

Moyens thérapeutiques

Les options sont à discuter en RCP en présence :

- d'un Anatomopathologiste
- d'un Chirurgien gynécologique +/- gynécologue médical
- d'un Radiothérapeute
- d'un Oncologue médical
- +/- d'un Radiologue ou un Médecin Nucléaire si une analyse d'imagerie est nécessaire.

Chirurgie

Le compte-rendu opératoire doit comporter, outre les données administratives (nom, prénom, date de naissance, date de l'intervention) :

- latéralité,
- topographie des lésions,
- gestes pré-opératoires : diagnostic histologique pré-opératoire, repérage.
- Définition du geste selon la terminologie conventionnelle
- Résultats des examens per-opératoires éventuels :
 - ↳ radiographie de pièce
 - ↳ examen histologique extemporané.
- Incidents opératoires.

Contre-indication à une prise en charge 1^{ère} avant avis RCP :

- métastases synchrones
- > N2 : bilan d'extension avant présentation en RCP.

Mastectomie totale ou partielle

Critères de conservation :

- choix éclairé de la patiente,
- résultat carcinologique et cosmétique attendu satisfaisant. Rapport taille lésionnelle / volume mammaire.
- Lésion unifocale (option bifocale dans le même quadrant distance < 2 cm).
- Absence de contre-indication à la radiothérapie.

- Clipper la zone lésionnelle surtout si abord indirect ou remodelage.
- Prendre en compte des critères cosmétiques pour les voies d'abord sachant **qu'il est important d'avoir une exérèse complète.**
- Il faut limiter l'abord direct des tumeurs du quadrant supéro-interne.
- L'exérèse cutanée n'est recommandée qu'en cas d'atteinte cutanée ou de lésion très superficielle.
- En cas de tumeur centrale infiltrante à moins de 10 mm de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), une pamectomie est recommandée.

La terminologie conventionnelle est présentée en annexe 1.

NB : Les pièces transmises à l'Anatomopathologiste doivent être reconstituées si elles sont fragmentées, repérées de façon adéquate et radiographiées si microcalcifications (Cf. annexe 2 : histologie)¹¹.

Marges chirurgicales :

L'exérèse est complète si les marges sont saines

Chirurgie du creux axillaire

Ganglion axillaire sentinelle (GAS) (Cf. annexe 3)

- Indications
 - Carcinome infiltrant unicentrique en place, mesurant moins de 30 à 40 mm de diamètre, prouvé histologiquement en préopératoire, et sans adénopathie palpable (cN0).
 - Lorsqu'après analyse anatomopathologique, la taille de la tumeur est légèrement supérieure, l'indication n'est pas modifiée.
- Contre-indications *hors essais* si
 - ganglion palpable,
 - tumeurs multicentriques,
 - tumeur inflammatoire,
 - femmes enceintes (difficulté du geste technique)¹⁵.
- Contre-indications relatives à discuter en RCP si :
 - antécédents de chirurgie mammaire ou axillaire
- Non recommandé si tumeur préalablement opérée
- La technique du ganglion sentinelle est possible en cas de chimiothérapie néoadjuvante si lésion initiale inférieure à 5 cm, unifocale, cN0, non inflammatoire
- La technique du ganglion sentinelle est possible chez l'homme avec les mêmes indications.

¹¹ ANAES : « Chirurgie des lésions mammaires, prises en charge de 1^{ère} intention » - octobre 2002, p. 123 à 126.

¹² SOR : Cancers du sein infiltrants non métastatiques, 2^{ème} mise à jour – janvier 2001, p. 118

Curage axillaire ^{12a12b12c12d}

La technique de référence réside dans un curage emportant les 2 premiers étages de BERG, le curage du 3^{ème} étage n'étant pas recommandé en l'absence d'atteinte patente¹². Le nombre optimal de ganglions garant de la qualité du curage est de > ou = à 8.

Indications

D'emblée recommandé si T > 40 mm ou multicentrique sur l'imagerie ou cN+ (prouvé histologiquement par cytoponction):

En per-opératoire :

- si non détection du ganglion sentinelle,
- si Ganglion Axillaire Sentinelle (GAS) envahi en examen extemporané si réalisé,

En fonction des résultats anatomopathologiques

- Si pN0i-sn ou pN0i+sn : pas de geste complémentaire
- Si pN1mi : pas de reprise si pT1-2 et traitement conservateur avec radiothérapie adjuvante et moins de 2 GAS envahis microscopiquement et traitement systémique
- Si pN1 (ganglion sentinelle macroscopiquement envahi) :
 - ↪ **Standard** curage
 - ↪ **option** : pas de curage si 1 seul ganglion atteint sur au moins 3 ganglions prélevés sans rupture capsulaire et tumeur < 40mm et traitement conservateur avec radiothérapie du sein et traitement systémique
 - ↪ **Option** : pas de curage si les informations obtenues par un curage axillaire complémentaire ne modifieraient pas les indications des traitements adjuvants
 - ↪ **Décision à valider en RCP**

Chirurgie reconstructrice

Il est recommandé de la différer en cas de radiothérapie

Cf. annexe 4 : reconstruction mammaire.

^{12a} Giuliano JAMA 2011

^{12b} Galimberti IBCSG 23-01 Lancet Oncol 2013

^{12c} Galimberti, Breast Cancer Res Treat 2012

^{12d} Martelli G Ann Surg 2012

Traitements systémiques en fonction des phénotypes tumoraux

Luminal A		RE+ et/ou RP+ et HER2- et Ki-67 « bas » (absence de consensus, 10 - 20 %)	Hormonothérapie Option : pas d'hormonothérapie si Luminal A grade I et pT1a-b et pN- et emboles- et ≥35 ans et KI 67 < 10 % Option : Chimiothérapie si pN+, grade III, RH faibles
Luminal HER2-	B	RE+ HER2- et Ki-67 élevé (absence de consensus, > 20 %) ou RP- ou Risque de récurrence élevé/ test génomique	Hormonothérapie systématique Chimiothérapie recommandée
Luminal HER2+	B	RE et/ou RP+ HER2+	Si T1a : pas de traitement ou hormonothérapie Si T1b : hormonothérapie +/- chimiothérapie + trastuzumab en fonction des critères de mauvais pronostic Si ≥T1c : Chimiothérapie + anti-HER2 + Hormonothérapie
HER2+ (non luminal)		HER2+ et RH-	Si T≥T1b : Chimiothérapie + anti-HER2 Option : pas de traitement si T1a et absence de facteurs de mauvais pronostic
Triple Négatif		RE- RP- HER2-	Si T≥T1b : Chimiothérapie Option : pas de chimiothérapie si T1a et absence de facteurs de mauvais pronostic (à valider en RCP)

Chimiothérapie

Rappel : bilan hémato-biologique complet avec fonction rénale, bilan hépatique, hémostase et calcémie, évaluation de la fonction cardiaque avant anthracyclines, consultation oncogériatrique si plus de 70 ans et score G8 inférieur à 14, avant de débiter la chimiothérapie.

Néo-adjuvante¹⁷: 6 à 8 cycles

Indications :

- pas de traitement conservateur possible d'emblée mais chimiothérapie néo-adjuvante laissant présager un traitement conservateur secondaire, si indication de chimiothérapie validée en fonction du phénotype tumoral
- tumeurs inflammatoires,
- Tx N2-3.

A noter : Demander systématiquement le statut HER2 sur la biopsie diagnostique. Cytoponction des ganglions axillaires.

Repérage de la lésion par clip(s) sous écho.

IRM avant et après la chimiothérapie, si le traitement conservateur est envisagé.

Protocoles :

Patiente HER2-

- 3-4 EC/FEC 100 suivis de 3-4 Taxotere 100
- 3-4 EC/FEC100 suivis de 12 Taxol hebdomadaire

Option : EC dose dense q2w x6 suivis de 12 taxol hebdo ou 4 Taxotere
4-6 Taxotere Cyclophosphamide si CI aux anthracyclines

Patiente HER2+

- 3-4 EC/FEC 100 suivis de 3-4 Taxotere 100 + Trastuzumab pendant un an à débiter avec le premier cycle de Taxotere

Option : 3-4 EC/FEC100 suivis de 12 Taxol hebdomadaire + Trastuzumab pendant un an à débiter avec le premier cycle de Taxol

4-6 Taxotere Cyclophosphamide + Trastuzumab pour une durée d'un an au total.

Adjuvante¹⁸ :

Patiente HER2-

- 3 EC/FEC 100 suivis de 3 Taxotere 100
- 3 EC/FEC100 suivis de 12 Taxol hebdomadaire

Option : EC dose dense q2w x6 suivis de 12 taxol hebdo ou 4 Taxotere (schéma Citron ou SIM (Giacchetti BJC 2014)
6 FEC 100
4-6 Taxotere Cyclophosphamide si CI aux anthracyclines ou maladie limitée, N- (4 cycles)

¹⁷ Hutcheon AW, Heys SD, Sakar TK Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer : a five year update of the Aberdeen trial. Breast Cancer Res. Treat. 2003 ; 82 (suppl.1) : A 11.

Femmes âgées : 4 AC ou 4 Myocet Endoxan

Option : 4 TC

Patiente HER2+

■ 3 EC/FEC 100 suivis de 3 Taxotere 100 + Trastuzumab pendant un an à débiter avec le premier cycle de Taxotere

Option : 3-4 EC/FEC100 suivis de 12 Taxol hebdomadaire + Trastuzumab pendant un an à débiter avec le premier cycle de Taxol

4-6 Taxotere Cyclophosphamide + Trastuzumab pour une durée d'un an au total

Taxotere Carboplatine x 6 +Trastuzumab 1 an dès le premier cycle

Taxol hebdomadaire (12 cycles) + TRASTUZUMAB un an (T1N-)

Hormonothérapie

Elle est toujours administrée après l'éventuelle chimiothérapie.

Pré-ménopause :

Référence actuelle : Tamoxifène 5 ans

Substitution du Tamoxifène après 2 à 3 ans par inhibiteur de l'aromatase si ménopause confirmée

Option : suppression ovarienne + Tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase (CI au Tamoxifène) si femme de moins de 40 ans et forme grave (ref : essais TEXT et SOFT)

Post-ménopause :

Référence actuelle : inhibiteur de l'aromatase pendant 5 ans

Option : Inhibiteur de l'aromatase 2,5 ans puis Tamoxifène 2,5 ans
Tamoxifène si CI aux IA

Après 5 ans d'hormonothérapie

Passage du dossier en RCP

Si ménopausée N+ : proposer inhibiteur de l'aromatase pendant 5 ans (en complément de 5 ans de Tamoxifène ou après 2-3 ans de Tamoxifène si switch dans les 5 premières années)

Si non ménopausée N+ : proposer poursuite du Tamoxifène jusqu'à 10 ans (ATLAS Attom)

Radiothérapie

Volumes cibles :

Après chirurgie conservatrice

Irradiation mammaire adjuvante systématique après traitement conservateur

Schéma standard : 50 Gy au niveau de la glande mammaire restante à raison de 5 fractions hebdomadaires de 2 Gy + 16 Gy de surdosage au niveau du lit de tumorectomie

Option : pas de complément lit de tumorectomie si plus de 60 ans et Luminal A et pT1 et pN0 et pas d'embolies

- Indication des schémas hypofractionnés:
 - Patientes de plus de 70 ans
 - Traitement conservateur
 - Pas d'indication d'irradiation ganglionnaire
 - Pas de chimiothérapie adjuvante
 - Grade I-II, prolifération faible
 - Volume mammaire « modéré »
- Protocoles :
 - Whelan : 42.5 Gy/16 fr et 22 jours
 - Start A : 41,6 Gy/13 fr et 5 semaines
 - Start B : 40 Gy/15 fr et 19 jours
- Option :
 - pT<10mn et N-, exérèse large, SBR1, RH+, + 75 ans,
 - hormonothérapie : pas de radiothérapie

Après chirurgie non conservatrice

Irradiation pariéto-thoracique

- **Recommandée si :**
 - exérèse limite (infiltration du muscle),
 - tumeur > 50 mm (> pT2),
 - pN+,
 - atteinte cutanée
 - association de 2 facteurs de risque (femme jeune, multi focalité, grade III, embolies vasculaires, triple négatif, HER2+++, Ki 67 élevé).
- **A discuter si :**
 - tumeur entre 30 et 50 mm et facteurs de mauvais pronostic associés
 - tumeur multicentrique.<35 ans (St Paul)

Schéma standard : 50 Gy sur la paroi thoracique +/- 10 Gy de surdosage sur la cicatrice de mammectomie

Indications d'irradiation adjuvante après CT néo-adjuvante

■ Si CTN et traitement conservateur

- Irradiation de la glande mammaire systématique
 - ↳ Si ypN+ : RT ganglionnaire
 - ↳ Si ypN0 : bénéfice de la RT ganglionnaire à discuter en RCP

■ Si CTN et MTLA

- Irradiation pariéto thoracique si :
 - ↳ ypN+
 - ↳ ypN0 mais FDR récidive locorégionale (cT3-4, cN+, RH-, TN, no Breast pCR, pT3-4, emboles +, femme jeune)
- Irradiation ganglionnaire si :
 - ↳ - ypN+
 - ↳ - bénéfice de la RT ganglionnaire à discuter en RCP si ypN0

Aires ganglionnaires

Irradiation ganglionnaire si :

- **Sus/sous-claviculaire** : systématique si N+ macroscopique
- **Chaîne Mammaire Interne (CMI)** : à discuter en fonction des facteurs pronostiques (N+, âge, localisation interne)
- **Creux axillaire** :
 - en cas de pN+ massif à discuter en RCP,

Cas particuliers

Femme enceinte

- Explorations : imagerie, cyto-histologie non contre-indiquées
- passage en RCP avant toute prise en charge
- discussion selon le terme de la grossesse.

Homme²⁰

- pas de spécificité à la prise en charge sauf pour l'hormonothérapie en adjuvant, utilisation d'un anti-œstrogène : Tamoxifène.
- penser à la consultation d'oncogénétique.

²⁰ K.L. Cheung « Endocrine therapy for breast cancer : an overview » The Breast (2007), 16, 338
S.H. Giordano « a review of the Diagnosis and management of male breast cancer » The oncologist 2005;10;471-479
S.H. Giordano, A. U. Budzar « breast cancer in men » Ann intern Med 2002 ;137 :678-687

Carcinome canalaire in situ

Se référer de préférence aux recommandations INCa : Cancer du sein in situ – Octobre 2009
mais actualisation INCa prévue en 2015

Chirurgie

Indications de mastectomie

- pluri ou multi-focalité
- étendue des lésions / volume mammaire
- éventuellement contre-indication à la radiothérapie

Les SOR et l'INCa discutent une reconstruction immédiate²¹.

Conservation

Selon le choix éclairé de la patiente, indication de reprise si marges positives : une berge est considérée comme envahie si la marge mesurée au microscope est ≤ 1 mm. Entre 1 et 5 mm, la reprise est à discuter en RCP, 2 mm sur le référentiel INCa.

Une radiographie de la pièce opératoire doit être faite en cas de microcalcifications (standard)²¹.

Une radiographie post-opératoire doit être effectuée (standard)²¹.

Chirurgie axillaire

Standard : pas de curage.

Option : évaluation ganglionnaire par ganglion sentinelle

- si la taille lésionnelle impose une mammectomie en particulier si reconstruction mammaire immédiate
- si suspicion de microinfiltration sur biopsie préalable ou sur image radiologique
- CIS > 30 mm
- Si lésion palpable
- Si lésion étendue de haut grade

²¹ SOR : Prise en charge des carcinomes canauxaires in situ (CCIS) du sein – Septembre 2004

Radiothérapie

Radiothérapie post-opératoire du sein et du lit opératoire : 50 Gy en 25 fractions²¹.
Pas d'irradiation ganglionnaire

Option, pas de radiothérapie si :

- traitement conservateur et pT < 5 mm
- bas grade
- absence de nécrose
- marges saines > 10 mm hors reprise²².

Traitement médical

Standard : aucun traitement n'est indiqué dans la prise en charge thérapeutique des CCIS²³

Récidive

Récidive après mastectomie

Récidive in situ :

- exérèse large
- radiothérapie à discuter

Récidive invasive : stratégie à définir en RCP

Récidive après traitement conservateur

Récidive in situ : mastectomie totale (reconstruction possible)

Récidive invasive :

- mastectomie totale
- curage axillaire homolatéral
- traitement adjuvant à discuter (chimiothérapie ou radiothérapie)

Récidive in situ à distance temporelle

A discuter en RCP : 2^{ème} traitement conservateur +/- radiothérapie partielle accélérée.

²¹ SOR : Prise en charge des carcinomes canauxaires in situ (CCIS) du sein – Septembre 2004

²² Le caractère des marges après une éventuelle reprise ne devant pas faire récuser la radiothérapie.

²³ SOR : Prise en charge des carcinomes canauxaires in situ (CCIS) du sein – Septembre 2004

CLIS

Le diagnostic de CLIS se fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique. La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification LIN divisée en 3 catégories :

LIN 1

- Surveillance
- Discuter une biopsie chirurgicale

LIN 2

- Biopsie chirurgicale
- Surveillance

LIN 3

- Exérèse chirurgicale

Si LIN 3 de type 1

- Surveillance
- Pas de reprise chirurgicales si les berges sont atteintes

Si LIN 3 de type 2 ou 3

- Obtention de berges saines pour le contingent pléiomorphe et/ou le contingent avec nécrose et/ou bague à chatons
- Discussion d'une radiothérapie du sein
- Surveillance

Surveillance

Examen clinique annuel

Imagerie :

- 1^{ère} mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante
- Mammographie et échographie bilatérales annuelles

Si surveillance difficile par mammographie et échographie, discussion d'une surveillance par IRM mammaire.

Si symptomatologie clinique suspecte ou augmentation des marqueurs, intérêt de la TEP-TDM au 18 FDG (Groheux Radiology 2013).

CAS PARTICULIER : Maladie de Paget

Standard : mastectomie.

Option : pamectomie + radiothérapie si critères de conservation validés (RCP après IRM).

Discuter le cas de la femme âgée de plus de 70 ans chez qui des données suggèrent l'utilisation de la radiothérapie ou de l'hormonothérapie adjuvante en cas de forme de très bon pronostic