CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN

ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT

VERSION SEPTEMBRE 2026

SÉNORIF

Référentiel Francilien de Pathologie Mammaire

Coordination

Paul Cottu (Institut Curie),
Elie Rassy (Gustave Roussy) et Joseph Gligorov (AP-HP)

Document réalisé avec le concours précieux de

Aurélie FOUCHER,
Clara GUILLEMIN et Laetitia NEBOT-BRAL

Institut des Cancers des Femmes, Institut Curie.

L'ensemble des collaborateurs remercie chaleureusement
la Dre Suzette DELALOGE
pour son engagement et sa contribution majeure au référentiel depuis 2011.

Table des matières

Table des matières

CONTRIBUTEURS 12
GENERALITES 19
Principes généraux 19
Multidisciplinarité 19
Abréviations 21
Stades pTNM/AJCC 2018 23
TUMEUR PRIMAIRE (T) *23*
GANGLIONS RÉGIONAUX (N) *23*
MÉTASTASES (M) *25*
Stades cliniques/pathologiques AJCC 2017 v8 ..... *25*
GÉNÉTIQUE, DÉPISTAGE, PRÉVENTION 26
Oncogénétique 26
Indications de consultation d'oncogénétique *26*
Indications « urgentes » *27*
Dépistage chez les femmes à haut risque 27
Définition *27*
Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein 28
Altération génétique identifiée (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53) *28*
Femmes « à risque très élevé » sans variant pathogène identifié après évaluation en oncogénétique chez les femmes ayant eu un cancer du sein *29*
Prises en charge particulières hors variants pathogènes constitutionnels 31
Suivi des Femmes à haut risque ou « risque élevé » selon les recommandations de la HAS 2014 32
Prévention du cancer du sein 32
Prévention *32*
Prévention chirurgicale *33*
DIAGNOSTIC ET BILAN DES LÉSIONS DU SEIN 35
Imagerie et biopsies 35
Classification BI-RADS ACR *35*
Modalités diagnostiques des lésions du sein et de l'aisselle 36

Ponctions et biopsies radio ou échoguidées *36*

Indications en fonction de la classification BI-RADS ACR, d'un prélèvement à visée cyto ou histologique *36*

Modalités des prélèvements : points particuliers *38*

Conduite à tenir et suivi ultérieur après biopsies percutanées *40*

Focus sur les ganglions (aisselle) *41*

Arbre décisionnel pour les calcifications groupées *44*

Arbre décisionnel pour les masses *45*

Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM *46*

Repérage pré-opératoire *47*

Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant *48*

ANATOMOPATHOLOGIE 49

Considérations générales 49

Examen macroscopique à l'état frais *49*

Tumorectomie : *49*

Définition des marges: *49*

Ganglion sentinelle : *49*

Prise en charge des biopsies 49

Microbiopsies : *50*

Macrobiopsie sous stéréotaxie *50*

Points clés pour le diagnostic de carcinome mammaire triple négatif : 51

Prise en charge des pièces opératoires 52

Chirurgie conservatrice du sein *52*

Chirurgie conservatrice du sein pour foyer de microcalcifications (lésions infracliniques) *53*

Mastectomie totale *55*

Pyramidectomie *57*

Ganglion sentinelle *57*

Curage axillaire *58*

Seins et ganglions post-traitement néo-adjuvant par chimiothérapie +/- thérapie ciblée +/- immunothérapie *58*

Immunohistochimie 61

Récepteurs hormonaux RE et RP *61*

Récepteurs aux androgènes : *61*

Ki67 (clone MIB1) *61*

HER2 (c-erbB2)..... *62*

Classe histomoléculaire 67

Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques 68

BILAN D'EXTENSION 70

Bilan local 70

Bilan à distance 71

Bilan d'extension en cas de suspicion de récidive locale ou à distance 71

Bilan médical 71

Règles pré-thérapeutiques *72*

ANALYSES GENOMIQUES TUMORALES 73

Cancer du sein : phase précoce 73

Cancer du sein : phase métastatique 74

Screening théranostique recommandé en situation métastatique *74*

Screening théranostique optionnel *75*

LESIONS DE POTENTIEL MALIN INCERTAIN (B3) 77

Définition 77

Prise en charge 78

LESIONS FIBRO-EPITHELIALES 82

Pathologie et conduite à tenir 82

Remarques concernant l'établissement du grade d'une tumeur phyllode 84

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CIS) 85

Chirurgie 85

Tumorectomie 85

Ganglion sentinelle 86

Mastectomie totale *86*

Radiothérapie des carcinomes canalaires *in situ* 86

Indications *86*

Doses et Fractionnement *87*

Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canalaires in situ *88*

CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX NEOADJUVANTS 89

Indications 89

Imagerie en situation néoadjuvante 90
Bilan initial *90*
Bilan en cours de traitement *91*
Bilan biologique et actes préthérapeutiques 91
Cancers du sein RH+ : traitements néoadjuvants 92
Décision de traitement néoadjuvant RH+ /HER2- *92*
Indications de traitement néoadjuvant *92*
Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers du sein RH+ HER2- *93*
Cancers du sein HER2+ : traitement néoadjuvant 94
Décision de traitement néoadjuvant *94*
Traitement adjuvant post néoadjuvant *94*
Modalités thérapeutiques *95*
Cancers du sein triple négatifs : traitement néoadjuvant 96
Décision de traitement néoadjuvant *96*
Traitement néoadjuvant et post néoadjuvant avec pembrolizumab *97*
Traitement néoadjuvant et post néoadjuvant sans pembrolizumab *97*
Modalités thérapeutiques *98*
CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE 99
Consultation pré-opératoire 99
Généralités 99
Sein 99
Chirurgie première *99*
Chirurgie conservatrice du sein et lésions infiltrantes *99*
Après traitement néoadjuvant *102*
Management axillaire en cas de **chirurgie première** 103
Ganglion sentinelle *103*
Abstention du GS *103*
Indications du GS *103*
*Indications de **curage axillaire complémentaire** en cas d'envahissement du GS* *104*
*Indications de **curage axillaire d'emblée** en cas de chirurgie première* *104*
Management axillaire en cas de **chimiothérapie néoadjuvante** 104

*Indications du **ganglion sentinelle*** *105*

*Indications de la **TAD*** *105*

Indications de **curage axillaire complémentaire** après chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) en cas d'envahissement du GS-ganglion.s clippé.s (TAD) 106

Indications **curage axillaire d'emblée** en cas de chimiothérapie néoadjuvante 106

Patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale **cN2-3** 106

En cours d'investigation *107*

Arbres de décision pour la chirurgie axillaire si chirurgie première 108

Arbres de décision pour la chirurgie axillaire après chimiothérapie néoadjuvante 109

RECIDIVES LOCALES (RL) 110

Bilan 110

Chirurgie 110

2ème traitement conservateur *112*

Traitement médical adjuvant 112

Radiothérapie 113

CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE 114

Indications et techniques de reconstruction mammaire immédiate 114

Reconstruction immédiate et traitements adjuvants 115

Conservation de la plaque aréolo -mamelonnaire (PAM) en reconstruction immédiate 115

Conduite à tenir chez les femmes porteuses d'implants mammaires 116

Lipofilling et chirurgie 116

Dans le cadre de la chirurgie sans antécédent de cancer du sein (ex: malformation congénitale) : *117*

Dans le cadre de la chirurgie réparatrice après traitement conservateur d'un cancer du sein (ex : tumorectomie ou mastectomie partielle) : *117*

Dans le cadre de la chirurgie reconstructrice après mastectomie : *118*

Séquence inversée 118

CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MÉDICAUX ADJUVANTS 119

Généralités sur le traitement systémique adjuvant du cancer du sein 119

Indication de traitement systémique en situation adjuvante pour cancer du sein ≥pT1c 120

Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 121

Type de chimiothérapie et blocage HER2 en situation adjuvante 123

Signature génomique 124

Points clés des Recommandations HAS 2023 : *124*

Limites *125*

Interprétation des résultats *125*

Arbres décisionnels de traitement selon résultat des signatures 127

Hormonothérapie adjuvante 129

Recommandations générales *129*

Modalités de prescription *130*

Bilan à effectuer avant l'initiation et lors du suivi *130*

Indications : Patiente non ménopausée *131*

Indications : Patiente péri- ménopausée *132*

Indications : Patiente ménopausée *132*

Indications : prolongation hormonothérapie après 5 ans *134*

Inhibiteur de PARP en adjuvant 134

AMM de l'Olaparib *134*

Population cible *134*

Modalités *135*

Inhibiteurs CDK 4/6 en adjuvant : Abémaciclib (MonarchE) et Ribociclib (NATALEE) 135

Abémaciclib adjuvant *135*

Ribociclib adjuvant *135*

Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase adjuvante 136

Indication *136*

Traitement *136*

Précautions *136*

RADIOTHERAPIE des FORMES INFILTRANTES 136

Indications après chirurgie première 137

Définition des volumes et fractionnement 140

Définition des volumes *140*

Dose et fractionnement *140*

Technique *141*

Contraintes de dose d'irradiation *142*

Indications spécifiques *142*

Association entre la radiothérapie et les traitements systémiques : *143*

Radiothérapie après traitement systémique néoadjuvant 146

FORMES PARTICULIERES **147**

Homme 147

Femmes âgées (≥70 ans) 148

Cancer du sein pendant la grossesse 152

Formes histologiques rares 152

Cancers Lobulaires infiltrants *152*

Formes rares de carcinomes papillaires *152*

Autres formes histologiques rares *153*

Prise en charge des formes rares *153*

FORMES LOCALEMENT AVANCEES **156**

Présentation N3 initiale 156

Cancer du sein inflammatoire 156

SOINS DE SUPPORT **158**

Prévention des effets secondaires de la chimiothérapie 158

Prévention de l'alopécie et de la toxicité phanérienne: *158*

Facteurs de croissance *159*

Santé osseuse 160

Prise en charge des effets indésirables de l'hormonothérapie 161

Douleurs *161*

Sécheresse vulvo-vaginale *162*

Bouffées de chaleurs *163*

Complications gynécologiques sous tamoxifène *164*

Nutrition 166

Activité physique adaptée (APA) et lutte contre la sédentarité 167

Définitions *167*

Les bénéfices de l'APA et de la réduction du temps passé à des activités sédentaires *169*

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (90,257–273) *169*

Recommandations *170*

Soutien psycho-oncologique 171

Evaluation du risque thrombotique : 171

Fertilité 172

Risques d'infertilité liés à la patiente..... 173

Risques d'infertilité liés aux traitements du cancer..... 173

Grossesse après cancer du sein..... 175

Prise en charge des difficultés de la vie sexuelle 175

Contraception..... 177

Séquelles après traitement 177

Education Thérapeutique (300–303) 182

Soins Palliatifs précoces (304–313) 185

Les soins complémentaires 186

SURVEILLANCE APRES LA PHASE PRECOCE 187

CANCER DU SEIN AVANCE..... 189

Principes généraux 189

Bilan pré-thérapeutique : 190

Biomarqueurs pronostiques et prédictifs tumoraux principaux 191

Importance de la biopsie d'une métastase..... 191

Confirmation du statut RO, RP et HER2 par biopsie 191

Marquages complémentaires anatomopathologiques..... 191

Autres biomarqueurs (optionnels)..... 192

Critères pour le choix du traitement en phase métastatique 192

Prise en charge des Cancers du sein métastatiques HER2+..... 193

Arbre de décision simplifié : chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+ 195

Prise en charge des Cancers du sein métastatiques RE+ HER2..... 196

1ère ligne d'hormonothérapie / place des inhibiteurs de CDK4/6 196

2ème ligne 199

Chimiothérapies..... 201

Anticorps drogue-conjugués..... 202

Arbre de décision simplifié: prise en charge systémique des cancers métastatiques RH+ HER2- avancé (selon les AMM et remboursement en vigueur en juillet 2026)..... 203

Cancers du sein dits « triple négatifs » (339,340) 203

Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatif *205*

Cas particulier de la prise en charge systémique des maladies osseuses (341–347) 206

Indication des inhibiteurs de la résorption osseuse *206*

Traitement local des métastases osseuses de cancer du sein *207*

Association des traitements locaux des métastases osseuses (niveau de preuve faible) *210*

Cas particulier de la prise en charge des lésions du SNC (351,352) 210

Pour les cancers du sein non « triple négatif » *213*

Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein RH+ et/ou HER2+ *214*

Traitement systémique et métastases cérébrales des cancers du sein HER2+ *214*

Pour les cancers du sein « triple négatifs » *215*

PHARMACOLOGIE DES ANTI-TUMORAUX ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP) 217

Pharmacologie des anti-tumoraux 217

Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) 217

Interactions médicamenteuses 218

Pharmacovigilance 218

Sites utiles 218

ANNEXES 220

Annexe 1 : Exemple de note d'information à remettre en cas d'analyse tumorale BRCA 220

Annexe 2 : Biomarqueurs génétiques tumoraux de niveaux ESCAT I/II mais non ciblables en France à date (Janvier 2026) 221

Annexe 3 : Formes rares de carcinomes infiltrants du sein 224

Annexe 4 : Formes rares de carcinomes infiltrants du sein triple négatif (une relecture par les référents SENORIF Curie-AP-HP-GR est souhaitable) 225

Annexe 5 : Ce qu'il faut retenir à propos des Carcinomes LOBULAIRES infiltrants 228

Annexe 6 : Groupe SeinPath 232

Annexe 7 : Pathologie numérique 235

Annexe 8 : CHECKLISTS des CR de pathologie 237

Annexe 9 : Pharmacologie des traitements oraux et des anticorps drogues conjugués disponibles dans le cancer du sein 239

Références 252

CONTRIBUTEURS

	Institut Curie	Gustave Roussy	AP-HP
Génétique et Génomique	D Bello Roufai FC Bidard C Callens C Colas L Djerroudi JM Guinebretiere S Frank E Mouret-Fourme C Saule A Toussaint	T Ben-Ahmed O Caron S Delaloge D Wehrer	P Benusiglio N Chabbert-Buffet O Cohen-Haguenauer C Evrevin
Imagerie	L Arrivé J Barlet H Brisse L Champion J Fayard N Jehanno C Malhaire C Nhy C Rousseau RD Seban	C Balleyguier S Harguem-Zayani T Henry S Moalla	K Kerrou E Kermarrec I Thomassin
Pathologie	L Djerroudi JM Guinebretiere E Menet J Sauge A Vincent-Salomon	N Joyon M Lacroix Triki	P Bertheau M Bucau C Miquel
Chirurgie	C Bonneau L Darrigues T Gaillard E Laas	A Conversano A Ilenko N Leymarie A Puchar F Rimareix	M Atlan AS Bats M Koual A Sabaila C Uzan
Oncologie médicale	I Alexandre (Bligny) E Brain P Cottu F Coussy S Frank F Lerebours D Meziani JY Pierga E Romano MP Sablin H Salaun P Vaflard	R Amine-Hneineh B Cheaib R Eid E El-Rassy B Pistilli J Ribeiro L Veron A Viansone D Wehrer J Zeghondy	MA Benderra S Giacchetti J Gligorov J Medioni L Teixeira J Wassermann
	K Cao	A Camps-Malea	Y Belkacemi

Radiothérapie	Y Kirova P Loap S Maaradji	P Ezra Y Ghannam E Folino G Louvel F Medici L Mrissa S Rivera E Roberti C Yuste	C Durdux E Fabiano A Gabro S Guillerm C Hennequin E Rivin del Campo
Soins de support	C Bouleuc F Coussy S Dolbeaut S Frank C Laouisset V Laurence T Marchal E Renault-Tessier	M Aupomerol L Papageorgiou I Vaz-Luis L Veron D Wehrer	E Gary Ben Redjeb (Bligny) G Gerotzafias L Zelek

Tableau 1 : Contributeurs

RELECTURE

Ensemble des praticiens impliqués dans les centres collaborateurs, dont :

Centre	**Nom du/des référents**
Institut Curie	F Coussy, M Bringuier, S Frank, V Huchet, R Bouaita
CH de Pontoise	S Vautier-Rit, F Atmani, O Bleichner, F Morvan, Dr Joly
Diaconesses	F Selle, C Delbaldo
St Joseph	L Staudacher, S Alran, O Nguyen
Institut Mutualiste Montsouris	C Louvet
Hôpital Privé des Peupliers	M Zoubir
Clinique des Franciscaines	E Ngatchou, E Chirat
Centre Eugène Marquis	V Dieras, F Le Du, S Guillermet
Mignot versailles	S Barthier, D Bello
CRTT de Versailles	E Chirat, D Ali
Hôpital Américain	M Saghatchian
GH Intercommunal Le Raincy-Montfermeil	A Hanifi
CH Sud Francilien	J Ezenfis
Bligny	I Alexandre, E Gary
Pôle de Santé du Plateau	M Richard Molard
Clinique de Thiais	T Benassi
Centre de radiothérapie de Melun et Clinique Saint-Jean l'Ermitage	M Bouchahda, E Lefort Mosse, F Abbassi, E Wassim, C Gardair, D Declerck, E Zeitoun, A Arsene Henry, JM Bonnichon, J Nicolet, R Rivet, C Richard Tilly, S Gasciolli, T Bathily, S Bourkhis
Institut de Recherche Médicale de Melun	M Bouchahda, D Hauteville
Clinique de l'Yvette	D Bruel
CROM 95	A Bruna, P Soyer, O Bleichner, A Ladouani
CHU La Réunion	M Khettab, PL Tran, M Boukerrou, N Malkoun, F Lai Tiong, S Cerisier
CHIPS (Poissy St Germain en Laye)	L Martanovschi, H Phelpin, G Tossen

Tableau 2 : Relecteurs

Centre Hospitalier
Pontoise
GH
DIACONESSES
CROIX S'SIMON
Groupe hospitalier
Paris Saint-Joseph
L'INSTITUT
MUTUALISTE
MONTSOURIS
CHV
Ramsay Santé
Hôpital privé
des Peupliers
CLINIQUE
LES FRANCISCAINES
CHU
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
LA RÉUNION
Almaviva
santé
CLINIQUE DE
L'YVETTE
Centre Hospitalier
Sud Francilien
CROM95
CROME
Centre
Eugène Marquis
RENNES
Groupe Hospitalier Intercommunal
Le Raincy-Montfermeil
IRM
Institut de Recherche
Médicale
hôpital privé
DE THIAIS
CRTT
American
Hospital
of Paris
CENTRE
HOSPITALIER
DE BLIGNY
CRSM
CENTRE de RADIOTHÉRAPIE
de SEINE et MARNE
avec la
clinique
saint-jean
l'ermitage
Poissy
Saint-Germain-en-Laye
Centre Hospitalier Intercommunal
Pôle de
Santé du Plateau

Index des figures

Figure 1 : Topographie des ganglions sentinelles en scanner 43
Figure 2 : Arbre décisionnel pour les calcifications groupées 44
Figure 3 : Arbre décisionnel pour les masses 45
Figure 4 : Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM 46
Figure 5 : Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant..... 48
Figure 6 Tableau des critères et score du PEPI (Preoperative Endocrine Prognostic Index) 60
Figure 7 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par immunohistochimie..... 66
Figure 8 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ 66
Figure 9 : Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canalaires in situ..... 88
Figure 10 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant RH+/HER2- 92
Figure 11 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant RH+/HER2- 92
Figure 12 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant HER2+ 94
Figure 13 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant HER2+ 94
Figure 14 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant TNBC 96
Figure 15 : Arbre de décision pour le traitement néoadjuvant et post néoadjuvant avec pembrolizumab 97
Figure 16 : Arbre de décision pour le traitement néoadjuvant et post néoadjuvant sans pembrolizumab 97
Figure 17 : Arbre de décision pour la chirurgie ganglionnaire 108
Figure 18 : Arbres de décision pour la chirurgie axillaire après chimiothérapie néoadjuvante 109
Figure 19 : Arbre de décision pour l'indication de traitement systémique en situation adjuvante pour cancer du sein ≥pT1c 120
Figure 20 : Arbre de décision pour l'Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 HER2+..... 121
Figure 21 : Arbre de décision pour l'indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 Triple négatif..... 122
Figure 22 : Arbre de décision pour Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 RH+ HER2-..... 122
Figure 23 : Arbre de décision pour l'indication de traitement systémique en situation adjuvante, RH+, HER2-: Signature génomique, femmes ménopausées, pN0, pN1 127
Figure 24 : Arbre de décision pour l'indication de traitement systémique en situation adjuvante, RH+, HER2-: Signature génomique, femmes non ménopausées, pN0 128
Figure 25 : Radiothérapie du sein après chirurgie conservatrice..... 137
Figure 26 : Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie totale 138
Figure 27 : Radiothérapie des aires ganglionnaires 139
Figure 28 : Echelle de score G8 151
Figure 29 : Recommandations de la Société Française de Rhumatologie 160
Figure 30 : Promotion de la santé par la nutrition et l'hygiène de vie..... 180
Figure 31 : Arbre décisionnel du retour à l'emploi 183
Figure 32 : Arbre de décision Chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+ 195
Figure 33 : Arbre de décision simplifié: prise en charge systémique des cancers métastatiques RH+ HER2- avancé (selon les AMM et remboursement en vigueur en juillet 2026) 203
Figure 34 : Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatif 205
Figure 35 : Recherche de mutation constitutionnelle BRCA, PALB2 206

Figure 36 : Prise en charge des métastases osseuses 210
Figure 37 : Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein RH+ et/ou HER2+ 214
Figure 38 : Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein triple négatif..... 216
Figure 39 : Recommandations pour le diagnostic des CLI. Adapté de De Schepper et al., 2024 (201) et de l'OMS 2026. 229

Index des tableaux

Tableau 1 : Contributeurs 13
Tableau 2 : Relecteurs 14
Tableau 3 : Recommandations de recours au RCP, en fonction de la situation 20
Tableau 4 : Stades cliniques/pathologiques tiré de AJCC 2017 v8 25
Tableau 5 : Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein avec altération génétique identifiée 29
Tableau 6 : : Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein, sans variant pathogène identifié 30
Tableau 7 : Prises en charge particulières hors variants pathogènes constitutionnels 31
Tableau 8 : Suivi des Femmes à haut risque ou « risque élevé » selon les recommandations de la HAS 2014 32
Tableau 9 : Prévention chirurgicale 34
Tableau 10 : Topographie des ganglions sentinelles en échographie (7) 42
Tableau 11 44
Tableau 12 : Analyse de l'immunomarquage HER2 63
Tableau 13 : Tableau de recommandation en fonction de la mesure de la prolifération 69
Tableau 14 : Indication du risque relatif de développer une lésion maligne, en fonction du type histologique 78
Tableau 15 : Conduite à tenir en fonction du type histologique et du diagnostic réalisé sur micro ou macrobiopsie 80
Tableau 16 : Nomogramme NOMAT 81
Tableau 17 : Conduite à tenir en fonction de la pathologie, définie par diagnostic histologie percutané 83
Tableau 18 : Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers du sein RH+ HER2- 93
Tableau 19 : Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers du sein RH+ HER2+ 95
Tableau 20 : Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers triple négatif 98
Tableau 21 : Marge de la chirurgie conservatrice du sein pour carcinomes infiltrants 101
Tableau 22 : Présentation des types de chimiothérapie en blocage HER2 en situation adjuvante, pour les cancers triple négatif 123
Tableau 23 : Présentation des types de chimiothérapie en blocage HER2+ en situation adjuvante.. 124
Tableau 24 : Présentation des types de chimiothérapie adjuvante pour les cancers luminaux , RH+ /HER2- 124
Tableau 25 : Traitements systémiques et radiothérapie du cancer du sein de stade PRECOCE 144
Tableau 26 : Traitements systémiques et radiothérapie du cancer du sein de stade AVANCE 145
Tableau 27 : prise en charge de la sècheresse vaginale 163
Tableau 28 : Prise en charge des bouffées de chaleur 164
Tableau 29 : Complications gynécologiques sous tamoxifène 165
Tableau 30 : Exemples de sports en fonction de leur degré d’intensité 169
Tableau 31 : Prise en charge des difficultés de la vie sexuelle 176
Tableau 32 : Contraception 177
Tableau 33 : Prise en charge des effets physiques et psychosociaux 179
Tableau 34 : l’acquisition des compétences dans le cadre du cancer du sein 185
Tableau 35 : Citères de recours aux soins palliatifs précoces 186

GENERALITES

Principes généraux

Ce **référentiel** contient des **standards de prise en charge en sénologie** évolutifs, régulièrement remis en cause et discutés. Ces standards sont issus de l'application des recommandations nationales et internationales et de leur implémentation (Institut National du Cancer et HAS, références prioritaires ; puis le cas échéant ABC, Saint Paul de Vence, ESMO, Saint Gallen, NCCN, ASCO), ou sinon de l'étude de la littérature récente en l'absence de consensus déjà existant. Il est conçu et présenté comme une « marche en avant », allant du dépistage au traitement de la maladie avancée. En dehors de la phase diagnostique, les lésions non carcinomateuses ne seront pas traitées dans ce référentiel.

Certaines options sont un accord local d'experts, ne sont pas associées à un niveau de preuve scientifique validé et ceci est alors mentionné.

Nous recommandons l'utilisation de traitements médicaux uniquement dans le cadre de **l'AMM et des RBU** (référentiel de bon usage, INCa) sauf cas exceptionnels justifiés et discutés (RCP indispensable). L'emploi des médicaments génériques et des biosimilaires est fortement encouragé.
Nous recommandons autant que possible l'inclusion dans les essais cliniques à tous les stades de la prise en charge.

La version 2025-2026 a été élaborée en tenant compte de la bibliographie 2015-2025, et des recommandations internationales les plus récentes. La bibliographie est en général regroupée en fin de document, sauf les références institutionnelles (ASCO, etc.) et les liens vers d'autres référentiels. La mise à jour de juillet 2026 tient compte de la bibliographie disponible à date et incluent donc les données publiées à l'ASCO en juin 2026

Le rapport INCa 2019 sur la qualité des soins dans le cancer du sein (https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-du-sein-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins) établit les 10 principaux Indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS) auxquels les démarches diagnostiques et thérapeutiques décrites dans ce Référentiel doivent se conformer.

Multidisciplinarité

Les recommandations nationales et internationales exigent que la prise en charge des lésions du sein soit multidisciplinaire.
Signification de multidisciplinaire : dossier vu (et éventuellement patiente) et décisions prises au minimum par 3 médecins (www.e-cancer.fr), experts dans la pathologie concernée (au moins 1 chirurgien, 1 oncologue radiothérapeute, 1 oncologue médical, et si possible 1 radiologue, 1 pathologiste, auxquels s'ajoutent éventuellement 1 gynécologue, 1 médecin de soins de support, 1 psychologue, 1 soignant selon nécessité) dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou d'une consultation commune + compte-rendu traçant la multidisciplinarité.

Situation	Recommandation
Avant macrobiopsie sous guidage mammographique (stéréotaxie, tomosynthèse)	Concertation de 2 spécialistes minimum
Avant chirurgie pour cancer du sein	RCP recommandée
Avant traitement médical néo-adjuvant pour cancer du sein	RCP systématique
Post-opératoire d'un cancer du sein localisé	RCP systématique
Rechute locale d'un cancer du sein	RCP systématique
Entrée en phase métastatique	RCP systématique (accord experts)
En cours de phase métastatique	Optionnel si besoin (incluant RCP spécifiques transversales: os, encéphale, etc)
Avant chirurgie prophylactique	RCP systématique incluant experts en génétique + consultation psychologie
Proposition de traitement hors AMM ou limite	RCP obligatoire

Tableau 3 : Recommandations de recours au RCP, en fonction de la situation

Abréviations

ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANOCEF	Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française
APA	Activité Physique Adaptée
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
BMI	Body Mass Index
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
CAP	College of American Pathologists
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	Carcinome lobulaire in situ
CMI	Chaîne Mammaire Interne
CNA	Chimiothérapie Néo-Adjuvante
CPS-EG	Clinical-Pathologic Scoring System - Estrogen Receptor - Grade
CRO	Compte-rendu opératoire
CT	Chimiothérapie
ctDNA	Circulating Tumor DNA
DMO	Densitométrie Osseuse
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAR	Femme à Risque
GCSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
gBRCAm	Germline BRCA Mutated
GS	Ganglion sentinelle
HAS	Haute Autorité de Santé
HCA	Hyperplasie canalaire avec atypies
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HIS	Hybridation in situ
IA	Inhibiteur de l'Aromatase
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LOE	Level of Evidence
MCA	Mastectomie avec curage axillaire
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
PAM	Plaque aréolo-mamelonnaire
PEPI	Preoperative Endocrine Prognostic Index
RBU	Référentiel de Bon Usage
RCB	Residual Cancer Burden
RCMI	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RMI	Reconstruction mammaire immédiate
RT	Radiothérapie

rtPCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SAR	Seins à Risque
SERD	Selective Estrogen Receptor Degrader
TAD	Targeted Axillary Dissection
TAM	Tamoxifène
TCA	Tumorectomie avec curage axillaire
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
TMB	Tumor Mutational Burden
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
VMAT	Volumetric-Modulated Arc Therapy

Stades pTNM/AJCC 2018

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx :

- Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 :

- 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 :

- T1 : tumeur ≤ 2 cm
- T1mic : ≤ 1 mm
- T1a : 1 mm < T ≤ 5 mm
- T1b : 5 mm < T ≤ 1 cm
- T1c : 1 cm < T ≤ 2 cm

T2 :

- T2 : 2 cm < T ≤ 5 cm

T3 :

- T3 : T > 5 cm

T4 :

- 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 (mamelon inclus)
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire : œdème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein

GANGLIONS RÉGIONAUX (N)

Notez Bien :

- **La chaine des ganglions intramammaires ipsilatéraux sont considérés comme des ganglions axillaires de niveau 1**
- Les "emboles" dans la capsule doivent être mesurées comme des métastases
- Le nombre de ganglions contenant des cellules tumorales isolées ne modifie pas la catégorie pN (par exemple, 3 ganglions avec des macrométastases plus 1 ganglion avec des cellules tumorales isolées correspond à pN1, et non à pN2). Le nombre de ganglions comportant uniquement des cellules tumorales isolées doit être mentionné dans le compte-rendu.
- Le nombre total de ganglions positifs correspond au nombre de ganglions avec macrométastase ou avec micrométastase. La présence d'une micrométastase = pN1mi.
- Pour les carcinomes infiltrants lobulaires, il n'est pas recommandé de faire une immunohistochimique anti AE1AE3 systématique.

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 ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)ET de moins de 200 cellules
- 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)

N1 :

- N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
- N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 :

- N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 :

- N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

MÉTASTASES (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

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

Stades cliniques/pathologiques AJCC 2017 v8

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	
IIB	T2 T3	N1 N0	
IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	
IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau 4 : Stades cliniques/pathologiques tiré de AJCC 2017 v8

Les signatures génomiques peuvent être intégrées dans la classification AJCC. Cette classification intégrée est peu usitée.

La place des signatures génomiques sera abordée au chapitre « Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques».

GÉNÉTIQUE, DÉPISTAGE, PRÉVENTION

Oncogénétique

Indications de consultation d'oncogénétique

Les recommandations formulées sont susceptibles d'évoluer dans les années à venir avec d'une part, l'identification de nouveaux gènes, c'est à dire des facteurs génétiques de risque obéissant à un modèle mendélien ; et, d'autre part, la possibilité de préciser une estimation individuelle des risques prenant en compte des facteurs modificateurs, génétiques ou non.

Critères : indications d'une consultation de génétique (avec l'accord de la patiente) qui conduisent à un taux de détection de mutation d'au moins 5-10% [9% en moyenne selon les données d'activité de l'INCa au niveau national].

Analyse génétique prescrite dans le cadre d'une consultation spécialisée : panel HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) réalisé selon les recommandations du Groupe Génétique et Cancer : *BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53, CDH1, PTEN, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*) (1).

Les apparentés pris en compte doivent se trouver dans la même branche parentale
La patiente est l'un des sujets atteints

- 3 patientes atteintes de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentées de premier ou second degré.
- 2 patientes atteintes de cancer du sein chez des apparentées du premier degré (ou du deuxième degré), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45-50 ans ou d'une forme bilatérale (si premier cancer diagnostiqué avant 51 ans).
- Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré.
- Cancer de l'ovaire (hors tumeurs *borderline* et germinales) avant 76 ans ou séreux de haut grade quel que soit l'âge et statut *BRCA* tumoral inconnu ou analyse tumorale infaisable.
- Cancer du sein avant 41 ans.
- Cancer du sein triple négatif avant 61 ans.
- Cancer du sein bilatéral (première localisation avant 51 ans, ou une atteinte triple négative quel que soit l'âge).
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.
- Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (*PTEN*), syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (*CDH1*), syndrome de Peutz-Jeghers *(STK11)*.

Toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique.

Indications « urgentes »

On demandera en urgence une consultation d'oncogénétique, 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 traitement initial:

Chirurgie :

- Mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation

Radiothérapie

- **En cas de mutation TP53, la contre-indication de la radiothérapie ne doit plus être considérée comme formelle** car le risque de seconde tumeur maligne est moins élevé qu'initialement décrit et dépend du **variant germinal de TP53**
    I. **L'indication doit tenir** compte du type de variant et pronostic **oncologique global** et être évaluée en RCP spécialisée (si besoin RCP nationale LFS: SecretariatRCPNLFS@lyon.unicancer.fr)
    II. **La radiothérapie doit être évitée chaque fois que d'autres options de traitement curatives similaires sont disponibles**.
- Dans les autres cas, la RT doit être adaptée pour minimiser le risque de seconde tumeur grâce à la **réduction des volumes irradiés,** à la **protonthérapie**, au **guidage par imagerie** si possible non ionisante. (2,3)

En situation métastatique :

Indication d'un inhibiteur de PARP (circuit de détection tumoral premier possible selon organisation locale)

- La perspective d'une mastectomie prophylactique controlatérale n'est *a priori* pas une indication de circuit urgent.

Dépistage chez les femmes à haut risque

Définition

Pour la HAS (2014), les situations dites à « risque très élevé » comprennent :

- Les prédispositions liées aux altérations délétères des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ou d'autres gènes plus rares dont certains peuvent être syndromiques
- Une histoire familiale significative sans altération délétère identifiée
- Un antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (maladie de Hodgkin)

Dans le cadre du réseau Femmes à Risque (FAR) et Seins à risque (SAR)

Nous retenons comme « à risque très élevé » toute femme ayant un risque de cancer du sein évalué au décours d'une consultation d'oncogénétique supérieur ou égal à 4 fois celui de la population générale. Ce risque de cancer est évalué pour le moment en tenant compte de l'histoire familiale, la taille de la famille et la représentation du genre dans la généalogie étant

aussi prises en considération (exemple : familles avec des naissances essentiellement masculines), des phénotypes tumoraux mais également avec des scores de prédiction, notamment le score de Claus modifié et BOADICEA ; d'autres scores peuvent être utilisés selon les écoles (ex : IBIS modifié).

Risque de cancer dans la population générale:

- Cancer du sein : 10.5% à 74 ans
- Cancer de l'ovaire : 1.1% à 74 ans

Femmes porteuses d'une altération de BRCA1

- Cancer du sein : 72% (65-79%) à 80 ans
- Cancer de l'ovaire : 44% (36-53%) à 80 ans

Femmes porteuses d'une altération de BRCA2

- Cancer du sein : 69% (61-77%) à 80 ans
- Cancer de l'ovaire : 17 % (11-25%) à 80 ans

Femme porteuse d'une altération de PALB2

- Cancer du sein risque de 53% (44-63%) à 80 ans
- Cancer de l'ovaire : 5% (2-10%) à 80 ans

Les référentiels FAR IC/IGR 2024 et SAR-AP-HP sont disponibles :
Référentiels FAR : https://cdn.curie.fr/media/ckeditor_pdf/Referentiels%20FAR%202024.pdf
Référentiel SAR-AP-HP : http://seinarisque.aphp.fr

Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein

Altération génétique identifiée (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53)

La prise en charge du haut risque génétique de cancer du sein liés aux mutations des gènes BRCA1/2 fait l'objet de recommandations nationales de l'INCa : https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/femmes-porteuses-d-une-mutation-de-brca1-ou-brca2-detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque, mai 2017
Pour les autres prédispositions (CDH1, PTEN, STK11…), prendre contact avec l'équipe d'oncogénétique.

La séquence d'imagerie doit démarrer par l'IRM mammaire, puis mammographie +/- échographie mammaire dans une période n'excédant pas 2 mois. Réalisés dans un même centre.
L'échographie mammaire est laissée à l'appréciation du radiologue (optionnelle).

			IRM mammaire	Mammographie	Echographie mammaire	Examen clinique
BRCA1, BRCA2, PALB2	Indemne	20-25 ans	NON	NON	NON	Annuel
		25-30 ans		NON	Optionnelle *	Semestriel*
		30-65 Ans	OUI	Oui 1 incidence oblique externe	Optionnelle	Semestriel
		> 65 ans	NON **	Oui 2 incidences	Optionnelle	Semestriel
	Ayant eu un cancer du sein	≤ 65 ans	OUI	OUI 2 incidences	Optionnelle	Semestriel
		> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	Optionnelle	Semestriel
*TP 53****	Indemne	20-29 ans	OUI	NON	OUI	Semestriel
		≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence oblique externe	Optionnelle	
	Ayant eu un cancer du sein		OUI	OUI 1 incidence si possible	Optionnelle	
Autres prédispositions rares***	Indemne ou ayant eu un cancer du sein		Doit être validé en consultation d'oncogénétique			

Tableau 5 : Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein avec altération génétique identifiée

*A discuter IRM mammaire ± échographie entre 25 - 30 ans, notamment en fonction de l'histoire familiale, avec un examen clinique semestriel

** IRM mammaire à discuter si densité mammaire élevée

*** Prise en charge radiologique complète se référer aux référentiels FAR Curie-Gustave Roussy 2024 ou SAR-AP-HP

Femmes « à risque très élevé » sans variant pathogène identifié après évaluation en oncogénétique chez les femmes ayant eu un cancer du sein

Les outils d'estimation du risque peuvent être une aide à la décision, après évaluation en milieu spécialisé (type Canrisk, Claus modifié).

Une attention particulière des professionnels doit être portée sur cette catégorie de patientes. Celle-ci fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé : Haute Autorité de Santé (HAS) https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage (mai 2014)

Pour les patientes indemnes, se référer aux pratiques locales (voir les référentiels FAR et SAR).

	IRM mammaire annuelle	Mammographie Annuelle	Echographie mammaire Annuelle	Examen clinique	Durée du suivi
Cancer du sein <65 ans	OUI	OUI 2 incidences	Optionnelle	Semestriel	Surveillance radiologique à réévaluer tous les 10 ans en particulier la poursuite ou pas de l'IRM après 55 ans) et le rythme

Tableau 6 : : Suivi mammaire des Femmes à risque très élevé de cancer du sein, sans variant pathogène identifié

Prises en charge particulières hors variants pathogènes constitutionnels

Les modalités de dépistage sont à discuter selon le contexte personnel (âge, antécédents de lésions à risque, densité mammaire, comorbidités éventuelles). Des outils d'estimation de risque individuel peuvent être utilisés pour aider à la décision, dans le contexte d'une consultation d'oncogénétique. Il convient cependant de les interpréter avec prudence dans ce contexte.

De plus, la sensibilité et la spécificité des examens radiologiques doivent être intégrées dans le choix des examens de surveillance.

		IRM mammaire annuelle	Mammo-graphie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique		Durée du suivi
					Semestriel	Annuel	
Antécédent personnel de Cancer du sein ≤ 35 ans (sans histoire familiale) (niveau de preuve faible)		Oui	Oui 2 incidences	Optionnelle	Oui Les 5 1ières années	OUI Suivi après 5 ans	Surveil-lance radiolo-gique à réévaluer entre 35 et 40 ans
Irradiation thoracique haute dose ≤ 30 ans (Maladie de Hodgkin, irradiation corporelle totale)	Indemne Irradiation il y a plus de 8 ans et de 25 ans à 30 ans	OUI	NON	Optionnelle		NON	IRM à réévaluer à 50 ans
	Indemne Irradiation il y a plus de 8 ans et ≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence Oblique externe	Optionnelle	OUI	NON	
	Ayant un cancer du sein	OUI	OUI 2 incidences	Optionnelle	Oui	NON	
Irradiation thoracique haute dose entre 30 et 40 ans		NON	OUI 2 incidences	Optionnelle	NON	OUI	

Tableau 7 : Prises en charge particulières hors variants pathogènes constitutionnels

Suivi des Femmes à haut risque ou « risque élevé » selon les recommandations de la HAS 2014

[cf : lien ci-dessus]

Risque de cancer du sein estimé entre 2 et < 4 fois celui de la population générale, cette estimation de risque est réalisée au décours d'une consultation d'oncogénétique en tenant compte des analyses génétiques réalisées, de l'histoire familiale et notamment des scores de prédiction tels que BOADICEA et Claus modifié.

	IRM mammaire annuelle	Mammographie annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique	Durée du suivi
Indemne avant 40 ans	NON	NON*	NON	Annuel	
Indemne 40-49 ans	NON	OUI 2 incidences			
Indemne ≥ 50 ans	NON	NON tous les 2 ans (dépistage organisé)	Optionnelle	Annuel	
ATCD CLIS, Hyperplasie canalaire atypique, Hyperplasie lobulaire atypique	NON	OUI 2 incidences	Optionnelle	Annuel	Annuel pendant 10 ans Puis mammo/ 2 ans

Tableau 8 : Suivi des Femmes à haut risque ou « risque élevé » selon les recommandations de la HAS 2014

* Démarrage de la surveillance radiologique pouvant être plus précoce en fonction de l'histoire familiale

L'IRM mammaire a montré des performances intéressantes pour le dépistage des seins très denses (type D) avec une diminution de plus de 80% du taux de cancer de l'intervalle selon la publication du NEJM de l'étude « DENSE Trial (4) ». Cette indication fait également l'objet d'une recommandation de l'EUSOBI (5). Cependant, les problématiques d'accès et la complexité de cet examen limitent l'applicabilité et le suivi de cette recommandation dans les différents pays d'Europe. Des études sont en cours sur la place de l'angiomammographie dans cette indication.
En revanche, un antécédent d'hyperplasie atypique ou de métaplasie cylindrocubique atypique ne justifie pas la réalisation d'une IRM mammaire systématique.

Prévention du cancer du sein

Prévention

- On ne relève aucune indication à ce jour en France de traitement médical préventif des cancers du sein hors essai clinique, malgré la présence de nombreuses données. Aucune hormonothérapie n'a d'AMM

en Europe dans cette indication. L'HAS n'autorise pas la prescription d'une hormonothérapie en situation de haut risque, même en cas de présence de variant pathogène constitutionnel.

- Les conseils concernant la réduction des risques (prévention primaire, comportements modifiables) pour les femmes à haut ou très haut risque de cancer du sein sont identiques à ceux de la population générale (effet relatif identique, effet absolu potentiellement plus élevé (niveau de preuve faible): voir le chapitre Figure 30 : Promotion de la santé par la nutrition et l'hygiène de vie

  - Pratique régulière d'une activité physique (LOEI) selon les recommandations OMS
  - Limitation de la consommation d'alcool (ne pas consommer plus de dix verres standards par semaine ; ne pas consommer plus de deux verres par jour ; avoir des jours sans consommation dans une semaine)
  - Alimentation équilibrée et variée (LOE1), éviction des aliments ultra-processés (LOE2), maintien ou retour à un BMI normal $\leq$ 25 (ou en tout cas < 30) (LOEI)
  - Sevrage du tabac

Prévention chirurgicale

Contexte	
Mutation *BRCA1/2* et *PALB2*	Se référer pour détails aux référentiels FAR Curie-Gustave Roussy 2024 et SAR-AP-HP **Options** dans la prise en charge : Femme indemne : • Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle Le rapport bénéfice/risque est variable en fonction de l'âge : Discutable avant 30 ans Intéressant entre 30-65 ans Faible après 65 ans Risque résiduel de cancer post-mastectomie < 2% • Mastectomie controlatérale prophylactique après cancer du sein : à discuter en fonction du pronostic du cancer. La réflexion peut être dissociée du temps thérapeutique. • Annexectomie prophylactique bilatérale : **Recommandation** à 40 ans pour *BRCA1* et pouvant être différée à 45 ans pour *BRCA2* **Proposition** à la ménopause (50-55 ans) pour *PALB2*
Prédispositions génétiques rares: *TP53*, *STK11*, *PTEN*, autres …	Pour plus de précisions : se référer aux référentiels FAR Curie-Gustave Roussy 2024 et SAR-AP-HP, et pour les autres risques tumoraux, le référentiel PRED-Idf

	La mastectomie prophylactique est à discuter dès 20 ans dans un contexte *TP53 (le traitement du cancer du sein augmenterait le risque de cancer secondaire).* Dans le cadre d'un syndrome *PHTS (PTEN hamartoma tumor syndrome)* avec mastopathie sévère précoce, une mastectomie prophylactique précoce peut se discuter en cas de difficulté de surveillance.
Risque « très élevé » de cancer du sein sans mutation identifiée : -Canrisk > 30-35% Ou score de Claus > 40% ATCD irradiation thoracique médicale à haute dose	Discussion au cas par cas de la mastectomie prophylactique (RCP) Pas de recommandation d'annexectomie prophylactique (si famille cancer du sein seul). En cas de cancer de l'ovaire dans la famille : décision RCP Prendre en compte les comorbidités éventuelles
Carcinome lobulaire in situ, hyperplasies canalaires et/ou lobulaires atypiques	**Pas d'indication de mastectomie prophylactique**
Variants pathogènes de *RAD51C, RAD51D*, *ATM* et *CHEK2*	**Pas d'indication de mastectomie prophylactique en l'absence d'histoire familiale sévère.** A discuter en cas d'histoire familiale : se référer à la 3

Tableau 9 : Prévention chirurgicale

DIAGNOSTIC ET BILAN DES LÉSIONS DU SEIN

Imagerie et biopsies

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (6–8)

Classification BI-RADS ACR

CLASSIFICATION Française du BIRAD ACR-MAMMOGRAPHIE

ACR0 = Anomalie détectée en attente d'un bilan de diagnostic (dépistage)
ACR1 = Mammographie normale

ACR2 = Sont considérées comme bénignes (VPP de cancer = 0%) :

- Masses rondes avec calcifications grossières (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intra – mammaire
- Masse(s) ronde(s) correspondant à un/des kystes typique(s) en échographie
- Masse(s) de densité mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s)
- Calcifications cutanées, vasculaires
- Grandes calcifications en bâtonnets, à centre clair, pariétales, à type de lait calcique dystrophiques, fils de suture calcifiés
- Calcifications rondes, régulières et diffuses.

ACR3 = Sont considérées comme probablement bénignes (VPP ≤ 2%)

- Calcifications rondes ou amorphes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications polymorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Masse(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) sans micro- lobulations, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR4 = Sont considérées comme indéterminées (VPP > 2 % et ≤ 95 %, A= >2 et ≤10%, B= >10 et ≤50%, C= >50 et <95%)

- Calcifications rondes nombreuses et/ou groupées en amas au contour ni rond, ni ovale
- Calcifications amorphes ou poussiéreuses, groupées et nombreuses
- Calcifications grossières hétérogènes peu nombreuses
- Calcifications fines calcifications polymorphes peu nombreuses
- Distorsion architecturale (s) en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Masse(s) non liquidienne(s) ronde(s), ovale(s) de contour microlobulé, ou masqué par du tissu fibro-glandulaire normal, ou évolutive
- Asymétrie(s) focale(s) de densité à limites convexes ou évolutive(s).

ACR5 = Sont considérées comme typiquement malignes (VPP ≥ 95 %)

- Calcifications fines linéaires, ou fines linéaires ramifiées
- Calcifications grossières hétérogènes ou fines calcifications polymorphes nombreuses et groupées en amas
- Calcifications groupées quelle que soit leur morphologie, dont la distribution est linéaire ou segmentaire (topographie intra-galactophorique)
- Calcifications associées à une distorsion architecturale ou à une masse
- Calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- Masse de contour flou ou irrégulier
- Masse de contour spiculé

ACR6 = Lésions dont la malignité est prouvée (prélèvements).

Modalités diagnostiques des lésions du sein et de l'aisselle

Dans la mesure du possible : un maximum de prélèvements à visée diagnostique sera réalisé

- Sous guidage d'imagerie
- Par biopsie en cas de lésion typiquement maligne (ACR5)

Ponctions et biopsies radio ou échoguidées

Méthodes

3 méthodes de prélèvement sont possibles

- Cytoponction à l'aiguille fine écho- guidée : Calibres 22-25 G
- Microbiopsies écho-guidées : Calibres 14-18G
- Macrobiopsies sous aspiration (stéréotaxie/tomosynthèse ou échographie): Calibres 7-13G

Buts :

Obtention d'un diagnostic cyto/histologique d'une anomalie mammaire
Réduction de la chirurgie inutile des lésions bénignes
Meilleure prise en charge des lésions malignes : prévision du geste chirurgical (sein, aisselle), planification d'un traitement (néo-) adjuvant

Recommandations si trouble de l'hémostase :
Les micro ou macrobiopsies mammaires sont classées à faible risque hémorragique.
La gestion des antithrombotiques chez une patiente devant avoir une biopsie mammaire se fait selon les pratiques déterminées localement en centre expert. En centre non expert, on pourra se référer aux propositions de la SIFEM mises à jour en 2021 : https://www.imageriedelafemme.org/wp-content/uploads/2021/07/FINAL-tableau-synthese-gestion-antithrombotiques-2.pdf

Indications en fonction de la classification BI-RADS ACR, d'un prélèvement à visée cyto ou histologique

Le classement ACR et la conduite à tenir ne sont plus liés ce qui signifie qu'on ne doit plus « surclasser » une lésion d'allure bénigne en ACR4 pour la biopsier.

Lésions classées ACR2

=> Pas d'indication à des prélèvements (sauf si symptomatologie, ex : kyste bénin sous tension et douloureux)

Lésions classées ACR 3

RAPPEL: si des prélèvements sont décidés pour une lésion ACR3, les objectifs sont de CONFIRMER la bénignité et d'EVITER le suivi rapproché préconisé
(Validation de la concordance RX- imagerie en staff/ RCP post prélèvements)

=> Pas d'indication à des prélèvements systématiques mais à une surveillance rapprochée:
Si microcalcifications classées ACR 3 :

- Contrôle (avec clichés agrandis) du sein classé ACR 3 à 6 mois,
- Si stable, bilan complet à 12 mois des deux seins,
- Si stable, bilan complet des deux seins à 24 mois.
- Si masse en échographie classée ACR 3 : contrôle tous les 4 mois la première année, puis à 18 mois puis à 24 mois.

NB : pour lésions ACR 3 de plus de 3 cm, discuter la réalisation d'une microbiopsie.
La constatation d'une évolutivité en taille (>10%) ou d'apparition de critères morphologiques péjoratifs durant ce suivi fait classer la lésion au minimum en ACR4

=> Des prélèvements se discutent pour une lésion ACR 3 si :

- THS ou grossesse envisagés
- Chirurgie à visée esthétique
- Haut risque de cancer du sein (mutations, histoire familiale significative)
- Impossibilité de suivi rapproché (absence d'observance, voyages, pathologie psychiatrique etc…)
- Anxiété ou souhait majeurs de la patiente
- Présence d'une lésion homo ou controlatérale classée au minimum ACR 4b et ACR 4c
- Présence d'un cancer avéré homolatéral (ACR6) avec prévision d'un traitement conservateur du sein.
- Problèmes particuliers : association à une pathologie générale (traitements immunosuppresseurs, greffe etc…)

Lésions classées ACR4 ou 5

Prélèvements à visée diagnostique, guidé par imagerie.
La procédure interventionnelle sera fonction du type lésionnel (matériel de ponction) et de son mode de détection (technique imagerie de guidage)

Modalités des prélèvements : points particuliers

Lésions palpables

Biopsies sous guidage échographique à privilégier.

- Par défaut, si guidage en imagerie non disponible biopsies à main levée.
- Guidage échographique incontournable en cas d'implant mammaire, troubles de l'hémostase (doppler)

Lésions non palpables

1) **Buts :** choix du matériel de prélèvements et de la technique de guidage => assurer la fiabilité du ciblage et la représentativité de la lésion

2) **Selon le type lésionnel**

   a. **Masses**

<u>- Si visible en échographie</u>

Lésions complexes ou solides => microbiopsies (3 prélèvements minimum si possible).
Des macrobiopsies peuvent être réalisées d'emblée (difficulté balistique en microbiopsies, lésions de taille < à 5 mm, désorganisation architecturale, grosses lésions pour augmenter la représentativité, suspicion de papillome).
Un clip sera laissé au décours si la lésion n'est plus ou peu visible en fin de procédure, en cas d'anomalie découverte en IRM ou en angiomammographie, en cas d'adénopathie suspecte homolatérale faisant envisager une chimiothérapie néoadjuvante). En cas de procédures multiples dans un même quadrant, il est recommandé de mettre des clips de forme différentes, notamment en cas de lésions de petite taille, de classification ACR différente.

Des cytoponctions peuvent être proposées si :

- Suspicion de kystes compliqués, de collections liquidiennes, d'adénopathies
- lésions solides de critères morphologiques bénins (présence du cytologiste pour valider le caractère informatif du prélèvement +++)
- en association avec des microbiopsies du fait d'une difficulté balistique (petite taille),
- en cas de lésions solides multiples dans un sein pour sélectionner les lésions relevant de microbiopsies additionnelles (présence du cytologiste ou système d'extemporané cytologique)
- une alternative à la cytoponction peut être la réalisation d'empreintes des carottes de biopsie pour l'obtention d'un résultat

- <u>Si non visible en échographie</u> (ou de balistique difficile en écho)

=> macrobiopsies sous guidage stéréotaxique ou tomosynthèse + pose de clip (vérification de concordance)

En cas de calcifications associées : une radiographie des prélèvements sera effectuée.

Pose de clip/coïl si :
Lésion difficilement visible avant ou après prélèvements
Lésion identifiée lors d'une échographie ciblée post- IRM
Traitement néoadjuvant avec traitement conservateur envisageable
Optionnel : si lésions multiples dans un même sein

b. Foyers / Plage de calcifications

La procédure de référence est la macrobiopsie sous aspiration et sous guidage stéréotaxique ou tomosynthèse

- Système sous aspiration, Aiguille calibre 8 - 11 G
- 6 prélèvements minimum par site
- Radiographie des prélèvements pour valider présence de calcifications et représentativité,
- Si plusieurs foyers de calcifications distincts : prélèvements d'au minimum 2 sites.
- Pose d'un clip dans les situations suivantes : exérèse complète après prélèvements, sites multiples, ciblage aléatoire.

Les difficultés de réalisation technique sous stéréotaxie sont les suivantes :

- Epaisseur minimale du sein comprimé < 20 mm (possibilité de biopsie par voie latérale à envisager)
- Calcifications de siège pré pectoral
- Calcifications proches de la PAM
- Calcifications très superficielles, sous cutanées
- Foyers multiples ou calcifications diffuses compliquant le ciblage

Si le geste n'est pas techniquement possible sous mammographie, se discutent :

- la réalisation du geste interventionnel sous guidage échographique (microbiopsie 14G ou macrobiopsies + clip).

Le ciblage peut être vérifié avant biopsies par pose d'un clip de proximité + contrôle mammographique
Privilégier les macrobiopsies afin de limiter les risques de sous-estimation (de l'ordre de 50% en microbiopsies)

- chirurgie d'exérèse après repérage pré-opératoire

c. Macrobiopsies sous guidage IRM

Procédure à envisager après bilan ciblé négatif en imagerie standard ou après ciblage incorrect.

- Mammographie avec clichés agrandis à la recherche de micro calcifications si PDC non

masse
- Échographie de second look si PDC masse

<u>Les difficultés de la réalisation technique sont les suivantes:</u>
- épaisseur du sein comprimé < 20mm
- localisation anatomique profonde
- localisation proche de la PAM
- localisation superficielle sous- cutanée

Un clip est mis en place systématiquement en fin de procédure.

En cas de non visibilité de la prise de contraste le jour de la biopsie :
- Compression excessive du sein
- Phase du cycle menstruel (rehaussement matriciel de fond marqué et masquant)
- Hormonothérapie en cours
- Problème lié à l'injection : extravasation …
- Indication à un contrôle IRM précoce (< 6 mois).

Conduite à tenir et suivi ultérieur après biopsies percutanées

Les résultats bénins ou de lésions à risque sont revues en Staff/ RCP imagerie – pathologie
Concordance imagerie- pathologie = reclassement de la lésion en bénin ACR2
Discordance imagerie – pathologie = nouveaux prélèvements percutanés versus chirurgie. Dans certains cas (masse ACR4a par exemple), il peut être proposé une IRM.
Risque de sous- estimation lésionnelle = HCA, CLIS, cicatrice radiaire (avec signes d'appel en imagerie), lésions papillaires, lésions avec mucus, tumeur phyllode => chirurgie ou macrobiopsies selon les recommandations européennes (9)
Compte-rendu écrit et tracé dans le DMI.

Fiabilité de la cytologie
Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique cytologique. Intérêt +++ de la multidisciplinarité avec décision d'investigations complémentaires si cyto (ou biopsie) non concordante.

Fiabilité des Microbiopsies
Taux de faux négatifs variable selon les équipes, le calibre de l'aiguille, le nombre de prélèvements, ainsi que la technique anatomopathologique.
Estimé entre 1,2 % et 6,7 % (8). Mais taux de faux négatifs de la chirurgie également variable entre 0 et 8 % (10).

Focus sur les ganglions (aisselle)

La cytoponction est la procédure la plus simple (sensibilité de 75-80%). La microbiopsie présente une sensibilité supérieure mais peut être source de douleurs. Si elle est décidée, elle sera effectuée avec une aiguille de 18G avec une aiguille semi-automatique.
Le statut N est vérifié systématiquement sur TOUS les examens pré- thérapeutiques (TDM, TEP).

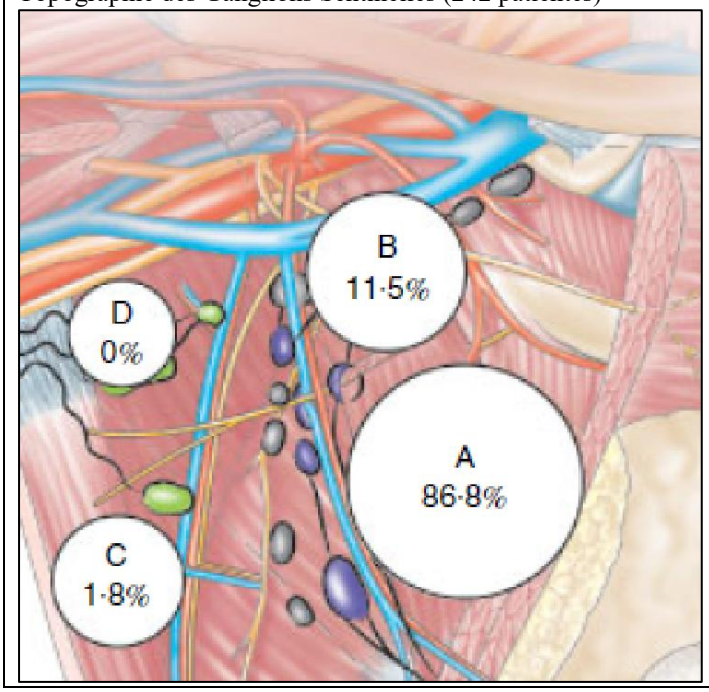
Les aires ganglionnaires de drainage sont à explorer :
Topographie en dehors des muscles pectoraux, espace inter- pectoral, région rétro- pectorale (en arrière du petit pectoral), en chaîne mammaire interne, et en sous et sus claviculaire.

En cas de pose de clip de repérage intra ganglionnaire : positionner le clip au niveau du cortex.

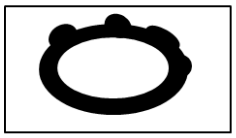
En échographie
Les Ganglions (GG) Sentinelles (GS) siègent en dedans de la veine thoracique latérale et en majorité en dessous de la projection de la 2ème côte.
Le signe précoce d'atteinte métastatique est un épaississement cortical focal ou diffus ≥ 3 mm (intérêt d'apprécier asymétrie avec les ganglions controlatéraux).
Les autres signes sont : un hile excentré ou non visible, une forme ronde, un contour irrégulier.

Prise de sang uniquement si AVK (contrôle de l'INR) ou troubles de la coagulation			
Acide acétylsalicylique (Aspirine®, Kardegic®)	Poursuivre le traitement	Bithérapie : Acide acétylsalicylique + clopidogrel	Poursuivre l'acide acétylsalicylique et stopper le Clopidogrel 5 jours avant **Sauf si stent ou infarctus du myocarde récent < 6 mois (consultation cardiologue)**
Clopidogrel (Plavix ®, Duoplavin®)	Poursuivre le traitement		
Ticagrelor (Brilique®)	Arrêter 5 jours avant la biopsie et reprendre le lendemain		
Prasugrel (Efient®)	Arrêter 7 jours avant la biopsie et reprendre le lendemain		

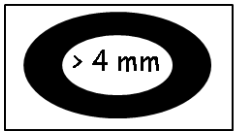
Topographie des Ganglions Sentinelles (242 patientes)



Signes échographiques et VPP de N+



VPP = 85%



VPP = 88%

Tableau 10 : Topographie des ganglions sentinelles en échographie (7)

En scanner

- Technique : bras homolatéral à 90- 110°
- Voie d'abord veineuse dans le bras controlatéral au cancer
- Passage après injection au temps portal (phase veineuse tardive à 120 secondes de l'injection de produit de contraste)
- Reconstruction dans le plan coronal en coupes épaisses.

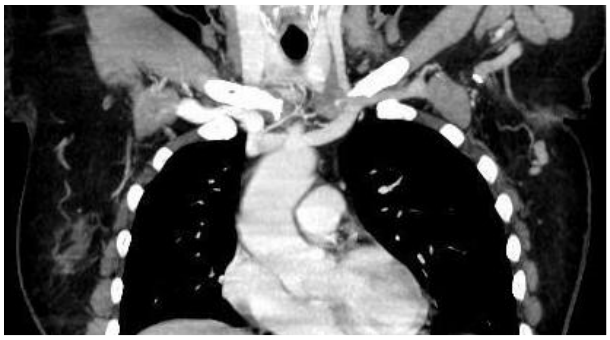


Figure 1 : Topographie des ganglions sentinelles en scanner

Signes suspects de N+ en TDM

- Petit axe > 5 mm
- Absence de hile
- Contour anormal
- Asymétrie de nombre et de taille
- Différence de rehaussement > + 20UH /côté opposé

En IRM

- Même signes qu'en TDM + signal T2 intermédiaire + restriction en séquence de diffusion

IL EST IMPORTANT DE PRÉCISER SYSTÉMATIQUEMENT LE NOMBRE DE GG AXILLAIRES SUSPECTS

En cas de stratégie néoadjuvante et d'un nombre de ganglions axillaires pathologiques ≤ 3 => laisser un repère dans un des ganglions N+ pour évaluation de la réponse thérapeutique (privilégier inclusion dans essai(s) en cours) est vivement encouragé.

Suivi post-biopsies Cf. arbres décisionnels
Si suivi réalisé en ville, la patiente doit disposer de ses clichés d'imagerie + CR écrits

Arbre décisionnel pour les calcifications groupées

*Indications ciblées pour les lésions ACR3

Tableau 11

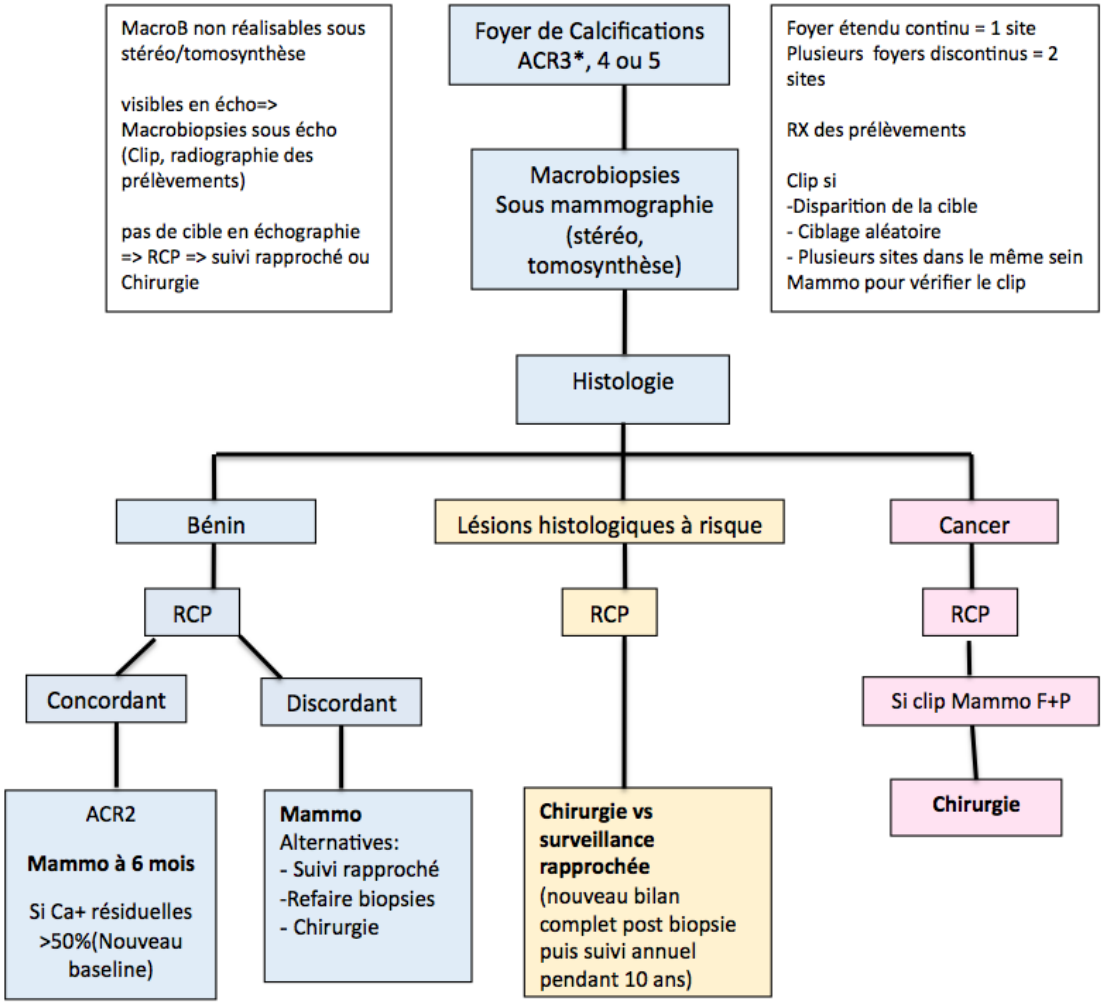


Figure 2 : Arbre décisionnel pour les calcifications groupées

Arbre décisionnel pour les masses

*Indications ciblées pour les lésions ACR3

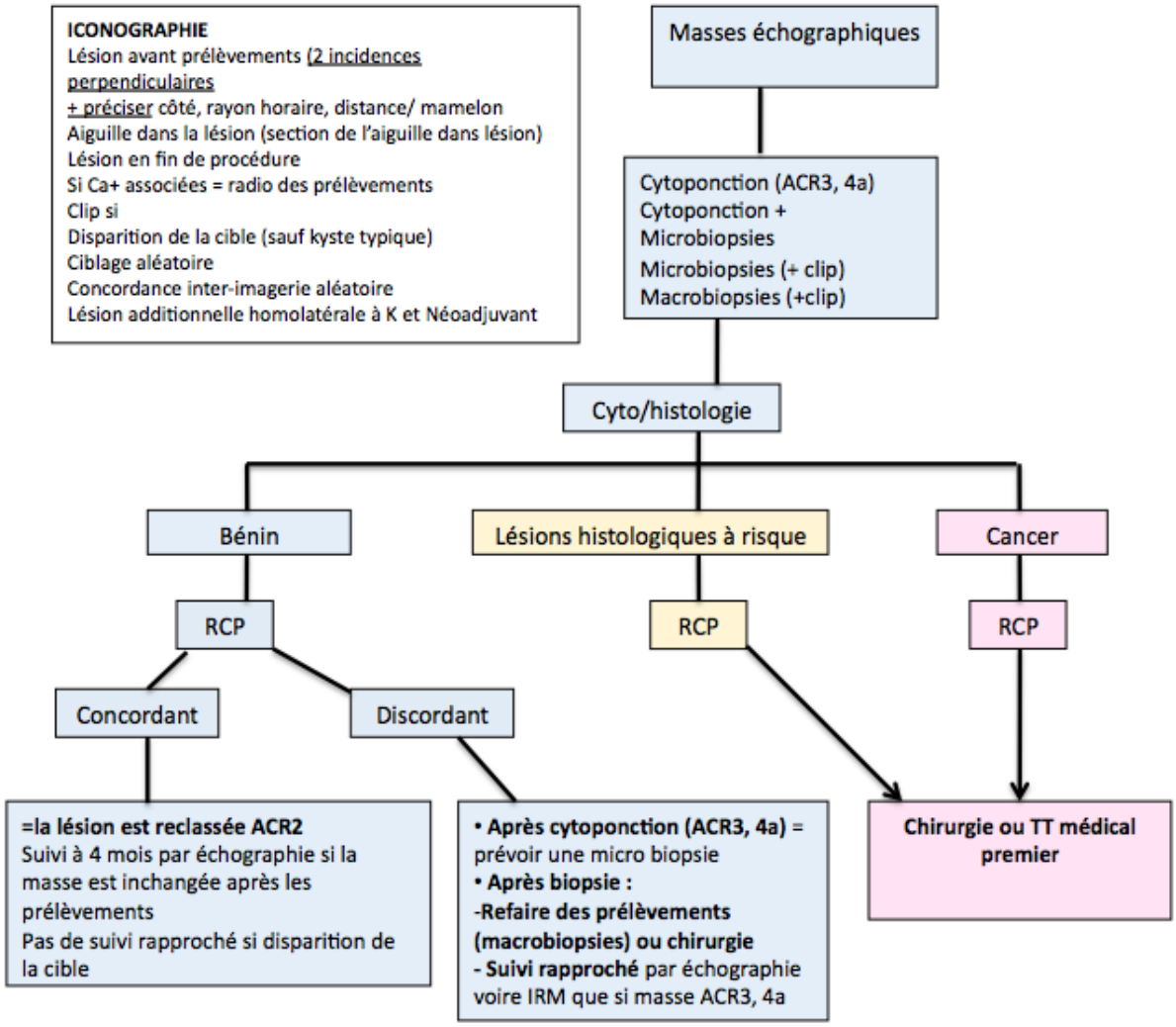


Figure 3 : Arbre décisionnel pour les masses

Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM

Une lésion IRM suspecte ou typique de cancer ne doit pas être classée ACR0

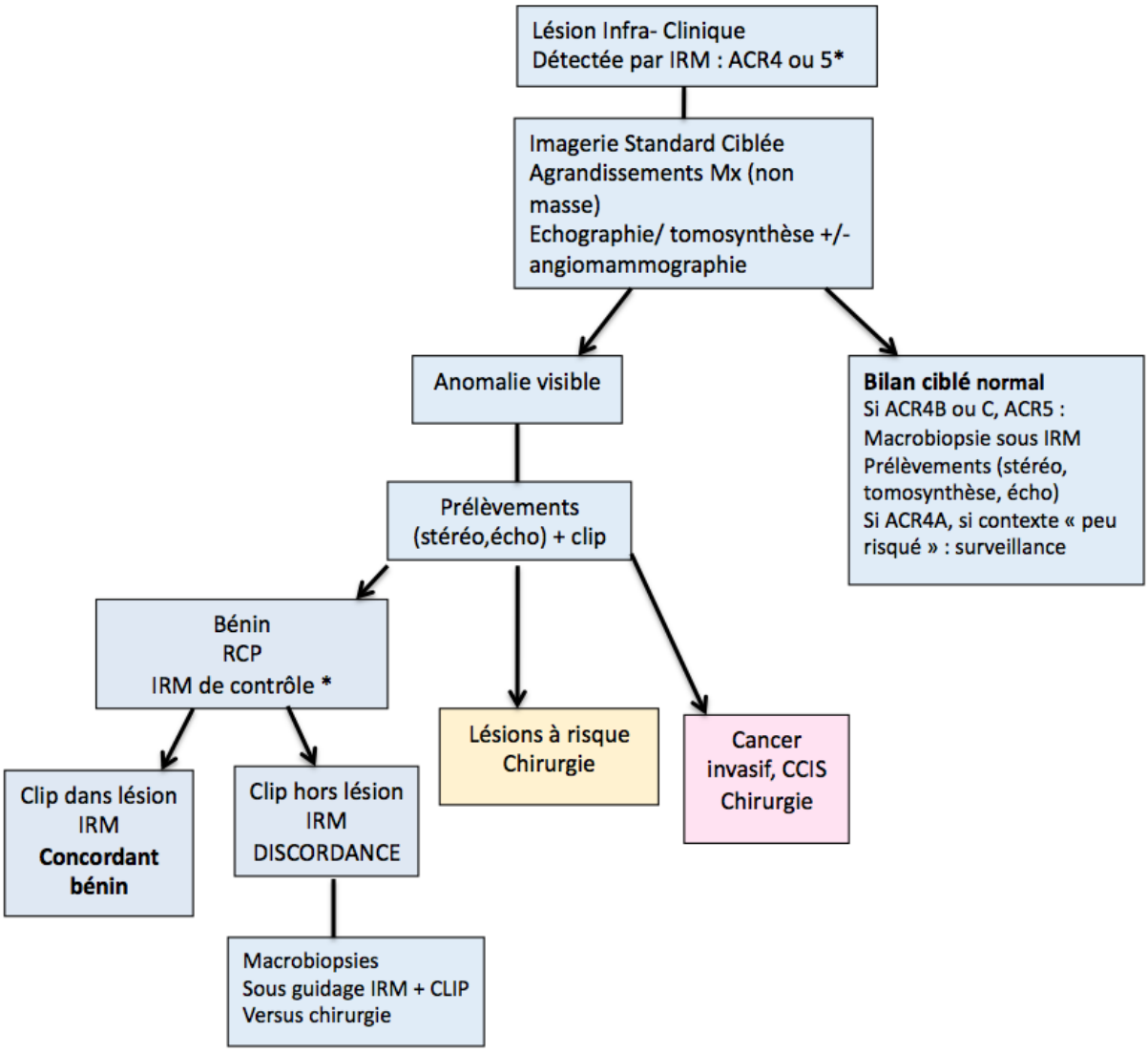


Figure 4 : Arbre décisionnel pour les lésions infracliniques détectées par IRM

* délai selon le contexte clinique et la notion de positionnement incorrect évident en mammographie.

Délai maximum de 6 mois

Repérage pré-opératoire

Bilan d'extension locale et diagnostic(s) finalisé(s)

Dossier d'imagerie complet (imagerie + compte rendu), le radiologue doit disposer au minimum le jour du repérage de :

- L'imagerie diagnostique (dont IRM si la lésion a été initialement diagnostiquée par ce mode d'imagerie)
- L'imagerie lors des prélèvements (stéréo, écho)
- L'imagerie post- prélèvements (pose d'un clip)

Prescription/ Schéma À JOUR du chirurgien en charge de la patiente précisant :

- La ou les lésions à opérer (côté, topographie) et idéalement l'abord chirurgical pour adapter la pose de repère
- La technique : repérage cutané ou par fil ou par clip (magnétique, radar ou à RF) ou colorants plus ou moins associées entre elles

Une radiographie de la pièce opératoire sera faite en cas de calcifications, de clip ou de lésions non palpables en per-opératoire avec interprétation et CR écrit par radiologue et/ou chirurgien.

Un CR du repérage est dicté par le radiologue.

SITUATIONS COMPLEXES, LE CHIRURGIEN DEVRA PRÉCISER

Dans une demande de geste (Mise à JOUR +++) ou dans compte rendu de consultation

En cas de calcifications étendues

- Quelles berges latérales chirurgicales nécessitent un repérage (SUP/INF, LAT/MEDIAL, ANT/POST ?)

- Si important (oncoplastie), par quelle voie d'abord et si unique
  (Intérêt d'un schéma joint à la demande ++++)

En cas de nodules multiples

- Quelle lésion relève d'un repérage par fil métallique et/ou d'un marquage cutané ?

Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant

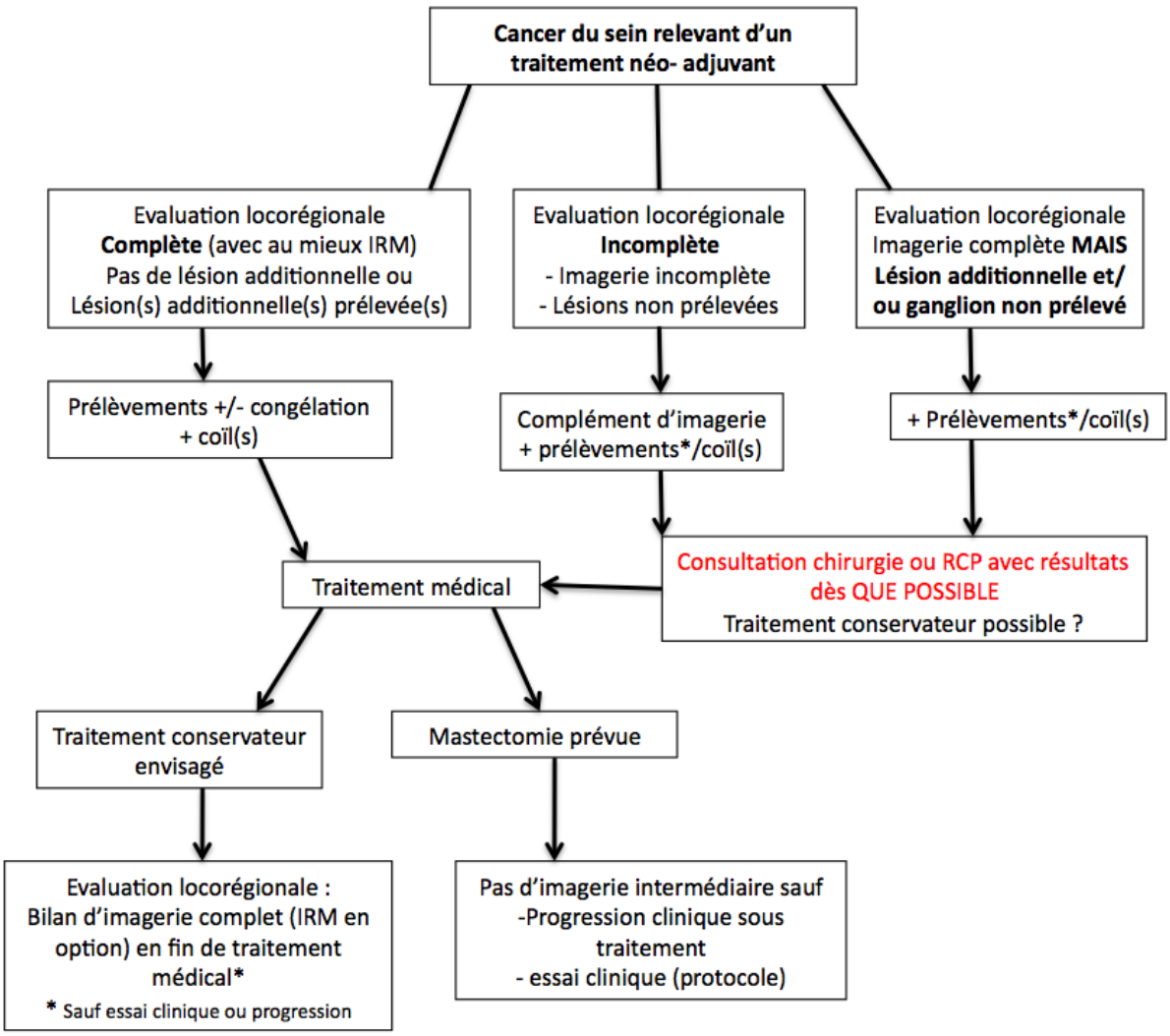


Figure 5 : Arbre décisionnel biopsies en cas de traitement néo-adjuvant

RAPPEL : IRM => environ 25% de lésions additionnelles à gérer ce qui signifie

- Bilan standard ciblé à prévoir
- Décision de geste interventionnel sous guidage imagerie std OU sous IRM

= SITUATIONS COMPLEXES

Interaction et réactivité entre correspondants radiologues ET chirurgiens PRIMORDIALE

ANATOMOPATHOLOGIE

Considérations générales

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (11–17)

Examen macroscopique à l'état frais

(Acheminement < à 30 min après ischémie froide, ou sous vide et à 4°C)

Tumorectomie :

- Examen macroscopique: distance aux berges (toutes marges < 5 mm signalées)
- Diagnostic extemporané (coupe au cryostat) réservé aux lésions pour lesquelles un diagnostic préopératoire est impossible, à réaliser si taille suffisante (> 10 mm)

Définition des marges:

	Pas de tumeur au contact de l'encre	**Marge > ou égal à 2 mm**	**Pas de mesure nécessaire (distance marges-lésions)**
Cancer du sein invasif	X		
Cancer du sein invasif+ CCIS	X		
Cancer du sein invasif+ CCIS extensif	X		
Cancer du sein invasif (traité par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement conservateur du sein)	X		
CCIS pur		X	
CCIS multifocal		X	
CLIS classique* aux berges chirurgicales			X
Atypies aux berges chirurgicales			X
***La marge optimale du CLIS pléomorphe et floride n'est pas connue mais doit être précisée dans le CR de pathologie**			

Ganglion sentinelle :

- Examen macroscopique
- Examen microscopique extemporané : indications **exceptionnelles** actuellement
  (Compte rendu d'examen extemporané le jour même : s'assurer de la transmission et de la compréhension du résultat en per-opératoire par le chirurgien)
- Précisez la taille de la métastase (cellules isolées/micrométastase/macrométastase)

Prise en charge des biopsies

La classe BI-RADS de l'ACR et la nature de la lésion, en particulier en cas de macrobiopsie, doit impérativement être transmise au pathologiste.

Rappel pré-analytique (toutes biopsies): optimisation de la fixation immédiate

Microbiopsies :

Fixation en formol neutre tamponné et durée minimale de fixation : 6 heures

Coloration HES/HE de qualité pour faciliter l'interprétation histologique, notamment pour les marqueurs pronostiques et théranostiques, ainsi que pour l'analyse numérique (lames digitalisées, intelligence artificielle)

Si plus de deux fragments, privilégier la mise en deux blocs FFPE distincts pour préserver le matériel destiné aux analyses immunohistochimiques (IHC).

Macrobiopsie sous stéréotaxie

Pour les macrobiopsies (9h de fixation minimum), il est recommandé de réaliser 3 niveaux de coupe espacés de 150-200µm, en l'absence d'identification sur les coupes HES du symptôme radiologique.

Technique :

- Coupes sériées
- Radiographie des carottes biopsiques si calcifications transmises par les radiologues.

Lecture :

- Recherche des lésions associées aux microcalcifications
- Concordance image histologique (densité ou microcalcifications) et radiographique (au besoin recoupe et radiographie des blocs)
- Identification de l'ensemble des lésions présentes

Microscopie :

- Type histologique
- Grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston
- Éléments du grade (différenciation, anisonucléose, nombre de mitoses / mm²)

  Pour le compte des mitoses (18) :

  - En pathologie au microscope, suivre les recommandations de l'OMS (compte sur 2mm² avec les cut-offs, suivant : score 1 : < ou égal à 7, score 2 : 8-14, score 3 : > ou égal à 15.

  - En pathologie digitale nous recommandons de couvrir une surface de 3 mm² au x40, ce qui équivaut à 10 HPF sur un microscope standard doté d'un champ de vision de 0,62 mm avec les cut-offs : score 1 < ou égal à 11; score 2 12-22; score 3 > ou égal à 23

- Pourcentage de composante intracanalaire, grade nucléaire et pourcentage de nécrose
- Quantification de l'infiltrat lymphoïde (TILs) suivant les recommandations internationales

- Présence ou absence d'emboles tumoraux vasculaires péritumoraux
- IHC (voir infra)

Points clés pour le diagnostic de carcinome mammaire triple négatif :

Confirmer la nature carcinomateuse et l'origine mammaire devant :

- une lésion mammaire triple négative en l'absence de carcinome in situ

- une lésion métastatique triple négative

Panel IHC recommandé pour confirmer l'origine mammaire en l'absence d'in situ ou d'une localisation métastatique triple-négative :

- AE1/AE3 (obligatoire), CK7, éventuellement CK8/18
- Récepteurs hormonaux : RA (positif dans 60–75 % des cas de cancers du sein tous phenotypes confondus)
- GATA3 (positif dans 41,4 % des carcinomes mammaires TN)
- TRPS1 (positif dans 59,6 % des carcinomes mammaires TN) (marquage intense et diffus)
- Autres marqueurs possibles : GCDFP15, Mammaglobine, SOX10…..

Panel IHC pour exclure d'autres diagnostics

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (1)

(Éliminer un lymphome, mélanome, sarcome) ou une autre origine (panel complet à adapter au contexte clinique) :

- CD45, PAX5, CD3, CD34 (Hémopathie; les carcinomes y compris métaplasiques à cellules fusiformes sont CD34 négatifs)
- CK7 & CK20, SATB2, CDX2 (origine digestive)
- PAX8, WT1, SOX17 (origine gynécologique basse)
- CK7, TTF1, Napsine A (origine pulmonaire)
- MELAN-A, HMB45, SOX10 (mélanome), BRAF si disponible. La recherche de la signature mutationnelle UV par panel NGS large peut être utile pour étayer le diagnostic.

1) Cas particulier chez l'homme

Chez l'homme, le carcinome mammaire est majoritairement de phénotype luminal. Ainsi, devant un phénotype triple négatif, il est impératif d'exclure un lymphome, une leucémie ou une métastase dans le sein, en s'appuyant sur les panels IHC adaptés au contexte clinique.

2) **Devant un carcinome TN dont on a prouvé l'origine mammaire avec prolifération faible voire de grade 2 ou 1**

Penser à analyser l'expression de MYB (pour écarter un carcinome adénoïde kystique) et NTRK pour écarter un diagnostic de carcinome sécrétoire. Solliciter la présentation du cas au réseau SEIN PATH.

Prise en charge des pièces opératoires

Chirurgie conservatrice du sein

Transmise idéalement en monobloc (éviter les recoupes systématiques) orientée par le chirurgien systématiquement ; une convention d'orientation peut être : un fil long superficiel, un fil court externe et deux fils courts inférieurs.

Macroscopie :

- Mesure de la taille de la pièce opératoire avant ouverture ; mesure de la taille tumorale (2 dimensions) ; distance aux berges chirurgicales les plus proches
- Prélèvement au moins d'une tranche frontale encrée
- Prélèvement des plans profonds et superficiels encrés
- Schéma ou photographie de la pièce avant et après ouverture souhaitable
- Identification d'un bloc tumoral référence pour études ancillaires

Microscopie :

- Taille microscopique (si différente de la taille macroscopique) de la composante infiltrante et de l'ensemble de la tumeur (infiltrant + CCIS+ nodules satellites)
- Si tumeur bifocale : distance entre les 2 foyers
- Type histologique
- Grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston :
- Éléments du grade (différenciation, anisonucléose, nombre de mitoses pour mm²)
  Pour le compte des mitoses (18) :
  - En pathologie au microscope, suivre les recommandations de l'OMS (compte sur 2mm² avec les cut-offs, suivant : score 1 : < ou égal à 7, score 2 : 8-14, score 3 : > ou égal à 15.

  - En pathologie digitale nous recommandons de couvrir une surface de 3 mm² au x40, ce qui équivaut à 10 HPF sur un microscope standard doté d'un champ de vision de 0,62 mm avec les cut-offs : score 1 < ou égal à 11; score 2 12-22; score 3 > ou égal à 23

- Pourcentage de composante intracanalaire – grade nucléaire
- Siège du CCIS (intra / péritumoral)
- Quantification de l'infiltrat lymphoïde (TILS) suivant les recommandations internationales
- Présence ou absence d'emboles tumoraux vasculaires peritumoraux
- Limites d'exérèse (c'est-à-dire : préciser la distance en mm entre la tumeur et

les limites chirurgicales (sup, inf, ext ou int) (composante in situ et composante infiltrante) : La berge est considérée envahie si :

- Présence de carcinome infiltrant au contact de la berge encrée
- *Présence de carcinome canalaire in situ au contact de la berge encrée (si le carcinome canalaire in situ est intriqué au nodule infiltrant)*
- Présence de carcinome canalaire in situ à < 2 mm de la berge encrée *(si le carcinome canalaire in situ est situé à distance du nodule infiltrant)*
- *Présence de CCIS exclusif (sans carcinome infiltrant) situé à moins de 2 mm de la berge encrée*

	Pas de tumeur au contact de l'encre	**Marge > ou égal à 2 mm**	**Pas de mesure nécessaire (distance marges-lésions)**
Cancer du sein invasif	X		
Cancer du sein invasif+ CCIS	X		
Cancer du sein invasif+ CCIS extensif	X		
Cancer du sein invasif (traité par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement conservateur du sein)	X		
CCIS pur		X	
CCIS multifocal		X	
CLIS classique* aux berges chirurgicales			X
Atypies aux berges chirurgicales			X
***La marge optimale du CLIS pléomorphe et floride n'est pas connue mais doit être précisée dans le CR de pathologie**			

-

- Si la berge est positive : précisez le siège, la taille de l'atteinte (en mm), son importance (unique ou multiple) et le type du carcinome (in situ ou infiltrant) au contact.
- Analyse des recoupes : nature des lésions (bénignes, in situ et infiltrantes) extension et atteinte des berges. Orientation par rapport à la berge définitive.
- pT pN

Chirurgie conservatrice du sein pour foyer de microcalcifications (lésions infracliniques)

Macroscopie :

- Radiographie de la pièce
- Prélèvement des tranches frontales ou sagittales sériées
- Inclusion en totalité (sauf pièce d'oncoplastie ou pièce de plus de 60 mm de grand axe : au minimum 2 grilles frontales centrées sur la zone d'intérêt)

Microscopie :

- Présence/absence des microcalcifications

- Comparaison entre la taille et le nombre de microcalcifications vues sur lames et sur la radio de pièce (recoupes et radio des blocs si discordance)
- Lésions associées aux microcalcifications
- Présence/absence du clip et de la cicatrice de biopsie

Pour les lésions proliférantes : préciser la nature des lésions proliférantes et la présence de lésions atypiques (HCA, HLA, MCA).

Pour les carcinomes in situ de type canalaire :

- Architecture et différenciation
- Grade nucléaire
- Taille de la lesion
- Nécrose (en % de la surface des lésions dans le canal ; le terme de comédonécrose est à proscrire)
- Limites d'exérèse : distance minimale entre les lésions et la berge la plus proche (en mm)
- Présence de foyer infiltrant ou microinfiltrant associé
- **Rappel définition de la microinvasion : foyer infiltrant ≤ 1 mm**
  Suspicion de microinvasion : faire des niveaux de coupes (3 au minimum) et compléter par de l'immunohistochimique (cytokératines, marqueurs myo-épithéliaux et HER2) en cas de :
  - Nécrose tumorale abondante mettant à nu la membrane basale.
  - Amas ou cellules isolées dans le stroma sur l'HES et non retrouvé(es) en IHC
  - Infiltrat péricanalaire rendant difficile la visualisation de la membrane basale
  - Nécrose tumorale dans le stroma
- Situation particulière : **En cas d'absence de CCIS résiduel dans la pièce opératoire après diagnostic de CCIS sur macro-biopsie, une relecture systématique de la biopsie initiale doit être effectuée avant poursuite de la prise en charge et décision de radiothérapie.**

Pour les carcinomes lobulaires *in situ* :

- Préciser le type de CLIS :
  - De type classique
  - De type floride (distension marquée plus de 40 à 50 cellules dans le diamètre du lobule ou canal et / ou avec peu ou pas de stroma entre les structures lésionnelles) (avec ou sans nécrose)
  - À cellules pléomorphes c'est-à-dire dont les noyaux des cellules tumorales sont 4 fois plus grand qu'un lymphocyte, avec ou sans nécrose
- Préciser la taille et la distance aux berges pour les CLIS pléomorphes ou floride
- Pour les lésions de CLIS florides ou pléomorphes : préciser la perte de l'expression de l'E-cadhérine

Mastectomie totale

<u>Macroscopie</u> :

- Prélèvements systématiques des différents quadrants optionnels,
- Prélèvements de la région rétromamelonnaire et du mamelon.

Si mastectomie sous-cutanée avec conservation de l'étui cutané et du mamelon (repère de la région rétro-aréolaire indispensable +++ par un fil long, placé par le chirurgien): **prélèvements sériés sur la région rétromamelonnaire**

- Examen soigneux macroscopique de la limite superficielle sous-cutanée en dehors du lambeau cutané et prélèvements de toute lésion suspecte
- Pour carcinome infiltrant : prélèvements représentatifs de chaque tumeur dans son plus grand axe
- Si mastectomie totale complémentaire après chirurgie conservatrice du sein pour exérèse incomplète : faire au minimum 10 prélèvements sur les bords du lit tumoral
- Pour récidive : prélèvement du nodule tumoral et recherche de la cicatrice de la première tumorectomie
- Pour CCIS exclusif révélé par des microcalcifications : **radiographie de la pièce pour orienter les prélèvements dans cette région.** Prélèvements suffisamment exhaustifs autour des foyers de cicatrice de macrobiopsies diagnostiques : deux grilles sur chaque plan de la mastectomie ouverte en frontal (superficiel et profond) autour de la cicatrice de macrobiopsie et/ou dans la zone des macrocalcifications.
- Prélèvement du plan profond et des autres plans proches de la tumeur.

<u>Microscopie</u> :

- Nombre, taille et localisation des nodules, distance entre les nodules, lésions associées aux microcalcifications
- Taille microscopique (si différente de la taille macroscopique) de la composante infiltrante et de l'ensemble de la tumeur (infiltrant + CCIS+ nodules satellites)
- Si tumeur bifocale : distance entre les 2 foyers
- Type histologique
- Grade histopronostique SBR modifié par Ellis et Elston
- Éléments du grade (différenciation, anisonucléose, nombre de mitoses pour mm²) :

Pour le compte des mitoses (18) :

- En pathologie au microscope, suivre les recommandations de l'OMS (compte sur 2mm² avec les cut-offs, suivant : score 1 : < ou égal à 7, score 2 : 8-14, score 3 : > ou égal à 15.

- En pathologie digitale nous recommandons de couvrir une surface de 3 mm² au x40, ce qui équivaut à 10 HPF sur un microscope standard doté d'un champ de vision de 0,62 mm avec les cut-offs : score 1 < ou égal à 11; score 2 12-22; score 3 > ou égal à 23

- Pourcentage de composante intracanalaire – grade nucléaire

- Siège du CCIS (intra / péritumoral)
- Quantification de l'infiltrat lymphoïde (TILS) suivant les recommandations internationales
- Présence ou absence d'emboles tumoraux vasculaires peritumoraux

Pour les carcinomes in situ de type canalaire :

- Architecture et différenciation
- Grade nucléaire
- Taille de la lesion
- Nécrose (en % de la surface des lésions dans le canal ; le terme de comédonécrose est à proscrire)
- Atteinte des plans anatomiques : distance minimale entre les lésions et les plans anatomiques les plus proches (en mm)
- Présence de foyer infiltrant ou microinfiltrant associé

Rappel définition de la microinvasion : foyer infiltrant ≤ 1 mm

Suspicion de microinvasion : faire des niveaux de coupes (3 au minimum) et compléter par de l'immunohistochimique (cytokératines, marqueurs myo-épithéliaux et HER2) en cas de :

- Nécrose tumorale abondante mettant à nu la membrane basale.
- Amas ou cellules isolées dans le stroma sur l'HES et non retrouvé(es) en IHC
- Infiltrat péricanalaire rendant difficile la visualisation de la membrane basale
- Nécrose tumorale dans le stroma

- Situation particulière : En cas d'absence de CCIS résiduel dans la pièce opératoire après diagnostic de CCIS sur macro-biopsie, **une relecture systématique de la biopsie initiale doit être effectuée avant poursuite de la prise en charge et décision de radiothérapie.**

NB : pour les CCIS d'architecture massive une analyse de l'expression de la E-cadhérine est vivement recommandée.

Pour les carcinomes lobulaires *in situ* :

- Préciser le type de CLIS :
  - De type classique
  - De type floride (distension marquée plus de 40 à 50 cellules dans le diamètre du lobule ou canal et / ou avec peu ou pas de stroma entre les structures lésionnelles) (avec ou sans nécrose)
  - À cellules pléomorphes c'est-à-dire dont les noyaux des cellules tumorales sont 4 fois plus grand qu'un lymphocyte, avec ou sans nécrose
- Préciser la taille et la distance aux berges pour les CLIS pléomorphes ou floride
- Pour les lésions de CLIS florides ou pléomorphes : préciser la perte de l'expression de l'E-cadhérine

- Étude de la région rétromamelonnaire : type de lésions; distance des lésions avec la limite

rétromamelonnaire (si mastectomie sous-cutanée)

- Étude du mamelon : recherche de maladie de Paget du mamelon
- Envahissement cutané et musculaire
- pT pN

Pyramidectomie

Pas d'examen extemporané

Macroscopie

- Coupes sériées à partir de l'extrémité rétromamelonnaire du canal repéré par un fil avec inclusion en totalité

Microscopie :

- Recherche de la lésion causant l'écoulement et des lésions associées
- Présence/absence des microcalcifications
- Comparaison entre la taille et le nombre de microcalcifications vues sur lames et sur la radio de pièce (recoupes et radio des blocs si discordance)
- Lésions associées aux microcalcifications
- Présence/absence de la cicatrice de biopsie

Ganglion sentinelle

Macroscopie :

- Coupes sériées de 2 à 3 mm d'épaisseur dans le sens longitudinal (plus grand axe) du ganglion après fixation

Microscopie :

- Recherche métastase coloration standard sur 3 niveaux séparés de 150 à 200µm en HES.

(plus ou moins coloration immunohistochimique des cytokératines en cas de doute diagnostique (non systématique))

- Recherche de rupture capsulaire
- nb GS+/ nb GS
- pN(sn)

Curage axillaire

Macroscopie

- 1er- 2nd étage et 3ème étage le cas échéant, communiqués séparément par le bloc
- Inclusion en totalité de tous les ganglions
- Coupes sériées de chaque ganglion après fixation

Microscopie :

- Recherche métastase coloration standard
- Recherche de rupture capsulaire
- Nb N+ nb R+ / nb N
- pN

Seins et ganglions post-traitement néo-adjuvant par chimiothérapie +/- thérapie ciblée +/- immunothérapie

L'information clinique "chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante" doit impérativement être communiquée au pathologiste ainsi que la localisation pré-traitement de la tumeur.
Le suivi des recommandations internationales pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein doit être privilégié. Le lien ci-dessous permet d'avoir accès au compte-rendu standardisé de l'ICCR.

Invasive Carcinoma of the Breast in the Setting of Neoadjuvant Therapy - ICCR
ICCR-Invasive-breast-neoadjuvant-2nd-ed-v2.0-bookmark-1.pdf
https://www.iccr-cancer.org/wp-content/uploads/2023/05/ICCR-Invasive-Breast-neoadjuvant-2nd-v2.0-word.docx (ces documents sont joints en annexes).

Macroscopie :

Suivre les recommandations internationales pour évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant de l'ICCR et s'aider de la méthode décrite par le MD Anderson (Residual Cancer Burden Calculator).

- Si pièce opératoire de mastectomie partielle < 5cm : inclure en totalité.
- Si pièce opératoire > 5cm :
    - Prélèvement en grille d'au moins deux tranches de la pièce opératoire
    - en assurant un échantillonnage du nodule résiduel,
    - en l'absence de nodule visible ni palpable : centrées sur la zone tumorale repérée par le clip pré-traitement

Microscopie :

- Analyse de la maladie résiduelle dans le sein et dans les ganglions :
  (taille du reliquat infiltrant, % de cellules tumorales résiduelles suivant les recommandations du MD Anderson, composante infiltrante et composante in situ), présence ou absence d'embole lymphatiques autour du reliquat tumoral, évaluation des lymphocytes du stroma (TIls) suivant les recommandations internationales du groupe international des TILs (Home - International TILS Working Group), et compte des mitoses sur 2 ou 3mm² dans le reliquat tumoral (voir plus haut).
- Evaluer la maladie résiduelle ganglionnaire (nombre de ganglions siège d'un reliquat métastatique et **sa taille en mm**) et le nombre total de ganglions.
- Préciser l'existence et le nombre de ganglions avec remaniements fibreux et inflammatoires post-chimiothérapie témoignant d'une réponse thérapeutique complète.
- **En cas de cellules isolées dans les ganglions après chimiothérapie, le stade ypN0i+ n'est pas une réponse complète. Ces ganglions avec cellules isolées POST-TRAITEMENT NEOADJUVANT seront comptés pour le statut ypN.**
  Référence : Bossuyt, Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) (19).
- Stade ypTNM

Score de régression :

- Pour toutes types histologique et tout type de phénotype : Residual Cancer Burden (Residual Cancer Burden Calculator) calculable sur le site:

http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3

Les recommandations internationales (20,21)**.**

- Pour les tumeurs RH(+) HER2(-) : score CPS-EG (Clinical-Pathologic Scoring System incorporating estrogen receptor status and nuclear grade) (-):

https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=bcnt

NB :

1) Il faut disposer du stade Clinique.
2) Le grade est le **grade NUCLEAIRE sur la biopsie initiale avant traitement**.

- Après traitement pré-opératoire **court** de 2-8 semaines (hormonothérapie ou essais cliniques): ne pas évaluer de RCB

- Après hormonothérapie néoadjuvante (4-6 mois) : le RCB n'est pas pertinent, évaluer le **PEPI** score (d'après Ellis et al, JNCI 2008 (22))

PEPI		
	Score	
	Recurrence	Overall survival
Residual tumor size		
ypT1/2	0	0
ypT3/4	3	3
Residual lymph node impairment		
Negative	0	0
Positive	3	3
Residual Ki67		
0–2.7%	0	0
>2.7–7.3%	1	1
>7.3–19.7%	1	2
19.7%–53.1%	2	3
>53.1%	3	3
Residual ER by Allred staining		
0–2	3	3
3–8	0	0

Figure 6 Tableau des critères et score du PEPI (Preoperative Endocrine Prognostic Index)

- Evaluer la maladie résiduelle ganglionnaire (nombre de ganglions siège d'un reliquat métastatique et sa taille en mm) et le nombre total de ganglions.
- Préciser le nombre de ganglions stérilisés avec remaniements fibreux et inflammatoires
- Indiquer le stade ypTNM
- **Si besoin selon les cas : RE RP Ki67 pour calcul des scores PEPI**

- On limitera à des situations cliniques exceptionnelles l'analyse du statut HER2 sur un reliquat post-chimiothérapie.

Immunohistochimie

Immunohistochimie à refaire sur pièce opératoire si RH, HER2 etc… sont négatifs sur biopsie ou biopsie peu représentative ou en cas de nécessité diagnostique (tumeur hétérogène, histologie particulière, si discordant avec le grade ou le type histologique **….)** (Accord d'experts)

A réaliser sur chaque foyer infiltrant en cas de lésions multifocales/multicentriques de types histologiques ou de grade d'Ellis et Elston différents.

Récepteurs hormonaux RE et RP

- Lecture (prendre le temps de l'analyse à fort grandissement pour ne pas rater une expression d'intensité faible et bien screener tous les fragments) : pourcentage et intensité à indiquer de façon systématique, positif si ≥ 10% de cellules marquées **quelle que soit l'intensité**
- Réalisés systématiquement pour tout cancer infiltrant
- Réalisés systématiquement pour les rechutes locales, régionales ou à distance (métastases).
- Score d'Allred recommandé (combinaison de l'intensité et du %).

Les témoins externes de réaction doivent être utilisés dans chaque manipulation. Ils sont idéalement multi-tissulaires et doivent comporter 1) de tissu amygdalien et 2) de la muqueuse endo et exo-cervicale utérine.
Résultat Attendu : les centres germinatifs et le tissu interfolliculaire sont positifs faibles, la couche à cellule du manteau devant être complètement négative pour les RE et l'ensemble étant complètement négatif pour les RP; le chorion de la muqueuse exocervicale doit être très positif pour les RE et les RP et positive à la partie basale de l'épithélium pour les RP et sur toute sa hauteur pour les RO. La muqueuse endocervicale doit être positive au niveau des glandes comme du chorion pour les RE et les RP.

Récepteurs aux androgènes :

- A faire systématiquement devant un phénotype triple négatif
- Interprétation : Pourcentage et intensité. (*Le cut-off diagnostic traditionnel est à 10%, mais le cut-off pour la correspondance avec la classe histo-moléculaire « LAR- moléculaire apocrine » ou à visée prédictive n'est pas encore consensuel mais néanmoins probablement plus élevé*).
- Les témoins sont des glandes mammaires normales.

Ki67 (clone MIB1)

Systématique sur les biopsies et pièces opératoires.

- Analyse « eyeballing » = inspection visuelle
- Comptage (> 500 cellules) quand valeur entre 15 et 30%
- Évaluation de différents champs d'intensité variable (en périphérie et au centre de la tumeur;

ne pas prendre en compte que les hot-spots).

- Comptage de tous les noyaux marqués, quelle que soit l'intensité
- Seuils = faible (<20%) ; fort (≥ 20%)

  - Attention selon les recommandations du groupe international sur le KI67 les valeurs faibles sont celles < 5% et fortes > 30%. Entre les deux valeurs, zone grise nécessitant une interprétation multifactorielle (index mitotique, grade et RP avec un cut-off à 20%) (11)

Taux moyen calculable sur site de l'AFAQAP

HER2 (c-erbB2)

<u>Points principaux à retenir :</u>

- Lecture : intensité et %, à lire à faible puis à fort grandissement pour repérer les intensités faibles de marquage.
- Seuil positif **si > 10%,** marquage membranaire continu (voir tableau ci-dessous, ASCO 2018 et GEFPICS 2021) et d'intensité forte.
- La lecture se fait après validation des témoins externes,
- L'interprétation soigneuse se fait sur les zones de carcinome infiltrant.
- L'évaluation est systématique pour tous les cancers infiltrants au diagnostic et au moment du diagnostic des rechutes locales ou métastatiques.
- Les conditions techniques doivent suivre les recommandations du GEFPICS 2021 et ASCO-CAP 2018.
- Les laboratoires doivent adopter des protocoles validés pour détecter la surexpression de HER2 en lien avec son amplification. Les laboratoires doivent suivre un contrôle de qualité externe (AFAQAP, UK-NEQUAS, NORDIC-QC...) et interne (suivi des pourcentages attendus par stade avec l'aide de l'outil HERFRANCE de l'AFAQAP, grade et types histologiques; adéquation des témoins externes multi tissulaires composés d'un fragment de glande normale, d'un cas amplifié (au moins 6 copies de HER2), d'un cas non amplifié HER2 faible et d'un cas négatif nul).

- Si score 3+ et pas de chimiothérapie néoadjuvante
  - Score 3+ sur biopsie faite dans le service : pas de test HER2 sur pièce opératoire
  - Score 3+ sur biopsie faite dans un autre laboratoire : retester HER2 sur pièce opératoire

- Si score 3+ et chimiothérapie néoadjuvante et absence de pCR: voir plus haut : il n'est ni nécessaire ni recommandé de **refaire le HER2 sur le reliquat tumoral**

- Les scores 2+ sont définis :
  - Comme un marquage membranaire complet d'intensité modérée ou incomplet basolatéral modéré à intense de > 10 % des cellules
  - Sont à analyser par technique d'Hybridation *In situ.*

Intensité Membranaire	Faible	Modéré	Fort
Incomplet ≤ 10%	0	1	1
Incomplet > 10%	1	1	1
Basolatéral* ≤ 10%	0	1	2
Basolatéral* > 10%	1	2	2
Complet ≤ 10%	0	1	2**
Complet > 10%	1	2	3

Tableau 12 : Analyse de l'immunomarquage HER2

*Pour les carcinomes infiltrants micropapillaires.

**= cas hétérogène, si biopsie vérifier le statut sur la pièce opératoire. Si pièce opératoire avec curage N+ : tester un autre bloc de tumeur ou un N+.

Après analyse des scores 2+ par hybridation in situ, les conclusions doivent préciser *le statut HER2 selon les recommandations de l'ESMO* (23) *:*

- *Statut HER2 positif (score 3+ ou 2+ amplifié)*
- *Statut HER2 négatif (score 2+, non amplifié ; HER2 faible)*
- *Statut HER2 négatif (Score 1+ ; HER2 faible)*
- *Statut HER2 négatif (Score ultra-faible avec 1 à 10% de cellules marquées en membranaire, d'intensité faible et marquage incomplet).*
- *Statut HER2 négatif nul (0% de cellule positive).*

- HER2 faibles (scores 1+ et 2+ non amplifiés) et les HER2 ultra-faibles (score 0 avec 1 à 10% de cellules montrant un marquage membranaire complet ou incomplet et d'intensité faible): catégories pouvant bénéficier de stratégies de traitement par les anticorps anti HER2 conjugués à des drogues cytotoxiques en cours d'essais cliniques très prometteurs.

Etude de l'amplification HER2 par technique d'Hybridation In situ

Indications : score 2+ et cas hétérogènes en IHC

- Méthode : sonde HER2 et centromère chr. 17
- Lecture : nb de spots sur au moins 20 cellules carcinomateuses infiltrantes **contiguës**.

Résultat

- **Principe de base : une amplification est définie comme un nombre de copie supérieur ou égal à 6 et les plus souvent avec des amas** (24)**.**

Les polysomies (trisomies, tétrasomies et plus), totales ou partielles (issues de translocations déséquilibrées) peuvent aussi modifier le décompte des copies d'un gène, en dehors de toute amplification.

- **Si les signaux HER2 sont < 4 en moyenne, le cas est dit non amplifié quel que soit le nombre de signaux pour le centromère 17.**

- **Pour un nombre de copies 4 ≤HER2 < 6**, il faut regarder le ratio HER2/CEP17 (qui doit être confirmé par une double lecture, en aveugle) :

  - **Si le ratio HER2/CEP17 est ≥ 2, la conclusion indique « FISH positive »** et le cas est considéré comme éligible à un traitement anti-HER2 et après relecture de l'IHC considérée comme positive 2+. (Attention : ne pas indiquer HER2 amplifié).
  - Si le ratio HER2/CEP17 est < 2, le cas est considéré comme HER2 négatif. Il faut noter que dans cette situation, et contrairement à ce qui était recommandé jusqu'ici, aucun autre test ne doit être réalisé, en particulier, un nouveau test par sonde alternative ou bien sur un autre bloc/prélèvement n'est pas recommandé; **seule une confirmation du ratio par une seconde lecture sans connaitre les conclusions du premier lecteur, sur la même lame est nécessaire**. Cette catégorie, autrefois dite équivoque, représente dans différentes séries environ 5% des cas (tous score IHC confondus) (Press et al : 89% IHC 0/1+, 10% IHC 2+, 0.9% IHC 3+).

Notons que désormais la seule situation restant « équivoque » après IHC et HIS correspond aux cas hétérogènes (surexpression/amplification intéressant ≤10% des cellules tumorales). L'éligibilité à un traitement anti-HER2 repose alors dans cette situation sur la connaissance du statut HER2 des localisations métastatiques éventuelles et sur une discussion en RCP avec l'ensemble des données clinicopathologiques.

Les recommandations ASCO/CAP 2018 proposent de catégoriser les résultats de l'HIS double sonde en 5 groupes. Le groupe d'expert ASCO/CAP identifie ainsi à l'issue d'une HIS double sonde, 5 situations possibles.

- 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
- Le groupe 1 : HER2 positif
- Le groupe 5 : HER2 négatif
- Le groupe 2 (Signaux HER2 < 4, Ratio≥2) : il n'y a pas à proprement parlé d'amplification du gène *HER2*. Il s'agit d'une monosomie.
- Le groupe 3 (Signaux HER2 ≥6, Ratio<2) : amplification du gène avec une sur-représentation des centromères du chromosome 17.
- Le groupe 4 (4 ≤ Signaux HER2 <6, ratio HER2/CEP17 < 2) ne représentent que 5% des résultats mais constituent en fait la majorité des situations d'interprétation problématique.

Ces groupes 2, 3, 4 nécessitent une confrontation à l'immunohistochimie pour déterminer le statut HER2, ce qui était nouveau par rapport aux recommandations ASCO/CAP de 2013.
En cas de difficulté, demander un avis d'expert.

Algorithmes HER2

IHC HER2

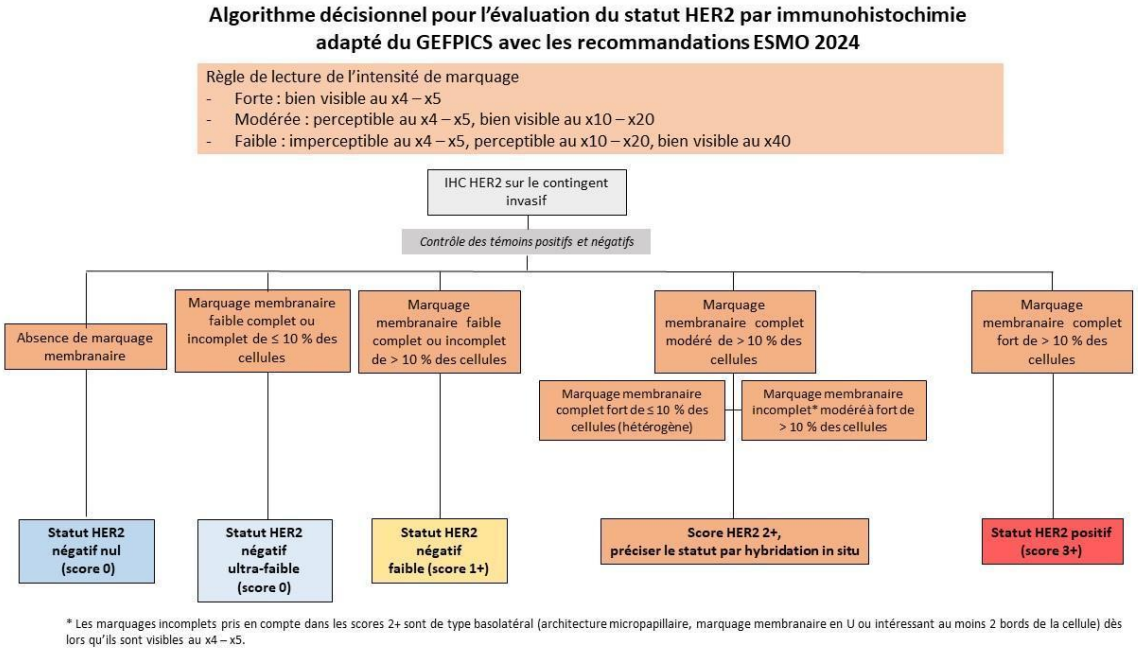


Figure 7 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par immunohistochimie

HYBRIDATION IN SITU HER2

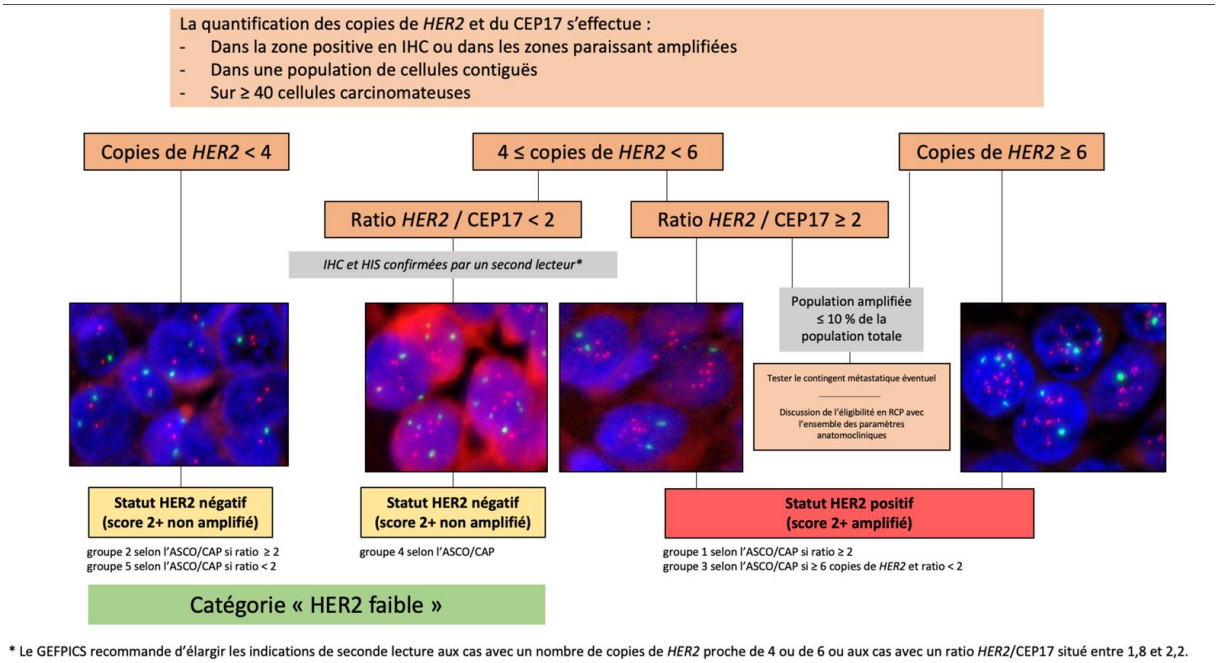


Figure 8 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ

Classe histomoléculaire

La **classe histomoléculaire** doit être indiquée dans la conclusion des compte-rendus de cancers du sein au diagnostic avant traitement. Selon les indications de l'AJCC (8eme édition, 2018) et pour la définition des luminaux B intégrant le papier de Prat *et al* (JCO 2013):

- Luminal Like : RO et RP+, HER2-
  - Luminal A : récepteurs hormonaux (RO et RP) fortement exprimés **ET** faible prolifération (KI67 bas (5% ESMO et 10% groupe international Ki67) ; score index mitotique bas, grade EE 1 ou 2) (25)
  - Luminal B : récepteurs hormonaux plus faiblement exprimés (RP < 20% (Prat el al JCO 2013) et/ou forte prolifération (KI67 élevé (> 30%), score index mitotique haut (score 3), grade EE 3)(25)
- "HER2 like": HER2 positif avec les RH- ou HER2+ et RH+ **ET** grade 3
- Basal Like : RO- RP- HER2- ET grade 3*

*certains types histologiques sont de phénotype triple-négatif sans être de grade 3 ! (types histologiques rares et glandes-salivaires like exclus de cette classification histo-moléculaire.

Phase précoce : biomarqueurs et tests génomiques

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (26–30)

Pour prendre les décisions de traitement systémique en situation adjuvante ou néoadjuvante d'un cancer du sein, l'obtention des renseignements ci-dessous est indispensable (et doit figurer dans le dossier vu en RCP) :

- Âge
- Comorbidités et traitements concomitants
- Bilan d'extension local et à distance selon recommandations (voir chapitre spécifique)
- Taille tumorale cT ou pT
- Statut ganglionnaire cN ou pN
- Qualité d'exérèse en post-opératoire
- Grade histopronostique (cf. pathologie)
- Type histologique et types associés (classification OMS 2026 (31))
- Récepteurs hormonaux RE et RP (cancers infiltrants)
- Statut HER2 (cancers infiltrants) (recommandations ASCO/CAP 2018 / GEFPICS 2021/ ESMO 2024)
- Emboles vasculo-lymphatiques
- Infiltrat lymphocytaire (TILs, évalué selon les recommandations internationales (27)

En plus des éléments précédents, pour les décisions de radiothérapie adjuvante, il faudra obtenir les informations sur la composante intracanalaire associée à la composante infiltrante.

La **classe histomoléculaire** doit être indiquée dans la conclusion des compte-rendus de cancers du sein au diagnostic avant traitement. Selon les indications de l'AJCC (8eme édition, 2018) et pour la définition des luminaux B intégrant le papier de Prat *et al* (JCO 2013):

- Luminal Like : RO et RP+, HER2-
  - Luminal A : récepteurs hormonaux (RO et RP) fortement exprimés **ET** faible prolifération (KI67 bas (5% ESMO et 10% groupe international Ki67) ; score index mitotique bas, grade EE 1 ou 2) (25)
  - Luminal B : récepteurs hormonaux plus faiblement exprimés (RP < 20% (Prat el al JCO 2013) et/ou forte prolifération (KI67 élevé (> 30%), score index mitotique haut (score 3), grade EE 3)(25)
- "HER2 like": HER2 positif avec les RH- ou HER2+ et RH+ **ET** grade 3
- Basal Like : RO- RP- HER2- ET grade 3*

*certains types histologiques sont de phénotype triple-négatif sans être de grade 3 ! (types histologiques rares et glandes-salivaires like exclus de cette classification histo-moléculaire.

Test	**Méthode et seuil**	**Valeur pronostique (niveaux de preuve)**	**Indication**
Index (Score) mitotique/mm²	Compte des mitoses selon définition (selon les recommandations actualisées) et abaques de centre. Classification en 3 catégories (1, 2, 3)	Niveau de preuve III-IV pour décision de chimiothérapie (si IM élevé ou intermédiaire ?)	**NON RECOMMANDE COMME CRITERE UNIQUE DE PRISE DE DECISION**
Ki67	Cf. technique décrite + haut	Niveau de preuve III (études rétrospectives multiples) pour décision de chimiothérapie Reproductibilité faible Tumeur opérée privilégiée (versus biopsie)	**NON RECOMMANDE COMME CRITERE UNIQUE DE PRISE DE DECISION sauf cas particuliers**

Tableau 13 : Tableau de recommandation en fonction de la mesure de la prolifération

Signatures génomiques : voir chapitre dédié.

BILAN D'EXTENSION

Bilan local

Le bilan local d'un cancer du sein comporte :

- Un examen clinique loco- régional
- Une mammographie bilatérale (2 incidences/sein + profil strict du côté atteint) et si besoin : agrandissements (lésions calcifiées), tomosynthèse, incidences complémentaires (tel que cliché localisé…)
- Une échographie mammaire bilatérale (sauf si seins clairs et calcifications isolées)
- Une échographie axillaire pour tout cancer infiltrant ou CCIS étendu relevant d'une procédure chirurgicale de ganglion sentinelle *(INCa, 2012).* Tout ganglion suspect* sera prélevé (cytoponction ou microbiopsies sous guidage échographique)

*critères de suspicion de malignité: cortex focalement ou diffusément épaissi (≥ 3 mm), hile excentré ou non visible, contour irrégulier *(INCa, 2012 ;* (32)*)*

Une IRM mammaire bilatérale sera proposée si (*Reco HAS, 2010*)

- Age < 40 ans
- Mutation *BRCA* avérée ou au 1er degré, haut risque familial (score Eisinger)
- Traitement néo-adjuvant programmé : recommandé
- Suspicion de cancers multiples en imagerie standard, et si une chirurgie conservatrice est envisagée
- Discordance de l'évaluation tumorale (> 10 mm) entre clinique et imagerie std ou entre mammographie et écho et impactant sur l'acte chirurgical
- Chirurgie avec oncoplastie programmée
- Cancer lobulaire infiltrant (option, hors Recommandation HAS) à discuter au cas par cas (pas de bénéfice démontré)
- Au cas par cas dans autres contextes cliniques, comme des seins extrêmement denses (type d) (avis pluri- disciplinaire)

Une angio-mammographie peut être une alternative à l'IRM
Les données publiées montrent :

- Une sensibilité équivalente à celle de l'IRM pour le cancer index
- Une sensibilité un peu inférieure (mais pas de manière significative) de l'angio-mammographie par rapport à l'IRM pour les cancers additionnels,
- Une meilleure spécificité (significatif) de l'angio-mammographie / IRM (moins de risque de faux +)
- Les faux négatifs de l'IRM sont surtout des CLI et des CCIS (mais souvent avec calcifications visibles)

Bilan à distance

Nous recommandons un bilan d'extension à distance dans les cas suivants :

- Cancer du sein infiltrant
  - T3 ou T4 quel que soit le N (Recommandation Inca 2012)
  - Tout cN+ (Recommandation InCA 2012)
  - Indications de chimiothérapie

Ce bilan comporte:

- De préférence une TEP-TDM au 18FDG : *performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvien, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) niveau de preuve B1. (Recommandations de bonne pratique clinique SFMN label HAS-Inca mai 2018)*
  Ou
- Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse (idéalement TEP TDM au 18FNA)
- Et dans tous les cas : bilan biologique incluant marqueurs tumoraux de référence (ACE, CA15-3).
- Le FES-TEP ou l'IRM corps entier peuvent être discuté pour les carcinomes lobulaires fixant faiblement le FDG.

En cas de grossesse :

- la TEP au FDG reste possible, de préférence à partir du 2ème trimestre. La TEP/IRM est possible pour limiter l'irradiation au fœtus (limite - selon les machines - : périmètre abdominal bras le long du corps environ 120 cm)
- OU IRM corps entier

Bilan d'extension en cas de suspicion de récidive locale ou à distance

- TEP TDM au 18FDG en cas :
  - de récidive suspectée à l'examen clinique, locale ou à distance

Option : Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse, notamment pour les carcinomes lobulaires.
Ou TEP TDM au 18FNA si disponible, notamment en cas de forme lobulaire sans fixation de la TEP TDM au 18FDG.

Bilan médical

- Un bilan biologique préthérapeutique incluant hémogramme, BH (bilan fonctionnel hépatique), fonction rénale, calcémie, +/- marqueurs de référence sera proposé à tous les cancers infiltrants (comme référence).

- On n'oubliera pas les tests betaHCG si doute/grossesse chez femme non ménopausée, les sérologies des hépatites B et C avant chimiothérapie, les prélèvements spécifiques selon les comorbidités et les traitements envisagés.

- Vérifier les vaccinations (pneumocoques, COVID, grippe, +/- zona)

- Si âge ≥ 70 ans, échelle de dépistage G8 et consultation oncogériatrie (gériatre) systématique si G8 ≤ 14 (voir chapitre dédié).

Règles pré-thérapeutiques

Le bilan avant mise en route d'une chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante comportera de façon systématique :

- Examen clinique
- Anamnèse (comorbidités, antécédents médico-chirurgicaux traitements concomitants)
- Bilan biologique complet (fonction rénale, hépatique, NFS plaquettes, hémostase, calcémie, albuminémie)
- Echographie cardiaque ou MUGA pour évaluation de la FEVG si anthracyclines et/ou anti HER2 et/ou antécédents cardiovasculaires avec indication d'irradiation et ECG (recommandations ECS2022 cardio-oncologie)
- Sérologies hépatites B et C
- Option : sérologie VIH avec autorisation de la patiente

Si Chimiothérapie

- Pose d'un dispositif intraveineux central
- Vaccination antigrippale saisonnière (Recommandation HCSP 2016 et INPES 2017)
- Vaccination antipneumococcique (Prevenar) et VZV (Shingrix), recommandation HCSP 2013 et INPES 2015)
- Vaccination COVID (recommandations DGS, mai 2021) : date et site d'injection à noter dans le dossier

ANALYSES GENOMIQUES TUMORALES

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (33–38)

L'indication et l'utilisation des tests transcriptomiques pronostiques (« signatures moléculaires ») au stade précoce sont développées supra.

Rappel de la classification ESCAT : afin de faciliter la prise de décision en termes de thérapie ciblée, *l'European Society for Medical Oncology* (ESMO) a élaboré une échelle appelée ESCAT (*ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets*) permettant de hiérarchiser les altérations moléculaires basées sur les preuves disponibles soutenant leur valeur en tant que cibles cliniques (37) .
Six niveaux ont été définis pour classer les anomalies :

- I : altérations pour lesquelles des médicaments ciblés ont fait leur preuve et ont démontré un bénéfice clinique.
- II : altérations susceptibles de bénéficier d'un médicament ciblé, mais pour lesquelles des données supplémentaires sont nécessaires.
- Les catégories III, IV, V et X correspondent à des niveaux de preuve plus faibles et ne sont pas à retenir hors recherche clinique.

Cancer du sein : phase précoce

Il n'existe pas actuellement d'anomalie génomique ciblable qui soit purement tumorale.

Concernant la recherche de mutations constitutionnelles de *BRCA1* ou *BRCA2*, en vue de la prescription d'olaparib adjuvant :

- Le résultat de ces analyses pouvant déboucher sur des choix chirurgicaux différents, il est recommandé de les lancer au plus tôt pour obtenir les résultats avant la chirurgie en cas de chimiothérapie néoadjuvante.
- En présence d'une histoire personnelle ou familiale évocatrice, la prise en charge d'emblée et l'investigation en consultation d'oncogénétique restent la norme.
- Néanmoins, en l'absence d'histoire familiale ou personnelle évocatrice, chez des patientes pouvant être éligibles à l'olaparib, il est acceptable de faire au choix :

  Soit une recherche <u>tumorale</u> de mutation *BRCA1* et *BRCA2*. Tout variant pathogène identifié en tumoral doit être confirmé au niveau constitutionnel avant l'initiation d'olaparib adjuvant. En effet, la plupart des altérations génétiques tumorales de BRCA1/2 sont d'origine constitutionnelle (> 75-80%,(39)). La prescription d'analyse tumorale doit être faite après information que cette analyse pourra déboucher sur une consultation de génétique (sans nécessité de signature du patient, - voir annexe 1).

  Soit une analyse <u>constitutionnelle</u> de *BRCA1* et *BRCA2* (en panel « sein-ovaires », susceptible alors d'identifier des variants pathogènes ou de signification

incertaine sur d'autres gènes) prescrite par les oncologues après information et signature d'un formulaire de consentement éclairé de génétique constitutionnelle standard. L'identification d'une altération constitutionnelle de prédisposition génétique au cancer du sein doit nécessairement conduire à une consultation d'oncogénétique.

Cancer du sein : phase métastatique

En présence d'un cancer du sein métastatique :

- Il est conseillé de privilégier la recherche d'altérations génétiques sur une métastase (33).
- En cas d'impossibilité de tester une métastase, le test moléculaire peut être réalisé sur la tumeur primitive. A noter que si la tumeur primitive est ancienne, il existe un fort taux de résultat technique non contributif (jusqu'à 30% des cas dû principalement à une mauvaise qualité de l'ADN).
- Une biopsie liquide avec analyse d'ADN tumoral circulant, bien qu'ayant une indication limitée, peut-être aussi effectuée, mais n'a de valeur que si elle est positive (34). Le ctDNA présente notamment l'avantage d'un rendu rapide de résultat, au prix d'une sensibilité moindre : risque de faux négatif en cas de maladie de faible volume, peu proliférante, en réponse thérapeutique, existence de barrières anatomiques (cerveau, péritoine…)

Screening théranostique recommandé en situation métastatique

La réalisation d'un test génétique tumoral n'est justifiée que si le/la patient(e) est effectivement éligible d'après les critères de l'AMM et capable de tolérer le traitement ciblé correspondant.

Mutations constitutionnelles de *BRCA1* et *BRCA2* (gBRCA ; prévalence 2-3%, ESCAT niveau IA)
Deux inhibiteurs de poly-ADP ribose polymerase (PARP), olaparib et talazoparib, ont obtenu une AMM dans les cancers du sein métastatique HER2-négatif avec un variant pathogène ou probablement pathogène constitutionnel de *BRCA1/2* (36,40). L'analyse constitutionnelle de *BRCA1/2* peut donc être envisagée chez des patient(e)s dont l'état général permet un traitement par inhibiteur de PARP et présentant un cancer du sein triple négatif ou RH+/HER2.

Selon l'organisation locale du centre de prise en charge, on pourra :

- Prescrire une analyse tumorale des gènes *BRCA1/2* puis réaliser une analyse génétique constitutionnelle en urgence si une altération de *BRCA1/2* est identifiée en tumoral. Comme évoqué précédemment, dans le cas d'une analyse faite d'abord au niveau tumoral, le prescripteur a l'obligation légale d'informer le/la patient(e) des enjeux de l'analyse tumorale d'un point de vue théranostique, et surtout concernant une

possible prédisposition héréditaire pour le/la patient(e) et sa famille (exemple de note d'information en **annexe 1**).

- Prescrire directement une analyse génétique constitutionnelle des gènes *BRCA1/2*, après information et signature d'un formulaire de consentement éclairé. Cette analyse constitutionnelle est aussi à réaliser en cas d'échec de l'analyse au niveau tumoral.

En cas d'histoire personelle ou familiale évocatrice d'une prédisposition, en cas de présence de variant retrouvée en tumoral, le/la patient(e) doit être adressé(e) en consultation d'oncogénétique.

Mutation tumorale *PIK3CA* dans les cancers RH+ HER2- (prévalence 30-40% ; ESCAT niveau I)
A date de janvier 2026, une thérapie ciblée est accessible en France via un accès précoce et dans un contexte clinique particulier : l'inavolisib (Itovebi®). Ce traitement a été autorisé par l'agence européenne EMA pour en 1ère ligne pour les cancers du sein M+ RH+ HER2- mutés *PIK3CA* rechutant pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante (les éventuels CDK4/6i adjuvants ayant été interrompus depuis plus de 12 mois), en combinaison avec le fulvestrant, le palbociclib et, si besoin, un agoniste de la LH-RH.
A noter : l' inavolisib n'est pas encore remboursé en juillet 2026.

Plusieurs recommandations peuvent être faites pour la recherche de mutations de *PIK3CA*:

- La recherche de mutation tumorale de *PIK3CA* doit être réalisée immédiatement dès le diagnostic de rechute métastatique, selon les critères de l'AMM sus-décrits.
- Il s'agit de mutations activatrices focales (« hotspot ») bien caractérisées, les principales étant sur les codons E542 & E545 (exon 10), et H1047 (exon 21). Pour l'inavolisib, les mutations rendant éligibles à l'essai INAVO-120 étaient :

R88Q	G106A/D/R/S/V	K111N/R/E	G118D
N345D/H/I/K/S/T/Y	C420R	E453A/D/G/K/Q/V	E542A/D/G/K/Q/R/V
E545A/D/G/K/L/Q/R/V	Q546E/H/K/L/P/R	M1043I/T/V	H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y
G1049A/C/D/R/S			

- Les mutations de *PIK3CA* sont le plus souvent des mutations présentes dès l'oncogénèse initiale, le statut muté/non-muté restant le plus généralement stable entre tumeur primitive et maladie métastatique. N'importe quel tissu tumoral (tumeur primitive, métastase) peut donc permettre de documenter le statut mutationnel de manière satisfaisante. L'existence de changement de statut en cours de maladie a été rapportée, mais reste anecdotique.
- La recherche de mutation *PIK3CA* peut aussi se faire via analyse de l'ADN tumoral circulant, avec les limitations déjà évoquées en termes de sensibilité.

Screening théranostique optionnel

En cas de résistance à un traitement ou d'impasse thérapeutique, il peut être proposé dans un contexte de recherche clinique de réaliser un/des screening tumoraux théranostiques optionnels, généralement par panel NGS « large » (sur tissu tumoral ou ADN tumoral circulant) ou en génome complet (via le plan « France Médecine Génomique », sur tissu tumoral

congelé). Ces analyses moléculaires ne sont pas indispensables en routine clinique, mais optionnelles pour ouvrir le champ thérapeutique.
L'objectif de ces analyses est de rechercher des cibles dites « *drivers actionnables* » au sein de chaque tumeur, permettant une inclusion dans un essai clinique, voire, dans certains cas et sous couvert d'une RCP dédiée, de discuter un traitement hors-AMM.
Une liste de biomarqueurs d'intérêt clinique est indiquée **en Annexe 2 : Biomarqueurs génétiques tumoraux de niveaux ESCAT I/II mais non ciblables en France à date (Janvier 2026).** Cette liste n'est pas exhaustive et évoluera dans le temps (nouveaux biomarqueurs, changement de classification ESCAT, nouvelle molécule, etc).

LESIONS DE POTENTIEL MALIN INCERTAIN (B3)

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (41–50)

Définition

Les lésions atypiques correspondent à la prolifération intra-épithéliale de cellules luminales atypiques à l'intérieur de l'arbre galactophorique, depuis l'unité terminale ductulo-lobulaire jusqu'aux canaux galactophores du mamelon. Ces lésions sont dites atypiques car elles présentent un risque relatif d'évoluer vers la malignité.

D'autres lésions, bien que sans caractère "atypique" pour certains, comme les lésions papillaires et les cicatrices radiaires, sont tout de même considérées également comme des lésions frontières de potentiel malin incertain (papillome, lésion sclérosante complexe, adénomyoépithéliome, adénose microglandulaire).
On rappelle que le taux de concordance interpathologiste sur les lésions B3 est plus faible qu'en cas de lésion cancéreuse. En cas de doute, il est recommandé de faire relire les lames par un expert ou de présenter le cas au groupe SEIN-PATH.

On regroupe dans cette catégorie de lésions B3 :

Type histologique	RR [1]	Commentaires
Hyperplasie canalaire atypique (HCA)	x3-5	L'aspect morphologique est similaire au CCIS **de bas grade**, la différence reposant sur la taille, l'extension et le caractère continu des lésions. Ces critères sont difficilement évaluables sur biopsie. Pour ces raisons, en cas de doute entre HCA et CCIS de bas grade sur biopsie, il est préférable de conclure avec prudence*****. Sur pièce opératoire une taille d'au moins 3mm est retenue pour poser un diagnostic de **CCIS de bas grade.**Sur pièce opératoire, une taille d'au moins 3 mm est retenue pour poser un diagnostic de CCIS de bas grade.
Métaplasie cylindrique atypique (MCA)	x1.5	Souvent intriquée avec des lésions d'HCA
Hyperplasie lobulaire atypique (HLA)	x4-5	La distinction avec le CLIS classique repose sur l'extension des lésions dans l'unité ductulo-lobulaire. L'HLA conserve la forme des structures, les "dilatant" de < 50%
Carcinome lobulaire in situ (CLIS) classique	x8-10	Les autres formes de CLIS (pléomorphe, floride, avec nécrose) sont agressives et prise en charge de manière identique au carcinome canalaire in situ.

Hyperplasie apocrine atypique (HAA)	x1-2	Souvent au sein de lésions d'adénose
Papillome (central ou périphérique)		Papillome central si rétroaréolaire. Un papillome peut être colonisé par des lésions atypiques ou in situ.
Lésion sclérosante complexe (dont cicatrice radiaire radiaire et épithéliose infiltrante)		Famille regroupant un ensemble de lésions caractérisées par une hyperplasie épithéliale évoluant dans un stroma fibro-élastosique. Ces lésions peuvent être associées à des lésions atypiques ou in situ.
Adénomyoépithéliome		Différentiel du papillome. Il existe une forme maligne (cf "formes histologiques rares)
Adénose microglandulaire		L'absence d'assise myoépithéliale peut faire porter à tort le diagnostic de carcinome infiltrant. Il existe une forme avec atypie.
Fibromatose		Rechercher une mutation du gène *CTNNB1* et si négatif du gène *APC*
Mucocèle		Ces lésions peuvent être associées à des lésions atypiques ou in situ. Si acellulaire, s'assurer que des niveaux ont bien été réalisés à la recherche de cellules épithéliales dans la mucine qui feraient suspecter un carcinome mucineux paucicellulaire;

Tableau 14 : Indication du risque relatif de développer une lésion maligne, en fonction du type histologique

[1] RR = risque relatif de développer une lésion maligne

**** il n'est pas recommandé de poser un diagnostic de CCIS De bas grade sur biopsie.***

Devant une prolifération épithéliale intra-canalaire de bas grade, il est prudent de conclure :
***« Prolifération épithéliale intra-canalaire correspondant au minimum à de l'hyperplasie canalaire atypique. Le diagnostic sera précisé après analyse de la pièce opératoire**. »*

Prise en charge

La prise en charge de ces lésions est similaire, indépendante du type histologique.

Le traitement **standard** est l'exérèse chirurgicale de la zone après repérage radiologique (10-30% de cancers à la chirurgie finale). En cas d'exérèse incomplète (marges non saines), il n'est pas nécessaire de réaliser une reprise.
Une macrobiopsie d'exérèse et/ou un suivi radiologique peut être une alternative valide à la chirurgie dans certaines conditions (9,51) , après discussion en RCP et avec la patiente.

Type histologique	Conduite à tenir si diagnostic fait sur microbiopsie	Conduite à tenir si diagnostic fait sur macrobiopsie
Hyperplasie canalaire atypique (HCA) dont l'hyperplasie / adénose apocrine atypique	Exérèse chirurgicale Si foyer radiologique de microcalcifications isolées < 15 mm, sans masse : macrobiopsie d'exérèse à discuter	Exérèse chirurgicale Ou suivi radiologique possible si les critères listés ci-dessous sont remplis*
Métaplasie cylindrique atypique (MCA)	Macrobiopsie d'éxérèse	Exérèse chirurgicale si discordance radio-anapath ou lésion résiduelle radiologique. Ou suivi radiologique possible (voir critères ci-dessous*)
Hyperplasie lobulaire atypique (HLA)	Macrobiopsie d'exérèse	Exérèse chirurgicale si discordance radio-anapath ou lésion résiduelle radiologique. Ou suivi radiologique possible (voir critères ci-dessous*)
Carcinome lobulaire in situ (CLIS) classique	Macrobiopsie d'exérèse	Exérèse chirurgicale si discordance radio-anapath ou lésion résiduelle radiologique. Ou suivi radiologique possible (voir critères ci-dessous*)
Papillome (central ou périphérique)	Exérèse chirurgicale : - Si atypie - Si taille trop importante pour macrobiopsie d'éxérèse - Si trop proche de la PAM (papillome central) Sinon macrobiopsie d'exérèse possible	Exérèse chirurgicale si atypie ou exérèse incomplète Suivi radiologique possible si pas d'atypie et exérèse complète
Lésion sclérosante complexe (dont cicatrice radiaire radiaire)	Exérèse chirurgicale si atypie Macrobiopsie d'exérèse si pas d'atypie[1] *	Exérèse chirurgicale si atypie Suivi radiologique* si pas d'atypie et exérèse complète

[1] **ATTENTION cette procédure de macrobiopsie d'éxérèse ne permettra pas de préciser si les lésions sont uniquement de l'HCA ou bien des lésions de CCIS de bas grade**

Adénomyoépithéliome Epithéliose infiltrante Adénose microglandulaire	Exérèse chirurgicale	Exérèse chirurgicale
Fibromatose	actuellement, surveillance très rapprochée (en raison des taux élevés de récidive et de la morbidité chirurgicale associée) : surveillance à 1 mois, puis à 3 mois, puis en cas de stabilité /6 mois. Exérèse chirurgicale / inhibiteurs des TKI à discuter en RCP si progression.	
Mucocèle	Si atypie, se référer à la prise en charge des lésions atypiques Si pas d'atypie, suivi radiologique	

Tableau 15 : Conduite à tenir en fonction du type histologique et du diagnostic réalisé sur micro ou macrobiopsie

Parmi les critères décisionnels, les recommandations Européennes (9) proposent la taille lésionnelle (cut off de 15 mm). Cependant, ce critère est difficilement évaluable sur biopsie. En effet, il existe des contraintes dans l'analyse d'une lésion de potentiel de malignité incertain sur biopsie :

- Qualité de l'exérèse non évaluable
- Mesure exacte des lésions impossible
- Risque de sous-estimation (en particulier HCA versus CCIS)

*Une surveillance radiologique est possible si :

- Disparition complète de la cible après macrobiopsie
- Concordance radio-histologique
- Foyer de microcalcifications < 15 mm
- Moins de 2 foyers de microcalcifications
- HLA avec lésions bénignes expliquant le signal radiologique
- Absence de lésion symptomatique
- Absence de masse, absence de distorsion architecturale, absence de traduction échographique
- Patiente âgée et acceptant une surveillance rapprochée
- Pas de facteur de risque génétique ni personnel

Après discussion en RCP Et décision partagée avec la patiente.

On peut aussi utiliser le nomogramme NOMAT (seuil de 10% de risque de cancer associé pour proposer une surveillance, cf ci-dessous) après discussion et décision partagée avec la patiente (figure ci-dessous)

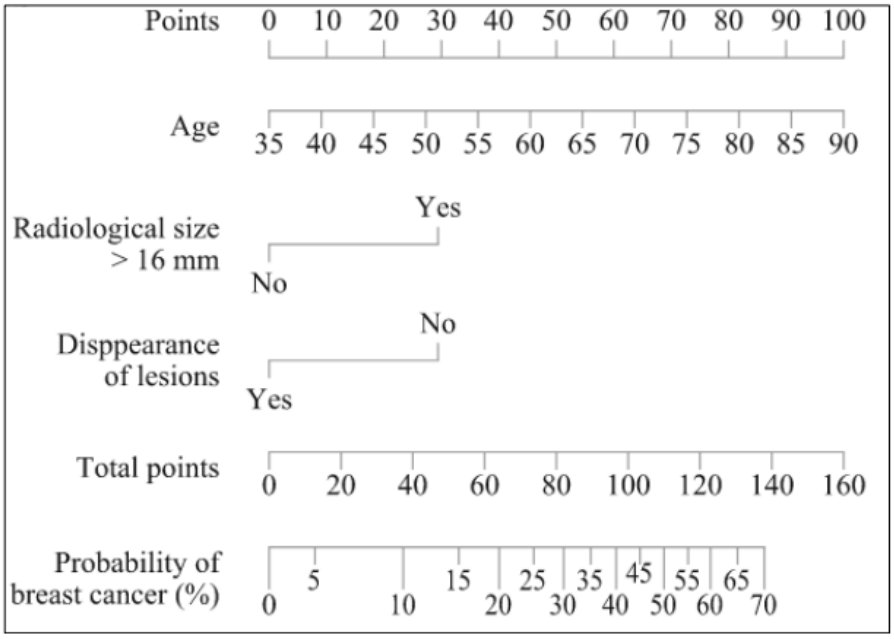


Tableau 16 : Nomogramme NOMAT

Dans tous les cas, le suivi est similaire pour toutes les lésions atypiques : mammo- échographie annuelle pendant 10 ans et par la suite tous les 2 ans. Au terme de cette période de 10 ans, le dépistage tous les 2 ans est individuel ou organisé selon l'âge de la patiente.

LESIONS FIBRO-EPITHELIALES

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (44,47,52–55)

En cas de chirurgie, objectif de celle-ci : analyse la plus exhaustive possible.
L'incision péri-aréolaire est privilégiée.
La mise en place d'un clip n'est pas obligatoire sauf si atypies sur la biopsie.

Pathologie et conduite à tenir

Pathologie (diagnostic histologique percutané)	**Conduite à tenir**
HAMARTOME Lésion benigne suspectée par le radiologue et histologiquement caractérisée par une proliferation de tissu mammaire bénin sous forme d'un nodule intra-mammaire	Abstention
FIBROADENOME (référence: biopsie guidée) Tumeur bénigne bien circonscrite de l'unité ductulo-terminale - Faite d'une prolifération biphasique épithéliale et stromale en proportion équilibrée - Pericanaliculaire ou intra-canaliculaire (compression des tubes par le stroma)	Indication d'exérèse[1] si : - diagnostic incertain en biopsie (différentiel avec une tumeur phyllode) - taille importante - gêne de la patiente - modifications cliniques ou radiologiques notables Surveillance en cas de fibroadénome ACR3 [2]
TUMEUR PHYLLODE bénigne (GRADE 1) Lésion fibroépithéliale le plus souvent circonscrite, d'architecture intracanaliculaire avec des bourgeons stromaux bordés de cellules myoépithéliales et épithéliales, associés à une hypercellularité du stroma	Exérèse chirurgicale complète avec liseré de sécurité[1] Pas de geste ganglionnaire Pas d'indication d'irradiation adjuvante Surveillance clinique + échographie pendant 3 ans si berge atteinte
TUMEUR PHYLLODE intermédiaire ou borderline (GRADE 2)	Critères diagnostiques actualisés dans l'OMS 2026. Exérèse chirurgicale Marges > 3-5 mm[3]

	(ref Bishr et al, BJS 2025) Pas de geste ganglionnaire Surveillance clinique + échographie Bi-annuelle pendant 2-3 ans puis annuelle jusqu'à 5 ans +/- mammographie
TUMEUR PHYLLODE maligne (GRADE 3)	Critères diagnostiques actualisés dans 'OMS 2026 (4 critères de malignité suffisants pour grader la lésion en tumeur phyllode de grade 3) Exérèse chirurgicale large Marges > 5 mm^3 (ref Bishr et al, BJS 2025) doi.org/10.1093/bjs/znae277 Reprise de berge si marge < 5mm Option de ne pas reprendre systématiquement si marges ≥5mm, si limites anatomiques, si comorbidités majeures du geste par rapport aux bénéfices attendus. Pas de geste ganglionnaire Radiothérapie adjuvante (52) *Référence NCCN 2026 (accessible sur inscription) après chirurgie conservatrice après mastectomie totale si exérèse R1 et en l'absence de reprise chirurgicale possible Surveillance clinique + échographie Bi-annuelle pendant 2-3 ans puis annuelle jusqu'à 5 ans +/- mammographie TDM annuel Le cas doit être présenté par le gynécologue / sénologue en RCP Sarcomes.

Tableau 17 : Conduite à tenir en fonction de la pathologie, définie par diagnostic histologie percutané

[1] pas de reprise si exérèse incomplète

[2] Suivi radiologique sur 2 ans type ACR3 puis reprise d'un suivi adapté aux facteurs de risque.

[3] en peropératoire, chercher à obtenir des marges de 1 cm mais pas de reprise systématique si berges saines et marges de < 1 cm

Remarques concernant l'établissement du grade d'une tumeur phyllode

Les tumeurs phyllodes sont classées en bénignes (grade 1), intermédiaire ou borderline (grade 2) et malignes (grade 3).

Points d'attention en préambule :

- Le grade d'une tumeur phyllode est difficile à évaluer sur microbiopsie en raison de l'hétérogénéité intra-tumorale très fréquente de ces lésions
- Sur pièce opératoire, un échantillonnage large et rigoureux est nécessaire pour permettre un grading correct (au minimum 1 bloc/cm, mais échantillonnage qui doit monter à ≥2 blocs/cm dans les cas de grading difficile)
- Refaire des prélèvements macroscopiques sur toute tumeur de grading difficile
- Penser à prélever en macroscopie les bordures de la lésion (afin de préciser si infiltrative ou non)
- Penser à encrer, prélever et évaluer les berges d'exérèse
- En technique, l'épaisseur des lames peut influer l'évaluation de la cellularité et des mitoses ; les coupes histologiques doivent être fines (4µm)
- Tous les critères diagnostics péjoratifs doivent être mentionnés (présence/absence) et détaillés dans le compte rendu anatomo-pathologique.

Dans la classification OMS de 2026 le chapitre sur les tumeurs phyllodes a été modifié, La nécessité d'observer, selon la classification OMS 2019, 5 critères péjoratifs (hypercellularité stromale marquée, atypies stromales marquées, mitoses stromales ≥ 5 mitoses/mm² (≥10mitoses/10champs Gx40), présence d'une sur-représentation stromale, bordures infiltratives) pour porter un diagnostic de tumeur phyllode maligne est passé à QUATRE CRITERES du fait d'un sous-diagnostic de lésions potentiellement agressives rapporté dans de multiples séries de la littérature (56).

La classification OMS 2026 a suivi l'avis des experts internationaux qui souhaitaient descendre à 4 des 5 critères péjoratifs pour porter un diagnostic de tumeur phyllode maligne (55).

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CIS)

Chirurgie

- Indications des biopsies multiples : Si foyers dans 2 quadrants différents ou distance entre les foyers comprise entre 2 et 3 cm (selon la localisation et le volume mammaire)
- Si biopsie non réalisable : chirurgie
- Pose de clips *a fortiori* si exérèse radiologique complète
- Mammographie face + profil, avec agrandissements géométriques si calcifications résiduelles

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 totale +/- 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.

Tumorectomie

- Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) pré-opératoire(s) guidé par imagerie
- Radiographie de la pièce opératoire
- Mise en place de clips dans le lit tumoral
- Pas d'examen extemporané sur la lésion elle-même ou pour l'étude des berges.

<u>Marges de la tumorectomie pour carcinomes intracanalaires</u> :

- Marge suffisante : marges ≥ 2 mm de tissu sain et radiothérapie adjuvante (Cf. Chapitre dédié)
- Marge insuffisante : marges strictement inférieures à 2 mm. Reprise chirurgicale avec 2 modalités possibles :
  - Ré-excision avec obtention de marges satisfaisantes, si possible en fonction de la localisation, puis irradiation du sein en totalité
  - Mastectomie si acceptée par la patiente de 2ème voire de 3ème intention si ré-excision insuffisante. La RT avec boost peut se discuter si les marges restent insuffisantes.
    Chez les femmes de plus de 50 ans, l'absence de reprise chirurgicale doit être discutée en RCP et justifiée par l'opérateur dans le dossier (atteinte unifocale et non étendue d'une seule berge, limite anatomique de la glande, absence de microcalcifications résiduelles sur la mammographie postopératoire). Une irradiation du sein avec un complément de dose (boost) sera alors effectuée.

Remarque :
Cas particulier du CLIS opéré (voir indications dans tableau ci-dessus) :
En cas de CLIS classique, pas d'indication de reprise des berges si berges atteintes. En cas de CLIS pléomorphe ou floride, indication de reprise des berges si atteintes.
En cas de berges limites ou/et large foyer initial de microcalcifications, mammographie post-opératoire pour vérifier disparition de tout le foyer

Ganglion sentinelle

Indications :

- CCIS relevant d'une mastectomie totale chez les patientes < 70 ans
- En option si masse associée (clinique ou imagerie)

La présence de nécrose ou le grade nucléaire élevé sur un CCIS NON extensif ne sont pas des critères de réalisation d'un GS.
Pas d'extemporané sur le GS en cas de CCIS quel que soit le type de chirurgie, tumorectomie ou mastectomie, sauf si GS suspect à la palpation.

Mastectomie totale

- Mastectomie totale sans ou avec conservation de PAM, avec ganglion sentinelle
- Pas d'examen extemporané du GS et pas de curage axillaire en cas de non-détection du GS
- Reconstruction mammaire immédiate si souhaitée par la patiente et si possible.

Conservation de la PAM possible en fonction de la localisation des lésions (cf chapitre dédié).

Radiothérapie des carcinomes canalaires *in situ*

Indications

Après une chirurgie conservatrice du sein avec berges saines, le standard est une radiothérapie post-opératoire sur l'ensemble du sein.
Le complément de dose du lit opératoire est **recommandé** si âge< 50 ans ou âge entre 50 et 70 ans avec au moins un facteur parmi : présentation symptomatique, haut grade nucléaire, nécrose extensive, marge < 2 mm sans possibilité de reprise chirurgicale (57).

Le délai de mise en œuvre de l'irradiation ne doit pas excéder 12 semaines après l'intervention chirurgicale.

Après chirurgie conservatrice du sein :

- L’omission de radiothérapie ne pourra être envisagée que dans le cadre d’études prospectives contrôlées ou en cas de contre-indication.
- Hors essai thérapeutique, l'irradiation partielle n'est pas recommandée.

Il n’y a pas d'indication de radiothérapie adjuvante en cas de mastectomie totale, sauf atteinte des berges.

En cas de maladie de Paget isolée: à considérer comme des carcinomes in situ de **haut grade**, les indications de radiothérapie sont les même que pour les autres carcinomes canalaires in situ

Remarque :
Cas particulier du CLIS opéré (voir indications dans tableau ci-dessus) :
Il n’y a pas d’indication de radiothérapie dans les carcinomes lobulaires in-situ classiques traité par chirurgie conservatrice **sauf pour les carcinomes lobulaires *in situ* de type pléomorphe/ avec nécrose**.

Doses et Fractionnement

Le schéma d'irradiation recommandé est :

- hypofractionné (niveau de preuve fort): 40,05 Gy en 15 fractions +/- boost
- En cas de boost; privilégier un boost simultané intégré (SIB) 48 Gy en 15fr. Le boost séquentiel (10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy) reste une option

Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canalaires *in situ*

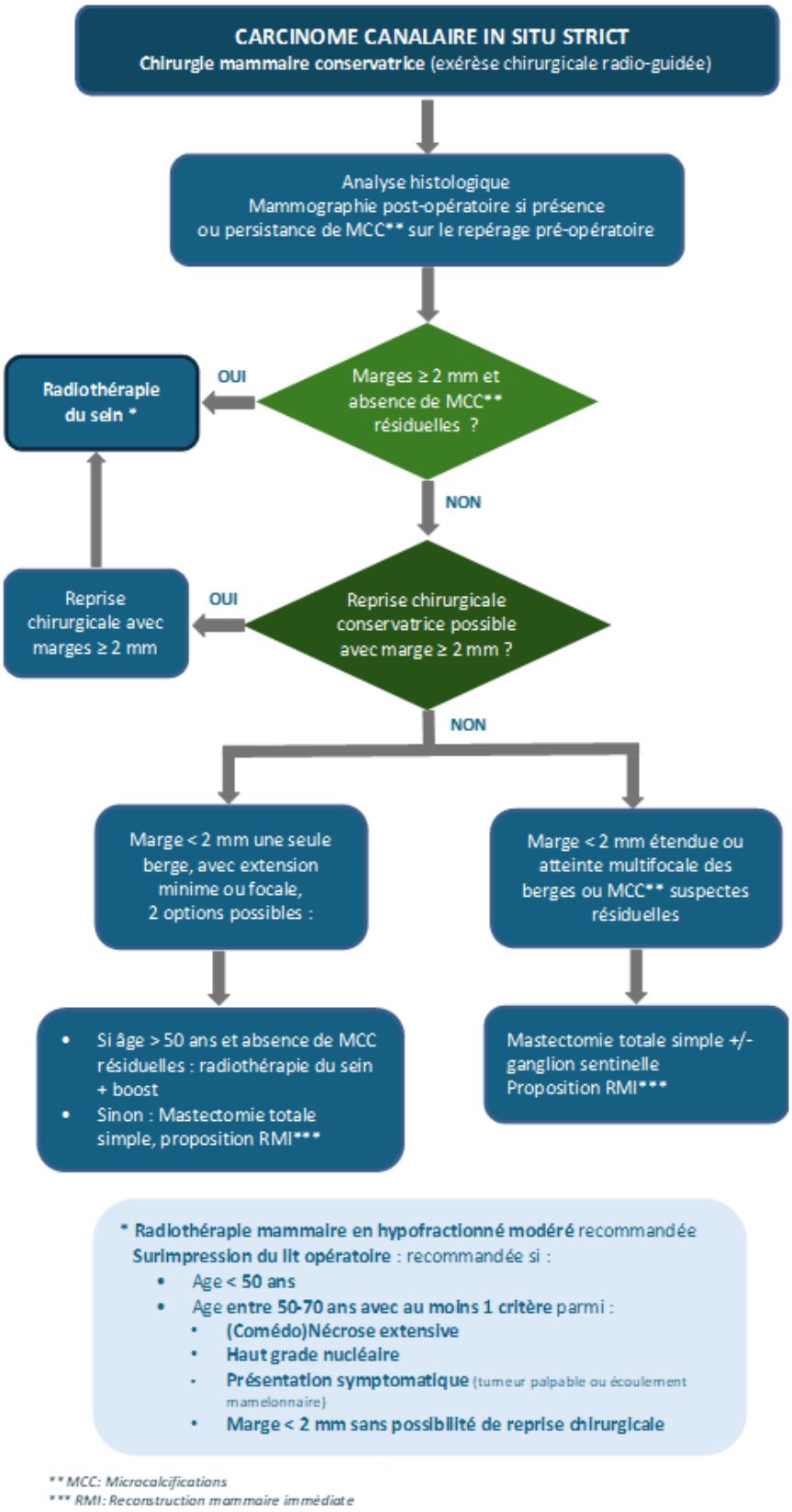


Figure 9 : Arbre de décision pour la radiothérapie des carcinomes canalaires in situ

CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MEDICAUX NEOADJUVANTS

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (58–80)

APRES BIOPSIE GUIDEE confirmant le diagnostic de cancer invasif

Toute prise en charge néoadjuvante nécessite une évaluation chirurgicale initiale et une réunion de concertation pluridisciplinaire (chirurgie, imagerie, oncologie médicale et/ou radiothérapie ; anatomo-pathologie : recommandé, pas obligatoire)

Indications

Rappels importants :

Les bénéfices démontrés pour les patientes d'une chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante sont:

- L'augmentation des chances de conservation mammaire (cft 8 essais randomisés comparant à chirurgie première et méta-analyses)
- Les gains potentiels de survie sans rechute et survie globale par l'administration d'un traitement complémentaire en cas de non pCR (cancers triple négatifs et HER2)

L'hormonothérapie néoadjuvante n'a jamais fait l'objet d'un essai randomisé permettant d'affirmer son équivalence ou supériorité à une chirurgie d'emblée. Des études pilotes suggèrent son équivalence en termes de conservation mammaire avec la chimiothérapie chez des patientes ménopausées, avec une durée d'au moins 16 semaines (81,82).

La décision de traitement néoadjuvant est pluridisciplinaire +++

Indications de chimiothérapie néoadjuvante en routine :

- Tumeurs localement avancées inopérables d'emblée ou localement très avancées : T4 a, c, d (et certains T4b) ; N3
- Amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication de chimiothérapie selon critères clinico-biologiques.
- Pour les cancers du sein triple négatifs et HER2+ : indication à une chimiothérapie néoadjuvante à partir de T≥2 cm et/ou N≥1. T1cN0 à discuter selon paramètres cliniques (i.e. rapport taille tumeur/sein).

Pour les cancers du sein RH+ HER2-, on distingue :

- profil luminal A : RE et RP positifs, index mitotique faible, Ki<20%

- profil luminal B : RE et/ou RP positifs, index mitotique élevé ou Ki67≥ 20%
  ESMO Early Breast Cancer PMID, (83) (Supplementary, Section 4)

  Pas de chimiothérapie néoadjuvante hors essai clinique pour un carcinome lobulaire infiltrant non pléomorphe ou un cancer RH+ HER2- de type luminal A **et** N0 **et** non T4

  Indications d'hormonothérapie néoadjuvante à considérer :
  Il s'agit d'une option réservée à une femme ménopausée avec une tumeur RH+/HER2- de type luminal A.
  La patiente doit être informée de la possibilité d'une chimiothérapie ultérieure
  Les essais cliniques seront privilégiés le plus possible dans cette indication

  Les indications retenues sont :
- Amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication d'hormonothérapie
- Patientes non éligibles pour une chirurgie immédiate pour des raisons médicales ou refusant la chirurgie
- Patiente ménopausée n'ayant pas a priori d'indication de chimiothérapie adjuvante.

  On prévoira un contrôle à 1 mois de l'absence de progression clinique, de la tolérance clinique puis évaluation clinique tous les 2 mois.
  On prévoira une chirurgie à 6 mois en moyenne (minimum 16 semaines de traitement), maximum à 9 mois.

  Les cancers du sein RH+ localement avancés non opérables peuvent être pris en charge comme des cancers avancés avec HT + iCDK4/6. (AMM)

Imagerie en situation néoadjuvante

Bilan initial

IMAGERIE MAMMAIRE
- Mammographie-échographie/IRM ou angiomammographie
- Exploration ganglionnaire + cytotologie/biopsie guidée avec clip recommandé (en particulier si cytologie non contributive et gg suspect)

Préciser
- extension maximale des lésions
- lésions les plus suspectes

Si possible :
- clip de toutes les lésions multifocales - pas obligatoire si mastectomie totale prévue
- biopsie de toutes les lésions multifocales

- clip des ganglions biopsiés

Bilan d'extension

- TEP TDM au 18FDG
- Pour les CANCER LOBULAIRE : si TEP non fixant, TDM TAP et scinti os ?
- TEP FES si cancer lobulaire/TEP FDG peu contibutif et métastase avérée ou suspectée : option (en complément du TEP TDM au 18FDG)
- IRM cérébrale de référence : non recommandée hors indication clinique

Bilan en cours de traitement

Pas d'indication de principe
Imagerie locale ou systémique uniquement si indication clinique
Imagerie mammaire préopératoire : option

Bilan biologique et actes préthérapeutiques

- Bilan préthérapeutique
- Bilan biologique de base, sérologies virales
- Échographie cardiaque (si anthracyclines ou blocage HER2) (Voir (84))

Si immunothérapie

- Bilan biologique complémentaire (accord d'experts):
  - HbA1c (baseline uniquement),
  - TSH, T4L
  - Troponine I, NT-proBNP[4]
  - CPK
  - Cortisol avant 8h
  - Glycémie à jeun
  - Lipasémie (baseline uniquement)
  - En option
    - Bilan lipidique
    - Protéinurie (BU)

- Echographie cardiaque + ECG

➢ Préservation de la fertilité des femmes jusqu'à 40 ans : voir chapitre **Fertilité**
➢ Vaccinations selon les recommandations de l'HAS
➢ Consultation de génétique afin de connaître le statut *BRCA* si TNBC/RH+
➢ Pose d'une voie centrale

Cancers du sein RH+ : traitements néoadjuvants

Décision de traitement néoadjuvant RH+ /HER2-

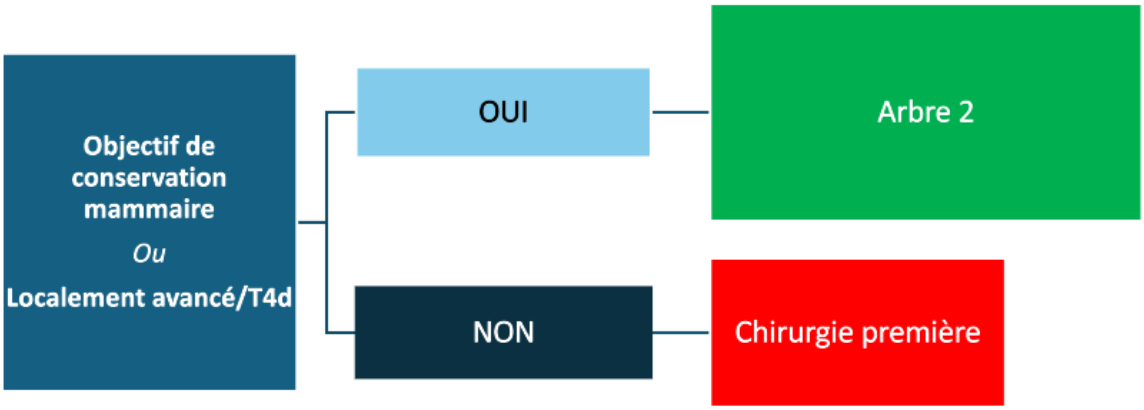
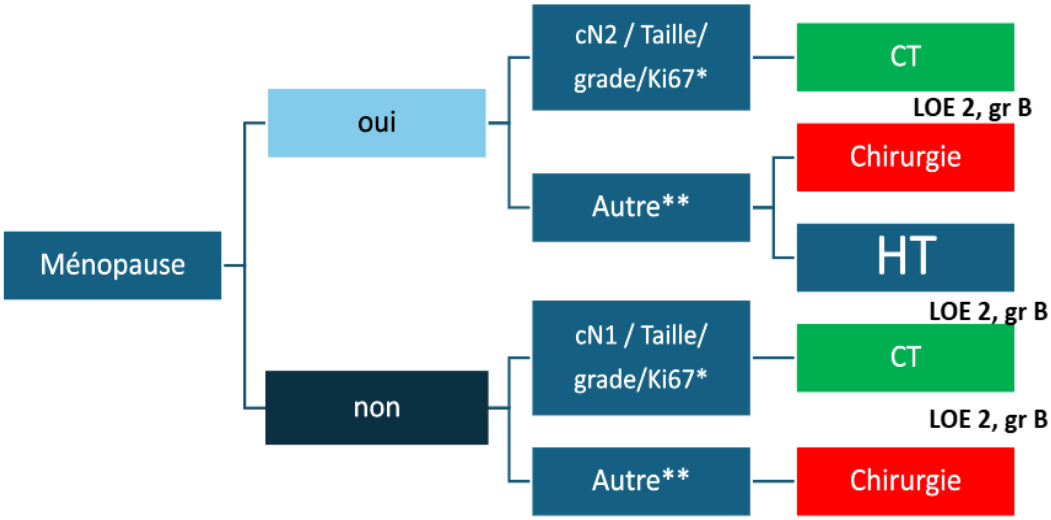


Figure 10 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant RH+/HER2-

Indications de traitement néoadjuvant



*options: RCP
**cas des cancers lobulaires : RCP

Figure 11 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant RH+/HER2-

Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers du sein RH+ HER2-

Les doses initiales, modifications de doses peuvent dépendre de l'état initial du patient et doivent être adaptées aux toxicités prévisibles

	Standard	Options
CNA	Schéma préféré AC/ECdd + wPx12 alternative ECx3-4 + Taxanes* x 3-4	CI aux anthra : TC** x 6
HT (patiente ménopausée)	-	IA 6 mois
Post néoadjuvant	-HT +/- iCDK4/6 selon les AMM en vigueur -si gBRCAm **et** CPS-EG ≥3*** en dehors d'une réponse complète et/ou haut risque : ajout olaparib 1 an (séquence olaparib – iCDK4/6 possible en **OPTION**)	**Si HT** -options d'évaluation : Ki67, score PEPI -chimiothérapie possible, à discuter au cas par cas

Tableau 18 : Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers du sein RH+ HER2-

*Taxanes : docétaxel 100 ou paclitaxel hebdomadaire 80 mg /m2x 12 ou paclitaxel 175 mg/m² q2w
**docétaxel + cyclophosphamide 75/600 mg/m2 q3w
***CPS-EG : https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=bcnt

Cancers du sein HER2+ : traitement néoadjuvant

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (85–88)

Décision de traitement néoadjuvant

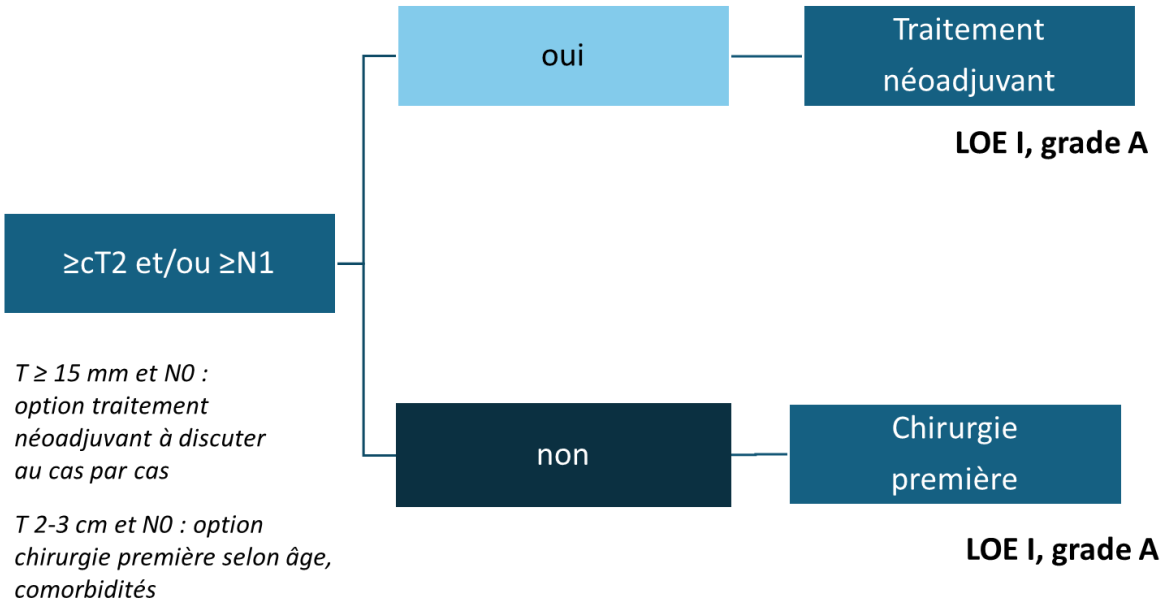


Figure 12 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant HER2+

Traitement adjuvant post néoadjuvant

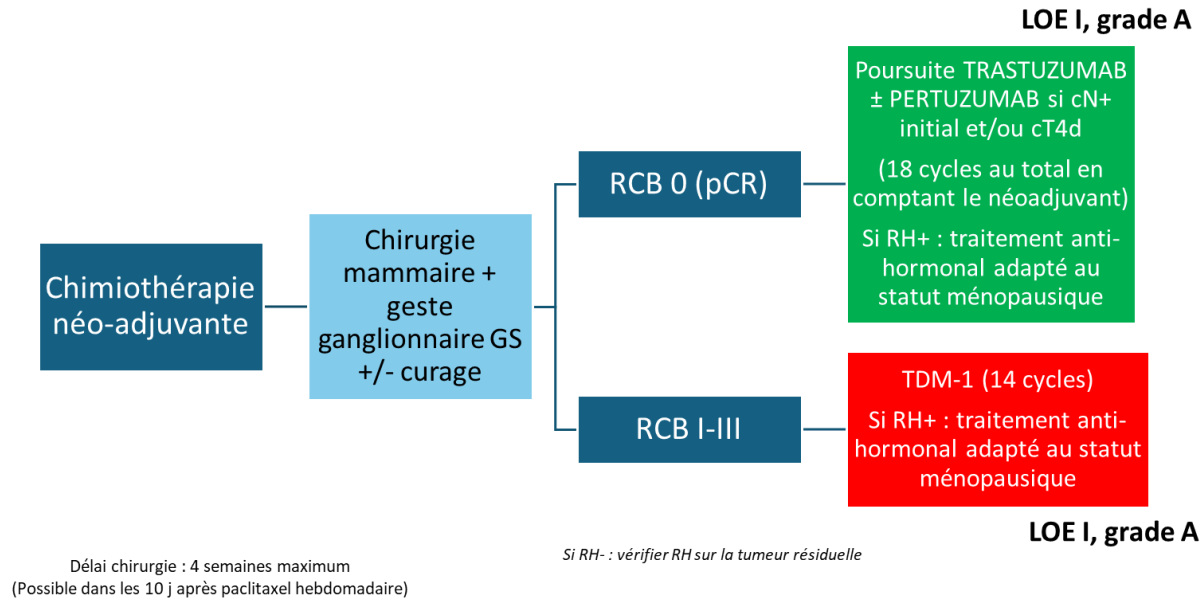


Figure 13 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant HER2+

L'hormonothérapie peut être démarrée avec les anticorps ou le T-DM1

Modalités thérapeutiques

	Standard	Options
Néoadjuvant	Chimiothérapie Séquentielle anthracyclines et taxanes* : 3-4 cycles EC100/AC60 puis 3-4 cycles de Taxanes **CI anthra : taxanes* et platine/cpm : 6 cycles paclitaxel - carbo**/TC***/TCbHP****** Anti-HER2 Trastuzumab **±** pertuzumab (pas de remboursement) : à débuter pendant les taxanes	Chimiothérapie Schéma sans anthracyclines en cas de contre-indication (comorbidités, âge) : 4-6 cycles TC*** ou 6 cycles paclitaxel-carbo** Anti HER2 Trastuzumab seul si N0, RH+
Post-néoadjuvant	pCR Trastuzumab **±** pertuzumab (pas de remboursement) si cN+ initial et/ou cT4d (14 cycles) Absence de pCR TDM-1 (14 cycles) RH+ traitement anti-hormonal adapté au statut ménopausique, à démarrer avec les Ac /le TDM1	pCR Trastuzumab seul (18 cycles au total en tenant compte de la phase néoadjuvante)

Tableau 19 : Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers du sein RH+ HER2+

*Taxanes : docétaxel 100 ou paclitaxel hebdomadaire 80 mg /m2x 12 ;
** TC : docétaxel 75 mg/m2 et cyclophosphamide 600 mg/m2 q21 jours;
*** paclitaxel-carbo : paclitaxel qW et carboplatine AUC 5-6 q21 jours.
****TCbHP : docetaxel 75/carboplatine AUC5/HP q3w - plutôt q21 jours

« En dehors du TDM-1, les anticorps conjugués (ADC) en situation néoadjuvante et post néoadjuvante restent expérimentaux et doivent être réservés aux essais cliniques. »

Cancers du sein triple négatifs : traitement néoadjuvant

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (89–93)

Décision de traitement néoadjuvant

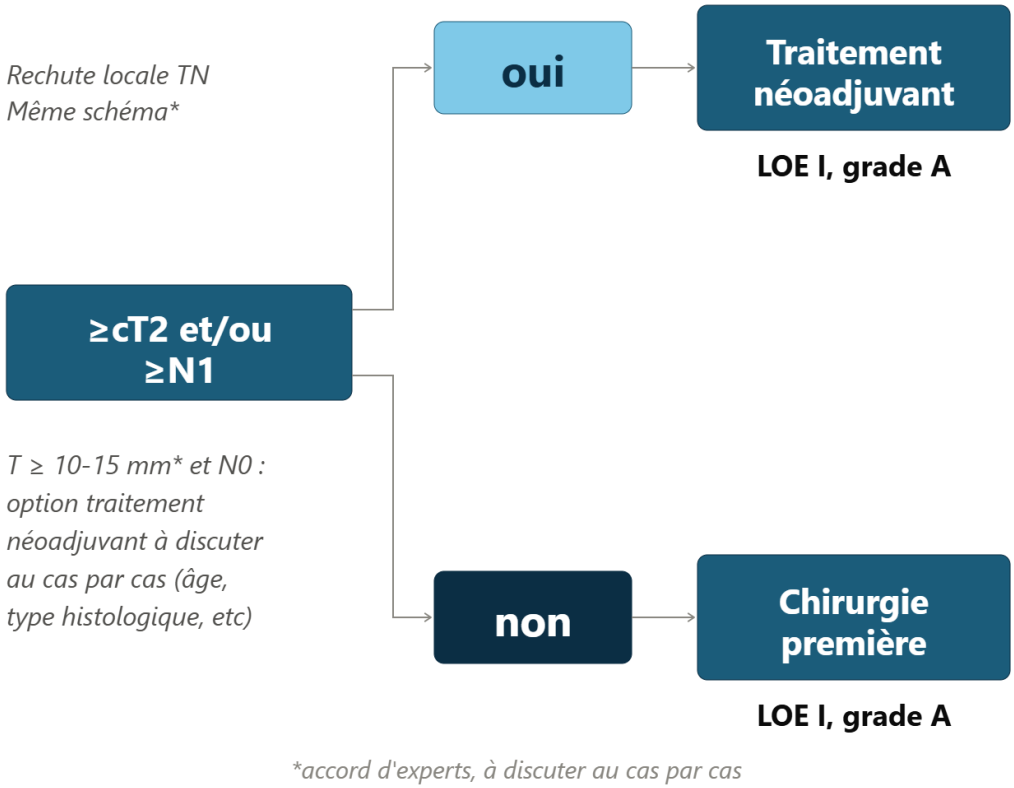
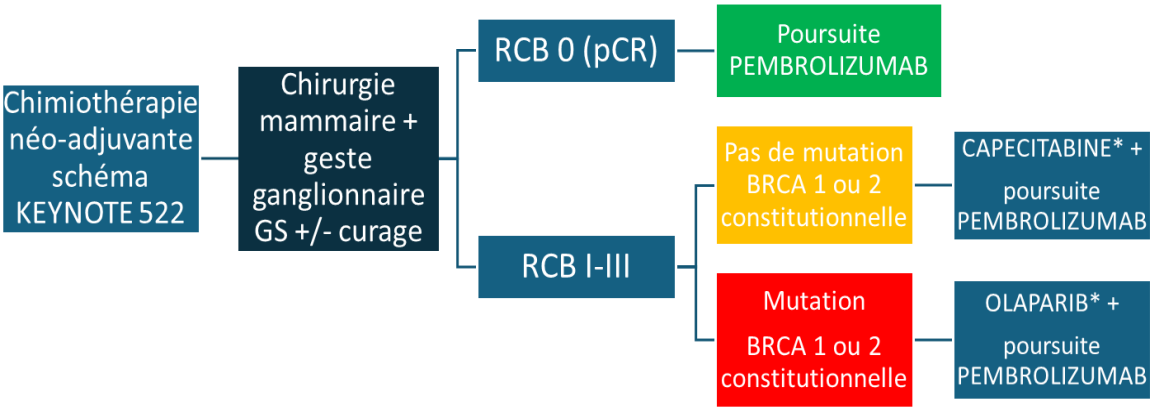


Figure 14 : Arbre de décision pour l'indication de traitement médical néoadjuvant TNBC

Traitement néoadjuvant et post néoadjuvant avec pembrolizumab

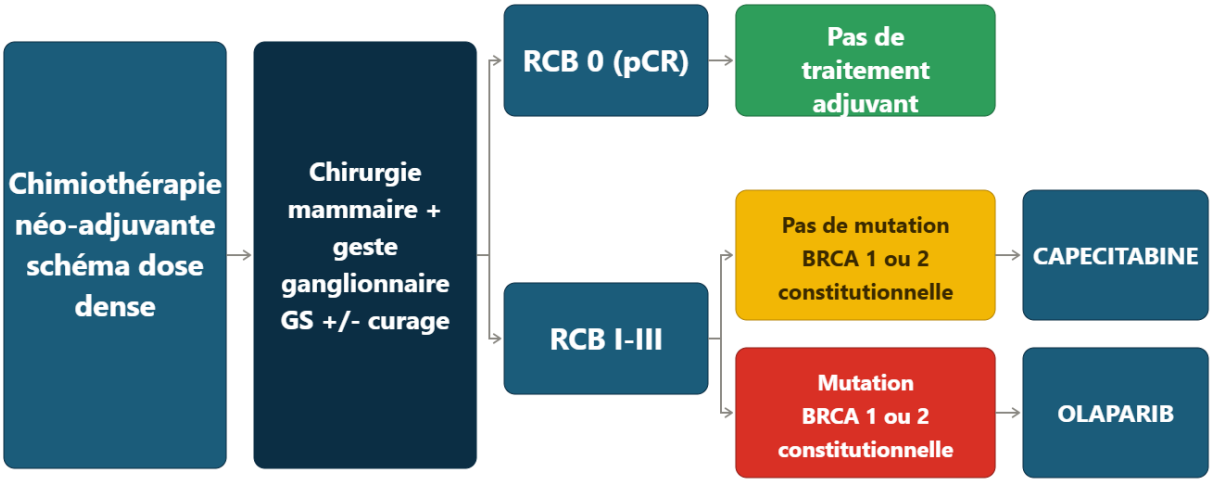


*options

Délai chirurgie : 4 semaines maximum
(Possible dans les 10 j après paclitaxel hebdomadaire)

Figure 15 : Arbre de décision pour le traitement néoadjuvant et post néoadjuvant avec pembrolizumab

Traitement néoadjuvant et post néoadjuvant sans pembrolizumab



Délai chirurgie : 4 semaines maximum
(Possible dans les 10 j après paclitaxel hebdomadaire)

Figure 16 : Arbre de décision pour le traitement néoadjuvant et post néoadjuvant sans pembrolizumab

Modalités thérapeutiques

	Standard	Options
Néoadjuvant	**Schéma de référence** **KN522 pour stades II-III** **4 ECdd + wPx12 pour les T1cN0 sans pembro** **Si CI aux anthracyclines:** paclitaxel + Carboplatine + Pembrolizumab x 6 ¥	Options stade I (cT1cN0) -Schéma dose dense* -Ajout carboplatine au paclitaxel**
Post-néoadjuvant	***En l'absence de complication de l'immunothérapie (avis RCP dédiée)*** **pCR** -pembrolizumab si administré 200/400*** **non pCR** -pembrolizumab si administré 200/400 -si pas de pembrolizumab gBRCAm: olaparib gBRCAwt: capecitabine	Non pCR -gBRCAm : ajout concomitant olaparib 1 an (après la RT) -gBRCAwt : ajout concomitant capecitabine 6 mois (8 cycles) (possible pendant la RT avec adaptation de la dose) tenir compte de l'IHC sur la tumeur résiduelle *si elle a été faite* (accord d'experts)

Tableau 20 : Modalités thérapeutiques néoadjuvantes cancers triple négatif

Schéma Keynote 522: 4 cycles de paclitaxel 80 mg/m2 + carboplatine AUC 1.5 weekly + pembrolizumab 200 mg q 3 w, suivis de 4 cycles de EC90 q 3w + pembro 200 q3w
*4 cycles de AC60/EC90 q14 jours suivis de paclitaxel 80 q1w x 12 sans pause ou paclitaxel 175 q2w x 6 ; Protocole SIM possible : (E75 C 1200 q2w) suivi de paclitaxel 80 q1w x 12

**EC100 / AC60 q21j x 4 suivi de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire
Possibilité d'ajouter du carboplatine au paclitaxel hebdo. A discuter au cas par cas compte tenu du faible niveau de preuve sur le bénéfice dans les stades <2 (77) :
Dose de carbo AUC5 tous les 21 jours ou AUC 1,5 hebdo possible[14]

¥ 6 cycles de Paclitaxel 80 q1w + Carbo AUC5 tous les 21 jours ou AUC 1,5/2 hebdo possible + pembrolizumab 200 mg tous les 21 jours

***option : 1 cure pembrolizumab 200 mg, suivie de 4 cures à 400 mg toutes les 6 semaines

« Les anticorps conjugués (ADC) en situation néoadjuvante et post néoadjuvante restent expérimentaux et doivent être réservés aux essais cliniques. »

CANCERS INFILTRANTS : CHIRURGIE

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (94–111,23,112–127)

Consultation pré-opératoire

Inscription systématique dans le compte rendu initial de :

- Mode de découverte : screening/ symptômes
- Taille/bonnet de soutien-gorge
- TNM clinique
- IMC et autres comorbidités influençant la chirurgie
- Photo en cas d'oncoplastie ou reconstruction mammaire immédiate
- Bilan d'imagerie de référence

Généralités

- Prévoir dès la première consultation chirurgicale l'intégration avec un geste de chirurgie plastique lorsque cela est utile, et notamment pour les lésions des quadrants inférieurs
- Exérèse glandulaire du tissu sous-cutané au fascia pré pectoral avec une zone de tissu sain latéral de 1 cm (macroscopique ou radiologique) autour de la lésion
- Une exérèse cutanée est nécessaire en cas d'adhérence clinique
- Détailler dans le CRO toutes les recoupes éventuelles
- Spécifier dans le CR de Chirurgie si l'exérèse est en bordure de glande et si une recoupe est impossible
- Il est recommandé de tenir compte de critères cosmétiques pour les incisions cutanées
- Clipage systématique du lit tumoral : au moins 4 clips indiquant les limites du lit tumoral.

Sein

Chirurgie première

Biopsies d'au moins 2 lésions si tumeurs multiples. Les biopsies devront être réalisées de façon stratégique en ciblant les lésions les plus distantes l'une de l'autre.

Le traitement chirurgical, de 1ère intention, quand il est réalisable (tumeur unique, tumeur multiple mais proche), est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie.

Chirurgie conservatrice du sein et lésions infiltrantes

- Exérèse de(s) lésion(s) infra-clinique(s) après repérage(s) pré-opératoire(s) guidé(s) par imagerie
- Radiographie de la pièce opératoire si lésion non palpable uniquement et visible en mammographie, ou calcifications périphériques associées
- Examen extemporané macroscopique si doute sur les berges
- Clipage du lit tumoral systématique : au moins 4 clips, en supérieur, inférieur, externe, interne +1 sur le grand pectoral, à l'aplomb de la tumeur.

Marge de la chirurgie conservatrice du sein pour carcinomes infiltrants

- Marge en tissu sain (absence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) et Radiothérapie adjuvante (Cf. Chapitre dédié).
- Marge insuffisante sur la composante infiltrante (présence de cellules tumorales sur les berges glandulaires encrées) : reprise chirurgicale avec 2 modalités possibles :
    - Ré-excision avec obtention de marges satisfaisantes puis radiothérapie
    - Mastectomie si acceptée par patiente de 2ème voire de 3ème intention si ré-excision insuffisante
- Pour les carcinomes infiltrants associés à du carcinome in situ non extensif, les berges qui devront être obtenues sont identiques à celles de l'invasif seul. Cette décision doit être confirmée après discussion collégiale en RCP et en l'absence de facteurs de risque de récidive locale :
    - Calcifications résiduelles à la mammographie postopératoire,
    - Composante intracanalaire prédominante,
    - Jeune âge (< 40 ans)
    - Plusieurs marges atteintes
    - Histologie lobulaire
    - Multifocalité
    - Grade élevé

L'absence de reprise doit être discutée en RCP et justifiée par l'opérateur dans le dossier (limite anatomique, atteinte focale d'une berge).

	Pas de tumeur au contact de l'encre	**Marge > ou égal à 2 mm**	**Pas de mesure nécessaire (distance marges-lésions)**
Cancer du sein invasif	X		
Cancer du sein invasif+ CCIS	X		
Cancer du sein invasif+ CCIS extensif	X		
Cancer du sein invasif (traité par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement conservateur du sein)	X		
CCIS pur		X	

CCIS multifocal		X	
CLIS classique* aux berges chirurgicales			X
Atypies aux berges chirurgicales			X
***La marge optimale du CLIS pléomorphe et floride n'est pas connue mais doit être précisée dans le CR de pathologie**			

Tableau 21 : Marge de la chirurgie conservatrice du sein pour carcinomes infiltrants

* En l'absence de facteurs de risque de récidive locale (cf ci-dessus)

Double tumorectomie

En cas de lésions multifocales (dans le même quadrant ou à une distance qui permet un traitement conservateur avec des résultats esthétiquement satisfaisants) une exérèse en monobloc, est souhaitable.
En cas de lésion cancéreuse associée à une lésion frontière, une double tumorectomie (2 exérèses chirurgicales différentes, avec ou sans repérage) peut être proposée.

En cas de lésions multicentriques (dans 2 quadrants différents ou à distance pour seins volumineux) les données de la littérature ne permettent pas d'avoir un niveau de preuve suffisant pour recommander une double tumorectomie, le standard reste donc la mastectomie totale.
Cependant la double tumorectomie (2 exérèses chirurgicales différentes, avec ou sans repérage) peut être proposée comme option si la patiente refuse la mastectomie sous couvert d'une IRM, d'une information de la patiente sur l' absence d'études randomisées dans le domaine, et en mettant en balance le risque de récidive en fonction de l'âge, en l'absence des critères suivants :

- Impossibilité d'obtenir marges suffisantes ET résultats esthétique satisfaisant,
- Impossibilité d'effectuer une radiothérapie adjuvante,
- Mutation BRCA,
- Âge <60 ans,
- Triple négatif,
- Plus de 2 lésions dans plus de 2 quadrants à l'IRM,
- Lésions > 5 cm,
- Atteinte ganglionnaire massive cN2 ou cN3,
- Présence de carcinome canalaire in situ multicentrique,
- Patientes qui ont reçu de la CHT ou HT néoadjuvante

Contre-indications à un traitement conservateur du sein

- Carcinome inflammatoire T4d

- Microcalcifications diffuses avec au moins 2 biopsies qui confirment l'extension du carcinome
- Impossibilité à obtenir des marges suffisantes après reprise du lit tumoral et résultat esthétique correct
- Patientes ne pouvant recevoir la RT
- Antécédents de RT sur le sein si les volumes et doses ont été importants (relative)
- Mutation ATM homozygote et mutation p53 (relative, à discuter)

Conservation de la PAM pour le carcinome infiltrant : possible (cf. chapitre dédié)

Après traitement néoadjuvant

Un bilan d'imagerie soit par IRM soit par angiomammographie doit être effectué au début et à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante.
L'angiomammographie est validée pour cette évaluation.
Une IRM mammaire est à préférer pour les femmes de moins de 35 ans et les patientes mutées BRCA.

La chirurgie doit être adaptée à la réponse au traitement néoadjuvant et peut consister en une mastectomie totale ou une tumorectomie simple ou avec oncoplastie.
Tout comme en chirurgie première, le traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie doit être proposé en prenant compte de la taille de la tumeur résiduelle, l'éventuelle multifocalité, l'extension de microcalcifications associées suspectes avec carcinome *in situ* diagnostiqué sur la biopsie, le rapport volume de la tumeur résiduelle sur volume mammaire et la localisation de la tumeur.

En cas de réponse complète, l'exérèse est centrée sur le clip laissé lors de la biopsie préthérapeutique, aidée par un repérage métallique.
Le clipage du lit opératoire à l'aide d'au moins 4 clips est également systématique (limites supérieure, inférieure, externe et interne de la zone opérée et si possible, clip sur le muscle pectoral en aplomb de la tumeur).
Les marges à considérer sont les mêmes qu'en cas de chirurgie première (cf. chapitre précédent).
La chirurgie doit avoir lieu au moins 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie (au moins 1 semaine en cas de paclitaxel hebdomadaire), au plus tard 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.

Management axillaire en cas de chirurgie première

Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle est le standard, après exploration axillaire négative quel que soit le T (sauf le T4d): clinique, échographique +/- cytoponction contributive (présence de lymphocytes)(128)

Abstention du GS

Pour les carcinomes invasifs, pas d'indication à un GS si tous les critères suivants sont réunis :

- Après une évaluation de l'atteinte ganglionnaire rigoureuse et complète (examen clinique et échographie axillaire, obligatoirement négatives).
- ET si traitement conservateur avec radiothérapie prévue
- ET **carcinome infiltrant NST RH+ HER2- ET ménopause ET T1N0 (clinico-radiologique)** (98,129)
  --> abstention possible en cas de cancer bilatérale en respectant les mêmes critères

→ **PAS de désescalade pour les cancers lobulaires, pour le grade III, si Ki67 > 20% ; discuter en RCP en cas de cancer micro papillaire**

Indications du GS

Possible en cas de :

- Tumeurs multicentriques et multifocales
- Grossesse : GS isotopique, en privilégiant un protocole « court » sur 1 jour pour diminuer l'activité injectée
- Chez l'homme avec les mêmes indications
- Antécédent de chirurgie mammaire ou axillaire et/ou de radiothérapie mammaire (pour lésions autres que le cancer du sein, pour chirurgie esthétique)

Les indications de GS seul ont été élargies pour inclure les patientes atteintes d'un cancer du sein cN0 avec moins de 2 GS macro métastatiques, selon les études ACOSOG Z0011 et AMAROS (96,97).
L'abstention de curage n'entraînait pas de différence en termes de récidive loco-régionale, de survie sans maladie (DFS), ou de survie globale (OS).
Plus récemment, les essais randomisés contrôlés SENOMAC et OTOASAR (102,103) ont confirmé ces résultats sur une population plus élargie (T3, mastectomie, rupture capsulaire, homme).

→ En cas d'échec de la technique du ganglion sentinelle en cas de T1, pas de geste axillaire complémentaire.

En cas d'antécédent de chirurgie mammaire ou axillaire et/ou de radiothérapie mammaire pour <u>récidive mammaire</u> :

➔ Voir chapitre dédié « RECIDIVES LOCALES »

Indications de curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement du GS

- Cellules isolées : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire Micrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire
- Macrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire si tous les critères suivants sont présents :
  - Non pT4d
  - Indication de traitement médical (hormonothérapie et/ou chimiothérapie et/ou anti HER2) adjuvant
  - ≤ 2 GS+ (quel que soit le nombre de ganglions prélevés)
  - Absence d'envahissement résiduel évident du creux axillaire au bilan d'extension (réponse complète échographique et TEP si réalisé)
  - Absence de contre-indication à la radiothérapie
    En l'absence de reprise du curage, une irradiation axillaire sera effectuée.

Indications de curage axillaire d'emblée en cas de chirurgie première

Préambule : Le curage axillaire doit être limité aux 1er et 2ème niveau de Berg. La dissection du 3e niveau de Berg ne fait pas partie de la zone de curage axillaire, et ne doit pas être réalisée en dehors de cas particuliers, si des ganglions macroscopiquement métastatiques sont retrouvés dans les premiers niveaux.

- Après procédure du GS si les critères ACOSOG Z0011 ne sont pas respectés (cf GS macrométastatique)
- Atteinte axillaire prouvée lors du bilan pré-thérapeutique par un examen cytologique ou histologique
  - Option : si atteinte limitée à 1-2 ganglions, une TAD (exérèse ganglion.s clippé.s + ganglion sentinelle) peut se discuter en RCP en fonction de l'age, les comorbidités, de la biologie (122)

Management axillaire en cas de chimiothérapie néoadjuvante

Préambule : TEP initiale fortement recommandée

Indications du ganglion sentinelle

- **N0 initial** (évaluée par clinique + imagerie + cytologie si écho suspecte +/- TEP FDG)

Indications de la TAD

Indications de la **TAD**
La dissection axillaire ciblée (**Target Axillary Dissection, TAD**), associant **la technique du ganglion sentinelle** (**GS**) à **l'exérèse de.s ganglion.s positif.s en début de prise en charge et préalablement marqué**, constitue la procédure de référence pour l'évaluation axillaire après traitement néoadjuvant chez les patientes initialement cN1.

Principes techniques

- Marquage d'un seul ganglion, correspondant au plus suspect en imagerie, même en cas d'atteinte multiple, avant traitement néoadjuvant.
- Technique de marquage au choix et selon le possibilité et l'organisation interne de chaque centre: clip métallique, traceur magnétique, charbon, échographie intraopératoire ou autre méthode validée.
- Utilisation souhaitable d'un double traceur pour la détection du GS (isotopique + colorimétrique).
- Exérèse d'au moins 3 ganglions, incluant le ganglion sentinelle et les ganglions initialement positifs marqués.

Alternatives selon expertise du centre

- Dans les centres à forte expertise, une technique de ganglion sentinelle élargi (prélèvement ≥ 3 ganglions) peut être considérée comme une alternative acceptable à la TAD, avec des performances diagnostiques comparables.
- Dans les autres centres, le marquage du (des) ganglion(s) initialement atteint(s) et la réalisation d'une TAD doivent être privilégiés afin de limiter le taux de faux négatifs.

Indications
TAD fortement recommandée si tous les critères suivants sont réunis :

- Atteinte ganglionnaire initiale prouvée histologiquement ou cytologiquement (cN1).
- Tumeur T1–T3, à discuter si T4a/b/c en RCP
- Marquage ganglion.s positif.s en début de prise en charge
- Réponse complète AXILLAIRE clinique et en imagerie (échographie axillaire ± autres examens selon les pratiques de chaque centre: IRM, angiomammographie, TEP).

⇨ **PAS de désescalade pour le cancer lobulaire**

(Cf recommandations ESMO 2023 (122), NCCN 2024 (123))

Indications de curage axillaire complémentaire après traitement systémique néo-adjuvante (CNA) en cas d'envahissement du GS-ganglion.s clippé.s (TAD)

- Cellules isolées : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire (essai ICARO/OPBC05)(97).
- micrometastase : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire sauf pour les patientes avec cancer triple négatif (étude retrospective OPBC-07/microNAC) (124). Pour rappel, une radiothérapie locorégionale est recommandée (cfr chapitre RT dédié)
- macrometastatique : curage axillaire

→ **PAS de désescalade pour le cancer lobulaire**

Indications de curage axillaire complémentaire après chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) en cas d'envahissement du GS-ganglion.s clippé.s (TAD)

(Cf recommandations ESMO 2023 (130), NCCN 2024 (131))
Indications de curage axillaire complémentaire après chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) en cas d'envahissement du GS-ganglion clippé (TAD)

* Cellules isolées : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire (essai ICARO/OPBC05)(104).
* micrometastase : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire sauf pour les patientes avec cancer triple négatif (essai OPBC-07/microNAC) (132)

* macrometastatique : curage axillaire

Indications curage axillaire d'emblée en cas de chimiothérapie néoadjuvante

- **N+ initial** prouvé cytologiquement ou histologiquement avant traitement systémique si un des critères suivants :
  - **En réponse incomplète axilaire après CNA à la clinique et/ou à l'imagerie**
  - **T4d**
  - **Echec de détection du GS**

Patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale cN2-3

Compte tenu du niveau d'évidence (qualité des études, représentativité des N2/N3), le **curage axillaire** reste le standard de prise en charge, tout en laissant la possibilité de discuter une

désescalade en RCP dans le cas de réponse ganglionnaire complète clinique et radiologique après traitement néoadjuvant (130,133,134). (

- RH+ indications rares de CNA, à discuter au cas par cas
- HER2 et TNBC
  - Imagerie préop après CNA : (échographie axillaire conseillée+- Angio mammographie +/- IRM +/- TEP scan selon les pratiques de chaque centre)
  1. Si N2b (CMI seule sans atteinte axillaire): **ganglion sentinelle** (2 marqueurs souhaités, au moins 3 ganglions prélevés)
  2. Si N2a et N3: option de geste axillaire désescaladé selon réponse.
     a. Réponse complète AXILLAIRE: **GS/TAD**
     b. Pas de réponse complète : **curage axillaire**

➔ RT selon anapath finale et geste axillaire réalisé

En cours d'investigation

Des études sont en cours pour élargir les indications d'abstention d'une chirurgie axillaire par rapport au GS, validés par les essais SOUND et INSEMA, en termes de survie sans métastases à 5 ans (BOOG 2013-08, NAUTILUS (98,118,119,129).
Des études sont en cours (OPBC-03/TAXIS (120,121) afin d'examiner la non-infériorité de la radiothérapie axillaire par rapport au curage axillaire sur la survie sans maladie chez les patientes cN1 en cas de chirurgie première. Cet essai inclut également des patientes avec une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante, principalement des patientes RH+/HER2−.
Autres études de désescalade (Alliance A11202 NSABP B-51/RTOG 1304 TRIAL, OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study, ATNEC -) sont en cours chez les patientes cN1 converties ycN0 pour l'abstention de radiothérapie loco-régionale adjuvante.

Arbres de décision pour la chirurgie axillaire si chirurgie première

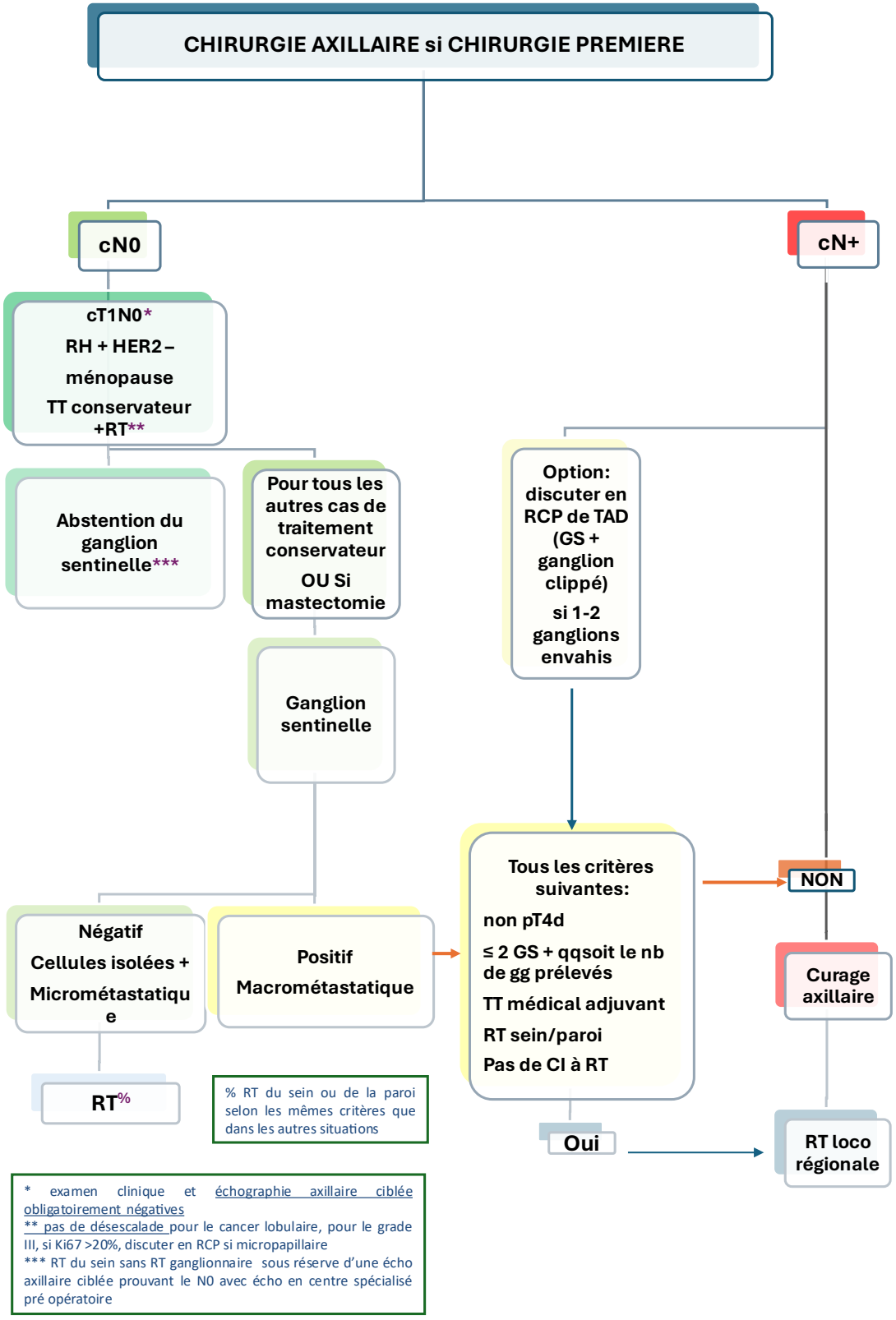


Figure 17 : Arbre de décision pour la chirurgie ganglionnaire

Arbres de décision pour la chirurgie axillaire après chimiothérapie néoadjuvante

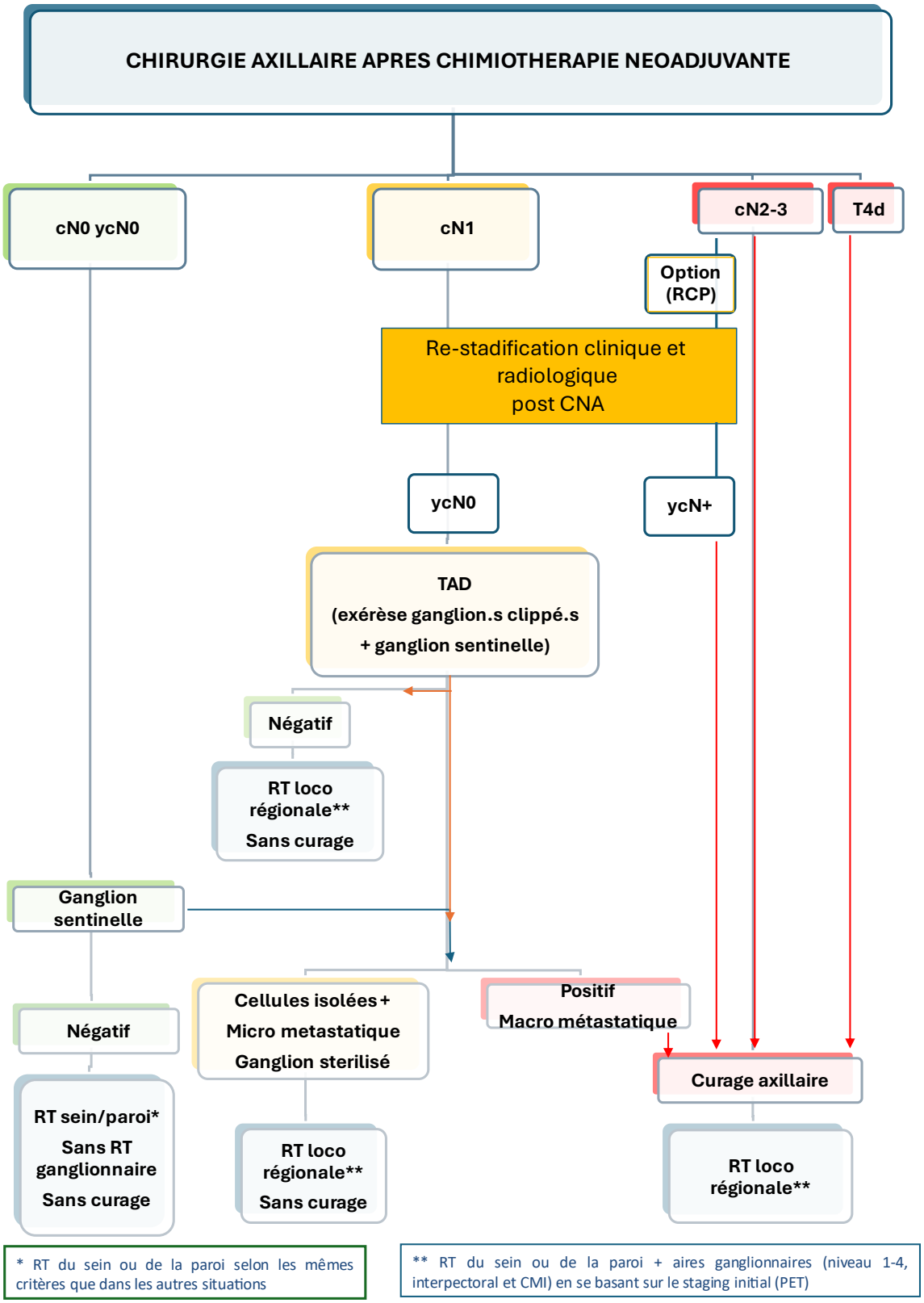


Figure 18 : Arbres de décision pour la chirurgie axillaire après chimiothérapie néoadjuvante

RECIDIVES LOCALES (RL)

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (135–138)

La prise en charge sera autant que possible identique à celle d'un cancer primitif, en l'état actuel de nos connaissances, et sous réserve des traitements antérieurs et du délai entre le primitif et la récidive (impliquant potentiellement des résistances guidant le traitement).

Les signatures génomiques ne sont pas validées dans les cas de récidives locales.
Facteurs pronostiques à considérer après RL :

- Sous-type histologique
- Temps à la RL (Récepteurs hormonaux non exprimés : <33 mois ; RH+ : <49 mois)
- Taille
- Grade
- N initial
- Infiltration lymphovasculaire
- Age <40 ans

Bilan

- TEP-TDM FDG de préférence pour les récidives invasives
- Ou scanner TAP et scintigraphie osseuse
- IRM mammaire si second traitement conservateur envisagé. Alternative : angiomammographie

Pour rappel:

Un traitement médical néo-adjuvant est hors standard en cas de rechute locale en zone irradiée opérable d'emblée.
Le schéma de néoadjuvant suivra alors les recommandations des tumeurs primitives, mais avec adaptation aux antécédents et traitements antérieurs

Chirurgie

Antécédent de traitement conservateur :

- **Récidive in situ :** *mastectomie totale* avec +/- un ganglion sentinelle (selon les critères sus-cités au chapitre CIS). Pas de curage curage si échec de détection.

- **Récidive infiltrante :**

  ⇨ TEP TDM
  ⇨ Evaluation systématique du creux axillaire par échographie

- Traitement mammaire de référence : *mastectomie totale*

- Geste axillaire :
  - Si antécédent de curage : pas de geste axillaire
  - Si antécédent de GS :
    - Et cN0 : proposer un 2ème GS
    - Et cN1 : curage axillaire
  - Si absence de geste axillaire initial :
    - Et cN0 : proposer un 2ème GS
    - Et cN1 : curage axillaire

La possibilité d'une reconstruction mammaire immédiate doit être systématiquement évoquée et discutée en RCP et avec la patiente lorsqu'elle est envisageable techniquement.

Antécédent de mastectomie totale :

- **Récidive infiltrante :**

  ⇨ TEP TDM
  ⇨ Evaluation systématique du creux axillaire par échographie

  - Traitement paroi : Exérèse de la récidive

  - Geste axillaire :
    - Si N0 sur le bilan : abstention
    - Si N+ : curage axillaire

2ème traitement conservateur

Il n'y a aujourd'hui pas d'argument dans la littérature permettant de recommander la réalisation d'un second traitement conservateur.

Cependant, cette option peut être discutée en RCP au cas par cas, et avec la patiente (information et discussion tracées dans le dossier), dans la situation réunissant les conditions suivantes :

- >60 ans
- Tumeur RE+RP +, KI67 faible, HER2-, statut N- ou CCIS quel que soit le grade
- ≤2 cm
- Récidive > 5 ans
- unifocale
- Chirurgie conservatrice réalisable dans de bonnes conditions (esthétique, état cutané post radiothérapie)
- Patiente informée des risques et ayant donné son accord
- L'option d'une irradiation partielle du sein doit être discuté en RCP et avec la patiente, en l'absence de sequelle sévère de la radiothérapie antérieure
- Absence de critère d'exclusion : histologie de type lobulaire de la récidive, carcinome infiltrant avec CCIS étendu associé, prédisposition génétique au cancer du sein
- Dans ces cas une **consultation de radiothérapie devra être réalisée avant le deuxième traitement conservateur chirurgical** pour valider la possibilité d'une réirradiation

Pour les refus de mastectomie totale : Chirurgie conservatrice + Irradiation partielle accélérée du sein (IPAS) est une option si le délai de RL est > 5 ans.

- Le second traitement conservateur s'accompagne d'un risque accru de récidive locale mais n'a pas d'impact sur la survie globale
- L'indication de second traitement conservateur doit tenir compte des doses de radiothérapie précédemment reçues, du délai de survenue de la rechute, des caractéristiques histopronostiques et des toxicités du premier traitement
- Nécessité d'une consultation de radiothérapie avant la chirurgie pour évaluer les toxicités en particulier cutanées du premier traitement

Traitement médical adjuvant

Un traitement médical néo-adjuvant est hors standard en cas de rechute locale en zone irradiée opérable d'emblée. **Il peut cependant être considéré comme une option dans les formes agressives dont les cancers HER2+ et triple négatif selon les mêmes critères que les tumeurs primitives.**
Le schéma de néoadjuvant suivra alors les recommandations des tumeurs primitives, mais avec adaptation aux antécédents et traitements antérieurs et au délai de rechute.

En cas de cancer infiltrant, rechute précoce et agressive, un bilan d'extension est indispensable. En cas de mastectomie, il est recommandé.

Traitements médicaux adjuvants : Les éléments décisionnels pris en compte pour les traitements adjuvants seront la biologie et la taille tumorale. Les tests génomiques ne sont pas validés dans cette situation.

HT adjuvante si RE+ (137) type à discuter selon résistance avérée (si rechute survenue sous traitement d'hormonothérapie).
On considère que l'indication d'inhibiteurs de CDK4/6 adjuvants est similaire à celles des cancers localisés primitifs (accord d'experts).

CT adjuvante pour les RE- (138) et à discuter au cas par cas si RE+ (cas de RL précoces sous hormonothérapie adjuvante et patientes <40 ans)

Radiothérapie

En l'absence d'irradiation antérieure, les indications seront posées selon les mêmes critères que pour une tumeur primaire, considérant la récidive compte comme un facteur de risque supplémentaire.

Ré-irradiation après 2ème traitement conservateur (irradiation partielle du sein, à valider en RCP après consultation avec le chirurgien et l'oncologue radiothérapeute et avec la patiente, voir paragraphe dédié)

CHIRURGIE PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (139–146)

Indications et techniques de reconstruction mammaire immédiate

Les techniques de mastectomie (conservation de l'aréole, réduction de l'étui cutané, voie d'abord…) et de reconstruction immédiate sont définies par le chirurgien en fonction des impératifs carcinologiques, de la morphologie, des antécédents et comorbidités de la patiente :

- Données carcinologiques : localisation, multifocalité, traitements adjuvants prévus…
- Morphologie : volume mammaire, degré de ptose, qualité de la peau…
- Comorbidités : BMI, tabagisme, diabète…

La reconstruction immédiate doit systématiquement être proposée à la patiente en cas de mastectomie mais la décision de reconstruction se fait après concertation avec la patiente.

La reconstruction immédiate peut être proposée en cas de mastectomie à visée prophylactique ou thérapeutique, pour des lésions de carcinome in situ ou infiltrantes. Pour les lésions infiltrantes, les traitements néo-adjuvants ou adjuvants ne sont pas des contre-indications à une reconstruction immédiate

La seule contre-indication absolue d'une reconstruction immédiate est le cancer inflammatoire T4d.
La reconstruction est discutée au cas par cas pour les lésions T4a et T4b ayant eu une bonne réponse clinique et radiologique à la chimiothérapie, et pour les patientes métastatiques d'emblée.
Les demandes de mastectomies controlatérales prophylactiques chez des patientes non mutées et sans risque familial n'ont pas d'indication à ce jour.

Les différentes options de reconstruction mammaire sont à discuter pour chaque indication de reconstruction immédiate :

- Reconstruction prothétique avec implant définitif ou expandeur, prépectoral ou rétropectoral, avec ou sans matrice de synthèse ou biologique.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal et prothèse.
- Reconstruction par lambeau de grand dorsal autologue (musculo-cutané, musculaire pur, TDAP, MSLD)
- Reconstruction par lambeau abdominal pédiculé de TRAM
- Reconstruction par lambeau abdominal libre de DIEP ou SIEA
- Reconstruction par d'autres lambeaux libres (fessiers, face interne de cuisse, lombaire...)
- Reconstruction par transferts graisseux (lipofilling)

En cas de nécessité d'une surveillance postopératoire par IRM (patientes à risque notamment), l'utilisation d'un expandeur à valve métallique est déconseillée.

Reconstruction immédiate et traitements adjuvants

Pour les tumeurs infiltrantes, la reconstruction immédiate doit être discutée en fonction du bénéfice/risque par rapport à d'éventuelles complications qui pourraient retarder les traitements adjuvants.
La chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante ne sont pas des contre-indications à la reconstruction immédiate, quelle que soit la technique de reconstruction réalisée.
La radiothérapie post-opératoire n'est pas une contre-indication à la reconstruction immédiate. On privilégiera une radiothérapie modérément hypofractionnée et une technique en modulation d'intensité (IMRT) pour optimiser l'homogénéité de dose.

En cas de radiothérapie complémentaire prévue ou potentielle, la technique de reconstruction est à discuter individuellement avec les patientes. Pour limiter les risques de séquelles liées à la radiothérapie sur une reconstruction autologue, une reconstruction par implant (prothèse définitive ou expandeur) peut être privilégiée. En cas de demande de reconstruction autologue par la patiente, un implant (prothèse définitive ou expandeur) peut être utilisé lors de la mastectomie et remplacé après la radiothérapie par un lambeau ou par lipofilling. Cette séquence de reconstruction en 2 temps peut permettre aux patientes de garder le bénéfice d'une reconstruction immédiate avec une conservation de la peau et de la PAM, tout en évitant les séquelles irréversibles de la radiothérapie sur la technique définitive de reconstruction.

Les résultats de la radiothérapie ne sont pas impactés par la reconstruction immédiate, quelle que soit la technique de reconstruction utilisée (ESTRO 2019).

Conservation de la plaque aréolo -mamelonnaire (PAM) en reconstruction immédiate

En cas de mastectomie thérapeutique avec reconstruction immédiate, une conservation de la plaque aréolo mamelonnaire est acceptable si tous les critères sont réunis :

1. Marge radiologique de 1 cm au moins entre la tumeur et la PAM.
2. Absence de microcalcifications à moins d'un centimètre du mamelon.
3. Absence d'écoulement mamelonnaire.
4. Absence de Maladie de Paget .

En l'absence de suspicion d'atteinte carcinologique de la PAM, les éléments suivants doivent être évalués lors de la décision de conserver la PAM ou non : morphologie de la patiente (seins ptosés, larges), comorbidités (tabac, obésité, diabète, antécédents de radiothérapie) qui

peuvent augmenter le risque de nécrose de la PAM. La préservation de la PAM ne doit pas entrainer des retards à l'initiation des traitements adjuvants.
Les indications de radiothérapie post-opératoire sont inchangées et indépendantes de la conservation de la PAM.
La technique de mastectomie avec conservation de l'aréole doit impérativement respecter les 3 critères suivants :

1. Exérèse du tissu glandulaire rétro-aréolaire et si besoin réalisation d'une recoupe à adresser orientée pour examen histologique.
2. Orientation de la pièce opératoire de mastectomie par des fils ou fixation sur liège.
3. Repérage du tissu rétro-aréolaire par fils ou agrafes pour un examen histologique ciblé

Il n'y a pas d'indication à un examen extemporané systématique du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire.
Une exérèse secondaire de la PAM est indiquée en cas d'envahissement du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire sur la pièce de mastectomie selon les définitions de marges suffisantes pour cancer infiltrant en in situ (cfr chapitre dédié). Pas d'exérèse secondaire en cas d'atypie.
La patiente doit être informée du risque d'exérèse secondaire de la PAM en cas d'atteinte du tissu rétro-aréolaire ou rétro-mamelonnaire et également du risque de nécrose de la PAM, de perte de la pigmentation, de perte de la projection, de perte de la sensibilité.

Conduite à tenir chez les femmes porteuses d'implants mammaires

Pour les femmes porteuses d'un implant mammaire et sans signes cliniques au niveau des seins, le suivi préconisé est le suivi habituel dans ce cas : examen clinique des seins annuel, exploration radiologique éventuelle adaptée par échographie +/- IRM (pas de consensus pour la fréquence).
Face à des signes fonctionnels ou physiques (épanchement péri-prothétique, augmentation de volume, douleur, inflammation, masse, ulcération, altération de l'état général) survenant notamment à distance de la phase post-opératoire chez une femme porteuse d'implant mammaire, le diagnostic de LAGC-AIM (Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire) doit être évoqué. (lien)

Lipofilling et chirurgie

Les indications et modalités des autogreffes de tissu adipeux (lipofilling) pour la chirurgie réparatrice, reconstructrice et esthétique du sein ont été précisés par les rapports de l'HAS :

- Rapport de janvier 2020 : « Techniques autologues de reconstruction mammaire » (lien)
- Rapport de janvier 2015 : « Evaluation de la sécurité et des conditions de réalisation de l'autogreffe de tissu adipeux dans la chirurgie reconstructrice, réparatrice et esthétique du sein » (lien)

Dans le cadre de la chirurgie sans antécédent de cancer du sein (ex: malformation congénitale) :

Les contre-indications aux autogreffes de tissu adipeux dans le sein sont:

- Une attente déraisonnable de la patiente quant aux résultats (augmentation mammaire importante);
- Une réserve de graisse insuffisante;
- Une instabilité pondérale (ex: crise de boulimie ou d'anorexie);
- Des facteurs de risque familiaux (les mêmes que lors d'une consultation d'oncogénétique), histologiques (biopsie mammaire révélant des lésions atypiques), génétiques (ex: BRCA 1 et 2, PTEN, P53) et médicaux (ex: irradiation thoracique);
- Une pathologie cancéreuse mammaire évolutive, mise en évidence par un bilan préopératoire radiologique anormal (ACR 3, 4, 5 ou 6).

Le bilan préopératoire, sans antécédent de cancer du sein doit être réalisé dans les 6 mois précédant l'intervention :

- Avant 30 ans, une échographie mammaire pour toutes les patientes,
- De 30 à 40 ans, une mammographie à une incidence, complétée d'une échographie,
- Après 40 ans, une mammographie complète, complétée d'une échographie.

Le bilan postopératoire doit être réalisé 1 an après l'intervention avec les mêmes examens du bilan préopératoire selon l'âge, pour rejoindre à 50 ans le dispositif de dépistage du cancer du sein.

Dans le cadre de la chirurgie réparatrice après traitement conservateur d'un cancer du sein (ex : tumorectomie ou mastectomie partielle) :

Les contre-indications aux autogreffes de tissu adipeux dans le sein sont :

- Une absence de rémission locale, mise en évidence par un examen clinique anormal et/ou un bilan préopératoire radiologique mammaire ACR 3, 4, 5 ou 6;
- Une maladie métastatique non contrôlée;
- Une résection de la tumeur non in sano;
- Un délai de moins de 2 ans après achèvement des traitements locaux;
- Des traitements conservateurs incomplets, que ce soit sur le plan chirurgical, radiothérapie ou médical.

Le bilan préopératoire, après chirurgie conservatrice d'un cancer du sein, doit être réalisé au maximum 4 à 6 mois avant l'intervention et doit comprendre une mammographie, une échographie mammaire et axillaire ainsi qu'une IRM.
Le bilan postopératoire doit être réalisé 1 an après l'intervention avec une mammographie et une échographie mammaire et axillaire (l'IRM n'est pas retenue pour des raisons d'accessibilité). Après 1 an, la patiente rejoint le bilan classique de suivi après traitement d'un cancer du sein.

Dans le cadre de la chirurgie reconstructrice après mastectomie :

Les contre-indications des autogreffes de tissu adipeux après mastectomie sont :

- l'absence de rémission locale, mise en évidence par un examen clinique et/ou un bilan
- préopératoire radiologique anormal du sein controlatéral (ACR 3, 4, 5 ou 6).
- une maladie métastatique non contrôlée.
- un délai de moins de 2 ans après achèvement des traitements locaux lorsqu'il existe un fort risque de récidive locale du cancer du sein (ex : seins inflammatoires et sarcomes).

Pour les autres patientes, il n'y a pas de délai à respecter entre la complétion des traitements locaux et l'autogreffe de tissu adipeux. Les carcinomes in situ de haut grade de la femme jeune ne constituent plus une contre-indication à réaliser une autogreffe de tissu adipeux dans un délai de moins de 2 ans après la mastectomie.

Séquence inversée

La séquence inversée consiste à réaliser une radiothérapie préopératoire (après éventuelle chimiothérapie préopératoire), lorsqu'il existe une indication de radiothérapie de paroi après mastectomie totale. La mastectomie est réalisée après la radiothérapie, avec ou sans conservation de la PAM, avec une reconstruction mammaire immédiate autologue par lambeau.

Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour recommander cette technique, qui doit être discutée au cas par cas en RCP, ou préférentiellement dans le cadre d'essais thérapeutiques.

A noter que la réalisation d'une radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante peut entraîner une perte d'information pronostique après chimiothérapie néoadjuvante pour les tumeurs HER2+ et triple négative : schéma inversé déconseillé dans ces situations.

La réalisation de la radiothérapie avant la mastectomie impose par ailleurs une technique de reconstruction immédiate par lambeau. Les patientes qui ne sont pas demandeuses d'une reconstruction par lambeau ne peuvent pas être éligibles à une séquence inversée.

Les critères devant être pris en compte pour envisager une séquence inversée sont :

- Carcinome infiltrant avec indication de chimiothérapie néo-adjuvante, radiothérapie et mastectomie avec ou sans conservation de l'étui cutané.
- Indice de performance ≤ 1 (OMS).
- Absence de cancer inflammatoire
- Absence de lésion métastatique
- Absence de progression lors de la chimiothérapie néoadjuvante
- Absence de contre-indication à une reconstruction mammaire immédiate par lambeau (comorbidités, morphologie, demande de la patiente…)

CANCERS INFILTRANTS : TRAITEMENTS MÉDICAUX ADJUVANTS

Généralités sur le traitement systémique adjuvant du cancer du sein

Le parcours de prise en charge adjuvante doit comprendre :

- La remise d'un plan personnalisé de traitement
- La validation de la prise en charge lors de RCP
- Un respect des délais optimaux de prise en charge (IQSS INCA https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2023/03/Rapport-IQSS-Cancer-du-sein-Indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins- 2022.pdf)
  - Délai entre la 1ère chirurgie et le 1er traitement complémentaire :
    - Inférieur à 6 semaines si le 1er traitement complémentaire est une chimiothérapie ;
    - Inférieur à 12 semaines si le 1er traitement complémentaire est une radiothérapie.
  - Délai entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et le début de la radiothérapie :
    - Inférieur à 6 semaines
- Une consultation d'oncogénétique si indication classique ou théranostique
- Une information concernant l'impact du parcours sur la fertilité pour les femmes en âge de procréer avec recours à une consultation d'onco-fertilité si besoin
- Une évaluation des besoins en soins de supports et la proposition de soins de supports adaptés

L'indication des traitements systémiques est guidée par les facteurs de risques cliniques et anatomopathologiques tels que décrits dans les Figures ci-dessous.

Une attention particulière doit être portée en vue d'une éventuelle adaptation des traitements systémiques :

- Chez le sujet âgé : score G8 systématique, recours potentiel à un avis onco-gériatrique (se référer au chapitre dédié : FORMES PARTICULIERES : Femmes âgées (≥70 ans)).
- Chez les sujets fragiles : prise en compte des comorbidités / co-médications

Indication de traitement systémique en situation adjuvante pour cancer du sein ≥pT1c

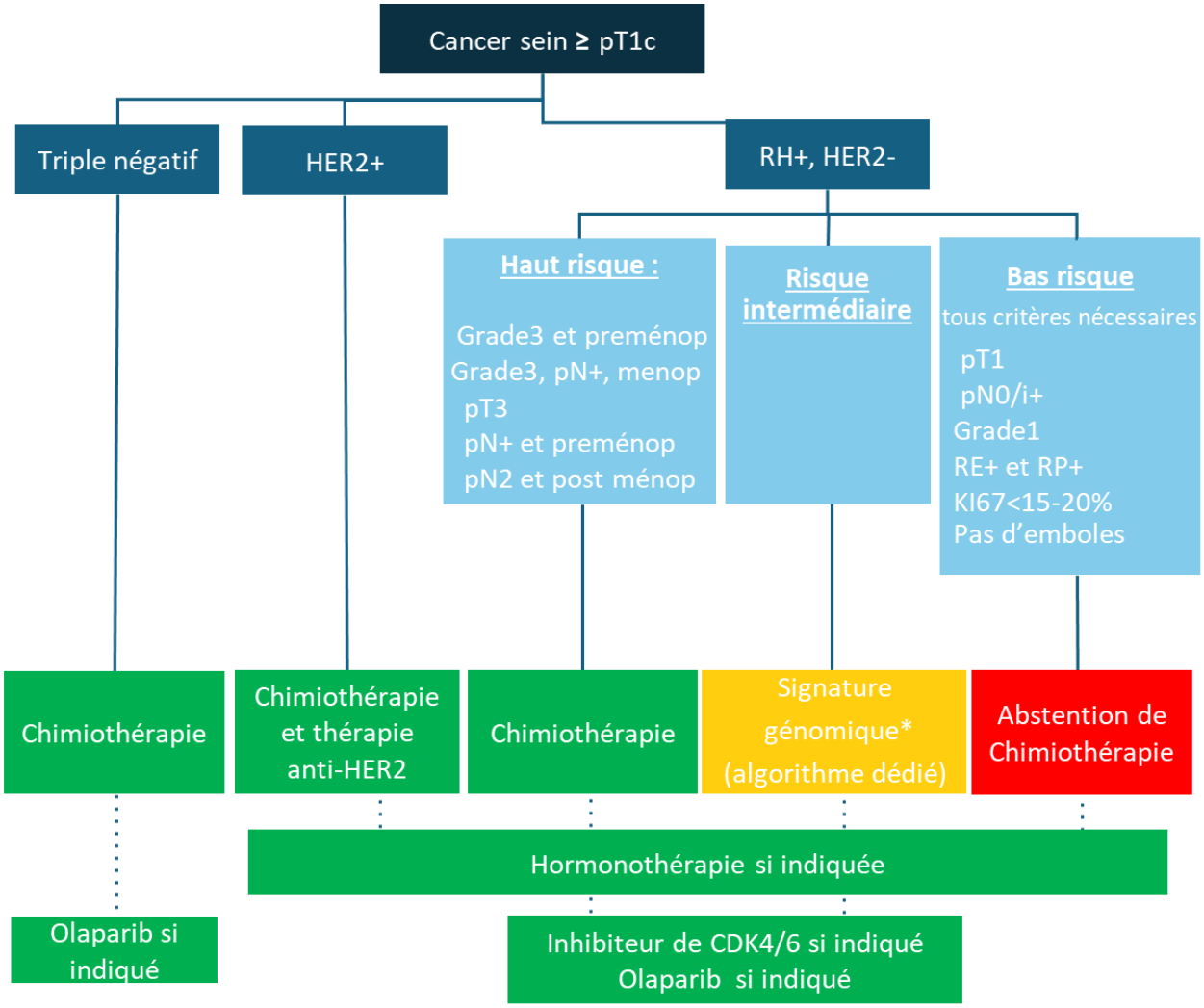


Figure 19 : Arbre de décision pour l'indication de traitement systémique en situation adjuvante pour cancer du sein ≥pT1c

*Une signature est effectuée afin de de-escalader une indication de chimiothérapie. L'abstention de chimiothérapie pour les risques intermédiaires peut se discuter en RCP.

Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0

1° Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 HER2+

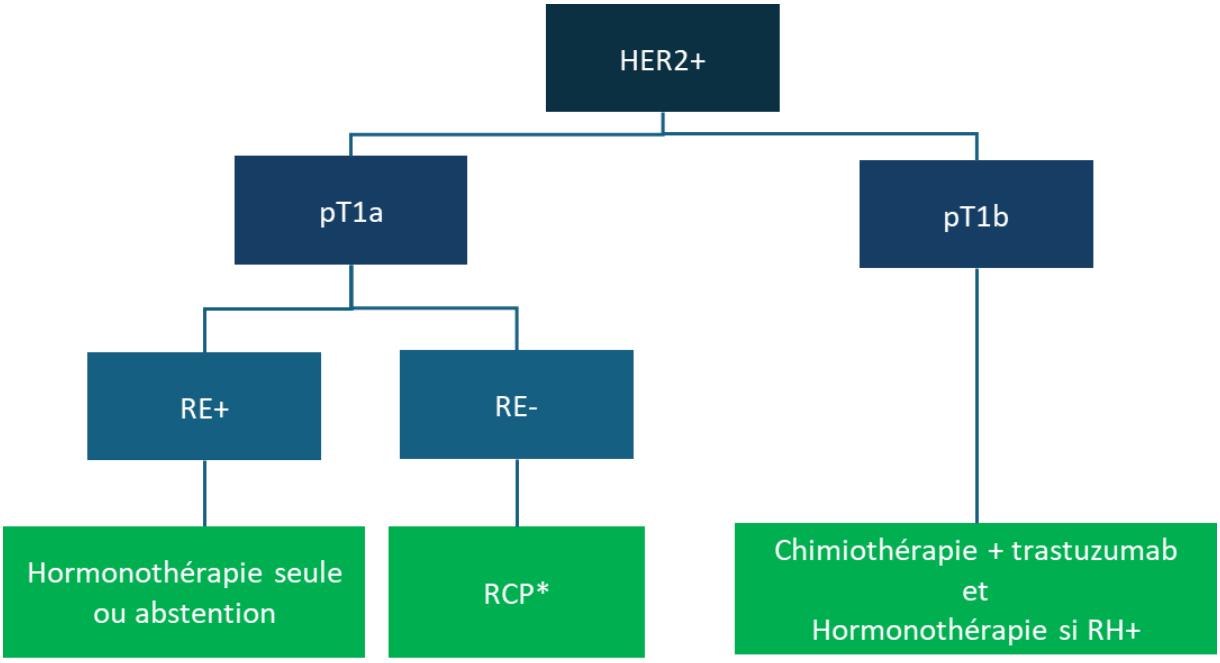


Figure 20 : Arbre de décision pour l'Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 HER2+

* Critères de gravité pour les T1a HER2+ : KI67>20%, RH-, présence d'emboles, grade 3, non ménopausée

2° Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 Triple négatif

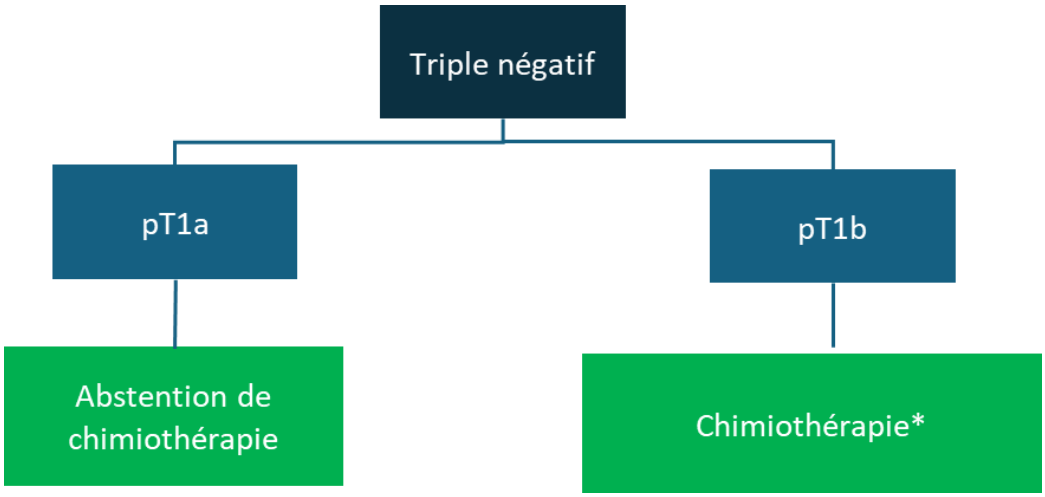


Figure 21 : Arbre de décision pour l'indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 Triple négatif

* Abstention pour formes rares de bon pronostic (voir chapitre dédié)

Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 RH+ HER2-

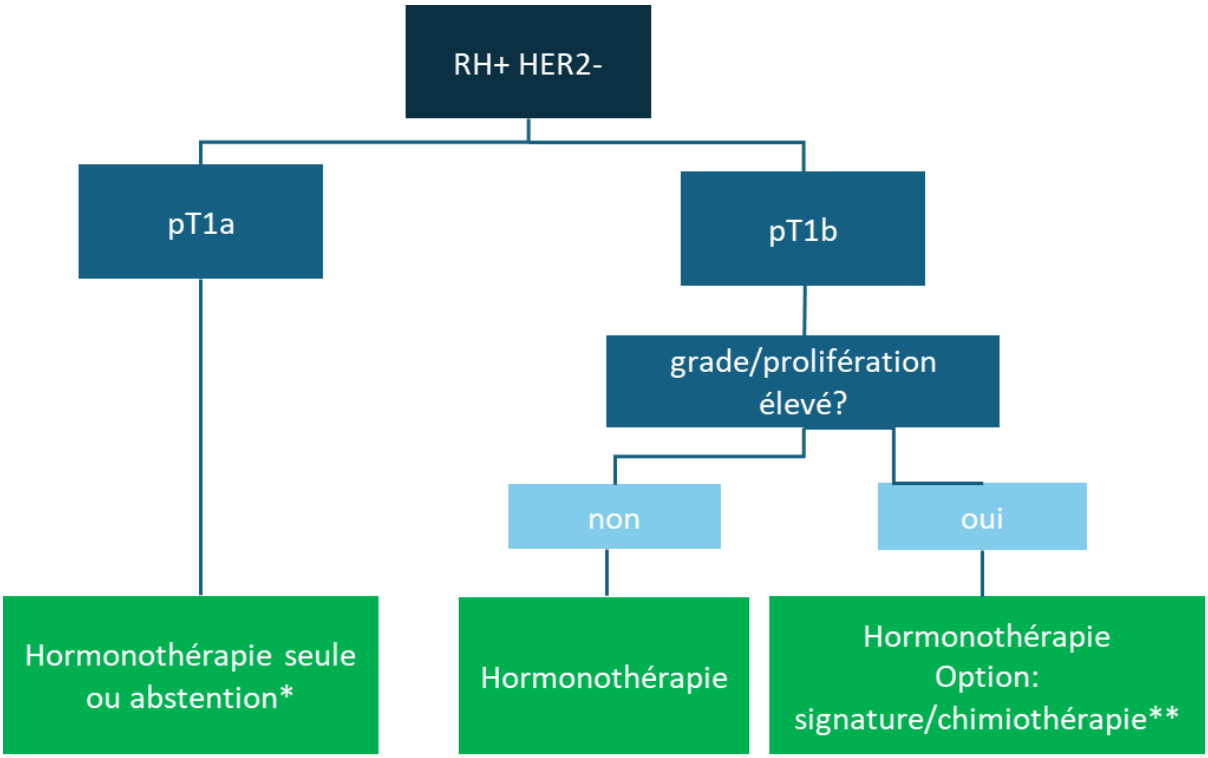


Figure 22 : Arbre de décision pour Indication de traitement systémique situation adjuvante pour cancer du sein pT1ab pN0 RH+ HER2-

*: Critères d'abstention pour les T1a: grade1-2; RE/RP élevés.

**: Critères de gravité pour les T1b: prolifération élevée; KI67>20%; RP-; non ménopausée; grade 3

* et**: accord d'experts

Type de chimiothérapie et blocage HER2 en situation adjuvante

TRIPLE NEGATIF ADJUVANT	
Standard	**Options**
4EC/ACdd→ 12 paclitaxel-carboplatine * Schema CITRINE: 4 EC 90/600/2semaines→ paclitaxel hebdo 80 +/- carboplatine AUC2 J1, J8, J15 J28 Schema RJBC: 4EC/2 semaines→ taxanes (paclitaxel J1, J8J15 ou taxotere/3 semaines) + carboplatineAUC2 *carboplatine AUC2 hebdo ou AUC5/3 semaines (147,148)	- pT1b pN0: 3-4 EC /3 semaines puis 3-4 cycles de taxanes - Capécitabine métronomique (650mg/m2 en continu pendant 1 an) post séquentiel adjuvant pour des formes graves (SYSUCC)
Femme âgée ≥ 70 ans : - 4 Docétaxel+ Cyclophosphamide q3w - 4 AC q3w	**Femme âgée ≥ 70 ans :** - Si très bon état général (G8 >= 14) et après évaluation oncogériatrique : schéma séquentiel ou 6 Docétaxel+ Cyclophosphamide - 12 paclitaxel hebdomadaire (accord d'expert (149))

Tableau 22 : Présentation des types de chimiothérapie en blocage HER2 en situation adjuvante, pour les cancers triple négatif

HER2+, ADJUVANT	
Standard	**Options**
○ 4 EC90-100-600/AC 60-600 suivis de 4 cycles de taxanes + Trastuzumab, poursuite Trastuzumab pour 1 an au total (18 injections au total) ○ Si pT1pN0 : 12 injections de Paclitaxel 80 hebdomadaire + Trastuzumab 1 an (schéma Tolaney)	- 3 EC puis 3 cycles de taxanes + trastuzumab - **pN+** : 4 EC puis 4 cycles de taxanes + trastuzumab ET pertuzumab (AMM, non remboursé) - **si CI aux anthracyclines:** 4 Docétaxel+ Cyclophosphamide + trastuzumab (schéma Jones) En cas d'exposition antérieure ou CI aux anthracyclines: 4-6 Docétaxel 75+ cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou 6 Docétaxel 75 `+ carboplatine AUC5 +Trastuzumab - Si N+/prolifération élevée : schéma dose-dense
Femme âgée ≥ 70 ans - 4 Docétaxel+ Cyclophosphamide + trastuzumab	**Femme âgée ≥ 70 ans** - Si en très bon état général (G8 >= 14) et après évaluation oncogériatrique : séquentiel+ trastuzumab

- 12 paclitaxel hebdomadaire+ trastuzumab	- Si altération de l'état gériatrique : trastuzumab monothérapie (associée à une hormonothérapie si RH+)

Tableau 23 : Présentation des types de chimiothérapie en blocage HER2+ en situation adjuvante

LUMINAUX, RH+ HER2- ADJUVANT	
Standard	**Options**
3-4 EC 100 ou 4 AC60 suivis de 3-4 cycles de docétaxel q 3 semaines ou 9-12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause **Chez les N+ :** Dose-dense : 4 cycles de AC60/E90C600 q 14 jours suivis de 12 paclitaxel 80 hebdomadaire sans pause	4-6 Docétaxel (ou paclitaxel hebdomadaire) + Cyclophosphamide (CI aux anthracyclines, fragilité) (1,2)
Femme âgée ≥ 70 ans : La référence reste l'hormonothérapie sans chimiothérapie	**Femme âgée ≥ 70 ans :** - si haut risque : - 4 Docétaxel+ Cyclophosphamide - 4 AC - si en très bon état général (G8 >= 14) et après évaluation oncogériatrique : schéma séquentiel ou 6 Docétaxel+ Cyclophosphamide

Tableau 24 : Présentation des types de chimiothérapie adjuvante pour les cancers luminaux , RH+ /HER2-

Signature génomique

La **Haute Autorité de Santé (HAS)** a actualisé ses recommandations en 2023 concernant l'utilisation des tests génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- à un stade précoce (HAS – Recommandations 2023).

Points clés des Recommandations HAS 2023 :

1. **Population éligible**:

Femmes atteintes de cancers du sein invasifs, RH+, HER2-, avec un envahissement ganglionnaire limité (N0 ou N1 avec 1 à 3 ganglions atteints).

2. **Objectifs**:

Identifier les patientes à faible risque génomique afin d'éviter une chimiothérapie inutile

3. **Tests recommandés**:

Les signatures **ONCOTYPE DX** (LoE : IA), **ENDOPREDICT** (LoE : IB), **MAMMAPRINT** (LoE : IA), **et PROSIGNA** (LoE : IB), sont validées pour cette indication.

Les équations de Magee (LoE : III) ne doivent pas se substituer aux signatures génomiques validées. Elles peuvent être envisagées en **dernier recours** lorsqu'une signature génomique

indiquée n'a pas pu être obtenue (échec technique, matériel insuffisant ou test non réalisé), afin d'apporter une information complémentaire à l'évaluation clinicopathologique: https://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.https://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.

4. **Multidisciplinarité** :

La prescription et les résultats des tests doivent être discutés dans le cadre de RCP

Limites

- Les **patientes âgées (>70 ans)** sont sous représentées dans les études d'intérêt des signatures génomiques et l'ajout de chimiothérapie à l'hormonothérapie ne semble pas apporter de bénéfice significatif dans cette population globale non stratifiée sur l'état de fragilité. Une signature génomique peut se discuter chez des patientes sans signal de fragilité (G8 >14) et à haut risque clinique mais doit être confronté à la prédiction de survie de *age gap decision tool* (https://agegap.shef.ac.uk/).

- Les patientes présentant des **micrométastases ganglionnaires (N1mi) ou cellules isolées (i+)** sont également sous représentées dans les études de désescalade de la chimiothérapie grâce aux signatures génomiques. Toutefois, une signature génomique peut être réalisée dans ce contexte chez les femmes ménopausées et se discuter chez les non ménopausées dans une analyse globale du risque.

Interprétation des résultats

Les données récentes suggèrent (N0) et démontrent (1-3 N+) un bénéfice absolu différent de la chimiothérapie selon l'**âge/le statut ménopausé ou non**, en cas de test génomique bas ou intermédiaire.

- **Si pN0**

- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes **ménopausées** si test génomique :
  => risque élevé (RS>25, Epclin et Prosigna : haut risque)
  => Prosigna **intermédiaire avec risque de récidive à distance >10 % à 10 ans**
- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes **non ménopausées** si test génomique :
  => **risque élevé** (RS≥21, Epclin élevé, Prosigna haut risque)
  => risque **intermédiaire** et
  RS: 16-21 et haut risque clinique
  Ou Prosigna: risque de récidive à distance >10 % à 10 ans

- **Si pN1**

- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes **ménopausées** si test génomique :
  => risque élevé (RS>25, Epclin et Prosigna : haut risque)
  => Prosigna **intermédiaire avec risque de récidive à distance >10 % à 10 ans**

- Bénéfice de la chimiothérapie chez les femmes **non ménopausées quel que soit le score de risque (pas de signature indiquée)** (RxPonder, Mindact)

Arbres décisionnels de traitement selon résultat des signatures

Indication de traitement systémique en situation adjuvante, RH+, HER2-: Signature génomique, femmes ménopausées, pN0, pN1

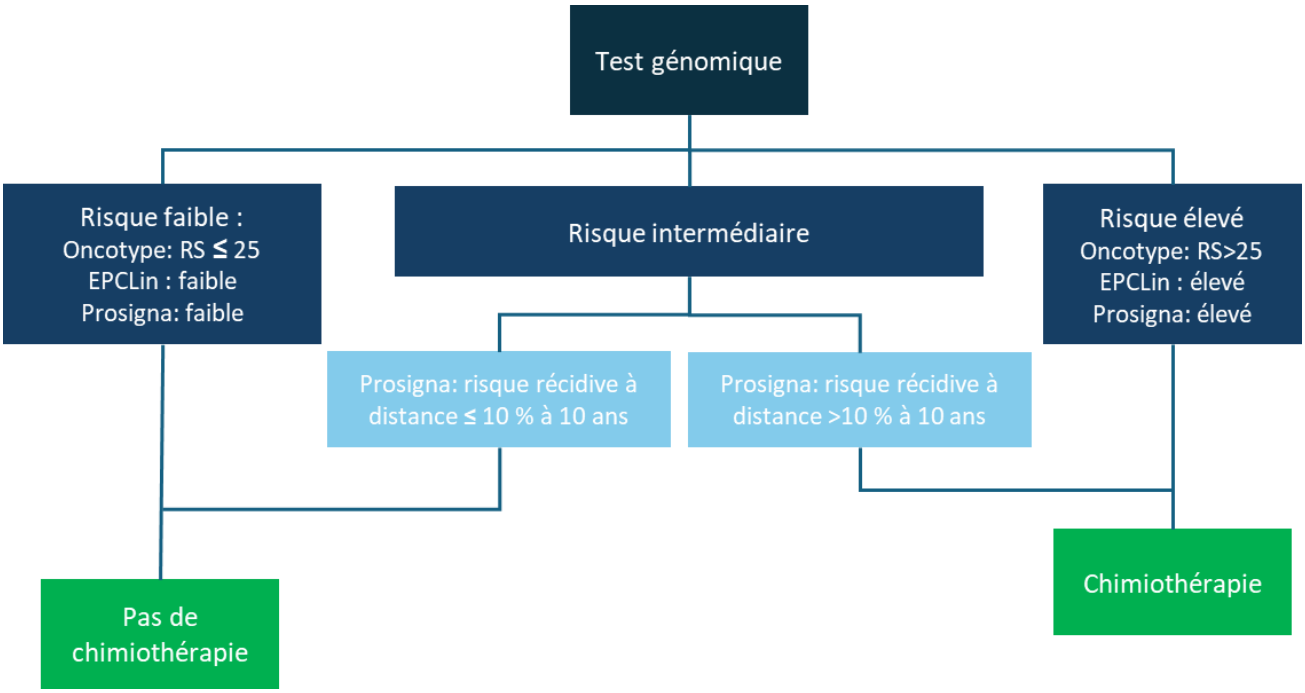


Figure 23 : Arbre de décision pour l'indication de traitement systémique en situation adjuvante, RH+, HER2-: Signature génomique, femmes ménopausées, pN0, pN1

Indication de traitement systémique en situation adjuvante, RH+, HER2-: Signature génomique, femmes non ménopausées, pN0

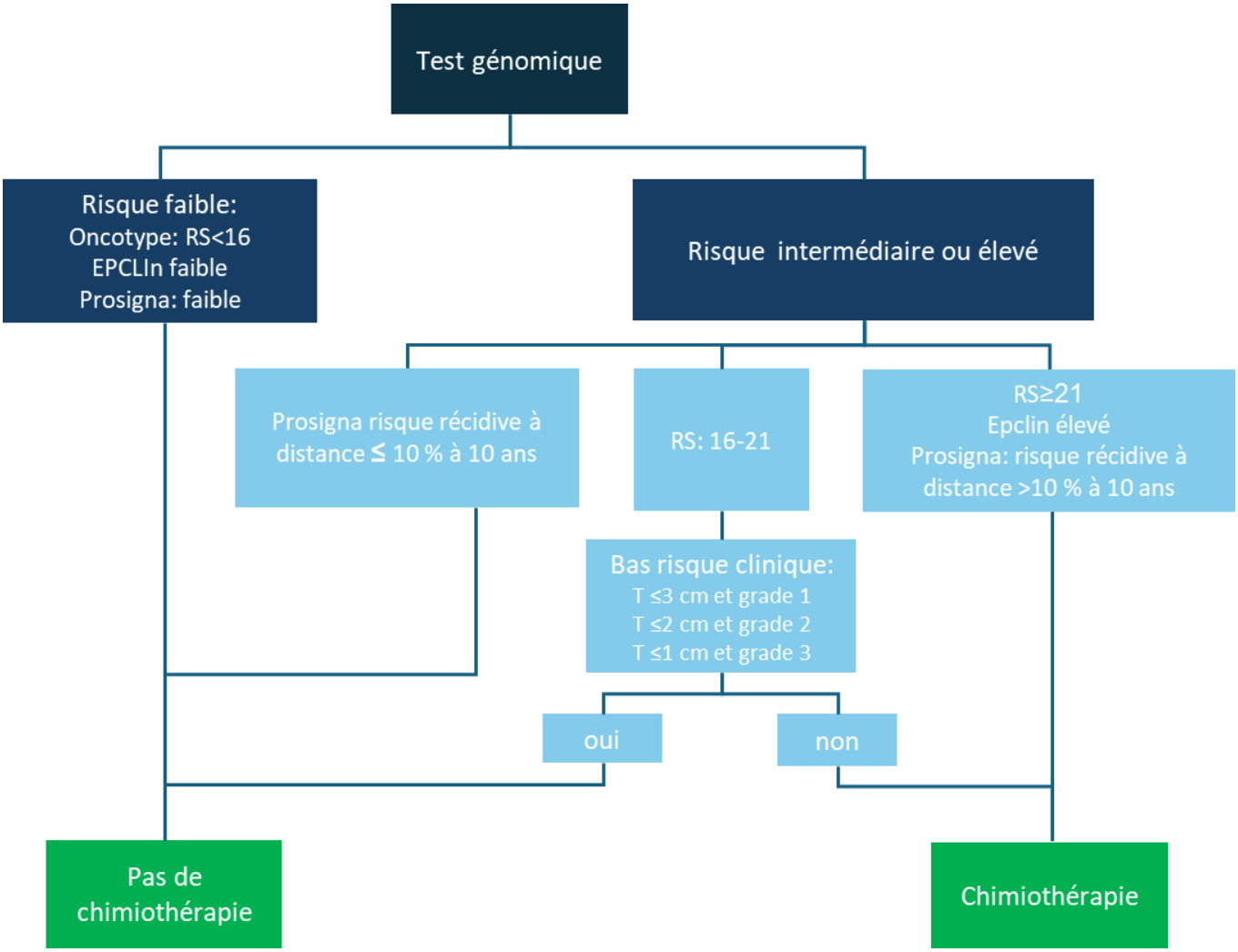


Figure 24 : Arbre de décision pour l'indication de traitement systémique en situation adjuvante, RH+, HER2-: Signature génomique, femmes non ménopausées, pN0

Hormonothérapie adjuvante

Recommandations générales

- Toute patiente qui se voit prescrire une hormonothérapie doit **être informée par le médecin prescripteur** de l'intérêt, des modalités de prise, des effets secondaires potentiels de ce traitement et de leur prévention.
- L'absence de contre-indication et d'interaction médicamenteuses sera vérifiée par le prescripteur.
- Des mesures d'aide à l'adhérence thérapeutique seront proposées si disponibles. Par exemple, des livrets d'information sur l'hormonothérapie à destination des patientes existent :
  https://cdn.curie.fr/media/ckeditor_pdf/Livret-hormonotherapie-2024_0.pdf.

Recommandations INCa 2025 :
https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/recommandations-et-aide-a-la-pratique/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques/cancers-du-sein

- Les indications et les modalités d'hormonothérapie adjuvante dépendent de la biologie tumorale, du stade et du statut ménopausique au diagnostic.
- L'indication et le type d'hormonothérapie adjuvante ne sont pas influencés par le statut HER2.
- Les règles de bon usage des médicaments (dont les précautions d'emploi et les contre-indications) sont répertoriées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités et sont disponibles sur la base de données publique des médicaments ou sur le site de l'EMA (agence européenne des médicaments).
- Les 3 IA (anastrozole, létrozole et exémestane) sont utilisables cliniquement de manière interchangeable.
- Pour les patientes ayant un cancer du sein invasif RE+ (≥10 %), le recours à une hormonothérapie adjuvante est recommandé. Pour les patientes ayant un cancer pT1aN0, le rapport bénéfice/risque d'une hormonothérapie adjuvante doit être discuté avec possibilité d'abstention.
- Pour les patientes ayant un cancer pT1bN0, le rapport bénéfice/risque d'une hormonothérapie adjuvante peut être discuté, en particulier chez les patientes âgées.
- Pour les patientes ayant un cancer du sein invasif RE+ (>1 % et ≤9 %), le recours à une hormonothérapie adjuvante peut être discuté au cas par cas, en particulier si RP ≥10 % et/ou profil moléculaire luminal.

Modalités de prescription

- Tamoxifène (Nolvadex®) 20mg : 1 cp/jour en continu, per os, de préférence le soir (entre 18h et minuit)(150)
- Inhibiteurs de l'aromatase (IA)
- Anastrozole (Arimidex®), 1 mg : 1cp/jour en continu, per os.
- Létrozole (Femara®), 2.5mg : 1cp/jour en continu, per os.
- Exémestane (Aromasine®), 25 mg : 1cp/jour en continu, per os.
- Agonistes de la LH-RH :
- Goséréline (Zoladex®) : en injection sous-cutanée, /28 jours
- Leuproréline (Enantone®) : en injection sous-cutanée ou intra-musculaire, /28 jours
- Triptoréline (Decapeptyl ®) : en injection intra-musculaire, / 28 jours

En situation adjuvante, l'hormonothérapie par tamoxifène doit débuter après la fin de la radiothérapie en raison du risque potentiel de toxicité cutanée et pulmonaire (71,76).

L'hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase (IA) et /ou agonistes de la LH-RH peut être démarrée en même temps que la radiothérapie, car leur utilisation concomitante ne semble pas augmenter la toxicité de la radiothérapie (59,151).

Bilan à effectuer avant l'initiation et lors du suivi

Tamoxifène

- Echographie pelvienne et examen gynécologique de référence obligatoire puis examen gynécologique annuel. Pas d'échographie pelvienne systématique dans le suivi. En revanche, elle est indiquée si symptômes gynécologiques comme des métrorragies.
- NFS à l'initiation
- Bilan lipidique à l'initiation puis selon contexte clinique (pour le risque de stéatose hépatique et hypertriglycéridémie)
- Bilan hépatique à l'initiation puis au minimum tous les 2 ans selon contexte clinique (pour le risque de stéatose hépatique)

Anti-aromatases

- Ostéodensitométrie à l'initiation puis /18 mois à 5 ans en fonction du contexte (cf. paragraphe santé osseuse)
- Bilan lipidique à l'initiation puis annuel
- 25-OH-D3 à l'initiation puis selon contexte
- NFS à l'initiation

Agonistes de la LH RH

- Ostéodensitométrie à l'initiation puis /18 mois à 5 ans en fonction du contexte (cf. paragraphe santé osseuse)
- 25-OH-D3 à l'initiation puis selon contexte

Indications : Patiente non ménopausée

C'est le statut « non ménopausée » pré-chimiothérapie qui est pris en compte pour le type d'hormonothérapie. L'aménorrhée chimio-induite ne suffit pas comme critère de ménopause.

Recommandations INCa 2025 : https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/recommandations-et-aide-a-la-pratique/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques/cancers-du-sein

- Pour les patientes non ménopausées, une hormonothérapie adjuvante comportant l'association d'un agoniste de la LH-RH à un IA est recommandée en cas :
  - D'indication de chimiothérapie
  - De haut risque clinique. (Grade A)
- Pour les patientes non ménopausées ayant un cancer du sein à faible risque clinique, une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou une association d'un agoniste de la LH-RH à un IA peut être proposée pour une durée de 5 ans. (Grade A)
- Pour les patientes non ménopausées et en cas d'intolérance aux IA, l'association d'un agoniste de la LH-RH au tamoxifène peut être proposée. La durée de traitement recommandée par agoniste de la LH-RH est alors de 5 ans avec une durée minimale de 2/3 ans. (Grade A)
- Pour les patientes non ménopausées à haut risque clinique ayant reçu une association d'agoniste de la LH-RH + IA pendant 5 ans, une extension de l'hormonothérapie adjuvante peut être proposée en cas de stade II-III pour une durée totale de 7 à 10 ans. (Avis d'experts)
- Pour les patientes non ménopausées à haut risque clinique ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans à base de tamoxifène ± agoniste de la LH-RH, une extension à 10 ans est recommandée :
  - si tamoxifène seul en traitement initial : prolongation par tamoxifène (ou par un IA si la patiente est devenue ménopausée) ; (Grade A)
  - si tamoxifène + agoniste de la LH-RH en traitement initial : prolongation par tamoxifène ou agoniste de la LH-RH + IA. (Avis d'experts)
  - La différence de bénéfice entre un schéma par tamoxifène +/- agoniste de la LH-RH et IA + agoniste de la LH-RH peut être évalué par le score CRA (Composite Risk

Application - https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/)(Grade B)

- Pour une patiente de plus de 45 ans devenue aménorrhéique après chimiothérapie, l'adjonction d'un agoniste de la LH-RH à un IA peut être proposée jusqu'à environ 54 ans. (Avis d'experts).
- *Un échappement aux agonistes de la LH-RH* est observé chez <10% des patientes ayant reçu de la chimiothérapie antérieurement. Si suspicion clinique d'échappement (saignement, disparition des bouffées de chaleur) : faire dosages hormonaux (FSH, LH, E2). Dossier à discuter en RCP

Indications : Patiente péri- ménopausée

Pour les patientes non ménopausées au diagnostic et qui le deviennent en cours de traitement, les recommandations sont les suivantes (accord d'experts) : switcher le tamoxifène pour une anti-aromatase si :

- Aménorrhée post chimiothérapie définie par : âge >= 54 ans ET arrêt des règles > 1 an

- Ménopause spontanée : âge >= 52 ans ET arrêt des règles > 1 an
  Contrôler les dosages hormonaux (FSH, LH, E2) en cas d'apparition de saignements sous anti-aromatase ou d'autres signes d'imprégnation oestrogénique (glaire cervicale, mastodynies cycliques, leucorrhées physiologiques, etc.).

Indications : Patiente ménopausée

Définition : statut au diagnostic

- Aménorrhée >12 mois chez une femme >45 ans, en l'absence de contraception.

On peut s'aider de bilans hormonaux chez les femmes hystérectomisées, de l'âge et de la présence ou non de symptômes climatériques. Si le statut ménopausique n'est pas connu du fait d'une contraception hormonale, il est préférable de considérer par défaut la patiente comme non ménopausée

- Annexectomie bilatérale

Recommandation INca 2025

- Pour les patientes ménopausées, une hormonothérapie adjuvante par un inhibiteur de l'aromatase est recommandée pour une durée minimale de 5 ans. (Grade A)
- Pour les patientes ménopausées à faible risque clinique, le tamoxifène peut être proposé pour une durée de 5 ans. Le tamoxifène peut aussi être administré de façon séquentielle avec les IA de façon planifiée en cas de faible risque. (Grade A)
- En cas d'intolérance majeure aux IA, le tamoxifène peut être utilisé en substitution en expliquant les bénéfices et les risques d'un tel changement.

- Pour les patientes ménopausées présentant un cancer de stades II-III et ayant reçu une hormonothérapie adjuvante initiale de 5 ans, une prolongation de l'hormonothérapie jusqu'à 7 à 10 ans est recommandée (après réévaluation du rapport bénéfice/risque à 5 ans). (Grade A)
- L'extension de l'hormonothérapie adjuvante par IA au-delà de 5 ans pour 2 à 5 ans peut être guidée par le score CTS5 (https://cts5-calculator.com/).
- Les tests génomiques ne sont pas indiqués pour évaluer une extension de l'hormonothérapie adjuvante au-delà de 5 ans.

Chez les hommes

Il existe peu de données concernant les hommes atteints de cancer du sein et elles n'ont pas été synthétisées dans la présente expertise. Il est à noter que les cancers du sein chez les hommes représentent <1 % des cas cliniques annuels et des inclusions dans les essais cliniques. L'hormonothérapie adjuvante de référence reste le tamoxifène pour 5 ans minimum. Toute autre décision relève d'une discussion en RCP. (Avis d'experts)

Hormonothérapie pour les patientes HER2+

Les données disponibles concernant l'hormonothérapie dans les cancers du sein HER2+ restent limitées et reposent principalement sur des analyses rétrospectives ou des sous-groupes d'essais randomisés.

- **Patientes non ménopausées**
  - Une suppression de la fonction ovarienne (SFO) peut être discutée chez les patientes à haut risque, notamment en cas d'atteinte ganglionnaire (N+) et/ou d'absence de réponse complète pathologique (non-pCR).
  - Le choix du partenaire de l'hormonothérapie n'est pas formellement établi.
    - Dans les analyses issues des essais randomisés SOFT et TEXT (environ 20 % de patientes HER2+), le tamoxifène semblait associé à de meilleurs résultats que les inhibiteurs de l'aromatase (IA) (152).
    - À l'inverse, les données de l'étude HERA suggèrent un bénéfice potentiel des IA associés à une SFO par rapport au tamoxifène (153).

- **Patientes ménopausées**
  - Les inhibiteurs de l'aromatase sont recommandés (154).

- **Durée de l'hormonothérapie**
  - Il n'existe pas de données spécifiques concernant la prolongation de l'hormonothérapie dans les cancers HER2+.
  - Une extension du traitement peut toutefois être discutée au cas par cas, selon les facteurs de risque (notamment N+ et/ou non-pCR) et la tolérance thérapeutique (155).

- **Association avec le T-DM1 adjuvant**
    - En cas de traitement adjuvant par T-DM1 chez les patientes sans pCR, il est recommandé de débuter l'hormonothérapie concomitamment au T-DM1.

Indications : prolongation hormonothérapie après 5 ans

Chez les femmes ménopausées :

Après 5 ans d'IA : poursuite IA envisageable jusqu'à 7-8 ans de traitement, maximum 10 ans, selon le contexte (N+, grade élevé) et la tolérance
Après 5 ans de tamoxifène : proposer anti-aromatase pour 5 ans chez les N+ (MA17)

Chez les femmes non ménopausées :

Après 5 ans tamoxifène : Si N+ : poursuite du tamoxifène jusqu'à 10 ans maximum ou si ménopausée : poursuite par 5 ans d'IA
Après 5 ans de SO + IA ou TAM : Peu de données de prolongation mais proposer la poursuite d'une hormonothérapie (option du tamoxifène seul ou poursuite double blocage) jusqu'à 7 - 10 ans de traitement (N+, grade élevé…) et en fonction de la tolérance (156).

Inhibiteur de PARP en adjuvant

AMM de l'Olaparib

Indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA*1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

Population cible

Patients présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1* et/ou *BRCA2*, traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante et présentant des critères suivant (étude OlympiA) :

Cancer du sein triple négatif :

- Après chimiothérapie néoadjuvante : si non en pCR
- Après chimiothérapie adjuvante : si pT2 ou ≥pN1

Cancer sein RH+, HER2 non amplifié :

- Après chimiothérapie néoadjuvante : si non en pCR ET score CPS-EG≥3 *(calcul score CPS-EG : disponible sur le site du MD Anderson: https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=bcnt)*
- Après chimiothérapie adjuvante : si ≥ 4 N+

Modalités

Dosage : 300mgX2/jour pendant 12 mois, à débuter après la radiothérapie.

Dans les cancers du sein RH+ rentrant dans les indications d'un inhibiteur de CDK4/6, l'olaparib reste à privilégier (les données brutes de survie globale sont plus en faveur de l'olaparib par rapport à l'abemaciclib dans cette situation).

Dans les cancers du sein RH+ rentrant dans les indications d'un inhibiteur de CDK4/6 : il n'y a pas de données sur l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 après 1 an d'olaparib : ceci peut éventuellement être discutée en RCP.

Inhibiteurs CDK 4/6 en adjuvant : Abémaciclib (MonarchE) et Ribociclib (NATALEE)

Abémaciclib adjuvant

AMM : en association avec une hormonothérapie chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute ».

Indication :

- ≥pN2+
- pN1 et [grade 3 ou pT3+]

En situation néoadjuvante : ces critères peuvent être évalués sur le stade initial ou après chimiothérapie.

Durée : 2 ans

Dose : 150 mgX2/jour en continu, à débuter après la radiothérapie

Ribociclib adjuvant

AMM : en association avec une hormonothérapie chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, à haut risque de rechute ».

Indication : **Traitement non disponible en France à ne pas prescrire en l'absence de remboursement agrée par la HAS**

- ≥pN1
- ≥pT3
- pT2N0 et [Grade3 ou Grade 2 + Ki67>20% ou Oncotype DX ≥ 26 ou haut risque sur signature génomique]

Inhibiteurs de la résorption osseuse : phase adjuvante

Indication

Les bisphosphonates peuvent être proposés en situation adjuvante chez les patientes ménopausées (incluant les patientes sous analogues de la LH-RH) et à haut risque de récidive, préférentiellement pour les patientes RH+ (62,157) .
Une aide pour évaluer le bénéfice des bisphosphonates en adjuvant est disponible sur : NHS PREDICT tool (basé sur les résultats de la méta-analyse EBCTCG 2015 : https://breast.predict.cam/tool.

Traitement

- Zolédronate (4 mg iv/semestrielle), durée : 3 ans
- Clodronate (1600 mg/j) (à noter que l'efficacité du clodronate n'a pas été testée chez les patientes sous IA), durée : 2- 3 ans. N'a pas d'AMM pour la protection osseuse.
- Nécessité de corriger une insuffisance ou carence vitaminique D.
- Nécessité d'un apport journalier calcique de 800 à 1200 mg/jour (si apport de calcium en supplémentation per os respecter les 2 heures d'intervalle entre bisphosphonates et calcium)

Précautions

- Avant la mise en place du bisphosphonate :
  - Bilan dentaire préalable systématique,
  - Bilan biologique (fonction rénale et calcémie)
- Pendant le traitement :
  - - Bilan biologique avant chaque injection de zolédronate : fonction rénale

Aucune indication de dénosumab en situation adjuvante dans les cancers du sein en dehors du traitement d'une ostéoporose avérée (ou essai clinique).

RADIOTHERAPIE des FORMES INFILTRANTES

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (158–165)

Indications après chirurgie première

1) Après **chirurgie conservatrice** (avec berges saines et résultat esthétique satisfaisant):

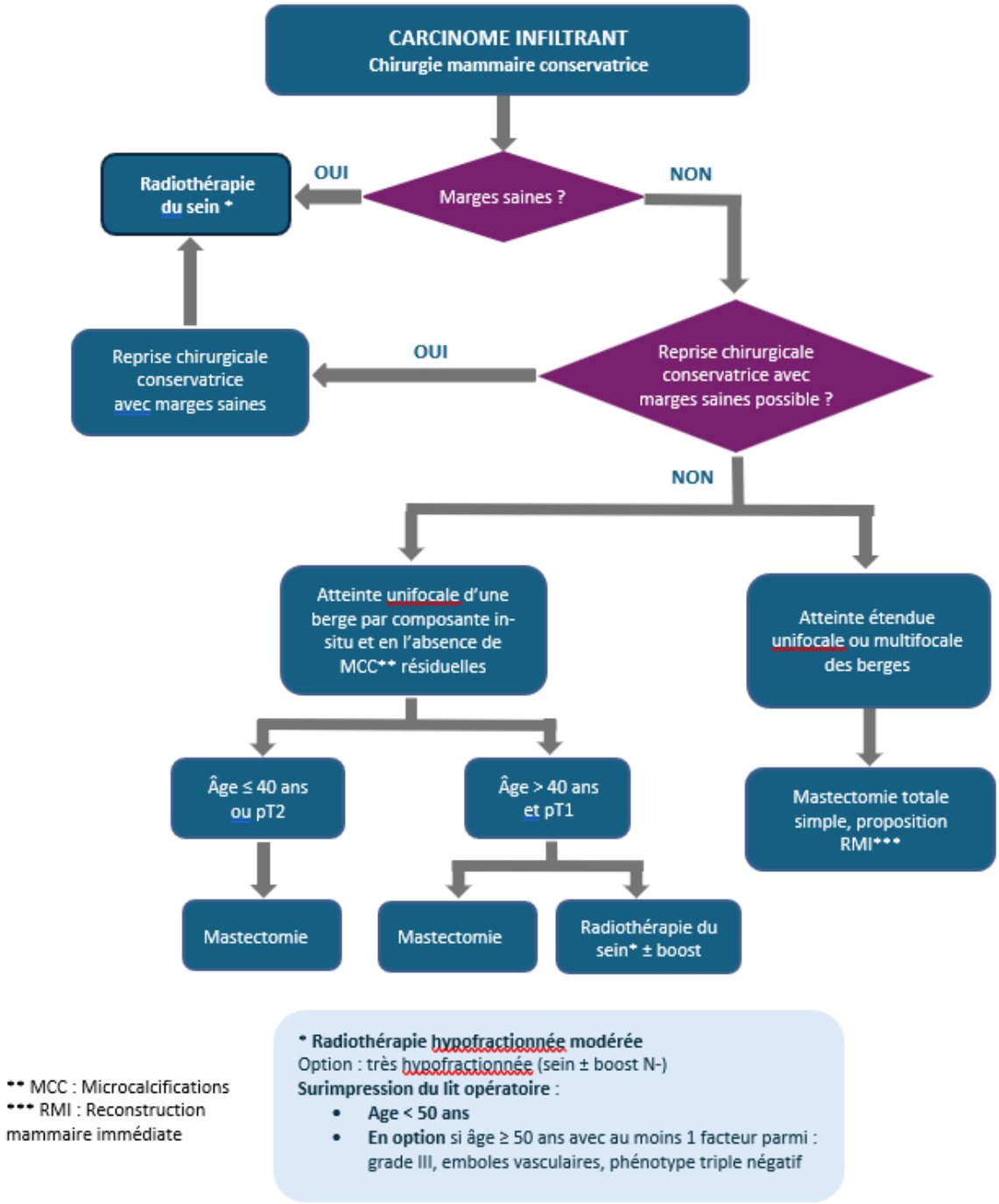


Figure 25 : Radiothérapie du sein après chirurgie conservatrice

* La référence est une irradiation adjuvante de l'ensemble du sein.

* La surimpression du lit opératoire est indiquée si l'âge est < 50 ans. Elle peut être proposée si âge ≥ 50 ans avec au moins un facteur parmi: grade III, emboles vasculaires, phénotype triple négatif.

2) Après **mastectomie totale** : irradiation de la paroi thoracique :
   - pT3-T4
   - Deux facteurs parmi : âge < 40 ans, pT2, emboles, grade III/triple négatif
   - Berges *latérales* atteintes (exérèse R1)
   - pN+ (macro)

3) Indications pour les **aires ganglionnaires** après geste axillaire : sous réserve du respect des contraintes dosimétriques et selon la balance bénéfices risques :

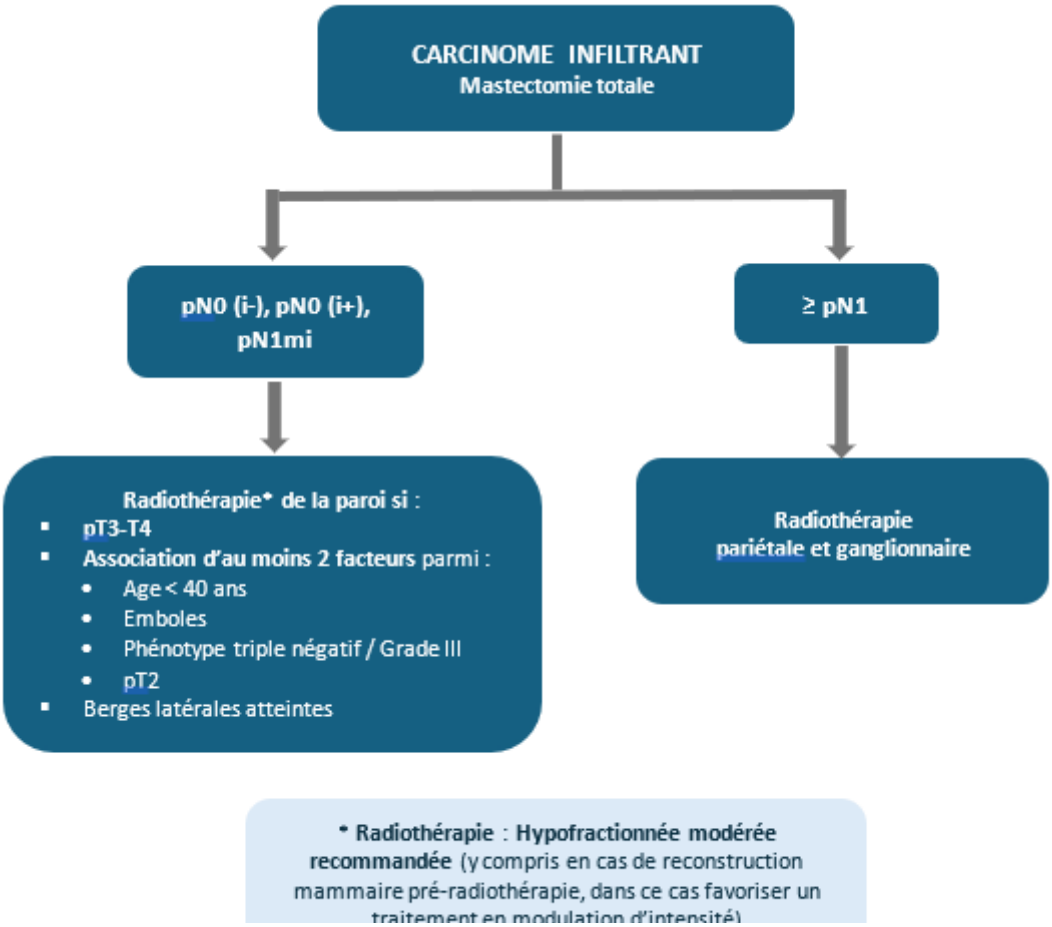


Figure 26 : Radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie totale

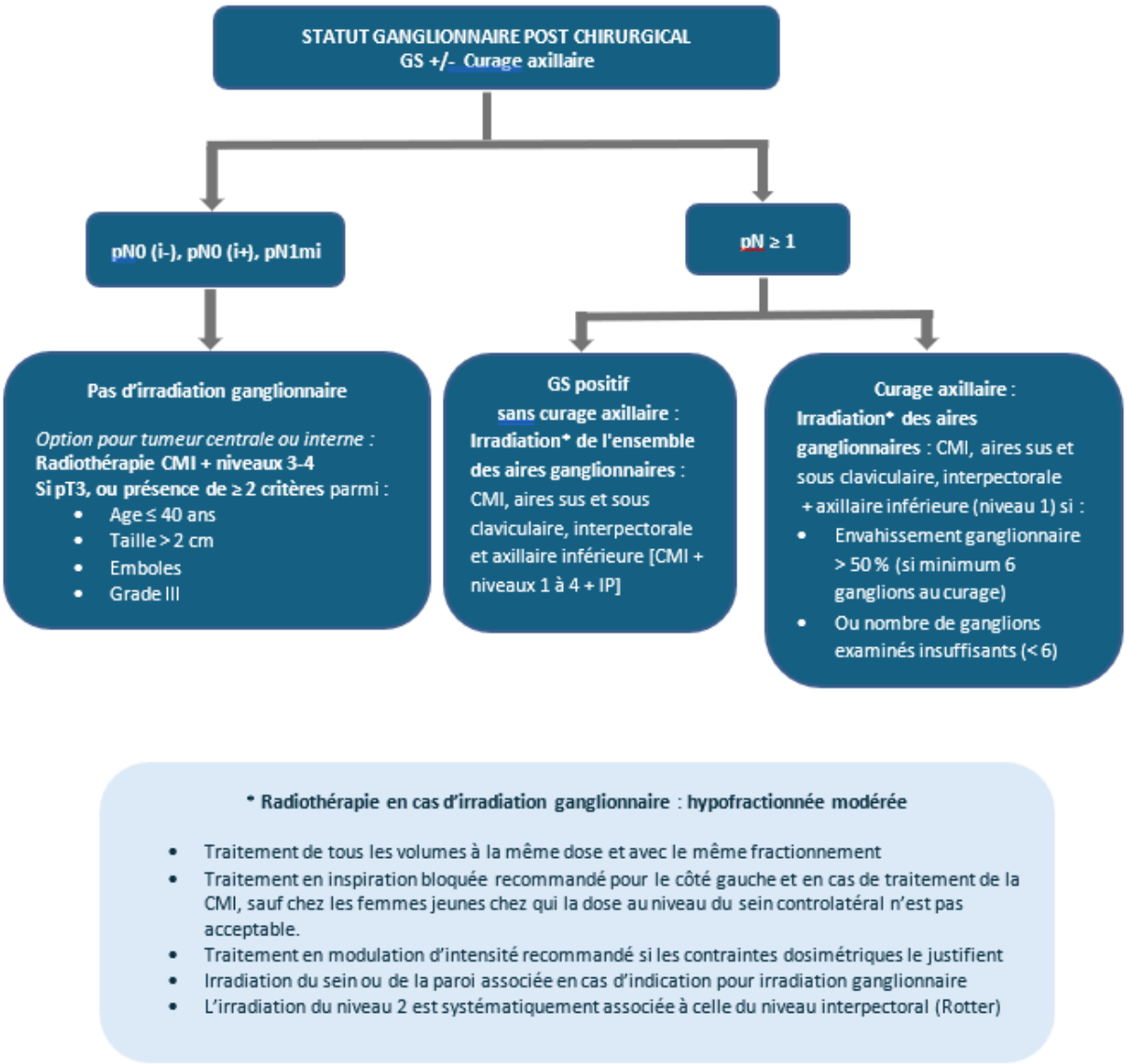


Figure 27 : Radiothérapie des aires ganglionnaires

- **Ganglion sentinelle** :
  * pN0, mi, i+: pas d'indication d'irradiation des aires ganglionnaires
  Option en cas de tumeur **centrale/interne** : irradiation CMI et niveaux 3-4 (option)
  - Tumeur classée pT3
  - ou présence de 2 critères ou + : âge ≤ 40 ans, pT2, emboles, grade III
  * pN+ macrométastatique en l'absence de curage : irradiation de l'ensemble des aires ganglionnaires (CMI, niveaux I à IV, interpectoral) (pas le niveau I si au moins 6 GS retirés)

- **Curage axillaire** (sous réserve d'un nombre minimal de ganglions examinés ≥ **6**) :
  * pN0, mi, i+: pas d'indication d'irradiation des aires ganglionnaires
  Option en cas de tumeur **centrale/interne** : irradiation CMI et niveaux 3-4 (option)
  - Tumeur classée pT3
  - ou présence de 2 critères ou + : âge ≤ 40 ans, pT2, emboles, grade III

*pN+ macrométastatique : CMI, niveaux 2 à 4 (aires sus, sous claviculaires et interpectorales en jonction avec le curage axillaire)
+ niveau I (axillaire inférieur) si :

- Envahissement ganglionnaire > 50 % du curage
- Ou nombre de ganglions examinés insuffisants (<6 ganglions au curage)

Définition des volumes et fractionnement

Définition des volumes

- **Volumes cibles** :
  - Totalité de la glande mammaire incluant les possibles prolongements glandulaires axillaires (166)
  - Lit tumoral : basé sur l'examen clinique initial pré-opératoire (schéma), l'imagerie pré-opératoire (mammo-échographie, IRM, scanner), le compte-rendu opératoire et les clips, le CR anatomopathologique (taille tumorale, berges).
  - Paroi thoracique : incluant le tissu sous cutané et la cicatrice après mastectomie totale. En cas de cicatrice étendue au-delà de la région anatomique du sein traité, en l'absence d'atteinte cutanée et si la tumeur était à distance de la cicatrice on pourra omettre la partie de la cicatrice correspondante (166)

- **Contourage** des **volumes cibles (à adapter au cas par cas selon le type de chirurgie)** :
- Situation post-opératoire sans prothèse : recommandations ESTRO 2016 (167)
- Situation post-opératoire avec prothèse (recommandations ESTRO 2019 (168)
- Cas particulier : DLI (décubitus latéral isocentrique) (atlas Cancer Radiothérapie 2020)

Comme indiqué dans les recommandations de l'EANM le [18F]FDG PET/CT est une aide pour la définition des volumes lorsque pratiqué dans les indications de bilan d'extension initial.

- **Contourage** des **OAR** (**à adapter en fonction des volumes cibles**) selon le **RECORAD 2021**. (169)
- En cas d'irradiation du sein/paroi : contourer au minimum Cœur, poumon ipsilateral, controlateral, poumons, canal médulaire, sein controlatéral,
- En cas d'irradiation ganglionnaire : contourer au minimum Cœur, poumon ipsilateral, controlateral, poumons, canal médulaire, sein controlatéral, œsophage, thyroïde

Dose et fractionnement

- Le Traitement **hypofractionné modéré** est le standard: 40,05 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy, 5 jours par semaine sur 3 semaines (schéma de référence essai START B/ HypoG-01) +/- boost.

- Le schéma de référence pour le boost est hypofractionné en simultané intégré (48 Gy en 15 fractions) (Ref : RTOG1005/ Import High/ RECORAD2025 (170)). Le boost en séquentiel en normofractionné est une option non inférieure.
- La chimiothérapie concomitante (ex : capécitabine), trastuzumab, et les traitements systémiques non radiosensibilisants ainsi que la RMI ne sont pas des contre-indications à l'hypofractionnement modéré

- Le Traitement **normofractionné** doit rester exceptionnel ex : irradiation après exérèse de tumeur phyllode, irradiation de paroi en électrons : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine sur 5 semaines

- **Le Traitement ultra hypofractionné** est à privilégier en cas d'irradiation du sein seul dès lors qu'il n'y a pas d'indication de boost ni d'irradiation ganglionnaire. 2 schémas peuvent être proposés:
  - 28,5 Gy en 5 fractions de 5,7 Gy, 1 jour par semaine sur 5 semaines (essai UK FAST)(159)
  - 26 Gy en 5 fractions de 5,2 Gy, 5 jours par semaine sur 1 semaine (essai FAST FORWARD) (160)

- Le **traitement ultra hypofractionné** est une option en cas d'irradiation du sein avec boost sans irradiation ganglionnaire. Dans ce cas les indications de boost restent identiques à celles précitées. Le fractionnement du boost sera alors normofractionné (10 à 16 Gy).
- (essai UK FAST) (159) (essai FAST FORWARD) (160)

Technique

- Le traitement de référence pour les irradiations sans aires ganglionnaires est effectué chez une patiente en décubitus dorsal selon une technique conformationnelle 3D ou IMRT fixe.
- Quand il est possible , un traitement en **inspiration bloquée** est recommandé, a fortiori pour le côté gauche et/ou en cas de traitement de la CMI, sauf en cas d'irradiation mammaire seule en DLI.
- La radiothérapie conformationnelle avec **modulation d'intensité** (RCMI, VMAT, Tomothérapie) est recommandée pour les irradiations bilatérales, les pectus excavatum, les irradiations ganglionnaires ou anatomiquement complexes lorsque ces techniques permettent une optimisation des contraintes de doses 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.

Contraintes de dose d'irradiation

- Pour les contraintes d'irradiation : se référer aux recommandations **RECORAD 2025** (170) .
- Concernant la dose cardiaque : **la plus faible possible**, objectif : Dmoy < 3 Gy pour l'irradiation du sein seul, Dmoy <5Gy en cas d'irradiation ganglionnaire.

Indications spécifiques

- **Irradiation partielle du sein** :
  L'irradiation partielle du sein (IPS) est **une option** pour les patientes avec **faible risque de récidive**. Tous les critères suivants sont requis :
  - Age > 50 ans
  - pT1N0
  - grade I-II
  - RH+
  - Présence de DCIS possible (option) sauf si grade III, nécrose, DCIS extensif
  - Absence d'emboles
  - Berges saines.

  Les techniques envisageables sont :
  - radiothérapie externe : essai IMPORT Low (161)
  - curiethérapie interstitielle : essai du GEC ESTRO (HDR ou PDR) (164)

- En cas de **tumeur du sein en place non opérée (radiothérapie exclusive)** : Privilégier un schéma hypofractionné 40 Gy/15Fr sur le sein + boost sur la tumeur en place de 20 à 26 Gy EQD2, et irradiation des aires ganglionnaires (40 Gy/15 fr). En cas de N+ macroscopique résiduel sur le scanner de positionnement : proposition de boost sur les ganglions macroscopiques (16 Gy).
  Option chez la patiente avec état général altéré ou fragile avec tumeur en place: schéma ultra hypofractionné (ex: 28.5 Gy en 5 fr + boost 2 X 5.7 Gy, 1fr/sem*).
- En cas d'atteinte des berges (**exérèse R1**) sans reprise chirurgicale possible, indication à une irradiation avec boost dont le niveau sera déterminé au cas par cas.

- Cancer du sein **métastatique d'emblée** :
  En cas de bonne réponse métastatique et après stabilisation de celle-ci, aux traitements systémiques deux options peuvent être proposées: chirurgie + radiothérapie ou radiothérapie exclusive. La radiothérapie concernera alors la maladie locorégionale macroscopique initiale (171). Il n'y a pas d'indication à une irradiation de la CMI sauf atteinte initiale. Un schéma hypofractionné devra alors être privilégié.

- En cas de **carcinome mammaire occulte** révélé par une atteinte ganglionnaire (cT0N+):
  L'irradiation mammaire et ganglionnaire est indiquée : irradiation mammaire à la dose de 50 à 54 Gy en fractionnement classique ; irradiation ganglionnaire 50 Gy en fractionnement classique.

- **Séquence inversée** :
  Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour recommander une **inversion de séquence** (radiothérapie pré-opératoire) hors protocole de recherche (voir chapitre chirurgie)

- **Ré irradiation (niveau de preuve faible)** :

- Une 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, du risque accru de récidive locale mais de l'absence d'impact sur la survie globale et en tenant compte, des doses précédemment reçues, du délai de survenue de la rechute, des caractéristiques histopronostiques et des toxicités du premier traitement , **évaluées au préalable en consultation de radiothérapie avant la décision de deuxième chirurgie conservatrice.**
- En cas de **second traitement conservateur** : Une ré-irradiation par irradiation **partielle** doit être discutée, par curiethérapie interstitielle (GEC-ESTRO) (162) ou radiothérapie externe (essai RTOG 1014) (158), en tenant compte des doses précédemment reçues.
- En cas de récidive sur paroi préalablement irradiée, une ré-irradiation de la paroi thoracique peut se discuter en particulier en cas d'exérèse incomplète ou en l'absence d'exérèse possible. Une estimation du cumul de dose sera alors nécessaire pour valider l'indication de ré-irradiation et la technique à utiliser.
- En cas de rechute traitée par **mastectomie totale chez une patiente préalablement traitée par chirurgie conservatrice et radiothérapie : pas d'indication de réirradiation de la paroi sauf sur exérèse incomplète.** Une estimation du cumul de dose sera alors nécessaire pour valider l'indication de réirradiation et la technique à utiliser.

- En cas de rechute ganglionnaire isolée chez une patiente n'ayant pas reçu de radiothérapie ganglionnaire au préalable une irradiation ganglionnaire sera proposée sous réserve du respect des contraintes dosimétriques aux organes à risque en prenant en compte les doses de l'irradiation antérieure. Les volumes ganglionnaires traités reposent sur les indications précédemment détaillées (voir irradiation ganglionnaire)

Association entre la radiothérapie et les traitements systémiques :

L'indication à une association entre la radiothérapie et les traitements systémiques doit être prise en RCP.

Traitements systémiques et radiothérapie du cancer du sein de stade PRECOCE (172,173)

Cancer du sein – Stade PRECOCE			
Molécule	RT locorégionale mammaire concomitante		Réf. complémentaires
	Oui	Non	
Chimiothérapie			
Anthracyclines		X	
Docétaxel		X	
Paclitaxel*			
Capécitabine*			(165)
Carboplatine			
Anti-HER2			
Trastuzumab			
TDM-1			
Immunothérapie			
Pembrolizumab			
Hormonothérapie			
Inhibiteurs de l'aromatase			
Tamoxifène			
Inhibiteur de PARP			
Olaparib			§ (174)

Tableau 25 : Traitements systémiques et radiothérapie du cancer du sein de stade PRECOCE

Cancer du sein – Stade AVANCE					
Molécule	RT concomitante				Réf. complémentaires
	Extra-cérébrale		Cérébrale		
	Stéréotaxique	Non stéréotaxique	Stéréotaxique	Non stéréotaxique	
Chimiothérapie					
Anthracyclines					
Docétaxel					
Paclitaxel*					(175)
Capécitabine*					(165)
Carboplatine					
Cyclophosphamide					
Eribuline					
Gemcitabine					
Navelbine					
Hormonothérapie					
Inhibiteurs de l'aromatase					
Fulvestrant					
Inhibiteur de CDK4-6					

Abemaciclib					(176–178)
Palbociclib					
Ribociclib					
Anti-HER2 non ADC					
Trastuzumab					(179–181)
Pertuzumab	Prudence en cas de proximité avec le tube digestif				
Lapatinib					
Tucatinib	Prudence en cas de proximité avec le tube digestif		7 jours d'intervalle libre		
ADC**					
Sacituzumab govitecan (SG)					(182)
Trastuzumab emtansine (T-DM1)			Risque accru de radionécrose		(183)
Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)		Prudence en cas de volume cible pulmonaire ou digestif	Risque accru de radionécrose		(184–186)
Immunothérapie					
Pembrolizumab					
Atezolizumab					(187)
Inhibiteur de PARP					
Olaparib*					(188,189)
Autres thérapies ciblées					
Inhibiteur de PIK3CA/mTOR : everolimus					
Anti-VEGF : bevacizumab		Prudence en cas de volume cible pulmonaire ou digestif			

Tableau 26 : Traitements systémiques et radiothérapie du cancer du sein de stade AVANCE

*à doses adaptées

Les données de la littérature permettent les recommandations ci-dessus, en fonction de la localisation des volumes cibles et selon la technique.
Les autres thérapies systémiques non citées ne sont pas conseillées en concomitant de l'irradiation du fait du manque de données.
En cas de traitement concomitant non recommandé, se référer au RECORAD 2025 pour l'intervalle libre conseillé.

L'évaluation du traitement combiné de la radiothérapie et des thérapies systémiques est conseillée lorsque possible dans le cadre d'un essai clinique.

Radiothérapie après traitement systémique néoadjuvant

Indications de radiothérapie :

- Après chimiothérapie néoadjuvante : prise en compte des critères clinico-radiologiques initiaux pour les indications d'irradiation après chirurgie
- Si patiente initialement **N+** : les indications de radiothérapie ganglionnaire seront basées sur le staging clinico radiologique initial.
- Si initialement **N-** (clinico radiologique avec exploration axillaire échographique et cytoponction si cible) les indications de radiothérapie ganglionnaire seront basées sur le staging post opératoire.

Si ypN0 avec remaniements, ypN0i+ ou ypN1mi et statut cN0 initial:

- Indication d'irradiation des aires ganglionnaires (CMI, niveaux II à IV +/- niveau I axillaire inférieur).
- Si l'irradiation ganglionnaire est retenue, on réalisera toujours une RT de la paroi ou du sein dans le même temps y compris en cas de réponse complète sur le sein.

Indication de radiothérapie **avec traitement systémique concomitant** après chimiothérapie néoadjuvante :

- En cas de progression locorégionale ou si la tumeur n'est pas accessible à une chirurgie (au mieux dans le cadre d'essais cliniques). Priviligier un schema modérément hypofractionné en concomitant du traitement systémique

- Tumeurs HER2+ :
  - Réponse histologique complète : Trastuzumab
  - Absence de pCR : TDM1 possible (étude de cohorte en cours, essai KATHERINE)
  -
- Tumeurs triple négative :
  - Absence de pCR : capécitabine concomitant possible (schéma adapté : 825 mg/m² x 2/jour, 5 jours sur 7 pendant l'irradiation), à poursuivre en schéma standard à l'issue de la RT (165).

FORMES PARTICULIERES

Homme

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (190–200)

Résumé

- Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1% des cancers du sein et des cancers de l'homme
- Les cancers du sein chez l'homme sont essentiellement de type luminal.
- Tous les types spéciaux peuvent exister. Les carcinomes lobulaires sont très rares chez l'homme.
- Toute tumeur triple négative chez l'homme doit faire éliminer une métastase (poumon ; mélanome…) ou une atteinte mammaire par une leucémie ou un lymphome.
- Le contexte génétique (BRCA2) est plus fréquent que chez la femme
- Le traitement locorégional chirurgical repose sur la mastectomie + geste ganglionnaire
- Indications de radiothérapie identiques aux femmes
- Les indications de chimiothérapie sont les mêmes que chez les femmes
- L'hormonothérapie de référence est le tamoxifène

Argumentaire

Le cancer du sein chez l'homme (CSH) 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. Le pic d'incidence se situe autour de 60-70 ans.
La plupart des cancers du sein chez l'homme sont du type canalaire infiltrant avec une grande majorité exprimant RE, RP et RA.

Le traitement locorégional repose avant tout sur la chirurgie. La chirurgie de référence du sein est la mastectomie totale. On ne recommande pas de conservation de l'étui cutané pour des raisons anatomiques (accord d'experts).
Le taux d'envahissement ganglionnaire est en général plus élevé que chez la femme. Le statut ganglionnaire peut être apprécié par la technique du ganglion sentinelle avec un bon niveau d'identification (195).

Radiothérapie et traitements adjuvants

Nous ne disposons pas d'études prospectives menées chez les hommes atteints de cancer du sein, et les recommandations thérapeutiques sont calquées sur les recommandations

observées chez les femmes. La radiothérapie pariétale et ganglionnaire est fréquemment indiquée compte tenu de la présentation plus souvent avancée que chez la femme. Les critères de décision sont les mêmes que ceux utilisés chez les femmes. Les facteurs prédictifs de rechute locorégionale sont la taille tumorale, le statut des marges d'exérèse, et le statut ganglionnaire.

Les indications de chimiothérapie ainsi comme les différents schémas thérapeutiques utilisés sont également dérivées des indications portées chez les femmes.

Concernant l'hormonothérapie adjuvante, le traitement par tamoxifène reste le traitement standard à favoriser en raison des études retrouvant une meilleure efficacité associée au tamoxifène par rapport aux inhibiteurs de l'aromatase (194).
Dans le cas d'impossibilité d'administration tamoxifène ou traitement précédent par tamoxifène avec indication à un traitement par inhibiteur de l'aromatase, celui-ci devra être administré en association à un analogue de la LH-RH pour prévenir une élévation du taux d'androgènes, qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité de cette hormonothérapie (199).

Pas d'indication de mastectomie controlatérale prophylactique hors mutation

Une consultation d'oncogénétique sera proposée systématiquement avant 71 ans et après 71 ans si antécédents familiaux évocateurs en raison de la prévalence de mutation germinales prédisposantes.

Femmes âgées (≥70 ans)

Cette population est fréquente, le pic d'incidence du cancer du sein survenant aux alentours de 60 ans.

Principes

- L'âge civil isolé n'est pas fiable. L'âge physiologique est le plus important mais il n'est pas appréciable de manière uniforme, le phénomène du vieillissement étant hétérogène et le pronostic carcinologique étant rapidement confronté, dès 65 ans, à celui des comorbidités croissantes avec l'âge, en incidence comme en sévérité.
- Un score de dépistage de fragilité est souhaitable à partir de 70 ans avec l'outil G8 (étude INCa Oncodage, voir page suivante) dont le seuil ≤ 14 doit conduire à une expertise gériatrique plus exhaustive multidimensionnelle. Compte tenu de la sensibilité élevée du G8, les recommandations récentes favorisent son utilisation systématique à partir de 75 ans, à toute prise en charge initiale (premier diagnostic), et lors d'une modification importante du statut tumoral après un contrôle prolongé (première rechute ou évolution). Dans les programmes inclusifs ASTER 70s ou PALOMAGE ayant recruté des patientes de 70 ans et plus sans critères restrictifs, près de 40% et 70% des patientes présentaient des signes de fragilité selon le contexte adjuvant ou métastatique, respectivement.

Hormonothérapie adjuvante

- La priorité est d'assurer une observance optimale en tenant compte des différents effets secondaires dont certains, en particulier ostéoarticulaires, peuvent avoir des conséquences importantes sur l'autonomie des patientes. Il faut donc privilégier la tolérance, sachant alterner entre tamoxifène et anti-aromatases.
- Le traitement de référence est de 5 ans. Il peut suivre toutes les extensions discutées chez les sujets plus jeunes, mais doit prendre en compte l'espérance de vie globale.

Chimiothérapie adjuvante

- Les données publiées (essai clinique ou cohorte) concernant des populations de patients âgés (> 65-70 ans) de taille suffisante pour être représentatives montrent toutes une interaction majeure de l'efficacité de la chimiothérapie avec le statut des RE, l'impact de la chimiothérapie sur la survie s'effaçant en cas de statut RE+, quels que soient les autres paramètres pronostiques classiques anatomo-cliniques (pT, pN, grade, prolifération, etc.).

Par conséquent :

- **Tumeurs RE-** : ***l'utilité de la chimiothérapie adjuvante est parfaitement démontrée*** pour ces tumeurs hormonorésistantes, même à un âge avancé, mais le rapport bénéfice-risque dépend de l'espérance de vie qui doit être estimée (> 4-5 ans pour dépasser le pic d'incidence de récidive de ces phénotypes).
- **Tumeurs RE+** : ***l'hormonothérapie seule reste la référence du traitement systémique adjuvant***. Pour les tumeurs présentant certains facteurs pronostiques défavorables, la chimiothérapie peut être discutée en option, mais cette décision doit être justifiée et soumise à RCP formulée en connaissance d'un avis spécifique gériatrique, car même l'essai de grande taille ASTER 70s, avec signature génomique robuste, n'a pas permis d'identifier les patientes avec tumeurs agressives qui tireraient un bénéfice de la chimiothérapie, limitant également l'intérêt des signatures à cet âge. Concernant l'utilisation d'un inhibiteur de cyclines 4/6, moins de 3% des patientes incluses dans l'essai monarchE étaient plus âgées que 75 ans, limitant toute conclusion sur l'indication de la combinaison d'une hormonothérapie à l'abemaciclib en adjuvant pour cette population, tout particulièrement en regard de sa tolérance.

- en cas de statut HER2 positif, la chimiothérapie adjuvante doit être complétée systématiquement d'un traitement par du trastuzumab sur 1 an.

- L'algorithme spécifique au sujet âgé Age Gap Decision Tool - Home peut être utile pour apprécier l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante.

- Le risque d'effets secondaires graves (grade 3-5) sous chimiothérapie adjuvante peut être approché par une évaluation gériatrique ou par l'utilisation d'outil de prédiction de la toxicité

de la chimiothérapie comme le score CARG-BC. **Le facteur déterminant le plus important est la durée du traitement, avec un seuil de 3 mois**.

- La chimiothérapie adjuvante doit être accompagnée d'une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile dès un risque de 10% compte tenu des conséquences plus graves chez le sujet âgé d'une telle complication.

- Schémas

- **Les schémas standards les mieux documentés/validés** sont : 4 cycles d'anthracyclines type **AC** ou 4 cycles de taxotère cyclophosphamide (**TC**).
- Par assimilation au schéma 4 TC et à sa durée, mais **sans niveau de preuve élevée**, le schéma 12 séances de **paclitaxel hebdomadaire** est considéré comme une option. Il faut cependant souligner le risque double de neuropathie grade 3-4 aux taxanes après 65 ans (28% vs 14%).
- Les schémas séquentiels (anthracyclines puis taxanes) n'ont pas été documentés dans la population âgée. **Ils ne peuvent pas être considérés comme des standards** et dépassent le seuil des 3 mois de traitement déterminants pour le risque de survenue de complications graves.

Radiothérapie adjuvante

- Les schémas hypofractionnés sont recommandés.
- Son omission dans les petites tumeurs de très bon pronostic sans envahissement ganglionnaire après traitement conservateur peut être envisagée en confrontation à l'espérance de vie, idéalement dans le cadre d'essais cliniques ou après une explication claire à la patiente sur le risque de récidive, et seulement si une hormonothérapie adjuvante est délivrée.

Stratégie néoadjuvante

Chimiothérapie néoadjuvante

- Pas d'indication de chimiothérapie néoadjuvante en cas de cancer RH+ HER2- sauf formes inflammatoires
- Indication théorique de chimiothérapie néoadjuvante en cas de cancer du sein triple négatif ou HER2+ mais décision à adapter au rapport bénéfice-risque et aux conditions gériatriques (comorbidités, autonomie, etc.). En standard, en cas de G8 ≤ 14 (présence de fragilité), le schéma sera adapté avec une durée limitée à 3 mois (ou 12 semaines) de traitement. Le schéma KN522 n'a pas été étudié sur la population âgée. Le pembrolizumab peut être considéré avec une chimiothérapie plus adaptée (docetaxel + cyclophosphamide x 4 ou carboplatine/paclitaxel hebdomadaire x 12) sur une durée de 3 mois.

Hormonothérapie néoadjuvante

- est une option tout à fait possible en cas de cancer RH+ HER2- à des fins de conservation ou de préparation à la chirurgie

CAT (adjuvant et métastatique)

1. G8 (par l'oncologue) en dépistage de fragilité
- Recommandé à partir de 70 ans, en cas de tumeur localisée
- Systématique à partir de 75 ans
- A toute prise en charge initiale (premier diagnostic) et lors d'une modification importante du statut tumoral après un contrôle prolongé (première rechute ou évolution)
2. Evaluation gériatrique systématique si G8 ≤ 14
3. RCP en connaissance de l'évaluation gériatrique (G8 ± évaluation détaillée si G8 ≤ 14)
SCORE G8 ONCODAGE

Un score G8 ≤ 14 révèle un risque de vulnérabilité ou de fragilité gériatrique devant conduire à une évaluation gériatrique détaillée

	Items	Score
A	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
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	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
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	**0 – 17**

Figure 28 : Echelle de score G8

Cancer du sein pendant la grossesse

Se référer au Référentiel National Cancer et Grossesse https://cancer-grossesse.aphp.fr/

Pour demander un avis : http://cancer-grossesse.aphp.fr/fiches-de-recueil-dinformations/demander-un-avis/

Pour la radiothérapie : se référer au référentiel RECORAD (2021) (169).

Ganglion sentinelle isotopique et TEP FDG possibles (de préférence TEP-IRM).

Formes histologiques rares

Cancers Lobulaires infiltrants

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (201,202)

Voir détail en cliquant sur le lien ci-dessous
Annexe 5 : Ce qu'il faut retenir à propos des Carcinomes LOBULAIRES infiltrants

Formes rares de carcinomes papillaires

• **Les carcinomes papillaires encapsulés et les carcinomes papillaires solides de grade nucléaire faible et modéré sans composante infiltrante associée ont un pronostic favorable et sont gradés pTis (DCIS) (OMS 2019).** La positivité des RH est utile à des fins diagnostiques et n'est pas théranostique.

- Une composante infiltrante peut être associée ; elle doit être recherchée, mesurée, gradée et phénotypée.
- Carcinome papillaire encapsulé : tumeur papillaire comportant des axes fins bordés par des cellules carcinomateuses de grade nucléaire faible ou modéré et limitée par une capsule fibreuse
- Carcinome papillaire solide : tumeur constituée par des nodules bien limités, contigus contenant des axes fibrovasculaires fins et une prolifération carcinomateuse monotones, de grade nucléaire faible à modéré.
- Carcinome papillaire encapsulé de haut grade nucléaire, triple-négatives ou HER2 positives : ces tumeurs sont exceptionnelles et leur statut in situ ou infiltrant reste encore discuté dans la littérature y compris dans la classification OMS 2026 et doivent être présentés et discutés par le groupe SEINPATH.
- Carcinome papillaire infiltrant : carcinome infiltrant comportant des tubes et des kystes infiltrants contenant des formations papillaires

Autres formes histologiques rares
Prise en charge des formes rares

1. Relecture des lames pour affirmer le diagnostic de formes rares en particulier si l'histologie a un impact décisionnel majeur. Biomarqueurs spécifiques à réaliser selon nécessité.
Les cas peuvent être présentés au groupe Sein PATH (cf ANNEXE 6 : Groupe Sein Path*) et en particulier en cas de suspiscion de sarcome, la relecture est vivement recommandée dans le réseau SEINPATH.*
2. Discussion RCP obligatoire des cas de forme rares avant prise en charge thérapeutique
3. Concernant la radiothérapie : les indications sont les mêmes que pour les tumeurs classiques.

Préambule

La caractérisation des tumeurs rares autres que les tumeurs papillaires doit comprendre une description morphologique précise, éventuellement associée à une évaluation immuno-histochimique. L'utilisation de biomarqueurs moléculaires est une aide au diagnostic, des translocations spécifiques étant associées à certaines formes.

Toujours penser à éliminer une tumeur non épithéliale (leucémies et lymphomes malins non hodgkiniens, mélanome, sarcomes) ou une métastase devant une forme particulière de tumeur triple-négative sans composante in situ et, si contexte clinique particulier (lésions multiples bien limitées, cancer extra-mammaire évolutif, tableau métastatique, absence de carcinome in situ sur la biopsie). Dans cette optique une immunohistochimie peut être réalisée afin d'affirmer la nature épithéliale de la lésion, l'origine mammaire de la lésion et si besoin, éliminer une origine extra-mammaire (voir chapitre Anatomopathologie , partie Prise en charge des biopsies).

Formes rares de carcinome infiltrant triple négatif non de haut grade

Les sous-types histologiques spéciaux de bon pronostic et de bas grade seront évoqués devant une morphologie évocatrice et, de manière générale, devant tout carcinome triple négatif de grade EE bas (1-2) et/ou avec Ki67 peu élevé.

- Carcinome adénoïde kystique (CAK) de forme classique
- Carcinome sécrétoire
- Carcinome à cellules hautes et à polarité inversé
- Carcinome muco-épidermoïde de bas grade
- Carcinome métaplasique de bas grade (carcinome adénosquameux de bas grade et carcinome métaplasique fibromatose-like)
- Cystadénocarcinome mucineux de bas grade

Le carcinome de type non spécifique (CI-TNS) avec aspect médullaire (OMS 2019), tumeur triple négative de haut grade, est la nouvelle 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 de type non spécifique riches en lymphocytes.

Formes rares de carcinomes infiltrants souvent triple négatif et de pronostic moins favorable

- Carcinome métaplasique à cellules fusiformes ou épidermoïdes.
- Carcinome apocrine
- Carcinome à cellules acineuses
-

Voir détail en cliquant sur le lien ci-dessous
Annexe 3 : Formes rares de carcinomes infiltrants du sein

Sarcomes (dont les angiosarcomes)

Devant toute tumeur maligne d'allure mésenchymateuse du sein toujours penser à éliminer un carcinome métaplasique ou une tumeur phyllode maligne; un échantillonnage plus important sur pièce opératoire sera parfois nécessaire, le diagnostic sur microbiopsie étant difficile. L'analyse moléculaire peut contribuer à sa classification.
Concernant les angiosarcomes, il s'agit d'angiosarcomes primitifs ou secondaires (après radiothérapie ou mastectomie survenant sur un lymphoedeme chronique). Les angiosarcomes secondaires ont la particularité de présenter une amplification *MYC* en FISH dans quasiment tous les cas

Voir détail en cliquant sur le lien ci-dessous
Annexe 3 : Formes rares de carcinomes infiltrants du sein

Carcinomes infiltrants de forme particulières triple négatif et de bas grade :

Lorsqu'une de ces formes particulières est formellement identifiée après relecture, une chirurgie première est recommandée. Le recours à une CTA doit être discuté au cas par cas lors de la RCP (Avis d'experts).

- Carcinome adénoïdes kystiques de forme classique : pas de chimiothérapie adjuvante
- Carcinome sécrétoire : pas de chimiothérapie adjuvante
- Carcinome métaplasique de type adénosquameux de bas grade : pas de chimiothérapie

adjuvante

- Carcinome à cellules hautes et à polarité inversée : pas de chimiothérapie adjuvante.

Carcinome infiltrant NST avec aspect médullaire:

Indication de chimiothérapie à réaliser selon les standards en vigueur des carcinomes infiltrants de type non spécifique riches en TILs

Tumeurs de mauvais pronostic de formes particulières :

- Carcinome métaplasiques à cellules fusiformes ou épidermoïdes :chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante en privilégiant les schémas 8 cycles et dose-dense
- Carcinome neuro-endocrine à petites cellules, entité rarissime dans le sein : eliminer la possiblité d'une métastase intra-mammaire d'un carcinome neuroendocrine pulmonaire ou digestif ou gynecologique.
- Carcinomes de type non spécifique ou d'autres types avec différenciation neuro-endocrine : chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante

Pas de preuve à ce jour du bénéfice de l'ajout d'autres médicaments ou de schémas alternatifs.

Formes rares de carcinomes papillaires

- Carcinome papillaire encapsulé ou solide de grade nucléaire faible ou modéré sans composante infiltrante : pas de chimiothérapie
- Carcinome papillaire encapsulé ou solide de grade nucléaire faible ou modéré avec composante infiltrante : indication standard de chimiothérapie prenant en compte la taille de la composante infiltrante
- Carcinome papillaire solide de haut grade nucléaire : indication standard de chimiothérapie <u>prenant en compte la taille du carcinome infiltrant ?</u>

FORMES LOCALEMENT AVANCEES

Présentation N3 initiale

Définition : rappel classification :

N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b : Envahissement des **ganglions mammaires internes homolatéraux** suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c : Envahissement des **ganglions sus-claviculaires homolatéraux**

La prise en charge s'organise schématiquement de la manière suivante :

1. Traitement médical néoadjuvant si le diagnostic est posé lors du bilan initial

2. Discussion en RCP pour définir la stratégie si le diagnostic est posé en post opératoire. Vérifier qu'un bilan d'extension a bien été réalisé en préopératoire, à compléter si besoin.

3. Les curages du 3eme étage, sus-claviculaire et mammaire interne : pas de preuve d'intérêt, chirurgie à discuter au cas par cas, on privilégiera la RT++ (une évaluation d'imagerie de la réponse des adénopathies non axillaires peut alors être considérée pour statuer sur le statut pCR - accord d'experts)

Cancer du sein inflammatoire

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (203,204)

Définition et diagnostic
Survenue rapide (moins de 6 mois) de signes inflammatoires mammaires d'au moins 1/3 du sein
- induration localisée ou généralisée du sein
- érythème et œdème ('peau d'orange')
- masse palpable ou non

Classification AJCC: T4d - stade IIIB-IIIC

Bilan diagnostique et d'extension :

- Mammographie/échographie
- Photographies initiales dans le dossier
- IRM mammaire
- Biopsie mammaire guidée par l'imagerie (cf. prélèvements)
- Biologie/Ca15-3
- TEP TDM au FDG

Optionnel

- Biopsie cutanée

Prise en charge thérapeutique

- Chimiothérapie néoadjuvante : 4 cycles d'anthracyclines (ACdd ou EC) – 4 cycles de taxanes +/- Trastuzumab (non concomitant avec anthracyclines)
- Monitoring de la réponse : clinique (/6 à 9 semaines) et imagerie en fin de traitement
- Mastectomie totale + curage niveau I et II sans RMI
- Radiothérapie locorégionale (paroi, niveaux II-IV, IP, CMI+/- niveau I selon l'atteinte initiale) en s'assurant d'une bonne couverture de dose à la peau
- Hormonothérapie si RH+ (cf. cancer du sein non-inflammatoire)

SOINS DE SUPPORT

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (205–212)

Prévention des effets secondaires de la chimiothérapie

Prévention de l'alopécie et de la toxicité phanérienne:

Pour rappel, des études observationnelles ont fait état de taux de 3-5% d'alopécie définitive, partielle ou totale, après le traitement par docétaxel. Une étude de cohorte a mis en évidence une réduction nette du taux d'alopécie résiduelle par l'utilisation systématique d'un casque réfrigérant pendant les perfusions de docétaxel

En pratique, dans la mesure du possible :

1. Proposer systématiquement un casque réfrigérant avant C1 de EC100/AC60 (mais effet très limité, retarde éventuellement partiellement la chute)

2. Pendant le docétaxel et le paclitaxel :

- Proposer systématiquement le casque réfrigérant pendant toutes les injections, y compris en cas d'alopécie déjà installée.
- Proposer la protection des mains et pieds par gants et chaussons réfrigérés

Autres précautions spécifiques au docétaxel

Des cas rares mais ponctuellement létaux de colite au docétaxel ont été rapportés. Il est à noter quelques cas ont aussi été rapportés aussi avec le paclitaxel. Une attention particulière pourra être portée sur :

1. Les antécédents digestifs (Crohn, RCH, diverticulite, etc.)
2. Le risque infectieux sous-jacent. **Indication systématique de GCSF**.
3. L'information apportée à la patiente

Nausées et Vomissements

La prévention des nausées-vomissements dépend du risque émétisant de chaque molécule. En fonction du risque, la prophylaxie antiémétique suit les recommandations de l'AFSOS : https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/

Facteurs de croissance

Il est recommandé de suivre les recommandations AFSOS, ESMO et ASCO. L'utilisation des biosimilaires est fortement recommandée.

GCSF

EC100/ AC60 / Docétaxel : GCSF systématique en prévention primaire est une option

Lorsque le paclitaxel hebdomadaire standard est administré, NE PAS donner du GCSF en systématique en prévention primaire SAUF SI le patient présente des comorbidités particulières (dont âge > 70 ans).
En prévention secondaire, après neutropénie grade IV fébrile, le GCSF doit être administré en systématique en première intention avant la baisse de dose du paclitaxel.
Lorsque la chimiothérapie dose-dense est associée au docétaxel, donner du GCSF en systématique en prévention primaire.
A la phase avancée le GCSF est indiqué pour un risque de neutropénie fébrile > 20%, et en fonction des comorbidités individuelles (âge, pathologies associées, toxicités antérieures…).
Concernant le choix du GCSF, il n'y a pas d'argument de supériorité pour un type de GCSF en particulier. Les modalités pratiques soutenues par l'ESMO sont de commencer à 24-72h de la dernière chimiothérapie pour une durée maximale recommandée de 7 jours.

EPO

En condition adjuvante/néoadjuvante :

1. Eviter au maximum sauf cas exceptionnel l'administration d'EPO
2. En cas d'anémie < 10 g/dL : effectuer un bilan martial et envisager après discussion le Fer injectable. La HAS recommande la ferritinémie seule, les autres marqueurs (coefficient de saturation, Fer sérique et transferrine) sont à envisager seulement en seconde intention ou dans un contexte inflammatoire avéré.

A la phase avancée :
Dans le cas d'une anémie avec Hb < 10 g/dL non corrigeable par fer et administration de vitamines B9/B12 (si déficits), un traitement par erythropoïétine peut être envisagé après discussion selon la situation clinique. Il est recommandé de vérifier préalablement une carence martiale par le dosage du coefficient de saturation. L'objectif est de gagner 1 g/dL d'Hb en 4 semaines et de ne pas dépasser 12g/100 ml. Il n'y a aucun argument pour choisir une EPO en particulier

Santé osseuse

Afin d'améliorer les raideurs et les douleurs tout en permettant de limiter la prise de poids, les recommandations de la Société Française de Rhumatologie 2019 (213) sont synthétisées dans la figure ci-après.

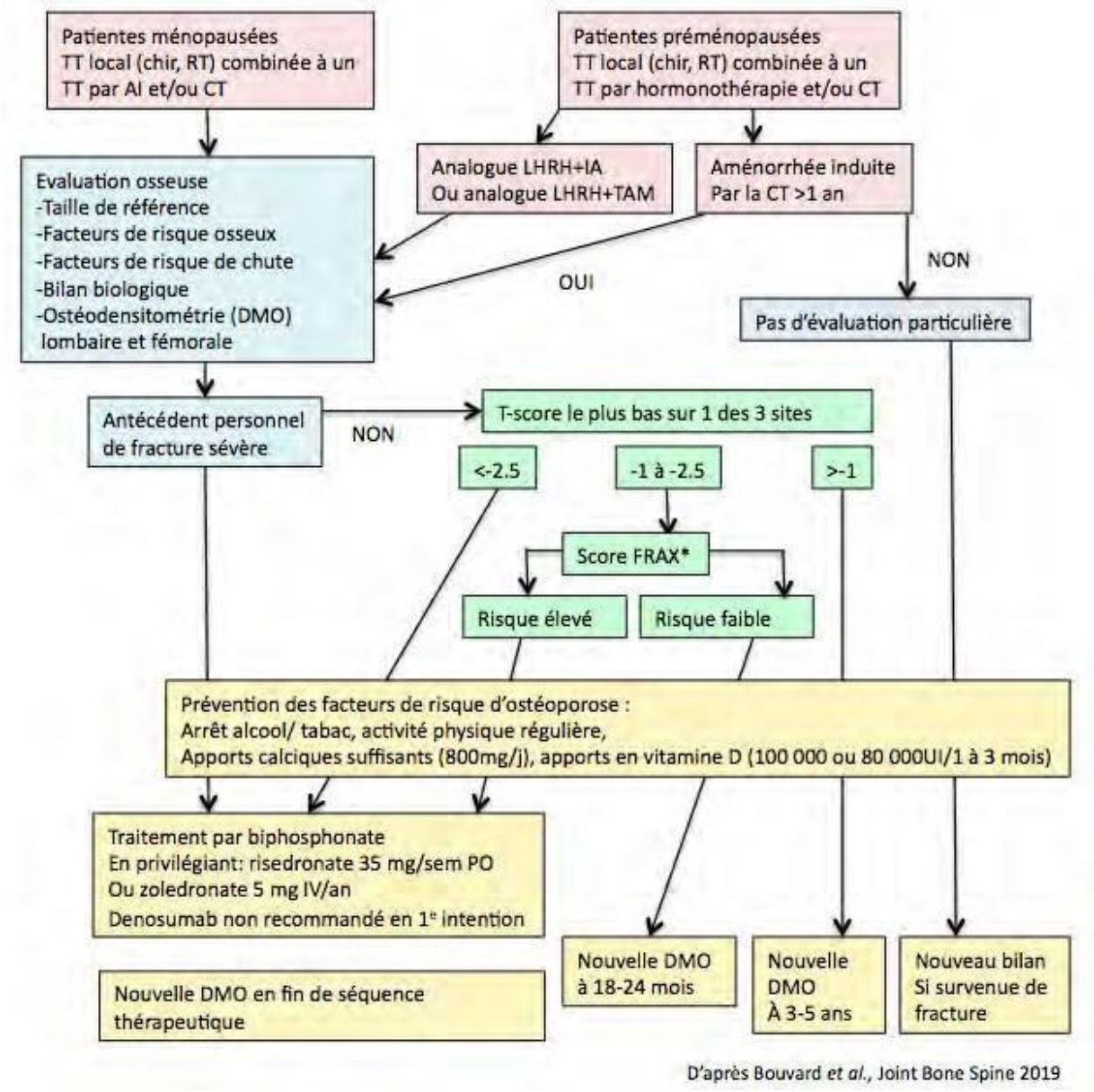


Figure 29 : Recommandations de la Société Française de Rhumatologie

*Le score FRAX est calculable sur : https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr

Prise en charge des effets indésirables de l'hormonothérapie

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (214–220)

Douleurs

L'hormonothérapie par inhibiteurs de l'aromatase provoquent des effets secondaires, notamment des douleurs articulaires et musculaires chez 20 à 50% des patientes selon les études. Ces symptômes articulaires (raideur, douleur) peuvent altérer la qualité de vie et poser des problèmes d'observance susceptible de diminuer leur survie, d'autant plus que les durées de traitement ont tendance à s'allonger au-delà de 5 ans.

Les propositions de prise en charge thérapeutique sont les suivantes :

1. **Switch de l'hormonothérapie car la tolérance peut varier d'une molécule à l'autre.**

2. **Approches non médicamenteuses telles que:**

- Activité physique et sportive, comme le yoga (219,221),
- L'acupuncture (222)
- Méditation de pleine conscience (220)
- Prise en charge psychologique

Enfin, l'éducation thérapeutique a toute sa place dans la prise en charge des douleurs musculo-articulaires induites par l'hormonothérapie (223).

3. **Les thérapeutiques médicamenteuses**

- On s'orientera surtout vers des applications topiques d'AINS locaux ou des antalgiques de palier I. On peut également proposer un traitement par duloxetine 30mg/jour pendant 1 semaine suivi par 60 mg/jour pendant 11 semaines (224).
- La prise d'opioïdes (faibles ou forts) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique et pourrait même être considérée comme un mésusage, délétère au long cours.
- Concernant le cannabis à usage médical, l'expérimentation nationale de l'ANSM a pris fin le 31 décembre 2024 à l'issue de 3 ans, sans généralisation de la prescription, il n'est donc pas disponible en France à ce jour.
- La prise de CBD en automédication (disponible dans les pharmacies ou magasins spécialisés) est non recommandée en raison du risque d'interactions médicamenteuses avec de nombreux traitements anti-cancéreux. Le CBD peut en effet inhiber l'effet de ces derniers.

En cas de doute, Il est indispensable de se référer au pharmacien du centre pour une consultation de conciliation médicamenteuse

Sécheresse vulvo-vaginale

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (205,225–232)

Rechercher et prendre en charge les **complications associées**	**Troubles de la flore vaginale** (vaginose, mycose) ou **infections urinaires à répétition**	Prélèvement vaginal bactériologique ou ECBU si doute diagnostique
		Traitement anti-infectieux adapté +/- traitement d'entretien
	Baisse du tonus périnéal et incontinence urinaire d'effort	Rééducation périnéale
		Prise en charge chirurgicale si nécessaire
	Vaginisme	Kiné de relaxation périnéale +/- consultation avec un oncosexologue/sexothérapeute (233)
Traiter la sécheresse vulvo-vaginale	Soins locaux non hormonaux	Utilisation d'un **lubrifiant** pour les rapports sexuels
		Application régulière d'une **hydratation vulvaire et/ou vaginale** non hormonale (205); par exemple huile de coco, acide hyaluronique en crème et/ou ovules minimum 2-3 fois par semaine voire quotidiennement, au long cours
	Traitement local hormonal	Les données sont en faveur de peu de modification des dosages hormonaux lors de l'utilisation d'œstrogènes locaux (228,234), sans impact sur le risque de récidive (229–231,235), sauf dans certaines études sous IA (225). **Option** après échec des soins locaux non hormonaux et après accord de l'oncologue à la dose minimale efficace Par exemple : Promestriène ovule et/ou crème 1 à 2 fois /semaine <u>A utiliser avec prudence en cas d'hormonothérapie par IA</u> du fait d'une possible augmentation du risque de récidive. Cette augmentation n'est pas retrouvée sous Tamoxifène, ni si RH-
	Autres traitements	Aucun bénéfice clairement démontré n'a été retrouvé pour l'utilisation du laser ou d'autres thérapies physiques (ex : radiofréquence, photobiomodulation, lipofilling) et ne sont donc

		pas conseillés. Adresser en consultation spécialisée pour en évaluer l'indication.

Tableau 27 : prise en charge de la sècheresse vaginale

Bouffées de chaleurs

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (216,236–251)

Hygiène de vie	Favoriser/prescrire une **activité physique régulière**, qui aidera à préserver le sommeil souvent altéré par les bouffées de chaleur	
	Alimentation équilibrée, si surpoids proposer une consultation avec une diététicienne ou un nutritionniste (241).	
Mesures psychologiques	**Lutter contre le stress**	Proposer la participation à un atelier "bien-être" (relaxation, yoga, Mindfulness…), thérapie cognitivo-comportementale (5)
		Dépister et traiter un éventuel trouble anxiodépressif
	Proposer un accompagnement psychologique si besoin	
Médecines complémentaires ou non conventionnelles	L'**hypnose** (238)	
	L'**acupuncture** (147) Thérapies cognitivo comportementales	
Compléments alimentaires	Il convient de vérifier l'absence de phytoœstrogènes dans leur composition, car ils sont alors contre-indiqués. Plusieurs spécialités sont proposées	
	Le Serelys, non évalué après cancer du sein, présente une efficacité très modérée (252)	
Traitements médicamenteux	**Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS) et inhibiteurs spécifiques de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ont montré une efficacité sur la réduction des bouffées de chaleur. Il existe une interaction avec le Tamoxifène.** On préfèrera l'utilisation par exemple de la Venlafaxine 37.5 mg/j (jusqu'à 150mg/j) (253)	
	L'abufène est le seul produit non hormonal qui a l'AMM dans l'indication traitement des bouffées de chaleur (déremboursé en raison d'une efficacité insuffisante)	
	La gabapentine 300 mg x 3/j (254), l'oxybutinine 2.5mg x 2/j (242) peuvent être proposées mais rarement en première intention en raison de leurs effets secondaires	
	Les traitements ciblant les récepteurs de la neurokinine ont montré une efficacité dans des études phase III (243,250). Une AMM européenne a été obtenue pour les femmes ménopausées pour le Fezolinetant et est en attente pour l'Elinzanetant (255). La commercialisation n'est pas encore	

	disponible en France. Des études de phase III chez les femmes avec ATCD de cancer du sein sont attendues.
Réévaluation de l'hormonothérapie	En dernière intention, évaluation oncologique avec éventuelle proposition de modifier l'hormonothérapie si possible, dans l'objectif de favoriser l'observance du traitement

Tableau 28 : Prise en charge des bouffées de chaleur

Complications gynécologiques sous tamoxifène

Avant le traitement	**Informer** les patientes de l'augmentation modérée du risque de pathologie endométriale bénigne ou maligne	
	Education thérapeutique : apprendre aux patientes l'importance de **consulter rapidement en cas de métrorragies**	
	Nécessité d'une contraception efficace en raison du risque tératogène, même en l'absence de règles	
	Echographie pelvienne de référence	
Pendant le traitement	**Examen gynécologique annuel**	
	Échographie pelvienne si symptômes (non indiqué à titre systématique)	
	Consultation rapide en cas de métrorragies	**Examen gynécologique**
		Echographie pelvienne
		+/- Hystéroscopie diagnostique
	Rassurer en cas de **kystes ovariens**	Souvent bénins, induits par le Tamoxifène
		Surveillance échographique des kystes liquidiens purs seulement si taille > 30 mm
		Utilisation transitoire possible d'un agoniste LHRH , si kystes persistants et symptomatiques
	Contraception efficace nécessaire en raison du risque tératogène	cf tableau "contraception", **même en l'absence de règles**
	Cycles menstruels réguliers ou irréguliers, spanioménorrhée ou aménorrhée	Un saignement peut être un retour de règles mais nécessite des explorations (cf "métrorragies")
	Rassurer sur la fréquente augmentation des **pertes blanches vaginales**	Prélèvement vaginal bactériologique avec recherche de Chlamydiae trachomatis en cas de symptômes associés pour éliminer une cause infectieuse associée

	Possibilité de **sécheresse vaginale**	cf tableau "sécheresse vaginale"
	Possibilité de **bouffées de chaleur**	cf tableau "bouffées de chaleur”

Tableau 29 : Complications gynécologiques sous tamoxifène

Nutrition

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (256).

Il est indispensable d'évaluer l'état nutritionnel du patient tout au long du parcours de soins.

Cela passe par une **pesée systématique à chaque visite** notée dans le DMI, le calcul de l'IMC et l'**évaluation systématique des ingesta** (*PPS 1 SFNCM*).
Il est important de dépister la dénutrition dès le moment de diagnostic, selon les critères de ESPEN[1]. - En cas de risque de dénutrition ou de dénutrition modérée/sévère, faire appel au service de Diététique/Nutrition pour une prise en charge spécialisée.

Le gain de poids après le diagnostic ne conduit pas nécessairement à l'obésité et à ses conséquences, mais tout impact sur le pronostic du cancer, sur la santé, sur l'image de soi ou sur la qualité de vie est un résultat indésirable.

Pendant les traitements, il est recommandé d'**éviter la prise de poids pour les patientes de poids normal ou en excès de poids.** Il est cependant inapproprié de faire perdre du poids aux patientes présentant une surcharge pondérale **pendant la période de chimiothérapie.** **https://www.cancer.fr/personnes-malades/parcours-de-soins/effets-indesirables/nutrition** .

Cela passe par une alimentation équilibrée et variée privilégiant les aliments à faible densité calorique et les aliments riches en fibres par exemple. L'activité physique adaptée doit être initiée ou maintenue de manière régulière, même à faible intensité.

La période de post-chimiothérapie peut être associée à une modification de la composition corporelle, avec une augmentation de la masse grasse et une perte de la masse musculaire, également connue sous le nom d'obésité sarcopénique. L'obésité sarcopénique doit être diagnostiquée et traitée (*ESPEN*).

A l'inverse, certains traitements, en particulier la chimiothérapie, peuvent provoquer des effets indésirables digestifs à type de perte d'appétit, nausées, vomissements, altération du goût et de l'odorat ou troubles du transit, responsables d'une **diminution des ingesta et par conséquence d'une perte de poids focalisée sur la masse musculaire.** Ce phénomène peut conduire à un véritable état de dénutrition, délétère pour les patientes en raison d'une augmentation de la toxicité des traitements et/ou du risque de complication post-opératoire. **La dénutrition doit être systématiquement dépistée et traitée** *(SFNCM)*.

La surveillance du poids par la patiente elle-même est donc indispensable et en cas de perte pondérale, il lui revient alors de prévenir son médecin référent.
Un IMC normal ou élevé n'exclut pas la possibilité d'une dénutrition.

Il conviendra alors d'optimiser les traitements symptomatiques d'une part, mais également de proposer des stratégies nutritionnelles adaptées au statut nutritionnel de la patiente.
Des conseils diététiques personnalisés délivrés par une diététicienne nutritionniste, accompagnés ou non de compléments nutritionnels oraux, peuvent être nécessaires. Dans certains cas le recours à la nutrition artificielle est indispensable *(SNFCM)*.

Enfin, la prise de compléments alimentaires n'est pas recommandée que ce soit pendant ou après les traitements, tout comme la pratique d'un jeûne thérapeutique ou de tout régime restrictif.

Activité physique adaptée (APA) et lutte contre la sédentarité

Définitions

L'activité physique (AP) est définie comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos ». Elle peut être classée en quatre principaux domaines : l'activité physique liée aux déplacements actifs (marche, vélo, montée des escaliers...), aux activités domestiques (travaux de bricolage, ménage...), aux activités professionnelles et aux loisirs (jardinage, gymnastique individuelle, activités sportives...). Chaque séance se caractérise par son intensité, sa durée, sa fréquence. Les fonctions physiologiques sollicitées peuvent être à prédominance cardio-circulatoire, musculaire ou la souplesse et l'équilibre.
Les activités physiques adaptées (APA) regroupent l'ensemble des activités physiques et sportives adaptées aux capacités des personnes atteintes de maladie chronique ou de handicap.

La sédentarité (ou comportement sédentaire) est définie comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET[2]. Elle correspond au temps passé assis ou allongé entre le lever et le coucher.
Elle est à distinguer de l'inactivité physique qui se caractérise par un niveau insuffisant d'AP régulière de l'individu qui n'atteint pas le seuil d'AP d'endurance aérobie recommandé pour la santé par l'OMS. Le comportement sédentaire est un

[2] *MET : metabolic equivalent of task*

déterminant majeur de l’état de santé et agit aussi sur le statut pondéral et sur le bien être psychologique.

Intensité Faible	Intensité moyenne	Intensité forte
1,6 à 2,9 MET/h	3 à 6 MET/h	6 à 9 MET/h
Emploi de bureau - Transport - Loisirs artistiques - Promener son chien	Emploi : agent d'entretien, Jardinier, employé de magasin ou d'usine, barman, coiffeur, cuisinier, bâtiment Activité physique : - Marche à allure modérée, - Nage, - Tennis en double, - Golf, - Bicyclette	Emploi : port d'objets lourds Activité physique : - Montée rapide d'escaliers, - Course à pied à 8 km/h - Cyclisme à 20 km/h - Ski de fond - Pompes répétées
Conversation normale Pas d'essoufflement	FC de 55 à 70 % de la FC max Conversation possible Léger essoufflement Transpiration modérée	FC de 70-90 % de la FC max Conversation difficile Essoufflement important Transpiration forte

Tableau 30 : Exemples de sports en fonction de leur degré d'intensité

Les bénéfices de l'APA et de la réduction du temps passé à des activités sédentaires

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (90,257–273)

MORBIDITE

● Amélioration des capacités physiques : amélioration des capacités cardio-respiratoires évaluées par la VO2 max ou le pic de consommation en oxygène ; amélioration des performances de force musculaire.

● Amélioration de la composition corporelle (réduction de la masse grasse, du poids corporel et de l'indice de masse corporelle, et maintien voire augmentation de la masse musculaire).

● Diminution de l'insulino-résistance (réduction de l'IGF1), stimulation de l'immunité par un accroissement de l'activité NK et de la prolifération T lymphocytaire.

● Amélioration de la qualité de vie globale associée à une réduction de la fatigue d'environ 40 % (seul traitement ayant montré un bénéfice sur ce symptôme) ; impact positif sur l'estime de soi ; réduction d'un syndrome dépressif ; réduction du syndrome douloureux en particulier les arthralgies sous hormonothérapie.

● Réduction des effets indésirables des traitements : réduction des complications péri-opératoires, prévention de la perte osseuse et de l'atteinte musculaire sous hormonothérapie, réduction de la cardiotoxicité et de la neurotoxicité (neuropathie

et trouble cognitif) chimio-induites.

MORTALITE

● Augmentation de la survie avec une réduction de 40% de la mortalité globale et du risque de récidive. L'effet positif apparaît plus marqué avec des quantités d'APA élevées mais reste significatif dès 5 MET.h/semaine.

● En parallèle, diminuer le temps passé à des activités sédentaires réduit la mortalité toutes causes confondues, la mortalité cardiovasculaire, réduit le risque de diabète de type II, le risque de maladie cardiovasculaire et le risque de cancer de l'endomètre.

Recommandations

L'INCa a préconisé l'intégration de l'AP dans le panier de soins oncologiques de support, selon l'instruction N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer. La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 introduit la notion de **prescription médicale d'AP adaptée** à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection longue durée (ALD), et notamment de cancer.

La recommandation est celle **d'une pratique d'AP mixte** (développement des capacités cardio- respiratoires et renforcement musculaire), comportant des exercices **d'intensité modérée ou élevée** avec une quantité hebdomadaire proche de celle recommandée en prévention primaire pour la population générale **: 30 min par jour d'AP au moins 5 jours par semaine (12 à 15 MET.heure/semaine).**

Les professionnels de cancérologie ont pour mission l'information et la sensibilisation à l'AP auprès des patients, encourageant leur engagement. Pour chaque patient, la mise en place d'une pratique régulière d'AP sera personnalisée en fonction de ses capacités, de ses souhaits, et de l'offre disponible dans son périmètre de vie.

Il est nécessaire de tenir compte des contre-indications et des situations cliniques particulières (site INCa), notamment le lymphœdème qui nécessite une adaptation de la prescription d'exercices physiques.

Enfin, il est recommandé de **lutter contre les comportements de sédentarité en favorisant une activité physique de tout niveau d'intensité y compris de faible intensité**, (marcher quelques minutes toutes les 2 heures, passer moins de 8 heures/jour en position assise ou allongée (en dehors de la nuit et des repas), adapter l'environnement de travail etc).

Soutien psycho-oncologique

Une étude rétrospective sur 1569 patients atteints de cancer mammaire portant sur les besoins perçus dans la première année suivant le diagnostic ont fait émerger le soutien psycho-oncologique/psychiatrique comme prioritaire parmi les différentes offres de soins de support (274) . Il est important d'évaluer les patients avec un outil dédié (échelle de détresse DT ou HADS) et pour ceux ayant un score plus de 7 sur un de deux items, de proposer une consultation psycho-oncologique. L'évaluation visuelle analogique de détresse peut aussi être employée (275,276).
Selon les recommandations de l'AFSOS (277) une consultation doit être proposé systématiquement pour les patients suivants indépendamment du score HADS.

Cela doit être proposé **en systématique** pour les patients suivants :

1. Présence de troubles du comportement (auto- ou hétéro-agressivité, agitation psychomotrice…), de propos délirants, d'une désorientation
2. Présence d'un trouble de la personnalité constituant une entrave à la prise en charge
3. ATCD de psychose, trouble bipolaire ou conduite suicidaire ou d'hospitalisation psychiatrique et traitement neuroleptique ou thymorégulateur
4. Evaluation et prise en charge d'un risque suicidaire : idées, propos ou comportements, a fortiori si projet suicidaire
5. Demande d'euthanasie
6. Etat délirant, agitation, agressivité (s'il ne s'agit pas d'une confusion)
7. Refus de soins
8. Toute situation familiale pouvant faire craindre un impact sur des personnes vulnérables (enfants à charge, proches handicapés ou âgés…)

Cela peut être aussi indiqué dans les cas suivants :

1. Symptômes anxieux
2. Symptômes dépressifs
3. Trouble du contact, mutisme, repli
4. Toute demande d'un patient ou d'un proche

Evaluation du risque thrombotique :

Il est important d'évaluer le risque thrombotique dès le diagnostic, en prenant en compte les facteurs de risque relatifs au patient (antécédents thrombotiques personnels ou familiaux, facteurs de risque vasculaire), relatifs à la maladie (histologie, stade avancé et relatifs au traitement (traitement hormonal, anthracyclines, cathéter central) (278,279). Les outils de calcul de risque comme COMPASS-CAT (280) servent comme une boussole à la décision de mise en place de prévention antithrombotique. La discussion avec la patiente sur le risque

thrombotique et hémorragique et sur sa préférence est indispensable. Les modalités du traitement de la maladie thromboembolique veineuse sont détaillées dans les recommandations de l'AFSOS (AFSOS Maladie thromboembolique).

Fertilité

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (281–287)

A l'heure actuelle il n'y a pas de marqueur validé pour prédire la fertilité après traitement d'un cancer.
Les données disponibles concernent le plus souvent le **risque d'aménorrhée**, qui n'est pas le reflet de la réserve ovarienne. Le risque d'insuffisance ovarienne après traitement du cancer est estimé en prenant en compte des paramètres liés d'une part **à la patiente** et d'autre part **aux traitements envisagés**.
Cadre légal: « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée peut bénéficier du recueil ou du prélèvement et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité ou en vue du rétablissement d'une fonction hormonale. »
Loi de bioéthique de 2004 et de l'Article L2141-11 du code de la santé publique modifié par LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 – art 31.

Un livret d'information pour les patientes est disponible : ligue-cancer.net/questce-que-le-cancer/les-types-de-cancer

Il est indispensable d'informer systématiquement les femmes en âge de procréer (43 ans et moins) :

- De l'impact possible des traitements sur la fertilité et des possibilités de grossesse après cancer
- Des possibilités de préservation de la fertilité : balance bénéfices/risques
- Cette information doit être dispensée indépendamment d'un critère d'âge et du nombre d'enfants de la patiente

L'information doit être tracée dans le dossier médical
De la nécessité de poursuivre une contraception pendant et après le traitement

Il est nécessaire de :

- Proposer une consultation d'oncofertilité pour les patientes qui le souhaitent
- Cette consultation doit être aussi précoce que possible dans le parcours de soin
- Si elle est envisagée, planifier une préservation de la fertilité sans retarder la prise en charge cancérologique

Risques d'infertilité liés à la patiente

Le risque d'infertilité est très dépendant de l'âge de la femme au moment du diagnostic, et particulièrement impactant après l'âge de 35 ans.
Une évaluation de la réserve ovarienne se discute avant tout traitement comportant un risque de toxicité ovarienne, même si celle-ci ne constitue pas un outil de prédiction de la fertilité.

Ce bilan comprend :

- Une **échographie pelvienne** avec comptage des follicules antraux, faite de préférence à J3 du cycle
- Un bilan hormonal : hormone anti-müllérienne sérique (**AMH**) à n'importe quel moment du cycle.

Risques d'infertilité liés aux traitements du cancer

La chimiothérapie est responsable d'une diminution du nombre de follicules primordiaux et d'une anomalie de la maturation folliculaire. L'effet gonadotoxique de la chimiothérapie dépend de la molécule utilisée, il augmente en fonction de la dose cumulée et avec l'âge de la patiente. Les agents alkylants sont les molécules les plus toxiques pour l'ovaire, en particulier à haute dose.
Les protocoles de chimiothérapies (anthracyclines, taxanes) utilisés dans le cancer du sein ont généralement une **gonadotoxicité modérée** (285).
En effet, la majorité des grossesses décrites après un cancer du sein, sont spontanées. Par contre, il n'existe pas de marqueur fiable permettant d'identifier les femmes susceptibles d'avoir une grossesse spontanée.

Indications et techniques

Les techniques sont adaptées au type de prise en charge du cancer du sein (chirurgie première ou chimiothérapie néoadjuvante), à l'urgence thérapeutique, au souhait de la patiente et aux chances de réussite de la technique.

- *La cryopréservation d'ovocytes matures ou d'embryons après stimulation ovarienne*

Réalisée après stimulation ovarienne, la cryopréservation d'ovocytes matures préserve la fertilité de la femme. La cryopréservation embryonnaire nécessite d'avoir un partenaire hétérosexuel stable et est la technique qui offre le plus de chances de grossesse ultérieure. L'embryon ne pourra être réimplanté dans le cadre du projet parental qu'en cas de stabilité dans le temps de ce couple.
En cas de cancer RH+ : on discutera la possibilité de la stimulation au cas par cas, après la chirurgie, et en fonction de la gravité.
A noter : il existe très peu de données de sécurité concernant l'utilisation de cette technique en contexte néoadjuvant.

- *La cryopréservation d'ovocytes matures ou d'embryons sans stimulation ovarienne ou maturation in vitro des ovocytes (MIV)*

La maturation ovocytaire in vitro ne nécessite pas de stimulation ovarienne préalable et peut être réalisée dans le cadre de l'urgence. Suite à cette maturation, des ovocytes peuvent être conservés (ainsi que des embryons si la patiente est en couple hétérosexuel stable). Contrairement à la cryopréservation ovocytaire ou embryonnaire, elle peut être proposée en situation néo-adjuvante. Il existe peu de données sur les taux de grossesse suite à une MIV ; ils semblent toutefois largement inférieurs à ceux obtenus après cryopréservation d'ovocytes matures.

- *La cryopréservation de cortex ovarien* n'a a priori pas d'indication dans le cancer du sein (gonadotoxicité faible à intermédiaire de la chimiothérapie et risque de diminution de la fonction ovarienne par cette technique). De plus, la réimplantation n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.

- *Prescription d'un agoniste de la LHRH* pendant la chimiothérapie (208) : (i) diminue le risque d'aménorrhée chimio-induite (ii) augmente le taux de grossesse (iii) données rassurantes en termes de survie sans récidive et survie globale.

Ce traitement ne peut se substituer aux autres méthodes de préservation de la fertilité qui doivent être systématiquement proposées.

En pratique : Agoniste de la LHRH à débuter au moins 1 semaine avant le début de la chimiothérapie et couvrant jusqu'à 2 semaines après la dernière chimiothérapie, sous forme d'injections mensuelles

Impact des autres traitements anti-cancéreux :

Il existe peu de données sur les autres traitements utilisés en adjuvant :

- Capécitabine : pas de données disponibles mais données sur le fluorouracile en faveur d'une faible gonadotoxicité (285)
- Trastuzumab : données en faveur d'une gonadotoxicité absente ou faible et possiblement réversible (283)
- TDM1 : impact moindre que la chimiothérapie par Paclitaxel sur l'aménorrhée (287)
- Olaparib : données disponibles uniquement chez la souris en faveur d'une toxicité sur les follicules primordiaux et les cellules de la granulosa qui semblent réversibles (286)
- Inhibiteur de CDK 4/6 : données chez le rat en faveur de l'absence d'impact sur la fertilité sous palbociclib (286); chez la femme, pas de modification des taux hormonaux sous Palbociclib (FSH, LH, E2, AMH ; (284)
- Pembrolizumab : impact indirect en cas de toxicité endocrinienne (ex : hypophysite, dysthyroïdie) réversible avec traitements adaptés. Impact direct possible (diminution de l'AMH) retrouvé dans des petites séries d'immunothérapie pour mélanomes (282)

Il n'existe pas de données sur le bénéfice de l'utilisation des agonistes de la LHRH avec ces autres traitements adjuvants. Aucune recommandation ne peut donc être émise.

Pour plus de détails, se référer au référentiel de préservation de la fertilité dans le cancer du sein chez la femme pubère « Curie-Cochin-Béclère » 2019, les recommandations ESMO 2020 (283) , et le référentiel INCA 2021 (Institut National du Cancer 2021)

Grossesse après cancer du sein

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (288)

Une grossesse est envisageable après traitement d'un cancer du sein si les conditions sont réunies :

- Cancer du sein localisé, traité de façon adéquate et en rémission complète.
- Après un recul d'au moins 2 à 3 ans de la fin du traitement (en fonction de l'âge de la patiente, du statut RH et de l'envahissement ganglionnaire initial).
- Après avis favorable d'une RCP.
- La grossesse n'est pas un facteur de risque de récidive.
- En cas d'indication d'hormonothérapie, une pause peut être envisagée après 18 à 24 mois de traitement. Elle sera reprise à l'issue du projet de grossesse. Cette pause ne semble pas augmenter le risque de récidive du cancer du sein (288) .

En pratique :

- **Bilan pré-grossesse** (datant de <4 mois) incluant examen clinique, imagerie mammaire, bilan biologique, bilan d'extension ainsi qu'une échographie cardiaque si antécédent de chimiothérapie par anthracyclines.

- Arrêt de l'hormonothérapie avec **période de wash-out de 9 mois pour le Tamoxifène** ; pas de période wash out nécessaire pour les IA. Pendant la période de wash-out de Tamoxifène, un relai par agoniste de la LHRH + IA peut se discuter.
- Suivi rapproché pendant la grossesse dans une **maternité de niveau 2 ou 3**
- **Reprise** de l'hormonothérapie au décours de la grossesse si indiquée

En l'absence de grossesse après 6 mois d'essai maximum, référer la patiente en centre de PMA pour bilan complet et discussion de l'utilisation des ovocytes et/ou embryons préalablement conservés dans le cadre de la préservation de la fertilité.

Prise en charge des difficultés de la vie sexuelle

Proposer consultation en onco-sexologie

SIGNES	CONDUITE A TENIR	
Baisse de la libido	**Rassurer :** la sexualité peut être maintenue et rester satisfaisante malgré la modification de la libido	
	Informer de son caractère fréquent afin de rassurer	
	Expliquer que la baisse de désir est multifactorielle	
	Rechercher des causes favorisantes :	
	Douleur	Évaluation de la douleur
		Traitement antalgique adapté
		Consultation antidouleur si nécessaire
	Fatigue	Consultation médicale pour **bilan étiologique** si persistance à distance de la prise en charge oncologique initiale
		Prise en charge des troubles du sommeil
		Encourager une **alimentation équilibrée**
		Favoriser/prescrire une **activité physique régulière**
	Modifications hormonales	Rechercher et prendre en charge une sécheresse **vulvo-vaginale** et les **troubles urinaires** associés (cf. tableau dédié)
	Mauvaise acceptation de l'image corporelle modifiée (perte de cheveux et poils, variations pondérales, mastectomie...)	Consultation avec l'**oncopsychologue** ou le psychiatre
		Consultation avec la **diététicienne** ou le médecin nutritionniste si nécessaire
		Consultation avec le chirurgien dans le cadre du projet de **reconstruction** si mastectomie
		Proposer la participation aux **ateliers bien-être** (sophrologie, relaxation…) **ou dédiés aux questions d'esthétique**
		Favoriser/prescrire une **activité physique régulière**
	Troubles anxiodépressifs	Consultation avec l'psycho-oncologue ou le **Psychiatre**
		Proposer la participation aux **ateliers bien-être** (sophrologie, relaxation…)
		Prise en charge médicamenteuse si nécessaire
		Favoriser/prescrire une **activité physique régulière**
Sécheresse vulvo-vaginale		cf. tableau "sécheresse vaginale'
Difficultés conjugales, problèmes de communication		Consultation avec psycho-oncologue
		Thérapie conjugale

Tableau 31 : Prise en charge des difficultés de la vie sexuelle

Contraception

<table>
<tr><td colspan="3">Toute contraception hormonale est contre-indiquée. On peut proposer :</td></tr>
<tr><td colspan="2">DIU cuivre</td><td>Il est possible de poser un DIU au cuivre aux femmes nullipares</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Préservatifs</td><td>Efficacité anti-contraceptive diminuée en cas de mauvaise observance</td></tr>
<tr><td>Protège des maladies sexuellement transmissibles</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stérilisation à visée contraceptive</td><td>féminine par ligature de trompes</td><td rowspan="2">Délai de réflexion de 4 mois</td></tr>
<tr><td>masculine par vasectomie</td></tr>
</table>

Tableau 32 : Contraception

Séquelles après traitement

Toutes les patientes devront avoir accès à un résumé de leur traitement et plan de suivi.
Le médecin référent externe et l'équipe d'oncologie devront être en lien pour les soins post-traitement. Il est recommandé que les cliniciens encouragent l'inclusion de l'entourage des patients (conjoints, famille) dans le suivi des patientes.

De façon systématique, la consultation de suivi a pour objet de :
✓ Evaluer effets physiques et psychosociaux à long terme du cancer du sein et des traitements
✓ Faire la promotion de la santé par la nutrition et l'hygiène de vie
✓ Promouvoir le retour à l'emploi

Évaluation effets physiques et psychosociaux à long terme du cancer du sein et des traitements

Au cours de la consultation de suivi, les domaines cliniques suivants doivent être adressés avec les patientes :

Domaines cliniques	**Gestion en cas de problèmes**
Problèmes d'image corporelle	1. Offrir l'option de dispositifs adaptatifs (par exemple, prothèses mammaires, prothèses capillaires). 2. Offrir des options chirurgicales. 3. Evaluation des besoins psychosociaux.

Lymphœdème	1. Conseils systématiques sur la prévention de lymphœdème, y compris la perte de poids chez les personnes en surpoids ou obèses. 2. Les patients présentant des symptômes cliniques évoquant un lymphœdème devraient être dirigés vers un thérapeute spécialisé dans le diagnostic et le traitement du lymphœdème, tel qu'un thérapeute physique, un ergothérapeute ou un spécialiste du lymphœdème. 3. Eliminer rechute/thrombose/infection. 4. Prise de sang et prise de TA autorisés en l'absence de lymphoedème.
Cardiotoxicité	1. Surveillance des taux de lipides et surveillance cardiovasculaire, incluant la modification du mode de vie et des comportements de santé susceptibles de réduire les facteurs de risque cardiaques potentiels. 2. Signaler les symptômes importants (essoufflement ou fatigue).
Problèmes cognitifs	1. Evaluer les facteurs favorisants et potentiellement réversibles des troubles cognitifs (et les traiter de manière optimale lorsque cela est possible) : comédications, détresse émotionnelle, symptômes non contrôlés (fatigue, douleur, troubles du sommeil), comorbidités, consommation d'alcool. Quelques conseils au quotidien : - Enseigner des stratégies organisationnelles, Encourager les patients à effectuer les tâches les plus exigeantes sur le plan cognitif au moment du jour où l'énergie est maximale - Recommander l'activité physique. - Limiter l'alcool ou des agents qui altèrent la cognition et le sommeil. 2. Les exercices de rémédiation cognitive : Pour exemple l'association ONCOGITE offre la possibilité de participer à un programme de remédiation cognitive en ligne, très complet et personnalisé, se déroulant sur plusieurs mois. 3. Si besoin orientation vers une consultation spécialisée pour un bilan neuro-cognitif.
Détresse, dépression, anxiété	Evaluation systématique chez les patientes présentant un risque plus élevé de dépression (patientes jeunes, ayant des antécédents de maladie psychiatrique, statut socio-économique bas, isolement, symptômes physiques séquellaires invalidants). En cas de détresse élevée, offrir une consultation spécialisée en psycho-oncologie.
Fatigue	1. Evaluer et traiter tous les facteurs de survenue et de maintien du syndrome de fatigue, y compris l'anémie (déficit Vit. B12, folates, le dysfonctionnement de la thyroïde et le dysfonctionnement cardiaque) et des facteurs comme troubles de l'humeur, troubles du sommeil, douleur, bouffées de chaleur. 2. Eliminer la rechute. 3. Conseiller aux patients de pratiquer une activité physique régulière une thérapie cognitivo-comportementale.
Santé OS	Voir suivi oncologique

Santé musculo-squelettique	1. Proposition d'une ou plusieurs des interventions suivantes en fonction de l'indication clinique : acupuncture, activité physique, thérapie physique ou rééducation. 2. Considérer la rotation d'hormonothérapie
Douleur et neuropathie	1. Évaluer la douleur et les facteurs qui y contribuent en utilisant une simple. 2. Échelle de douleur et l'historique complet. 3. Proposer des interventions contre la douleur telles que l'acétaminophène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'activité physique et / ou l'acupuncture. 4. Adresser à un spécialiste approprié en fonction de l'étiologie de la douleur une fois que l'étiologie sous-jacente a été déterminée (par exemple, spécialiste du lymphœdème, ergothérapeute, etc.). 5. Évaluer la neuropathie périphérique. Proposer un antalgique actif sur les douleurs neuropathiques aux patients.
Sommeil	1. Mesures hygiène du sommeil. 2. Traiter les facteurs contributifs (bouffées de chaleurs, anxiété). 3. Proposer une thérapie cognitivo-comportementale. 4. Options médicamenteuses à revoir de façon personnalisée.

Tableau 33 : Prise en charge des effets physiques et psychosociaux

Promotion de la santé par la nutrition et l'hygiène de vie

Les principales recommandations sont résumées ci-dessous.

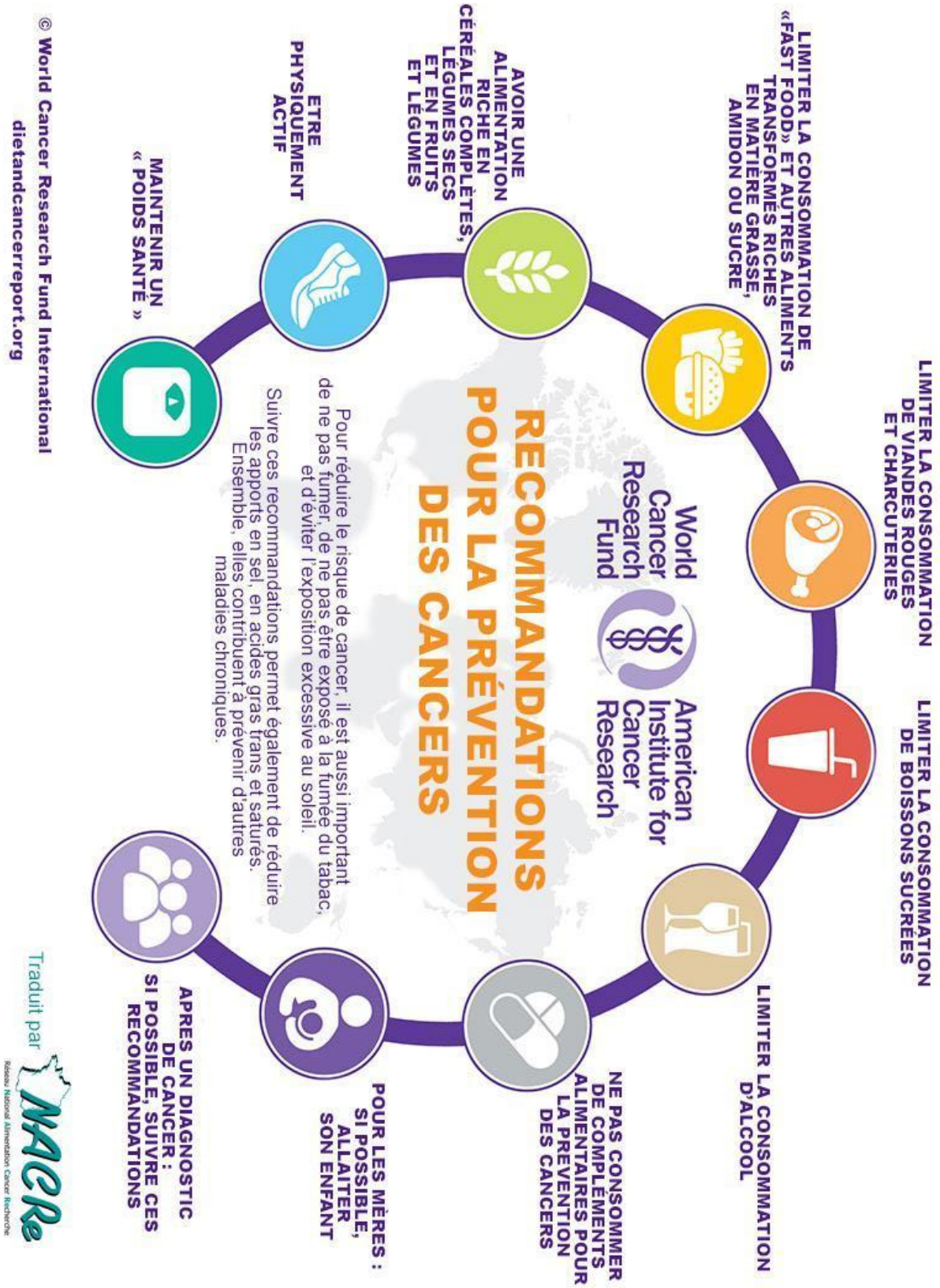


Figure 30 : Promotion de la santé par la nutrition et l'hygiène de vie

Chez les femmes traitées pour un cancer du sein, la prise de poids au décours du traitement (chimiothérapie ou hormonothérapie) est fréquente. Elle concerne près d'une patiente sur deux.
C'est pourquoi, il est important d'inciter les patientes à maintenir leurs poids pendant et après le traitement et ceci passe par **un comportement nutritionnel adapté** (entre autres : au moins cinq fruits et légumes par jour, céréales complètes et légumes secs au moins deux fois par semaine), **et la pratique d'une activité physique adaptée.**

Il est recommandé de viser au moins 150 minutes/semaine d'exercice aérobie d'intensité modérée ou au moins 75 minutes/semaine d'aérobie d'intensité vigoureuse **et** lutter contre la sédentarité *(Recommandations OMS)***.**

Outre les bénéfices cliniques précédemment cités retrouvés pendant les traitements, l'activité physique réduit le risque de récidive de 43 % du cancer du sein, de 34 % le risque de décès par cancer et de 41 % le risque de décès toute cause confondue après un cancer du sein (289).

Depuis décembre 2020, il est possible de prescrire un ensemble de bilans et de consultations aux patients bénéficiant d'une ALD dans le cadre de leur parcours de soins global après le traitement d'un cancer. Ce parcours comprend un bilan fonctionnel et motivationnel d'activité physique adapté (APA), pouvant donner lieu à l'élaboration d'un projet d'activité physique adaptée, mais également un bilan nutritionnel et des consultations de suivi nutritionnel.

Enfin, on rappelle que la prise de compléments alimentaires n'est pas recommandée, que ce soit pendant ou après les traitements, tout comme la pratique d'un jeûne thérapeutique ou tout régime restrictif.

En plus de limiter la consommation d'alcool, une aide au sevrage tabagique est à proposer systématiquement.

Les vaccinations devront être actualisées sur orientation du médecin réfèrent. Les programmes de dépistage des deuxièmes cancers devront être poursuivis.

Retour à l'emploi (290–299)

Après cancer du sein, les patientes doivent être dirigées vers le service de médecine du travail et le retour au travail évalué en visite de pré-reprise.

Dans l'étude CANTO, 2 ans après le diagnostic :
1. 21 % des femmes ne sont pas retournées au travail. Parmi les femmes travaillant à temps plein au moment du diagnostic, 23,6 % sont passées à temps partiel.

2. Facteurs de risque de non-retour au travail : (traitement par hormonothérapie en cours ?), symptômes physiques et émotionnels.

Principaux types d'interventions testées sont : psycho-éducation, activité physique, réinsertion professionnelle, avec une approche multidisciplinaire. Les interventions multidisciplinaires semblent plus efficaces mais peu d'essais cliniques randomisés, complexité des déterminants du retour au travail. Au final, nécessité d'études complémentaires.

Il faut étudier la pertinence d'un statut de reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (Dossier RQTH) qui permet d'éviter un licenciement économique ou d'accéder à la formation professionnelle en cas de projet de reclassement professionnel.

Education Thérapeutique (300–303)

Contexte : Inscrite dans la loi HPST, Priorité du plan cancer 2014-2019 puis promue dans les différents axes de la stratégie décennale de l'INCA, l'éducation thérapeutique patient (ETP) fait partie intégrante d'un parcours de soins des patientes suivi pour un cancer du sein.
L'ETP, « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique… Elle comprend des activités organisées, … pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider optimiser leur qualité de vie »[3].
L'ETP est un processus permanent, intégré dans le parcours de soins, qui nécessite l'engagement et la participation des patients, la co-construction avec les patients partenaires et la formation des professionnels et patients partenaires qui la délivrent.

En Ile de France, l'ARS recense :
Deux pôles ressources ETP non spécifique à la cancérologie
https://www.poletp.fr/fr/
https://www.coordetp95.fr/coordetp-95

1 seule unité transversale d'ETP (UTEP) spécialisée en cancérologie et 12 UTEPs polyvalentes
Ces structures coordonnent :

- 15 programmes cancer dont le cancer du sein, avec la thématique des anticancéreux oraux pour plus d'un tiers.
- 1 programme global toute pathologie cancéreuse et toutes thématiques
- 2 programmes spécifiques Lymphœdème, et cancer et Travail
- 3 programmes spécifiques cancer du sein : Apres chirurgie, parcours du sein et après cancer

[3] Selon l'OMS Europe en 1996

- Ref https://www.etp-iledefrance.fr/

Organisation

Les activités se déclinent en parcours éducatifs, dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique patient[4], ou d'actions éducatives ciblées hors programme, tout au long du parcours de soins. Elles peuvent s'intégrer dans les consultations d'annonce ou de suivis infirmiers en structurant la trame de consultation en bilan éducatif, ou encore en intervention dans des HDJ.

Le format peut être individuel ou collectif, en présentiel ou en visio.

Arbre décisionnel

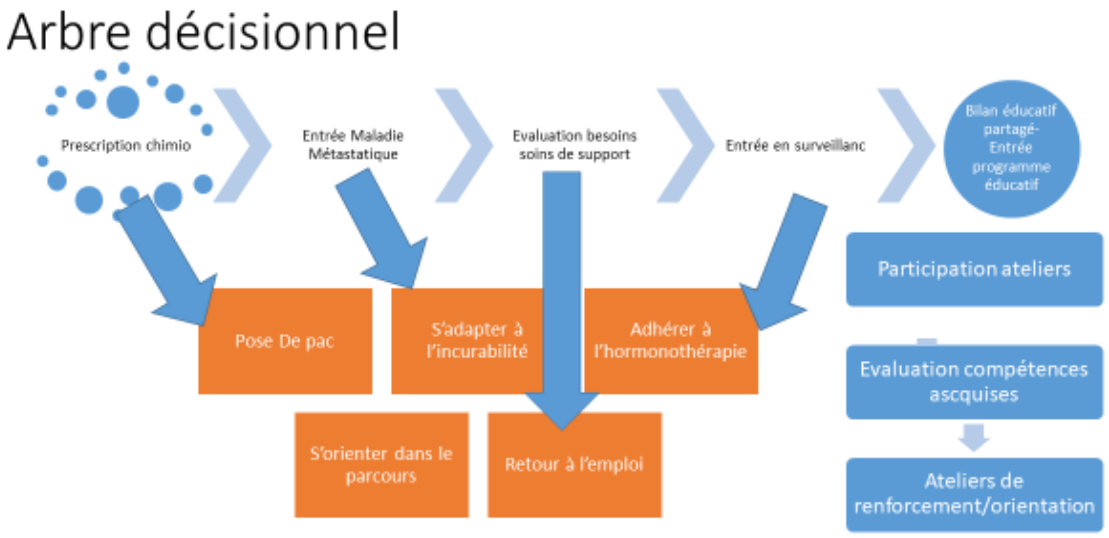


Figure 31 : Arbre décisionnel du retour à l'emploi

Le bilan éducatif partagé peut être réalisé au décours de différents moments du parcours,
Ou s'intégrer directement dans les consultations d'annonce ou de suivi infirmier.

Les ateliers sont proposables directement en actions éducatives ou dans le cadre du programme éducatif avec évaluation des compétences acquises.

Education thérapeutique du patient par la HAS

Structuration d'un programme d'ETP par la HAS

[4] Un programme d'ETP débute par un bilan éducatif partagé individuel, des ateliers individuels ou collectifs, puis un bilan d'évaluation des compétences acquises. Les programmes d'ETP font l'objet d'une déclaration à l'ARS, respectent un cahier des charges et une évaluation annuelle et quadriennale.

Accompagner l'acquisition des compétences dans le cadre du cancer du sein :

Propositions non exhaustives :

Compétences	**Objectifs thérapeutiques**
Thématique maladie et traitement	
Comprendre le cancer du sein	Exprimer ses représentations, Comprendre les principes du mécanisme de la maladie
Comprendre la maladie métastatique	Prendre conscience de la temporalité de cette maladie ; cerner les objectifs des traitements ; identifier des ressources et des moyens de recours
Comprendre les traitements	Connaitre le rôle des traitements y compris des soins de supports Identifier le freins et leviers à la prise du traitement et pouvoir participer à sa décision thérapeutique Savoir à quoi sert la chambre implantable et se préparer à son utilisation
Thématique effets indésirables	
Repérer et gérer les effets indésirables des traitements	Reconnaitre les signes d'alerte, Interpréter la biologie sanguine Utiliser la pharmacie de recours au domicile Connaitre les ressources à solliciter Savoir évaluer la fiabilité d'une ressource
Gérer la douleur chronique	Comprendre la douleur liée au cancer et à ses traitements Intégrer l'importance du mouvement et de l'activité physique dans la douleur chronique. Comprendre les différents types de métastase, en identifier les risques et surveillances adaptées. Pouvoir mettre en place une activité physique adaptée malgré les métastases osseuses.
Gérer les symptômes	Comprendre et agir contre la fatigue Intégrer l'activité physique dans son quotidien Identifier ses envie, besoins et actions à mettre en place pour se sentir bien dans son intimité et sa sexualité
Adapter la nutrition	Savoir adapter son régime alimentaire pendant et après les traitements de chimiothérapie Savoir limiter la prise de poids Savoir évaluer la fiabilité d'un conseil nutritionnel
Selon le temps du parcours	
Après la chirurgie	Comprendre le lymphœdème et apprendre l'auto-bandage Repérer les douleurs neuropathiques et pouvoir agir dessus.
Entrée en surveillance	S'exprimer sur son parcours et anticiper la suite, pouvoir s'y projeter Comprendre l'hormonothérapie S'adapter aux émotions liées au risque de récidive

Consultation onco génétique	Comprendre les résultats en terme de risque pour soi ou sa famille.
Psycho-social	
S'adapter	Gagner en assertivité Faire face aux changements Apprendre l'auto-hypnose pour gérer le stress (ou la douleur) Préparer la consultation avec l'oncologue
Sécuriser sa situation professionnelle	Imaginer, anticiper et organise le retour à l'emploi
Accompagner les aidants	Savoir demander de l'aide Savoir adapter sa communication avec son proche

Tableau 34 : l'acquisition des compétences dans le cadre du cancer du sein

Soins Palliatifs précoces (304–313)

La loi de 1999 donne le droit à tous les patients dont la situation médicale le nécessite de recevoir des soins palliatifs.

Les soins palliatifs précoces et intégrés sont préconisés par plusieurs recommandations internationales comme celles de l'ASCO et de l'ESMO. Plusieurs études randomisées ont montré que soins palliatifs précoces apportent un bénéfice sur la qualité de vie, la réduction des symptômes et du syndrome dépressif, une amélioration de la qualité de vie des proches et une réduction de l'agressivité des soins en fin vie.
Les soins palliatifs précoces sont centrés sur la personne et ses proches avec pour principales missions cliniques ; la prise en charge des symptômes ; l'information et l'éducation sur la maladie et le pronostic, le support psycho-social et l'aide à l'adaptation psychologique ; l'encouragement de la participation aux décisions médicales ; la conduite d'entretiens pour permettre la discussion sur les directives anticipées.
Des études cliniques sont en cours pour permettre de préciser les critères de recours aux équipes de soins palliatifs pour les patientes atteintes de cancer du sein métastatique.
Il a été montré que le changement de nom en faveur de consultation de soins de support favorise l'acceptation des patients

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a établi des guidelines préconisant la mise en place d'une prise en charge palliative précoce associée à la prise en charge oncologique habituelle pour les patients atteints de cancer avancé, c'est-à-dire ayant une espérance de vie de 6 à 24 mois (314).

Critères de recours aux soins palliatifs précoces

Catégorie	Critères
Symptômes	Symptômes physiques sévères
	Détresse psychique ou spirituelle
	Demande de mort provoquée
	Métastases cérébro-méningées : syndrome confusionnel, Compression médullaire
Trajectoire de la maladie	Espérance de vie < à 1 an
	Installation d'une chimiorésistance
Demande du patients/proches	Demande d'informations sur les soins palliatifs et les droits des patients
	Refus des traitements spécifiques proposés

Tableau 35 : Citères de recours aux soins palliatifs précoces

Il est possible de solliciter des équipes de soins palliatifs territoriales via les DAC (Dispositif d'Appui à la Coordination) dont on trouve les coordonnées via la carte interactive que l'on trouve sur le site de l'ARS :
https://www.iledefrance.ars.sante.fr/les-dispositifs-dappui-la-coordination

Les soins complémentaires

La musicothérapie, la méditation, la gestion du stress et le yoga sont recommandés pour la réduction de l'anxiété et du stress.
La méditation, la relaxation, le yoga, les massages et la musicothérapie sont recommandés pour la dépression/les troubles de l'humeur.
La méditation et le yoga sont recommandés pour améliorer la qualité de vie.
L'acupression et l'acupuncture sont recommandées pour réduire les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie et pour la symptomatologie musculo-squelettique.
Aucune preuve solide ne soutient l'utilisation de compléments alimentaires ingérés pour gérer les effets secondaires liés au traitement du cancer du sein. Nombreuses pratiques intégratives restent peu étudiées et ne disposent pas de suffisamment de preuves pour être définitivement recommandées ou évitées.

SURVEILLANCE APRES LA PHASE PRECOCE

Le suivi standard pour un **cancer infiltrant** comporte :

Examen clinique tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel, le premier à 4 mois de la fin de la radiothérapie (pour les formes plus à risque de récidives : /4 mois pendant 2 ans puis /6mois pendant 3 ans).
Une mammographie annuelle bilatérale (ou du sein restant) à vie, la première à 4-6 mois de la fin de la radiothérapie

Le suivi standard pour un **cancer intracanalaire** comporte :
Examen clinique (gynécologue, médecin traitant, oncologue-radiothérapeute, radiologue) tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel, le premier à 6 mois de la fin de la radiothérapie
Une mammographie annuelle bilatérale ou du sein restant à vie, la première à 6 mois de la fin de la radiothérapie.

Du point de vue de l'imagerie mammaire et régionale, il n'y a pas de recommandation d'autre examen systématique en conformité avec le Guide de Bonnes pratiques des examens d'imagerie HAS/SFR 2013, mais des options sont possibles selon les cas particuliers.

Suivi après reconstruction avec implant mammaire :

- Examen clinique annuel et suivi radiologique adapté (Ministère de la Santé, 2019 : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/article/questions-reponses-a-destination-des-femmes-porteuses-d-implants-mammaires)
- IRM si suspicion de rupture ou autre anomalie.

Sous Tamoxifène, surveillance gynécologique clinique annuelle en ville. L'échographie pelvienne annuelle n'est pas obligatoire (Reco ASCO 2012).

Sous antiaromatases, bilan lipidique annuel; ostéodensitométrie préthérapeutique puis, selon la minéralisation constatée, tous les 2 à 3 ans.

La surveillance peut être alternée entre les différents intervenants de la prise en charge (chirurgien/oncologue médical/radiothérapeute/gynécologue) ou assurée par un seul selon les besoins et désirs des patientes + répartition équitable entre les différents intervenants.

Externalisation des surveillances :

A chaque fois qu'une surveillance sera « externalisée », soit en alternance avec le centre de soins, soit totalement, une lettre type de recommandations sera adressée au médecin référent externe choisi par la patiente.

Suivi cardiologique

Un suivi cardiologique systématique peut être proposé essentiellement après :

- exposition aux anthracyclines
- trastuzumab
- radiothérapie ganglionnaire avec dose cardiaque significative.

Les modalités et la fréquence du suivi seront fonction :

- Des doses administrées et des associations thérapeutiques
- De terrain médical (âge, comorbidités)

Le suivi repose sur la concertation avec un cardiologue référent si besoin, et:

- L'évaluation clinique
- La mesure de la FEVG et du strain échographique
- Pour certains, sur certains paramètres biologiques (BNP, proBNP, troponines…)

CANCER DU SEIN AVANCE

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (163,315–324)

Principes généraux

Objectifs de la prise en charge:

La prise en charge du cancer du sein avancé doit viser à atteindre les objectifs suivants dans la très grande majorité des cas ou la maladie est diffuse:

- Contrôler la maladie (réponse ou stabilisation) afin de permettre une durée de vie la plus longue possible
- Contrôler les symptômes et prévenir les complications afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible

Dans le cas d'une maladie oligométastatique qui sera envisagée à part, l'objectif peut être si ce n'est la guérison, une espérance de vie longue et équivalente aux personnes de la même classe d'âge n'ayant pas de cancers. Cette situation sera envisagée à part.

Principes généraux de la prise en charge:

- **Le consensus « Advanced Breast Cancer 8 » ABC8 est la référence clef https://www.abc-lisbon.org/ .**
- Une approche multidisciplinaire à la première rechute métastatique puis à chaque fois que nécessaire
  - en fonction des organes atteints et de l'utilisation de techniques thérapeutiques particulières une décision en RCP dédiée doit être envisagée (maladie oligométastatique et traitements locorégionaux des métastases, traitements locorégionaux des lésions osseuses, traitements spécifiques des lésions neurologiques cérébrales ou méningées…)
  - en fonction des symptômes et du contexte psychosocial (soins de support, soins palliatifs …)

- **Une information au patient concernant les objectifs de la prise en charge :**
  - Caractère « chronique et inguérissable » de la maladie dans la très grande majorité des cas
  - Importance de l'accès aux innovations dans le cadre d'essais thérapeutiques lorsque cela est possible

- Objectifs des traitements sur le plan de la durée et de la qualité de vie. Une information sur les mesures d'accompagnement et de respect de leurs choix
  - Recueil des directives anticipées et des informations sur la personne de confiance qui peuvent évoluer au fur et à mesure de la prise en charge
  - Modalités d'accès aux soins oncologiques de support et aux soins palliatifs
  - Traitements de support en fonction des symptômes induits par les traitements indiques comme G(M)-CSF et EPO.

Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter tous les examens nécessaires pour la prise en charge des patients.

- Indispensable pour tous les patients :
  - Recueil des données de l'examen clinique, des antécédents et comorbidités, des traitements en cours, du contexte psychosocial
  - S'assurer de la nature métastatique de la rechute ou du diagnostic d'une maladie *de novo* métastatique
  - TEP TDM au FDG ou TDM thoraco-abdomino-pelvienne + scintigraphie osseuse
  - Le TEP-FES ou l'IRM corps entier peuvent se discuter dans les cancers lobulaires fixant faiblement le FDG
  - Bilan biologique complet incluant les marqueurs tumoraux

- Cas spécifiques :
  - Evaluation oncogériatrique pour tous les patients âgés de 75 ans ou plus (Oncodage G8 au moins)
  - Bilan cardiologique avec FEVG si cliniquement indiqué ou traitement cardiotoxique prévu (trastuzumab, anthracyclines, traitements anti-HER2)
  - IRM/TDM du rachis/bassin si métastases osseuses
  - Bilan dentaire si traitement avec inhibiteurs de la résorption osseuse prévus
  - IRM/TDM cérébral si cliniquement indiqué ou cancer HER2+++ (dans ce dernier cas, malgré le faible niveau d'évidence, la réalisation d'une imagerie cérébrale en absence de symptômes est conseillée étant donné que jusqu'à 50% des patients avec un cancer du sein HER2+++ peut développer des métastases cérébrales et que la prise en charge plus précoce pourrait permettre la mise en place d'une radiothérapie stéréotaxique, avis d'experts)

Biomarqueurs pronostiques et prédictifs tumoraux principaux

Importance de la biopsie d'une métastase

La biopsie d'une métastase est très fortement recommandée pour confirmer l'atteinte métastatique et doit être proposée à tous les patients, sauf dans les cas de localisations non biopsiables (risques majeurs liés à la biopsie, ex : métastases cérébrales), au moment de la première évolution métastatique et au diagnostic initial pour les patients avec cancer du sein stade IV de novo.

Une nouvelle biopsie peut aussi être proposée aux patients, pendant la prise en charge de la maladie métastatique, surtout en cas d'évolution dissociée ou d'orientation vers un essai clinique.

Les sites à privilégier pour la biopsie sont les localisations superficielles ou dans les organes facilement biopsiables par abord per-cutané simple sans risque. *Les sites extra-osseux sont à privilégier par rapport à l'os étant donné le matériel tumoral de qualité médiocre et les difficultés d'interprétation de l'IHC dans la maladie osseuse.*

Confirmation du statut RO, RP et HER2 par biopsie

La vérification de ces facteurs prédictifs majeurs doit être réalisée dès lors qu'elle est techniquement possible. La biopsie tissulaire permet par ailleurs d'affirmer le diagnostic d'atteinte métastatique. En cas de divergence d'avec le cancer primitif, il est recommandé de faire une relecture comparative des prélèvements tumoraux, et de traiter d'après le statut le plus récent. La détermination du statut HER2 doit être exprimée en 0, +/++/+++ permettant de caractériser les populations HER2 faible/ultrafaible.

Screening théranostique de génétique tumorale

Se référer au chapitre génomique tumorale pour les screening recommandés et optionnels

Marquages complémentaires anatomopathologiques

- Recherche du statut RA : à réserver aux cancers du sein triple négatifs en situation métastatique. L'IHC pour le RA est optionnelle et effectuée à la demande, notamment en vue d'inclusion dans des essais cliniques. Le seuil de positivité pour le RA recommandé est d'au moins 10% de cellules tumorales marquées (marquage nucléaire), quelle que soit l'intensité. L'inclusion d'un témoin externe sur la lame IHC est recommandée, ainsi que le contrôle des témoins internes (glandes normales) si présents. La participation à un test externe d'AQ est souhaitable.
- Recherche du statut PDL1 : Elle est réalisée avant immunothérapie pour les cancers triple

négatifs, au stade métastatique uniquement (pas de screening PDL1 nécessaire en phase néoadjuvante). L'IHC PD-L1 est effectuée à la demande en tenant compte du type d'inhibiteur PD-1/PD-L1 envisagé. Pour le pembrolizumab, le clone 22C3 a été utilisé dans les essais d'enregistrement, mais tout clone validé peut être utilisé en dehors du clone SP142 qui doit être proscrit. Le système de scoring utilisé pour le pembrolizumab est le CPS (CPS= nombre de cellules tumorales positives avec marquage membranaire + nombre de cellules immunitaires positives avec marquage cytoplasmique ou membranaire / nombre total de cellules tumorales viables, positif si CPS≥10). L'analyse sur prélèvement cytologique ou osseux n'est pas recommandée. En dehors de ces deux restrictions, l'analyse du statut PDL1 peut être faite sur n'importe quel échantillon tumoral (métastase ou tumeur primitive), tout en sachant que certains sites métastatiques, tels que le foie, sont particulièrement pauvres en cellules immunitaires. D'une manière générale, la sélection du prélèvement le plus riche en TILs est recommandée. L'inclusion d'un témoin externe (amygdale) sur la lame IHC est recommandée, ainsi que la participation annuelle à un test qualité externe.

Autres biomarqueurs (optionnels)

- TEP au ^{18}F-fluoro-oestradiol : l'ESTROTEP a reçu en 2020 un avis favorable au remboursement « chez les patients ayant un cancer du sein initialement RO+, métastatique, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une ligne d'hormonothérapie envisageable » (HAS, 2020). L'ESTROTEP est avant tout un marqueur prédictif négatif : en cas de non-marquage des lésions métastatiques (en respectant une fenêtre sans traitement antihormonal), une mono-hormonothérapie (sans inhibiteur de CDK4/6) n'est pas à privilégier (l'inverse n'étant pas démontré).

Critères pour le choix du traitement en phase métastatique

Les principaux critères à considérer pour le choix du traitement systémique dans la maladie métastatique sont :

- Intervalle libre entre fin du traitement adjuvant et rechute (< ou > 12 mois)
- Biologie (au moins statut RH et Her2)
- Agressivité de la maladie: lésions viscérales, menace ou non, progression rapide ou non
- Traitements antérieurs
- Âge
- PS (ECOG)
- Statut ménopausique
- Terrain et comorbidités
- Priorités et préférence du patient : qualité de vie versus quantité de vie

Prise en charge des Cancers du sein métastatiques HER2+

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (325–328)

En règle générale pour tous les patients atteints d'un cancer du sein avancé HER2+++, il faut maintenir le traitement anti-HER2 tout au long de la maladie, sauf si absence de réponse clinique/radiologique et perte de l'expression/amplification HER2 (re-biopsie).

1ère Ligne :

Le choix du traitement de première ligne doit être basé sur l'intervalle libre à partir de la fin de la thérapie adjuvante avec trastuzumab.

- Si intervalle libre ≥ 12 mois ou stade IV de novo : trastuzumab + pertuzumab + taxane

Traitement de maintenance :

- RH- : trastuzumab + pertuzumab + tucatinib*
- RH+ : trastuzumab + pertuzumab + hormonothérapie + palbociclib**

*Essai Her2climb-05, JCO 2025, AMM non disponible pour le Tucatinib dans cette indication

**L'étude Patina de phase III a démontré que l'ajout du Palbociclib à l'hormonothérapie et aux anti-HER2 en première ligne après induction par chimiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein HR+/HER2+ métastatique prolonge significativement la survie sans progression avec un profil de tolérance acceptable (329). Les données de la survie globale sont encore immatures. AMM non disponible dans cette indication.

Possibilité d'arrêter le traitement anti HER2 ou seulement le pertuzumab pour les patientes longues répondeuses (pour une durée ≥ 3 ans ET RC ou RP majeure non métabolique au pet scanner) en décision partagée, en considérant que les données restent limitées et que les études sont actuellement en cours.

- **Si intervalle libre < 6-12 mois : Trastuzumab Deruxtecan**

Cas particuliers :

- *Si contre-indication aux taxanes (comorbidités, age) : considérer une chimiothérapie avec vinorelbine ou capecitabine en combinaison avec trastuzumab ou pertuzumab ; possibilité d'un*

traitement anti-hormonale en combinaison avec trastuzumab seul ou trastuzumab + pertuzumab si cancer RH + et maladie peu agressive ou refus de la chimiothérapie par la patiente.

Progression après trastuzumab-pertuzumab :

- Traitement par Trastuzumab Deruxtecan sans limitation de durée (si donné en 2ème ligne métastatique).
- En cas d'administration préalable de Trastuzumab Deruxtecan en situation précoce (post-néoadjuvant), l'efficacité du Trastuzumab Deruxtecan en 2e ligne n'est pas établie et les traitements de 3e ligne (ci-dessous) sont à discuter.
- Avec les résultats de l'étude Destiny-breast 12 (327), la 2ème ligne reste T-DXd même en présence de métastases cérébrales actives pour lesquelles un traitement local n'est pas indiqué.

Progression après Trastuzumab Deruxtecan* :

- Traitement par tucatinib-trastuzumab-capecitabine
  Il est important de surveiller le risque de toxicité pulmonaire du trastuzumab deruxtecan.

  *Il serait judicieux de considérer une rebiopsie systématique après progression sous Trastuzumab Deruxtecan afin de vérifier la surexpression de HER2.

  Le Tucatinib possède un avis favorable de remboursement depuis juin 2021 pour les patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2, en combinaison avec le Trastuzumab et la Capecitabine.

  Il convient de surveiller la toxicité digestive, hépatique et le syndrome main-pied avec le Tucatinib.

Lignes suivantes :

Pour les lignes de thérapies ultérieures, le trastuzumab (iv ou sc) peut être administré avec plusieurs agents différents (chimiothérapie, traitements anti-hormonaux, traitement ciblé). Le choix doit se baser sur les types de traitement précédemment reçus et les toxicités, l'état général et les préférences du patient ainsi que sur l'expression des RH. Parmi les différentes options possibles :

- Inclusion dans un essai thérapeutique
- T-DM1
- Trastuzumab + vinorelbine/gemcitabine/carboplatine/taxane/eribuline
- Trastuzumab + Lapatinib si RH-
- Lapatinib + Capecitabine
- Traitement ciblé orienté sur un marqueur theranostique *(BRCAmut, PIK3CAmut…)*

- Rechallenge par des lignes utilisées précédemment
- Abemaciclib, Trastuzumab et Fulvestrant si RH+ après 2 lignes de traitements anti-HER2 (Etude MonarcHER de phase II, gain en survie globale.

Arbre de décision simplifié : chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+

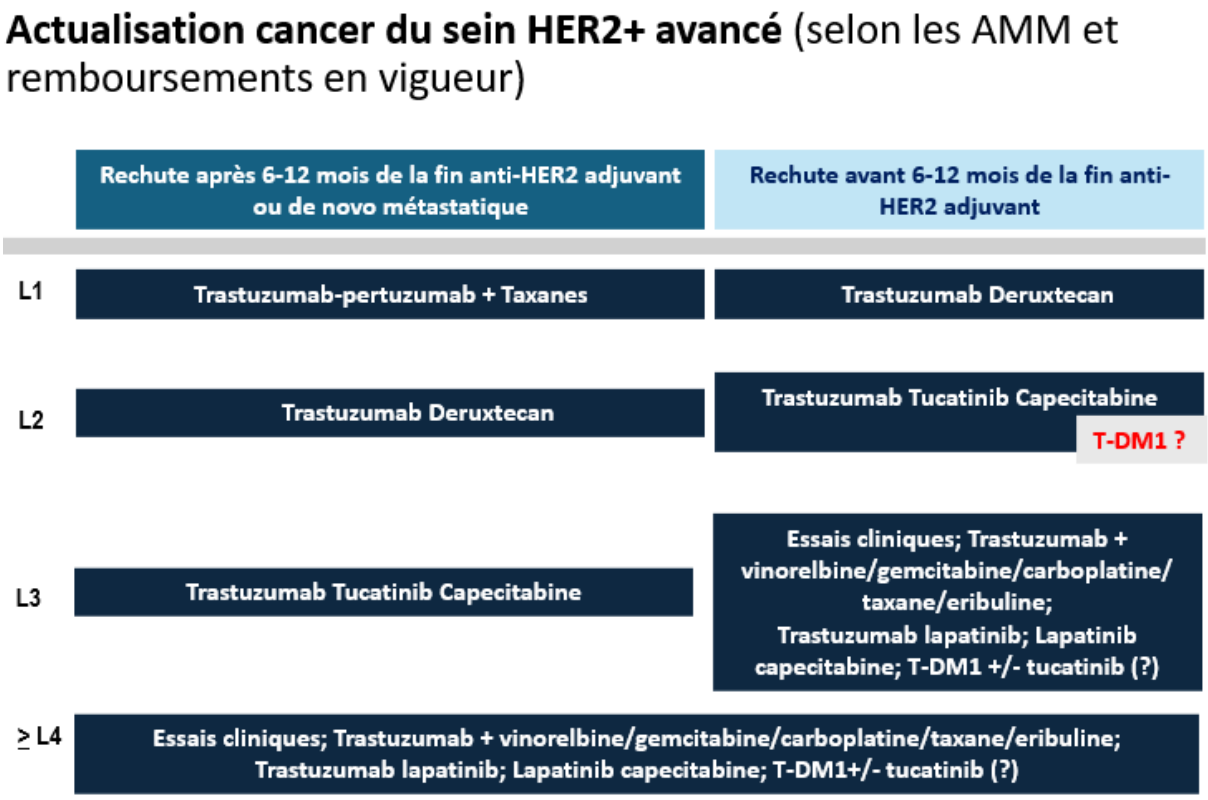


Figure 32 : Arbre de décision Chimiothérapie des cancers métastatiques HER2+

Prise en charge des Cancers du sein métastatiques RE+ HER2

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (36,330–335)

1ère ligne d'hormonothérapie / place des inhibiteurs de CDK4/6

Sauf cas particulier, la première ligne de traitement repose sur une association entre hormonothérapie (par inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant) et inhibiteur de CDK4/6. Il n'existe en janvier 2025 pas de marqueur prédictif validé et utilisable en routine pour cette combinaison thérapeutique. Les autres options thérapeutiques sont chimiothérapie/ADC et mono-hormonothérapie (voir le paragraphe des cas particuliers).

En cas de présence d'une mutation PIK3CA et rechute pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante, il y a indication à un traitement par inavolisib + fulvestrant + palbociclib (+ LHRH agoniste chez les femmes premenopausées et les hommes). Chez les patients ayant reçu un inhibiteur de CDK4/6 en situation (néo)adjuvante, un intervalle libre d'au moins 12 mois est requis avant la récidive.

Femmes pré-ménopausées et hommes

Chez les femmes pré-ménopausées et les hommes, le traitement d'hormonothérapie au stade métastatique doit s'accompagner d'un traitement par agoniste de la LH-RH sous forme mensuelle. Pour les femmes, une ovariectomie bilatérale (sous coelioscopie, généralement en ambulatoire) est une option soit d'emblée, soit en cours de traitement, permettant de s'affranchir des injections au long cours d'agoniste de la LH-RH.

Choix de l'hormonothérapie

Les anti-aromatases sont l'hormonothérapie de référence pour les cancers du sein RE+ HER2- métastatiques *de novo* et ceux rechutant à plus d'un an de la fin d'une hormonothérapie adjuvante (cancers hormono-sensibles).

Le fulvestrant est l'hormonothérapie de référence pour les cancers du sein RE+ HER2- avec rechute métastatique en cours d'hormonothérapie adjuvante. Dans les cancers hormono-sensibles, le fulvestrant n'a pas montré de supériorité sur les anti-aromatases.

Le tamoxifene, bien qu'utilisé chez des patientes de l'étude MONALEESA-7, ne fait pas partie des partenaires autorisés par l'AMM du ribociclib (HAS 2019).

Choix de l'inhibiteur de CDK4/6

Les 3 inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) ont démontré leur intérêt en première ligne de traitement, menant à des améliorations similaires de la survie sans progression. Les données de survie globale des études de première ligne ne sont statistiquement positives qu'avec le ribociclib, notamment dans MONALEESA 7, seule étude

exclusivement dédiée aux femmes pré-ménopausées : on privilégiera donc le ribociclib dans cette population.

Le principal élément différenciant à considérer est le profil de tolérance, globalement similaire entre palbociclib et ribociclib (ce dernier devant toutefois faire l'objet d'une surveillance de l'ECG (QT long) et du bilan hépatique) et assez différent de l'abemaciclib (moins de toxicité hématologique, mais éducation thérapeutique importante pour contrôler les diarrhées).

Autres molécules

Les inhibiteurs de PARP, chez les patient(e)s présentant une mutation germinale BRCA, ne sont indiqués qu'après épuisement des lignes d'hormonothérapie et n'ont pas de place en 1ère ligne des cancers du sein RH+ métastatiques.

Les molécules ciblant la voie PIK3CA (everolimus, alpelisib) ont un profil de tolérance et une efficacité apparemment moindre que les inhibiteurs de CDK4/6 et ne doivent pas les remplacer en 1ère ligne.

Présentations spécifiques

Sujets âgés avec comorbidités importantes

Une mono-hormonothérapie de première ligne pourrait être considérée dans ces cas et particulièrement en cas de maladie métastatique limitée. **Quoiqu'il en soit l'introduction dès la 1ère ligne du CDK4/6 inhibiteur demeure la règle dans la très grande majorité des cas.**

Maladie oligo-métastatique

Bien que n'ayant pas d'impact formellement démontré, le traitement local des métastases (radiothérapie, chirurgie) est à considérer après s'être assuré de l'efficacité du traitement systémique, et à condition d'être minimalement invasif.

Atteinte métastatique synchrone (/de novo)

Concernant le traitement systémique, il n'y a pas d'argument pour un traitement différent d'une hormonothérapie + inhibiteur de CDK4/6 en 1ère ligne.

Concernant le traitement loco-régional de l'atteinte mammaire primitive, ce traitement n'a pas à ce jour d'impact démontré sur la survie globale, mais impacte le contrôle local: il peut éviter d'éventuelles complications loco-régionales, améliorer la qualité de vie des patients, voire être effectué à titre pseudo 'curatif' en cas de maladie oligo-métastatique ou de rémission systémique complète. Un traitement loco-régional peut être proposé

après contrôle de la maladie métastatique par les traitements systémiques. Le traitement loco-régional peut consister en une radiothérapie exclusive ou une exérèse chirurgicale +/- suivie de radiothérapie. En cas de chirurgie, le curage axillaire ne semble pas justifié, du fait de sa morbidité. Réaliser une radiothérapie ganglionnaire complémentaire à la chirurgie ne semble pas systématiquement justifié dans des situations où le pronostic est avant tout lié à l'atteinte métastatique.

De manière détaillée :

- Un traitement locorégional (TLR) de l'atteinte mammaire primitive n'est pas recommandé de manière systématique dans la prise en charge des patientes métastatiques.
- Ce traitement n'a pas d'impact démontré sur la survie globale, mais un impact démontré sur le contrôle local dans les essais randomisés et peut éviter d'éventuelles complications loco-régionales (plaie cutanée tumorale).
- Sa réalisation nécessite une discussion préalable en RCP, une consultation dédiée en chirurgie et en radiothérapie pour décision partagée avec la patiente.
- Il peut être proposé :
    - A partir de 6 à 12 mois de réponse partielle/complète à partir du diagnostic métastatique.
    - Particulièrement aux patients dans un groupe de meilleur pronostic (réponse attendue prolongée en 1ere ligne) :
        - RH+ et/ou ou HER2 amplifié
        - < 3 organes métastatiques (idéalement absence de métastase viscérale)
        - Absence de comorbidités impactant la survie globale
    - Option radiothérapie exclusive ou chirurgie + radiothérapie
    - Si on choisit une chirurgie, traitement chirurgical conservateur à favoriser+++ avec RT adjuvante (Altération de la qualité de vie sans amélioration de l'OS ou de la DRFS en cas de mastectomie totale)
    - La réponse dissociée ou la progression locale isolée doit faire discuter au cas par cas des TLR en RCP

- La prise en charge optimale de la maladie in situ n'est pas un objectif du TLR
- Concernant la prise en charge axillaire : pas de données en faveur de la réalisation d'un curage axillaire systématique, la réalisation d'un GS peut être proposé pour l'évaluation de la réponse ganglionnaire associée à des adénectomies en cas de ganglions suspects palpables.
  La réponse dissociée ou la progression locale isolée doit faire discuter au cas par cas des TLR en RCP

Crise viscérale / maladie cliniquement agressive

La crise viscérale est définie comme une dysfonction sévère d'organes évaluée sur la clinique, les anomalies biologiques et la vitesse de progression de la maladie. Une crise viscérale n'est pas la simple présence de métastases viscérales mais implique une menace d'organe significative sans recours possible à un geste technique de réduction de la crise de type pose de drain, biliaire ou pleural

Les résultats de l'étude phase 2 RIGHT Choice, ABIGAIL (336), et plus récemment l'étude de phase 3 AMBRE (337) et PADMA (338) sont en faveur d'un traitement par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 plutôt que chimiothérapie même en cas de maladie cliniquement agressive (charge tumorale élevée, métastases viscérales symptomatiques, progression rapide de la maladie ou atteinte viscérale imminente, maladie non viscérale nettement symptomatique). A noter que la vitesse d'obtention d'une réponse tumorale sous inhibiteur de CDK4/6 est proche de celle sous chimiothérapie. Les seules indications de chimiothérapie IV 1ère restent la carcinose péritonéale/occlusion/impossibilité de traitement oral et l'ictère.

Dans les rares cas où une chimiothérapie de 1ère ligne a été effectuée, un relais par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 est recommandé.

Rechute après inhibiteur de CDK4/6 reçu en adjuvant

Pour les patient(e)s ayant reçu un inhibiteur de CDK4/6 en situation adjuvante la prescription d'un inhibiteur de CDK4/6 en 1ère ligne peut s'envisager après un intervalle libre d'au minimum un an.

Hormonorésistance

En cas d'hormonorésistance définie par une rechute métastatique survenue sous hormonothérapie adjuvante ou dans l'année qui suit son arrêt, un traitement par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 reste possible sous réserve d'un traitement par inavolisib associé. En janvier 2026, il y a un accès précoce à cet inhibiteur de PIK3CA réservé aux cas avec mutation tumorale de *PIK3CA.*

2ème ligne

Inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP ayant une AMM sont le talazoparib et l'olaparib – tous les deux en monothérapie. Dans les tumeurs RE+ HER2- , ils sont indiqués après au moins une première

ligne d'hormonothérapie avec inhibiteur de CDK4/6, **si mutation germinale *BRCA1/ 2*** (AMM) **ou *PALB2*** *(accord d'experts sur données de phase II).*

Ce traitement peut être proposé après avis collégial et RCP moléculaire en cas de mutation tumorale de BRCA1/2 (accord d'expert sur les données de phase II).

Hormonothérapie +/- thérapie ciblée

Une 2ème ligne d'hormonothérapie est à privilégier sauf 'crise viscérale'/maladie cliniquement agressive et en l'absence de progression dans les 6 mois après le début d'une 1ère ligne par hormonothérapie avec inhibiteur de CDK4/6. Si la progression de la maladie survient entre 6 et 12 mois après le début, une 2ème ligne d'hormonothérapie peut être envisagée au cas par cas, notamment en cas d'oligoprogression et/ou maladie osseuse isolée non symptomatique.

Les patient(e)s n'ayant pas reçu d'inhibiteur de CDK4/6 en première ligne sont éligibles à ce type de traitement en deuxième ligne.

Choix de l'hormonothérapie

La stratégie optimale implique un changement de l'hormonothérapie, y compris, si possible, en cas de combinaison. Les patient(e)s traité(e)s par anti-aromatase en 1ère ligne devraient recevoir du fulvestrant en 2ème ligne, et vice-versa. Une exception scientifiquement validée mais hors AMM est l'utilisation du tamoxifene en combinaison avec l'everolimus.

SERDs : Elacestrant et Imlunestrant

l'Elacestrant a obtenu, sur la base de l'étude de phase 3 EMERALD, un avis favorable dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER2- avec mutation tumorale *ESR1* ayant progressé après au moins une ligne d'hormonothérapie avec inhibiteur de CDK 4/6 (HAS juin 2024, ASMR V). La mutation d'*ESR1* est à rechercher à progression de la maladie et préférentiellement sur ADN tumoral circulant. ***Aucun accès possible en janvier 2026.***

L'Imlunestrant a obtenu sur la base de l'étude EMBER-3 une approbation de l'EMA dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER2- avec mutation tumorale *ESR1* ayant progressé après une ligne d'hormonothérapie.

Inhibiteurs de la voie PIK3CA/PTEN/AKT/mTOR

Everolimus

L'éverolimus est le partenaire de référence de l'hormonothérapie de 2ème ligne après inhibiteur de CDK4/6 – en l'absence de contre-indication. Il peut être utilisé chez l'ensemble

des patient(e)s, indépendamment du statut PIK3CA. L'éverolimus peut être combiné soit à une anti-aromatase (données de phase 3), soit au fulvestrant (données de phase 2), soit au tamoxifene (données de phase 2).

Alpelisib

L'alpelisib a démontré une amélioration de la PFS mais pas de l'OS dans les cancers du sein métastatiques RE+ HER2- avec mutation PIK3CA progressant sous mono-hormonothérapie. Cette molécule n'a pas obtenu de remboursement en France et ne peut donc pas être prescrite en dehors d'essais thérapeutiques (janvier 2026).

Capivasertib

Le capivasertib a démontré une amélioration de la PFS dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER2- dont la maladie a progressé sous inhibiteur de l'aromatase +/- inhibiteur de CDK4/6 (reçu au total par environ 70% des patientes) et non prétraités par un inhibiteur de la voie PIK3. En janvier 2026il n'y a pas d'accès au capivasertib. En cas d'accès à venir celui-ci pourrait être réservé aux cas avec altérations tumorales de la voie : mutations de *PIK3CA*, mutations d'*AKT*, altérations de *PTEN*.

Rechallenge d'un inhibiteur de CDK4/6

Une étude de phase 2 avec le ribociclib (MAINTAIN) et une étude de phase 3 avec l'abemaciclib (post-MONARCH) ont montré un gain en PFS modeste en association avec le fulvestrant en 2ème ligne après progression sous une 1ère ligne par inhibiteur de l'aromatase avec inhibiteur de CDK4/6 (majoritairement du palbociclib). Cette option peut se discuter en cas de progression 'indolente', oligométastatique ou osseuse isolée asymptomatique, et en cas de réponse 'prolongée' à la 1ère ligne (> 12 mois). Dans l'étude de phase 3 EMBER-3, il est à noter que le rechallenge avec abemaciclib + Imlunestrant a démontré une efficacité.

Lignes ultérieures d'hormonothérapie

Au-delà de la 2ème ligne, la poursuite d'un traitement à base d'hormonothérapie doit être étudiée au cas par cas, éventuellement associée à la reprise d'une thérapie ciblée.

Chimiothérapies

Ces traitements sont à utiliser, sauf exception (crise viscérale) après épuisement de l'hormonosensibilité. Les mono-chimiothérapies, moins toxiques, sont à privilégier. Le raisonnement menant au choix du traitement proposé doit inclure l'état général, les comorbidités, la voie d'administration, les effets secondaires attendus et la sensibilité passée du cancer aux différents chimiothérapies (et classe de chimiothérapies) entreprises.

Les chimiothérapies ayant démontré leur intérêt dans les premières lignes de traitements sont :

- Capecitabine (après recherche de déficit en DPD)
- Taxanes, anthracyclines (ces deux dernières, particulièrement en l'absence de rechute précoce après chimiothérapie adjuvante)
- Carboplatine en cas de mutation *BRCA* et à priori en l'absence de résistance à un inhibiteur de PARP
- Eribuline
- Navelbine

En situation avancée, de nombreuses chimiothérapies peuvent être utilisées, mais dont l'intérêt reste à peser : rechallenge par chimiothérapie d'une classe ayant antérieurement bien fonctionné, gemcitabine, cyclophosphamide oral, VP16 oral, carboplatine (même en l'absence de mutation *BRCA*).

Anticorps drogue-conjugués

Trastuzumab-Deruxtecan

Le trastuzumab-deruxtecan est indiqué après une 1ère ligne de chimiothérapie dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER faible devenus hormonorésistants sur la base de l'étude de phase 3 DESTINY-Breast 04 montrant sa supériorité en PFS et OS comparé à une chimiothérapie au choix du physicien (Capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel)

L'étude de phase 3 DESTINY-Breast 06 des patientes a concerné des patientes avec cancer du sein métastatiques RE+/HER faible ou ultrafaible hormonorésistants n'ayant pas reçu de chimiothérapie au stade métastatique. L'étude a montré une amélioration de la PFS chez sous trastuzumab-deruxtecan comparée à celle des patientes ayant reçu capécitabine ou paclitaxel. L'accès précoce au trastuzumab-deruxtecan dans cette indication a été refusé.

Sacituzumab-govitecan

Le sacituzumab-govitecan a montré dans l'étude de phase 3 TROPICS-02 une supériorité en termes de PFS et OS comparé à une chimiothérapie au choix du physicien (Capécitabine, éribuline, vinorelbine, gemcitabine) dans les cancers du sein métastatiques RE+/HER- devenus hormonorésistants et ayant reçu au moins 2 lignes de traitements systémiques (hors hormonothérapie(s)) en situation métastatique.

Arbre de décision simplifié: prise en charge systémique des cancers métastatiques RH+ HER2- avancé (selon les AMM et remboursement en vigueur en juillet 2026)

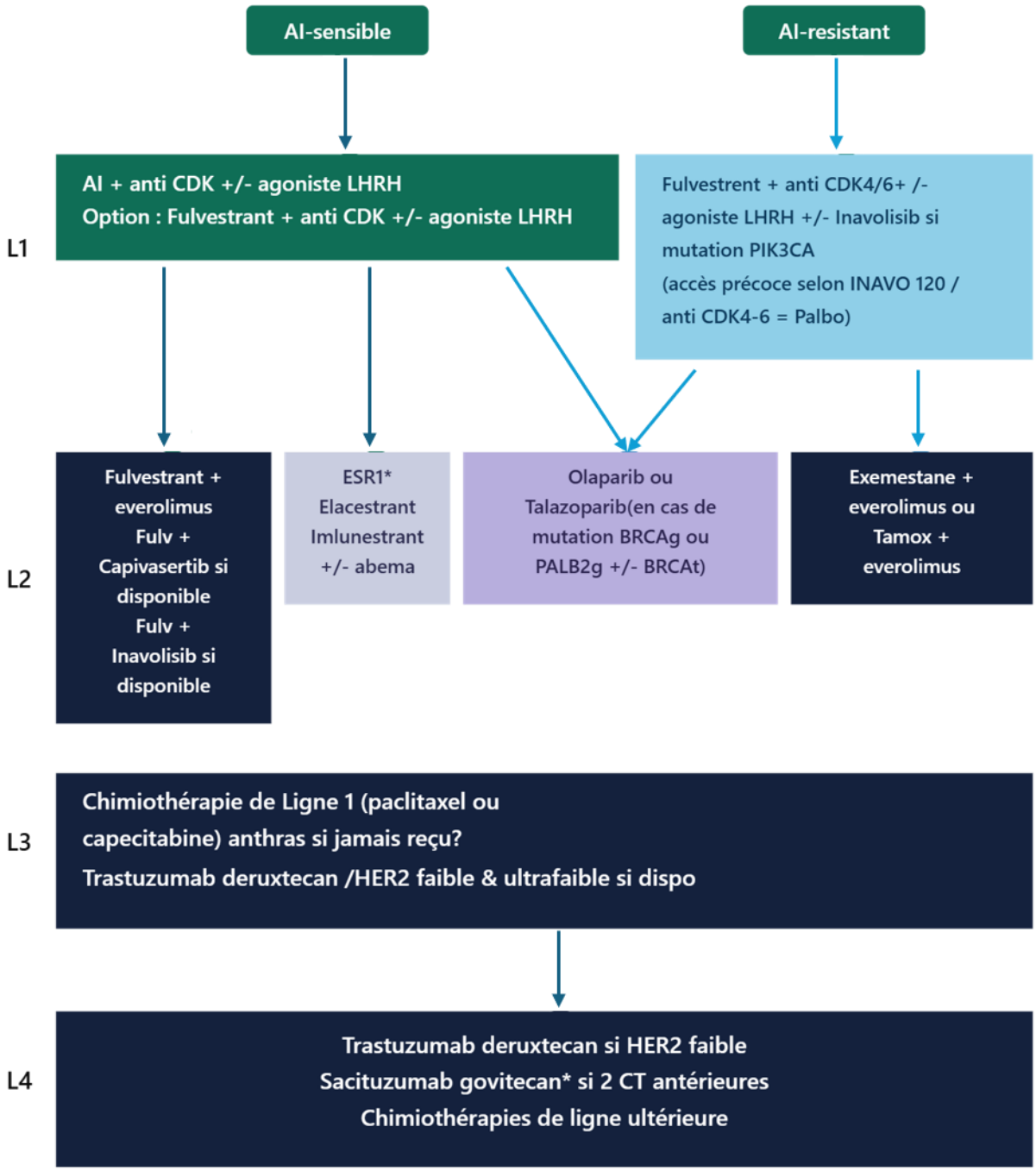


Figure 33 : Arbre de décision simplifié: prise en charge systémique des cancers métastatiques RH+ HER2- avancé (selon les AMM et remboursement en vigueur en juillet 2026)

Cancers du sein dits « triple négatifs » (339,340)

La recherche de marqueurs théranostiques est essentielle ce d'autant qu'il s'agit habituellement d'une situation ou le nombre de traitements disponibles est moindre, que leur durée d'efficacité est plus courte et que la présentation de la maladie est plus agressive.

1. Statut PDL1 indispensable à la décision
2. La recherche de mutation germinale de *BRCA1* et *2* est systématique dès la prise en charge initiale et l'inclusion dans un programme de recherche d'anomalies ciblables est fortement encouragée permettant de discuter alors de stratégies thérapeutiques ultérieures au sein de RCP moléculaires dédiées, lors de l'échappement aux traitements standards.

En première ligne, le traitement de référence demeure la chimiothérapie :

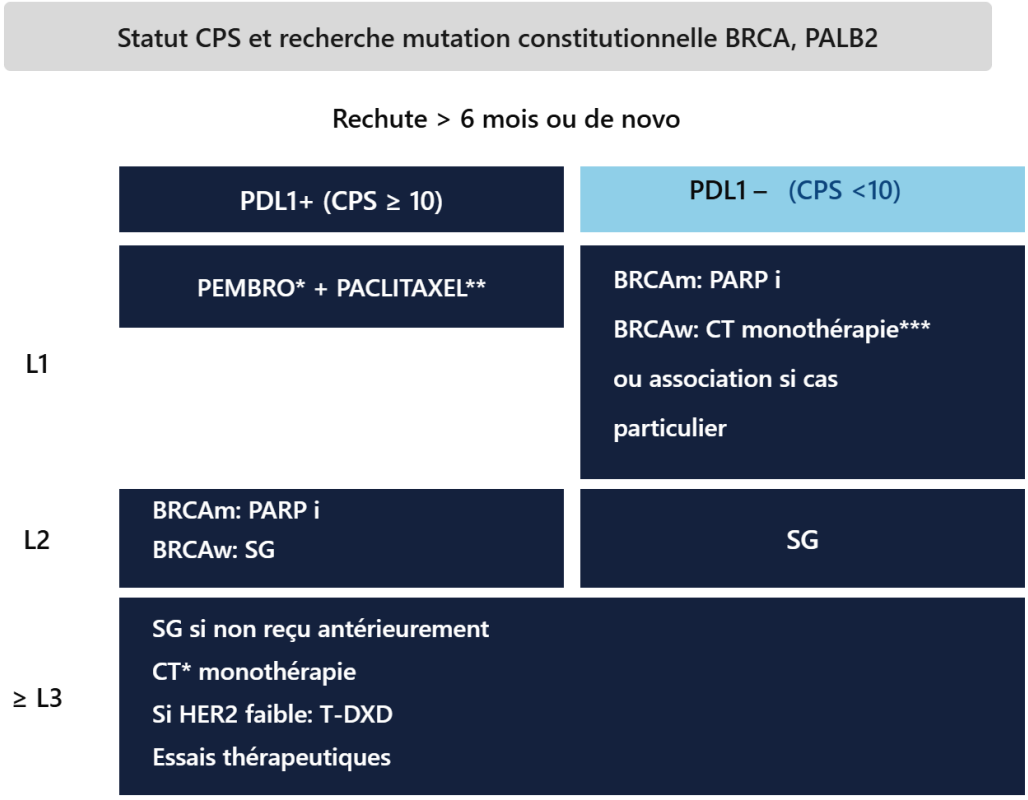
1. Si PDL1 positif, en l'absence de rechute précoce <6 mois (accord d'experts) post pembrolizumab adjuvant, la référence est une combinaison de Paclitaxel + pembrolizumab ou carboplatine + Gemcitabine + pembrolizumab selon le délai depuis la fin de la chimio adjuvante.
2. Si PDL1 négatif, choix de paclitaxel seul ou avec bevacizumab, ou carboplatine gemcitabine selon le délai et les traitements antérieurs.

- En cas de maladie métastatique *de novo*, le choix s'oriente vers un traitement à base de paclitaxel +pembrolizumab si PDL1+. si PDL1 négatif, discuter les autres options à base de paclitaxel (avec anthracyclines, ou carboplatine, ou bevacizumab).

En seconde ligne et au-delà, le traitement proposé dépend de la réponse à la ligne antérieure utilisée :

- Sacituzumab govitecan est la référence de seconde ligne pour les patients ayant reçu chimiothérapie en situation neo/adjuvante + 1 ligne en métastatique, prochainement à disposition plus précocément
- Après l'utilisation d'un anti-métabolite seul (capécitabine) ou associé à un sel de platine (carboplatine-gemcitabine), le choix s'oriente vers l'eribuline et inversement. D'autres options sont possibles comme la vinorelbine orale ou IV, le cyclophosphamide oral métronomique, ou l'etoposide oralLe trastuzumab-deruxtecan dans les cancers HER2 faible est aussi une option de traitement en > ou = à L3 sur la base de l'étude DB-04.

Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatif



* Si pembro adjuvant – intervalle libre >6 mois (soit IL >12 mois après chimiothérapie)
**option: Carboplatine-gemcitabine si CI au paclitaxel
***CT: Taxane, Anthracycline, Carboplatine (selon PARP i reçu et réponse?), Eribuline, Vinorelbine, Capecitabine

Figure 34 : Arbre de décision simplifié : traitement systémique des cancers du sein métastatiques dits triple négatif

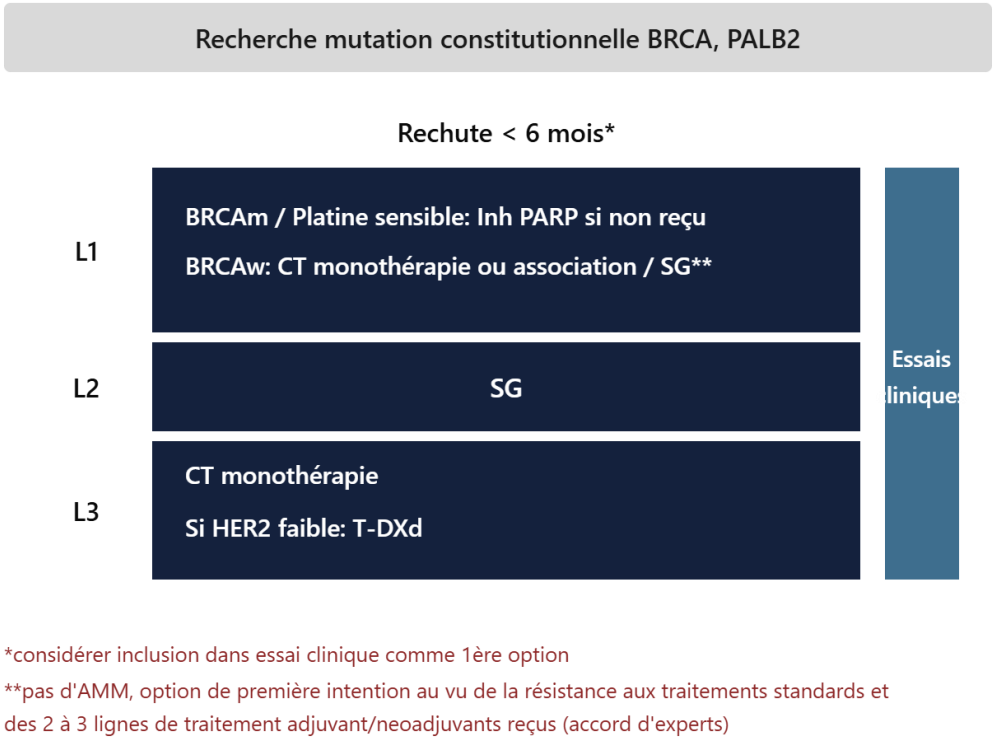


Figure 35 : Recherche de mutation constitutionnelle BRCA, PALB2

Cas particulier de la prise en charge systémique des maladies osseuses (341–347)

- En cas de métastases osseuses, un bilan iconographique précis doit être fait pour rechercher des lésions menaçantes sur le plan neurologique, ou à risque fracturaire (IRM du rachis).
- En cas de nécessité de biopsie osseuse il est nécessaire de se poser la question de l'indication éventuelle d'un geste thérapeutique associé (cimentoplastie, ablation par radiofréquence, etc…) dans le même temps opératoire.

Indication des inhibiteurs de la résorption osseuse

- En cas d'hypercalcémie secondaire à une atteinte osseuse, le traitement anti-résorptif osseux de référence est l'acide zoledronique. En cas d'insuffisance rénale, l'ibandronate est une option thérapeutique.

- En présence d'une maladie métastatique osseuse, une prise en charge systémique par des inhibiteurs de résorption osseuse doit être discutée obligatoirement, et décidée selon le rapport bénéfice-risques: ces traitements peuvent être le zoledronate, le pamidronate ou le dénosumab, avec une supériorité du dénosumab par rapport aux biphosphonates.

- **Le rapport bénéfice risque de l'utilisation de ces agents sera pesé (selon extension et menace de la maladie) et une décision partagée aura lieu avec la patiente: impact sur la prévention des évènements osseux mais risque d'ostéonécrose de l'ordre de 10% dans les données de vraie vie et risque de fractures de rebond lors de l'arrêt du traitement.**

- Avant l'administration de ces agents au long cours (puis 2 fois par an en cours de traitement), il est indispensable de réaliser un bilan bucco-dentaire comportant un examen radiologique panoramique dentaire et procéder aux soins dentaires éventuels indispensables avant leur initiation. Il est fortement déconseillé d'utiliser pendant la même période un antirésorptif osseux avec le bévacizumab. Une information sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire doit impérativement être donnée au patient avant la première administration.

- La posologie d'administration correspond à :
    - Denosumab 120 mg SC toutes les 4 semainesx 3 mois, puis toutes les 12 semaines
    - Zoledronate 4 mg IV en 15 min toutes les 4 ou 12 semaines (surveillance régulière de la créatinine),
    - Pamidronate 90 mg IV en 2h toutes les 4 ou 12 semaines (surveillance régulière de la créatinine).

- La durée d'administration dans les études, en l'absence de complications est de deux ans. L'administration doit être maintenue même en cas de progression osseuse pendant cette durée. L'administration peut être prolongée au-delà en fonction du rapport bénéfice/toxicité attendu.

- **L' interruption de ces traitements est associée à un risque important de fracture post-thérapeutique due au rebond osteoclastique+++**, devant absolument faire discuter une décroissance progressive du traitement, une maintenance à petite dose q6 ou 12 mois et l'avis éventuel d'un rhumatologue. En cas d'arrêt forcé (osteonécrose) un avis rhumatologique pour la gestion du rebond sera proposé.

Traitement local des métastases osseuses de cancer du sein

- Les métastases osseuses peuvent nécessiter un traitement local (chirurgie, cimentoplastie, radiothérapie).

- La décision de traitement est prise en RCP avec les chirurgiens, les radiologues interventionnels, les oncologues médicaux et les oncologues-radiothérapeutes.

- Cimentoplastie :
Recommandée en cas de lésions lytiques accessibles et sans rupture de la corticale, en particulier pour les lésions entrainant un syndrome douloureux mécanique et/ou dans les zones portantes à risque de fracture

- **En cas de risque de fracture**, la décision d'un geste consolidateur doit être discutée avec un chirurgien et un radiologue interventionnel en RCP dédiée. L'association des traitements locaux de consolidation avec la radiothérapie n'a pas fait l'objet d'études randomisées. Néanmoins, après cimentoplastie ou chirurgie, une radiothérapie adjuvante de principe est généralement préconisée. En cas de chirurgie d'exérèse R0 ou de geste ablatif complet de radiologie interventionnelle associée à la cimentoplastie, la radiothérapie adjuvante peut être évitée (cf. Arbre décisionnel).

- La **radiothérapie à visée antalgique** est indiquée en cas de métastases algiques réfractaires aux antalgiques (EVA ≥ 5 sous opiacés, ou en cas de mauvaise tolérance aux opiacés) et doit être envisagée précocement dans ce contexte, ou en cas de compression neurologique ou en cas de risque d'instabilité osseuse (en association avec une chirurgie ou une cimentoplastie) :

- A visée antalgique pour les lésions non compliquées (risque fracturaire, menace neurologique) : la dose recommandée est de 8 Gy en une séance permettant un niveau d'antalgie équivalent aux autres schémas. Un risque de retraitement est plus élevé (2,5 fois plus). Les données de minéralisation osseuse post radiothérapie suggèrent que le schéma en une fois 8 Gy pourrait être moins consolidateur (niveau de preuve faible). Une alternative validée est l'irradiation stereotaxique à visée antalgique chez des patients douloureux avec atteinte rachidienne confirmée sur l'IRM, pas plus de 3 vertèbres consécutives dans le volume à traiter, OMS 0–2, un score d'instabilité rachidienne < 12, et pas de signe de compression médullaire ou de la queue de cheval (348).

- Pour les lésions compliquées (risque fracturaire ou neurologique) ou volume de traitement important ou après chirurgie d'une fracture (pour favoriser le processus de consolidation osseuse): 20 Gy en 5 fractions.

En situation oligométastatique (d'emblée, oligorogression, oligopersistance, oligo recurrence) non symptomatique le niveau de preuve du traitement des métastases est faible.
Toutefois, en cas d'oligoprogression une radiothérapie stereotaxique est une option (niveau de preuve faible) du fait de la toxicité limité et de la possibilité de retarder un changement de ligne systémique. Les études sont contradictoires et 2 phases 2 négatives ont récemment été publiées (349,350). La stereotaxie si le patient est asymptomatique dans cette situation ne peut donc pas être considérée comme standard.
Il est donc capital d'inclure les patients oligométastatiques dans les essais thérapeutiques

- **Cas particulier** : les données disponibles en cas de traitement nouveau systémique concomitant sont souvent limitées. Le traitement en concomitant de la radiothérapie nest à pondérer selon le degré d'urgence et le volume d'irradiation. L'interruption du traitement systémique doit être la plus courte raisonnablement possible (cf Tableau dédié)

Association des traitements locaux des métastases osseuses (niveau de preuve faible)

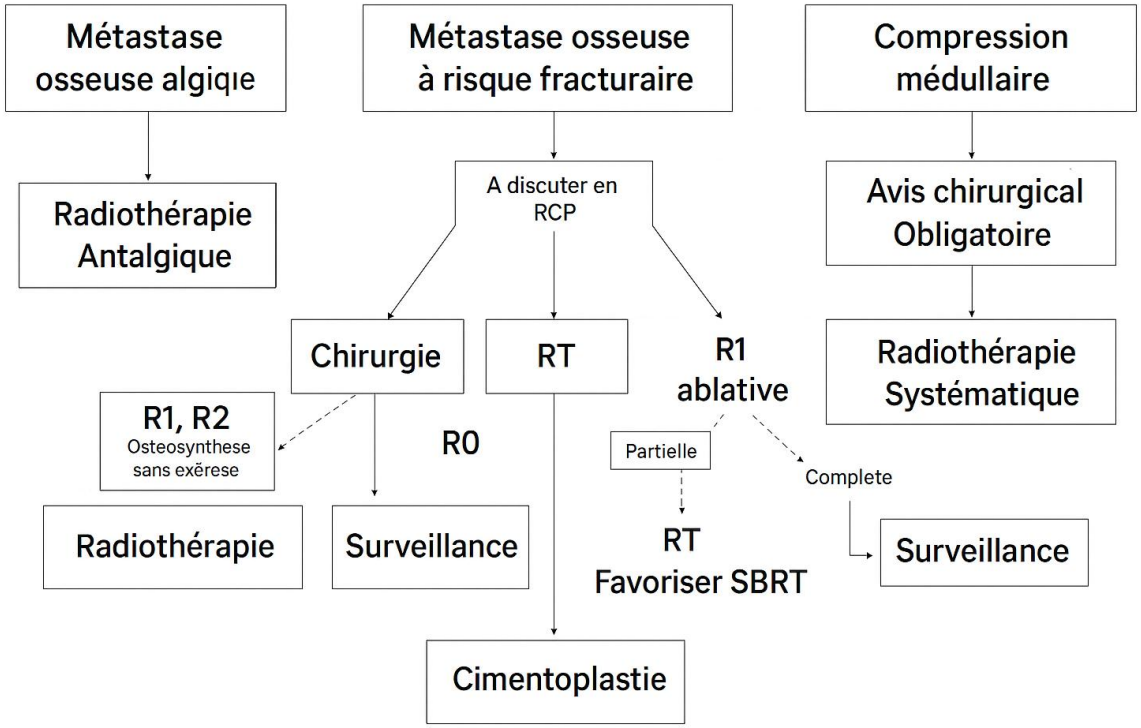


Figure 36 : Prise en charge des métastases osseuses

*RT Privilégier le schéma 8Gy en 1 fr (RECORAD 2025) , la radiothérapie stéréotaxique est une option
** épidurite avec compression médullaire : Radiothérapie systématique, 8Gy en 1fr est le standard , une augmentation de dose peut être proposée chez les patients dont l'espérance de vie est prolongée

Cas particulier de la prise en charge des lésions du SNC (351,352)

Concernant la prise en charge des méningites carcinomateuses, la démarche diagnostique doit suivre les recommandations de l'EANO-ESMO et du référentiel ANOCEF 2014 (www.anocef.org).
La référence thérapeutique reste avant tout le traitement systémique de la maladie: le choix des traitements systémiques suit les stratégies préconisées en fonction des sous-types de cancers et de leur activité intra-cérébrale.
Selon le contexte, l'association d'un traitement intrathécal sera discuté, voire d'une radiothérapie décompressive focale selon le type d'atteinte.
En cas d'évolution métastatique méningée isolée, on privilégiera sur des données limitées, soit un traitement systémique ayant une action démontrée intra-cérébrale, soit l'administration intrathécale de méthotrexate, soit une potentielle association des deux selon faisabilité.

Concernant la prise en charge des métastases cérébrales, le texte de référence pour le traitement est le référentiel 2019 de l'ANOCEF.

- Une **IRM cérébrale** avec injection de gadolinium est indiquée chez les patients asymptomatiques avec un cancer du sein triple négatif avancé, ou en cas de cancer du sein HER2+ métastatique ou en cas de symptômes évocateurs de métastases cérébrales.

- L'administration de corticoïdes est indiquée en cas de métastases cérébrales symptomatiques avec œdème péritumoral.

- La **neurochirurgie** est indiquée préférentiellement pour les lésions uniques, de plus de 3 cm, avec effet de masse ou œdème ou symptomatique sur le plan neurologique chez des patientes avec un KPS ≥ 70, avec une maladie extra-cérébrale limitée ou absente ou quand une confirmation histologique (et/ou des biomarqueurs) est nécessaire. Elle peut être considérée même en cas de prise en charge palliative et/ou de métastases multiples.

- Après chirurgie, une **radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire** améliore le contrôle local mais ne modifie pas la survie, ni les fonctions neurocognitives. Cette radiothérapie est proposée pour toutes les lésions métastatiques cérébrales opérées.

- La **radiothérapie stéréotaxique** est envisagée pour des lésions uniques ou jusqu'à 5 lésions (voir 10 si le volume total est inférieur à 30 cc, recommandations ANOCEF 2018) en région profonde ou à proximité de zone fonctionnelle, pour des patients avec un KPS ≥ 70, avec une maladie extra-cérébrale limitée ou absente.

- Après radiothérapie stéréotaxique il n'y a pas d'indication à réaliser une irradiation encéphalique en totalité de manière systématique (pas de bénéfice en survie globale et détérioration neurocognitive).

- Les soins palliatifs ou l'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT) sont indiqués pour les patients en mauvais état général (KPS < 70), en cas de lésions rapidement évolutives en nombre et en taille ou quand les lésions ne sont pas accessibles à une chirurgie ou une radiothérapie stéréotaxique (nombre de lésions, ou volume lésionnel trop important > 30 cc). L'EIT avec épargne hippocampique est une option (351).

- Le pronostic est évalué par la classification **Breast GPA** actualisée en 2020 (352): https://brainmetgpa.com/

Définition du Breast GPA

Facteurs	0	0.5	1.0	1.5	Score
KPS	**≤60**	**70-80**	**90-100**	**NA**	
Sous-type	**Basal**	**Luminal A**	**NA**	**HER2 ou luminal B**	
Age	**≤60**	**>60**	**NA**	**NA**	
Nombre de MC	**>1**	**1**	**NA**	**NA**	
Maladie extra-cérébrale	**Présente**	**Absente**			

Survie en fonction du score Breast GPA

GPA	Survie globale médiane (mois)	Intervalle de confiance
0-1	**6**	**2,5-12,3**
1,5-2	**12,9**	**5,6-27**
2,5-3	**23,5**	**11,1-47**
3,5-4	**36,3**	**18,5-78,1**

Pour les cancers du sein non « triple négatif »

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales, voire jusque 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

- **1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc) métastases (accessibles à un traitement focal)**

RECOMMANDATIONS

- **Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)**
- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)**

OPTIONS

- **Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois** si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- **Traitement systémique seul** selon le statut HER2
- **Chirurgie puis traitement systémique**
- **IET** 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (non privilégié)

> 10 métastases

RECOMMANDATIONS

- **Traitement systémique** selon le statut HER2
- **IET +/- boost** : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET

Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine

Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

Espérance de vie du patient estimée <3 mois

OPTIONS

- **Traitement systémique seul** selon le statut HER2
- **Soins de support adaptés**
- **Irradiation encéphalique en totalité** (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débuter dans les meilleurs délais.

Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein RH+ et/ou HER2+

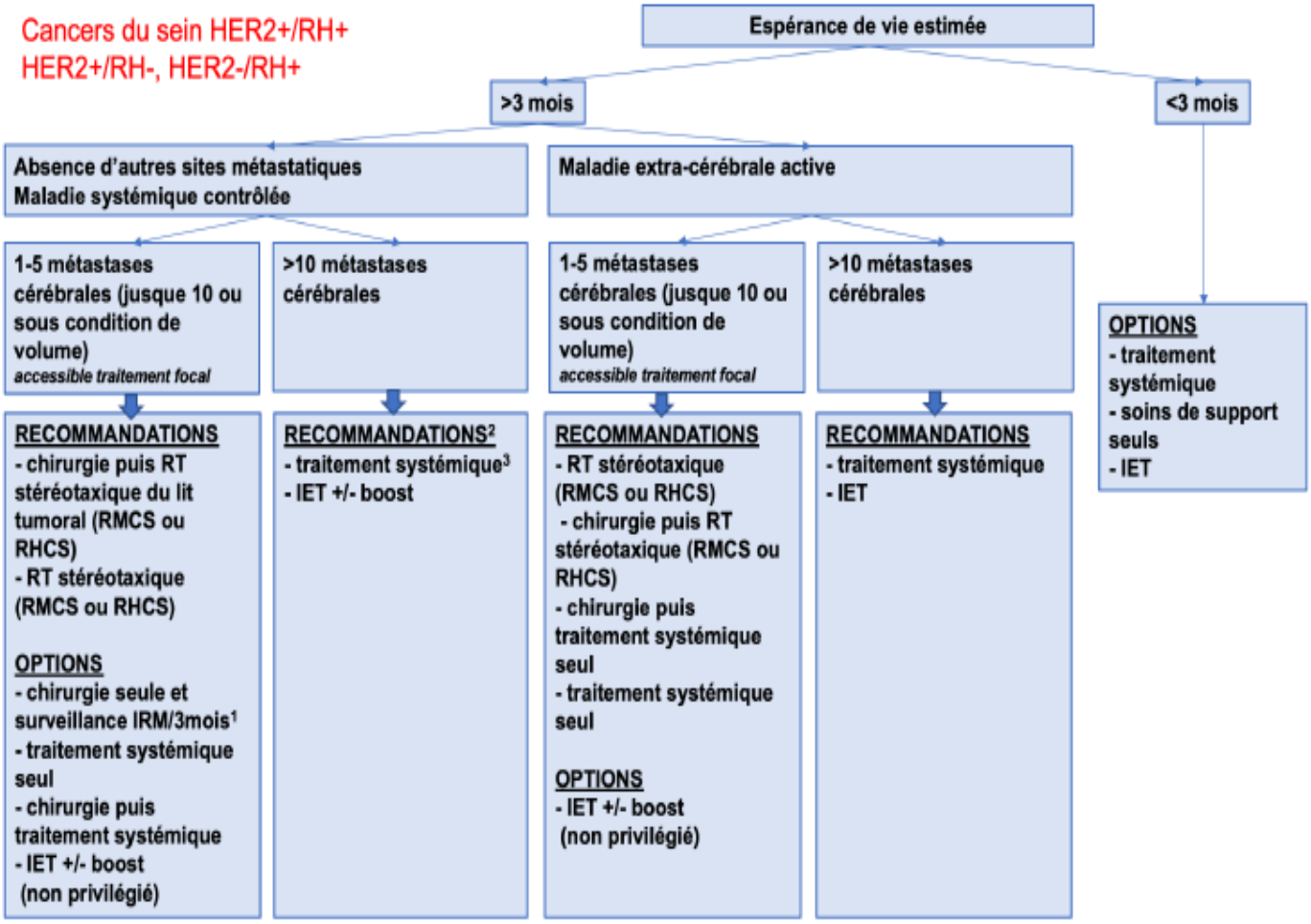


Figure 37 : Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein RH+ et/ou HER2+

Traitement systémique et métastases cérébrales des cancers du sein HER2+

La prise en charge systémique des métastases cérébrales des cancers du sein HER2+ suit les recommandations de l'ABC5 (315).
En cas de progression cérébrale d'un cancer du sein HER2+ avec un contrôle extracrânien de la maladie, le traitement systémique ne doit pas être changé.
En cas de rechute cérébrale isolée d'un cancer du sein HER2+, l'addition d'une chimiothérapie au traitement local n'altère pas le cours de la maladie et n'est pas recommandé.
Il est recommandé de reprendre un traitement anti-HER2 s'il a été arrêté.

Pour les cancers du sein « triple négatifs »

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales, voire jusque 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

- **1 - 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)**

RECOMMANDATIONS

- **Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)** du lit tumoral
- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)**

OPTIONS

- **Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois** si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'éxérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- **Traitement systémique seul**
- **Chirurgie puis traitement systémique**
- **IET** 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (non privilégié)

- **> 10 métastases**

RECOMMANDATION

- **IET** : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET

Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine

Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

OPTIONS

- **Traitement systémique seul**

Espérance de vie du patient estimée <3 mois

RECOMMANDATIONS

Soins de support adaptés

OPTIONS

- **Irradiation encéphalique en totalité** (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débuter dans les meilleurs délais.
- **Traitement systémique seul**

Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein triple négatif (88,341,342,344,345,347)

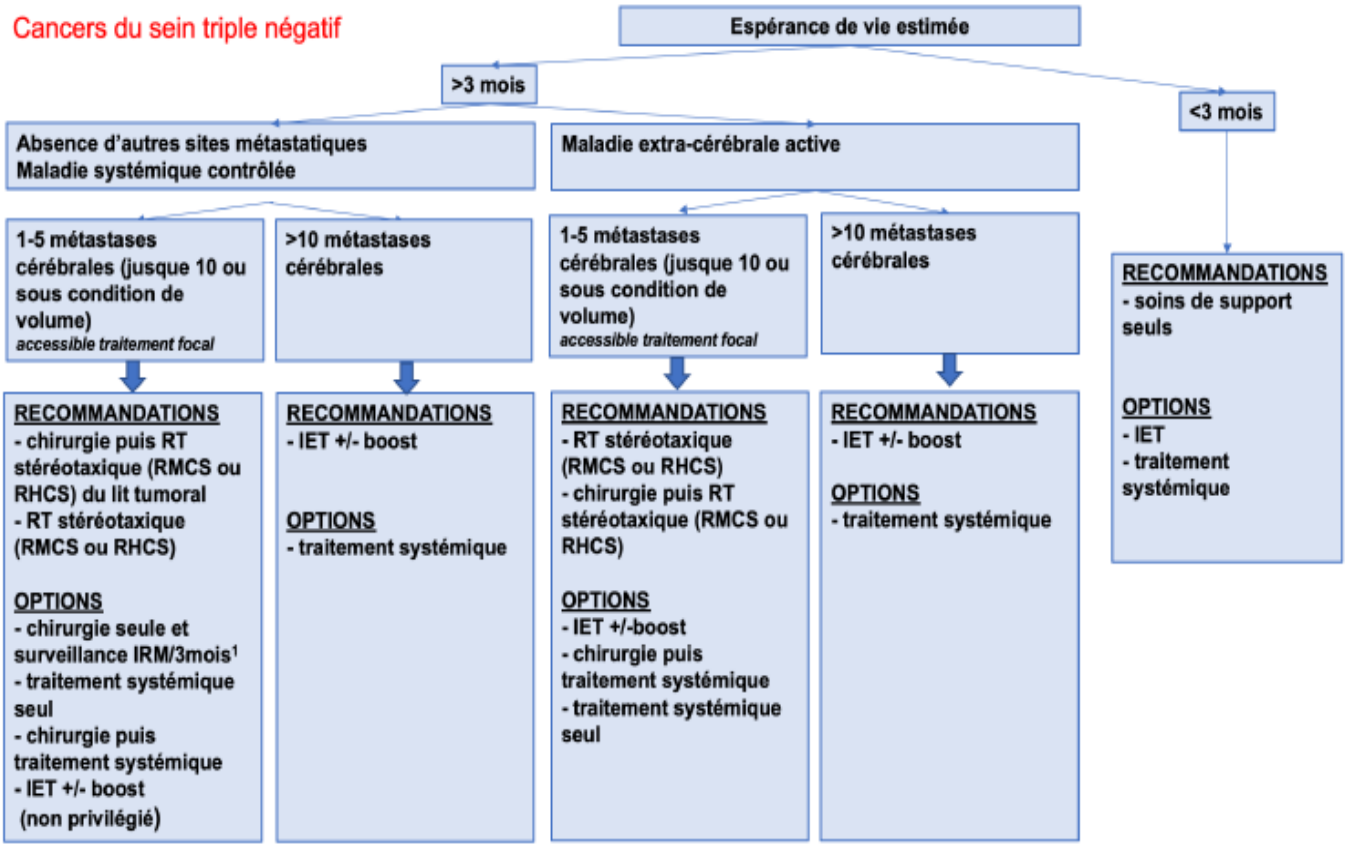


Figure 38 : Prise en charge des métastases cérébrales des cancers du sein triple négatif

PHARMACOLOGIE DES ANTI-TUMORAUX ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP)

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (353–359)

Actuellement, aucun dosage des agents anti-cancéreux n'est recommandé de façon systématique. Les indications doivent être formulées collégialement au cas par cas.

De nouvelles molécules sont régulièrement approuvées pour la prise en charge du cancer du sein. Parmi elles, les traitements oraux sont de plus en plus nombreux, favorisant la prise en charge ambulatoire mais conduisant à de nouveaux défis concernant en particulier les problèmes d'absorption (effet de l'alimentation, des anti-acides, des résections digestives), d'interaction médicamenteuse ou encore d'observance.

Pharmacologie des anti-tumoraux

La connaissance des caractéristiques pharmacologiques de ces traitements est nécessaire pour permettre une prescription sécurisée et individualisée, en particulier dans la population non sélectionnée de la pratique clinique quotidienne, et d'autant plus que l'index thérapeutique du traitement est étroit :

Le tableau en ANNEXE 9 rappelle les caractéristiques pharmacologiques et les règles de prescription des traitements oraux et des anticorps drogue-conjuguée disponibles.

Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Les anti-tumoraux oraux présentent une grande variabilité inter-individuelle. La prescription de ces traitements dans des situations « hors normes » par rapport aux données du RCP (insuffisance rénale ou hépatique sévère, poids ou âges extrêmes, résection digestive, interaction médicamenteuse…), peut conduire à un risque de perte d'efficacité ou de surcroît de toxicité du traitement ou même conduire le prescripteur à renoncer au traitement.

La majorité de ces traitements sont caractérisés par une relation dose/réponse et accessibles à un suivi thérapeutique pharmacologique par mesure de leur concentration plasmatique. Le STP est encouragé en oncologie, afin d'aider à optimiser la prescription de ces traitements (359), bien qu'il n'existe pas aujourd'hui de recommandation de surveillance systématique en sénologie. Le STP est une ressource supplémentaire pour guider la prescription dans une situation « hors norme », ou pour explorer une absence de réponse ou une toxicité inexpliquée. Il peut aussi être utile pour documenter un problème d'observance.

Ce dosage a un coût de 37 euros, et est pris en charge par l'assurance maladie.

- **Pour mettre en place un suivi thérapeutique pharmacologique :** vous pouvez vous rapprocher du pharmacologue ou du pharmacien de votre structure.

- **Coordonnées référents suivi thérapeutique pharmacologique**

- **Institut Gustave Roussy :** EVOP « Equipe Volante d'OncoPharmacologie » : PharmacoGR@gustaveroussy.fr

- **Institut Curie :**
  Manon Launay: manon.launay@curie.fr
  Audrey Bellesoeur : audrey.bellesoeur@curie.fr

- **AP-HP :**
  Cochin : Benoit Blanchet : benoit.blanchet@aphp.fr
  Pitié-Salpétrière : Noël Zahr : noel.zahr@aphp.fr
  Saint-Louis : Lauriane Goldwirt : lauriane.goldwirt@aphp.fr

- **CLCC :** Si le dosage n'est pas disponible dans votre structure, vous pouvez contacter le GPCO (Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, Unicancer) pour identifier un laboratoire réalisant ce dosage : gpco@unicancer.fr

Interactions médicamenteuses

Les thérapies orales du fait de leur voie d'administration et d'un métabolisme impliquant fréquemment le CYP 3A4, sont souvent des traitements à risque élevé d'interaction médicamenteuse : avec les autres comédications, mais aussi avec l'automédication et les médecines alternatives ou complémentaires :

- **La consultation pharmaceutique** avant le début d'un nouveau traitement doit être favorisée.

Des sites en libre accès (cf sites utiles) permettent d'évaluer ces interactions avec les traitements conventionnels et les médecines complémentaires.

Pharmacovigilance

Pour ces traitements approuvés récemment, pensez en cas de survenue d'un effet indésirable à réaliser une déclaration de pharmacovigilance : les données collectées permettent d'améliorer nos connaissances sur ces traitements et ainsi la sécurité de nos prescriptions.

Sites utiles

Différents sites peuvent vous aider à appréhender ces problématiques :

Pour des données sur les traitements antitumoraux :

- Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO Oncolien : https://oncolien.sfpo.com/
- Dailymed : https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm

Pour les interactions médicamenteuses :

- Base de données Theriaque (inscription gratuit) ou Vidal
- Cancer Drug Interactions Liverpool : https://cancer-druginteractions.org/checker

- Drugs.com : https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- Liste des principaux inducteurs/inhibiteurs de CYP : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

Pour les interactions avec les médecines complémentaires :

- MSKCC about Herbs : https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search
- Base de données Thériaque : Onglet HEDRINE
- Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO Oncolien : https://oncolien.sfpo.com/

Pour l'adaptation à la fonction rénale/hépatique :

- Fonction rénale : GPR : http://sitegpr.com/fr/
- Fonction rénale/hépatique : Article du Lancet Oncol 2019 : **réf**
- **Pour les problèmes de toxicité hépatique :**
- Livertox : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/

ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de note d'information à remettre en cas d'analyse tumorale BRCA

Il est obligatoire d'informer et de tracer dans le dossier l'information des patient(e)s pour lesquel(le)s un test tumoral incluant des gènes de prédisposition héréditaire va être réalisé (Art R1131 du CSP).
La remise d'une note d'information n'est pas en elle-même obligatoire, mais peut faciliter la délivrance de l'information qui, elle, est obligatoire et doit obligatoirement être tracée dans le dossier.
Un exemple de texte est le suivant :

Madame, Monsieur,

Une analyse génétique va être réalisée à la recherche d'altérations génétiques (ou mutations) liées à votre cancer, qui pourraient avoir une influence sur le choix des traitements. Ce type d'analyse peut se faire, selon les cas, sur un échantillon de tumeur déjà prélevé et/ou par une prise de sang.

Les mutations éventuellement retrouvées sont le plus souvent des mutations de votre cancer mais, pour certains gènes, peuvent être des mutations de l'ensemble des cellules de l'organisme, constituant alors une prédisposition au cancer. Une consultation de génétique pourrait alors vous être proposée afin de confirmer par une autre analyse si cette mutation correspond à une prédisposition héréditaire ou non. Les enjeux tant pour vous que votre famille seraient alors précisés au cours de cette consultation de génétique.

En cas de question supplémentaire, n'hésitez pas à contacter votre oncologue ou le service de Génétique référent.

Annexe 2 : Biomarqueurs génétiques tumoraux de niveaux ESCAT I/II mais non ciblables en France à date (Janvier 2026)

● **Mutations de *PIK3CA*** dans les cancers RH+ HER2- (prévalence 30-40% ; ESCAT niveau I)
Au côté de l'inavolisib (Itovebi®), qui fait l'objet d'un accès précoce en France, deux autres thérapies ciblées ont été investiguées avec des AMM dans le cancer du sein :

- Le capivasertib (Truqap®) a été autorisé par l'EMA pour les cancers du sein M+ RH+ HER2- hormonorésistants mutés *PIK3CA/AKT1/PTEN*, en combinaison avec le fulvestrant. En France, le capivasertib n'est pas disponible à ce jour.
- L'alpelisib (Piqray®) a été autorisé par l'EMA en combinaison avec le fulvestrant mais non disponible en France.

● **Mutations de *PTEN* et *AKT1*** dans les cancers RH+ HER2- (prévalence ~5% chaque, ESCAT niveau I)

- Le capivasertib (Truqap®) a été autorisé par l'EMA pour les cancers du sein M+ RH+ HER2- hormonorésistants mutés *PIK3CA/AKT1/PTEN*, en combinaison avec le fulvestrant. En France, le capivasertib n'est pas disponible à ce jour.
- La recherche de mutations *AKT1* est facile, car un seul codon (E17) présente des mutations activatrices pour cet oncogène. Au contraire, la perte de fonction de *PTEN*, qui est un gène suppresseur de tumeur, est plus complexe. Il peut exister une perte des deux copies du gène, ou une perte d'un allèle combinée à une mutation inactivatrice du 2ème allèle, voire 2 mutations inactivatrices en *trans*. A noter que le ctDNA a une faible sensibilité (risque de faux négatif plus élevé) pour les pertes de copie de *PTEN*.
- Une inclusion dans essai clinique est à privilégier. *Si le capivasertib devenait disponible*, ces mutations de *PTEN* et *AKT1* sont, comme *PIK3CA*, globalement stables de la tumeur primitive à la maladie métastatique (les deux pourraient êtres testées indifféremment). Des mutations de *PTEN* et *AKT1* peuvent apparaitre comme mécanisme de résistance aux inhibiteurs de PI3K, mais le capivasertib n'est pas indiqué dans cette situation.

● **Mutations de *ESR1*** dans les cancers RH+ HER2- (prévalence 40% après progression sous anti-aromatase au stade métastatique, ESCAT niveau I)

- Prévalence particulière : les mutations du gène *ESR1* (codant le récepteur alpha aux œstrogènes) sont un mécanisme de résistance aux inhibiteurs d'aromatase. Ces mutations ont une prévalence très faible (<1%) dans les tumeurs primitives, mais des sous-clones mutés sont sélectionnés au stade métastatique par l'exposition aux anti-aromatase. A rechute, avant traitement de 1ère ligne, la prévalence reste limitée et dépend du niveau d'hormonorésistance : 13% dans INAVO-120 (hormono-résistance primaire ; Turner N *et al*, SABCS 2025) vs 7% après anti-aromatase adjuvant dans PADA-1 (hormono-résistance secondaire ; Cabel L *et al*, Ann Oncol 2025). Par contre, ces mutations de résistance deviennent détectables en cours de traitement chez 40% des patient.e.s traité.e.s par anti-aromatase (+/- CDK4/6i) en 1ère ligne, et mènent à la progression tumorale.
- La détection de mutation d'*ESR1* peut se faire sur tissu tumoral obtenu à progression au stade métastatique, mais se fait principalement par ctDNA (analyse répétable et non-invasive, avec les limites habituelles de sensibilité du ctDNA sur les petites tumeurs peu proliférantes). Les mutations activatrices sont bien connues, réparties principalement entre les exons 8 et 5. La liste des nombreuses mutations ciblées par l'elacestrant dans le cadre de l'essai EMERALD est disponible Tableau 50 de ce document :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf

- Il est important de noter que les mutations *ESR1* n'inflluent pas l'efficacité clinique du fulvestrant, alors qu'elles signent une résistance aux anti-aromatase. A ce titre, le fulvestrant est l'hormonothérapie plutôt à prioriser en cas de mutation *ESR1* connue. De manière

interéssante, les nouveaux SERD oraux (elacestrant, imlunestrant, camizestrant, giredestrant…) sont quant à eux, et à la différence du fulvestrant, plus actifs en présence d'une mutation d'*ESR1*.

- A date de janvier 2026, il n'y a pas de SERD oral disponible en France et une inclusion dans essai clinique est à privilégier. L'EMA a autorisé deux molécules, l'elacestrant (Orserdu®, essai EMERALD, (360)) et l'imlunestrant (Inluriyo®, essai EMBER-3,(361)) en monothérapie en deuxème ligne en cas de mutation *ESR1*, mais il n'y a pas d'accès ni de remboursement disponible en France (janvier 2026).
- La stratégie de ciblage des mutations d'ESR1 dès leur apparition dans le sang, en cours de 1ère ligne, qui a fait l'objet d'une preuve de concept française (essai PADA-1, Bidard FC *et al*, Lancet oncol 2022), a été confirmée par l'essai SERENA-6 (362) ; le camizestrant fait actuellement l'objet de soumissions réglémentaires et n'est pas (encore) disponible.

● **Mutations de *ERBB2*** (prévalence ~3% ; ESCAT niveau II) **et de *ERBB3*** (prévalence ~1% ; ESCAT niveau III)

- Les mutations activatrices d'*ERBB2* (HER2) et *ERBB3* (HER3) activent la voie HER2 et peuvent rendre cette voie ciblable même en l'absence d'amplification d'*ERBB2*. Ces mutations sont rares, mais un peu plus fréquentes dans les cancers lobulaires (notamment pléiomorphes). Elles seraient aussi un possible mécanisme de résistance (rare) aux CDK4/6i.
- Le ciblage des mutations d'HER2 a fait l'objet d'essais cliniques avec le neratinib et plus récemment avec le tucatinib. Il n'y a pas d'autorisation de l'EMA dans ces indications et une inclusion dans essai clinique est à privilégier. A noter que les données avec la combinaison tucatinib-trastuzumab +/- fulvestrant selon le statut RH (363) pourraient faire considérer ce traitement, en hors-AMM et après discussion en RCP moléculaire, au stade métastatique et après résistance aux traitements habituels.
- Concernant les mutations d'HER3, il n'y a à ce jour que des cases report (364). A la date de janvier 2026, un essai clinique spécifique est ouvert avec l'association tucatinib-trastuzumab (essai H3RAKLES, https://clinicaltrials.gov/study/NCT07193394)

● **Statuts d'*instabilité microsatellitaire élevée*** (MSI-H; prévalence 1% ; ESCAT niveau I) **et *Tumor Mutation Burden* elevé** (TMB-H prévalence 1% ; ESCAT niveau II).

- Statut MSI-H : A noter que le test de biologie moléculaire évaluant l'instabilité des microsatellites utilisé pour le cancer du côlon (technique pentaplex ciblant 5 microsatellites initialement optimisés pour les cancers du côlon) et l'immunohistochimie des protéines MMR sont peu performantes pour le cancer du sein : l'analyse d'un grand nombre de microsatellites (ou de microsatellites plus spécifiques du cancer du sein) à l'aide d'un panel NGS est plus appropriée pour une détermination du statut MSI (365). En cas de statut MSI-H, une inclusion dans un essai clinique est à privilégier. A défaut, un traitement hors-AMM par pembrolizumab pourrait être discuté en RCP spécialisée après épuisement des thérapeutiques disponibles.
- Statut TMB-H : la charge mutationnelle tumorale (TMB) pourrait prédire une sensibilité accrue aux immunothérapies. Ce biomarqueur, qui se superpose très largement au statut MSI-H dans d'autres types tumoraux (mais pas dans le cancer du sein), reste controversé et sans donnée probant d'efficacité dans le cancer du sein.

● **Fusions *NTRK*** (prévalence <1% ; ESCAT niveau I).

- Les fusions des gènes *NTRK* sont très rares dans le cancer du sein (prévalence <1%) et donc leur recherche n'est pas recommandée en routine clinique sauf à visée diagnostique dans le cas des carcinomes sécrétants (ex-carcinomes juvéniles) où une fusion est le plus souvent retrouvée.
- Il n'y a pas d'accès à un anti-NRTK en France à ce jour (01.2026), une participation à un essai clinique est à rechercher. En l'absence d'essai et après épuisement des autres ressources

thérapeutiques, quelques patient(e)s ont pu avoir accès à des prises en charges exceptionnelles par les caisses locales d'assurance maladie.

● **Mutations des autres gènes de Réparation de Recombinaison Homologue** (HRR), au-delà des mutations germinales de *BRCA1* et *BRCA2* (ESCAT niveau II-III)

- Les gènes HRR sont un ensemble de gènes impliqués dans les mécanismes de réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue. Des essais de phase 2 ont exploré l'utilisation d'inhbiteurs de PARP (talazoparib (35); olaparib (366)) en cas d'altération autre que les mutations germinales *gBRCA1* et *gBRCA2* (qui font déjà l'objet d'une AMM et remboursement). Les résultats montrent, globalement, un signal d'efficacité en cas de mutation germinale *PALB2* et de mutation tumorale de *BRCA1* (*sBRCA1*) et *BRCA2* (*sBRCA2*). Les autres altérations explorées n'ont pas généré de signal d'efficacité. Dans cette situation, une inclusion dans un essai clinique est à privilégier. Après épuisement des ressources thérapeutiques habituelles, et en l'absence de résistance préalable à un sel de platine, il peut être discuté en RCP moléculaire un traitement hors AMM par olaparib ou talazoparib sur ces mutations *gPALB2*, *sBRCA1* ou *sBRCA2*.
- Les signatures HRD également appelées « signatures BRCAness » permettent d'identifier les tumeurs présentant un HRD. Il n'existe pas à ce jour d'utilité clinique de ces signatures dans le cancer du sein.

Annexe 3 : Formes rares de carcinomes infiltrants du sein

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (367–374)

Carcinomes neuro-endocrines se référer à la classification OMC 2026 (version béta) et le papier de Quinn et al. 2026 ((31)

La classification OMS a été simplifiée :

- **Devant un carcinome neuro-endocrine à petites cellules, il est impératif d'éliminer une metastase d'un carcinome NE d'une autre origine.**
- **La différenciation neuroendocrine si elle a été recherchée (CI-TNS ou bien carcinome papillaire encapsulé ou massif ; carcinome mucineux ….) et est positive, cela doit être mentionné comme le type histologique « avec différenciation neuro-endocrine »**

Annexe 4 : Formes rares de carcinomes infiltrants du sein triple négatif (une relecture par les référents SENORIF Curie-AP-HP-GR est souhaitable)

Entité	Morphologie	Immunohistochimie clé	Anomalies moléculaires	Pronostic / évolution
Carcinome adénoïde kystique (CAK)	**CAK classique** 0,1–3,5% des cancers du sein. Région rétro-aréolaire, femme âgée. Architecture tubuleuse/cribriforme, structures glandulaires et pseudo-glandulaires. Index mitotique faible. 2 contingents : épithélial (CK7+, CK8+) et myoépithélial (p63+, CK14+, CK5/6+, calponine+, AML+, CD10+). CD117 diffus.	MYB nucléaire fort et diffus : 95–100% des cas (focal ou diffus). P53 : profil non muté	t(6;9) → fusion MYB-NF1B (80% des cas). Plus rarement réarrangement MYBL1 ou amplification MYB.	Survie à 15 ans : 91–95%. Récidive essentiellement locale. Faible risque ganglionnaire/métastatique.
	CAK solide-basaloïde Architecture essentiellement solide, morphologie basaloïde. Contingent épithélial prédominant/exclusif, myoépithélial absent ou minoritaire. Index mitotique élevé	MYB nucléaire : 64–100% des cas (focal ou diffus). p63 focal ou absent. Marqueurs neuro-endocrines négatifs (diagnostic différentiel). P53 profil non muté	Fusion MYB-NFIB rare (7%). Surexpression MYB liée à d'autres aberrations géniques de MYB. Mutations *CREBBP* et *NOTCH* (31%). Moins de mutations *TP53* que les CI-NST ; profil génomique stable.	Plus défavorable que CAK classique : récidive locale 30% (vs 4%), N+ 15% métastases à distance 65% (vs 19%), décès 40% (vs 8%).
	CAK avec transformation haut grade CAK associé à un contingent carcinomateux de haut grade : CI-TNS ou exceptionnellement carcinome neuroendocrine à petites cellules.	Selon le contingent associé.	Non détaillé spécifiquement.	Pronostic plus défavorable, dépend du contingent associé.
Carcinome sécrétoire	Prédilection enfant/adulte jeune, possible à tout âge (médiane 53 ans). Bas grade dans 87% des cas. Cellules polygonales, cytoplasme granuleux/vacuolaire éosinophile Matériel sécrétoire abondant intra/extracellulaire. Architecture microkystique, solide, tubulaire ou papillaire.	Pan-TRK : positivité nucléaire forte, diffuse ou focale. Sensibilité 95%, spécificité 100% pour détecter protéine chimérique NTRK3. RE faiblement exprimés possible (ne pas exclure le diagnostic si morphologie typique + NTRK fort). P53 profil non muté	t (12;15) → fusion *ETV6-NTRK3* dans 95,2% des cas (NGS ou FISH).	Excellent : survie à 5 ans > 95%. N+ axillaire dans 15–30% des cas (n'altère pas le bon pronostic global). Récidives locales possibles 10–20 ans après. Rares formes agressives (métastases à distance, décès). Mauvais pronostic: grande taille, grade élevé, N+, mutation promoteur *TERT*, perte *CDKN2A/B*.
Carcinome à cellules hautes et à polarité inversée	Massifs de cellules épithéliales dans stroma fibreux ou organisées autour d'un axe fibreux et dense en macrophages spumeux Cellules cylindriques hautes, polarité inversée. Bas grade.	IDH2 (clone 11C8B1) positif — met en évidence la mutation. Calrétinine positive dans 78% des cas. P53 profil non muté	Mutation *IDH2* hotspot R172 (78–82%), partagée avec les gliomes infiltrants. *PIK3CA* (67%), *PRUNE2* (67%). *TET2* (mutuellement exclusif avec *IDH2*).	Évolution indolente dans la majorité des cas. Décrits : 1 récidive locale, 3 N+ (dont 1 avec métastase osseuse).
Cystadénocarcinome mucineux	Femme ménopausée, grande masse multikystique. Kystes bordés de cellules mucineuses cylindriques hautes. Mucine extra- et intracellulaire abondante.	Index de prolifération élevé. Eliminer une métastase d'origine ovarienne, pancréatique ou appendiculaire	Non détaillé	Pronostic favorable malgré le phénotype triple négatif et la prolifération élevée. Faible incidence de récidive locale et de N+.

Entité	Morphologie	Immunohistochimie clé	Anomalies moléculaires	Pronostic / évolution
Carcinome muco-épidermoïde	Mélange de cellules mucineuses, épidermoïdes et intermédiaires. Structures solides et kystiques, sans kératinisation. Grade bas/intermédiaire/élevé	Cellules mucoïdes/éosinophiles centrales : PAS+, CK7+. Cellules épidermoïdes/basaloïdes périphériques : CK5/6+, p63+. P53 : profil non muté	Translocations *MAML2 (CRTC1-MAML2, CRTC3-MAML2)* rares dans le sein (fréquentes dans les glandes salivaires) Pas de mutation *TP53*.	Dépend du grade : bas grade = bon pronostic. Métastases axillaires possibles (haut et bas grade). Métastases à distance surtout en cas de haut grade.
Carcinome adéno-squameux de bas grade	Masse, plus rarement distorsion. Tubes/glandes bien différenciées à contours pointus/arrondis + nids de cellules épidermoïdes (maturation kératosique, parfois kystisée). Fond de cellules fusiformes, infiltrat lymphocytaire périphérique. Atypies modérées, index mitotique faible. Extension volontiers dans le tissu mammaire normal (composante fusiforme). Association fréquente à papillomes (1/3 des cas) ou lésions sclérosantes complexes.	Présence de cellules myoépithéliales (p63+ ; CK14+) autour des structures glandulaires (piège diagnostique sur biopsie). P53 : profil non muté	Pas de mutation de *TP53*	Pronostic favorable. Récidive locale ~10% Métastases exceptionnelles: N+ (1%), métastase à distance (1%). Rare évolution vers carcinome métaplasique de haut grade.
Carcinome métaplasique fibromatose-like	>90% de cellules fusiformes. Faisceaux ondulés/entrelacés ou longs faisceaux infiltrant le parenchyme adjacent en "doigts de gant". Stroma plus ou moins collagénisé. Différenciation épidermoïde focale possible. Index de prolifération faible, mitoses rares/absentes.	Nature épithéliale (parfois focale) révélée par CK bas et haut poids moléculaire : AE1/AE3, MNF116, 34βE12, CK8/18, CK5/6, CK14. p63 + dans la plupart des tumeurs (élément clé du diagnostic). β-caténine : non accumulée (contrairement à la fibromatose). P53 : profil non muté	Mutations du promoteur *TERT* (c.-124C>T) typiques. Activation voie PI3K/AKT/mTOR. Peu d'instabilité génomique, pas d'altération *TP53*. Pas de mutation *CTNNB1* ni *APC*.	Phénotype TN et basal-like mais évolution indolente. Tendance à la récidive locale Métastases à distance possibles (rares). Aucune métastase ganglionnaire axillaire décrite (y compris après récidive locale).
Carcinomes métaplasiques de haut grade	Différenciation malpighienne (carcinome épidermoïde) ou mésenchymateuse (cellules fusiformes, ou différenciation hétérologue chondroïde/osseuse/rhabdomyosarcomateuse). Monophasiques (100% métaplasique) ou associés à un contingent NST. Noter toute composante métaplasique même focale (<10%) : risque de métastases purement métaplasiques.	Confirmation par pan-cytokératines (≥2-3 anticorps), CK5, CK14, p63 (positif dans contingent épithélial ET fusiforme). Le plus souvent triple négatif ; minorité RH+ ou HER2+ (surtout formes épidermoïdes). Profil P53 muté en IHC. Diagnostic différentiel : tumeurs phyllodes, sarcomes, carcinome épidermoïde cutané (penser à la signature UV moléculaire), métastases.	Taux plus élevé (vs CI-TNS) de mutations *PI3K-AKT-mTOR*, mutations *TP53*, altérations voie Wnt.	Âge médian de présentation plus élevé (63 ans) que les CI-NST TN. Stade plus avancé (grande taille ou maladie métastatique d'emblée). N+ axillaire moins fréquent (dissémination plutôt hématogène). Moins chimiosensibles, pronostic plus défavorable que les CI-TNS.
Carcinome à cellules acineuses	Femmes 20–80 ans (moyenne 48,5 ans). Cellules séreuses/acineuses en massifs solides et/ou microglandulaires. Granules zymogènes cytoplasmiques PAS+ diastase résistant. Association possible avec adénose microglandulaire (MGA) et MGA atypique qui pourraient appartenir au même spectre	S100+ (comme la MGA), EMA+. Marqueurs de différenciation séreuse/acineuse : lysozyme, α1-antichymotrypsine, amylase.	Profil proche des CI-TNS de haut grade NST : TP53 muté (80%). PIK3CA (10%), altérations BRCA1, mutations CTNNB1. Pas de réarrangement/surexpression	Pronostic hétérogène : Evolution favorable pour les formes pures de bas grade Evolution défavorable (>25%) notamment en cas de grade 3, surexpression HER2 ou association à un

Entité	Morphologie	Immunohistochimie clé	Anomalies moléculaires	Pronostic / évolution
	lésionnel (potentiel évolutif vers carcinomes triple négatifs haut grade).	Généralement triple négatif (rares cas ER/PR+ ou RA+ : 10%). Profil IHC : P53 muté	NR4A3 (contrairement aux glandes salivaires). Possible contexte de mutation héréditaire BRCA1.	contingent NST de haut grade
Carcinome apocrine	Morphologie apocrine diffuse (>90% des cellules tumorales).	Phénotype caractéristique : RE-, RP-, RA+. 50% HER2 + et 50% HER2 - (Triple négatifs)	Les triple négatifs correspondent à une partie des CI-TNS de type LAR (luminal androgen receptor)/moléculaire apocrine avec concordance à 70–80%. Mutations fréquentes de PIK3CA/PTEN/AKT et TP53. Dérégulation voie MAPK (KRAS, NRAS, BRAF).	Comparativement aux CI-TNS TN, sujets plus âgés, le plus souvent de grade 2, et moins proliférant.

Annexe 5 : Ce qu'il faut retenir à propos des Carcinomes LOBULAIRES infiltrants

10 à 15% des carcinomes infiltrants du sein,
Masse aux contours irréguliers et mal définis en mammographie
Comparativement aux CI-TNS, les CLI ont :

- **Âge** de survenu plus tardif
- **Taille** plus importante au diagnostic : CLI vs CI-TNS taille > 2 cm: 50% vs. 34.8%
- **Sous-évaluation fréquente de la taille** Rx
- Plus d'atteintes **multifocales** et **bilatérales**
- Plus d'**envahissement ganglionnaire massif**
- Des **métastases** dans des sites spécifiques
- Un plus **mauvais pronostic après 10 ans**
- Faible réponse à la Chimio NA (~7% pCR)
- Grade 1-2 (85**%**)
- RO+ (>95%)
- HER2- (>95%) mais des mutations du domaine tyrosine kinase sont observées jusque dans 15 à 20% des cas de CLI de grade 3.
- 85% des cas perdent l'expression de la E-cadherine (mutations +++).

Il est recommandé de faire une E-cadhérine devant tout carcinome infiltrant de score 3 architectural du grade de EE.
Le clone recommandé de la E-cadhérine est celui le plus utilisé reconnaissant un épitope extramembranaire : clone NCH38 (375).

L'interprétation se fait après vérification de l'intensité de marquage des glandes normales.
15% des CLI gardent une expression de la E-cadherine, mais l'expression est anormale avec une diminution d'intensité, un marquage incomplet, discontinu membranaire ou faible et cytoplasmique. Dans ces cas-là, la perte d'expression de la beta-catenine membranaire et la localisation cytoplasmique de la p120 caténine peuvent aider.
Il est recommandé de suivre l'arbre décisionnel de l'OMS 2026
Un travail de standardisation du diagnostic des sous-types histologiques des carcinomes lobulaires infiltrants est en cours.
Dans l'OMS 2026, des patterns (ou aspects variants) morphologiques de CLI sont reconnus. Il est recommandé d'abandonner les termes de sous-types ou de variants de lobulaires :

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) peut présenter des **architectures particulières** : solide, alvéolaire et trabéculaire – et/ou des **caractéristiques cytologiques spécifiques**, notamment des formes à cellules en bague à chaton, apocrines, histiocytoïdes et pléomorphes {18704988 ; 34359596}. **Les différents patterns architecturaux ou cytologiques sont fréquemment intriqués au sein d'une même tumeur** {18704988 ; 17929165}. Des caractéristiques cytologiques particulières peuvent être observées aussi bien dans les CLI classiques que dans les CLI à architecture particulière.

A noter que le **CLI pléomorphe** est défini par un **pléomorphisme nucléaire de grade 3** {1592388}. Il présente habituellement une activité mitotique plus élevée que le CLI classique

et est fréquemment associé à un LCIS pléomorphe. Il peut également montrer une différenciation apocrine {39654376} et exprimer des niveaux plus faibles de RE et RP {10672061}. **La morphologie pléomorphe en elle-même semble avoir une valeur pronostique limitée {17929165}, le grade histologique global restant le facteur le plus pertinent.**

Une faible proportion de CLI contient de **petites structures glandulaires ou tubulaires bien formées** {39748709}. *Ces tumeurs peuvent également nécessiter des investigations complémentaires, incluant des immunohistochimies additionnelles (p120 caténine ou bêta-caténine) ou une analyse moléculaire du gène CDH1.*

Tableau d'interprétation de la E-cadhérine dans les CLI, les CLI avec tubules et dans les formes mixtes (CLI et CI-TNS) ou CI- tubulo-lobulaires :

Analyse de l'expression de la E-cadhérine :

Anticorps	**CI mixtes (IBC-NST + CLI)**		**Carcinomes tubulo-lobulaires**		**CLI avec éléments tubulaires**		**CLI classiques**
	Cellules cohésives	**Tubes**	**Cellules dyscohésives**	**Tubes**	**Cellules dyscohésives**	**Tubes**	**Cellules dyscohésives**
E-cadherine (clones : NCH38 ou ECH-6)	+ ou anormal	+	–	+	–	–	–
Bêta-caténine (membranaire)	+	+	–	+	–	+ (incomplet)	–
P120 caténine	–	membranaire	cytoplasmique	membranaire	cytoplasmique	cytoplasmique	cytoplasmique
P-cadherine	–*	–	–	–	–	+	–

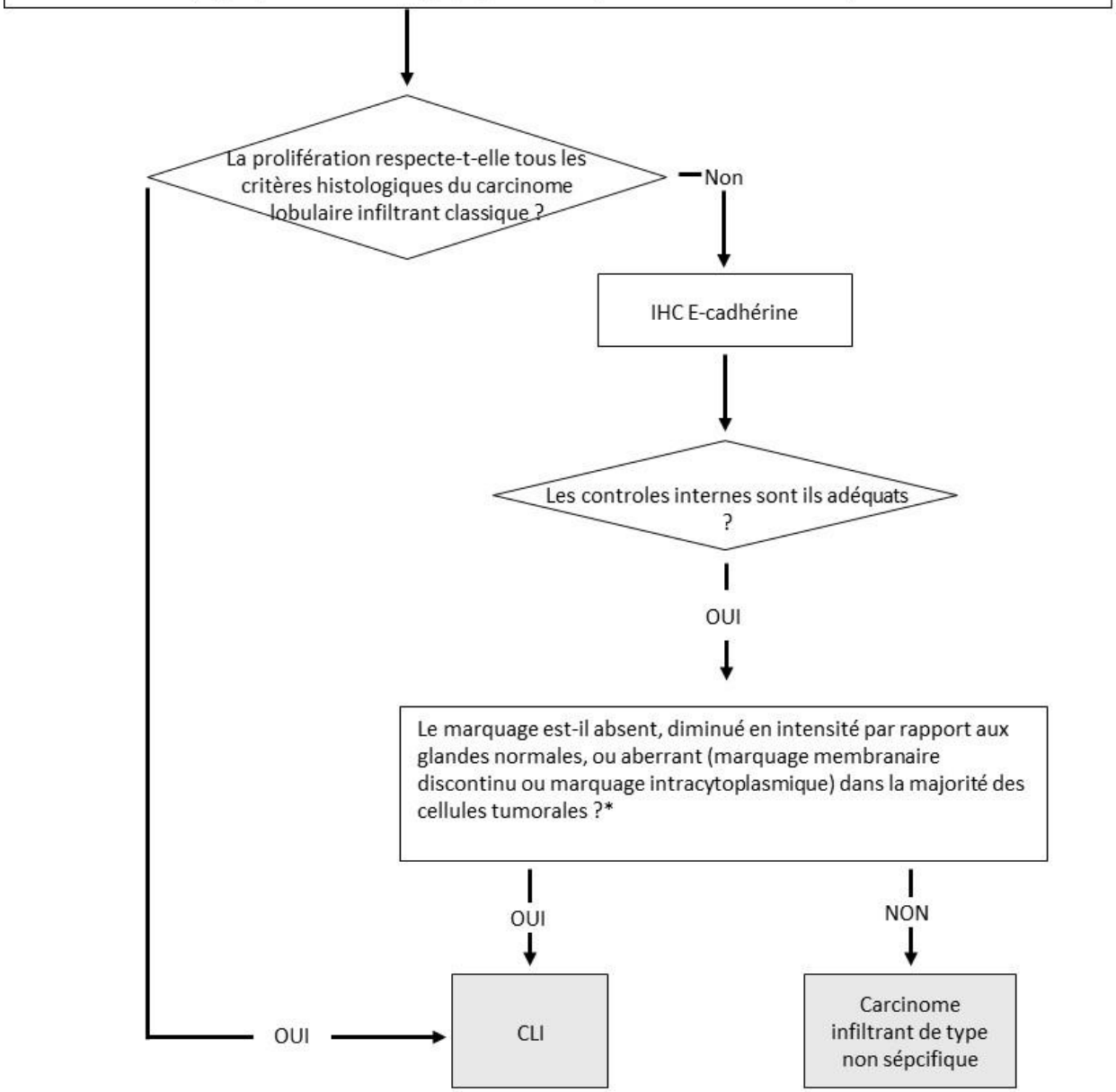
*: peut être positive dans 13% des carcinomes infiltrants de TNS triple-négatifs.

Figure 39 : Recommandations pour le diagnostic des CLI. Adapté de De Schepper et al., 2024 (201) et de l'OMS 2026.

CLI : carcinome lobulaire infiltrant. IHC : immunohistochimie.

Critères histologiques pour le diagnostic du carcinome lobulaire infiltrant classique

- Cellules dyschohésives
- Infiltration en cordons d'une seule épaisseur de cellules et/ou infiltration de cellules tumorales isolées
- Infiltration circonférentielle des cellules tumorales autour des canaux mammaires résiduels (si présents)
- Infiltration du tissu adipeux (si présent) sans réaction stromale
- Faible réaction de l'hôte ou faible perturbation de l'architecture tissulaire
- Noyaux uniformes, ronds et monomorphes avec un fin liseré cytoplasmique, se déformant les uns sur les autres
- Faible activité mitotique
- Vacuoles intracytoplasmiques (« cellules en cible ») ou cellules en bague à chaton
- Présence d'HLA (hyperplasie lobulaire atypique) ou de CLIS (carcinome lobulaire in situ)



*: *L'analyse de l'expression de l'E-cadhérine peut être utile pour les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) non classiques (CLI avec architecture particulière ou caractéristiques cytologiques spécifiques)*

** : *Ces tumeurs peuvent également nécessiter des investigations complémentaires, incluant des immunohistochimies additionnelles (p120 caténine ou bêta-caténine) ou une analyse moléculaire du gène CDH1.*

Annexe 6 : Groupe SeinPath

Sauf indication spécifique dans le texte, les références de ce chapitre sont les suivantes (376–381)

Le pathologiste rencontre régulièrement des difficultés diagnostiques nécessitant le recours à une décision collégiale. Ces difficultés relèvent de deux catégories : il s'agit soit de cas de diagnostic difficile ou ambigus pour lesquels le pathologiste hésite entre deux diagnostics qui vont parfois entraîner une prise de décision thérapeutique différente soit de lésions d'incidence rare ou exceptionnelle, de nature tumorale ou non, bénignes ou malignes. C'est pour ces cas difficiles ou rares qu'a été créé un groupe régional de relecture et d'échange entre pathologistes spécialisés en pathologie mammaire, intitulé PATH-SEIN, spécialement dédié aux lésions du sein. Ce groupe s'appuie sur la télépathologie, les cas étant examinés collégialement autour d'un microscope multitête et via une salle de discussion virtuelle.
Ce groupe PATH-SEIN permet aux pathologistes :

- D'offrir un service de relecture collégiale des cas difficiles ou rares afin de garantir un diagnostic consensuel et une reproductibilité diagnostique optimale
- Observer et colliger les tumeurs rares ou exceptionnelles
- Prendre en charge de manière homogène les cas dans leurs pratiques quotidiennes en pathologie mammaire
- Fédérer les pathologistes pour participer aux études prospectives
- Travailler de façon collégiale sur un contenu docimologique commun en créant une banque de lames virtuelles de lésions difficiles ou rares annotées qui seront mises à disposition des pathologistes pour leur formation pratique

Constitution du groupe PATH-SEIN : Le groupe PATH-SEIN, initié par deux pathologistes (AVS et CM), a été constitué fin 2020 sur la base du volontariat. Le projet de constitution d'un groupe de pathologistes dédiés à la pathologie mammaire a été présenté aux pathologistes spécialisés dans cette discipline exerçant dans un CHU ou un CLCC de la région Ile de France élargie à la région d'Orléans.
Les pathologistes des centres suivants font actuellement partie de la liste du groupe PATH-SEIN : Institut Curie (Parie et St Cloud), Hôpital Saint Louis, Gustave Roussy Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpital Bichat, Hôpital Lariboisière, Hôpital Tenon, Hôpital La Source (Orléans).
A terme ce groupe accueillera des pathologistes d'autres structures de l'Ile de France publiques et privées.

Fonctionnement des relectures PATH-SEIN
Comment soumettre un cas (Hors membres) :
Un anatomopathologiste confronté à un diagnostic difficile peut adresser directement les documents anatomopathologiques à un expert du groupe pour une aide ou une confirmation du diagnostic.

Si le pathologiste du groupe PATH-SEIN le juge nécessaire, il peut demander l'avis collégial du groupe. Les lames histologiques (colorations hémalun-éosine et spéciales, immunohistochimie) accompagnés des renseignements cliniques et de la question posée sont numérisées sur scanner puis transférées sur une clé USB ou hébergées sur le serveur propre au centre de pathologie du pathologiste.

Fréquence : Le comité de relecture PATH-SEIN se réunit mensuellement un mardi par mois à 11h30. Les rencontres sont à la fois présentielles autour d'un microscope multi-têtes du service de pathologie de l'Institut Curie et/ ou en virtuelle via Microsoft Teams qui est une plateforme collaborative permettant la visioconférence et le partage des lames virtuelle. Cette plateforme est hébergeur de données de santé.

Fonctionnement pour les membres : Les membres du groupe PATH sont invités par un lien qui leur permettra d'accéder à la salle de discussion virtuelle. Chaque participant présente le cas pour lequel il sollicite un avis. Il a la possibilité de parler ou de montrer les zones d'intérêt sur la lame virtuelle qu'il présente depuis son ordinateur grâce au partage d'écran. Pour les participants à distance, les équipements requis sont uniquement un ordinateur, un microphone, et éventuellement une webcam permettant aux participant de se voir. Lorsqu'il s'agit d'une réunion physique autour du multi-têtes couplée à une réunion virtuelle, il est nécessaire qu'un participant de la réunion autour du microscope montre aux participants à distance sur les lames virtuelles les zones commentées en même temps au microscope. L'identité des patients dont les lames sont présentées n'est pas communiquée.

Les cas revus de façon collégiale par l'ensemble des participants peuvent faire l'objet si nécessaire d' analyses complémentaires. À l'issue de la réunion, un compte rendu de l'ensemble des cas revus est rédigé par le secrétaire de séance .

Il comporte :

- les noms de tous les participants présents autour du microscope multitêtes ou à distance via la salle virtuelle
- les références de chaque cas (initiales, numéro de dossier) ;
- le nom du médecin demandeur ;
- les renseignements cliniques ;
- la question posée par le médecin demandeur ;
- l'analyse par le groupe de relecture (examen microscopique, étude IHC ou HIS) ;
- la conclusion du groupe ;
- d'éventuelles indications sur la conduite à tenir ultérieure (demande d'examens complémentaires de biologie moléculaire, demande de reprise chirurgicale ou de nouveaux prélèvements...).
- intérêt ou non de stocker les lames virtuelles à visée pédagogique.

Chaque compte-rendu de patient vu par le groupe SEIN-Path est archivé dans un premier temps sur les serveurs du service de pathologie de l'Institut CURIE (TRANSVERSE-⍰ Dossier Biopathologie –Pathologie-⍰ Staff de lames) accessible sur demande au Dr Catherine Miquel ou au Dr Anne Vincent Salomon.

Par exemple pour les séances de relecture en ligne mensuelles du "groupe Pathsein":
Pathsein_20210119_Philippe_Bertheau_cas1_sein_tumeur_phyllode_haut_grade_HES

<u>Réseau de relecture Ile de France utilisant la Pathologie Digitale</u>

Le champ d'application de la télépathologie peut être classé en trois catégories principales :

- l'établissement du diagnostic principal
- l'obtention d'un deuxième avis diagnostic (télé-expertise)
- l'utilisation dans le cadre de la recherche et l'enseignement à distance.

Un certain nombre de prérequis réglementaires et technologiques sont nécessaire à la mise en place d'un réseau de télépathologie utilisant les lames virtuelles :

Le site requérant doit disposer d'une plateforme de visioconférence, d'un scanner de lames et d'un logiciel de mise en ligne en interface avec le système de gestion du laboratoire local. Ces différents systèmes doivent respecter des standards internationaux d'échange et de sécurité des données de santé. Des personnels formés à ces nouvelles technologies doivent en assurer le bon fonctionnement.

Le site requis doit disposer d'une station de télépathologie permettant une visualisation ergonomique des lames virtuelles et la réalisation aisée d'un compte-rendu.

Le 2ème avis en anatomie pathologique a été reconnu officiellement par la CNAM en septembre 2020 et fait l'objet d'un acte CCAM distinct dès lors qu'il s'agit d'une demande d'avis spontanée d'un pathologiste vers un autre pathologiste pour un cas difficile, hors réseau de relecture. La reconnaissance du 2ème avis par télépathologie dans le cadre de cet acte CCAM n'est toutefois pas encore confirmée et fait l'objet de discussions (01/2021)

Annexe 7 : Pathologie numérique

Le développement de la pathologie numérique dans les laboratoires ACP modifie profondément non seulement le diagnostic ACP mais également les modalités d'obtention d'un deuxième avis, la recherche et la manière d'enseigner. Cela concerne bien sûr également toute la pathologie mammaire. Ces outils ont en effet considérablement facilité le partage des lames entre pathologistes ou avec les étudiants et les chercheurs et sont par ailleurs maintenant adossés à des algorithmes d'intelligence artificielle permettant des analyses complémentaires aidant le pathologiste ou permettant des avancées en recherche.

En juin 2025, plus d'une vingtaine de laboratoires ACP en France sont soit 100 % numérisés, soit en passe de l'être. Cette numérisation modifie le flux diagnostic en permettant un partage aisé entre médecins dès qu'un cas le nécessite, ainsi que des modalités d'exercice à distance, susceptibles de favoriser certaines restructurations. Il en est ainsi de plusieurs laboratoires ACP en Île-de-France.

La numérisation des cas pour l'activité diagnostique permet en outre l'implémentation d'algorithmes d'intelligence artificielle qui font à l'heure actuelle l'objet de plusieurs études d'impact sur nos pratiques. Typiquement, les algorithmes d'intelligence artificielle permettront à minima d'aider le pathologiste pour certains décomptes ou certaines mesures fastidieuses telles que les comptes de mitoses, ou les quantifications d'immunohistochimie des récepteurs hormonaux ou de HER2 ou de Ki67. Il s'agit là des applications les plus immédiates et déjà en place dans plusieurs laboratoires. Il est attendu en fait beaucoup plus de ces algorithmes en matière de streaming automatique de grande quantité de lames pour y détecter des lésions de petite taille, ou en matière pronostique ou théranostique, avec de nombreux projets de recherche sur cette thématique.
Il faut toutefois réaliser que l'implémentation de l'intelligence artificielle en ACP ne peut se concevoir que dans un laboratoire 100% numérisé, avec encore du chemin à parcourir pour beaucoup de laboratoires en France. Le modèle économique de l'I.A. en ACP reste également à définir, en l'absence de perspective rapide d'un remboursement par la CNAM.

La pathologie numérique permet le partage des lames pour améliorer le diagnostic entre pathologiste à l'occasion de séances de relecture. Plusieurs laboratoires d'Île-de-France participent en effet à des réunions mensuelles PathSein pendant lesquelles des lames numérisées sont montrées au travers d'un outil de visioconférence et permettant des discussions et diagnostics collégiaux avec un impact direct pour les patients ayant des maladies complexes.

D'autres outils de second avis en pathologie numérique ont également vu le jour tel que l'outil porté par l'AP-HP SOSlide qui est actuellement en cours d'upgrade avec une V5 qui sera bientôt opérationnelle, avec une vocation nationale voire internationale.

Au plan pédagogique, la numérisation des lames a profondément modifié le paysage pédagogique depuis de nombreuses années. La mise en place par l'UNESS en 2017 d'une

plateforme nationale d'enseignement pour tous les internes de toutes les disciplines, baptisée SIDES puis SIDES-NG et actuellement UNESS Formation 3ème cycle, a révolutionné l'organisation de l'enseignement du 3e cycle médical en France, le faisant passer d'une juxtaposition de cours régionaux à des contenus partagés nationaux. En 2021, la plateforme de lames virtuelles UNESS Lames virtuelles a été adossée à cette plateforme d'enseignement national. Actuellement, les contenus pédagogiques en pathologie mammaire sont hébergés sur cette plateforme et récemment a eu lieu un module d'auto-évaluation de pathologie mammaire interactive avec mise en ligne préalable de lames virtuelles représentatives de lésions frontières, animé par deux pathologistes d'Île-de-France.

Au plan de la recherche enfin, la numérisation des lames permet d'envisager des protocoles coopératifs de grande envergure avec des relectures de lames facilitées. Il est également possible la publication de grandes collections de lames en Open data telles que celles réalisées par la Société Française de Pathologie en pathologie du col utérin (data challenge TissueNet), ou en pathologie du mélanome (data challenge Visiomel). La constitution de grandes collections en accès libre en pathologie mammaire permettrait des avancées majeures dans la prise en charge des maladies.

En conclusion, la pathologie numérique est en train de s'installer dans de nombreux laboratoires ACP et notamment dans les laboratoires réalisant de la pathologie mammaire en Île-de-France. Au-delà du partage et de la facilitation diagnostique, l'arrivée de l'intelligence artificielle dans ce domaine et dans tous les autres va marquer son empreinte, et nul doute que la prochaine actualisation de ce référentiel SENORIF verra de profondes avancées dans ce domaine.

Annexe 8 : CHECKLISTS des CR de pathologie

Checklist du compte-rendu d'un carcinome infiltrant
Sur biopsie

- Type histologique
- Grade histopronostique
- Index mitotique
- Présence ou absence de CCIS
- Pourcentage de lymphocytes dans le stroma (TILs)

- Récepteurs hormonaux (RE, RP et RA pour les triples-négatifs)
- Ki67
- Statut de HER2
- Classe histomoléculaire

On ne précisera la présence d'emboles vasculaires néoplasiques sur microbiopsie ou macrobiopsie, que si ceux-ci sont visibles dans le tissu normal individualisé sans ambiguïté, en périphérie de la tumeur.

Checklist du compte-rendu de pathologie pour un carcinome canalaire in situ

Macro (micro)-biopsies

A rappeler dans les renseignements cliniques: age; présentation (µcal; masse…)

- Type histologique
- Grade Nucléaire
- Nécrose, évaluée comme le % de la surface lésionnelle
- Absence ou présence de microinfiltration
- Association avec des µcal aux lesions de CCIS ou à des lesions bénignes associées ou des parois vasculaires
- Correlation radio-pathologique

+ Eléments additionnels pour les mastectomies partielles (MP)

- Distance en mm entre les lesions et la berge chirurgicale la plus proche (MP)
- Extension des lésions
- Stade pT (Tis ou T1mi)

+ Eléments additionnels pour les mastectomies totales

- Etat du mamelon
- Si mastectomie totale sous-cutanée : état de l'espace retro-aréolaire

+ données optionnelles mais recommandées : TILs

Checklist du compte-rendu d'un carcinome infiltrant
Sur mastectomie totale (chirurgie première)

- Type histologique
- Taille (tenant compte du pourcentage de CCIS)
- Grade histopronostique
- Index mitotique
- Présence ou absence d'embole vasculaire péri-tumorale
- Pourcentage de lymphocytes dans le stroma (TILs)
- Distance de la berge chirurgicale la plus proche en mm
    - Composante infiltrante
    - Composante in situ (si CCIS en dehors du nodule principal)
- Etat du mamelon si mastecomie totale avec résection cutanée
- Etat de la région retro-aréolaire si mastectomie totale avec conservation de l'étui cutané
- Récepteurs hormonaux (RE, RP et RA si triple-negatif)
- Ki67
- Statut de ERBB2
- Classe histomoléculaire

Checklist du compte-rendu d'un carcinome infiltrant
Sur mastectomie partielle (chirurgie première)

- Type histologique
- Taille (tenant compte du pourcentage de CCIS)
- Grade histopronostique
- Index mitotique
- Présence ou absence d'embole vasculaire péri-tumorale
- Pourcentage de lymphocytes dans le stroma (TILs)
- Distance de la berge chirurgicale la plus proche en mm
    - Composante infiltrante
    - Composante in situ (si CCIS en dehors du nodule principal)
- Récepteurs hormonaux (RE, RP et RA si triple-negatif)
- Ki67
- Statut de ERBB2
- Classe histomoléculaire

Annexe 9 : Pharmacologie des traitements oraux et des anticorps drogues conjugués disponibles dans le cancer du sein

(cf. tableaux pages suivantes)

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
CYTOTOXIQUES						
Antimétabolite	**CAPECITABINE (Xeloda®)** Capecitabine monothérapie Ou Capecitabine + Lapatinib (1250 mg /j) Ou Capecitabine + Tucatinib (300mg x2/j) + Trastuzumab (8 puis 6mg/kg/3sem) Dosage commercialisé : 500 mg 150 mg Disponible en ville	Cancer du sein localement avancé ou métastatique Hors AMM : Cancer du sein TN, en post opératoire en cas de non réponse complète histologique après chimiothérapie néoadjuvante (en partie en concomitant de la radiothérapie).	Capecitabine monothérapie : 1250 mg/m² 2 fois par jour, 2 semaines/3 ou 5j/7 Capecitabine + Lapatinib 1000 mg/m² 2 fois par jour, 2 semaines/3 Capécitabine monothérapie post-opératoire : 6 à 8 cycles Possibilité de schéma 5j/7 pendant la RT avec diminution de dose de 30% Modalités : Dans les 30 min après un repas	950 mg/m² 625 mg/m²	NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace **Consultation pharmaceutique** **Recherche de déficit en DPD** : **obligatoire** (mentionner sur la prescription « Résultats uracilémie pris en compte »). -**Déficit total (U> 100 ng/mL): Contre-indication Capecitabine** -Déficit partiel (U ≥ 16ng/mL) : Adaptation de dose -Absence de déficit : (U < 16ng/mL) : dose standard **Prescriptions associées** -Bain de bouche - Prophylaxie anti-diarrhéique -Baume cutané intensif	**Insuffisance rénale** DFG 51-80 mL/min : Pas d'adaptation DFG 30-50 mL/min : - 25% **DFG < 30 mL/min : Non recommandé** **Insuffisance hépatique** Child Pugh A ou B : pas d'adaptation Child Pugh C: non étudiée **Risque d'IM : Faible** - Substrat mineur CYP2C9 **Anti-acide : Déconseillés,** Diminution PFS, pas de diminution OS [4] **Sujet âgé :** Plus d'EI. Prévoir consultation d'oncogériatrie.

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Alkylant	**CYCLOPHOSPHAMIDE oral (Endoxan®)** Dosage commercialisé : 50 mg Disponible en ville	Cancer du sein métastatique	50-100mg/m²/j 2 sem/3 ou 50-100 mg en continu Modalités : En 1 prise par jour, le matin à jeun		NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace **Consultation pharmaceutique**	**Insuffisance rénale :** Clairance < 30ml/min : -25% Clairance < 10ml/min : déconseillé, éventuellement -50% **Insuffisance hépatique** Métabolisme hépatique permettant l'activation de la prodrogue : **Child Pugh C : déconseillé** car risque de diminution d'efficacité **Risque d'IM : Important** - Substrat majeur du CYP 3A4, 2B6 - Substrat mineur CYP 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 - Inducteur 2B6 et 3A4 Interaction avec les AVK **Anti-acide :** Pas de données **Sujet âgé :** Prévoir consultation d'oncogériatrie
Inhibiteur de Topoisomérase 2	**ETOPOSIDE oral (Celltop®)** Dosage commercialisé : 50 mg Disponible en ville	Cancer du sein pré-traité Hors AMM	50mg/m²/j 2sem/3 ou 3sem/4 Modalités : En 2 ou 3 prises par jour, le matin à jeun		NFS, bilan hépatique et rénal, albumine Contraception efficace	**Insuffisance rénale :** DFG 15 à 50ml/min : Diminution de 25% DFG < 15ml/min : Diminution de 50% **Insuffisance hépatique**: Bilirubine > 50 µmol/L : - 50% de la dose **Risque d'IM : Important** - Substrat du CYP 3A4 **Anti-acide :** Pas de données **Sujet âgé :** Toxicité hématologique plus importante chez le sujet âgé et en cas d'hypoalbuminémie. Prévoir une consultation d'oncogériatrie Risque leucémogène au-delà de 9g/m²

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Inhibiteur de la dépolymérisation	**VINORELBINE (Navelbine®)** Dosage commercialisé : 30 mg 20 mg Disponible en ville	Cancer du sein métastatique	60 mg/m² pour les 3 premières prises puis 80 mg/ m² pour les prises suivantes, 1 fois par semaine, 50 mg en une prise, à heure fixe, 3 fois par semaine, après un repas léger [5] Modalités : En une prise, après un repas léger	60mg/ m²	NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace **Consultation pharmaceutique** **Prescriptions associées** **- Antiémétique : sétron 1h avant la prise de vinorelbine**	**Insuffisance rénale** Pas d'adaptation **Insuffisance hépatique** Child-Pugh A/B : 50 à 80 mg/m²/semaine Child-Pugh C : 40 à 50mg/m2/semaine **Risque d'IM : Important** - Substrat majeur **CYP3A4** - Substrat mineur P-gp **Anti-acide :** Pas de données **Sujet âgé :** Prévoir une consultation d'oncogériatrie
THERAPIES CIBLEES ORALES						
Inhibiteur CDK4/6	**PALBOCICLIB (Ibrance®)** Palbociclib + Inhibiteur de l'aromatase Ou Palbociclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois) Dosage commercialisé : 75 mg 100 mg 125 mg Disponible en ville	Cancer du sein métastatique, RH+, HER2- : - En association avec un inhibiteur de l'aromatase - En association avec le Fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	125 mg/j pendant 21j puis 7 jours d'arrêt Modalités : En une prise par jour, **pendant un repas**	100 mg 75 mg	NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie Contraception efficace **Consultation pharmaceutique**	**Insuffisance rénale** DFG> 15ml/min : Pas d'adaptation. (Pas d'impact attendu de la fonction rénale) **Insuffisance hépatique** Child-Pugh A et B : pas d'adaptation de dose Child-Pugh C : 75 mg, 3 semaines/4 **Risque d'IM : Important** - Substrat majeur CYP3A4 - Inhibiteur faible du 3A4 **Anti-acide :** Diminution de l'absorption (limitée si le traitement est pris avec de la nourriture) [6] **Dosage plasmatique :** En résiduel **Sujet âgé :** peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie

Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
RIBOCICLIB (Kisqali®) Ribociclib + Inhibiteur de l'aromatase Ou Ribociclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois) Dosage commercialisé : 200 mg Disponible en ville	Cancer du sein métastatique, RH+, HER2- : - En association avec un inhibiteur de l'aromatase - En association avec le Fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	600 mg/j pendant 21j puis 7 jours d'arrêt Modalités : En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	400 mg 200 mg	NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie Contraception efficace **Consultation pharmaceutique**	**Insuffisance rénale** DFG > 30mL/min : Pas d'adaptation DFG < 30ml/min : débuter à 200mg/j (pas d'impact attendu) **Insuffisance hépatique** Child-Pugh A: pas d'adaptation Child-Pugh B et C : 400 mg/j **Risque d'IM : Important** - Substrat majeur CYP3A4 - Substrat mineur P-gp - Inhibiteur modéré du 3A4 **Anti-acide :** Pas d'interactions, in vitro [7] **Dosage plasmatique :** en résiduel **Sujet âgé :** peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie
ABEMACICLIB (Verzenios®) Abemaciclib + Inhibiteur de l'aromatase Ou Abemaciclib + Fulvestrant (500 mg J1, J14, J28 puis 500 mg/mois) Dosage commercialisé : 50 mg 100 mg 150 mg Disponible en ville	Cancer du sein métastatique, RH+, HER2- -en monothérapie - en association avec un inhibiteur de l'aromatase - en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	En monothérapie : 200 mg 2x/jour en continu En combinaison : 150 mg 2x/jour en continu Modalités : En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	150 mg 2x/j 100 mg 2x/j 50 mg 2x/j	NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques + Glycémie à jeun Ostéodensitométrie Contraception efficace **Consultation pharmaceutique**	**Insuffisance rénale** DFG > 30ml/min : Pas d'adaptation DFG < 30 mL/min : pas de données (pas d'impact attendu) **Insuffisance hépatique** Child-Pugh A ou B : pas d'adaptation Child-Pugh C : Diminuer la fréquence de prise à une fois par jour **Risque d'IM : Important** - Substrat majeur **CYP3A4** **Dosage plasmatique :** en cours de développement **Anti-acide :** Pas de données **Sujet âgé :** peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Inhibiteur de PARP	**OLAPARIB** **(Lynparza®)** Dosage commercialisé : 100 mg 150 mg Disponible en ville	Cancer du sein métastatique HER2 négatif et avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2	300 mg 2x/jour en continu Modalités : En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	200 mg 2x/j 100 mg 2x/j	NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace **Consultation pharmaceutique**	**Insuffisance rénale** DFG > 50 mL/min : Pas d'adaptation DFG 31-50 ml/min: 200 mg 2x/j DFG < 30 ml/min: non recommandé (option : diminution de 50%) **Insuffisance hépatique** Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : non recommandé (diminution de 50%) **Risque d'IM : Important** - Substrat majeur CYP3A4 - Substrat mineur P-gp - Inhibiteur faible du 3A4 et P-gp **Anti-acide :** Pas de données **Dosage plasmatique :** En résiduel **Sujet âgé :** peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie
	TALAZOPARIB **(Talzenna®)** Dosage commercialisé : 0,25mg 1 mg Disponible en ville	Cancer du sein métastatique HER2 négatif et présentant une mutation germinale BRCA1/2	1 mg/j en continu Modalités : En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	0,75 mg/j 0,50 mg/j 0,25 mg/j	NFS, bilan hépatique et rénal Contraception efficace **Consultation pharmaceutique**	**Insuffisance rénale** DFG > 60mL/min : pas d'adaptation DFG 30-60 mL/min : 0,75 mg/j DFG 15-30mL/min: 0,50 mg/j **Insuffisance hépatique** Bilirubine totale > 1,5 LSN : non recommandé **Risque d'IM :** - Substrat P-gp **Anti-acide :** Pas d'interactions (*RCP*) **Dosage plasmatique :** en résiduel **Sujet âgé :** peu de données

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Inhibiteur m-TOR	**EVEROLIMUS (Afinitor®)** Dosage commercialisé : 2,5 mg 5 mg 10 mg Disponible en ville	Cancer du sein avancé RH+, HER2- en association avec l'Exemestane, si échec d'un inhibiteur de l'Aromatase	10 mg en continu Modalités : En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	5 mg 2,5 mg	NFS, bilan hépatique et rénal, Exploration des anomalies lipidiques (TG++), GAJ Contraception efficace **Consultation pharmaceutique** **Prescriptions associées** - Bain de bouche au bicarbonate 1.4% - Anti-diarrhéique (contre-indication du Racecadotril)	**Insuffisance rénale** Pas d'adaptation de dose **Insuffisance hépatique** Child-Pugh A : 7,5 mg Child-Pugh B : 5 mg Child-Pugh C: 2,5 mg **Risque d'IM :** important - Substrat majeur CYP3A4 et P-gp - Inhibiteur P-gp -Contre-indications : Tiorfan® (risque d'angio-œdème) **Anti-acide :** Pas de données **Dosage plasmatique :** En résiduel **Sujet âgé :** peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie
Inhibiteur PI3K	**ALPELISIB (Piqray®)** Dosage commercialisé : 200/50 mg 200 mg **POST-ATU en 2021, Non remboursé**	Cancer du sein avancé RH+ et HER-2-, en association avec le Fulvestrant chez les hommes et femmes ménopausées, présentant une mutation PIK3CA et ayant progressé après deux lignes de traitement dont l'hormonothérapie en monothérapie.	300 mg en continu Modalités : En une prise par jour, Juste après le repas	250 mg 200 mg	NFS, bilan hépatique et rénal, GAJ S0, S1, S2, S4, S8 puis 1 fois par mois HbA1c Contraception efficace **Prescriptions associées** - Antihistaminique - Prophylaxie anti-diarrhéique - Baume cutané intensif	**Insuffisance rénale** IR légère à modérée : Pas d'adaptation IR sévère : non étudié (impact faible) **Insuffisance hépatique** Pas d'adaptation **Risque d'IM :** - Substrat mineur CYP3A4 - Inducteur 2B6, 2C9 **Anti-acide :** Pas d'interactions (RCP) **Dosage plasmatique :** en cours de développement **Sujet âgé :** peu de données

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
ITK anti-her2	**LAPATINIB** **(Tyverb®)** Lapatinib + Capecitabine (1000 mg/m² x2/jour 2 semaines sur 3) Ou Lapatinib + Trastuzumab ((8 puis 6mg/kg/3sem IV ou 600 mg SC) Ou Lapatinib + Inhibiteur de l'aromatase Dosage commercialisé : 250 mg Disponible en ville	Cancer du sein métastatique HER2+, à partir de la 2ème ligne Pour les cancers RH-Her2+ Pour les cancers RH+ Her2+	Lapatinib + Capecitabine 1250 mg /j Lapatinib + Trastuzumab 1000 mg/j Lapatinib + Inhibiteur de l'aromatase 1500 mg /j Modalités : En une prise par jour, 1h avant ou 1h après un repas (l'alimentation augmente l'absorption)	1000 mg 750 mg	NFS, bilan hépatique et rénal **ETT, ECG** Contraception efficace Déficit en DPD (si Capécitabine) **Consultation pharmaceutique** **Prescriptions associées** - Prophylaxie anti-diarrhéique	**Insuffisance rénale** DFG > 30 mL/min : pas d'adaptation DFG < 30 mL/min : Pas de données *(mais faible impact attendu)* **Insuffisance hépatique** Child-Pugh A: pas d'adaptation Child-Pugh B : Exposition augmentée, administration avec prudence Child-Pugh C : Exposition augmentée, proposer une diminution à 750mg (avec Capecitabine) ou 1000mg (avec IA) **Risque d'IM : Important** - Substrat majeur CYP3A4/5 - Substrat mineur CYP2C8, 2C19, P-gp - Inhibiteur 3A4, 2C8, P-gp **Médicament allongeant le QT** **Association déconseillée avec les anticoagulants oraux directs** **Anti-acide : déconseillés** (diminution de l'absorption) (RCP) **Dosage plasmatique :** En résiduel **Sujet âgé :** peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie

Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
TUCATINIB (Tukysa®) + Capécitabine (1000mg/m² 2sem/3) + Trastuzumab (8 puis 6mg/kg/3sem IV ou 600 mg SC) Dosage commercialisé : 50 mg **POST-ATU en 2021**	Cancer du sein HER2+ métastatique (y compris cérébral) en progression après deux lignes de traitement anti-HER2	300 mg x 2/j Modalités : Au cours ou en dehors du repas	250mg x 2/j 200mg x 2/j 150mg x 2/j	NFS, bilan hépatique et rénal ECG et ETT (puis /3 mois) Contraception efficace Déficit en DPD (capécitabine) **Consultation pharmaceutique** **Prescriptions associées** - Prophylaxie anti-diarrhéique - Prophylaxie dermatologique	**Insuffisance rénale :** Pas d'adaptation de dose. Elévation de la créatinine sans insuffisance rénale sous traitement **Capécitabine: contre-indiquée si DFG < 30mL/min** **Insuffisance hépatique :** Child_Pugh C : Diminution de dose à 200mg x 2/j **Risque d'IM : Important** - Substrat du CYP 2C8, 3A4 et P-gp - Inhibiteur puissant 3A et P-gp **Anti-acide :** Pas d'interactions, mais déconseillé avec la capécitabine (RCP) **Dosage plasmatique :** en cours de développement **Sujet âgé :** peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie
NERATINIB (Nerlynx®) Dosage commercialisé : 40 mg Disponible en ville, **AMM non remboursée**	Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein RH+ Her2 positif, et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an A réserver pour les patientes à haut risque de rechute ou pour les patientes n'ayant pas pu recevoir la totalité du traitement par Trastuzumab en adjuvant.	240 mg/j en 1 prise pendant 1 an. Modalités : En 1 prise par jour le matin avec le repas	200mg/j 160mg/j 120mg/j	NFS, bilan hépatique et rénal ETT Contraception efficace **Consultation pharmaceutique** **Prescriptions associées** - Prophylaxie anti-diarrhéique: Loperamide 12 mg/j - Prophylaxie dermatologique	**Insuffisance rénale :** Pas d'adaptation. DFG < 15 mL/min : pas de données (pas d'impact attendu) **Insuffisance hépatique:** Child Pugh C : contre-indication (risque de surexposition) **Risque d'IM : Important** - Substrat du CYP 3A4 et P-gp - Inhibiteur de la P-gp **Anti-acide : Déconseillé** (diminution de l'absorption) **Dosage plasmatique :** Pas de dosage en 2021 **Sujet âgé :** plus d'EI et d'interruption de traitement chez > 65 ans. Prévoir consultation d'oncogériatrie

ANTICORPS DROGUE CONJUGUE

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Anticorps drogue conjugué	**T-DM1-TRASTUZUMAB EMTANSINE (Kadcyla®)** *IgG1anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules* Disponible à l'hôpital	Traitement du cancer du sein HER2+++ métastatique après échec trastuzumab et taxanes : - Pour les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement en métastatique - Pour les patients en progression pendant ou dans les 6 mois après la fin des traitements adjuvants	Voie intraveineuse : 3.6 mg/kg toutes les trois semaines	3.0 mg/kg 2.4 mg/kg	NFS, bilan hépatique et rénal FEVG avant le début et tous les 3 mois Contraception efficace	**Insuffisance rénale :** IR légère ou modérée : pas d'adaptation IR sévère : absence de données (mais pas d'impact attendu) **Insuffisance hépatique :** Child Pugh A/B : pas d'adaptation Child Pugh C : pas de données, déconseillé **Risque d'IM :** Substrat du CYP3A4/5 **Sujet âgé :** peu de données chez > 75 ans, prévoir consultation d'oncogériatrie
	T-DXd-TRASTUZUMAB DERUXTECAN (Enhertu®) *IgG1 anti-HER2, lié au DXd,, un inhibiteur de la topoimoserase I (dérivé de l'exatecan)* **POST-ATU en 2021** Disponible à l'hôpital	Traitement du cancer du sein HER2+++ métastatique après échec d'au moins 2 lignes de thérapie pour le cancer avancé	Voie intraveineuse : 5.4 mg/kg toutes les trois semaines	4.4 mg/kg 3.2 mg/kg	NFS, bilan hépatique et rénal FEVG avant le début et tous les 3 mois Contraception efficace	**Insuffisance rénale :** DFG 15 à 50 mL/min : pas d'adaptation DFG < 15 mL/min : absence de données **Insuffisance hépatique :** Child Pugh A : pas d'adaptation Child Pugh B (bili totale > 1,5 à 3xLSN et ASAT > LSN) : données insuffisantes pour formuler une recommandation, risque d'augmentation de l'exposition Child Pugh C : pas de données **Risque d'IM :** Substrat du CYP 3A4 **Sujet âgé :** peu de données > 75 ans, prévoir consultation d'oncogériatrie

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
	SACITUZUMAB-GOVITECAN (Trodelvy®) *IgG1 anti-HER2, lié au Govitecan, un inhibiteur de la topoimoserase I (dérivé de l'exatecan)* **ATU en 2021**	Cancer du sein triple négatif métastatique : - ayant précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement en situation avancée ou métastatique (dont un anti-PARP si présence d'une mutation germinale BRCA1/2) - ayant précédemment reçu un taxane sauf si inéligible à ce type de traitement	Voie intraveineuse : 10 mg/kg J1, J8, J21	7.5mg/kg 5mg/kg	NFS, bilan hépatique et rénal Echo cœur ECG avant le début et tous les 3 mois Contraception efficace	**Insuffisance rénale :** DFG > 30 mL/min : Pas d'adaptation DFG < 30 mL/min : Pas de données **Insuffisance hépatique :** IH Child Pugh A (bil ≤ 1.5 LSN et ASAT < 3LSN) IH Child Pugh B ou C : Pas de données **Risque d'IM : Peu de données** Substrat UGT1A1 **Sujet âgé :** Peu de données, prévoir consultation d'oncogériatrie
HORMONOTHERAPIE						
Modulateur du récepteur oestrogène (SERM)	**TAMOXIFENE (Nolvadex®)** Dosage commercialisé : 10 mg 20 mg Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées)	20 mg en continu Modalités : En une ou 2 prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas	Aucune	Echographie pelvienne de référence avant de démarrer le traitement Contraception efficace chez les femmes préménopausées	**Insuffisance rénale:** Pas d'ajustement de dose **Insuffisance hépatique:** Pas d'ajustement de dose **Risque d'IM : Important** - Substrat majeur **CYP3A4** et **2D6** *Option : en cas de traitement au long cours par un inhibiteur du CYP2D6, un dosage de l'endoxifene peut être réalisé, si la thérapie avec l'inhibiteur du CYP2D6 ne peut pas être remplacée* - Substrat mineur 2C9, 2C19 : **Contre-indication** avec les **AVK** **Anti-acide :** Pas d'interactions **Dosage plasmatique :** En résiduel

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Anti-aromatases	**ANASTROZOLE (Arimidex®)** Dosage commercialisé : 1 mg Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées) En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	1 mg/j en continu Modalités : En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique Contraception efficace chez les femmes préménopausées	**Insuffisance rénale:** Pas d'adaptation **Insuffisance hépatique:** Child Pugh C : non recommandé **Risque d'IM :** Faible **Anti-acides:** Pas d'interactions **Dosage plasmatique :** En résiduel
	LETROZOLE (Femara®) Dosage commercialisé : 2,5 mg Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	2,5 mg/j en continu Modalités : En une prise par jour, pendant ou en dehors d'un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique Contraception efficace chez les femmes préménopausées	**Insuffisance rénale:** Pas d'ajustement de dose **Insuffisance hépatique:** Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : ↗ demi-vie jusqu'à 180% **Risque d'IM :** - Substrat mineur CYP 3A4, 2A6 **Anti-acides:** Pas d'interactions **Dosage plasmatique :** En résiduel
	EXEMESTANE (Aromasine®) Dosage commercialisé : 25 mg Disponible en ville	Cancer du sein RH+ précoce et métastatique (femmes pré- et post-menopausées En combinaison avec LHRH-agonistes chez: - Femmes préménopausées - Hommes	25 mg/j en continu Modalités : En une prise par jour, après un repas	Aucune	Ostéodensitométrie Exploration des anomalies lipidique Contraception efficace chez les femmes préménopausées	**Insuffisance rénale:** Pas d'adaptation **Insuffisance hépatique:** Pas d'adaptation **Risque d'IM :** - Substrat CYP 3A4 **Anti-acides:** Pas d'interactions **Dosage plasmatique :** Pas de dosage en 2021

	Traitement	Indications	Posologie	Réduction de dose	Bilan pré-thérapeutique Prescriptions associées	Situations spécifiques
Selective estrogen receptor down-regulator (SERD)	**FULVESTRANT (Faslodex®)** Dosage commercialisé : Seringue de 250 mg IM Disponible en ville	Cancer du sein RH+ avancé: - En monothérapie chez les femmes non prétraitées par hormonothérapie, ou avec une récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou une progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène ; - En association avec les CDK4/6 inhibiteurs chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie En combinaison avec LH-RH agonistes chez: -femmes préménopausées - hommes	Voie IM Modalités : 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale	aucune	Contraception efficace chez les femmes prémenopausées Prudence en cas d'antécédents d'affections hémorragiques, de thrombocytopénie ou patientes traitées par des anticoagulants	**Insuffisance rénale:** Pas d'adaptation **Insuffisance hépatique:** Child-Pugh A et B : pas d'adaptation Child-Pugh C : Pas de données **Risque d'IM :** Faible **Anti-acides:** Pas d'interactions **Dosage plasmatique :** Pas de dosage disponible en 2021

Références

Références complémentaires :
https://cancerscreening.org.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58.html
Breast screening : quality assurance guidelines for breast pathology services (2025).

1. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenauer O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. Bull Cancer (Paris). oct 2018;105(10):907-17. doi:10.1016/j.bulcan.2018.08.003

2. Cederquist GY, Boe LA, Walsh M, Freedman GM, Maxwell KN, Taunk N, et al. Radiation-Associated Secondary Cancer in Patients With Breast Cancer Harboring *TP53* Germline Variants. JAMA Oncol. 1 nov 2024;10(11):1588. doi:10.1001/jamaoncol.2024.3683

3. Shrebati A, Loap P, Kirova Y. Adjuvant Radiotherapy and Breast Cancer in Patients with Li-Fraumeni Syndrome: A Critical Review. Cancers. 1 avr 2025;17(7):1206. doi:10.3390/cancers17071206

4. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monninkhof EM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. N Engl J Med. 28 nov 2019;381(22):2091-102. doi:10.1056/NEJMoa1903986 PubMed PMID: 31774954.

5. Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, Camps-Herrero J, Clauser P, Fallenberg EM, et al. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Eur Radiol. juin 2022;32(6):4036-45. doi:10.1007/s00330-022-08617-6 PubMed PMID: 35258677; PubMed Central PMCID: PMC9122856.

6. Britton P, Moyle P, Benson JR, Goud A, Sinnatamby R, Barter S, et al. Ultrasound of the axilla: where to look for the sentinel lymph node. Clin Radiol. mai 2010;65(5):373-6. doi:10.1016/j.crad.2010.01.013

7. Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira M, Inguenault C, Poulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. Br J Surg. 1 oct 2010;97(11):1659-65. doi:10.1002/bjs.7217

8. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, Automated, Large-Core Needle Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions: False-Negative and Histologic Underestimation Rates after Long-term Follow-up. Radiology. mars 1999;210(3):799-805. doi:10.1148/radiology.210.3.r99mr19799

9. Rubio IT, Wyld L, Marotti L, Athanasiou A, Regitnig P, Catanuto G, et al. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. janv 2024;50(1):107292. doi:10.1016/j.ejso.2023.107292 PubMed PMID: 38061151.

10. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, Lechner MC, Richardson TR, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic breast biopsy: improved reliability with 14-gauge, directional, vacuum-assisted biopsy. Radiology. août 1997;204(2):485-8. doi:10.1148/radiology.204.2.9240540

11. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 janv 2013;31(2):203-9. doi:10.1200/JCO.2012.43.4134 PubMed PMID: 23233704; PubMed Central PMCID: PMC3532392.

12. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. Cancer. 1 oct 2008;113(7):1511-20. doi:10.1002/cncr.23811 PubMed PMID: 18704988.

13. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AHS, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat. sept 2008;111(1):121-7. doi:10.1007/s10549-007-9768-4 PubMed PMID: 17929165.

14. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. Hum Pathol. juin 1992;23(6):655-62. doi:10.1016/0046-8177(92)90321-s PubMed PMID: 1592388.

15. Katayama A, Makhlouf S, Toss MS, Oyama T, Rakha EA. Nuclear morphological characterisation of lobular carcinoma variants: a morphometric study. Histopathology. avr 2025;86(5):813-23. doi:10.1111/his.15390 PubMed PMID: 39654376; PubMed Central PMCID: PMC11903112.

16. Radhi JM. Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: higher expression of p53 and chromogranin and lower expression of ER and PgR. Histopathology. févr 2000;36(2):156-60. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.00810.x PubMed PMID: 10672061.

17. Cserni G. Invasive lobular carcinoma of the breast: we diagnose it, but do we know what it is? Pathologica. oct 2024;116(5):273-84. doi:10.32074/1591-951X-1043 PubMed PMID: 39748709.

18. Ibrahim A, Lashen A, Toss M, Mihai R, Rakha E. Assessment of mitotic activity in breast cancer: revisited in the digital pathology era. J Clin Pathol. juin 2022;75(6):365-72. doi:10.1136/jclinpath-2021-207742 PubMed PMID: 34556501.

19. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Webster F, Allison KH, Dang C, et al. A dedicated structured data set for reporting of invasive carcinoma of the breast in the setting of neoadjuvant therapy: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Histopathology. juin 2024;84(7):1111-29. doi:10.1111/his.15165

20. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Mod Pathol. sept 2015;28(9):1185-201. doi:10.1038/modpathol.2015.74

21. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Webster F, Allison KH, Dang C, et al. A dedicated structured data set for reporting of invasive carcinoma of the breast in the setting of neoadjuvant therapy: recommendations from the International Collaboration on Cancer

Reporting (ICCR). Histopathology. juin 2024;84(7):1111-29. doi:10.1111/his.15165 PubMed PMID: 38443320.

22. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome Prediction for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Based on Postneoadjuvant Endocrine Therapy Tumor Characteristics. JNCI J Natl Cancer Inst. 1 oct 2008;100(19):1380-8. doi:10.1093/jnci/djn309

23. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. Ann Oncol. nov 2023;34(11):970-86. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.017

24. Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France. Ann Pathol. nov 2021;41(6):507-20. doi:10.1016/j.annpat.2021.07.014

25. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. août 2015;26(8):1533-46. doi:10.1093/annonc/mdv221

26. Cardoso F, Van'T Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 25 août 2016;375(8):717-29. doi:10.1056/NEJMoa1602253

27. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, 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. sept 2017;24(5):235-51. doi:10.1097/PAP.0000000000000162

28. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: 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). Cancer Res. 15 févr 2021;81(4_Supplement):GS3-00-GS3-00. doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-00

29. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 19 nov 2015;373(21):2005-14. doi:10.1056/NEJMoa1510764

30. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 12 juill 2018;379(2):111-21. doi:10.1056/NEJMoa1804710

31. Quinn C, Tan PH, Allison KH, Brogi E, Lakhani SR, Schnitt SJ, et al. World Health Organization classification of tumours of the breast 6th edition 2026. Histopathology. août 2026;89(2):199-218. doi:10.1111/his.70149

32. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary Ultrasound and Fine-Needle Aspiration in the Preoperative Evaluation of the Breast Cancer Patient: An Algorithm Based on Tumor Size and Lymph Node Appearance. Am J Roentgenol. nov 2010;195(5):1261-7. doi:10.2214/AJR.10.4414

33. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, Droin N, Piscuoglio S, Carbuccia N, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. Nature. mai 2019;569(7757):560-4. doi:10.1038/s41586-019-1056-z

34. Bidard FC, Proudhon C, Pierga JY. Circulating tumor cells in breast cancer. Mol Oncol. mars 2016;10(3):418-30. doi:10.1016/j.molonc.2016.01.001

35. Gruber JJ, Afghahi A, Timms K, DeWees A, Gross W, Aushev VN, et al. A phase II study of talazoparib monotherapy in patients with wild-type BRCA1 and BRCA2 with a mutation in other homologous recombination genes. Nat Cancer. 17 oct 2022;3(10):1181-91. doi:10.1038/s43018-022-00439-1

36. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. N Engl J Med. 23 août 2018;379(8):753-63. doi:10.1056/NEJMoa1802905

37. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, 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. nov 2020;31(11):1491-505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014

38. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. J Clin Oncol. 20 déc 2020;38(36):4274-82. doi:10.1200/JCO.20.02151

39. Kuzbari Z, Bandlamudi C, Loveday C, Garrett A, Mehine M, George A, et al. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. Ann Oncol. mars 2023;34(3):215-27. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.003

40. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. N Engl J Med. 10 août 2017;377(6):523-33. doi:10.1056/NEJMoa1706450

41. Collins LC. Precursor Lesions of the Low-Grade Breast Neoplasia Pathway. Surg Pathol Clin. mars 2018;11(1):177-97. doi:10.1016/j.path.2017.09.007

42. D'Arcy C, Quinn C. Apocrine lesions of the breast: part 1 of a two-part review: benign, atypical and in situ apocrine proliferations of the breast. J Clin Pathol. janv 2019;72(1):1-6. doi:10.1136/jclinpath-2018-205484

43. HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage

44. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Editorial Board,. 5th Edition,. Volume 2. 2019. (Breast Tumours).

45. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. Histopathology. août 2010;57(2):171-92. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03568.x

46. MacGrogan G, Arnould L, De Mascarel I, Vincent-Salomon A, Penault-Llorca F, Lacroix-Triki M, et al. Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. Histopathology. mai 2008;52(6):689-97. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03016.x

47. Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, Glazebrook KN, Mac Bride MB, Dilaveri CA, et al. Diagnosis and Management of Benign, Atypical, and Indeterminate Breast Lesions Detected on Core Needle Biopsy. Mayo Clin Proc. avr 2014;89(4):536-47. doi:10.1016/j.mayocp.2014.02.004

48. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat. avr 2019;174(2):279-96. doi:10.1007/s10549-018-05071-1

49. Uzan C, Mazouni C, Rossoni C, De Korvin B, De Lara CT, Cohen M, et al. Prospective Multicenter Study Validate a Prediction Model for Surgery Uptake Among Women with Atypical Breast Lesions. Ann Surg Oncol. avr 2021;28(4):2138-45. doi:10.1245/s10434-020-09107-z

50. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Surg Pathol Clin. mars 2018;11(1):123-45. doi:10.1016/j.path.2017.09.009

51. Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, Muenst S, Schmidt N, Quinn C, et al. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Virchows Arch. juill 2023;483(1):5-20. doi:10.1007/s00428-023-03566-x

52. The French Sarcoma Group (GSF-GETO), Neron M, Sajous C, Thezenas S, Piperno-Neumann S, Reyal F, et al. Surgical Margins and Adjuvant Therapies in Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Retrospective Study. Ann Surg Oncol. juin 2020;27(6):1818-27. doi:10.1245/s10434-020-08217-y

53. Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K, Simpson J, George R. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough? Can J Surg. févr 2019;62(1):E19-21. doi:10.1503/cjs.005718

54. Strode M, Khoury T, Mangieri C, Takabe K. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. The Breast. juin 2017;33:91-6. doi:10.1016/j.breast.2017.03.001

55. Tan PH, Ellis IO, Allison KH, Badve SS, Brogi E, Callagy G, et al. Malignant phyllodes tumours of the breast: the case for revising WHO' s 'full house' diagnostic criteria. Histopathology. août 2025;87(2):169-82. doi:10.1111/his.15455

56. Tan PH, Ellis IO, Allison KH, Badve SS, Brogi E, Callagy G, et al. Malignant phyllodes tumours of the breast: the case for revising WHO' s 'full house' diagnostic criteria. Histopathology. août 2025;87(2):169-82. doi:10.1111/his.15455

57. Chua BH, Link EK, Kunkler IH, Whelan TJ, Westenberg AH, Gruber G, et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3–07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. The Lancet. août 2022;400(10350):431-40. doi:10.1016/S0140-6736(22)01246-6

58. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended Adjuvant Tamoxifen for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis. Miller TW, éditeur. PLoS ONE. 20 févr 2014;9(2):e88238. doi:10.1371/journal.pone.0088238

59. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. mars 2010;11(3):258-65. doi:10.1016/S1470-2045(10)70013-9

60. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 10 févr 2019;37(5):423-38. doi:10.1200/JCO.18.01160

61. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet. mars 2013;381(9869):805-16. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1

62. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 20 juin 2017;35(18):2062-81. doi:10.1200/JCO.2016.70.7257

63. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 12 juill 2018;379(2):122-37. doi:10.1056/NEJMoa1803164

64. Gnant M, Steger G, Greil R. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. Cancer Res. Cancer Res. 2018:78.

65. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med. 21 juill 2016;375(3):209-19. doi:10.1056/NEJMoa1604700

66. Ishitobi M, Shiba M, Nakayama T, Motomura K, Koyama H, Nishiyama K, et al. Treatment sequence of aromatase inhibitors and radiotherapy and long-term outcomes of breast cancer patients. Anticancer Res. août 2014;34(8):4311-4. PubMed PMID: 25075064.

67. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. J Clin Oncol. 1 déc 2006;24(34):5381-7. doi:10.1200/JCO.2006.06.5391

68. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit From Exemestane As Extended Adjuvant Therapy After 5 Years of Adjuvant Tamoxifen: Intention-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. J Clin Oncol. 20 avr 2008;26(12):1965-71. doi:10.1200/JCO.2007.14.0228

69. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. déc 2017;18(12):1688-700. doi:10.1016/S1470-2045(17)30717-9

70. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, 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. J Clin Oncol. 1 avr 2019;37(10):799-808. doi:10.1200/JCO.18.00028

71. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing of Tamoxifen and Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol. 1 janv 2005;23(1):24-9. doi:10.1200/JCO.2005.01.198

72. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. J Clin Oncol. 20 juill 2015;33(21):2353-60. doi:10.1200/JCO.2015.60.9271

73. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 8 janv 2015;372(2):134-41. doi:10.1056/NEJMoa1406281

74. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1* - or *BRCA2* -Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 24 juin 2021;384(25):2394-405. doi:10.1056/NEJMoa2105215

75. Wang X, Wang SS, Huang H, Cai L, Zhao L, Peng RJ, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. JAMA. 5 janv 2021;325(1):50. doi:10.1001/jama.2020.23370

76. Yavas G, Yavas C, Acar H, Toy H, Yuce D, Ata O. Comparison of the effects of aromatase inhibitors and tamoxifen on radiation-induced lung toxicity: results of an experimental study. Support Care Cancer. mars 2013;21(3):811-7. doi:10.1007/s00520-012-1584-7

77. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response—final results from GeparSixto. Ann Oncol. déc 2018;29(12):2341-7. doi:10.1093/annonc/mdy460

78. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. juin 2017;376(22):2147-59. doi:10.1056/NEJMoa1612645

79. Piroth MD, Krug D, Sedlmayer F, Duma MN, Baumann R, Budach W, et al. Post-neoadjuvant treatment with capecitabine and trastuzumab emtansine in breast cancer patients—sequentially, or better simultaneously? Strahlenther Onkol. janv 2021;197(1):1-7. doi:10.1007/s00066-020-01667-z

80. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 14 févr 2019;380(7):617-28. doi:10.1056/NEJMoa1814017

81. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 15 juill 2007;110(2):244-54. doi:10.1002/cncr.22789

82. Alba E, Calvo L, Albanell J, De La Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol. déc 2012;23(12):3069-74. doi:10.1093/annonc/mds132

83. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. févr 2024;35(2):159-82. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016

84. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 1 nov 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244

85. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. juin 2016;17(6):791-800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7

86. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. J Clin Oncol. nov 2024;42(31):3643-51. doi:10.1200/JCO.23.02505

87. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. Eur J Cancer. janv 2018;89:27-35. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.021

88. Geyer CE, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 16 janv 2025;392(3):249-57. doi:10.1056/NEJMoa2406070

89. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 10 févr 2022;386(6):556-67. doi:10.1056/NEJMoa2112651

90. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. juill 2014;25(7):1293-311. doi:10.1093/annonc/mdu012

91. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. juin 2017;376(22):2147-59. doi:10.1056/NEJMoa1612645

92. Giacchetti S, Hamy AS, Delaloge S, Brain E, Berger F, Sigal-Zafrani B, et al. Long-term outcome of the REMAGUS 02 trial, a multicenter randomised phase II trial in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status. Eur J Cancer. avr 2017;75:323-32. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.008

93. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. déc 2022;33(12):1250-68. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.159

94. Bae SJ, Kook Y, Jang JS, Baek SH, Moon S, Kim JH, et al. Selective omission of sentinel lymph node biopsy in mastectomy for ductal carcinoma in situ: identifying eligible candidates. Breast Cancer Res. 12 avr 2024;26(1):65. doi:10.1186/s13058-024-01816-7

95. Bonneau C, Hequet D, Estevez JP, Pouget N, Rouzier R. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. Eur J Surg Oncol EJSO. août 2015;41(8):998-1004. doi:10.1016/j.ejso.2015.04.003

96. Donker M, Van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, Van De Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. nov 2014;15(12):1303-10. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7

97. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 12 sept 2017;318(10):918. doi:10.1001/jama.2017.11470

98. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 nov 2023;9(11):1557. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759

99. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, Vicini E, Morigi C, Corso G, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. Eur J Surg Oncol. avr 2021;47(4):804-12. doi:10.1016/j.ejso.2020.10.014

100. Kang YJ, Han W, Park S, You JY, Yi HW, Park S, et al. Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. nov 2017;166(2):473-80. doi:10.1007/s10549-017-4423-1

101. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer — Primary Results of the INSEMA Trial. N Engl J Med. 13 mars 2025;392(11):1051-64. doi:10.1056/NEJMoa2412063

102. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. Eur J Surg Oncol EJSO. avr 2017;43(4):672-9. doi:10.1016/j.ejso.2016.12.011

103. De Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. N Engl J Med. 4 avr 2024;390(13):1163-75. doi:10.1056/NEJMoa2313487

104. Montagna G, Laws A, Ferrucci M, Mrdutt MM, Sun SX, Bademler S, et al. Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With Residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The OPBC-05/ICARO Study. J Clin Oncol. mars 2025;43(7):810-20. doi:10.1200/JCO.24.01052

105. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol. 1 avr 2016;34(10):1072-8. doi:10.1200/JCO.2015.64.0094

106. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, De Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat. janv 2019;173(2):343-52. doi:10.1007/s10549-018-5004-7

107. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, Sevilimedu V, Edelweiss M, Capko D, et al. Nodal Recurrence in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Sentinel Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy—A Rare Event. JAMA Oncol. 1 déc 2021;7(12):1851. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4394

108. Lim SZ, Yoo TK, Lee SB, Kim J, Chung IY, Ko BS, et al. Long-term outcome in patients with nodal-positive breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. janv 2024;203(1):95-102. doi:10.1007/s10549-023-07104-w

109. Cavalcante FP, Millen EC, Novita GG, Zerwes FP, Mattar A, Machado RHS, et al. Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: an evidence-based review and recommendations for current practice. Chin Clin Oncol. févr 2023;12(1):6-6. doi:10.21037/cco-22-110

110. Garcia-Tejedor A, Fernandez-Gonzalez S, Ortega R, Gil-Gil M, Perez-Montero H, Fernandez-Montolí E, et al. Can we avoid axillary lymph node dissection in N2 breast cancer patients with chemo-sensitive tumours such as HER2 and TNBC? Breast Cancer Res Treat. févr 2021;185(3):657-66. doi:10.1007/s10549-020-05970-2

111. Guo X, Zhang J, Gong X, Wang J, Dai H, Jiao D, et al. Axillary lymph node dissection in triple-negative or HER2-positive breast cancer patients with clinical N2 achieving pathological complete response after neoadjuvant therapy: Is it necessary? The Breast. févr 2024;73:103671. doi:10.1016/j.breast.2024.103671

112. Mailhot Vega R, Deladisma AM, Mobley EM, Wang S, Morris CG, Oladeru OT, et al. Axillary surgery efficacy for patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy on NSABP B40 and B41. J Clin Oncol. 1 juin 2023;41(16_suppl):524-524. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.524

113. Boughey JC, Yu H, Dugan CL, Piltin MA, Postlewait L, Son JD, et al. Changes in Surgical Management of the Axilla Over 11 Years – Report on More Than 1500 Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy on the Prospective I-SPY2 Trial. Ann Surg Oncol. oct 2023;30(11):6401-10. doi:10.1245/s10434-023-13759-y

114. Fayanju OM, Ren Y, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, Force J, et al. Extent of axillary surgery in inflammatory breast cancer: a survival analysis of 3500 patients. Breast Cancer Res Treat. févr 2020;180(1):207-17. doi:10.1007/s10549-020-05529-1

115. Aguilar-Villanueva S, Bargalló Rocha JE, Arias NE, Galeana PC, Nuñez CG. SEntinel lymph Node biopsy for sTAging N2-N3 her2neU+ and tRiple negatIve breast cancers that unDergo nEoadjuvant systemic therapy. (SENTAURIDE). Eur J Surg Oncol. févr 2024;50(2):107914. doi:10.1016/j.ejso.2023.107914

116. Jung J, Kim BH, Kim J, Oh S, Kim SJ, Lim CS, et al. Validating the ACOSOG Z0011 Trial Result: A Population-Based Study Using the SEER Database. Cancers. 11 avr 2020;12(4):950. doi:10.3390/cancers12040950 PubMed PMID: 32290437; PubMed Central PMCID: PMC7226449.

117. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. Ann Surg. nov 2022;276(5):e553-62. doi:10.1097/SLA.0000000000004572

118. Jung JG, Ahn SH, Lee S, Kim EK, Ryu JM, Park S, et al. No axillary surgical treatment for lymph node-negative patients after ultra-sonography [NAUTILUS]: protocol of a prospective randomized clinical trial. BMC Cancer. déc 2022;22(1):189. doi:10.1186/s12885-022-09273-1

119. Van Roozendaal LM, Vane MLG, Van Dalen T, Van Der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). BMC Cancer. déc 2017;17(1):459. doi:10.1186/s12885-017-3443-x

120. Henke G, Knauer M, Ribi K, Hayoz S, Gérard MA, Ruhstaller T, et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. Trials. déc 2018;19(1):667. doi:10.1186/s13063-018-3021-9

121. Tausch C, Däster K, Hayoz S, Matrai Z, Fitzal F, Henke G, et al. Trends in use of neoadjuvant systemic therapy in patients with clinically node-positive breast cancer in Europe: prospective TAXIS study (OPBC-03, SAKK 23/16, IBCSG 57-18, ABCSG-53, GBG 101). Breast Cancer Res Treat. sept 2023;201(2):215-25. doi:10.1007/s10549-023-06999-9

122. Heidinger M, Knauer M, Tausch C, Weber WP. Tailored axillary surgery – A novel concept for clinically node positive breast cancer. The Breast. juin 2023;69:281-9. doi:10.1016/j.breast.2023.03.005

123. Mamounas EP, Bandos H, White JR, Julian TB, Khan AJ, Shaitelman SF, et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). J Clin Oncol. 20 mai 2019;37(15_suppl):TPS600-TPS600. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS600

124. Goyal A, Cramp S, Marshall A, Wheatley D, Hammonds N, Puri S, et al. Abstract OT1-04-01: ATNEC: A multi-centre, randomised trial investigating whether axillary treatment can be avoided in T1-3N1M0 breast cancer patients with no residual cancer in the lymph glands after

neoadjuvant chemotherapy (clinicaltrials.gov: nct04109079). Cancer Res. 15 févr 2022;82(4_Supplement):OT1-04-01-OT1-04-01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS21-OT1-04-01

125. Chung A, Gangi A, Amersi F, Zhang X, Giuliano A. Not Performing a Sentinel Node Biopsy for Older Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer. JAMA Surg. 1 juill 2015;150(7):683. doi:10.1001/jamasurg.2015.0647

126. Gaillard T, Piketty J, Feron JG, Girard N, Pauly L, Gauroy E, et al. Rethinking surgical revisions: impact of the MonarchE trial on axillary dissection in hormone-positive HER2-negative early breast cancer patients potentially eligible for abemaciclib. Br J Cancer. 20 avr 2024;130(7):1141-8. doi:10.1038/s41416-024-02580-3

127. Mittendorf EA, King TA, Tolaney SM. Impact of RxPONDER and monarchE on the Surgical Management of the Axilla in Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol. 10 oct 2022;40(29):3361-4. doi:10.1200/JCO.22.00173

128. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. juill 2024;22(5):331-57. doi:10.6004/jnccn.2024.0035

129. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer — Primary Results of the INSEMA Trial. N Engl J Med. 13 mars 2025;392(11):1051-64. doi:10.1056/NEJMoa2412063

130. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. févr 2024;35(2):159-82. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016

131. Nabors LB, Hattangadi-Gluth J, Horbinski C, Portnow J. NCCN CNS Tumor Guidelines Update for 2024. Neuro-Oncol. 7 mars 2025;27(3):595-6. doi:10.1093/neuonc/noae267 PubMed PMID: 39693230; PubMed Central PMCID: PMC11889715.

132. Montagna G, Alvarado M, Myers S, Mrdutt MM, Sun SX, Sevilimedu V, et al. Oncological outcomes with and without axillary lymph node dissection in patients with residual micrometastases after neoadjuvant chemotherapy (OPBC-07/microNAC): an international, retrospective cohort study. Lancet Oncol. janv 2026;27(1):57-67. doi:10.1016/S1470-2045(25)00598-4

133. Cabioglu N, Koçer HB, Karanlik H, Gülçelik MA, Igci A, Müslümanoglu M, et al. De-Escalation of Nodal Surgery in Clinically Node-Positive Breast Cancer. JAMA Surg. 1 mars 2025;160(3):257-66. doi:10.1001/jamasurg.2024.5913 PubMed PMID: 39745737; PubMed Central PMCID: PMC11904723.

134. Lucocq J, Baig H, McNeill E, Dixon JM. The efficacy and oncological safety of minimally invasive axillary procedures in patients with node-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: A network meta-regression and trial sequential analysis. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. juill 2025;51(7):109689. doi:10.1016/j.ejso.2025.109689 PubMed PMID: 40133030.

135. Gosset M, Hamy AS, Mallon P, Delomenie M, Mouttet D, Pierga JY, et al. Prognostic Impact of Time to Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast Conserving Surgery. Chu PY, éditeur. PLOS ONE. 5 août 2016;11(8):e0159888. doi:10.1371/journal.pone.0159888

136. Shenouda MN, Sadek BT, Goldberg SI, Keruakous AR, Croft BJ, Abi Raad RF, et al. Clinical Outcome of Isolated Locoregional Recurrence in Patients With Breast Cancer According to Their Primary Local Treatment. Clin Breast Cancer. juin 2014;14(3):198-204. doi:10.1016/j.clbc.2013.12.007

137. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thürlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. Ann Oncol. août 2003;14(8):1215-21. doi:10.1093/annonc/mdg347

138. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, Robidoux A, Martín M, Nortier JWR, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. J Clin Oncol. 10 avr 2018;36(11):1073-9. doi:10.1200/JCO.2017.76.5719

139. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. Plast Reconstr Surg. févr 2016;137(2):385-93. doi:10.1097/01.prs.0000475741.32563.50

140. Petit JY, Maisonneuve P. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. Plast Reconstr Surg. nov 2016;138(5):937e-8e. doi:10.1097/PRS.0000000000002707

141. Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, Corso G, Vicini E, Fontana SKR, et al. Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. Ann Surg Oncol. déc 2018;25(13):3849-57. doi:10.1245/s10434-018-6759-0

142. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. The Breast. août 2017;34:S82-4. doi:10.1016/j.breast.2017.06.034

143. Weber WP, Shaw J, Pusic A, Wyld L, Morrow M, King T, et al. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. The Breast. juin 2022;63:123-39. doi:10.1016/j.breast.2022.03.008

144. Goncalves R, Mota BS, Sobreira-Lima B, Ricci MD, Soares JM, Munhoz AM, et al. The oncological safety of autologous fat grafting: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. déc 2022;22(1):391. doi:10.1186/s12885-022-09485-5

145. Lo Torto F, Patanè L, Abbaticchio D, Pagnotta A, Ribuffo D. Autologous Fat Grafting (AFG): A Systematic Review to Evaluate Oncological Safety in Breast Cancer Patients. J Clin Med. 26 juill 2024;13(15):4369. doi:10.3390/jcm13154369

146. ANSM. L'ANSM publie de nouvelles données sur la surveillance des implants mammaires [Internet]. 2023. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-de-nouvelles-donnees-sur-la-surveillance-des-implants-mammaires

147. Chen CY, Yi YC, Guu HF, Chen YF, Kung HF, Chang JC, et al. Pathways to motherhood: A single-center retrospective study on fertility preservation and reproductive outcomes in patients with breast cancer. J Formos Med Assoc. févr 2025;124(2):112-7. doi:10.1016/j.jfma.2024.08.005

148. Liu Y, Gong Y, Zhu XZ, Liu GY, Yu KD, Yang F, et al. Effect of adjuvant carboplatin intensified chemotherapy versus standard chemotherapy on survival in women with high risk, early stage, triple negative breast cancer (CITRINE): randomised, open label phase 3 trial. BMJ. 23 déc 2025;391:e085457. doi:10.1136/bmj-2025-085457

149. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Lancet Oncol. juill 2021;22(7):e327-40. doi:10.1016/S1470-2045(20)30741-5

150. Giacchetti S, Laas E, Bachelot T, Lemonnier J, André F, Cameron D, et al. Association between endocrine adjuvant therapy intake timing and disease-free survival in patients with high-risk early breast cancer: results of a sub-study of the UCBG- UNIRAD trial. eBioMedicine. juin 2024;104:105141. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105141

151. Ishitobi M, Suzuki O, Komoike Y, Ohsumi S, Nakahara S, Yagi T, et al. Phase II study of neoadjuvant anastrozole and concurrent radiotherapy for postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer. sept 2014;21(5):550-6. doi:10.1007/s12282-012-0426-2

152. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol. 1 mars 2023;41(7):1376-82. doi:10.1200/JCO.22.01064

153. Bae SJ, Moon S, Kook Y, Baek SH, Lee M, Jeong J, et al. Ovarian Function Suppression in HR-Positive, HER2-Positive Breast Cancer: An Exploratory Analysis of the HERA Trial. J Natl Compr Canc Netw. déc 2025;23(12):539-47. doi:10.6004/jnccn.2025.7080

154. Peleg Hasson S, Brezis MR, Shachar E, Shachar SS, Wolf I, Sonnenblick A. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. ESMO Open. avr 2021;6(2):100088. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100088

155. Chumsri S, Li Z, Serie DJ, Mashadi-Hossein A, Colon-Otero G, Song N, et al. Incidence of Late Relapses in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Combined Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2019;37(35):3425-35. doi:10.1200/JCO.19.00443 PubMed PMID: 31622131; PubMed Central PMCID: PMC6900835.

156. Valenza C, Zheng Y, Milano M, Trapani D, Giordano E, Guidi L, et al. Extended Endocrine Therapy Following 5 Years of Adjuvant Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist in Premenopausal Patients With Node-Positive, Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: A Cohort Study. J Clin Oncol. 20 févr 2026;44(6):486-96. doi:10.1200/JCO-25-01660

157. EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. The Lancet. oct 2015;386(10001):1353-61. doi:10.1016/S0140-6736(15)60908-4

158. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, Haffty B, Cuttino L, Todor DA, 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. 1 janv 2020;6(1):75. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4320

159. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 1 oct 2020;38(28):3261-72. doi:10.1200/JCO.19.02750

160. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, 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, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. The Lancet. mai 2020;395(10237):1613-26. doi:10.1016/S0140-6736(20)30932-6

161. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, 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. sept 2017;390(10099):1048-60. doi:10.1016/S0140-6736(17)31145-5

162. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, Kauer-Dorner D, Strnad V, Niehoff P, 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. août 2013;108(2):226-31. doi:10.1016/j.radonc.2013.03.026

163. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Rivera S, et al. Radiation therapy to the primary tumor for de novo metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. Radiother Oncol. avr 2020;145:109-16. doi:10.1016/j.radonc.2019.12.019

164. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet. janv 2016;387(10015):229-38. doi:10.1016/S0140-6736(15)00471-7

165. Woodward WA, Fang P, Arriaga L, Gao H, Cohen EN, Reuben JM, et al. A Phase 2 Study of Preoperative Capecitabine and Concomitant Radiation in Women With Advanced Breast Cancer. Int J Radiat Oncol. nov 2017;99(4):777-83. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.04.030

166. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol. janv 2015;114(1):3-10. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.030

167. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. Radiother Oncol. janv 2016;118(1):205-8. doi:10.1016/j.radonc.2015.12.027

168. Gelzinis TA. The 2019 ERS/ESTS/EACTS/ESTRO Guidelines on the Management of Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. J Cardiothorac Vasc Anesth. févr 2021;35(2):378-88. doi:10.1053/j.jvca.2020.07.017

169. Giraud P, Chargari C, Maingon P, Hannoun-Lévi JM, Azria D, Monpetit É, et al. Guidelines for external radiotherapy and brachytherapy procedures: 3rd edition. Cancer/Radiothérapie. févr 2022;26(1-2):2-6. doi:10.1016/j.canrad.2021.08.007

170. Latorzeff I, Supiot S. RecoRad™ 4th edition: The Société française de radiothérapie oncologique's "Recommendations" Commission-driven RecoRad™ 2025 updated version. Cancer/Radiothérapie. nov 2025;29(7-8):104762. doi:10.1016/j.canrad.2025.104762

171. 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? Crit Rev Oncol Hematol. janv 2021;157:103146. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103146

172. Van Aken ESM, Devnani B, Prelaj A, Castelo-Branco L, Marijnen CAM, Martins-Branco D, et al. ESMO–ESTRO consensus statements on the safety of combining radiotherapy with immune checkpoint inhibitors, VEGF(R) inhibitors, or multitargeted tyrosine kinase inhibitors. Ann Oncol. janv 2026;37(1):17-32. doi:10.1016/j.annonc.2025.09.008

173. Collingridge D. ESTRO 2024. Lancet Oncol. juin 2024;25(6):699-700. doi:10.1016/S1470-2045(24)00265-1

174. Loap P, Loirat D, Stern MH, Pierga JY, Cao K, Vincent-Salomon A, et al. Safety and Potential Radiosensitizing Effect of Olaparib in Combination With Breast Radiation Therapy for Patients With Triple-Negative Breast Cancer With Residual Disease: Long-Term Results From the RADIOPARP Phase 1 Trial. Int J Radiat Oncol. nov 2025;123(3):726-31. doi:10.1016/j.ijrobp.2025.05.013

175. Fountzilas G, Karavelis A, Capizzello A, Kalogera-Fountzila A, Karkavelas G, Zamboglou N, et al. Radiation and Concomitant Weekly Administration of Paclitaxel in Patients with Glioblastoma Multiforme. A Phase II Study. J Neurooncol. nov 1999;45(2):159-65. doi:10.1023/A:1006386114104

176. Beddok A, Mouren V, Cottu P, Laki F, Fourquet A, Kirova Y. Outcomes and toxicity of concurrent CDK4 /6 inhibitor and locoregional radiotherapy for patients with de novo metastatic breast cancer. Int J Cancer. oct 2023;153(7):1386-96. doi:10.1002/ijc.34562

177. Becherini C, Visani L, Caini S, Bhattacharya IS, Kirby AM, Nader Marta G, et al. Safety profile of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. sept 2023;119:102586. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102586

178. Kubeczko M, Jarząb M, Gabryś D, Krzywon A, Cortez AJ, Xu AJ. Safety and feasibility of CDK4/6 inhibitors treatment combined with radiotherapy in patients with HR-positive/HER2-negative breast cancer. A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. oct 2023;187:109839. doi:10.1016/j.radonc.2023.109839

179. Kim N, Kim SS, Cho WK, Park W, Chang JH, Kim YB, et al. Concurrent Versus Sequential Adjuvant Capecitabine-Based Chemoradiation in Residual Triple-Negative Breast Cancer After Neoadjuvant-Chemotherapy: A Multicenter Comparative Study. Int J Radiat Oncol. mai 2025;122(1):72-83. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.11.109

180. Lin NU, Murthy RK, Abramson V, Anders C, Bachelot T, Bedard PL, et al. Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases: Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 févr 2023;9(2):197. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5610

181. Debbi K, Grellier N, Loganadane G, Boukhobza C, Mahé M, Cherif MA, et al. Interaction between Radiation Therapy and Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: Literature Review, Levels of Evidence for Safety and Recommendations for Optimal Treatment Sequence. Cancers. 13 avr 2023;15(8):2278. doi:10.3390/cancers15082278

182. Krug D, Tio J, Abaci A, Beurer B, Brügge S, Elsayad K, et al. The Safety and Efficacy of the Combination of Sacituzumab Govitecan and Palliative Radiotherapy—A Retrospective Multi-Center Cohort Study. Cancers. 25 avr 2024;16(9):1649. doi:10.3390/cancers16091649

183. Salvestrini V, Kim K, Caini S, Alkner S, Ekholm M, Skyttä T, et al. Safety profile of trastuzumab-emtansine (T-DM1) with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol. sept 2023;186:109805. doi:10.1016/j.radonc.2023.109805

184. Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, De La Haba-Rodriguez J, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. Neuro-Oncol. 5 janv 2023;25(1):157-66. doi:10.1093/neuonc/noac144

185. Khatri VM, Mestres-Villanueva MA, Yarlagadda S, Doniparthi A, Smith DB, Nakashima JY, et al. Multi-institutional report of trastuzumab deruxtecan and stereotactic radiosurgery for HER2 positive and HER2-low breast cancer brain metastases. Npj Breast Cancer. 21 nov 2024;10(1):100. doi:10.1038/s41523-024-00711-w

186. Bouziane J, Loap P, Cao K, Allali S, Gounane Y, Loganadane G, et al. Concurrent Use of Trastuzumab Deruxtecan and Radiation Therapy in HER2-positive and HER2-low Metastatic Breast Cancer: A Single-center Experience and Review of the Literature. Am J Clin Oncol. déc 2024;47(12):580-4. doi:10.1097/COC.0000000000001135

187. Levy A, Morel D, Texier M, Sun R, Durand-Labrunie J, Rodriguez-Ruiz ME, et al. An international phase II trial and immune profiling of SBRT and atezolizumab in advanced pretreated colorectal cancer. Mol Cancer. 23 mars 2024;23(1):61. doi:10.1186/s12943-024-01970-8

188. Loap P, Loirat D, Berger F, Rodrigues M, Bazire L, Pierga JY, et al. Concurrent Olaparib and Radiotherapy in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: The Phase 1 Olaparib and Radiation Therapy for Triple-Negative Breast Cancer Trial. JAMA Oncol. 1 déc 2022;8(12):1802. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5074

189. Derby S, Jackson MR, Williams K, Stobo J, Kelly C, Sweeting L, et al. Concurrent Olaparib and Radiation Therapy in Older Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: The Phase 1 Dose-Escalation PARADIGM Trial. Int J Radiat Oncol. avr 2024;118(5):1371-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.01.011

190. Zygogianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, Ilknur A, Armonis V, Tolia M, et al. Male Breast Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors and Current Therapeutic Approaches. Asian Pac J Cancer Prev. 31 janv 2012;13(1):15-9. doi:10.7314/APJCP.2012.13.1.015

191. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, Van Deurzen CHM, Van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol. févr 2018;29(2):405-17. doi:10.1093/annonc/mdx651

192. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Veiten M, De Lafontan B, Marchal C, et al. Male breast cancer: Results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. Eur J Cancer. nov 1995;31(12):1960-4. doi:10.1016/0959-8049(95)00366-5

193. Doyle S, Steel J, Porter G. Imaging male breast cancer. Clin Radiol. nov 2011;66(11):1079-85. doi:10.1016/j.crad.2011.05.004

194. Eggemann H, Altmann U, Costa SD, Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol. févr 2018;144(2):337-41. doi:10.1007/s00432-017-2539-7

195. Giordano SH. A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. The Oncologist. 1 août 2005;10(7):471-9. doi:10.1634/theoncologist.10-7-471

196. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. mars 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107

197. Johansen Taber. Male breast cancer: Risk factors, diagnosis, and management (Review). Oncol Rep. 27 sept 2010;24(5). doi:10.3892/or_00000962

198. Kiluk JV, Lee MC, Park CK, Meade T, Minton S, Harris E, et al. Male Breast Cancer: Management and Follow-up Recommendations: Male Breast Cancer. Breast J. sept 2011;17(5):503-9. doi:10.1111/j.1524-4741.2011.01148.x

199. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen Suppression in Males: Metabolic Effects1. J Clin Endocrinol Metab. 1 juill 2000;85(7):2370-7. doi:10.1210/jcem.85.7.6676

200. Vaysse C, Sroussi J, Mallon P, Feron JG, Rivain AL, Ngo C, et al. Prediction of axillary lymph node status in male breast carcinoma. Ann Oncol. févr 2013;24(2):370-6. doi:10.1093/annonc/mds283

201. De Schepper M, Koorman T, Richard F, Christgen M, Vincent-Salomon A, Schnitt SJ, et al. Integration of Pathological Criteria and Immunohistochemical Evaluation for Invasive Lobular Carcinoma Diagnosis: Recommendations From the European Lobular Breast Cancer Consortium. Mod Pathol. juill 2024;37(7):100497. doi:10.1016/j.modpat.2024.100497

202. Djerroudi L, Bendali A, Fuhrmann L, Benoist C, Pierron G, Masliah-Planchon J, et al. E-Cadherin Mutational Landscape and Outcomes in Breast Invasive Lobular Carcinoma. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. oct 2024;37(10):100570. doi:10.1016/j.modpat.2024.100570 PubMed PMID: 39025406.

203. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. mars 2011;22(3):515-23. doi:10.1093/annonc/mdq345

204. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, Overmoyer B, Rea D, Berdichevski F, et al. International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. J Cancer. 2018;9(8):1437-47. doi:10.7150/jca.23969

205. Chatsiproios D, Schmidts-Winkler IM, König L, Masur C, Abels C. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment - An open prospective multicenter study. Stemmer SM, éditeur. PLOS ONE. 24 janv 2019;14(1):e0210967. doi:10.1371/journal.pone.0210967

206. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. Menopause. mars 2017;24(3):316-9. doi:10.1097/GME.0000000000000761

207. Peccatori FA, Del Pup L, Salvagno F, Guido M, Sarno MA, Revelli A, et al. Fertility Preservation Methods in Breast Cancer. Breast Care. 2012;7(3):197-202. doi:10.1159/000339671

208. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data. J Clin Oncol. 1 juill 2018;36(19):1981-90. doi:10.1200/JCO.2018.78.0858

209. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-Balanced Gel for the Control of Atrophic Vaginitis Among Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. avr 2011;117(4):922-7. doi:10.1097/AOG.0b013e3182118790

210. Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G. Vaginal CO2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. Breast Cancer Res Treat. nov 2019;178(1):135-40. doi:10.1007/s10549-019-05384-9

211. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. Arch Gynecol Obstet. oct 2016;294(4):841-6. doi:10.1007/s00404-016-4118-6

212. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. Maturitas. sept 2017;103:78-88. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.029

213. Bouvard B, Confavreux CB, Briot K, Bonneterre J, Cormier C, Cortet B, et al. French recommendations on strategies for preventing and treating osteoporosis induced by adjuvant breast cancer therapies. Joint Bone Spine. oct 2019;86(5):542-53. doi:10.1016/j.jbspin.2019.07.005

214. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM, et al. Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor–Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. J Clin Oncol. 1 févr 2018;36(4):326-32. doi:10.1200/JCO.2017.74.6651

215. Liu X, Lu J, Wang G, Chen X, Xv H, Huang J, et al. Acupuncture for Arthralgia Induced by Aromatase Inhibitors in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Integr Cancer Ther. 2021;20:1534735420980811. doi:10.1177/1534735420980811 PubMed PMID: 33586504; PubMed Central PMCID: PMC7883140.

216. Mao JJ, Farrar JT, Bruner D, Zee J, Bowman M, Seluzicki C, et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial. Cancer. 1 déc 2014;120(23):3744-51. doi:10.1002/cncr.28917 PubMed PMID: 25077452; PubMed Central PMCID: PMC4239308.

217. Mao JJ, Xie SX, Farrar JT, Stricker CT, Bowman MA, Bruner D, et al. A randomised trial of electro-acupuncture for arthralgia related to aromatase inhibitor use. Eur J Cancer. janv 2014;50(2):267-76. doi:10.1016/j.ejca.2013.09.022 PubMed PMID: 24210070; PubMed Central PMCID: PMC3972040.

218. Oh B, Kimble B, Costa DSJ, Davis E, McLean A, Orme K, et al. Acupuncture for Treatment of Arthralgia Secondary to Aromatase Inhibitor Therapy in Women with Early Breast Cancer: Pilot Study. Acupunct Med. sept 2013;31(3):264-71. doi:10.1136/acupmed-2012-010309

219. Peppone LJ, Janelsins MC, Kamen C, Mohile SG, Sprod LK, Gewandter JS, et al. The effect of YOCAS©® yoga for musculoskeletal symptoms among breast cancer survivors on hormonal therapy. Breast Cancer Res Treat. avr 2015;150(3):597-604. doi:10.1007/s10549-015-3351-1

220. Reich RR, Lengacher CA, Alinat CB, Kip KE, Paterson C, Ramesar S, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction in Post-treatment Breast Cancer Patients: Immediate and Sustained Effects Across Multiple Symptom Clusters. J Pain Symptom Manage. janv 2017;53(1):85-95. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.08.005

221. Cramer H, Rabsilber S, Lauche R, Kümmel S, Dobos G. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors—A randomized controlled trial. Cancer. juill 2015;121(13):2175-84. doi:10.1002/cncr.29330

222. AFSOS. Acupuncture et cancer [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2025/03/Referentiel-AFSOS-Acupuncture24.pdf

223. Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L, Kloos I, Roux C. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. Breast Cancer Res Treat. févr 2010;120(1):127-34. doi:10.1007/s10549-009-0692-7

224. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. JACC Cardiovasc Imaging. août 2018;11(8):1084-93. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.005 PubMed PMID: 30092967; PubMed Central PMCID: PMC6149535.

225. Cold S, Cold F, Jensen MB, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlertsen B. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. JNCI J Natl Cancer Inst. 6 oct 2022;114(10):1347-54. doi:10.1093/jnci/djac112

226. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. Climacteric J Int Menopause Soc. mars 2003;6(1):45-52. PubMed PMID: 12725664.

227. Donders G, Bellen G, Neven P, Grob P, Prasauskas V, Buchholz S, et al. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. oct 2015;34(10):2023-8. doi:10.1007/s10096-015-2447-1

228. Del Pup L, Postruznik D, Corona G. Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: a pilot study. Maturitas. mai 2012;72(1):93-4. doi:10.1016/j.maturitas.2012.01.017 PubMed PMID: 22349253.

229. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case–control study. Breast Cancer Res Treat. sept 2012;135(2):603-9. doi:10.1007/s10549-012-2198-y

230. McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, Hicks B, Hughes C, McMenamin Ú, et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. JAMA Oncol. 1 janv 2024;10(1):103. doi:10.1001/jamaoncol.2023.4508

231. Sund M, Garmo H, Andersson A, Margolin S, Ahlgren J, Valachis A. Estrogen therapy after breast cancer diagnosis and breast cancer mortality risk. Breast Cancer Res Treat. avr 2023;198(2):361-8. doi:10.1007/s10549-023-06871-w

232. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, Kresge C, Folkerd E, Dowsett M, et al. Effects of Vaginal Estrogens on Serum Estradiol Levels in Postmenopausal Breast Cancer Survivors and Women at Risk of Breast Cancer Taking an Aromatase Inhibitor or a Selective Estrogen Receptor Modulator. J Oncol Pract. mai 2012;8(3):144-8. doi:10.1200/JOP.2011.000352

233. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A Practical Solution for Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 20 oct 2015;33(30):3394-400. doi:10.1200/JCO.2014.60.7366

234. Donders GGG, Ruban K, Bellen G. Selecting Anti-Microbial Treatment of Aerobic Vaginitis. Curr Infect Dis Rep. mai 2015;17(5):24. doi:10.1007/s11908-015-0477-6

235. Dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Begley AE, Houck PR, et al. Healthy Older Adults' Sleep Predicts All-Cause Mortality at 4 to 19 Years of Follow-Up: Psychosom Med. janv 2003;65(1):63-73. doi:10.1097/01.PSY.0000039756.23250.7C

236. Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. Support Care Cancer. oct 2009;17(10):1301-9. doi:10.1007/s00520-009-0587-5

237. Chen YP, Liu T, Peng YY, Wang YP, Chen H, Fan YF, et al. Acupuncture for hot flashes in women with breast cancer: A systematic review. J Cancer Res Ther. avr 2016;12(2):535-42. doi:10.4103/0973-1482.172716

238. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Perfect M, Rajab MH, Ruud C, et al. Randomized Trial of a Hypnosis Intervention for Treatment of Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors. J Clin Oncol. 1 nov 2008;26(31):5022-6. doi:10.1200/JCO.2008.16.6389

239. Fenlon DR, Corner JL, Haviland JS. A Randomized Controlled Trial of Relaxation Training to Reduce Hot Flashes in Women with Primary Breast Cancer. J Pain Symptom Manage. avr 2008;35(4):397-405. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.05.014

240. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, Capodice JL, Lew DL, Darke AK, et al. Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 10 juill 2018;320(2):167. doi:10.1001/jama.2018.8907

241. Kroenke CH, Caan BJ, Stefanick ML, Anderson G, Brzyski R, Johnson KC, et al. Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. Menopause. sept 2012;19(9):980-8. doi:10.1097/gme.0b013e31824f606e

242. Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Wolfe EG, Faubion SS, Ruddy KJ, Flora D, et al. Oxybutynin vs Placebo for Hot Flashes in Women With or Without Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (ACCRU SC-1603). JNCI Cancer Spectr. 1 févr 2020;4(1):pkz088. doi:10.1093/jncics/pkz088

243. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT

1): a phase 3 randomised controlled study. The Lancet. avr 2023;401(10382):1091-102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5

244. Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, Nesbitt-Hawes E, Budden A, Nguyen K, et al. Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 12 oct 2021;326(14):1381. doi:10.1001/jama.2021.14892

245. Liljegren A, Gunnarsson P, Landgren BM, Robéus N, Johansson H, Rotstein S. Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial. Breast Cancer Res Treat. oct 2012;135(3):791-8. doi:10.1007/s10549-010-1283-3

246. MacLaughlan David S, Salzillo S, Bowe P, Scuncio S, Malit B, Raker C, et al. Randomised controlled trial comparing hypnotherapy versus gabapentin for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a pilot study. BMJ Open. sept 2013;3(9):e003138. doi:10.1136/bmjopen-2013-003138

247. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, Bruner D, DeMichele A, Farrar JT. Electroacupuncture Versus Gabapentin for Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors: A Randomized Placebo-Controlled Trial. J Clin Oncol. 1 nov 2015;33(31):3615-20. doi:10.1200/JCO.2015.60.9412

248. Mann E, Smith MJ, Hellier J, Balabanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. mars 2012;13(3):309-18. doi:10.1016/S1470-2045(11)70364-3

249. Othman AH, Zaky AH. Management of Hot Flushes in Breast Cancer Survivors: Comparison Between Stellate Ganglion Block and Pregabalin. Pain Med. mars 2014;15(3):410-7. doi:10.1111/pme.12331

250. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. JAMA. 22 oct 2024;332(16):1343. doi:10.1001/jama.2024.14618

251. Rahimzadeh P, Imani F, Nafissi N, Ebrahimi B, Faiz SHR. Comparison of the effects of stellate ganglion block and paroxetine on hot flashes and sleep disturbance in breast cancer survivors. Cancer Manag Res. oct 2018;Volume 10:4831-7. doi:10.2147/CMAR.S173511

252. Winther. Evaluation de la qualité de vie, de l'efficacité et de la tolérance de Sérélys® chez les femmes en période de péri-ménopause et ménopause. GENSIS [Internet]. 2005. Disponible sur: https://www.revuegenesis.fr/evaluation-de-la-qualite-de-vie-de-lefficacite-et-de-la-tolerance-de-serelys-chez-les-femmes-en-periode-de-peri-menopause-et-menopause/

253. Loprinzi CL, Dueck AC, Khoyratty BS, Barton DL, Jafar S, Rowland KM, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB). Ann Oncol. mars 2009;20(3):542-9. doi:10.1093/annonc/mdn644

254. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. The Lancet. sept 2005;366(9488):818-24. doi:10.1016/S0140-6736(05)67215-7

255. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, Briggs P, Donders G, Panay N, et al. Elinzanetant for Vasomotor Symptoms from Endocrine Therapy for Breast Cancer. N Engl J Med. 21 août 2025;393(8):753-63. doi:10.1056/NEJMoa2415566

256. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. Clin Nutr. juin 2015;34(3):335-40. doi:10.1016/j.clnu.2015.03.001

257. Zeng Y, Huang M, Cheng ASK, Zhou Y, So WKW. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. Breast Cancer. mai 2014;21(3):262-74. doi:10.1007/s12282-014-0521-7

258. Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, Van Beurden M, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. Psychooncology. févr 2011;20(2):115-26. doi:10.1002/pon.1728

259. Carayol M. Le rôle de l'activité physique dans la prévention tertiaire du cancer. J Pharm Clin. 2013;32(1):23-30. doi:DOI:10.1684/jpc.2013.0239

260. Wirtz P, Baumann FT. Physical Activity, Exercise and Breast Cancer - What Is the Evidence for Rehabilitation, Aftercare, and Survival A Review. Breast Care. 2018;13(2):92-100. doi:10.1159/000488717

261. Jacobsen PB. Systematic Review and Meta-Analysis of Psychological and Activity-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue. Health Psychol. 2007;Health Psychol. 2007 November; 26(6): 660–667.

262. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. Psychol Bull. sept 2008;134(5):700-41. doi:10.1037/a0012825

263. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv. juin 2010;4(2):87-100. doi:10.1007/s11764-009-0110-5

264. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of Exercise Interventions in Modulating Cancer-Related Fatigue among Adult Cancer Survivors: A Meta-Analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 janv 2011;20(1):123-33. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0988

265. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 30 janv 2012;344(jan30 5):e70-e70. doi:10.1136/bmj.e70

266. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 14 nov 2012;2021(9). doi:10.1002/14651858.CD006145.pub3

267. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 15 août 2012. doi:10.1002/14651858.CD007566.pub2

268. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. Cancer Treat Rev. janv 2017;52:91-104. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.010

269. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. Ann Oncol. nov 2014;25(11):2237-43. doi:10.1093/annonc/mdu374

270. Rogers LQ, Markwell SJ, Courneya KS, McAuley E, Verhulst S. Exercise Preference Patterns, Resources, and Environment Among Rural Breast Cancer Survivors. J Rural Health. sept 2009;25(4):388-91. doi:10.1111/j.1748-0361.2009.00249.x

271. Irwin ML. Physical activity interventions for cancer survivors: Figure 1. Br J Sports Med. janv 2009;43(1):32-8. doi:10.1136/bjsm.2008.053843

272. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Acta Oncol. 28 mai 2015;54(5):635-54. doi:10.3109/0284186X.2014.998275

273. Nyrop KA, Muss HB, Hackney B, Cleveland R, Altpeter M, Callahan LF. Feasibility and promise of a 6-week program to encourage physical activity and reduce joint symptoms among elderly breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. J Geriatr Oncol. avr 2014;5(2):148-55. doi:10.1016/j.jgo.2013.12.002

274. Papageorgiou L, Le Provost JB, Di Palma M, Langlois M, Salma I, Lopes M, et al. Supportive Care Needs of Newly Diagnosed Cancer Patients in a Comprehensive Cancer Center: Identifying Care Profiles and Future Perspectives. Cancers. 29 févr 2024;16(5):1017. doi:10.3390/cancers16051017

275. Dolbeault S, Bredart A, Mignot V, Hardy P, Gauvain-Piquard A, Mandereau L, et al. Screening for psychological distress in two French cancer centers: Feasibility and performance of the adapted distress thermometer. Palliat Support Care. juin 2008;6(2):107-17. doi:10.1017/S1478951508000187

276. Dolbeault S, Boistard B, Meuric J, Copel L, Brédart A. Screening for distress and supportive care needs during the initial phase of the care process: a qualitative description of a clinical pilot experiment in a French cancer center. Psychooncology. juin 2011;20(6):585-93. doi:10.1002/pon.1946

277. AFSOS. Accompagnement psychologique et cancer : critères d'orientation [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2020/09/Accpt-psycho-et-k_crit%C3%A8res-d%E2%80%99orientation_AFSOS.pdf

278. Blondon M, Bodmer A, Thouvenin L, Lecompte T, Righini M, Fontana P, et al. Differential impact of tamoxifen and aromatase inhibitors on thrombin generation: the prospective HEMOBREAST cohort. Blood Adv. 10 mai 2022;6(9):2884-92. doi:10.1182/bloodadvances.2021006623 PubMed PMID: 35086148; PubMed Central PMCID: PMC9092409.

279. Bundred NJ. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. Br J Cancer. août 2005;93(S1):S23-7. doi:10.1038/sj.bjc.6602692

280. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. The Oncologist. oct 2017;22(10):1222-31. doi:10.1634/theoncologist.2016-0414 PubMed PMID: 28550032; PubMed Central PMCID: PMC5634762.

281. INCA. PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ)8 CANCER / thésaurus [Internet]. Disponible sur: file:///C:/Users/afouche1/Downloads/Pr%C3%A9servation%20de%20la%20fertilit%C3%A9%20et%20cancer%20-%20th%C3%A9saurus.pdf

282. Natsuhara KH, Chien AJ. Impact of Systemic Therapy on Fertility in Women with Early-Stage Breast Cancer. Curr Breast Cancer Rep. mars 2024;16(1):61-8. doi:10.1007/s12609-023-00516-z

283. Lambertini M, Ceppi M, Anderson RA, Cameron DA, Bruzzone M, Franzoi MA, et al. Impact of Anti-HER2 Therapy Alone and With Weekly Paclitaxel on the Ovarian Reserve of Young Women With HER2-Positive Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. janv 2023;21(1):33-41.e16. doi:10.6004/jnccn.2022.7065

284. Marmé F, Martin M, Untch M, Thode C, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib combined with endocrine treatment in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy: subgroup analyses of premenopausal patients in PENELOPE-B. ESMO Open. juin 2024;9(6):103466. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103466

285. Reynolds AC, McKenzie LJ. Cancer Treatment-Related Ovarian Dysfunction in Women of Childbearing Potential: Management and Fertility Preservation Options. J Clin Oncol. 20 avr 2023;41(12):2281-92. doi:10.1200/JCO.22.01885

286. Rosario R, Cui W, Anderson RA. Potential ovarian toxicity and infertility risk following targeted anti-cancer therapies. Reprod Fertil. 1 juill 2022;3(3):R147-62. doi:10.1530/RAF-22-0020

287. Ruddy KJ, Zheng Y, Tayob N, Hu J, Dang CT, Yardley DA, et al. Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial). Breast Cancer Res Treat. août 2021;189(1):103-10. doi:10.1007/s10549-021-06267-8

288. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. N Engl J Med. 4 mai 2023;388(18):1645-56. doi:10.1056/NEJMoa2212856

289. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Med Oncol. sept 2011;28(3):753-65. doi:10.1007/s12032-010-9536-x

290. De Boer MR, Waterlander WE, Kuijper LD, Steenhuis IH, Twisk JW. Testing for baseline differences in randomized controlled trials: an unhealthy research behavior that is hard to eradicate. Int J Behav Nutr Phys Act. déc 2015;12(1):4. doi:10.1186/s12966-015-0162-z

291. Lamore K, Dubois T, Rothe U, Leonardi M, Girard I, Manuwald U, et al. Return to Work Interventions for Cancer Survivors: A Systematic Review and a Methodological Critique. Int J Environ Res Public Health. 14 avr 2019;16(8):1343. doi:10.3390/ijerph16081343

292. Hoving JL, Broekhuizen MLA, Frings-Dresen MHW. Return to work of breast cancer survivors: a systematic review of intervention studies. BMC Cancer. 21 avr 2009;9:117. doi:10.1186/1471-2407-9-117 PubMed PMID: 19383123; PubMed Central PMCID: PMC2678275.

293. Sanft T, Denlinger CS, Armenian S, Baker KS, Broderick G, Demark-Wahnefried W, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2019. J Natl Compr Canc Netw. juill 2019;17(7):784-94. doi:10.6004/jnccn.2019.0034

294. Dumas A, Vaz Luis I, Bovagnet T, El Mouhebb M, Di Meglio A, Pinto S, et al. Impact of Breast Cancer Treatment on Employment: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study (CANTO). J Clin Oncol. 1 mars 2020;38(7):734-43. doi:10.1200/JCO.19.01726

295. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, Garvey TQ, Goldstein DP, Nunnink JC, et al. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Cancer Society Guideline. J Clin Oncol. 10 mai 2017;35(14):1606-21. doi:10.1200/JCO.2016.71.8478

296. Denlinger CS, Sanft T, Moslehi JJ, Overholser L, Armenian S, Baker KS, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. août 2020;18(8):1016-23. doi:10.6004/jnccn.2020.0037

297. Bilodeau K, Tremblay D, Durand MJ. Exploration of return-to-work interventions for breast cancer patients: a scoping review. Support Care Cancer. juin 2017;25(6):1993-2007. doi:10.1007/s00520-016-3526-2

298. Caron M, Durand MJ, Tremblay D. Interventions pour le retour et le maintien au travail après un cancer : revue de la littérature: Santé Publique. 5 déc 2017;Vol. 29(5):655-64. doi:10.3917/spub.175.0655

299. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. CA Cancer J Clin. janv 2016;66(1):43-73. doi:10.3322/caac.21319

300. Bourg MA, Ninotta A, Feld D, Guarato-Rousset V. Intérêt de l'éducation thérapeutique en cancérologie. Bull Infirm Cancer. 2010;10(1), 14-20.

301. Kalogéropoulos C, Delorme S, Llambrich-Molines C, Girard N, Renault-Tessier E. Naissance du bilan éducatif partagé unique et commun à l'Institut Curie. Bull Cancer (Paris). nov 2021;108(11):1019-29. doi:10.1016/j.bulcan.2021.04.023

302. PÉROL D, TOUTENU P, LEFRANC A, RÉGNIER V, CHVETZOFF G, SALTEL P, et al. L'éducation thérapeutique en cancérologie : vers une reconnaissance des compétences du patient.

303. AFSOS. Programme d'Education Thérapeutique des Patients traités par anticancéreux oraux. 2022.

304. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 19 août 2010;363(8):733-42. doi:10.1056/NEJMoa1000678

305. Haun MW, Estel S, Rücker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group,

éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 12 juin 2017;2017(6). doi:10.1002/14651858.CD011129.pub2

306. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol. 10 mars 2017;35(8):834-41. doi:10.1200/JCO.2016.70.5046

307. El-Jawahri A, Greer JA, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, Back AL, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care on Caregivers of Patients with Lung and Gastrointestinal Cancer: A Randomized Clinical Trial. The Oncologist. 1 déc 2017;22(12):1528-34. doi:10.1634/theoncologist.2017-0227

308. Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, Surmont V, De Laat M, Colman R, et al. Effect of early palliative care: complex intervention and complex results – Authors' reply. Lancet Oncol. mai 2018;19(5):e222. doi:10.1016/S1470-2045(18)30265-1

309. Goldwasser F, Vinant P, Aubry R, Rochigneux P, Beaussant Y, Huillard O, et al. Timing of palliative care needs reporting and aggressiveness of care near the end of life in metastatic lung cancer: A national registry-based study. Cancer. 15 juill 2018;124(14):3044-51. doi:10.1002/cncr.31536

310. Mack JW, Cronin A, Keating NL, Taback N, Huskamp HA, Malin JL, et al. Associations Between End-of-Life Discussion Characteristics and Care Received Near Death: A Prospective Cohort Study. J Clin Oncol. 10 déc 2012;30(35):4387-95. doi:10.1200/JCO.2012.43.6055

311. Paladino J, Bernacki R, Neville BA, Kavanagh J, Miranda SP, Palmor M, et al. Evaluating an Intervention to Improve Communication Between Oncology Clinicians and Patients With Life-Limiting Cancer: A Cluster Randomized Clinical Trial of the Serious Illness Care Program. JAMA Oncol. 1 juin 2019;5(6):801. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0292

312. Hui D, Cerana MA, Park M, Hess K, Bruera E. Impact of Oncologists' Attitudes Toward End-of-Life Care on Patients' Access to Palliative Care. The Oncologist. 1 sept 2016;21(9):1149-55. doi:10.1634/theoncologist.2016-0090

313. Dalal S, Palla S, Hui D, Nguyen L, Chacko R, Li Z, et al. Association Between a Name Change from Palliative to Supportive Care and the Timing of Patient Referrals at a Comprehensive Cancer Center. The Oncologist. 1 janv 2011;16(1):105-11. doi:10.1634/theoncologist.2010-0161

314. Sanders JJ, Temin S, Ghoshal A, Alesi ER, Ali ZV, Chauhan C, et al. Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 1 juill 2024;42(19):2336-57. doi:10.1200/JCO.24.00542

315. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. déc 2020;31(12):1623-49. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010

316. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. oct 2015;16(13):1380-8. doi:10.1016/S1470-2045(15)00135-7

317. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase

III ABCSG-28 POSYTIVE Trial. Ann Surg. juin 2019;269(6):1163-9. doi:10.1097/SLA.0000000000002771

318. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Ann Surg Oncol. oct 2018;25(11):3141-9. doi:10.1245/s10434-018-6494-6

319. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). J Clin Oncol. 20 juin 2020;38(18_suppl):LBA2-LBA2. doi:10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA2

320. A. Abo-Touk N. The Benefit of Locoregional Surgical Intervention in Metastatic Breast Cancer at Initial Presentation. Cancer Res J. 2016;4(2):32. doi:10.11648/j.crj.20160402.12

321. Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Primary Tumour Resection Plus Systemic Therapy With Systemic Therapy Alone in Metastatic Breast Cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. Jpn J Clin Oncol. 1 oct 2012;42(10):970-3. doi:10.1093/jjco/hys120

322. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. The Breast. août 2021;58:173-81. doi:10.1016/j.breast.2021.05.003

323. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Mazouni C, et al. Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis. Ann Surg Oncol. févr 2019;26(2):356-65. doi:10.1245/s10434-018-6831-9

324. Hotton J, Lusque A, Leufflen L, Campone M, Levy C, Honart JF, et al. Early Locoregional Breast Surgery and Survival in de novo Metastatic Breast Cancer in the Multicenter National ESME Cohort. Ann Surg. janv 2023;277(1):e153-61. doi:10.1097/SLA.0000000000004767

325. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 13 févr 2020;382(7):610-21. doi:10.1056/NEJMoa1914510

326. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol. 10 août 2020;38(23):2610-9. doi:10.1200/JCO.20.00775

327. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Abstract PD3-06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. Cancer Res. 15 févr 2021;81(4_Supplement):PD3-06-PD3-06. doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD3-06

328. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 13 févr 2020;382(7):597-609. doi:10.1056/NEJMoa1914609

329. Metzger O, Mandrekar S, Goel S, Gligorov J, Lim E, Ciruelos E, et al. Palbociclib for Hormone-Receptor–Positive, HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 29 janv 2026;394(5):451-62. doi:10.1056/NEJMoa2511218

330. Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. Ann Oncol. oct 2016;27:vi554. doi:10.1093/annonc/mdw435.04

331. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 17 nov 2016;375(20):1925-36. doi:10.1056/NEJMoa1607303

332. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 10 nov 2017;35(32):3638-46. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155

333. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 25 juill 2019;381(4):307-16. doi:10.1056/NEJMoa1903765

334. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. J Clin Oncol. 1 juin 2018;36(16):1556-63. doi:10.1200/JCO.2017.76.9331

335. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. N Engl J Med. 10 août 2017;377(6):523-33. doi:10.1056/NEJMoa1706450

336. De La Haba Rodriguez J, Cortés J, Di Cosimo S, Blancas López-Barajas I, Cortez Castedo SP, López A, et al. LBA23 ABIGAIL: Randomized phase II study of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) with or without a short course of induction paclitaxel in patients (pts) with previously untreated HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer (HR+/HER2- ABC) with aggressive disease criteria. Ann Oncol. sept 2024;35:S1215-6. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2261

337. Etude AMBRE : étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité d'un traitement par hormonothérapie associée à l'abémaciclib par rapport à une chimiothérapie standard en première ligne métastatique chez des patientes ayant un cancer du sein ER positif et HER2 négatif avec des métastases viscérales et une charge tumorale élevée. [Internet]. Disponible sur: https://www.cancer.fr/personnes-malades/registre-des-essais-cliniques/etude-ambre-etude-de-phase-3-randomisee-comparant-l-efficacite-d-un-traitement-par-hormonotherapie-associee-a-l-abemaciclib-par-rapport-a-une-chi

338. Schmidt M, Thill M, Rey J, Rautenberg B, Bjelic-Radisic V, Decker T, et al. First-line ET plus palbociclib versus standard mono-chemotherapy in high-risk HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer and indication for chemotherapy: primary results from the randomized phase IV PADMA study. ESMO Open. juill 2026;11(7):107707. doi:10.1016/j.esmoop.2026.107707

339. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 22 avr 2021;384(16):1529-41. doi:10.1056/NEJMoa2028485

340. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. mai 2018;24(5):628-37. doi:10.1038/s41591-018-0009-7

341. Barzilai O, Laufer I, Yamada Y, Higginson DS, Schmitt AM, Lis E, et al. Integrating Evidence-Based Medicine for Treatment of Spinal Metastases Into a Decision Framework: Neurologic, Oncologic, Mechanicals Stability, and Systemic Disease. J Clin Oncol. 20 juill 2017;35(21):2419-27. doi:10.1200/JCO.2017.72.7362

342. Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. J Neurosurg Spine. sept 2010;13(3):324-8. doi:10.3171/2010.3.SPINE09459

343. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease: An Evidence-Based Approach and Expert Consensus From the Spine Oncology Study Group. Spine. oct 2010;35(22):E1221-9. doi:10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2

344. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 juill 2017;3(7):906. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6316

345. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors. The Oncologist. 1 juin 2013;18(6):744-51. doi:10.1634/theoncologist.2012-0293

346. Versteeg AL, Velden JM, Verkooijen HM, Vulpen M, Oner FC, Fisher CG, et al. The Effect of Introducing the Spinal Instability Neoplastic Score in Routine Clinical Practice for Patients With Spinal Metastases. The Oncologist. 1 janv 2016;21(1):95-101. doi:10.1634/theoncologist.2015-0266

347. Vieillard MH, Chiras J, Clézardin P, Ferrero JM, Barrière J, Beuzeboc P. Os, cible thérapeutique (RPC 2013). Oncologie. déc 2013;15(12):673-86. doi:10.1007/s10269-013-2353-z

348. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci GL, Maralani PJ, Brundage M, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. juill 2021;22(7):1023-33. doi:10.1016/S1470-2045(21)00196-0

349. Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, Patel J, Shepherd AF, Eng J, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. The Lancet. janv 2024;403(10422):171-82. doi:10.1016/S0140-6736(23)01857-3

350. Reddy JP, Sherry AD, Fellman B, Liu S, Bathala T, Haymaker C, et al. Adding Metastasis-Directed Therapy to Standard-of-Care Systemic Therapy for Oligometastatic Breast Cancer (EXTEND): A Multicenter, Randomized Phase 2 Trial. Int J Radiat Oncol. mars 2025;121(4):885-93. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.10.030

351. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. J Clin Oncol. 1 avr 2020;38(10):1019-29. doi:10.1200/JCO.19.02767

352. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today. Int J Radiat Oncol. juin 2020;107(2):334-43. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.01.051

353. Briasoulis E, Aravantinos G, Kouvatseas G, Pappas P, Biziota E, Sainis I, et al. Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. BMC Cancer. déc 2013;13(1):263. doi:10.1186/1471-2407-13-263

354. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, Chatelut E, Boyer JC, Evrard A, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. Bull Cancer (Paris). sept 2018;105(9):790-803. doi:10.1016/j.bulcan.2018.06.008

355. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. Lancet Oncol. avr 2019;20(4):e200-7. doi:10.1016/S1470-2045(19)30145-7

356. Rhinehart HE, Phillips MA, Wade N, Baran A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. J Oncol Pharm Pract. déc 2019;25(8):1839-45. doi:10.1177/1078155218818237

357. Samant TS, Dhuria S, Lu Y, Laisney M, Yang S, Grandeury A, et al. Ribociclib Bioavailability Is Not Affected by Gastric pH Changes or Food Intake: *In Silico* and Clinical Evaluations. Clin Pharmacol Ther. août 2018;104(2):374-83. doi:10.1002/cpt.940

358. Sun W, Klamerus KJ, Yuhas LM, Pawlak S, Plotka A, O'Gorman M, et al. Impact of Acid-Reducing Agents on the Pharmacokinetics of Palbociclib, a Weak Base With pH-Dependent Solubility, With Different Food Intake Conditions. Clin Pharmacol Drug Dev. nov 2017;6(6):614-26. doi:10.1002/cpdd.356

359. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. Clin Pharmacol Ther. nov 2017;102(5):765-76. doi:10.1002/cpt.787

360. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 1 oct 2022;40(28):3246-56. doi:10.1200/JCO.22.00338

361. Jhaveri KL, Im SA, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, et al. Overall Survival with Inavolisib in *PIK3CA* -Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 10 juill 2025;393(2):151-61. doi:10.1056/NEJMoa2501796

362. Bidard FC, Mayer EL, Park YH, Janni W, Ma C, Cristofanilli M, et al. First-Line Camizestrant for Emerging *ESR1* -Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 7 août 2025;393(6):569-80. doi:10.1056/NEJMoa2502929

363. Okines AFC, Curigliano G, Mizuno N, Oh DY, Rorive A, Soliman H, et al. Tucatinib and trastuzumab in HER2-mutated metastatic breast cancer: a phase 2 basket trial. Nat Med. mars 2025;31(3):909-16. doi:10.1038/s41591-024-03462-0

364. Kiavue N, Cabel L, Melaabi S, Bataillon G, Callens C, Lerebours F, et al. ERBB3 mutations in cancer: biological aspects, prevalence and therapeutics. Oncogene. 16 janv 2020;39(3):487-502. doi:10.1038/s41388-019-1001-5

365. Long DR, Waalkes A, Panicker VP, Hause RJ, Salipante SJ. Identifying Optimal Loci for the Molecular Diagnosis of Microsatellite Instability. Clin Chem. 1 oct 2020;66(10):1310-8. doi:10.1093/clinchem/hvaa177 PubMed PMID: 33001187; PubMed Central PMCID: PMC7528407.

366. Tung N, Ricker C, Messersmith H, Balmaña J, Domchek S, Stoffel EM, et al. Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients With Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 20 juill 2024;42(21):2599-615. doi:10.1200/JCO.24.00662

367. Hennessy B, Giordano S, Broglio K, Hortobagyi GN, Valero V. Sarcomatoid (metaplastic) carcinoma of the breast: The U.T. M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) and SEER database experience. J Clin Oncol. juin 2005;23(16_suppl):614-614. doi:10.1200/jco.2005.23.16_suppl.614

368. Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, Duan Z, Trent J, Buchholz TA, et al. Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. Ann Oncol. avr 2006;17(4):605-13. doi:10.1093/annonc/mdl006

369. Jung SY, Kim HY, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. avr 2010;120(3):627-37. doi:10.1007/s10549-010-0780-8

370. Krings G, Chen YY. Genomic profiling of metaplastic breast carcinomas reveals genetic heterogeneity and relationship to ductal carcinoma. Mod Pathol. janv 2018;31(11):1661-74. doi:10.1038/s41379-018-0081-z

371. Lavigne M, Menet E, Tille JC, Lae M, Fuhrmann L, Bonneau C, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. Mod Pathol. janv 2018;31(1):68-82. doi:10.1038/modpathol.2017.107

372. Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brito JAD, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 23 janv 2007;101(3):349-53. doi:10.1007/s10549-006-9301-1

373. McCart Reed AE, Kalaw E, Nones K, Bettington M, Lim M, Bennett J, et al. Phenotypic and molecular dissection of metaplastic breast cancer and the prognostic implications. J Pathol. févr 2019;247(2):214-27. doi:10.1002/path.5184

374. Ng CKY, Piscuoglio S, Geyer FC, Burke KA, Pareja F, Eberle CA, et al. The Landscape of Somatic Genetic Alterations in Metaplastic Breast Carcinomas. Clin Cancer Res. 15 juill 2017;23(14):3859-70. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2857

375. De Schepper M, Koorman T, Richard F, Christgen M, Vincent-Salomon A, Schnitt SJ, et al. Integration of Pathological Criteria and Immunohistochemical Evaluation for Invasive Lobular Carcinoma Diagnosis: Recommendations From the European Lobular Breast Cancer Consortium.

Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. juill 2024;37(7):100497. doi:10.1016/j.modpat.2024.100497 PubMed PMID: 38641322.

376. Ameisen D, Deroulers C, Perrier V, Yunès JB, Bouhidel F, Battistella M, et al. Stack or trash? Quality assessment of virtual slides. Diagn Pathol. sept 2013;8(S1):S23. doi:10.1186/1746-1596-8-S1-S23

377. Bertheau P, Chabouis A, Fabiani B, Poullier É, Daniel C, Cucherousset J, et al. Télépathologie par lames virtuelles ou le diagnostic anatomo-pathologique en réseau numérique. médecine/sciences. nov 2012;28(11):983-5. doi:10.1051/medsci/20122811018

378. Bertheau P, Denize T, Calvani J, Gardair C, Jacquier A, Razafimahefa J, et al. Pédagogie à grande échelle en ACP. Ann Pathol. avr 2019;39(2):144-50. doi:10.1016/j.annpat.2018.12.009

379. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. Lancet Oncol. mai 2019;20(5):e253-61. doi:10.1016/S1470-2045(19)30154-8

380. Perron E, Battistella M, Vergier B, Fiche M, Bertheau P, Têtu B, et al. Online teaching of inflammatory skin pathology by a French-speaking International University Network. Diagn Pathol. déc 2014;9(S1):S5. doi:10.1186/1746-1596-9-S1-S5

381. Schwalbe N, Wahl B. Artificial intelligence and the future of global health. The Lancet. mai 2020;395(10236):1579-86. doi:10.1016/S0140-6736(20)30226-9