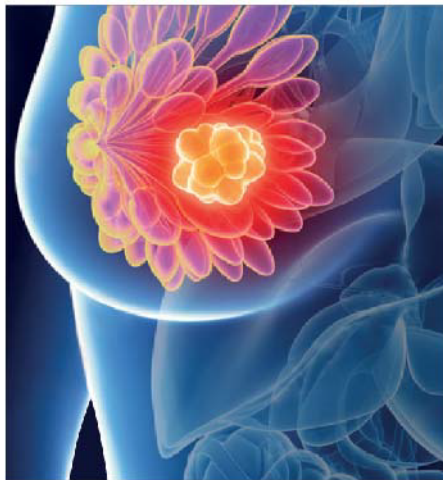
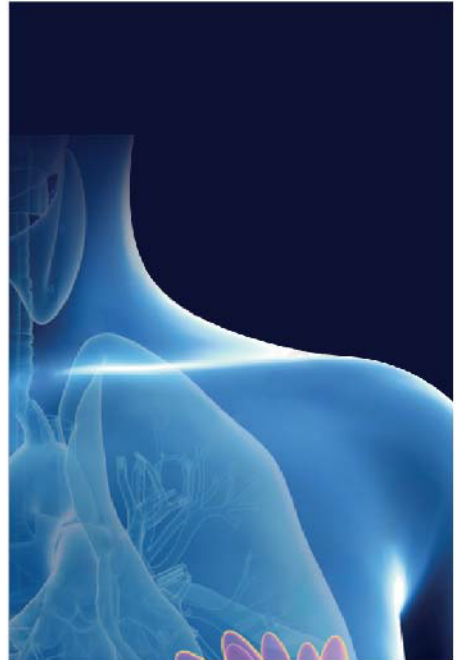




PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE

CANCER DU SEIN

TUMEURS MALIGNES DU SEIN



Edition 2023



PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE
**CANCER DU
SEIN**



PRÉFACE

La généralisation de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO), composante essentielle du Chantier Royal de généralisation de la protection sociale lancé par Sa Majesté le Roi Mohammed VI Que Dieu L'assiste, est une avancée sociale majeure sur la voie de la consécration du droit constitutionnel d'accès aux soins dans notre pays. Ce chantier d'envergure inédite ambitionne de faire bénéficier tous les marocains d'un accès équitable au juste soin, au juste coût, au moment le plus opportun et au niveau de la structure soignante la plus appropriée.

Dans cette conjoncture fortement marquée par la priorité gouvernementale accordée à la refonte du système de santé national conformément aux Hautes Orientations Royales afin d'accompagner les chantiers de la protection sociale et de la généralisation de l'AMO, et par les conclusions et recommandations du rapport sur le nouveau modèle de développement du Royaume qui promeut particulièrement l'amélioration de la gouvernance et la mise en place d'une politique de prévention et de promotion de la santé, une amélioration notable a été soulignée aussi bien au niveau des paramètres de gestion des différents régimes d'AMO, qu'au niveau de la qualité de prise en charge des assurés AMO et de leurs ayants droits.

Dans ce sens, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), sous l'égide du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, et conformément à ses missions de régulation et d'encadrement technique fixées au niveau de l'article 59 de la loi n°65-00, et afin d'accompagner cette dynamique, a procédé, à l'élaboration d'une série de protocoles thérapeutiques, diffusés auprès de la communauté médicale, des institutions concernées et des intervenants dans le domaine de la santé, et ce, dans un souci d'amélioration des conditions d'accès aux soins aux assurés AMO et de maîtrise médicalisée des dépenses du système.

Cette action s'inscrit également dans le cadre la convention de partenariat signée entre le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM) et le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) relative à l'élaboration et la diffusion des protocoles thérapeutiques. Elle ambitionne, entre autres, à harmoniser les pratiques médicales, à organiser l'arsenal diagnostic et thérapeutique nécessaire à la prise en charge adéquate des malades, et à encadrer l'exercice du contrôle médical assigné légalement aux Organismes Gestionnaires de la couverture médicale.



Ces protocoles contribuent, entre autres, à la réussite de l'instauration de parcours coordonnés de soins spécifiques à la prise en charge des pathologies en vue de renforcer la synergie d'action entre les équipes soignantes à différents niveaux, ce qui permettra d'améliorer l'accès aux soins et prestations requises.

Elaborés par un groupe d'experts pluridisciplinaires et multiprofessionnels, ces référentiels ne sont pas figés; ils sont actualisés périodiquement. Il s'agit en effet, d'un processus dynamique et évolutif qui vise essentiellement de faire bénéficier les assurés de l'AMO d'un accès aux soins équitable, de qualité, et dans les meilleures conditions.

Un objectif qui se profile de plus en plus grâce à la mobilisation de l'ensemble des parties prenantes dans une approche institutionnelle et consensuelle privilégiant une Couverture-Santé Universelle (CSU) pérenne et effective comme garante du développement humain de la Nation.

SOMMAIRE

I. Présentation du référentiel A. Introduction

- B. Objet
- C. Contexte
- D. Processus/méthodologie

II. Présentation de la maladie

- A. Définition
- B. Situation épidémiologique
- C. Description clinique
- D. Evolution de la maladie
- E. Génétique, Prévention et dépistage

III. Diagnostic positif et différentiel A. Diagnostic clinique

- B. Diagnostic radiologique C. Confirmation du diagnostic D. Diagnostic différentiel

IV. Recommandations thérapeutiques

- A. Bilan d'extension & Bilan pré thérapeutique B. Carcinomes in situ
 - 1. Chirurgie
 - 2. Radiothérapie
 - 3. Traitements systémique
- C. Carcinomes invasifs
 - 1. Chirurgie
 - 2. Radiothérapie
 - 3. Traitement systémique
- D. Cas particuliers
 - 1. Rechutes
 - 2. Cancers du sein inflammatoire
 - 3. Cancers du sein métastatiques d'emblée
 - 4. Refus de mastectomie
 - 5. Cancers du sein de la femme âgée(oncogériatrie)

- 6. Sarcomesphylloides
- 7. Cancers du sein chez l'homme
- 8. Cancer du sein et grossesse

V. Surveillance

- A. Étapes de prise en charge
- B. Rythme de consultations
- C. Suivi clinique et/ou para clinique D. Suivi des facteurs de risque

VI. Recommandations aux patientes A. Information

- B. Education

VII. Références bibliographiques

VIII. Annexes

- 1. Classification BI-RADS de l'ACR
- 2. Classification TNM 3. Grade SBR
- 4. Etages de Berg
- 5. Abréviations
- 6. Liste des médicaments
- 7. Liste des prestataires concernés par la prise en charge et le suivi 8. Composition du groupe du travail et liste des participants
- 9. Arbres décisionnels

I. PRÉSENTATION DU RÉFÉRENTIEL

A. Introduction

Ce référentiel national de bonnes pratiques en cancérologie (RNBPC) est une mise à jour du projet des Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales : Cancer du sein CIM 10 : C50, CodeANAM : J 040 publié en mars 2013. Il contient des standards de prise en charge des cancers du sein qui sont validés en multidisciplinaire. Le principal objectif est d'aider les professionnels intervenant dans la prise en charge des cancers du sein. Il constitue un outil dont l'utilisation doit s'effectuer en tenant compte des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine.

Il s'agit d'un outil de travail pratique rapportant les derniers consensus et nouveautés de façon continue et fera l'objet d'actualisations régulières.

B. Objet

Ce document comporte les protocoles de prise en charge nationaux marocains du cancer du sein qui sont évolutifs et régulièrement mis à jour en fonction des nouveautés scientifiques. Il n'est pas exhaustif et peut ne pas traiter des situations exceptionnelles.

C. Contexte

La généralisation de l'assurance médicale obligatoire (AMO) au Maroc qui sera effective dès 01 Janvier 2023 nous impose de mettre à jour le référentiel afin d'uniformiser la prise en charge du cancer du sein au Maroc que ça soit sur le plan diagnostique, thérapeutique, suivi et prévention. Et ceux en se basant sur des preuves scientifiques pour assurer la bonne pratique de la médecine.

D. Processus/méthodologie

La convention de partenariat signée le 08 Janvier 2007 entre le Ministère de la Santé, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie et la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), et intégrée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins en tant que partie signataire le 30 Mai 2007, confie à la SMSM et à son conseil d'administration (représentant de l'ensemble des sociétés savantes à caractère national) la mission d'encadrer et de coordonner les travaux des groupes de travail chargés d'élaborer ce référentiel.

Ce référentiel est réalisé par le groupe de travail thématique (GTT) du cancer du sein avec la participation active d'experts des secteurs publics et privés et de sociétés savantes marocaines; de Cancérologie, d'Anatomo-pathologie, de Radiologie et la Société Royale Marocaine de Gynécologie Obstétrique sous l'égide de la Société Marocaine des Sciences Médicales.

Dans un premier temps, des rédacteurs ont rédigé les différents chapitres selon leurs spécialités en se basant sur des références bibliographiques et des recommandations de bonne pratique médicale après une recherche bibliographique systématique sur MEDLINE et Cochrane Library des articles rapportant des essais cliniques, les méta analyses en langue françaises et anglaise et durant les 5 dernières années. Les références bibliographiques ont été sur l'échelle de niveaux de preuve de bonnes pratiques.

Grade	Recommandations
A (Niveau d'évidence Ia Ib)	Au moins une étude randomisée contrôlée, littérature de bonne qualité
B (Niveau d'évidence IIa IIb III)	Etudes non randomisées
C (Niveau d'évidence IV)	Comité d'experts et/ou avis d'experts. Abs d'études cliniques de bonne qualité
GPP (Good Practice Point)	Bonnes pratiques, expériences cliniques du groupe de travail

Ce 4^{ème} pose un problème il est faible et surtout du groupe de travail, il existe les méta-analyses, essais phase II, Reel word dat.

Après, plusieurs validations ont été faites pour proposer la dernière version qui elle-même est évolutive dans le temps.

Le pilotage du processus d'élaboration du projet des Référentiels de Bonnes Pratiques Médicales (RBPM) a été réalisé sous l'égide du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale, Pr. Khalid AIT TALEB.

Le comité de pilotage comprend :

- Le Directeur Général de l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), Dr. Khalid LAHLOU : Président
- Le président du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), Dr. Mohammadin BOUBEKRI : Coprésident
- Le président de la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), Dr. My Said AFIF : Coprésident

Le groupe est composé comme suit :

Référentiels nationaux des bonnes pratiques en cancérologie (RNBPC)

Groupe de travail thématique (GTT)

GTT du Cancer du sein	
Coordonnateur	Rapporteur
Mohamed LAGHZAOU	Pr. Sahraoui Souha
laghzaoui.bou.med@gmail.com	sahraouisouga@gmail.com
05 51 33 92 35	06 61 41 88 72

Composition d groupe du travail et liste des participants			
Spécialités	Nom et prénom	Institution/ Ville	Email
Anatomopathologie	Pr Basins El Khannoussi	Institut National d'oncologie, Rabat	drbasma2ster@gmail.com 0668345201
Gynécologie	Pr El Karroumi Mohamed	Centre d'oncologie Mohamed VI, Casablanca	Elltaffounii7@hotmail.com 0665135498
Chirurgie	Pr Hachi Hafid	Institut National d'oncologie, Rabat	hafidhachi@yahoo.fr 0665170196
	Dr Yacer Elalami	NO	yacirelalaini@yahoo.fr 0661390110
Imagerie	Pr Essodegui Fatiha	CHU de Casablanca	essodeguiatifiba1965@gmail.com 0661339492
Radiothérapie	Pr. Souha Sahraoui	Centre d'oncologie Mohamed VI, Casablanca	sahraouisouha@gmail.com 0661418872
Oncologie médicale	Dr. Berrada Narjiss	Secteur privé, Rabat	berradanarjiss@yahoo.fr 0662089049
	Pr Elm'hadi Choukri	Hôpital militaire Mohamed V , (Faculté de Casablanca)	dr.choukrielmhadi@gmail.com
Chirurgie Plastique	Pr Chlihi ABdessamad	CHU de Casablanca	drchlihi@gmail.com 0664099596
Génétique médicale	Pr Elalaoui Chafai Siham	Institut National d'hygiène, Rabat	elalaoui.sc@gmail.com 0662157142
Epidémiologie	Dr Bendahhou Karima	Centre d'oncologie Mohamed VI, Casablanca	bendahhou.karima@gmail.com 0662216013
Médecine Générale	Dr Raji Fatiha	Secteur publique	fatiharaji@gmail.com 0661474260
Mr le Directeur Général de l'ANAM Dr Lahlou Khalid		Mr le Président de la SMSM Dr Afifi My Said	

II. 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

A l'origine de près de 685000 décès en 2020 (1), le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Son incidence ne cesse d'augmenter au fil du temps, en raison du vieillissement des populations et de l'augmentation des prévalences des différents facteurs de risque, atteignant ainsi 47,8 pour 100000 femmes dans le monde en 2020 selon le centre international de recherche sur le cancer. Ce taux d'incidence standardisé sur l'âge correspond à un nombre de nouveaux cas estimé à environ 2,26 millions pour la même année. Ces indicateurs permettent ainsi de classer le cancer du sein au premier rang, en termes de fréquence parmi tous les cancers de la femme et au cinquième rang en termes de mortalité après le cancer du poumon, le cancer colorectal, le cancer du foie et celui de l'estomac (2).

Il est à noter que l'incidence et la mortalité par cancer du sein diffèrent d'un pays à l'autre. Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés dans les pays développés liés à l'existence de politique de dépistage dans ces pays. Contrairement aux taux de mortalité les plus élevés qui sont observés dans les pays à revenu faibles ou en voie de développement (3, 4).

Au Maroc, le cancer du sein est observé à une proportion de 38,1% de tous les cancers de la femme selon le registre des cancers du Grand Casablanca. Son incidence brute est de 51,2 pour 100000 femmes, soit un nombre de nouveaux cas de 9424 estimé au Maroc en 2022. Environ 4% des femmes marocaines développeront un cancer du sein avant l'âge de 65 ans (5).

C. Description clinique

Le cancer du sein peut être diagnostiqué au stade infra clinique ou cliniquement décelable.

1. 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 ou d'une consultation chez un médecin généraliste.

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 :

- Modifications cutanées
- Rétraction du mamelon
- Ombilication du mamelon
- Eczématisation du mamelon
- Augmentation du volume du sein ou inflammation du sein
- Galactorrhée ou galactorragie
- Abscess du sein
- Adénopathie axillaire
- Métastase révélatrice
- 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 o Siège
- Taille
- Consistance
- Fixité par rapport au plan profond
- Fixité par rapport au plan superficiel
- Examen du mamelon
- Recherche d'une galactorrhée unilatérale uni pore
- Recherche d'une galactorragie unilatérale uni pore
- Examen des aires ganglionnaires o Aires axillaires
- Aires sus claviculaires

d. Examengénéral

L'examen général recherche des signes évoquant une métastase pulmonaire, tels qu'une pleurésie, une métastase hépatique ou carcinose péritonéale, une ascite ou des signes de localisation neurologiques

e. Diagnostic différentiel

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

- Nodule du sein

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

- Ulcération

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

- Inflammation

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

2. Cancer du sein infraclinique

Le cancer du sein infraclinique correspond aux cas où l'examen clinique des seins est normal alors qu'il existe un cancer du sein qui est révélé par les examens paracliniques notamment mammographie et/ou échographie mammaire ou imagerie par résonance magnétique mammaire (IRM).

D. Evolution de la maladie

L'évolution du cancer du sein sans traitement 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. Génétique, Prévention et dépistage

1. Génétique

Les recommandations formulées dans ce référentiel sont susceptibles d'évoluer dans les années à venir avec l'avancée des connaissances scientifiques en termes de génétique, d'identification de nouveaux gènes, de nouveaux mécanismes et, avec la caractérisation de facteurs modificateurs, génétiques ou non, modifiant le risque génétique et par conséquent la conduite à tenir pour chaque patient.

a. Définition et contexte :

La consultation d'oncogénétique sert à déterminer si les cancers qui se répètent dans une même famille, ou apparus à un âge jeune, sont dus au hasard ou à un

risque génétique, on parle alors de prédisposition héréditaire au cancer.

En effet, 5 à 10% des cancers du sein s'inscrivent dans le cadre de syndromes héréditaires résultant de prédispositions liées à un seul gène et associées à un risque oncologique élevé. Cela est dû à la présence d'une mutation germinale au sein d'un gène présent, dans toutes les cellules de l'organisme, et transmissible à la descendance. Ces situations nécessitent une surveillance et un suivi personnalisés.

Les buts de cette consultation d'oncogénétique sont :

- a) Transmettre une information élémentaire et simplifiée aux patients sur les notions de cancer, génétique et hérédité ;
- b) Évaluer la probabilité de la présence d'une prédisposition génétique au cancer du sein dans la famille ;
- c) Proposer le test génétique adapté à chaque patient ;
- d) Adapter la prise en charge et le suivi du patient selon les résultats de l'analyse génétique.

b. Indications de consultation d'oncogénétique :

Dans les cas de cancer du sein, une consultation d'oncogénétique est indiquée dans les cas suivants :

1. Trois sujets atteints de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentés de premier ou second degré.
2. Deux cas de cancer du sein chez des apparentés de premier ou second degré, si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45 ans.
3. Cancer du sein avant 41 ans.
4. Cancer du sein triple négatif quel que soit l'âge.
5. Cancer du sein bilatéral, ou multifocal.
6. Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.
7. Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré. 8. Cancer du sein et cancer du pancréas chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré. 9. Cancer du sein et cancer de la prostate chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré.
10. Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (Mutations du gène PTEN), syndrome de Li Fraumeni (Mutations du gène TP53), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (Mutations du gène CDH1).
11. Pour toute autre famille à caractère particulier (différents cancers familiaux), ou de tumeurs primitives multiples, il est nécessaire de prendre l'avis préalable de l'oncogénéticien.
12. Identification d'une mutation tumorale (somatique) du gène BRCA1 ou BRCA2 (ovaire, sein ou autre localisation).

13. Identification au niveau tumoral (somatique), d'un variant délétère d'un autre gène de prédisposition (autre que BRCA1 ou BRCA2), contacter le généticien pour un avis.
14. En cas de mutation germinale (en rapport avec une prédisposition héréditaire au cancer) déjà identifiée chez un apparenté de premier ou second degré.
15. Une consultation d'oncogénétique est recommandée en urgence, quel que soit l'âge, avec rendu du résultat adapté à la situation devant toute situation dont l'analyse génétique peut orienter le traitement du cancer :
- Au moment du primo-traitement : en cas de chirurgie : pour discuter mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation. En effet, l'identification d'une mutation germinale TP53 ferait éviter ou limiter la radiothérapie en faisant le choix d'un traitement non conservateur.
 - En situation métastatique : Afin de poser l'indication ou pas de prescription d'un inhibiteur de PARP.
 - Entraînement adjuvant, par les inhibiteurs de PARP, en cas de cancer du sein HER2 négatif.

Tableau I : Indications de la consultation d'oncogénétique selon les différentes situations.

Situation	Indications de consultation d'oncogénétique
Histoire familiale	- 3 sujets atteints de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentés de 1^{er} ou 2^{ème} degré. - 2 cas de cancer du sein chez des apparentés de 1^{er} ou 2^{ème} degré, si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45 ans. - Cancer du sein et cancer d'ovaire chez des apparentés du 1^{er} degré ou 2^{ème} degré. - Cancer du sein et cancer du pancréas chez des apparentés du 1^{er} degré ou 2^{ème} degré. - Cancer du sein et cancer de prostate chez des apparentés du 1^{er} degré ou 2^{ème} degré. - En cas de mutation germinale (en rapport avec une prédisposition héréditaire au cancer) déjà identifiée chez un apparenté de 1^{er} ou 2^{ème} degré.
Cas isolé	- Cancer du sein avant 41 ans. - Cancer du sein triple négatif quel que soit l'âge. - Cancer du sein bilatéral, ou multifocal. - Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.
Situations particulières	- Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (Mutations du gène PTEN), syndrome de Li Fraumeni (Mutations du gène TP53), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (Mutations du gène CDH1). - Pour toute autre famille à caractère particulier (différents cancers familiaux), ou de tumeurs primitives multiples, il est nécessaire de prendre l'avis préalable de l'oncogénéticien.

Mutation somatique identifiée	- Identification d'une mutation tumorale (somatique) du gène BRCA1 ou BRCA2 (Ovaire, sein ou autre localisation). - Identification au niveau tumoral (somatique), d'un variant délétère d'un autre gène de prédisposition (autre que BRCA1 ou BRCA2), contacter le généticien pour avis.
En urgence	Consultation d'oncogénétique recommandée en urgence, quel que soit l'âge, devant toute situation dont l'analyse génétique peut orienter le traitement du cancer : - Au moment du primo-traitement : en cas de chirurgie, pour discuter mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation (à titre d'exemple : mutation germinale TP53 ferait éviter ou limiter la radiothérapie en faisant le choix d'un traitement non conservateur). - En situation métastatique : Afin de poser l'indication ou pas de prescription d'inhibiteur de PARP. - En traitement adjuvant, par les inhibiteurs de PARP, en cas de cancer du sein HER2 négatif.

c. Analyse génétique germinale :

En vue de cette consultation d'oncogénétique, et en fonction de critères généalogiques, cliniques, paracliniques, et de certaines caractéristiques tumorales, une analyse génétique germinale visant à identifier une prédisposition génétique au cancer est prescrite.

Cette analyse est précédée par une information complète sur les modalités, les limites et les implications de cette analyse génétique et sur les bénéfices et les inconvénients pouvant résulter d'une telle démarche.

Le test génétique doit être réalisé chez la personne de la famille considérée par l'oncogénéticien comme le meilleur sujet, autrement appelée « cas index », par simple prise de sang.

Plusieurs types d'analyse génétique peuvent être proposés par le généticien, selon les données d'arbre généalogique, les données cliniques, paracliniques et épidémiologiques :

Recherche de mutation récurrente au niveau des gènes BRCA1 ou BRCA2 (Laarabi et al., 2017), par séquençage Sanger.

Recherche de mutation familiale déjà identifiée chez un apparenté, par séquençage Sanger. Recherche de hot spots de gène, par séquençage Sanger.

- Séquençage nouvelle génération (NGS) : plusieurs panels de gènes sont disponibles, et dont l'indication exacte dépend des données de chaque patiente.

Le séquençage nouvelle génération (NGS) permet désormais d'analyser de nombreux gènes simultanément (Moretta et al., 2018). Les panels de gènes les plus fréquemment utilisés à ce jour, sont : panel de gènes BRCA1, BRCA2 et PALB2, panel de 13 gènes identifiés d'utilité clinique : BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, ou panel plus large selon le contexte, et après évaluation de l'oncogénéticien.



Un exome clinique peut être effectué avec réalisation de filtre pour panel virtuel, afin de prodiguer une analyse génétique plus globale selon les données de la patiente.

Il est important de noter, que les connaissances en termes de génétique et de NGS avancent très rapidement, et que de plus en plus de nouveaux panels plus performants sont mis au point régulièrement, permettant des analyses plus efficaces et rapides.

Le résultat de l'analyse génétique sera restitué lors d'une seconde consultation réalisée par le médecin généticien (qu'une mutation ait été identifiée ou pas), afin de discuter de la prise en charge, du suivi, du diagnostic pré-symptomatique chez les apparentés à risque, et de prise en charge thérapeutique (prescription d'inhibiteurs de PARP).

d. Suivi et prise en charge en cas de mutation identifiée :

Les personnes ayant des mutations délétères des gènes BRCA1, BRCA2 et PALB2, TP53 ou d'autres gènes plus rares, sont dit à « risque très élevé » de cancer, et font l'objet de recommandations internationales. En ce qui concerne les autres prédispositions héréditaires au cancer du sein plus rares (CDH1, PTEN, STK11, ...), il est nécessaire de prendre contact avec l'oncogénéticien.

Le suivi des patientes avec cancer du sein et ayant une mutation germinale au niveau du gène BRCA1, BRCA2 ou PALB2 est défini par tranche d'âge :

- 25-29 ans : Le suivi commence 5 ans avant l'âge le plus jeune de cancer dans la famille, ou dès l'âge de 25-30 ans. Ce suivi consiste en un examen clinique des seins tous les 6-12 mois. L'IRM mammaire ou mammographie (si IRM non disponible), à un rythme annuel, est à discuter en fonction de l'histoire familiale en cas de cancer du sein très précoce.
- 30-65 ans : mammographie (selon deux incidences par sein) et IRM mammaire, à un rythme annuel.
- Au-delà de 65 ans : mammographie annuelle, et examen clinique annuel.

La mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle est proposée à la patiente. Le rapport bénéfice/risque est meilleur entre l'âge de 30 et 65 ans. La mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte de mutation du gène TP53.

Une annexeomie est recommandée à la patiente dès l'âge de 35-40 ans ou après accomplissement du projet parental, en cas de mutation de BRCA1 ou BRCA2, car elle accroît également le risque de développer un cancer des annexes, plus élevé encore et plus précoce en cas de mutation de BRCA1.

Pour les patientes, qui ne souhaitent bénéficier d'une annexeomie, une surveillance annuelle des annexes est proposée se basant sur une échographie transvaginale et un dosage de CA-125 (bénéfice discutable), à un rythme annuel.

e. Suivi et prise en charge en cas d'absence de mutation :

En cas d'absence de mutation identifiée, cela ne signifie pas qu'il n'y a pas de prédisposition héréditaire au cancer du sein. Selon les différentes données familiales, l'oncogénéticien proposera quand même une surveillance adaptée. Elles devront bénéficier d'une IRM mammaire et mammographie tous les ans dès l'âge de 30 ans, selon l'histoire familiale.

Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, et après évaluation par l'oncogénéticien, un suivi des ovaires, voire une annexeomie peut être proposée, lors de décision prise au cours de RCP.

f. Diagnostic pré-symptomatique et prise en charge des apparentés :

En cas de mutation délétère identifiée chez la patiente, il lui est proposé de partager cette information avec ses apparentés à risque et de leur recommander une consultation d'oncogénétique en vue d'un diagnostic pré-symptomatique.

Ce diagnostic pré-symptomatique est défini par la possibilité pour une personne saine à risque de développer un cancer, de connaître son statut avec un test génétique. Cette analyse est effectuée à la recherche de la mutation familiale délétère déjà identifiée.

Si la personne testée n'a pas hérité de la mutation familiale, son risque tumoral rejoint celui de la population générale. Si la mutation est retrouvée, une prise en charge adaptée au risque tumoral élevé est alors proposée.

NB : Il est important de noter que le diagnostic pré-symptomatique ne peut être effectué en l'absence de mutation délétère identifiée chez un membre de la famille présentant un cancer.

Pour les femmes saines porteuses de mutation BRCA1 ou BRCA2, il est recommandé :

- Examen des seins mensuel est proposé dès l'âge de 18 ans, et un examen clinique des seins annuel dès l'âge de 25 ans.
- Entre 25 et 29 ans, la femme devrait bénéficier d'une IRM mammaire annuelle ou mammographie annuelle (si IRM mammaire non disponible).
- Entre l'âge de 30 et 75 ans, une IRM mammaire et mammographie annuelle devront être effectuées, ou seulement mammographie annuelle au-delà de 65 ans.

En cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 chez une femme indemne, la mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle, est proposée. Le rapport bénéfice/risque est maximum entre 30-65 ans.

Une annexeomie est également recommandée à la femme dès l'âge de 35-40 ans ou après accomplissement du projet parental.

Pour les patientes, qui ne souhaitent pas bénéficier d'une annexeomie, une surveillance annuelle des annexes est proposée se basant sur une échographie transvaginale et un dosage de CA-125 (bénéfice discutable), à un rythme annuel.

Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, en l'absence de mutation délétère identifiée dans la famille, et après évaluation par l'oncogénéticien, un suivi des ovaires, voire une annexectomie peut être proposée, après décision en RCP.

Tableau II : Suivi mammaire des femmes avec mutation germinale BRCA1/2, PALB2, ou à «risque très élevé » de cancer (en l'absence de mutation identifiée).

Âge		25-29 ans	30-65 ans	Au-delà de 65 ans
Mutation BRCA1/BRCA2/ PALB2	Patiente	- Suivi commence 5 ans avant l'âge le plus jeune de cancer dans la famille, ou dès l'âge de 25-30 ans. - Suivi consiste en un examen clinique des seins tous les 6-12 mois. - IRM mammaire ou mammographie (si IRM non disponible), à un rythme annuel, est à discuter en fonction de l'histoire familiale en cas de cancer du sein très précoce.	Mammographie (selon deux incidences par sein) et IRM mammaire, à un rythme annuel.	Mammographie annuelle, et examen clinique annuel.
	Indemne	-Examen des seins mensuel est proposé dès l'âge de 18 ans, et examen clinique des seins annuel dès l'âge de 25 ans. -Entre 25 et 29 ans, IRM mammaire annuelle ou mammographie annuelle (si IRM mammaire non disponible).	-Entre l'âge de 30 et 75 ans, IRM mammaire et mammographie annuelles, ou seulement mammographie annuelle au-delà de 65 ans.	
Mutations dans autres gènes de prédisposition génétique au cancer	Patiente ou Indemne	Suivi à valider après consultation d'oncogénétique		

Pas de mutation germinale identifiée mais famille estimée par oncogénéticien comme «à risque très élevé»	Patiente ou Indemne	- IRM mammaire et mammographie tous les ans dès l'âge de 30 ans, selon l'histoire familiale. - Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, et après évaluation par l'oncogénéticien, un suivi des ovaires, voire une annexectomie peut être proposée, lors de décision prise au cours de RCP.
--	---------------------	--

Tableau III : Prévention chirurgicale des femmes avec mutation germinale BRCA1/2, PALB2, ou à « risque très élevé » de cancer (en l'absence de mutation identifiée).

Chirurgie		Mastectomie prophylactique	Annexectomie prophylactique
Mutation BRCA1/BRCA2/ PALB2	Patiente	- Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle proposée à la patiente. - Rapport bénéfice/risque est meilleur entre l'âge de 30 et 65 ans.	- Annexectomie recommandée à la patiente dès l'âge de 35-40 ans ou après accomplissement du projet parental. - Pour patientes, ne souhaitant pas bénéficier d'annexectomie, une surveillance annuelle des annexes est proposée : échographie transvaginale et dosage de CA-125 (bénéfice discutable), à un rythme annuel.
	Indemne	- Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle, est proposée. - Rapport bénéfice/risque est maximum entre 30-65 ans. Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, en l'absence de mutation délétère identifiée dans la famille, et après évaluation par l'oncogénéticien, un suivi des ovaires, voire une annexectomie peut être proposée, après décision en RCP.	- Annexectomie recommandée à la patiente dès l'âge de 35-40 ans ou après accomplissement du projet parental. - Pour patientes, ne souhaitant pas bénéficier d'annexectomie, une surveillance annuelle des annexes est proposée : échographie transvaginale et dosage de CA-125 (bénéfice discutable), à un rythme annuel.
TP53	Patiente	Mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte de mutation du gène TP53.	
Mutations dans autres gènes de prédisposition héréditaire au cancer	Patiente ou indemne	Chirurgie prophylactique à valider après consultation d'oncogénétique	

Pas de mutation identifiée mais famille estimée par oncogénéticien comme «à risque très élevé»	Patiente	Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, et après évaluation par l'oncogénéticien, un suivi des ovaires, voire une annexectomie peut être proposée, lors de décision prise au cours de RCP.
--	----------	--

2. Prévention

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 :

- 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 prédisposition héréditaire au cancer du sein (voir chapitre oncogénétique)

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

La prévention chirurgicale peut être proposée à des femmes en fonction du contexte, en RCP en incluant un oncogénéticien (voir chapitre génétique).

3. Dépistage

Le cancer du sein est dépistable. Le dépistage consiste à détecter une lésion maligne avant qu'elle ne soit symptomatique.

Il se fait par une mammographie bilatérale avec 2 incidences (oblique externe et cranio-caudale), dont l'interprétation doit être faite par 2 radiologues différents. Le dépistage de masse permet de détecter un signal d'alarme chez la population cible.

Le dépistage est recommandé à partir de 45 ans tous les 2 ans jusqu'à 70 ans. Les lésions élémentaires à rechercher :

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

Recommandations

Le dépistage du cancer du sein doit commencer dès l'âge de 45 ans et jusqu'à 70 ans par une mammographie une fois tous les 2 ans, en réalisant 2 incidences (oblique externe et Cranio- caudale).



III. DIAGNOSTIC POSITIF

A. 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.

L'anamnèse doit préciser l'histoire de la maladie et surtout les antécédents personnels de maladie pouvant interférer avec le traitement spécifique (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie ou immunothérapie) ainsi que les antécédents familiaux de cancers du sein. 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 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 fixes ou mobiles et/ou sus claviculaires fixes ou mobiles (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 (Recommandations).

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

B. Diagnostic radiologique

1. Mammographie bilatérale :

- Examen clé de la pathologie mammaire.
- Réalisée en 1ère intention chez la femme dès 30 ans.

a. Indications :

- Diagnostic : en cas de masse palpable ou tout symptôme.

b. Incidences:

- Incidences de base : face et oblique bilatérales. En cas d'anomalie à l'évidence maligne, il faut y associer un profil strict du côté atteint pour situer l'anomalie.
- Si foyer de micro calcifications : clichés localisés agrandis de face et de profil (pour une meilleure analyse de la morphologie des microcalcifications et une meilleure estimation de la taille du foyer). -Si opacité : clichés localisés +/- agrandis
- Si désorganisation architecturale : clichés centrés avec compression localisée.

- La compression mammaire est nécessaire pour que le maximum du parenchyme mammaire soit exploré et pour réduire les doses d'irradiation et les artéfacts de mouvement.
- Les clichés doivent être bien identifiés, bien centrés, correctement exposés.
- Le mamelon est parallèle au Potter, les seins bien tirés, la graisse rétro-glandulaire bien visible et le muscle pectoral en bordure de champ.
- Les conditions de lecture optimales sont nécessaires : pièce sombre, négatoscope puissant, utilisation des loupes.
- Limites : seins denses mieux étudiés en échographie (intérêt mammographie/échographie).
- Option = Tomosynthèse : Technique d'imagerie 3D du sein permettant caractérisation et localisation lésionnelle par l'affranchissement des superpositions.

2. Echographie mammaire bilatérale du couple une meilleure

- Une échographie mammaire est souvent réalisée en complément d'une mammographie. Elle est utile pour voir la nature liquide ou solide des nodules palpés ou découverts sur la mammographie.
- Indications :
 - Masse palpable mammographiquement occulte
 - Evaluation de masse suspecte cliniquement chez des femmes < 30 ans
 - Aide à la caractérisation d'anomalies mammographiques
 - Guidage de procédures interventionnelles (micro-biopsies et cytoponction pour ganglion suspect)
- Les performances de l'échographie ont été améliorées par les échographes de haute résolution et l'utilisation de sondes haute fréquence.
- Mesure de la lésion (3 axes), localisation selon le rayon horaire, la distance au mamelon et la profondeur, la distance entre les bords externes des différentes lésions en cas de multi-focalités.
- Limites : seins totalement graisseux, micro-calcifications, adénopathies de la chaîne mammaire interne.
- Recherche de ganglions suspects (palpables ou critères échographiques): disparition ou caractère excentré du hile, caractère hypoéchogène du cortex, épaissement du cortex >3 mm diffus ou nodulaire, forme ronde du ganglion, vascularisation corticale en mode Doppler) axillaires, sus-claviculaires et de la chaîne mammaire interne notamment pour les lésions internes en regard des 3 premiers espaces intercostaux. On précisera le nombre de ganglions suspects, et ils seront ponctionnés ou biopsiés dans le même temps que la lésion mammaire primitive afin d'éviter les éventuelles modifications morphologiques ganglionnaires réactionnelles au décours d'une biopsie mammaire.

3. IRM mammaire :

Représente une grande avancée dans la prise en charge des lésions mammaires. i.
Indications : détection, caractérisation, bilan d'extension, suivi :

- Suspicion de tumeur :
- Discordance radio-clinique
- Sein inflammatoire sans lésion identifiée en imagerie
- Asymétrie franche de densité ou anomalie mammographique visible sur une seule incidence et échographie normale afin de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion et d'en préciser la topographie
- Adénopathie axillaire évoquant une origine mammaire sans lésion primitive retrouvée

sur mammographie/échographie mammaire.

- Tumeur connue : Indication du bilan d'extension local par IRM mammaire
- âge < 40 ans,
- Mutation germinale,
- Très haut risque familial (voir consultation oncogénétique), -Cancer lobulaire infiltrant,
- Maladie de Paget du mamelon
- Discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre la clinique et/ ou la mammographie et/ou l'échographie impactant l'acte chirurgical.
- Chirurgie avec oncoplastie programmée
- Traitement néoadjuvant
- Au cas par cas dans d'autres contextes cliniques (avis pluridisciplinaire) 4. Angio-mammographie double énergie :
- Nouvelle technique combinant mammographie et injection de produit de contraste iodé par voie intraveineuse, permet d'avoir une information morphologique et fonctionnelle. -L'angio-mammographie est indiquée en cas de contre-indication à l'IRM ou en cas d'accessibilité limitée à l'IRM.

5. Conclusion du bilan avec synthèse des différentes modalités d'imagerie :

- La conclusion du bilan d'imagerie doit comporter la catégorie d'évaluation ACR BIRADS, pour chaque sein.
- La classification doit figurer dans chaque technique (bilan mammographique / échographie, IRM, tomosynthèse et angio-mammographie).
- Mentionner dans le dernier bilan avant prélèvement l'ACR global le plus péjoratif.

6. Imagerie interventionnelle : Techniques de prélèvements : a. Prélèvements mammaires permettent :

D'avoir une preuve histologique en cas de lésion suspecte de malignité.

De sélectionner les patients éligibles à un traitement systémique néo-adjuvant.

De confirmer une récurrence de cancer du sein traité.

D'éviter l'intervention chirurgicale en cas de lésion bénigne.

La cytoponction est réservée aux lésions kystiques, cependant les décisions thérapeutiques ne sont prises que sur la base des données histopathologiques des biopsies.

Quatre modalités :

• Micro-biopsie :

Elle peut être guidée par la palpation ou par l'échographie

Le guidage par échographie est l'option préférée.

Réalise des prélèvements avec des trocars de 14, 16 et 18 Gauge.

Macro biopsies stéréotaxiques digitalisées ou sous échographie :

En cas de lésion de petite taille invisible en échographie, de micro-calcification ou de discordance des résultats de la micro-biopsie.

Prélèvements effectués avec un trocart de calibre plus gros de 11 ou 8 Gauge.

Biopsie sous IRM

Rehaussement suspect détecté en IRM non retrouvé sur l'imagerie conventionnelle même après l'échographie de second look.

- Les indications de macrobiopsie sous IRM sont décidées lors de réunions multidisciplinaires.
- Exérèse chirurgicale guidée par repérage préopératoire (par harpon) avec vérification sur pièce opératoire par mammographie et/ou par échographie : uniquement pour les foyers de microcalcifications et des lésions infra-cliniques hautement suspectes de malignité.
- Repérage des lésions infracliniques soit pour biopsie ou pour exérèse chirurgicale sous mise en place d'un harpon sous échographie ou sous mammographie puis vérification radiologique de la biopsie d'exérèse

b. Prélèvements ganglionnaires axillaires:

- i. Lorsqu'une adénopathie est suspecte, la cytoponction ou la microbiopsie avec ou sans guidage échographique permettent d'affirmer le diagnostic de métastase ganglionnaire.
- ii. La microbiopsie est à privilégier pour les récurrences, elle permet de confirmer la rechute et de déterminer le profil biologique.

c. Pose de clip :

- Par voie percutané sous guidage échographique ou mammographique pour les lésions mammaires et les adénopathies axillaires
- Indications : Avant tout traitement néo-adjuvant

Recommandations

Le couple mammo-échographie est le bilan de diagnostic et de l'extension locorégionale de choix. L'IRM mammaire n'est pas systématique. Elle a des indications précises. Un diagnostic histo-pathologique est indispensable avant la prise en charge thérapeutique sauf situations particulières (voir plus haut)

C. Confirmation du diagnostic :

1. Phases pré-analytique

L'étape pré-analytique doit répondre aux recommandations en vigueur pour permettre un diagnostic histologique fiable et une évaluation correcte des facteurs pronostiques et prédictifs et théranostiques du cancer.

Toutes les étapes de la phase pré-analytique doivent être tracées, standardisées et validées

a. Durée d'ischémie froide :

Le temps d'ischémie froide doit être maîtrisé en collaboration avec les préleveurs. Ce temps doit être à moins d'1 heure. Si le délai est impossible à respecter, il est préférable de conserver à 4°C et/ou sous vide <72h.

b. Fixation :

Le fixateur recommandé est le formol neutre tamponné 4%, avec un volume de formol utilisé 10 à 20 fois le volume de la pièce à fixer.

c. Durée de fixation :

Une durée de fixation d'un minimum de 6 heures à 8 heures pour les biopsies et de 48 heures pour les pièces opératoires

d. Décalcification :

Utiliser les méthodes douces en favorisant les acides faibles (acide formique) ou les chélateurs de calcium (EDTA).

e. Toutes les étapes techniques doivent répondre aux bonnes pratiques en vigueur.

2. Prise en charge des prélèvements

a. Les Biopsies

- Microbiopsie
- Macrobiopsie sous stéréotaxie
- Radiographie des carottes biopsiques si calcifications
- Recherche des lésions associées aux microcalcifications

- Identification de l'ensemble des lésions présentes
- Cytologie et/ou micro-biopsie de ganglions lymphatique axillaire avant traitement :

Confirmer ou non la présence d'une localisation métastatique au sein du ganglion lymphatique

b. Examen extemporané

- La microbiopsie diagnostique est le gold standard
- Indications examen extemporané :
- Discordance radio-histologique sur la biopsie pour redresser le diagnostic
- Berges d'exérèse pour un traitement conservateur (en mm)
- Recoupes chirurgicales
- Ganglions sentinelles : cytologie extemporanée préférée
- Contre-Indications examen extemporané :
- Tumeur de taille moins de 10 mm
- Lésion papillaire diagnostiquée sur microbiopsie - Microcalcifications

c. Pièces opératoires Tumorectomie

- Nombre et taille des lésions en mm (2 plus grandes dimensions),
- Distance entre les lésions
- Prélèvement des marges profondes et superficielles encrées
- Prélèvement des marges latérales encrées

Mastectomie

- Nombre et taille des lésions en mm (2 plus grandes dimensions)
- Localisations et distance des lésions
- Distance des lésions par rapport aux berges
- Prélèvements sériés sur le mamelon et la région rétromamelonnaire

Foyer de microcalcifications

- Radiographie de la pièce
- Prélèvement des tranches frontales ou sagittales sériées

Pièces post traitements néo-adjuvants

- Tumeur palpable résiduelle : description idem pièce de tumorectomie
- Aucune lésion tumorale visible (chercher le clip, une cicatrice fibreuse, une zone déprimée) : Prélèvement de tranches sériées (cartographier les lésions) Curage axillaire

- Inclusion séparée de chaque ganglion
- 6 ganglions.

Ganglion sentinelle

- Décrire le nombre de ganglions lymphatiques
- Inclusion en totalité en Coupes sériées de 2 mm d'épaisseur

3. Examenhisto-pathologique

- Le nombre du (des) foyers carcinomateux infiltrant (caractère multifocal, multicentrique)
- Le type histologique du carcinome infiltrant selon la classification OMS des tumeurs du sein en vigueur (voir annexe)
- Le grading du carcinome infiltrant selon Elston-Ellis (les 3 indices sont au minimum décrits dans le texte histologique l'architecture, l'anisocaryose, l'index mitotique/mm2)
- La présence ou non d'une composante de carcinome in situ significative associée, son grade nucléaire et son architecture
- Pourcentage de composante intracanalair (de haut grade) pour les pièces opératoires - La présence d'embolies lympho-vasculaires
- L'estimation du stroma et de l'infiltrat inflammatoire (TILs) en pourcentage selon les recommandations en vigueur
- Etat des limites d'exérèse latérales, superficielle et profonde
- Etat des recoups chirurgicales
- pTNM selon la classification en vigueur (voir annexe)
- Evaluation de la réponse post traitement néoadjuvant (sur la tumeur et les ganglions lymphatiques) selon les classifications de Sataloff, Chevalier, et le RCB (residual cancer burden)

4. Examen immunohistochimique et hybridation in situ

- Le statut des récepteurs hormonaux répondu selon les recommandations ASCO/CAP 2020 :
 - Etude des récepteurs à l'œstrogène (RE) et à la progestérone (RP)
 - Etude immunohistochimique par des clones validés avec une préférence pour les anticorps prêts à l'emploi
 - Lecture: pourcentage et intensité (1 à 3) à indiquer de façon systématique
 - Seuil à considérer :
 - o <1% : Négatif o >1% : Positif :
 - si entre 10 et 100% : POSITIF

- Si entre 1 et 10% : POSITIF FAIBLE* (Possible efficacité de l'hormonothérapie mais preuves limitées).

- Réalisés systématiquement pour tout cancer infiltrant
- Réalisés systématiquement pour les rechutes
- Le statut HER2 répondu selon les recommandations ASCO 2018
- Etude immunohistochimique première
- Lecture : intensité et %,
 - Systématique pour tous les cancers infiltrants et rechutes
 - Score 0 : Pas de marquage ou marquage faible incomplet de <10%.
 - Score 1+ : Marquage faible complet ou incomplet de >10%.
 - Score 2+ : Marquage complet* modéré de >10% ou fort <10%. *A l'exception de forme particulière (micro-papillaire)
 - Score 3+ : Marquage fort et complet de >10%.
- Cut off (toutes catégories confondues) : 10%
- Étude par technique d'Hybridation In situ.

Toutes les techniques d'hybridation in situ sont concordantes (FISH, CISH, SISH)

Indications : score 2+ et cas hétérogènes en IHC

- Méthode : sonde HER2 et centromère chr. 17
- Lecture : nombre de spots sur au moins 20 cellules Résultat (recommandation ASCO/CAP 2018 et GEPICs 2021)
- Les recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'His double sonde en 5 groupes

o Le groupe 1 (Signaux HER2 ≥ 4 , Ratio ≥ 2) et le groupe 5 (Signaux HER2 < 4, Ratio<2) représentent 95% des résultats et leur interprétation est sans équivoque

- o Le groupe 1 : HER2 positif
- o Le groupe 5 : HER2 négatif
- o Le groupe 2 (Signaux HER2 < 4, Ratio ≥ 2)
- o Le groupe 3 (Signaux HER2 ≥ 6 , Ratio<2)
- o Le groupe 4 ($4 \leq$ Signaux HER2 < 6, ratio HER2/CEP17 < 2) ne représentent que 5% des résultats mais constituent en fait la majorité des situations d'interprétation problématique.
- o Ce sont ces groupes 2, 3, 4 qui nécessitent une confrontation à l'immunohistochimie pour déterminer le statut HER2, ce qui est nouveau par rapport aux recommandations ASCO/CAP de 2013.

- Les conclusions après analyse des scores 2+ par hybridation in situ :
 - o HER2 négatif : absence de surexpression (scores 0)
 - o HER2 low : Expression faible à modérée (1+ et 2+ non amplifiés)
 - o HER2 positif : surexpression forte (score 3+ et 2+ amplifiés)
- L'étude de l'index de prolifération Ki67
 - o Peut être réalisé de manière systématique ou à la demande d'oncologue
 - o Marquage nucléaire - Toute intensité
 - o Recommandations de l'ASCO/CAP 2021 : ki67 <10% faible, ki67 >30% élevé
 - o Les Cut off les plus utilisés 14% et 20%
 - o Entre 14% et 20%, la décision dépend des autres facteurs pronostiques et sera prise en RCP

NB : la quantification des récepteurs hormonaux, HER2 et Ki67 peut être calculée d'une manière quantitative sur des plateformes utilisant l'intelligence artificielle (approuvée par FDA)

5. La classification moléculaire

L'extrapolation de la classification moléculaire intrinsèque se fait par étude immunohistochimique selon 04 classes moléculaires.

La classe histomoléculaire doit être indiquée sur tous les comptes rendus de cancers du sein.

Sous type intrinsèque	Critères clinico pathologiques
Luminal A	« Luminal A like » RE positif HER2 négatif Ki67 bas RP élevé
Luminal B	« Luminal B like » (HER2 négatif) RE positif HER2 négatif Ki67 haut ou RP bas « Luminal B like » (HER2 positif) RE positif HER2 positif quelque soit le Ki67 et RP
HER2	« HER2 positif » non luminal HER2 positif RE et RP négatifs
Triple négatif	RE et RP négatifs HER2 négatif

6. Les signatures génomiques

Les signatures génomiques sont recommandées dans les situations pronostiques intermédiaires :

Cancer du sein localisé RE+ Her2 négatif avec : Grade 2, tumeur pT2 N0/N1mi, pN1 (1-3N+)

Plusieurs signatures peuvent être utilisées. Deux ont un niveau de preuve IA. Aucune n'a l'AMM au Maroc

- OncotypeDX

- o Option RH+ Her2- N- : Oncotype est capable d'identifier une population de très faible risque ne tirant pas de bénéfice de la chimiothérapie
- o Option RH+ HER2- N+ 1-3 ganglions (pN1) chez la femme ménopausée : identification d'une population de faible risque (RS<25) ne nécessitant pas de chimiothérapie, sur des données de rechute métastatique à 5 ans

- Mammaprint

Permet d'identifier une population de faible risque génomique pour laquelle l'abstention de chimiothérapie est associée à risque de rechute sans métastases à 5 ans > 92%

7. Les carcinomes mammaires dit de "bon pronostic" a) Le carcinome tubuleux

Il représente 1,6 % des carcinomes invasifs, particulièrement chez les femmes ménopausées. Histologiquement, c'est un carcinome invasif de bas grade, composé essentiellement de structures tubulaires (plus de 90%), tapissées d'une seule couche cellulaire.

Le carcinome tubulaire est souvent positif pour les récepteurs oestrogéniques et progestéroniques. Il n'exprime pas le HER2. Le ki67 est généralement inférieur à 10%.

b) Le carcinome cribriforme

Il représente 0,4 % des carcinomes invasifs, avec une médiane d'âge de 63 ans.

Histologiquement, c'est un carcinome invasif de bas grade, composé essentiellement de massifs cribriformes, rappelant le carcinome intra-canalair d'architecture cribriforme, au sein d'un stroma desmoplastique. Le carcinome cribriforme est également positif pour les récepteurs oestrogéniques (95%-100%) et progestéroniques (69%-89%). Il n'exprime pas le HER2 (94%).

c) Le carcinome mucineux :

Il représente 2 % des carcinomes invasifs. La médiane d'âge est de 71 ans.

Microscopiquement, il est caractérisé par la présence d'amas cellulaires au sein de larges flaques de mucine, représentant plus de 90% de la tumeur. Les cellules tumorales sont dotées d'atypies légères à modérées. Les récepteurs oestrogéniques et progestéroniques sont souvent exprimés.



d) Le carcinome adénoïdekystique :

Relativement rare, il fait partie des tumeurs de type glande salivaire.

Histologiquement, il est composé de cellules épithéliales et myoépithéliales, disposées en tubes, en massifs cribriiformes et solides, avec production de matrice basophile et de matériel de type membrane basale. Il est souvent associé à la fusion MYB-NFIB. Il n'exprime pas les récepteurs oestrogéniques et progestéroniques. L'HER2 n'est pas amplifié.

e) Le Carcinome sécrétoire :

Carcinome rare, initialement décrit chez la femme jeune mais pouvant survenir à tout âge (âge médian est de 53 ans). Il est composé par cellules tumorales dotées de vacuoles sécrétoires intra- cytoplasmiques, associées à des sécrétions éosinophiles extracellulaires. Sur le plan moléculaire, le carcinome sécrétoire est caractérisé par la fusion ETV6-NTRK3.

Le carcinome sécrétoire fait partie également des carcinomes « triple négatif » dont l'évolution est indolente.

f) Le Carcinome à cellules hautes et à polarité inversée :

Nouvelle entité intégrée dans la classification OMS 2019 des tumeurs mammaires.

Rarissime, la moyenne d'âge des cas décrits est de 64 ans.

Histologiquement, c'est une prolifération d'architecture papillaire et papillaire solide. Les cellules y sont cylindriques hautes, à polarité nucléaire inversée. Sur le plan moléculaire, il est souvent associé à une mutation IDH2. Ce carcinome est également de phénotype triple négatif.

g) Carcinome de type non spécifique (CI-TNS) avec pattern médullaire :

Terminologie retenue par la classification OMS 2019, remplaçant celle de « carcinome médullaire » ou de « carcinome avec aspects médullaires » (OMS 2012) en raison de la mauvaise reproductibilité des critères diagnostiques et de la reconnaissance de l'implication des TILs dans le bon pronostic de ce type de tumeur. Ces tumeurs sont intégrées au groupe des carcinomes infiltrants TNS riches en lymphocytes. Consultation oncogénétique recommandée si âge de survenue jeune.

h) Carcinomes métaplasiques de bas grade

Regroupent le carcinome adénosquameux de bas grade et le carcinome métaplasique fibromatose-like. En raison de leur bon pronostic, il est nécessaire de les différencier des autres carcinomes métaplasiques.

Le carcinome adénosquameux de bas grade correspond microscopiquement à une prolifération de cellules fusiformes métaplasiques, de nature épithéliale, associée à des petites glandes et des massifs en différenciation épidermoïde.

Le carcinome métaplasique fibromatose-like est composé essentiellement (plus de 95%) de cellules fusiformes pâles, sans atypie cytonucléaire notable, disposées en faisceaux, au sein d'un stroma collagénique dense.

Les carcinomes métaplasiques sont également « triple négatif »

IV. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

A. Bilan d'extension & préthérapeutique

1. Bilan d'extension

Le bilan d'extension loco-régional fait appel à l'examen clinique des seins et des aires ganglionnaires et à la mammographie bilatérale couplée à l'échographie mammaire. L'IRM mammaire est indiquée en cas de carcinome lobulaire, la recherche de la multifocalité et la multicentricité en d'imagerie d'interprétation difficile (densité 3 ou 4), en cas de chimiothérapie

Néoadjuvante dans le cadre du bilan d'extension locorégional et de l'évaluation de la réponse au traitement.

a. Bilan d'extension clinique

L'examen clinique comporte l'examen des seins et des aires ganglionnaires recherche les signes d'extension régionale (adénopathies axillaires, sous et sus claviculaires) et à distance (nodules pariétaux, syndrome pleural, hépatomégalie, douleur osseuse, déficit moteur...)

b. Bilan d'extension paraclinique i. Indications :

Le bilan de première intention comporte trois options. Le choix se fera sur la base de la stadification clinico-radiologique et sur la classification moléculaire.

- Carcinome in situ : Aucun bilan n'est recommandé même en présence d'un contingent micro-invasif.
- Carcinome infiltrant :
 - C/pT3 et T4 quelque soit le N
 - Tout c/pN+ (clinique ou radiologique)
 - Indication d'un traitement systémique néoadjuvant ou adjuvant
 - Triple négatif
 - Her2 positif
 - Signes d'appel cliniques

ii. Moyens :

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste iodé et scintigraphie osseuse.

- IRM hépatique est une option en cas de scanner non concluant ou en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé.
- La radiographie de thorax + échographie abdomino-pelvienne est une option en cas de non accessibilité
- Le TEP-TDM est proposé en cas de traitement néo-adjuvant ou de doute diagnostique sur l'imagerie conventionnelle L'imagerie cérébrale est indiquée en cas de signes d'appel : IRM cérébrale avec injection de produit de contraste est la référence, si non accessibilité ou contre-indication un scanner cérébral avec injection de produit de contraste sera réalisé.
- ACE et CA15/3.

Recommandations

Le bilan d'extension à distance

- TDM Thoraco-abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse
- ou TEP-TDM
- ou à défaut, radiographie de thorax, échographie abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse
- Indications
- Carcinome in situ : Aucun bilan n'est recommandé même en présence d'un contingent micro-invasif.
- Carcinome infiltrant :
 - c/pT3 et T4 quel que soit le N
 - Tout c/pN+ (clinique ou radiologique)
 - Indication d'un traitement systémique néoadjuvant ou adjuvant
 - Triple négatif
 - Her2 positif
 - Signes d'appel cliniques

2. Bilan préthérapeutique :

a. Bilan préopératoire :

Il comporte une consultation préanesthésique avec un bilan habituel.

b. 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).
- Lactate déshydrogénase
- Ionogramme et bilan phospho-calcique.
- Calcémie
- Bilan rénal (urée et créatinine).
- Sérologies virales en fonction du contexte
- Bilan endocrinien et bilan lipidique en fonction des indications

- Électrocardiogramme
- Bilan cardiaque par l'évaluation de la fraction d'Éjection Ventriculaire, Isotopique ou échographique.
- Une ostéodensitométrie chez la femme si une hormonothérapie à base d'antiaromatase est prévue.
- D'autres examens seront demandé en fonction du contexte

Recommandations

Le bilan pré-thérapeutique nécessite un bilan préanesthésique et un bilan préthérapeutique général qui comporte 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 avant la prescription d'antiaromatase.

c. Facteurs pronostiques et prédictifs

c.1. Dans les stades localisés

- Le stade (Taille et atteinte ganglionnaire)
- Le grade SBR +/- Ki67
- Le statut des récepteurs hormonaux (inférieur ou supérieur à 10%)
- Le statut Her2
- La présence d'embols vasculaires
- Les signatures génomiques si disponible (Voir chapitre facteurs pronostics)
- Les données de la plateforme predikUK dans certaines situations (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>.)
- Le statut mutationnel germinale BRCA1/2 (voir chapitre métastases)

c.2. Dans les stades métastatiques

Les décisions thérapeutiques se basent sur les tests théranostiques (mutation germinale ou somatique), avec différents niveaux de preuve.

Facteurs prédictifs	Techniques	Niveau de preuve
Récepteurs hormonaux	Immunohistochimie	I-A
Her2	- Immunohistochimie - Hybridation in situ	I-A
PDL1	Immunohistochimie - Clone SP142, positif si IC _≥ 1% - Clone 22C3, positif si CPS _≥ 10	I-A
BRCA1/BRCA2 (mutation germinale et/ou somatique)	Séquençage nouvelle génération	I-A

PIK3CA		- RT-PCR - Séquençage nouvelle génération	I-A
ESR1		Séquençage nouvelle génération	II-A
Autres :	PALB2 (mutation germinale)	Séquençage nouvelle génération	II-A
	Récepteurs androgéniques	Immunohistochimie (seuil de positivité d'au moins 10% des cellules tumorales)	II-A
	MSI	-Immunohistochimie -RT-PCR -Séquençage nouvelle génération	I-C
	NTRK	Séquençage nouvelle génération	I-C
	ERBB2	Séquençage nouvelle génération	II-B

Liste des tests théranostiques dans les cancers du sein métastatiques

La technique de séquençage nouvelle génération se fait selon différents protocoles : panel hot spots, panel plus ou moins large.

Le choix de la stratégie des tests à effectuer, en somatique, doit prendre en compte la quantité et la qualité de tissu (en particulier pour les biopsies métastatiques) qui doit être suffisante pour effectuer l'ensemble des analyses moléculaires.

c.3. Biopsie liquide, ADN tumoral circulant :

Les cancers relarguent des petits bouts de leur ADN dans le sang. Grâce à des techniques de plus en plus performantes, il est désormais possible de détecter les anomalies génétiques de la tumeur en analysant l'ADN circulant librement dans le sang des patients. Il est ainsi possible de détecter un grand nombre de mutations de l'ADN tumoral circulant, par biopsie liquide, directement sur une prise de sang.

Le cancer étant un processus dynamique et le besoin d'analyser la tumeur régulièrement devient donc une nécessité, mais se heurte à la faisabilité et au risque de gestes invasifs répétés, tels que biopsies à l'aiguille, prélèvements endoscopiques ou chirurgie ouverte. La biopsie liquide permet ainsi pour le patient, de remplacer des examens invasifs et parfois douloureux ou désagréables (biopsie, endoscopie, ponction), particulièrement chez les patients fragiles ou âgés, par une simple prise de sang lors de la biopsie liquide.

Cette biopsie liquide (analyse d'ADN tumoral circulant) permet de :

- o Suivre les patients ayant un cancer du sein avancé ;
- o Identifier des cibles thérapeutiques ;
- o Faire le suivi de ce traitement, par des prises de sang longitudinales permettant d'observer et de gérer la résistance au traitement ;

- o Surveiller les récurrences et de les détecter précocement ;
- o Identifier la maladie résiduelle minime et de déterminer l'intérêt potentiel de traitements adjuvants ;
- o Prédire le pronostic.

La biopsie liquide peut être effectuée à la recherche de différentes mutations : PIK3CA, AKT, HER2,

ESR1, ... sur ADN tumoral circulant, chez les patientes avec cancer du sein.

Cette technique est en cours d'évolution et de plus en plus de ses indications apparaissent continuellement, avec l'avancement des connaissances en génétique et l'avancement des techniques de NGS.

c.4. Carcinomes in situ

La proposition de traitement doit relever d'une discussion multidisciplinaire impliquant en particulier un chirurgien, un radiothérapeute et un oncologue médical.

1. Chirurgie

a. Chirurgie du sein

Une biopsie préopératoire à visée diagnostique doit être systématique.

Le traitement de 1ère intention, quand il est réalisable, est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie.

En cas de lésions étendues, la discussion entre oncoplastie ou mastectomie-reconstruction mammaire immédiate dépendra de la taille du foyer, de la présence de masse palpable ou non, du rapport entre volume de la lésion sur volume du sein et du désir de la patiente.

a.1. Chirurgie conservatrice

- L'Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) préopératoire(s) guidé par imagerie
- les techniques d'oncoplastie peuvent être proposées.
- Le repérage du lit tumoral est systématique par la mise en place peropératoire de 5 clips (un sur chaque berge de résection plus 1 en prépectoral).
- Radiographie de la pièce opératoire.
- Pas d'examen extemporané sur la lésion elle-même ou pour l'étude des berges.
- Marges ≥ 2mm en cas de CCIS isolé sont recommandées.

a.2. Mastectomie

- Une reconstruction immédiate doit alors être proposée à la patiente.
- Mastectomie sans ou avec conservation de PAM, avec ganglion sentinelle dans quel cas ?



- Conservation de la PAM possible en fonction de la localisation des lésions
- En cas de récurrence ipsilatérale avec antécédent de radiothérapie de la glande mammaire.
- Après chirurgie conservatrice avec marges glandulaires insuffisantes et difficultés à une reprise chirurgicale conservatrice.
- Pour les patientes connues avec mutation germinale BRCA1/2, une mastectomie peut être discutée quel que soit le volume tumoral (voir chapitre génétique).
- Si la patiente ne souhaite pas conserver son sein.

b. Chirurgie du creux axillaire

Le ganglion sentinelle est indiqué :

- Micro-invasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- Syndrome de masse radiologique ou clinique
- Micro-calcifications étendues nécessitant une chirurgie d'exérèse large
- Mastectomie
- La taille des lésions intracanales, le haut grade ou la présence de nécrose ne sont pas des critères de réalisation d'un GS.
- Pas d'extemporané sur le GS en cas de lésions intracanales quel que soit le type de chirurgie, tumorectomie ou mastectomie, sauf si GS suspect à la palpation.

En cas d'échec de détection du ganglion sentinelle, un curage axillaire n'est pas indiqué (INCa 2015).

c. Prise en charge thérapeutique d'un carcinome lobulaire in situ

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) peut prendre une forme classique ou pléomorphe. Dans sa forme classique, il reste localisé et n'évolue pas en cancer du sein. Ce n'est ni une lésion cancéreuse ni un état précancéreux.

Le carcinome lobulaire in situ pléomorphe, quant à lui, tend à évoluer vers une forme invasive.

Le diagnostic de CLIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique.

La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification (WHO Classification of tumors of the breast ; 5th edition MAJ2019)

Les lésions in situ de type lobulaire doivent être prises en compte différemment par rapport aux lésions canalaire.

WHO 2019	Cas Biopsie	Conduite pièce opératoire pour les limites
Hyperplasie lobulaire atypique	Surveillance sauf lésion radiologique visible, lésion palpable	Pas de reprise
Carcinome lobulaire in situ classique	Indication d'exérèse chirurgicale	Pas de reprise
Carcinome lobulaire pléomorphe	Indication d'exérèse chirurgicale	Reprise chirurgicale si les limites sont < à 2 mm

2. Radiothérapie

Il n'y a pas d'indication de radiothérapie externe dans les carcinomes lobulaires in situ classiques traités par chirurgie conservatrice sauf pour les carcinomes lobulaires in situ de type pléomorphe ou avec nécrose.

a. Indications de la radiothérapie des carcinomes canalaire in situ :

i. Après une chirurgie conservatrice du sein avec marges saines (≥ 2 mm de tissu sain)

- Une radiothérapie postopératoire sur l'ensemble du sein.
- Un complément de dose du lit opératoire (ou boost) par radiothérapie externe ou curiethérapie est une option en fonction des facteurs de risque de récurrence :
 - o Âge < 50 ans,
 - o Nécrose extensive,
 - o Grade nucléaire élevé,
 - o Cas particulier de marge < 2 mm unifocale en l'absence de microcalcification résiduelle sans possibilité de reprise chirurgicale.
- Le délai de mise en œuvre de l'irradiation ne doit pas excéder 12 semaines après l'intervention chirurgicale.
- Maladie de Paget isolée : à considérer comme des carcinomes in situ de haut grade, de ce fait une radiothérapie postopératoire du sein est recommandée.

ii. Après une mastectomie totale :

Il n'y a pas d'indication de radiothérapie adjuvante sauf atteinte des berges.

b. Dose et fractionnement :

Deux schémas d'irradiation sont possibles :

- Normo-fractionné : 50 Gy au niveau du sein à raison de 2 Gy par séance +/- boost par radiothérapie externe de 10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy ou par curiethérapie interstitielle HDR (2 fractions de 4 à 6 Gy ou 3 fractions de 3 à 5 Gy ou 1 fraction de 7 à 10 Gy).



• **Hypofractionné :**

40,05 Gy en 15 fractions ou 42 Gy en 16 fractions au niveau du sein +/- boost par radiothérapie externe de 10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy ou par curiethérapie interstitielle HDR (2 fractions de 4 à 6 Gy, 3 fractions de 3 à 5 Gy ou 1 fraction de 7 à 10 Gy).

3. Traitement systémique

Deux études pivots ont démontré un bénéfice en faveur de l'hormonothérapie adjuvante (Tamoxifène ou Anti-aromatases) chez les femmes ménopausées opérées et irradiées pour CCIS, pour une durée de 5 ans. Ce bénéfice se limite à une réduction du risque de rechute qu'il soit invasif ou non, localisé, locorégional, à distance ou contralatéral sans amélioration de la survie globale. Ce bénéfice était plus marqué avec l'Anastrozole pour les femmes ménopausées de moins de 60 ans et surtout pour la prévention du cancer du sein contralatéral. Les profils de tolérance différent en fonction de la molécule utilisée.

La place de l'hormonothérapie adjuvante dans cette indication est une option à discuter en RCP.

Recommandations

- Standard : Pas de traitement systémique
- Option : Hormonothérapie adjuvante
 - Tamoxifène ou anti-aromatases
 - Durée de traitement : 5 ans

C. Carcinomes invasifs

La proposition de traitement doit relever d'une discussion multidisciplinaire impliquant en particulier un chirurgien, un radiothérapeute et un oncologue médical.

1. Chirurgie

a. Chirurgie du sein

- Chirurgie conservatrice est possible :
- Dans la limite d'un quadrant, selon le volume tumoral rapporté au volume mammaire et sous réserve d'un résultat esthétique satisfaisant et du désir de la patiente
- Pour des tumeurs multiples dans le même quadrant avec exérèse monobloc et sous réserve d'un bilan locorégional exhaustif.
- On recommande l'absence de tumeur sur les berges ancrées. Cette interprétation de la qualité de l'exérèse chirurgicale doit être en adéquation avec l'évaluation clinique et radiologique pré- opératoire.
- Le chirurgien doit préciser dans son compte rendu opératoire si la résection a été faite en bordure de glande, et permet ou non une éventuelle reprise chirurgicale.

- Les recoupes ne sont pas obligatoires sous réserve d'une exérèse macroscopique ou radiologique satisfaisante.
- L'exérèse doit être réalisée de l'espace sous cutané pour le plan superficiel au fascia pré-pectoral pour le plan profond.
- Le repérage du lit tumoral en vue de la surimpression de radiothérapie, est obligatoire par la mise en place peropératoire de plusieurs clips 5 (un sur chaque berge de résection + un en pré-pectoral).
- En cas de chirurgie conservatrice jugée en berges non saines et ce d'autant que l'on décrivait des calcifications pré-opératoires, une mammographie post-opératoire pourra être réalisée avec clichés en agrandissement centrés sur les clips chirurgicaux afin de guider une éventuelle reprise chirurgicale.
- En cas de chirurgie jugée « blanche » (absence de lésion infiltrante trouvée sur la pièce opératoire malgré une biopsie positive préopératoire), un nouveau bilan sénologique complet avec IRM mammaire devra être réalisé en post opératoire précoce. La comparaison avec les clichés préopératoires sera primordiale.

- Mastectomie radicale modifiée est indiquée :

- Lésions multiples ne permettant pas une exérèse monobloc avec résultat cosmétique satisfaisant.
- Cancer initialement inflammatoire, après traitement néo-adjuvant, quelle que soit la qualité de la réponse clinique.
- Récidive ipsilatérale avec antécédent de radiothérapie de la glande mammaire.
- Chirurgie conservatrice avec marges glandulaires insuffisantes avec difficultés à une reprise chirurgicale conservatrice.
- Patientes connues mutées BRCA 1 / 2, une mastectomie peut être discutée quel que soit le volume tumoral.
- Patiente ne souhaite pas conserver son sein.

- Reconstruction mammaire :

- La reconstruction mammaire doit faire partie intégrante de la prise en charge des cancers du sein.
- Elle peut être immédiate dans le même temps opératoire ou différée après la fin des traitements :

3 à 4 mois après chimiothérapie seule et 4 à 6 mois après la fin de la radiothérapie.

- En cas de mastectomie, l'information de la possibilité d'une reconstruction mammaire doit être systématiquement délivrée (immédiate ou différée) en pré-opératoire à la patiente et tracée dans le dossier.
- En cas d'indication de radiothérapie, la patiente doit être informée de l'augmentation du risque de complications et de dégradation du résultat esthétique.

- Les impératifs techniques de la reconstruction mammaire :
- Un volume et une projection suffisante du sein (implant mammaire, lipofilling, lambeau étoffé)
- Une couverture cutanée adéquate (expandeur, lambeau)
- Une symétrisation du sein reconstruit par rapport au sein controlatéral.
- Une reconstruction de l'aréole et du mamelon.
- Techniques
- Reconstruction prothétique par implant mammaire définitif mis en place en pré-pectoral ou rétro-pectoral, avec ou sans matrice de synthèse ou biologique.
- Expansion cutanée au préalable avec mise en place d'un expandeur suivi de la mise en place dans un second acte d'un implant mammaire définitif.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal autologue seule technique utilisée isolément en cas d'étoffe cutanée au site de mastectomie suffisante.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal autologue associé à la mise en place d'un implant mammaire.
- Reconstruction par lambeau abdominal pédiculé type TRAM associé à la réfection de la paroi abdominale (zone donneuse) par plaque prothétique.
- Reconstruction par transfert microchirurgical d'un lambeau abdominal libre type DIEP ou SIEA
- Reconstruction par transfert microchirurgical d'autres lambeaux libres (fessiers, face interne de cuisse, lombaire...).
- Reconstruction par transferts graisseux (lipofilling) de reconstruction mammaire :

La conservation de la PAM est contre indiquée en cas : - L'infiltration de la PAM

- La maladie de Paget
- Un écoulement mamelonnaire.

Lorsque la tumeur arrive à moins de 2 cm de la PAM, la conservation de cette dernière est à pondérer avec les risques d'envahissement de la biopsie rétro-mamelonnaire.

L'examen de la région rétro-mamelonnaire doit être fait soit sur biopsie rétro-mamelonnaire, soit repéré par un fil sur la pièce de mastectomie.

En cas de positivité, la PAM doit être enlevée secondairement.

La reconstruction de la PAM est proposée en différé après la fin des traitements et peut être réalisée par chirurgie et tatouage.

2. Chirurgie du creux axillaire

a. Le ganglion sentinelle

- La recherche du ganglion sentinelle est un élément clé de la prise en charge des carcinomes du sein localisé sans atteinte ganglionnaire axillaire suspecte clinique ou radiologique.
- La patiente doit être informée de la morbidité du geste axillaire
- Les techniques :
- La réalisation du ganglion sentinelle se fait par injection péri aréolaire ou péri tumorale. Plusieurs méthodes de détection sont utilisées :
- Méthodes sonores : (Isotopiques)
 - * Technicium 99 : méthode de références
 - * Sentimag : Injecte des nanoparticules d'oxyde de fer
- Méthodes Visuelle : (colorimétrie)
 - * Le vert d'indocyanine : méthode visuelle de référence
 - * Bleu de patenté : Risque allergique
 - * Bleu de méthylène
 - * Fluorescéine sodique et UV
- La combinaison de la méthode colorimétrie et radio-isotopique augmente le taux de détection et diminue le risque de faux négatif. C'est l'option préférée.
- Les indications :
- Toute lésion unifocale infiltrante non T4,
- Tumeurs multiples dans un même quadrant (= multifocales) avec traitement conservateur,
- Tumeurs multicentriques, une procédure du GS peut être proposée et validée en RCP en prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque de faux négatif qui peut être plus élevé, lié aux caractéristiques tumorales
- En cas de chirurgie mammaire antérieure (+/-antécédent de procédure du GS +/- irradiation du sein) avec bilan loco-régional négatif (comprenant l'échographie axillaire et le bilan d'extension à distance si indiqué).
 - Procédure de GS en situation de chimiothérapie néo-adjuvante :
- En cas de N0 initial (évaluée par clinique + imagerie)
- En cas N+ initial prouvé cytologiquement ou histologiquement avant traitement systémique:
- Curage axillaire.

- En option : Ganglion sentinelle si tous les critères suivants :
 - N1 initial (≤ 3 ganglions) avec clip ou marquage ganglion positifs en début de prise en charge,
 - Réponse complète échographique et TEP au FDG,
 - Double traceur isotopique et colorimétrique,
 - Au moins 3GS prélevés, en emportant les ganglions initialement positifs,
 - Pas de T4 initial.
 - CAT après la réalisation du ganglion sentinelle
 - En cas d'échec de la procédure, nécessité d'un curage axillaire,
 - En cas de présence de cellules tumorales isolées ou de micrométastases (> 0.2 et ≤ 2 mm) dans le GS : un curage ganglionnaire n'est pas indiqué,
 - Dans tous les autres cas, un curage axillaire niveau I et II de Berg est recommandé
 - En option : Il est possible de s'abstenir d'un curage complémentaire si

l'ensemble des critères suivants sont tous remplis :

- Pas plus de 2 GS atteints,
- ET traitement conservateur,
- ET tumeur T1 (voire T2 à discuter en RCP) quel que soit le grade,
- ET traitement systémique,
- ET radiothérapie adjuvante,
- ET absence de rupture capsulaire.

b. Curage axillaire d'emblée

Le curage axillaire d'emblée est indiqué en cas de :

- Tumeur T4, même après traitement néo adjuvant et quelle que soit la réponse clinique ou radiologique au traitement
- Atteinte axillaire N1 lors du bilan préthérapeutique en l'absence de traitement médical néoadjuvant et impossibilité de confirmation cytologique ou histologique,
- En cas N+ initial prouvé cytologiquement ou histologiquement avant traitement systémique. En option : Ganglion sentinelle (voir indication dans le chapitre dédié),
- Absence de GS retrouvé pour les lésions infiltrantes.

Le curage axillaire doit être limité aux 2 premiers étages de Berg (6 ganglions).

La dissection du 3^{ème} niveau peut être effectuée seulement si des ganglions macroscopiquement métastatiques sont retrouvés dans les premiers niveaux.

Il faut clipper toutes adénopathies non résécables et fixées au pédicule axillaire.

2. Radiothérapie

a. Indications :

i. Après chirurgie première: 1. Irradiation du sein

• Après chirurgie conservatrice :

- Une irradiation adjuvante de l'ensemble du sein est systématique.
- La surimpression du lit opératoire par radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle est indiquée en cas de :

• Âge < 50 ans.

• Si âge ≥ 50 ans et au moins un facteur parmi : Grade III SBR, embolies vasculaires, phénotype triple négatif.

• Après mastectomie totale :

L'irradiation de la paroi thoracique est indiquée si :

- pT3-T4,
- et/ou pN+,
- et/ou berges latérales atteintes (exérèse R1),
- Présence d'au moins deux facteurs de risque de récurrence locale parmi :
 - Age < 40 ans, pT2, multifocalité, embolies vasculaires, grade III SBR, Triple négatif.

2. Irradiation des aires ganglionnaires

Sous réserve du respect des contraintes dosimétriques et selon la balance bénéfices risques :

• Après ganglion sentinelle :

• pN0, mi, i+:

- Pas d'indication d'irradiation des aires ganglionnaires
- Options :

• Tumeur centrale/interne : irradiation CMI et niveaux 3-4

• Tumeur classée pT3

• Ou présence de 2 critères ou + : âge ≤ 40 ans, pT2, embolies, grade SBR III.

• pN+ macrométastatique en l'absence de curage : Irradiation de l'ensemble des aires ganglionnaires (CMI, niveaux I à IV, interpectoral)

• Après curage axillaire :

• Un curage axillaire suffisant est défini par nombre minimal de ganglions examinés ≥ 6 ganglions prélevés.

- pNO, mi, i+:
 - Pas d'indication d'irradiation des aires ganglionnaires
 - Option en cas
 - Tumeur centrale/interne : irradiation CMI et niveaux 3-4
 - Tumeur classée pT3
 - Ou présence de 2 critères ou + : âge ≤ 40 ans, pT2, embolies, grade SBR III
 - pN+ macrométastatique
 - Systématique
 - Irradiation niveaux II à IV (aires sus et sous-claviculaires)
 - Avec une irradiation du niveau I (axillaire inférieur) en cas
 - Envahissement ganglionnaire massif : Ratio ganglions axillaires atteints / prélevés > 50 % ou ≥ 4 N+ axillaires
 - Ou nombre de ganglions examinés insuffisants < 6.
- +/- Chaîne mammaire interne (controversée)

ii. Indications après un traitement systémique néoadjuvant (triples négatif et Her2 positif) :

1/ Après chirurgie conservatrice :

- Une irradiation adjuvante de l'ensemble du sein +/- une surimpression du lit tumoral par radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle.
- Une irradiation ganglionnaire sus-claviculaire :
- Si ypN+
- Si ypN- indication à discuter en RCP, en fonction du résultat de la biopsie ou de la cytoponction percutanée des ganglions axillaires suspects avant la chimiothérapie néoadjuvante.

2/ Après mastectomie totale :

- Si ypN+ : irradiation pariétale et ganglionnaire sus claviculaire
- Si ypN- : irradiation pariétale et ganglionnaire sus claviculaire s'il existait une indication avant la chimiothérapie néo-adjuvante : cT3 – cT4 ou cN1.

Si l'irradiation ganglionnaire est retenue, on réalisera toujours une radiothérapie de la paroi ou du sein dans le même temps y compris en cas de réponse complète.

iii. Association radiothérapie et traitements systémiques :

- Tamoxifène : à débiter après la fin de la radiothérapie
- Anti-aromatases : peuvent être débutées pendant la radiothérapie.
- Trastuzumab + / - Pertuzumab : compatible avec la radiothérapie

- T-DM 1 : compatible avec la radiothérapie
- Capécitabine : compatible avec la radiothérapie. La dose peut être adaptée pendant la radiothérapie : 825 mg/m² 2 fois par jour 5 jours sur 7 puis revenir à un schéma standard : 1000 à 1250 mg/m² deux fois par jour de J1 à J14 tous les 21 jours.
- Pembrolizumab : Compatible avec la radiothérapie
- Olaparib : Après la fin de la radiothérapie

Les volumes cibles et les organes à risque sont définis selon les recommandations SFRO 2021.

iv. Dose et fractionnement

- Traitement normofractionné :

50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 5 semaines +/- boost par radiothérapie externe de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 1,5 semaine ou par curiethérapie HDR (2 fractions de 4 à 6 Gy ou 3 fractions de 3 à 5 Gy ou 1 fraction de 7 à 10 Gy).

- Traitement hypofractionné modéré : (en étant vigilant si seins volumineux) :

- 42,4 Gy/16 fr en 22 jours
- 41,6 Gy/13 fr en 5 semaines
- 40 Gy/15 fr en 3 semaines
- Le schéma de référence pour le boost est normofractionné en séquentiel : 10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy en 8 fractions, 5 jours par semaine ou par curiethérapie HDR (2 fractions de 4 à 6 Gy ou 3 fractions de 3 à 5 Gy ou 1 fraction de 7 à 10 Gy).
- Le schéma hypofractionné pour le boost en séquentiel est une option.
- Traitement très hypofractionné (en option) : réservé à l'irradiation du sein sans les aires ganglionnaires, chez les patientes selon les critères d'éligibilité des études mentionnées. Le schéma est de 26 Gy en 5 fractions de 5,2 Gy, sur 5 jours en une semaine (essai FAST FORWARD) (Brunt Lancet 2020).

b. Technique :

- Le traitement de référence est effectué chez une patiente en décubitus dorsal selon une technique conformationnelle tridimensionnelle.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI, VMAT) est recommandée pour :
 - Irradiations bilatérales ;
 - Pectus excavatum ;
 - Irradiations ganglionnaires ou anatomiquement complexes pour lesquelles les contraintes de doses ne peuvent être respectées en RC3D ;
 - Irradiation sur prothèse mammaire.

- Dans les cas d'utilisation de RCMI, la dose au niveau du sein controlatéral doit être systématiquement évaluée avec une vigilance particulière pour les femmes très jeunes et en cas de prédisposition génétique.

NB. La curiethérapie est une technique de choix pour traiter un petit volume à forte dose et dans un temps court, tout en préservant les organes à distance. Elle doit se faire au bloc opératoire sous anesthésie et dans un local respectant les normes de la radioprotection. Du fait de sa haute technicité, elle nécessite un plateau technique adapté et des équipes entraînées.

c. Cas particuliers :

- Irradiation partielle du sein :

Option pour les patientes avec faible risque de récurrence. Tous les critères suivants sont requis :

- Age > 50 ans ou pT1N0
- grade I-II
- RH+
- Présence de DCIS possible (option) sauf si grade III, nécrose, DCIS extensif
- Absence d'embolies
- Berges saines.

Les techniques envisageables sont : - Radiothérapie externe

- Curiethérapie interstitielle

- Radiothérapie après reconstruction mammaire : ESTRO 2019
- Favoriser une irradiation par modulation d'intensité
- Normo-fractionnée recommandée,
- Option : hypo-fractionnée
- Cancer du sein occulte (adénopathie axillaire sans primitif mammaire = cTON+) : L'irradiation mammaire et ganglionnaire est indiquée.
- Radiothérapie stéréotaxique dans la maladie oligométastatique

Devant la suspicion de maladie oligométastatique (moins de 5 lésions) après une imagerie par PETSCAN au FDG, une confirmation histopathologique des métastases accessibles est systématique. Un traitement local à base de chirurgie et/ ou radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales et/ou osseuses est indiqué après validation en RCP.

3. Traitement systémique

3.A. Introduction

La prise en charge médicale des cancers du sein est basée sur la classification moléculaire simplifiée. Ainsi, en fonction du statut des récepteurs hormonaux et de l'oncogène her2, trois groupes sont définis. Ces 3 classes ont une histoire naturelle et un pronostic différents et vont nécessiter par conséquent une prise en charge différente aussi bien dans les stades localisés que dans les stades métastatiques.

- Les cancers her2 positif : Her2 positif quelque soit le statut des récepteurs hormonaux - Les cancers triples négatifs : RE, RP et Her2 négatifs
- Les cancers RH positif /her2 négatif
- Situation particulière : Les tumeurs du sein RH positif /her2 négatif ayant un taux de récepteur à l'estrogène et à la progestérone inférieur ou égal à 10% ont un pronostic proche de celui des cancers triple négatif. Ils auront les mêmes indications que les triples négatifs pour la chimiothérapie et les thérapies ciblées. L'hormonothérapie peut être prescrite chez eux.

Les prérogatives avant le démarrage d'un traitement systémique intra-veineux sont :

- Pose d'une chambre implantable
- Soins dentaires avant la chimiothérapie, le traitement par antiaromatases et en cas de prescription des traitements anti résorbeurs (bisphosphonates et dénosumab)

3.B. Traitements médicaux dans les stades précoces

3.B.1 Traitements médicaux en situation néo- adjuvante :

Un traitement néo-adjuvant est recommandé pour tous les cancers her2+ et triple négatif à partir du stade II (T2 et/ou N+) dans un but pronostique et non de conservation mammaire (Grade A).

Un traitement néo-adjuvant peut-être une option pour une tumeur entre 1 et 2 cm, NO dans ces 2 types moléculaires (Grade C).

Pour les cancers RH+/her2-, les indications du traitement néo-adjuvant sont : - Les cancers du sein inflammatoires

- Les cancers du sein localement avancés (T4 et/ou N2-3)
- Les cancers T2-T3 et NO-N1 dans l'objectif d'une conservation mammaire à l'exception des carcinomes lobulaires classiques (non pléomorphe) et des tumeurs peu proliférantes.

Le geste chirurgical sera programmé après la fin de la chimiothérapie néoadjuvante sans dépasser un délai idéal de 3 semaines (1 semaine si paclitaxel hebdomadaire).

3.B.1.a. Traitements médicaux en néo- adjuvant dans les cancers du sein HER2 positif :

Un traitement néo-adjuvant ciblant la voie her2 est proposé, en dehors des contre-indications, à toutes les patientes avec une tumeur Her2+ de plus de 2 cm ou N+.

- L'association d'une chimiothérapie à un double blocage par Pertuzumab + Trastuzumab est le standard. Différents protocoles peuvent être utilisés sans qu'il y est de différence observée entre les différents schémas (Grade A).
- L'évaluation anatomopathologique de la pièce opératoire après chirurgie va nous permettre de classer les patientes en 2 groupes :
- La présence d'une pCR est un facteur de bon pronostic. Le Trastuzumab (+/- Pertuzumab en cas de N+ initial) doit être poursuivi après la chirurgie pour compléter une durée totale de 18 cycles (Grade A).
- L'absence de pCR définit un groupe de mauvais pronostic : Un traitement de rattrapage par le Trastuzumab Emtansine (TDM1) est le standard (Grade A). Il réduit le risque de rechute à distance (10.5% vs 15.9%) avec une augmentation significative de la survie sans événement invasif (22.2% vs 12.2%). Il est en cours de remboursement. En cas de contre-indication au TDM1 ou de toxicités, un traitement adjuvant par Trastuzumab +/- Pertuzumab sera poursuivi pour une durée totale de 18 cures de thérapie anti-Her2 (Grade C).

3.B.1.b. Traitements médicaux en néo- adjuvant dans les cancers du sein triple négatif:

- L'objectif des traitements néo-adjuvant est d'augmenter la pCR. Les schémas utilisés dans ces tumeurs sont :
- Les chimiothérapies séquentielles à base d'anthracyclines et de taxanes étaient classiquement utilisés
- Le schéma dose-dense a été comparé à une chimiothérapie standard dans la méta-analyse « the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ». Il a permis de réduire le risque de rechute à 10 ans (28% vs 31.4%) ainsi que la mortalité par cancer du sein (18.9% vs 21.3%) au dépend d'une toxicité plus importante. C'est l'option préférée dans les cancers du sein localisé Her2- de haut risque en adjuvant et néoadjuvant (Grade A).
- L'ajout du carboplatine à une chimiothérapie séquentielle (schéma classique ou dose- dense) permet d'augmenter le taux de pCR (Grade A). C'est une option valide.
- L'addition du Pembrolizumab à une chimiothérapie néo-adjuvante dans les stades II et III a permis, dans l'étude de phase III Keynote 522, d'augmenter le taux de pCR de 51.2% à 64.8% avec une amélioration de la survie sans événement et cela indépendamment du statut PDL1 (Grade A). Cette molécule a obtenu l'approbation de la FDA Elle n'a pas l'AMM au Maroc.

- L'évaluation anatomopathologique de la pièce opératoire après chirurgie va nous permettre de classer les patientes en 2 groupes :

+ En cas de pCR :

- Pas de traitement adjuvant si chimiothérapie seule
 - Poursuite du Pembrolizumab pendant 9 cycles si reçu en néo-adjuvant. Pas d'AMM
- En absence de pCR :

- Un traitement de rattrapage par 6 mois de Capécitabine (Grade A)
- Poursuite du pembrolizumab pendant 9 cycles si reçu en néo-adjuvant. Pas d'AMM
- Olaparib pendant 1 an est une option chez les patientes avec une mutation germinale

BRCA avec maladie résiduelle (Grade A). Cette molécule n'a pas l'AMM au Maroc.

3.B.1.C. Traitements médicaux en néo- adjuvant dans les cancers du sein RH+/her2- :

Les schémas de chimiothérapie utilisés en néo-adjuvant dans ces tumeurs sont :

- Un schéma séquentiel par anthracycline puis taxanes
- Un schéma dose dense
- Un schéma sans anthracyclines en cas de contre-indication aux anthracyclines

Dans ces cancers hormono-sensible, une hormonothérapie néo-adjuvante peut être proposée dans les cancers lunimaux A, non opérable d'emblée, chez des femmes âgées et/ou avec des comorbidités ayant une contre-indication à la chimiothérapie néo-adjuvante. Cette option doit être validée en RCP (Grade C)

3.B. 2. Traitements médicaux en adjuvant :

Les traitements médicaux en post-opératoire seront indiqués en fonction du bénéfice risque. Leur objectif est de réduire le taux de rechute à distance et de mortalité. Les facteurs pronostiques varient en fonction de la classe moléculaire. Ils doivent démarrer dans un délai de 3 à 6 semaines après la chirurgie.

3.B. 2.a Traitements médicaux en adjuvant dans les cancers her2+ :

Deux situations sont possibles :

- Patient ayant reçu un traitement néo-adjuvant :

Voir chapitre néo-adjuvant pour la conduite ultérieure.

- Patient opérée d'emblé :

- Un traitement adjuvant est systématique pour toutes les tumeurs > 5 mm (Grade A)
- Le trastuzumab pendant un an est le standard (Grade A)
- En fonction du risque de rechute, une escalade ou désescalade thérapeutique pourrait être proposée :

- Pour les patientes à haut risque de rechute :
 - + L'ajout du Pertuzumab au Trastuzumab + chimiothérapie a permis une amélioration de la survie sans maladie invasive à 3 ans (92.0% vs 90%) chez les patientes avec envahissement ganglionnaire. Cette association est validée dans cette indication. (Grade A)
 - + Un traitement par Neratinib pendant 1 an après la fin du traitement adjuvant par Trastuzumab est une option qui a permis l'amélioration de la survie sans maladie invasive. Le bénéfice était plus prononcé chez les patientes RH- positive. Le Neratinib a eu l'approbation de la FDA. Il n'a pas d'AMM dans cette indication au Maroc. (Grade A)
- Pour les patientes à bas risque de rechute (Tumeur de moins de 2 cm et pNO)
 - Un schéma associant le paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m²) pendant 12 semaines au Trastuzumab (18 cycles) est une alternative au schéma classique (Grade B).
- Pour les patientes à très bas risque : Tumeur de moins de 5 mm et NO
 - L'indication du traitement systémique doit être discutée au cas par cas et doit être validée par une RCP. (Grade C)

NB : Dans les cancers RH+/her2 positif : une hormonothérapie sera prescrite en adjuvant à toutes les patientes, les molécules utilisées et la durée du traitement est similaire aux cancers RH+/her2- (Voir chapitre hormonothérapie 3.B.2.c) (Grade C)

3.B. 2.b Traitements médicaux en adjuvant dans les cancers du sein triple négatif :

Deux situations sont possibles :

- Patient ayant reçu un traitement néo-adjuvant :

Voir chapitre néo-adjuvant pour la conduite ultérieure.

- Patient opérée d'emblé :
 - Un traitement adjuvant est systématique
 - Les schémas de chimiothérapie utilisés sont :
 - Un schéma dose dense (Grade A)
 - Un schéma séquentiel par anthracycline puis taxanes (Grade A)
 - Un schéma sans anthracyclines en cas de contre-indication aux anthracyclines (Grade C)
 - Un schéma sans anthracycline par 4 Docétaxel-Cyclophosphamide peut être une option chez les patientes âgées avec un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (Grade A).
 - L'Olaparib pendant 1 an permet une amélioration significative de la survie sans événement invasif et de la survie globale. C'est une nouvelle option chez les patientes avec une mutation germinale de BRCA à haut risque de rechute (Tumeur

> 2 cm et/ou N+) (Grade A). Cette nouvelle molécule n'a pas l'AMM au Maroc.

3.B. 2.c Traitements médicaux en adjuvant dans les cancers RH+/her2- :

La chimiothérapie :

L'indication d'une chimiothérapie en adjuvant doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle prend en considération les facteurs pronostiques et prédictifs de la tumeur. Les autres facteurs à prendre en considération sont l'âge, les comorbidités et le désir des patientes. Les protocoles de chimiothérapie utilisés sont les mêmes que dans les cancers triple négatif sauf la prescription de la carboplatine.

L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée pour toutes les patientes avec des récepteurs hormonaux positifs (RE et/ou RP > 1%), quel que soit le statut her2 et qu'elles aient ou non reçu une chimiothérapie (Grade A). Le choix et la durée du traitement va dépendre du risque de rechute et du statut ménopausique de la patiente.

Une patiente est considérée ménopausée si :

- Statut ménopausique au diagnostic
- Annexeomie bilatérale
- Âge > 60 ans
- Âge < 60 ans et aménorrhée depuis 1 an chez une patiente n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ou de tamoxifène
- Aménorrhée post chimiothérapie ; si âge < 60 ans et dosage hormonaux en faveur de la ménopause. Il faut faire attention chez ces patientes car il y a un risque de reprise de l'activité ovarienne même si les dosages hormonaux post-chimiothérapies sont en faveur d'une ménopause.

Pour les patientes non ménopausées, plusieurs options peuvent être discutée :

- Pour les patientes à faible risque de rechute (Pas d'indication à une chimiothérapie) : Le tamoxifène est le standard (Grade C).
- Pour les patientes à haut risque de rechute :
 - L'association d'une castration chimique par analogues de la LH-RH au tamoxifène ou aux anti-aromatases est devenue le standard (Grade A).
 - Le tamoxifène seul est une option.
- La durée optimale de cette castration est entre 2 à 5 ans. Il est préférable de faire des injections mensuelles. Les injections trimestrielles peuvent être sous-optimales pour une castration efficace mais peuvent être utilisées dans certaines situations particulières.

- La durée minimale de l'hormonothérapie est de 5 ans. Une prolongation jusqu'à 10 ans est une option à discuter avec les patientes (Grade A) :
 - La poursuite du tamoxifène à 10 ans.
 - Une prolongation par 5 ans d'anti-aromatases.

Pour les patientes ménopausées au moment du diagnostic :

- Les anti-aromatases (Anastrozole, Exemestane, Létrozole) sont le standard thérapeutique (Grade A).
- Le tamoxifène pourrait être proposé dans les cancers à faible risque de rechute ou en cas d'intolérance aux anti-aromatases (Grade C)
- Un schéma séquentiel par anti-aromatases suivi par le Tamoxifène ou le contraire est une option (Grade A)
- La durée minimale de l'hormonothérapie est de 5 ans. Une prolongation jusqu'à 10 ans est une option pour les patientes à haut risque de rechute.

Les thérapies ciblées :

- L'Abemaciclib pendant 2 ans associée à une hormonothérapie a démontré une réduction significative de la survie sans événement invasif dans les cancers à haut risque de récurrence. Ce haut risque est défini par :
 - Une atteinte axillaire > 4 ganglions.
 - Une atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires atteints avec au moins un des critères suivants (grade III, taille tumorale > 5 cm, Ki67 > 20%).

Cette molécule a obtenu l'approbation de la FDA en adjuvant. Elle n'a pas l'AMM au Maroc (Grade A)

- L'Olaparib (pendant 1 an) en association à une hormonothérapie est une option chez les patientes à haut risque définies par une maladie N2 avant chimiothérapie adjuvante ou en absence de pCR après chimiothérapie néo-adjuvante avec un score CPS+EG ≥ 3. (Pas d'AMM au Maroc). Grade A

3.B.3. Les indications du traitement médical dans les stades localisés :

- Cancer Her2 positif :
 - Tumeur de moins de 2 cm sans envahissement ganglionnaire (cT1N0M0) :
 - + Standard : Chirurgie première
 - + Option : Traitement néoadjuvant pour les tumeurs entre 1 et 2 cm
 - Tumeur de 2 cm ou plus avec ou sans envahissement ganglionnaire (stade II et III)
 - + Standard : Traitement néo-adjuvant
 - + Si contre-indication au traitement néoadjuvant : Chirurgie puis traitement adjuvant

- Cancer triple négatif :

Tumeur de moins de 2 cm sans envahissement ganglionnaire (cT1N0M0) :

- + Standard : Chirurgie première
- + Option : Traitement néoadjuvant pour les tumeurs entre 1 et 2 cm

Tumeur de 2 cm ou plus avec ou sans envahissement ganglionnaire (stade II et III)

- + Standard : Traitement néo-adjuvant
- + Si contre-indication au traitement néoadjuvant ou triple négatif rare de bon pronostic (voir chapitre anapath) : Chirurgie puis traitement adjuvant

- Cancers RH+/her2-

- Tumeur T1N0 :
 - + Standard : Chirurgie première - Tumeur T2-T3 et N0-N1: 2 options

Chirurgie première Chimiothérapie néo-adjuvante

Les cancers du sein localement avancés et/ou inflammatoire (T4 et/ou N2-3)

- + Standard : Chimiothérapie néo-adjuvante

3.B.4. Les protocoles de références dans les stades localisés :

3.B.4.a. Cancer Her2 positif :

- 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100 mg/ m2 J1, Cyclophosphamide 500 mg/ m2 J1) suivis de 3/4 cycles de Docetaxel 100mg/m2 à J1, tous les 21 jours + Trastuzumab 8mg/kg (1^{er} cycle) puis 6mg/kg / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1^{er} cycle) puis 420 mg tous les 21 jours pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1^{er} cycle de Docetaxel.
- 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/ m2 J1, Cyclophosphamide 500 mg/m2 J1) suivis de 3/4 cycles de Docetaxel 100mg/m2 à J1, tous les 21 jours + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) +/- Pertuzumab 840 mg (1^{er} cycle) puis 420 mg tous les 21 jours pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1^{er} cycle de Docetaxel. Poursuite du traitement anti-her2 pendant 18 cycles au total.
- 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m2) + Trastuzumab 8mg/kg (1^{er} cycle) puis 6mg/kg / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1^{er} cycle) puis 420 mg pdt 4 cycles débutés avec le 1^{er} cycle de Paclitaxel. Poursuite du traitement anti-her2 pendant 18 cycles au total.
- 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m2) + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) + Pertuzumab 840 mg (1^{er} cycle) puis 420 mg pndant 3 à 4 cycles débutés avec le 1^{er} cycle de Paclitaxel. Poursuite du traitement anti-her2 pendant 18 cycles au total.

- 6 cures de Docetaxel (75 mg/m²) + Carboplatine (AUC6) + Trastuzumab +/- Pertuzumab puis Trastuzumab +/- Pertuzumab pour 1 an au total.
- 6 cures de docetaxel (75 mg/m²) + Cyclophosphamide (600 mg/m²) + Trastuzumab +/- Pertuzumab pour 1 an au total
- AC ou EC en dose-dense puis double blocage avec taxanes peut être une option dans les haut risque
- Schéma Tolaney : 12 Paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m²) + Trastuzumab pendant un an.
- TDM-1 : 3.6 mg/Kg à J1 (J1=J21)

3.B.4.b. Cancers du sein localisé Triple négatif

- Schéma dose-dense : 4 AC 60 toutes les 2 semaines + facteurs de croissance suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires : option préférée.
- Schéma dose-dense : 4 AC 60 toutes les 2 semaines + facteurs de croissance suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires avec 4 carboplatine AUC 5 chaque 3 semaines : option préférée.
- Schéma dose-dense : 4 AC 60 toutes les 2 semaines + facteurs de croissance suivis de 12 Paclitaxel + Carboplatine AUC 1.5-2 hebdomadaires : option préférée.
- Schéma dose-dense : 4 EC (Épirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m²) toutes les 2 semaines + facteurs de croissance suivis de 12 Paclitaxel + carboplatine AUC 1.5-2 hebdomadaires : option préférée.
- Schéma dose-dense : 4 EC (Épirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m²) toutes les 2 semaines + facteurs de croissance suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires avec du carboplatine AUC 5 chaque 3 semaines : option préférée.
- Schéma dose-dense : 4 AC 60 toutes les 2 semaines + facteur de croissance suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m² toutes les 2 semaines + facteurs de croissance.
- Schéma dose-dense : 4 EC (Épirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m²) toutes les 2 semaines + facteur de croissance suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m² toutes les 2 semaines + facteurs de croissance
- Schéma classique : 3-4 cycles d'EC100 (Épirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m²) suivis de 3-4 cycles de Docétaxel 100 mg/m² à J1, tous les 21 jours.
- Schéma classique 3-4 cycles d'EC 100 (Épirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m²) suivis de 3-4 cycles de 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) sans pause +/- Carboplatine (AUC 5 ou 2)
- Schéma classique : 4 cycles d'AC 60 (Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) sans pause/-

Carboplatine (AUC 5 ou 2)

- Schéma Classique : 4 cycles d'AC 60 (Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) suivis de 4 cycles de Docétaxel 100 mg/m² à J1, tous les 21 jours.
- Option : 4-6 cycles de docetaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²
- Option : 6 cycles de AC ou EC si CI aux taxanes
- Option : 4 CMF (methotrexate IV : 40mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² + 5FU 500 mg/m²) à J1 et J8, J1=J28 puis 12 paclitaxel hebdomadaire ou 4 docetaxel si CI aux anthracyclines
- Capecitabine 2000 mg/m² pdt 14 jours puis repos 7 jours pdt 6 mois soit 8 cures

3.B.4.c. Cancers du sein localisé RH+/ Her2 négatif

- Schéma dose-dense : 4 AC 60 toutes les 2 semaines + facteurs de croissance suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires : option préférée.
- Schéma dose-dense : 4 EC (Epirubicine 100 mg/m² J1, Cyclophosphamide 500 mg/m² J1) toutes les 2 semaines + facteurs de croissance suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires : option préférée.
- Schéma dose-dense : 4 AC 60 toutes les 2 semaines + facteur de croissance suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m² toutes les 2 semaines + facteurs de croissance.
- Schéma dose-dense : 4 EC (Epirubicine 100 mg/m² J1, Cyclophosphamide 500 mg/m² J1) toutes les 2 semaines + facteur de croissance suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m² toutes les 2 semaines + facteurs de croissance
- Schéma classique : 3-4 cycles d'EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 100mg/m² à J1, tous les 21 jours.
- Schéma classique 3-4 cycles d'EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500 mg/m² J1) suivis de 3-4 cycles de 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) sans pause
- Schéma classique : 4 cycles d'AC 60 (Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) sans pause
- Schéma Classique : 4 cycles d'AC 60 (Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) suivis de 4 cycles de Docétaxel 100 mg/m² à J1, tous les 21 jours.
- Option : 4-6 cycles de docetaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m²
- Option : 6 cycles de AC ou EC si CI aux taxanes
- Option : 4 CMF (Cyclophosphamide 600 mg/m² J1 + Méthotrexate IV 40 mg/m² J1 + 600 mg/m² J1, J8, J1 = J28) puis 12 paclitaxel hebdomadaire ou 4 docetaxel si CI aux anthracyclines

3.B.4.d. Protocole d'hormonothérapie (pour les tumeurs RH + quelque soit le statut Her2)

O Femmes non ménopausées :

- Tamoxifène
- Analogue de la LH-RH + tamoxifène
- Analogue de la LH-RH + anti-aromatases

O Femmes ménopausées :

- Anti-aromatases : Létrozole, Anastrozole ou Exemestane. - Tamoxifène.

3.C. Traitements médicaux dans les stades métastatiques

La prise en charge dans les stades avancés est basée essentiellement sur le traitement systémique. L'objectif est de :

- Prolonger la durée de contrôle de la maladie
- Améliorer la qualité de vie des patients

Plusieurs options sont disponibles : la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée, l'immunothérapie et les traitements de support.

Le choix du traitement optimal dépend du profil moléculaire de la maladie. Pour cette raison, il est souhaitable de refaire la biopsie au moment de la progression ou en cas d'une réponse atypique au traitement.

L'évaluation de ces traitements se fera de façon périodique de façon trimestrielle (3 à 4 cycles).

Les cancers oligo-métastatiques constituent un groupe particulier qui pourrait nécessiter un traitement local (tumeur et/ou métastases) après contrôle de la maladie systémique : Chirurgie et/ou radiothérapie.

3.C.1 Traitements médicaux dans les stades métastatique her2 positifs :

- Le traitement repose sur le ciblage de la voie her2.
- L'association Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel est le schéma de référence en première ligne de traitement chez les patientes métastatiques de novo ou celle ayant rechuté dans un délai > 6 mois après la fin du trastuzumab en adjuvant (Grade A).
- Le Docétaxel peut être remplacé par le Paclitaxel dans cette association en raison de son meilleur profil de tolérance (Grade B).
- En 2^{ème} ligne, le TDM-1 (Trastuzumab emtansine) a entraîné une amélioration significative de la réponse objective, de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à l'association Lapatinib + Capécitabine. Il est indiqué chez des patients ayant progressé après une première ligne métastatique ou dans un délai < à 6 mois après la fin d'un traitement (néo)adjuvant. En cours de remboursement. (Grade A)

- En 3^{ème} ligne et au-delà : Le TDM-1 a montré sa supériorité par rapport aux autres options en survie sans progression ainsi qu'en survie globale (Grade A).
- D'autres associations de chimiothérapie avec le Trastuzumab ou le Lapatinib sont utilisées après progression (Grade A).
- Le Trastuzumab + Lapatinib est une option chez les patients lourdement pré-traités ou ne pouvant recevoir une chimiothérapie (Grade A).
- L'association hormonothérapie + thérapie ciblant l'HER2 a été testée dans plusieurs études randomisées, un double blocage de l'HER2 associé à une hormonothérapie permet d'obtenir un bénéfice en survie sans progression chez des patientes porteuses d'un cancer du sein RH + positif et HER-2+. Cette association peut être utilisé soit :

- En maintenance après 4 à 8 cycles de chimiothérapie (Grade B)
- En cas de contre-indication ou de refus de la chimiothérapie (Grade C).
- Maladie peu agressive (Grade C).
 - Les thérapies ciblant l'Her2 doivent être poursuivies jusqu'à progression ou toxicité intolérable.
 - Le même traitement anti-HER2 peut être maintenu en cas de progression cérébrale contrôlé par un traitement local.
 - De nouvelles thérapies ciblant l'Her2 ont permis d'étendre l'arsenal thérapeutique au-delà de la première ligne. Ces traitements n'ont pas l'AMM au Maroc. Il s'agit de :
- Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) (Grade A) :
 - 2^{ème} ligne : Cette molécule a montré une amélioration de la survie sans événement et de la survie globale par rapport au T-DM1, chez des patientes présentant une maladie HER2- positive métastatique, précédemment traitées par trastuzumab. Le Trastuzumab Deruxtecan est devenu le nouveau standard en deuxième ligne des cancers du sein métastatiques HER2+.
 - 3^{ème} ligne et plus : Le TDXd est également approuvé par la FDA dans les lignes ultérieures après la publication des résultats positifs d'une étude phase II où la durée de réponse a atteint les 14 mois et la durée médiane de survie sans progression les 16.4 mois chez des patients ayant reçu plus de 6 lignes de traitements.
 - Her2 Low : L'efficacité et la tolérance du Trastuzumab Deruxtecan a été comparé à un traitement au choix de l'investigateur dans les cancers du sein métastatiques exprimant faiblement HER2 (IHC 1+ ou 2+), dit HER2- « faible ». Avec une réduction d'environ 50 % du risque de progression de la maladie et de près de 40 % du risque de décès par rapport à la chimiothérapie standard, le Trastuzumab deruxtecan a obtenu l'approbation de la FDA en Août 2022 chez ces patients dit "her2 low".

• **Tucatinib (Grade A) :**

L'association du Tucatinib plus Trastuzumab plus Capécitabine avait montré un bénéfice en survie sans progression médiane et en survie globale médiane par rapport au Trastuzumab plus Capécitabine chez des patientes préalablement traitées par Trastuzumab, Pertuzumab et T-DM1, ayant un cancer du sein HER2+ métastatiques avec et sans métastases cérébrales, au détriment d'une toxicité plus élevée (diarrhée). L'actualisation des données confirme la supériorité de cette nouvelle association. C'est une nouvelle option thérapeutique.

3.C.2 Traitements médicaux dans les stades métastatiques triples négatifs :

- Les cancers du sein triple-négatifs (CSTN) métastatiques ont un pronostic plus sévère avec une médiane de survie globale de 15 à 18 mois.
- Le choix du traitement dépend du statut PD-L1, de la présence d'une mutation germinale du BRCA, de l'exposition préalable à une chimiothérapie (néo) adjuvante par anthracyclines/taxanes, de l'intervalle de la rechute et du besoin d'une réponse rapide.
- La prise en charge se fera essentiellement par chimiothérapie +/- Immunothérapie, Bevacizumab ou sels de platine.
- Les inhibiteurs de PARP représentent une nouvelle option chez les patientes avec une mutation du BRCA.

3.C.2.a. La chimiothérapie :

- Les drogues les plus actives sont représentées par : les Anthracyclines, Taxanes (Docetaxel, paclitaxel, Nab-paclitaxel), Vinorelbine, Gemcitabine, Capécitabine, 5-fluorouracile, Cyclophosphamide, Méthotrexate, sels de platines, Doxorubicine liposomale, Ixabepilone, Eribuline.
- Les associations sont : l'EC100 avec l'Épirubicine, ou l'AC60 (Cyclophosphamide + Adriamycine), AT (Taxanes + anthracyclines), Paclitaxel + Gemcitabine, Vinorelbine + Capecitabine, ...
- Une monochimiothérapie doit être privilégiée.
- Les combinaisons doivent être utilisées en cas de maladies rapidement progressives.
- La chimiothérapie métronomique est une option en cas de contre-indication à un schéma classique ou en traitement de maintenance.

3.C.2.b. Les anti-angiogéniques :

- Le Bevacizumab est une option en 1ère ligne métastatique en association avec le Paclitaxel. Dans la méta-analyse regroupant les trois essais princeps, l'association Bevacizumab + taxanes est supérieur aux taxanes + placebo en survie sans progression mais pas en survie globale (64) (Grade B).

3.C.2.c. L'immunothérapie :

Le Pembrolizumab associé à une chimiothérapie (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabine plus carboplatine) entraîne une amélioration significative de la PFS et en SG chez les patientes en première ligne métastatique avec un score PD-L1 (CPS ≥ 10).

Le Pembrolizumab a l'AMM au Maroc pour le traitement des cancers du sein triple négatif localement récurrents non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. Il est en cours de remboursement (Grade A).

L'immunothérapie n'est pas indiquée en monothérapie dans les lignes ultérieures à l'exception des patientes avec un statut MSI-H/MMR-D ou TMB ≥ 10 (Grade C).

3.C.2.d. Les inhibiteurs de PARP :

Chez les patientes mutées BRCA 1 et 2, les inhibiteurs de PARP constituent une nouvelle option thérapeutique aussi bien dans les cancers triple négatifs que RH positif /Her2 négatif. Deux molécules sont actuellement approuvées par la FDA. Elles n'ont pas l'AMM au Maroc :

- L'Olaparib : a été comparé à une chimiothérapie standard chez les patients her2-BRCA muté, pré-traités par anthracyclines ou taxanes. Dans cette étude de phase III, l'Olaparib augmentait de façon significative la survie sans progression par rapport au standard. Il n'a pas été observé de différence en survie globale. Le bénéfice en PFS était plus prononcé dans les cancers triple négatif. (Grade A)
- Le Talazoparib : été comparé à une chimiothérapie standard chez les patients présentant un cancer du sein métastatique HER2-négatif et une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2. Cette molécule augmente significativement la survie sans progression sans différence en SG. Chez la population triple négative, on retrouve un HR plus important pour la PFS. (Grade A)

3.C.2.e. Les anticorps conjugués

Le Sacituzumab Govitecan est un conjugué d'anticorps monoclonal ciblant la protéine Trop-2. Dans une étude de phase III, 529 patientes en 3^{ème} ligne et plus ont été randomisées entre Sacituzumab Govitecan ou une chimiothérapie. L'objectif principal a été atteint avec une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale. Cette molécule est approuvée par la FDA pour le cancer du sein métastatique triple négatif au-delà de la 2^{ème} ligne de traitement (Grade A). Elle n'a pas l'AMM au Maroc.

3.C.3. Les cancers du sein avancés RH+/ HER2- :

Dans les stades avancés, l'hormonothérapie est l'option préférée quel que soit la ligne de traitement en dehors :

- La crise viscérale où une réponse tumorale rapide est nécessaire
- La maladie oligo-métastatique où une prise en charge multimodale peut être envisagée
- Cancer du sein inflammatoire de novo métastatique

3.C.3.a. L'hormonothérapie

Patiente ménopausée :

Première ligne :

En première ligne métastatique, l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 à une hormonothérapie est le standard (Grade A). Les trois molécules doublent la survie sans progression. Le Ribociclib améliore significativement la survie globale. Ces molécules ont été approuvées dans les cancers du sein hormono-sensibles en 1ère ligne. L'Abemaciclib n'a pas l'AMM au Maroc.

2^{ème} ligne et plus :

Pour les patientes n'ayant pas reçu un inhibiteur de CDK4/6 : L'association de ces derniers au Fulvestrant est l'option préférée en vue du bénéfice de ces traitements en PFS (Grade A). Le Ribociclib et l'Abemaciclib augmentent significativement la survie globale. Les trois molécules ont été approuvées dans cette indication, deux d'entre elles ont l'AMM au Maroc : Le Palbociclib et le Ribociclib.

Les autres options en 2^{ème} ligne et plus sont :

- Everolimus + hormonothérapie : Dans l'étude de phase III Bolero 2, cette association améliore de façon significative la PFS comparé à une hormonothérapie seule. La différence en SG n'était pas significative. (Grade A)
- Alpelisib + Fulvestrant : est une nouvelle option chez les patients ayant une mutation PIKA après progression sous une 1ère ligne d'hormonothérapie. Dans l'étude de phase III, SOLAR-1. L'adjonction de l'Alpelisib a amélioré de façon significative la PFS sans bénéfice en SG. Cette molécule n'a pas l'AMM au Maroc. (Grade A)
- Fulvestrant en monothérapie. (Grade A)
- Les anti-aromatases
- Le tamoxifène

Patiente pré-ménopausée :

Les patientes pré-ménopausées sont habituellement incluses dans les études avec les patientes ménopausées. En première ligne de traitement, l'étude de phase III, Monaleesa 7 a évalué spécifiquement le Ribociclib chez cette population. L'association Ribociclib + Fulvestrant + castration médicale est supérieure en survie sans progression et en survie globale par rapport à une hormonothérapie + Castration (Grade A). Cette molécule n'est pas remboursable au Maroc

La prise en charge de ces patientes est semblable à celle des patientes ménopausées après castration (Grade C). Un traitement par hormonothérapie reste le standard. La chimiothérapie a les mêmes indications que chez la femme ménopausée

La castration pourrait se faire soit par analogue de la RH-LH, annexectomie bilatérale ou par irradiation.

3.C.3.a. La chimiothérapie

La chimiothérapie est indiquée après épuisement des lignes d'hormonothérapie, de maladie réfractaire ou en cas de crise viscérale nécessitant une réponse rapide. Les protocoles de chimiothérapie sont les mêmes que ceux pour les cancers triple négatifs (Grade C)

3.C.3.c. Les inhibiteurs de PARP : (voir chapitre triple négatif)

Chez les patientes mutées BRCA 1 et 2, les inhibiteurs de PARP constituent une nouvelle option thérapeutique dans les cancers RH positif /Her2 négatif en progression après hormonothérapie (Grade A). Ils n'ont pas l'AMM au Maroc

3.D.4 Les protocoles retenues dans les stades avancés 3.D.4. Les patientes Her2 + :

3.D.4.a. En première ligne

- Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + Docétaxel 75 à C1 puis 100 mg/m2 (J1=J21)
- Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab sous cutané (600 mg) + Docétaxel 75 à C1 puis 100 mg/m2 (J1=J21)
- Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + Paclitaxel 80mg/m2 J1, J 8, J15 (J1=J21)
- Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab sous cutané 600 mg + Paclitaxel 80mg/m2 J1, J 8, J15 (tous les 21 jours)
- Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + hormonothérapie
- Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab sous cutané 600 mg + hormonothérapie
- Option : Pertuzumab + Trastuzumab + Vinorelbine ou capecitabine si contre-indication aux taxanes

3.D.4.b. Au-delà de la première ligne métastatique.

- Lapatinib 1250 mg / jours en continu + Capécitabine 1g/m2 deux fois/jr x14jrs (tous les 21 jours)
- Lapatinib 1250 mg / jours en continu + Paclitaxel 80mg/m2 J1J8J15 (J1=J21)
- Trastuzumab + Vinorelbine 25mg/m2 J1, J8 (tous les 21 jours)
- Trastuzumab + Vinorelbine orale 60 mg/m2 J1, J8 (tous les 21 jours)
- Trastuzumab + Capécitabine 1g/m2 deux fois/jr x14jrs (tous les 21 jours),
- Trastuzumab + Gemcitabine
- Trastuzumab + autre taxane non reçu.
- Trastuzumab + Lapatinib

- Trastuzumab + hormonothérapie
- Lapatinib + hormonothérapie

3.D.4.c les patientes Her2 négatif :

- Bevacizumab + Paclitaxel (Triple négatif) : Bévacyzumab 10mg/kg J1, J15, Paclitaxel 80mg/m² J1, J8, J15, J21. J1=J28.
- Pembrolizumab + chimiothérapie (CPS≥10, triple négatif) :
 - Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 toutes les 3 semaines en association au paclitaxel 90 mg/m² le Jour 1, 8 et 15 tous les 28 jours
 - Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 toutes les 3 semaines en association à la gemcitabine 1 000 mg/m² et au carboplatine AUC 2 le Jour 1 et 8 tous les 21 jours.
- Monochimiothérapie :
 - Docétaxel 75/100 mg/m² tous les 21 jours
 - Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m²
 - Carboplatine AUC 5
 - Cisplatine 75 mg/m² (triple négatif)
 - Vinorelbine hebdomadaire soit en IV 25 mg/m², ou par voie orale 60 mg/m²
 - Capécitabine 1000 mg/m² 2x/j (x14jrs) tous les 21 jours
 - Eribuline 1.23 mg/m² J1, J8. J1=J21
 - Gemcitabine 1g/m² hebdomadaire
 - Doxorubicine liposomale 50 mg/ m² J1=J28
 - Cyclophosphamide 50 mg per os en continu
- Polychimiothérapie :
 - AC 60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) J1=J21
 - EC 100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1), J1=J21
 - Capécitabine 1g/m² 2x/j (x14J) + Vinorelbine 25 mg/m² J1, J8/21 jr
 - Docétaxel (75 mg/m² tous les 21 jours à J1) + Capécitabine (950 mg/m² 2x/j (x14J)) J1=J21
 - Paclitaxel (175 mg/m² à J1) + Gemcitabine (1250 g/m² à J1 et J8) J1=J21
 - Gemcitabine (1000 g/m² à J1 et J8) + Carboplatine AUC 2 à J1 et J8) J1=J21
 - Paclitaxel (175-200 mg/m² à J1) + Carboplatine AUC 6 à J1) J1=J21
 - Paclitaxel (100 mg/m² à J1,J8 et J15) + Carboplatine AUC 2 à J1, J8 et J15) J1=J28
 - CMF : Cyclophosphamide 100 mg/m² per os 1-14 + methotrexate 40 mg/ m² IV à J1 et J8 + 5-fluorouracil 600mg/m² IV à J1 et J8. J1=J28
 - Cyclophosphamide (50 mg/ jour per os) + Méthotrexate (2.5 mg x2/j per os deux fois par semaine)

- Hormonothérapie (RH+)

Femmes non ménopausées :

- Castration + Ribociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + anti- aromatases
- Castration + Ribociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Castration + Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + anti- aromatases
- Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Castration +Évérolimus (10 mg par jour en continu) + hormonothérapie
- Castration + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Castration + Anti-aromatases : Letrozole (2.5 mg/j), Anastrozole (1 mg/j) ou Exemestane (25 mg/j).
- Castration + Tamoxifène (20 mg/j)

Femmes ménopausées :

- Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + anti-aromatases
- Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Ribociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + anti-aromatases
- Ribociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Évérolimus (10 mg par jour en continu) + hormonothérapie
- Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Anti-aromatases : Letrozole (2.5 mg/j), Anastrozole (1 mg/j) ou Exemestane (25 mg/j).
- Tamoxifène (20 mg/j)

3.F. Les soins de supports

Ces traitements regroupent l'ensemble des médicaments donnés dans les différents stades de la maladie afin d'améliorer la tolérance aux traitements et/ou pour un meilleur contrôle de la maladie.t

3.F.1. Les agents ciblant l'os :

L'acide zolédronique permet aux stades métastatiques de réduire le taux d'événement osseux. Il est utilisé à raison d'une injection toutes les 3-4 semaines ou tous les 3 mois.

Dans les stades précoces, une méta-analyse a montré une réduction significative du risque de rechute chez les patientes ménopausées recevant les biphosphonates en adjuvant. A partir de là une injection semestrielle de l'acide zolédronique entre 2 à 5 ans est une option chez les patients à haut risque indépendamment du statut ménopausique ou celui des récepteurs hormonaux.

Le Denosumab permet de réduire le nombre d'événement osseux en situation métastatique. Il a l'AMM et il est en cours de remboursement.

3.F.3. Les anti-émétiques

Le choix du traitement anti-émétiques dépend du potentiel émétogène des produits et du risque individuel :

- Metoclopramide
- Corticoïde
- Sétrons
- Aprepitant (En cours de remboursement)

3.F.4. Les facteurs de croissance et les érythropoïétines

L'utilisation des facteurs de croissance dépend du potentiel neutropéniant des produits et du risque individuel. Peut être utilisé en prophylaxie primaire ou secondaire.

Les érythropoïétines sont indiquées exclusivement en situation métastatique au cours des anémies chimio-induites. Chez les patients avec un taux d'hémoglobine compris entre 8 et 10 g/dl.

3.F.5. Kinésithérapie

Elle doit être proposée en post-opératoire immédiat ou ultérieurement afin de rééduquer l'articulation en renforçant la masse musculaire et en prévenant le blocage.

3.F.6. Suivi psychologique

Le cancer du sein constitue un traumatisme psychologique du fait de la perception de la maladie, les toxicités des traitements et la modification de l'image corporelle. Une consultation chez un psychologue ou un psychiatre est souhaitable dès le diagnostic et en cas de besoin.

D. Cas particuliers

1. Rechutes ou Récidives locales

La rechute doit être documentée avec un nouveau profil biologique et un bilan d'extension exhaustif qui est négatif (Imagerie mammaire : mammo-échographie +/- IRM mammaire, TDM TAP + scintigraphie osseuse).

La prise en charge sera autant que possible identique à celle d'un cancer primitif. En tenant compte du délai entre le primitif et la rechute.

Facteurs pronostiques :

- o Sous-type histologique
- o Délai de la récurrence
- o Tumeur RE+RP +, KI67 faible, HER2-, statut N- ou CCIS quel que soit le grade o Taille inférieure ou égale à 2 cm
- o Uni-focale ou multifocale

La prise en charge est multimodale, elle comprend :

a. La chirurgie

- o Mastectomie reste le standard
- o Option : Chirurgie conservatrice si elle est réalisable dans de bonnes conditions (esthétique, état cutané post radiothérapie) en prenant en considération l'irradiation antérieure. Patient informée des risques et ayant donné son accord.

b. La radiothérapie

- La Ré-irradiation peut être envisagée au cas par cas.
- L'indication doit être validée collégialement en RCP et/ou staff de radiothérapie. La décision est partagée avec la patiente, qui doit être informée de la balance bénéfices - risques.
- En cas de second traitement conservateur : Une ré irradiation par irradiation partielle doit être discutée, par curiethérapie interstitielle ou radiothérapie externe, en tenant compte des doses précédemment reçues.
- Ré irradiation après mastectomie totale : une ré irradiation de la paroi thoracique peut se discuter en fonction de l'agressivité de la maladie, de l'intervalle libre, des doses précédemment reçues et le nombre de récurrence locale.

c. Le traitement systémique

Prend en considération les caractéristiques cliniques et biologiques de la rechute, les traitements antérieurs et le délai de rechute.

2. Cancers du sein inflammatoire

Définition et diagnostic

- Survenue rapide (moins de 6 mois) de signes inflammatoires d'au moins le 1/3 du sein
- Classification T4d ou stade IIIB-IIIC
- Il faut le différencier du cancer du sein localement avancé et/ou négligé

Bilan diagnostique et d'extension :

- Mammographie/échographie
- IRM mammaire
- Biopsie mammaire guidée par l'imagerie
- Biologie/Ca15-3
- TEP TDM au FDG
- Biopsie cutanée en option

Prise en charge thérapeutique est en fonction du stade de la maladie et du profil biologique

a. Maladie non métastatique :

- Traitement néo-adjuvant : Chimiothérapie +/- Trastuzumab + Pertuzumab
- Evaluation de la réponse : clinique (6 à 9 semaines) et imagerie en fin de chimiothérapie néo-adjuvante
- Mastectomie totale + curage niveau I et II sans RMI
- Radiothérapie locorégionale (paroi, sus et sous-claviculaire, CMI)
- Traitement adjuvant adapté au profil tumoral et à la pCR
- Hormonothérapie si RH+.

b. Maladie métastatique : Voir chapitre traitements systémiques

3. Cancers du sein métastatique d'emblée

Le traitement de la maladie métastatique est basé sur les traitements systémiques.

Le traitement loco-régional sera discuté après stabilisation de la maladie dans les cancers RH+/Her2- et les cancers Her2 positif :

Chirurgie +/- radiothérapie loco-régionale Radiothérapie loco-régionale exclusive.

Dans les cancers oligo métastatiques un traitement local des métastases peut être proposé par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique après contrôle de la maladie métastatique.

La décision est partagée avec la patiente, qui doit être informée de la balance bénéfices/risques.

4. Cancers du sein de la femme âgée (oncogériatrie)

- L'âge physiologique est plus important à prendre en considération.
- Une échelle de dépistage de fragilité G8 est souhaitable si âge ≥ 70 ans, et doit conduire à une consultation d'oncogériatrie si ≤ 14 .
- Les indications chirurgicales dépendent du stade, des contre-indications de la radiothérapie, du score gériatrique et non de l'âge de la patiente
- La mastectomie est indiquée en cas de tumeurs volumineuses ou multicentriques ou lorsqu'une radiothérapie post opératoire ne sera pas possible.
- La chirurgie oncoplastique et la chirurgie reconstructrice peuvent être envisagées.
- La technique du ganglion sentinelle doit être privilégiée.
- Le curage axillaire peut être évité si moins de trois ganglions sentinelles sont positifs et qu'une radiothérapie adjuvante ainsi qu'un traitement systémique est prévu.
- Le traitement systémique prend en considération les caractéristiques biologiques de la tumeur, le score gériatrique de la patiente et le profil de tolérance des protocoles.

5. Cancers du sein chez l'homme

- Le cancer du sein chez l'homme est une maladie rare qui représente moins de 1% des cancers du sein et moins de 1% des cancers masculins, soit une incidence d'environ 1/100.000 hommes.
- L'expression des (RE, RP et RA) plus fréquente.
- Nécessité de consultation oncogénétique : Mutation génétique fréquente (BRCA1/2 et PALB2)
- Le traitement locorégional chirurgical repose sur la mastectomie + geste ganglionnaire
- Le statut ganglionnaire peut être apprécié par la technique du ganglion sentinelle
- Pas d'indication de mastectomie contralatérale prophylactique hors mutation germinale de prédisposition héréditaire au cancer
- Les indications de la radiothérapie sont identiques à celles de la femme
- Les indications du traitement systémique sont les mêmes que chez les femmes à stade et à profil biologique identique
- Les indications de l'hormonothérapie sont identiques à celle de la femme pré-ménopausée

6. Cancer du sein et grossesse

- Le diagnostic peut être retardé par la grossesse
- La mammographie contre-indiquée au premier trimestre

- L'IRM trouve sa place dans cette situation dans le bilan d'extension local et à distance
- La décision doit être prise en RCP
- Deux situations se dégagent :
 - o Au cours du premier trimestre de la grossesse, interruption de grossesse puis exploration complète et traitement adéquat.
 - o A partir du deuxième trimestre, c'est là où il faut prendre en considération plusieurs arguments (âge, stade, agressivité, parité, désir de la femme...). La stratégie de prise en charge sera discutée et validée en RCP
- Sur le plan chirurgical, en dehors du saignement qui est majoré par l'imprégnation hormonal du sein, il n'y a aucun problème technique
 - o Le traitement conservateur est privilégié o L'oncoplastie est possible
 - o Le ganglion sentinelle est possible.
- La radiothérapie est contre-indiquée pendant la grossesse
- Le traitement systémique doit être discuté en RCP, on peut utiliser les anthracyclines et les taxanes. Les thérapies ciblées et l'hormonothérapie sont contre-indiquées.

7. Onco-fertilité

- La chimiothérapie entraîne une diminution de la réserve ovarienne pouvant aboutir à une insuffisance ovarienne qui peut être définitive (ménopause précoce).
- Les facteurs de risque sont :
 - L'âge au moment de la chimiothérapie
 - Le type de chimiothérapie
 - Les doses et la durée du traitement
 - La tolérance individuelle
 - Une consultation d'onco-fertilité est à proposer aux femmes jeunes de moins de 40 ans, nulli ou paucipare, désireuse de grossesse, et suivie pour une maladie non métastatique.
 - Une mise au repos des ovaires peut être proposée par des injections des agonistes de la LH- RH, cela ne remplace pas la préservation de la fertilité. Les injections sont mensuelles et doivent démarrer une semaine avant le début de la chimiothérapie quel que soit le statut des récepteurs hormonaux.
 - Techniques de préservation :
 - FIV et Conservation embryonnaire
 - Conservation de tissu ovarien.
 - Vitrification ovocytaire : Conservation d'ovocytes matures proposée en général.

- Conservation d'ovocytes immatures en vue de maturation ovocytaire in vitro
 - Pour la stimulation ovarienne, les anti-aromatases sont recommandés.
 - Une grossesse après cancer du sein est autorisée en concertation avec le médecin traitant en fonction du type et de la durée des traitements adjuvants et du pronostic de la maladie localisée.
 - L'allaitement maternel est contre-indiqué, le blocage de la montée laiteuse est instauré avant le 3^{ème} jour du post-partum.

V. SURVEILLANCE

La surveillance d'une patiente traitée pour un cancer du sein est multidisciplinaire impliquant différents spécialistes. Les médecins impliqués dans cette surveillance sont :

- Oncologue
- Chirurgien
- Radiothérapeute
- Gynécologue
- Et médecin traitant

La surveillance sera adaptée aux facteurs pronostiques cliniques et histopathologiques (stade) de la maladie au diagnostic, aux co-morbidités, aux thérapeutiques reçues ou en cours et aux données génétiques en cas de anomalies génétiques.

A. Buts de la surveillance

Aucun examen de recherche des métastases n'a de place dans la surveillance des CCIS traités et il n'y a aucune indication au dosage des marqueurs tumoraux sériques.

Pour les cancers invasifs, la surveillance permettra de détecter :

- Une Récidive ou un 2^{ème} cancer homolatéral
- Un cancer controlatéral
- Une rechute métastatique à distance
- Détecter des complications post thérapeutiques
- Réinsertion sociale et professionnelle.

B. Moyens

1. Clinique

Un interrogatoire précis et un examen clinique locorégional (des seins ou du sein controlatéral et des aires ganglionnaires axillo sus claviculaires), de la paroi thoracique, ainsi que la recherche d'un lymphoedème du bras homolatéral au curage axillaire. L'examen gynécologique est fait annuellement.

Les consultations seront faites tous les 3-4 mois pendant 2 à 3 ans en fonction du stade et du profil biologique puis tous les 6 mois pour compléter les 5 ans puis tous les ans à vie.

2. Imagerie loco-régionale (Cancer in situ et invasif).

- Première mammographie et échographie mammaire et axillaire de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante
- Mammographie (uni ou bilatérale) et échographie mammaire et axillaire annuelles.
- Situations particulières :
 - Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une surveillance par IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée.
 - Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.

Aucun bilan d'extension à distance n'est recommandé sauf signes d'appel

Une échographie pelvienne (voie endo-vaginale) annuelle pour les patientes sous Tamoxifène. Un curetage biopsique est préconisé en cas de métrorragie

Bilan biologique

Le dosage du CA15/3 est une option au même rythme que la consultation de la surveillance.

VI. RECOMMANDATIONS AUX PATIENTES

A. Information

Les patientes doivent être informées sur :

- Le diagnostic et le pronostic de la maladie (information complète et facilement compréhensible et adaptée au contexte de la patiente)
- La stratégie thérapeutique
- Les modalités de suivi
- Le risque de rechute de la maladie
- Les toxicités potentielles des traitements
- Le retentissement physique et psychosocial à long terme du cancer et de ces traitements

B. Education :

- Optimisation de la bonne observance des thérapies orales en expliquant aux patientes :
- Le mode d'administration des médicaments Les posologies
- Les moments de prise par rapport aux repas
- Les interactions alimentaires et médicamenteuses
- Le bénéfice attendu de l'utilisation de ces traitements
- Les effets secondaires attendus et les mesures spécifiques
- Les risques d'auto-médication

Un suivi infirmier et/ou l'utilisation des outils d'intelligence artificielle peuvent améliorer la compliance.

Promotion de la santé, il est recommandé aux patientes de :

- Maintenir leur poids
- Favoriser la réduction pondérale en cas de surpoids ou obésité
- Limiter la consommation d'aliments gras et sucrés
- Favoriser un régime alimentaire à faible densité énergétique (fruits, légumes).
- Maintenir une activité physique régulière (pour améliorer la survie et réduire le risque de rechute)
- Éviter le tabac et l'alcool.

VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Epidémiologie

Cancer du sein - Centre Internationale de recherche sur le cancer 2020 [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible

sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020 : An overview. International Journal of Cancer. 2021 ;149 (4) :778-89.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021 ;71(3):209-49.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018 ;68(6):394-424.

Registre_des_Cancers_de_la_Region_du_Grand_Casablanca_2013-2017. Disponible sur:https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Registre_des_Cancers_de_la_Region_du_Grand_Casablanca_2013-2017.pdf

Imagerie

Référentiel du cancer du sein invasif - Onco Normandie. Mise à jour du 27/11/2020.

Audrey Milon ; Protocoles abrégés en IRM mammaire : où en sommes-nous ? Elsevier Masson SAS, Imagerie de la Femme (2019) 29, 8—17.

Ceugnart L, et al. Cancer du sein : la nouvelle imagerie. Presse Med. (2019)

J.-P. Alunni ; Imagerie du cancer du sein inflammatoire. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2012) 93, 103—111.

H. Boufetta. Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc Elsevier Masson SAS, Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 698-703

Jocelyne Chopier. Particularités de l'imagerie des cancers du sein chez les femmes jeunes et mutées ; Elsevier Masson, Imagerie de la Femme (2013) 23, 76—86.

Isabelle Thomassin-Naggara, Imagerie du sein de l'homme ; Elsevier Masson SAS Imagerie de la Femme (2011) 21, 99—104

Histopathologiques

Aurélié Maran-Gonzalez et al. Recommandations du GEFPICS pour la prise en charge des prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein GEFPICS, 2018 Ann Pathol 2019 Dec ;39(6) :383-398. doi: 10.1016/j.anpat.2019.04.004.

Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut

HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France. Annales de Pathologie Volume 41, Issue 6, November 2021, Pages 507-520. Pour calculer le RCB : utiliser le site internet : <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors : A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group : Part 1 : Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research, Salgado et al, 2017.

Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer : American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. JCO 2018 ; 36 : 2105-22.

Kimberly H. Allison, MD; M. Elizabeth H. Hammond, MD; Mitchell Dowsett, PhD; Shannon E. McKernin; Lisa A. Carey, MD; Patrick L. Fitzgibbons, MD; Daniel F. Hayes, MD; Sunil R. Lakhani, MD; Mariana Chavez-MacGregor, MSc; Jane Perlmutter, PhD; Charles M. Perou, PhD; Meredith M. Regan, ScD; David L. Rimm, MD, PhD; W. Fraser Symmans, MD; Emina E. Torlakovic, MD, PhD; Leticia Varela, MD; Giuseppe Viale, MD; Tracey F. Weisberg, MD; Lisa M. McShane, PhD; and Antonio C. Wolff, MD. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020 Apr ; 38 (12) :1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309.

Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. New England Journal of Medicine 2016 ; 375 : 717-29.

Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors : A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group : Part 1 : Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. Adv Anat Pathol 2017 ; 24 : 235-51.

Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25 : SWOG S1007 (RxPonder) Presented at SABCS 2020. Abstract GS3-00.

J. Mateo, D. Chakravarty, R. Dienstmann, S. Jezdic, A. Gonzalez-Perez, N. Lopez-Bigas, C. K. Y. Ng, P. L. Bedard, G. Tortora, J.-Y. Douillard, E. M. Van Allen, N. Schultz, C. Swanton, F. Andre & L. Pusztai A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine : The ESMO Scale for clinical Actionability of molecular targets (ESCAT). Annals of Oncology 29 : 1895-1902, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy263.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. New England Journal of Medicine 2015 ; 373 : 2005-14.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2018 ; 379 : 111-21.

F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson & E. Senkus, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Early breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30 : 1194-1220, 2019 doi:10.1093.

Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. Nature 2019 ; 569 : 560-4.

Bidard F-C, Proudhon C, Pierga J-Y. Circulating tumor cells in breast cancer. Mol Oncol 2016 ; 10 : 418-30.

Gruber JJ, Afghahi A, Hatton A, et al. Talazoparib beyond BRCA : A phase II trial of talazoparib monotherapy in BRCA1 and BRCA2 wild-type patients with advanced HER2-negative breast cancer or other solid tumors with a mutation in homologous recombination (HR) pathway genes. JCO 2019 ; 37 : 3006-3006.

Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. New England Journal of Medicine 2018 ; 379 : 753-63.

Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers : a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol 2020 ; 31 : 1491-505.

Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. New England Journal of Medicine 2017 ; 377 : 523-33.

Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048 : Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. JCO 2020 ; 38 : 4274-82.

Oncogénétique

Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, Elkhany A, Friedman S, Goggins M, Hutton ML ; CGC, Karlan BY, Khan S, Klein C, Kohlmann W ; CGC, Kurian AW, Laronga C, Litton JK, Mak JS ; LCGC, Menendez CS, Merajver SD, Norquist BS, Offit K, Pederson HJ, Reiser G ; CGC, Senter-Jamieson L ; CGC, Shannon KM,



Shatsky R, Visvanathan K, Weitzel JN, Wick MJ, Wisinski KB, Yurgelun MB, Darlow SD, Dwyer MA. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Jan 6 ;19(1) :77-102.

Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, Domchek SM, Evans DG, Fischerova D, Harbeck N, Kuhl C, Lemley B, Levy-Lahad E, Lambertini M, Ledermann JA, Loibl S, Phillips KA, Shimon P. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2022 Oct 19 : S0923-7534(22)04193-X.

Chen Nahshon, Yakir Segev, Ofer Gerner, Tomer Bar Noy, Meirav Schmidt, Ludmila Ostrovsky, Ofer Lavie. Should the risk for uterine cancer influence decision making for prophylactic hysterectomy in BRCA1/2 mutated patients- a systematic review and meta-analysis. Meta-Analysis, Gynecol Oncol. 2021 Mar ;160(3) :755-762. PMID : 33309051.

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017 ; 317 :2402-2416.

Litton, J.K. ; Rugo, H.S. ; Ettl, J. ; Hurvitz, S.A. ; Gonçalves, A. ; Lee, K.-H. ; Fehrenbacher, L. ; Yerushalmi, R. ; Mina, L.A. ; Martin, M. ; et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N. Engl. J. Med. 2018, 379, 753-763.

Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. New England Journal of Medicine 2017 ; 377 : 523-33.

Robson, M.E. ; Tung, N. ; Conte, P. ; Im, S.-A. ; Senkus, E. ; Xu, B. ; Masuda, N. ; Delaloge, S. ; Li, W. ; Armstrong, A. ; et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2- negative metastatic breast cancer. Ann. Oncol. 2019, 30, 558-566.

Davies, H. ; Glodzik, D. ; Morganella, S. ; Yates, L.R. ; Staaf, J. ; Zou, X. ; Ramakrishna, M. ; Martin, S. ; Boyault, S. ; Sieuwerts, A.M. ; et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. Nat. Med. 2017, 23, 517-525.

Moretta J, Berthet P, Bonadona V, et al. [The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition]. Bull Cancer 2018 ; 105 : 907-17.

Cancers et pathologies du sein attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2021-2022. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN - SENORIF 2021-2023.

Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048 : Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. JCO 2020 ; 38 : 4274-82. Laarabi FZ, Ratbi I, Elalaoui SC, Mezzouar L, Doubaj Y, Bouguenouch L, Ouldin K, Benjaafar N, Sefiani A. High frequency of the

recurrent c.1310_1313delAAGA BRCA2 mutation in the North- East of Morocco and implication for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. BMC Res Notes. 2017 Jun 2 ;10(1) :188. doi: 10.1186/s13104-017-2511-2.

Chirurgie des carcinomes in situ

Clough K.B. Giard S. in monographie AFC cancer du sein Classe & Descamps 2007, Arnette ed. p.74 et 76-77.

Institut National du cancer Recommandations de pratique clinique : Prise en charge du carcinome canalaire in situ. Questions d'actualités-Rapport intégral. Septembre 2015

McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM et al. RTOG 9804 : a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. J Clin Oncol. 2015 ;33 :709-15.

Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast : 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. J Clin Oncol. 2015 ;33 : 3938-44.

Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). Breast Cancer Res Treat. 2014 ;143 : 343-50

Jordan Bouter, Julien Geffrelet, Serge Danhier, Christelle Levy, et al. Decision making factors of the management of ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion. Bulletin du Cancer, Volume 106, Issue 11, November 2019, Pages 1000-1007

E. Giuliano, MD1 ; Karla V. Ballman, PhD2 ; Linda McCall, MS3 ; et al Cancer and Sentinel Node Metastasis The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial Armando JAMA. 2017 ; 318 (10) :918-926.

Puay Hoon Tan 1, Ian Ellis 2, Kimberly Allison 3, Edi Brogi 4, Stephen B Fox 5, et al : The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast WHO Classification of Tumours Editorial Board. Histopathology. 2020 Aug ;77(2):181-185.

Chirurgie des carcinomes invasifs

C Chauleur MD et al, e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2017, 16 (2) : 050-052 Vincent L, et al. Bulletin du Cancer. Avr 2017 ;104(4) :356-62.

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault- Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015 ;26(Suppl. 5). V8-30.

Barranger E, Houvenaeghel G, Classe J-M. L'exploration et le traitement de la région axillaire des tumeurs infiltrantes du sein (RPC 2013) ; partie I - peut-on renoncer au curage axillaire en cas de ganglion sentinelle micrométastatique. Oncologie 2013 ; 15 :571-8.

Barranger E, et al. *Oncologie*. 1 déc 2013 ; 15 (12) : 571-8. Vincent L, et al. *Bulletin du Cancer*. Avr 2017 ;104 (4) : 356-62. Kuehn T et al. *Essai SENTINA : Lancet Oncol* 2013. Radiothérapie des cancers du sein

Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS : a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol*. 2015 Jan ;114(1) :50-5. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.001. Epub 2015 Jan 14. PMID : 25596912.

Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, Jin J, Liu XF, Yu ZH, Ren H, Li N, Lu NN, Tang Y, Tang Y, Qi SN, Sun GY, Peng R, Li S, Chen B, Yang Y, Li YX. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer : a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar ;20(3) :352-360. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1. Epub 2019 Jan 30. PMID : 30711522.

Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN ; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23 ;373(4) :307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340. PMID : 26200977 ; PMCID : PMC4556358.

Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W ; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul23 ;373(4) :317-27. doi: 10.1056/NEJMoa1415369. PMID : 26200978.

Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3- Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the

Ipsilateral Breast : The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020 ; 6 : 75-82.

Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-Year Results of FAST : A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 3261-72.

Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, noninferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2020 ; 395 : 1613-26.

Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial) : 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017 ; 390 : 1048-60.

Hannoun-Levi J-M, Resch A, Gal J, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence : multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013 ; 108 : 226- 31.

Pons-Tostivint E, Alouani E, Kirova Y, Dalenc F, Vaysse C. Is there a role for locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer in the era of tailored therapies ? Evidences, unresolved questions and a practical algorithm. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021 ; 157 : 103146. 158.

Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breastconserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast : a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016 ; 387 : 229-38.

Woodward WA, Fang P, Arriaga L, et al. A Phase 2 Study of Preoperative Capecitabine and Concomitant Radiation in Women With Advanced Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2017 ; 99 : 777-83.

Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, Kirova YM, Pignol JP, Remouchamps V, Verhoeven K, Weltens C, Arenas M, Gabrys D, Kopek N, Krause M, Lundstedt D, Marinko T, Montero A, Yarnold J, Poortmans P. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol*. 2016 Jan ;118(1) :205-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.027. Epub 2016 Jan 18. PMID : 26791404.

Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, Arenas M, Aristei C, Bourcier C, Cardoso MJ, Chua B, Coles CE, Engberg Damsgaard T, Gabrys D, Jagsi R, Jimenez R, Kirby AM, Kirkove C, Kirova Y, Kouloulas V, Marinko T, Meattini I, Mjaaland I, Nader Marta G, Witt Nystrom P, Senkus E, Skyttä T, Tvedskov TF, Verhoeven K, Poortmans P. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019 Aug ;137 :159-166. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.010. Epub 2019 May 17. PMID : 31108277.

Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M, Guinot JL, Gutierrez-Miguel C, Galalae R, Van Limbergen E, Guix B, Niehoff P, Lössl K, Hannoun-Levi JM. ESTRO-ACROP guideline : Interstitial multi- catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC- ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol*. 2018 Sep ;128(3) :411-420. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.009. Epub 2018 Apr 21. PMID : 29691075.

Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, Cowen D, Cutuli B, Fourquet A, Hannoun-Lévi JM, Leblanc M, Mahé MA. Radiothérapie du cancer du sein [Radiotherapy of breast cancer]. *Cancer Radiother*. 2016 Sep ;20 Suppl : S139-46. French. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.025. Epub 2016 Aug 10. PMID : 27522187.



Avila J, Leone JP. Advances in the Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 19 ;23(20) :12525. doi: 10.3390/ijms232012525. PMID : 36293379 ; PMCID : PMC9604332.

Watake C, Shiino S, Shimoi T, Noguchi E, Kaneda T, Yamamoto Y, Yonemori K, Takayama S, Suto A. Breast Cancer Brain Metastasis-Overview of Disease State, Treatment Options and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 3 ;13(5) :1078. doi: 10.3390/cancers13051078. PMID : 33802424 ; PMCID : PMC7959316.

ESMO metastase breast cancer linving Guidelines, V 1.0.0 may 2022.

Traitements systémiques

Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force : Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast.* 2013 Jun.

Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer : An Overview. *Curr Breast Cancer Rep.* 2013 Mar 1 ;5(1) :42-50.

Alba E et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer : a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2587-93.

Sledge GW et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer : an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 588-92.

Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005 ; 93 : 293-301.

O'Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer : Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002 ; 20 : 2812-23.

Albain KS, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* *J Clin Oncol.* 2004.

Chan S, et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracyclinepretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) : Results of a European phase III study. *ASCO Annual Meeting Proceedings.* *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : S 581.

Tubiana-Mathieu N, Bognoux P, Becquart D, Chan A, Conte PF, Majois F, et al. All-oral combination of oral vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2- negative metastatic breast cancer : an International Phase II Trial. *Br J Cancer.* 2009 Jul 21 ;101(2) :232-7. Epub 2009 Jul 7.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#Breast.

Cardoso, F., et al. «5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5).» *Annals of Oncology* 31.12 (2020) : 1623-1649.

GENNARI, A., ANDRÉ, F., BARRIOS, C. H., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 2021, vol. 32, no 12, p. 1475-1495.

Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27 ;357(26) : 2666-76.

Miles DW, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, et al. Final Overall Survival (OS) Results from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III AVADO Study of Bevacizumab (BV) Plus Docetaxel (D) Compared with Placebo (PL) Plus D for the First-Line Treatment of Locally Recurrent (LR) or Metastatic Breast Cancer (mBC). *SABCS 2009*.

ROBERT, Nicholas J., DIÉRAS, Véronique, GLASPY, John, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor-2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2011, vol. 29, no 10, p. 1252-1260.

Rossari, José R., et al. «Bevacizumab and breast cancer : a meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence.» *Journal of oncology* 2012 (2012).

Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 ;377(6) :523.

Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germlineBRCA-mutation. Presented at : 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium ; December 5-9, 2017 ; San Antonio, TX. Abstract GS6-07.

Schmid P1, Adams S1, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29 ;379(22) :2108-2121.

Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355 : randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab þ chemotherapy versus placebo þ chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020 ;38(15_suppl) :1000.

Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al: ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in patients with previously treated metastatic triple-negative breast cancer. *ESMO Virtual Congress 2020*. Abstract LBA17. Presented September19, 2020.

Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer : the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 ; 384 : 164-172.

Spring L, et al. Pathological complete response and impact in breast cancer : recurrence and survival : Patient -level analysis. SABCS 2018.

Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/ or bevacizumab to neoadjuvant once-per- week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer : CALGB 40603 (Alliance) [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2014.

Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 : phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). Ann Oncol. 2019 ;30(suppl 5) : V853-V854.

Poggio F, Bruzzone F, Ceppi M, et al. Platinum- based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer : a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology, Volume 29, Issue 7, July 2018, Pages 1497-1508.

Norikazu Masuda, Soo-Jung Lee, Shoichiro Ohtani, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemo- therapy. N Engl J Med 2017 ; 376 :2147-2159.

Burstein, H. J., et al. «Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer : the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021.» Annals of Oncology 32.10 (2021) : 1216-1235.

Henderson CI, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubi- cin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol. 2003, 21 : 976-983.

Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005, 352 : 2302-2313.

Martin M, Lluch.A, Segui MA, et al. Effect of docetaxel-based adjuvant chemotherapy on disease- free survival in patients with high- risk node-negative breast cancer : Results from the GEICAM 9805 trial. Abstract n° 153, ASCO 2008.

Jones SE, Savin MA, Holmes FA. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol.2006 Dec 1 ;24(34) :5381-7.

Nitz, Ulrike, et al. «West German Study PlanB trial : adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel versus six cycles of docetaxel and cyclophosphamide in HER2- negative early breast cancer.» Journal of clinical oncology 37.10 (2019) : 799-808.

Tutt A, Garber JE, Kaufman B, et al : OlympiA : A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA1. Presented June 6, 2021.

Institut Gustave Roussy et Curie. Cancers et pathologies du sein : Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2020- 2022.

Refen GS (Cf recommandations ESMO 2017, NCCN 2021, Yang et al. Breast Cancer Res Treat 2017, Kahler-Ribeiro-Fontana et al. Eur J Surg Oncol 2020).

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Indications de la consultation d'oncogénétique selon les différentes situations.

Situation	Indications de consultation d'oncogénétique
Histoire familiale	3 sujets atteints de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentés de 1^{er} ou 2^{ème} degré. 2 cas de cancer du sein chez des apparentés de 1^{er} ou 2^{ème} degré, si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45 ans. Cancer du sein et cancer d'ovaire chez des apparentés du 1^{er} degré ou 2^{ème} degré. Cancer du sein et cancer du pancréas chez des apparentés du 1^{er} degré ou 2^{ème} degré. Cancer du sein et cancer de la prostate chez des apparentés du 1^{er} degré ou 2^{ème} degré. En cas de mutation germinale (en rapport avec une prédisposition héréditaire au cancer) déjà identifiée chez un apparenté de 1^{er} ou 2^{ème} degré.
Cas isolé	- Cancer du sein avant 41 ans. - Cancer du sein triple négatif quel que soit l'âge. - Cancer du sein bilatéral, ou multifocal. - Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.
Situations particulières	- Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (Mutations du gène PTEN), syndrome de Li Fraumeni (Mutations du gène TP53), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (Mutations du gène CDH1). - Pour toute autre famille à caractère particulier (différents cancers familiaux), ou de tumeurs primitives multiples, il est nécessaire de prendre l'avis préalable de l'onco-généticien
Mutation somatique identifiée	- Identification d'une mutation tumorale (somatique) du gène BRCA1 ou BRCA2 (Ovaire, sein ou autre localisation). - Identification au niveau tumoral (somatique), d'un variant délétère d'un autre gène de prédisposition (autre que BRCA1 ou BRCA2), contacter le généticien pour avis.

En urgence	Consultation d'oncogénétique recommandée en urgence, quel que soit l'âge, devant toute situation dont l'analyse génétique peut orienter le traitement du cancer : Au moment du primo-traitement : en cas de chirurgie, pour discuter mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation (à titre d'exemple : mutation germinale TP53 ferait éviter ou limiter la radiothérapie en faisant le choix d'un traitement non conservateur). En situation métastatique : Afin de poser l'indication ou pas de prescription d'un inhibiteur de PARP. En traitement adjuvant, par les inhibiteurs de PARP, en cas de cancer du sein HER2 négatif.
------------	--



Annexe 2 : Suivi mammaire des femmes avec mutation germinale BRCA1/2, PALB2, ou à « risque très élevé » de cancer (en l'absence de mutation identifiée).

Âge		25-29 ans	30-65 ans	Au-delà de 65 ans
Mutation BRCA1/BRCA2/ PALB2	Patiente	- Suivi commence 5 ans avant l'âge le plus jeune de cancer dans la famille, ou dès l'âge de 25-30 ans. - Suivi consiste en un examen clinique des seins tous les 6-12 mois. -IRM mammaire ou mammographie (si IRM non disponible), à un rythme annuel, est à discuter en fonction de l'histoire familiale en cas de cancer du sein très précoce.	Mammographie (selon deux incidences par sein) et IRM mammaire, à un rythme annuel.	Mammographie annuelle, et examen clinique annuel.
	Indemne	- Examen des seins mensuel est proposé dès l'âge de 18 ans, et examen clinique des seins annuel dès l'âge de 25 ans. - Entre 25 et 29 ans, IRM mammaire annuelle ou mammographie annuelle (si IRM mammaire non disponible).	- Entre l'âge de 30 et 75 ans, IRM mammaire et mammographie annuelles, ou seulement mammographie annuelle au-delà de 65 ans.	
Mutations dans autres gènes de prédisposition génétique au cancer	Patiente ou Indemne	Suivi à valider après consultation d'oncogénétique		
Pas de mutation germinale identifiée mais famille estimée par oncogénéticien comme « à risque très élevé »	Patiente ou Indemne	- IRM mammaire et mammographie tous les ans dès l'âge de 30 ans, selon l'histoire familiale. - Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, et après évaluation par l'onco généticien, un suivi des ovaires, voire une annexectomie peut être proposée, lors de décision prise au cours de RCP.		

Annexe 3 : Prévention chirurgicale des femmes avec mutation germinale BRCA1/2, PALB2, ou à « risque très élevé » de cancer (en l'absence de mutation identifiée).

Âge		25-29 ans	30-65 ans	Au-delà de 65 ans
Mutation BRCA1/BRCA2/ PALB2	Patiente	- Suivi commence 5 ans avant l'âge le plus jeune de cancer dans la famille, ou dès l'âge de 25-30 ans. - Suivi consiste en un examen clinique des seins tous les 6-12 mois. -IRM mammaire ou mammographie (si IRM non disponible), à un rythme annuel, est à discuter en fonction de l'histoire familiale en cas de cancer du sein très précoce.	Mammographie (selon deux incidences par sein) et IRM mammaire, à un rythme annuel.	Mammographie annuelle, et examen clinique annuel.
	Indemne	- Examen des seins mensuel est proposé dès l'âge de 18 ans, et examen clinique des seins annuel dès l'âge de 25 ans. - Entre 25 et 29 ans, IRM mammaire annuelle ou mammographie annuelle (si IRM mammaire non disponible).	- Entre l'âge de 30 et 75 ans, IRM mammaire et mammographie annuelles, ou seulement mammographie annuelle au-delà de 65 ans.	
Mutations dans autres gènes de prédisposition génétique au cancer	Patiente ou Indemne	Suivi à valider après consultation d'oncogénétique		
Pas de mutation germinale identifiée mais famille estimée par oncogénéticien comme « à risque très élevé »	Patiente ou Indemne	- IRM mammaire et mammographie tous les ans dès l'âge de 30 ans, selon l'histoire familiale. - Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, et après évaluation par l'onco généticien, un suivi des ovaires, voire une annexectomie peut être proposée, lors de décision prise au cours de RCP.		



Âge		Mastectomie prophylactique	Annexectomie prophylactique
Mutation BRCA1/BRCA2/ PALB2	Patiente	- Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle proposée à la patiente. - Rapport bénéfice/risque est meilleur entre l'âge de 30 et 65 ans.	- Annexectomie recommandée à la patiente dès l'âge de 35-40 ans ou après accomplissement du projet parental. - Pour patientes, ne souhaitant pas bénéficier d'annexectomie, une surveillance annuelle des annexes est proposée : échographie transvaginale et dosage de CA-125 (bénéfice discutable), à un rythme annuel.
	Indemne	- Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle, est proposée. - Rapport bénéfice/risque est maximum entre 30-65 ans. Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, en l'absence de mutation délétère identifiée dans la famille, et après évaluation par l'onco généticien, un suivi des ovaires, voire une annexectomie peut être proposée, après décision en RCP.	- Annexectomie recommandée à la patiente dès l'âge de 35-40 ans ou après accomplissement du projet parental. - Pour patientes, ne souhaitant pas bénéficier d'annexectomie, une surveillance annuelle des annexes est proposée : échographie transvaginale et dosage de CA-125 (bénéfice discutable), à un rythme annuel.
TP53	Patiente	Mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte de mutation du gène TP53.	
TP53	Patiente	Mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte de mutation du gène TP53.	
Mutations dans autres gènes de prédisposition	Patiente ou indemne	Chirurgie prophylactique à valider après consultation d'oncogénétique	
Pas de mutation identifiée famille estimée par oncogénéticien comme « à risque très élevé »	Patiente	Pour les familles avec cancer du sein, associées à cancer d'ovaire, et après évaluation par l'oncogénéticien, un suivi des ovaires, voire une annexectomie peut être proposée, lors de décision prise au cours de RCP.	

Âge		Mastectomie prophylactique	Annexectomie prophylactique
Mutation BRCA1/BRCA2/ PALB2	Patient	- Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle proposée à la patiente. - Rapport bénéfice/risque est meilleur entre l'âge de 30 et 65 ans.	- Annexectomie recommandée à la patiente dès l'âge de 35-40 ans ou après accomplissement du projet parental. - Pour patientes, ne souhaitant pas bénéficier d'annexectomie, une surveillance annuelle des annexes est proposée : échographie transvaginale et dosage de CA-125 (bénéfice discutable), à un rythme annuel.

Annexe 4 : Classification BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) utilisée par les radiologues lors de la mammographie, de l'échographie et de l'IRM pour définir les anomalies vues.

Catégori	Imagerie	Risque de Cancer	Conduite
0	Investigation incomplète		Investigation à compléter ou comparer avec examens antérieurs
1	Normale	0 %	Aucune surveillance
2	Anomalie bénigne	0 %	Aucune surveillance
3	Anomalie probablement bénigne	> 0 % mais ≤ 2%	Suivi 6 mois
4 4A 4B 4C	Anomalie demandant une biopsie Faiblement suspecte Modérément suspecte Très suspecte	> 2 % mais < 95% > 2 % à ≤ 10 % > 10 % à ≤ 50% > 50 % à < 95%	Biopsie
5	Anomalie fortement suspecte d'un cancer	≥ 95 %	Biopsie
6	Cancer prouvé à la biopsie	100 %	Chirurgie



Annexe 5 : Classification OMS des tumeurs du sein 2019, 5^{ème} édition

Carcinomes invasifs du sein

- Carcinome canalaire infiltrant (NOS)
- Carcinome oncocytaire
- Carcinome riche en lipide
- Carcinome riche en glycogène
- Carcinome sébacé
- Carcinome lobulaire infiltrant
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Adénocarcinome mucineux
- Cystadénocarcinome mucineux
- Carcinome micropapillaire invasif du sein
- Adénocarcinome apocrine
- Carcinome métaplasique, NOS Tumeurs rares et de type glandes salivaires
- Carcinome à cellules acineuses
- Carcinome adénoïde kystique
 - o Carcinome adénoïde kystique, classique
 - o Carcinome adénoïde kystique solide - basaloïde
 - o Carcinome adénoïde kystique avec transformation de haut grade
- Carcinome sécrétoire
- Carcinome mucoépidermoïde
- Adénocarcinome polymorphe
- Carcinome à cellules hautes à polarité inversée Néoplasmes papillaires :
- Carcinome canalaire papillaire in situ
- Carcinome papillaire encapsulé
- Carcinome papillaire encapsulé avec invasion
- Carcinome papillaire solide in situ
- Carcinome papillaire solide avec invasion
- Adénocarcinome papillaire intracanaire avec invasion Néoplasmes neuroendocrines :
- Tumeur neuroendocrine NOS

- Tumeur neuroendocrine, grade 1
- Tumeur neuroendocrine, grade 2
- Carcinome neuroendocrine NOS
- Carcinome neuroendocrine à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules Néoplasies lobulaires non invasives
- Carcinome lobulaire in situ classique
- Carcinome lobulaire in situ floride
- Carcinome lobulaire in situ pléomorphe Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Annexe 6 : Classification pTNM du cancer du sein, 8^{ème} édition

Remarque : Dans la classification TNM, le préfixe y indique que le classement a été établi après traitement néo - adjuvant.

Tumeur primitive (pT)

- La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.
- Les catégories pT correspondent aux catégories T.
- Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive.
 - o Carcinome pluricentrique : pour plusieurs carcinomes distants et/ou dans différents quadrants, la taille tumorale de la plus grande tumeur est reportée comme pT suivi par le m (multiple).

Adénopathies régionales (pN)

- Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et la découverte des micrométastases.
- La classification histopathologie exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I) (jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques.
- Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pN0.
- La présence de cellules carcinomateuses isolées après chimiothérapie néo-adjuvante (ypN0i+) n'est pas considérée comme pN0.

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome in situ Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ

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

T1 : tumeur ≤ 2 cm T1mic : ≤ 1 mm

· T1a : $1 \text{ mm} < T \leq 5 \text{ mm}$

· T1b : $5 \text{ mm} < T \leq 1 \text{ cm}$

· T1c : $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$

T2 : $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$

T3 : $T > 5 \text{ cm}$

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

· T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux

· T4b : œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

· T4c : T4a + T4b

· T4d : cancer inflammatoire : œdème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein

GANGLIONS REGIONAUX (N)

· Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

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

· N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

· N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2 \text{ mm}$

· N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymérase chain reaction)

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

· N1mi : micrométastases $> 0,2 \text{ mm}$ et $\leq 2 \text{ mm}$

· N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions

· N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

· N1b : envahissement des ganglions de la Chaîne mammaire interne (CMI)

· N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI (pN1a + pN1b) N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions

· N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire $> 2 \text{ mm}$

· N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux

· N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions

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

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

· N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

METASTASES (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

N.B : ypTNM pour l'évaluation du pTNM réalisé après traitement néoadjuvant pN(sn) pour les ganglions sentinelles

Annexe 7 : Compte Rendu Anatomopathologie - Cancer du sein Compte rendu de biopsie

Renseignement du prélèvement

o Type de biopsie (microbiopsie / macro biopsie / biopsie exérèse, biopsies chirurgicales)

o Côté (droit / gauche)

o Localisation du prélèvement dans l'organe (QSE/QIE/QSI/QII/UQS/UQE/UQInt/UQInf/mamelon/central/ prolongement axillaire/sillon sous mammaire/autre)

Analyse macroscopique

Prélèvement parvenu à l'état frais |_|_| fixé|_|_| heure d'arrivée |_|_|

Fixateur(s) formol |_|_|/AFA |_|_|/Bouin |_|_| autre |_|_| préciser lequel :
.....

Cryopréservation (n°.)

Nombre de fragments microbiopsiques prélevés |_|_| ou macrobiopsiques parvenus
|_|_| ou des fragments |_|_| Taille : de |_|_| Analyse microscopique o Type de
tissu

- o Tissu conjonctivo-adipeux |_|_|
- o Tissu cutané |_|_|
- o Parenchyme mammaire |_|_| o Cancer infiltrant : |_|_| mm à |_|_| mm
- o Type histologique (selon la classification OMS 2019) o Adénocarcinome
infiltrant non spécifique (NST) |_|_|
- o Adénocarcinome lobulaire infiltrant |_|_|
- o Adénocarcinome tubuleux |_|_|
- o Carcinome mucineux ou colloïde muqueux |_|_| o Carcinome métaplasique
|_|_|
- o Autre |_|_| Grade histopronostique

Grade de SBR (Elston et Ellis) = score a + score b + score c - a - Architecture
(score/3)

- Tumeur comprend plus de 75% des tubes (score 1)
- Tumeur comprend 10-75% des tubes (score 2)
- Tumeur comprend moins de 10% de tubes (score 3)

b - Atypies cyto-nucléaires (score/3)

- Noyaux réguliers monomorphes (score 1)
- Atypies modérées (score 2)
- Noyaux pléomorphes avec atypies marquées (score 3)

c- Nombre de mitoses (score/3) : le nombre de mitoses sur 10 champs au fort grossissement (x400), diamètre du champ en mm

- score 1 |_|_|
- score 2 |_|_|
- score 3 |_|_| Résultats :
- Grade |_|_| : 3,4,5
- Grade |_|_| : 6,7
- Grade |_|_| : 8,9

Type du stroma : fibreux |_|_| , inflammatoire |_|_|, fibro-inflammatoire |_|_| Taux des
lymphocytes intratumoraux % Emboles vasculaires présents |_|_| non vus |_|_|

Autres lésions : (peuvent être avec ou sans carcinome infiltrant) Carcinome canalaire
in situ (CCIS) :

o Type massif |_|_| cribriforme |_|_| papillaire |_|_| micropapillaire |_|_| comédo |_|_| autre |_|_|
Grade nucléaire : bas grade |_|_| /intermédiaire |_|_| /haut grade |_|_| Nécroseouillnon |_|_|

Paget du mamelon si biopsie cutanée ou |_|_| non |_|_|

Atypies épithéliales de type canalaire : métaplasie cylindrique |_|_| atypique |_|_| /
hyperplasie canalaire atypique |_|_|

Néoplasie lobulaire in situ : hyperplasie lobulaire atypique (HLA) |_|_| / carcinome
lobulaire in situ (CLIS) |_|_|

Commentaires.....
.....
.....

Autres facteurs pronostiques

Statut des récepteurs hormonaux Œstrogènes |_|_| % cellules positives,

Intensité Absente |_|_|, faible |_|_|, modérée |_|_| forte |_|_| Témoins internes (absents |_|_|/
négatifs |_|_| / positifs |_|_|) Progestérone

|_|_| % cellules positives,

Intensité Absente |_|_|, faible |_|_|, modérée |_|_| forte |_|_| Témoins internes (absents |_|_|/
négatifs |_|_| / positifs |_|_|)

Statut HER2

- o Taux cellules positives
- o Intensité absente I_1, faible I_1 modérée I_1 forte I_1 o Type de marquage complet I_1 incomplet I_1
- o Témoins internes (absents / négatifs / positifs)
- o Score 0 I_1 SCORE 1+ I_1 SCORE 2+ I_1, SCORE 3+ I_1 o Si score 2+,
- o Contrôle par hybridation in situ oui I_1, non I_1
- o HER2 amplifié I_1, non amplifié I_1, polysomie I_1, monosomie I_1

Index de prolifération Ki67

si fait..... % des cellules positives Conclusion

Signature du pathologiste

Compte rendu : Pièce opératoire

Renseignement du prélèvement

- o Type prélèvement (pyramidectomie/tumorectomie/tumorectomie avec curage/
mastectomie partielle/mastectomie totale/ mastectomie avec curage/ résection
de lésion infraclinique/ chirurgie oncoplastique / autre) o Côté (droit / gauche)
o Localisation du prélèvement dans l'organe (QSE/QIE/QSI/QII/UQS/UQE/UQInt
UQInf/mamelon/central/prolongement axillaire/sillon sous mammaire/autre)

Analyse macroscopique

Prélèvement parvenu à l'état frais |_|_| fixé|_|_| heure d'arrivée |_|_|

Fixateur(s) formol_[]_[]_AFA []_[]_Bouin []_[]_ autre []_[]_ préciser lequel :

Cryopréservation (n°.)

Prélèvement fragmenté non (monobloc) ☐ oui ☐ fragments taille du plus grand cm nombre des x

Si prélèvement pour lésion infraclinique : harpon présent ☐ harpon absent ☐
 photographie du prélèvement oui ☐ non ☐

Taillé du prélèvement |___| x |___| Taille du lambeau cutané associé |___| x |___| int
|_| ant |_| post |_| mamelonnaire |_| autre |_| préciser topographie non précisée |_|

Encrage du prélèvement non ☐ oui ☐ Si encrage, préciser faces :

Noir | I facevert | I face.....rouge | I facebleu | I face jaune | I face

Aspect du Mamelon non tumoral | I aspiré | I tumoral | I, non reconnaissable | I

Présence d'une cicatrice non ☐ oui ☐ longueur mm cm x cm Poids du prélèvement

Orientation du prélèvement non | | oui | | Si oui, repères sup | | inf | | Ext | | | g

Après découpage

Lésion(s) macroscopique(s) non vue(s) oui

Si oui : unique | deux | plus de 2 foyers | Distance maximale

entre les foyers..... |_|_| mm, foyers |_|_|

Taille macroscopique de la x mm,..... mm, foyers mm lésion (les lésions) x x x x mm, x x mm, x mm

Aspect macroscopique de la lésions (les lésions) : bien limitée (s) |_ , mal

limitée (s) |_ | ,

nécrotique l_l

Distance mm

Distance mm

Distance mm

Distance mm

Distance mm

indurées) |_ | ferme (s) |_ | , nécrotique |_ | non autre |_ |

Foyer de mastose non | oui | taille |

de la berge la plus proche | | | mm, Nombre de blocs réalisés | | | | | | | | x
| | | x | | | mm, distance / berges..... / berges..... / berges / berges.....
/ berges.....

Examen extemporané Non | oui | Résultat

Bénin I_I carcinome canalaire in situ I_I carcinome infiltrant I_I autre résultat différé après fixation I_I

Etat des marges chirurgicales tumoral I_I non tumoral I_I distance... en mm/ marge la plus proche

Analyse microscopique

- o Cancer infiltrant :
 - o Type histologique (selon la classification OMS 2019)
 - o Adénocarcinome infiltrant non spécifique (NST) I_I
 - o Adénocarcinome lobulaire infiltrant I_I
 - o Adénocarcinome tubuleux I_I
 - o Carcinome mucineux ou colloïde muqueux I_I
 - o Carcinome métaplasique I_I
 - o Autre I_I
- Grade histopronostique Grade de SBR (Elston et Ellis) = score a + score b + score c

- a - Architecture (score/3)

- Tumeur comprend plus de 75% des tubes (score 1)
- Tumeur comprend 10-75% des tubes (score 2)
- Tumeur comprend moins de 10% de tubes (score 3)
- b - Atypies cyto-nucléaires (score/3)
- Noyaux réguliers monomorphes (score 1)
- Atypies modérées (score 2)
- Noyaux pléomorphes avec atypies marquées (score 3)

- c - Nombre de mitoses (score/3) : le nombre de mitoses sur 10 champs au fort grossissement (x400), diamètre du champ en mm

- score 1 I_I
- score 2 I_I
- score 3 I_I Résultats :
- Grade I_I : 3,4,5
- Grade II : 6,7
- Grade III : 8,9

Type du stroma : fibreux I_I , inflammatoire I_I, fibro-inflammatoire I_I Taux des lymphocytes intratumoraux% Emboles vasculaires présents I_I non vus I_I

Description du foyer infiltrant unique I_I multiples I_I taille du plus grand foyer mm

Extension tumorale

- o Marges d'exérèse (en mm) non évaluables/saines/atteintes (préciser)
- o Type histologique et topographie si déterminable)
- o Marges d'exérèse (en mm) non évaluables/saines/atteintes (préciser)
- o Type histologique et topographie si déterminable)
- o Marges d'exérèse (en mm) non évaluables/saines/atteintes (préciser)
- o Type histologique et topographie si déterminable)
- o Marges d'exérèse (en mm) non évaluables/saines/atteintes (préciser)
- o Type histologique et topographie si déterminable) Autres lésions: (peuvent être avec ou sans carcinome infiltrant) Carcinome canalaire in situ (CCIS):
- o Type massif I_I cribriforme I_I papillaire I_I micropapillaire I_I comédo I_I autre I_I

- o Grade nucléaire : bas grade I_I /intermédiaire I_I /haut grade I_I
- o Nécrose ou il non I_I
- o Paget du mamelon ou il non I_I

Atypies épithéliales de type canalaire : métaplasie cylindrique I_I atypique I_I / hyperplasie canalaire atypique I_I

Néoplasie lobulaire in situ : hyperplasie lobulaire atypique (HLA) I_I / carcinome lobulaire in situ (CLIS) I_I

Ganglion sentinelle oui I_I non I_I

Nombre de ganglions sentinelles I_I Extemporané non I_I oui I_I

IHC sur ganglion sentinelle non I_I oui I_I

Nombre de ganglions sentinelles positifs I_I dont I_I avec cellules tumorales isolées I_I I_I avec micrométastases I_I I_I avec métastases

Curage ganglionnaire

Nombre de ganglions examinés I_I

Nombre de ganglions envahis I_I avec micrométastases I_I avec métastases I_I avec effraction capsulaire I_I sans effraction capsulaire I_I

Réponse histologique après traitement néoadjuvant Sataloff

Tumeur TA I_I TB I_I TC I_I TD I_I Ganglions NA I_I NB I_I NC I_I ND I_I Chevallier grade 1 I_I grade 2 I_I grade 3 I_I grade 4 I_I

Score Résiduel Cancer Burden%

Réponse histologique complète non I_I oui I_I

Classification pTNM (UICC/AJCC) pT I_I N I_I M I_I non évaluable I_I Statut des récepteurs hormonaux Œstrogènes

I_I % cellules positives, Intensité Absente I_I, faible I_I, modérée I_I forte I_I Témoins internes (absents I_I / négatifs I_I / positifs I_I) Progestérone I_I % cellules positives, Intensité Absente I_I, faible I_I, modérée I_I forte I_I Témoins internes (absents I_I / négatifs I_I / positifs I_I)

Statut HER2

- o Taux cellules positives
- o Intensité absente I_I, faible I_I modérée I_I forte I_I o Type de marquage complet I_I incomplet I_I
- o Témoins internes (absents / négatifs / positifs)
- o Score 0 I_I SCORE 1+ I_I SCORE 2+ I_I, SCORE 3+ I_I
- o Si score 2+,
- o Contrôle par hybridation in situ oui I_I, non I_I
- o HER2 amplifié I_I, non amplifié I_I, polysomie I_I, monosomie I_I



Index de prolifération Ki67 fait I_I, non fait I_I Si fait...% des cellules positives

Conclusion

Signature du pathologiste

Annexe 8 : Histopathologie à la biopsie

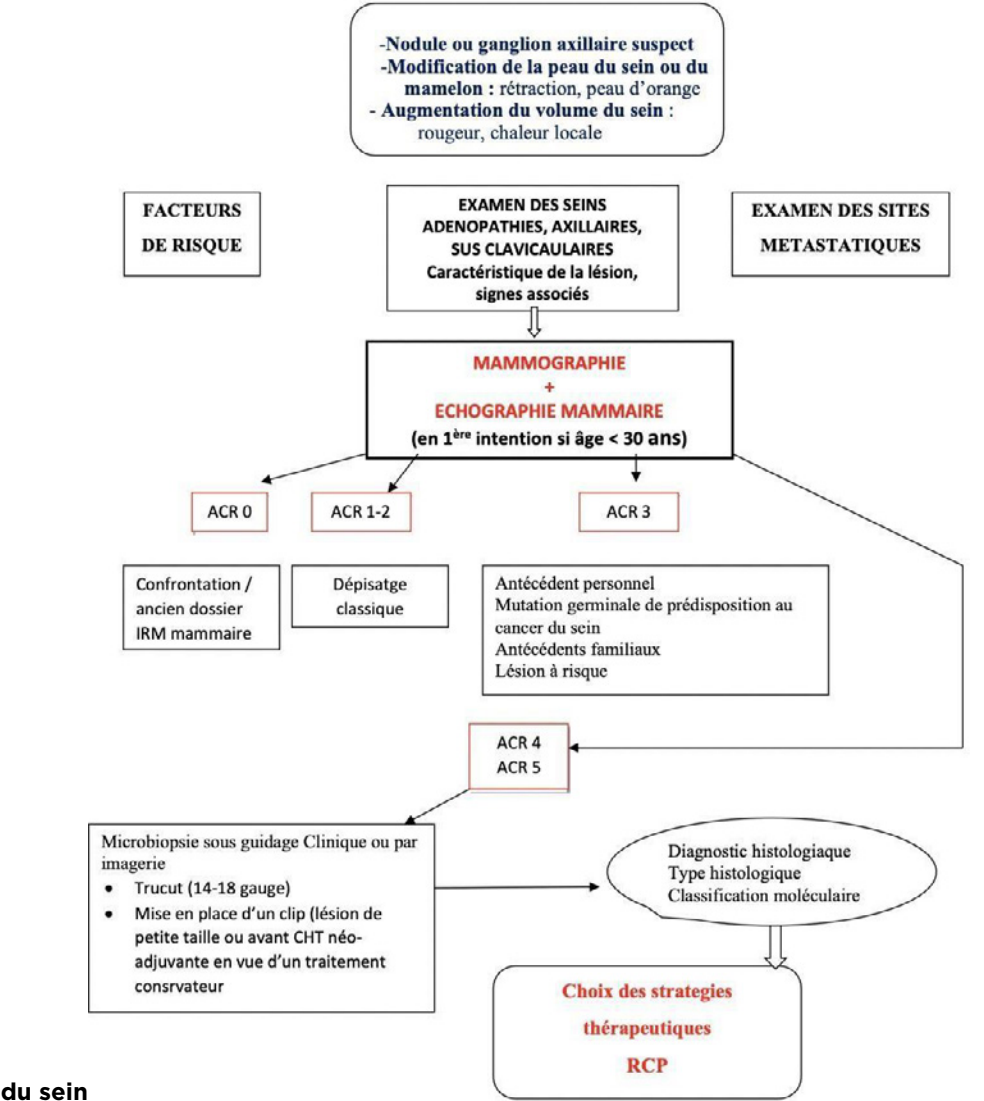
Type histologique	Conduite à tenir
Bénin	surveillance
Lésions à risque : - Hyperplasie lobulaire atypique - Métaplasie cylindrique atypique - Hyperplasie canalaire atypique - cicatrices radiaires	chirurgie
Carcinome infiltrant CLIS CCIS microinvasion grade nucléaire Statut hormonal HER2 Ki67 emboles vasculaire	PEC + décision RCP

Annexe 9 : Liste des tests théranostiques dans les cancers du sein métastatiques

Facteurs prédictifs		Techniques	Niveau de preuve
Récepteurs hormonaux		Immunohistochimie	I-A
Her2		- Immunohistochimie - Hybridation in situ	I-A
PDL1		Immunohistochimie - clone SP142, positif si IC≥1% - clone 22C3, positif si CPS≥10	I-A
BRCA1/BRCA2 (mutation germinale et/ou somatique)		Séquençage nouvelle génération	I-A
PIK3CA		- RT - PCR - Séquençage nouvelle génération	I-A
ESR1		Séquençage nouvelle génération	II-A
Autres :	PALB2 (mutation germinale)	Séquençage nouvelle génération	II-A
	Récepteurs androgéniques	Immunohistochimie (seuil de positivité d'au moins 10% des cellules tumorales)	II-A

	MSI	- Immunohistochimie - RT-PCR - Séquençage nouvelle génération	I-C
	NTRK	Séquençage nouvelle génération	I-C
	ERBB2	Séquençage nouvelle génération	II-B

Annexe 10 : Conduite thérapeutique devant une suspicion clinique d'un cancer



du sein

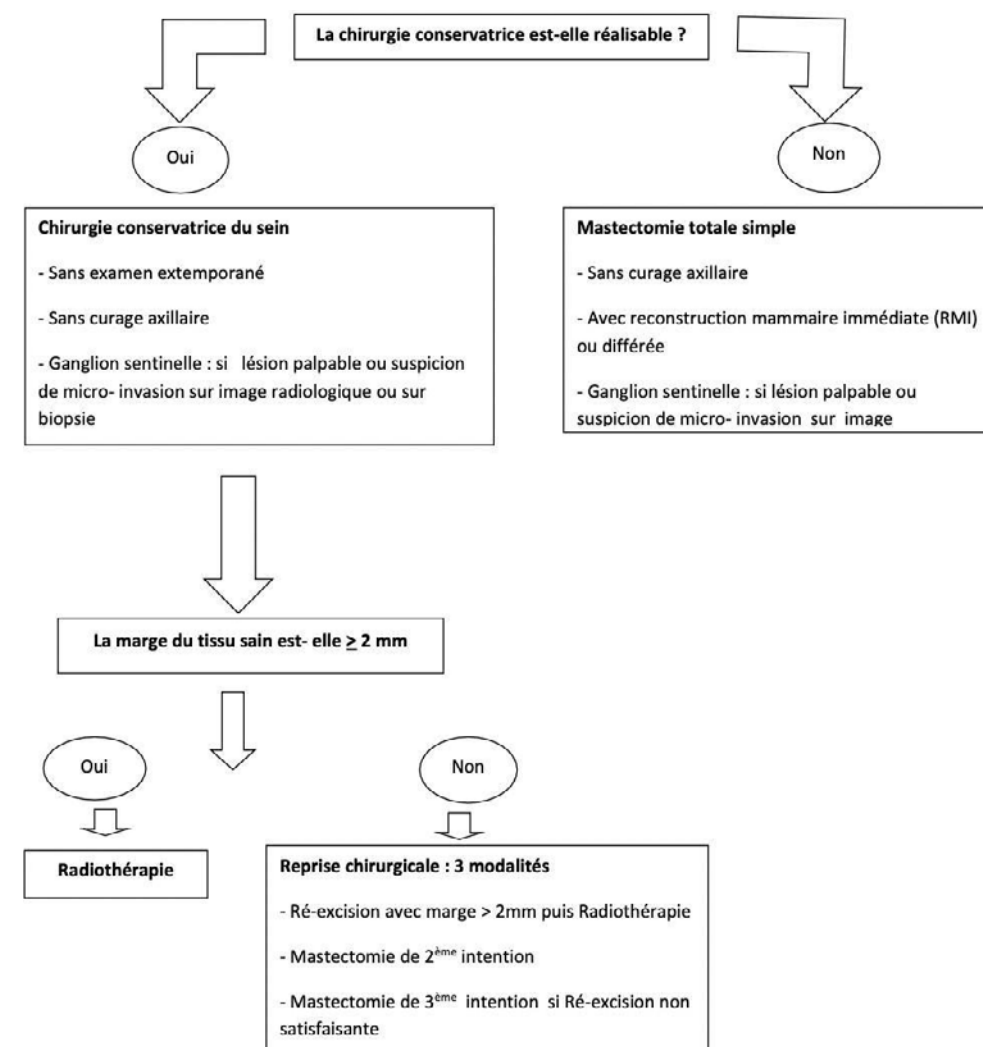
NBI :

- o En cas de ganglion suspect, la cytoponction ou la microbiopsie permettent d'affirmer le diagnostic de métastase ganglionnaire >Biopsie cutanée en cas de sein inflammatoire.
- o Biopsie du mamelon en cas de maladie de Paget
- o en cas de discordance radio/histologique : si découverte à l'imagerie d'une anomalie classée ACR 5 avec biopsie négative, indication d'une tumorectomie orientée avec étude histopathologique

NB 2 : IRM est prescrite si :

- o Discordance radio-clinique
- o Discordance mammographie/échographie mammaire o Sein inflammatoire sans lésion identifiée en imagerie
- o Adénopathie axillaire sans lésion primitive retrouvée sur mammographie/échographie mammaire
- o Âge jeune avec densité des seins élevée type 4 o Suspicion de multifocalité
- o Ecoulement mammaire suspect avec Mammographie/Echographie normale
- o Patientes à haut risque de cancer du sein
- o En cs de traitement conservateur envisageable o Patientes porteuses de prothèses mammaires

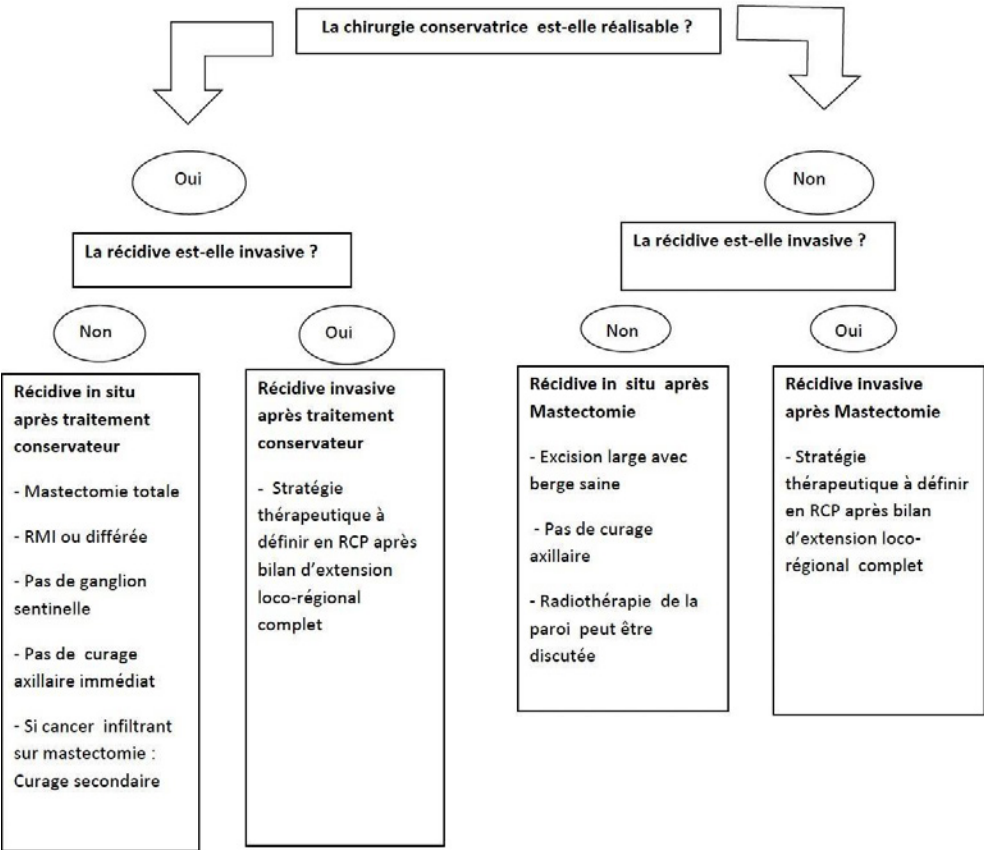
Annexe 11 : CAT devant un carcinome canalaire in situ



Annexe 12 : Prise en charge thérapeutique de la récurrence d'un cancer canalaire in situ traité

La récurrence locale doit être suspectée devant l'apparition d'une nouvelle anomalie clinique ou radiologique en cours de surveillance.

Des prélèvements percutanés à visée diagnostique sont alors recommandés.



Annexe 13 : Questionnaire G8 Outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées prises en charge pour un cancer

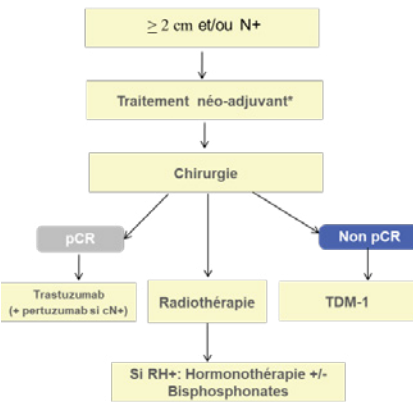
Items	Réponses possibles (items)
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins, ces 3 derniers mois, par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 Kg 1 : ne sait pas 2 perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle (IMC)	0 : IMC < 18,5 1 : 18,5 ≤ IMC < 21 2 : 21 ≤ IMC < 23 3 : IMC ≥ 23
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
Age (ans)	0 : > 85 1 : 80 – 85 2 : < 80
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Total	0 - 17

Référence : Soubeyran et al. in ASCO 2011, abstract n° 90 01.

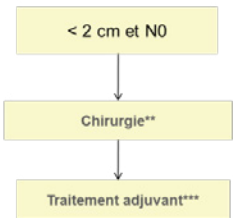


Annexe 14 Prise en charge des cancers du sein localisé

Cancer du sein HER2 positif



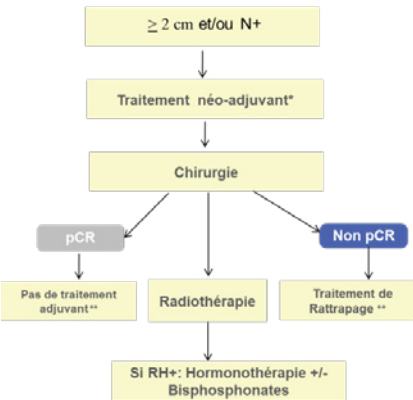
* Option : chirurgie + traitement adjuvant (si CI au traitement néo-adjuvant)



** Option : traitement néo-adjuvant pour les tumeurs entre 1 et 2 cm

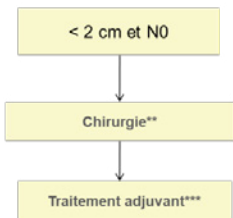
*** Adapté aux facteurs histo-pronostiques

Cancer du sein TN



* Option : chirurgie + traitement adjuvant (si CI au traitement néo-adjuvant ou TN de bon pronostic)

** Poursuite du Pembrolizumab si donné en néo-adjuvant



** Option : traitement néo-adjuvant pour les tumeurs entre 1 et 2 cm

*** Adapté aux facteurs histo-pronostiques

Annexe 16 : Médicaments et dispositifs médicaux (médicaments - dispositifs)

a) Médicaments

Produits	DCI	Voie	Dosage	Posologie
Anti-aromatase	Anastrozole	Per os	1 mg	1 mg
Anti-aromatase	Exemestane	Per os	25 mg	25 mg
Anti-aromatase	Letrozole	Per os	2,5 mg	2,5 mg
Anti-oestrogène	Tamoxifène	Per os	20 mg	20 mg/j
Anti-oestrogène	Fulvestrant	IM	250 mg	500 mg
Analogue LH RH	Gosereline	Sous cutanée	3,6 mg	3,6 mg
			10,8 mg	10,8 mg
Analogue LH RH	Triptoreline	Sous cutanée	3,75 mg	3,75 MG
			11,25 mg	11,25 mg
Antimitotique	5-fluoro-uracile	Perfusion	250 mg/1g	40 mg/m ²
Antimitotique	Capecitabine	Per os	500 mg	1650-2500 mg/m ²
Antimitotique	Carboplatine	Perfusion	150 mg 450 mg	AUC 1.5-5
Antimitotique	Cisplatine	Perfusion	10 mg 25 mg 50 mg	75-100 mg/m ²
Antimitotique	Cyclophosphamide	Per os	50 mg	50 à 150 mg
		Perfusion	200 mg 500 mg 1g	500-600 mg/m ²
Anti-mitotique	Docetaxel	Perfusion	10 mg 20 mg 80 mg	75-100 mg/m ²
Antimitotique	Doxorubicine	Perfusion	10 mg 50 mg	60 mg/m ²
Antimitotique	Doxorubicineliposo malepegylee	Perfusion	50 mg	50mg/m ²
Anti-mitotique	Epirubicine	Perfusion	10 mg 50 mg	100 mg/m ²
Anti-mitotique	Eribuline	Perfusion	0,5 mg 1 mg	1.23 mg/m ²
Anti-mitotique	Gémcitabine	Perfusion	200 mg	1-1,25 g/m ²

Antimitotique	Methotrexate	Perfusion	5 mg 7.5 mg 10 mg 15 mg 20 mg 25 mg 50 mg 100 mg 200 mg 1 g	40-100 mg/m ²
		Per os	2.5 mg	5 mg
Antimitotique	Paclitaxel	Perfusion	30 mg	80-175 mg/m ²
			100 mg 150 mg 300 mg	
Anti-mitotique	Vinorelbine	Perfusion	10 mg 50 mg	25-30 mg/m ²
		Per os	20 mg 30 mg	60- 80mg/ m ²
Thérapie ciblée	Bevacizumab	Perfusion	100 mg 400 mg	10-15 mg/kg
Thérapie ciblée	Everolimus	Per os	5 mg	5-10 mg
Thérapie ciblée	Lapatinib	Per os	250 mg	1250 mg
Thérapie ciblée	Palbociclib	Per os	75 mg 100 mg 125 mg	75-125 mg
Thérapie ciblée	Pembrolizumab	Perfusion	100 mg	200 mg
Thérapie ciblée	Pertuzumab	Perfusion	420 mg	420-840 mg
Thérapie ciblée	Ribociclib	Per os	200 mg	600 mg
Thérapie ciblée	Trastuzumab	Perfusion	150 mg 440 mg	2-8 mg/kg
		Sous cutanée	600 mg	600 mg
Thérapie ciblée	Trastuzumab Emtansine	Perfusion	100 mg 160 mg	3.6 mg/kg
Soins de support	Acide zolédronique	Perfusion	4 mg	2-4 mg
Soins de support	Aprépitant	Per os	125/80 mg	125/80 mg
Soins de support	Denosumab	Sous cutanée	120 mg	120 mg
Soins de support	Ondansétron	IV	8 mg	8-24 mg
		Per os	8 mg	8-24 mg
Soins de support	Filgrastim	Sous cutanée	30 MU	30MU
Soins de support	Lenograstim	Sous cutanée	34 MU	34 MU
Soins de support	Pegfilgrastim	Sous cutanée	6 mg	6 mg
Soins de support	Darbapoetin alpha	Sous cutanée	150ug 450 ug	150 ug 450 ug
Soins de support	Epoétine beta	Sous cutanée	10 000 30 000	

Soins de support	Olimel	Perfusionb	N4	2L/48-72h
			N7	
Anesthésie	Xylocaïne	Locale	1% ou 2 %	
Colorant	Bleu de méthylène	Locale		
Colorant	Bleu patenté	Locale		
Colle	Colle biologique			
Antibiotique	Fucidine	Pommade		
Antibiotique	Fucidine	Pommade		
	Vaseline salicylée	Pommade	2%	
Colorant	Vert indocyanine	Locale		
Colorant	Fluoresceine	Locale	10%	

b) Dispositifs médicaux

Aiguille de HUBERT

Aiguille semi-automatique pour biopsie sein (tru- cut n°14) Alcool 90°

Bétadine

Bétadine tull

Bobine Vicryl 2/0

Cache caméra pour sentinelle (fluorescence) Chambre à cathéter implantable

Clips en titane

Compresse hydrophiles radio opaques : 10*10 cm

Compresse de gaz hydrophiles (différents diamètres)

Dispositifs de drainage avec flacon à dépression extemporanée avec drain 14

Dispositifs de drainage avec flacon à dépression extemporanée avec drain 16

Elastoplast : bandes larges et médium

Fil monocryl Triangulaire 3/0

Gants de chirurgie stériles en latex anallergique n= 6,5

Gants de chirurgie stériles en latex anallergiques n= 7

Gants de chirurgie stériles en latex anallergiques n= 7,5

Gants de chirurgie stériles en latex anallergiques n= 8

Gants propres

Housse de protection pour échographie per opératoire

Implants mammaires :

Rondes micro texturés

Rondes lisses Implants anatomiques Implants sizers restérilisables

Implants mammaires expanders(gonflables) provisoire à valve intégrée (détecté par un système magnétique)

Implant mammaire expanders (gonflable) provisoire à valves reliée par un cathéter.

Interannuelle

Lame bistouri 11

Lame bistouri 15

Lame bistouri 23

Manchon et gant compressifs pour lymphoedeme

Monofil résorbable unidirectionnel avec boucle perfore : V lock3/0

Panssement détersif hydrocolloïde

Panssement détersif pour les exsudats d'alginate

Panssement maintien en milieu humide lipocolloïde Perfuseur

Perfuseur

Plaque Vicryl (toutes dimensions) Pochette à urine

Prolène 3/0

Prolène 4/0

Prolène 5/0

Punch biopsie cutanée Seringues jetables Sérum glycosé

Sérum salé

Soie triangulaire 0

Soie triangulaire 1

Soie triangulaire. 2/0

Soie triangulaire. 3/0

Sonde vésicale

Sparadrap

Sparadrap non tissée extensible doux blanc hypoallergénique (différentes tailles)

Transfuseur

Vicryl triangulaire 0/0

Vicryl triangulaire 2/0

Vicryl triangulaire. 3/0

Vicryl triangulaire 4/0

7) Prestataires (spécialistes concernés)

Anatomo-pathologistes Anesthésistes-réanimateurs Chirugiens visceralistes
Chirugiens plasticiens Généralistes

Généticiens

Gériatrie

Gynécologues-obstétriciens Médecine nucléaire Oncologues médicaux Psychiatres

Radiologues

Radiothérapeutes

