

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière
Direction Générale des Structures de Santé



Manuel de Prise en Charge Du Cancer du Sein



Février 2016

Préface :

En application des orientations de Son Excellence Monsieur Le Président de la République Abdelaziz Bouteflika, il a été mis en place le Plan Cancer. Une pléiade de personnels de la santé aguerris, de différentes disciplines, a participé à son élaboration, et dont nous avons suivi étape par étape la conception et la rédaction de toutes les recommandations.

Impulsée par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, l'élaboration de guides de prise en charge des cancers les plus prévalents (sein, poumon, colorectal, prostate, col utérin, thyroïde) est entreprise. Les experts, dans un souci d'homogénéiser et d'améliorer les pratiques aux fins de rendre plus efficace et plus efficiente la prise en charge des patients atteints de cancer, ont minutieusement étudié le contenu validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

Ces guides qui s'adressent à tous les praticiens impliqués dans la prise en charge des malades atteints de cancer, constituent un outil de travail pragmatique auquel les médecins traitants se référeront pour la prise en charge de la pathologie considérée. Ils permettent d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient.

Toutefois, ces guides ne peuvent pas envisager tous les cas spécifiques. Ils ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substituent à la responsabilité individuelle de chaque médecin vis-à-vis de son patient.

Ces guides mis à la disposition sur le site santé, feront l'objet de mise à jour régulière chaque fois que nécessaire et ce en fonction des recommandations nationales et internationales au vu des avancées diagnostiques et/ou thérapeutiques significatives.

Le Ministre de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière

Abdelmalek BOUDIAF

HOMMAGE AU Pr FERHAT RABAH



Le Pr FERHAT RABAH, originaire de la commune de Zekri en Kabylie surplombée par la forêt de Yakourene, est né le 26 Mai 1958 à Hussein Dey à Alger.

Au sein d'une équipe dynamique, il a été chef d'unité de 1993 à 2006, date à laquelle il obtient son DESM, après avoir soutenu sa thèse intitulée : Chimiothérapie néo-adjuvante des sarcomes des tissus mous localisés aux ceintures et aux extrémités chez l'adulte, obtenue avec mention très honorable et félicitations du jury.

En 2007 il prend la tête du service d'oncologie du CHU de Tizi Ouzou, il assure ainsi la formation des jeunes médecins, chapeaute la prévention des cancers du sein et de l'utérus et le traitement des pathologies cancéreuses de toute la région de Kabylie.

Il était le grand frère de tous ses assistants et des résidents qui fréquentaient son service, celui à qui on pouvait demander un avis à tout moment, celui qui ne savait pas dire non du moment qu'il était question de malade et de maladie. Sa grandeur d'âme et sa générosité faisaient de lui un homme dont on aimait la compagnie. Sa discrétion et le respect qu'il avait vis-à-vis des autres faisaient de lui le confident, et lui donnaient la force tranquille qui assurait tout son entourage et particulièrement ses amis.

Il a eu à promouvoir de nombreuses carrières universitaires puisqu'il a eu à siéger dans de nombreux jury ou à être directeur de thèses. Ses nombreuses communications et publications dans la spécialité ont fait qu'il était devenu incontournable dans l'organisation et les participations aux congrès.

Avant son décès, il avait initié une table ronde sur le Cancer Bronchique, son autre cheval de bataille, qui devait avoir lieu aux 21èmes journées médico-chirurgicales du CHU de Tizi Ouzou. Ses amis et ses collaborateurs en hommage à sa mémoire ont relevé le défi et ont réalisé cette table ronde le 25 Novembre 2015 avec succès.

Le Pr Ferhat Rabah nous a quitté le 15 septembre 2015, en laissant derrière lui une femme, 02 garçons et 02 filles et une communauté médicale inconsolable.

Repose en Paix Pr Ferhat.

Sommaire

	Page
Glossaire	7
I. introduction	8
II. Organisation de la prise en charge du cancer du sein	10
1. Objectifs	10
2. Réunion de concertation pluridisciplinaire	10
III. Diagnostic du cancer du sein	10
1. Circonstances de découverte	10
2. Clinique	11
3. Examens d'imagerie	11
4. Prélèvements percutanés	13
5. Compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques	14
6. Cas particulier : cancer inflammatoire	15
7. Biologie	15
IV. Bilan d'extension	17
V. Classification TNM	17
VI. Classification moléculaire simplifiée	17
VII. Bilan pré-thérapeutique	18
VIII. Prise en charge thérapeutique des cancers non métastatiques	19
1. Objectifs	20
2. Moyens	20
2.1. Soins de support	20
2.2. Chirurgie	20
2.3. Radiothérapie	30
2.4. Chimiothérapie	35
2.5. Hormonothérapie	39
2.6. Trastuzumab	40
3. Stratégies thérapeutiques	41
IX. Prise en charge thérapeutique du cancer métastatique	44
1. Objectifs	45
2. Indications	45

2.1. Traitement locorégional	45
2.2. Traitement systémique	45
2.3. Métastases osseuses	47
2.4. Métastases cérébrales	48
2.5. Soins palliatifs	48
X. Cas Particuliers	48
1. Cancer du sein chez l'homme	48
2. Cancer du sein bilatéral	49
3. Ganglion axillaire métastatique sans cancer primitif	49
4. Cancer de la femme âgée	49
5. Maladie de Paget du mamelon	49
6. Cancer du sein au cours de la grossesse	50
XI. Surveillance	51
1. Objectifs	51
2. Durée et modalités du suivi	51
3. Surveillance clinique	51
4. Surveillance paraclinique	52
5. Surveillance des patientes sous traitement hormonal	52
XII. Contraception	53
XIII. Dépistage du cancer du sein	53
Annexes:	56
Annexe 1 Classification de l'American College of Radiology (ACR)	
Annexe 2 Classification histologique de l'OMS 2012	
Annexe 3 Grade de Scarff-Bloom-Richardson SBR	
Annexe 4 Score Allred	
Annexe 5 Recommandations de l'ASCO/CAP 2013	
Annexe 6 Classification TNM 7ème édition 2010	
Annexe 7 Classification de SATALOFF	
Annexe 8 Score d'Elsinger	
Références Bibliographiques	67
Liste des personnes ayant participé à l'élaboration de ce manuel	77

Glossaire

ACR	American College of Radiology
BRCA	Breast cancer gene
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CICH	Chromogenic in situ hybridization
CLIS	Carcinome lobulaire in situ
CMI	Chaîne mammaire interne
CR	Compte rendu
CT	Chimiothérapie
E2	17 β -estradiol
ECG	Electrocardiogramme
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FSH	Hormone folliculostimulante
GS	Ganglion sentinelle
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
IA	Inhibiteur de l'aromatase
IHC	Immunohistochimie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LH RH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LIN	Néoplasie lobulaire in situ
OAR	Organes A Risque
PAM	Plaque aréolo-mamelonnaire
PEV	Poussée évolutive
RCP	Réunion de Concertation Multidisciplinaire
RE	Récepteurs aux œstrogènes
RH	Récepteurs hormonaux
RMI	Reconstruction mammaire immédiate
RP	Récepteurs à la progestérone
RT	Radiothérapie
RTE	Radiothérapie externe
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
SICH	Silver in situ hybridization
TDM	Tomodensitométrie

I. Introduction

II. Organisation de la prise en charge du cancer du sein

III. Diagnostic du Cancer du sein

I. Introduction

Le nombre de cancers du sein aurait connu une nette augmentation au cours des 30 dernières années. Une incidence en hausse dans toutes les régions du monde, y compris dans les pays en voie de développement.

Une étude basée sur plus de 300 registres du cancer dans 187 pays a montré que le nombre de cancers du sein serait passé de quelque 640.000 cas en 1980 à 1,6 millions en 2010, soit une augmentation de près de 250% (1).

L'incidence du cancer du sein a connu une hausse de 3,1% par an, et ce dans toutes les régions du monde. Sur les 1,6 millions de cas recensés en 2010, la moitié est ainsi survenue dans des pays en voie de développement. Par ailleurs, la hausse s'est principalement manifestée chez les femmes de 15 à 49 ans, avec deux fois plus de cas pour cette tranche d'âge dans les pays en voie de développement que dans les pays développés (1).

Toutefois, la hausse des décès a été plus lente (1,8% par an) que celle des cas, passant de 250.000 en 1980 à 425.000 en 2010, dont 68.000 femmes de 15 à 49 ans dans les pays en développement ¹.

En Algérie, Le cancer du sein vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 ². C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif.

Son incidence connaît une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans. A partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus. Les données du registre d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. En effet, l'incidence est passée de 14,5 nouveaux cas p 10⁵ habitants en 1993 à 70,2 p 10⁵ en 2012 ³.

Le cancer du sein affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent dès l'âge de 15 ans ³.

Cette caractéristique épidémiologique constitue une différence fondamentale avec le cancer du sein en occident où il survient vers 60 ans.

Les données sont insuffisantes pour estimer la mortalité par cancer du sein en Algérie. Les résultats de l'étude Concord à laquelle n'avait participé que le registre de Sétif avec 300 cas, a conclu à un taux de survie à 5 ans bas, de l'ordre de 30% ⁴.

Ce référentiel vise à définir la prise en charge des patientes présentant un cancer du sein. Il a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique ou les conférences de consensus.

Les propositions qui découlent de cette réflexion servent de supports aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Son application en pratique quotidienne peut être remise en cause si les données mises à disposition évoluent avant l'actualisation de ce référentiel.

II. Organisation de la prise en charge du cancer du sein

1. Objectifs

- Faciliter l'accès aux soins.
- Améliorer les délais et la qualité de prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- Améliorer la qualité des soins (techniques de chirurgie, chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie...).
- Améliorer la qualité de vie (soins de support et soins palliatifs).

2. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Elle comprend au minimum un représentant parmi les spécialistes suivants :

- chirurgiens (oncologues, gynécologues, plasticiens...),
- oncologues médicaux,
- oncologues radiothérapeutes,
- anatomopathologistes
- spécialistes de l'imagerie médicale (radiologues et/ou médecins nucléaires) ⁵.

L'avis d'un expert d'une autre spécialité pourra être sollicité à chaque fois que cela sera nécessaire.

Tous les dossiers de patientes prises en charge pour un cancer du sein doivent être discutés en RCP. Deux RCP seront réalisées pour chaque patiente : une avant la première étape thérapeutique et la seconde après la première étape thérapeutique.

Le médecin référent de la patiente pourra proposer un traitement adapté aux caractéristiques de sa patiente qu'il est souvent le seul à avoir vu en consultation lors de la prise en charge initiale.

La RCP pourra alors soit valider la proposition thérapeutique, soit discuter une autre séquence thérapeutique. C'est au médecin référent d'annoncer à la patiente la décision de la RCP et de conduire ce traitement en fonction du désir de la patiente.

La RCP doit également fixer à la fin du traitement, les modalités de la surveillance.

Dans le cadre de la recherche et des possibilités d'accès à des innovations thérapeutiques, il est important de présenter à la patiente la possibilité d'être incluse ou de participer à un essai clinique en cours.

III. Diagnostic du cancer du sein

1. Circonstances de découverte

La découverte de la tumeur, ou autre anomalie, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant les seins d'une façon systématique à l'occasion d'une consultation pour un autre problème, soit à l'occasion d'une opération de dépistage. Les signes d'appel peuvent être à type d'une masse anormale perceptible au niveau du sein, une modification du galbe du sein, une voussure plus ou moins accusée se voyant dans le miroir, une fossette cutanée, une rétraction du

mamelon apparue récemment, un écoulement mamelonnaire séreux ou hémorragique, un eczéma du mamelon, ou alors la découverte d'une adénopathie axillaire.

2. Clinique

2.1. Interrogatoire

L'interrogatoire de la patiente doit être complet, comportant notamment :

- La recherche des antécédents familiaux et personnels.
- Statut ménopausique, prise ou non d'un traitement substitutif ou d'une contraception, devant être interrompue.
- Les circonstances de découverte de la tumeur et la notion éventuelle d'évolutivité.

2-2. Examen clinique

L'examen clinique mammaire proprement dit inclut :

➤ Un examen détaillé des seins (caractéristiques de la tumeur : caractère palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole), ainsi que des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires. Ces données sont consignées sur un schéma ;

- Recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique.
- Les caractéristiques cliniques faisant évoquer une tumeur maligne :
 - Tumeur irrégulière dure, peu mobile
 - Fixation de la tumeur au plan profond
 - Rétraction ou voussure cutanée en regard
 - Modification du mamelon : rétraction, lésion pseudo-eczématiforme de Paget
 - Signes inflammatoires
 - Adénopathies axillaires et/ou sus-claviculaires suspectes.

3. Examens d'imagerie

3.1. Mammographie sur appareil numérisé

Préparation : pas de consigne particulière en dehors de rapporter les mammographies antérieures.

- Après 40 ans, la mammographie est le premier examen complémentaire à réaliser ⁶.
- Deux incidences par sein (face et oblique externe), en respectant les critères de réussite.
- Clichés complémentaires :
 - Profil strict du côté sur l'anomalie qu'elle soit infra-clinique ou perçue cliniquement.
 - Cliché d'agrandissement localisé (face –profil) pour analyser des micro-calcifications.

- Cliché de compression localisé (face –profil) pour analyser des anomalies de densité (opacité ou désorganisation architecturale).

Plusieurs types d'images peuvent être observés.

- **Les opacités :**

Elles sont de plusieurs types :

Opacité spiculée : opacité irrégulière, dense, à contours flous hérissés de spicules courts, réalisant une image stellaire. La valeur prédictive positive de cette image est supérieure à 90%.

Opacité ronde : Elle correspond le plus souvent à une lésion bénigne. Ce type d'image doit être analysé par échographie pour rechercher des signes de malignité : végétation intrakystique, contours irréguliers et parois épaissis.

Les désorganisations architecturales : Elles constituent l'un des signes les plus difficiles à repérer et à interpréter sur une mammographie. Il s'agit d'images discrètes, de convergence fibreuse à l'origine d'une désorganisation de l'architecture habituellement orientée selon l'axe galactophorique, convergeant vers le mamelon.

Les microcalcifications : sont de différents types et correspondant à des risques différents.

Au terme de cet examen, l'image mammographique doit être classée selon la classification de *l'American College of Radiology (ACR)* qui comprend cinq niveaux (Annexe 1).

En cas d'images ACR 4 à 5, des prélèvements biopsiques percutanés sont nécessaires.

3.2. Echographie mammaire et axillaire

Le complément échographique ⁶ permet d'augmenter la sensibilité de détection des cancers.

En complément de la mammographie : situer et caractériser les anomalies visibles sur la mammographie, et sur les seins denses de type 3 et 4.

Elle est proposée en 1^{ière} intention chez la femme enceinte, en cas de mastite, en post opératoire immédiat (à la recherche de complications), et chez la femme jeune.

3.3. IRM mammaire

Examen incontournable en pathologie mammaire, qui peut intervenir à toutes les étapes du cancer (du dépistage au suivi post thérapeutique).

Vu la difficulté d'accessibilité et le coût, ses indications doivent être prises en RCP afin de faire bénéficier les patientes qui ont vraiment besoin. Ses indications sont ⁷:

- Femmes jeunes à haut risque (mutation génétique prouvée, familles à risque).
- Recherche d'un cancer controlatéral chez des femmes jeunes déjà porteuses d'une tumeur mammaire (carcinome lobulaire).
- Dans certaines situations diagnostiques difficiles (couple mammo- écho non concluant) avec examen clinique suspect,
- Adénopathie métastatique avec couple mammo-écho négatif.
- Pour les tumeurs profondes, recherche d'une extension à la paroi avant geste chirurgical.
- En pré opératoire, évaluer la réponse tumorale après un traitement néo-adjuvant.
- Recherche de récurrence chez des patientes porteuses de prothèse mammaire.

4. Prélèvements percutanés

4.1. Tumeur mammaire

Une biopsie de la tumeur doit être effectuée avant la mise en route du traitement, y compris avant chirurgie. La connaissance du diagnostic histologique permet de définir la meilleure stratégie thérapeutique.

Ces prélèvements seront réalisés par :

4.1.1 Microbiopsies au pistolet automatique :

Le geste est réalisé en ambulatoire, durant quelques minutes, sous anesthésie locale, sous contrôle manuel en cas de tumeur palpable.

4.1.2. Prélèvements percutanés radio-guidés (sénologie interventionnelle)

Indiqués pour chaque anomalie infra-clinique suspecte de malignité et visible sur un ou plusieurs examens radiologiques.

Microbiopsie au pistolet automatique : Geste réalisé après avoir reçu le consentement de la patiente, sous contrôle échographique à chaque fois que la lésion est visible.

Le geste est réalisé en ambulatoire, durant 10 à 20 minutes, sous anesthésie locale. On utilise des aiguilles plus grosses (14 gauges).

Pour les lésions très petites un clip doit obligatoirement être mis en place sur le site du prélèvement.

Macrobiopsie : Geste indiqué en cas de lésion classée ACR 4 (but diagnostic), 5 (but stratégique) et certaines ACR 3 (femme anxieuse +++).

C'est un geste mini invasif utilisant des aiguilles de gros calibre (07 à 11 gauges), et effectué sous anesthésie locale.

Il est réalisé après avoir reçu le consentement de la patiente sous contrôle échographique (pour les lésions de moins de 05 mm) et surtout en stéréotaxie sous vide (pour les micro calcifications).

Si le foyer de micro-calcifications est prélevé en totalité, un clip doit être mis en place sur le site du prélèvement.

Repérage préopératoire : Il s'agit de mettre un repère juste avant un geste chirurgical d'exérèse d'une lésion mammaire non palpable. Ce repère (appelé communément un harpon) permet au chirurgien de trouver facilement la lésion lors de l'intervention chirurgicale.

La décision de mettre en place le harpon doit être prise en parfaite collaboration entre le radiologue et le chirurgien. Après le geste, la pièce doit être radiographiée.

4.1.3. Exérèse chirurgicale diagnostique :

Elle doit se faire en dernier recours, si les techniques de radiologie interventionnelles sont contre indiquées ou les appareils non disponibles. Elle ne permet un examen extemporané que pour les tumeurs d'un diamètre suffisant (classiquement 10mm), mais non pour les foyers de microcalcifications.

4.2. Adénopathies axillaire et/ou sus-claviculaires

En cas de ganglions suspects cliniquement ou à l'échographie, une vérification par ponction cytologique est recommandée afin d'améliorer le staging et de guider la prise en charge thérapeutique, surtout si cela peut modifier la prise en charge chirurgicale de l'aisselle (GS ou curage).

C'est un geste simple, non invasif peu coûteux et peu douloureux, facile à réaliser. Utilise une aiguille fine (22-25 Gauges).

5. Compte rendu anatomopathologique du Prélèvement biopsique

Etude macroscopique :

- Type de biopsie : Microbiopsie / Macrobiopsie / autre
- Organe / Sein Côté : Droit / gauche

Impératif : Le Prélèvement biopsique doit arriver fixé dans du formol tamponné.

Noter le nombre de carottes reçu.

La macrobiopsie doit être adressée accompagné d'un cliché radiographique si macrobiopsie réalisée pour microcalcifications.

- Le temps de fixation est entre 6 à 72H.

Description histopathologique :

Le pathologiste, sur son compte rendu, doit préciser :

- Le nombre de carottes sur lame
- Type histologique (une ou plusieurs des lésions suivantes) :
 - Lésion bénigne
 - Atypies épithéliales de type canalaire : métaplasie cylindrique atypique/hyperplasie, canalaire atypique
 - Néoplasie lobulaire *in situ* (LIN)/(CLIS) sans lésion infiltrante associée : LIN1 /LIN2/LIN3 (CLIS)
 - Carcinome canalaire *in situ* (CCIS) sans lésion infiltrante associée :
 - grade nucléaire : bas grade/intermédiaire/haut grade
 - Architecture
 - Nécrose : oui/ non
 - Avec micro-invasion : oui/non
 - Carcinome(s) infiltrant(s)
- Type histologique selon la classification OMS 2012⁸. (Annexe 2)
- Grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), ou Elston et Ellis (Annexe 3)

Biomarqueurs :

1. Statut des récepteurs hormonaux (oestrogènes et progestérone) : selon le score Allred (Annexe 4).

- Préciser la présence des témoins internes, ou le marquage du témoin externe.

2. Statut HER 2 : préciser

- La technique réalisée grâce à un automate ou par technique manuelle
- Le clone utilisé
- Score selon les recommandations de l'ASCO/CAP 2013⁹ (Annexe 5)

3. Ki67 évalué en pourcentage

6. Cas particulier : cancers inflammatoires

Le diagnostic de cancer inflammatoire repose sur des éléments cliniques (érythème, peau d'orange). En cas de doute devant la présentation clinique, une biopsie de peau est recommandée, car elle peut aider à caractériser le caractère inflammatoire de la tumeur en mettant en évidence des lymphangites carcinomateuses dans le derme.

7. Biologie

Le dosage des marqueurs tumoraux (CA 15.3 et ACE) à visée diagnostique n'est pas recommandé, sauf dans le cadre de la surveillance d'un traitement avec un taux de marqueur initialement élevé.

IV. Bilan d'extension

V. Classification TNM

**VI. Classification
Moléculaire**

**VII. Bilan Pré
Thérapeutique**

IV. Bilan d'extension

Il vise à mettre en évidence des métastases significatives, d'ordre à modifier la stratégie thérapeutique locale ou adjuvante.

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur invasive T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes ¹⁰. Un bilan d'imagerie d'extension est recommandé pour les tumeurs cT3-T4 ou N+.

En raison des particularités du cancer du sein en Algérie, à savoir l'âge jeune de survenue et l'agressivité, un bilan d'extension sera demandé pour toutes les patientes :

- **T1N0M0** : échographie abdominale et telethorax.
- **T2, T3, T4 N1,N2,N3** : une scintigraphie osseuse à la recherche de métastases osseuses ; et une TDM thoracoabdominale à la recherche de métastases viscérales.

V. Classification TNM

À l'issue du bilan initial, le stade cTNM de la tumeur est établi (annexe 6).

VI- Classification moléculaire

C'est une nouvelle taxonomie qui subdivise le cancer du sein en tumeurs dites :

- Luminales qui expriment les récepteurs hormonaux. Ils se subdivisent en luminal A et B, selon leur index de prolifération,
- HER2, qui surexprime la protéine HER2, ou présentent une amplification du gène HER2, avec ou sans expression des RH.
- Triples négatifs n'exprimant ni RE, ni RP, ni HER2

	RH	HER2	KI67
Luminal A	Positif (Score élevé)	Négatif	<14% ¹¹
Luminal B	Positif	Négatif	>14% ¹¹
HER2	Négatif	Positif	Taux élevé
HER2/Luminal	Positif	Positif	Taux élevé
Triple négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

Il n'existe pas à l'heure actuelle un cut-off pour le score du Ki67¹², un taux inférieur à 10% est considéré comme faible, un taux supérieur à 30% est considéré comme élevé.

VII. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré thérapeutique permet d'identifier les comorbidités de la patiente et la faisabilité des différents traitements.

En cas de proposition de traitement par une hormonothérapie, chimiothérapie ou thérapie ciblée, le bilan doit être adapté au choix des molécules prescrites et conforme aux résumés des caractéristiques du produit.

La demande d'examens spécifiques peut être requise selon les antécédents et comorbidités déjà connues de la patiente.

Le Bilan biologique doit comprendre :

- Formule de numération sanguine.
- Bilan hépatique.
- Bilan rénal
- Test de grossesse pour les patientes en activité génitale.
- Groupage sanguin, TP, sérologies anti HBS, HBC, HIV (cadre du bilan préopératoire).

Echographie cardiaque associée à un ECG elle permet de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire, en particulier, avant introduction de certaines molécules potentiellement cardiotoxiques (anthracyclines ou trastuzumab).

VIII. Prise en charge thérapeutique des formes non métastatiques

VIII.

Prise en charge thérapeutique des formes non métastatiques

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et adressé au médecin traitant.

1. Objectifs

- Conduire un traitement adapté à la patiente et au stade de sa maladie.
- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.
- Préserver la qualité de vie : Le besoin en soins de support est systématiquement recherché.
- Proposer un soutien psychologique à la patiente et à son entourage.

2. Moyens

Le traitement d'un cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) et l'hormonothérapie. L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration doivent être discutées dans le cadre d'une RCP.

2.1. Soins de support

Tous les patients atteints de cancer doivent, quel que soit leur lieu de prise en charge, avoir accès à des soins de support.

Ces soins sont définis en oncologie comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques spécifiques, lorsqu'il y en a. Ils visent à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients sur les plans physique, psychologique et social.

La prise en charge des symptômes et leur réévaluation à chaque consultation sont systématiques.

Une vigilance particulière est recommandée dans certaines situations à risque telles que le sujet âgé.

2.2. Chirurgie

2.2.1. Chirurgie conventionnelle

2.2.1.1. Chirurgie sur la tumeur

- **Traitement conservateur**

La réalisation d'une tumorectomie ne dépend pas uniquement de la taille tumorale et du volume du sein.

L'objectif est d'obtenir l'exérèse carcinologique avec un traitement esthétique acceptable.

L'information de la patiente sur le risque de rechute locale, le résultat esthétique attendu, la nécessité d'une radiothérapie complémentaire est indispensable pour lui permettre d'exprimer un choix éclairé.

Indications de la chirurgie conservatrice

Standard : lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm

Options :

- ❖ Pour les tumeurs entre 3 et 4 cm (si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet)
- ❖ Pour lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm), si elles sont dans le même quadrant accessible à une exérèse monobloc en limites saines
- ❖ Pour les tumeurs T2 > 3 cm qui semblent pouvoir être accessibles à une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante.

La situation rétro-aréolaire de la tumeur ne constitue pas une contre-indication de principe au traitement conservateur.

Contre indications

- ❖ Tumeur T4
- ❖ Tumeur T3 en l'absence de chimiothérapie néo-adjuvante
- ❖ Lésions multifocales ou bifocales dans plusieurs quadrants.
- ❖ Contre-indication à la radiothérapie, ou radiothérapie irréalisable dans les délais, ou refus de la radiothérapie par la patiente.
- ❖ Tumeurs inflammatoires (T4d).

Le traitement conservateur sera validé après histologie définitive :

- ❖ En cas de lésion unique, marge saine > 2 mm (en dessous discussion systématique de reprise).
- ❖ En cas de lésion bifocale, la conservation reste acceptable si :
 - Lésion bifocale stricte (IRM)
 - Dans le même quadrant
 - Intervalle entre 2 lésions < 15 mm
 - Marges saines.

La pose de clips est indispensable afin de faciliter le repérage du lit opératoire en vue du boost qui sera réalisé lors de la radiothérapie (entre 3 et 4 clips).

Cas particuliers

- Lésions infra-cliniques : Un repérage radiologique de la lésion est indispensable avant l'intervention.
- En cas de micro-calcifications : Une radiographie per-opératoire de la pièce sera réalisée afin de s'assurer que l'ensemble des micro-calcifications et le clip ont été réséqués. Dans le cas contraire, une recoupe sera réalisée. La radiographie de pièce opératoire sera transmise à l'anatomo-pathologiste.

- **Mastectomie**

En l'absence de traitement conservateur possible, une chirurgie radicale est envisagée : C'est la mastectomie¹³. Elle comprend l'exérèse de toute la glande mammaire avec conservation du pectoral.

Indications

- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néo-adjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo-adjuvante
- Tumeurs bifocales dans plusieurs quadrants, tumeurs multicentriques
- Tumeur T4b
- Tumeur T4d (cancer inflammatoire) après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Contre-indication à la radiothérapie ou radiothérapie irréalisable dans les délais ou refus de radiothérapie par la patiente.
- Souhait de la patiente.

Contre indications

- Lésions T2 > 3cm et T3 unifocales, pour lesquelles un traitement conservateur peut être envisagé après un traitement néo adjuvant, si la patiente le souhaite.
- Cancer d'emblée métastatique : l'existence de métastases est une contre indication à une chirurgie locale et fait privilégier un traitement médical.
- Néanmoins 2 situations peuvent faire discuter une chirurgie après information éclairée de la patiente
- Mastectomie de propreté
- Chirurgie pour les formes pauci-métastatiques.

Cas particuliers

La chirurgie après traitement néoadjuvant d'une tumeur en inflammatoire sera toujours radicale. La chirurgie des récidives après traitement conservateur sera toujours radicale, après certitude histologique. Une IRM est envisageable.

2.2.1.2. Chirurgie du creux axillaire

• Curage axillaire

La lymphadénectomie axillaire reste le standard pour les tumeurs de plus de 20 mm. Intitulée « partielle », « sous-pectorale », « des 2 premiers étages », elle respecte le sommet de l'aisselle et l'atmosphère péri-veineuse axillaire.

La lymphadénectomie s'efforce de rester aussi fonctionnelle que possible, en particulier respectueuse des nerfs. Mais la lymphadénectomie peut être plus étendue selon les constatations per- opératoires.

Le sommet de l'aisselle est prélevé s'il est tumoral ou s'il existe une atteinte extensive des ganglions axillaires.

• Indications

- Ganglion palpable

- T > 5 cm
- Tumeur non unifocale
- Après chimiothérapie néo-adjuvante
- Cancer inflammatoire
- Exploration antérieure du creux axillaire
- Antécédents de chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage (oncoplastie, tumorectomie diagnostique récente, .)
- Non détection du GS
- GS envahi macroscopiquement ou en examen extemporané, en per opératoire.

- **Ganglion axillaire sentinelle**

La technique du ganglion sentinelle a pour but de limiter le geste axillaire en détectant le ou les ganglions de drainage du sein. Cette technique est limitée aux tumeurs avec risque faible d'envahissement axillaire¹⁴.

La détection double (isotopique et colorimétrique, en ayant précisé les lieux d'injection) est recommandée, mais la dénomination d'un GS peut être validée si la détection par une seule technique s'est avérée de bonne qualité, sans ambiguïté.

L'injection de bleu est contre-indiquée en cas de contexte allergique avéré.

Le site d'injection du bleu sera préférentiellement péri-tumoral sous-cutané, mais il peut être aréolaire (en particulier en cas de tumeur périphérique supéro externe).

La patiente doit avoir été prévenue des avantages et des inconvénients éventuels de cette technique, et en particulier de l'éventualité d'une ré-intervention secondaire.

Indications

Carcinome infiltrant uni-centrique en place, ≤ 50 mm, prouvé et sans adénopathie palpable (N0).

Contre indications

- ❖ Ganglion palpable
- ❖ T > 50 mm
- ❖ Tumeur multicentrique
- ❖ Après chimiothérapie néo-adjuvante
- ❖ Cancer inflammatoire
- ❖ Exploration antérieure du creux axillaire
- ❖ Antécédents de chirurgie mammaire, surtout si susceptible de modifier le drainage (oncoplastie, tumorectomie diagnostique récente,...).
- ❖ Femmes enceintes (difficulté du geste technique).

Une lymphadénectomie standard doit être effectuée en cas de :

Détection impossible ou douteuse du GS ;

GS positif en extemporané : curage immédiat

GS positif en paraffine, quelle que soit l'importance de cette atteinte (micro-métastases, cellules isolées en IHC) : il s'agit d'un curage secondaire, de programmation prioritaire

2.2.2. Chirurgie oncoplastique/ Reconstruction mammaire

- **Traitement conservateur par oncoplastie**

Il s'agit de cas particuliers où la taille du sein est suffisamment importante par rapport à la taille de la tumeur pour permettre une conservation par plastie mammaire drastique.

Il s'agit de patientes avec une hypertrophie mammaire et une tumeur entre 3 et 5 cm. Les indications sont posées en staff multidisciplinaire.

La patiente doit être informée des deux alternatives : plastie mammaire bilatérale, RT post-opératoire ou mastectomie totale.

La technique opératoire est la suivante :

Tumorectomie avec dessin de plastie, lymphadénectomie axillaire puis plastie mammaire controlatérale. La chirurgie sera complétée par une RT post-opératoire

- **Mastectomie**

Indications

- ❖ CCIS avec ou sans microinvasion et nécessitant une mastectomie : Le prélèvement du GS est effectué selon les indications usuelles.
- ❖ Mastectomie de rattrapage après traitement conservateur antérieur.
- ❖ Certaines lésions invasives dans des cas particuliers nécessitant une mastectomie, après CT et sans RT ultérieure. L'avis du staff multidisciplinaire est nécessaire dans ces cas.

- ❖ Mastectomies prophylactiques chez des patientes à risque BRCA familial important. Ces patientes pourront avoir une mastectomie avec RMI en fonction de l'avis de la RCP d'oncogénétique.

Contre indications

- ❖ Formelles : sein en PEV.
- ❖ Relatives : il s'agit de facteurs qui vont entrer en compte dans la décision de RMI et dans la technique utilisée, comme tabagisme, obésité, diabète, corticoïdes au long cours, maladie neurologique, métier avec port de charges lourdes, sportive de compétition.
- ❖ Dans tous les cas, la patiente qui souhaite une RMI doit être informée que le risque de complications postopératoires ou de séquelles fonctionnelles est plus important que dans la population générale. Elle doit accepter ces risques, ce qui doit apparaître dans le dossier médical.

Techniques de mastectomie

- ❖ Mastectomie à peau conservée : uniquement dans le CCIS sans invasion et sans cicatrice de tumorectomie à exciser.
- ❖ Mastectomie sous cutanée avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) : dans certains cas de mastectomie prophylactique sur avis de la RCP
- ❖ Mastectomie classique avec ablation de la PAM : dans tous les autres cas.

Techniques de reconstruction

Elle est choisie par le chirurgien plasticien avec accord de la patiente, cette dernière ayant préalablement été informée des différentes techniques possibles.

- ❖ Prothèse ronde ou anatomique en sérum ou silicone (informations de la patiente sur avantages et inconvénients).

- ❖ Expandeur
- ❖ Lambeau musculo-cutané de grand dorsal avec prothèse ou lambeau dermo-graisseux du grand dorsal
- ❖ Lambeau abdominal du grand droit
- ❖ Lambeau microanastomose type DIEP
- ❖ lipofilling

Reconstruction mammaire secondaire

Les techniques sont les mêmes qu'en RMI, la patiente est informée de la même manière.

Les contre indications relatives peuvent devenir formelles :

- ❖ Obésité : nécessité d'amaigrissement préalable, contrat de poids patiente ;
- ❖ Tabagisme : arrêt du tabac obligatoire pour toute RMI par lambeau.

En dehors de la surveillance clinique, les prothèses en silicone doivent être contrôlées une fois tous les deux ans par mammographie numérisée ou par IRM à la recherche d'une lésion de l'enveloppe ou d'une fuite de silicone

2.2.3. Compte rendu opératoire

Le compte-rendu opératoire doit comporter systématiquement :

- ❖ La situation de la tumeur dans le sein ;
- ❖ Le tracé de l'incision
- ❖ L'existence d'une résection cutanée, toujours économe
- ❖ L'épaisseur de la glande prélevée (en principe du plan sous cutané au muscle)
- ❖ Le fait que la pièce opératoire est confiée orientée, actuellement par fils.
- ❖ Les recoupes et leurs orientations
- ❖ Une reconstruction par lambeau de rotation
- ❖ Le clippage du lit tumoral par clips en titane
- ❖ L'infiltration des berges cicatricielles à la naropeine.

2.2.4. Compte rendu anatomopathologique des pièces opératoires

2.2.4.1. Etude macroscopique

Les données à renseigner pour une tumeur primitive du sein)

- ❖ Sein côté : Droit / gauche
- ❖ Pièce arrivée au laboratoire : Fraîche / Fixée
- ❖ Localisation dans l'organe selon le quadrat
- ❖ QSE/QIE/QSI/QII/UQS/UQE/UQInt/UQInf/mamelon/central/prolongement axillaire/sillon, sous-mammaire/ Autre (précision autre)
- ❖ Type de prélèvement :

- **Examen extemporané :**

Cet examen intéresse généralement des nodules mammaires ou des lésions cliniquement palpables dont les examens clinico-radiologiques et histologiques sont non concluants, discordants.

Précaution à adopter :

1. Refuser de faire un examen en extemporané sur une lésion infra-clinique, ou un nodule de moins de 10 mm
2. Refuser de faire un examen en extemporané sur une lésion papillaire intrakystique, ou pour un foyer de microcalcification si la lésion n'est pas macroscopiquement décelable
3. Différer la réponse en cas de discordance entre la macroscopie et la microscopie.
4. Concernant l'état des marges : L'étude des limites d'exérèse n'est pas fiable sur coupe en congélation, seule la distance macroscopique des marges au foyer peut être appréciée.

- **Prélèvement présumé bénin**

Si la pièce mesure moins de 3cm, elle est incluse en totalité ; si elle mesure plus de 3cm, faire des prélèvements systématiques et garder la pièce en réserve.

- **Pièce de pyramidectomie pour écoulement mamelonnaire**

La pièce est mesurée et encrée, des tranches sériées sont réalisées perpendiculairement au grand axe du canal galactophore. Le chirurgien aura au préalable orienté la pièce en plaçant un fil vers le mamelon donc vers l'abouchement du canal. Les prélèvements seront réalisés du mamelon vers la profondeur (Pas d'examen extemporané).

- **Pièce de repérage pour foyers de microcalcifications**

La pièce est mesurée et encrée sur toute sa surface. Elle doit être accompagnée par sa radiographie afin de visualiser le foyer de microcalcifications. Le prélèvement doit être coupé en tranches parallèles de faible épaisseur de manière consécutive, en incluant la pièce en totalité si elle mesure moins de 3 cm.

Si elle mesure plus de 3 cm, on peut soit l'inclure en totalité ; soit prélever les zones suspectes avec la possibilité de reprendre la pièce et de l'inclure en totalité dans un deuxième temps si des lésions d'hyperplasie atypique ou de carcinome in-situ sont retrouvées. Si le foyer n'est pas repéré, les tranches macroscopiques ou les blocs de paraffine réalisés peuvent être radiographiés à la recherche du foyer de microcalcifications. L'examen extemporané n'est pas recommandé.

- ❖ La pièce d'exérèse doit être accompagnée systématiquement de la radiographie de la pièce opératoire.
- ❖ Il faut préciser l'état du prélèvement : sa fixation, son orientation, adressé ouvert ou non, muni ou non d'un harpon.
- ❖ Les dimensions de la pièce sont notées (poids). Il faut marquer les différentes limites à l'aide de l'encre de chine.

- **Pièce de tumorectomie pour néoplasie**

La pièce adressée est orientée par le chirurgien. Elle est mesurée, le foyer tumoral est situé par rapport aux différentes berges d'exérèses qui sont encrées grâce à l'encre de chine généralement d'une même couleur ou de couleurs différentes.

Si la pièce mesure moins de 3cm, il est préférable de réaliser des coupes sagittales.

Si la pièce mesure plus de 3 cm, des prélèvements perpendiculaires à la peau sont réalisés.
Le foyer tumoral est prélevé de même que les différentes berges d'exérèses.

- **Pièce de mastectomie**

Les pièces de mastectomies sont adressées avec le curage axillaire en monobloc. Il est de ce fait aisé de s'orienter grâce à ce dernier. Le curage sera détaché après avoir marqué le lambeau cutané. La pièce est mesurée selon les trois directions de l'espace. On vérifie la présence du fascia et de son intégrité. Le lambeau cutané est mesuré et examiné à la recherche d'une cicatrice éventuelle ou d'un aspect inflammatoire dit « en peau d'orange », ou toute autre lésion cutanée particulière. On palpe le mamelon pour apprécier sa souplesse ou pour noter une érosion ou une ulcération. On découpe la pièce en tranches régulières.

Le foyer tumoral est mesuré selon les trois axes (mesure en mm), son aspect, sa consistance, et ses contours sont notés. Sa distance par rapport au fascia et à la peau est notée. Le nodule est prélevé en totalité dans son plus grand axe. Des prélèvements en rapport avec la peau et la base de résection en profondeur sont réalisés ainsi que du parenchyme au voisinage et à distance.

On palpe la pièce à la recherche d'une multifocalité.

Le mamelon est découpé d'abord selon un axe horizontal, puis de manière transversale en deux tranches, il sera inclus en totalité.

Fixation : Les prélèvements ainsi réalisés doivent être fixés le plus rapidement possible dans du formol. Un retard à la fixation va nuire à la qualité des coupes histologiques et sur la qualité du signal immunohistochimique. Il est donc recommandé de réaliser les prélèvements sur pièce fraîche. Si elle doit être fixée, il faut au préalable la trancher et prélever le foyer tumoral pour le fixer à part

- **Le curage axillaire**

La dissection du curage doit individualiser toutes les adénopathies même celles de toute petite taille et ceci en écrasant la graisse en la faisant rouler sous les doigts. Une seule tranche de section suffit pour les adénopathies dont l'aspect macroscopique est franchement métastatique. Tous les autres ganglions doivent être inclus en totalité dans une ou plusieurs cassettes.

Un curage adéquat doit contenir plus de dix ganglions.

- ❖ **Le ganglion sentinelle (GS)**

Le GS doit être examiné à l'état frais, sa taille, son aspect et sa coloration éventuelle au bleu de patenté sont notés. Lors de l'examen en extemporané, il est préférable de réaliser des empreintes cytologiques plutôt que des coupes en congélation, ce qui permettra de conserver du tissu pour les examens complémentaires. Si le ganglion présente un aspect induré, suspect, une coupe histologique au cryostat est réalisée pour confirmer son infiltration.

Chaque ganglion est coupé en tranches sériées de 2 mm et inclus en totalité. Il n'y a pas de consensus par rapport au niveau de coupes à réaliser, mais plus le nombre de coupes augmente, plus le nombre de métastases diagnostiquées augmente. Les recommandations de l'ASCO sont d'effectuer au moins trois niveaux de section de 300 à 500 µm pour une étude histologique.

En l'absence de standardisation, il est classique d'utiliser un anticorps anticytokératine pour l'étude immunohistochimique.

2.2.4.2 Description histopathologique

L'examen anatomopathologique sur la pièce opératoire permet de définir le stade pTNM (annexe 6) de la tumeur. Le pathologiste doit préciser sur son compte rendu :

- Taille tumorale (mm)
- Type histologique, une ou plusieurs des lésions suivantes :
 - Canalaire *in situ* (CCIS) sans carcinome infiltrant associé :
 - ✓ Taille (en mm)
 - ✓ Architecture
 - ✓ Grade nucléaire : bas grade / intermédiaire/ haut grade
 - ✓ Nécrose : oui / non
 - ✓ Avec micro-invasion : oui / non
 - Carcinome infiltrant
 - Type histologique selon la classification de l'OMS (2012) (Annexe 2)
 - Grade histopronostique / Grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) ou Elston et Ellis
 - ✓ Foyers infiltrants multiples : oui / non/ non évaluables
 - ✓ Emboles vasculaires : non vus / présents
 - ✓ Stroma inflammatoire : oui/ non (préciser l'intensité : légère, modérée, marquée)
 - ✓ Mamelon infiltré : oui / non
 - ✓ Revêtement cutané infiltré : oui / non
 - ✓ Base de résection en profondeur mesurée sur lame en mm.

- Chirurgie conservatrice /Tumorectomie :

- Préciser le pourcentage de la composante in-situ
- Extension tumorale
- Marges d'exérèse : non évaluables /saines / atteintes (préciser type histologique et topographie) préciser la distance (en mm) entre la tumeur et la limite de l'exérèse la plus proche ;
 - Si atteinte des limites de l'exérèse préciser si de façon focale ou diffuse

Biomarqueurs :

1. Statut des récepteurs hormonaux (oestrogènes et progestérone) : selon le score Allred.

2. Statut HER 2 : préciser

- La technique automate/manuelle
- Le clone utilisé
- Score selon les recommandations de l'ASCO/CAP 2013 (Annexe 5)

3. Ki67 évalué en pourcentage

- Refaire l'étude IHC sur pièce.
- En cas de multifocalité faire IHC sur au moins les deux foyers les plus volumineux.
- En cas d'in-situ pure rechercher l'expression des RH en précisant s'ils sont positifs ou négatifs¹⁵ (absence de consensus sur un scoring)

- Appréciation de la réponse histologique après traitement néoadjuvant

Réponse histologique selon : Sataloff (Annexe 7)/autre

- Critères permettant de déterminer le pT/pN
- Critères relatifs à la tumeur :
 - Carcinome *in situ* pur
 - Taille de la tumeur maligne infiltrante la plus volumineuse (en mm)
- Critères relatifs aux ganglions :
 - Ganglions régionaux (axillaires, intra-mammaires, mammaires internes, sous-claviculaires, Sus claviculaires)

Pour chaque groupe examiné

- Nombre de ganglions examinés
- Nombre de ganglion (s) avec métastases
- Taille de la plus grande métastase

En plus de ce qui est fait au niveau 1, les laboratoires de niveau 2 réalisent des tests immunohistochimiques à l'aide d'un panel d'anticorps plus large : Mammaglobine, GCDFP15, EGFR, Récepteurs à l'androgène, Chromogranine A /synaptophysine.

En plus de ce qui est fait au niveau 2, les laboratoires de niveau 3 réalisent des tests moléculaires :

- Hybridation in-situ : En cas de cas de score HER2 douteux (score 2+), il est indispensable de rechercher une amplification du gène HER2 à l'aide d'une technique d'hybridation in- situ (FISH, CISH,SISH).
- Tissu thèque optionnel.
- Recherche des mutations de BRCA1 et BRCA2.

Il faut demander une relecture des lames de biopsies et/ou des pièces opératoires lorsque :

- Il existe une discordance dans le compte rendu anatomopathologique entre le texte et la conclusion
- La conclusion est non interprétable ou non compréhensible.
- Il existe une discordance dans le compte rendu anatomopathologique entre la biopsie et la pièce opératoire.

2.3. Radiothérapie

La radiothérapie a pour but de réduire le risque de rechute locale. Cette amélioration du contrôle local induit à long terme un bénéfice sur la survie.¹⁶

2.3.1 Examens utiles pour préparer la radiothérapie

Le dossier du patient comprend habituellement :

- Compte rendu médical détaillé
- Examen clinique complet
- Les comptes rendus du bilan radiologique permettant de mieux préciser l'extension locorégionale et métastatique (scanographe, IRM, mammographie, échographie, scintigraphie osseuse...).
- Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur et le compte rendu de l'intervention chirurgicale assorti du compte rendu anatomopathologique.
- Le stade TNM UICC, avec description de l'extension tumorale et ganglionnaire.

2.3.2 Choix des volumes et des doses

L'oncologue radiothérapeute :

a- Définit les volumes à irradier

- CTV (volume cible anatomoclinique) : Sein + le lit tumoral (boost) en cas de chirurgie conservatrice, et la paroi thoracique en cas de mastectomie.
- CTV ganglionnaire : aires ganglionnaires (axillaire, sus et sous-claviculaires et chaîne mammaire interne ou CMI) selon l'indication.
- PTV (volume cible prévisionnel) = CTV + marge de 5 - 10mm.

b- Prescrit les doses aux points ICRU et aux différents volumes, décide du fractionnement et de la durée du traitement

- Doses, fractionnement et étalements habituels :

CTV Sein : 50Gy avec surimpression ou boost de 15Gy dans le lit tumoral (en cas de chirurgie conservatrice)

CTV Paroi thoracique : 50Gy (en cas de mastectomie).

CTV ganglionnaire : 45 – 50Gy

- Fractionnement et étalement : classique, soit 2Gy par séance et 5 séances par semaine

c- Détermine les organes à risque (OAR) et leurs contraintes de dose.¹⁷

Organe	Doses d'irradiation
Moelle épinière	Dose maximale de 45 Gy en fractionnement habituel
Poumon	La dose de 20 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 15 % du volume pulmonaire homolatéral : V20 ≤ 15%
Cœur	Surtout en cas d'irradiation CMI Dose maximale de 35 Gy dans tout le cœur. Limitation au maximum du volume de cœur recevant 40 Gy.
Foie	La dose de 30 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50 % du volume du foie: V30 ≤ 50%.
Œsophage :	Dose maximale de 40 Gy sur une longueur de 15 cm.
Plexus brachial :	Dose maximale : 55 Gy.
Thyroïde- larynx :	O A R en cas d'irradiation sus claviculaire (A protéger)

2.3.3. Techniques de traitement

Deux principales techniques sont possibles suivant les ressources dont on dispose en matière d'équipement ou d'accès à l'imagerie :

1 - Traitement par faisceaux tangentiels opposés pour le sein ou la paroi et faisceau direct pour les aires ganglionnaires, avec limites définies cliniquement (2D).

2 - Traitement avec simulation virtuelle : radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D).

La technique d'irradiation conformationnelle 3D est recommandée.

2.3.3.1. Traitement par faisceaux tangentiels opposés pour le sein ou la paroi et faisceau direct pour les aires ganglionnaires, avec limites définies cliniquement (2D)

a- Choix de la position de traitement et immobilisation :

- Définition de la position de traitement : décubitus dorsal. Il est possible, dans des cas particuliers, de traiter les patientes en décubitus latéral ou en décubitus ventral.

- Contention : plan incliné, ajusté en fonction de la morphologie du thorax et la taille de la glande mammaire. Bras relevés reposant sur des supports ajustables, garantissant le confort de la patiente et le bon dégagement de la glande mammaire.

b- Acquisition des données anatomiques :

- Simulateur, conformateur, simulateur-scanner, avec le même positionnement et mêmes contentions, avec éventuelle matérialisation des limites de la glande mammaire.

- Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur la patiente.

c- Détermination des volumes à irradier et les OAR.

d- Étude balistique avec mise en place des faisceaux d'irradiation :

- Saisie de l'ensemble des données sur une console de traitement.

- Choix de l'énergie : photons et électrons appropriés.

- Protection des OAR par caches personnalisés ou collimateur multilame.

- Choix des plans de calcul.

- Il est porté une attention particulière aux jonctions des faisceaux afin d'éviter tout surdosage significatif.

e- Étude dosimétrique et représentation graphique des doses (3D recommandée) :

- Pondération, normalisation, optimisation de la distribution de dose en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR

- Calcul et tracé de la distribution de dose par TPS, au minimum sur trois plans transverses

- Calcul des unités moniteur.

f- Validation et visa du plan de traitement, conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radio physicien. Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

2.3.3.1. Traitement avec simulation virtuelle : RC3D

a- Choix de la position de traitement et immobilisation

Identique à la technique précédente.

b- Acquisition anatomique

- Scanner, avec reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur la patiente.

c- Transfert des données sur une console de contourage

d- Détermination des volumes d'intérêt : contourage CTV, PTV, OAR.

e- Etude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation :

- Choix de l'énergie : photons et électrons appropriées.

- Protection des OAR par caches personnalisés et/ou collimateur multilame.

- Déterminer les faisceaux orthogonaux de positionnement.

- Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR. Attention particulière aux jonctions de faisceaux

f- Représentation graphique des doses :

- Calcul et tracé de la distribution de dose par TPS, au minimum sur trois plans transverses et dans un plan perpendiculaire aux faisceaux tangentiels.

- Etablir les histogrammes dose-volume (DVH).

- Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.

g- Validation et visa du plan de traitement conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radio physicien. Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

2.3.4. Déroulement et contrôle du traitement

a- Mise en place sous l'appareil de traitement :

- Appel des données sur l'appareil de traitement

- Vérification de l'identité de la patiente.

- Installation de la patiente dans les mêmes conditions de la simulation.

- Vérification des paramètres de l'irradiation.

b- Contrôle de la balistique par imagerie

- Le bon positionnement de la patiente et de l'isocentre sont vérifiés par une imagerie de contrôle, au début de traitement et éventuellement de façon hebdomadaire.

c- Dosimétrie in-vivo : recommandée.

d- Délivrance du traitement :

- Surveillance permanente au cours de la séance assurée par le manipulateur

- Tous les faisceaux d'une même séquence sont traités le même jour.

e- Les données de la délivrance du traitement : sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur une fiche, ou mieux sur système informatique d'enregistrement et de vérification

2.3.5. Indications de la radiothérapie

a- Le carcinome canalaire in situ

Jusqu'aux années 80, la mastectomie était considérée comme le seul traitement de référence des CCIS, avec un taux de contrôle local de 98% approximativement.¹⁸ Cependant, avec le développement des moyens de dépistage de tumeurs de plus en plus petites, beaucoup d'équipes ont commencé à partir des années 90 à traiter ces lésions par tumorectomie seule mais le suivi à long terme de ces patientes a montré que le taux de rechutes locales, était assez important (17 – 32%), sous forme infiltrante dans 40 à 45% des cas.¹⁹⁻²⁰

En revanche, plusieurs séries ont observé, qu'associer une radiothérapie à la tumorectomie réduisait le taux de rechutes locales. Ces résultats ont été confirmés par 04 essais majeurs initiés dans les années 90, en montrant que la radiothérapie post-tumorectomie diminue, de manière significative, de moitié le risque de rechutes locales, par rapport à une tumorectomie seule.²¹ Ces résultats ont encore été renforcés par la meta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group), publié en 2010.²²

D'où, il est recommandé :²³

- En cas de chirurgie conservatrice : La radiothérapie est **systematique**.
- Volume cible sein en totalité.
- Dose : 50Gy /25Fractions/5semaines.
- Boost (cadre d'essai clinique).
- En cas de mastectomie : pas de radiothérapie.

b- Le cancer invasif

- **Après Chirurgie conservatrice :**

Plusieurs travaux ont montré que la radiothérapie après chirurgie conservatrice des carcinomes invasifs, permet de réduire le risque de rechutes locales de 70%, une réduction absolue de la mortalité de 5% à long terme.^{16,24}

L'intérêt de la surimpression du lit tumoral ou boost a été évalué dans 3 essais cliniques, dont le plus important est celui de l'EORTC qui a montré une amélioration du control local avec le boost, avec un taux de rechutes locales à 10 ans de 10.2% sans boost versus 6.2% avec boost avec $p < 0.0001$.²⁵ La dernière mise à jour de cet essai, publiée cette année, a montré que le bénéfice du boost reste maintenu avec un suivi encore plus long, puisque le taux de rechutes locales à 20 ans est de 16.4% sans boost versus 12% avec boost, avec $p < 0.0001$.²⁶

D'où il est recommandé en cas de chirurgie conservatrice :^{27,28}

- Radiothérapie **systematique** à dose de 50Gy dans le sein avec un boost de 16Gy dans le lit tumoral.
- Le boost peut se discuter chez les patientes à faible risque de rechute, notamment les femmes de plus de 70 ans en tenant compte de : la taille tumorale, l'étendue de la marge de résection, la possible présence d'une composante intracanaulaire extensive et du grade.

- **Après Chirurgie radicale (irradiation pariétale)**

Les patientes devant bénéficier d'une radiothérapie, ce sont les patientes qui présenteraient une forte probabilité de maladie résiduelle. D'où, il a été identifié 03 groupes à risque de rechutes locales : ²⁹

1- Groupes à haut risque (T3,T4 et/ou ≥4N+) :

L'irradiation de la paroi thoracique chez ces patientes réduit le risque de rechute locales avec bénéfice sur la survie à long terme. D'où, les sociétés savantes²⁸⁻³¹ sont unanimes de recommander la radiothérapie de la paroi thoracique dans ce cas.

2- Groupes à risque intermédiaires (T1,T2, 1 à 3N+) :

L'effet de la radiothérapie dans ce groupe paraît moins évident que dans le groupe à haut risque, mais depuis une décade, beaucoup d'éléments plaident en faveur de l'irradiation chez ces patientes.^{16,32} Ainsi, la dernière mise à jour de l'EBCTCG, publiée en 2014, a montré que sur les 1314 patientes opérées (mastectomie+CA), avec 1 à 3N+, le taux de rechutes locales à 10ans est de 20.3% sans radiothérapie versus, seulement 3.8% avec radiothérapie avec $p < 0.00001$, avec une amélioration de la survie à long terme puisque la mortalité liée à ce cancer à 20ans est de 50.2% sans radiothérapie versus 42.3% avec radiothérapie avec $p < 0.01$.³³ Toutefois, en attendant les résultats des essais dédiés à cette question notamment l'essai SUPREMO,³⁴ la tendance actuelle est d'irradier la paroi thoracique en cas de N+, quelque soit le nombre de ganglions infiltrés.²⁸⁻³¹

3-Groupes à faible risque (N-) :

En général l'irradiation ne trouve pas son indication vu l'absence de son impact sur la survie.³³ Cependant, quelques études ont montré que la présence de certains facteurs de mauvais pronostic peuvent augmenter le risque de rechutes locales,³⁵⁻³⁷ d'où certains institutions tendent à discuter la radiothérapie en présence ou non d'un ou de plusieurs facteurs de risque de rechutes locales : âge <40ans, taille tumorale, grade III, multifocalité, emboles vasculaires et/ou atteinte musculaire et/ou atteinte cutanée.²⁸⁻³⁸

- **Irradiation des aires ganglionnaires :**

- 1- pN+≥4 :** L'indication de l'irradiation de toutes les aires ganglionnaires (sus-claviculaire, sous-claviculaire et chaîne mammaire interne) est fortement recommandée.²⁸⁻³¹

- 2- pN+≤3 :** Les données en faveur de l'efficacité de l'irradiation ganglionnaire en cas de 1 à 3N+ sont moins évidentes, parce qu'elles sont issues d'analyses de sous-groupes d'essais thérapeutiques. Mais, beaucoup d'éléments^{16,33} plaident en faveur de la radiothérapie ganglionnaire en cas de N+ quelque soit le nombre de ganglions infiltrés, comme notamment les résultats issus de la métaanalyse des deux essais européen³⁹ et canadien⁴⁰ qui ont évalué la RTE ganglionnaire, et qui a révèle un avantage plus distinct de celle-ci en matière de survie globale absolue, avec une forte hausse observée pour la survie sans métastase.⁴¹

- D'où en cas de pN+≤3 : il est recommandé d'irradier l'aire sus et sous claviculaire, et la chaîne mammaire interne en cas de tumeurs des quadrants centrale ou interne.²⁸

3- pN- (Irradiation de la CMI) : Généralement, la radiothérapie ganglionnaire n'est pas indiquée en cas de N-. Cependant, l'irradiation de la CMI et du sus-claviculaire peut être discutée en cas de tumeur des quadrants centrale ou interne, en tenant compte de la balance bénéfico- risque de l'irradiation de la CMI. En effet, même si des données récentes plaident en faveur de l'irradiation de la CMI,^{16,41} il ne faut pas perdre de vue que celle-ci semble être associée à une cardiotoxicité potentielle.^{16,42} Toutefois, il est recommandé,^{27,28} que l'indication de l'irradiation de la CMI est à discuter en fonction de la présence ou non de facteurs de risque d'envahissement de la CMI, qui sont, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire :

- Taille tumorale (>2cm)
- Topographie tumorale (interne ou centrale).
- Age jeune de la patiente (<40ans)
- Emboles vasculaires.

NB : Lorsqu'elle est indiquée, l'irradiation de la CMI doit être réalisée avec une estimation de la dose cardiaque par dosimétrie tridimensionnelle.

4- Irradiation axillaire : Les recommandations sont les suivantes :²⁸

N- axillaire : Pas de radiothérapie axillaire.

Les autres cas sont discutés au cas par cas :

Ganglion sentinelle positif sans curage axillaire.

Curage axillaire suffisant (≥7 ganglions enlevés) : en cas d'envahissement massif, en tenant compte du ratio ganglionnaire (Nombre N+/Nombre N prélevés) -

Curage axillaire insuffisant (<7 ganglions enlevés) :

- N+ : tenir compte du ratio (Nombre N+/Nombre N prélevés).

- N- : tenir du Nombre de N prélevés et la présence d'autres facteurs de mauvais pronostic.

2.4. Chimiothérapie

Elle a pour but de supprimer d'éventuelles cellules tumorales résiduelles non détectables et de prévenir le risque de récurrence. La diminution du risque de rechute peut varier selon les cas de 5 % à plus de 50%.⁴³

Elle doit être débutée 2 à 6 semaines après la chirurgie. Les études ont montré qu'au delà de 8 semaines, la chimiothérapie serait moins efficace.⁴⁴

La chimiothérapie nécessite le plus souvent la pose d'une voie veineuse centrale, avec ou sans chambre implantable. La chambre implantable ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.

2.4.1. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante a essentiellement pour but de réduire le risque d'extension métastatique. La décision de chimiothérapie reposera donc en premier lieu sur l'évaluation de ce risque

au vu des facteurs histopronostiques précisés par l'analyse histologique (biopsie pré-opératoire et pièce opératoire).

D'autre part, l'indication de traitement devra aussi tenir compte de l'état général de la patiente et de la présence éventuelle de co-morbidités qui pourraient contre-indiquer ce traitement.

Une évaluation oncogériatrique sera justifiée chez les femmes de plus de 70 ans.

Les facteurs histopronostiques déterminants pour l'indication de chimiothérapie sont :

- Taille de la tumeur ⁴⁵
- Grade d'Eston-Ellis (importance particulière de l'index mitotique) ⁴⁶
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP) ⁴⁶
- Le statut HER2 ⁴⁷
- L'indice de prolifération (en particulier Ki67) ⁴⁸
- Le statut ganglionnaire ⁴⁹

Indications de la chimiothérapie adjuvante (voir tableau 2)

- Cancer avec envahissement ganglionnaire
- Cancer sans envahissement ganglionnaire (N- : pN0 ou pN0i+) avec au moins un des facteurs de mauvais pronostic suivants :
 - Grade III quelle que soit la taille.
 - Grade II et RH+ si la prolifération est élevée.
 - Récepteurs hormonaux négatifs (RE et RP négatifs).
 - Tumeur ≥ 5 mm si HER2 est positif quels que soient le grade et les RH.
- Age < 35 ans ⁵⁰, quels que soient les facteurs histopronostiques étaient considéré comme une indication systématique de chimiothérapie (à discuter au cas par cas en RCP).

2.4.2. Chimiothérapie néoadjuvante

- Elle est indiquée dans les cancers inflammatoires et lorsque la taille de la tumeur mammaire ne permet pas un traitement conservateur d'emblée et que la clinique et la mammographie permettent d'envisager un geste conservateur après réduction tumorale par la chimiothérapie.
- La chimiothérapie comportera au minimum 6 cycles et devra associer anthracyclines et taxanes.
- Tous les cycles de chimiothérapie seront administrés avant la chirurgie.
- En cas de surexpression de HER2, le trastuzumab doit être débuté en néoadjuvant en même temps que les taxanes.
- La réponse histologique complète est associée à une augmentation de la survie.

Evaluation tumorale

Examen initial

- Examen clinique par l'oncologue et par le chirurgien
- IRM mammaire et/ou Mammographie bilatérale + échographie mammaire.
- Repérage de la lésion (clips)

Evaluation après chaque cycle, et par imagerie après 3 cycles (avant le 4^{ème} ou 5^{ème} cycle)

Evaluation après la fin de la chimiothérapie par

- Examen clinique par l'oncologue et par le chirurgien
- IRM mammaire (et/ou Mammographie bilatérale + échographie mammaire)

La chirurgie après chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée dans tous les cas, même en cas de réponse clinique et radiographique compléte

Elle doit être effectuée 4 à 6 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie.

2.4.3. Protocoles de chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante

Une chimiothérapie à base d'anthracyclines et taxanes est recommandée⁵¹⁻⁵². Le schéma séquentiel est préféré au schéma concomitant⁵³.

Les protocoles de chimiothérapie en adjuvant sont ceux utilisés en néoadjuvant.

En cas de non réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, discuter au cas par cas en RCP, une chirurgie et/ou chimiothérapie de 2^{ème} ligne et/ou une radiothérapie.

Pour les tumeurs HER2 négatif :

- **4 AC /4 Docetaxel**⁵⁴ : 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m² + Cyclophosphamide 600mg /m² suivis de 4 cycles de Docetaxel 100mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours.
- **4 AC/ PACLITAXEL**⁵⁵ : 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m² + Cyclophosphamide 600mg /m² tous les 21 jours suivis de 12 cycles de paclitaxel 80mg /m².
- **3FEC/3DOCETAXEL**⁵⁶ : 3 cycles de Epirubicine 100mg /m² + Cyclophosphamide 500mg /m² + 5fluorouracile 500mg/ m² suivis de 3 cycles de Docetaxel 100mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours.
- **6TAC**⁵⁷ : 6 cycles de Doxorubicine 50mg /m² + Cyclophosphamide 500mg /m² + Docetaxel 75 mg /m², à raison d'un cycle tous les 21 jours (+facteurs de croissance).
- **6FAC**⁵⁸ : 6 cycles de Doxorubicine 50mg /m² + Cyclophosphamide 500mg /m² + 5 fluorouracile 500mg /m² à raison d'un cycle tous les 21 jours.
- **6FEC**⁵⁹ : 6 cycles de Epirubicine 100mg /m² + Cyclophosphamide 500mg /m² + 5 fluorouracile 500mg /m² à raison d'un cycle tous les 21 jours.
- **4AC**⁶⁰ : 4 cycles de Doxorubicine 60mg /m² + Cyclophosphamide 600mg /m² à raison d'un cycle tous les 21 jours
- **4TC**⁶¹ : 4 cycles de Docetaxel 75 mg /m² + Cyclophosphamide 600mg /m² à raison d'un cycle tous les 21 jours.

- **6CMF**⁶² : 6 cycles de Methotrexate 40mg /m² + Cyclophosphamide 600mg /m² + 5 fluorouracile 600mg /m² à raison d'un cycle tous les 21 jours.

Pour les tumeurs HER2 positif : Trastuzumab pendant 1 an

- 4 AC /4 : Docetaxel + trastuzumab⁶³
- 4 AC/ : Paclitaxel + trastuzumab⁶⁴
- 3FEC/3 : Docetaxel + trastuzumab⁶⁵
- TCH⁶⁴ : 6 cycles de Docetaxel 75 mg /m² + Carboplatine AUC 6, à raison d'un cycle tous les 21 jours + trastuzumb 6mg/ kg.
- Paclitaxel+ trastuzumab⁶⁶ (POUR LES <TUMEURS 10mm) 12 cycles de paclitaxel 80mg /m²+ trastuzumb 2mg/ kg toutes les semaines ou 6 mg/kg toutes les 3 semaines.

2.4.4. Effets indésirables de la chimiothérapie

Selon le type de médicament administré, les effets indésirables peuvent être les suivants :

- Prise de poids, fatigue ;
- Anémie, leucopénie, thrombopénie, perturbation du bilan hépatique ;
- Perte d'appétit, nausées ou vomissements, constipation ou diarrhée, gastralgies ;
- Stomatites, aphtes ;
- Alopécie, ongles abîmés ;
- Perturbation du cycle menstruel, aménorrhée, infertilité ;
- Douleurs musculaires, fourmillements dans les extrémités et perte de sensibilité des extrémités ;
- Eruption cutanée, syndrome main-pied (irritation, sécheresse voire ulcérations au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds avec des sensations de fourmillements) ;
- Toxicité cardiovasculaire à type de troubles du rythme, de péricardite, d'ischémie myocardique, d'insuffisance cardiaque.
- L'utilisation de chambres implantables peut donner lieu à des complications locorégionales à type de phlébite ou d'infection.

Avant chaque cure, le bilan standard comprend :

- Un examen clinique (température, poids, taille, surface corporelle, état général, examen de l'abord veineux, mesure de la pression artérielle et examen cutané) et une évaluation de la tolérance aux cures précédentes ;
- Un hémogramme dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance.
- Un bilan hépatique et rénal.

2.5. Hormonothérapie

Elle est indiquée dans les cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs, quels que soient les autres facteurs histopronostiques ⁶⁷.

La définition de la positivité est la présence de RE et/ou de RP dans au moins 1% des cellules.

En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie ne sera pas administrée en même temps que la chimiothérapie ⁶⁸.

L'hormonothérapie est administrée après la radiothérapie.

Les critères qui déterminent la ménopause sont⁶⁹ :

- Antécédent d'ovariectomie bilatérale.
- Age ≥60 ans.
- Age < 60 ans : aménorrhée spontanée d'une durée minimale de 1 an en l'absence de chimiothérapie, tamoxifène, toremifène, ou suppression ovarienne avec des taux de FSH et oestradiol de ménopause.
- Si la patiente sous hormonothérapie ou chimiothérapie est en aménorrhée, plusieurs dosages des taux de FSH et oestradiol doivent être faits pour confirmer la ménopause.

2.5.1. Traitements hormonaux

Les traitements hormonaux disponibles sont les suivants:

- Tamoxifène : entraîne une inhibition compétitive des récepteurs aux estrogènes (*selective estrogen receptor modulators* ou SERM) ;
- Inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens et non stéroïdiens : entraînent une inhibition de la synthèse des estrogènes par blocage de l'enzyme aromatase (anastrozole, exemestane, letrozole) ;
- Suppression de la synthèse ovarienne des estrogènes chez les femmes non ménopausées (analogue de la lutéinostimuline (LH-RH), chirurgie ou irradiation).

2.5.2. Effets indésirables de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie a des effets indésirables variables suivant le protocole utilisé :

- Symptômes de ménopause liés au blocage de la fonction hormonale (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido, prise de poids) ;
- Augmentation du risque d'accidents thromboemboliques ;
- Cancers de l'endomètre (avec le tamoxifène) ;
- Ostéoporose et douleurs articulaires (avec les inhibiteurs de l'aromatase).

2.5.3. Indications

• Patientes ménopausées

En raison de la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase sur le tamoxifène, l'hormonothérapie adjuvante des femmes ménopausées comportera un IA pendant une partie ou toute la durée du traitement adjuvant. Afin de réduire le risque de récurrence précoce, il est préférable de débiter le traitement par un inhibiteur d'aromatase.

Standard : inhibiteur de l'aromatase (IA) pendant 5 ans.⁷⁰

Options :

- Tamoxifène pendant 2 à 3 ans suivi d'un IA pendant 2 à 3 ans ^{70,71}.
- Tamoxifène pendant minimum 5 ans ⁶⁶ (en cas de contre-indication aux IA)
- En cas d'intolérance aux IA, le relais par Tamoxifène pourra être proposé après 2 à 3 ans d'IA (à discuter en RCP au cas par cas).

- **Patientes non ménopausées**

Standard : Tamoxifène pendant 5 ans ⁷².

Patientes à haut risque ^{73,74} (âge inférieur ou égal à 35 ans ou un taux d'estrogènes de préménopause après chimiothérapie adjuvante ou SBR grade III ou envahissement de 4 ganglions ou plus), en se basant sur les résultats des études SOFT- TEXT et après discussion avec la patiente sur les effets secondaires :

Exemestane + suppression de la fonction ovarienne pendant 5 ans ^{73,74}

Ou

Tamoxifène + suppression de la fonction ovarienne pendant 5 ans ^{73,74}.

Switch : les patientes non ménopausées, n'ayant pas récidivé au bout de 2 à 3 ans de tamoxifène et qui sont devenues ménopausées, seront mises sous IA pendant 2 à 3 ans, pour une durée totale de 5 ans d'hormonothérapie ^{70,71}. L'IA peut être donné pendant 5 ans ⁶⁹.

Prolongation du traitement : Une prolongation du traitement pour une durée totale de 10 ans pourra être discutée en RCP chez les patientes n'ayant pas récidivé au bout de 5 ans de tamoxifène et à haut risque de rechute (envahissement ganglionnaire ou SBR grade III ou KI67 élevé) :

- . Par tamoxifène pour les patientes toujours en activité génitale ⁷⁵.
- . Par IA pour les patientes devenues ménopausées ^{70,71}.

2.6. Anticorps monoclonal - Trastuzumab

La décision de traitement par trastuzumab doit être précédée d'un typage HER-2 en immunohistochimie (IHC) +/- par technique d'amplification (FISH ou CISH ou SISH).

Indications : Le trastuzumab ne sera prescrit qu'aux patientes

- Présentant un statut HER2 3+ en IHC ou IHC 2+ avec technique d'amplification positive.
- Pour les cancers pT1a NO : en l'absence de consensus pour ces tumeurs, l'indication de chimiothérapie et/ou de trastuzumab seront discutés au cas par cas en RCP en fonction du rapport bénéfice/risque attendus ⁷⁶.
- Pour les cancers de plus de 5mm, il existe une indication de chimiothérapie et de trastuzumab.

Durée du traitement : 1 an ^{77,78} (18 injections, réalisées toutes les 3 semaines).

Dose : 8mg/kg lors de la première injection puis 6mg/kg. Le Trastuzumab doit être administré en concomitant à la chimiothérapie dès l'introduction des taxanes. Il ne doit en aucun cas être administré de façon concomitante avec les anthracyclines.

Surveillance de la fonction cardiaque par échographie cardiaque tous les 3 mois pendant le traitement, puis à 6 mois, 1 an puis tous les ans jusqu'à la 5ème année après l'arrêt du traitement.

- Une interruption temporaire du trastuzumab sera proposée si FEVG <50% et /ou diminution de plus de 10%.

- En cas de cancer HER2+++ (et/ou FISH/CISH amplifiée) et RH positifs, l'hormonothérapie est associée au trastuzumab après la chimiothérapie.

-Pas de contre-indication à la poursuite du trastuzumab pendant la radiothérapie mammaire (discuter en cas de radiothérapie de la chaîne mammaire interne).

Tableau 2 Indications des traitements systémiques ^{79,80}		
TYPE	RECOMMANDATIONS	COMMENTAIRES
LUMINAL A	Hormonothérapie	Chimiothérapie indiquée dans les formes à haut risque : ≥4 ganglions envahis, SBR grade III, Taille tumorale ≥ 5 cm.
LUMINAL B (HER 2 négatif)	Hormonothérapie + chimiothérapie dans la majorité des cas	
LUMINAL B (HER 2 positif)	Chimiothérapie + trastuzumab+ hormonothérapie	
HER2 POSITIF	Chimiothérapie + trastuzumab	
TRIPLE NEGATIF	Chimiothérapie	Sauf certains types histologiques de Bon pronostic (adénoïde kystique ,apocrine, sécrétoire juvénile)

3. Stratégies thérapeutiques

3.1. Carcinome intra canalaire (CCIS)

- **Foyer unique, de taille < 30 mm**

Chirurgie : traitement conservateur

Le traitement conservateur du sein est privilégié, sauf s'il existe une demande de mastectomie totale, une CI à la radiothérapie ou s'il s'agit d'un petit sein.

- Ce traitement est autorisé si toutes les marges d'exérèses sont > 2mm
- En cas de marge < 2 mm, discuter une reprise locale ou une mastectomie totale.

La détection et le prélèvement du GS sont réalisés en cas de micro-infiltration avérée ou suspectée sur la biopsie : en cas de non détection du GS, une lymphadénectomie conventionnelle n'est pas indiquée. En cas de GS positif ou de microinvasion, faire une lymphadénectomie complémentaire.

Radiothérapie : Après traitement conservateur, une radiothérapie post-opératoire est indiquée dans tous les cas du fait de la conservation du sein.

Traitement systémique : aucun traitement n'est indiqué dans la prise en charge thérapeutique des CCIS.

- **Plusieurs foyers, ou taille > 30 mm**

Chirurgie : Mastectomie totale de principe.

- Reconstruction mammaire immédiate (RMI) proposable.
- Prélèvement du GS en cas de: lésion nodulaire ; comédocarcinome ; haut grade ;

microinfiltration suspectée ou avérée.

- Même conduite que précédemment concernant la lymphadenectomie complémentaire.

Radiothérapie : Pas d'irradiation de la paroi quelle que soit la taille de la tumeur et les limites d'exérèse.

Traitement systémique : aucun traitement n'est indiqué dans la prise en charge thérapeutique des CCIS.

3.2. Carcinome infiltrant non métastatique

T1N0M0

- Tumorectomie + GS.
- Curage indiqué en cas de contre-indication à la technique du GG sentinelle
- Si exérèse non in sano : ré-excision ou mastectomie (discussion en RCP)
- +/- Chimiothérapie, +/- trastuzumab
- + Radiothérapie adjuvante systématique.
- +/- Hormonothérapie.

T2 N0-N1- M0 (taille tumorale ≤ 3cm)

- Tumorectomie + curage ganglionnaire axillaire.
- Si exérèse non in sano : ré-excision ou mastectomie (discussion en RCP)
- +/- Chimiothérapie, +/- trastuzumab
- + Radiothérapie adjuvante systématique.
- +/- Hormonothérapie.

T2-T3, N0-N1 M0 (taille tumorale > 3cm)

Si conservation non envisageable de 1ère intention :

Discussion en RCP d'une chimiothérapie néo-adjuvante après bilan sénologique et biopsie (type histologique, SBR, RH, HER2, KI67).

- **Si chimiothérapie néo-adjuvante non retenue :**

- Mastectomie + curage
- +/- Chimiothérapie, +/- Trastuzumab
- +/- Radiothérapie
- +/- Hormonothérapie

- **Si chimiothérapie néo-adjuvante retenue**

- Evaluation clinique + évaluation iconographique.
- Chirurgie adaptée à la réponse.
- +/- Radiothérapie
- +/- Hormonothérapie
- +/- Trastuzumab

Option :

Hormonothérapie néo-adjuvante si RH+, post ménopause (discussion en RCP).

T4 a, b, c et/ ou N2, N3

- Chimiothérapie première
- + Mastectomie + curage
- +Radiothérapie
- +/- Hormonothérapie
- +/- Trastuzumab

Option (cas particuliers à discuter en RCP):

- Chirurgie première (Mastectomie + curage)
- + Chimiothérapie
- +Radiothérapie
- +/- Hormonothérapie
- +/- Trastuzumab

T4d

- Contre-indication à une chirurgie première.
- Chimiothérapie première
- + Mastectomie + curage
- +Radiothérapie
- +/- Hormonothérapie
- +/- Trastuzumab

**IX. Prise en charge
thérapeutique du cancer
du sein métastatique**

X. Cas Particuliers

en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique

1. Objectifs

- Prolonger la survie sans progression et la survie globale
- Retarder la progression tumorale
- Maintenir la qualité de vie
- Pallier aux symptômes

2. Indications

2.1. Traitements locorégionaux

De la tumeur

Chez des patientes en état de rémission de leur maladie métastatique, un traitement locorégional du sein peut être envisagé par chirurgie et/ou radiothérapie.

Des études rétrospectives ont montré que l'exérèse de la tumeur mammaire chez des patientes métastatique sélectionnées améliorerait la survie ^{81,82}. D'autres études plus récentes ont démontré que la chirurgie n'aurait aucun impact sur la survie ⁸³⁻⁸⁴.

De métastases

En cas de métastases cérébrales, une radiothérapie cérébrale spécifique peut être proposée.

En présence de métastases osseuses douloureuses, une irradiation à visée antalgique osseuse est indiquée.

Une chirurgie (métastase cérébrale, osseuse, hépatique, pulmonaire...) est une option dans certaines situations discutées en RCP.

2.2. Traitements systémiques

En phase métastatique, les choix du traitement sont guidés par :

- Le statut HER et des récepteurs hormonaux de la tumeur et des métastases ;
- La durée de l'intervalle libre sans rechute ;
- L'existence de symptômes ou pas ;
- Les traitements antérieurs effectués ;
- L'état général du patient, ses préférences.

Rebiopsier la métastase à chaque fois que cela est possible en raison du changement du phénotype RE, RP et HER2 entre la tumeur primitive et la

- **RH positifs, HER2 négatif**

L'hormonothérapie est l'option préférentielle pour les maladies à RH+, même en cas d'atteinte métastatique viscérale, à moins que l'on ne craigne ou que l'on ait la preuve d'une résistance à l'HT, ou que l'on recherche une réponse tumorale rapide ^{69, 81}.

- Le choix de l'hormonothérapie se fait selon les lignes antérieures administrées.

- Evaluation tous les 3 à 4 mois.
 - Stabilité / Réponse objective: poursuite de l'hormonothérapie.
 - Progression : 3 lignes d'hormonothérapie seront proposées en cas de maladie non agressive. Une chimiothérapie sera indiquée dès lors que la maladie devient agressive.

Types d'hormonothérapie :

Une suppression ovarienne doit être proposée aux patientes non ménopausées, elles seront traitées comme les patientes ménopausées.

- Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (letozole, anastrozole) ⁸⁶
- Inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens (exemestane) ⁸⁶
- Exemestane+ everolimus ⁸⁷
- Fulvestrant ⁸⁸
- Tamoxifene ⁷².

- **HER2 positif**

Première ligne :

- Standard : Trastuzumab+ Taxanes ⁸⁹⁻⁹⁰ (en l'absence de Pertuzumab).
- Durée du traitement par trastuzumab : jusqu'à progression ou toxicité.
- Dose : 8 mg/kg lors de la 1^{ère} perfusion puis 6 mg/kg.

Deuxième : ligne

Options : Trastuzumab+ chimiothérapie (vinorelbine⁹¹ ...)

Lapatinib + capecitabine ⁹²

Trastuzumab+ Lapatinib ⁹³

Trastuzumab+ hormonothérapie ⁹⁴

Lapatinib + hormonothérapie ⁹⁵

- **HER 2 négatif**

-HER 2 négatif, RH positifs : En l'absence d'indication d'une hormonothérapie, une chimiothérapie est recommandée.

-HER2 négatif, RH négatifs : Le traitement repose sur la chimiothérapie. Un traitement à base de sels de platine est recommandé en cas de mutation prouvée BRCA.

Pas de standard, mais plusieurs options. Le choix du traitement se fera en fonction des traitements antérieurs et de l'état général de la patiente :

- Paclitaxel 80-100 mg/m² en hebdomadaire ⁹⁶.
- Docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines ⁹⁷.
- Capecitabine 1000 ou 1250 mg/m² J1-J14, toutes les 3 semaines ⁹⁸.
- Vinorelbine 60 mg/m² puis 80 mg/m² per os en hebdomadaire ⁹⁹.
- Paclitaxel 175-200 mg/m² + doxorubicine 50-60 mg/m² toutes les 3 semaines ¹⁰⁰.
- Docetaxel 75 mg/m² + doxorubicine 50 mg/m² toutes les 3 semaines ¹⁰¹.
- Paclitaxel 90 mg/m² en hebdomadaire + bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines ¹⁰².
- Paclitaxel 175 mg/m² + Gemcitabine 1250 mg/m² J1-J8, toutes les 3 semaines ¹⁰³.

- Docetaxel 75 mg/m² + Capecitabine 1250 mg/m² J1-J14, toutes les 3 semaines ¹⁰⁴.
- Docetaxel 75 mg/m² + Gemcitabine 1000 mg/m² J1-J8, toutes les 3 semaines ¹⁰⁵.
- Vinorelbine 60 mg/m² J1- J8- J15 + Capecitabine 1000 mg/m² J1-J14, toutes les 3 semaines ¹⁰⁶.
- Vinorelbine 30 mg/m² IV J1- J8 + Gemcitabine 1200 mg/m² J1-J18, toutes les 3 semaines ¹⁰⁷.
- Carboplatine AUC 2 J1- J8 + Gemcitabine 1000 mg/m² J1-J18, toutes les 3 semaines ¹⁰⁸.

2.3. Métastases osseuses

Un traitement par biphosphonates ou Denosumab est indiqué et peut être associé à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie.

➤ Les biphosphonates (zoledronate et pamidronate) permettent de réduire le risque de survenue d'événements osseux, sans impact sur la survie ¹⁰⁹. Ils sont administrés toutes les 3 à 5 semaines. Une étude récente de phase III n'a pas montré de différence en terme d'efficacité entre zoledronate toutes les 4 semaines et toutes les 12 semaines ¹¹⁰.

La durée totale du traitement est de 2 ans dans les différentes études. Les experts permettent de continuer le traitement en cas de réponse au delà de 2 ans, tous les 3 à 6 mois.

- Le denosumab permet de réduire le risque de survenue d'événements osseux, sans impact sur la survie ¹¹¹.
- Les patientes sous biphosphonates ou denosumab nécessitent une supplémentation en calcium et en vitamine D ^{110,111}.
- Biphosphonates et denosumab sont associés à un risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Un examen bucco dentaire est recommandé avant la mise en route du traitement ¹¹².

2.4. Métastases cérébrales

Le traitement locorégional par chirurgie et/ou radiothérapie est le traitement de première intention.

Le traitement systémique est proposé en cas de progression métastatique concomitante extra cérébrale, ou en cas de progression cérébrale après le traitement locorégional.

2- 5- Soins palliatifs

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. Ils visent à améliorer la qualité de vie et non pas à obtenir la guérison.

Les soins palliatifs et l'accompagnement sont pluridisciplinaires. Médecins, infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes, assistants sociaux, sont notamment amenés à intervenir et leur coordination est indispensable. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution.

X Cas particuliers

1. Cancer du sein chez l'homme

- Pas de spécificité à la prise en charge.

➤ Pour l'hormonothérapie néanmoins, le tamoxifène reste le traitement de référence (il n'existe aucun essai randomisé testant son efficacité chez l'homme mais il existe plusieurs études rétrospectives rapportant un bénéfice en survie) ¹¹³.

➤ Il n'y a pas de donnée publiée concernant l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de l'aromatase chez l'homme ¹¹⁴. Leur utilisation peut être discutée en option en cas de contre-indication au tamoxifène (facteur de risque thrombo-embolique, ...).

➤ Prévoir une consultation d'oncogénétique.

2. Cancer du sein bilatéral

Chacune des deux tumeurs est traitée comme un cancer unique en fonction de ses caractères anatomo-cliniques et évolutifs tant pour le traitement locorégional que pour le traitement adjuvant.

3. Ganglions axillaires métastatiques sans cancer primitif découvert (y compris après IRM mammaire)

➤ Effectuer un bilan d'extension complet et rechercher un primitif extra mammaire.

➤ Curage axillaire (avec recherche des récepteurs et de HER2 sur les ganglions)

➤ Traitement adjuvant.

➤ Discuter la radiothérapie mammaire et ganglionnaire.

4. Cancer de la femme âgée

L'évaluation gériatrique est à discuter pour toute patiente de 70 ans et plus.

Il convient de proposer le traitement habituel, chaque fois que cela est possible ^{115,116}.

5. Maladie de Paget du mamelon

• En cas d'association à un adénocarcinome à distance de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM)

➤ Mastectomie totale d'emblée avec prélèvement ganglionnaire si lésion invasive

➤ Traitement médical adjuvant et radiothérapie en fonction du stade de la maladie.

• Sans anomalie clinique ou radiologique (IRM comprise) ou anomalie limitée à la région rétro-aréolaire

➤ Mastectomie centrale avec résection de la plaque aréolo-mamelonnaire (pamectomie) avec prélèvement ganglionnaire si lésion invasive.

➤ Traitement médical adjuvant et radiothérapie en fonction du stade de la maladie.

6. Cancer du sein au cours de la grossesse

1^{er} trimestre : Interruption thérapeutique de la grossesse après discussion avec la patiente, puis traitement en fonction du stade de la maladie.

2^{ème} trimestre 3^{ème} trimestre : chirurgie puis chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, en fonction du stade de la maladie. La radiothérapie et/ ou l'hormonothérapie seront proposées après l'accouchement.

La chimiothérapie ne doit pas être administrée après 35 semaines de grossesse, ou dans les 3 semaines avant l'accouchement si celui-ci est programmé, afin d'éviter une hémorragie de la délivrance.

Une étude prospective a montré qu'une chimiothérapie de type FAC peut être proposée aux patientes au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse ¹¹⁷. Il ya eu peu d'études avec les taxanes ^{118,119}.

XI. Surveillance

XII. Contraception

**XIII. Dépistage du Cancer
du Sein**

XI.

Surveillance

1. Objectifs

La surveillance post-thérapeutique d'une femme ayant bénéficié d'un traitement curatif d'un cancer du sein a pour objectifs de:

- Déceler les récurrences locales ou à distance et la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral ;
- Rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements et les séquelles ;
- Informer sur les symptômes qui doivent amener à consulter en dehors des rendez-vous programmés (fièvre, majoration du lymphoedème, masse palpable dans le sein controlatéral) ;
- Organiser les soins de support nécessaires ;
- Apporter un soutien psychologique et de faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.

2. Durée et modalités du suivi

Le suivi doit être régulier et prolongé sur plusieurs années. Il dépend du stade auquel le cancer a été diagnostiqué et du traitement administré. En règle générale, il repose sur :

- une consultation médicale tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an ;
- une mammographie annuelle, éventuellement associée à une échographie mammaire.

Le suivi est assuré par l'équipe spécialisée ayant pris en charge le traitement et/ou le médecin traitant et/ou le gynécologue.

3. Surveillance clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent l'apparition de complications liées au traitement, de signes d'appel de récurrence locale ou à distance et en évaluent l'évolution.

L'examen clinique comprend l'inspection et la palpation du sein traité, de la cicatrice de mastectomie en cas de traitement chirurgical radical, du sein controlatéral, des aires ganglionnaires axillaires, sus- et sous-claviculaires. L'objectif est de rechercher :

- Des ganglions palpables ou visibles au niveau du cou, de l'aisselle ou de l'aîne ;
- Une modification du sein traité et de la cicatrice ; une masse dans l'un ou l'autre des seins ; un œdème du bras ;
- Des symptômes généraux (fatigue générale et inexplicquée, perte de poids en dehors de tout régime amaigrissant) ;
- Des symptômes osseux (douleurs plus ou moins précises, de plus en plus fortes, surtout la nuit) mal calmés par des médicaments contre la douleur ;
- Des symptômes respiratoires (essoufflement récent, toux d'irritation, douleurs dans la poitrine, crachats avec présence de sang) ;
- Des symptômes digestifs (perte d'appétit, nausées ou dégoût pour certains aliments, démangeaisons) ;
- Des symptômes neurologiques (maux de tête, vertiges, troubles de la vision, picotements,

engourdissement ou faiblesse des bras, des mains ou des jambes).

- L'examen clinique recherche la présence de métastases, en particulier osseuses (douleurs, déficit neurologique, fracture), pleuro-pulmonaires (toux, dyspnée, pneumopathie), hépatiques (ictère, hépatomégalie, troubles digestifs) et du système nerveux central (déficit neurologique, céphalées, diplopie, troubles cognitifs ou du comportement).

- Les sites de métastases sont, par ordre de fréquence : l'os, le foie, le poumon, la peau, la moelle osseuse et le cerveau.

- Certaines particularités sont liées au profil des tumeurs : les cancers lobulaires font des métastases au niveau des séreuses (estomac, ovaires) ; les cancers hormonosensibles font des métastases osseuses (pelvis, rachis lombaires, côtes, fémur), ganglionnaires et cutanées ; les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux font des métastases hépatiques, pulmonaires et cérébro-méningées ;

les cancers surexprimant HER2 font des métastases cérébrales.

4. Surveillance paraclinique

- La mammographie annuelle bilatérale (après chirurgie partielle) ou unilatérale (après mastectomie totale) constitue l'examen de référence de la surveillance paraclinique. Elle peut être associée à une échographie mammaire.

Après une chirurgie mammaire conservatrice, la première mammographie doit être faite 6 mois minimum après la fin de la radiothérapie, puis annuellement.

Après une chirurgie mammaire non conservatrice, une mammographie est à prévoir un an après la mammographie initiale. Elle sera ensuite faite tous les ans.

- Un bilan complémentaire d'imagerie d'extension peut être demandé aux patientes ayant eu une tumeur cT3-T4 ou N+. Néanmoins, il n'y a pas d'études ayant montré l'intérêt de demander un bilan d'extension en l'absence de symptômes.

- Une surveillance cardiologique annuelle par échocardiographie cardiaque pendant les cinq premières années pour les femmes ayant reçu des traitements médicaux cardiotoxiques est recommandée.

5. Surveillance des patientes sous traitement anti-hormonal

• Tamoxifène

- Echographie endovaginale ou pelvienne de référence à l'instauration du traitement.
- Examen gynécologique annuel.
- En cas de métrorragies : échographie transvaginale +/- hystéroscopie

• Inhibiteurs de l'Aromatase (IA)

- Ostéodensitométrie de référence.
- En cas d'ostéopénie : Supplémentation en calcium et vitamine D.

- En cas d'ostéoporose avérée (T score $-2,5$) : traitement par bisphosphonates plus Supplémentation en calcium et vitamine D.
- En cas de douleurs ostéoarticulaires : antalgiques et/ou AINS.
- Activité physique recommandée.

XII. Contraception

La contraception est à proposer dès la première consultation. Elle doit être proposée :

- Pendant la chimiothérapie sauf si la patiente reçoit des analogues de la LHRH.
- Après la chimiothérapie, même en cas d'aménorrhée persistante, jusqu'à confirmation de la ménopause par les dosages hormonaux.

Elle repose sur :

- Dispositif intra-utérin sans hormone ;
- Ou contraception locale (préservatifs et spermicides)

Toutes les contraceptions hormonales sont contre indiquées.

XIII. Dépistage du cancer du sein

Le pronostic du cancer du sein est étroitement lié au stade de la maladie au moment du diagnostic. Plus le diagnostic est précoce, meilleure sera la survie.

En Algérie, le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme. En effet, selon des séries hospitalières, la taille tumorale moyenne est de 35 mm et 60% des patientes ont un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic.

La stratégie à développer en Algérie doit être axée sur le dépistage et le diagnostic précoce, seuls garants d'avoir plus de formes localisées curables.

1. Pour toutes les femmes

Un examen clinique des seins (palpation) une fois par an est recommandé à toutes les femmes à partir de 25 ans, quel que soit leur niveau de risque.

Cet examen rapide et indolore permet de détecter une éventuelle anomalie. Il peut être réalisé par un généraliste, un gynécologue ou une sage-femme.

2. Pour les femmes avec antécédents personnels (risque élevé)

- Cancer du sein ou carcinome canalaire in situ : un examen clinique tous les 6 mois pendant les 2 ans suivant le traitement, puis tous les ans et une mammographie annuelle.
- Hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire : Mammographie annuelle pendant 10 ans. A la fin des 10 ans, si la patiente a plus de 50 ans, elle sera surveillée par mammographie tous les 2 ans. Si elle a moins de 50 ans, une mammographie tous les 2 ans est recommandée jusqu'à l'âge de 50 ans.
- Irradiation thoracique à haute dose (maladie d'Hodgkin) :
Un examen clinique annuel 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à l'âge de 20 ans ;

Une IRM mammaire annuelle 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à l'âge de 30 ans ; En complément de l'IRM, une mammographie annuelle (une incidence oblique) en association éventuellement avec une échographie mammaire.

3. Pour les femmes avec antécédents familiaux (Risque élevé ou très élevé)

La femme présente un risque potentiellement très élevé de cancer du sein si, dans sa famille proche (mère, sœur, enfant), des cas de cancer du sein ou de l'ovaire ont été diagnostiqués, ou si des hommes de sa famille (père, frère, enfant) ont eu un cancer du sein.

Il existe un score familial d'analyse de l'arbre généalogique pour valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique et envisager une recherche de mutations : le score d'Eisinger (annexe 8). Il permet aussi de graduer le risque de prédisposition génétique de cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée

Les mutations familiales *BRCA 1* ou *BRCA 2*, exposent les femmes qui en sont porteuses à un risque très élevé de cancer du sein.

Si le score d'Eisinger est égal ou supérieur à 3, le niveau de risque de la patiente sera évalué en fonction de son arbre généalogique et de son âge, au cours d'une consultation d'oncogénétique. Selon les résultats de cette première étape, l'oncogénéticien peut envisager des recherches génétiques. À l'issue de la consultation d'oncogénétique et/ou de la recherche de mutations, le risque peut être considéré comme élevé ou très élevé.

En cas de risque élevé, la surveillance se fera :

- à partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel ;
- avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle, en association éventuelle avec une échographie mammaire. Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas ;
- à partir de 50 ans, la patiente est orientée vers le dépistage organisé.

Il convient de commencer la surveillance radiologique cinq ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère).

En cas de risque très élevé : une mutation des gènes *BRCA 1* ou *BRCA 2* a été retrouvée chez la patiente.

- une surveillance clinique tous les 6 mois dès l'âge de 20 ans ;
- un suivi annuel par imagerie mammaire (IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses dans les 2 mois maximum) dès l'âge de 30 ans. Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutées au cas par cas

4. Pour les femmes à risque moyen

Le cancer du sein survient majoritairement chez les femmes de plus de 50 ans ne présentant pas de facteur de risque particulier, en occident. Pour ces femmes, un programme de dépistage organisé est proposé jusqu'à 74 ans. Il répond à des exigences de qualité strictes et inclut :

- une seconde lecture systématique de tous les clichés jugés normaux par un radiologue indépendant ;
- une formation spécifique des radiologues qui participent à ce programme ;
- un contrôle régulier des appareils de mammographie, tous les 6 mois ;
- une évaluation régulière du programme permettant d'y apporter les évolutions nécessaires.

Le dépistage radiologique du cancer du sein des femmes âgées de moins de 50 ans (40 à 49 ans) n'est pas recommandé ¹²⁰.

En Algérie, le dépistage de masse organisé ne sera pas le même que celui pratiqué ailleurs, en raison des particularités épidémiologiques :

- L'âge jeune des patientes
- Le pic d'incidence avant 50 ans.
- La densité mammaire.

L'organisation du dépistage de masse du cancer du sein en Algérie est une des prérogatives du plan cancer 2015- 2019. Un comité d'experts sera créé pour organiser le dépistage du cancer du sein.

Il tiendra compte des moyens humains et matériels existants en concertation avec tous les intervenants de la chaîne épidémiologique de la maladie.

-

Annexes

- .Annexe 1 Classification de l'American College of Radiology (ACR)
- .Annexe 2 Classification histologique de l'OMS 2012
- . Annexe 3 Grade de Scarff-Bloom-Richardson SBR
- .Annexe 4 Score Allred
- .Annexe 5 Recommandations de l'ASCO/CAP 2013
- .Annexe 6 Classification TNM 7^{ème} édition 2010
- .Annexe 7 Classification de SATALOFF
- .Annexe 8 Score d'Elsinger

Annexe

1 : Classification ACR

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) - correspondance avec le système BIRADS de l' *American College of Radiology* (ACR).

ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement 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'il permet une classification définitive.

ACR 1 : mammographie normale

ACR 2 : il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ; ganglion intramammaire ; 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, rhomboédriques¹ ; calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

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

microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, 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), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ; asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR 4 : il existe une 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 liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, 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 : il existe une 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

microcalcifications 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.

Annexe 2 : Classification histologique de l'OMS 2012

Tumeurs épithéliales non infiltrantes :

- Carcinome canalaire in situ (ou intracanaire) CCIS
- Néoplasie lobulaire
 - Carcinome lobulaire in-situ
 - Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
 - Hyperplasie lobulaire atypique

Tumeurs épithéliales infiltrantes :

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaire TNS)
 - * Carcinome pléomorphe
 - * Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
 - * Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
 - * Carcinome avec aspects mélanocytaires
- Carcinome lobulaire infiltrant
 - Carcinome lobulaire classique
 - Carcinome lobulaire solide
 - Carcinome lobulaire alvéolaire
 - Carcinome lobulaire pléomorphe
 - Carcinome lobulaire mixte
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome avec des aspects médullaire
 - Carcinome médullaire
 - Carcinome médullaire atypique
 - Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaire
- Carcinome à différenciation apocrine
- Carcinome à cellules en bague à chaton.
- Carcinome micro-papillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique de type non spécifique
 - Carcinome adénosquameux de bas grade.
 - Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
 - Carcinome épidermoïde.
 - Carcinome à cellules fusiformes.
 - Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse
 - Différenciation chondroïde
 - Différenciation osseuse
 - Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
 - Carcinome myoépithéliale

Types rares

- Carcinome avec aspects neuroendocrines
 - * Tumeur neuroendocrine bien différencié.
 - * Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)
 - * Carcinome avec différenciation neuroendocrine
- Carcinome sécrétoire
- Carcinome papillaire infiltrant
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome polymorphe
- Carcinome oncocytique
- Carcinome à cellules riches en lipides.
- Carcinome à cellules claires riches en glycogène.
- Carcinome à cellules sébacées
- Tumeurs type glandes salivaires
 - Cylindrome
 - Hidradénome à cellule clair

Annexe 3 : Grade histopronostique d'Elston-Ellis

Différenciation tubulo-glandulaire
Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)
> 75% : tumeur bien différenciée : 1
10-75% : tumeur moyennement différenciée : 2
< 10% : tumeur peu différenciée : 3
Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie
Apprécié sur la population tumorale prédominante
Noyaux petits, réguliers, uniformes : 1
Pléomorphisme modéré : 2
Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : 3
Nombre de mitoses
À compter au grossissement x 400 ;
1 sur quelques champs : 1
2 sur la majorité des champs : 2
> 3 sur la majorité des champs : 3
Score total par addition des 3 paramètres
3-4-5 : Grade I
6-7 : Grade II
8-9 : Grade III

Annexe 4 : Score d'Allred

Marquage nucléaire	Intensité
Pas de marquage 0	
< 1% 1	Faible 1
1-10% 2	Modéré 2
11-33% 3	Fort 3
34-66% 4	
67-100% 5	

Total des scores : 0-2 négatif

≥ 3 Positif

Annexe 5 : Critères d'interprétation du marquage immunohistochimique d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2013.

Score	Marquage	Interprétation
0	Absence ou, ≤10% cellules positives	Négatif
1+	>10% cellules positives, marquage membranaire incomplet faible.	Négatif
2+	> 10% cellules positives, marquage membranaire incomplet faible/modéré .	Cas douteux
3+	> 10% cellules positives, marquage membranaire complet intense.	positif

Annexe 6 : Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM".

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

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

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

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

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

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

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

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

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué

(par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative
(RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)

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

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

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

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

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

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

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

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

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

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

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

- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

- M0 : absence de métastases à distance

- M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIB T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC Tous T N3 M0

IV Tous T Tous N M1

Annexe 7 : Classification de Sataloff

Réponse sur le sein

- TA : effet thérapeutique total ou pratiquement total
- TB : effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 %
- TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident
- TD : pas d'effet thérapeutique

Réponse sur les ganglions

NA : effet thérapeutique évident, pas de métastases
NB : pas d'effet thérapeutique, pas de métastases
NC : aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases
ND : pas d'effet thérapeutique, métastases viables

Annexe 8 : Score d'Elsinger

SCORE D'ELSINGER	
Antécédents familiaux	Score
Mutation BRCA 1 ou 2 identifiées	5
Cancer du sein chez une femme <30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3
Résultats : Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle). Interprétation : Score = 5 ou plus : excellente indication Score = 3 ou 4 : indication possible Score = 1 ou 2 : utilité médicale faible	

Références
Bibliographiques

References bibliographiques

- 1- Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; published online Sept 15. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61351-2.
- 2- Terki. N et col. Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19- Avril 2015.
- 3- Registre du cancer d'Alger. Année 2012.
- 4- Michel P Coleman, Manuela Quaresma, Franco Berrino, Jean-Michel Lutz, Roberta De Angelis & al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD), *Lancet Oncology* 17 July 2008, DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7.
- 5- Del Turco MR, Ponti A, Bick U et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2344–2356.
- 6- Perry N, Broeders M, deWolf C et al. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th edition. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities 2006.
- 7- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
- 8- Lakhani S R, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan P H, van de Vijver M J. WHO Classification of Tumors of the Breast. 4th Edition. IARC Lyon, 2012.
- 9- Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2013 ;137:12,1-16
- 10- Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et AL. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263-266.14-
- 11- Cheang M C. U, Chia S K, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard P S, Parker J S, Perou C M, Ellis M J, Nielsen T O. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 736 – 750.
- 12- E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, F. Cardoso, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015.
- 13- Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(Suppl 1): 1–22.
- 14- Lyman GH, Temin S, Edge SB et al.; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365–1383.

- 15- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp.
- 16- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;17:2087–106.
- 17- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) : Guide 2007 des procédures de radiothérapie externe. Disponible en ligne : www.sfro.org.
- 18- Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of duct carcinoma in situ. A meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616–28.
- 19- Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial duct carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:627–37.
- 20- Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Narod S, et al. Can we select individuals with low risk duct carcinoma in situ [DCIS]? A population-based outcomes analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:581–90.
- 21- Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014;211,1-8.
- 22- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG]. Overview of the randomized trial of radiotherapy in duct carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monog* 2010;41:162–77.
- 23- Institut National du Cancer. Recommandations de prise en charge spécialisée carcinome canalaire in-situ et carcinome lobulaire in-situ 2009. Disponible en ligne : www.e-cancer.fr.
- 24- Practice Guideline for the Breast Conservative Therapy in the Management of Invasive Breast Carcinoma. *J Am Coll Surg*:205,362-376.
- 25- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259–65.
- 26- Bartelink H, Maignon P, Poortmans P et al. Whole breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-years follow-up of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56.
- 27- Institut National du Cancer. Recommandations de prise en charge spécialisée cancer du sein non métastatique Questions d'actualité 2012. Disponible en ligne : www.e-cancer.fr.
- 28- Belkacemi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, Marsiglia H, Namer M, Gligorov J, Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:91–102.
- 29- Poortmans P . Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84:84– 101.
- 30- National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2015 <http://www.nccn.org>.

- 31- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment.2009 <https://www.nice.org.uk/guidance>
- 32- Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 bc randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82:247–253
- 33- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet Oncol* 2014. Mar 19. pii: S0140–6736(14)60488-8. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
- 34- Kunkler IH, Canney P, van Tienhoven G Russell NS; MRC/EORTC (BIG 2–04) SUPREMO Trial Management Group. Elucidating the role of chest wall irradiation in 'intermediate-risk' breast cancer: the MRC/EORTC SUPREMO trial. *Clin Oncol(R Coll Radiol)* 2008; 20:31–34.
- 35- Abi-Raad R, Boutrus R, Wang R, Niemierko A, Macdonald S, Smith B, Taghian AG . Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1-T2 node negative breast cancer patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:e151–157.
- 36- Jaggi R, Raad RA, Goldberg S, Sullivan T, Michaelson J, Powell SN, Taghian AG. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1035–1039.
- 37- Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;91:23–32.
- 38- Institut National du Cancer. Cancer du sein non métastatique 2010. Disponible en ligne : www.e-cancer.fr.
- 39- Poortmans P, Kirkove C, Budach V et al. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups phase III trial 22922/10925. 2013 *EJC* 47(Suppl 2).
- 40- Whelan T, Olivetto I, Ackerman I et al. NCIC-CTG MA. 20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 29. 2011(Suppl); abstract LBA 1003.
- 41- Budach W, Kammers K, Boelke E et al (2013) Adjuvant radio-therapy of regional lymph nodes in breast cancer—a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 8:267.
- 42- Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013 ;368:987–998
- 43- Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687- 1717.
- 44- Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888–4894.

- 45- Adair F, Berg J, Joubert L, et al.(1974) Long term follow up of breast cancer patients : The 30 –year report. *Cancer* 33: 1145- 50.
- 46- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al (1988) Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-06. *J Clin Oncol* 6: 1076- 87.
- 47- AndrulisL, Bull SB, Blackstein ME, et al (1998) *CerbB2* amplification identifies a poor prognosis group of women with negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 16: 1340-9.
- 48- Brown RW, Allred CD, Clarck GM, et al (1996) Prognostic value of Ki 67 compared to Sphase fraction in axillary node negative breast cancer. *Clin Cancer Res*2: 585-92.
- 49- Hilsenbeck SG, Radvin PM, De Moor CA et al. (1998) Time-dependance of hazard ratios for prognostics factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 52: 227-37.
- 50- De la Rochefodière A, Asselain B, Campana F, et al (1993) Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341: 1039.
- 51- Peto R, Davies C et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–444.
- 52- Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474–2481.
- 53- Shao N, Wang S, Yao C et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012; 21: 389–393.
- 54- Bear HD et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J.Clin. Oncol.*21 (2003): 4165-4174.
- 55- Sparano JA et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N.J.Med.* 358 (2008): 1663-1671.
- 56- Roche H et al. Sequential adjuvant epirubicin based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients. The FNCLCC PACS 001 trial. *J. Clin. Oncol* 2006; 24:5664-5671.
- 57- Martin M et al ; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N.Engl.Med.* 352 (2005): 2302- 2313.
- 58- Blajman C et al. A prospective randomized phase III comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer* 85 (1999): 1091-1097.

- 59- Ejlersten B et al. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomized comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *Eur.J.Cancer* 43 (2007): 877-884.
- 60- Evan TR et al. Phase III randomised trial of doxorubicine and docetaxel versus doxorubicine and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer : an Anglo-Celtic cooperative oncology group study. *J.Clin.Oncol* 23(2005): 2988-2995.
- 61- Jones SE et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24 (2006): 5381-5387.
- 62- Bonadonna G et al. 30 years follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer : cohort study. *BMJ* 330 (2005) : 217-222.
- 63- Slamon D & al. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2011;365: 1273-1283.
- 64- Romond TH, Perez E & al. Trastuzumab plus chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 353: 1673-1684.
- 65- Spielmann M & al. Trastuzumab for patients with axillary node – positive breast cancer: results of FNCLCC PACS 004. *J. Clin . Oncol* 2009; 27: 6129-6134.
- 66- Tolaney S & al. A phase II study of adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node negative, HER2 positive breast cancer. *San Antonio Breast Symposium Meeting Abstract 2013: abstract S 1-04.*
- 67- Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. Early breast cancer trialist's collaborative group. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
- 68- Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055–2063.
- 69- NCCN guidelines Version 1. 2016. Breast cancer.
- 70- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J & al. Meta analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatases inhibitors versus tamoxifene. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509-518.
- 71- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–3796
- 72- Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 years survival an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687- 1717.
- 73- Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446.
- 74- Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118.
- 75- Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:

805–816.

- 76- Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700–5706.
- 77- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–1028.
- 78- Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741–748.
- 79- E. Senkus¹, S. Kyriakides², S. Ohno³, F. Penault-Llorca^{4,5}, P. Poortmans⁶, E. Rutgers⁷, S. Zackrisson⁸ & F. Cardoso⁹, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015.
- 80- A. S. Coates¹, E. P. Winer², A. Goldhirsch^{3*}, R. D. Gelber⁴, M. Gnant⁵, M. Piccart-Gebhart⁶, B. Thürlimann⁷, H.-J. Senn⁸ & Panel Members. Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 26: 1533–1546, 2015.
- 81- Babjera GV & al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13: 776-782.
- 82- Rapiti E & al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749.
- 83- Badwe R & al. Surgical removal of primary breast tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation : a randomized controlled trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2013. Abstract S2-02.
- 84- Soran A & al. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of primary tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer, Turkish study(protocol MF07-01). San Antonio Breast Cancer Symposium 2013. Abstract S2-03.
- 85- Cardoso F & AL. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1871-88. doi: 10.1093/annonc/mdu385. Epub 2014 Sep 18.
- 86- Gibson L & al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
- 87- Yardley DA & al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer. BOLERO 2 final progression free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30:870-884.
- 88- Di Leo & al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106: djt337.
- 89- Mary M & al. Randomized phase III trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic

- breast cancer administered as first line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 23 (2005): 4265- 4274.
- 90- Gaspaini G et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first line therapy of patients with HER2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat.* 101 (2007): 355-365.
- 91- Chan A & al. Navelbine Herceptin Project . Vinorelbine plus trastuzumab combination as first line therapy for HER2 positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br. J. Cancer* 95 (2006):788-793.
- 92- Geyer CE et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 355 (2006): 2733-2743.
- 93- Blackwell KL et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ERB2 positive, trastuzumab refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (7): 1124-30.
- 94- Mackey JR, Kaufman B, Clemens M et al. *Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treatment 2006;100(Suppl. 1): abstract 3.*
- 95- Schwartzberg LS et Al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2010;15(2):122-9. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0240. Epub 2010 Feb 15
- 96- Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every 3 weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER2 non overexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J. Clin . Oncol.* 26 (2008): 1642-1649.
- 97- Jones SE et al. Randomized phase III study of docetaxel compared to paclitaxel in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 23 (2005):5542-5551.
- 98- Bajeta E et al. Safty and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J.Clin .Oncol.*23 (2005): 2155-2161.
- 99- Freyer G et al. Phase II study of oral vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 21 (2003): 35-40.
- 100- Dieras V et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 22 (2004): 4958-4965.
- 101- Nabhotz JM et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized , multicenter, phase III trial.*J. Clin Oncol.* 21 (2003): 968-975.
- 102- Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Mzd.*357 (2007): 2666-2676.
- 103- Albain KS et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment.*J. Clin. Oncol.*26 (2008): 3950-3957.

- 104- O'Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J. Clin. Oncol.* 20 (2002): 2812-2823.
- 105- Chan S et al. Phase II study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline- pretreated patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*; 77 (2009): 1753-1760.
- 106- Nolé F et al. Phase II study of an all oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 64 (2009): 673-680.
- 107- Martin M et al. Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial: *Lancet Oncol.* 8 (2007): 219-225.
- 108- O'Shaughnessy J et al. A randomized phase III study of Iniparib in combination with gemcitabine in metastatic triple negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: suppl 15. Abstract 1007.
- 109- Gralow JR et al. NCCN task force report: Bone Health in cancer care. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009, suppl 3-1.
- 110- Hortobagyi GN et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus 12 weeks in women with bone metastasis from breast cancer: results of OPTIMIZE-2 trial. *ASCO abstracts 2014*; 32: LBA9500.
- 111- Stopeck AT et al. Denosumab compared with zoledronic acid for bone metastases in patients with advanced breast cancer. A randomized, double blind study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5132- 5139.
- 112- Woo SB et al. Narrative (corrected) review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
- 113- Korde LA, Zujewski JA, Kamin L et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2114–2122.
- 114- Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 465–470.
- 115- Muss HB, Berry DA, Cirincione CT et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–2065.
- 116- Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 675–682.
- 117- Johnson PH et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *J. Clin. Oncol* 2005; 23 (suppl16): Abstract 540.
- 118- Gainford MC et al. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clinical Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 159.

- 119- Mir O and al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy .Ann Oncol 2008;19: 607- 613.
- Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2011; 1: CD001877.

**Liste des Experts ayant
participé à l'élaboration
de ce manuel**

Liste des experts ayant participé à l'élaboration de ce manuel

- Pr S. Sami, Oncologie, EHS CPMC
- Dr S. Admane, Imageries médicales, CHU Mustapha
- Dr Z. Afiane, Chirurgie CAC Blida
- Dr A. Amari, Oncologie
- Pr Z.C. Amir, Ana-path CHU Mustapha
- Pr A. Bendib, Imagerie Médicale, CHU Mustapha
- Pr N. Benzidane, Chirurgie, EHS CPMC
- Pr R. Ferhat, Oncologie, CHU Tizi Ouzou
- Dr M. Hamed Abdelouahab, Radiothérapie CPMC
- Dr A. Kouchkar, Ana-Path, EHS CPMC
- Pr H. Mahfouf, Oncologie médicale, EPH Rouiba
- Pr A. Oudaï A, Chirurgie, CHU Béjaïa
- Pr S. Oukrif, Radiothérapie CPMC
- Pr M. Oukkal, Oncologie CHU Mustapha
- Pr N. Terki, Ana-Path, CPMC

Comité de Redaction

- Pr S. Sami
- Pr A. Bensalem
- Pr N. Benzidane
- Pr K. Bouzid
- Pr R. Ferhat,
- Dr A. Kouchkar
- Pr N. Terki

Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière :

- Pr M. L'Hadj
 - Mme B. Benkedadra
 - Dr F. Ilimi
 - Dr M. Lakri
 - Mme S. Magmoun
-