



Référentiels de prise en charge des cancers
en région Centre

Cancers du sein

2011

Groupe de travail

Responsables du groupe de travail : Dr Agnès Reynaud-Bougnoux et Dr Alain Fignon

Ont également participé au groupe de travail les docteurs : O. Acker ; D. Anguis ; F. Arbion ; O. Arsène ; S. Avigdor ; I. Barillot ; S. Baron ; C. Barral ; J-L. Baulieu ; C. Berger ; G. Body ; F. Boivin ; P. Bougnoux ; H. Bourgeois ; H. Caillet ; P-E. Cailleux ; F. Collenot ; B. Crozet ; A. Danton ; S. De Montgolfier ; P. Degand Billion ; E. Du Rouchet ; C. Faraguet ; H. Faugon ; X. Gallay ; M. Gasowski ; C. Genre ; M. Ibrahim ; L. Jallais ; J-C. Legueul ; C. Linassier ; M-L. Maillet ; L. Malissard ; G. Maloux ; Y. Marboeuf ; C. Marchand ; H. Marret ; P. Michenet ; L. Moreau ; J-C. Mouden ; J.P. Nyamkos-Bang ; M-B. Orgerie ; J-P. Ozoux ; E. Paganelli ; L. Philippe ; B. Portal ; B. Provendier ; M. Rouif ; A. Tekaya ; P. Thienpont ; J. Toumieux ; C. Tournemine ; F. Tranquart ; A. Vilde.

Sommaire

BILAN D'EXTENSION

BILAN GENERAL

COMPTE RENDU D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

METHODES THERAPEUTIQUES

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

SURVEILLANCE

Annexe 1 : Classification des anomalies mammographiques

Annexe 2 : Classification TNM

Annexe 3 : Technique du ganglion sentinelle

Annexe 4 : Reconstruction du sein

Annexe 5 : Classification pronostique de St Gallen 2009

Recommandations Diagnostiques et Thérapeutiques

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers du sein tiendra compte de la nécessité d'informer les patientes afin d'obtenir un consentement éclairé ; cela sous-entend :

- la réalisation systématique de biopsie (prélèvement percutané) avant tout traitement y compris la chirurgie
- des propositions thérapeutiques élaborées en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire)
- le respect de l'autonomie des patientes et leur droit à demander un deuxième avis
- le développement de soins de support et de soutien psychologique au sein des équipes.

BILAN D'EXTENSION

Loco-régional

- 1 - Examen clinique** précise la taille tumorale
la mobilité
la topographie
l'aspect de la peau - du mamelon
les signes inflammatoires

Palpation des aires ganglionnaires satellites axillaire et sus claviculaire
Schéma coté et photos avant ponction
Consultation pré-thérapeutique avec le radiothérapeute
Indication du volume mammaire (taille du soutien-gorge ; profondeur du bonnet)
Une consultation d'Oncogénétique peut être proposée chez les patientes à risque.

2 - Mammographie bilatérale

2 incidences : face (crânio-caudal) et oblique, rarement 3 incidences (face, profil strict, oblique axillaire) avec les critères de qualité permettant de bien visualiser tout le tissu glandulaire.
Eventuellement incidences complémentaires : clichés roulés, localisés et/ou agrandis. Refaire les clichés après repérage plombé cutané ou échographie si nécessaire.

Pour les foyers de micro-calcifications suspects, clichés agrandis de face et profil strict en foyer de 0.1 mm obligatoire.

Utilisation de la sémantique de l'ACR adaptée par la SFR :

- Cotation de la densité en types
 - 1 = grasseux (< 25%)
 - 2 = opacités fibro-glandulaires éparses (25 à 50%)
 - 3 = dense et hétérogène (51 à 75%)
 - 4 = extrêmement dense (>75%)
- Vocabulaire adapté : opacité, masse, contours, description des micro-calcifications,

3 - Compte-rendu radiologique : synthèses des éléments cliniques, mammographiques et échographiques. **Il doit déboucher sur une stratégie diagnostique précise.**

4 - Echographie bilatérale associée à, et guidée par l'examen clinique et la mammographie

Quasi-systématique dans les seins denses de type III ou IV

Sondes de haute fréquence de 7,5 à 18 MHz

Repérage des anomalies par indication horaire et indication de la distance par rapport au mamelon : exemple nodule union des quadrants externes du sein droit, 10 mm, méridien 9 H à 4 cm du mamelon, profondeur 3 cm,

La sémiologie de l'ACR sera utilisée pour la description des anomalies échographiques

L'American college of Radiology propose cinq catégories auxquelles correspondent une stratégie adaptée (annexe 1) :

ACR 1 - Examen normal : aucune anomalie n'est décelable

ACR 2 - Anomalie bénigne : mentionner l'image et préciser son caractère non pathologique.

ACR 3 - Anomalie très probablement bénigne : VPP de 5 %. Pour le cancer. On peut proposer une surveillance

ACR 4 - Anomalie suspecte justifiant une cytoponction ou une micro-biopsie : VPP de 10 à 50 %

ACR 5 - Malignité quasi certaine : VPP proche de 95 %. Tous les examens sont concordants. Une confirmation histologique s'impose avant traitement.

La classification de l'ACR sera adapté en fonction de l'échographie ou des résultats de la ponction réalisée dans le temps échographique : par exemple une masse bien limitée en mammographie ACR 3 et correspondant à un kyste en échographie sera déclassée en ACR 2 de même si la cytoponction retrouve un kyste à contenu épais sur une masse au départ supposée solide.

Si on envisage une surveillance (lésion ACR 3), toujours préciser le rythme et les modalités dès le départ.

- Surveillance à 12 mois puis 24 mois pour les masses
- Surveillance à six mois, un an puis deux ans pour les micro-calcifications. Réaliser au minimum un cliché de profil strict en agrandissement à chaque contrôle si ce sont des micro-calcifications.

Les ACR 3 pourront faire l'objet d'une biopsie sous contrôle de l'imagerie

- si la lésion est apparue
- si la patiente est très inquiète et ne supporte pas l'attente de la surveillance à six mois
- si on sait que la patiente va échapper au contrôle médical des six mois
- selon antécédents personnels et familiaux.

Les ACR 4 et 5 justifient la poursuite des investigations par prélèvement percutané pour examen histologique.

Idéalement par microbiopsies, macrobiopsies voire chirurgie après repérage.

Envisager si possible une unité de lieu pour l'analyse des biopsies et sinon adresser une photocopie du CR des micro ou macrobiopsies au laboratoire qui fera l'analyse de la pièce opératoire, et en cas de discordance envoyer des lames pour confrontation anatomopathologique.

La cytologie du ganglion axillaire est en développement en association avec la technique du ganglion sentinelle.

5 - Micro-biopsie par le clinicien d'un nodule palpable

Effectuée par le clinicien uniquement en l'absence de cible sur l'imagerie avec une clinique suspecte sous contrôle échographique.

En cas de négativité, si la clinique reste très suspecte, une IRM de complément sera proposée (VPN pour une lésion infiltrante > 98 %)

Dans tous les autres cas la biopsie est effectuée sous contrôle de l'imagerie

6 - Micro-biopsie sous échographie

Geste simple et rapide, effectué après anesthésie locale

Réservée à des opérateurs entraînés : 1 à 4 prélèvements

Concerne toute cible suspecte > 5-8 mm (en fonction de l'expérience) et facilement visible en échographie

Aiguille 14 à 18 gauges, avancée 15 à 22 mm, montée sur pistolet automatique

Matériel fonction des habitudes locales et de l'anatomopathologiste.

Les documents rendus doivent obligatoirement comporter un compte rendu indiquant les éventuelles difficultés rencontrées ainsi que des **clichés échographiques, aiguille en place après le tir, dans la lésion, dans deux plans orthogonaux** (témoin que la cible a bien été prélevée sans erreur de parallaxe)

7 – Microbiopsies sur table stéréotaxique

Identique aux macro-biopsies mais utilisant un pistolet et une aiguille de 14 à 18 gauges

8 – Macrobiopsies sur table stéréotaxique

Utilise une table dédiée ou table amovible mammographique avec computer pour calcul des coordonnées de tir

Un matériel de prélèvement par aspiration de 8 à 11 gauges

Un minimum de 6 prélèvements effectués

Habituellement réservées aux cibles non prélevables sous échographie ou nécessitant des prélèvements larges

Les pièces avec micro-calcifications seront séparées de celles sans

Nombre de niveaux à étudier à l'appréciation de l'anatomo-pathologiste, en fonction du matériel communiqué et des aspects observés. Pour les lésions intra-canalaires : classification OMS, classification en Ductal Intra-Neoplasia (DIN) facultatif.

Indications habituelles à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

- foyer de microcalcifications ACR 4 et 5
- Opacités suspectes ou masses non identifiables en échographie
- Distorsions architecturales sans cible échographique : dans ce groupe si l'histologie répond cicatrice radiaire, il y a indication à une exérèse chirurgicale complémentaire (risque de cancer de 25 % dans l'environnement direct de la cicatrice, type carcinome tubuleux, lobulaire ou cribriforme). De même en cas d'hyperplasie atypique
- Confrontation anatomopathologique clinique et radiologique en réunion de concertation pluridisciplinaire si représentabilité

Les macrobiopsies stéréotaxique doivent faire l'objet d'un test de faisabilité

- Prélèvements impossibles en cas de lésion trop superficielle ou profonde
- Sein de trop petit volume avec une épaisseur de compression < 20mm

Dans ces cas prévoir un repérage et une exérèse chirurgicale.

En cas de réalisation d'une procédure de macro-biopsie, le recours à l'exérèse chirurgicale complémentaire est indispensable pour les lésions suivantes :

- carcinome in situ type canalaire,
- carcinome infiltrant,
- si discordance entre résultat histologique et imagerie (absence ou trop faible représentativité des micro-calcifications sur la radiographie de contrôle).

Préciser la charge tumorale en notifiant le nombre de carottes sur lesquelles on trouve les lésions.

En cas de réalisation d'une procédure de macro-biopsie, le recours à l'exérèse chirurgicale complémentaire est recommandée pour les lésions suivantes :

- hyperplasie épithéliale atypique
- suspicion de cicatrice radiaire
- prolifération papillaire intra-kystique
- lésions mucineuses

Des lésions récemment individualisées comme la métaplasie cylindrique atypique ou les lésions comme les néoplasies lobulaires ont une prise en charge encore débattue et reste à valider (pour LIN3 → exérèse recommandée).

En cours de réalisation de la macro-biopsie, des radiographies des pièces devront être réalisées.

Un clip sera laissé en place si possible et surtout en cas d'exérèse complète des micro-calcifications ou en cas de lésions multifocales.

Visibilité de la cicatrice à indiquer.

Si la macrobiopsie n'est pas complétée par une exérèse chirurgicale prévoir un contrôle mammographique pour vérifier la présence du clip et l'absence de microcalcifications résiduelles

9 - Repérage

Au mieux sur matériel stéréotaxique

Sinon à main levée par méthode des clichés orthogonaux

L'extrémité du harpon doit se situer à moins de 1 cm de la cible, au mieux en ayant dépassé la cible

Le compte rendu sera accompagné de deux clichés mammographiques de face et profil strict, matériel en place

Indications

- En première intention sur lésion non prélevable sous imagerie
- En deuxième intention sur cancer infraclinique, cicatrice radiaire, hyperplasie atypique ou lésion n'ayant pas fait la preuve de sa bénignité
- Sur prise de contraste suspecte en IRM avec imagerie par ailleurs normale. Dans ce cas le repérage s'effectuera par guidage TDM après visualisation de la cible par injection de produit de contraste iodé.

10 - IRM

Avec antenne dédiée au sein et avec injection de produit de contraste (Gadolinium) selon un mode dynamique, aux mieux toutes les minutes sur 8 min: avec analyse des images en soustraction et imagerie paramétrique de la dynamique de rehaussement des lésions et utilisation de la classification ACR. Le compte rendu sera accompagné au minimum des images significatives injectées, au mieux avec les données paramétriques

➔ Indications principales

- Grosse tumeur avant traitement néo-adjuvant
- Recherche de récurrence sur un sein traité
- Suspicion de multifocalité ou multicentricité
- Ganglions axillaires métastatiques d'une lésion d'origine mammaire probable et non décelable sur l'imagerie classique (IRM positive dans 50 % des cas)
- Asymétrie de densité suspecte (valeur prédictive négative > 98 %)
- Chez les sujets à haut risque muté BrCa1 BrCa2 ou patientes de < 35 ans : IRM bilatérale tous les ans, juste avant la mammographie, en cas de traitement conservateur.
- En préopératoire pour préciser les limites tumorales ou la multifocalité des carcinomes lobulaires infiltrants
- En option : en préopératoire pour CIS de haut grade, étendu pour rechercher un foyer infiltrant qui ferait renoncer à la reconstruction immédiate après mastectomie

11 – Autres imageries

- En option : TEP-TDM plutôt dans le bilan général des patientes métastatiques ou en rechute ou avec ganglion axillaire sans tumeur mammaire à l'imagerie classique.

BILAN GÉNÉRAL

1 - Examen clinique

2 - Examens paracliniques : pas de bilan préopératoire systématique ; en postopératoire, pour les pT1 pN0 : pas de bilan systématique s'il n'y a pas d'indication de chimiothérapie adjuvante.

Lorsqu'il est indiqué, le bilan pourra comporter :

- radiographie pulmonaire
- échographie abdomino-pelvienne avec examen du foie et des ovaires (en cas d'anomalie hépatique à l'échographie, TDM hépatique et/ou échographie avec produit de contraste, IRM éventuellement)
- scintigraphie osseuse avant 75 ans (en dehors de signes)
- échographie cardiaque avec mesure de FEV
- biologie (NFS, ionogramme, calcémie, biologie hépatique, ACE, CA 15-3).
- TDM ou IRM cérébrale systématique des patientes « triple négatif » et tumeur Her 2 +++
- TDM TAP de préférence pour le bilan d'extension des patientes dont la tumeur est de très mauvais pronostic

COMPTE-RENDU D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Renseignements nécessaires :

- Identité de la patiente
- Latéralité
- Orientation de la pièce

1 - PIÈCES D'EXÉRÈSE MAMMAIRE POUR MICRO-CALCIFICATIONS

EXAMEN EXTEMPORANÉ : n'est pas recommandé si la lésion n'est pas macroscopiquement décelable

EXAMEN MACROSCOPIQUE : pas d'examen extemporané sans tumeur palpable

pièce d'exérèse :

- accompagnée systématiquement de la radiographie de la pièce opératoire
- état du prélèvement : fixation, orientation, ouvert ou non, harpon
- marquage des limites
- dimensions : taille (poids)
- présence d'une lésion
- modalités de prélèvement

recoupe(s).

EXAMEN HISTOLOGIQUE (fiche AFAQVAP) :

Type histologique :

- **Carcinome intra-canalair**
 - architecture
 - grade nucléaire
 - nécrose de type « comedo »
 - limites de l'exérèse ne peuvent être précisées que sur une pièce monobloc :
 - préciser la distance (en mm) entre la lésion et la limite de l'exérèse la plus proche
 - si la lésion atteint les limites de l'exérèse, préciser de façon focale ou diffuse.
 - taille :
 - si la lésion est continue, mesurer la taille de la lésion sur une coupe (2 dimensions) x nombre de coupes où la lésion est observée x épaisseur de la tranche de section (3 ou 4 mm)
 - si la lésion est « multifocale », nombre et taille des foyers
 - micro-invasion ou non (micro-invasion si inférieure à 1 mm – quel que soit le nombre de foyers).
- **Micro-calcifications :**
 - présentes dans quelles lésions, de quel type
- **Autres lésions associées**
- **Curage ganglionnaire (éventuel) :**
 - nombre de ganglions
 - nombre de ganglions métastatiques
 - taille de métastases (si supérieure à 0,2 mm), dépassement de la capsule

- **Faire synthèse des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques. Indiquer la présence de la cicatrice**

CONCLUSION

Type histologique, architecture
Grade
Taille
Micro-invasion ou non
Limites de l'exérèse
Micro-calcifications
Autres lésions associées
Curage ganglionnaire (éventuel)

NB : il n'est pas nécessaire de déterminer la taille et les limites de l'exérèse pour les carcinomes lobulaires in situ sauf LIN3.

2 - CARCINOMES INVASIFS

Compte-rendu anatomopathologique

- l'étude des récepteurs hormonaux et HER2 sera faite préférentiellement sur la pièce d'exérèse sauf en cas de chimiothérapie ou hormonothérapie néo-adjuvante où cette étude sera faite sur des biopsies.
- l'étude des récepteurs hormonaux sera refaite sur la pièce d'exérèse si elle est négative sur la biopsie.

2.1 - TUMORECTOMIE

EXAMEN EXTEMPORANÉ

- diagnostic
- taille de la lésion
- limites de l'exérèse

NB : L'examen extemporané n'est pas conseillé si la lésion n'est pas macroscopiquement décelable ou si, en raison de sa petite taille, cet examen risque de nuire à l'examen définitif.

EXAMEN MACROSCOPIQUE

pièce de tumorectomie

- état du prélèvement : fixation, orientation, ouvert ou non, harpon
- marquages des limites
- dimensions : taille, aspect, (poids),
- lésion : taille, distance entre la lésion et la limite d'exérèse la plus proche, unique ou multiple, ...
- tissu mammaire adjacent
- prélèvements pour cytométrie de flux et tissuthèque optionnel

EXAMEN HISTOLOGIQUE

type histologique : cf OMS

grade : Elston et Ellis, ou Scarff-Bloom-Richardson (SBR)

limites de l'exérèse : préciser la distance (en mm) entre la tumeur et la limite de l'exérèse la plus proche ; si atteinte des limites de l'exérèse préciser si de façon focale ou diffuse

invasion vasculaire : vue (extensive ou non) ou non vue

taille microscopique (si supérieure à la taille macroscopique)

CIS associé : présent : type si intra-canalair :

- grade
- situation par rapport au contingent infiltrant
- extensif ou non
- limites

non présent

micro-calcifications : présentes : dans quelles lésions, de quel type

autres lésions associées

curage ganglionnaire :

- nombre de ganglions
- nombre de ganglions métastatiques
- taille des métastases (si supérieure à 2 mm), dépassement de la capsule

récepteurs hormonaux :

- apprécier le pourcentage des cellules marquées et l'intensité du marquage (l'expression des résultats sous la forme d'un tableau semi-quantitatif)

2.2 - MASTECTOMIE

Même démarche

Infiltration ou non du mamelon et de la peau

Poids de la pièce et dimensions du lambeau cutané

CONCLUSION

Type histologique (cf OMS)

Grade

Taille

Limites de l'exérèse

Invasion vasculaire

CIS associé

Micro-calcifications

Autres lésions associées

Curage ganglionnaire

Evaluation des RH (RE et RP en IHC) et HER2 ; HER2 ++ → faire FISH ou CISH.

Donner une valeur quantitative des RH et une appréciation qualitative ; préciser les résultats de la tumeur et des témoins internes et fournir une interprétation des résultats.

MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES

1 - CHIRURGIE

Différents types d'intervention peuvent être envisagés selon la taille de la tumeur.

1.1 Tumorectomie pour les lésions de taille inférieure à 3 cm mais pouvant aller jusqu'à 5 cm en fonction du volume du sein et de la localisation dans le sein.

- L'incision sera la plus esthétique possible si la tumeur est facilement accessible par une de ces voies : incision péri-aréolaire, incision dans le sillon sous-mammaire (inférieur) ou incision latéro-mammaire. Si la tumeur n'est pas facilement accessible par l'une de ces voies, on préférera une incision en regard de la tumeur :

- dans la partie inférieure du sein, l'incision peut être radiaire
- dans le quadrant supéro-interne, on préférera une incision parallèle au décolleté
- pour une tumeur du quadrant supéro-externe, on réalisera plutôt une incision parallèle au sillon axillaire
- l'exérèse cutanée n'est indiquée que pour les tumeurs adhérentes à la peau ou très superficielles
- l'incision peut être incluse dans un schéma de mammoplastie : l'indication type est représentée par les tumeurs des quadrants inférieurs.

- L'exérèse glandulaire doit être la plus complète possible avec des marges péri-tumorales suffisantes, au minimum égales à 1 mm (pas de marge minimale - Nice St Paul de Vence 2011). Si l'exérèse est limitée pour un carcinome infiltrant, la réintervention sera discutée selon qu'il s'agit de marges profondes superficielles ou latérales. Pour les CIS, la marge d'exérèse doit être au minimum de 3 mm et la reprise chirurgicale envisagée si la marge est inférieure à 3 mm.

- La pièce doit être repérée dans l'espace avec trois repères et confiée intacte à l'anatomopathologiste. Celui-ci, lors de l'examen extemporané, indique souvent si la résection a été réalisée en zone saine. Si cela n'est pas le cas, il faut faire des recoupes. L'encrage de la pièce est réalisé en anatomopathologie ; examen extemporané possible pour vérification des marges.

Mise en place systématique de clips dans le lit de tumorectomie, et préciser le nombre et le lieu ; indiquer si technique d'oncoplastie.

- Reconstruction de la glande restante, éventuellement en s'aidant d'un décollement de la glande par rapport au plan musculaire et/ou au plan cutané.

- Drainage facultatif.

- Suture cutanée la plus esthétique possible.

1.2 Curage axillaire

- L'incision doit être séparée de celle de la tumorectomie, sauf pour tumeur dans le prolongement axillaire

- Il doit concerner les niveaux 1 et 2 de Berg. Le nombre optimal de ganglions à prélever pour avoir un bon facteur pronostic est de 10.

- Le curage est limité en dedans par le muscle du grand dentelé avec conservation de son nerf, en dehors par le bord externe du muscle grand dorsal, en haut par le bord inférieur de la veine axillaire, en haut et

en dedans par le petit pectoral. On conserve le nerf du grand dentelé et le pédicule scapulaire inférieur. La conservation du nerf perforant du second espace inter-costal est réalisée aussi souvent que possible.

- Le drainage est quasi-systématique, le plus souvent par un drain aspiratif.
- La suture cutanée est la plus esthétique possible.
- La pièce de curage axillaire est préparée par le chirurgien pour l'anatomopathologie.

1.3 Ganglion sentinelle (annexe 3)

- Le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) nécessite un environnement pluridisciplinaire, une période d'apprentissage pour chacun des intervenants et une formation théorique validée.

Il existe deux méthodes de repérage du ganglion sentinelle (colorimétrique et isotopique).

- La recherche du ganglion sentinelle implique obligatoirement un diagnostic histologique pré-opératoire par micro- ou macro-biopsies portant sur la tumeur mammaire (recommandations de l'ANAES).
- L'examen extemporané est recommandé.
- L'IHC est recommandée
Indication de curage complémentaire systématique si pN1 et si pN1 mic, à discuter au cas par cas si pNi+

Les indications : l'objectif étant de se limiter aux situations cliniques dans lesquelles le risque d'envahissement ganglionnaire est faible et donc également le risque de faux-négatifs.

Les indications sont les suivantes :

- **indications admises** +++ (dans les conditions précisées plus haut) :
 - carcinomes infiltrants unifocaux de taille inférieure ou égale à 20 mm (échographie), sans adénopathie(s) palpable(s) (jusqu'à 3 cm selon le volume du sein ?)
 - carcinomes micro-infiltrants à l'exception des formes multifocales
- indications possibles à discuter au cas par cas : carcinomes canaux in situ (CCIS) extensifs de haut grade traités de manière radicale.
- indications à évaluer, uniquement dans le cadre de protocoles : les grosses tumeurs (> 30 mm) traitées par chimiothérapie néo-adjuvante.

1.4 Mastectomie

- Elle est maintenant réalisée selon la technique de Patey (mastectomie radicale modifiée), c'est-à-dire avec conservation du muscle grand pectoral, ablation de l'aponévrose.
- L'incision est horizontale ou mieux oblique, englobant la plaque aréolo-mamelonnaire. Dans certains cas, on peut réaliser une mastectomie avec conservation de l'étui cutané dans l'optique d'une reconstruction mammaire immédiate. Il faut alors prendre garde à réaliser une exérèse très complète de la glande.
- La glande est ensuite séparée du muscle grand pectoral en enlevant l'aponévrose.

- Lorsque la tumeur envahit ou est adhérente au pectoral, il faut réséquer une « pastille » de ce muscle.
- On réalise un drainage le plus souvent aspiratif.
- La suture sera la plus esthétique possible.

1.5 Tumeurs infra-cliniques

- Exérèse glandulaire après repérage radiologique ou échographique +/- injection de bleu.
- La radiographie de la pièce opératoire est **indispensable** pour les micro-calcifications, orientée et transmise (si possible) au laboratoire d'anatomopathologie avec la pièce opératoire.
- On ne réalise en principe pas d'examen extemporané sauf dans le cas où il existe en per-opératoire une tumeur palpable.

2 – RADIOTHÉRAPIE

2.1 Radiothérapie du sein et de la paroi thoracique (EBCTCG Lancet 2005)

La technique est identique après chirurgie conservatrice ou non, ou sur tumeur en place utilisant les photons X de 4 à 6 MV, ou d'énergie supérieure selon l'épaisseur mammaire.

La position de traitement

soit décubitus dorsal bras homolatéral en abduction à 90°

- volume irradié sein et/ou paroi thoracique après mastectomie
- utilisation de deux champs obliques tangentiels opposés
- réalisation d'au moins un contour (conformateur ou scanner) pour dosimétrie prévisionnelle et prescription de la dose au point ICRU
- utilisation éventuelle de filtres en coin pour homogénéiser la dose dans le volume traité (hétérogénéité maximum 10%)
- volume irradié sein et / ou paroi thoracique après mastectomie

soit irradiation en décubitus latéral pour les seins de gros volume ou ptosés (technique Institut Curie)

- par deux faisceaux externes et internes
- Prescription de la dose à mi-épaisseur du sein

La dose et fractionnement

- dose totale 50 Gy dans l'ensemble de la glande mammaire et de la paroi thoracique

- fractionnement de 5 x 2 Gy (dose totale = 50 Gy) ou 4 x 2,25 Gy par semaine (dose totale = 45 à 49,50 Gy).

Complément d'irradiation localisé après tumorectomie ou sur reliquat tumoral selon les recommandations de l'OERTC :

- *techniques* : irradiation par faisceaux tangentiels réduits en DD ou DL. Photons X de 4 à 6 MV ou faisceau direct d'électrons d'énergie appropriée, ou curiethérapie interstitielle par Iridium 192 nécessitant une structure hospitalière adaptée ; la curiethérapie à haut débit et le PDR sont en cours d'évaluation.
- Le repérage de la zone de tumorectomie se fait à partir des clips posés en per-opératoire et de la mammographie, d'un scanner de repérage ou des schémas et photos pré-opératoires.
- Dose délivrée après tumorectomie : 10 à 15 Gy

En cas d'irradiation exclusive : 30 Gy dans la zone tumorale de préférence par curiethérapie.

2.2 Radiothérapie des aires ganglionnaires selon les recommandations de P Poortmans (Cancer R Radiothérapie 2006)

L'objectif est de diminuer au maximum les risques de récurrence régionale (objectif 2^{re} améliorer la survie).

Radiothérapie sus- et sous-claviculaire

- Photons X de 4 ou 6 MV par un faisceau antérieur avec protection laryngée par cache supéro-interne
- Calcul de la dose la profondeur des ganglions repérée au scanner
- fractionnement de 5 x 2 Gy (dose totale = 46 à 50 Gy) ou 4 x 2,25 Gy par semaine (dose totale = 45 à 49,50 Gy).
- Indication : irradiation sus- et sous-claviculaire en cas d'envahissement axillaire au curage (ou en l'absence de curage axillaire).

Radiothérapie axillaire

- Réalisée en l'absence de curage axillaire car elle majore les risques de complication loco-régionale ou en cas d'envahissement axillaire massif (>75 %) ou d'essaimage tumoral dans la graisse axillaire.
- Photons X de 6 MV
- Plusieurs techniques sont possibles par : faisceau antéro-postérieur ou faisceau antérieur et axillaire direct
- La dosimétrie est difficile : le calcul de la dose est fait à la profondeur des vaisseaux repérés au scanner
- Dose 45 à 50 Gy en cas de N0. Complément de 15 à 20 Gy en cas d'adénopathie palpable par faisceau direct d'électrons.

Radiothérapie mammaire interne

Dose 50 Gy avec pondération 50 % photons 50 % électrons pour réduire la dose au cœur et au médiastin (ou 20 Gy photons 30 Gy électrons).

- Réalisée par un faisceau antérieur direct couvrant les trois ou cinq premiers espaces inter-costaux calculé à la profondeur de la chaîne mammaire interne repérée sur coupe TDM

- Inclusion de la chaîne mammaire interne dans les faisceaux tangentiels mammaires si le volume pulmonaire inclus est acceptable (en respectant les contraintes de dose au poumon 12 à 13 Gy et au cœur)
- Indications : sont considérées comme à risque intermédiaire de métastase dans les ganglions mammaire internes les patientes avec T1T2 avec 0 à 3 N+ (CLI, ou EV + ou grade III), et à risque élevé les T3 T4 ou T1T2 avec >3N+ (Poortmans 2006)

3 - CHIMIOTHÉRAPIE

3.1 Chimiothérapie adjuvante (recommandations de St Paul de Vence 2009 et résultats de l'EBCTCG Lancet 2005)

- réalisée après le traitement chirurgical dans un délai de trois à cinq semaines maximum,
- les indications sont fonction du risque métastatique évalué selon les facteurs pronostiques (recommandations de St Paul de Vence 2009),
- le schéma séquentiel alternant Anthracyclines et Taxanes est proposé sauf cas particulier ou contre indication,
- en cas de tumeur Her 2 +++ Herceptin adjuvant avant et après la radiothérapie selon les recommandations de l'INCa ; si possible poursuivre l'Herceptin pendant la radiothérapie (sous surveillance échographique et dans ce cas pas d'irradiation de la CMI)
- surveillance par échographie cardiaque avant le premier cycle et avant Herceptin et à la demande, en fonction de la symptomatologie et des résultats
- la durée du traitement par Herceptin rest de 1 an après la fin du traitement local (en attendant le résultat de l'essai Phare)
- l'indication de chimiothérapie peut être discutée après la ménopause en présence de récepteurs hormonaux en fonction des autres facteurs de risque
- l'utilisation du Cardioxane est une option,
- les facteurs de croissance peuvent être utilisés pour le respect de la dose intensité,
- l'utilisation d'EPO peut être discutée en cas d'anémie,
- en cas de contre-indication cardiaque aux Anthracyclines, le choix du traitement reste au prescripteur (association 5FU - Navelbine, CMF, etc)
- une évaluation oncogériatrique peut être proposée

3-2 Chimiothérapie néo-adjuvante : plusieurs options

Des tests prédictifs d'efficacité de la chimiothérapie seront utilisés si disponibles.

Le schéma séquentiel alternant taxane et anthracycline est préféré.

Commencer par l'association FEC 100, réévaluation au C3 et selon la régression tumorale faire un 4^e cycle de FEC puis 3 ou 4 cycles de Taxotère. Réévaluation au C3 cliniquement et par imagerie avec mise en place d'un clip dans la tumeur

En cas de régression insuffisante ou de progression tumorale le protocole de chimiothérapie pourra être modifié.

Chez les patientes HER2 +++, association de l'Herceptine aux Taxanes.

En cas de tumeur inflammatoire chimiothérapie d'induction par anthracyclines puis Taxotère puis chirurgie radicale.

Chez les patientes obèses (IMC à préciser) la chirurgie première est préférable à la chimiothérapie car il y a plus de chimiorésistance.

Cas particulier des carcinomes lobulaires

La mastectomie d'emblée reste le standard lorsqu'elle est possible ; sinon, la chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée.

4 - HORMONOTHÉRAPIE

4.1 Hormonothérapie adjuvante : indiqué si RE et/ou RP +

L'hormonothérapie adjuvante n'est pas indiquée pour les carcinomes in situ.

La ménopause est définie comme une aménorrhée d'un an sans chimiothérapie ou de deux ans si l'aménorrhée est chimio-induite (dans ce cas, confirmer la ménopause par examen gynéco).

Chez une patiente hystérectomisée doser l'oestradiolémie (< 20-30 pg/ml)

Pas d'anti-aromatase en traitement adjuvant avant la ménopause (St Paul 2009 et 2011).

- Avant la ménopause :
 - anti-oestrogènes : Tamoxifène 20 mg/j pendant cinq ans. Réalisation d'une échographie pelvienne avant le début du traitement
 - suppression ovarienne par analogue de LH-RH (pendant 2 ans) proposée en association au Tamoxifène en cas de kystes ovariens volumineux ou symptomatiques, ou chez les patientes à haut risque non ménopausées par la chimiothérapie (âge < 35 ans).
- Après la ménopause :
- Les anti-aromatases sont préférées (St Paul 2009 et 2011)
 - Le tamoxifène reste possible pour les formes de très bon pronostic (recommandations de St Paul de Vence 2007 et 2009) ou en cas de contre-indication aux anti-aromatases, ou de mauvaise tolérance après 2 ans retour possible au Tamoxifène (St Paul 2009 et 2011)
- A partir de deux ans de traitement, le passage du Tamoxifène à une anti-aromatase est une option (Essai IES, NEJM 2004).
- Après cinq ans de Tamoxifène, relai par une anti-aromatase pendant deux ans au moins est proposé pour les patientes à haut risque (N+) (Essai MA 17 ; JNCI 2005 et NEJM 2003).
- Patientes dont la ménopause est induite par la chimiothérapie (à partir de 50 ans) : Tamoxifène pendant deux ans puis anti-aromatase pendant trois ans avec contrôle de l'oestradiolémie et de la FSH après 6 mois d'anti-aromatase.
- Lors du traitement par anti-aromatase, un bilan lipidique (cholestérol, triglycérides) est recommandé à l'initiation du traitement et reconstrôlé une fois par an. Une ostéodensitométrie est recommandée au début et un traitement proposé en cas d'ostéoporose. L'indication du traitement par anti-aromatase peut être rediscuté en cas d'ostéoporose sévère avérée).
- Il n'y a pas d'indication à l'utilisation des SERM pour l'ostéoporose des patientes sous anti-aromatase.

4.2 Hormonothérapie néo-adjuvante

- par anti-estrogènes (Tamoxifène) ou anti-aromatase après la ménopause avec contrôle de la régression tumorale tous les deux mois par examen clinique et radiologique

- durée totale du traitement de quatre à six mois selon la régression tumorale
- traitement local chirurgical et/ou radiothérapie au décours
- poursuite de l'hormonothérapie selon la réponse tumorale.

- si HER2 +++, préférer une anti-aromatase après la ménopause.

4.3 Hormonothérapie des métastases

- avant la ménopause : castration seule ou associée aux anti-estrogènes
- après la ménopause : anti-aromatases en première intention (taux de réponse supérieur aux anti-estrogènes)
- Fulvestrant (Faslodex) après échec des anti-aromatases et des anti-estrogènes
- Progestatifs en dernière intention

5 - THERAPIES CIBLEES :

- Trastuzumab (Herceptin) utilisé seulement en cas de tumeur HER2 +++ ou HER2++ mais avec FISH ou CISH +, peut être utilisé en situation adjuvante, néoadjuvante ou métastatique
- Bevacizumab (Avastin) en première ligne métastatique selon l'AMM
- Tyverb en situation métastatique (selon l'AMM)

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

1 - Tumeur non palpable en per-opératoire

Exérèse et radiographie de la pièce opératoire orientée.
Examen histologique de la lésion.
Repérage pré-opératoire stéréotaxique.

1.1. Néoplasie intra-lobulaire in situ

Prise en charge chirurgicale des macrobiopsies LIN 3

- tumorectomie si LIN3 ou mastectomie si lésion diffuse ou multifocale (mastectomie avec conservation de l'étui cutané si reconstruction immédiate).
- pas de radiothérapie systématique

1.2. Carcinome intra canalaire : prise en charge selon les recommandations de l'INCA 2010

- tumorectomie ou mastectomie selon le volume respectif du foyer et du sein, mastectomie si plusieurs foyers dispersés (avec reconstruction éventuelle. Remodelage de la glande.
- irradiation du sein après tumorectomie recommandée quelle que soit la taille et le grading (cas particulier bas grade < 5 mm à discuter au cas par cas)
- surimpression éventuelle du lit T en présence de facteur de risque de récurrence (< 40 ans, haut grade nucléaire) en cours d'étude dans l'essai Bonbis
- réexcision si berges non saines (< 3 mm) ou si persistance de micro-calcifications à la mammographie (mammographie systématique)
- prélèvement du ganglion sentinelle en cours d'évaluation

1.3. Maladie de Paget

- si atteinte isolée du mamelon, ablation PAM, pas de curage, ni radiothérapie
- si carcinome intra-canalaire = traitement comme les carcinomes intra-canalaire
- si lésion infiltrante, traitement comme carcinome infiltrant

1.4. Carcinome micro infiltrant

- tumorectomie
- discussion du curage axillaire (intérêt du ganglion sentinelle)
- irradiation du sein

2 - Tumeurs palpables accessibles d'emblée à un traitement conservateur : T₁T₂ N₀N₁M₀

2.1. Tumorectomie et curage axillaire (ou prélèvement du ganglion sentinelle)

2.2. Irradiation

- sein et paroi thoracique 50 Gy en 5 semaines
- ganglions CMI si tumeur interne ou centrale ou si atteinte des ganglions axillaires 50 à 60 Gy
- ganglions sus- et sous-claviculaires si atteinte des ganglions axillaires (ou tumeur très haute sous claviculaire) 45 à 50 Gy
- complément systématique dans la zone de tumorectomie par faisceau d'électron ou curiethérapie (selon l'âge et la topographie de la tumeur dans le sein à la dose de 15 Gy) ou si exérèse limite (20 Gy)

2.3. Traitement systémique adjuvant

Selon les facteurs pronostiques repris dans le consensus de St Gallen 2009 : cf tableau de classification pronostique ([annexe 5](#))

Cas particulier des petites tumeurs : pT1b de mauvais pronostic si Her 2 +++ même traitement que pour les tumeurs de plus grande taille

pT1a : aucun consensus pour un traitement de chimiothérapie adjuvante ou d'Herceptin ; à discuter au cas par cas

- Avant 35 ans :
l'indication de chimiothérapie adjuvante est systématique quel que soit le statut pN (rediscuté à Nice St Paul de Vence 2011)
- A partir de 65 ans
l'indication de chimiothérapie est à discuter en fonction de l'âge physiologique chez patientes RH +
- Femme âgée ≥ 80 ans
 - traitement local tumorectomie simple sous anesthésie locale si nécessaire, ou mastectomie selon EG ; prélèvement du ganglion sentinelle à discuter au cas par cas en fonction des avantages, des inconvénients et des possibilités thérapeutiques.
 - irradiation locale ou loco régionale hypofractionnée éventuelle selon état général.
 - hormonothérapie si RH + ou inconnus

3 - Tumeurs localement évoluées

3.1 option chimiothérapie néo-adjuvante

- Chimiothérapie néo-adjuvante après biopsie tumorale et IRM
Réévaluation clinique à chaque cycle et radiologique (mammo écho IRM) à C3 ou C4 et avant la chirurgie avec mise en place de clip sous écho dans la ou les lésions biopsiées.

Chimiothérapie utilisant anthracyclines ou taxanes et nombre de cycles déterminé en fonction de la régression tumorale.

Plusieurs types de chimiothérapie :

- FEC 100 x 6
- Taxotère (100 mg/m²) 6 à 8 cycles

- Traitement séquentiel 4 Taxotère puis 4 FEC 100
- Réévaluation clinique à chaque cycle
- Selon la régression tumorale :

En cas de régression complète (plus de tumeur palpable ni visible à la radio)

- Exérèse systématique de la zone tumorale initiale après repérage (facilité par la mise en place initiale d'un clip)
- Irradiation exclusive (si contre-indication opératoire ou refus) selon la technique habituelle
 - Dose 50 Gy dans le sein
 - 80 Gy dans la zone tumorale (complément à réaliser par curiethérapie ou faisceaux de photons réduits)
- Irradiation des aires ganglionnaires selon les indications et modalités habituelles:
 - 50 Gy dans la CMI, 45 Gy dans les ganglions sus claviculaires.
 - En l'absence de curage axillaire, irradiation axillo-sus claviculaire 45 Gy avec complément axillaire direct par faisceau d'électron de 15 à 25 Gy.

En cas de régression partielle > 50 %

- Exérèse chirurgicale du reliquat tumoral si < 3 cm (ou en fonction du rapport entre la taille de la tumeur résiduelle et celle du sein) puis irradiation du sein et des aires ganglionnaires selon la même technique (selon le siège tumoral et l'envahissement axillaire)
- Si reliquat tumoral > 3 cm, (ou si conservation mammaire impossible compte tenu du rapport volume tumoral/volume mammaire) : mastectomie

Irradiation des aires ganglionnaires comme précédemment

En l'absence de régression

Mastectomie puis irradiation de la paroi si pT3 ou pT4 ou pN1 ou si embolies vasculaires à la dose de 50 Gy et irradiation de la CMI et axillo-sus claviculaire selon la topographie tumorale, l'extension axillaire ou en l'absence de curage.

Traitement adjuvant

- Chimiothérapie adjuvante sera éventuellement proposée
- Hormonothérapie adjuvante si RH + (Tamoxifène avant la ménopause, anti-aromatase après la ménopause)

3.2 option hormonothérapie néo-adjuvante

- biopsie tumorale
- anti-estrogène (Tamoxifène) ; préférer une anti-aromatase si HER2 +++
 - * contrôle de la régression tumorale clinique et par imagerie tous les deux mois
 - * durée totale quatre à six mois selon régression
- traitement local : contrôle chirurgical systématique le plus économique (tumorectomie) ; curage ganglionnaire (avec GS éventuel) si ganglion palpable ; irradiation du sein et/ou paroi et ganglionnaire selon pN ; si N0, irradiation axillaire (en l'absence de curage)

3.3 option mastectomie d'emblée

avec curage axillaire si possible ;

Elle peut être proposée :

En cas de tumeur ulcérée à la peau ou multifocale ou de refus de chimiothérapie néo adjuvante ou hormonothérapie NAD, ou patiente âgée de plus de 70 ans.

Une irradiation pariétale post opératoire sera indiquée si pT3 ou pT4, en cas de tumeur multifocale (selon la taille des foyers et les facteurs pronostiques associés), ou si présence d'embolies vasculaires

Irradiation de la CMI pour T centrale ou pN1

Irradiation sus claviculaire si pN1, axillo sus claviculaire en l'absence de curage.

Hormonothérapie si RH + pendant 5 ans.

4 - Tumeurs inflammatoires T4d

Biopsie tumorale avec prélèvement cutané pour examen histologique, CMF, RH et statut HER2.
Traitement de préférence dans le cadre d'un essai thérapeutique

Chimiothérapie néoadjuvante avec anthracyclines (type FEC 100), ou Taxanes : six (ou huit) cycles avec réévaluation clinique à chaque cycle

Traitement local après chimio néoadjuvante plusieurs options :

- Irradiation exclusive du sein et des chaînes ganglionnaires
- mastectomie et irradiation loco régionale ou séquence inverse

Traitement adjuvant

- Pas de consensus pour une chimiothérapie adjuvante en dehors d'un essai randomisé
- Hormonothérapie suppressive avant la ménopause, intérêt non défini
- Hormonothérapie si RH + après la ménopause

5 - Tumeur d'emblée métastatique

Le traitement local de la tumeur doit être discuté et si possible conservateur.

Le traitement de la situation métastatique est palliatif ; en dehors des localisations uniques accessibles à une chirurgie curative, le traitement sera donc symptomatique.

La chimiothérapie n'est pas systématiquement indiquée. Le traitement systémique sera adapté en fonction des sites métastatiques, de l'âge et de l'état des patientes.

L'hormonothérapie seule sans traitement local de la tumeur n'est pas recommandée sauf cas extrême où l'état général contre-indique tout geste chirurgical local ou irradiation. Dans tous les cas,

l'hormonothérapie sera instituée après prélèvement biopsique pour confirmation du diagnostic de malignité et évaluation des récepteurs hormonaux et HER2.

Le traitement local des métastases sera pris en compte (prévention des problèmes orthopédiques).

Utilisation des biphosphonates pour les métastases osseuses (vérification bucco-dentaire obligatoire).

SURVEILLANCE

Loco-régionale

1 - Surveillance clinique

- Surveillance clinique loco régionale et générale
- Tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans, fait intervenir en alternance le médecin-traitant, le gynécologue et l'oncologue
- en option : surveillance plus rapprochée pour les patientes à haut risque

2 - Surveillance par imagerie

- Mammographie **annuelle**
La première 6 à 12 mois après le traitement loco régional servant de document de référence. L'intervalle peut être modulé en fonction des risques de récurrence locale (CIC extensif, exérèse au contact, âge, grade III, etc...).
- Echographie : Examen de 2ème intention devant un doute clinique ou mammographique et selon la densité mammaire
- L'IRM n'est pas un examen systématique, si indiquée sera réalisée en séquence dynamique avec injection de Gadolinium en complément de la mammographie pour différencier séquelles thérapeutiques et récurrence locale (délai minimum : 6 mois après chirurgie, 12 mois après radiothérapie).
- L'IRM peut être réalisée annuellement pour la surveillance des carcinomes lobulaires infiltrants.
- Cas particulier des patientes porteuses de mutation BrCa : surveillance par mammographie, échographie et IRM annuelles (réalisées au même moment en commençant par l'IRM).

Générale

- Essentiellement clinique
- Pas de dosage systématique des marqueurs tumoraux
- Pas d'examen paraclinique (radio, écho, biologique) en dehors de signes d'appel. Le dépistage systématique des métastases ne peut s'envisager que dans un cadre d'évaluation prospective
- Le diagnostic de métastase doit faire réaliser un bilan d'extension
- Le rythme de la surveillance clinique générale peut être calqué sur celui de la surveillance loco-régionale et adapté selon les facteurs de risque métastatique
- La surveillance des patientes sous Tamoxifène : pas d'échographie pelvienne systématique, seulement sur signe d'appel.
- Surveillance annuelle du bilan lipidique des patientes sous anti-aromatase.
- Surveillance régulière de l'ostéo-densitométrie en fonction du risque d'ostéoporose.
- Contraception
 - Les contraceptions non hormonales
Les méthodes locales sont proposées : préservatifs, spermicides associés ou non à un diaphragme .Elles ont le désavantage d'être peu sûres et astreignantes. Le stérilet au cuivre est ici une bonne indication : privilégier ceux qui ont une AMM d'au moins cinq ans.
 - Les contraceptions hormonales sont toutes contre-indiquées :

La pilule oestro-progestative est contre-indiquée.

Les progestatifs quelles que soient les modalités d'administration (y compris les implants) sont contre-indiqués.

Le stérilet à la progestérone, l'anneau de Nuvaring et le patch EVRA sont contre-indiqués.

La ligature résection tubaire ou toute autre technique d'obturation tubaire peuvent être proposées.

Classification des anomalies mammographiques

| Niveau ACR équivalent | Description morphologique combinant l'ACR et la classification de Le Gal (LEGAL 1984) |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ACR 1</i> | La mammographie est normale |
| <i>ACR 2</i> | La mammographie montre des anomalies bénignes : <ul style="list-style-type: none"> • masses opaques rondes avec macro-calcifications (adénofibrome ou kyste) • masses opaques ovalaires à centre clair (ganglion intra-mammaire) • image de densité graisseuse ou mixte • cicatrices connues • macro-calcifications isolées • micro-calcifications de type 1 d'après Le Gal • calcifications vasculaires |
| <i>ACR 3</i> | La mammographie montre une anomalie probablement bénigne. La probabilité d'une lésion maligne est inférieure à 5 % : <ul style="list-style-type: none"> • micro-calcifications de type 2 d'après Le Gal, en foyer unique ou diffuses nombreuses • micro-calcifications dispersées groupées au hasard • masses opaques rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites • asymétries focales de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse |
| <i>ACR 4</i> | La mammographie montre une anomalie suspecte. La probabilité d'une lésion maligne est comprise entre 10 et 50 % : <ul style="list-style-type: none"> • micro-calcifications de type 2 d'après Le Gal en foyers multiples • micro-calcifications de type 3 d'après Le Gal ou de type 4 peu nombreuses • images spiculées sans centre dense • masses opaques non liquidiennes rondes ou ovales, à contour micro-lobulé ou masqué • distorsions architecturales • asymétries ou hyper-densités localisées évolutives ou à limites convexes |
| <i>ACR 5</i> | La mammographie montre une anomalie évocatrice de cancer. La probabilité d'une lésion maligne est supérieure à 95 % : <ul style="list-style-type: none"> • micro-calcifications de type 5 d'après Le Gal ou de type 4 nombreuses et groupées • foyer de micro-calcifications de topographie galactophorique quel que soit le type • calcifications évolutives ou associées à des anomalies architecturales ou à une masse opaque • masses opaques mal circonscrites à contours flous et irréguliers • masses opaques spiculées à centre dense |

Annexe 2

CLASSIFICATION T N M

Classification prenant en compte les modifications de l'AJCC (E. SINGLETARY et al JCO 2002-20 ;17 :3628-3636)

T tumeur primitive

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx | détermination de la tumeur primitive impossible |
| T0 | pas de signe de tumeur primitive |
| Tis | carcinome in situ (DCIS et LCIS) Paget du mamelon |
| T1 | tumeur \leq 2 cm |
| T1 mic | micro-invasion $<$ 0,1 cm (extension des cellules cancéreuses au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm) |
| T1a | 0,1 $<$ tumeur $<$ 0,5 cm |
| T1b | 0,5 cm $<$ tumeur $<$ 1 cm |
| T1c | 1 cm $<$ tumeur $<$ 2 cm |
| T2 | 2 cm $<$ tumeur \leq 5 cm |
| T3 | tumeur $>$ 5 cm |
| T4 | tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi T4a à la peau T4b aux deux T4c tumeur inflammatoire T4d |

N adénopathies régionales

| | |
|-----|----------------------------------------------------------------|
| Nx | appréciation impossible |
| N0 | absence de signe d'atteinte ganglionnaire régionale |
| N1 | ganglions axillaires homolatéraux mobiles |
| N2 | ganglions axillaires homolatéraux fixés |
| N2a | ganglions mammaires internes sans atteinte axillaire |
| N2b | ganglions mammaires internes sans atteinte axillaire |
| N3 | ganglions sous-claviculaires homolatéraux <u>et</u> axillaires |
| N3a | ganglions sous-claviculaires homolatéraux <u>et</u> axillaires |
| N3b | ganglions mammaires internes <u>et</u> axillaires |
| N3c | ganglions sus-claviculaires |

pN adénopathies régionales (étude anatomopathologique)

| | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pNx | appréciation impossible |
| pN0 | absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique ; l'analyse en IHC ou biologie moléculaire est demandée lors de la participation à un essai thérapeutique |

pN0 i(-) avec IHC -
pN0 i(+) avec IHC + pas d'amas cellulaire >0,2 mm
pN0 (mol -) avec étude moléculaire négative (rt - PCR)
pN0 (mol +) avec étude moléculaire positive (rt - PCR)

pN1

mi : micro-métastases (entre 0,2 et 2 mm)
pN1a métastases ganglionnaires de 1 à 3 ganglions axillaires
pN1b métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique détecté par GS
pN1c métastase ganglionnaire 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes microscopique

pN2

pN2a métastases ganglionnaires axillaires 4 à 9 ganglions (au moins une atteinte >2 mm)
pN2b métastases ganglionnaires mammaires internes cliniques sans atteinte axillaire

pN3

pN3a métastases ganglionnaires au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins une atteinte >2 mm) ou sous-claviculaire
pN3b métastases ganglionnaires mammaires internes clinique et au moins un ganglion axillaire ou au moins 3 ganglions axillaires et envahissement micro-métastatique mammaire interne (GS)
pN3c métastases ganglionnaires sus-claviculaires homolatérales

M métastases à distance

M0

absence

M1

présence de métastases à distance

TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE

➤ - Méthodes de repérage

Il existe deux méthodes de repérage du ganglion sentinelle :

- la méthode colorimétrique : elle comporte l'injection de 2 ml de bleu patente. Le ganglion sentinelle est recherché après un massage doux du sein pendant 10 à 15 mn, visant à favoriser le drainage du bleu vers l'aisselle
- la méthode isotopique : elle utilise un colloïde marqué au technétium-99m, injecté en sous-dermique, 18 à 24 heures avant l'acte chirurgical. La lympho-scintigraphie est facultative : elle permet une cartographie dynamique du drainage ganglionnaire, non seulement vers l'aisselle mais parfois aussi vers la chaîne mammaire interne, voire le creux sus-claviculaire ; elle peut aussi mettre en évidence un ganglion sentinelle intra-mammaire (cause rare de faux-négatif). Elle peut bénéficier aujourd'hui de l'imagerie hybride (tomoscintigraphie associée au scanner X), dans les centres équipés. L'émission radio-active par le ganglion sentinelle permet sa détection per-opératoire à l'aide d'une sonde.

➤ - Site d'injection

Le site d'injection ne fait pas l'objet d'un consensus : injection péri-tumorale ou injection péri-aréolaire. Cette question fait l'objet d'études actuellement en cours quant à son influence sur le taux de détection du ganglion sentinelle. L'injection péri-aréolaire est très intéressante en cas de tumeur non palpable (situation de plus en plus fréquente), et peut-être encore davantage en cas de tumeur supéro-externe où la radio-activité péri-tumorale peut masquer celle du ganglion sentinelle.

➤ - Prélèvement du ganglion sentinelle

Le prélèvement se fait par une incision axillaire basse. Lorsque les deux méthodes sont combinées, une dissection douce, progressive, en suivant les lymphatiques bleutés, permet de repérer un voire deux ou trois ganglions injecté(s) de bleu, prenant alors une coloration bleu foncé ou gris ardoise. Il est possible de vérifier l'émission de la radio-activité au niveau du (des) ganglion(s) prélevé(s). L'identification du ganglion sentinelle est obtenue avec un taux de détection plus élevé lorsque les deux techniques de repérage sont utilisées de manière combinée. Le prélèvement doit être complété par la palpation du creux de l'aisselle à la recherche de ganglion(s) suspect(s). Lorsque la recherche du ganglion sentinelle est négative, il est alors nécessaire de réaliser le curage axillaire.

➤ - **Prise en charge anatomopathologique**

examen extemporané

Il n'est pas indiqué lors de la phase d'apprentissage. Il est recommandé mais reste le choix des différentes équipes.

Deux techniques possibles :

- empreinte ou
- coupe tissulaire en congélation.

Chaque technique a ses avantages et ses inconvénients. La technique est définie en fonction des habitudes du pathologiste.

technique de routine

Le ganglion est inclus en totalité avec des coupes macroscopiques sériées. Le nombre de niveaux HES, espacement entre les niveaux sont laissés à l'appréciation du pathologiste. L'étude immuno-histo-chimique n'est pas un standard.

compte-rendu histologique

Il doit préciser :

- nombre et taille des ganglions
- coloration bleutée
- techniques utilisées HES, IHC
- nombre et taille des métastases.

➤ **Problème des micro-métastases**

- l'un des problèmes, non spécifique du ganglion sentinelle, soulevé par l'examen histologique, est la mise en évidence de micro-métastases (foyers de cellules cancéreuses ≤ 2 mm) : en effet, l'examen immuno-histo-chimique, dont l'utilisation n'est pas consensuelle, peut mettre en évidence des micro-métastases là où l'examen histologique conventionnel (coloration à l'hémaroxyline éosine safran (HES)) était normal. Lorsque le ganglion sentinelle contient des micro-métastases, il existe un envahissement d'autre(s) ganglion(s) lors du curage axillaire dans 17 % des cas (U. Véronési. N Engl J Med 2003 ; 349 : 546-553)
- en pratique :
 - il est recommandé de pratiquer un curage axillaire en cas de ganglion sentinelle contenant des micro-métastases
 - il n'existe pas de données concernant une éventuelle indication de traitement adjuvant au vu de ces seules micro-métastases. La signification réelle des micro-métastases en terme de pronostic ne fait pas l'unanimité, même si des auteurs constatent une survie de dix ans, moins bonne pour le sous-groupe « micro-métastases » que pour le sous-groupe « sans envahissement ganglionnaire (pN0) ».
- le compte-rendu histologique doit préciser :
 - la technique utilisée : conventionnelle (HES) ; immuno-histo-chimie (IHC)
 - le nombre et la taille du ou des ganglions prélevés
 - leur coloration bleutée
 - le nombre et la taille des métastases le cas échéant.

➤ Les conditions de réalisation du prélèvement du ganglion sentinelle

Le principal problème est celui des faux-négatifs. Pour réduire au minimum le plus strict ce risque, il est important de rappeler ses principales causes qui sont :

- un apprentissage insuffisant : d'où la nécessité absolue d'une période d'apprentissage portant sur 20 cas environ, précédant une phase d'évaluation comportant 30 à 50 prélèvements de ganglion sentinelle contrôlés par curage chez des patientes ayant des métastases axillaires, donc pN1 (recommandations de l'ANAES), **portant à la fois sur le taux de détection et sur le taux de faux-négatifs**. Cette évaluation doit permettre au chirurgien d'obtenir un taux d'au moins 85 (ANAES) à 90 % (Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire) pour le premier et < 5 % pour les seconds,
- une tumorectomie supéro-externe préalable
- une tumeur des quadrants internes
- un envahissement du ganglion sentinelle : la présence de ganglions palpables constitue une contre-indication de la méthode
- la multifocalité
- une absence d'autres prélèvements de ganglions, même moins radio-actifs que le ganglion sentinelle. En pratique, il vaut mieux prélever deux à trois ganglions qu'un seul, en s'aidant de la palpation per-opératoire de l'aisselle à la recherche de ganglions des circuits lymphatiques inhabituels

RECONSTRUCTION DU SEIN

Prévoir systématiquement une imagerie de contrôle avant toute reconstruction (mammo +/- écho)

Trois objectifs :

- redonner un volume et une forme
- reconstruire la P.A.M.
- rétablir la symétrie en agissant sur le sein opposé

Moyens :

- Mise en place d'une prothèse interne :
 - les prothèses au gel de silicone sont autorisées et recommandées et en particulier les prothèses de forme anatomique avec gel de très haute cohésivité
 - utiliser autant que possible la cicatrice initiale
 - placer de préférence les prothèses en sous-pectoral en désinsérant les attaches sterno-costales inférieures et si on le peut sous le grand dentelé ou son « aponévrose »
 - la dissection de la loge peut dépasser le sillon si la peau est très tendue au départ.
- Expansion cutanée
 - au mieux avec des expandeurs à réservoir incorporé de forme anatomique
 - le diamètre doit correspondre au diamètre de la base du sein
 - placé sous le grand pectoral en haut et sous le fascia pré-dentelé en bas
 - utiliser la cicatrice existante et une voie d'abord si possible étroite en s'aidant de la lumière froide voire de l'endoscopie
- Lambeau d'avancement abdominal fascio-cutané (LAA)
 - Permet de recruter la peau sous mammaire quand bonne laxité cutanée sous mammaire et abdominale haute avec un bon panicule graisseux
 - Décollement sous mammaire mené très bas, parfois jusqu'au niveau ombilical
 - Fixation indispensable du néo sillon
 - Apport d'un implant mammaire nécessaire pour le volume
- Apport cutané par lambeau de grand dorsal
 - prélèvement du lambeau en décubitus latéral :
 - * l'îlot cutané sera de préférence horizontal sous la bretelle du soutien-gorge. Son bord supérieur passera en regard de la pointe de l'omoplate. Sa hauteur déterminée par pincement cutané en fonction des besoins
 - * si le pédicule vasculo-nerveux est bien visualisé, on pourra être amené à sectionner le tendon proximal du grand dorsal pour faciliter la transposition du lambeau
 - * le lambeau myo-cutané sera basculé et inséré dans la loge pré-thoracique permettant la fermeture du site-donneur sur drain aspiratif.
 - Reconstruction du sein en position ½ assise :
 - * émergence du lambeau en réouvrant la cicatrice si elle est bien placée ; sinon faire une autre incision dans le sillon présumé en inféro-externe, le lambeau donnant le galbe inférieur en suturant le bord inférieur de l'îlot dans le sillon
 - * volume apporté par la mise en place d'une prothèse dans la loge musculaire (grand pectoral et grand dorsal).
 - Grand dorsal étendu :
 - * permet de donner du volume sans apport de prothèse

- * la dissection sous-cutanée se poursuit vers le haut et vers le bas de la palette permettant d'emporter le maximum de graisse et de muscle grand dorsal avec le lambeau
 - * fermer le site-donneur sans tension sinon risque de nécrose cutanée
 - * les risques d'épanchement séreux sous-scapulaire sont plus fréquents, drainage aspiratif recommandé.
- Lambeau abdominal transverse centré sur le muscle grand droit de l'abdomen (TRAM)
- * permet un apport cutané et volumétrique sans prothèse
 - * évaluer les facteurs de risque : obésité, tabac, diabète, problèmes psycho-sociaux, cicatrices abdominales
 - * ilot cutané horizontal dont le bord supérieur est au-dessus de l'ombilic et le bord inférieur déterminé par pincement
 - * pédiculisé sur un grand droit controlatéral le plus souvent en sachant qu'on ne pourra pas garder plus de 60 % de l'ilot et notamment le territoire IV controlatéral ; ou sur les deux muscles en cas de score défavorable ou nécessité d'un grand apport cutané
 - * intervention longue et choquante qui nécessite une bonne préparation, un bon monitoring et une surveillance post-opératoire rigoureuse (prévention accrue des risques infectieux et thrombo-emboliques)
 - * la réparation de la paroi abdominale doit être soigneuse sinon source d'une éventration secondaire. La mise en place d'un renforcement prothétique de la paroi abdominale peut s'avérer nécessaire
 - * la préservation des portions latérales du muscle après repérage du flux vasculaire au Doppler aurait un intérêt pour la solidité de la paroi
 - * le tunnel de passage vers le site receveur tentera de préserver le sillon naturel du sein reconstruit
 - * drainage aspiratif
- Lambeau abdominal microanastomosé de type DIEP
- Technique chirurgicale devant être réalisée par des équipes entraînées à la microchirurgie car plus délicates et à plus haut risques de complications post opératoires immédiates, mais permettant de préserver la paroi musculaire abdominale
- Les autogreffes graisseuses (technique de Coleman et variantes)
- Les techniques de réinjection de graisse autologue, permettent d'apporter du volume en complément de la reconstruction mammaire initiale et de compléter le modelage du sein en particulier dans les segments 1 et 2 du sein. Elles doivent être parfaitement encadrées par des contrôles radiologiques et très précis en raison des stéatonecroses partielles possibles, imposant une bonne connaissance de la radiologie mammaire. Un contrôle mammographique et échographique est recommandé annuellement après la reconstruction par lipomodelage, de préférence par le même radiologue, expérimenté en imagerie du sein, que celui qui a réalisé la mammographie systématique avant toute reconstruction. Les discussions autour des cellules souches, de la fraction stromale vasculaire et des protéines de croissance imposent encore de grandes précautions de surveillance, tout particulièrement dans les reconstructions après tumorectomies.
- Les injections d'acide hyaluronique volumateur sont à éviter en raison des quantités importantes nécessaires, du coût prohibitif, du caractère non définitif et surtout des difficultés d'interprétation radiologique, gênant la surveillance mammaire.

Indications

- mastectomie simple avec peu d'exérèse cutanée et peau de bonne qualité :
 - * prothèse simple si sein à reconstruire de volume moyen, peu ptosé

- * grand dorsal étendu sans prothèse si sein petit et pannicule adipeux latéro-thoracique suffisant
- mastectomie simple avec exérèse cutanée plus importante, peau tendue mais souple :
 - * expansion cutané (
 - * lambeau) au choix
- mastectomie plus radiothérapie :
 - * lambeau cutané : grand dorsal avec prothèse
grand droit
grand dorsal étendu
 - * Eviter l'expansion cutanée en raison du risque accru de souffrance cutanée et de capsule péri prothétique.
- reconstruction envisagée à la fin du traitement carcinologique
- mastectomie avec reconstruction immédiate
 - * privilégier les techniques courtes : prothèse simple ; expandeur
 - * à éviter si traitement complémentaire (radiothérapie, chimiothérapie).

En pratique, la reconstruction immédiate est à réserver en priorité à deux types d'indication = les carcinomes canauxaires in situ extensifs et les récives locales après traitement conservateur initial par chirurgie + radiothérapie.

- Oncoplasties mammaires

En cas de tumorectomie élargie, de quadrantectomie ou de mastectomie partielle, les techniques d'oncoplasties permettent grâce à une bonne connaissance de la vascularisation mammaire, de proposer un modelage fiable du sein restant. Particulièrement adaptée aux seins de volume suffisamment important.

Reconstruction de la PAM :

- * mamelon : greffe hémi-mamelon opposé
lambeaux locaux
- * aréole : greffe de peau totale inguinale
dermopigmentation

Symétrisation :

- * faite le plus souvent dans un deuxième temps
- * associée ou non à la reconstruction de PAM
- * prothèse d'augmentation si seins petits au départ et sein reconstruit très « rond »
- * mastopexie de correction de ptose souvent
- * mammoplastie de réduction si hypertrophie

Surveillance :

- * mammographie de référence un an après la chirurgie plastique (à recommander aussi après mammoplastie chez une femme jeune en dehors d'une pathologie néoplasique). La mammographie du sein reconstruit est possible, surtout en l'absence de prothèse (lambeaux sans prothèse).
- * L'association mammographie et échographie permet de contrôler avec une bonne fiabilité l'état des implants mammaires. En cas de doute, l'IRM peut aider à confirmer le diagnostic de rupture.

Recommandations de St Gallen 2009

(Annals of Oncology 20: 1319–1329, 2009)

Table 2. Thresholds^a for treatment modalities

| Treatment modality | Indication | Comments |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endocrine therapy | Any ER staining ^b | ER negative and PgR positive are probably artefactual [73] |
| Anti-HER2 therapy | ASCO/CAP HER2 positive [$>30\%$ intense and complete staining (IHC) or FISH $>2.2+$] ^b | May use clinical trial definitions |
| Chemotherapy | | |
| In HER2-positive disease (with anti-HER2 therapy) | Trial evidence for trastuzumab is limited to use with or following chemotherapy ^b | Combined endocrine therapy + anti-HER2 therapy without chemotherapy in strongly ER-positive, HER2-positive is logical but unproven |
| In triple-negative disease | Most patients ^{b,c} | No proven alternative; most at elevated risk |
| In ER-positive, HER2-negative disease (with endocrine therapy) | Variable according to risk ^b | See Table 3 |

^aMost factors are continuous but a binary decision needs to be made at some level.

^bPatients with tumours of <1 cm in size without axillary nodal involvement and without other features indicating increased metastatic potential (e.g. vascular invasion) might not need adjuvant systemic therapy. If the tumour is, however, endocrine responsive, endocrine therapy should be considered.

^cMedullary carcinoma, apocrine carcinoma, and adenoid cystic carcinoma do not require chemotherapy due to low risk despite being triple negative (provided that, as is usually the case, they have no axillary node involvement and no other signs of increased metastatic risk).

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologists; IHC, immunohistochemistry.

Table 3. Chemoendocrine therapy in patients with ER-positive, HER2-negative disease

| | Relative indications for chemoendocrine therapy | Factors not useful for decision | Relative indications for endocrine therapy alone |
|------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Clinicopathological features | | | |
| ER and PgR | Lower ER and PgR level | | Higher ER and PgR level |
| Histological grade | Grade 3 | Grade 2 | Grade 1 |
| Proliferation | High ^a | Intermediate ^a | Low ^a |
| Nodes | Node positive (four or more involved nodes) | Node positive (one to three involved nodes) | Node negative |
| PVI | Presence of extensive PVI | | Absence of extensive PVI |
| pT size | >5 cm | 2.1–5 cm | ≤ 2 cm |
| Patient preference | Use all available treatments | | Avoid chemotherapy-related side-effects |
| Multigene assays | | | |
| Gene signature ^b | High score | Intermediate score | Low score |

^aConventional measures of proliferation include assessment of Ki67-labelling index (e.g. low, $\leq 15\%$; intermediate, $16\%–30\%$; high, $>30\%$) [77] and pathological description of the frequency of mitoses. The reliability of these measures will vary in different geographic settings. First-generation genetic signatures contain genes sampling the ER, HER2, and proliferative pathways [78, 79]. Meta-analysis indicates that much of the prognostic information in these signatures resides in their sampling of proliferative genes [80], but their respective total scores may be the only form in which information is provided at present and could be used in this component of assessment of relative indications for chemotherapy.

^bThe Panel agreed that validated multigene tests, if readily available, could assist in deciding whether to add chemotherapy in cases where its use was uncertain after consideration of conventional markers.

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; pT, pathological tumour size (i.e. size of the invasive component); PVI, peritumoral vascular invasion.