au contact de la tumeur, calcul fait par le radio physicien). Radio exposition extrêmement faible tant pour la patiente que pour le personnel.

Combinaison des méthodes

Intérêt : augmentation du taux d'identification et diminution du taux de faux négatifs.

La méthode isotopique seule se justifie en cas de notion d'allergie.

Per opératoire :

- Incision axillaire dirigée et limitée grâce à l'utilisation d'une sonde manuelle de détection des radiations γ

- prélèvement facilité en suivant les canalicules bleus et remontant au plus loin le long du canal afférent et détection sonore et chiffrée du ou des ganglions marqués et visuellement colorés en bleu exérèse des GS du 1er relais très fixant et du 2ème relais fixant $< 50\%$ et $> 10\%$ du plus fixant palpation et exérèse de(s) ganglions augmentés de volume visibles et/ou palpables

Chaque ganglion est numéroté avec les précisions suivantes : l'intensité de fixation (nombre de coups/seconde), l'intensité de coloration 0, +, ++, +++ et le siège.

Indications du diagnostic pré opératoire avant la réalisation du GS

un diagnostic histologique pré opératoire est recommandé avant la réalisation d'une procédure de ganglion sentinelle

Apprentissage

Le nombre de cas minimum à réaliser pour valider l'apprentissage était de 50 cas parmi lesquels le GS ou les ganglions du curage mettent en évidence un envahissement ganglionnaire avec un taux d'identification de 90% au moins et un taux de Faux Négatifs $\leq 5\%$ (nombre de cas GS < 0 et curage positif/nombre de cas avec atteinte ganglionnaire GS et curage).

La formation initiale des chirurgiens inclut maintenant leur apprentissage à cette technique (comme les autres techniques chirurgicales).

2.1.4 La reconstruction mammaire

Il est licite de proposer une reconstruction mammaire chaque fois que la patiente, réellement informée sur ses modalités, ses contraintes et ses limites le désire .

La reconstruction mammaire dont le but est d'aider la femme, doit cependant être intégrée dans un plan de traitement cohérent et multidisciplinaire. Outre le choix d'une technique le moment de cette reconstruction reste un élément de discussion.

La reconstruction après mastectomie comprend la reconstruction du volume mammaire, puis celle de la plaque aréolo-mamelonnaire et d'éventuels gestes de symétrisation 3 à 6 mois plus tard.

2.1.4.1 Les méthodes

La reconstruction par prothèse sous pectorale

Solution la plus simple, elle nécessite des tissus de bonne qualité et en quantité suffisante.

Ses inconvénients : les coques péri prothétiques (15 - 20 %, et plus s'il est réalisé une radiothérapie, prothèses en place), la nécessité de symétrisation controlatérale (50%)

La reconstruction par expansion tissulaire

La distension progressive de la peau thoracique et du muscle grand pectoral est obtenue grâce à l'implantation d'une prothèse d'expansion qui sera gonflée sur 2 à 3 mois jusqu'au volume souhaité : elle est ensuite remplacée par une prothèse définitive.

Contraintes : nécessité de tissus locaux de bonne qualité, donc contre-indication relative de la technique en cas d'irradiation pariétale et contre-indication absolue en cas de curiethérapie.

Inconvénients : technique nécessitant plusieurs temps opératoires.

La reconstruction par lambeau musculo-cutané

Elle est obligatoire chaque fois qu'une prothèse ne permet pas d'obtenir un résultat satisfaisant du fait d'un déficit cutané ou musculaire quantitatif, ou du fait d'un déficit qualitatif avec des tissus locaux de mauvaise qualité (irradiation antérieure).

Plusieurs possibilités techniques :

- lambeau de grand dorsal , technique très sûre :

Classiquement il est nécessaire d'associer une prothèse dans 90 % des cas du fait du faible volume du lambeau : il y a donc cumulation des inconvénients des prothèses et du lambeau (cicatrice, différence de couleur cutanée). Actuellement, la technique peut être améliorée (grand dorsal autologue) en prélevant une palette cutanéograsseuse plus large et en prélevant la graisse sur toute la surface du muscle ce qui augmente le volume transféré et permet de se passer de prothèse; mais un tissu adipeux important est nécessaire : c'est une bonne alternative en cas de contre indication au tram mais la complication fréquente est la lymphocèle avec nécessité de ponctions itératives.

- reconstruction par TRAM (lambeau myo-cutané de grand droit de l'abdomen)

Les avantages sont certains : abondance des tissus qui ont une couleur et une texture proche de celles du sein permettant une reconstruction proche du naturel qui donne les meilleurs résultats esthétiques; bénéfice concomitant de l'abdomino-plastie.

Inconvénients : technique délicate, intervention longue, hémorragique, convalescence prolongée, risque de nécrose partielle de 5 à 25 %, avec séquelles fonctionnelles d'impact variable sur la qualité de vie à mettre en balance bénéfice/risque avec les buts d'une chirurgie reconstructrice

- lambeaux libres,

Tram libre, lambeau fessier inférieur. Les avantages sont proches du TRAM mais la technique est plus complexe, délicate et risquée (microchirurgie). Il faut la réserver aux cas difficiles, en particulier en situation de rattrapage à des équipes expertes.

La plastie du sein controlatéral

Elle est faite immédiatement ou secondairement, si nécessaire

La reconstruction aréolo-mamelonnaire

Elle est faite secondairement par tatouage ou greffe de l'hémi mamelon ou autoplastie locale.

La reconstruction après traitement conservateur

Des mauvais résultats esthétiques après traitement conservateur se retrouvent dans 15% des cas du fait :
d'une asymétrie mammaire, sa correction implique une réduction controlatérale avec cure de ptôse pour symétrisation :

- d'une rétractation cicatricielle en particulier en cas d'incision supéro-externe prolongée par l'incision axillaire. La prévention de la bride passe par la réalisation d'une incision axillaire séparée, la correction de la rétraction par une plastie en z ou un lambeau local.
- d'une désorientation aréolo-mamelonnaire : On peut la prévenir par une mammoplastie lors du traitement conservateur en cas de sein volumineux et de résection importante (techniques d'oncoplastie) surtout pour les lésions des quadrants inférieurs à l'origine des déformations les plus importantes : les résultats esthétiques obtenus sont bons.

Si la patiente désire garder son sein, la mammoplastie sur sein irradié est contre indiquée, (nécrose locale) de même que les prothèses sous cutanées (risques associés d'infection et de nécrose). Le lambeau de grand dorsal est utilisable si le volume à combler est modéré, sinon il faut recourir au TRAM.

Si la patiente demande l'exérèse de la glande résiduelle ou en cas de lésions radio dystrophiques majeures, la mastectomie avec reconstruction immédiate par lambeau de grand dorsal ou par TRAM est la solution la mieux adaptée.

2.1.4.2 Les résultats

La reconstruction après mastectomie

Elle ne favorise ni ne gêne la détection de récurrence locale. Le taux final de satisfaction est supérieur à 90 %. Les échecs se retrouvent chez les patientes peu ou mal informées qui n'avaient pas compris les buts et les limites de la reconstruction et chez celles ayant une coque péri prothétique marquée.

La meilleure qualité esthétique de reconstruction est obtenue par les lambeaux mais avec un confort fonctionnel moindre (symptomatologie du site donneur).

La reconstruction partielle après traitement conservateur

Elle permet l'assouplissement du sein grâce au lambeau qui ne gêne pas la surveillance radio clinique de la glande restante. Le risque de récurrence n'est pas modifié.

Le taux de satisfaction finale est proche de 90 % si les limites de la technique sont respectées (en particulier pour le lambeau du grand dorsal)

2.2-Les stratégies thérapeutiques

De façon optimale, la décision de prise en charge doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire avec radiologues, chirurgiens, anatomopathologistes

2.2.1 Cancers intra-canalaires

2.2.1.1 Le traitement conservateur

Un traitement conservateur doit être proposé chaque fois que possible à la patiente. (Une biopsie préopératoire à visée diagnostique est recommandée par prélèvements percutanées chaque fois que cela est réalisable.)

Il est contre-indiqué dans les situations suivantes :

Sein irradié précédemment ;

Existence de plusieurs lésions ne pouvant être enlevées en monobloc avec des berges saines et un résultat esthétique satisfaisant

Lorsque l'exérèse de la totalité de la lésion peut être effectuée en limites saines, il n'y a pas de taille limite pour accepter le traitement conservateur, en particulier lorsque le chirurgien a la formation nécessaire pour proposer à la patiente des techniques d'Oncoplastie permettant d'obtenir un résultat esthétique correct dans les résections larges.

Le but de la chirurgie conservatrice est d'obtenir des marges saines supérieures ou égales à 5 mm.

2.2.1.2 La reprise chirurgicale en fonction des marges d'exérèse

Lors de l'obtention de l'histologie définitive, il est convenu de ne pas réaliser de reprise chirurgicale sur les limites superficielles et profondes si la zonectomie a été effectuée de la profondeur à la superficie.

La reprise chirurgicale sur les marges latérales :

supérieure ou égale à 5 mm, pas de reprise,

inférieure ou égale à 2 mm, reprise chirurgicale,

entre 2 et 5 mm, elle est recommandée avec discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, au cas par cas selon les autres facteurs inhérents à la patiente et à la tumeur.

La reprise chirurgicale sera proposée systématiquement en cas de marges non saines après chirurgie conservatrice, par une nouvelle chirurgie conservatrice si cela est réalisable, sinon par mastectomie.

2.2.1.3 La mastectomie

La mastectomie sera proposée de première intention :

- lorsqu'il existe des micro calcifications diffuses multicentriques, après expertise biopsique.

- s'il existe une demande de la patiente qui doit être informée de la possibilité de reprise chirurgicale différée en cas de limites non saines ou insuffisantes et de la possibilité de récurrence locale plus élevée en cas de chirurgie conservatrice / radiothérapie que de mastectomie.

Certains arguments doivent faire discuter en RCP une mastectomie par rapport à un traitement conservateur, par exemple :

- jeune âge
- forme micro papillaire
- existence d'un contexte familial.

Risque de récurrence homolatéral. Le choix entre tumorectomie et mastectomie peut être orienté de manière différente par les médecins ou par les patients selon leur risque (l'obtention de cette information est réalisée au mieux dans les consultations d'oncogénétique (cf. annexe n°3 p.83)

2.2.1.4 L'évaluation axillaire

Il n'y a pas d'évidement axillaire nécessaire en cas de cancer intra-canalair strict.

L'évidement axillaire est recommandé lorsqu'il existe des foyers de carcinome micro infiltrant (risque de pN+ d'environ 10%).

Dans quelles situations peut-on proposer une évaluation ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle lorsqu'un carcinome intra-canalair a été diagnostiqué lors des biopsies préopératoires ? (Risque élevée de micro invasion occulte ou d'invasif de petite taille sur la pièce histologique définitive) :

- si une mastectomie est prévue dans la prise en charge chirurgicale de première intention, pour ne pas « se couper les ponts »
- si la taille du cancer intra-canalair estimée est supérieure à 30 mm,
- s'il s'agit d'un cancer intra-canalair de haut grade,
- il existe une suspicion de micro invasion radiologique et/ou histologique sur le bilan pré chirurgical

2.2.1.5 La reconstruction mammaire

Une reconstruction mammaire immédiate doit être proposée en cas de décision de mastectomie.

Dans tous les cas il sera réalisé :

- Une information la plus complète et éclairée de la patiente,
- Une mammographie post-opératoire en cas de chirurgie conservatrice.

2.2.2 Cancers invasifs

La notion de taille inférieure ou égale à 30 mm initialement retenue dans les différents référentiels pour orienter vers un traitement conservateur ou radical n'est plus retenue.

La décision chirurgicale reposera essentiellement sur le rapport TT/VS = rapport de la taille tumorale sur le volume du sein. Quelque soit la décision retenue, la patiente doit être informée qu'elle pourra subir plusieurs interventions.

2.2.2.1 Tumeur unifocale non inflammatoire : rapport taille tumorale / volume sein compatible avec conservation

On s'orientera vers :

- **un traitement conservateur** pouvant intégrer des techniques d'oncoplastie si nécessaire.
- **une mastectomie** s'il existe une contre-indication à une radiothérapie post-opératoire, ou en cas de souhait de la patiente.

La chirurgie de la tumeur doit être suffisamment large pour obtenir des marges d'exérèse saines (standard)*, **Le repérage du lit tumoral** initial par un clip sur la face profonde de la loge de tumorectomie est recommandé afin de guider une éventuelle reprise chirurgicale ou une surimpression de radiothérapie.

La prise en charge de la pièce chirurgicale doit obéir aux contraintes décrites dans le chapitre : [_3- Prise en charge anatomopathologique de la pièce opératoire_p.53_](#)

Les reprises différées du lit tumoral, sont indiquées en cas de limites d'exérèse non saines lors d'une première intervention conservatrice et si le ratio volume TT/SV est compatible avec cette reprise conservatrice.

Les interventions avec procédé oncoplastique : elles sont essentiellement indiquées lorsqu'une exérèse conservatrice simple permet l'obtention de limites d'exérèse saines mais ne permet pas un résultat cosmétique satisfaisant. Ces techniques sont en cours d'évaluation. Elles ne peuvent être réalisées que par des équipes entraînées et évaluant le résultat oncologique et cosmétique. Les indications seront évaluées en RCP pré chirurgicale.

*Limites d'exérèse des tumeurs infiltrantes

- Lorsque les limites latérales sont :
 - ≤ à 2 mm une reprise chirurgicale est indiquée
 - ≥ à 5 mm pas de reprise nécessaire
 - entre 2 et 5 mm discussion en RCP au cas par cas selon des facteurs inhérents à la patiente et à la tumeur
- Lorsque les **limites superficielles** et profondes sont ≤ à 5mm, si il existe un plan de clivage chirurgical entre le plan superficiel ou profond de la tumeur et que la zonectomie a été réalisée de façon réglée du plan pectoral au plan sous cutané, il n'est pas nécessaire d'effectuer une reprise chirurgicale.

2.2.2.2 Tumeur unifocale non inflammatoire : rapport taille tumorale / volume sein incompatible avec conservation

Les deux options thérapeutiques sont mastectomie ou thérapeutiques d'induction :

- **La mastectomie** (cf. page suivante)

- **Les thérapeutiques d'induction : chimiothérapie ou hormonothérapie néo-adjuvante** : l'objectif est la possibilité éventuelle d'un traitement conservateur en cas de tumeur de gros volume incompatible avec une chirurgie conservatrice d'emblée.

L'indication est retenue après :

- Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- bilan pré thérapeutique comportant une IRM mammaire si possible, une mammographie et échographie mammaire
- une biopsie tumorale avec étude des facteurs histopronostiques, récepteurs hormonaux et CHERB2 et si possible mise en place d'un clip de repérage dans la tumeur lors de cette biopsie.
- un bilan d'extension des métastases à distance
- un bilan pré chimiothérapique.

- une information éclairée et un accord de la patiente qui est prévenue du risque de mastectomie en cas de réponse insuffisante, au décours de la première intervention en cas de limites non saines et du risque plus élevé de récurrence locale (10 à 15%).

La chirurgie après chimiothérapie néo-adjuvante respecte les mêmes règles que la chirurgie conservatrice de première intention (unifocalité, marges d'exérèses saines, résultat esthétique correct).

- **l'IRM** est systématiquement demandée en fin de chimiothérapie afin d'évaluer au mieux la fonte tumorale et l'unifocalité.

- **Un marquage du site tumoral initial** est souhaitable (mise en place d'un clip au niveau tumoral dès qu'une réponse franche est perçue, repérage cutané, ou au minimum un schéma initial détaillé),

- La chimiothérapie néo-adjuvante ne concerne pas le cancer lobulaire,

- **La re-évaluation en cours de traitement** peut conduire à un changement de protocole thérapeutique (mastectomie sur avis pluridisciplinaire).

2.2.2.3 Tumeurs bifocales

Le traitement conservateur est possible si :

- la patiente est informée des risques plus élevés de récurrence locale

- il n'existe pas d'autres localisations à l'IRM

- les marges d'exérèse sont saines

- selon le type histologique et les lésions associées (à discuter en RCP).

2.2.2.4 Tumeurs multicentriques

Le Standard reste la mastectomie radicale modifiée.

Cas particuliers après discussion de RCP = tumorectomies multiples.

2.2.2.5 Tumeur centrale

Le Standard est le traitement conservateur avec conservation de la plaque aréolo mamelonnaire si la distance entre la tumeur et la plaque est suffisante pour l'obtention de limites saines ≥ 5 mm

En Option ou en cas de grosse tumeur une mastectomie radicale modifiée ou une oncoplastie sera proposée

2.2.2.6 Synthèse sur les indications de mastectomie

La technique de référence reste la **mastectomie radicale modifiée**.

Les mastectomies sous-cutanées sont à proscrire dans cette indication.

La réalisation d'une mastectomie pour cancer infiltrant doit être systématiquement précédée d'un bilan d'extension général afin de ne pas mutiler inutilement les patientes métastatiques.

Les indications habituelles de mastectomie :

- patiente ne souhaitant pas conserver son sein,

- ratio TT/VS non compatible avec une conservation et refus de thérapeutique d'induction

- contre-indication à une radiothérapie post-opératoire,

- tumeur multicentrique ou pluri focale,

- certaines tumeurs centrales ou rétro aréolaires de gros volume ;

- un écoulement mamelonnaire en rapport avec une tumeur située à distance,
- une maladie de paget associée à une tumeur située à distance,
- les tumeurs avec limites d'exérèse non saines après une chirurgie conservatrice initiale (et reprise par nouvelle chirurgie conservatrice non réalisable)

D'autres facteurs peuvent à un moindre degré orienter vers une mastectomie :

- le type histologique lobulaire infiltrant,
- une extension intra-canalair,
- la présence de LIN 3 importante,
- le jeune âge,
- antécédents personnels de cancer controlatéral avec mastectomie,
- antécédents familiaux de cancer du sein.

Ne sont pas obligatoirement une contre-indication au traitement conservateur :

- les tumeurs de plus de 30 mm,
- les tumeurs bifocales,
- les tumeurs centrales,
- les tumeurs avec atteintes cutanées limitées,
- la maladie de Paget
- les limites d'exérèse non saines en LIN1 LIN2.

Toutes ces indications seront évaluées en RCP.

2.2.3 Traitement de l'aisselle

Le curage axillaire reste à ce jour un standard pour tout cancer du sein infiltrant :

Un évidement optimal doit comporter un minimum de 10 ganglions.

L'objectif est de définir la stratégie optimale de l'exploration et du traitement de l'aisselle pour les tumeurs opérables d'emblée (cancer infiltrant, T0, T1, T2, T3 de moins de 7cm N0, N1).

Indication technique de prélèvement et d'analyse du ganglion sentinelle :

Le prélèvement du ganglion sentinelle est proposé en alternative (grade A) au curage axillaire aux patientes suivantes :

- cancer infiltrant cliniquement uni focal inférieur à 2cm, la taille est évaluée par le bilan préopératoire (grade A). Lorsque, après analyse anatomopathologique la taille de la tumeur est légèrement supérieure l'indication n'est pas modifiée (grade B). Si pT \geq 30 mm en histologie définitive, un curage axillaire secondaire doit être effectué.

- sans adénopathie axillaire palpable (grade A)
- n'ayant eu aucun traitement préopératoire : chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie (grade B)
- n'ayant eu aucune chirurgie préalable récente au niveau du sein (grade B)
- après que le chirurgien et l'équipe aient validé un apprentissage (grade A).

Le groupe des RPC de Saint Paul de Vence recommande :

- **que toutes les patientes** qui bénéficient du prélèvement du GS **soient informées** que celui-ci constitue une alternative récente à la technique du curage axillaire et qu'il existe un risque de faux négatif (grade A).
- **que le repérage du ganglion sentinelle** soit effectué par double détection isotopique et colorimétrique (grade A). Une détection par un seul marqueur (isotope ou bleu) est possible dans certains cas sélectionnés mais le groupe recommande que les taux d'identification et de détection aient fait l'objet d'une validation avec le marqueur utilisé (grade B),
- Le site d'injection recommandé est péri tumoral ou péri aréolaire (grade A),

Quelle taille tumorale pour indiquer une évaluation de l'aisselle par la technique du ganglion sentinelle ?

- taille clinique et/ou échographique > 30 mm : indication de curage axillaire (en dehors d'essais thérapeutiques)
- taille clinique et /ou échographique ≤ à 20 mm : technique du ganglion sentinelle recommandée
- taille située entre 20 et 30 mm : ganglion sentinelle ou curage axillaire selon l'expérience du chirurgien et la validation de sa courbe d'apprentissage.
- Si la taille histologique définitive est supérieure au seuil fixé mais reste < 30mm et que le ganglion sentinelle est négatif on ne réalisera pas de curage secondaire.

Le curage axillaire de première intention est proposé :

- en cas de tumeur supérieure ou égale à 30mm
- N1 clinique ou échographique,
- Impossibilité de réalisation de la technique du ganglion sentinelle,
- Impossibilité d'identification du ganglion sentinelle,
- Refus de la recherche du ganglion sentinelle par la patiente.
- Tumeurs multifocales ou multicentriques

Au total

- La technique du ganglion sentinelle est recommandée pour toutes les tumeurs unicentriques inférieures ou égales à 20mm, N0, après information et accord de la patiente.
- Un curage axillaire immédiat ou différé est systématiquement réalisé en cas de ganglion sentinelle positif (en HES et/ou en immunohistochimie) y compris en cas de découverte de micro métastases(0,2mm à 2mm)
Devant la présence de cellules isolées (< 0,2mm) dans le ganglion sentinelle, la réalisation d'un curage axillaire secondaire est recommandée en cas de cancer infiltrant. Pour les cancers intra canaux, l'indication de curage sera validée après discussion de RCP.

Recommandations, Radiothérapie axillaire

Le groupe recommande que la radiothérapie axillaire ne soit pas effectuée en routine chez les malades qui ont eu un curage axillaire satisfaisant supérieur à 10 ganglions examinés, quelque soit le nombre de ganglions atteints (grade A).

Les sous-groupes de patientes qui pourraient éventuellement bénéficier d'une irradiation axillaire sont :

- les patientes qui ont eu un curage ganglionnaire incomplet inférieur à 5 ganglions et qui présentent un envahissement ganglionnaire (grade B)
- les patientes pour lesquelles l'âge et la comorbidité font craindre un retentissement du curage axillaire sur la qualité de vie et chez lesquelles la connaissance du statut ganglionnaire ne modifiera pas le traitement post-opératoire (grade B)

2.2.4 Cas particuliers

2.2.4.1 La chirurgie mammaire prophylactique

BRCA1 ou BRCA2 positif et reconfirmé après consultation d'oncogénétique (cf. annexe n°3 p.83).

Discussion avec la patiente du bénéfice potentiel d'une chirurgie mammaire et/ou ovarienne bilatérale prophylactique selon les recommandations de l'expertise INSERM après consultation avec un psychologue et temps de réflexion.

Mastectomie prophylactique

L'indication est posée après la prise en charge oncogénétique et avis pluridisciplinaire.

La technique de mastectomie retenue doit permettre de respecter au mieux le rapport risque de résidu glandulaire minima par rapport à un résultat esthétique satisfaisant. On s'orientera donc vers des techniques de mastectomie totale sans conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire.

La Skin sparing mastectomy avec mise en place immédiate de prothèse définitive respecte au mieux ces impératifs, si le chirurgien est entraîné à cette technique.

La conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire peut être acceptable après accord d'experts.

2.2.4.2 Le cancer du sein inflammatoire

La décision doit être prise après réunion de concertation pluridisciplinaire, l'inclusion des patientes dans un essai thérapeutique est souhaitable.

Une mastectomie radicale modifiée avec curage axillaire est recommandée à l'issue de la chimiothérapie. La persistance de signes inflammatoires locaux indique une radiothérapie qui pourra être exclusive ou suivie d'une chirurgie, en cas de disparition des signes inflammatoires et rémission clinique complète. La décision entre chirurgie conservatrice, chirurgie radicale ou irradiation exclusive doit être discutée en RCP (dans le cadre d'essais). Une radiothérapie de la glande mammaire et des aires ganglionnaires est indiquée dans tous les cas.

2.2.4.3 Le cancer du sein chez la femme âgée

Il concerne les femmes de plus de 70 ans ou celles de plus de 65 ans présentant des comorbidités significatives qui ne leur permettraient pas d'être traitées de façon optimale avec tous les moyens de traitement disponibles.

1er Cas : la prise en charge chirurgicale est possible

soit selon les mêmes modalités que pour la femme plus jeune,
soit exérèse tumorale sous anesthésie locale ou locorégionale.

2e Cas : la prise en charge chirurgicale est impossible ou non souhaitée,

on réalisera une micro biopsie pour anatomopathologie et récepteurs.

En cas de récepteurs négatifs, radiothérapie exclusive.

En cas de récepteurs positifs, anti aromatase + ou - radiothérapie

3e Cas : sein inflammatoire chez la femme âgée : si l'état clinique et la FEV le permettent, discuter une chimiothérapie préopératoire avec ANTHRACYCLINE, sinon radiothérapie première plus chirurgie.

2.2.4.4 Traitement chirurgical des récurrences

- **La mastectomie reste le standard** devant des récurrences infiltrantes ou intra canalaire après traitement conservateur bien conduit.
- **Un nouveau traitement conservateur** (+/- irradiation) peut être envisageable lorsque la récurrence se fait sous forme
 - d'une tumeur de dimension inférieure ou égale à 20mm pouvant être retirée en tissu sain
 - apparaissant après un délai supérieur à 24 mois
 - lorsque les marges d'excision de la nouvelle tumorectomie sont \geq à 5mm
 - patiente parfaitement informée des risques majorés de nouvelle récurrence
- **Les récurrences mammaires concomitantes d'une évolution métastatique** peuvent donner lieu à un traitement conservateur et doivent être évaluées en RCP pré chirurgicale.
- En cas de récurrence intra mammaire isolée d'un cancer invasif, il n'y a pas lieu de faire de **geste ganglionnaire** en l'absence de suspicion de récurrence axillaire clinique et /ou radiologique.
- **Le curage axillaire** est par contre proposé en cas de récurrence invasive après traitement initial d'un cancer intra canalaire ou si le geste axillaire initial a consisté en une évaluation exclusive par la technique du ganglion sentinelle.

2.2.5 La reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire est possible dans tous les cas si elle ne modifie pas la prise en charge thérapeutique et le délai d'application du traitement adjuvant.

Elle ne peut s'appliquer que chez une patiente parfaitement informée des résultats et des complications éventuelles.

Qui reconstruire ? Toutes les patientes qui le souhaitent.

Quand reconstruire ? Reconstruction immédiate pour tous les cancers intra-canalaire et les récurrences.
Dans tous les autres cas le délai à respecter après la fin de la radiothérapie est laissé à l'appréciation de l'équipe chirurgicale.

Comment reconstruire ? Dépend des conditions locales, du choix de la patiente et des compétences du chirurgien.

3 – Prise en charge anatomopathologique de la pièce opératoire

3.1 Examen extemporané

Si on considère une coupe à congélation à visée diagnostique comme une biopsie extemporanée ce type de pratique est en cours de disparition compte tenu de la standardisation des diagnostics préopératoires.

Cependant la prise en charge per opératoire de la pièce est indispensable et doit se faire en extemporané.

Elle permet après repérage et schématisation, de visualiser la lésion par rapport aux limites d'exérèse ce qui parfois permettra de faire une recoupe en un temps.

La prise en charge de la pièce opératoire des lésions infracliniques devra se faire sur le même mode. Par contre si aucun diagnostic préopératoire n'a été effectué seules les lésions invasives de plus de 10mm peuvent faire l'objet d'une coupe à congélation. Les microcalcifications seront relocalisées à partir des radiographies de la pièce elle-même.

La technique retenue reste au choix du Pathologiste

Points clefs :

Prise en charge per opératoire de la pièce d'exérèse et schéma des différentes limites

Le diagnostic per opératoire exclusif par coupe à congélation, est modulé par le pathologiste mais non recommandé en particulier pour :

- Les lésions infracliniques et invasives de moins de 10 mm
- Les microcalcifications
- Les tumeurs papillaires et intracanalaires

3.2 Prise en charge post opératoire de la pièce d'exérèse

3.2.1 Transmission de la pièce par le chirurgien

Cette étape de la chirurgie mammaire est essentielle, sa qualité va conditionner la réussite de la conservation mammaire. **La manière dont les pièces sont orientées** doit être établie entre l'équipe chirurgicale et les pathologistes.

Cette pièce sera transmise avec **une fiche de transmission chirurgicale (est un standard)** permettant de retrouver la localisation intramammaire de la lésion par rapport à ces repères.

Compte tenu de l'augmentation de fréquence des CIC, **le repère mammelonnaire** sera systématiquement mentionné. Les autres repères seront : la superficie, la profondeur, un repère latéral tel que le sternum ou la clavicule.

S'il s'agit d'une lésion infraclinique, la radiographie de pièce sera transmise au pathologiste ce qui lui permettra, de mieux repérer la lésion recherchée, au besoin de faire des radiographies de la pièce tranchée.

Avant toute ouverture, un marquage avec des encres de chine de différentes couleurs permettra de mieux situer topographiquement la lésion par rapport aux marges. La pièce sera ensuite tranchée perpendiculairement à l'axe du mamelon, en réalisant à partir de ce repère, une coupe tous les 1-2 cm.

Selon le contexte une **biopsie extemporanée** pourra être pratiquée en prenant garde de ne pas altérer les repères. Le but est de positionner le ou les lésions sur un schéma, en indiquant au besoin les anomalies radiologiques (infracliniques).

Cette pièce est ensuite **fixée en Formol (standard)** en maintenant les tranches les plus planes possibles. L'échantillonnage après fixation peut se faire sur grande cassette ou en cassette standard mais l'ensemble des prélèvements étant repérés sur un schéma

Points clefs

- Fiche de transmission
- Repères X4
- Radiographie de pièce
- Marges et encrage
- Mesures pièce et lésion
- Sections perpendiculaires à l'axe mammelonnaire
- Fixation formolée

3.2.2 Conclusion standardisée pour le cancer du sein

Le titre du compte-rendu reprend l'intitulé du CR opératoire, les antécédents, la description radiologique (voire antécédent de MB)

3.2.2.1 Conclusion type carcinome invasif

- **Nombre de tumeurs** : compte tenu de l'absence de recommandations suffisamment claires il a été décidé de considérer comme Tumeur Multiple en fonction de l'aspect semi-sérié macroscopique, toute lésion présentant une interposition de tissu sain a priori au minimum de 1 cm. Dans ce cas la taille de la plus grande lésion sera donnée pour le PTNM.
- Cette démarche nécessite d'être sûr qu'aucune composante endocanalaire n'est présente entre les deux lésions. Dans ce cas en effet le diamètre global de la lésion prendrait en compte les deux lésions invasives et la composante in situ. (CF schéma Recommandations Européennes).
- **Taille tumorale** : sera macroscopique si la taille histologique ne lui est pas supérieure.
- **Taille tumorale globale** : intègre la composante in situ.
- Type histologique. OMS 2002
- **Grade** : ELSTON –ELLIS en précisant l'index mitotique si celui-ci est égal à 3 préciser la valeur réelle du nombre de mitoses pour 10 champs au grossissement 40.
- **Embols vasculaires péritumoraux** : embols dermiques à rechercher systématiquement en cas de prélèvement cutané
- **Composante canalaire** (pourcentage et topographie), intra et péritumorale

- **Marges** : préciser en mm la marge la plus étroite par rapport à la limite , et sa topographie.
En cas de marges atteintes ou < 5mm préciser: le type (in situ, invasif ou emboles), la topographie, le caractère focal ou diffus
- **Lésions associées** : utiliser entre parenthèses la nomenclature OMS 2002 (DIN/LIN) et préciser si les berges sont atteintes par une hyperplasie canalaire atypique, une métaplasie cylindro-cubique atypique de type plat , ou une néoplasie lobulaire
- Ganglions :
 - Pour les ganglions sentinelles : type de métastase (plus grand diamètre de la plus grande localisation) : cellules isolées(<0.2mm), micrométastase: ≥0.2mm - ≤2mm, macrométastase : >2mm)
 - Staging final : inclus les GS et les ganglions périphériques, au besoin le complément de curage. Le diamètre de la plus grande métastase sera mentionné
- Préciser : embols sinusaux et rupture capsulaire
- Classement : pT*N
*En cas de tumeur invasive inférieure à la taille globale par la composante canalaire, seule la composante invasive sera prise en compte dans le PT . En cas de tumeur multiple prendre la taille du plus grand axe de la plus volumineuse

3.2.2.2 Conclusion type carcinome in situ:

- Taille de la lésion
- Type morphologique prédominant
- Présence de nécrose et/ou micro calcifications
- Grade nucléaire
- Paget
- Microinvasion <1mm
- Limites avec les marges en mm pour le plus petit liseré sain, sa topographie, le caractère diffus ou focal

3.2.3 Récepteurs hormonaux et HER2

- (Recommandations Européennes et GEFPICS)
- Préciser la technique utilisée
- Récepteurs oestrogènes : pourcentage de composante tumorale positive et intensité
- Récepteurs progestérone : pourcentage de composante Tumorale positive et intensité
- OPTION : seuils de positivité et synthèse en RH négatifs ou positifs
- HER2 : grille HERCEPTEST et FISH en cas de 2+
- KI 67 : pourcentage de cellules tumorales positive

4 – La radiothérapie

4.1 - Après traitement conservateur

4.1.1 Cancers infiltrants

4.1.1.1 Marges d'exérèse suffisantes

1 - Irradiation du sein.

Irradiation pan-mammaire de base de 50 Gy en 25 à 28 fractions à l'ensemble du sein en photons.

Radiothérapie du lit tumoral : 10 à 16 Gy en 5 à 8 fractions, en électrons d'énergie adaptée à l'épaisseur du sein ou par curiethérapie.

Accord d'experts : pas de surimpression systématique après 70 ans. Radiothérapie externe protractée admise pour les personnes âgées.

2 - Radiothérapie de la chaîne mammaire interne et du creux sus-claviculaire

Radiothérapie de 46 à 50 Gy dont au maximum 30 Gy seront délivrés en photons et le reste en électrons d'énergie adaptée à l'épaisseur de la paroi thoracique.

Indications :

- Tous pN+ axillaire
- pN0 : irradiation en cas de tumeur interne ou centrale ≥ 10 mm (accord d'experts) ou en cas de pT2 avec facteurs de risque (comme après une mastectomie).

3 - Radiothérapie axillaire

Pas d'irradiation axillaire après curage.

Accord d'experts : Radiothérapie externe en cas d'envahissement axillaire massif (non défini en nombre), et/ou envahissement de la graisse axillaire.

En l'absence de curage axillaire : radiothérapie externe de 46 à 50 Gy.

4.1.1.2 Marges d'exérèse insuffisantes

En l'absence de reprise chirurgicale: radiothérapie du sein identique.

Surimpression du lit tumoral de 20 Gy en électrons ou par curiethérapie.

4.1.2 Carcinomes in situ

Radiothérapie externe indiquée quels que soient la taille et le grade.

Accord d'experts pour une surimpression en cas de haut grade et/ou de taille élevée.

Radiothérapie protractée admise pour les personnes âgées.

4.1.2.1 Marges chirurgicales suffisantes

Radiothérapie mammaire de 45 à 50 Gy en 25 à 28 fractions et 5 à 5,5 semaines.

Jamais d'irradiation ganglionnaire.

4.1.2.2 Marges insuffisantes

En l'absence de reprise chirurgicale, outre l'irradiation mammaire, surimpression du lit tumoral jusqu'à une dose comprise entre 60 et 70 Gy.

4.2 - Après mastectomie

4.2.1 Cancers infiltrants en limites saines

1. Paroi thoracique

Radiothérapie de la paroi thoracique de 50 Gy en 25 fractions par deux faisceaux tangentiels en photons ou photons et électrons.

Indications : tumeur pT3-4 et/ou pN+

Accord d'experts pour irradier les tumeurs multicentriques, et les pT2 avec facteurs de risque, en particulier l'âge < 40 ans et/ou des facteurs d'agressivité tumorale. Possibilité de radiothérapie protractée en cas d'âge avancé.

2. Chaîne mammaire interne et sus-claviculaire

Dans tous les cas lorsqu'il existe une indication d'irradiation de la paroi thoracique.

4.2.2 Cancers non infiltrants

Pas de radiothérapie en cas de limites saines.

Radiothérapie de la paroi thoracique seule 50 Gy en 25 fractions en cas de carcinome intra-canalair retrouvé sur une limite d'exérèse.

4.3 - Cas particuliers

Non discutés en groupe d'experts :

Radiothérapie exclusive

Radio chimiothérapie concomitante

Radiothérapie en cas de récurrence

- Pariétale
- Mammaire sur traitement conservateur
- Axillaire
- Sus claviculaire

5 – Traitement médical des Cancers du Sein M0

5.1 - Les moyens thérapeutiques en situation adjuvante

5.1.1 L'hormonothérapie

5.1.1.1 L'arrêt de la fonction ovarienne

Castration chirurgicale : laparotomie, vidéo chirurgie

Castration radiothérapique : 3x4Gy

Médicale : analogues de la LH-RH

5.1.1.2 Les Anti-œstrogènes

TAMOXIFENE : 20 mg/j

5.1.1.3 Les Inhibiteurs de l'aromatase (IA)

Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens

LETROZOLE : 2,5 mg/j, P.O

ANASTROZOLE : 1 mg/j, P.O

Inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens

EXEMESTANE : 25 mg/j, P.O

5.1.2 La chimiothérapie

5.1.2.1 Les produits

CYCLOPHOSPHAMIDE (IV), METHOTREXATE (IV), FLUOROURACIL (IV)

ADRIAMYCINE, EPIRUBICINE : Il est nécessaire de vérifier au début du traitement la Fraction d'Ejection Ventriculaire (FEV) par échographie ou par méthode isotopique.

PACLITAXEL (TAXOL), DOCETAXEL (TAXOTERE) : Il est nécessaire de vérifier au début du traitement la fonction hépatique.

5.1.2.2 Méthodologie d'administration de la chimiothérapie

La chimiothérapie se fait par voie intraveineuse : Le traitement consiste à l'injection d'un ou plusieurs produits dans une perfusion le plus souvent toutes les 3 semaines. Parfois le traitement se fait à rythme hebdomadaire. Dans ce cas, ce sera généralement une monothérapie. Plus rarement, le rythme peut être toutes les 2 semaines. Il est préférable de s'assurer d'une voie veineuse correcte, par la pose d'un dispositif veineux implantable : sous clavier (technique chirurgicale) ou brachial (technique de radiologie interventionnelle).

Il est nécessaire avant chaque chimiothérapie de vérifier l'état général du patient et sa tension artérielle et de prendre connaissance du bilan biologique qui contrôle l'état hématologique et le fonctionnement de certains organes qui pourraient être spécifiquement altérés par les produits utilisés (foie, reins, etc...).

5.1.2.3 Les traitements cibles (autres que l'hormonothérapie)

Les anti-HER2 : Le TRASTUZUMAB (Herceptin) : utilisé par voie IV,

Sélection des patientes : Tumeurs ayant HER 2 surexprimé, calculé par HIC 3 + ou amplifié calculé par FISH

Posologie :

- Injection hebdomadaire : 1ère injection 4 mg/kg suivie de 2 mg/kg les semaines suivantes.
- Injection toutes les 3 semaines : injection 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg toutes les 3 semaines suivantes

Surveillance cardiaque (FEV) tous les 3 mois

À débiter après la radiothérapie

5.2- Les indications en situation adjuvante

5.2.1 Paramètres nécessaires pour la décision

5.2.1.1 Paramètres pronostiques :

Atteinte ganglionnaire

Taille > 2 cm

Grade histologique II ou III

Envahissement vasculaire péri-tumoraux

RE et RP négatifs (< 10%)

HER2 surexprimé (3 +) et/ou FISH amplifié

Age < 35 ans

5.2.1.2 Paramètres prédictifs de réponse à l'hormonothérapie:

Reconnaître et quantifier la sensibilité à une hormonothérapie :

Récepteurs hormonaux : RE et RP

Score d'Allred : voir schéma

Quick score : % de cellules marquées x intensité de marquage

Reconnaître la sensibilité à l'Herceptin :

HER2 : surexpression / amplification

5.2.2 Facteurs de décision thérapeutique

5.2.2.1 Les niveaux de risque (San Gallen 2007)

Le Risque Bas :

Tumeur N moins associée à tous les paramètres de bon pronostic suivants :

- Taille < 2 cm
- Grade I
- Pas d'envahissements vasculaires péris tumoraux
- RE et/ou RP positifs (> 10%)
- HER2 non surexprimés (0, 1 ou 2 +) et/ou FISH non amplifié
- Age > 35 ans

Le Risque Intermédiaire (RI) :

a) Risque intermédiaire N -

Tumeurs N - associées à au moins un des paramètres de mauvais pronostic suivants :

- Taille > 2 cm
- Grade II ou III
- Envahissementss vasculaire important pérítumoraux
- RE et RP négatifs (< 10%)
- HER2 surexprimé (3 +) et/ou FISH amplifié
- Age < 35 ans

b) Risque Intermédiaire N +

Tumeurs N + (1 à 3 ganglions) associée à tous les paramètres de bon pronostic suivants :

- Taille < 2 cm
- Grade I
- Pas d'envahissements vasculaires pérítumoraux
- RE et/ou RP positifs (> 10%)
- HER2 non surexprimés (0, 1 ou 2 +) et/ou FISH non amplifié
- Age > 35 ans

Le Risque haut

a) Tumeurs N + (1 à 3 ganglions) associée à au moins un des paramètres de mauvais pronostic suivants

- Taille > 2 cm
- Grade II ou III
- Envahissements vasculaires important pérítumoraux
- RE et RP négatifs (< 10%)
- HER2 surexprimé (3 +) et/ou FISH amplifié
- Age < 35 ans

b) Tumeurs N + de ≥ 4 ganglions

5.2.2.2 Les niveaux d'hormonosensibilité(San Gallen 2007)

Tumeurs très hormonosensibles : HS +++

RE et RP positifs, > de 50%

Score d'Allred de 7 à 9

Quick score (% de fixation x intensité de fixation) > 150

Tumeurs d'hormonosensibilité incertaine : HS +/-

RE et RP positifs < 50%, RE ou RP négatifs

Score d' Allred de 3 à 6

Quick score < 150

Tumeurs non hormonosensibles : NHS

RE et RP négatifs

5.2.3 Indications en situation adjuvante

5.2.3.1 Les indications en chimiothérapie

Les oncologues d'ONCOPACA proposeront une CT dans les cas suivants :

- N+ quelque soit le nombre de ganglions atteints et l'existence ou non d'autres facteurs de risques. Une atteinte microscopique du ganglion (Nmic) est également considérée comme N+)
- N- et tumeur de plus de 2 cm
- N- et tumeur de plus de 1 cm et de moins de 2 cm, avec au moins un facteur de mauvais pronostic associé (voir chapitre 5.2.2.1)
- N- et tumeur de 1 cm ou moins : pas d'indication de chimiothérapie sauf s'il existe de nombreux facteurs de mauvais pronostic

Les indications thérapeutiques sont résumées sur le tableau ci dessous :

		pT1ab	pT1c	pT2 et +
HER2-	RH+	HT si 0-1 FR HT+CT si 2 FR	HT HT+CT si 1 FR	HT+CT
HER2-	RH-	Abstention ou CT	CT	CT
HER2+	RH+	HT HT+CT si 1 FR	HT+CT+Tr	HT+CT+Tr
HER2+	RH-	CT	CT+Tr	CT+Tr

5.2.3.2 Le choix de la chimiothérapie

Pour les cancers N + : Association d'anthracycline et de taxane :

Standard : 3 FEC 100 suivi de 3 Taxotère 100 (PASC 01)

Options : 6 TAC (75, 50, 500) plus GCSF ou 4 AC ou 4 FEC 100 suivi de 4 Taxol (175 mg) ou de 3 mois de Taxol hebdomadaire (80 mg)

Ces tumeurs peuvent être RH - ou RH +, HER2 - ou HER2 +

Il existe donc **4 catégories** :

HER2 -, RH+ : CT + HT

HER2 -, RH - : CT

HER2 plu+, RH + : CT + HT + Herceptin

HER2 +, RH - : CT + Herceptin

Il n'existe pas actuellement de consensus sur le type de chimiothérapie à proposer pour chacune de ces 4 catégories : mêmes protocoles ou protocoles différents ?

Pour les cancers N - nécessitant une CT :

Standard : 6 FEC 100

Pour les patientes RH - et/ou HER2 surexprimés : anthracycline + taxane (protocoles : voir N+)

Si HER2 +++ : ajouter Herceptin

Pour les patientes > 75 ans :

Chimiothérapie adaptée à l'âge physiologique et à l'évaluation gériatrique

Si HER2 +++ : ajouter Herceptin

Pour les patientes ayant une cardiopathie contraindiquant les anthracyclines

6 x Taxotère 100 + Cyclophosphamide 600 peut remplacer 3 FEC100 suivi de 3 Taxotère100

Pour les patientes HER2 +++ : Taxotère 75 + Carboplatine AUC 6 + Herceptin

5.2.3.3 Les indications de l'hormonothérapie

Toutes les patientes dont la tumeur montre une certaine hormonosensibilité : RE et ou RP positifs (quelque soit l'intensité)

5.2.3.4 Le choix de l'hormonothérapie

- Pour la patiente non ménopausée

Standard : Tam 5 ans ; **Option** : LH-RH 2 à 5 ans + Tam 5 ans

- Pour la patiente ménopausée

Standard : Anastrozole ou Létrozole pendant 5 ans,

Option : Tamoxifène 2 ans suivi d'Exémestane ou d'Anastrozole 3 ans (si RE et RP très positifs, N moins , grade I, densitométrie osseuse basse, hypercholestérolémie).

Pour les patientes N+ ou ayant un risque important de cancer du sein controlatéral : en fin de 5 ans de Tamoxifène: ajouter 2 à 5 ans de Létrozole ou d'Anastrozole

Pour la patiente HER2 surexprimé, hormonosensible, idem patientes HER2 non surexprimé.

Ne pas utiliser Tamoxifène seul mais plutôt :

- pour la patiente non ménopausée : Tam + LH-RH (5 ans)

- pour la patiente ménopausée : IA 5 ans

5.3 Les indications thérapeutiques en situation néo-adjuvante

5.3.1 Indications

Désir par la patiente de conservation du sein alors que l'exérèse nécessiterait une chirurgie mutilante (rapport taille de la tumeur / taille du sein).

Biopsie préalable, pas de cytologie seule. Demande : type histologique, grade histologique et index mitotique, RE et RP, HER2

Spécifier à la patiente que le risque de rechute loco-régionale est plus élevé si conservation est obtenue

5.3.2 Contre-indications

Patiente ne désirant pas une conservation,

Tumeur multicentrique (évaluer par IRM),

M+ (Bilan d'extension),

Contre indications relatives (à discuter) : Age : < 40 ans, > 75 ans ; patiente présentant une mutation de BRCA1 ou BRCA2

Contre indications relatives de la CT néoadjuvante : Carcinome lobulaire en dehors de la variante lobulaire infiltrant pléiomorphe

5.3.3 Moyens thérapeutiques

5.3.3.1 Chimiothérapie

Tumeur HER2 non surexprimé

3 ou 4 FEC 100 suivi de 3 ou 4 Taxotère

3 ou 4 Taxotère suivi de 3 ou 4 FEC 100.

Tumeur HER2 Surexprimé

6 x Taxotère 100 + Herceptin

6 x Taxotère 75 + Carboplatine (AUC 6) + Herceptin

CT séquentielle FEC-Taxotère avec Herceptin ajoutée au début du Taxotère

5.3.3.2 Hormonothérapie

Létrozole : 4 à 6 mois

5.3.4 Evaluation et surveillance

Consultation à 3 mois :

- Faire mammographie, échographie + IRM
- Evaluation par la classification de Chevalier ou de Sataloff.

- Si rémission objective (RO) : continuer le programme prévu : passage au Taxotère pour les patientes sous chimiothérapie avec anthracycline ou continuation du Létrozole pour les patientes sous hormonothérapie.
- Si rémission objective très importante (presque complète) marquer la tumeur soit par un clip, soit par du charbon
- Si stabilisation ou progression : rebiopsier la tumeur :
- Si patiente sous CT : Confier au chirurgien pour exérèse immédiate ou continuer chimiothérapie avec un protocole sans résistance croisée (pas d'attitude standard).
- Si patientes sous HT : Changement de Létrozole vers Tamoxifène.

5.3.5 Période adjuvante

si RC : pas de CT adjuvante,

si RO, stabilisation ou progression : Pas d'attitude standard en ce qui concerne la chimiothérapie.

Hormonothérapie, 5 ans, pour les RH+.

6 - Annexes

6.1 ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM/UICC 6ème version

Tumeur primitive (T)

TX La tumeur primitive ne peut pas être évaluée,

T0 La tumeur primitive n'est pas palpable.

Tis Carcinome in situ

Tis (CCIS) Carcinome canalaire in situ

Tis (CLIS) Carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable

A noter, la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur.

T1 Tumeur < à 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension,

T1a invasion $>$ 1 mm et \leq 5 mm dans sa plus grande dimension,

T1b invasion $>$ 5 mm et \leq 1 cm dans sa plus grande dimension

T1c invasion $>$ 1 cm et 2 cm dans sa plus grande dimension.

T2 Tumeur supérieure à 2 cm et \leq à 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 Tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 Tumeur, de toute taille, avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b) :

T4a Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral,

T4b Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein ou nodules de perméation cutanés du même sein.

T4c 4a + 4b

T4d Carcinome inflammatoire

Ganglions Lymphatiques régionaux (N)

(décelables par l'examen clinique ou par l'imagerie)

NX Evaluation ganglionnaire impossible : (exemple : déjà enlevés chirurgicalement).

N0 Absence de ganglion lymphatique régional suspect.

N1 Ganglions axillaires homolatéraux suspects qui restent mobiles,

N2 *N2a* Ganglions axillaires homolatéraux suspects, fixés entre eux ou à d'autres structures.

N2b Ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, sans ganglion axillaire suspect.

- N3** N3a Ganglions suspects axillaires et sous-claviculaires homolatéraux,
N3b Ganglions mammaires internes homolatéraux suspects et ganglions
axillaires suspects,
N3c Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.

CLASSIFICATION pTNM de l'UICC 6^{ème} édition, 2002

Se substitue à la précédente si le classement en stades s'effectue après étude d'un prélèvement chirurgical

Tumeur Primaire pT

pTx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

pT0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

pTis : carcinome in situ

pTis (CCIS) : carcinome canalaire in situ

pTis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ

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

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

pT1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

pT1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

pT1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension

pT1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension

pT1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

pT2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

pT3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

pT4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

pT4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

pT4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

pT4c : T4a + T4b

pT4d : cancer inflammatoire

Ganglions Lymphatiques régionaux (pN)

Il s'agit d'une analyse histologique des ganglions enlevés chirurgicalement soit lors d'un évidement axillaire, soit lors de la recherche d'un ganglion sentinelle (**GS**). Dans ce deuxième cas, la mention (sn) sera rajoutée pour sentinelle node ou (gs) pour ganglion sentinelle après le pN, par exemple pN0 (i+) (gs).

Quand on parle de pN1 ou 2 ou 3, il ne faut compter que les métastases > 0,2 mm et qu'il y ait au moins une métastase ganglionnaire de taille > 2 mm.

pNX : les ganglions lymphatiques ne peut être évalué (par exemple, déjà enlevés chirurgicalement ou du fait de l'absence d'évidement).

pN0 : absence d'envahissement ganglionnaire histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

pN0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)

pN0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaire ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire).

pN0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*).

pN0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR).

pN1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ à 2 mm

pN1 Envahissement de un à trois ganglions axillaires **ou/et** envahissement des ganglions de la CMI détecté sur GS sans signe clinique.

pN1a Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

pN1b Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

pN1c Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur GS sans signe clinique (pN1a+pN1b)

pN2 Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires **ou** envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement axillaire.

pN2a Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire de plus de 2 mm.

pN2b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement axillaire.

pN3 Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, **ou** des ganglions sous claviculaires (niveau III axillaire), **ou** des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects +

envahissement axillaire, **ou** de plus de trois ganglions axillaires et des ganglions de la CMI détecté sur GSSans signe clinique, **ou** des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

pN3a Envahissement d'au moins dix ganglions axillaires (avec au moins amas cellulaire supérieur à 2 mm) ou envahissement des ganglions sous claviculaires.

pN3b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement axillaire **ou** envahissement de plus de trois ganglions axillaires et des ganglions de la CMI détecté sur GS sans signe clinique.

pN3c Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

Métastases à distance (M)

MX Les métastases à distance ne peuvent pas être précisées.

M0 Absence de métastase à distance.

M1 Présence de métastases à distance.

		<u>Stade</u>		
Stade 0		Tis	N0	M0
Stade I		T1	N0	M0
Stade IIA		T0	N1	M0
		T1	N1	M0
Stade IIB	T2	N0		M0
	T2		N1	M0
Stade IIIA	T3	N0		M0
	T0		N2	M0
	T1		N2	M0
	T2		N2	M0
Stade IIIB	T3		N1	M0
	T3		N2	M0
	T4		N0	M0
	T4		N1	M0
Stade IIIC				
	T4		N2	M0
Stade IIC		tout T	N3	M0
Stade IV		tout T	tout N	M1

6.2 ANNEXE 2 : Aide à la constitution d'un CR standardisé : CARCINOME(S) INFILTRANT(S) (CI)

Ce pavé doit être rempli en présence d'un carcinome infiltrant .

Si du CCIS est associé au carcinome infiltrant, il n'est pas utile de remplir le pavé CCIS exclusif.

6.2.1 Nombre de Tumeurs :

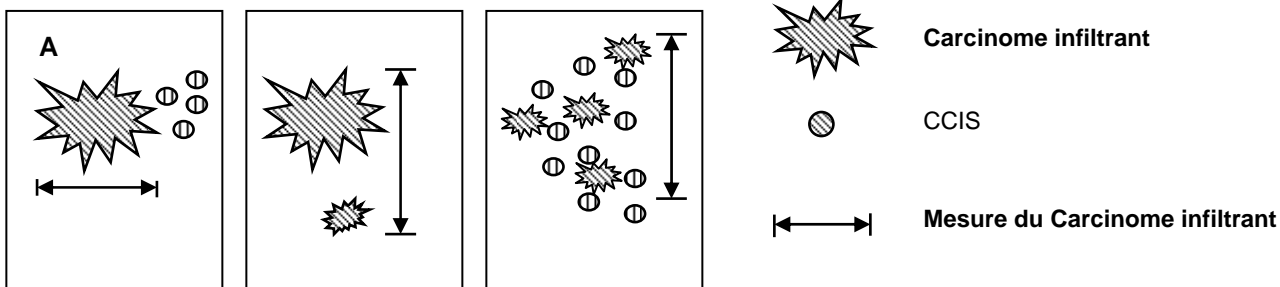
unique multiples (multiples = séparés par du tissu sans CCIS ni CI)

En cas de foyers multiples de carcinomes infiltrants, ce sont les données de la tumeur ayant le « T » le plus élevé de la classification TNM qui seront colligées dans ce pavé. Les autres foyers seront topographiés et typés dans le chapitre extension.

6.2.2 Taille (foyer principal infiltrant)

(en mm) |__|__|

La mesure correspond à une combinaison des données macroscopiques et microscopiques. La taille macroscopique de la tumeur est mesurée dans les 2 plans de l'espace à l'état frais ou fixé. Cette taille sera remesurée sur lame, en ne tenant compte que de la composante infiltrante selon les recommandations du Collège des Pathologistes Américains CAP 2000 (10). La mesure microscopique doit être effectuée entre les cellules malignes infiltrantes les plus distantes (attention aux longs spicules). C'est la taille la plus importante entre les mesures macroscopiques et microscopiques qui sera colligée. La figure suivante décrit plusieurs situations de mesure microscopique possibles :



Taille globale (CI + CCIS) (en mm) |__|__|

Quand la tumeur est constituée de CI et de CCIS, une mesure globale histologique sur lame comprenant les deux contingents sera donnée. Cette mesure globale prédit surtout le risque de récurrence locale alors que la taille du contingent infiltrant prédit les risques de récurrence locale et de rechute métastatique.

non évaluable : à cocher en cas de micro/macrobiopsie ou de prélèvement chirurgical plurifragmenté.

6.2.3 Type Histologique

Classification OMS – 2002-2003 – Carcinomes infiltrants

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (TNS) = Carcinome canalaire infiltrant (SAI) (85% des cas)
- Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (9%)
- Carcinomes mixtes (4,5%)
- Carcinome tubuleux
- Carcinome mucineux
- Types exceptionnels :
 - Carcinome médullaire
 - Carcinome cribriforme
 - Carcinome infiltrant
 - Carcinomes endocrines du sein
 - Carcinome métaplasique
 - Carcinome apocrine
 - Carcinome à cellules riches en lipides
 - Carcinome sécrétant (juvénile)
 - Carcinome adénoïde kystique
 - Carcinome à cellules acineuses
 - Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)
 - Carcinome mammaire avec cellules géantes ostéoclastiques
 - Carcinome mammaire avec faits choriocarcinomateux
 - Carcinome oncocytaire
 - Tumeurs mélanocytaires
 - Carcinome sébacé
 - Carcinome micropapillaire infiltrant
 - Carcinome mucoépidermoïde

□ **canalaire SAI** Les qualificatifs « SAI » (sans autre indication) ou « TNS » (type non spécifique) constituent les éléments distinctifs avec des types spécifiques de carcinome canalaire (tubuleux, mucineux, médullaire, métaplasique etc...).

□ **CLI** C'est un carcinome infiltrant constitué de cellules comparables à celle du carcinome lobulaire in situ, avec index mitotique le plus souvent bas.

Le CLI typique se caractérise par l'association de deux critères, cytologique et architectural. Les cellules sont non cohésives et de petite taille, à noyau rond à chromatine fine, à cytoplasme contenant fréquemment des inclusions de mucus « en cible ». Ces cellules sont isolées ou en file indienne, respectant les structures préexistantes, entourant les galactophores ou infiltrant le tissu adipeux sans stroma réaction fibreuse, ce qui explique en partie les difficultés de sa détection.

Variantes architecturales de CLI :

type massif : plages cellulaires massives d'aspect pseudolymphomateux,

type alvéolaire : petits îlots ronds rappelant le CLIS,

type trabéculaire : travées étroites ne dépassant pas 2 à 3 couches cellulaires,

- type tubulo-lobulaire de FISHER : microtubes à lumière étroite dans un CLI par ailleurs typique. Cette forme n'est pas reconnue par tous les auteurs et cette dénomination est en outre source de confusion puisque

ROSEN a décrit un carcinome tubulo-lobulaire correspondant à l'association de carcinome tubuleux et de carcinome lobulaire, donc différent de celui de Fisher.

Variantes cellulaires de CLI :

- cellules « histiocytoïdes » à large cytoplasme acidophile, allongé en drapeau, cellules en « bague à châton » : normalement présentes dans tout CLI constituent la majorité de la prolifération,
- CLI pléomorphe constitué de cellules atypiques, à gros noyau nucléolé, à large cytoplasme acidophile contenant parfois des inclusions de mucus « en cible ».

□ **Tubuleux** C'est un carcinome infiltrant très bien différencié constitué de tubes, ronds ou angulés, à une seule couche de cellules très régulières, sans mitose, entourés d'un stroma fibreux abondant. Le terme de « carcinome tubuleux » doit être réservé à la forme pure, c'est-à-dire constituée exclusivement de tubules tels que définis ci-dessus. Une composante intracanalair de bas grade est retrouvée dans 70% des cas environ.

□ **Mucineux**

C'est un carcinome infiltrant comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, au sein desquelles flottent des îlots de cellules malignes. Le terme de « carcinome mucineux » doit être réservé à la forme pure, qui seule bénéficie d'un bon pronostic. Certains auteurs reconnaissent une forme mixte associant à la composante mucineuse, une composante de type CCI. Cette forme doit être classée dans les CCI.

□ **Mixte, préciser (en clair)**

Association de types histologiques. En l'absence de critères précis, chaque auteur ou équipe adopte ses propres critères, reconnus comme arbitraires mais indispensables à une homogénéité de lecture dans un groupe de plusieurs pathologistes. Ainsi nous considérons :

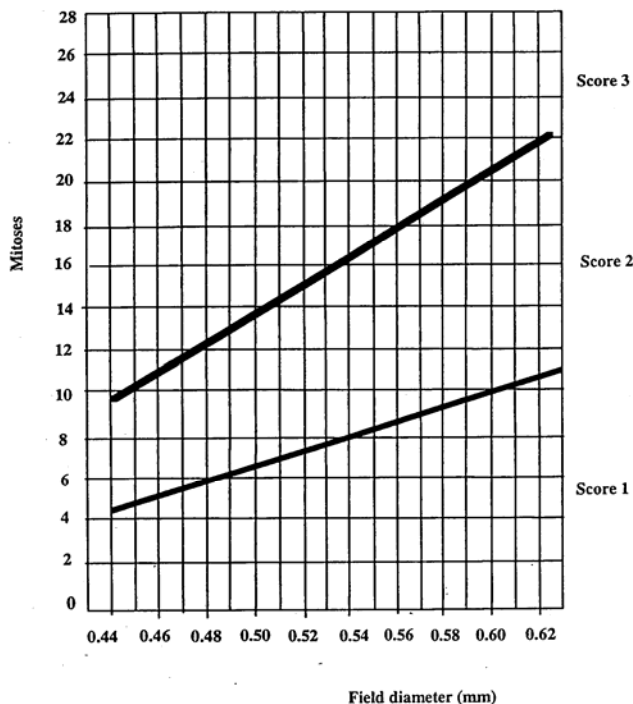
-comme « pur », tout type histologique représentant > 90% de la tumeur (exception : C. tubuleux et C. mucineux = 100% de la tumeur),

comme mixtes les tumeurs comportant 2 contingents différents à la fois sur le plan architectural et cellulaire.

6.2.4 Grade Histopronostique

- Il est fondamental et peut intervenir seul dans la décision thérapeutique
- Le grade d'Elston Ellis (compte des mitoses sur 10 champs) permet d'améliorer la reproductibilité interobservateur
- Il s'applique à tous les carcinomes infiltrants à l'exclusion des médullaires

1-Différenciation tubulo-glandulaire Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en %de surface tumorale	Score
> 75% :Tumeur bien différenciée	1
10-75% :Tumeur moyennement différenciée	2
<10% :Tumeur peu différenciée	3
2- Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypies <i>Apprécié sur la population tumorale prédominante</i>	
Noyaux petits réguliers ,uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations de taille et de forme avec nucléoles prédominants	3
3-Nombre de mitoses <i>A compter sur 10 au grossissement X400 Valeurs définies pour un champ de 0.48mm , calibrer chaque microscope</i>	
0-6 mitoses	1
7à12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
GRADE I	3,4,5
GRADE II	6,7
GRADE III	8,9



6.2.5 Emboles vasculaires

En pratique courante il est très difficile de distinguer d'une part les vaisseaux lymphatiques des vaisseaux sanguins, et d'autre part ces vaisseaux des phénomènes artéfactuels. Nous recommandons donc de ne prendre en compte que les emboles évidents flottant dans la lumière de vaisseaux avec une paroi bordée de cellules.

Si au sein d'une équipe un seul des pathologistes doute sur un aspect d'embolie, ne pas prendre en compte cet aspect et cocher la case non vus.

Les emboles vasculaires doivent être recherchés dans plusieurs situations cliniques dont les deux plus fréquentes sont :

- Sur pièce de tumorectomie ou de mastectomie pour carcinome infiltrant. Dans cette situation, la présence d'emboles vasculaires péri-tumoraux est un facteur pronostique important aussi bien dans le groupe des patientes N- où c'est un facteur indépendant pour prédire les rechutes métastatiques et la survie globale, que dans le groupe des patientes N+ où c'est un facteur indépendant pour la prédiction des récurrences locales. Les emboles doivent être recherchés dans le tissu mammaire adjacent à la tumeur, en bordure ou un peu plus à distance, mais pas dans la tumeur elle-même, les emboles sont fréquemment localisés dans des vaisseaux lymphatiques isolés ou à côté d'un vaisseau sanguin de plus grande taille ou d'un nerf.
- Sur biopsie cutanée. Les emboles sont recherchés dans les vaisseaux lymphatiques cutanés pour avoir une preuve histologique d'un cancer inflammatoire du sein (T4d).

6.2.6 Berges d'exérèse sur pièce

Ce chapitre concerne la détermination de la qualité de l'exérèse chirurgicale en cas de CCIS et/ou de carcinome infiltrant sur un prélèvement chirurgical (exérèse mammaire partielle, tumorectomie ou mastectomie), en l'absence de prélèvements en périphérie de la pièce opératoire. Pour ce faire, la pièce doit être réceptionnée en monobloc, orientée et non ouverte par le chirurgien. Avant d'ouvrir la pièce opératoire le pathologiste doit encrer sa surface. L'orientation de la pièce opératoire dans l'espace, au moyen de fils repères est considérée comme une option à discuter avec le chirurgien préleveur. La mesure directe de la distance entre la tumeur et les berges d'exérèse est faite par le pathologiste à l'examen macroscopique lorsque la tumeur est visible, et à l'examen microscopique en tenant compte de la mesure la plus péjorative

non évaluables : à cocher si la pièce est reçue ouverte ou fragmentée ou non orientée et que les berges d'exérèse ne peuvent être analysées de façon fiable.

Non atteintes : Distance mini CLIS |__|__| mm

Distance mini CCIS |__|__| mm

Distance mini CI |__|__| mm

A cocher si on n'observe pas de carcinome infiltrant et/ou de CIS au contact de la berge encrée du prélèvement et à une distance > à 1 mm. Inscrive la distance minimum séparant le CIS et/ou le carcinome infiltrant de la berge du

prélèvement. Si celui-ci a été au préalable orienté par le chirurgien avec des fils repères, on précisera la topographie de la berge la plus proche.

Atteintes : CLIS Topo : non évaluable

CCIS Topo : non évaluable

CI Topo : non évaluable

Ces cases sont à cocher si on observe du carcinome infiltrant et/ou du CIS au contact ou à une distance \leq à 1 mm de la berge encrée du prélèvement. Si le prélèvement a été au préalable orienté par le chirurgien avec des fils repères, préciser la topographie de la berge ou des berges au contact de la lésion. Si le prélèvement n'a pas été orienté par le chirurgien et que la topographie de la berge atteinte ne peut être précisé, cocher la case non évaluable.

6.2.7 Extension / multicentricité en cas de mastectomie

Ce chapitre est à remplir : en présence d'une pièce de mastectomie :

en cas de lésion unique : CCIS, CCIS microinfiltrant ou carcinome infiltrant, spécifier dans ce cas sa topographie dans la ligne Topo lésion principale,

en cas de lésions cancéreuses multiples, la topographie de la lésion principale est colligée dans la ligne Topo lésion principale. Le type et la topographie des foyers « secondaires » sont remplis dans le paragraphe Topo et Type de lésions secondaires.

Topo lésion principale si mastectomie ou si 2 prélèvements malins simultanés dans le même sein :

QSE

QIE

QSI

QII

mamelon

centrale

prolongement axillaire

sillon sous-mammaire :

- En cas d'exérèse mammaire partielle, la topographie de la lésion sera identique à la topographie du prélèvement,
- En cas de prélèvements multiples simultanés malins dans le même sein ou en cas de mastectomie, préciser à quel endroit la lésion principale est située (si plusieurs tumeurs, topographier celle qui a la plus grande taille), les autres locations malignes seront colligées dans le chapitre extension/multicentricité.

Topo et types de lésions secondaires :

Mamelon : non CLIS CCIS Paget infiltrant non analysé

Quadrants :

QSE non CLIS CCIS infiltrant non analysé

QIE non CLIS CCIS infiltrant non analysé

QSI non CLIS CCIS infiltrant non analysé

QII non CLIS CCIS infiltrant non analysé

Cutané : non infiltrant non analysé

Musculaire profond : non infiltrant non analysé

non évaluable : à cocher quand la pièce de mastectomie n'est pas repérée et/ou impossible à orienter ou si les prélèvements simultanés ne sont pas repérés.

6.2.8 Ganglion sentinelle

La procédure du GS est en cours d'évaluation et sa prise en charge anatomopathologique n'est pas encore standardisée et suscite des controverses.

Nombre de ganglions sentinelles |__|__| dont |__|__| bleu(s)

Le nombre de ganglions dits sentinelles reçus au laboratoire est noté. En cas de repérage du ganglion sentinelle par le Bleu Patenté, préciser dès l'examen macroscopique la présence d'une coloration bleue sur la tranche de section

Extemporane :

non cytologique négatif positif

histologique négatif positif

Le but de l'examen extemporané est de permettre au chirurgien de compléter le curage axillaire dans le même temps opératoire en cas de ganglion sentinelle positif. La prise en charge du ganglion va dépendre de son aspect macroscopique. Dans tous les cas de figure il faut couper le(s) ganglion(s) sentinelle(s) en tranches macroscopiquement sériées de 2 mm d'épaisseur (1).(30)

- Soit le(s) ganglion(s) est/sont macroscopiquement suspect(s), il est alors recommandé de faire une coupe histologique extemporanée pour confirmer l'envahissement métastatique.

- Soit le(s) ganglion(s) n'est/ne sont pas macroscopiquement suspects. Deux attitudes sont possibles :

Effectuer une apposition cytologique des tranches de section (30).

Avantage : méthode rapide ;

Inconvénient : faux négatifs : 80% pour les micrométastases, 30% pour les métastases > 2 mm.

Effectuer une coupe histologique extemporanée. Avantage : moins de faux négatifs.

Au laboratoire :

Nombre de GS positifs |__|__| dont |__|__| avec cellules tumorales isolées IHC
|__|__| avec micrométastases
|__|__| avec métastases

Chaque ganglion (en moyenne au nombre de 2), découpé en tranches macroscopiquement sériées de 2 mm, est inclus en totalité .

Deux attitudes sont là encore possibles :

- Une coupe histologique colorée à l'HES est analysée,
- Trois HES sur des niveaux séparés sont analysés, en réalisant par exemple trois HES séparés de 150 µm. ou 200µm

Si une technique immunohistochimique (HIC) a été réalisée (but :mettre en évidence des cellules isolées ou des microamas cellulaires tumoraux), cocher.

Préciser le nombre de GS prélevés, le nombre de GS positifs et le type de localisation (12) :

Cellules tumorales isolées ou micro-amas cellulaire tumoral, ($\leq 0,2$ mm), découverts grâce à l'examen immunohistochimique ou visualisées à l'examen histologique standard, PN0i+

Micrométastase visible à l'examen histologique standard de taille comprise entre 0,2 mm et 2 mm inclus, PN1mic

Métastase visible à l'examen histologique standard > 2 mm.PN1a

6.2.9 Curage standard ou curage secondaire après procédure ganglion sentinelle

Nombre de ganglions |__|__|

Nombre de ganglions positifs |__|__| dont |__|__| avec cellules tumorales isolées
|__|__| avec micrométastases
|__|__| avec métastases

Chaque ganglion du curage est inclus et examiné en totalité sous la forme de coupes macroscopiquement sériées.

Préciser le nombre de ganglions du curage retrouvés, le nombre de ganglions positifs et le type de métastase

La nouvelle classification pTNM pour le sein compte les nodules carcinomateux retrouvés dans le curage axillaire, sans structure ganglionnaire lymphatique associée, comme des ganglions métastatiques.

6.2.10 Réponse histologique après traitement néo- adjuvant

Le rôle du pathologiste est d'apprécier la réponse histopathologique au niveau de la tumeur primitive ainsi qu'au niveau des ganglions axillaires. Il n'y a pas actuellement de système standardisé d'appréciation de cette réponse , gênant de ce fait l'analyse des résultats des séries publiées. En France, plusieurs systèmes d'appréciation sont actuellement utilisés : les 2 systèmes les plus utilisés sont celui de Sataloff et coll et celui de Chevallier et coll (ref).

Sataloff : Tumeur T-A T- B T-C T- D
Ganglions N-A N-B N-C N-D

Réponse au site primaire

- T-A Effet thérapeutique* total ou pratiquement complet
T-B Effet thérapeutique > subjectivement à 50% de la surface tumorale
T-C Effet thérapeutique présent sur moins de 50% de la surface tumorale, mais évident
T-D Pas d'effet thérapeutique

Réponse ganglionnaire

- N-A Effet thérapeutique présent, pas de métastases
N-B Pas de métastase, pas d'effet thérapeutique
N-C Effet thérapeutique visible, mais présence de métastases
N-D Métastases présentes, pas d'effet thérapeutique

*effet thérapeutique défini par la présence d'altérations stromales microscopiques, tels que de la fibrose, nécrose, remaniements myxoïdes, hémorragiques, dépôts d'hémosidérine, calcifications, macrophages spumeux avec ou sans infiltrat inflammatoire polymorphe.

Le Sataloff T-A correspond à un foyer lésionnel avec des remaniements stromaux tels que définis plus haut, en l'absence de cellule carcinomateuse infiltrante résiduelle ou en présence de très rares cellules carcinomateuses infiltrantes isolées. La présence de foyers de CCIS en l'absence de structure carcinomateuse infiltrante résiduels fait classer la lésion en Sataloff T-A.

L'avantage de la classification de Sataloff est qu'elle permet de dissocier la réponse tumorale primitive de la réponse au niveau des ganglions axillaires. De plus, elle rend mieux compte des réponses tumorales partielles.

Classification de Chevallier

- Grade 1 Absence de carcinome à l'examen microscopique au niveau de la tumeur et des ganglions
Grade 2 Présence de carcinome in situ dans le sein. Absence de carcinome infiltrant et absence de ganglions métastatiques
Grade 3 Présence de carcinome infiltrant avec altération stromale de type sclérose ou fibrose
Grade 4 Absence de modifications au niveau de la tumeur ou modifications mineures.

6.2.11 Récepteurs hormonaux (seuil de positivité fixé à 10%)

Œstrogènes |__|__|__|% cellules positives, intensité |__|

Témoins internes absents négatifs positifs

Progestérone |__|__|__|% cellules positives, intensité |__|

Témoins internes absents négatifs positifs

Les récepteurs d'oestrogènes et de progestérone (RE et RP) sont recherchés par technique immunohistochimique sur des coupes histologiques de tumeur fixée. La fiabilité de la technique IHC dépend d'une technique rigoureuse et du respect de certaines règles (12,13) :

Règles techniques : la technique IHC est résumée dans l'article « Recommandations pour l'évaluation IHC des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires » de Balaton et col..

A ceci il faut apporter plusieurs précisions :

- un témoin externe doit être immunomarcqué à chaque fois. Ce témoin externe peut être un bloc de paraffine contenant 3 fragments de tumeurs du sein à des taux de positivité différents (faible, moyen, fort) ou une autre tumeur d'intensité moyenne. Ce témoin externe doit toujours être le même. Il permet d'apprécier sur plusieurs semaines la variation d'intensité de marquage de façon à homogénéiser la technique d'immunomarquage d'un jour sur l'autre,
- il faut, dans la mesure du possible, toujours inclure un témoin interne, en choisissant un fragment de tumeur où il persiste des structures bénignes. C'est le marquage de ce témoin interne qui permettra de valider la technique en cas de négativité de la composante carcinomateuse infiltrante,
- le laboratoire utilisant la méthode de détection IHC des récepteurs hormonaux doit participer à un programme d'assurance qualité en IHC, tel que celui organisé par UKNEQAS ou AFAQAP.

Règles d'interprétation :

- on n'étudie que la composante carcinomateuse INFILTRANTE sur l'ensemble d'une section de tumeur, seul le marquage nucléaire est pris en compte,
- on apprécie la proportion de cellules carcinomateuses infiltrantes positives par rapport à l'ensemble des cellules carcinomateuses (positives et négatives). Le résultat s'exprime en pourcentage de cellules arrondi à la dizaine, et en intensité moyenne de marquage,
- le seuil de positivité pour les RE et les RP est fixé à 10% de cellules positives quelle que soit l'intensité du marquage,
- en cas de totale négativité des cellules tumorales infiltrantes, le résultat ne sera interprétable que si l'on retrouve sur la section de tumeur des cellules positives dans les canaux ou lobules bénins ou dans du CIC ou du CLIS.

Le score d'Allred permet de déterminer quantitativement les patientes susceptibles de répondre à une hormonothérapie . (Kurosami Breast Cancer 2007)

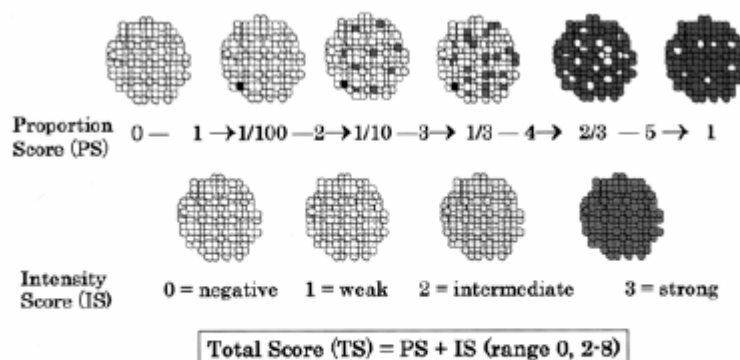


Fig 1. Allred scoring system (A-Score). Allred score is calculated by the sum of the proportion score and intensity score, and it is divided into 8 categories.

Cependant en Europe la pratique du quick score (QS) qui consiste à multiplier le pourcentage de cellules marquées par l'intensité du marquage est équivalent en offrant une positivité allant de 0 à 300. (Wells et al Virchow arch 2004). Ce score a d'autre part été validé dans sa reproductibilité. (1-3)

Les récepteurs hormonaux ont une faible valeur pronostique mais sont des facteurs prédictifs importants de réponse à l'hormonothérapie. On observe une réduction de 10% du taux de récurrences métastatiques à 5 ans chez les patientes N-, RE+ par rapport aux patientes N-, RE-. On note une diminution de 20% des taux de rechute métastatique et de mortalité chez des patientes RE+ recevant une hormonothérapie adjuvante et un taux global de réponse clinique de 60% chez des patientes RE+ avec diffusion métastatique. La valeur prédictive des RE pour la réponse à la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante est plus controversée. Les taux de réponse clinique à la chimiothérapie seraient plus importants chez les patientes RE- non ménopausées en situation adjuvante, et chez les patientes RE- en situation néoadjuvante. Ces résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres auteurs. Les RP pourraient avoir une valeur pronostique plus forte que les RE, mais ceci est essentiellement observé dans les séries cliniques où les patientes ont été traitées par chimiothérapie adjuvante (14-17).

6.2.12 HER 2 neu

___|___|___| % cellules positives, intensité

___| Témoins internes : absents négatifs positifs

GRILLE HERCEPTEST 1+ 2+ 3+

La technique IHC permet la détection et la localisation de la surexpression protéique de Her2-neu. Cette technique est en théorie très spécifique pour évaluer la surexpression de Her2-neu. Grâce à elle, on peut visualiser et quantifier la molécule cible sur une coupe tissulaire. De plus l'IHC est une technique répandue, rapide, standardisable, simple et de coût faible. Elle peut être réalisée sur du matériel fixé, inclus en paraffine et stocké sur une longue période. Cependant l'IHC n'est fiable que si au préalable toutes les étapes de la technique, depuis la fixation des tissus jusqu'à la révélation du complexe Ag-Ac, ont été contrôlées. Le c-erbB2 est présent en faible quantité à la surface de toutes les cellules épithéliales mammaires bénignes et les cellules cancéreuses. Le but de la technique IHC va être de ne détecter que les cellules tumorales qui surexpriment fortement le c-erbB2.

Règles techniques

- La sensibilité et la spécificité de détection de la surexpression de c-erbB2 sont très variables en fonction du fixateur, du type de prétraitement, de l'anticorps primaire, et de la méthode de révélation.
- Les résultats optimaux sont obtenus avec un prétraitement par la chaleur dans un tampon citrate dont le pH est égal à 6.
- Les deux anticorps primaires les plus utilisés en France sont le CB11 et le DA485. Ces anticorps doivent être utilisés à des dilutions beaucoup plus importantes que celles préconisées par les fabricants, entre 1/400 et 1/800 pour le CB11 et 1/1500 et 1/2000 pour le A485.

- Il faut choisir une coupe de tumeur comportant des glandes bénignes. C'est la négativité de ces glandes qui permettra de valider la réaction en cas de positivité du contingent tumoral.

Il faut disposer également d'un témoin externe positif, par exemple un CCIS de haut grade de type comédocarcinome qui permettra de valider la réaction en cas de négativité de la tumeur.

Avant d'utiliser la technique IHC de détection de Her2 en routine, il faut la calibrer.

Une première étape consiste à choisir des témoins positifs, par exemple un cas de CCIS de haut grade de type comédocarcinome qui a été fixé dans les mêmes conditions que les prélèvements du laboratoire qui seront à tester. Parfois, plusieurs cas de CCIS de haut grade seront à tester avant d'obtenir un cas présentant un marquage très positif. Ce cas devra comporter également des glandes bénignes qui pourront servir de témoins négatifs.

Dans un premier temps on effectue la technique IHC avec l'anticorps de son choix en suivant les recommandations données plus haut. Puis on va refaire cette technique plusieurs fois avec des dilutions croissantes de l'anticorps. La dilution optimale sera celle qui montrera un marquage membranaire complet intense (3+) au niveau du témoin positif et un marquage négatif sur les glandes bénignes.

De façon optimale, dans un deuxième temps, il est souhaitable, sur quelques cas de tumeurs du sein, de comparer les résultats obtenus par IHC avec le statut d'amplification de Her2 déterminé par FISH. Si les résultats sont discordants, il faudra réajuster la technique IHC.

Règles d'interprétation

- On n'étudie que la composante carcinomateuse INFILTRANTE sur l'ensemble d'une section de tumeur.
- Seul le marquage membranaire cytoplasmique est pris en compte.
- Il n'y a pas de consensus sur la façon de répondre. Les protocoles thérapeutiques se basent sur le score de l'AMM de l'Herceptin® (tableau).

Le GEFPICS préconise de donner également la proportion de cellules carcinomateuses infiltrantes positives par rapport à l'ensemble des cellules carcinomateuses (positives et négatives). Le résultat s'exprime en pourcentage de cellules arrondi à la dizaine, et en intensité moyenne de marquage.

- Il n'y a pas de seuil de positivité universellement définie dans la littérature pour c-erbB2. Il est admis au sein du GEFPICS que la majorité des cellules tumorales infiltrantes (> 60%) doivent être marquées. Le marquage doit être d'intensité forte (marquage membranaire complet).
- En règle générale, il y a une étroite corrélation entre le pourcentage de cellules marquées et l'intensité de marquage.
- En cas de totale négativité des cellules tumorales infiltrantes, le résultat ne sera interprétable que si le contingent canalaire in situ présent sur la coupe est positif ou que le témoin externe est positif.

En cas de positivité des cellules tumorales infiltrantes, le résultat ne sera interprétable que si les cellules épithéliales bénignes des acini et des canaux présents sur la même coupe sont négatives.

En France actuellement, l'AMM de l'Herceptine® précise que seules les patientes dont les tumeurs sont cotées 3+ en IHC peuvent bénéficier directement de ce traitement. Les tumeurs cotées 2+ en IHC doivent être re-testées par FISH. Si la FISH montre une amplification de Her2, l'Herceptine® peut être administrée.

A cellules fusiformes	A7W6	8572.3
A cellules lipidiques	A7L1	8314.3
A cell riches en glycogène		8315.3
A stroma osteochondroïde		8571.3
Adénoïde kystique	A7X6	8200.3
Adénosquameux	A7V2	8560.3
Anaplasique		8041.3
Apocrine	A7L2	8400.3
Histiocytoïde	A7K0	
A cellules osteoclastiques	A7Y8	8035.3
Cribriforme invasif		8201.3
Epidermoïde		8071.3
Inflammatoire		8530.3
Metaplasique	A7W0	8575.3
Micropapillaire		8507.3
Papillaire	A7B5	8503.3
Secrétant juvénile	A7N7	8502.3
Paget du mamelon	A7B7	8540.3
Sarcome Phyllode	A7P6	9020.3
Myoepithéliome malin	A7K8	8982.3

6.3 ANNEXE 3 : La consultation d'oncogénétique

Les prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (CSO) sont **rare**s (responsables d'environ 5% des CSO) mais sont un **facteur de risque ayant un impact important** : le risque d'être atteint passant de 9-12% en l'absence d'anomalie génétique à des valeurs de l'ordre de 40 à 85%.

6.3.1 La finalité des examens (1-3)

Il s'agit (selon les termes de la loi):

- **Soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes ;**
- **Soit de rechercher, chez une personne asymptomatique, les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance.**

6.3.2 Les règles d'organisation (2-3)

- **La prescription d'un examen des caractéristiques génétiques doit être effectuée au sein d'une équipe pluridisciplinaire** rassemblant des compétences cliniques et génétiques (d'éclairer la réflexion de la patiente par l'information donnée par une équipe multidisciplinaire incluant outre l'oncogénéticien , un chirurgien ayant une expérience de chirurgie plastique, un psychologue, un oncologue médical, un gynécologue médical).
- **Cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au Ministère de la Santé selon des modalités fixées par arrêté.**
- Le consentement, écrit **de la personne à qui est prescrit l'examen** doit être libre et éclairé **par une information préalable portant notamment sur la portée de l'examen.**

6.3.3 Les indications de la consultation

Toutes les personnes qui le souhaitent doivent pouvoir en bénéficier mais **des 2 critères importants** que sont **le niveau supposé de risque** et **la réalité de la demande de consultation c'est le second qui doit être prioritaire.**

En effet, une personne à faible niveau de risque mais souhaitant cette consultation peut légitimement y être adressée, alors que pour une personne à très haut risque, mais réticente, la consultation doit être différée, peut-être indéfiniment. Le respect de cette position est un impératif, une fois les informations sur les enjeux délivrées par le médecin (notion de refus éclairé).

6.3.4 L'évaluation du niveau de risque de cancer du sein héréditaire :

○ **L'évaluation initiale** doit tenir compte :

- Du nombre de cas de cancer, de leur âge d'apparition et des localisations
- De leur distribution dans l'arbre familial,
- De particularités cliniques comme la multi-focalité, ou l'existence de cancers multiples chez une même personne,
- Du nombre de cas observés / nombre de cas observables (famille de petite taille)
- De la fiabilité des diagnostics rapportés.
-

L'obtention des comptes-rendus (opératoire et histologique) est très souhaitable lorsque le résultat peut modifier une décision (tester ou non) ou une interprétation (risque résiduel)

○ **Au total, les éléments ayant une valeur prédictive significative** de la probabilité d'avoir une mutation constitutionnelle délétère d'un des gènes connus BRCA sont :

▪ **Les caractéristiques anatomopathologiques des cancers**

▪ **Les caractéristiques de la personne**

- Le sexe masculin pour un adénocarcinome du sein a une forte valeur prédictive.
- *L'âge de survenue* est un facteur prédictif considérable et suffisant en cas d'adénocarcinome du sein apparu avant 30 ans.
- *Les atteintes multiples* chez une seule personne

▪ **Les caractéristiques de la famille**

L'arbre généalogique permet d'observer le nombre de cancers dans la famille, leur âge d'apparition, leur localisation et leur distribution dans la famille. Les mutations constitutionnelles délétères (MCD) des gènes BRCA peuvent en effet avoir été héritées par le biais de la *branche paternelle ou maternelle*

6.3.4.1 Aides au calcul de la probabilité (4)

Un score, attribuant des points pour chacun des cas de cancer dans la famille, a été proposé pour aider à l'évaluation de ce risque :

Situation familiale	Points
Mutation C D identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Une somme des différents compartiments est effectuée :

Score ≥ 5 : indication formelle

Score 2 à 4 : indication possible

Score < 2 : utilité médicale faible

6.3.5 Les indications des tests génétiques.

Elles sont définies par l'expertise française de 2004. (I) Les tests sont recommandés lorsque la probabilité d'être porteur d'une mutation est supérieure à 25% et déconseillés quand cette probabilité est inférieure à 10%. Le recueil préalable d'un consentement spécifique à la réalisation de ces tests est indispensable.

6.3.6 Modalités de prise en charge (4-5)

Elles sont fonction de la probabilité que le consultant soit porteur d'une mutation génétique.

Le point le plus important est **le choix entre dépistage et chirurgie préventive**

6.3.6.1 La surveillance :

- o personnes porteuses d'une mutation génétique ou présentant une probabilité d'être porteuses supérieur à 5-15%

Examen clinique mammaire : A partir de 20-25 ans

Tous les 4 mois

Imagerie par échographie + mammographie + IRM : A partir de 30 ans

Tous les ans

(Le dépistage du cancer du sein tel qu'il est actuellement défini (IRM+ mammographie+ échographie+ examen clinique d'intervalle) reste moins efficace que la mastectomie préventive, mais son efficacité relative en fait peut être une alternative à la chirurgie prophylactique en raison de l'impact global de cette dernière. Ce point n'était pas encore aussi clair dans les références de 2004¹.)

L'attitude de surveillance ovarienne n'est pas recommandée en raison du manque d'efficacité des techniques de dépistage actuelles.

6.3.6.2 La prévention : la chirurgie prophylactique

Les indications de chirurgie prophylactique doivent être discutées dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaires et les bénéfices attendus mis en rapport avec l'espérance de vie des consultants. Une information complète sur les avantages et les limites de la chirurgie doit être fournie, un accompagnement psychologique systématiquement proposé.

L'information doit comprendre, l'efficacité en termes de réduction du risque, l'impact sur l'image corporelle et la sexualité, la morbidité de la chirurgie.

La prise en compte de la morphologie de la patiente peut parfois jouer un rôle déterminant dans la décision chirurgicale.

Une consultation avec le conjoint est vivement souhaitable.

Un délai de réflexion de plusieurs mois est nécessaire, pour que l'information et le cheminement de la patiente soient aboutis. Une consultation avec un psychologue est recommandée lors de la réflexion.

Chirurgie prophylactique mammaire

Mastectomie bilatérale.

Les mastectomies prophylactiques ne peuvent être réalisées que par des chirurgiens spécialisés en sénologie et maîtrisant les techniques d'exérèse et de reconstruction.

Technique recommandée actuellement « Skin sparing mastectomy »

Recommandée pour les personnes porteuses d'une mutation génétique BRCA1/2.

Dans le cas des femmes n'ayant pas de mutation identifiée, ce geste ne semble pas pertinent si le risque de développer un cancer du sein est inférieur à 20%.

Chirurgie prophylactique ovarienne

Annexectomie bilatérale.

Recommandée pour les personnes porteuses d'une mutation génétique BRCA1/2. A partir de 40 ans en présence d'une mutation de BRCA1 et de 45 pour BRCA2.

Dans le cas des femmes n'ayant pas de mutation identifiée, ce geste ne semble pas pertinent si le risque de développer un cancer de l'ovaire est inférieur à 2-3% (ce qui correspond à une probabilité d'être porteur d'une mutation non identifiée comprise entre 5 et 10%).

Concernant les personnes en phase de traitement pour un cancer du sein ou de l'ovaire, il n'existe pas à ce jour de modification de la prise en charge validée en fonction du niveau de risque génétique.

6.4 ANNEXE 4 : Références

6.4.1 Références en Radiologie

- 1) Circulaire DGS/SD A n° 2003-115. Bulletin officiel n° 2003-1
- 2) O Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M et al. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. European Breast cancer Working Group. Eur J Surg Oncol 1998 ;24(2):96-98
- 3) Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Cancer du sein non métastatique. Standards Options Recommandations. 2° édition. John Libbey Eurotext. 2001
- 4) Agence Nationale d'Accréditation en Santé. Classification en 6 catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique. Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology. Paris ANAES ; 2002
- 5) Agence National d'Accréditation en Santé. Chirurgie des lésions mammaires : prise en charge de première intention. Paris 2002
- 6) American College of Radiology (ACR). Illustrated Breast Imaging Reporting Data System (BIRADS). 3° edition. American College of Radiology, 1998
- 7) American College of Radiology (ACR). Illustrated Breast Imaging Reporting Data System (BIRADS). Ultrasound. 1° edition. American College of Radiology, 2003
- 8) American College of Radiology (ACR). Illustrated Breast Imaging Reporting Data System (BIRADS). IRM. 1° edition. American College of Radiology, 2003

6.4.2 Références en Chirurgie

- Référentiel R2C - décembre 2005
- Référentiel GYNMAM- avril 2005
- Référentiel ONCOGYN- octobre 2005
- Référentiel ONCORA/ONCOSUD- janvier 2006
- St Paul De Vence, Recommandations pour la Pratique Clinique cancer du sein Oncologie 2005 : 342-79
- SOR de la FNCLCC – janvier 2001. Mauriac. L
- Standards options recommandations pour la prise en charge du cancer du sein infiltrant non métastatique Cancer 2002 ; 89 (207-24)
- Chirurgie des lésions mammaires, prise en charge de première intention –janvier 2001 -Agence d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- Cancers intra canaux du sein - septembre 2004- Agence d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

6.4.3 Références en anatomie pathologique

REFERENTIELS ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Une analyse des référentiels utilisés au quotidien a été faite .

ANAES 1998 ,

OMS 2002/2003

Recommandations Européennes 2006

Fiche standardisée APSUD pour la campagne de dépistage .

CR standardisé et manuel d'utilisation Finalisé en 2007 par le groupe de l'Inca

1. Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med 2000; 124(7):1026-1033.
2. Anonyme. Recommandations européennes pour l'assurance de qualité dans le cadre du dépistage mammographique du cancer du sein. Rapport des anatopathologistes du groupe de travail "Dépistage du cancer du sein" de l'Union Européenne. Ann Pathol 1996; 16:315-333.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Breast Cancer in Women. A national Clinical Guideline. SIGN 1998.
Ref Type: Electronic Citation
4. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique : cancer du sein. RPCI : conduite à tenir devant une image infraclinique anormale. ANAES . 1998. 15-11-2002.
Ref Type: Electronic Citation
5. British columbia cancer agency. Breast cancer diagnosis-Diagnostic pathology. Bccancer 2002. 15-11-2002.
Ref Type: Electronic Citation
6. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists [see comments]. Arch Pathol Lab Med 1998; 122:1053-1055.
7. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. Cancer 1997; 80(9):1798-1802.
8. Olivotto I, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer : 5. Management of ductal carcinoma in situ. cma . 2001. 15-11-2002.
Ref Type: Electronic Citation
9. Mauriac L. [Standards, Options and Recommendations for non metastatic breast cancer patients]. Bull Cancer 2002; 89(2):207-224.

10. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124(7):966-978.
11. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003.
12. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20(17):3628-3636.
13. Arnould L, Fiche M, Blanc-Vincent MP, Le D, V, Zafrani B, Gory-Delabaere G et al. [Standards, Options and Recommendations (SOR) for drafting of anatomic and surgical pathology reports or cytopathology reports in oncology]. Bull Cancer 2000; 87(2):159-171.
14. Bataille N, Franc B. [Extemporaneous pathologic examinations in breast and thyroid diseases. Working group put together by ANAES. National Agency for Accreditation and Evaluation of Health]. Ann Pathol 1999; 19(4):344-372.
15. de Mascarel, I, Bonichon F, MacGrogan G, de Lara CT, Avril A, Picot V et al. Application of the van nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinomas in situ of the breast examined by serial macroscopic sectioning: practical considerations. Breast Cancer Res Treat 2000; 61(2):151-159.
16. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet 1995; 345:1154-1157.
17. Shoker BS, Sloane JP. DCIS grading schemes and clinical implications. Histopathology 1999; 35:393-400.
18. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W et al. Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Hum Pathol 1998; 29:1056-1062.
19. Badve S, A'Hern RP, Ward AM, Millis RR, Pinder SE, Ellis IO et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. Hum Pathol 1998; 29:915-923.
20. Douglas-Jones AG, Gupta SK, Attanoos RL, Morgan JM, Mansel RE. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): correlation with grade of associated invasive carcinoma. Histopathology 1996; 29(5):397-409.
21. de Mascarel, I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyran I, Picot V, Coindre JM. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. Cancer 2002; 94(8):2134-2142.
22. Abadie C, Aminot I, Dupuy E, Degré A. Cancer du sein. I. Situation épidémiologique en Aquitaine, en 1999. Revue Médicale de l'Assurance Maladie 2002; 33(3):173-181.

23. Mandard AM, Denoux Y, Herlin P, Duigou F, van d, V, Clahsen PC et al. Prognostic value of DNA cytometry in 281 premenopausal patients with lymph node negative breast carcinoma randomized in a control trial [In Process Citation]. *Cancer* 2000; 89(8):1748-1757.
24. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000; 18(10):2059-2069.
25. Thor AD, Liu S, Moore DH, Edgerton SM. Comparison of mitotic index, in vitro bromodeoxyuridine labeling, and MIB-1 assays to quantitate proliferation in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):470-477.
26. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5):403-410.
27. de Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer* 1998; 34(1):58-65.
28. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995; 180(3):297-306.
29. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94(10):2542-2551.
30. Weaver DL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: creating controversy and defining new standards. *Adv Anat Pathol* 2001; 8(2):65-73.
31. Freneaux P, Nos C, Charvolin JY, Vincent-Salomon A, Zafrani B, Salmon RJ et al. [Value of macroscopic analysis for authentication of axillary sentinel nodes detected by Patent Blue dye alone during breast cancer surgery]. *Ann Pathol* 2000; 20(6):545-548.
32. Krishnamurthy S, Sahin A, Middleton LP, Symmans F, Gilcrease M, Sneige N et al. Intraoperative imprint cytology for evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Mod Pathol* 2003; 16(1):37A.
33. de-Mascarel I, MacGrogan G. Les stratégies de prise en charge des ganglions axillaires dans les cancers du sein. *Ann Pathol* 2003; 23:518-533.
34. Freneaux P, Nos C, Vincent-Salomon A, Genin P, Sigal-Zafrani B, Al Ghuzlan A et al. Histological detection of minimal metastatic involvement in axillary sentinel nodes: a rational basis for a sensitive methodology usable in daily practice. *Mod Pathol* 2002; 15(6):641-646.

35. Diaz N, Vrcel V, Ebert M, Stowell NSA, Jacob J, Cantor A et al. Epithelial cells in sentinel lymph nodes associated with breast massage prior to sentinel lymph node biopsy. *Mod Pathol* 2003; 16(1):28A.
36. Balaton AL, Coindre JM, Collin F, Ettore F, Fiche M, Jacquemier J et al. [Recommendations for the immunohistochemical evaluation of hormone receptors on paraffin sections of breast cancer. Study Group on Hormone Receptors using Immunohistochemistry FNCLCC/AFAQAP. National Federation of Centres to Combat Cancer/French Association for Quality Assurance in Pathology]. *Ann Pathol* 1996; 16(2):144-148.
37. International classification of diseases for oncology. third ed. Geneva: World Health Organization, 2000.

References Score Récepteurs hormonaux

1. Wells CA, Sloane JP, Coleman D, Munt C, Amendoeira I, Apostolikas N et al. Consistency of staining and reporting of oestrogen receptor immunocytochemistry within the European Union--an inter-laboratory study. *Virchows Arch.* 2004;445:119-28.
2. Kurosumi M. Immunohistochemical assessment of hormone receptor status using a new scoring system (j-score) in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:189-93.
3. Arihiro K, Umemura S, Kurosumi M, Moriya T, Oyama T, Yamashita H et al. Comparison of evaluations for hormone receptors in breast carcinoma using two manual and three automated immunohistochemical assays. *Am.J.Clin.Pathol.* 2007;127:356-65.

6.4.4 Références médicales

Méta-analyses et consensus

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 ;351 : 1451-67.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 ;352 : 930-42

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 365 : 1687-1717

Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights : International consensus panel on the treatment of primary breast cancer ; *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3817- 3827.

Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al Meetings highlights:international breast consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005: 16:1569 - 1583

Goldhirsch A, Wood W.C., Gelber R.D., et al. Progress and promise:highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals Oncol*, 2007 ; 18:1133-1144

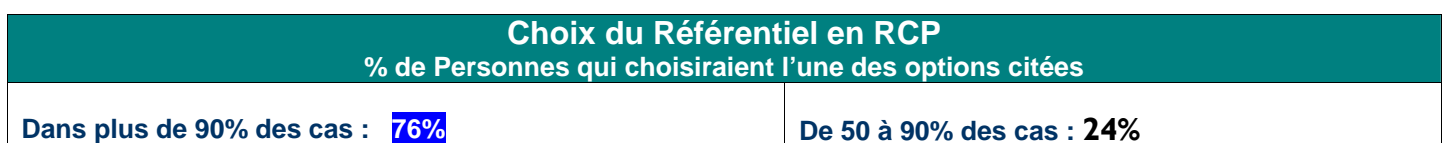
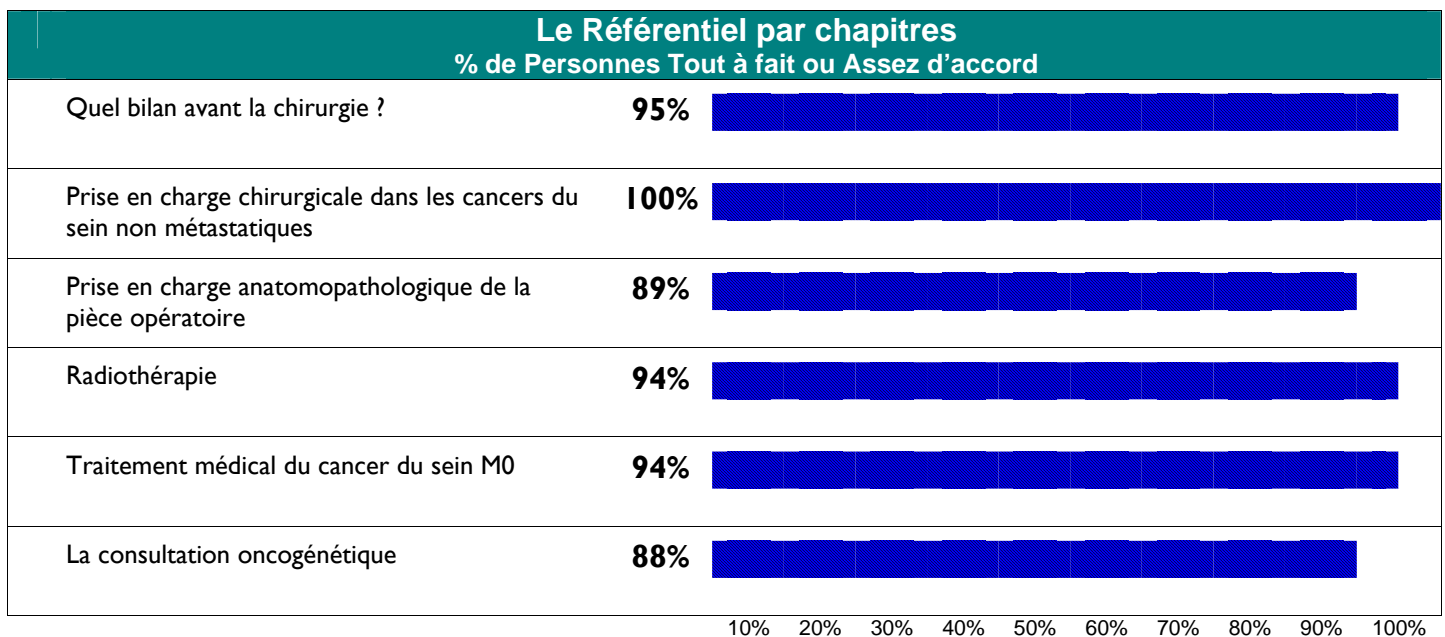
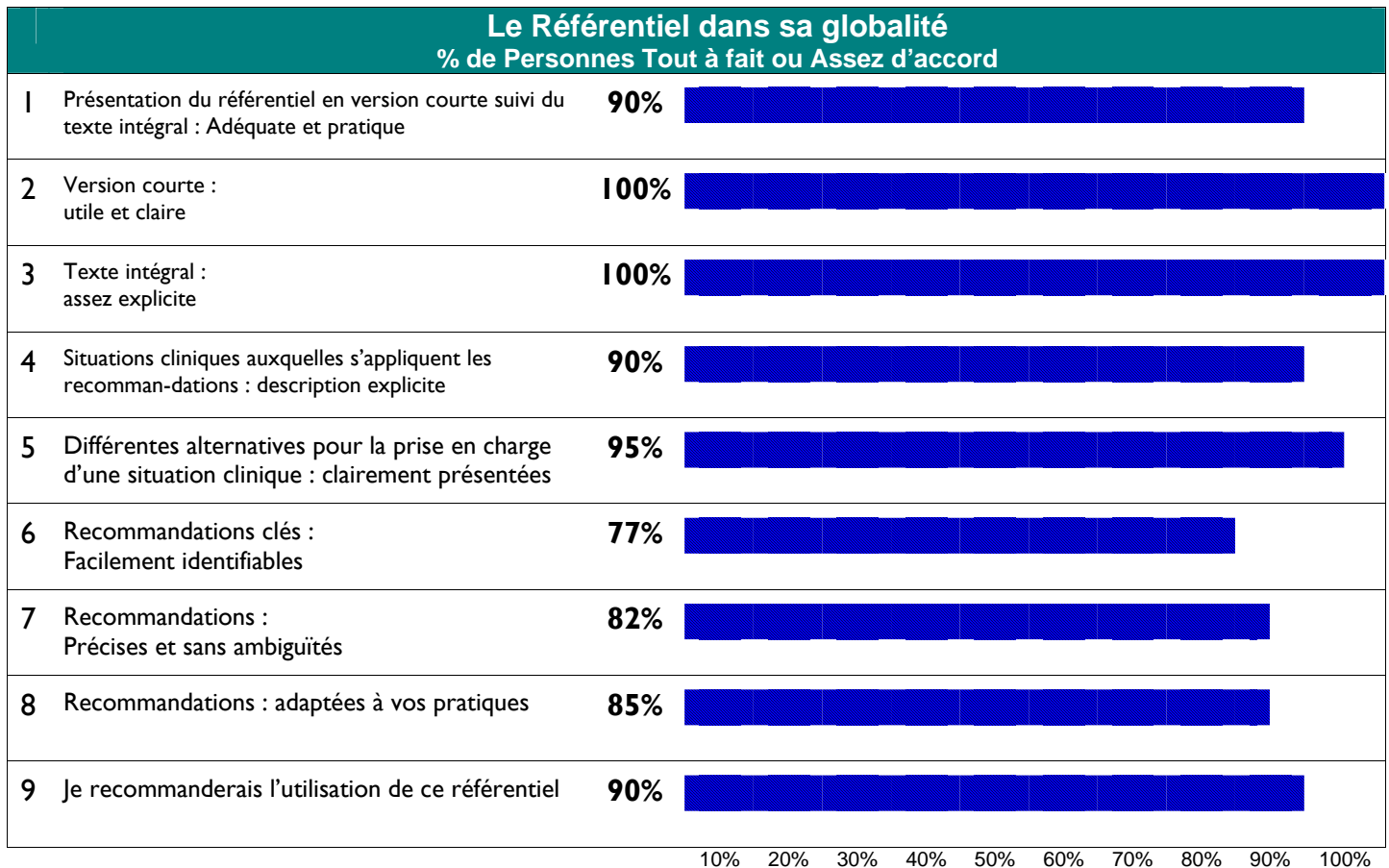
French Adjuvant Study Group. Benefit of a high dose Epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for Node Positive Breast cancer patients with poor prognostic factors : 5 years follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 ; 602-611

- Boccardo F, Jackesz R, Roché H, et al. Ovarian suppression plus tamoxifen versus chemotherapy in patients with early breast cancer : results of a meta-analysis of three adjuvant trials. Eur J Cancer 2001 ; 37, Suppl 5, abst 114.
- Davidson N, O'Neill A, Vucov A, et al. Effect of Chemohormonal Therapy in Premenopausal, Node (+), Receptor (+) Breast Cancer : an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101) Proceedings of ASCO 1999, 18, Abstract 249.
- Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erbB1 and or erbB2 positive, estrogen positive primary breast cancer : Evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001 ; 19 :3808-3816
- B. Fisher, A. Brown, E. Mamounas, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer : findings from NSABP B18. J Clin Oncol 1997, 15 : 2483-2493..
- Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. A randomized, parallel study of Doxorubicin/Taxol and Doxorubicin/Cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998, 50 : 233, (abstract 25)
- Hutcheon AW, Heys SD, Miller ID et al. Improvements in survival in patients receiving primary chemotherapy with Docetaxel for breast cancer : a randomized controlled trial. Breast Cancer Res Treat 69 ; 2001 : 298, (abstract 506)
- NSABP. The effect on primary tumor response of adding Taxotère to Adriamycin and Cyclophosphamide : preliminary results from NSABP protocole B-27. Breast Cancer Res Treat 2001, 69 ; 210 (abstract 5)
- Fumoleau P, Tubiana-Hulin M, Romieu G, et al. A randomized phase II study of 4 versus 6 cycles of Adriamycin/Taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001, 69 ; 298 (abstract 508)
- Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicine and Paclitaxel versus Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide as first line therapy for women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol, 2001, 19 : 1707-1715
- Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med 1993 ; 328 : 1581-86.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer : NSABP B24 randomised controlled trial. Lancet 1999 : 353 : 1993-2000
- Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, et al. Overall survival advantage to Herceptin in HER 2-overexpressing metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 : 127a (Abstract 483)
- Romond EH, Perez EA, Bryant et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684
- Coates AS, Keshviah A, Thurlimann B, et al. Five years of Letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer:update of study BIG 1-98. J Clin Oncol 2007; 25: 486-492
- Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365; 60-62

6.4.5 Références d'Oncogénétique

1. Nogues F, Eisinger F. La consultation. In: Eisinger F, Lefranc J, editors. Identification et prise en charge des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire (À la demande du Ministère de la Santé). Paris: John Libbey; 2005. p. 40-60.
2. Eisinger F, Thouvenin D, Bignon YJ, Cuisenier J, Feingold J, Hoerni B, et al. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). Bull Cancer 1995;82:865-878.
3. Eisinger F, Thouvenin D, et le Groupe Génétique et Cancer de la FNCLCC. Organisation des consultations d'oncogénétique. In: INSERM/FNCLCC, editor. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? Paris: INSERM; 1998. p. 191-200.
4. Cancers du sein in Stratégies thérapeutiques Institut Paoli-Calmettes Version novembre 2007
5. Cancers du sein. Recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vance. Oncologie 2007;9:593-

6.5 ANNEXE 5 : Synthèse des évaluations des relecteurs :



Nombre de Relecteurs ayant répondu au questionnaire Par Spécialité	
Anapath	2
Chirurgie	2
Gynécologie	6
Oncologie	10
Radiologie	2
Radiothérapie	2
Total	24

Nombre de réponses par 3C et par établissements			
Par 3C		Par Etablissements	
3C n°	Total par 3C	Etablissements	Total par Etablissements
3C n°1	1	CH DIGNES	1
3C n°2	1	Centre HAUTES ENERGIES (Nice)	1
3C n°3	1	CHU NICE Archet 2(Nice)	1
3C n°4			
3C n°5	3	Clinique ST GEORGES (Nice) CHU NICE Archet 2 (Nice)	2 1
3C n°6			
3C n°7	1	CH CANNES	1
3C n°8	3	CH AIX Clinique AXIUM Clinique du PARC RAMBOT	1 1 1
3C n°9			
3C n°10	8	CHU Conception CHU Nord CHU La Timone	2 4 2
3C n°11			
3C n°12	2	Clinique BOUCHARD Hôpital AMBROISE PARE	1 1
3C n°13	1	CH DRAGUIGNAN	1
3C n°14			
3C n°15	2	Institut SAINTE CATHERINE	2
3C n°16			
3C n°17	1	Clinique SAINT-ANTOINE (Bastia)	1