



Protocole Thérapeutique

Affection Longue Durée
ALD 39 (Selon l'Arrêté Ministériel)

Cancer du Sein

CIM 10: C 50
Code ANAM : J 040

Texte

Juin 2015



PLAN

I . Présentation du référentiel	04
a. Introduction	04
b. Objet	04
c. Contexte	04
d. Processus/méthodologie	04
II. Présentation de la maladie	04
a. Définition	04
b. Situation épidémiologique	05
c. Description clinique	05
d. Evolution de la maladie	06
e. Prévention et dépistage	06
III. Diagnostic positif et différentiel	08
A. Diagnostic positif	08
1. Diagnostic clinique	08
2. Diagnostic radiologique	09
3. Confirmation du diagnostic	09
B. Diagnostic différentiel	14
IV. Recommandations thérapeutiques	14
a. Bilan d'extension	14
b. Bilan pré thérapeutique	15
c. Moyens thérapeutiques	16
A. Chirurgie	16
B. Radiothérapie	17
C. Traitement systémique.	18
1. Chimiothérapie	18
2. Hormonothérapie	22
3. Thérapie ciblée	22
d. Indications et stratégie thérapeutiques	23
A. Traitement locorégional	23
1. Chirurgie	23
2. Radiothérapie	24
B. Traitement systémique	25
1. Chimiothérapie	25
2. Hormonothérapie	27
3. Thérapie ciblée	29
C. Traitement des rechutes	30
D. Cas particuliers	30

V. Modalités de suivi (recommandations)	31
a. Etapes de prise en charge	31
b. Rythme de consultations	31
c. Suivi clinique et/ou para clinique	31
d. Suivi des facteurs de risque	34
VI. Recommandations aux patientes	36
a. Information	36
b. Education	36
VII. Références bibliographiques	37
VIII. Annexes	42
1. Classification BI-RADS de l'ACR	42
2. Classification TNM	44
3. Grade SBR	45
4. Etages de Berg	46
5. Abréviations	47
6. Liste des médicaments	48
7. Liste des prestataires concernés par la prise en charge et le suivi	49
8. Composition du groupe du travail et liste des participants	50
9. Arbres décisionnels	50

Objectifs et méthode de travail

1. Objet

L'objet de ces protocoles thérapeutiques est de mettre à disposition des professionnels de santé une synthèse des données actuelles de la science en vue d'une aide à la décision médicale pour une prise en charge optimale d'un malade admis en Affection de Longue Durée (ALD) ou autre affection.

Ces protocoles développés méthodiquement, discutés et validés par un groupe de travail pluridisciplinaire, permettent de définir une stratégie médicale optimale dans une situation clinique donnée en fonction de l'état actuel des connaissances.

Les présents protocoles ont pour objet de permettre aux médecins, généralistes ou spécialistes, de pouvoir prendre en charge leurs patients en suivant des stratégies validées par des experts, selon un niveau de preuve scientifique approuvé.

Même si les protocoles sont relativement détaillés, ils n'en restent pas moins un canevas, donnant les lignes générales, tout en permettant au médecin de les adapter au cas particulier de son patient, si cela est nécessaire, car toutes les variantes et tous les cas cliniques ne peuvent être envisagés dans un cadre de recommandations générales.

Ils ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substituent à la responsabilité individuelle du médecin vis à vis de son patient.

2. Processus/méthodologie

2.1. Cadre réglementaire

La convention de partenariat signée le 08 janvier 2007, modifiée le 10 septembre 2014 avec une révision des engagements des parties signataires et une nouvelle modalités de gestion de ce processus, entre le Ministère de la Santé, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), et le Conseil National de l'Ordre des Médecins, confie à la SMSM, avec le concours de son conseil d'administration (représentant l'ensemble des sociétés savantes à caractère national), la mission d'encadrer et de coordonner les travaux des groupes de travail chargés d'élaborer les protocoles thérapeutiques (PT) selon un planning prévisionnel qu'elle communique à l'ANAM. Pour chaque pathologie, une société savante est sollicitée par la SMSM à la demande de l'ANAM, et avec la participation du CNOM, pour mettre en place un groupe de travail chargé d'élaborer les protocoles, qui sont ensuite validés par le comité de coordination de la SMSM.

Cette convention stipule également que les PT doivent obéir aux termes de références et au canevas standard prévus par ladite convention.

Ces protocoles doivent être régulièrement actualisés, en fonction des données nouvelles de la science.

2.2. Méthodologie générale

Les protocoles sont rédigés par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

2.3. Groupe de travail

Le groupe de travail comprend un coordinateur qui dirige le groupe. Tous les membres du groupe de travail, chacun dans la partie qui lui a été confiée, procède à une synthèse de la littérature scientifique. Les protocoles sont discutés et élaborés en travail de groupe. Le rapporteur collecte l'ensemble des argumentaires et des recommandations et assure la rédaction du document final.

2.4. Conflits d'intérêt

Une déclaration sur l'honneur, ou le cas échéant, une Déclaration d'Intérêts doit être signée par chaque membre des groupes de travail et remise au Président qui les transmet à la SMSM et à l'ANAM.

2.5. Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique automatisée est effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE et Cochrane Library. Elle a pour objet d'identifier préférentiellement les conférences de consensus, les recommandations cliniques et thérapeutiques, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise sur une période de 10 ans. La bibliographie obtenue par voie automatisée est complétée par une recherche manuelle. De plus, les références bibliographiques citées dans les articles identifiés dans les bases de données font l'objet d'une analyse. Enfin, les membres du groupe de travail et du groupe de lecture peuvent transmettre d'autres articles.

Chaque article est analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (voir tableau I ci-dessous).

Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont établies à partir d'un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants. - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

2.6. Groupe de lecture

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme des protocoles thérapeutiques, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture sont analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des protocoles.

2.7. Approbation du Comité de Coordination de la SMSM

Le texte est ensuite soumis à l'approbation du Comité de Coordination de la SMSM chargé de la validation des PT. Le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de références sont vérifiés. Les commentaires du comité de coordination sont analysés par le groupe de travail et pris en compte dans la rédaction des protocoles.

2.8. Validation

Le Comité Technique Médical, présidé par le Directeur général de l'ANAM, est composé des représentants des parties signataires de la convention de partenariat et des institutions appelées à y siéger chaque fois que de besoin, s'assure de la conformité des protocoles par rapport au canevas standard et prononce leur validation.

2.9. Approbation définitive

Une fois validés les protocoles sont soumis par l'ANAM à l'approbation du Ministre de la Santé.

2.10. Diffusion

Les parties signataires chacune en ce qui le concerne s'engage à diffuser les PT auprès de la communauté médicale, des institutions concernées et des intervenants dans le domaine de la santé.

2.11. Procédure de mise à jour

Les protocoles thérapeutiques reflètent l'état actuel des connaissances. Les membres du groupe de travail assureront un suivi régulier des publications et de la littérature scientifique. Des réunions régulières pour mise au point sur l'état des connaissances seront tenues par le groupe de travail. Une mise à jour sera proposée tous les 3 à 5 ans selon la publication et la disponibilité de nouvelles données. Le comité de suivi des PT au niveau de la société savante concernée sera chargé du suivi de ces mises à jour.

2.12. Financement

Les réunions du groupe de travail ont été organisées et financées par des fonds publics.

I. Présentation de la maladie

a. Définition

Le cancer du sein est un néoplasme à point de départ mammaire. Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome. D'autres formes existent mais plus rarement, notamment le sarcome. Il peut être primitif ou secondaire.

b. Situation épidémiologique

Le cancer du sein représente la première localisation cancéreuse chez la femme dans les pays développés et reste la première cause de mortalité malgré les progrès réalisés en thérapeutique et dépistage. L'incidence est de 35,04/100 000 habitantes en 2004, selon les données du registre de cancer du Grand Casablanca et de 36/100000 en 2005 au registre de Rabat. Ce taux d'incidence est en corrélation avec les données des registres hospitaliers de l'Institut National d'Oncologie et le Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca et où le cancer du sein représente respectivement, 32% et 38% des cancers féminins.

c. Description clinique

L'expression clinique du cancer du sein est variable. Il peut être infra clinique ou cliniquement décelable.

➤ Cancer du sein cliniquement décelable

Le diagnostic est le plus souvent suspecté devant un nodule du sein découvert par la malade ou lors d'un examen médical dans le cadre du dépistage.

a. Signes révélateurs

La sensation d'un nodule au niveau du sein est le principal signe révélateur.

D'autres signes cliniques peuvent être révélateurs du cancer du sein :

- ✓ Galactorrhée ou galactorragie
- ✓ Rétraction du mamelon
- ✓ Ombilication du mamelon
- ✓ Eczématisation du mamelon
- ✓ Augmentation du volume du sein ou inflammation du sein
- ✓ Abscess du sein
- ✓ Adénopathie axillaire
- ✓ Métastase
- ✓ Altération de l'état général

b. Inspection

L'inspection de la glande mammaire permet de rechercher une asymétrie des 2 seins ou des signes évoquant le cancer. On recherche ainsi :

- ✓ Une rétraction du mamelon
- ✓ Une ombilication du mamelon
- ✓ Une eczématisation du mamelon
- ✓ Une rougeur
- ✓ Des ulcérations

c. Palpation

La palpation vise à préciser les caractéristiques du nodule, la recherche d'un écoulement mamillaire et d'un envahissement ganglionnaire :

- ✓ Caractéristiques du nodule
 - Sièges
 - Taille
 - Consistance
 - Fixité par rapport au plan profond
 - Fixité par rapport au plan superficiel
- ✓ Examen du mamelon
 - Recherche d'une galactorrhée uni latérale uni pore
 - Recherche d'une galactorragie uni latérale uni pore
- ✓ Examen des aires ganglionnaires
 - Aires axillaires
 - Aires sus claviculaires

d. Examen général

L'examen général recherche des signes évoquant une métastase tels qu'une pleurésie, une ascite ou des signes de localisation neurologiques.

➤ Cancer du sein infra clinique

Comme son nom l'indique, le cancer du sein infra clinique correspond aux cas où l'examen des seins est normal alors qu'il existe un cancer du sein qui est révélé par les examens para cliniques

d. Evolution de la maladie

L'évolution du cancer du sein se fait inéluctablement vers le décès dans un tableau de métastase ou d'altération de l'état général.

La survie varie selon plusieurs paramètres dont le type histologique et le lieu de métastase. C'est ainsi que les métastases hépatiques et pulmonaires sont plus graves que les métastases osseuses.

e. Prévention et dépistage

Il n'y a pas de prévention spécifique du cancer du sein si ce n'est d'éviter les comportements à risque du cancer du sein.

Les facteurs de risque sont représentés par (16, 41, 72) :

- La consommation des produits cancérigènes tels que les additifs alimentaires, les colorants alimentaires, les oxydants
- L'utilisation abusive des hormones telles que les estrogènes et les progestatifs
- Le tabagisme.

La prévention non spécifique consiste à éviter ces comportements à risque.

La prévention spécifique correspond en fait à la mastectomie bilatérale dans le cadre de mutation de gènes BRCA 1 et BRCA 2 (22).

Par contre le dépistage du cancer du sein est possible.

Le dépistage en matière du cancer du sein consiste à détecter une lésion maligne avant qu'elle ne soit connue par des symptômes.

Par sa position anatomique superficielle, le sein se prête bien au dépistage.

Plusieurs techniques ont été proposées pour le dépistage du cancer du sein, mais seule la mammographie a prouvé son efficacité dans la réduction de la mortalité par cancer du sein.

Il est admis actuellement qu'en matière de dépistage du cancer du sein, il faut réaliser 2 incidences (oblique externe et cranio-caudale).

L'interprétation doit être faite par 2 radiologues à 2 moments différents. Le dépistage en masse permet de détecter un signal d'alarme chez la population cible (23, 25, 43).

Les lésions élémentaires à rechercher :

- Petite opacité (infra clinique)
- Micro calcifications
- Lésion stellaire
- Désorganisation architecturale

▪ **Age de début de dépistage :**

Le dépistage ne peut être performant que lorsque le sein le permet ; la femme jeune a des seins denses. Le bénéfice du dépistage systématique en terme de mortalité évitée est faible et les risques du dépistage ne sont pas nuls, en particulier le risque de faux positifs sources d'inquiétudes et de traumatismes psychologiques. Le dépistage a peu d'intérêt, il doit être démarré à 45 ans. Chez des femmes à risque (mutation BRCA1 ou BRCA2) le dépistage sera plus précoce (31, 57, 71).

▪ **Rythme de dépistage :**

Il semble que la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans permet de réduire le risque du cancer d'intervalle et de poser le diagnostic précocement à condition d'avoir un matériel performant et des radiologues expérimentés.

▪ **Fin de dépistage :**

Même en l'absence d'études sur le dépistage au delà de 70 ans, ce dernier peut être proposé vu la fréquence élevée du cancer du sein dans cette tranche d'âge.

Recommandation

Le dépistage du cancer du sein doit être démarré à l'âge de 45 ans, à raison d'une mammographie une fois tous les 2 ans ; en réalisant 2 incidences (oblique externe et cranio-caudale).

II. Diagnostic positif et différentiel

A. Diagnostic positif

1. Diagnostic clinique

Les femmes qui présentent un nodule du sein ou toute anomalie clinique, devraient d'abord faire l'objet d'une anamnèse, d'un examen clinique et d'une mammographie bilatérale ; complétée si nécessaire par une échographie mammaire.

Anamnèse

L'anamnèse doit préciser l'histoire de la maladie et surtout les antécédents personnels de maladie pouvant interférer avec le traitement spécifique (chimiothérapie, hormonothérapie ou Immunothérapie) ainsi que les antécédents familiaux.

Examen clinique

L'examen physique devrait avoir pour objet de rechercher les signes en rapport avec une tumeur localement avancée comme l'existence de signes inflammatoires localisés ou généralisés à tout le sein réalisant l'aspect clinique de sein inflammatoire, la fixation de la tumeur à la peau et/ou aux plans profonds et/ou des adénopathies axillaires et/ou sus claviculaires. (Standard).

La taille tumorale clinique doit être mesurée en centimètre pour définir les tumeurs opérables d'emblée.

Il est recommandé de faire un schéma daté des lésions en vue d'une comparaison en cas de traitement néo adjuvant. (Recommandation)

Parfois l'examen clinique est sans anomalie, il s'agit des cas où le diagnostic est fait sur la mammographie (cancer infra clinique).

2. Diagnostic radiologique (54, 59)

La mammographie diagnostique doit comprendre trois clichés (face, oblique externe et profil) éventuellement complétées par des incidences complémentaires (face tournée externe, agrandissement, compression localisée) couplée à une échographie (standard) (21). La mammographie permet souvent de préciser la nature de l'anomalie et de déceler, dans l'un ou l'autre sein, des lésions non palpées à l'examen clinique.

La galactographie est prescrite devant un écoulement mamillaire hémorragique unipore, unilatéral après une mammographie et une échographie normales au préalable.

Les aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires peuvent être examinées lors de la mammographie et de l'échographie mammaire. Option

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire avec injection dynamique de Gadolinium sera indiquée (10, 39):

- En cas d'adénopathie axillaire ou de métastases révélatrices avec un examen clinique et un bilan radiologique (une mammographie et une échographie mammaire) normaux.
- Ou si le couple mammographie/échographie est non concluant.
- Après traitement néo adjuvant.
- En cas de suspicion de récurrence.
- Chez les femmes avec mutation génétique.

Le compte-rendu de l'imagerie (mammographie, échographie, IRM) doit mentionner la classification BI-RADS de l'ACR et les hypothèses diagnostiques.

C- Recommandation

Le diagnostic du cancer du sein repose sur la triade : clinique, mammographie et échographie. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est indiquée en cas d'adénopathie axillaire ou de métastases révélatrices avec un examen clinique et un bilan radiologique (mammographie et échographie mammaire) normaux.

3. Confirmation du diagnostic

Seul l'examen histologique peut confirmer le diagnostic. La technique du prélèvement varie selon que la lésion est infra clinique ou palpable

Modalités des prélèvements

1- Devant une lésion infra clinique

a- Ponctions et biopsies radio ou échoguidées.

Il peut s'agir de microbiopsie ou de macrobiopsie assistée par aspiration avec guidage stéréotaxique et mise en place de clips.

b- Chirurgie d'exérèse après repérage stéréotaxique

Tout foyer de micro calcifications suspect ou ayant fait la preuve de sa malignité après biopsie percutanée (si possible, clip mis en place au décours de la biopsie percutanée) doit être repéré avant chirurgie.

(standard). Des clichés mammographiques face et profil, repère en place, sont requis. standard

c- Biopsie chirurgicale

Le recours à une biopsie chirurgicale peut être fait dans les cas où la biopsie sous repérage n'est pas réalisable.

d- Conduite à tenir

* Toute lésion mammaire classée Bi-Rads 4 ou Bi-Rads 5 sur un cliché de mammographie ou d'échographie doit bénéficier obligatoirement d'une vérification histologique. (standard)

* En cas de lésion classée Bi-Rads 3, une surveillance rapprochée sera proposée à 6 mois pour les microcalcifications et à 4 mois pour les opacités. **Recommandation**

La vérification d'une lésion Bi-Rads 3 (**recommandation**), est à discuter au cas par cas. Elle doit être envisagée si :

- Traitement Hormonal Substitutif ou grossesse, ou une chirurgie à visée esthétique sont envisagés,
- Impossibilité de suivi rapproché,
- Anxiété ou souhait majeurs de la patiente,
- Patiente à haut risque de cancer du sein (risque héréditaire).

* Pas d'indication de biopsie des Bi-Rads 1 et Bi-Rads 2. Une simple surveillance normale sera proposée selon les modalités du dépistage en vigueur.

Recommandation

Les lésions mammaires classées Bi-Rads 4 ou Bi-Rads 5 doivent bénéficier obligatoirement d'une vérification histologique.

Les lésions classées Bi-Rads 3, nécessitent une surveillance rapprochée tous les 6 mois pour les microcalcifications et tous les 4 mois pour les opacités. La vérification histologique des lésions classées Bi-Rads 3 est indiquée dans des conditions particulières.

Devant une lésion infra clinique, la confirmation du diagnostic repose obligatoirement sur l'étude histologique. Soit par ponctions biopsies radio ou écho guidées soit par chirurgie d'exérèse après repérage stéréotaxique devant un foyer de microcalcifications suspect. Le recours à une biopsie chirurgicale peut être fait si la biopsie sous repérage n'est pas réalisable.

2- Devant une lésion palpable

Devant une lésion palpable le diagnostic sera porté après :

- Biopsie au tru cut
- Biopsie avec examen extemporanée
- La biopsie excisionnelle, comportant l'ensemble du processus tumoral avec une marge de sécurité peut être proposée dans de rares cas et ne peut être réalisée devant une lésion suspecte de cancer.

Recommandation

Devant une lésion palpable le diagnostic est porté essentiellement sur une biopsie extemporanée ou biopsie au tru cut.

Examen anatomopathologique

Pour tout examen anatomopathologique, un certain nombre de renseignements sont indispensables à fournir au pathologiste.

- Age,
- Indication opératoire,
- Localisation de la ou les lésions,
- Traitement préopératoire éventuel,
- Radiographie de la pièce nécessaire pour l'analyse des microcalcifications et des lésions infracliniques
- Orientation de la pièce indispensable (repères mis en place par le chirurgien, avec un dessin),
- Si possible la biopsie adressée fraîche, non ouverte en cas d'acheminement immédiat et si le laboratoire est à proximité du bloc opératoire, sinon fixation au formol à 10%.

Dans tous les cas avant tout traitement chirurgical ou systémique, le diagnostic de malignité doit être fait.

Pour le diagnostic cytologique, il est à proscrire car il ne permet pas d'étudier les facteurs pronostiques et surtout le caractère infiltrant ou pas de la lésion. Standard

Le diagnostic de carcinome canalaire in situ, carcinome lobulaire in situ et hyperplasie atypique ne doit être retenu qu'après étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse chirurgicale. (Recommandation)

1- Analyse de la pièce opératoire

Le médecin anatomopathologiste est tenu de rendre un compte rendu histologique standard qui doit mentionner les éléments suivants :

- Le diagnostic de malignité
- Les facteurs pronostiques anatomopathologiques
- a. Carcinome in situ standard
 - ❖ Description macroscopique précise de la pièce adressée qui doit être orientée en précisant la taille tumorale et les limites macroscopiques.
 - ❖ Description microscopique doit comporter les précisions suivantes :
 - ✓ Le type histologique,
 - ✓ Le grade nucléaire,
 - ✓ La présence et le type de la nécrose,
 - ✓ La présence d'une éventuelle micro-invasion,
 - ✓ L'architecture majoritaire et l'étendue de la prolifération tumorale,
 - ✓ L'appréciation de la qualité de l'exérèse : localisation et mesure en mm par rapport aux berges les plus proches.

Si les berges sont saines mais qu'il persiste des microcalcifications sur la mammographie de contrôle, une réexcision doit être proposée à la patiente. Cette réexcision doit viser à enlever la totalité des lésions en préservant l'esthétique du sein conservé (standard).

- b. Carcinome infiltrant (20, 27, 30)
 - ❖ Description macroscopique idem carcinome in situ
 - ❖ Description microscopique :
 - ✓ Le type histologique de la tumeur selon la classification OMS édition 2003,
 - ✓ Le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson,
 - ✓ La présence éventuelle d'une composante in situ ainsi que sa quantification en pourcentage,
 - ✓ La présence éventuelle de nécrose tumorale, d'embolies vasculaires ou d'infiltration vasculaire ou nerveuse ou lymphatique,
 - ✓ L'appréciation de la qualité d'exérèse,
 - ✓ Le nombre de ganglions examinés,
 - ✓ Le nombre de ganglions métastatiques,
 - ✓ Le nombre de ganglions métastatiques avec rupture capsulaire,

- ✓ L'existence d'un envahissement péri ganglionnaire,
- ✓ L'évaluation des récepteurs hormonaux (le taux est positif quand celui-ci est $\geq 10\%$),
- ✓ L'évaluation du statut Her 2 Neu,
- ✓ Le Ki67.

c. Analyse des pièces opératoires après chimiothérapie

Le compte rendu doit comprendre :

- ❖ La taille du reliquat tumoral mammaire, s'il existe, si non le nombre de blocs avec reliquat tumoral/nombre de blocs examinés,
- ❖ La « qualité » du résidu tumoral,
- ❖ Le statut ganglionnaire et le nombre de ganglions examinés.

d- Curage ganglionnaire

Pour le curage, il est recommandé de prélever au moins 10 ganglions (soit seulement le 1^{er} et le 2^{ème} étage de BERG) et tous les ganglions doivent être analysés. Le compte rendu doit mentionner :

- ❖ Le nombre de ganglions examinés,
- ❖ Le nombre de ganglions métastatiques,
- ❖ Le nombre de ganglions métastatiques avec rupture capsulaire,
- ❖ L'existence d'un envahissement péri ganglionnaire,
- ❖ L'existence de nodule tumoral dans le tissu adipeux doit être considérée comme N+.

Recommandation

Le médecin anatomopathologiste doit rendre un compte rendu histologique standard qui mentionne le diagnostic de malignité et les facteurs pronostiques anatomopathologiques

2- Codage des lésions anatomopathologiques

La classification histologique standard des carcinomes mammaires est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

La majorité des auteurs recommandent le codage des lésions selon la classification CIM 10 de l'OMS et CIMO 3.

B. Diagnostic différentiel (52)

Plusieurs pathologies peuvent prêter à confusion avec le cancer du sein. Ainsi le diagnostic différentiel varie selon qu'il existe un nodule, une ulcération ou une inflammation.

1) Nodule du sein

Il peut s'agir entre autres, d'un adénofibrome, d'une dystrophie kystique, d'une granulomatose.....

2) Ulcération

Devant une ulcération on peut évoquer la tuberculose, la maladie de Paget, eczéma, ...

3) Inflammation

Plusieurs pathologies peuvent s'exprimer par une inflammation du sein (mastite tuberculeuse, abcès à pyogène, mastite granulomateuse.....

III. Recommandations thérapeutiques

a) Bilan d'extension

Le bilan d'extension ne doit être fait qu'après la confirmation histologique de malignité (standard). Il est demandé en cas de carcinome infiltrant.

Le bilan comportera :

- Une radiographie thoracique systématique,
- Une échographie abdomino-pelvienne,
- Une scintigraphie osseuse en cas de signe d'appel clinique ou des phosphatases alcalines élevées, chez les femmes à haut risque.
- La tomodensitométrie cérébrale ou une imagerie par résonance magnétique seront demandées en cas de symptômes neurologiques,
- Le dosage du CA15-3 (Accord d'expert).
- D'autres examens peuvent être demandés dans des situations particulières y compris la tomodensitométrie thoracique en cas d'anomalie à la radiographie thoracique, une tomodensitométrie ou une imagerie par résonance magnétique abdominale et/ou pelvienne en cas d'anomalie à l'échographie abdominopelvienne.
- La tomographie par émission de positons est indiquée dans le bilan de surveillance post thérapeutique à la recherche de métastase en cas d'élévation du marqueur CA15-3 avec un examen radiologique normale (7).
- Nous recommandons la Classification TNM A.J.C.C. des cancers du sein 2003 (6^{ème} édition).

Recommandation

Le bilan d'extension comporte une radiographie du thorax, une échographie abdomino-pelvienne et le dosage du CA 15-3. La scintigraphie osseuse chez la femme à risque, la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique cérébrale seront demandées s'il y'a des signes d'appel.

b) Bilan pré thérapeutique général

- Bilan préopératoire

Il comporte un bilan pré anesthésique habituel.

- Bilan pré chimiothérapie / hormonothérapie / thérapie ciblée :

- Numération de la formule sanguine et des plaquettes
- Bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale, libre et conjuguée, □glutamyl transférase).
- Lactico-déshydrogénase
- Ionogramme et bilan phospho-calcique.
- Calcémie
- Bilan rénal (urée et créatinine).
- Electrocardiogramme
- Bilan cardiaque par l'évaluation de la fraction d'Ejection Ventriculaire, Isotopique ou échographique pour certains protocoles.
- Une ostéodensitométrie et un bilan lipidique (cholestérol, triglycérides, lipides totaux) sera pratiquée chez la femme ménopausée si une hormonothérapie à base d'antiaromatase est prévue.

Recommandation

Le bilan pré thérapeutique nécessite un bilan pré anesthésique et un bilan pré thérapeutique générale qui comportera un hémogramme, un bilan hépatique, le dosage des phosphatases alcalines, la calcémie et un bilan rénal. Le bilan cardiaque sera demandé pour certains protocoles et l'ostéodensitométrie chez la femme ménopausée avant la prescription d'antiaromatase.

c) Moyens thérapeutiques

A- Chirurgie

La chirurgie des cancers du sein doit être carcinologique. L'exérèse tumorale doit être complète avec des marges saines et doit répondre à l'impératif esthétique.

1- Gestes mammaires

a- Chirurgie conservatrice

Elle peut consister en une tumorectomie large ou une quadrantectomie. Le lit tumoral doit être repéré par des clips métalliques.

Une oncoplastie peut être associée au geste local allant du simple remodelage glandulaire jusqu'aux gestes plus élaborés (69).

La réexcision ou la mastectomie doivent être proposées en cas de marges envahies.

b- Mastectomie simple

C'est une mastectomie sans curage ganglionnaire associé.

c- Mastectomie radicale

L'opération de Halsted, de pratique rarissime, emporte le sein, la peau et les muscles pectoraux.

La mastectomie radicale modifiée type Patey ou associe une mastectomie à un curage axillaire tout en conservant les muscles pectoraux.

2- Geste ganglionnaire

Le curage ganglionnaire axillaire doit être complet et emporter le premier et le deuxième étage de BERG (minimum de 10 ganglions prélevés)

Un recurage en cas d'un premier curage incomplet (< 10 ganglions) peut être discuté en Réunion de Concertation Multidisciplinaire.

La technique du ganglion sentinelle : l'identification du ganglion sentinelle peut être colorimétrique, isotopique ou combinées. Il faut prévoir un curage axillaire dans l'immédiat ou en différé quand celui-ci est positif. Une courbe d'apprentissage est nécessaire (14, 24, 26, 56).

3- Reconstruction mammaire (18, 28, 29)

Elle peut être immédiate lors de la mastectomie ou différée après la fin de la radiothérapie. La reconstruction peut être faite par lambeau myo-cutané (grand droit, grand dorsal, fessier...), par prothèse, ou par l'association des deux (58).

4- Chirurgie des lésions infra cliniques

Elle nécessite un repérage préopératoire.

L'exérèse doit être faite jusqu'au plan du muscle pectoral, avec des clips dans le lit tumoral.

Une radiographie de la pièce opératoire est systématique et la mammographie postopératoire peut être réalisée à distance de l'acte opératoire.

Selon les résultats de l'anatomie pathologique, un geste chirurgical complémentaire peut être discuté.

5- Cas particuliers

a- Chirurgie de la métastase

La chirurgie de la métastase peut être proposée en option.

b- Mastectomie de propreté

Elle peut être associée ou non à un curage axillaire et doit être proposée aux tumeurs localement avancées.

B- Radiothérapie

Le traitement est fait par un accélérateur linéaire de 4 à 6 MV ou à défaut par le Cobalt.

Les volumes cibles à irradiés sont variable (sein, paroi thoracique, chaîne ganglionnaire sus claviculaire, chaîne axillaire et chaîne mammaire interne).

La simulation et dosimétrie : Un scanner de dosimétrie en position de traitement est nécessaire pour le calcul et la répartition de la dose au volume cible et pour protéger au maximum les organes à risque.

Le contrôle de qualité : la vérification de la simulation se fait à l'aide du portal imaging en cas d'accélérateur linéaire ou à l'aide de gammagraphie en cas d'utilisation cobalt à la première séance puis à la demande en cours de traitement.

Une surveillance médicale hebdomadaire des patientes en cours de traitement est obligatoire.

La curiethérapie à bas ou à haut débit, en plus des électrons peuvent être utilisées pour le complément (ou boost) au lit tumoral.

Les contre-indications de la radiothérapie sont la grossesse et l'insuffisance cardiaque avancée en présence d'un cancer du sein gauche.

Les effets secondaires sont représentés essentiellement par les radiodermites les lymphoedèmes en cas d'irradiation du creux axillaire.

C- Traitement systémique

1- Chimiothérapie

a- En situation adjuvante ou néoadjuvante

Nous recommandons l'utilisation de traitement uniquement dans le cadre de l'AMM, ou en autorisation temporaire d'Utilisation (ATU).

En adjuvant à l'heure actuelle, les Polychimiothérapies sont utilisées pour une durée de 4 à 8 cycles.

Après la chirurgie, le traitement doit être débuté précocement.

Plusieurs protocoles de polychimiothérapie en situation adjuvante peuvent être proposés :

- 6 cycles de FAC (Doxorubicine 50mg/m², 5 Fluorouracile 500mg/m², cyclophosphamide 500mg/m²), tous les 21 jours.
- 6 cycles de FEC (Epirubicine 100mg/m², 5 Fluorouracile 500mg/m², cyclophosphamide 500mg/m²), tous les 21 jours.
- 6 cycles de l'AC 60 (Doxorubicine 60mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²), tous les 21 jours.
- 4 cycles de TC (docetaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²), tous les 21 jours en cas de contre-indication aux anthracyclines :
- 3 cycles de FEC (Epirubicine 100mg/m², 5 Fluorouracile 500mg/m², cyclophosphamide 500mg/m²) + 3 cycles de docétaxel 100mg/m², tous les 21 jours.

- 4 cycles de l'AC 60 (Doxorubicine 60mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²), tous les 21 j + 12 cures Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m².
- 6 cycles du TAC (Doxorubicine 50mg/m², docetaxel 75mg/m², cyclophosphamide 500mg/m²), tous les 21 jours.
- 6 cycles du TC (docetaxel 75mg/m², cyclophosphamide 500mg/m²), tous les 21 jours.
- 6 cycles de l'AT (doxorubicine 50mg/m², docetaxel 75mg/m²), tous les 21 j.

En situation néoadjuvante, le nombre de cycles est de 6 à 8 cycles, comportant un traitement séquentiel anthracyclines/ Taxanes, il peut être à base de :

- 3-4 cycles de FEC (Epirubicine 100mg/m², 5 Fluorouracile 500mg/m², cyclophosphamide 500mg/m²) + 3-4 cycles de docétaxel 100mg/m², tous les 21 j.
- 4 cycles de l'AC 60 (Doxorubicine 60mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²), tous les 21 j + 12 Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m².
- 4 cycles de l'AC 60 (Doxorubicine 60mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²), tous les 21 j + 4 cycles de docétaxel 100mg/m², tous les 21 j.

Pour les patientes avec un statut Her 2 - Neu positif la chimiothérapie est identique que pour les patientes Her2-Neu négatif et le Trastuzumab est débuté à la dose de 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours), à démarrer en même temps que les taxanes (à poursuivre en adjuvant pour une durée totale d'une année).

b- En situation métastatique (40, 47, 63)

Les moyens thérapeutiques dans la maladie métastatique sont la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée (trastuzumab, Bevacizumab, Laptinib)

→ Pour les patientes ayant un profil Her 2 neu négatif :

→ Monochimiothérapies :

- Doxorubicine (60mg/m²), tous les 21 jours
- Epirubicine (90mg/m²), tous les 21 jours
- Doxorubicine liposomale pégylée (50mg/m²), tous les 28 jours

- Paclitaxel ($80\text{mg}/\text{m}^2$) Hebdomadaire
- Docetaxel ($100\text{mg}/\text{m}^2$), tous les 21 jours
- Gemcitabine ($1\text{ g}/\text{m}^2$ J1, J8, J15), tous les 28 jours
- Vinorelbine ($25\text{mg}/\text{m}^2$) Hebdomadaire
- Capécitabine ($1250\text{mg}/\text{m}^2$ $2\times/\text{j} \times 14\text{j}$), tous les 21 jours
- Cisplatine $100\text{mg}/\text{m}^2$, tous les 21 jours
- Carboplatine AUC 5, tous les 21 jours

→ **Polychimiothérapies :**

- FAC (Doxorubicine $50\text{mg}/\text{m}^2$, 5 Fluorouracile $500\text{mg}/\text{m}^2$, cyclophosphamide $500\text{mg}/\text{m}^2$), tous les 21 j
- FEC (Epirubicine $100\text{mg}/\text{m}^2$, 5 Fluorouracile $500\text{mg}/\text{m}^2$, cyclophosphamide $500\text{mg}/\text{m}^2$), tous les 21 j
- AC 60 : Doxorubicine $60\text{mg}/\text{m}^2$ + cyclophosphamide $600\text{ mg}/\text{m}^2$, tous les 21 j.
- AT : Doxorubicine $60\text{mg}/\text{m}^2$ + Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$, tous les 21 j
- AP: Doxorubicine $50\text{mg}/\text{m}^2$ (tous les 21 j) + Paclitaxel $80\text{ mg}/\text{m}^2$ (hebdomadaire)
- Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ + capécitabine ($1000\text{mg}/\text{m}^2$ $2\times/\text{j} \times 14\text{j}$), tous les 21 j
- Paclitaxel $80\text{ mg}/\text{m}^2$ (hebdomadaire) + gemcitabine ($1250\text{ mg}/\text{m}^2$ J1, J8, tous les 21 j)
- Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ + gemcitabine ($1250\text{ mg}/\text{m}^2$ J1, J8), tous les 21 j
- Capécitabine ($1000\text{mg}/\text{m}^2$ $2\times/\text{j} \times 14\text{j}$) + Vinorelbine IV $25\text{mg}/\text{m}^2$ J1, J8, tous les 21 j
- Capécitabine ($1000\text{mg}/\text{m}^2$ $2\times/\text{j} \times 14\text{j}$) + Vinorelbine per os $60\text{mg}/\text{m}^2$ J1, J8, tous les 21 j
- Ixabépilone $40\text{ mg}/\text{m}^2$ + Capécitabine ($1000\text{mg}/\text{m}^2$ $2\times/\text{j} \times 14\text{j}$), tous les 21 j

- Bevacizumab 10mg/kg (tous les 15 j) + Paclitaxel 80 mg/m² (J1, J8, J15)
- Etoposide 120 mg/m² J1, J2, J3 + Cisplatine 80-100 mg/m², tous les 21 j
- Gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8 + Cisplatine 80 mg/m², tous les 21 j
- Gemcitabine 1000 mg/m² J1 + Oxaliplatine 85 mg/m², tous les 21 j
- Paclitaxel 80 mg/m² (hebdomadaire) + Carboplatine AUC 5, tous les 21 jours

→ Pour les patientes Her 2 neu positif :

- Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours) + Docetaxel 100mg/m²
- Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours) + Paclitaxel 80mg/m² (hebdomadaire)
- Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours) + Vinorelbine 25mg/m² J1-J8
- Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours) + Capécitabine 1000mg/m² 2×/j ×14j
- Lapatinib 1250mg/jour per os (en continu) + Capécitabine 1000mg/m² 2×/j ×14j

c- Effets secondaires de la chimiothérapie

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont représentés essentiellement par la leuco neutropénie, les nausées et vomissements, la chute des cheveux et la fatigue.

2- Hormonothérapie

En pratique, l'hormonothérapie est démarrée après la fin de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

- Anti estrogènes :
 - Tamoxifène (20mg/jour).
 - Ce médicament est contre-indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement.
 - Les effets secondaires du tamoxifène sont représentés par le cancer de l'endomètre, la maladie thromboembolique, les kystes fonctionnels de l'ovaire, la perturbation de la formule leucocytaire, les réactions allergiques, la pancréatite, la chute des cheveux et l'augmentation des transaminases et de triglycérides.
- Suppression ovarienne optionnelle
 - Définitive : chirurgicale (par coelioscopie ou laparotomie)
 - Transitoire : analogues de la LH-RH (Triptoréline 3mg/mois, ou Goséréline 3,6mg/mois)
- Antiaromatases
 - Non stéroïdiens, ou stéroïdiens (exémestane 25mg/j, amiglutéthimide 500mg/j, anastrozole 1mg/j ou létrozole 2,5mg/j).
 - Les contre-indications sont la grossesse et l'allaitement
- Les effets secondaires sont représentés par un malaise, un oedème périphérique, des bouffées de chaleur, une asthénie, une pollakiurie, des arthralgies, une hypersudation, des nausées, des vomissements, une dyspepsie, une constipation, une diarrhée, des céphalées, un vertige et une hypercholestérolémie.

3- Thérapie ciblée

a- Trastuzumab

En cas de Surexpression du Her 2 Neu, le Trastuzumab peut être indiqué en adjuvant, néoadjuvant ou métastatique. C'est un médicament contre-indiqué au cours de la grossesse, de l'allaitement, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance respiratoire. Les effets secondaires sont représentés par l'asthénie, la douleur thoracique, les frissons, la fièvre, les céphalées, la diarrhée, les nausées, les vomissements, les arthralgies, les myalgies, l'allergique, la leuco neutropénie et l'asthénie.

b. Bevacetuximab

Il est indiqué en situation métastatique chez les patientes n'exprimant pas l'Her 2 neu à la dose de 10mg/kg (tous les 15 j). Les contre-indications sont une insuffisance cardiaque sévère, une allergie au produit, la grossesse et l'allaitement. Les complications sont la fièvre, les frissons, l'asthénie, les céphalées, une irritation laryngée, une hypotension artérielle, des nausées, des vomissements, une leuco neutropénie, une thrombopénie, hyperglycémie, des myalgies, des arthralgies, des vertiges, un bronchospasme, une rhinite, un prurit et une urticaire.

c. Lapatinib

Elle est indiquée chez les patientes ayant une tumeur n'exprimant pas l'Her 2 Neu à la dose de 1250mg/jour per os (en continu). C'est un médicament contre-indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement. Les effets secondaires sont représentés par une diarrhée, un rash cutané, une hépatotoxicité, une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche et une pneumopathie interstitielle.

d) Indications et stratégie thérapeutiques

A- Traitement locorégional

Le traitement locorégional peut être fait par la chirurgie et/ou radiothérapie.

1- Chirurgie

a- Chirurgie du sein

La chirurgie conservatrice est indiquée devant (37):

- Une tumeur de taille < 3 cm.
- Une tumeur entre 3-5 cm si le rapport volume tumoral sur le volume du sein le permet.
- En option, une tumeur entre 5-8 cm ayant ré pandu après traitement néoadjuvant (48).

Après une chirurgie mammaire conservatrice, il est souhaitable de réaliser une oncoplastie mammaire pour assurer un bon résultat cosmétique.

Dans les autres cas une mastectomie radicale est proposée (1).

La chirurgie conservatrice est contre indiquée en cas multicentricité.

b- Chirurgie axillaire

Un curage ganglionnaire axillaire des 2 premiers étages de BERG est associé devant tout carcinome infiltrant.

L'option d'un ganglion sentinelle peut être proposée en cas de carcinome infiltrant < 20 mm (option : 20-30mm) chez une patiente N0 et quand une mastectomie est indiquée en cas de carcinome in situ et en cas de carcinome microinvasif. Si le ganglion sentinelle est positif, un curage axillaire est réalisé (9, 14).

c- Chirurgie de reconstruction mammaire

Après une mastectomie, une reconstruction mammaire immédiate peut être proposée pour toute patiente ayant un faible risque de récurrence locale (8).

La reconstruction mammaire différée peut être proposée une année après la fin du traitement chez une patiente indemne de récurrence.

d- Recommandation

Le traitement conservateur est indiqué pour les tumeurs de moins de 3 cm.

La chirurgie conservatrice est contre indiquée en cas multicentricité.

Le curage ganglionnaire axillaire concerne les 2 premiers étages de BERG ; il est systématique devant tout carcinome infiltrant.

La reconstruction mammaire peut être immédiate ou souvent différée.

2- Radiothérapie (15, 42, 64)

1. Après traitement conservateur

La radiothérapie mammaire est obligatoire à la dose de 45-50 Gy en 23 à 25 fractions ou dose équivalent.

Une surimpression de 15 à 20 Gy doit être systématiquement délivrée dans le lit tumoral, y compris lorsque les berges sont saines par photons, électrons ou curiethérapie.

2. Après mastectomie radicale

Après mastectomie, l'irradiation de la paroi est pratiquée en cas d'envahissement ganglionnaire et/ou en cas de tumeur (T3 > 5 cm, ou T4 et/ou de marges < 1 mm).

3. Irradiation des aires ganglionnaires

L'irradiation des aires ganglionnaires sus et sous-claviculaires est indiquée en présence d'envahissement ganglionnaire axillaire. Standard

Les indications de l'irradiation axillaire est indiquée en cas de curage insuffisant <8 ganglions.

L'irradiation des ganglions mammaires internes peut être discutée en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire standard, et peut être discutée en cas de tumeur est interne ou centrale. standard

Les indications de l'irradiation axillaire doivent être réduites au maximum en raison du taux de complications locorégionales et seront strictement réservées aux cas avec un curage insuffisant < 8 ganglions (3).

4. Irradiation des sites métastatiques

La radiothérapie peut être proposée dans des localisations métastatiques osseuses, cérébro-médullaires ou autres.

5. Recommandation

La radiothérapie mammaire est obligatoire après chirurgie conservatrice.

Après traitement radical, l'irradiation de la paroi est indiquée devant un envahissement ganglionnaire, une tumeur ≥ 5 cm ou des marges < 1 mm.

L'irradiation des ganglions sus et sous-claviculaires est indiquée en cas d'envahissement des ganglions axillaires.

La chaîne mammaire interne est irradiée devant tout envahissement ganglionnaire axillaire et éventuellement devant les tumeurs internes ou centrales.

B- Traitement systémique

1) Chimiothérapie

a. Carcinome in situ

La chimiothérapie n'est pas indiquée dans la prise en charge thérapeutique des Carcinomes In Situ.

b. Carcinome invasif

- Chimiothérapie néoadjuvante

Cette approche nécessite une concertation entre le chirurgien et l'oncologue avant le début du traitement avec repérage du lit tumoral (radiologique avec mise en place de clips métalliques) (5).

Elle est indiquée dans les situations suivantes :

➔ **Cancers du sein opérables, dans un but de traitement conservateur**

- Tumeurs de taille supérieure à 3 cm, ou plus petite mais de position centrale,
- Tumeurs stade IIA, IIB et IIIA pour lesquelles une chirurgie conservatrice d'emblée n'est pas envisageable.

➔ **Cancers non opérables d'emblée**

Il s'agit des :

- Tumeurs Localement avancées T4 quelque soit le N et les N2 N3 quelque soit le T,
- Cancer du sein inflammatoire (T4d).

La prise en charge se fait en fonction de l'évaluation régulière de la réponse à la chimiothérapie.

- Si la tumeur devient opérable : la chirurgie doit être réalisée.
- En l'absence de réponse ou progression après une chimiothérapie séquentielle : anthracyclines et taxanes : discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire avec deux alternatives :

- les protocoles de chimiothérapie rejoignent ceux de la maladie métastatique
- Une Radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante peut être proposée.

Après le traitement chirurgical, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante est non établie.

La chimiothérapie néo adjuvante est à éviter en cas de :

- Type lobulaire, SBR I, K i 67 bas
- Multifocale diffuse et/ou de microcalcifications diffuses et Age > 75 ans

• **Chimiothérapie adjuvante (34, 36)**

La chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les groupes à haut risque et à risque intermédiaire à raison de 4 à 8 cycles.

• **En situation métastatique (35, 38, 46)**

Pas de consensus pour la stratégie de prise en charge.

Le protocole est discuté en fonction des facteurs pronostiques.

L'indication d'une chimiothérapie dépend de plusieurs facteurs.

Avant de discuter la thérapeutique à proposer au malade, il faut déterminer des facteurs pronostiques liés à la maladie, la nature évolutive de sa maladie et les traitements déjà reçus en adjuvant :

- Age, co-morbidités (OMS), vécu et préférence du patient
- Niveau d'agressivité de la tumeur : volume tumoral, nombre de sites métastatiques, présence d'envahissement viscéral, cinétique tumorale, intervalle libre de rechute.
- Profil biologique de la tumeur : Statut hormonal et le statut Her 2-Neu.
- Expositions aux thérapeutiques antérieures (adjuvant ou néo-adjuvant).

A travers, ces facteurs pronostiques on distinguera deux types de maladie :

- Une maladie agressive définie par une maladie symptomatique avec des localisations métastatiques viscérales (cerveau, foie, poumon) et multiples, une forte masse tumorale d'évolution rapide et un intervalle libre de rechute < 2ans.
- Une maladie peu agressive caractérisée par une maladie asymptomatique, pauci métastatiques (peau, plèvre, os et parties molles), de faible masse tumorale, évoluant lentement et un intervalle libre de rechute long > 2ans.

Si progression après une première ligne à base de trastuzumab, reconduire une 2^{ème} ligne de chimiothérapie base de trastuzumab

Si progression après deux lignes de chimiothérapie à base de trastuzumab, démarrer le lapatinib.

Recommandation

La chimiothérapie néo adjuvante est indiquée devant un sein inflammatoire, métastatique, tumeur localement avancée ou chez la femme désireuse d'un traitement conservateur, mais impossible d'emblée.

La chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les groupes à haut risque et à risque intermédiaire.

2) Hormonothérapie

Elle est systématique chez les patients dont la tumeur exprime les récepteurs hormonaux. Elle est indiquée dans les cancers du sein micro invasifs et invasifs.

i. Adjuvante

- Femme pré ménopausée
 - Anti estrogènes : le tamoxifène pendants 5 ans
 - La castration chirurgicale (par cœlioscopie ou laparotomie) ou chimique par les analogues de la LHRH en cas de contre indications du tamoxifène.
 - Option: Castration + tamoxifène (âge < 35 ans)
- Femme ménopausée
 - Les inhibiteurs de l'aromatase (pendants 5 ans)
 - Traitement séquentiel choisi
 - Si la patiente est sous tamoxifène (2-3 ans) le Switch se fera vers un inhibiteur de l'aromatase (2-3 ans). Il n'y a pas de conditions clairement établies pour le switch du tamoxifène vers l'inhibiteur de l'aromatase.
 - Si complication au tamoxifène, l'antiaromatase sera prescrit pendant une durée de 5 ans.

ii En situation métastatique (19)

Femmes non ménopausées (60):

- Non prétraitée par tamoxifène : tamoxifène + castration (chirurgicale ou chimique).
- Chez les patientes prétraitées par le Tamoxifène en adjuvant : pas de standard. Il est recommandé de faire une suppression ovarienne plus ou moins un inhibiteur de l'aromatase jusqu'à progression

Femmes ménopausées (12, 17):

- Non prétraitée par un inhibiteur de l'aromatase en adjuvant ou tamoxifène en adjuvant
 - Standard : inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole) de 3ème génération.
 - Exemestane.
 - Option : fulvestrant.
- Patientes prétraitées par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens en adjuvant

- Pas de standard
- Option : Fulvestrant, Exemestane, Tamoxifène

Recommandation

L'hormonothérapie est systématique chez la femme RH +, elle fait appel à l'association anti-œstrogène et un antiaromatase seul ou en association séquentielle

3) Thérapie ciblée (13, 49)

i. Trastuzumab

L'oncogène HER-2/neu code pour une tyrosine kinase du récepteur transmembranaire avec une homologie importante au récepteur du facteur de croissance épidermique. L'association du gène HER-2/neu et des anomalies des protéines avec le pronostic du cancer du sein est confirmée. L'importance de la surexpression de la protéine HER-2/neu dans le carcinome canalaire in situ, et l'état de protéine HER-2/neu dans les maladies du sein peu fréquent chez les femmes et le cancer du sein chez les patients de sexe masculin sont également considérés. La valeur potentielle de l'état de protéine HER-2/neu pour la prédiction de la réponse au traitement du cancer du sein est présentée pour la thérapie hormonale standard, la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie. Également évalué est l'état de test à base de sérum pour la circulation de protéine réceptrice HER-2/neu et sa capacité à prédire l'issue des maladies et la réponse thérapeutique.

En cas de Surexpresssion du Her 2 Neu, le Trastuzumab est indiqué en adjuvant ou en néoadjuvant. Il est prescrit à la dose de charge de 8mg/Kg (première injection) puis 6mg/Kg tous les 21 jours, pendant une année, à démarrer le plus tôt possible (en même temps que les taxanes, ne pas arrêter pendant la radiothérapie). L'association concomitante aux anthracyclines est contre-indiquée.

En situation métastatique, il est prescrit selon les mêmes doses et la durée dépend de la réponse au traitement lors de l'évaluation.

ii. Bevacetuximab

Il est indiqué en situation métastatique chez les patientes n'exprimant pas l'Her 2 neu à la dose de 10mg/kg (tous les 15 j). La durée dépend de la réponse au traitement lors de l'évaluation.

iii. Lapatinib

Elle est indiquée chez les patientes ayant une tumeur exprimant l'Her 2 Neu après échec du trastuzumab à la dose de 1250mg/jour per os (en continu).

e) Traitement des rechutes

1- Prise en charge de la récurrence locale isolée après traitement conservateur

La récurrence locale doit bénéficier d'un traitement chirurgical.

L'attitude standard est la pratique d'une mastectomie totale simple.

Une chirurgie conservatrice ne peut se concevoir que si la patiente refuse la mastectomie.

2- Traitement de la récurrence pariétale ou ganglionnaire isolée

Un traitement chirurgical, si techniquement possible est effectué sera associé à une radiothérapie.

Devant une récurrence inopérable, il n'existe pas d'attitude standard, une radiothérapie associée un traitement médical peut être proposée, suivie si possible d'un traitement chirurgical (45, 55).

En cas de récurrence inflammatoire, une chimiothérapie +/- radiothérapie est réalisée.

f) Cas particuliers

➤ Cancer du sein et grossesse

Le traitement sera fait en tenant compte du stade de la maladie (TNM), de l'âge de la grossesse et du désir du couple. C'est ainsi que l'interruption de la grossesse est indispensable avant de démarrer la chimiothérapie et la radiothérapie qui sont contre-indiquées au cours de la grossesse.

➤ Cancer du sein chez l'homme (44)

Le cancer du sein est beaucoup plus rare chez l'homme, 0.2% de tous les cancers chez les hommes. Les mêmes facteurs du risque sont retrouvés notamment l'hyperostrogénie et la mutation des gènes BRCA 1 et BRCA2. L'imagerie oriente le diagnostic et l'échographie confirme. Le traitement est identique à celui de la femme, avec une mastectomie, curage axillaire, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie (tamoxifène, anti-aromatases) et trastuzumab en fonction du stade et des facteurs de risque.

➤ Co-morbidité

✓ Cancer du sein chez la femme âgée

Par le biais des tares associées, l'âge avancé de la femme peut constituer un frein à la prise en charge thérapeutique, notamment au traitement général. C'est ainsi que les anthracyclines et le trastuzumab seront contre-indiqués quand la fonction ventriculaire gauche est altérée.

✓ **Association à d'autres cancers (4, 68).**

Le cancer du sein peut être associé fortuitement à d'autres cancers. Les associations cancéreuses les plus fréquentes sont le cancer de l'ovaire et le cancer digestif. Ces associations imposent des protocoles de chimiothérapie actifs sur les deux cancers.

IV. Modalités de suivi (recommandations)

a. Etapes de prise en charge

Le but de la surveillance doit être l'évaluation des résultats du traitement, le dépistage des rechutes, le traitement des effets secondaires et la réinsertion de la maladie dans le milieu sociale et professionnel.

Elle implique une approche pluridisciplinaire. Elle est effectuée en alternance entre les médecins cancérologues, le médecin traitant et le gynécologue.

b. Rythme de consultations

Un examen clinique à 4 mois doit être pratiqué afin d'évaluer les réactions post-thérapeutiques. Standard

Cet examen doit ensuite être renouvelé tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans, à vie. Standard

c. Suivi clinique et/ou para clinique

L'examen clinique est la base de la surveillance d'une patiente traitée pour cancer du sein. Standard Il comporte en plus de l'interrogatoire et de l'examen physique, une surveillance par imagerie :

La mammographie ± échographie mammaire (la première mammographie a lieu 6 mois après la fin du traitement) sera réalisée pour la surveillance du sein traité et du sein controlatéral. Standard

L'IRM mammaire, à la recherche d'une récurrence locale sera pratiquée en cas d'images douteuses à la mammographie et à l'échographie. Standard

En cas de signes cliniques suspects, des examens complémentaires orientés par la symptomatologie seront pratiqués. Option

La mesure (scintigraphique ou échographique) de la fonction ventriculaire gauche (FEVG) est nécessaire pour les patientes ayant reçues une antracycline et/ou trastuzumab tous les 3 mois pendant le traitement, à 6 mois et 1 an après l'arrêt du traitement puis tous les ans pendant 4 ans.

Les patientes traitées par tamoxifène doivent bénéficier d'une surveillance clinique gynécologique régulière (une fois par an). La surveillance des femmes non ménopausées sous tamoxifène, sans suppression ovarienne associée, devrait comporter une échographie vaginale annuelle pour vérifier les annexes. Après la

ménopause, en l'absence de métrorragies, il n'y a pas lieu de pratiquer d'échographie endo-vaginale systématique.

- Conduite à tenir devant une neutropénie fébrile :

○ Classification

Critères d'évaluation de la neutropénie (70) Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé					
Grades OMS	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Valeur des polynucléaires ($10^9/l$)	$\square > 2,0$	1,5 à 1,9	1,0 à 1,4	0,5 à 0,9	$< 0,5$
				Risque d'infection	Choc septique

○ Bilan

- NFS
- Ionogramme, fonction rénale, Bilan hépatique
- CRP, Pro-calcitonine
- Prélèvements en vue d'isoler le germe :
- Hémoculture sur voie centrale et périphérie (sur flacons aérobies et anaérobies, avant démarrer les antibiotiques)
- ECBU, copro-parasitologie des selles
- Si lésion cutanée → prélèvement
- Si symptomatologie ORL → écouvillonnage
- Si raideur ou syndrome méningé → Ponction lombaire
- Radiologique :
 - Radiographie du thorax voire même un scanner du thorax
 - Tomodensitométrie abdomino-pelvienne ou cérébrale seront demandées dans le cadre de recherche d'un foyer profond
- Systématiquement demandées lorsque le sepsis est mal contrôlé par l'antibiothérapie et les mesures adjuvantes.

- Autres :
 - Echographie cardiaque sera réalisée en cas de Port de valves ou devant un souffle à l'auscultation
 - Fibroscopie bronchique (+LBA) sera pratiquée en cas de pneumopathie sans diagnostic radiologique évident
- Prise en charge thérapeutique :
 - Hospitalisation (+isolement)
 - Antibiothérapie : tient compte des signes d'appel du patient
 - En urgence, probabiliste, synergique, bactéricide, à large spectre, et administrée par voie IV.
 - En 1ère intention : β -lactamines (pénicilline A, association pénicilline A et acide clavulanique, céphalosporines) + quinolones (ofloxacin, ciprofloxacine) ou Aminosides (gentamicine, amikacine, nétromycine)
 - Si fièvre persistante à 48h, sans documentation infectieuse, spectre élargi pour couvrir les anaérobies stricts et le pyocyanique multirésistant : β -lactamines remplacées par l'imipénème.
 - Si la fièvre persiste à 72-96h, le spectre est élargi afin de couvrir les cocci gram+ résistants (introduction d'un glycopeptide : vancomycine ...), et les agents anti-fongiques (Amphotéricine B, fluconazole)
 - Glycopeptide en première intention, dans certaines situations: chimiothérapie lourde toxique pour les muqueuses, infection documentée à staphylocoque, infection dont le point de départ est la voie centrale, défaillance cardio-circulatoire, patient colonisé à pneumocoque résistant à la pénicilline ou aux céphalosporines, ou à staphylocoque méthicilline-résistant.
 - L'utilisation d'autres antibiotiques comme la fosfomycine, la teicoplanine, le céfépime, ou le linezolid est laissée au choix du clinicien en fonction du contexte (antibiogramme).

Les G-CSF sont indiqués :

- En cas de neutropénie fébrile prolongée ou avec signes de gravité
- En prophylaxie secondaire en cas de survenue d'une neutropénie fébrile grade 4.
- En prophylaxie primaire, pour les protocoles avec un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%

Recommandation

Le premier examen clinique à lieu 4 mois après la fin du traitement. Il sera renouvelé tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans, à vie.

La mammographie + l'échographie doivent être réalisées 6 mois après l'arrêt du traitement puis annuellement.

Les femmes traitées par antracyclines ou trastuzumab nécessitent une évaluation de la fonction ventriculaire gauche 6 mois et un an après l'arrêt du traitement.

Les patientes traitées par tamoxifène nécessitent une surveillance gynécologique régulière.

d. Suivi des facteurs de risque

Le pronostic dépend de plusieurs facteurs de risque, notamment la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire (33, 50, 51, 53, 67). Les principaux sont:

1) L'atteinte des ganglions axillaires:

Le pronostic est meilleur en l'absence de ganglions lymphatiques anormaux dans l'aisselle.

- Plus le nombre des ganglions axillaires atteints augmente plus grand est le risque de récurrence, le plus grand risque appartenant aux patients qui ont 10 ganglions cancéreux ou plus.
- Plus la taille du ganglion touché par le cancer est grande, plus le pronostic devient réservé.
- Si la tumeur franchit capsule du ganglion, le risque de récurrence augmente.

2) La taille de la tumeur:

Plus la tumeur est grande, plus haut est le risque de récurrence du cancer soit au sein lui-même, localement ou à distance. Sans traitement, et si les ganglions sont libres de cancer, voici les chances de survie après 5 ans en fonction de la taille de la tumeur:

- la survie est de 90 % pour une taille inférieure à 1 cm
- elle devient de 75 % pour une tumeur de 1 à 2 cm
- elle est de 30 % - 40 % pour une tumeur de 2cm à 5cm
- elle est de 25 % pour une tumeur de 5 cm ou plus.

3) L'invasion tumorale:

- Le cancer dit "in situ" est localisé et n'a pas "envahi" ou franchi les limites du canal ou du lobule du sein. Le risque de récurrence après résection de ce cancer in situ est pratiquement nul !
- Le cancer invasif est celui qui s'est propagé localement ou à distance dans l'organisme. Dans ce cancer, le risque de récurrence dépend de la taille mais aussi du type d'invasion. Par exemple une invasion du système lymphatique du sein n'est pas aussi sérieuse que celle des lymphatiques de la peau ou l'atteinte des muscles de la poitrine. Ces deux derniers cancers ont plus de chance de se propager aux autres parties du corps quelle que soit la taille du cancer du sein. L'invasion tumorale est souvent le facteur de risque qui détermine s'il est recommandé ou non de poursuivre le traitement.

La survenue de métastase ou de récurrence locale dépend de plusieurs facteurs :

- Facteurs influençant la survenue de récurrence locale mammaire après traitement conservateur :

Les plus retenus sont :

- Age $\leq$ 35 ans
- Marges positives
- CIC étendu
- Grade SBR élevé
- Embolies vasculaires

- Facteurs influençant la survenue de métastase

Nous optons pour les facteurs pronostiques retenus par le groupe de Saint Gallen édition 2007 qui propose 3 groupes pronostiques :

- Faible risque
C'est lorsqu'il n'y a pas de métastase ganglionnaire avec :
 - pT < 2 cm
 - SBR 1
 - Absence d'invasion vasculaire
 - Her 2 négatif ou FISH Négatif
 - Age $\geq$ 35 ans
 - RH +

- Risque intermédiaire

C'est lorsqu'il n'y a pas de métastase ganglionnaire avec au moins un des facteurs suivants :

- pT > 2 cm
- SBR 2-3
- Présence d'invasion vasculaire
- Her 2 positif ou FISH amplifié
- Age < 35 ans
- RH +

- Haut risque

C'est les N +

V. Recommandations aux patientes

a. Information

L'information de la malade doit être claire, elle vise entre la réinsertion et la prise en charge des complications (11, 61, 62, 65, 66).

- La réinsertion commence avant même le traitement par une information claire et précise sur les troubles post-thérapeutiques possibles, les moyens de les prévenir et de les prendre en charge. Standard
- Prise en charge des complications :
 - Les anomalies fonctionnelles du bras ou de l'épaule nécessitent une rééducation précoce.
 - Le lymphoedème peut être traité par des méthodes physiques et des traitements médicamenteux vasculaires ou lymphotropes.

b. Education

L'éducation thérapeutique vise plusieurs volets :

- Pour éviter une prise de poids, des conseils diététiques doivent être systématiquement donnés (32).
- La nécessité d'une contraception non hormonale, doit être entreprise dès le diagnostic de malignité.
- On peut autoriser une grossesse après traitement d'un cancer du sein chez une femme jeune qui souhaite un enfant en fonction des facteurs pronostiques, l'âge au diagnostic du cancer du sein.
- Un soutien psychologique peut être nécessaire aux différentes étapes de la prise en charge de la patiente (2, 6). L'accompagnement social doit être systématique pour la patiente et ses proches.
- Le traitement hormonal substitutif reste contre indiqué après traitement d'un cancer du sein.

VI. Références bibliographiques

- 1- Allweis TM, Kaufman Z, Lelcuk S, Pappo I, Karni T, Schneebaum S, Spector R, Schindel A, Hershko D, Zilberman M, Sayfan J, Berlin Y, Hadary A, Olsha O, Paran H, Gutman M, Carmon M. A prospective, randomized, controlled, multicenter study of a real-time, intraoperative probe for positive margin detection in breast-conserving surgery. *Am J Surg*. 2008;196(4):483-9.
- 2- Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LM, Young DC, Carson WE 3rd. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer*. 2008 ;113(12):3450-8.
- 3- Armer JM, Stewart BR, Shook RP. 30-month post-breast cancer treatment lymphoedema. *J Lymphoedema*. 2009 ;4(1):14-18.
- 4- Artioli G, Borgato L, Cappetta A, Wabersich J, Mocellin S, Dalla Palma M, Nicoletto O. Overall survival in BRCA-associated ovarian cancer: case-control study of an Italian series. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(6):658-61.
- 5- Asakawa H, Koizumi H, Koike A, Takahashi M, Wu W, Iwase H, Fukuda M, Ohta T. Prediction of breast cancer sensitivity to neoadjuvant chemotherapy based on status of DNA damage repair proteins. *Breast Cancer Res*. 2010;12(2):R17.
- 6- Atisha D, Alderman AK, Lowery JC, Kuhn LE, Davis J, Wilkins EG. Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *Ann Surg*. 2008 ;247(6):1019-28.
- 7- Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, Schnall M, Alavi A. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer*. 2008;112(5):995-1000.
- 8- Bellino S, Fenocchio M, Zizza M, Rocca G, Bogetti P, Bogetto F. Quality of life of patients who undergo breast reconstruction after mastectomy: effects of personality characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(1):10-7.
- 9- Boneti C, Korourian S, Bland K, Cox K, Adkins LL, Henry-Tillman RS, Klimberg VS. Axillary reverse mapping: mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):1038-42.
- 10- Brem RF, Ioffe M, Rapelyea JA, Yost KG, Weigert JM, Bertrand ML, Stern LH. Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(2):379-83.
- 11- Budin WC, Hoskins CN, Haber J, Sherman DW, Maislin G, Cater JR, Cartwright-Alcarese F, Kowalski MO, McSherry CB, Fuerbach R, Shukla S. Breast cancer: education, counseling, and adjustment among patients and partners: a randomized clinical trial. *Nurs Res*. 2008;57(3):199-213.
- 12- Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, Neven P, von Minckwitz G, Miller JC, Schenk NL, Coleman RE. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Cancer*. 2008;112(5):1001-10.
- 13- Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):398-405.

- 14-Chagpar AB, McMasters KM, Edwards MJ; North American Breast Cancer Adjuvant Trial. Can sentinel node biopsy be avoided in some elderly breast cancer patients? *Ann Surg.* 2009;249(3):455-60.
- 15-Chagpar AB, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Thoenes C, Edwards MJ. The use of radiation therapy after breast-conserving surgery in hormonally treated breast cancer patients is dependent on patient age, geographic region, and surgeon specialty. *Am J Surg.* 2008;195(6):793-8.
- 16-Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmien S, Anderson G; WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2009;360(6):573-87.
- 17-Cuppone F, Bria E, Verma S, Pritchard KI, Gandhi S, Carlini P, Milella M, Nisticò C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer.* 2008;112(2):260-7.
- 18-Dell DD, Weaver C, Kozempel J, Barsevick A. Recovery after transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction surgery. *Oncol Nurs Forum.* 2008;35(2):189-96.
- 19-Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, Goldhirsch A, Gray R, Peto R, Pritchard KI, Wood WC. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2008;371(9606):29-40.
- 20-Eichler AF, Kuter I, Ryan P, Schapira L, Younger J, Henson JW. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer.* 2008 ; 112(11):2359-67.
- 21-Ellis RL. Sonographic confirmation of a mammographically detected breast lesion. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(1):225-6.
- 22-Ernestos B, Nikolaos P, Koulis G, Eleni R, Konstantinos B, Alexandra G, Michael K. Increased Chromosomal Radiosensitivity in Women Carrying BRCA1/BRCA2 Mutations Assessed With the G2 Assay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, 76(4):1199-1205.
- 23-Geller BM, Bowles EJ, Sohng HY, Brenner RJ, Miglioretti DL, Carney PA, Elmore JG. Radiologists' performance and their enjoyment of interpreting screening mammograms. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(2):361-9.
- 24-Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011, 9;305(6):569-75.
- 25-Griva F, Anagnostopoulos F, Madoglou S. Mammography screening and the theory of planned behavior: suggestions toward an extended model of prediction. *Women Health.* 2009;49(8):662-81.
- 26-Gutierrez J, Dunn D, Bretzke M, Johnson E, O'Leary J, Stoller D, Fraki S, Diaz L, Lillemoe T. Pathologic evaluation of axillary dissection specimens following unexpected identification of tumor within sentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):131-4.
- 27-Han JS, Cao D, Molberg KH, Sarode VR, Rao R, Sutton LM, Peng Y. Hormone receptor status rather than HER2 status is significantly associated with increased Ki-67 and p53 expression in triple-negative breast carcinomas, and high expression of Ki-67 but not p53 is significantly associated with axillary nodal metastasis in triple-negative and high-grade non-triple-negative breast carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(2):230-7.

- 28-Heller L, Kowalski AM, Wei C, Butler CE. Prospective, randomized, double-blind trial of local anesthetic infusion and intravenous narcotic patient-controlled anesthesia pump for pain management after free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(4):1010-8.
- 29-Heller L, Parker PA, Youssef A, Miller MJ. Interactive digital education aid in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(3):717-24.
- 30-Holmes JP, Gates JD, Benavides LC, Hueman MT, Carmichael MG, Patil R, Craig D, Mittendorf EA, Stojadinovic A, Ponniah S, Peoples GE. Optimal dose and schedule of an HER-2/neu (E75) peptide vaccine to prevent breast cancer recurrence: from US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Cancer.* 2008;113(7):1666-75.
- 31-Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, Sickles EA, Kerlikowske K, Buist DS, Geller BM, Muss HB, Irwig L. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA.* 2011;305(8):790-9.
- 32-Irwin ML, Cadmus L, Alvarez-Reeves M, O'Neil M, Mierzejewski E, Latka R, Yu H, Dipietro L, Jones B, Knobf MT, Chung GG, Mayne ST. Recruiting and retaining breast cancer survivors into a randomized controlled exercise trial: the Yale Exercise and Survivorship Study. *Cancer.* 2008;112(11 Suppl):2593-606.
- 33-Ishikawa Y, Horiguchi J, Toya H, Nakajima H, Hayashi M, Tagaya N, Takeyoshi I, Oyama T. Triple-negative breast cancer: histological subtypes and immunohistochemical and clinicopathological features. *Cancer Sci.* 2011;102(3):656-62.
- 34-Jansen SJ, Otten W, Baas-Thijssen MC, VAN DE Velde CJ, Nortier HW, Stiggelbout AM. Stability of preferences with regard to adjuvant chemotherapy: impact of treatment decision, experience and the passing of time. *Eur J Cancer Care.* 2008;17(1):74-83.
- 35-Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):456-63.
- 36-Königsberg R, Pfeiler G, Kurzawa R, Hudec M, Zeillinger R, Dittrich C, Singer C. Prognostic assessment and adjuvant treatment strategies within early-stage, sporadic triple negative breast cancer patients. *Cancer Invest.* 2011;29(2):180-6.
- 37-Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB, Schreurs WH, van der Veen H, de Lange de Klerk ES, Meijer S, van den Tol MP. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(2):109-15.
- 38-Lee J, Dodd MJ, Dibble SL, Abrams DI. Nausea at the end of adjuvant cancer treatment in relation to exercise during treatment in patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2008;35(5):830-5.
- 39-Lee JM, McMahon PM, Kong CY, Kopans DB, Ryan PD, Ozanne EM, Halpern EF, Gazelle GS. Cost-effectiveness of breast MR imaging and screen-film mammography for screening BRCA1 gene mutation carriers. *Radiology.* 2010;254(3):793-800.
- 40-Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol.* 2010;101(4):283-91.
- 41-Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, Tindle HA, Tong E, Rohan TE. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ.* 2011, 1;342:d1016.
- 42-Ly BH, Vlastos G, Rapiti E, Vinh-Hung V, Nguyen NP. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. *Tumori.* 2010;96(6):947-54.
- 43-Mathis KL, Hoskin TL, Boughey JC, Crownhart BS, Brandt KR, Vachon CM, Grant CS, Degnim AC. Palpable Presentation of Breast Cancer Persists in the Era of Screening Mammography. *J Am Coll Surg.* 2010, 210(3):314-318.

- 44-Mattarella A. Breast Cancer in Men. *Radiol Technol.* 2010, 81(4):361M-378M.
- 45-Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, Okunieff P. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer.* 2008;112(3):650-8.
- 46-Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-76.
- 47-Moulder S, Valkov N, Neuger A, Choi J, Lee JH, Minton S, Munster P, Gump J, Lacevic M, Lush R, Sullivan D. Phase 2 study of gemcitabine and irinotecan in metastatic breast cancer with correlates to determine topoisomerase I localization as a predictor of response. *Cancer.* 2008;113(10):2646-54.
- 48-Mitchem J, Herrmann D, Margenthaler JA, Aft RL. Impact of neoadjuvant chemotherapy on rate of tissue expander/implant loss and progression to successful breast reconstruction following mastectomy. *Am J Surg.* 2008;196(4):519-22.
- 49-O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(3):205-14.
- 50-Ouyang Q, Chen L, Zhao H, Xu R, Lin Q. Detecting metastasis of lymph nodes and predicting aggressiveness in patients with breast carcinomas. *J Ultrasound Med.* 2010, 29(3):343-52.
- 51-Owora AH, Wendelboe A, Thompson D, Campbell J. Breast cancer by stage of disease at diagnosis, central Oklahoma. *J Okla State Med Assoc.* 2010;103(10):503-7.
- 52-Partridge SC, Demartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD. Differential diagnosis of mammographically and clinically occult breast lesions on diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(3):562-70.
- 53-Persson H, Kvist A, Rego N, Staaf J, Vallon-Christersson J, Luts L, Loman N, Jonsson G, Naya H, Hoglund M, Borg A, Rovira C. Identification of new microRNAs in paired normal and tumor breast tissue suggests a dual role for the ERBB2/Her2 gene. *Cancer Res.* 2011, 1;71(1):78-86.
- 54-Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, Hanna LA, Conant EF, Fajardo LL, Bassett LW, D'Orsi CJ, Jong RA, Rebner M, Tosteson AN, Gatsonis CA; DMIST Investigators Group. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology.* 2008;246(2):376-83.
- 55-Punglia RS, Saito AM, Neville BA, Earle CC, Weeks JC. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. *BMJ.* 2010, 2;340: 845.
- 56-Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafra L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg.* 2009;208(3):333-40.
- 57-Roussi P, Sherman KA, Miller S, Buzaglo J, Daly M, Taylor A, Ross E, Godwin A. Enhanced counselling for women undergoing BRCA1/2 testing: impact on knowledge and psychological distress - results from a randomised clinical trial. *Psychol Health.* 2009, 3:1-15.
- 58-Rubin JP, Landfair AS, Shestak K, Lane D, Valoski A, Chang Y, Tindle HA, Kuller LH. Health characteristics of postmenopausal women with breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2010,125(3):799-810.

- 59-Sala M, Salas D, Belvis F, Sánchez M, Ferrer J, Ibañez J, Román R, Ferrer F, Vega A, Laso MS, Castells X. Reduction in false-positive results after introduction of digital mammography: analysis from four population-based breast cancer screening programs in Spain. *Radiology*. 2011;258(2):388-95.
- 60-Sariego J. Breast cancer in the young patient. *Am Surg*. 2010;76(12):1397-400.
- 61-Schmitz KH, Speck RM. Risks and benefits of physical activity among breast cancer survivors who have completed treatment. *Womens Health*. 2010;6(2):221-38.
- 62-Siefert ML. Fatigue, pain, and functional status during outpatient chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(2):E114-23.
- 63-Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-71.
- 64-START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.
- 65-Stout Gergich NL, Pfalzer LA, McGarvey C, Springer B, Gerber LH, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer*. 2008;112(12):2809-19.
- 66-Thomas-Maclean RL, Hack T, Kwan W, Towers A, Miedema B, Tilley A. Arm morbidity and disability after breast cancer: new directions for care. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35(1):65-71.
- 67-Toi M, Sperinde J, Huang W, Saji S, Winslow J, Jin X, Tan Y, Ohno S, Nakamura S, Iwata H, Masuda N, Aogi K, Morita S, Petropoulos C, Bates M. Differential survival following trastuzumab treatment based on quantitative HER2 expression and HER2 homodimers in a clinic-based cohort of patients with metastatic breast cancer. *BMC Cancer*. 2010;10(1):56.
- 68-Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW, Lemmens VE, Kuipers EJ, Mathus-Vliegen EM, van Leerdam ME. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011 ;60(2):141-7.
- 69-Veiga DF, Veiga-Filho J, Ribeiro LM, Archangelo-Junior I, Balbino PF, Caetano LV, Novo NF, Ferreira LM. Quality-of-Life and Self-Esteem Outcomes after Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2010, 125(3):811-7.
- 70-Walwyn M, Nicholson A, Lee MG, Wharfe G, Frankson MA. Febrile neutropaenia in cancer patients. *West Indian Med J*. 2010;59(2):209-14.
- 71-Warner E. Impact of MRI surveillance and breast cancer detection in young women with BRCA mutations. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 1:i44-9.
- 72-Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):125-33.

VII. Annexes

1- Classification BI-RADS de l'ACR

Classification BI-RADS de l'ACR		
ACR	Anomalies mammographiques	Interprétation et Attitude
ACR 0	C'est une classification d'attente qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis.	Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de <u>microcalcifications</u>, échographie.
ACR 1	Aucune anomalie	
ACR 2	- Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) - Opacités ovales à centre clair (ganglion intra mammaire) - Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie - Image de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome) - Cicatrices connues - Macrocalcifications isolées (adénofibrome, kyste, cytotéatonecrose, ectasie sécrétante) - Microcalcifications de <u>type 1</u> d'après Le Gal - Calcifications vasculaires	Anomalie bénigne identifiable ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire
ACR 3	- Microcalcifications de <u>type 2</u> d'après Le Gal en foyer unique ou multiple ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard - Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie ou pour lesquelles l'échographie n'est pas réalisée - Asymétries focales de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.	- Forte probabilité de bénignité mais une surveillance à court terme est conseillée. - Dans certaines circonstances une biopsie peut être envisagée.

ACR 4	• Microcalcifications de <u>type 3</u> d'après Le Gal groupée en amas, ou de <u>type 4</u> peu nombreuses • Images spiculées sans centre dense • Opacités non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué • Distorsions architecturales • Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.	• Anomalie indéterminée ou suspecte, qui fait poser l'indication d'une vérification histologique
ACR 5	• Microcalcifications de <u>type 5</u> d'après Le Gal ou de <u>type 4</u> nombreuses et groupées • Amas de microcalcifications de topographie galactophorique • Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité • Opacités mal circonscrites à contours flous et irréguliers • Opacités spiculées à centre dense.	• Forte probabilité de malignité

2- Classification TNM

Classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002) :

Tumeur primitive (T)

- **Tx** Détermination de la tumeur primitive impossible
- **T0** Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)
- **Tis** Carcinome *in situ* : carcinome intracanalair, ou carcinome lobulaire *in situ*, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
- **T1** Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- **T2** Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
- **T3** Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
- **T4** Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
 - T4a** Extension à la paroi thoracique
 - T4b** Œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
 - T4c** A la fois 4a et 4b
 - T4d** Carcinome inflammatoire

Adénopathies régionales (N)

(Déteçtées à l'examen clinique ou radiologique)

- **Nx** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
- **N0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
- **N1** Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
- **N2** Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
 - N2a** Ganglions axillaires homolatéraux fixés
 - N2b** Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques
- **N3** Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)
 - N3a** Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux
 - N3b** Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
 - N3c** Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Métastases (M)

- **Mx** Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- **M0** Absence de métastases à distance
- **M1** Présence de métastase(s) à distance
La catégorie M1 peut être subdivisée selon les rubriques suivantes :

3- Grade SBR

Grade histo-pronostic

La définition du grade histo-pronostic de la tumeur (grade Scarff-Bloom-Richardson ou « sbr ») est basée sur les caractéristiques des cellules tumorales et leur relation entre elles. Le grade « sbr » obtenu par l'addition de trois critères résumés dans le tableau ci-dessous. Ceci permet de déterminer le grade, à partir du score obtenu :

- Grade I : 3, 4, 5
- Grade II : 6 et 7
- Grade III : 8 et 9

Les cancers de grades I, II et III sont désignés quelquefois comme étant bien différenciés, modérément différenciés ou peu différenciés.

Grade SBR

Architecture

1. La tumeur comprend que des tubes
2. Partiellement tubulaires
3. La tumeur ne comprend aucun tube

Atypies cyto-nucléaires

1. Noyaux réguliers monomorphes
2. Atypies modérées
3. Noyaux pléomorphes avec atypies marquées

Nombre de mitoses

1. Si le nombre est de 1 ou 0
2. Si le nombre est de 2
3. Si le nombre est de 3 ou plus

4- Etages de Berg

Le muscle petit pectoral divise le creux axillaire en trois étages, appelés niveaux de Berg.

Le niveau 1 de Berg correspond à la région située en dessous du petit pectoral (sous-pectorale).

Le niveau 2 à la région en arrière du petit pectoral (rétro-pectorale).

Le niveau 3 à la région au dessus du petit pectoral (supra-pectoral).

5- Abréviations

AJCC : comité mixte de l'Amérique sur le cancer

CIC : carcinome intra-canalair

CIM 03 : classification internationale des maladies pour l'oncologie

CMI : chaîne mammaire interne

CISH : chromographie in situ hybridation

FISH : fluorescence in situ hybridation

RH : récepteurs hormonaux

RTH : radiothérapie

SBR : Scarff Bloom Richartson

TNM : tumeur primitive (T), ganglions lymphatiques (N), métastases (M).

6- Liste des médicaments

DCI	Classe thérapeutique	Forme galénique	Dosages
Antimitotiques			
Bevacizumab	Cancérologie, hématologie	Injectable	100mg
Carboplatine	Cancérologie, hématologie	Injectable	50mg 150mg
Capécitabine	Cancérologie, hématologie	Comprimé	150mg 500mg
Cisplatine	Cancérologie, hématologie	Injectable	10mg 25mg 50mg
Cyclophosphamide	Cancérologie, hématologie	Comprimé Injectable	50mg 500mg 1g
Docetaxel	Cancérologie, hématologie	Injectable	20mg
Doxorubicine liposomale pégylée	Cancérologie, hématologie	Injectable	20mg 50mg
Doxorubicine	Cancérologie, hématologie	Injectable	10mg 50mg
Epirubicine	Cancérologie, hématologie	Injectable	10mg 50mg
Etoposide	Cancérologie, hématologie	Injectable	100mg
Fluorouracile	Cancérologie, hématologie	Injectable	250mg 500mg
Gemcitabine	Cancérologie, hématologie	Injectable	200mg
Ixabépilone	Cancérologie, hématologie	Injectable	15mg
Lapatinib	Cancérologie, hématologie	Comprimé	250mg
Oxaliplatine	Cancérologie, hématologie	Injectable	50mg 100mg 200mg
Paclitaxel	Cancérologie, hématologie	Injectable	30mg 100mg 300mg
Vinorelbine	Cancérologie	Injectable Comprimé	50mg 30mg
Antioestrogène			
Tamoxifène	Antioestrogène	Comprimé	10mg 20mg
Fulvestrant	Cancérologie	Injectable	250mg
Anti-aromatases			

Exemestane	Cancérologie	Comprimé	25mg
Anastrozole	Cancérologie	Comprimé	1mg
Létrozole	Cancérologie	Comprimé	2,5mg
Aminoglutethimide	Cancérologie	Comprimé	250mg
Analogue LH-RH			
Triptoréline	Cancérologie, hématologie endocrinologie gynécologie	Injectable	3,75mg
Goséréline		Injectable	3,6mg
Cancérologie			
Trastuzumab	Cancérologie	Injectable	150mg

Dispositifs médicaux
Prothèses mammaires
Chambres à cathéter

7- Liste des prestataires concernés par la prise en charge et le suivi

Généralistes
Biologistes
Cancérologues
Radiologues
Oncologues
Chirurgiens
Gynécologues
Radiothérapeutes
Psychiatres
Plasticiens
Anatomopathologistes

8- Composition du groupe du travail et liste des participants

Tous les médecins ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts.

➤ Benhamada	: Médecin généraliste
➤ Benjafer	: S M Cancérologie
➤ Bouhya	: SG SRMGO
➤ Boujida	: S M Radiologie
➤ Cherradi	: Anatomo-Pathologiste
➤ Errihani	: S M Cancérologie
➤ Essoudeigui	: S M Radiologie
➤ Habib	: S M Cancérologie
➤ Jalil	: S M Cancérologie
➤ Karkouri	: Anatomo-Pathologiste
➤ Laghzaoui	: SRMGO
➤ Maaouni	: SRMGO
➤ Sahraoui	: S M Cancérologie
➤ Zamiati	: S M Radiologie

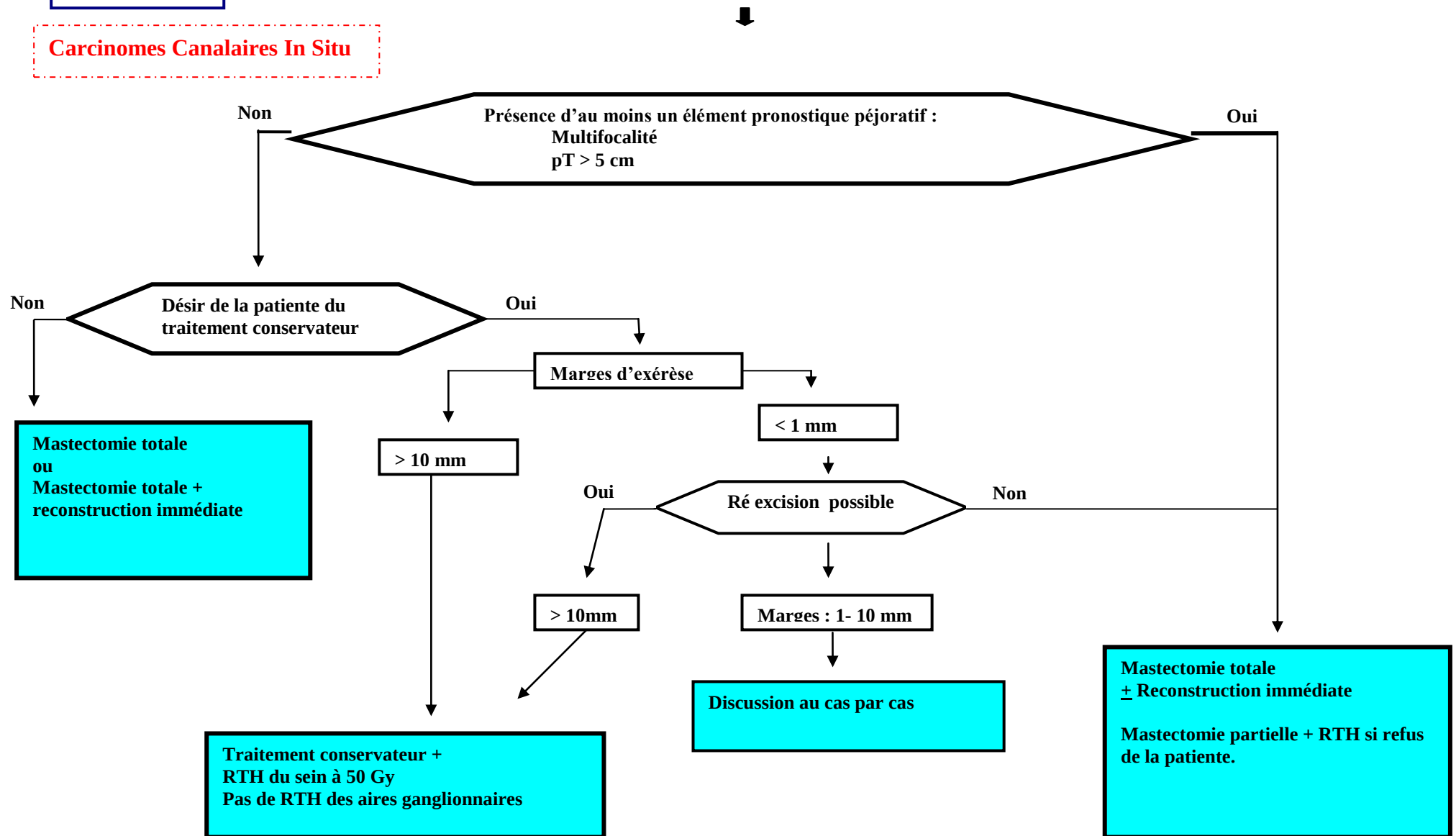
9- Arbres décisionnels

1. Arbre N°1 : Carcinomes in situ
2. Arbre N°2 : Carcinomes micro invasif
3. Arbre N°3 : Chirurgie des carcinomes infiltrants
4. Arbre N°4 : RTH ganglionnaire
5. Arbre N°5 : RTH locale après traitement radical
6. Arbre N°6 : RTH locale après traitement conservateur
7. Arbre N°7 : Traitement systémique adjuvant
8. Arbre N°8 : Traitement des tumeurs localement avancées.
9. Arbre N°9 : Traitement médical adjuvant

ARBRE 1

Carcinomes Canalaires In Situ

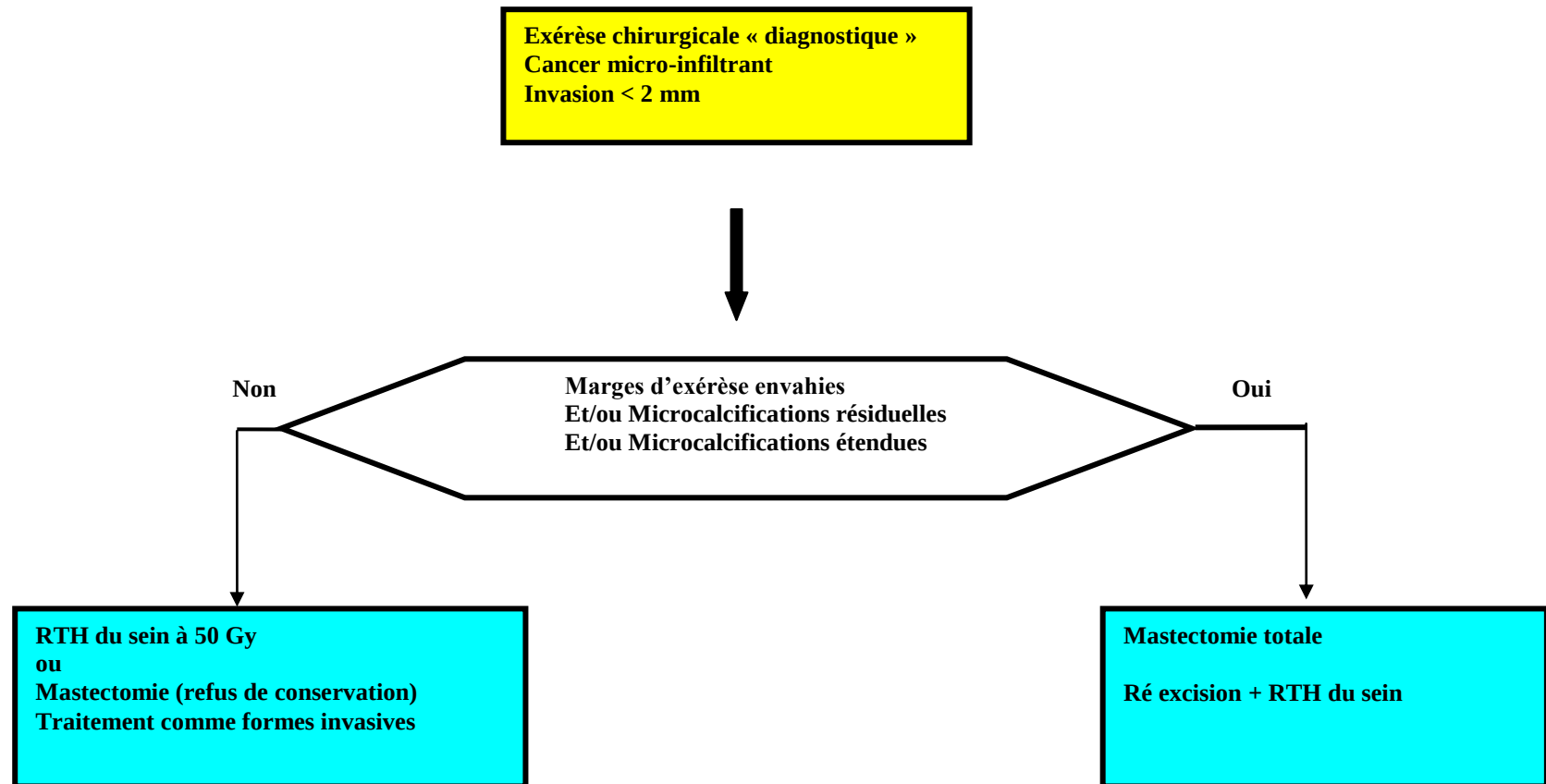
Exérèse chirurgicale « diagnostique »



Cas du carcinome lobulaire in situ :
Surveillance ou chirurgie

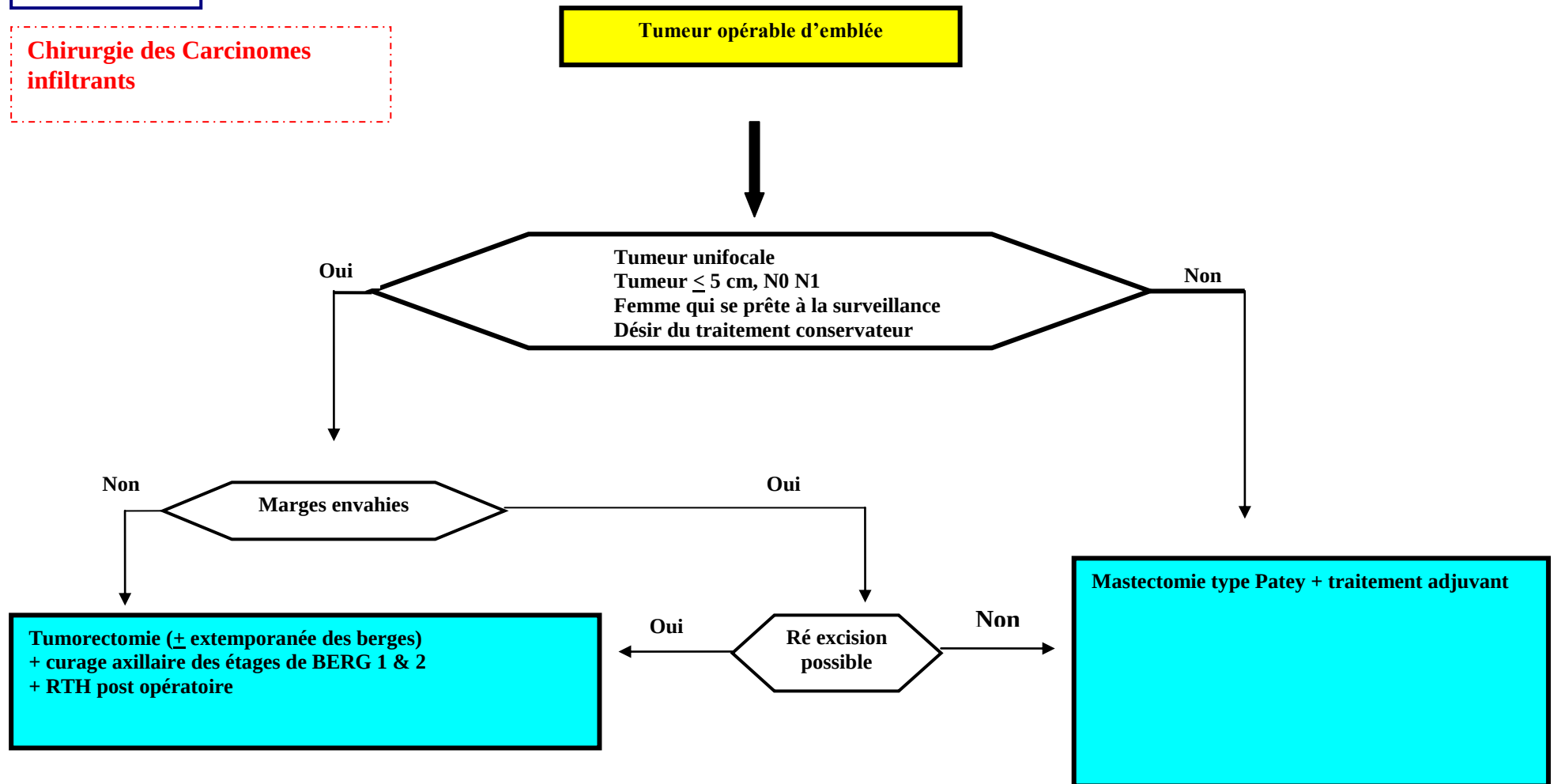
ARBRE 2

Carcinomes micro-invasif



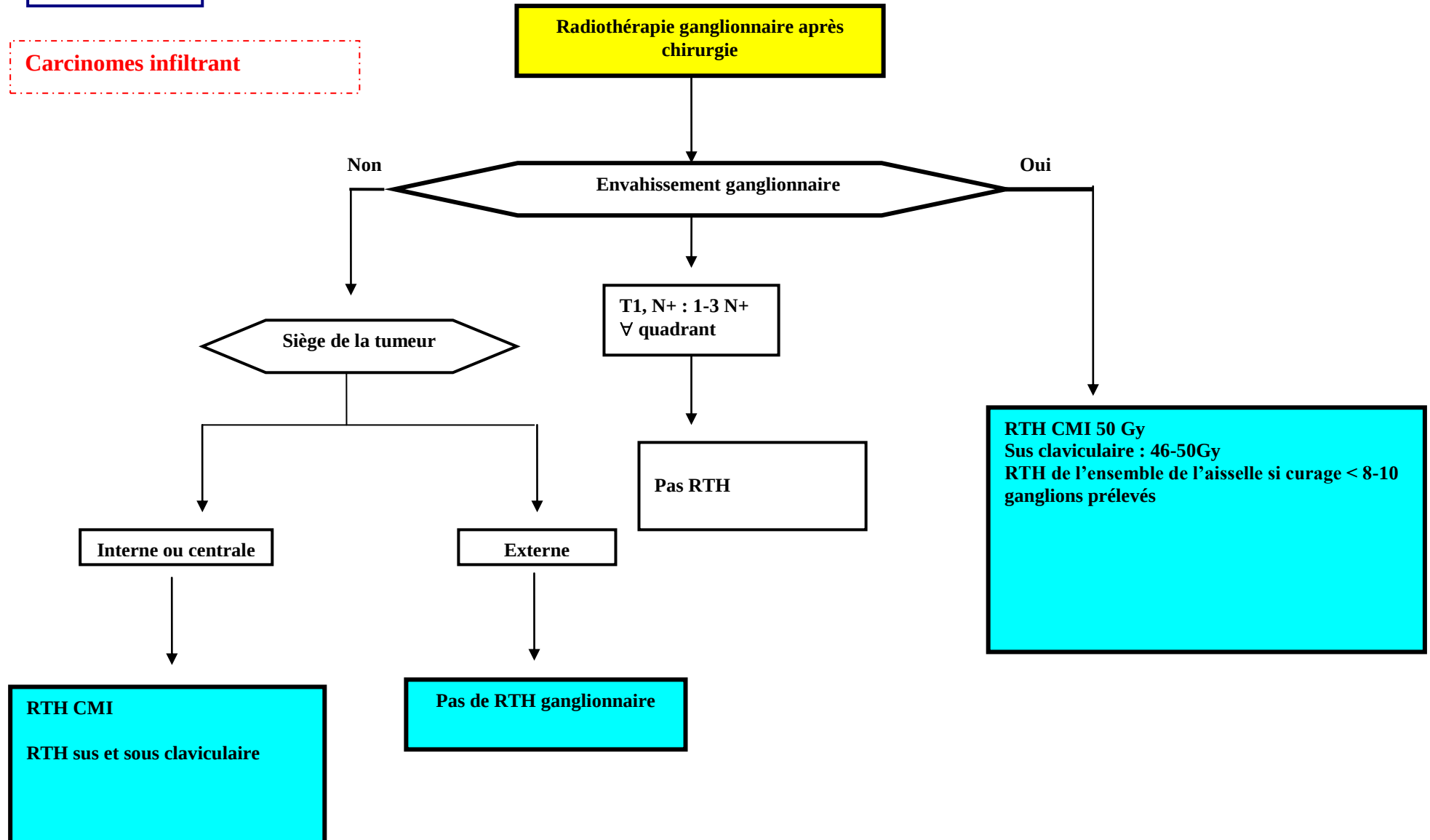
ARBRE 3

**Chirurgie des Carcinomes
infiltrants**



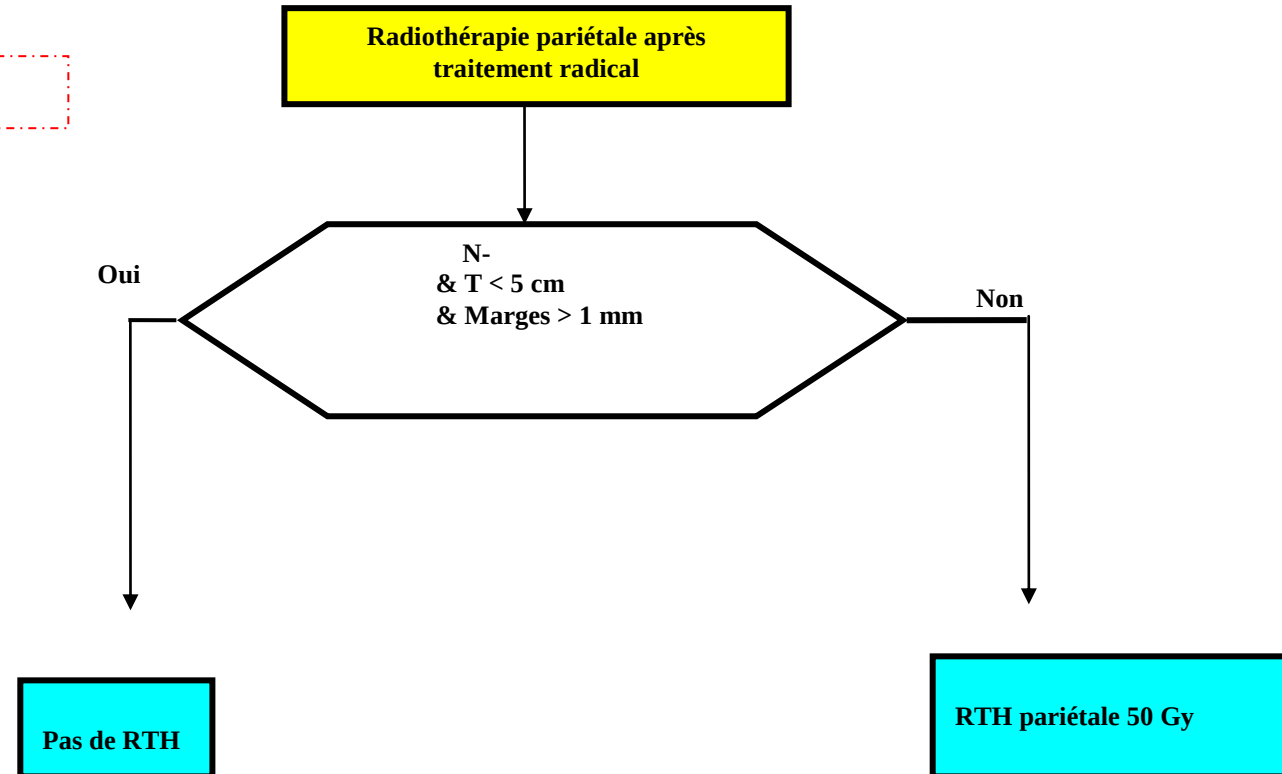
ARBRE 4

Carcinomes infiltrant



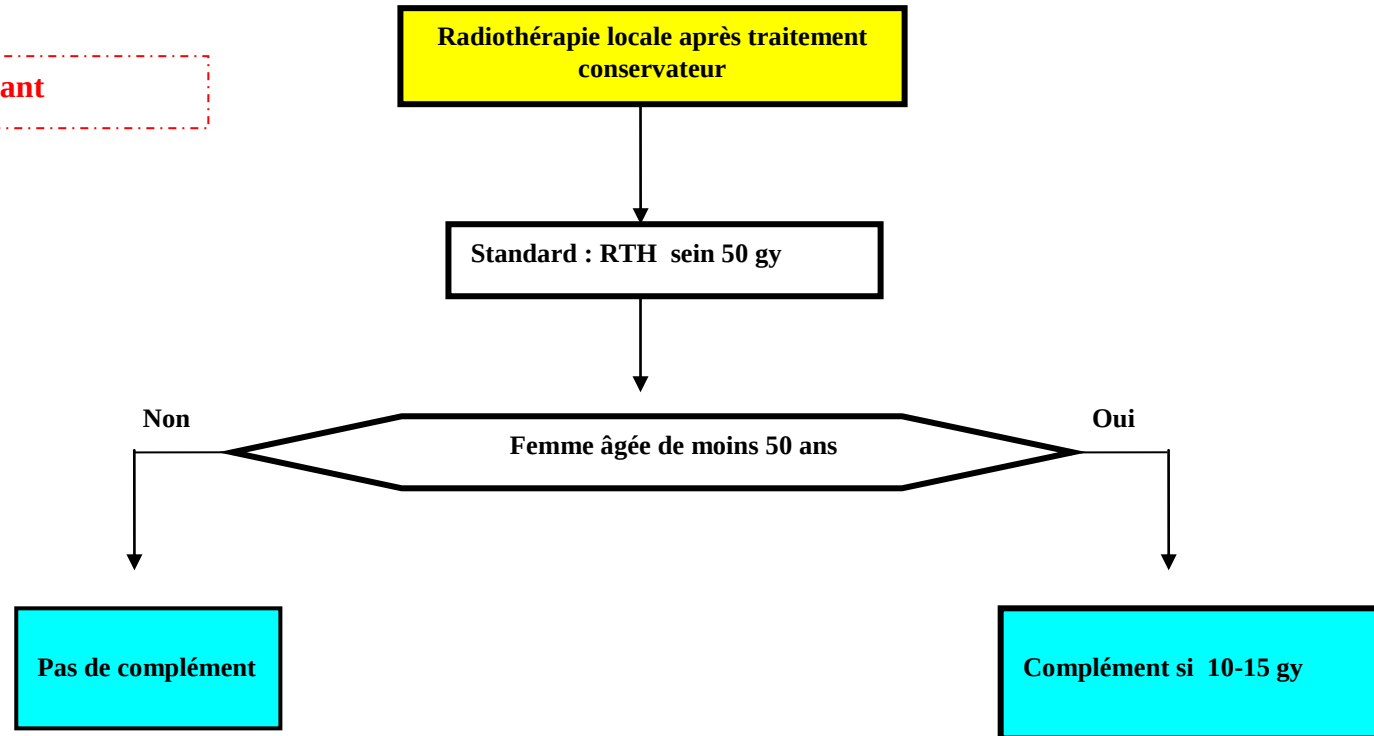
ARBRE 5

Carcinomes infiltrant



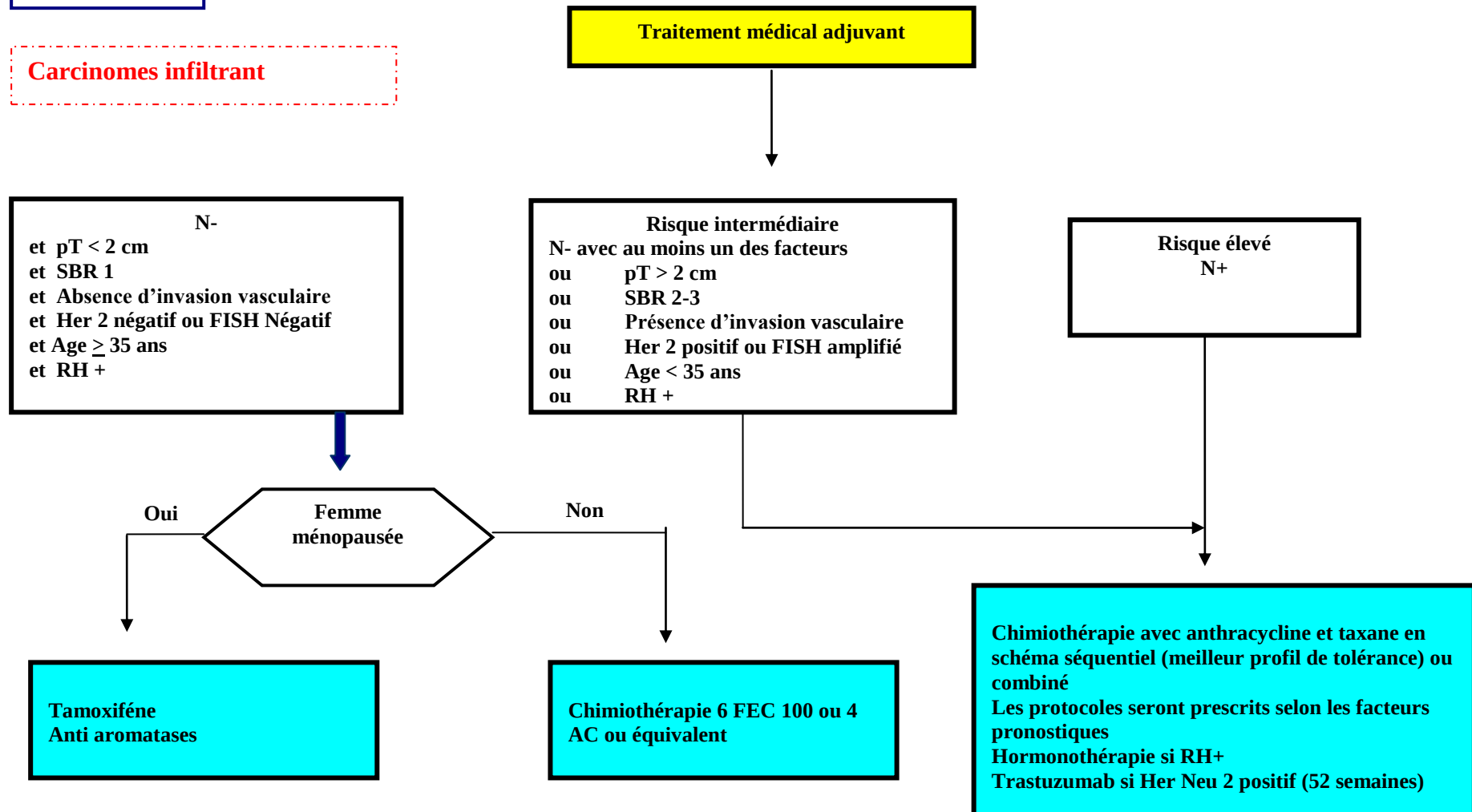
ARBRE 6

Carcinomes infiltrant

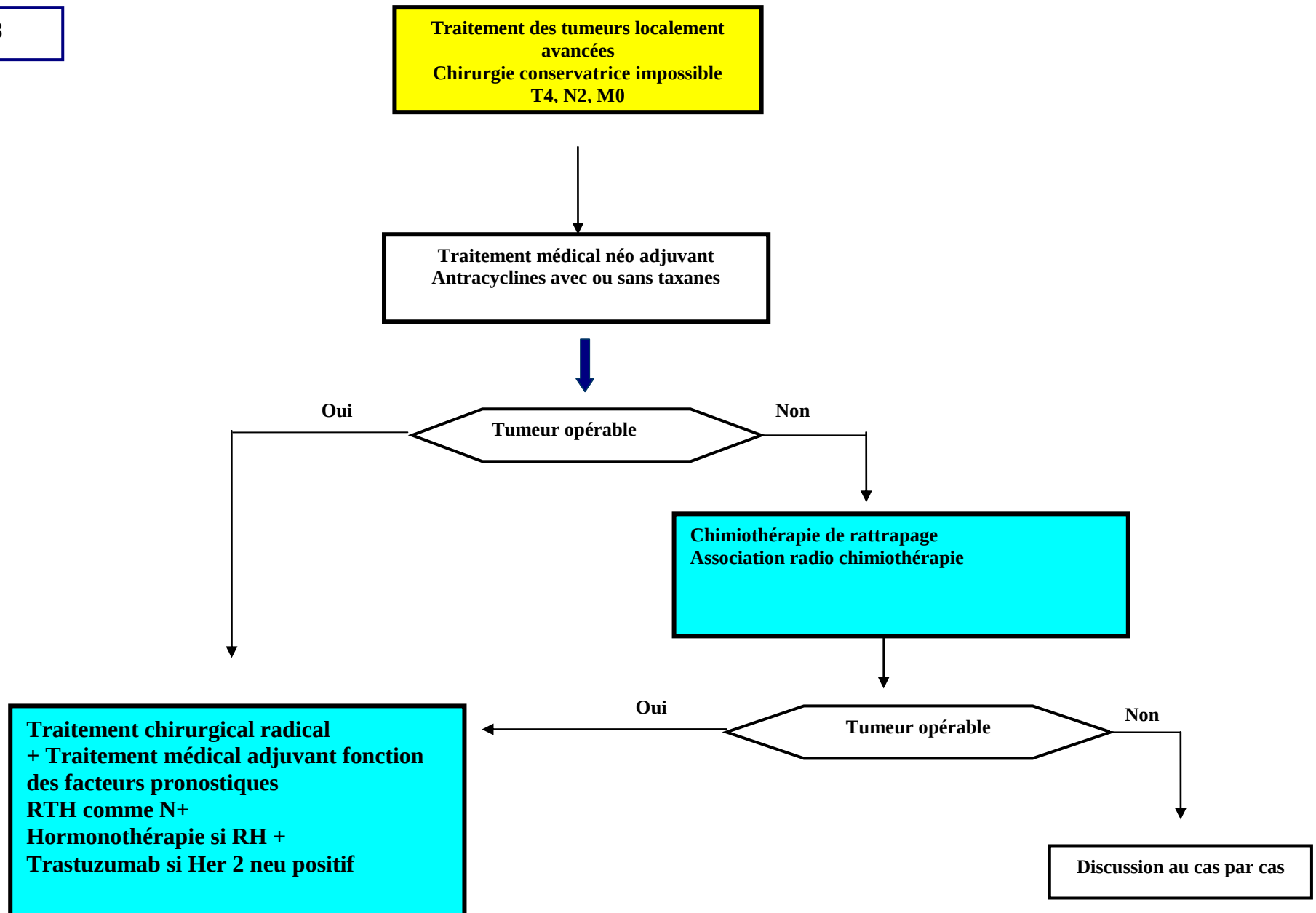


ARBRE 7

Carcinomes infiltrant



ARBRE 8



Traitement médical adjuvant

Risque faible

- ✚ N-
- ✚ Taux élevé de récepteurs hormonaux (RH $\geq 50\%$)
- ✚ Grade SBR 1
- ✚ Faible prolifération : index mitotique et KI67 $\leq 15\%$
- ✚ Absence d'envahissement ganglionnaire
- ✚ Absence d'invasion vasculaire
- ✚ Taille $\leq 2\text{cm}$
- ✚ Signature génomique : faible score

et Her 2 négatif ou FISH Négatif
et Age ≥ 35 ans
et RH +

Oui

Femme
ménopausée

Non

Tamoxifène
Anti aromatases

Risque intermédiaire

- ✚ Grade SBR2
- ✚ Prolifération intermédiaire: index mitotique intermédiaire et KI67: 16-30%
- ✚ Envahissement ganglionnaire : 1-3 ganglions,
- ✚ Taille tumorale comprise entre 1.5- 2cm
- ✚ Signature génomique : score intermédiaire
- ✚ ou Présence d'invasion vasculaire
- ✚ ou Her 2 positif ou FISH amplifié
- ✚ ou Age < 35 ans
- ✚ ou RH +

Risque élevé

- ✚ Taux faible de récepteurs hormonaux (RH $< 50\%$)
- ✚ Grade SBR 3
- ✚ Prolifération élevée: index mitotique élevé et KI67 $> 30\%$
- ✚ ≥ 4 ganglions envahis
- ✚ Présence d'invasion vasculaire
- ✚ Taille $> 5\text{cm}$
- ✚ Signature génomique score Her2+++
- ✚ Signature génomique : RE, Her2, taux de prolifération

Chimiothérapie avec anthracycline et taxane en schéma séquentiel (meilleur profil de tolérance) ou combiné
Les protocoles seront prescrits selon les facteurs pronostiques
Hormonothérapie si RH+
Trastuzumab si Her Neu 2 positif (52 semaines)