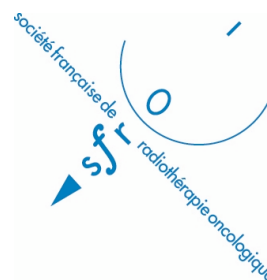
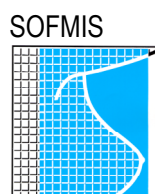
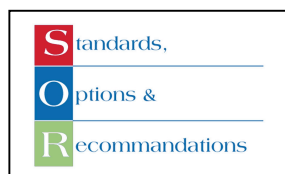


Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »



Membres du groupe de travail

ANTOINE Eric-Charles, Oncologie médicale, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine
ANTOINE Martine, Anatomie et cytologie pathologiques, APHP Tenon, Paris
AZRIA David, Oncologie Radiothérapie, Centre Val d'Aurelle Paul Lamarque, Montpellier
BELKACEMI Yazid, Oncologie Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, Lille
BONNETERRE Jacques, Oncologie médicale, Centre Oscar Lambret, Lille
BONNIER Pascal, Oncologie chirurgicale, Hôpital Privé Beaugregard, Marseille
CAMPONE Mario, Oncologie médicale, Centre René Gauducheau, Nantes Saint Herblain
COSCAS Yvan, Oncologie Radiothérapie, CHI Site de Poissy, Poissy
COUDERT Bruno, Oncologie médicale, Centre G-F. Leclerc, Dijon
CUTULI Bruno, Oncologie Radiothérapie, Polyclinique de Courlancy, Reims
DALIVOUST Philippe, Oncologie médicale, Hôpital Ambroise Paré, Marseille
DEBLED Marc, Oncologie médicale, Institut Bergonié, Bordeaux
DELOZIER Thierry, Oncologie médicale, Centre François Baclesse, Caen
EISINGER François, Oncogénétique, Institut Paoli Calmette, Marseille
ETTORE Francette, Anatomie et cytologie pathologiques, Centre Antoine Lacassagne, Nice
FACCHINI Thomas, Oncologie médicale, Polyclinique de Courlancy, Reims
FOURQUET Alain, Oncologie Radiothérapie, Institut Curie, Paris
FUMOLEAU Pierre, Oncologie médicale, Centre G-F. Leclerc, Dijon
GANEM Gérard, Oncologie Radiothérapie, Centre Jean-Bernard, Le Mans
GIARD Sylvia, Oncologie chirurgicale, Centre Oscar Lambret, Lille

GUASTALLA Jean-Paul, Oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon
GUINEBRETIERE Jean-Marc, Anatomie et cytologie pathologiques, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
HERY Michel, Oncologie Radiothérapie, CH Princesse Grace, Monaco
JACQUEMIER Jocelyne, Anatomie et cytologie pathologiques, Institut Paoli Calmette, Marseille
LESUR Anne, Oncologie gynécologique, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy
LOKIEC François, Pharmacologie, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
LORTHOLARY Alain, Oncologie médicale, Centre Catherine de Sienne, Nantes
MENARD Sylvie, Oncologie expérimentale et laboratoire, Institut National du Cancer, Milan, Italie
PENAULT-LLORCA Frédérique, Anatomie et cytologie pathologiques, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
PETIT Thierry, Oncologie médicale, Centre Paul Strauss, Strasbourg
PUJOL Pascal, Oncogénétique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
ROCHÉ Henri, Oncologie médicale, Institut Claudius Regaud, Toulouse
SALMON Rémy, Oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris,
SEROR Jean-Yves, Radiodiagnostic, Centre Duroc, Paris
SPIELMANN Marc, Oncologie médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif
VIENS Patrice, Oncologie médicale, Institut Paoli Calmette, Marseille
ZELEK Laurent, Oncologie médicale, APHP, Henri Mondor, Créteil

Membres du comité d'organisation

GLIGOROV Joseph, Oncologie médicale, APHP Tenon, Paris
LUPORSI Elisabeth, Oncologie médicale, Recherche clinique et Biostatistiques, Méthodologie, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

NAMER Moïse, Oncologie médicale, Centre Azuréen de Cancérologie, Mougins
SERIN Daniel, Oncologie médicale et Oncologie Radiothérapie, Institut Sainte Catherine, Avignon

Membres du jury

AUCLERC Gérard, Président SFCP, Paris
CAMERON David, Oncologie médicale, Leeds, Grande-Bretagne
DI LÉO Angelo, Oncologie médicale, Prato, Italie
MARTY Michel, AFSSAPS (GTOH), Paris
MAURIAC Louis, Coordinateur SOR Sein 2001, Bordeaux
MORNEX Françoise, SFRO, Lyon
PICCART Martine, Présidente EORTC, Belgique

PHILIP Thierry, Directeur des SOR, Centre Léon Bérard, Lyon
PRITCHARD Kathleen, Oncologie médicale Toronto, Canada
ROUESSE Jacques, Ligue Contre le Cancer, Saint-Cloud
TURSZ Thomas, Président FNCLCC, Paris
UZAN Serge, Conférence des Doyens, Paris
VILLET Richard, SFSPM, Paris

Membres du groupe de lecture

AAPRO Matti, Oncologie médicale, Clinique de Genolier, Genolier, Suisse
AIMARD Lydie, Oncologie Radiothérapie, Centre Oncologie Radiothérapie Clairval, Marseille
ALLIOT Carole, Oncologie médicale, CHI Annemasse Bonneville, Ambilly
ANDRE Fabrice, Oncologie médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif
ASSELAIN Bernard, Biostatistiques, Institut Curie, Paris
AUDHUY Bruno, Oncologie médicale, Hôpitaux Civils, Colmar
AUDRIN Olivier, Oncologie chirurgicale, Clinique Cap d'Or, La Seyne-sur-Mer
AVENIN Danielle, Oncologie médicale, APHP Tenon, Paris
BACHELOT Thomas, Oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon
BARLETTA Hugues, Oncologie chirurgicale, Hôpital Privé Drôme Ardèche, Guilherand-Granges
BARRANGER Emmanuel, Oncologie chirurgicale, APHP Lariboisière, Paris
BEAUMONT Claudine, Oncologie Radiothérapie, Centre Hospitalier, Troyes
BEERBLOCK Karine, Oncologie médicale, APHP Tenon, Paris

BELLOCQ Jean-Pierre, Anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Hautepierre, Strasbourg
BERNARD Olivier, Oncologie Radiothérapie, Clinique du Docteur Calabet, Agen
BERTUCCI François, Oncologie médicale, Institut Paoli Calmette, Marseille
BLANC-LEGER, Françoise, Pharmacie, SFPO
BLOT Emmanuel, Oncologie médicale, Centre Henri Becquerel, Rouen
BOUGNOUX Philippe, Oncologie médicale, SFC
BOUCHARD Philippe, Endocrinologie et Métabolisme, APHP Saint Antoine, Paris
BRUNAUD-CHARRA Claire, Oncologie Radiothérapie, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy
CHIEZE Stéphanie, Oncologie médicale, Hôpital Jean-Bernard, Poitiers
CIUPEA Corina, Oncologie Radiothérapie, Centre Hospitalier, Troyes
CLASSE Jean-Marc, Oncologie chirurgicale, Centre René Gauducheau, Nantes Saint Herblain
CLIPPE Christine, Oncologie Radiothérapie, Centre Hospitalier, Valence
CLOUGH Krishna, Oncologie chirurgicale, Institut du sein, Paris
COEFFIC David, Oncologie médicale, Institut Privé de Cancérologie, Grenoble

COHEN Monique, Oncologie chirurgicale, Cabinet Médical, Aubagne
 CONRI Vanessa, Oncologie chirurgicale, Hôpital Saint André, Bordeaux
 COTTU Paul-Henri, Oncologie médicale, Institut Curie, Paris
 COURDI Adel, Oncologie Radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne, Nice
 COUTEAU Corinne, Oncologie médicale, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse
 COWEN Didier, Oncologie Radiothérapie, Hôpital La Timone, Marseille
 CUISENIER Jean, Oncologie chirurgicale, SFCO
 CURE Hervé, Oncologie médicale, Centre Jean Godinot, Reims
 DE LA LANDE Brigitte, Oncologie Radiothérapie, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
 DE LAFONTAN Brigitte, Oncologie Radiothérapie, Centre Claudius Regaud, Toulouse
 DERRIEN Jean, Gynécologie obstétrique, FNCGM
 DESCLOS Hervé, Oncologie médicale, Centre Hospitalier Broussais, Saint Malo
 DIERAS Véronique, Oncologie médicale, Institut Curie, Paris
 DICATO Mario, Hématologie oncologie, CH, Luxembourg
 DIONET Claude, Oncologie médicale, Oncologie Radiothérapie, Cabinet médical, Clermont-Ferrand
 DOHOLOU Nadine, Oncologie médicale Polyclinique Nord, Bordeaux
 DORIDOT Virginie, Oncologie chirurgicale, Centre République, Clermont-Ferrand
 DOUADI-GACI Zineb, Oncologie Radiothérapie, Centre Catherine de Sienne, Nantes
 DOURTHE Louis-Marie, Oncologie médicale, Clinique de l'Orangerie, Strasbourg
 DUFRESNE Armelle, Oncologie médicale, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
 DUTEL Jean-Luc, Oncologie médicale, Centre Hospitalier, Beauvais
 EICHLER Françoise, Oncologie médicale, Hôpital Civil, Strasbourg
 FARSI Fadila, Méthodologie, Coordinateur de réseau, Centre Léon Bérard, Lyon
 FAURE Christelle, Oncologie chirurgicale, Centre Léon Bérard, Lyon
 FAUVET Raffaële, Oncologie chirurgicale, CHU Sud, Amiens
 FERRARI Emile, Cardiologie, Hôpital Pasteur, Nice
 FLIPO Bernard, Oncologie chirurgicale, Clinique Saint Georges, Nice
 FOREST Anne-Marie, Oncologie chirurgicale, Centre Hospitalier Général, Montluçon
 GARCIA-MACE José Luis, Médecine générale, Corneilles en Paris
 GEORGESCU Dragos, Oncologie chirurgicale, Centre Henri Becquerel, Rouen
 GOLDSCHMIDT Emma, Oncologie médicale, APHP Paul Brousse, Villejuif
 GOUDIER Marie-Joseph, Oncologie Radiothérapie, Centre Hospitalier, Lorient
 GRAESSLIN Olivier, Gynécologie obstétrique, CNGOF
 HELLE Jean-Pierre, Oncologie Radiothérapie, Cabinet Perceval, Paris
 HENNEQUIN Christophe, Oncologie Radiothérapie, SFRO
 IBRAHIM Mahmoud, Oncologie Radiothérapie, Hôpital de la Source, Orléans
 IRRMANN Michel, Oncologie chirurgicale, Cabinet Médical, Strasbourg
 JACQUIN Jean-Philippe, Oncologie médicale, Institut de Cancérologie, Saint Priest en Jarez
 JAUBERT Dominique, Oncologie médicale, SFCP
 KAMIONER Didier, Hématologie oncologie, Centre Hospitalier de l'Ouest Parisien, Trappes
 KERBRAT Pierre, Oncologie médicale, Centre Eugène Marquis, Rennes
 KHAYAT David, Oncologie médicale, APHP Pitié-Salpêtrière, Paris
 LAUCHE Hervé-Michel, Oncologie Radiothérapie, Clinique Clémentville, Montpellier
 LE HEURTEUR Marianne, Oncologie médicale, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
 LEROUX Agnès, Anatomie et cytologie pathologiques, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy
 LEVY Christelle, Oncologie Radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen
 LLORY Jean-François, Oncologie médicale, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine
 LOTZ Jean-Pierre, Oncologie médicale, APHP Tenon, Paris
 LUCAS Stéphane, Oncologie chirurgicale, Hôpital Pasteur, Colmar
 MAHMOUDI Nadia, Oncologie médicale, Centre Hospitalier, Bourgneuf
 MAILLET Marie-Laure, Oncologie Radiothérapie, Clinique Fleming, Tours
 MANDET Jacques, Oncologie Radiothérapie, Clinique St Faron, Mareuil-les-Meaux

MARRET Henri, Gynécologie obstétrique, CNGOF

MARSIGLIA Hugo, Oncologie Radiothérapie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

MARTIN Jean-Pierre, Oncologie médicale, Clinique Saint Jean, Lyon

MARTIN Pierre-Marie, Cancérologie, Faculté de Médecine, Marseille

MATHIEU André, Oncologie médicale, Clinique Les Genêts, Narbonne

MAURY Florence, Anatomie et cytologie pathologiques, Pôle santé république, Clermont-Ferrand

MEUNIER Anne, Oncologie chirurgicale, Centre Léon Bérard, Lyon

MEYER Charles, Oncologie chirurgicale, Hôpitaux Civils, Colmar

MIGNOTTE Hervé, Oncologie chirurgicale, Centre Léon Bérard, Lyon

MILLION DAESSLE Simone, Radiologie, Cabinet Médical, Colmar

MONTCUQUET Philippe, Oncologie médicale, Clinique St Vincent, Besançon

MOREAU Lionel, Oncologie médicale, Clinique des Dômes, Clermont-Ferrand

MOSSER Laurent, Oncologie médicale, Hôpital de Rodez, Rodez

MOUSSEAU Mireille, Oncologie médicale, Hôpital Michallon, Grenoble

MOUTEL CORVIOLE Karinne, Oncologie médicale, Polyclinique de Courlancy, Reims

NABHOLTZ Jean-Marc, Oncologie médicale, La Prandie, Valojoux

NACHURY Laurent-Paul, Oncologie chirurgicale, Centre Léon Bérard, Lyon

OPINEL Pierre, Oncologie chirurgicale, CH du Pays d'Aix, Aix-en-Provence

PAGANELLI Elisabeth, Gynécologie médicale, FNCGM

PAYAN Raoul, Oncologie chirurgicale, Cabinet Médical, Grenoble

PEDINIELLI François-Jean, Oncologie médicale, Clinique Rambaud, Aix-en-Provence

PIERGA Jean-Yves, Oncologie médicale, Institut Curie, Paris

PINGUET Frédéric, Pharmacien, SFPO

PINTO Nathalie, Oncologie Radiothérapie, Centre de Haute Energie, Nice

PIVOT Xavier, Oncologie médicale, Hôpital Jean Minjoz, Besançon

PLATINI Christian, Oncologie médicale, CHR Bon Secours, Metz

RAOUST Inès, Oncologie chirurgicale, Centre Antoine Lacassagne, Nice

RINGEISEN François, Oncologie médicale, Hôpital Nord, Grenoble

RODIER Jean-François, Oncologie chirurgicale, Centre Paul Strauss, Strasbourg

ROMESTAING Pascale, Oncologie Radiothérapie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite

SALTEL Pierre, Psychiatrie, SFPO

SELLE Frédéric, Oncologie médicale, APHP Tenon, Paris

SERADOUR Brigitte, Radiologie, SFSPM

SIMONI Laurent, Radiodiagnostic, Clinique des Lauriers, Fréjus

SOYER Philippe, Oncologie médicale, Clinique de La Porte Verte, Versailles

SPAETH Dominique, Oncologie médicale, Polyclinique de Gentilly, Nancy

SPANO Jean-Philippe, Oncologie médicale, APHP Pitié-Salpêtrière, Paris

STINES Joseph, Radiologie, SOFMIS

TARDIVON Anne, Radiologie, Institut Curie, Paris

TIGAUD Jean-Dominique, Oncologie médicale, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

TROUFLEAU Philippe, Radiologie, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

TUBIANA Michèle, Oncologie médicale, Centre René Huguenin, Saint-Cloud

TUBIANA-MATHIEU Nicole, Oncologie médicale, Hôpital Dupuytren, Limoges

TUNON DE LARA Christine, Oncologie chirurgicale, Institut Bergonié, Bordeaux

UNTEREINER Michel, Oncologie Radiothérapie, Centre Baclesse, Esch-sur-Alzette, Luxembourg

VALENTIN Fabienne, Radiologie, Institut Bergonié, Bordeaux

VAN WALLEGHEM Eric, Oncologie chirurgicale, Centre Hospitalier Laënnec, Quimper

VANLEMMENS Laurence, Oncologie médicale, Centre Oscar Lambret, Lille

VANNETZEL Jean-Michel, Oncologie Radiothérapie, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

VARETTE Charles, Oncologie médicale, CH Claude Galien, Quincy-sous-Sénart

VENNIN Philippe, Oncologie médicale, Centre Oscar Lambret, Lille

VERHAEGHE Jean-Luc, Oncologie chirurgicale, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

ZLATOFF Patrick, Oncologie chirurgicale, Centre Léon Bérard, Lyon

Sociétés savantes

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

SFCP : Société française de cancérologie privée

FNCGM : Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale

SFCO : Société française de Oncologie chirurgicale

SOFMIS : Société française de mastologie et d'imagerie du sein

FFOM : Fédération française des oncologues médicaux

SFPOa : Société française de pharmacie oncologique

SFPOb : Société française de psycho oncologie

SFRO : Société française de radiothérapie oncologique

SFSPM : Société française de sénologie et pathologie mammaire

Patientes

Eliane, Corinne, Pascale, Simone et Sylviane

Support méthodologique des SOR spécialistes (FNCLCC, Paris)

BATAILLARD Anne, coordinatrice des SOR spécialistes

BOSQUET Lise, responsable des méthodologistes

CARRETIER Julien, coordinateur des SOR SAVOIR PATIENT

GUILLO Sylvie, méthodologiste

KASSAB-CHAHMI Diana, méthodologiste

PLANCHAMP François, méthodologiste

ROUSMANS Sophie, méthodologiste

SEBLAIN-EL GUERCHE Clotilde, méthodologiste

Organisation logistique : LOb Conseils

FERRAN Pierre

MASSA-AUVRAY Laurie

MATHIVAS Nathalie

LOb
C o n s e i l s

Méthodologie des recommandations pour la pratique clinique (RPC) Saint Paul de Vence 2007

Contexte et organisation

Depuis 22 ans, les experts de la pathologie mammaire se réunissent à Saint Paul de Vence pour échanger les nouvelles données scientifiques dans leur domaine d'exercice. En 2003, le groupe a souhaité formaliser en RPC ce cours pour aider tous les acteurs de soin du cancer du sein dans leur pratique clinique. La première édition des RPC, issue du travail du groupe en 2003-2004 a été publiée en septembre 2005 (Oncologie, 2005 ; vol 7, (5) : 342-79). Le projet continue dans une dynamique de mise à jour biennale en intégrant par ailleurs de nouvelles questions.

Pour la publication 2007, le projet s'est construit autour d'un comité d'organisation constitué de Moïse Namer, Joseph Gligorov, Elisabeth Luporsi et Daniel Serin.

Pour 2009, La RPC Saint Paul de Vence, en plus des mises à jour, abordera de nouvelles thématiques.

Objectif du document

Ces recommandations pour la pratique clinique visent à améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer du sein en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable et actualisée.

Cible du document

Ces recommandations s'adressent aux acteurs de soin prenant en charge les patientes atteintes ou à risque de cancer du sein.

Questions traitées

Le document aborde 5 questions cliniques :

- Traitements adjuvants (mise à jour de 2005)
- Thérapeutiques ciblées (mise à jour de 2005)
- Traitements conservateurs (hors traitement de l'aisselle abordé dans le document 2005)
- Prise en charge des femmes à risque
- Traitement médical du cancer du sein métastatique

Groupe de travail

L'élaboration des recommandations pour la pratique clinique implique un groupe de travail multidisciplinaire constitué de 40 experts praticiens venant de tous les modes d'exercice (service public, établissements privés et centres de lutte contre le cancer) répartis géographiquement de façon homogène. Un groupe de 140 experts sélectionnés selon les mêmes critères a relu le document. Le groupe de travail a été accompagné d'une équipe de méthodologistes. Cinq patientes ont participé à la relecture (cf. méthode).

Méthodes

La méthode d'élaboration des RPC de Saint Paul de Vence repose sur l'analyse des données de la littérature et l'expertise des cliniciens prenant en charge les patientes atteintes de cancer. Le programme « Standards, Options et Recommandations en cancérologie » a apporté un support méthodologique.

- Formulation des questions cliniques par les experts au cours d'une réunion plénière.
- Recherche des données : les données scientifiques ont été recherchées de façon systématique par le programme « Standards, Options et Recommandations » dans la base Medline à l'aide de 40 équations de recherche standardisées.
- Sélection des données : les méta-analyses et les essais randomisés ont été retenus en priorité par les experts.
- Analyse et synthèse méthodique des données par les cliniciens au cours de 7 réunions plénières. Une veille des données scientifiques a été mise en œuvre.
- Rédaction de l'argumentaire et des recommandations par les cliniciens. Des propositions d'études de recherche clinique ont été formulées pour chaque question traitée. Les recommandations sont gradées et accompagnées des niveaux de preuve de la littérature (cf. ci-dessous). Les études ont été mises en cohérence avec les données légales existantes (AMM, ATU). Lorsqu'il n'y a pas de données légales, le groupe de travail a estimé que l'usage du produit concerné est conforme à la qualité requise des soins.
- Présentation de la méthodologie et des résultats préliminaires à un jury d'experts le 20 janvier 2007.
- Lecture nationale : 300 acteurs de la prise en charge du cancer du sein, utilisateurs potentiels de la RPC ont été sollicités avec un délai de retour de 6 semaines, 140 ont émis un avis. Les commentaires obtenus ont été analysés par le groupe de travail et intégrés dans le document final selon leur pertinence. Un résumé des commentaires a été fait et est disponible sur le site de Saint Paul, des SOR et des Sociétés Savantes qui en ont fait la demande.
- Lecture par un groupe de 5 patientes avec le soutien méthodologique de professionnels de l'information délivrée aux patients. Les patientes ont complété les recommandations cliniques de leur point de vue. Ces remarques sont présentées en préambule des recommandations.
- Lecture scientifique des RPC par 12 médecins exerçant dans l'industrie pharmaceutique avec comme objectif de vérifier l'adéquation des recommandations aux AMM respectives et également aux résultats publiés ou présentés afin de permettre une diffusion des recommandations sans modification ni interprétation de celles-ci. Les commentaires proposés ont été analysés, intégrés si pertinents ou réfutés si considérés comme non scientifiques.
- Lecture méthodologique à deux reprises par des méthodologistes indépendants
- Publication de deux types de rapport : intégral présentant toutes les étapes de l'élaboration (moyens et résultats de la recherche bibliographique, de l'analyse et de la relecture), abrégé contenant l'argumentaire et les recommandations. Le rapport intégral est mis en forme sous forme de diaporama dynamique.

Niveaux de preuve et grades des recommandations d'après ANAES 2000

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	Grade A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	Grade B Présomption scientifique
Niveau 3 Etudes cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Nota : le grade de la recommandation qui découle du niveau de preuve scientifique des articles est indiqué dans le résumé des recommandations. Le niveau de preuve des articles apparaît également à la suite de chaque référence dans le texte.

Stratégie de diffusion

- Diffusion électronique par l'intermédiaire d'un site Internet dédié (www.cours-saint-paul.fr), du site Internet des SOR (www.fnclcc.fr) et des sites Internet des Sociétés savantes partenaires (www.cngof.org // www.sfcpcancer.com // www.fncgm.com // www.sfco-esso.com // www.imagedmed.org/Sofmis // www.sfpo.com // www.sfpo-apc.org // www.sfro.org // www.senologie.com). Sur ces sites seront disponibles tous les types de production.
- Diffusion sous format papier dans différentes revues et sous forme de plaquettes, diffusées mais sous un format non modifiable.

Perspectives

- La RPC de Saint Paul de Vence se fixe quatre objectifs majeurs pour l'édition 2009 :
 - o Une évolution du mode de financement avec un engagement institutionnel pour l'élaboration des recommandations
 - o Une mise à jour des thématiques abordées en fonction de la veille bibliographique mise en place
 - o L'exploration de nouveaux thèmes apparaissant essentiels pour la prise en charge clinique (exemple de l'évaluation et de la validation méthodologique des facteurs pronostiques et prédictifs)
 - o L'identification des futurs thèmes de recherche clinique

Intérêts compétitifs, propriété intellectuelle, sources de financement, remerciements et responsabilité

Intérêts compétitifs

Chaque membre du groupe de travail en tant qu'expert de son domaine est à la fois un clinicien expérimenté et un chercheur reconnu. De ce fait chaque membre du groupe de travail est en contact, voire en lien, avec l'industrie pharmaceutique. Toutefois, le groupe de travail en tant que tel n'est pas en situation de conflit d'intérêt du fait :

- De l'objectif du document qui vise à améliorer la qualité de la prise en charge des patientes par la recherche de la meilleure option thérapeutique pour elles
- Du nombre important de cliniciens impliqués dans le processus (groupe de travail et relecteurs)
- De la rigueur de la méthodologie
- De la confidentialité du document tant qu'il n'est pas validé, création de documents labélisés Saint Paul de Vence, seuls autorisés à être diffusés et implémentés
- De la pluralité du financement et de l'externalisation de sa gestion

Dans ce contexte, la protection du jugement professionnel est assurée. Le comité d'organisation a veillé au respect de l'objectivité scientifique des conclusions et des recommandations selon le protocole méthodologique établi et décrit ci-dessus.

Partenaires financiers

La RPC Saint Paul de Vence a reçu le soutien financier des 12 laboratoires pharmaceutiques (liste en annexe), chacun ayant contribué à valeur équivalente. La gestion du financement a été réalisée par une interface indépendante, le Cabinet LOB Conseils SA, qui globalise le financement et assure la logistique du projet. Aucun financement ne peut être direct entre l'industrie pharmaceutique et les experts et la comptabilité est contrôlée par un Commissaire aux Comptes (annexe budget de LOB Conseils pour les RPC).

Remerciements

Le comité d'organisation des RPC de Saint Paul de Vence remercie tous les experts qui ont participé à l'élaboration de ces recommandations, les patientes et les acteurs de soin qui en ont fait une relecture et un commentaire attentifs, le programme « Standards, Options et Recommandations » pour le soutien méthodologique apporté et les Sociétés savantes pour leur participation active.

Résultats de la recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été basée sur l'interrogation entre juin et août 2006 de la base de données Medline® sur la période 2003-2006, basée sur les critères de sélection des études. Les équations de recherche utilisées sont présentées en annexe ou disponible sur le site du cours de Saint Paul de Vence (www.cours-saint-paul.fr).

La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues française et anglaise.

Les études sélectionnées ont été les suivantes :

- méta-analyses, synthèses méthodiques,
- essais randomisés,
- études prospectives ou rétrospectives lorsqu'aucun essai randomisé n'était disponible.

Les études qui ne présentaient pas de données originales ont été exclues de la sélection (doublons de publications et revues non systématiques notamment). Les éditoriaux, les lettres à l'éditeur, les nouvelles, les cas rapportés, les communiqués, les références qui ne présentaient pas d'abstract ainsi que les études conduites spécifiquement chez l'animal ont également été exclus de la recherche.

Ces références ont été complétées par des articles issus de la bibliographie personnelle des auteurs.

Finalement, 370 références ont été retenues pour être analysées dans le document.

Sommaire

Recommandations des patientes

Les traitements médicaux adjuvants

- I. Introduction
- II. Facteurs prédictifs de réponse
- III. Toxicités graves et dégradation de la qualité de vie en rapport avec le traitement médical adjuvant
- IV. Évaluation du bénéfice apporté par le traitement médical adjuvant
- V. Traitements médicaux adjuvants recommandés selon les facteurs prédictifs de réponse
- VI. Recommandations
- VII. Modalités et application de la décision

Thérapies ciblées : détermination des cibles pour une application clinique

- I. Récepteurs hormonaux
- II. Oncoprotéine-HER2 neu
- III. Autres cibles à suivre

Traitements conservateurs : indications et limites

- I. Comment réaliser le traitement conservateur ?
- II. Indications et limites du traitement conservateur
- III. Information des patientes

Prise en charge des femmes à risque

- I. Caractérisation du risque de cancer du sein
- II. Recommandations de dépistage, de prévention et de traitement dans les situations à risque

Traitement médical du cancer du sein métastatique

- I. Facteurs pronostiques
- II. Hormonothérapie
- III. Tumeurs RH(+), hormonothérapie avant la ménopause
- IV. Tumeurs RH(+), hormonothérapie après la ménopause
- V. Tumeurs RH(+), en première ligne hormonothérapie ou chimiothérapie ?
- VI. Chimiothérapie
- VII. Chimiothérapie de première ligne métastatique après anthracyclines en adjuvant
- VIII. Place du trastuzumab quand HER2 est surexprimé

Recommandations des patientes (« ce qu'elles nous disent »)

Principes généraux de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein

- Prendre le temps d'écouter la patiente
- S'assurer que la patiente désire ou non être informée et lui dispenser le niveau d'information qu'elle souhaite
- Recommander aux médecins de faire preuve de plus de psychologie lors de l'annonce de la maladie et des traitements
- Rassurer la personne malade sans banaliser la pathologie
- Recommander aux médecins d'utiliser un langage simple et clair, à la portée de la patiente et éviter à tout prix le « jargon médical ». La patiente est en effet déjà suffisamment déstabilisée par la maladie en elle-même. Elle a besoin de comprendre notamment les traitements qui vont lui être prescrits, afin lui de permettre une meilleure adhésion au traitement
- Ne pas banaliser la maladie et expliquer les effets secondaires des traitements (cardiotoxicité, ostéoporose, visite bucco-dentaire avant certains traitements)
- Bien informer la patiente sur les bénéfices / risques du traitement et prendre en considération ses valeurs et préférences dans le choix du traitement
- Orienter la patiente vers une personne référente qui l'informe si besoin
- Distribuer le guide « SOR SAVOIR Patient « Comprendre le cancer du sein » et/ou « Le risque familiale de cancer du sein ou de l'ovaire », soit par le médecin, soit par l'équipe soignante (infirmière, psychologue...) si la patiente ou ses proches souhaite être informés
- Proposer au médecin d'orienter les patientes vers des sites de qualité accessibles pour leur information :
 - o Site de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (www.fnclcc.fr)
 - o Ligue Nationale Contre le Cancer (www.ligue-cancer.net)
 - o Site de l'Institut National du Cancer (www.e-cancer.fr)

Informations spécifiques liées à la mastectomie

- En cas de mastectomie totale, bien préciser à la patiente qu'on va lui retirer l'aréole et le mamelon, afin qu'elle puisse mesurer le caractère mutilant et l'incidence psychologique qui en découle
- Lui expliquer la période de latence avant de procéder à la reconstruction, pour éviter les risques de coque
- Informer la patiente sur les éventuels risques liés à la reconstruction
- Meilleures informations sur les données concernant les conséquences qui peuvent découler du choix thérapeutique (mastectomie partielle / mastectomie totale)

Traitements médicaux adjuvants

I. INTRODUCTION

En 2005, la chimiothérapie adjuvante était recommandée en fonction du pronostic de la maladie. La chimiothérapie adjuvante était retenue lorsque le risque de décès en rapport avec l'évolution du cancer du sein dans les 10 ans était $\geq 10\%$ (RPC cancers du sein 2005).

Le taux de rechute est toujours prédictif de la survie, le risque de rechute et la réduction de ce risque peuvent être utilisés pour définir les indications du traitement adjuvant.

Cette recommandation ne tenait pas compte des facteurs prédictifs de réponse aux traitements. Le bénéfice absolu apporté par le traitement adjuvant est lié au risque de rechute (et de décès) mais aussi à son efficacité. Le risque de rechute est estimé par les facteurs pronostiques, l'efficacité est estimée par les facteurs prédictifs.

Dans cette actualisation 2007, nous avons voulu rechercher les facteurs biologiques prédictifs de réponse validés, nous permettant de choisir le traitement adjuvant le plus adapté en tenant compte du bénéfice escompté et de la toxicité du traitement.

Le pronostic et le bénéfice des traitements peuvent être estimés en s'aidant d'AdjuvantOnline, seul logiciel actuellement disponible. L'indication de la chimiothérapie doit tenir compte de l'âge et des comorbidités, qui sont déjà partiellement pris en compte dans AdjuvantOnline.

Nous recommandons une chimiothérapie adjuvante si elle permet une réduction de 5 % du risque de rechute à 10 ans, en tenant compte du bénéfice déjà apporté par une éventuelle hormonothérapie

Ce concept est aussi appliqué à la prescription de l'hormonothérapie et du trastuzumab.

L'hormonothérapie peut être indiquée, quel que soit le pronostic si la réduction des rechutes est d'au moins 2 % à 10 ans.

La différence de tolérance et de toxicité de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie a fait choisir des seuils minimaux d'efficacité différents.

Le trastuzumab n'est indiqué dans les tumeurs HER2+++ ou FISH+ qu'en cas d'indication de chimiothérapie. Dans ces cas, la réduction du risque de récurrence est importante.

II. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE

Définition :

On définit comme facteur prédictif, un facteur qui permet d'individualiser des patientes à forte ou faible probabilité de réponse à un traitement donné.

Un facteur pronostique permet de définir le niveau de risque de rechute et de décès dans une population donnée.

II.1. Facteurs prédictifs de réponse à l'hormonothérapie

a. Prescription d'une hormonothérapie

L'expression des récepteurs hormonaux, récepteur aux oestrogènes ou à la progestérone, est prédictive de réponse à l'hormonothérapie (EBCTCG 2005). L'hormonothérapie adjuvante n'apporte aucun bénéfice quand elle est prescrite face à une tumeur n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (niveau 1).

b. Prescription du tamoxifène

Un test appelé Oncotype DX utilise la technique de la rt PCR pour évaluer l'expression de 21 gènes impliqués dans la prolifération, l'invasion, l'expression d'HER2 et du récepteur aux oestrogènes (Paik 2004). Ce test a été validé rétrospectivement sur les patientes de l'étude NSABP B14, toutes traitées par tamoxifène pour une tumeur hormonosensible sans atteinte ganglionnaire axillaire. Ce test a permis de classer les patientes en trois groupes : risque faible, intermédiaire ou élevé de rechute (niveau 3). En l'absence de comparaison avec un groupe de patientes non traitées, ce test est à considérer comme un facteur pronostique de rechute sous tamoxifène.

c. Prescription d'un inhibiteur de l'aromatase (IA)

Il n'existe pas de facteur prédictif validé de réponse à une hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase (IA). Il n'existe pas de facteur prédictif de réponse différentiel entre tamoxifène et inhibiteur de l'aromatase. Le rôle de la surexpression d'HER2 n'est pas confirmé en clinique comme facteur prédictif de réponse spécifique à un type de traitement antihormonal (essais ATAC et BIG) mais est associé à un surrisque de rechute pour lequel le choix du type de traitement peut être discuté.

En effet, certains facteurs permettent de prédire une rechute précoce lors de l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase (Mauriac 2007). Dans l'étude BIG 1-98, ces facteurs pronostiques sont l'atteinte ganglionnaire axillaire, l'absence d'expression d'un des 2 récepteurs hormonaux, un grade tumoral élevé, une surexpression ou amplification d'HER2, une taille tumorale élevée, et la présence d'une invasion vasculaire (niveau 3). Dans ce même essai, le bénéfice du létrozole apparaît précocement, considérant la plupart des facteurs pronostiques péjoratifs.

II.2. Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie

a. Prescription d'une chimiothérapie sans anthracyclines versus rien

L'utilisation du test Oncotype DX a permis de mettre en évidence de manière rétrospective que le groupe à risque faible ne tirait que peu ou pas de bénéfice de la chimiothérapie par CMF dans l'étude NSABP B20 (Paik 2006) (niveau 3).

b. Prescription d'une chimiothérapie avec anthracyclines versus rien

Une analyse rétrospective portant sur deux essais adjuvants randomisés comparant chimiothérapie par anthracyclines et observation a suggéré la valeur prédictive de l'index mitotique pour la chimiothérapie (André 2005). Seules les patientes avec un index mitotique tumoral élevé tiraient bénéfice de la chimiothérapie adjuvante, avec une survie globale à 5 ans de 86 % avec chimiothérapie et de 79 % sans chimiothérapie (niveau 3).

c. Prescription d'une chimiothérapie avec anthracyclines versus une chimiothérapie sans anthracyclines

La valeur prédictive d'HER2 pour la réponse à une chimiothérapie à base d'anthracyclines a été évaluée de manière rétrospective dans l'étude NCIC (Pritchard 2006). Cette étude avait initialement démontré une supériorité de la chimiothérapie à base d'anthracyclines (FAC) par rapport à une chimiothérapie sans anthracyclines (CMF) (Levine 2005). Dans le sous-groupe de tumeurs sans surexpression ou amplification d'HER2, il n'existait pas de différence entre les deux bras de traitement (niveau 3).

La valeur prédictive de topoisomérase II α pour la réponse à une chimiothérapie à base d'anthracyclines a aussi été étudiée et les résultats sont contradictoires. Néanmoins, plusieurs études rétrospectives montrent que les tumeurs avec amplification de la topoisomérase II α ont une sensibilité augmentée à une chimiothérapie à base d'anthracyclines (Knoop 2005, Di Léo 2001) (niveau 3).

d. Prescription d'une chimiothérapie associant anthracyclines et taxanes versus une chimiothérapie sans taxanes

L'expression des récepteurs hormonaux diminue le bénéfice apporté par une chimiothérapie à base de paclitaxel (Henderson 2003, Mamounas 2005, Berry 2006) (niveau 2). Dans l'étude BCIRG 001, le bénéfice apporté par le docétaxel ne dépend pas du statut hormonal de la tumeur (Martin 2005).

L'analyse rétrospective des résultats de l'étude PACS 01 a montré que seules les patientes traitées pour une tumeur avec un indice de prolifération élevé ($Ki67 \geq 20\%$) tiraient un bénéfice d'une chimiothérapie associant anthracyclines et taxanes par rapport à une chimiothérapie sans taxane (Roché 2005) (niveau 3).

II.3. Facteurs prédictifs de réponse au trastuzumab

La surexpression de la protéine membranaire HER2 ou l'amplification du gène HER2 sont des facteurs prédictifs de réponse à un traitement par trastuzumab (Slamon 2001) (niveau 1).

III. TOXICITES GRAVES ET DEGRADATION DE LA QUALITE DE VIE EN RAPPORT AVEC LE TRAITEMENT MEDICAL ADJUVANT

III.1. Toxicités graves

Les toxicités graves sont principalement représentées par l'insuffisance cardiaque sous trastuzumab (Piccart-Gebhart 2005), l'insuffisance cardiaque secondaire aux anthracyclines et les leucémies ou syndromes myélodysplasiques secondaires. Le protocole AC est responsable d'une diminution de la FEV $\leq 15\%$ chez 54 % des patientes et d'une diminution de la FEV $> 15\%$ chez 2,5 % des patientes en fin de chimiothérapie (Perez 2004). Le suivi des études adjuvantes avec anthracyclines a montré l'apparition de leucémies ou syndromes myélodysplasiques secondaires chez 0,55 % des patientes avec un recul de 8 ans. Ce risque était corrélé à la dose-intensité d'épirubicine, la dose cumulée d'épirubicine et la dose cumulée de cyclophosphamide (Praga 2005). L'hormonothérapie par tamoxifène augmente significativement le risque d'embolie pulmonaire et d'adénocarcinome de l'endomètre (EBCTCG 2005).

III.2. Dégradation de la qualité de vie

Nous décrivons des toxicités immédiates et retardées de la chimiothérapie, responsables d'une dégradation de la qualité de vie. Les toxicités immédiates sont principalement reliées à la chimiothérapie, avec l'alopecie, les neutropénies fébriles (Martin 2005) et les neuropathies périphériques (Sparano 2005). Les toxicités retardées comprennent les troubles cognitifs secondaires à la chimiothérapie (Wefel 2004). Il faut aussi tenir compte des effets secondaires spécifiques de l'hormonothérapie avec douleurs articulaires, majoration de l'ostéoporose, augmentation des événements cardiaques lors de la prise d'inhibiteurs de l'aromatase (Howell 2005, Coates 2007, Coombes 2007).

IV. EVALUATION DU BENEFICE APORTE PAR LE TRAITEMENT MEDICAL ADJUVANT

Le bénéfice escompté serait basé idéalement sur la survie sans événement. Cette information n'est pas disponible avec les bases de données actuelles. En pratique, nous nous basons sur la survie sans rechute à 10 ans calculée par AdjuvantOnline. Nous avons choisi cette référence en l'absence de bases de données plus précises, en sachant qu'AdjuvantOnline ne tient pour l'instant pas compte du statut HER2. Il est important lors de l'utilisation d'AdjuvantOnline d'être informé de ses limites et de ses imprécisions.

Recommandations

Nous recommandons la chimiothérapie si elle permet une amélioration de la survie sans rechute à 10 ans d'au moins 5 % en valeur absolue **accord d'experts**

Nous recommandons l'hormonothérapie si elle permet une amélioration de la survie sans rechute à 10 ans de 2 % en valeur absolue **accord d'experts**

V. TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS RECOMMANDES SELON LES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE

Dans notre arbre décisionnel, le statut des récepteurs hormonaux et le statut d'HER2 sont décisionnels pour le choix du traitement adjuvant (niveau 1).

Ces deux facteurs prédictifs nous permettent de partager la population à traiter en 4 groupes :

- Les patientes avec tumeur hormonosensible et sans surexpression ou amplification d'HER2 représentant environ 60 % de la population
- Les patientes avec tumeur hormonosensible et surexpression ou amplification d'HER2 représentant environ 10 % de la population
- Les patientes avec tumeur hormono-indépendante et sans surexpression ou amplification d'HER2 représentant 20 % de la population
- Les patientes avec tumeur hormono-indépendante et surexpression ou amplification d'HER2 représentant environ 10 % de la population

V.1. L'hormonothérapie

Nous retenons l'expression des récepteurs hormonaux comme facteurs prédictifs de réponse.

V.2. Le trastuzumab

Nous retenons la surexpression ou l'amplification d'HER2 comme facteurs prédictifs de réponse.

V.3. La chimiothérapie

Aucun facteur prédictif de réponse validé pour la chimiothérapie ou pour le choix entre différentes molécules n'a été clairement identifié.

Pour les tumeurs hormonosensibles, le bénéfice de la chimiothérapie doit être mis en balance avec le bénéfice apporté par l'hormonothérapie. Certaines études montrent un bénéfice plus faible de la chimiothérapie si la tumeur est hormonosensible (Berry 2006). Pour diminuer les risques de cardiotoxicité lors du traitement par trastuzumab dans les tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2, nous favorisons les protocoles de chimiothérapie apportant des doses cumulées d'anthracyclines plus faibles (accord d'experts). Les taxanes ont pour l'instant été principalement explorés dans des tumeurs avec atteinte ganglionnaire axillaire. Une seule étude publiée avec taxane a inclus 49 % de tumeurs de mauvais pronostic sans atteinte ganglionnaire axillaire (Jones 2006)

Les options thérapeutiques pourront, dans le futur, être affinées grâce à des facteurs prédictifs de réponse s'ils ont été validés lors d'essais prospectifs.

Recommandations

Facteurs prédictifs de réponse à l'hormonothérapie

Expression des récepteurs hormonaux

niveau 1, grade A

Facteurs prédictifs de réponse au trastuzumab

Surexpression ou amplification d'HER2

niveau 1, grade A

Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie

Aucun facteur validé

accord d'experts

VI. RECOMMANDATIONS

VI.1. Chimiothérapie adjuvante

a. Tumeurs sans surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal

Pour les N+, nous recommandons une chimiothérapie associant anthracyclines et taxanes de manière séquentielle ou concomitante (niveau 1, grade A) (Martin 2005, Roché 2006, Sparano 2005) ou un schéma avec taxanes et sans anthracyclines (niveau 2, grade B) (Jones 2006).

Pour les N-, nous recommandons un schéma avec anthracyclines et sans taxanes (niveau 1, grade A). Un schéma avec taxanes sans anthracyclines (niveau 2 grade B) ou associant taxanes et anthracyclines (niveau 3, grade C) peut être proposé.

b. Tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal

Nous recommandons un schéma séquentiel associant anthracyclines et taxanes pour diminuer la dose cumulée d'anthracyclines avant la prescription du trastuzumab (accord d'experts).

Recommandations

Tumeurs sans surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal

Schéma association anthracyclines et taxanes

6 TAC

3 FEC 100 + 3 docétaxel 100

4 AC + 12 taxol 80 hebdomadaire

4 AC + 4 docétaxel 100

pour les N+

niveau 1, grade A

pour les N-

niveau 3, grade C

Schéma avec anthracyclines sans taxanes pour les N-

6 FEC 100

4 AC

niveau 1, grade A

Schéma avec taxanes sans anthracyclines

4 TC

niveau 2, grade B

Tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal

Schéma séquentiel associant anthracyclines et taxanes

accord d'experts

VI.2. Hormonothérapie adjuvante

Les stratégies présentées en 2005 sont maintenues. Les recommandations 2005 ont été actualisées avec les nouvelles données de la littérature.

Tumeurs hormonosensibles quel que soit le statut HER2

Pour les patientes non ménopausées, nous recommandons une hormonothérapie par tamoxifène (EBCTCG 2005) (niveau 1). L'association d'un analogue de la LHRH au tamoxifène n'a pas été comparée au tamoxifène seul. Cette association est une option (niveau 4, grade C).

Pour les patientes ménopausées, nous recommandons toute hormonothérapie comportant un IA en respectant les AMM respectives, anastrozole (Howell 2005), letrozole (Coates 2007), exemestane (Coombes 2007) (niveau 1). La prolongation de l'hormonothérapie chez les patientes ayant déjà eu 5 ans de tamoxifène par un IA est recommandée pour les patientes à mauvais pronostic (Goss 2005) (niveau 1). Pour les patientes à très bon pronostic, le bénéfice supplémentaire des IA par rapport au tamoxifène est marginal. Le tamoxifène pendant 5 ans reste une option pour ces patientes (accord d'experts). Le tamoxifène pendant 5 ans reste une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux IA. L'association d'IA et analogues n'est pas recommandée en dehors de l'essai thérapeutique.

Recommandations

Tumeurs hormonosensibles quel que soit le statut HER2

Patientes non ménopausées

Castration quelle que soit la méthode
tamoxifène

niveau 1, grade A

niveau 1, grade A

Castration + tamoxifène

niveau 4, grade C

Patientes ménopausées

IA d'emblée : letrozole, anastrozole

niveau 1, grade A

Si non rechute après 2 ans de tamoxifène : exemestane
anastrozole

niveau 1, grade A

niveau 2, grade B

Prolongation de l'hormonothérapie après 5 ans de tamoxifène par
un IA pour les patientes à mauvais pronostic (N+)*

letrozole

niveau 1, grade A

anastrozole

niveau 2, grade B

Le tamoxifène pendant 5 ans reste une option pour les patientes
à très bon pronostic

accord d'experts

* La durée optimale de cette hormonothérapie complémentaire n'est pas encore définie.

VI.3. Trastuzumab adjuvant

Le trastuzumab est prescrit après les anthracyclines, pour une durée de 12 mois. Les administrations toutes les semaines ou toutes les 3 semaines sont acceptées (Smith 2007, Romond 2005) (niveau 1).

Recommandations

Prescrit après les anthracyclines, pour une durée de 12 mois

niveau 1, grade A

VII. MODALITES ET APPLICATION DE LA DECISION

Le dossier de la patiente est étudié lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Le risque de rechute à 10 ans est évalué et éventuellement calculé grâce à une base de données type AdjuvantOnline. Les facteurs prédictifs de réponse aux traitements adjuvants sont recueillis. La réduction du risque de rechute grâce aux traitements adjuvants est évaluée. Ce bénéfice est mis en balance avec les risques toxiques en rapport avec le traitement et les comorbidités de la patiente. Une proposition thérapeutique est ensuite formulée. Cette proposition est présentée et expliquée à la patiente dans le souci d'une décision partagée dans un plan personnalisé de soins.

Références

- André F, Khalil A, Slimane K et al. Mitotic index and benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2996-3000
- Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006; 295: 1658-1667
- Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 486-92
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369: 559-70
- Di Leo A, Larsimont D, Gancberg D et al. HER-2 and topo-isomerase IIalpha as predictive markers in a population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. *Ann Oncol.* 2001; 12: 1081-1089
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005; 365: 1687-1717
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1262-71
- Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003, 21: 976-983
- Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005; 365: 60-2
- Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5381-7
- Knoop AS, Knudsen H, Balslev E et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7483-7490
- Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5166-70
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3686-3696
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005, 352: 2302-2313
- Mauriac L, Keshaviah A, Debled M et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol.* 2007; 18:859-67
- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2817-2826
- Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3726-3734
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Effect of doxorubicin and cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N 9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3700-3704

- Piccart-Gebhart MJ, Procter P, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1659-72
- Praga C, Bergh J, Bliss J et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4179-4191
- Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 2103-2111
- Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5664-71
- Roché H, Penault-Llorca FM, Sagan C et al. Prognostic and predictive value of HER2, PR, ER, and Ki67 in the PACS 01 trial comparing epirubicin-based chemotherapy to sequential epirubicin followed by docetaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; abs 605
- Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1673-84
- RPC Cancers du sein: recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. *Oncologie* 2005; 7: 342-379
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783-92
- Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 29-36
- Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2005; abs 48
- Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL et al. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*. 2004; 100: 2292-9

Thérapies ciblées : détermination des cibles pour une application clinique

Deux cibles thérapeutiques ont été retenues comme ayant un impact majeur sur la stratégie de prise en charge du cancer du sein. Il s'agit des récepteurs hormonaux (RH) et de l'oncoprotéine HER2-neu (HER2)

La détermination du statut des RH et de l'HER2 est **obligatoire** pour toutes les tumeurs invasives pour le choix de la thérapeutique et l'établissement du pronostic.

Les laboratoires amenés à déterminer le statut tumoral en RH et HER2 doivent impérativement participer à des contrôles de qualité en relation avec des centres spécialisés régionaux ou nationaux.

I. RECEPTEURS HORMONAUX

I.1. Cibles de détermination

La recherche du statut des récepteurs hormonaux peut être faite sur des biopsies, des cellules isolées (cytobloc ou cytologie en milieu liquide) et sur les spécimens chirurgicaux. En cas de négativité du statut des récepteurs sur biopsie ou prélèvement de cytologie, il est recommandé de refaire la technique sur la pièce opératoire en raison de l'hétérogénéité tissulaire possible pour les tumeurs à faible réceptivité hormonale (Fitzgibbons 2000, Jasani 2006).

Si plusieurs déterminations ont été réalisées, la logique est de prendre la valeur la plus favorable pour l'indication du traitement.

A l'opposé, si le statut des récepteurs hormonaux se négative sur la pièce opératoire, la tumeur doit être considérée comme hormonodépendante. La fixation est souvent optimale sur les biopsies. Ce qui explique ces différences et suggère d'optimiser la prise en charge des pièces opératoires (Hodi 2007, Mann 2005).

Il est également recommandé de refaire le test :

- Si des biopsies ou des prélèvements cytologiques de métastases sont disponibles pour évaluer l'éventuelle sélection de clones négatifs ou positifs (variation du statut des récepteurs hormonaux évaluée dans la littérature entre 10 et 20 %) (Umekita 1998, Zheng 2001).
- Après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Si les récepteurs initiaux sont négatifs, une nouvelle détermination doit être réalisée sur la pièce opératoire en raison des modifications possibles du statut des récepteurs hormonaux, environ 20 % des cas (Abrial 2005, Alimonti 2005, Dowsett 2005).

I.2. Technique

La technique de référence par biochimie a été remplacée par l'immunohistochimie. Elle est adaptée aux tissus fixés et inclus en paraffine (Mohsin 2004).

Il est indispensable de tester les deux récepteurs : RE et RPg (Arpino 2005). Il n'y a pas de place aujourd'hui pour les récepteurs bêtas aux oestrogènes, car leur détermination n'est pas validée (Carder 2005).

De nombreux clones existent pour RE et RPg, de sensibilité variable. RE : 6F11, 1D5, ER PharmDx, SP1 ; RPg : Pgr 636, 1A6, NCL-Pgr, PR PharmDx, SP2.

En 2006, des kits standardisés (Dako) ont été approuvés par la FDA. Le strict respect des protocoles, l'utilisation de témoins internes (positivité du tissu mammaire normal) et externes (en particulier des cas à

faible expression) sont indispensables. La détection du statut des récepteurs hormonaux nécessite un prétraitement par la chaleur.

Détermination des récepteurs hormonaux

Technique de référence : IHC avec un anticorps validé ou approuvé pour diagnostic

RE : 6F11, 1D5, ER PharmDx, SP1

RPg : Pgr 636, 1A6, NCL-Pgr, PR PharmDx, SP2 (alerte)

niveau 1, grade A

Lieu : laboratoire expérimenté participant à un programme externe d'assurance qualité (AFAQAP, UK-NEQAS)

niveau 1, grade A

Indispensable de tester RE alpha et RPg

niveau 1, grade A

I.3. Score de positivité

De nombreuses méthodes ont été utilisées et les cut off varient de 1 % à 30 % dans la littérature. Aucune étude n'a pour le moment démontré l'intérêt de mesurer ou d'essayer de quantifier l'intensité du marquage ou bien son hétérogénéité.

En France, il est recommandé de rapporter le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage. Une tumeur est considérée comme positive si elle est RE et/ou RPg positive. La valeur seuil habituellement utilisée est de 10 % de noyaux marqués (Pertschuk 1999). Il a été montré une corrélation avec la réponse au traitement chez des patientes métastatiques dont le statut RE avait été déterminé à l'aide de l'anticorps 1D5.

Le score de Allred combine le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage qui sont ajoutés.

Le pourcentage de cellules marquées est rangé en classes :

- 0 : pas de marquage
- 1 : 1 % de cellules marquées
- 2 : 1/10 cellules marquées
- 3 : 1/3 cellules marquées
- 4 : 2/3 cellules marquées
- 5 : 100 % cellules marquées

L'intensité est classiquement classée en :

- 0 : absence de marquage
- 1 : intensité faible
- 2 : intensité moyenne
- 3 : intensité forte

On calcule ensuite le « proportion score » : pourcentage + intensité variant de 2 à 8 ou 0. Les études avec l'anticorps 6F11 ont montré qu'un score de Allred d'au moins 3 était suffisant pour prédire une réponse. Un score d'Allred de 3 inclut des cas avec 1/100^{ème} de cellules tumorales exprimant les RE avec une intensité modérée (2+). Le taux de tumeurs à faible taux d'expression représenterait moins de 5 % des cancers du sein. Des études récentes ont montré que le score réalisé de façon automatisée *via* l'analyse d'image n'était pas supérieur à l'évaluation semi quantitative classique.

Le score recommandé par l'International Breast Cancer Study Group est un système à trois catégories, reconnaissant l'existence de cas à la fois positifs et faiblement positifs (1-10 %) de cellules marquées. À la fois l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et le collège des pathologistes américains (CAP) ont recommandé son utilisation, reconnaissant ainsi des pourcentages de cellules marquées aussi bas que 1 %. Le quick score correspond au produit du pourcentage de cellules marquées par l'intensité du marquage (0 : absence de marquage, 1 : intensité faible, 2 : intensité moyenne, 3 : intensité forte).

Score

Seul le marquage nucléaire est à considérer

niveau 1, grade A

Seuil de positivité recommandé en France > 10 %

accord d'experts

Expression : en % de cellules marquées et intensité

(préciser le caractère homogène ou non du marquage)

accord d'experts

Techniques par PCR ou Western Blot non validées à ce jour en pratique clinique

accord d'experts

Recommandations**Techniques de détermination du statut RH**

Techniques réalisées sur le bloc de paraffine tumoral fixé ayant servi au diagnostic histopathologique
Il est indispensable de tester en IHC les RE et les RPg pour une évaluation précise de l'hormonosensibilité

La participation à des procédures d'assurance qualité est indispensable

I.4. IHC et prédiction de la réponse thérapeutique**Impact de la détermination des RH**

Indication du traitement anti-hormonal si RE+ et/ou RPg+

niveau 1, grade A

IHC et prédiction de la réponse ?

À ce jour, nous n'avons pas assez de données solides pour considérer qu'aussi bien le pourcentage que l'intensité et l'hétérogénéité de l'immunomarquage des RH sont prédictifs de la réponse à un traitement anti hormonal et du bénéfice obtenu en situation adjuvante ou néo-adjuvante

Dans ces conditions, tant que les résultats d'une étude prospective construite pour évaluer le score optimal ne sont pas connus, nous considérons que nous ne disposons pas de données assez solides pour changer notre score de positivité pour l'IHC qui est ≥ 10 %

accord d'experts

Situation adjuvante

Dosage des RH sur la tumeur primitive

niveau 1, grade A

Situation néo adjuvante

Dosage des RH sur la tumeur primitive et sur le reliquat tumoral

accord d'experts

Situation métastatique

La réévaluation des RH doit être envisagée (selon l'accessibilité des sites métastatiques et le caractère peu invasif des techniques de prélèvement : aspiration à l'aiguille fine, microbiopsie) en cas d'indication potentielle d'une hormonothérapie surtout pour les tumeurs primitives initialement RH négatif (Zheng 2001)

niveau 4, grade B

II. ONCOPROTÉINE-HER2 NEU

II.1. Cibles de détermination

Plusieurs types tissulaires peuvent être étudiés : pièces opératoires ou biopsies, étalements cellulaires, sérum.

	IHC	FISH	CISH	ECD situations exceptionnelles
Tissus frais	Oui	Oui	Oui	Non
Tissus inclus en paraffine	Oui	Oui	Oui	Non
Étalements cellulaires	Non	Oui	Non	Oui
Sérum	Non	Non	Non	Oui
Biopsies	Oui	Oui	Oui	Non
Quantitatif	+/-	Oui	Oui	Oui
Évaluation en routine	Oui	Oui si HER2- 2+	Oui Si HER2 - 2+	Non
Coût	Faible	Élevé	Moyen	Moyen
Automatisation	Oui	+/-	+/-	Oui
Standardisation	+/-	Oui	Oui	+/-
Score de positivité	3 +	FISH monosonde ≥ 6 copies FISH double sonde HER2/CHR17 ≥ 2.2 (AMM)	≥ 6 copies (REF AMM)	> 15 ng/ml ⁽¹⁾ > 50 ng/ml ⁽²⁾

(1) Seuil de positivité ; (2) Seuil de décision thérapeutique en cas d'absence de test HER2 possible.

II.2. Techniques de détermination

Les trois méthodes actuellement préconisées dans les études cliniques et en routine sont l'IHC, CISH et FISH (niveau 1). Les deux premières techniques permettent un contrôle morphologique, le statut devant être évalué dans le seul contingent infiltrant. Elles présentent une grande spécificité puisqu'elles permettent une visualisation directe du signal recherché au niveau des cellules carcinomateuses infiltrantes. Ces trois techniques sont adaptées aux tissus fixés en formol et inclus en paraffine.

Il n'y a actuellement pas de place, en routine, pour la PCR et/ou le Western Blot.

Les taux circulants de la fraction extracellulaire d'HER2 (ECD) ne sont pas suffisamment corrélés au statut HER2 tumoral. Cette technique ne peut donc pas servir à sélectionner les patientes en vue d'un traitement (Carney 2003, Esteva 2005). En absence de matériel tumoral : les taux d'ECD pourraient servir à sélectionner des patientes en vue d'un traitement en sachant que le cut off doit être élevé et qu'il existe des risques de faux positifs.

a. Immunohistochimie

- Plusieurs anticorps spécifiques anti-HER2 sont commercialisés. Les plus utilisés sont l'anticorps monoclonal NCLCB11 (Novocastra, Ventana), dirigé contre la partie intra-cytoplasmique de la protéine HER2 et l'anticorps polyclonal A485 (Dako). L'anticorps Tab250 (Zymed) reconnaît le domaine extracellulaire d'HER2. Les anticorps de lapin sont de plus en plus utilisés
- Des tests standardisés ont été commercialisés (l'Herceptest® par Dako, puis Pathway® par Ventana)
- Sujet de variation : fixation, prétraitement, concentration, type AC (Jacobs 2000, Penault-Llorca 2002)

- Ce qu'il faut faire :
 - o Réaliser le prétraitement par la chaleur
 - o Calibrer sa technique d'immunohistochimie selon les recommandations déjà publiées (Penault-Llorca 2002, Wolff 2007)
 - o Utiliser un test standardisé en suivant rigoureusement les recommandations du fabricant (Jacobs 1999, Penault-Llorca 2002, Zarbo 2003)
 - o Soumettre le laboratoire à l'assurance qualité interne (contrôles positifs et négatifs) et externe (tests nationaux)
- Ce qu'il ne faut pas faire :
 - o Fixation au Bouin aqueux ou alcoolique (qui ne permet pas de réaliser un test par FISH ensuite et n'est pas recommandé pour la CISH car les résultats sont aléatoires)
 - o Hypofixation ou surfixation (les techniques réalisées ensuite ne sont pas fiables)
- Que faire quand on a un résultat 2+ ?
 - o Vérifier tout d'abord les témoins de la réaction
 - o Si le cas 2+ est confirmé : tester le cas par une technique d'hybridation *in situ*
- Que faire si la technique n'est pas satisfaisante (marquage du tissu normal, marquage cytoplasmique intense, hétérogénéité du marquage) ?
 - o Vérifier tout d'abord les témoins de la réaction
 - o Si les témoins sont valides : refaire la technique en modifiant des paramètres comme le prétraitement; en cas d'échec, le test par une technique d'hybridation *in situ* s'impose
- Recommandations internationales pour la fixation (Going 2001, Hartmann 1988, Henson 1995, Henson 1997, Subramaniam 2005, Wolff 2007) :
 - o Il est recommandé d'utiliser de préférence du formol tamponné à 10 % mais, pour l'IHC néanmoins, d'autres fixateurs peuvent être utilisés à condition d'adapter la technique
 - o Une vigilance importante est nécessaire concernant les lots d'anticorps et les réactifs en général
 - o L'IHC est considérée comme la première option pour l'évaluation du statut HER2 (Bilous 2003, Lacroix-Triki 2006, Trojan 2001)

b. FISH/CISH

Trois tests sont principalement commercialisés pour la FISH : les kits Abbott/Vysis (sonde HER2 et centromère du chromosome 17), Oncor/Ventana (sonde HER2) et Dako (sonde HER2 et centromère du chromosome 17). De nouvelles sondes sont disponibles (Zytovision, Adgenix, MP Biomedical).

Cette technique est réservée à des centres spécialisés. Un test standardisé est commercialisé pour la CISH par Invitrogen et Zytovision. La FISH et la CISH sont des méthodes indirectes de détection de la cible du trastuzumab. On détecte l'amplification du gène et non sa surexpression, et dans 5 à 10 % des cas, il peut y avoir surexpression sans amplification.

Des variations intra- et inter laboratoires sont possibles, liées à des variations techniques (fixation, épaisseur des coupes, prétraitements...) et à des difficultés d'interprétation (difficulté de repérage des zones invasives, autofluorescence, pour la FISH, difficultés liées à l'absence de double marquage HER2, centromère du chromosome 17 pour la CISH) (Denoux 2003, Hauser-Kronberger 2004, Isola 2004, Trojan 2001).

Les techniques de FISH et CISH permettent de rendre des résultats quantitatifs et les acides nucléiques seraient moins sensibles que les épitopes antigéniques à la fixation. Ces techniques permettent de contrôler les cas douteux en IHC et de standardiser la technique IHC. Elles ont une place clé dans la démarche d'assurance qualité.

Détermination de HER2**niveau1, grade A**

Lieu : laboratoire expérimenté, réalisant au moins 150 tests par an, participant à un programme externe d'assurance qualité au moins sur une base annuelle (AFAQAP, UKNEQAS)

Technique de référence : IHC avec un anticorps validé pour diagnostic (FDA-CE) : Herceptest, *Pathway HER-2 (c-erbB-2)clone CB11 (Ventana)*, *Anticorps TAB250 (Zymed)*

FISH ou CISH avec test validé pour le diagnostic (FDA-CE) : PathVysion, FISH cytomation, CISH Zymed ou Zytovision systématique pour les cas douteux

Techniques par PCR ou Western Blot non validées à ce jour en pratique clinique

Une cytologie ne permet pas l'IHC et nécessite absolument une technique par FISH ou CISH

accord d'experts**II.3. Critères de positivité du statut HER2****a. En immunohistochimie** (Bilous 2003, Penault-Llorca 2002, Zarbo 2003, Wolff 2007)

1. HER2 3+ : défini comme un marquage membranaire complet et intense dans plus de 30 % des cellules tumorales invasives. Il est recommandé de donner aussi le pourcentage de cellules marquées et l'intensité dans le résultat.
2. HER2 2+ : défini comme un marquage membranaire complet d'intensité moyenne dans plus de 30 % des cellules tumorales invasives.
3. HER2 1+ : défini comme un marquage membranaire incomplet.
4. HER2 0.

b. En FISH/CISH (Bilous 2003, Denoux 2003, Zarbo 2003, Wolff 2007)

1. Compter au moins 40 cellules
2. Score pour FISH avec sonde centromère du 17 et HER2 : amplification définie par un rapport $HER2/17 \geq 2,2$
3. Score pour FISH avec sonde HER2 : amplification définie par un nombre de copies de HER2 ≥ 6 (niveau 1)
4. Score pour CISH avec sonde HER2 : amplification définie par un nombre de copies de HER2 ≥ 6 (niveau 1)
5. Cas des tumeurs aneuploïdes (Dal Lago 2006, Lamy 2006)

L'hyperploïdie est définie par un nombre de chromosomes 17 supérieurs à 2 soit par un rapport $HER2/17$ compris entre 1,8 et 2,2. Dans ce cas-là, il est recommandé de compter au moins 60 noyaux. Pour les kits qui n'ont pas de sonde 17 (Ventana, Zymed), l'aneuploïdie est possible à partir de plus de 3,5 copies HER2 (jusqu'au seuil de chaque kit soit 4 ou 5).

En cas aneuploïdie : on recommande de traiter par trastuzumab sans preuve (accord d'experts). Dans la fiche de réponse, reporter le rapport $HER2/17$ ou le nombre de signaux HER2 et donner une conclusion soit : amplifié, non amplifié, aneuploïde.

Recommandations

Critères de positivité du statut HER2

niveau 1, grade A

Seuil de positivité (>30 %) (recommandations ASCO, Wolff 2007, CAP 2006)

Intensité de marquage

IHC : 3+ (marquage intense et complet >30 %)

2+ (marquage d'intensité moyenne et complet > 30 %)

1+ (marquage incomplet)

FISH/CISH : comptage d'au moins 40 cellules

Amplification

FISH monosonde ≥ 6 copies

FISH double sonde HER2/CHR17 ≥ 2.2

CISH nombre de copies de HER2 ≥ 6

Cas ambigus

FISH monosonde compris entre 4 et 6 copies

FISH double sonde HER2/CHR17 compris entre 1.8 et 2.2

CISH nombre de copies de HER2 compris entre 4 et 6 copies

Les indications AMM du trastuzumab ne sont pas encore en adéquation avec ces recommandations

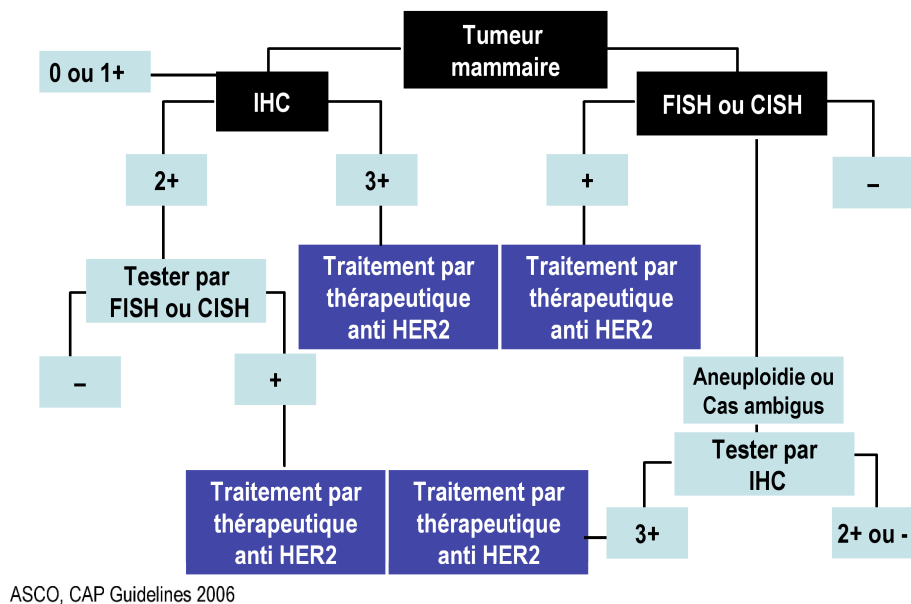
II.4. État des recommandations internationales (Bilous 2003, Ellis 2000, Lacroix-Triki 2006, Wolff 2007, Zarbo 2003)

L'ASCO a publié fin 2006 des recommandations pour la pratique du test HER2 (Wolff 2007).

Les scores de positivité sont différents aussi bien pour l'IHC que pour la FISH.

- Pour l'IHC, le score proposé a une valeur seuil de 30 % de cellules marquées en gardant les mêmes catégories que le score herceptest.
- Pour la FISH, les cas sont amplifiés pour un ratio HER2/CEP 17 supérieur ou égal à 2.2 et non amplifié pour un ratio inférieur à 1.8.
- Pour une tumeur dont le ratio est situé entre ces deux valeurs, le statut génique d'HER2 est indéterminé et la prise en charge de la patiente doit être évaluée au cas par cas en statuant sur les différents tests, les conditions de fixation et les scores de réponse.
 - o Les indicateurs de bonne qualité technique :
 - a. Nombre de cas positifs attendus selon la population étudiée (entre 15 et 30 %)
 - b. Nombre de cas 2+ (indicateurs de dérive technique) devant se situer aux alentours de 10-20 % des cas
 - c. Association d'HER2 (+) avec un profil particulier (grade III, RH négatifs, tumeurs inflammatoires) et des HER2 (-) (grade 1, récepteurs très positifs, carcinomes lobulaires classiques, tubuleux, médullaires) (Ménard 2001)

Les laboratoires amenés à déterminer le statut tumoral HER2 doivent impérativement participer à des contrôles de qualité en relation avec des centres spécialisés régionaux ou nationaux.



II.5. Détermination de ECD

Dosage sérique par ELISA (approuvé FDA).

Indications et critères de positivité

Diagnostic

- En situation métastatique : recherche envisagée et utile seulement dans les cas exceptionnels où un fragment de la tumeur primitive ou d'une métastase ne serait pas accessible pour faire la preuve du marquage HER2
- Seuil corrélé à une amplification : 50 ng/ml
- En situation adjuvante : aucune indication validée

Suivi thérapeutique

- En routine, il n'y a pas d'indication du suivi de la réponse par le dosage de l'ECD. La décroissance pourrait être corrélée à la réponse

Surveillance

- En routine, il n'y a pas d'indication de détection de la récurrence par le dosage de l'ECD. Le seuil de récurrence pourrait être à 15 ng/ml

Recommandations

Techniques de détermination du statut HER2

Techniques réalisées sur le bloc de paraffine tumoral fixé ayant servi au diagnostic histopathologique. IHC reste la première option pour l'évaluation du statut HER2.

Si nécessaire, une technique d'hybridation *in situ* FISH ou CISH est utilisée (cas 2+, douteux, assurance qualité).

Dans tous les cas, l'adhésion à des procédures d'assurance qualité est indispensable.

II.6. Impact de la détermination d'HER2

La positivité d'HER2 est un facteur de mauvais pronostic possiblement contrebalancé par une thérapeutique anti-HER2. Une thérapeutique anti-HER2 est recommandée pour les tumeurs HER2 positif, qui sont soit IHC3+ et/ou FISH+/CISH+, soit IHC2+ et FISH+/CISH+.

Recommandations

Une thérapeutique anti-HER2 est recommandée pour les tumeurs HER2 positif
IHC3+ et/ou FISH+/CISH+
IHC2+ et FISH+/CISH+

niveau 1, grade A

Situation métastatique

Le choix entre chimiothérapie et hormonothérapie se fait selon les critères classiques et ne dépend pas du statut HER2. L'association avec la thérapeutique anti-HER2 provient du statut HER2 positif.

Recommandations

La réévaluation de HER2 doit être envisagée (selon l'accessibilité des sites métastatiques et le caractère peu invasif des techniques de prélèvement : aspiration à l'aiguille fine, microbiopsie)

niveau 4, grade C

Le choix entre chimiothérapie et hormonothérapie se fait selon les critères classiques.
L'association avec la thérapeutique anti-HER2 provient du statut HER2 positif.

III. AUTRES CIBLES À SUIVRE

Dans ce chapitre sont traitées les cibles qui ne sont pas validées pour adopter une attitude ou un changement de stratégie thérapeutique. Ces cibles pourraient dans un futur proche se révéler utiles pour sélectionner des populations de patientes pour le pronostic et la prédiction de la réponse aux traitements.

La classification moléculaire (en particulier les types luminal A et B et basal)

Les marqueurs associés aux RH et explorés en partie par Oncotype Dx

Les marqueurs associés à HER2 : ECD, TOPO-2, c-Myc, phospho HER, polymorphisme

L'angiogenèse (VEGF, V-CAM)

Les autres cibles potentiellement utiles pour le pronostic et la prédiction de la réponse aux traitements (REGF, mTOR, p53, protéine TAU et tubulines)

Détermination de TOPO2A

accord d'experts

Pas de technique de détermination validée ce jour (a priori pas IHC mais plutôt FISH voire qPCR)
La recherche de l'amplification TOPO2A n'est pas recommandée en routine pour porter l'indication d'un traitement par anthracyclines.

Seule l'inclusion des tumeurs et des patientes dans les études biologiques et cliniques est recommandée.

Détermination des autres cibles C-MYC, HER1, VEGF, Tau, PTEN, COX2... accord d'experts

Actuellement pas de technique de détermination validée.
La recherche de ces marqueurs n'est pas recommandée en routine.
Seule l'inclusion des tumeurs et des patientes dans les études biologiques et cliniques est recommandée.

Recommandations sur les critères de validation des nouveaux marqueurs accord d'experts

Adoption consensuelle d'une méthodologie standardisée d'évaluation des nouveaux marqueurs.
L'utilisation clinique sera basée sur le niveau de preuve de l'utilité clinique.
Travailler lors d'essais cliniques à identifier et suivre la significativité des cibles en terme pronostic et de type de traitement.

Références

- Abrial C, Van P, Delva R et al. Pathological and clinical response of a primary chemotherapy regimen combining vinorelbine, epirubicin, and paclitaxel as neoadjuvant treatment in patients with operable breast cancer. *Oncologist*. 2005; 10: 242-249
- Alimonti A, Ferretti G, Cognetti F. Can the reliance of hormone receptor assays of surgical specimens be explained by the fluctuation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 protein expression in tumor samples of premenopausal breast cancer patients? *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8918-8919
- Arpino G, Weiss H, Lee AV et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1254-1261
- Bilous M, Dowsett M, Hanna W et al. Current perspectives on HER2 testing: a review of national testing guidelines. *Mod. Pathol*. 2003; 16: 173-182
- Carder PJ, Murphy CE, Dervan P et al. A multi-centre investigation towards reaching a consensus on the immunohistochemical detection of ERbeta in archival formalin-fixed paraffin embedded human breast tissue. *Breast Cancer Res. Treat*. 2005; 92: 287-293
- Carney WP, Neumann R, Lipton A et al. Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. *Clin Chem*. 2003; 49: 1579-1598
- Carney WP, Neumann R, Lipton A et al. Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. 2004; 5: 105-116
- Coudert BP, Arnould L, Moreau L et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*. 2006; 17: 409-414
- Dal Lago L, Durbecq V, Desmedt C et al. Correction for chromosome-17 is critical for the determination of true Her-2/neu gene amplification status in breast cancer. *Mol. Cancer Ther*. 2006; 5: 2572-2579
- Denoux Y, Arnould L, Fiche M et al. HER2 gene amplification assay: is CISH an alternative to FISH? *Ann Pathol*. 2003; 23: 617-622
- Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2477-2492
- Ellis IO, Dowsett M, Bartlett J et al. Recommendations for HER2 testing in the UK. *J Clin Pathol*. 2000; 53: 890-892
- Esteva FJ, Cheli CD, Fritsche H et al. Clinical utility of serum HER2/neu in monitoring and prediction of progression-free survival in metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies. *Breast Cancer Res*. 2005; 7: R436-R443
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol. Lab Med*. 2000; 124: 966-978
- Going JJ, Mallon EA, Leake RE et al. What the clinician needs from the pathologist: evidence-based reporting in breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 2001; 37: S5-17
- Hartmann AE, Ross JW. College of American Pathologists Conference XIII on the evaluation of proficiency testing results for quantitative methods in relation to clinical usefulness: introduction. *Arch Pathol. Lab Med*. 1988; 112: 327-328
- Hauser-Kronberger C, Dandachi N. Comparison of chromogenic in situ hybridization with other methodologies for HER2 status assessment in breast cancer. *J. Mol Histol*. 2004; 35: 647-653
- Henson DE, Fielding LP, Grignon DJ et al. *Arch. Pathol. Lab Med*. 1995; 119: 1109-1112
- Henson DE, Oberman HA, Hutter RV. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with cancer of the breast: a publication of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists, and the Task Force for Protocols on the Examination of Specimens from Patients with Breast Cancer. *Arch Pathol. Lab Med*. 1997; 121: 27-33
- Hodi Z, Chakrabarti J, Lee AH et al. The reliability of assessment of oestrogen receptor expression on needle core biopsy specimens of invasive carcinomas of the breast. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 299-302

- Isola J, Tanner M. Chromogenic in situ hybridization in tumor pathology. *Methods Mol. Med.* 2004; 97: 133-144
- Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H et al. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1983-1987
- Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H et al. HER-2/neu protein expression in breast cancer evaluated by immunohistochemistry. A study of interlaboratory agreement. *Am J Clin Pathol.* 2000; 113: 251-258
- Jasani B, Douglas-Jones A, Rhodes A et al. Measurement of estrogen receptor status by immunocytochemistry in paraffin wax sections. *Methods Mol. Med.* 2006; 120: 127-146
- Lacroix-Triki M, Mathoulin-Pelissier S, Ghnassia JP et al. High inter-observer agreement in immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in breast cancer: a multicentre GEPFICS study. *Eur. J. Cancer.* 2006; 42: 2946-2953
- Lamy PJ, Nanni I, Fina F et al. Reliability and discriminant validity of HER2 gene quantification and chromosome 17 aneusomy analysis by real-time PCR in primary breast cancer. *Int. J. Biol. Markers.* 2006; 21: 20-29
- Mann GB, Fahey VD, Feleppa F et al. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5148-5154
- Ménard S, Casalini P, Campiglio M et al. HER2 overexpression in various tumor types, focussing on its relationship to the development of invasive breast cancer. *Ann Oncol.* 2001; 12: S15-S19
- Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Mod. Pathol.* 2004; 17: 1545-1554
- Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin JC et al. Immunohistochemistry evaluation of HER2 status in infiltration breast cancer: technical protocol and interpretation guidelines. *Ann Pathol.* 2002; 22: 150-157
- Pertschuk LP, Axiotis CA. Steroid Hormone Receptor Immunohistochemistry in Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast J.* 1999; 5: 3-12
- Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2005; 6: 147-159
- Trojan A, Witzens M, Schultze JL et al. Generation of cytotoxic T lymphocytes against native and altered peptides of human leukocyte antigen-A*0201 restricted epitopes from the human epithelial cell adhesion molecule. *Cancer Res.* 2001; 61: 4761-4765
- Umekita Y, Sagara Y, Yoshida H. Estrogen receptor mutations and changes in estrogen receptor and progesterone receptor protein expression in metastatic or recurrent breast cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* 1998; 89: 27-32
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 118-145
- Zarbo RJ, Hammond ME. Conference summary, Strategic Science symposium. Her-2/neu testing of breast cancer patients in clinical practice. *Arch Pathol. Lab Med.* 2003; 127: 549-553
- Zheng WQ, Lu J, Zheng JM et al. Variation of ER status between primary and metastatic breast cancer and relationship to p53 expression. *Steroids.* 2001; 66: 905-910

Traitements conservateurs : indications et limites

Limites du sujet

Ces recommandations se limitent aux cancers épithéliaux invasifs du sein relevant d'une chirurgie conservatrice initiale. Ceci exclut en particulier les carcinomes intracanalaires, les cancers inflammatoires ou métastatiques, les traitements conservateurs après traitement préopératoire (chimio-, hormono-, ou radiothérapie). La prise en charge des aires ganglionnaires, traitée dans les recommandations de St Paul 2005, n'est pas abordée ici.

Introduction

Six essais thérapeutiques randomisés (Poggi 2003, Van Dongen 2000, Blichert-Toft 1992, Fisher 2002, Veronesi 2002, Arriagada 1996) incluant au total 4 061 patientes, avec une taille de tumeur maximale de 2 à 5 cm selon les séries, ont comparé l'association radiochirurgicale conservatrice à la mastectomie. Une méta-analyse de ces essais (Jatoi 2005), avec un recul moyen de 14,7 ans, constate :

- L'absence de différence significative sur la survie globale (OR : 1.07 – IC = 0.93-1.22)
- Une différence significative sur le risque de récurrence locorégionale (RLR) en faveur de la mastectomie (OR : 1.56 – IC = 1.28-1.89)

I. COMMENT REALISER LE TRAITEMENT CONSERVATEUR ?

I.1. Quel bilan avant la chirurgie ?

a. Imagerie du sein

Imagerie Conventiennelle

Afin d'optimiser le traitement conservateur, l'imagerie doit déterminer précisément le nombre de lésions, leur localisation et leur taille.

Ce bilan comprend :

Mammographie bilatérale :

- Incidences de face, oblique externe et profil strict
- Clichés en compression localisée (asymétrie de densité, distorsion architecturale)
- Clichés en agrandissement (face et profil) pour les microcalcifications

Echographie bilatérale : le compte-rendu doit préciser la taille de la lésion et sa topographie (rayon horaire, distance par rapport au mamelon, profondeur). En cas de lésions multiples dans un même quadrant, la distance entre elles doit être mesurée. L'échographie mammaire sera complétée par une exploration axillaire.

IRM

L'IRM a pour but théorique de préciser l'extension locale d'une lésion lorsque le bilan conventionnel semble insuffisant. L'IRM permet de préciser l'existence de foyers multiples à distance du foyer principal. Une étude histologique sur pièces opératoires (Holland 1985) montre 11 à 18 % de foyers carcinomateux situés à plus de 4 cm de la lésion considérée comme unifocale cliniquement et mammographiquement, et ceci pour des tumeurs ≤ 4 cm (pas de différence sur le risque de multiplicité pour les tumeurs < ou > 2 cm).

En cas de seins de faible densité, l'IRM n'a pas d'indication (Sardanelli 2004).

En cas de seins denses, l'IRM est l'examen le plus sensible dans la détection de la multifocalité et multicentricité d'un cancer. Toutefois, l'IRM expose à un risque de surestimation des lésions. Sa valeur

prédictive positive n'est pas supérieure à celle de la mammographie (faux positifs et risque de surestimation). Ceci souligne la nécessité d'obtenir un diagnostic histopathologique préalable des lésions surnuméraires détectées par l'IRM avant de modifier l'indication thérapeutique. Par ailleurs l'impact de l'IRM sur la récurrence locale (1 seule étude rétrospective sur la RL (Fisher 2004)) et la survie n'est pas évalué.

Les indications d'IRM sont au total peu nombreuses, réservées à de rares cas particuliers : cancer mal évaluable par l'imagerie standard (certains CLI, maladie de Paget du mamelon, adénopathie axillaire métastatique apparemment isolée), suspicion de multifocalité ou de multicentricité remettant en cause le traitement conservateur.

Le bénéfice théorique de l'IRM est pondéré par le risque de faux positif de l'examen, conduisant à un retard de prise en charge, voire à un surtraitement (mastectomie) et doit être mis en balance avec un geste chirurgical d'emblée.

Les indications particulières de l'IRM dans une population à risque élevé de cancer du sein sont abordées dans un chapitre spécifique.

b. Prélèvements diagnostiques

Ponction cytologique (22G)

La cytoponction est de pratique plus ancienne que les microbiopsies et a l'avantage de la simplicité. Toutefois, elle est assortie d'un taux élevé de résultats faussement négatifs ou non contributifs (Lieske 2006). La cytologie ne permet pas de préciser le caractère *in situ* ou infiltrant d'une prolifération maligne (Sauer 2006), exception faite des cas où la cytoponction d'un ganglion satellite affirme la métastase ganglionnaire (Ciatto 2006). Le groupe recommande que les cytoponctions soient réservées aux cas où la microbiopsie est techniquement difficile (lésion de très petite taille ou localisation d'accès difficile).

Les biopsies percutanées : micro (18-12G) et macrobiopsies assistées par aspiration (11-8G)

Elles permettent un diagnostic préthérapeutique et ont l'avantage :

- D'éviter les interventions pour lésions bénignes (70 % des images mammographiques nécessitant une vérification histologique s'avèreront bénignes)
- De permettre l'annonce préopératoire du diagnostic et du projet thérapeutique
- D'optimiser la chirurgie (programmation du geste ganglionnaire, réduction du temps d'extemporané, amélioration de la qualité d'exérèse) (Golub 2004, Al-Sobhi 1999, Buijs-van 2001)
- De réduire les coûts de prise en charge (Groenewoud 2004, Yim 1996, Whitten 1997)

Ces conclusions relèvent pour la plupart d'études nord-américaines et pourraient donc être discutables en France où les pratiques chirurgicales (pas d'utilisation de chirurgie diagnostique incisionnelle pour les petites lésions) et économiques sont différentes. Le rapport de la DHOS sur « l'évaluation médico-économique de la macrobiopsie assistée par aspiration comparée à la biopsie chirurgicale dans la prise en charge des lésions infracliniques du sein » pour des lésions infracliniques à partir de 17 équipes françaises va cependant dans le même sens.

La chirurgie d'emblée

peut se discuter dans les cas suivants :

- Limites techniques des biopsies percutanées liées :
 - à la patiente (difficulté de compréhension ou positionnelle, petite taille du sein)
 - à la localisation de la lésion ou
 - au type d'image (distorsion sans centre dense)
- Tumeurs hautement suspectes cliniquement ou ACR5 (Hoorntje 2004), notamment quand l'évaluation ganglionnaire se ferait par curage en cas de positivité
- Une chirurgie diagnostique est également réalisée en cas de discordance entre le résultat des biopsies percutanées et le tableau radioclinique.

Dans ces indications, un examen extemporané est réalisé chaque fois qu'il est possible.

Recommandations pour le bilan local préthérapeutique

Mammographie complète et échographie bilatérale	accord d'experts
Biopsies percutanées à visée diagnostique	niveau 2, grade B
L'IRM n'est pas recommandée, sauf cas particuliers à discuter en RCP (certains CLI, maladie de Paget, adénopathie axillaire apparemment isolée)	niveau 4, grade C

c. Quel bilan d'extension ?

Chez les patientes asymptomatiques, le seul facteur de risque d'atteinte métastatique synchrones est le stade de la maladie (Schneider 2003, Myers 2001, Puglisi 2005). Pour les tumeurs accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée (T1T2 N0N1), le taux de métastases synchrones est inférieur à 2 % pour les métastases osseuses et à 0.5 % pour les métastases hépatiques et pulmonaires. Il n'y a pas d'argument scientifique ou économique permettant de recommander une valeur seuil de probabilité d'atteinte métastatique synchrones justifiant un bilan d'extension. Arbitrairement, un seuil de risque de 1 % a été proposé pour recommander la réalisation d'une scintigraphie osseuse (Schneider 2003, Myers 2001, Lee 2005) et par extension pour les autres localisations. En préopératoire, chez les patientes asymptomatiques, il n'y a pas d'indication pour réaliser un bilan d'extension chez les patientes T1N0.

Peuvent se discuter :

- Une scintigraphie osseuse en préopératoire chez les patientes T2 et/ou N1
- Un bilan hépatique et pulmonaire en postopératoire pour les patientes ayant un envahissement ganglionnaire massif ($\geq 3N1$) (Ravaioli 2002, Gerber 2003)

Il n'y a pas actuellement d'études justifiant la réalisation d'un PET-scan dans le bilan d'extension d'un cancer du sein (SOR 2006) ni la réalisation des marqueurs biologiques (CA 15-3).

Recommandations pour la réalisation d'un bilan d'extension avant chirurgie conservatrice

niveau 3, grade B

En préopératoire : pas d'indication pour les patientes asymptomatiques

En postopératoire :

Non recommandé pour les pT1N0

A discuter en RCP en cas d'indication de chimiothérapie adjuvante

I.2. Conditions techniques de réalisation du traitement conservateur

a. Repérage des lésions infracliniques

Toute lésion infraclinique doit bénéficier d'un repérage préopératoire, pour aider le chirurgien à exciser la lésion tout en épargnant le maximum de tissu sain. Plusieurs modes de guidage et matériels de repérage sont possibles. Lorsque le repérage s'effectue par mammographie, le radiologue doit fournir au chirurgien 2 clichés mammographiques orthogonaux montrant la localisation du repérage effectué.

b. Comment réaliser une bonne exérèse d'emblée ?

Différents termes sont utilisés dans la littérature pour décrire la chirurgie conservatrice (tumorectomie, tumorectomie large, zonectomie, mastectomie partielle, segmentectomie, quadrantectomie, lobectomie...). Compte tenu de la variabilité des définitions, nous les avons regroupées sous le terme de tumorectomie large : exérèse monobloc en berges saines avec un résultat esthétique satisfaisant.

Incision cutanée

Une exérèse cutanée n'est nécessaire qu'en cas d'adhérence clinique.

Le chirurgien décide du type d'incision en fonction du volume et de la topographie de la lésion, mais aussi de la forme et du volume du sein afin de permettre une exérèse monobloc et un remodelage aisé. Lorsqu'un abord direct est esthétiquement préjudiciable et qu'une incision indirecte permet de réaliser l'exérèse et le remodelage glandulaire dans les mêmes conditions, cette dernière doit être privilégiée.

Exérèse glandulaire

L'exérèse en épaisseur va systématiquement de la superficie (sous la peau) jusqu'au fascia prépectoral (une exérèse musculaire en regard de la tumeur n'est justifiée qu'en cas de constatation per-opératoire d'atteinte musculaire). Ainsi, les berges à évaluer pour une éventuelle reprise en cas d'atteinte microscopique seront essentiellement les berges latérales (McIntosh 2007) ; elles devront donc être repérées pour être facilement identifiées par le pathologiste.

Certaines équipes ont proposé l'exérèse tumorale suivie d'une recoupe systématique d'une fine semelle sur chaque face latérale du lit tumoral (technique du shaving). Cette technique diminuerait le risque de réintervention de 20 % (Cao 2005, Mariani 1998), mais ne permet pas la mesure microscopique des marges. Son impact sur le volume glandulaire réséqué et le résultat esthétique n'a pas été évalué.

Quelle doit être l'importance de la zone macroscopiquement saine autour de la tumeur ? Un seul essai (Mariani 1998) a comparé 2 volumes d'exérèse différents : quadrantectomie (zone macroscopiquement saine de 2 cm) vs tumorectomie (zone macroscopiquement saine de 1 cm). Le taux de RL à 10 ans est 2,5 fois plus élevé dans le groupe tumorectomie (18.7 % vs 7.2 %). Cette différence persiste même lorsque les berges sont microscopiquement saines (17.6 % vs 7.4 %). Cependant le taux élevé de mauvais résultats esthétiques après quadrantectomie a fait abandonner cette intervention par la plupart des équipes. Elle peut toutefois être proposée si elle est suivie d'un remodelage du sein qui restitue une forme normale (techniques oncoplastiques).

En fin d'exérèse, des clips doivent systématiquement être mis en place pour guider la radiothérapie, en particulier pour la surimpression : latéralement sur les berges glandulaires (qui sont le site de la majorité des récurrences locales et donc la cible de la surimpression), en profondeur sur le muscle pectoral.

Traitement de la pièce opératoire

L'orientation de la pièce par le chirurgien est systématique, afin de différencier les berges antéropostérieures (= superficielles et profondes) des berges latérales, et orienter la reprise en cas d'envahissement d'une des berges latérales. L'orientation de la pièce doit faire l'objet d'une procédure écrite en accord avec les anatomopathologistes et les radiologues. Il est recommandé que la pièce opératoire ne soit pas ouverte par le chirurgien, sauf accord préalable avec l'anatomopathologiste précisant les modalités de cette ouverture (procédure écrite).

Pour les tumeurs non palpables en peropératoire et qui avaient une traduction mammographique, une mammographie de la pièce opératoire doit être systématiquement réalisée. Cette imagerie réduit le risque de berges positives et donc de réintervention (McCormick 2004, Carmichael 2004). Il faut donc disposer au bloc opératoire ou à proximité du matériel d'imagerie adéquat et réaliser ce contrôle sur la pièce en position opératoire. Les clichés seront transmis à l'anatomopathologiste.

Remodelage glandulaire

Après exérèse, le defect de la tumorectomie, quand il déforme le galbe du sein, doit être comblé par rapprochement des berges glandulaires. Ceci nécessite un décollement préalable de la glande afin de la mobiliser, mais peut nécessiter des modalités plus complexes selon la taille et la situation de l'exérèse. La peau est suturée par un surjet intradermique.

La chirurgie oncoplastique ou supraconservatrice

Cette chirurgie comprend des techniques empruntées à la chirurgie plastique pour permettre un résultat

esthétique satisfaisant malgré un volume d'exérèse important et/ou une situation difficile (quadrant inférieur, retroaréolaire...). Son évaluation est encore limitée, tant sur le plan du résultat immédiat :

- Morbidité et retentissement éventuel sur le délai de réalisation des traitements complémentaires (Clough 2003, Giacalone 2006, Chang 2004, Acea-Nebriil 2005)
- Taux de berges positives et risque de reprise (Clough 2003, Losken 2004)

que sur les résultats à long terme :

- Récidives locales (Clough 2003)
- Résultats esthétiques (Clough 2003, Galimberti 1993, Nos 1999)

Le peu de données actuelles rend difficile la comparaison de ces techniques par rapport aux chirurgies conservatrices classiques avec marges plus restreintes ou avec la mastectomie totale pour les tumeurs de grande taille.

Recommandations pour la réalisation de la chirurgie conservatrice

accord d'experts

Repérage préopératoire des lésions infracliniques
Exérèse glandulaire du tissu sous-cutané au fascia prépectoral avec une zone de tissu sain latéral de 1 cm (macroscopique ou radiologique) autour de la lésion
Radio peropératoire de la pièce pour lésions non palpables
Orientation de la pièce par le chirurgien selon un protocole pré-établi (chirurgien-pathologiste)
Repérage du lit tumoral par clips
Comblement du defect glandulaire

I.3. Quelles modalités anatomopathologiques ?

a. La prise en charge macroscopique (Denoux 2005, Fitzgibbons 2000, European Commission 2006)

Pesée, mensurations, encrage des berges (l'utilisation de couleurs différentes permettrait de mieux distinguer la berge atteinte en cas de positivité).

L'examen extemporané (Bataille 1999, Laucirica 2005)

Il est recommandé de ne l'effectuer que sur des lésions qui ont une traduction macroscopique de taille supérieure ou égale à 1 cm (Bataille 1999) et de ne pas l'effectuer sur des lésions papillaires. Chaque pathologiste, en fonction de sa pratique peut accepter, sous sa responsabilité, les demandes exceptionnelles qui peuvent aider, pour le bien-être de la patiente, à la réalisation de l'acte chirurgical en un temps.

Objectifs de l'extemporané :

- Caractériser la lésion si cela n'a été fait par les biopsies percutanées préopératoires
- Evaluer macroscopiquement les marges d'exérèse dans le but de réduire le taux de reprises secondaires (Fleming 2004)
- Réaliser éventuellement un prélèvement en congélation pour banque tissulaire (préciser alors l'heure de l'exérèse et de l'arrivée dans le service d'anatomopathologie)

Les prélèvements des pièces fraîches ou fixées pour examen différé

La technique de prélèvements est adaptée à la taille de la pièce d'exérèse (Bataille 1999, Mechine-Neuville 2000, Foschini 2006)

- Si < 3 cm de grand axe, tranches macroscopiquement sériées incluses en totalité
- Si > 3 cm de grand axe, prélèvements sélectionnés et prélèvements en réserve seront inclus à la demande
- Les recoupes seront traitées individuellement, avec encrage de la limite distale par rapport au lit tumoral réalisant la vraie limite

- La technique de coupes larges permet l'évaluation plus précise de la taille tumorale et de l'état des berges (Mechine-Neuville 2000, Foschini 2006). Compte tenu de ses contraintes techniques importantes, sa diffusion reste limitée

b. La prise en charge microscopique

Compte tenu de la variabilité des comptes-rendus (Wilkinson 2003, Apple 2006) et afin d'améliorer les informations fournies par les pathologistes, un compte-rendu standardisé est recommandé (Fitzgibbons 2000, European Commission 2006, Schwartz 2006, Bellocq 2003, Voigt 2003, Amin 2006). Ce compte-rendu doit comporter (European Commission 2006, Arnould 2003) :

- L'identification de la patiente, du chirurgien, du pathologiste et du type de prélèvement
- Le résultat d'un éventuel examen extemporané
- La description macroscopique du prélèvement en précisant les dimensions de la pièce, les zones d'encrage, l'épaisseur des marges d'exérèse et la taille macroscopique de la tumeur
- Les paramètres microscopiques de chaque tumeur :
 - taille et type histologique
 - grade SBR modifié Elston et Ellis
 - emboles vasculaires
 - présence et taille d'une composante intracanalairre extensive (= existence d'un contingent de carcinome canalaire *in situ* représentant au moins 25 % du volume tumoral)
 - évaluation du degré de prolifération (index mitotique, Ki67)
- L'état des berges

Le pathologiste précisera pour chaque berge (latérale, superficielle, profonde) la mesure de la marge (distance en mm séparant le tissu tumoral de la tranche de section) :

 - pour le contingent invasif et pour le contingent canalaire *in situ*
 - en cas d'atteinte de la berge (marge = 0), l'importance de cette atteinte en mm
 - la présence d'une composante lobulaire *in situ* est à signaler mais n'intervient pas dans la qualité de l'évaluation des berges (Abner 2000, Ben-David 2006)
- Le statut des récepteurs hormonaux et la surexpression d'HER2 en immunohistochimie
- Le statut ganglionnaire (cf. St Paul 2005)

Recommandation pour la prise en charge anatomopathologique

accord d'experts

L'examen extemporané

N'est pas recommandé pour les lésions sans traduction macroscopique

Est recommandé pour les lésions ≥ 1 cm et ayant une traduction macroscopique :

- Pour caractériser les lésions sans diagnostic préopératoire
- Pour l'évaluation macroscopique des berges

Données minimales du compte-rendu (si possible standardisé)

Macroscopie : dimensions de la pièce, de la tumeur, des marges

Microscopie :

Taille et type histologique de la tumeur

Grade SBR modifié Eston et Ellis

Degré de prolifération (index mitotique, Ki67...)

Présence ou non de :

emboles vasculaires

composante canalaire *in situ* (taille)

composante lobulaire *in situ*

Etat des berges : mesure en mm des marges (pour les berges latérales, superficielle et profonde, pour le contingent invasif et *in situ*)

Si atteinte d'une berge : étendue en mm

Statut (IHC) de : RE, RPg, HER2

I.4. Quelles modalités pour la radiothérapie ?

Le volume cible est la glande mammaire incluant ses prolongements axillaires et sous-claviculaires. La technique de référence est le décubitus dorsal. L'ensemble de la glande est traité par 2 faisceaux opposés tangentiels internes et externes. Chaque faisceau est traité à chaque séance. Les paramètres radiobiologiques conventionnels comprennent un fractionnement d'une séance quotidienne de 2 Gy, 5 séances par semaine jusqu'à une dose totale de 50 Gy à la totalité du sein.

La conduite de ce traitement impose l'utilisation de règles permettant un contrôle de qualité :

- Rayonnement de haute énergie par photons X
- Centrage par simulateur conventionnel ou par scanner
- Dosimétrie prévisionnelle en 2 ou 3 dimensions

Quand une surimpression est envisagée, une dose de 10 à 16 Gy doit être délivrée selon le même fractionnement.

L'irradiation partielle du sein est actuellement du domaine de la recherche clinique.

Recommandations pour la pratique de la radiothérapie	accord d'experts
Irradiation du volume mammaire 2 faisceaux opposés tangentiels traités le même jour Décubitus dorsal +/- plan incliné Dose totale de 50 Gy et 5 semaines Fractionnement quotidien : 2 Gy, une séance par jour Adaptation possible du positionnement, du fractionnement, de l'étalement et de l'énergie	
Surimpression : 10 à 16 Gy sur le lit tumoral initialement repéré par clips chirurgicaux	

II. INDICATIONS ET LIMITES DU TRAITEMENT CONSERVATEUR

Ces limites sont de 2 ordres :

- Limites oncologiques : peu de données pour les lésions unifocales > 5 cm et les lésions multicentriques
- Limites techniques : le traitement conservateur et tout particulièrement le geste d'exérèse doit laisser en place un sein esthétiquement acceptable

Enfin, la patiente doit accepter la possibilité d'une réintervention chirurgicale en fonction du résultat histologique, le principe d'une irradiation postopératoire, et un faible sur-risque de récurrence locale par rapport à la mastectomie totale.

a. Limites préopératoires du traitement conservateur

Limites liées à la patiente

Le jeune âge (< 35-40 ans)

Le risque de RL à 5 et 10 ans est 5 fois plus élevé chez les femmes jeunes, ce qui a remis en question, pour certains, l'indication du traitement conservateur dans cette population.

En cas de traitement conservateur et après correction des autres facteurs, l'âge reste un facteur indépendant de RL (Vrieling 2003, Halverson 1993).

Le jeune âge ne constitue pas une contre-indication au traitement conservateur, mais la patiente doit être informée du risque accru de récurrence locale.

Les patientes porteuses de mutation génétique

⇒ Cf. conclusions du groupe « patientes à risque ».

b. Limites liées à la tumeur

Taille tumorale

L'analyse des essais randomisés (Asgeirsson 2003) montre que :

- Un traitement conservateur peut être réalisé jusqu'à 5 cm
- La taille tumorale n'influence pas le risque de récurrence locale. Cependant, peu de patientes incluses dans ces essais présentaient une tumeur de taille comprise entre 3 et 5 cm

Le volume tumoral n'est donc pas en soi une contre-indication au traitement conservateur pour des tumeurs inférieures à 5 cm, dès lors que la localisation de la tumeur et le volume du sein permettent une exérèse en berges saines avec un résultat esthétique satisfaisant. Le remodelage du sein après des résections glandulaires importantes peut faire appel à des techniques de chirurgie oncoplastique.

Tumeurs multiples

De découverte préopératoire (Ex clinique, imagerie)

La constatation de tumeurs multiples (multicentricité ou multifocalité) a toujours été considérée comme une contre-indication au traitement conservateur. Il existe très peu d'études de traitement conservateur dans ce cadre (études rétrospectives, effectifs faibles, biais de sélection). Pour des patientes très sélectionnées (pas plus de 2 lésions, proches l'une de l'autre, permettant une exérèse monobloc en berges saines), le risque de récurrence locale semble comparable aux cohortes appariées de patientes ayant une tumeur unifocale (Nos 1999, Cho 2002, Kaplan 2003, Okumura 2004). Chez une patiente qui présente une tumeur bifocale du sein et souhaite un traitement conservateur, cette option est une alternative à la mastectomie, lorsqu'une chirurgie conservatrice monobloc en berges saines est réalisable avec un résultat esthétique satisfaisant.

Dans ce cas particulier, une IRM préopératoire permettra de s'assurer de l'absence d'autres localisations dans le sein.

De découverte histologique

L'existence d'une multifocalité histologique est un facteur de risque de berges positives et de risque de lésion résiduelle après réexcision (Saarela 2001). Elle est également un facteur de risque de récurrence locale quand il n'y a pas eu de réexcision après berges positives (Cowen 2000). Cette multifocalité histologique est donc un facteur qui rend le traitement conservateur difficile mais ne le contre-indique pas si l'exérèse peut se faire en berges négatives.

Type histologique

CCIS étendus associés à un cancer infiltrant

L'existence d'un contingent intracanalair extensif ($\geq 25\%$ de la masse tumorale) était considérée comme un facteur de risque de RL. Il semble que cette augmentation du risque soit en relation avec une fréquence accrue de berges envahies. Lorsque les berges sont saines, le taux de RL rejoint alors celui des tumeurs sans contingent intracanalair (Singletary 2002, Horst 2005).

En cas de contingent intracanalair extensif associé à un cancer invasif, l'analyse des berges d'exérèse doit prendre en compte l'ensemble des lésions.

CLIS étendus associés à un cancer infiltrant

Le risque de RL en cas de lésions de CLIS associées à un cancer infiltrant (néoplasie lobulaire) reste très discuté (Horst 2005). Les données manquent pour évaluer le devenir des patientes présentant des lésions de CLIS, et ne distinguent pas les CLIS selon qu'ils sont associés aux canalaire ou aux lobulaires invasifs, ni en fonction du type de CLIS (pléiomorphe ou non) ou de leur extension.

En cas de cancer invasif d'exérèse complète, l'existence d'un CLIS non pléiomorphe envahissant les berges d'exérèse n'est pas une indication à une reprise opératoire (Ben-David 2006, Jolly 2006).

Cancer lobulaire invasif (CLI)

Après traitement conservateur avec exérèse en berges saines, le risque de RL des CLI est identique à celui des carcinomes canalaux invasifs (CCI) (Santiago 2005, Singletary 2005, Vo 2006, Peiro 2000). Lorsqu'un traitement conservateur semble envisageable, une IRM peut être discutée dans les formes où l'extension du CLI est mal voire non évaluable en imagerie standard (Morrow 2006, Dillon 2006, Cellini 2005).

Topographie lésionnelle

Les tumeurs rétroaréolaires peuvent bénéficier d'un traitement conservateur. Des études rétrospectives appariées (Horiguchi 2005, Cabioglu 2004) montrent que, dans cette localisation, on obtient des résultats équivalents à ceux observés pour les tumeurs d'autre localisation. La nécessité d'obtenir des berges saines peut imposer l'exérèse de la plaque aréolo-mamelonnaire.

Cas particulier : le traitement conservateur a été effectué pour des cancers du sein associés à un écoulement mamelonnaire. Mais les données disponibles sont extrêmement parcellaires (Cabioglu 2004, Obedian 2000).

Certaines localisations tumorales (quadrants inférieurs, tumeurs rétroaréolaires) sont source de mauvais résultat esthétique après traitement conservateur sans répercussion sur le pronostic oncologique local. Le traitement conservateur est possible mais en ayant recours aux techniques oncoplastiques d'emblée (Clough 2003).

c. Limites liées aux conditions de traitement

Le chirurgien

La spécialisation du chirurgien, son volume d'activité, son intégration dans une équipe multidisciplinaire diagnostique et thérapeutique permettent une meilleure qualité du traitement (plus de chirurgie en berges saines en un temps) (Dixon 1996, Blair 1998, Chadwick 1997, Petrick 2001) et un taux de conservation plus élevé (Hiotis 2005, Chapgar 2005). Certaines études ont même montré un bénéfice en terme de RL et de survie (Kingsmore 2004, Hebert-Croteau 2005).

Les contre-indications relatives de la RT

- Les antécédents de radiothérapie thoracique
- Les atteintes coronaires et cardiaques (sein G)
- Une insuffisance respiratoire
- Certaines formes de sclérodémie ou de lupus
- Des troubles mentaux qui ne permettent pas de comprendre la nécessité de rester immobile pendant l'irradiation
- Des difficultés de déplacement

Ces contre-indications relatives à la RT doivent faire discuter au cas par cas, en fonction de leur gravité, l'alternative d'une mastectomie totale pour éviter une irradiation.

NB : la place des traitements néoadjuvants n'est pas abordée ici.

Indications et limites du traitement conservateur : recommandations en préopératoire

Ne sont pas des contre-indications :

- La taille tumorale jusqu'à 5 cm si le volume du sein le permet
- La topographie lésionnelle (centrale)
- Le type histopathologique (lobulaire)

niveau 1, grade A

Sont une contre-indication :

- Tumeurs multiples inaccessibles à une exérèse monobloc

accord d'experts

Indications à discuter au cas par cas :

Patiente avec mutation génétique
Technique oncoplastique
Faisabilité de l'irradiation

accord d'experts**d. Limites postopératoires du traitement conservateur : les berges d'exérèses****Berges saines versus berges envahies**

Deux essais randomisés (Van Dongen 2000, Mariani 1998) ont confirmé la relation entre l'état des berges d'exérèse et le risque de récurrence locale (RL) : ce risque est multiplié par 1.5 à 3.5 lorsque les berges de la pièce sont envahies. En cas d'envahissement des berges, le risque de RL est proportionnel à la taille de l'envahissement (Horst 2005).

Le groupe recommande donc qu'en cas de berges envahies, une reprise chirurgicale soit réalisée. Dans certains cas (envahissement focal, âge élevé de la patiente...), elle pourra être remplacée par une surimpression (Peterson 1999).

Distance minimale tumeur-berge d'exérèse (état des marges)

Il n'existe pas de consensus pour définir en millimètres la taille optimale des marges microscopiques (= distance entre l'assise la plus périphérique des cellules cancéreuses et le bord de l'exérèse). Quelle que soit la marge retenue (de 0 à 5 mm avec une majorité d'étude retenant 2 mm), il existe un impact sur le taux de RL de l'état des berges :

- Positive vs négative
- Limites vs négatives
- Positives focales vs positives étendues

Le taux de RL constatées pour des berges négatives est similaire entre les différentes études (les limites des comparaisons inter études ayant été considérées) (Singletary 2002, Horst 2005).

L'évaluation du risque de lésions résiduelles en fonction de la taille des marges initiales est également possible. Ce risque varie de :

- 37 à 76 % pour des berges positives
- De 7 à 33 % pour des berges limites à 1 ou 2 mm
- De 14 à 43 % pour des berges négatives > 1 ou 2 mm

Le taux de reprises positives varie peu en fonction des marges initiales (58 % < 1 mm, 56 % entre 1 et 2 mm, 45 % entre 2 et 5 mm).

Ce mode de raisonnement indirect pour tenter de préciser la taille des marges ne tient aucun compte de l'effet des autres traitements (notamment radiothérapie) pour réduire le risque de récurrence.

Si la nécessité de berges saines ne se discute plus pour améliorer le contrôle local, la taille idéale des marges reste une question ouverte. Toutefois, on peut se référer aux recommandations des SOR (SOR 2004) pour une marge de 3mm pour le contingent *in situ* extensif. Pour le contingent invasif, les données de la littérature permettent de conclure qu'il faut reprendre pour des berges inframillimétriques et qu'il n'y a pas d'indication de reprise pour des marges de 5 mm et plus. Pour les marges entre 1 et 5 mm, l'indication d'une éventuelle reprise sera discutée en RCP. Il est alors probable que cette mesure est à moduler en fonction de différents facteurs (présence d'un contingent CCIS, présentation clinique ou mammographique...).

Certaines situations s'accompagnent d'un sur-risque de RL même en berges saines (CLIS associé ? jeune âge...). Le choix d'une mastectomie totale n'a pas fait la preuve d'un bénéfice dans ces cas. Les données sont actuellement insuffisantes pour isoler les sous-groupes nécessitant des marges très larges, voire une mastectomie totale préventive du risque de nouvelle localisation.

Faut-il reprendre toutes les berges positives ou limites ?

30 à 55 % des pièces de reprise ne contiennent pas de lésion résiduelle (Cao 2005). Des facteurs prédictifs de positivité (Horst 2005, Cellini 2005, Beron 1996) de la pièce de reprise ont été proposés :

- Existence d'un contingent intracanalair associé
- Microcalcifications sur la mammographie initiale

- Age
- Type histologique (lobulaire vs canalaire)

Aucun sous-groupe ne peut actuellement être identifié comme ayant un risque nul de lésion résiduelle et donc susceptible de ne pas bénéficier d'une reprise.

Comment reprendre ? Nouvelle tumorectomie ou mastectomie

La décision se basera sur :

- L'appréciation de l'étendue des lésions résiduelles :
 - Etendue de l'envahissement des berges
 - Extension radiologique des lésions initiales
 - IRM post tumorectomie à discuter en RCP
- Le geste chirurgical : la reprise par seconde tumorectomie est-elle techniquement réalisable ? (possibilité d'obtenir un résultat esthétique convenable, décision en fonction du volume de sein restant, de la topographie de la lésion, recours possible aux techniques oncoplastiques)
- L'évaluation du risque oncologique : la patiente a-t-elle un risque métastatique majeur (N+ massif) mettant le contrôle local au second plan ? Dans ce cas, un traitement conservateur peut être proposé, par seconde tumorectomie voire surimpression par RT

Indications et limites du traitement conservateur : recommandations en postopératoire

Etat microscopique des berges (l'exérèse allant de la sous peau au pectoral, seules les berges latérales sont considérées) :

Pour le contingent invasif et le contingent intracanalair : **niveau 1, grade A**
 on ne peut actuellement définir une marge optimale
 reprise chirurgicale si berges envahies

La présence de carcinome lobulaire *in situ* non pléiomorphe au contact des berges n'est pas une indication de reprise opératoire **niveau 4, grade C**

En cas de reprise opératoire, la technique est fonction des possibilités de deuxième chirurgie conservatrice et peut faire appel aux techniques oncoplastiques **accord d'experts**

e. L'irradiation après chirurgie conservatrice

Plusieurs essais randomisés (Fischer 2002, Veronesi 2001, Malmstrom 2003) ont démontré la réduction du risque de RL quand la radiothérapie est associée à la chirurgie conservatrice. L'irradiation diminue de 2.5 à 4 fois le risque de RL par rapport à la chirurgie conservatrice seule. Ce bénéfice est retrouvé pour tous les sous-groupes. Pour des patientes à faible risque de RL, le bénéfice absolu est faible comme le montrent 2 essais randomisés pour des patientes âgées avec des tumeurs T1N0 RH+ :

- Réduction de 5.9 à 0.4 % à 5.6 ans chez des patientes de plus de 50 ans (Fyles 2004)
- De 4 à 1 % à 5 ans chez des patientes de plus de 70 ans (Hughes 2004)

L'irradiation est recommandée après toute chirurgie conservatrice. Elle peut se discuter en RCP pour des patientes âgées présentant des tumeurs de bon pronostic, dont l'exérèse a été faite avec une marge large et lorsque l'irradiation peut perturber la qualité de vie (difficulté de mobilisation...) ou avoir un risque de morbidité (tumeur gauche et insuffisance coronaire...).

Trois essais randomisés ont démontré l'intérêt d'une augmentation de la dose dans le lit opératoire sur le contrôle local (Romestaing 1997, Polgar 2002). Les résultats actualisés de l'essai de l'EORTC (Bartelink 2006, Antonini 2007) ont confirmé ce bénéfice pour les patientes quel que soit l'âge mais avec une diminution

du risque absolu faible pour les patientes les plus âgées. Pour les patientes âgées, la décision d'effectuer une surimpression est fonction :

- De la taille tumorale
- De la taille des marges
- De la présence d'un contingent *in situ* extensif
- Et/ou de la présence d'embolies tumorales

La dose recommandée est de 10 à 16 Gy.

Indications et limites de l'irradiation après la chirurgie : recommandations

niveau 1, grade A

Sont recommandées :

- L'irradiation de toute la glande mammaire
- La surimpression du lit opératoire pour les patientes de moins de 60 ans
- Pour les patientes plus âgées, elle se discute en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs généraux

En cas de comorbidité importante ou pour les patientes âgées à faible risque de RL (pT1N0 RH+), l'abstention d'irradiation est discutée avec le radiothérapeute

III. INFORMATION DES PATIENTES

Les études sur la décision partagée montrent qu'une part importante des patientes (40 à 70 %) souhaite participer à la décision thérapeutique conjointement avec le médecin (Mastaglia 2001, Keating 2002, Janz 2004) et demande pour cela une information « objective » (Keating 2002, Whelan 2004, Temple 2006). Cette participation (et non le choix) est un garant d'une meilleure qualité de vie (Janz 2004, Temple 2006, Fallowfield 1990, Lantz 2005, Katz 2005, Nattinger 2005, Liang 2002). Il est donc recommandé de proposer, lorsque le traitement conservateur est réalisable, l'alternative possible de la mastectomie totale avec les avantages et inconvénients de chaque option : résultat identique sur les chances de guérison globale de la maladie, préservation du sein et de l'image corporelle avec l'inconvénient de réintervention éventuelle en cas de berges non saines et un petit sur-risque de récidives locales.

Recommandations pour l'information des patientes

accord d'experts

On doit exposer à la patiente :

- Le risque de reprise chirurgicale en cas de berges non saines
- Le risque plus élevé de récidive locale en cas de traitement conservateur par rapport à la mastectomie
- L'équivalence des 2 traitements en terme de risque de métastase et de survie globale

Conclusion : compte tenu des facteurs multiples entrant dans le choix d'un « bon » traitement conservateur, un nomogramme tenant compte de ces différents facteurs pourrait nous aider dans notre décision en chiffrant le risque de récidive locale dans une situation donnée et en le mettant en balance avec le risque de récidive métastatique (nomogramme existant pour le risque métastatique : www.adjuvantonline.com).

Références

- Abner AL, Connolly JL, Recht A et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 2000; 88: 1072-7
- Acea-Nebril B, Lopez S, Cereijo C et al. Impact of conservative oncoplastic techniques in a surgery program for women with breast cancer. *Cir Esp*. 2005; 78: 175-82
- Al-Sobhi SS, Helvie MA, Pass HA et al. Extent of lumpectomy for breast cancer after diagnosis by stereotactic core versus wire localization biopsy. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6: 330-5
- Amin MB. Key issues in reporting common cancer specimen findings using the College of American Pathologists cancer protocols. *Arch Pathol. Lab Med*. 2006; 130: 284-6
- Antonini N, Jones H, Horiot JC et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*. 2007; 82: 265-71
- Apple SK. Variability in gross and microscopic pathology reporting in excisional biopsies of breast cancer tissue. *Breast J*. 2006; 12: 145-9
- Arnould L, Fiche M, Blanc-Vincent MP et al. Standards, Options and Recommendations for the composition of anatomic and surgical pathology reports or cytopathology reports in oncology. *Ann Pathol*. 2003; 23: 79-95
- Arriagada R, Le MG, Rochard F et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 1558-64
- Asgeirsson KS, McCulley SJ, Pinder SE et al. Size of invasive breast cancer and risk of local recurrence after breast-conservation therapy. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 2462-9
- Bartelink H. Who needs more? 5th European Breast Cancer Conference, Nice, 21-25 March 2006, *EJC* 2006; Abstract 22: p 51
- Bataille N, Franc B. Extemporaneous pathologic examinations in breast and thyroid diseases. Working group put together by ANAES. National Agency for Accreditation and Evaluation of Health. *Ann Pathol*. 1999; 19(4): 344-72
- Bellocq JP, Foulet-Roge A. Les fiches de réponse standardisées, pour une assurance de qualité en pathologie cancéreuse. Point de vue. *Ann Pathol*. 2003; Spec 1: S53
- Ben-David MA, Kleer CG, Paramagul C et al. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? Results of a matched pair analysis. *Cancer*. 2006; 106: 28-34
- Beron PJ, Horwitz EM, Martinez AA et al. Pathologic and mammographic findings predicting the adequacy of tumor excision before breast-conserving therapy. *AJR* 1996; 167: 1409-14
- Blair SL, O'Shea KE, Orr RK, et al. Surgeon variability in treating nonpalpable breast cancer: surgical oncology as a value-added speciality. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 28-32
- Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992; 11: 19-25
- Buijs-van der Woude T, Verkooijen HM, Pijnappel RM et al. Cost comparison between stereotactic large-core-needle biopsy versus surgical excision biopsy in The Netherlands. *Eur J Cancer*. 2001; 37:1736-45
- Cabioglu N, Krishnamurthy S, Kuerer HM et al. Feasibility of breast-conserving surgery for patients with breast carcinoma associated with nipple discharge. *Cancer*. 2004; 101: 508-17
- Cao D, Lin C, Woo SH et al. Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 1625-32
- Carmichael AR, Ninkovic G, Boparai R. The impact of intra-operative specimen radiographs on specimen weights for wide local excision of breast cancer. *Breast*. 2004; 13: 325-8
- Cellini C, Huston TL, Martins D et al. Multiple re-excisions versus mastectomy in patients with persistent residual disease following breast conservation surgery. *Am J Surg*. 2005; 189: 662-6

- Chadwick DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1997; 23: 128-33
- Chagpar AB, Studts JL, Scoggins CR et al. Factors associated with surgical options for breast carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 1462-6
- Chang E, Johnson N, Webber B et al. Bilateral reduction mammoplasty in combination with lumpectomy for treatment of breast cancer in patients with macromastia. *Am J Surg.* 2004; 187: 647-51
- Cho LC, Senzer N, Peters GN. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. *Am J Surg.* 2002; 183: 650-4
- Ciatto S, Brancato B, Risso G et al. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat.*
- Clough KB, Lewis JS, Couturaud B et al. Oncoplastic techniques allow extensive resection for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003; 237: 26-34
- Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47: 305-12
- Cutuli B, Fourquet A, Luporsi et al; Federation of French Cancer Centres (FNCLCC), et le groupe de travail SOR. Standards, Options and Recommendations for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): update 2004. *Bull Cancer.* 2005; 92(2):155-68.
- Denoux Y, Blanc-Vincent MP, Simony-Lafontaine J et al. Standards, Options et Recommandations : bonnes pratiques pour la prise en charge des prélèvements cyto- et histologiques en cancérologie. *Ann Pathol.* 2003; 23: 266-78
- Dillon MF, Hill AD, Fleming FJ et al. Identifying patients at risk of compromised margins following breast cancer for lobular carcinoma. *Am J Surg.* 2006; 191: 201-5
- Dixon JM, Ravisekar O, Cunningham M, et al. Factors affecting outcome of patients with impalpable breast cancer detected by breast screening. *Br J Surg.* 1996; 83: 997-1001
- European Commission - Directorate-General for Health and Consumer Protection. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis: quality assurance guidelines for pathology (6b: open biopsies and resection specimens). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, Fourth edition 2006: 257-311
- Fallowfield LJ, Hall A, Maguire GP et al. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. *BMJ* 1990; 30: 575-80
- Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1233-41
- Fisher U, Zachariae O, Friedemann B et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2004; 14: 1725-31
- Fitzgibbons PL, Connolly JL, Page DL. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. *Arch Pathol. Lab Med.* 2000; 124: 1026-33
- Fleming FJ, Hill AD, Mc Dermott EW, et al. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30: 233-7
- Foschini MP, Righi A, Cucchi MC et al. The impact of large sections and 3D technique on the study of lobular in situ and invasive carcinoma of the breast. *Virchows Arch.* 2006; 448: 256-61
- Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 963-70
- Galimberti V, Zurrada S, Zanini V et al. Central small size breast cancer: how to overcome the problem of nipple and areola involvement. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1093-6
- Gerber B, Seitz E, Muller H et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 82: 29-37.
- Giacalone PL, Roger P, Dubon O et al. Traitement conservateur des cancers du sein : zonectomie vs oncoplastie. Étude prospective à propos de 99 patientes. *Ann Chir.* 2006; 131: 256-61
- Golub RM, Bennett CL, Stinson T, et al. Cost minimization study of image-guided core biopsy versus surgical excisional biopsy for women with abnormal mammograms. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2430-7

- Groenewoud JH, Pijnappel RM, van den Akker-Van Marle ME, et al. Cost-effectiveness of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast lesions compared to open-breast biopsy. *Br J Cancer*. 2004; 90: 383-92
- Halverson KJ, Perez CA, Taylor ME et al. Age as a prognostic factor for breast and regional nodal recurrence following breast conserving surgery and irradiation in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27: 1045-50
- Hebert-Croteau N, Brisson J, Lemaire J et al. Investigating the correlation between hospital of primary treatment and the survival of women with breast cancer. *Cancer*. 2005; 104: 1343-8
- Hiotis K, Ye W, Sposto R, et al. Predictors of breast conservation therapy: size is not all matters. *Cancer*. 2005; 103: 892-9
- Holland R, Veling SH, Mravunac M et al. Histologic multifocality of Tis,T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985; 56: 979-990
- Hoorntje LE, Peeters PH, Mali WP et al. Is stereotactic large-core needle biopsy beneficial prior to surgical treatment in BI-RADS 5 lesions? *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 86: 165-70
- Horiguchi J, Koibuchi Y, Iijima K et al. Local control by breast-conserving surgery with nipple resection. *Anticancer Res*. 2005; 25: 2957-9
- Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR et al. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer*. 2005; 5: 425-38
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 971-7
- Janz NK, Wren PA, Copeland LA et al. Patient-physician concordance: preferences, perceptions, and factors influencing the breast cancer surgical decision. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3091-8
- Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol*. 2005; 28: 289-94
- Jolly S, Kestin LL, Goldstein NS et al. The impact of lobular carcinoma in situ in association with invasive breast cancer on the rate of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66: 365-71
- Kaplan J, Giron G, Tartter PI et al. Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers. *J Am Coll Surg*. 2003; 197: 726-9
- Katz SJ, Lantz PM, Jantz NK et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5526-33
- Keating NL, Guadagnoli E, Landrum MB et al. Treatment decision making in early-stage breast cancer: should surgeons match patients' desired level of involvement? *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1473-9
- Kingsmore D, Hole D, Gillis C. Why does specialist treatment of breast cancer improve survival? The role of surgical management. *Br J Cancer* 2004; 90: 1920-5
- Lantz PM, Janz NK, Fagerlin A et al. Satisfaction with surgery outcomes and the decision process in a population-based sample of women with breast cancer. *Health Serv Res*. 2005; 40: 745-67
- Laucirica R. Intraoperative assessment of the breast: guidelines and potential pitfalls. *Arch Pathol. Lab Med*. 2005; 129: 1565-74
- Lee JE, Park SS, Han W et al. The clinical use of staging bone scan in patients with breast carcinoma: reevaluation by the 2003 American Joint Committee on Cancer staging system. *Cancer*. 2005; 104: 499-503
- Liang W, Burnett CB, Rowland JH et al. Communication between physicians and older women with localized breast cancer: Implications for treatment and patient satisfaction. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1008-16
- Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast cancer. *Br J Cancer*. 2006; 95: 62-6
- Losken A, Schaefer TG, Carlson GW et al. Immediate endoscopic latissimus dorsi flap: risk or benefit in reconstructing partial mastectomy defects. *Ann Plast Surg*. 2004; 1: 1-5
- Malmstrom P, Holmberg I, Anderson H et al. Breast conservation surgery, with or without radiotherapy, in women with lymphnode-negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 1690-7
- Mariani L, Salvadori B, Marubini E. Ten years results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 1156-62

- Mastaglia B, Kristjanson LJ. Factors influencing women's decisions for choice of surgery for Stage I and Stage II breast cancer in Western Australia. *J Adv Nurs*. 2001; 35: 836-47
- McCormick JT, Keleher AJ, Tikhomirov VB et al. Analysis of the use of specimen mammography in breast conservation therapy. *Am J Surg*. 2004; 188: 433-6
- McIntosh A, Freedman G, Eisenberg D et al. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30: 146-51
- Mechine-Neuville A, Chenard MP et al. Large sections in routine breast pathology. A technique adapted to conservative surgery. *Ann Pathol*. 2000; 20: 275-9
- Morrow M, Keeney K, Scholtens D et al. Selecting patients for breast-conserving therapy: the importance of lobular histology. *Cancer*. 2006; 106: 2563-8
- Myers RE, Johnston M, Pritchard K et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ*. 2001; 164: 1439-44
- Nattinger AB. Variation in the choice of breast-conserving surgery or mastectomy: patient or physician decision making? *J Clin Oncol* 2005; 23: 5429-31
- Nos C, Bourgeois D, Darles C et al. Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study. *Bull Cancer*. 1999; 86: 184-8
- Obedian E, Haffty BG. Breast conserving therapy in breast cancer patients presenting with nipple discharge. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47: 137-42
- Okumura S, Mitsumori M, Yamauchi C et al. Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 146-51
- Peiro G, Bornstein BA, Connolly JL, et al. The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2000; 59: 49-54
- Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 43: 1029-35
- Petrack DW, McCready DR, Goel V et al. The rate of breast-conserving surgery for early breast cancer is not influenced by surgical strategy of excisional biopsy followed by the definitive procedure. *Breast J*. 2001; 7: 158-65
- Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. The NCI randomized trial. *Cancer*. 2003; 98: 697-702
- Polgar C, Fodor J, Orosz Z et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*. 2002; 178: 615-623
- Puglisi F, Follador A, Minisini AM et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol*. 2005; 16: 263-6
- Ravaioli A, Pasini G, Polselli A et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 72: 53-60
- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 963-968
- Saarela AO, Rissanen TJ, Lahteenmaki KM et al. Wire-guided excision of non-palpable breast cancer: determinants and correlations between radiologic and histologic margins and residual disease in re-excisions. *Breast*. 2001; 10: 28-34
- Santiago RJ, Harris EE, Qin L et al. Similar long-term results of breast-conservation treatment for Stage I and II invasive lobular carcinoma compared with invasive ductal carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience. *Cancer*. 2005; 103: 2447-54
- Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR*. 2004; 183: 1149-57
- Sauer T, Garred O, Lomo J et al. Assessing invasion criteria in fine needle aspirates from breast carcinoma diagnosed as DCIS or invasive carcinoma: can we identify an invasive component in addition to DCIS? *Acta Cytol*. 2006; 50: 263-70

- Schneider C, Fehr MK, Steiner RA et al. Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation. *Arch Gynecol Obstet.* 2003; 269: 9-12
- Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May1, 2005, Milan, Italy. *Cancer.* 2006; 107: 242-50
- Singletery SE, Patel-Parekh L, Bland KI. Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma. A report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg.* 2005; 242: 281-289
- Singletery SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg.* 2002; 184: 383-93
- SOR. Place de la TEP-FDG dans les cancers du sein, de l'ovaire, de l'utérus. Bulletin de synthèse 3. 2006; SOR@fnclcc.fr
- Temple WJ, Russell ML, Parsons LL et al. Conservation surgery for breast cancer as the preferred choice: a prospective analysis. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3367-73
- Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1143-50
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1227-32
- Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001; 112: 997-1003
- Vo TN, Meric-Bernstam F, Yi M, et al. Outcomes of breast-conservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma. *Am J Surg.* 2006; 192: 552-5
- Voigt JJ. Le "compte-rendu fiche standardisé" en pathologie cancérologique. *Ann Pathol.* 2003; Spec 1: S50
- Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer.* 2003; 39: 932-44
- Whelan T, Levine M, Willan A et al. Effect of a decision aid on knowledge and treatment decision making for breast cancer surgery: a randomized trial. *JAMA.* 2004; 292: 435-41
- Whitten TM, Wallace TW, Bird RE, Turk PS. Image-guided core biopsy has advantages over needle localization biopsy for the diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Am Surg.* 1997; 63: 1072-7
- Wilkinson NW, Shahryarnejad A, Winston JS et al. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg.* 2003; 196: 38-43
- Yim JH, Barton P, Weber B et al. Mammographically detected breast cancer. Benefits of stereotactic core versus wire localization biopsy. *Ann Surg.* 1996; 223: 688-97

Prise en charge des femmes à risque

Le dépistage et la prévention constituent des mesures essentielles pour diminuer la mortalité par cancer du sein dans des sous-populations à risque élevé.

Le cancer du sein atteint en France près d'une femme de la population générale sur dix. Dans des situations à risque identifiable, son incidence est encore augmentée : le cancer du sein touche ainsi une femme sur quatre présentant certaines lésions histologiques à risque et plus d'une femme sur deux porteuses d'une prédisposition génétique BRCA1 ou BRCA2.

Le premier objectif de ces recommandations est de définir les types de risque et le seuil pour lesquels une prise en charge spécifique est justifiée. L'évaluation du risque de cancer du sein fait appel à des notions qualitatives et quantitatives. Le risque peut être estimé en prenant en compte les éléments de l'anamnèse, des données cliniques, radiologiques et histologiques. Différents modèles de calcul de risque sont disponibles pour quantifier le risque global de cancer du sein ou la probabilité d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.

A partir des recommandations existantes et de la littérature récente, nous proposons dans un second temps, de préciser les modalités de dépistage et de prévention spécifiques de ces différentes situations à risque.

Femmes à haut risque de cancer du sein : objectifs des recommandations

- Identifier les femmes à haut risque de cancer du sein
 - Définir un seuil justifiant une prise en charge spécifique
 - Caractériser et quantifier le risque
- Etablir les modalités de dépistage, de prévention ou de traitement spécifiques

I. CARACTERISATION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

I.1. Définition et notion de seuil

Pour une personne, le risque d'être atteint d'un cancer peut être mesuré et exprimé de deux manières :

- Le risque absolu (RA) d'être atteint sur une période donnée (1 an, 10 ans, au cours de la vie...)
- Le risque relatif (RR) d'être atteint en comparaison à une population de référence

Le RR dépend de la fréquence de la pathologie dans la population de référence (population « normale » ou non exposée). A titre d'exemple, pour un RA donné, une femme ayant une mutation du gène BRCA1 aura vis-à-vis de la population générale un RR variable en fonction de l'âge. A l'inverse pour un RR équivalent, le RA peut varier dans certaines conditions (par exemple du fait d'une espérance de vie réduite dans le groupe à risque).

Dans ce travail, nous avons considéré les facteurs de risque induisant à 70 ans un RR supérieur à un seuil arbitraire de 2. Notons qu'à cet âge, un RR de 2 correspond à un risque absolu de près de 20 % de cancer du sein, proche de l'estimation sur laquelle se basent les essais de prévention et les recommandations de prise en charge anglo-saxonnes (NICE, Gail 1994, Fisher 1998...) (accord d'experts). C'est à partir de ce seuil que des modifications de stratégies de dépistage ou de prévention seront discutées.

Les situations à risque intermédiaire (risque relatif de 1 à 2), tels que les facteurs de risque liés aux habitudes de vie, la contraception orale, l'hormonothérapie à la ménopause ne font pas l'objet des présentes recommandations. Cependant le sur-risque lié aux thérapeutiques oestrogéniques sera discuté chez les femmes pour lesquelles existe déjà un risque élevé, telles que les situations à haut risque familial.

I.2. Nature du risque

Trois grandes catégories de facteurs de risque induisent un sur-risque significatif :

1. Les facteurs personnels

- Les cancers mammaires
- Les lésions histologiques à risque
- La densité mammaire
- L'exposition à une irradiation importante avant l'âge de 20 ans¹

2. Les antécédents familiaux

Les syndromes BRCA (Mutation BRCA1 ou BRCA2 identifiée)

Les autres syndromes génétiques identifiés : p53, Cowden, Peutz-Jeghers, ATM

Une histoire familiale significative sans mutation BRCA1/2 identifiée

3. Une combinaison de facteurs de risque individuels et de facteurs familiaux

L'âge peut être traité comme un facteur de risque indépendant. Ainsi dans l'essai NSABP-BCPT-1 sont considérées comme sujets à risque significatif les femmes de plus de 60 ans (Fisher 1998). L'alternative à cette approche où l'âge est traité de manière autonome est d'utiliser l'âge comme un paramètre contribuant à l'estimation globale du risque. C'est cette approche que nous avons retenue, car dans des situations à risque telles que les prédispositions familiales, la variation du risque en fonction de l'âge est bien documentée (Antoniou 2003, annexe 1) (niveau 2).

I.3. Estimation du risque

Il paraît utile de distinguer quatre circonstances :

1. Les patientes présentant des lésions histologiques à risque ou une forte densité mammaire. Les méthodes d'estimation du risque histologique (classification des lésions) seront précisées plus loin.

2. Les patientes présentant une histoire familiale qui ne fait pas retenir une forte probabilité de prédisposition génétique. Des méthodes intégrant les différents facteurs de risque, y compris non familiaux, peuvent permettre d'estimer le risque global de cancer du sein, tel que le modèle de Gail (Gail 1994) ou le modèle de Barlow (Barlow 2006).

3. Les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 identifiée. Le risque de développer un cancer du sein peut être estimé à partir des données d'Antoniou (Antoniou 2003, tableau 1).

4. Les patientes dont l'histoire familiale et/ou individuelle a justifié une analyse BRCA1 et 2 qui s'est révélée être négative. Il s'agit à l'heure actuelle de la situation la plus fréquente des consultations d'oncogénétique. Le risque d'être atteint d'un cancer du sein peut être estimé en utilisant le théorème de Bayes par la méthode des probabilités résiduelles (telles que décrites dans les recommandations de 2004) (Eisinger 2004).

Des aides au calcul de la probabilité d'une prédisposition génétique a priori existent. Il s'agit soit d'abaques, soit de programmes ou algorithmes (Claus 2004) (accord d'expert). Certains de ces programmes sont pragmatiques (Gail 1994) et ne tiennent pas compte des spécificités du modèle génétique. D'autres peuvent intégrer ces données comme BRCAPRO. Ce dernier logiciel est peu performant pour les risques faibles (zone

¹ Cette situation rare ne sera pas abordée

où les modèles seraient les plus utiles). L'utilisation de ces modèles peut améliorer la performance du médecin prescripteur (Euhus 2002, de la Hoya 2003). Le modèle dit de Manchester (Evans 2004) semble concilier à la fois une simplicité d'utilisation et des performances élevées (Simard 2007).

Le calcul de la probabilité que la consultante ait une anomalie génétique peut permettre de quantifier le risque génétique, de conforter les indications de biologie moléculaire et d'interpréter un résultat négatif pour le conseil de dépistage ou de prévention (accord d'experts).

Recommandations

Femme à risque non porteuse d'une mutation

accord d'experts

Un test de biologie génétique BRCA négatif n'exclut pas un risque génétique élevé.

Dans le cadre d'un risque familial, l'évaluation de la probabilité de prédisposition génétique peut permettre d'orienter la prise en charge. Cette évaluation se fait lors d'une consultation d'oncogénétique. Différents modèles peuvent être utilisés (Claus, Manchester, BRCAPRO...).

II. RECOMMANDATIONS DE DEPISTAGE, DE PREVENTION ET DE TRAITEMENT DANS LES SITUATIONS A RISQUE

II.1. Cancer du sein familial

Il faut distinguer les deux prédispositions génétiques majeures identifiées BRCA1 et BRCA2 des autres prédispositions familiales. L'évaluation du risque familial et le conseil de prise en charge dans les familles sont au mieux effectués dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. Ces consultations, organisées en un réseau national (Groupe Génétique et Cancer), se sont développées dans la plupart des grands établissements de soins ces dernières années sous l'impulsion du plan cancer (mesures 22 et 23).

a. Mode d'accès à la consultation d'oncogénétique

La consultation de première ligne (médecins généralistes et spécialistes) permet une information préalable des personnes. Rappelons qu'en matière de médecine prédictive et d'oncogénétique, l'action envisagée pour la personne doit lui procurer un bénéfice ou procurer un bénéfice pour des membres de la famille. La démarche doit revêtir un caractère volontaire et le libre choix des décisions doit être respecté (principe d'autonomie).

b. Indication de la consultation d'oncogénétique

Les situations dans lesquelles l'histoire familiale est évocatrice d'une prédisposition génétique sont variées.

Schématiquement, les critères peuvent être regroupés en 3 catégories :

- Des éléments liés à la transmission génétique généralement autosomique dominante de ces prédispositions (nombre de cas dans une même branche parentale, verticalité de la transmission)
- Des critères spécifiques du gène prédisposant (cancer du sein chez l'homme pour BRCA2, association cancer du sein et cancer de l'ovaire pour BRCA1 et BRCA2)
- Des critères liés aux caractéristiques générales des prédispositions aux cancers, (multifocalité, bilatéralité et surtout précocité)

Recommandations

Situations familiales fréquentes où une consultation d'oncogénétique est recommandée

accord d'experts

- Dans la même branche parentale :
- Trois cas ou plus de cancers du sein
 - Un ou deux cas de cancer du sein associé à :
 - Un cas de cancer ovarien
 - Un cas de cancer du sein chez l'homme
 - Un cas de cancer du sein bilatéral ou précoce (inférieur à 40 ans)

D'autres situations personnelles ou familiales plus rares évocatrices d'une prédisposition génétique existent et peuvent être évaluées plus précisément par les critères qui ont été détaillés dans les recommandations de l'expertise collective (Eisinger 2004).

Eléments d'une histoire personnelle indiquant une consultation d'oncogénétique (recommandations nationales)

- 1 cancer du sein très précoce (moins de 30 ans)
- 1 cancer du sein et de l'ovaire (ou des trompes)
- 1 cancer du sein et de la prostate chez un même homme
- 1 cancer du sein et du pancréas
- 1 cancer du sein ou 1 cancer de l'ovaire et 2 autres cancers (sauf poumon, ORL, basocellulaire, col de l'utérus...)

En dehors de ces indications, la demande d'une femme préoccupée par son histoire familiale peut aussi justifier une consultation d'oncogénétique de façon à lui donner une information personnalisée.

c. Indication des tests génétiques BRCA1/2 (accord d'experts)

L'indication d'un test génétique doit être portée sur la base de l'histoire familiale et personnelle recueillie lors d'une consultation d'oncogénétique.

La prescription d'un test génétique chez une femme indemne (pré-symptomatique) ne peut se faire que dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire déclarée (décret du 23 juin 2000). Ils sont proposés à partir de l'âge de 18 ans.

En plus des éléments de l'histoire familiale mentionnés plus haut (tableau 2), un certain nombre d'éléments ont une valeur prédictive de mutation des gènes BRCA1/2 et peuvent aider à poser l'indication d'un test (Eisinger 2004).

Ces éléments sont :

- Les caractéristiques anatomopathologiques des cancers (forme canalaire, médullaire, grade III, négativité des récepteurs hormonaux) (Lakhani 1998)
- Les atteintes multiples chez une seule personne (en particulier cancer du sein et de l'ovaire)
- Les caractéristiques de la famille (localisation anatomique des cancers, sein, trompe, ovaire, pancréas pour BRCA2), l'âge d'apparition
- Le degré de parenté, la branche d'affiliation
- Le nombre de sujets atteints et non atteints
- L'origine ethno-géographique (population juive ashkénaze, islandaise, canadienne, française)

Il est recommandé que les indications de tests de génétique constitutionnelle soient portées par des médecins oeuvrant dans des équipes spécialisées (accord d'experts).

**d. Modalités de dépistage chez une femme asymptomatique à haut risque génétique
Femme porteuse d'une mutation BRCA1 ou BRCA2**

Examen clinique

Un examen clinique médical tous les 6 mois à partir de 25 ans est recommandé. L'âge exact de début du dépistage est arbitraire car il ne repose pas sur des données d'études cliniques de dépistage, mais sur des données d'incidence (Antoniou 2003, tableau 1). L'âge d'apparition du premier cancer dans la famille peut ainsi être pris en compte. L'autopalpation a une faible sensibilité et spécificité.

Mammographie

Une mammographie annuelle systématique est indiquée à partir de 30 ans (accord d'experts) (Burke 1997, Robson 2004). Cet examen peut être indiqué de façon plus précoce en cas d'anomalie ou de contexte clinique le justifiant. La mammographie de dépistage doit être confiée à une équipe spécialisée.

La mammographie numérisée permet d'obtenir une image de bonne définition et une réduction modérée de la dose d'exposition au rayon X (Hermann 2002). Une étude récente 2005, multicentrique, DMIST (Digital Mammographic Imaging Screening Trial) (Pisano 2005) (niveau 1) a comparé les deux techniques, numérique et analogique, chez 49 528 patientes. Les résultats ont montré une qualité équivalente pour les deux techniques après 50 ans en dehors de tout autre critère. L'étude a identifié trois sous-groupes avec une différence significative **en faveur du numérique : les femmes de moins de 50 ans, les patientes avec une forte densité mammaire quel que soit leur âge, et les patientes en périménopause**. Les femmes avec mutation génétique répondent le plus souvent à ces critères (femmes jeunes et seins denses) et peuvent à ce titre bénéficier de la technologie numérique pour leur dépistage mammographique.

Deux incidences (face et oblique externe) doivent être réalisées et une double lecture est recommandée.

Une lésion radiologique codifiée BIRADS 3 (ACR 3) doit faire indiquer une biopsie, en raison de la prévalence élevée du cancer du sein dans cette population, de l'aspect trompeur de certaines lésions (image ronde, régulière, pseudokystique), (Tilanus-Linthorst 2002, Lakhani 1998) et de la croissance rapide des cancers du sein chez les femmes avec mutations BRCA1 (cancer invasif peu différencié, grade 3, RH-). Les circonstances mammographiques de découverte des cancers sous forme de microcalcifications sont moins fréquentes, mais existent, en particulier en cas de mutation BRCA2, et justifient à ce titre le dépistage par mammographie (Armes 2002, Sun 1996, Claus 2005) (niveau 2).

Les effets délétères potentiels des radiations ionisantes induits par la mammographie chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA 1/2 (diminution de la capacité de réparation de lésion de l'ADN *in vitro*) (Venkitaraman 2002) restent controversés. Une publication récente suggère que des radiographies pratiquées tôt (avant 20 ans, RR = 4.64 ou avant 40 ans, RR = 1.97) seraient susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein chez des femmes mutées (Andrieu 2006) (niveau 3). Cette observation est en accord avec les données de la radiosensibilité mammaire entre 0 et 30 ans (Tristan 1998) (niveau 3) et un risque quasi nul pour les femmes de plus de 30 ans (Law 1997) (niveau 3). Néanmoins, une étude cas contrôle récente 2006, multicentrique (Narod 2006) (niveau 2) a comparé deux groupes avec mutation BRCA1/2 de 1 600 femmes chacun, avec cancer du sein et un groupe comparable, indemne de cancer du sein. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Ainsi pour les patientes avec mutation génétique, la mammographie est proposée à partir de 30 ans de façon annuelle, avec une technologie numérique en cas de seins denses et complétée par d'autres techniques d'imagerie.

Echographie

La pratique de l'échographie mammaire est systématique chez les femmes jeunes porteuses d'une mutation ou avec les seins denses (accord d'experts). L'échographie mammaire améliore la sensibilité du dépistage en cas de seins denses dans la population générale (Leconte 2003, Kolb 1998) (niveau 2). Dans la population des femmes à haut risque, 3 études prospectives ont montré l'intérêt de l'échographie en complément de la mammographie avec une sensibilité de 13 % à 40 % (Khul 2005, Warner 2004, Podo 2002)

(niveau 2, 1 et 3). Les limites de l'échographie mammaire sont le taux de faux positifs (2,4 %) (Kolb 2002) (niveau 2) à l'origine de biopsies inutiles (3,6 %) ainsi que le caractère opérateur dépendant (Gordon 2002) (niveau 2). Les avantages de l'échographie sont le faible coût de l'examen, l'absence d'irradiation, le caractère complémentaire de la mammographie en particulier pour les seins denses de la femme jeune. L'échographie permet de guider des prélèvements. Nous rappellerons également l'intérêt de l'échographie après IRM (La trenta 2003) (niveau 2). Sur le plan diagnostique, il est important de connaître les formes trompeuses (Tilanus-Linthorst 2000a) des cancers du sein chez les femmes avec mutation génétique : tumeurs avec contours réguliers, pseudo kystique (cancer médullaire, cancer très indifférencié).

En cas de mutation prédisposante BRCA1/2, l'échographie mammaire est proposée avec l'examen clinique, annuellement à partir de 25 ans, jusqu'à 30 ans. Après 30 ans, l'échographie mammaire est proposée systématiquement annuellement (associée à l'examen clinique la mammographie et l'IRM (cf. infra).

IRM

Actuellement, l'IRM mammaire n'est pas un examen de dépistage pour la population générale, mais il trouve une place essentielle dans l'exploration par imagerie des femmes à risque. Depuis 2000, 8 essais (annexe 2) portant sur le risque familial ont été publiés, dont 7 sur 8 étaient prospectifs (Kuhl 2005, Kriege 2004, Warner 2004, Leach 2005, Podo 2002, Tilanus-Linthorst 2000a, Morris 2003, Lehman 2005) (niveau 2). Dans ces études, la sensibilité de l'IRM est de 71 % à 100 %, alors que celle de la mammographie est dans cette population à haut risque familial de 13 % à 40 %. La spécificité des deux examens est comparable (81-95 % pour l'IRM vs 93-98 % pour la mammographie). Dans toutes les études, la différence de sensibilité entre l'IRM et la mammographie persiste après le premier tour de dépistage. La forte densité mammaire liée à l'âge jeune des femmes dépistées dans le cadre des prédispositions génétiques explique la faible sensibilité de la mammographie. A partir de ces résultats, dès l'année 2002, le dépistage IRM des femmes à haut risque était envisagé. Actuellement la pratique de l'IRM mammaire, technique non irradiante, est recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 sur la base d'une IRM en complément et non en remplacement de la mammographie. On peut noter qu'il n'existe pas d'étude prospective confirmant le bénéfice de la surveillance par IRM sur la réduction de mortalité pour les femmes avec mutation. Les cancers du sein diagnostiqués dans les groupes de femmes à très haut risque bénéficiant d'une IRM en dépistage sont de meilleur pronostic : petites tumeurs T1 N0 (81 % vs 46 %) et envahissement ganglionnaire moindre (N+ ; 42 vs 19 %) (Tilanus-Linthorst 2000). En raison de la croissance rapide de ces cancers, une rythmicité annuelle est préconisée. L'IRM doit être réalisée idéalement entre le 3^{ème} et 14^{ème} jour du cycle (Delille 2005) chez la femme non ménopausée pour limiter les faux positifs. Cependant, les modalités optimales de son utilisation restent à déterminer ainsi que son rapport coût/efficacité. L'interprétation de l'examen IRM nécessite une confrontation aux données de la mammographie et de l'échographie, c'est pourquoi l'option actuelle est plutôt de conseiller la réalisation des examens morphologiques de façon groupée. Le compte-rendu IRM doit faire appel au lexique d'interprétation BI RADS, cette utilisation doit améliorer la rigueur des comptes-rendus par la standardisation des descriptifs utilisés (Ikeda 2001). L'âge de début proposé est de 30 ans. Si de nombreuses études ont souligné l'intérêt diagnostique de l'IRM pour le dépistage des femmes à très haut risque, il faut souligner le taux de rappel moyen de 10 %, le taux de faux positif significatif, le coût élevé de cet examen et des examens complémentaires générés ainsi que les difficultés d'accessibilité. Pour limiter ces inconvénients inhérents à la technique, l'examen doit être conduit par une équipe spécialisée. Comme pour la mammographie, l'IRM pourrait bénéficier en cas de positivité d'une double lecture ou d'une discussion en staff multidisciplinaire traitant des femmes à risque (dans l'étude MARIBS 21 % des cancers sont détectés par le second lecteur). Il est essentiel en cas d'IRM positive de réaliser des biopsies écho-guidées ou mammo-guidées du fait de la complexité et du coût actuel des biopsies sous IRM. En cas de détection exclusivement par IRM, la patiente sera orientée vers un centre de biopsie ou de repérage préopératoire sous IRM ou Scanner. Enfin en cas d'une anomalie IRM isolée codifiée ACR 3, un suivi IRM à 4-6 mois sera proposé.

Il est essentiel en cas d'IRM positive d'avoir la possibilité de réaliser des biopsies écho-guidées ou l'accès à un centre de biopsie sous IRM.

Recommandations IRM mammaire chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2

niveau 2, grade B

La pratique de l'IRM mammaire est recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 sur la base :

- Des résultats des études prospectives récentes, montrant un important gain de sensibilité
- De la forte densité mammaire des femmes dépistées dans le cadre des prédispositions génétiques (âge jeune)
- De l'aspect trompeur de certaines lésions détectées par mammographie
- De son caractère non irradiant

Modalités de dépistage chez une femme porteuse d'une mutation de BRCA1/2

accord d'experts

Mesure	Rythmicité	Age de début (ans)
Examen clinique	6 mois	25
Mammographie*	1 an	30
Echographie	1 an	25
IRM	1 an	30

*Mammographie numérique de préférence si âge < 50 ans, péri-ménopause, seins denses (Bi-Rads densité 3-4)

A réaliser dans des centres d'imagerie ou réseaux spécialisés en sénologie

Risque familial élevé non lié à BRCA1 et BRCA2 (accord d'experts)

Dans les situations à haut risque familial sans mutation délétère des gènes BRCA1/2, l'estimation de la probabilité peut s'avérer utile. Lorsque le calcul de probabilité de mutation (modèle de Claus, BRCAPRO ou Manchester) est supérieur à 30 % le même protocole de dépistage que pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 est proposé.

Dans les situations familiales à risque intermédiaire, un examen clinique 2 fois par an et une mammographie annuelle à partir de 40 ans ou 5 ans avant l'âge du premier cancer dans la famille sont proposés.

L'échographie est indiquée en complément de l'examen mammographique. Dans les situations à risque intermédiaire ou faible, l'apport exact de l'IRM dans ces situations n'est pas déterminé et n'est donc pas retenu en dehors de protocole d'évaluation.

e. Indication de chirurgie prophylactique chez les femmes à haut risque génétique

Mastectomie préventive

Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique (MBP) constitue une mesure très efficace de protection du risque de cancer du sein (90-95 %) (Rebbeck 2004, Meijers-Heijboer 2000, Klijn 2004). Elle fait partie des **options de prise en charge** devant être discutées avec les femmes porteuses de mutations délétères (**accord d'experts**). **Ces avantages (réduction du risque) et ces inconvénients (physique et psychologique, risque résiduel) doivent être décrits avec précision, pour que la personne puisse mener une réflexion éclairée.** Ceux-ci doivent être discutés en fonction de l'âge de la réalisation. L'autre option de prise en charge consiste en la mise en place des mesures de dépistage précédemment définies. Aux Etats-Unis, la prescription du tamoxifène et du raloxifène peut être faite chez les patientes à haut risque en prévention. En France, aucune prévention médicale n'est admise par les autorités de santé, en dehors d'essais cliniques.

La MBP constitue une prévention efficace qui doit être mise en balance avec les données de qualité de vie (Metcalf 2004, Eisinger 2004). La notion de décision médicale partagée est ici fondamentale. Si le nombre

d'intervention reste faible sur le territoire national (moins de 10 % dans la population de la cohorte française "GENEPSO", C Noguès, communication personnelle), le nombre de patientes prises en charge pour une mutation augmente régulièrement (environ 500 diagnostics rendus en 2003, 1 000 en 2004 et 1 200 en 2005, chiffres rapport d'activité oncogénétique) (INCa 2006).

La MBP peut donc être envisagée, en fonction de la demande de la patiente ayant reçu une information éclairée. C'est cette demande qui constitue le paramètre le plus informatif de l'acceptabilité et de la satisfaction de cette mesure préventive (Metcalfe 2005a). L'histoire familiale est souvent un élément déterminant de la demande (Metcalfe 2005a).

Il s'agit donc d'éclairer la réflexion de la patiente par l'information donnée par une équipe multidisciplinaire incluant un chirurgien ayant une expérience de chirurgie plastique, un psychologue, un oncologue médical, un gynécologue médical et l'oncogénéticien.

L'information doit comprendre :

L'efficacité en termes de réduction du risque (90-95 %) (Klijn 2004, Meijers-Heijboer 2000, Metcalfe 2004a)

- L'impact sur l'image corporelle
- La sexualité
- La morbidité de la chirurgie (rançon cicatricielle, risque de rejet de prothèse, aspect fonctionnel de sensibilité, de mobilité...)
- La prise en compte de la morphologie de la patiente (qui peut parfois jouer un rôle déterminant dans la décision chirurgicale)

Une consultation avec un psychologue est recommandée lors de la réflexion. Une consultation avec le conjoint est vivement souhaitable. Un délai de réflexion de plusieurs mois est nécessaire pour que l'information et le cheminement de la patiente soient aboutis. Un bilan préopératoire d'imagerie se basant sur les examens les plus performants est systématique. En effet, la découverte d'un cancer réoriente la technique chirurgicale vers un geste associant « staging » et traitement.

Le geste chirurgical préconisé est la mastectomie totale avec ablation de la plaque aréolomamelonnaire et conservation de l'étui cutané. Lorsque les conditions anatomiques du sein le permettent, la plaque aréolomamelonnaire peut être préservée ; cependant, les avantages (esthétiques certains) (Metcalfe 2005b) et les inconvénients (risque de cancer sur glande résiduelle) (Kasprzak 2005) doivent être précisés à la patiente.

Une reconstruction immédiate est habituellement recommandée pour des raisons techniques et psychologiques. La décision d'une chirurgie de reconstruction différée peut être liée à des facteurs psychologiques (temps de « deuil ») et à la nécessité ou non d'une radiothérapie en cas de découverte d'une lésion tumorale infiltrante sur la pièce opératoire qui aurait échappé à l'imagerie préopératoire.

Toute décision de mastectomie prophylactique doit être discutée et validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, incluant nécessairement un avis oncogénétique. Les mastectomies prophylactiques ne peuvent être réalisées que par des chirurgiens spécialisés en sénologie et maîtrisant les techniques d'exérèse et de reconstruction.

Prophylaxie chirurgicale ovarienne et tubaire

Une annexectomie bilatérale est recommandée après l'âge de 40 ans et accomplissement des projets de grossesse chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 ou d'un risque de cancer ovarien familial très probable.

<u>L'annexectomie bilatérale est l'action médicale la plus importante chez les femmes mutées</u>	grade A
Diminuant le RR de cancer ovarien (de 85-96 %)	niveau 2
Diminuant le RR de cancer du sein (de 43-64 %)	niveau 2
Apportant un bénéfice en survie globale	niveau 3

La réduction du risque du cancer ovarien et du péritoine est de l'ordre de 85 à 96 % (Finch 2006, Rebbeck 2004) (niveau 2).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation précise sur l'âge de l'ovariectomie en fonction du type de mutation ou de l'histoire familiale. Cependant, le risque de cancer ovarien est plus faible et plus tardif en cas de mutation du gène BRCA2 (Antoniou 2003). Cet élément peut donc faire conseiller le geste d'annexectomie de façon plus tardive (45 ans) et ce d'autant plus qu'il n'existe pas de notion de cancer ovarien dans l'histoire familiale (Simchoni 2006). Les éléments ci-après sont à prendre en compte pour moduler l'âge de l'annexectomie bilatérale.

Age de l'annexectomie bilatérale

L'incidence du cancer ovarien augmente significativement à partir de 40 ans pour BRCA1 **niveau 2, grade B** et 45-50 ans pour BRCA2

Le moment de l'intervention doit aussi intégrer :

- Le contexte individuel
- L'histoire familiale (antécédent de cancer ovarien)
- Le projet de grossesses

Malgré l'existence de région des deux gènes où les mutations paraissent conférer un sur-risque ovarien (cluster ovarien), celle-ci ne peut être prise en compte pour la décision en l'absence de données complémentaires plus précises.

En dehors des mutations BRCA1/2 authentifiées, la notion de risque ovarien familial se définit soit comme une histoire familiale de cancer ovarien, soit comme une probabilité de mutation BRCA1 très élevée en l'absence d'antécédent ovarien. L'indication d'un geste d'annexectomie prophylactique doit être discutée au cas par cas en RCP.

Dans certains cas rares, une annexectomie prophylactique peut être discutée avant l'âge de 40 ans (exemple : hystérectomie pour pathologie utérine...).

Tout geste prophylactique mammaire ou ovarien doit aboutir à l'examen anatomopathologique précis de la pièce de l'exérèse.

Hystérectomie

Certains facteurs peuvent être pris en considération pour mesurer la balance bénéfice/risque d'une hystérectomie associée à l'annexectomie prophylactique : l'impact sur le traitement substitutif, le risque de cancer de l'endomètre et du col utérin, l'impact sur un éventuel traitement par tamoxifène. Ainsi, la nécessité d'un traitement par tamoxifène (en cas de traitement hormonal d'un cancer pré-ménopausique est un argument pour l'hystérectomie. L'hystérectomie permet l'administration d'estrogènes seuls en traitement supplétif de la ménopause, ce qui évite l'utilisation de progestatifs associés qui augmentent le risque de cancer du sein par rapport aux estrogènes seuls dans les études WHI (Chlebowski 2003) (niveau 1) et Million Women study (Beral 2003) (niveau 1). Enfin, le risque de cancer de l'endomètre et du col lié à BRCA1/2 est toujours discuté (Lavie et al. 2000, Beiner 2006) (niveau 3). Cependant, l'hystérectomie alourdit considérablement le geste chirurgical et la morbidité de la prise en charge. Ici encore, l'indication chirurgicale ne peut être posée qu'après une information complète des risques et bénéfices attendus avec la patiente, dans le cadre d'une décision médicale partagée.

f. Autres mesures de prévention chez la femme porteuse d'une mutation BRCA1/2

L'annexectomie bilatérale en pré-ménopause réduit le risque de cancer du sein d'environ 50 % (figure 1, pour revue : Pujol 2004, Noruzinia 2005) (niveau 2).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations pour une prévention médicale de cancer du sein chez la femme à haut risque familial. Les traitements par SERM (tamoxifène et raloxifène) ont montré leur efficacité en terme de réduction d'incidence chez les femmes à haut risque familial (Cuzick 2003, Jordan 2006). Cependant, la balance bénéfices/risques (risques thromboemboliques) n'est pas clairement évaluée, en particulier chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. Les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude. La prescription d'un traitement anti-hormonal à visée préventive ne peut se faire en France que dans le cadre d'un protocole évaluatif.

g. Facteurs modificateurs du risque chez une femme ayant une prédisposition familiale

Contraception orale

La contraception orale oestro-progestative chez une femme porteuse d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 diminuerait le risque de cancer ovarien, mais pourrait augmenter le risque de cancer du sein (Narod 2002, pour revue Pujol 2004) (niveau 3). La contraception orale n'est pas formellement contre-indiquée, mais son utilisation nécessite une information sur les risques et les bénéfices potentiels. Les autres moyens contraceptifs paraissent devoir être discutés.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause

Les études concernant le sur-risque lié au traitement hormonal substitutif chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 sont rares et ne permettent pas de conclure à une absence de majoration du risque (Noruzinia 2005, Rebbeck 2005) (niveau 3). En cas d'annexectomie prophylactique en pré-ménopause, la prescription d'un traitement hormonal substitutif jusqu'à 50 ans ne paraît pas modifier la réduction du risque de cancer du sein (Rebbeck 2005 b) (niveau 3). Cependant, ces observations sont faites sur de petits groupes de patientes. La mauvaise tolérance de la castration chez les femmes jeunes et la surmorbidity de la carence oestrogénique à long terme (Rocca 2006) sont à prendre en compte. La prescription de traitement hormonal chez la femme à haut risque familial doit rester individualisée et nécessite une discussion poussée avec la patiente sur la balance bénéfices/risques.

Les données disponibles sur l'effet d'un THM ou d'une CO sur le risque de cancer du sein chez les femmes ayant une mutation ne permettent pas de conclure à leur innocuité.

accord d'experts

Comme dans la population générale, une information détaillée sur la balance bénéfices/risques est indispensable :

En pratique, un THM sera essentiellement discuté en cas d'annexectomie prophylactique en préménopause avec retentissement important sur la qualité de vie

accord d'experts

En préménopause, le THM ne semble pas réduire l'effet protecteur mammaire de l'annexectomie bilatérale

niveau 3 grade C

h. Particularités de prise en charge chez une femme ayant eu un premier cancer

Deux situations peuvent être distinguées : le diagnostic d'un cancer du sein précoce chez une femme ayant une mutation de BRCA1/2 connue, le diagnostic d'une mutation BRCA1/2 chez une femme ayant un antécédent de premier cancer du sein.

Dans le cadre d'un cancer du sein diagnostiqué chez une femme mutée une imagerie mammaire préopératoire incluant une IRM est recommandée (accord d'experts).

Deux options de chirurgie mammaire sont à discuter :

- Un traitement conservateur pour lequel les études récentes montrent qu'il n'augmente pas le risque de récurrence locale à 10 ans (Kirova 2005), en particulier s'il y a eu ovariectomie (Pierce 2006) (niveau 2)
- Un geste de mastectomie bilatérale, en raison du risque de second cancer du sein ipsi et controlatéral estimé à 50 % environ, soit 2 à 3 % par an à l'âge de 45 ans, (Antoniou 2003) (niveau 2)
- La réalité de la décision médicale partagée et la proposition émise dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire statuant en RCP sont alors indispensables

Notons la possibilité de reconstruction bilatérale pouvant mieux préserver la symétrie mammaire en cas d'indication d'une mastectomie totale sur le sein atteint. **L'existence de facteurs de mauvais pronostic constitue une situation où les mastectomies prophylactiques ne sont pas recommandées.** Le poids pronostique des facteurs s'efface avec le temps et l'indication d'une éventuelle mastectomie prophylactique devra être rediscutée après un délai de 4 à 5 ans.

Si la patiente est porteuse d'un cancer du sein et qu'il existe une histoire familiale évocatrice d'une prédisposition génétique sans mutation familiale identifiée, il n'est en général pas possible d'aboutir à un résultat génétique avant un délai de plusieurs mois. La priorité est donc au traitement du cancer actuel. Le traitement conservateur associant une tumorectomie suivie d'une irradiation n'expose pas plus à un risque de récurrence locale que chez une femme non mutée si une castration est associée en préménopause (Pierce 2006). La réalisation d'une irradiation sur la paroi que ce soit après traitement conservateur ou en cas de mammectomie va compliquer les gestes de reconstruction éventuels. En fonction du niveau de risque familial et de la demande de la patiente une autre option possible reste de réaliser une mammectomie du sein malade et de faire secondairement une reconstruction secondaire avec mammectomie prophylactique controlatérale.

Un temps ou deux temps ? La décision d'une intervention en deux temps permet de différencier le geste thérapeutique du geste préventif, et d'éviter une radiothérapie de paroi après mise en place d'une prothèse qui peut grever le résultat esthétique. Une mastectomie bilatérale d'emblée peut aussi être considérée si une irradiation de paroi n'est pas nécessaire, mais l'indication de celle-ci peut dépendre des constatations chirurgicales. Par ailleurs, l'établissement du pronostic (N définitif, c-erb-B2) qui peut influencer sur l'option préventive n'est également pas disponible si cette dernière option est retenue.

Annexectomie bilatérale : Le problème posé par l'annexectomie bilatérale en cas de découverte de cancer du sein doit faire l'objet d'une réflexion avec la personne et l'équipe multidisciplinaire. Notons que l'annexectomie peut revêtir un triple aspect :

- Une hormonothérapie adjuvante lorsque la femme n'est pas ménopausée et que les RE sont positifs ; l'obtention du statut des RE par une biopsie est donc nécessaire à l'évaluation de l'aspect adjuvant de la suppression ovarienne en préménopause
- Une prévention ovarienne
- Une prévention mammaire en préménopause

L'annexectomie est recommandée après l'âge de 40 ans ou dès 35 ans lorsque les récepteurs des œstrogènes sont positifs, en l'absence de projet de grossesse et dans le cadre d'une décision médicale partagée. Il n'y a pas d'argument pour indiquer ce geste avant 35 ans et en cas de RE négatifs. Dans les situations intermédiaires (moins de 35 ans RE+, 35-40 ans RE-), la suppression ovarienne chirurgicale peut être discutée en RCP en tenant compte de la demande de la femme, du projet de grossesse, du risque ovarien familial, du type de mutation et des facteurs de pronostic.

La question de la réalisation de l'annexectomie dans le même temps que le geste mammaire doit également être discutée avec la patiente et l'équipe multidisciplinaire. En effet, si l'acceptabilité de l'intervention en un temps peut être meilleure, celle-ci peut poser des problèmes techniques, une surmorbidity opératoire et psychologique.

Traitement adjuvant : Chez une femme atteinte d'un cancer du sein dans un contexte de mutation BRCA1 ou BRCA2, il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature pour recommander une attitude thérapeutique adjuvante spécifique (accord d'experts).

Dans le cadre d'une mutation BRCA1/2 diagnostiquée chez une femme ayant un antécédent de premier cancer du sein

Le diagnostic de mutation délétère doit amener à proposer un geste d'annexectomie dans des conditions similaires à celles de la femme indemne. Notons qu'en préménopause, ce traitement pourra constituer une prévention mammaire du risque de second cancer et prolonger une éventuelle hormonothérapie adjuvante si l'antécédent de cancer est RE+.

La possibilité d'une mastectomie préventive bilatérale est aussi à évoquer comme chez les femmes indemnes. Les facteurs de mauvais pronostic et/ou une espérance de vie limitée sont à prendre en compte.

II.2. Une forte densité mammaire

Ce chapitre a fait l'objet d'une analyse complète de la littérature et d'une réflexion approfondie. La forte densité mammaire est un facteur de risque indépendant indiscutable (Wolfe 1976, Boyd 2007). Il s'agit aussi d'un facteur diminuant la sensibilité et la spécificité de la mammographie. Pour ces raisons, le groupe de St Paul avait souhaité incorporer ces éléments pour gérer au mieux le risque de ces femmes en tenant compte de ce paramètre tel qu'il a été introduit dans l'actualisation 2007 des recommandations américaines (NCCN). Malgré ces éléments, il n'a pas été possible de proposer une prise en charge consensuelle des femmes avec seins denses comme seul facteur de risque eu égard au désaccord exprimé par la SFSPM. Néanmoins, le groupe a souhaité conserver la recommandation d'outils de dépistage adaptés à la densité mammaire des femmes ayant des mutations BRCA1 ou BRCA2.

II.3. Lésions histologiques bénignes à risque de cancer du sein

L'évaluation des risques de cancers invasifs à partir de lésions bénignes du sein a été effectuée dans la littérature selon deux principaux types de méthodologie :

Des cohortes de suivi de patientes ayant eu un diagnostic histologique de lésions bénignes à partir desquelles la fréquence des cancers apparus ultérieurement est comparée pour chacun des sous-types lésionnels (Hartmann 2005, Webb 2002).

Des études de biologie moléculaire avec microdissection permettant de retrouver une filiation génomique entre les sous-catégories de lésions bénignes et les cancers invasifs (Webb 2002, Li 2006, Arpino 2005, Shaaban 2002, Vogel 2004) (niveau 2).

L'étude d'Arpino fait en ce sens une revue de la littérature (Arpino 2005) (niveau 2) des différents niveaux de connaissance sur le caractère prénéoplasique des lésions bénignes proliférantes.

Les lésions bénignes du sein sont en elles-mêmes souvent considérées comme un facteur de risque de cancer du sein. En effet, des études anciennes (Jensen 1993) basées sur des analyses rétrospectives ont permis de séparer les lésions bénignes en : non proliférantes, proliférantes avec et sans atypies. Seules certaines lésions proliférantes (cicatrices radiaires, papillomes multiples) et les lésions présentant des atypies sont considérées comme ayant un RR supérieur à 2, alors qu'en fréquence elles sont les plus rares (2-5 %). Les lésions proliférantes représentent un quart à un tiers des biopsies pour lésions bénignes, seules 5-10 % présentent des atypies. Ainsi moins de 5 % des patientes ayant des lésions non proliférantes présenteront un cancer dans les 25 ans, cette fréquence pourra être de 40 % pour les patientes ayant des lésions avec atypies et une histoire familiale de cancer du sein (Webb 2002) (niveau 2).

Cependant si l'on se réfère à la classification histologique de ces lésions, toutes n'ont pas le même niveau de risque relatif (RR). Nous avons au préalable fixé le seuil de risque sur lequel portent les recommandations aux lésions associées à un RR supérieur à 2. L'association à l'âge, d'une histoire familiale de cancer du sein, majore significativement le risque à la fois des lésions d'hyperplasie simple comme des lésions atypiques. Ainsi, une lésion HCS (Proliférante sans atypie) pourra avoir un risque relatif de 1.96 entre 25-29 ans, dans un

contexte d'histoire familiale, de 1.2 entre 45-50 ans soit un niveau de risque équivalent à la population standard (Webb 2002).

C'est la raison pour laquelle le modèle de Gail a été développé (Vogel 2004). Celui-ci inclut : âge, âge des premières règles, du premier enfant, le nombre de biopsies effectuées, la présence d'atypies cellulaires et le nombre de parents du premier degré ayant un cancer du sein. La présence d'atypies double le risque de cancer invasif quel que soit le niveau du modèle (Vogel 2004, Colditz 1993, Colditz 1996, Dupont 1993, Friedenreich 2000, Hartmann 2005, Li 2006, Wang 2004).

Recommandations

Entités Histologiques comportant un RR inférieur à 2

Les lésions histologiques suivantes (RR < 2) ne font pas indiquer une prise en charge spécifique en dehors d'une discordance radio-histo-clinique **accord d'experts**

- Hyperplasie canalaire simple
- Fibroadénose, fibroadénome
- Métaplasie cylindro-cubique simple

Entités Histologiques comportant un RR supérieur à 2

Les lésions histologiques suivantes évaluées sur pièce opératoire (RR ≥ 2) justifient une surveillance radio-clinique spécifique **accord d'experts**

- Atypie plane et hyperplasie canalaire atypique (DIN1a/b)
- Hyperplasie lobulaire atypique, néoplasie lobulaire (LIN1/2 et LIN3)
- Papillome, cicatrice radiaire

Ces lésions bénignes à risque représentent rarement des entités histologiques pures, elles sont très souvent associées. Cependant pour en dresser les principales caractéristiques, celles-ci seront décrites séparément.

Hyperplasie canalaire atypique (HCA) et néoplasie intraépithéliale canalaire (DIN)

Définition histologique

Les hyperplasies canalaire atypiques (HCA) ont fait couler beaucoup d'encre. Découvertes au contact des cancers invasifs, elles ont fait ensuite l'objet d'études épidémiologiques pour évaluer leur niveau de risque. Malheureusement le niveau de reproductibilité de cette lésion y compris par des experts est très faible, en dépit de plusieurs essais de meilleure définition. Cette définition est basée sur l'architecture cribriforme le plus souvent et la taille : moins de 2-3 mm, jusqu'à 4 mm pour des atypies apocrines au sein d'un papillome.

Il s'agit d'une définition histologique par défaut de carcinome intracanalair (CIC) de bas grade extrêmement limité en taille. En conséquence : ce diagnostic sur micro ou macrobiopsie peut sous-estimer une authentique lésion de carcinome intracanalair adjacent. Actuellement l'immunohistochimie, par la mesure de l'expression de la cytokératine 5/6, permet de les distinguer des hyperplasies canalaire simples. Cette précaution permet de ne pas augmenter leur fréquence par défaut ou dans le doute.

A ces lésions d'HCA on doit adjoindre les hyperplasies canalaire atypique de type plane correspondant au Clinging carcinoma de Azzopardi. Ces lésions atypiques présentent des images de métaplasie cylindro cubiques, et peuvent être associées à un CIC cribriforme ou invasif tubuleux. En microdissection, 77 % présentent des altérations à type de perte d'hétérozygotie (LOH). Par contre leur taux de récurrence est très bas. Une seule sur 19 ans de suivi est décrite sur 25 cas (Eusebi 2001) et aucune dans le groupe de l'EORTC (5 ans de recul seulement). Par conséquent l'intérêt de cette entité réside dans la possibilité qu'elle soit sentinelle d'un CIC de bas grade ou d'adénocarcinomes tubuleux voire d'une HCA. Notion qui explique les précautions apportées dans leur prise en charge thérapeutique après un diagnostic sur microbiopsie. (Dabbs 2006, Eusebi 2001, Koerner 2001, Moinfar 2000, O'Malley 2006, Schnitt 2003a, Simpson 2005) (niveau 2).

Moyen diagnostique

Ces deux types lésionnels sont le plus souvent diagnostiqués de manière fortuite sur une exérèse mammaire, mais surtout sur micro/macrobiopsie (MB) pour microcalcifications. Dans la mesure où elles ont un fort potentiel de lésions associées, la prise en charge thérapeutique nécessite une importante concertation pluridisciplinaire. Elles seront classées en B3 et nécessitent le plus souvent une exérèse chirurgicale. L'immunohistochimie des cytokératines de haut poids moléculaire pour la mise en évidence des cellules basales améliore la reproductibilité diagnostique (O'Malley 2006).

Classification en DIN (Ductal intraepithelial neoplasia)

Comme pour beaucoup de classifications histologiques, la connaissance des types d'altérations génomiques d'une lésion peuvent faire évoluer la classification (Bratthauer 2004, Tavassoli 2000, Tavassoli 2001). D'autres au contraire, argumentant le continuum lésionnel génomique et la notion d'extension (<2mm) défendent le concept de néoplasie intracanalair (Ductal intra epithelial neoplasia ou DIN). Dans ce cadre les HCA de type planes représentent la première étape (DIN1 a), l'HCA cribriforme la seconde (DIN1b) et le carcinome intracanalair de grade 1 la troisième (DIN1c). Les carcinomes intracanaux de grades 2 et 3 représentent successivement les DIN2 et DIN3. En l'absence de consensus total les deux terminologies coexistent (Van de Vijver 2003).

Prise en charge thérapeutique

Diagnostiqué sur MB, ce type de lésion doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire (anatomo/radio/chirurgicale), prenant en compte les antécédents personnels et familiaux. Compte tenu de la définition, le nombre de foyers présentant une HCA sont à prendre en compte pour mieux prédire d'éventuelles lésions associées. Lorsqu'un nombre minimal de 12 prélèvements est donné à examiner, pour deux foyers ou moins aucune lésion plus grave n'a été retrouvée. Par contre pour plus de quatre foyers un CIC ou un carcinome invasif a été retrouvé dans 80 % des cas (Ely 2001). A noter également qu'une architecture micropapillaire sur une HCA est plus fréquemment associée aux CIC (niveau 4). Le traitement hormonal substitutif ne devrait plus être prescrit (Biglia 2004) (niveau 3) après un diagnostic de lésion histologique à risque, dans la mesure où il augmente l'incidence de ces lésions (Gayet 2003) (niveau 4), et leur forte réceptivité hormonale.

Hyperplasie lobulaire atypique carcinome lobulaire *in situ*, néoplasie lobulaire

Classification histologique et pronostique

Comme précédemment deux types de classification coexistent, alors qu'ici aucune donnée génomique ne permet de les distinguer puisque le point commun majeur de ces lésions est la perte d'expression de la E-cadherine. L'hyperplasie lobulaire atypique (HLA) correspond à la classification (OMS 2002) néoplasie lobulaire 1 et 2 (LIN1/LIN2), alors que le carcinome lobulaire *in situ* correspond au LIN3. Cependant le profil génomique de ces trois stades est similaire.

Il s'agit d'une prolifération au sein de l'unité ductulo-lobulaire de cellules de petites tailles, non cohésives, pour lesquelles il est proposé dès 1978 (Haagensen 1978) déjà le terme de néoplasie lobulaire (Type A ou B).

Selon les différents stades, on observe les aspects morphologiques suivants :

- LIN1 (HLA) : comblement cellulaire partiel sans distension (fréquence 10 %)
- LIN2 (HLA /CLIS) : comblement et distension sans confluence (fréquence 80 %)
- LIN3 (CLIS) : comblement, distension, confluence, atypies, cellules en « bague à chatons », nécrose centrale, calcifications (fréquence 10 %)

L'aspect pléomorphe observé surtout dans le LIN3 pourrait être un critère plus péjoratif.

Les études épidémiologiques démontrent une augmentation de fréquence des néoplasies lobulaires plus importantes que celle des CIC. Son incidence est passée de 1.2 à 2.8 pour 100 000 femmes ces 25 dernières années. Le risque de carcinome invasif est de 14 % pour les LIN1 mais dans 89 % des cas en carcinome canalaire. Le risque des LIN3 est de 23 % mais plutôt en carcinome lobulaire infiltrant. Si classiquement le risque était considéré autant homo que controlatéral, des études plus récentes (Page 2003, Fisher 2004) (niveau 2) montrent cependant un ratio de 3 pour 1 pour la transformation invasive homolatérale. Cette transformation semble être d'autre part plutôt de type lobulaire que canalaire. Par contre le LIN3 a été

longtemps confondu avec un CIC, il est maintenant mieux individualisé en raison de l'absence d'expression de la cadhérine E. Le LIN3 peut présenter des microcalcifications de « type comédocarcinome » expliquant qu'il soit détecté plus fréquemment par dépistage. Devant la présence d'une prolifération de cellules rondes peu cohésives, la perte d'expression de la E-cadherine permet de confirmer le diagnostic.

Si l'on sépare les HLA (LIN1/2) du CLIS (LIN3), le RR de cancer invasif serait de 4-5 pour le premier et de 8-10 pour le second.

Le RR des HLA serait cependant plus important que celui des HCA (RR respectivement de 4.55 et 2.03) (Page 2003) (niveau 2).

Caractérisée par une multifocalité et bilatéralité dans 30 % des cas, la néoplasie lobulaire doit cependant être considérée aujourd'hui non seulement comme un marqueur de risque, mais surtout comme un précurseur d'une lésion invasive homolatérale (Page 2003, Lakhani 2006) (niveau 4).

Moyen diagnostique

Longtemps considérée comme une lésion muette et indolente, son augmentation de fréquence pourrait être liée au dépistage, mais aussi à une meilleure connaissance de l'entité.

Elle est le plus souvent de découverte fortuite sur MB pour microcalcifications de fibroadénose ou autre lésion bénigne, ou sur des calcifications de type comédo comme pour le LIN3. Ceci revient à dire que l'incidence réelle de cette lésion diversement appréciée de 0.5 % à 3.8 % est difficile à apprécier compte tenu de son absence de spécificité radiologique. Le LIN3 peut être associé à un carcinome lobulaire infiltrant et peut nécessiter, d'effectuer des coupes sériées sur le prélèvement de MB comme sur la pièce d'exérèse.

Sur MB : LIN1/LIN2 doivent être classés en B3 par contre le LIN3 pourra être classé en B4 ou B5.

Attitude thérapeutique

Dépend du type de LIN et du contexte clinique, la confrontation pluridisciplinaire est de mise.

Les séries sont peu importantes, mais les auteurs recommandent une reprise chirurgicale après MB, en sachant que les antécédents familiaux et l'extension des lésions seront également déterminants.

L'extension de LIN1/2 sur les marges d'exérèse conduit à une surveillance d'un marqueur de risque homo et controlatéral.

L'extension du LIN3, en particulier dans sa variété pléiomorphe, aux berges pourrait par contre conduire à une reprise chirurgicale compte tenu du risque plus élevé de cancer invasif homolatéral. Cette attitude fait cependant encore l'objet de débats.

Lésions associant HCA/DIN1 a-b et HLA/CLI/LIN

Dans une importante série rétrospective de 2628 cas de DIN revus à l'AFIP (Tavassoli 2000), il apparaît que les lésions de DIN1 (de a à c) sont plus fréquemment associées aux LIN 1 et 2 (14 %). Par contre les lésions de LIN3 sont plus fréquemment associées (15 % des cas) aux CIC de haut grade. Le risque de cancer invasif est plus important en cas d'association. Dans une série rétrospective de 467 cas de LIN diagnostiqués sur MB, l'association avec une HCA ou DIN1(a,b) a permis de découvrir un authentique carcinome sur pièce opératoire dans 25 % des cas, contre 8.6 % en cas de LIN isolé sur MB (Renshaw 2006) (niveau 4). Une étude cas témoin (Shaaban 2002) (niveau 3) souligne la différence entre le RR des lésions lobulaires et canalaire atypiques ainsi l'HLA aurait un RR de 4.55 et l'HCA de 2.03.

Cicatrice Radiaire

La lésion de cicatrice radiaire (CR) a été également considérée comme un risque indépendant de cancer invasif. Le dépistage pourrait en augmenter la fréquence de détection.

Histologiquement, elle est caractérisée par un centre fibro-élastique autour duquel s'organisent de manière radiale différents types de proliférations allant de l'hyperplasie simple au papillome. Au-delà de 1 cm, cette CR est nommée « lésion sclérosante complexe ».

L'association avec l'adénocarcinome tubuleux a été évoquée, moins retenue actuellement. Cependant bien que la taille moyenne de ces lésions soit plutôt de 4 mm (Fasih 2004, Jacobs 2002, Mokbel 1999, Patterson 2004) (niveau 4), le risque de cancer augmente avec l'âge, le nombre et la taille de la lésion. Pour d'autres au contraire déterminer le caractère indépendant de ce risque est difficile dans la mesure où les lésions atypiques associées sont fréquentes. Cette lésion est plus fréquemment détectée avec les programmes de

dépistage (Doyle 2007). Diagnostiqué sur MB, l'ensemble des auteurs confirme compte tenu du risque de cancer associé la nécessité d'une exérèse chirurgicale.

Attitude thérapeutique

Une exérèse en tissu sain est recommandée afin d'éliminer l'existence d'un cancer. Par la suite, le niveau de surveillance sera fonction du caractère atypique ou non de la lésion dans son ensemble.

Papillomes

Le risque des lésions papillomateuses a été diversement apprécié dans la littérature.

On peut distinguer :

- Les papillomes uniques et macroscopiques généralement de siège central, rétroaréolaires sans hyperplasie. Leur fréquence se situe autour de 10 % des lésions bénignes (OMS 2002)
- Les papillomes périphériques sont plutôt des découvertes histologiques et considérés comme multiples au delà de 5. Ces lésions sont plus fréquentes et assimilées aux hyperplasies épithéliales simples

Une étude de cohorte récente portant sur 9 155 lésions bénignes (Lewis 2006) (niveau 2) permet de mieux en dresser le niveau de risque. Pour cela les lésions ont été classées en quatre principales catégories lésionnelles en fonction de l'existence ou non d'une hyperplasie atypique. Il est par conséquent important de réaliser que les papillomes multiples présentent des atypies fréquentes (MacGrogan 2003) et qu'en ce sens, ces papillomes réalisent un risque très important. Compte tenu de leur volume la plus grande prudence s'impose au cours de leur diagnostic sur MB. Ce qui incite à classer tout papillome macroscopique en B3. Quant aux microscopiques il est fondamental également de bien vérifier l'existence ou non de leur caractère multiple ou atypique. L'immunohistochimie comme précédemment est une aide importante pour le diagnostic du niveau des atypies (CK5/6, CK14) mais également pour le diagnostic différentiel avec un carcinome papillaire (P63, calponin...).

Classification de Lewis et al	Papillome simple unique	Papillome unique avec atypies	Papillomes multiples sans atypies	Papillomes multiples avec atypies
Nb de cas pourcentage	372 (77.5 %)	54 (11.5 %)	41 (8.5 %)	13 (2.7 %)
Risque relatif de cancer	RR=2.04	RR=5.11	RR=3.01	RR=7

Attitude thérapeutique

Le traitement standard de ces lésions est par conséquent leur exérèse complète avec une bonne évaluation du tissu glandulaire de bordure (Page 1996, Ali-Fehmi 2003, MacGrogan 2003, Lewis 2006) (niveau 4). Par la suite, le niveau de surveillance sera fonction du caractère atypique ou non de la lésion dans son ensemble.

Les lésions bénignes à risque seront classées en B3 sur MB pour la majorité d'entre elles, les LIN3 ou CLIS seront classées B4 ou B5.

Une exérèse chirurgicale avec repérage sera indiquée après une confrontation pluridisciplinaire prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque de lésion maligne associée.

Classification des recommandations européennes des microbiopsies (Ellis 2004) (accord d'experts)

Lesion	B2	B3	B4	B5
Metaplasie cylindrocubique	Simple	Atypique DIN1a		
Metaplasie apocrine	Simple	Atypique		
Hyperplasie canalaire	Simple (CK5/6 pos)	Atypique (HCA) DIN1b		
Neoplasie lobulaire		LIN1/LIN2	LIN3	LIN3 pléomorphe
Cicatrice radiaire		Quelles que soient les atypies		

Prise en charge des lésions à risque histologique : recommandations

Diagnostiquées le plus souvent sur macrobiopsie elles doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale, permettant de mieux quantifier le niveau réel de risque pour orienter la surveillance

accord d'experts

Ces lésions sont l'apanage des confrontations anatomo-radio-chirurgicales.

Chaque décision thérapeutique devra être prise en concertation pluridisciplinaire avec la connaissance complète du dossier clinique et radiologique

accord d'experts

Interviennent dans la décision : l'âge, les antécédents personnels et familiaux, les traitements hormonaux, l'extension lésionnelle histologique, des signes d'appel radiologiques, comme les microcalcifications

accord d'experts

Pour augmenter la reproductibilité diagnostique des lésions bénignes à risque, le pathologiste se doit actuellement de se faire aider par une analyse immuno-histochimique complémentaire (CK 5/6,E-Cadherin)

accord d'experts

La surveillance, des femmes avec marqueurs de risques histologiques doit être annuelle à la fois, clinique, mammographique, de préférence numérique en cas de seins denses et par échographie

Toute anomalie nouvelle par rapport aux examens antérieurs sera explorée par prélèvement percutané

accord d'experts

Actuellement, en dehors d'essai, il n'y a pas d'indication à une IRM mammaire en raison des faux positifs

accord d'experts

Les patientes avec risque histologique doivent être sorties du dépistage organisé

accord d'experts

Le traitement hormonal substitutif ne devrait plus être prescrit après un diagnostic de lésion histologique à risque, dans la mesure où il augmente l'incidence de ces lésions et leur forte réceptivité hormonale

accord d'experts

Références

- Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T et al. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 234-9
- American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003 *CA Cancer J Clin.* 2003; 53: 141-169
- American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADSTM). 4rd ed. Reston (VA): American College of Radiology; 2003
- Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.* 2006; 4: 511-22
- Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3361-6
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1117-30
- Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology.* 2002; 34: 309-14
- Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann.Intern.Med.* 2005; 143: 446-57
- Barlow WE. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J N Cl.* 2006; 98: 1204-1214
- Bauer VP, Ditkoff BA, Schnabel F et al. The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy. *Breast J.* 2003; 9: 4-9
- Beiner ME, Finch A, Rosen B et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *Gynecol Oncol.* 2007; 104(1) : 7-10
- Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003; 362: 419-27.
- Biglia N, Defabiani E, Ponzzone R et al. Management of risk of breast carcinoma in postmenopausal women. *Endocr. Relat Cancer.* 2004; 11: 69-83
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356: 227-36
- Bratthauer GL, Tavassoli FA. Assessment of lesions coexisting with various grades of ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch.* 2004; 444: 340-4
- BRCAPRO. CancerGene at HYPERLINK <http://www3.utsouthwestern.edu/cancergene>
- Burke W, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA.* 1997; 277: 997-1003
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003; 289: 3243-53
- Claus EB, Petruzella S, Matloff E et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA.* 2005; 293: 964-9
- Claus EB. Risk models used to counsel women for breast and ovarian cancer: a guide for breast cancer. 2004; 5:260-8; discussion 269-71
- Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J.Natl.Cancer Inst.* 1996; 88: 365-71
- Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA.* 1993; 270: 338-43
- Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet.* 2003; 361: 296-300

- Dabbs DJ, Carter G, Fudge M et al. Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast. *Mod.Pathol.* 2006; 19: 344-9
- De la Hoya M, Diez O, Perez-Segura P et al. Pre-test prediction models of BRCA1 or BRCA2 mutation in breast/ovarian families attending familial cancer clinics. *J Med Genet.* 2003; 40: 503-10
- Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED et al. Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J.* 2005; 11: 236-41
- Doyle EM, Banville N, Quinn CM et al. Radial scars /complex sclerosing lesions and malignancy in a screening programme: incidence and histological features revisited. *Histopathology.* 2007; 50: 607-614
- Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258-65
- Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004) [Identification and management of hereditary breast/ovarian cancers (2004 update)]. *Bull Cancer.* 2004; 91: 219-37
- Ely KA, Carter BA, Jensen RA et al. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia. A probability approach to reporting. *The american journal of surgical Pathology.* 2001; 25: 1017-1021
- Euhus DM, Smith KC, Robinson L et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 844-51
- Eusebi V, Mignani S, Koerner F, et al. Well differentiated clinging carcinoma and atypical ductal hyperplasia are synonymous. *Breast Cancer.* 2001; 8: 283-4
- Evans DG, Eccles DM, Rahman N et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet.* 2004; 41: 474-80
- Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA.* 2006; 296: 185-92
- Fisher B, Costantino J, Wickerham D et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88
- Fisher ER, Land SR, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer.* 2004; 100: 238-44
- Friedenreich C, Bryant H, Alexander F et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 637-44
- Gail MH, Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 573-5
- Gayet A, Esteve J, Seradour B, et al. Does hormone replacement therapy increase the frequency of breast atypical hyperplasia in postmenopausal women? Results from the Bouches du Rhone district screening campaign. *Eur J Cancer.* 2003; 39: 1738-45
- Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am.* 2002; 40: 431-41
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 229-37
- Hermann KP, Obenauer S, Funke M, et al. Magnification mammography: a comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for the detection of simulated small masses and microcalcifications. *Eur Radiol.* 2002; 12: 2188-91.
- Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K et al. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001; 13: 889-895
- Jensen RA, Dupont WD, Page DL. Diagnostic criteria and cancer risk of proliferative breast lesions. *J Cell Biochem Suppl.* 1993;17G:59-64.
- Jordan VC. Optimising endocrine approaches for the chemoprevention of breast cancer beyond the Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Eur J Cancer.* 2006; 42: 2909-13
- Kasprzak L, Mesurole B, Tremblay F et al. Invasive breast cancer following bilateral subcutaneous mastectomy in a BRCA2 mutation carrier: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2005; 3: 52

- Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A et al: for the Institut Curie Breast Cancer Study Group. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 2304-11
- Klijn JGM, Geel van B, Meijers-Heijboer H et al. Results of the extended series on prophylactic mastectomy versus surveillance in BRCA1/2 mutation carriers in Rotterdam. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; abstract P10-S10 88, suppl 1
- Koerner FC, Oyama T, Maluf H. Morphological observations regarding the origins of atypical cystic lobules (low-grade clinging carcinoma of flat type). *Virchows Arch*. 2001; 439: 523-30
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002; 225: 165-75
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US--diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*. 1998; 207: 191-9
- Kriege M., Brekelmans CT, Boetes C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition, *N Engl J Med*. 2004; 351: 427-437
- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8469-76
- Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2205-11
- Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 1138-45
- LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA et al. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology*. 2003; 227: 856-61
- Lavie O, Hornreich G, Ben Arie A et al. BRCA1 germline mutations in women with uterine serous papillary carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 28-32
- Law J. Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol*. 1997; 70: 62-9
- Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer a prospective multicentre cohort study (MARIBS), *Lancet*. 2005; 365: 1769–1778
- Leconte I, Feger C, Galant C et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *AJR*. 2003; 180: 1675-9
- Lehman CD, Blume JD, Weatherall P et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2005; 103: 1898-1905.
- Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 665-72
- Li CI, Malone KE, Saltzman BS et al. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer*. 2006; 106: 2104-12
- MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. *Virchows Arch*. 2003; 443: 609-17
- Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet*. 2000; 355: 2015-20
- Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2328-35
- Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V et al. Predictors of quality of life in women with a bilateral prophylactic mastectomy. *Breast J*. 2005 a; 11: 65-9
- Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA. Time to reconsider subcutaneous mastectomy for breast-cancer prevention? *Lancet Oncol*. 2005 b; 6: 431-4
- Metcalfe KA. Prophylactic bilateral mastectomy for breast cancer prevention. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004a; 13: 822-9
- Moinfar F, Man YG, Bratthauer GI et al. Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type ("clinging ductal carcinoma in situ"): a simulator of normal mammary epithelium. *Cancer*. 2000; 88: 2072-81

- Mokbel K, Price RK, Carpenter R. Radial scars and breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 341: 210
- Mokbel K, Price RK, Mostafa A et al. Radial scar and carcinoma of the breast: microscopic findings in 32 cases. *Breast* 1999; 8: 339-42
- Morris EA, Liberman L, Ballon DJ et al., MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population, *AJR* 2003; 181: 619–626
- MYRIAD. <http://www.myriadtests.com/provider/brca-mutation-prevalence.htm>
- Narod SA, Dube MP, Klijn J et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 1773-9
- Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 402-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2006; 7: 453
- NICE. HYPERLINK <http://www.nice.org.uk>
- Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent? *Cancer.* 2005; 104: 1567-74
- O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod.Pathol.* 2006; 19: 172-9
- Page DL, Dupont WD, Jensen RA. Papillary apocrine change of the breast: associations with atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996; 5: 29-32
- Page DL, Schuyler PA, Dupont WD et al. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2003; 361: 125-9
- Patterson JA, Scott M, Anderson N et al. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30: 1065-8
- Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2437-43
- Pisano ED, Gatsonis CA, Yaffe MJ et al. American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial: objectives and methodology. *Radiology.* 2005; 236: 404-12
- Podo F, Sardanelli F, Canese R et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk, *J Exp Clin Cancer Res.* 2002; 21: 115–124
- Pujol P, This P, Noruzinia M et al. Are the hereditary forms of BRCA1 and BRCA2 breast cancer sensitive to estrogens? *Bull Cancer.* 2004; 91: 583-91
- Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1055-62
- Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et al: PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7804-10
- Renshaw AA, Derhagopian RP, Martinez P et al. Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is associated with a low risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma on subsequent excision. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126: 310-3
- Robson M. Breast cancer surveillance in women with hereditary risk due to BRCA1 or BRCA2 mutations. *Clin Breast Cancer.* 2004; 4: 260-8; discussion 269-71
- Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 821-8
- Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol.* 2003b ; 10: 113-24
- Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia-classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res.* 2003a; 5: 263-8
- Seradour B. Impact de la densité mammaire sur le dépistage. Sein, hormones et antihormones. XXVIème journées de la société française de sénologie et pathologie mammaire. Nancy Novembre 2004 Puteaux, DaTeBe SAS. 2004; 168-174
- Shaaban AM, Sloane JP, West CR et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 421-30

- Simard J, Dumont M, Moisan Am et al. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. *J Med Genet.* 2007; 44: 107-21. Epub 2006 Aug 11
- Simchoni S, Friedman E, Kaufman B et al. Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 3770-4
- Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 734-46
- Sneige N, Wang J, Baker BA et al. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. *Mod. Pathol.* 2002; 15: 1044-50
- Sun CC, Lenoir G, Lynch H et al. In-situ breast cancer and BRCA1. *Lancet.* 1996; 348: 408
- Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia (IDH, AIDH and DCIS). *Breast Cancer.* 2000; 7: 315-20
- Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch.* 2001; 438: 221-7
- Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Obdeijn AI et al. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer.* 2000; 36: 514-519
- Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat.* 2000; 63: 53-60
- Tristan H. Imagerie du sein In: Inserm/FNLCLCC, ed. Risques héréditaires du cancer du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? Paris Inserm 1998; 517-71
- Van de Vijver MJ, Peterse H. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathological diagnosis-problems with existing classifications. *Breast Cancer Res.* 2003; 5: 269
- Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 2002; 108: 171-82
- Vogel VG. Atypia in the assessment of breast cancer risk: implications for management. *Diagn. Cytopathol.* 2004; 30: 151-7
- Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E et al. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 616-20
- Warner E. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 Mutation carriers with Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, Mammographie and clinical examination. *JAMA.* 2004; 292: 1317-25
- Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ et al. Family history of breast cancer, age and benign breast disease. *Int J Cancer.* 2002; 100: 375-8 *Cancer Inst.* 2004; 100: 375-8
- Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37: 2486-2492

Annexe 1.

Risque annuel relatif de cancer du sein pour BRCA1 et BRCA2 par décennie (Antoniou 2003)

Age	BRCA1*	BRCA2*
20-24	0.02	0.02
25-29	0.11	0.12
30-34	0.74	0.36
35-39	1.59	0.78
40-44	2.92	0.91
45-49	4.28	1.34
50-54	2.65	1.76
55-59	3.01	2.00
60-64	2.70	2.17
65-69	2.96	2.38

* risque annuel en pourcentage

Annexe 2.

Principaux essais publiés comparant la mammographie, l'IRM et l'échographie mammaire chez les femmes à haut risque de cancer du sein

Auteur, Site	Etude	Suivi (mois)	Age moyen	n cancer / n dépistage	Se (%)			% de cancer détectés <u>uniquement</u> par IRM	Biopsies recommandées après IRM (%)	VPP des biopsies réalisées après IRM (%)
					Mammo	IRM	Echo			
Khul 2005, Germany	P	24-84	42 (27-59)	8,1 % (43/529)	33 % (14/43)	91 % (39/43)	40 % (17/43)	19/529 44,1 % (19/43)	78/529 (14,7 %)	50
Warner 2004, Canada	P	36	47 (26-65)	9,3 % (22/236)	36 % (8/22)	77 % (17/22)	33 % (7/21)	7/236 31,8 % (7/22)	37/236 (15,7 %)	46
Podo 2002, Italy	P	24	46 (25-77)	7,6 % (8/105)	13 % (1/8)	100 % (8/8)	13 % (1/8)	7/105	9/105 (8,6 %)	89
Tilanus- Linthorst 2000, Netherlands	P	12	42 (22-68)	2,8 % (3/109)	0 %	100 % (3/3)	-	3/109	5/109 (4,6 %)	60
Morris 2003, USA	R	-	50 (23-82)	3,8 % (14/367)	0 %	100 % (14/14)	-	14/367	59/367 (15,8 %)	24
Kriege 2004, Netherlands	P	33	40 (19-72)	2,4 % (45/1909)	40 % (18/45)	71 % (32/45)	-	22/1909 48,8 % (22/45)	56/1909 (2,9 %)	57
Lehman 2005, International	P	-	45 (26-86)	1,1 % (4/367)	25 % (1/4)	100 % (4/4)	-	3/ 367	23/367 (6,3 %)	17
MARIBS UK	P	0-72	40 (31-55)	5,1 % (33/649)	40 % (14/35)	77 % (27/35)	-	19/649 57,5 % (19/33)	79/649 (12,1 %)	25

Traitement médical du cancer du sein métastatique

Le groupe métastatique avait le choix entre deux types de recommandations :

- Celle de type "evidence-based medicine" avec un niveau de preuve élevé. Etant donnée la rareté des études stratégiques, seule la première ligne se prête à cette approche et encore très difficilement comme le montre le document que nous proposons sur ces bases.
- Ou bien des recommandations consensuelles d'experts portant sur toutes les lignes imaginables. En l'état actuel, il y a autant d'approches différentes sinon que « d'experts » du moins que d'écoles.

Le travail du groupe des recommandations de Saint Paul de Vence sur la première ligne thérapeutique en phase métastatique repose sur les résultats des principales études prises en compte pour les recommandations.

Le choix du traitement du cancer du sein métastatique est partagé entre le médecin et la patiente en intégrant les notions humaines, sociétales et psychologiques.

I. FACTEURS PRONOSTIQUES

Facteurs pronostiques pris en considération :

Cliniques

- Patientes : PS
- Traitement antérieur
 - o CT adjuvante
 - o Durée de l'intervalle libre sans métastase
- Métastase
 - o Nombre de sites
 - o Localisation viscérale

Biologiques

- Tumeur : RH
- Patiente : LDH

I.1. Facteurs liés à la présentation clinique

L'intervalle libre : plus l'intervalle libre entre la tumeur initiale et la survenue de la maladie métastatique est long, meilleur est le pronostic (Bastholt 1996, Blanco 1990, Venturini 1996, Rouesse 1990, Vogel 1992, Vincent 1986, Williams 1986, Yamamoto 1998, Alba 2001, Chang 2003, Clark 1987, Dhodapkar 1996, Insa 1999, Kramer 2000, Rizzieri 1999).

Ceci quel que soit le site métastatique dominant, cutané, osseux, viscéral, etc. (Goldhirsch 1994).

La valeur pronostique est moindre dans les populations traitées par chimiothérapie seule où la survie médiane est courte (Aisner 1995, Dunphy 1994, Falkson 1991a, Hortobagyi 1983, Koenders 1992, Nieto 2004, Ryberg 2001).

Sites métastatiques

Qu'il s'agisse du site initial ou du site dominant, les localisations non viscérales, peau, parties molles (Clark 1987, Hietanen 1986) et os ont un meilleur pronostic que les localisations viscérales (Aisner 1995, Alexieva-Figusch 1988, Bastholt 1996, Berruti 1997, Blanco 1990, Chang 2003, Clark 1987, Dhodapkar 1996, Dunphy

1994, Falkson 1991, Goldhirsch 1994, Hortobagyi 1983, Insa 1999, Koenders 1992, Kramer 2000, Rizzieri 1999, Ryberg 2001, Venturini 1996, Vogel 1992, Williams 1986, Yamamoto 1998).

Les sites viscéraux les plus péjoratifs sont les localisations cérébrales, hépatiques (Clark 1987, Dunphy 1994, Falkson 1991a, Hietanen 1986, Vogel 1981, Yamamoto 1998), pulmonaires (Clark 1987, Hortobagyi 1983). Il existe une relation forte entre le site de la métastase et les caractéristiques de la tumeur primitive : les métastases localisées majoritairement à la peau, les parties molles, le sein controlatéral et l'os surviennent plus tardivement et s'observent avec des tumeurs mieux différenciées, de grade SBR/II, majoritairement RE(+) (Blanco 1990, Insa 1999, Goldhirsch 1994, James 2003, Kamby 1987, Koenders 1992, Solomayer 2000).

Le foie, le poumon, le cerveau et les sites métastatiques multiples sont plus souvent RE(-) RPG(-) (Alexieva-Figusch 1988, Clark 1987, Goldhirsch 1994, Hicks 2006) et de grade SBR III (Hicks 2006, Solomayer 2000).

Nombre de métastases

Plus le nombre de sites, de localisations au sein d'un site ou de métastases augmente, plus le pronostic s'aggrave (Aisner 1995, Alba 2001, Ayash 1995, Falkson 1991a, Hortobagyi 1983, Nash 1980, Vincent 1986).

« Performance Status » (PS)

Plus le PS est mauvais (ECOG, Karnofski, Zubrod, OMS...), moins bon est le pronostic (Aisner 1995, Christman 1992, Dhodapkar 1996, Hortobagyi 1983, Luoma 2003, Robain 2000, Ryberg 2001) (évaluation limitée par l'utilisation fréquente du PS comme critère de sélection dans les protocoles thérapeutiques).

LDH

Les LDH sont identifiées comme un facteur pronostique en analyse multivariée dans les études randomisées comportant de forts effectifs (Hortobagyi 1983, Ryberg 2001, Yamamoto 1998).

I.2. Facteurs liés au traitement

La chimiothérapie adjuvante initiale

C'est un facteur pronostique fréquemment identifié (Aisner 1995, Alba 2001, Ayash 1995, Berruti 1997, Dhodapkar 1996, Dunphy 1994, Falkson 1991a, Rizzieri 1999, Rouesse 1990, Venturini 1996, Yamamoto 1998), quelles que soient les drogues et les doses utilisées (Aisner 1995, Alba 2001, Falkson 1991a, Robain 2000).

I.3. Facteurs liés à la biologie de la tumeur

Récepteurs hormonaux

Leur expression par la tumeur s'accompagne d'une plus longue survie (Aisner 1995, Alexieva-Figusch 1988, Bastholt 1996, Chang 2003, Clark 1987, De Lalande 2002, Falkson 1991a, Goldhirsch 1994, Koenders 1992, Rizzieri 1999, Ryberg 2001, Vogel 1992, Williams 1986) même en l'absence de traitement adjuvant (von Maillot 1982). Pour certains, la valeur pronostique de PRG serait supérieure à celle d'RE (Chang 2003).

HER2

Son intérêt pronostique en phase métastatique est probable bien que discuté (Chang 2003, Insa 1999, Nieto 2004).

cf. annexe

II. HORMONOTHERAPIE

II.1. Facteurs prédictifs de réponse

Hormonothérapie

Statut RE et/ou RPg positifs en IHC

niveau 1, grade A

Trastuzumab

Statut HER2(+)

niveau 1, grade A

Les récepteurs hormonaux

La présence de récepteurs des œstrogènes et/ou de progestérone, dans le tissu tumoral, est un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie (Rutqvist 1990, Jensen 1971, Jensen 1975). La détection immunohistochimique est dans plusieurs études un meilleur facteur prédictif que la détection radio immunologique de référence, avec 10 à 30 % de discordance entre les deux méthodes (Regan 2006) (cf. groupe thérapies ciblées). Il n'y a pas de consensus pour utiliser un score immunohistochimique particulier. La probabilité de réponse est plus élevée quand les récepteurs d'oestradiol et de progestérone sont présents à la fois (Wittliff 1984). Le taux de récepteurs hormonaux est un facteur prédictif de l'hormonosensibilité (Conférence de Consensus de 1980, Washington), mais aucune étude n'a montré l'utilité clinique de quantifier les récepteurs hormonaux.

HER2

Voir groupe thérapies ciblées

III. TUMEURS RH(+), HORMONOTHERAPIE AVANT LA MENOPAUSE

Femmes non ménopausées : castration

Castration = traitement historique

Type de suppression de la fonction ovarienne

Pas de différence entre chirurgie ou agoniste LH-RH

accord d'experts

Femmes non ménopausées : non prétraitée par tamoxifène

Tamoxifène + castration > castration seule

Tamoxifène non inférieur à la castration

Tamoxifène vs tamoxifène + castration

Recommandation : tamoxifène + castration

niveau 1, grade A

niveau 2, grade B

pas de données

niveau1, grade B

Femmes non ménopausées : tamoxifène en adjuvant

Pas de standard

Recommandation : suppression ovarienne plus ou moins IA jusqu'à progression

accord d'experts

L'ovariectomie constitue le traitement historique de référence (Beatson 1896)

Les études

- Tamoxifène vs castration, différence non significative en faveur du tamoxifène : méta-analyse sur données individuelles, 4 études (220 malades) : taux de progression amélioré de 14 % (\pm 12 %), et mortalité de 6 % (\pm 13 %) (Crump 1997)
- Association agoniste de LH-RH plus tamoxifène > Agoniste seul : méta-analyse sur données individuelles, 4 études (506 malades), survie globale : HR=0,78 (p=0,02), survie sans récurrence : HR=0,70 (P=0,0003), taux de réponse : OR=0,67 (p=0,03) (Klijn 2001)
- Tamoxifène seul vs tamoxifène associé à castration : pas d'étude
- Utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase (IA) : aucune donnée

IV. TUMEURS RH(+), HORMONOTHERAPIE APRES LA MENOPAUSE

Femmes ménopausées : non prétraitée par IA en adjuvant ou tamoxifène en adjuvant

Standard : inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole) de 3e génération

Exemestane

Option : fulvestrant

niveau 1, grade A

accord d'expert

niveau 2, grade B

Femmes ménopausées : avec IA non stéroïdiens en adjuvant

Pas de standard

Option :

Fulvestrant

Exemestane

Tamoxifène

niveau 2, grade B

niveau 2, grade B

accord d'experts

Hormonothérapie pour patientes RH(+) et HER2(+)

Pas de standard

Options : à discuter en fonction de l'agressivité de la maladie

Anastrozole + trastuzumab

Hormonothérapie seule

Chimiothérapie + trastuzumab

niveau 2, grade B

accord d'experts

niveau 1 grade A

Les études

- Tamoxifène > fulvestrant en première ligne (double-aveugle, 587 malades), survie sans progression = 8,3 mois contre 6,8 mois, HR=1,18 (0,98-1,44) p=0,09 ; taux de réponse 32 % contre 34 % ; bénéfice clinique = 54 % vs 62 % p=0,03 ; les deux traitements sont bien tolérés (Howell 2004)
- Tamoxifène vs IA
 - o Mouridsen, phase III létrozole vs tamoxifène : létrozole supérieur au tamoxifène en SSP, RO, bénéfice clinique mais pas en SG (Mouridsen 2003)
 - o Pariedens, phase IIb exemestane vs tamoxifène n'a pas la puissance d'une phase III pour répondre à SSR et SG (Paridaens 2003)
 - o Bonneterre, phase III anastrozole vs tamoxifène 45 % de RH(+) l'anastrozole est équivalent au tamoxifène en SSP, RO, bénéfice clinique (Bonneterre 2000)

- Nabholtz, Phase III anastrozole vs tamoxifène : l'anastrozole est supérieur au tamoxifène en SSP, mais pas en RO, durée de réponse ni bénéfice clinique (Nabholtz 2000)
- Nabholtz et Bonneterre, études jointes (programmé statistiquement) anastrozole vs tamoxifène : seules les patientes RH(+) bénéficient de l'anastrozole par rapport au tamoxifène en SSP, RO, durée de réponse, bénéfice clinique identique (Nabholtz 2003)
- Fulvestrant vs IA
 - Howell, phase III (0020) : fulvestrant vs anastrozole pas de différence en SSP, RO,BC, durée de réponse et SG (Howell 2004)
 - Osborne, phase III (0021) : fulvestrant vs anastrozole pas de différence en SSP, RO, BC. Fulvestrant supérieur à l'anastrozole en durée de réponse (19 mois vs 10,8 mois ; p<0,01) (Osborne, 2002)
 - Howell, étude combinée 0020 et 0021 fulvestrant vs anastrozole : pas de différence en TTP, RO, BC, durée de réponse et SG : fulvestrant 428 malades, anastrozole 423 ; suivi médian = 15,1 mois ; respectivement médiane de survie sans progression = 5,5 mois contre 4,1 mois HR=0,95 (0,82-1,10) p=0,48 ; bénéfice clinique = 43,5 % contre 40,9 % ; durée médiane de réponse = 17 mois contre 14 mois ; arrêt du traitement pour effet secondaire = 2,8 % contre 1,9 % (Robertson 2003, Howell 2005, Osborne 2002)
- Inhibiteurs de l'aromatase de 3^{ème} génération > Autres hormonothérapies, méta-analyse sur données publiées, 25 essais, 8 504 malades : survie : HR=0,87 (0,82-0,93) p<0,001 ; inhibiteurs de 1^{ère} ou 2^{ème} génération = pas de bénéfice ; 3^{ème} génération > aux deux autres générations regroupées, p=0,04 ; 3^{ème} génération > tamoxifène p=0,03 (Mauri 2006)

V. TUMEURS RH(+), EN PREMIERE LIGNE HORMONOTHERAPIE OU CHIMIOOTHERAPIE ?

Les différentes situations cliniques

Pas de facteurs d'agressivité : indication d'hormonothérapie première	niveau 2, grade B
Facteurs d'agressivité : indication de chimiothérapie première	niveau 2, grade B
Pour les patientes HER2(+), ces options restent valides	accord d'experts

Méta-analyse sur données publiées : pas de différence de survie quand on commence le traitement par une hormonothérapie ou par une chimiothérapie : 8 essais (874 malades). Taux de réponse en faveur de la chimiothérapie : OR=1,25 (1,01-1,54, p=0,04), test d'hétérogénéité p=0,0018 (tendance contradictoire et opposée dans les deux plus larges essais) ; pas de différence de survie globale (6 essais, 692 malades) : HR=0,94, (0,79-1,12, p=0,5) pas d'hétérogénéité ; toxicité supérieure pour la chimiothérapie (nausées, vomissements et alopecie) (Wilcken 2003).

Remarques : études anciennes, aucun traitement adjuvant pour la majorité des malades, récepteurs hormonaux inconnus dans plus de 75 % des cas et négatifs dans 6 %.

Surexpression d'HER2 et choix entre hormonothérapie et chimiothérapie

Hormonothérapie pour patientes RH(+) et HER2(+)

Pas de standard	
Option :	
Anastrozole + trastuzumab	niveau 2, grade B
Hormonothérapie seule	accord d'experts

Environ 80 % des cancers du sein expriment des récepteurs hormonaux mais seulement 50 % quand HER2 est surexprimé. Peu de données sont disponibles pour l'hormonothérapie associée au trastuzumab.

Efficacité moins importante de l'hormonothérapie en cas de surexpression d'HER2 qu'en cas d'absence de surexpression : méta-analyse de 12 études non randomisées chez 2 379 malades traités avec différents traitements hormonaux² : RR=1,42 (1,32-1,52) p<0,00001, indifféremment du type d'hormonothérapie : pour le tamoxifène RR=1,33 (1,20-1,48) p<0,00001, groupe non tamoxifène RR=1,49 (1,36-1,64) p<0,00001. Cette méta-analyse ne permet pas de conclure qu'un type d'hormonothérapie serait supérieur à un autre (De Laurentiis 2005).

Anastrozole-trastuzumab > anastrozole seul : 207 malades (63 % ayant reçu du tamoxifène, 56 % une chimiothérapie), taux de réponse 20,3 % contre 6,8 % p=0,018 ; bénéfice clinique : 42,7 % contre 27,9 % p=0,026, survie sans progression médiane: 4,8 mois (3,7-7,0) contre 2,4 mois (2,0-4,6), p=0,001 ; tendance non significative pour la survie : 28,5 mois contre 23,9 mois p=0,32 ; évènements sérieux : 23 % contre 6 %, le trastuzumab augmente notamment la toxicité cardiaque (B. Kaufman, ESMO 2006).

VI. CHIMIOThERAPIE

Patientes HER2(-) mono versus polychimiothérapie

Pas de standard

Option :

Polychimiothérapie

Mono chimiothérapie séquentielle programmée

accord d'experts

Mono chimiothérapie séquentielle à progression

Pas d'indication de chimiothérapie intensive

niveau 1, grade A

Patientes HER2(-) métastatiques d'emblée ou sans anthracyclines adjuvantes

Pas de standard

Si choix de monothérapie

niveau 2, grade B

Anthracycline ou taxane

Séquentiel programmé ou à progression anthracycline suivi de taxane

Si choix d'association

Anthracycline + taxane

5FU + anthracycline + cyclophosphamide

La **chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches** (méta-analyse de 6 essais, 850 malades) améliore la survie sans récurrence à 5 ans RR=2,84 (1,07-7,50) mais pas la survie globale avec une forte toxicité, 15 décès toxiques contre 2 : RR=4,07 (1,39-11,88) (Farquhar 2005).

Il n'y a pas d'intérêt à augmenter le nombre de drogues en association :

Méta-analyse sur données publiées de 17 essais sans taxane (2116 malades), comparant une association composée de deux drogues à la même association complétée d'une ou plusieurs autres drogues : taux de

² (tamoxifène, ovariectomie, acétate de mégestrol, inhibiteurs de l'aromatase -- fadrozole ou létrozole --, goséréline ± tamoxifène, droloxifène, hormonothérapie sans précision)

réponse meilleur quand plus de drogues : OR=1,21 (1,01-1,44) p=0,04 mais hétérogénéité significative ; pas de différence de survie : HR=0,96 (0,87-1,07) p=0,47 (sans hétérogénéité), ni de survie sans progression HR=0,93 (0,81-1,07) p=0,31 (sans hétérogénéité) ; plus de leucopénie, d'alopécie, de nausées-vomissements (Jones 2006).

Polychimiothérapie > Monochimiothérapie :

Première méta-analyse : 15 études sans taxane montrent un bénéfice en survie des associations sur les monochimiothérapies HR=0,82 (0,75-0,90) notamment si anthracyclines HR=0,87 (0,78-0,97) (Fossati 1998). Méta-analyse plus récente : données publiées de 37 études (taxanes inclus) chez 5 707 malades, confirment un avantage pour les associations : survie HR=0,88 (0,83-0,94), P<0,0001 (pas d'hétérogénéité) ; survie sans progression HR=0,78 (0,73-0,83), p<0,00001 (hétérogénéité p=0,002) ; taux de réponse OR=1,28 (1,15-1,42), p<0,00001 (hétérogénéité p<0,0001) ; toxicité des polychimiothérapies significativement plus forte (leucopénie, alopecie, nausées-vomissements) (Carrick 2005).

La majorité des études rapportées ci-dessus pêche par l'absence de traitement croisé. Ce qui défavorise la monochimiothérapie.

Polychimiothérapie = Monochimiothérapie si traitement croisé systématique :

Étude E1193, 739 malades, trois bras de comparaison : adriamycine60 seule (A), paclitaxel175 seul (T) et association adriamycine50-paclitaxel150 plus GCSF (AT) ; lors de la progression = traitement croisé avec l'autre agent pour les monochimiothérapies. Taux de réponse significativement meilleur pour AT (47 %) que pour A (36 %, p=0,007) et T (34 %, p=0,004) ; survie sans progression, 8,0 mois contre 5,8 mois (p=0,03) et 6,0 mois (p=0,009) ; survie globale, 18,9 mois contre 22,2 et 22,0 (NS) ; toxicité plus importante dans le groupe AT ; pas de différence de qualité de vie (Sledge 2003).

Étude du SBCRG³, 144 malades, séquence programmée pour la monochimiothérapie : adriamycine75 3 cycles suivis de docétaxel100 3 cycles vs adriamycine50-docétaxel75 6 cycles ; la toxicité (but principal de l'étude) est moindre dans le bras séquentiel : neutropénie fébrile = 29,3 % des malades (6,9 % des cycles) contre 47,8 % (14,8 % des cycles) p=0,02 (p=0,0004), moins de diarrhée, d'asthénie et d'épisodes fébriles ; réponse = 61 % (50 %-72 %) contre 51 % (39 %-63 %), durée médiane de réponse = 8,7 mois contre 7,6 mois, médiane de survie sans progression = 10,5 mois contre 9,2 mois et médiane de survie globale : 22,3 mois contre 21,8 mois (Alba 2004).

Chimiothérapies avec taxane > Absence de taxane :

Méta-analyse sur données publiées de 21 essais, 3 643 malades ; survie globale : HR=0,93 (0,86-1,00) p=0,05 (différence non significative pour les seules études en 1^{ère} ligne) ; survie sans progression : HR=0,92 (0,85-0,99) p=0,02 ; taux de réponse : OR=1,34 (1,18-1,52) p<0,00001 (mais hétérogénéité) ; avec taxane, plus de neurotoxicité : OR=6,61 (3,37-12,95), plus d'alopécie : OR=5,27 (3,43-8,08), moins de leucopénie : OR=0,59 (0,48-0,74) et moins de nausées-vomissements : OR=0,30 (0,20-0,46) (Gherzi 2005).

Analyse exploratoire en sous-groupes :

Exposition préalable aux anthracyclines (5 essais, 1 123 malades) : survie sans progression HR=0,78 (0,69-0,90) p=0,0004 ; pas de différence pour la survie HR=0,94 (0,82-1,08) p=0,39. Pas d'exposition préalable aux anthracyclines (7 essais, 2 520 malades), taux de réponse : OR=1,21 (1,03-1,43) p=0,02 ; tendance à une meilleure survie (HR=0,92 (0,84-1,01) p=0,07) ; pas de différence pour la survie sans progression. Un test d'interaction significatif pour la survie sans progression (p=0,006) suggère un bénéfice des taxanes après anthracyclines préalables mais interprétation délicate car hétérogénéité des résultats.

Type de taxane : paclitaxel vs pas de paclitaxel (7 essais 2 038 malades) : survie HR=0,97 (0,87-1,07) p=0,54, (hétérogénéité), docétaxel vs pas de docétaxel (5 essais 1 605 malades) : survie HR=0,88 (0,78-0,98) p=0,02 (hétérogénéité). Un test d'interaction significatif pour la survie sans progression (p<0,00001) atteste d'un effet supérieur avec le docétaxel par rapport au paclitaxel, mais interprétation délicate car hétérogénéité des résultats.

³ Spanish Breast Cancer Research Group

Remarque : le paclitaxel a été administré toutes les 3 semaines dans ces essais alors qu'il est **plus efficace en administration hebdomadaire** (Seidman 2005): essais regroupés CALGB 9840-9342 (735 malades) comparant paclitaxel175/3sem vs paclitaxel80 hebdomadaire (\pm trastuzumab) ; taux de réponse supérieur en hebdomadaire : 40 % vs 28 % (OR=1,61, p=0,017), survie sans progression : 9 mois vs 5 mois (HR=1,45, p=0,0008), survie globale non significative : 24 mois vs 16 mois (HR=1,19, p=0,17) ; avec plus de neuropathies grade 3 : sensitives 23 % vs 12 %, p=0,001 et motrices 8 % vs 4 %, p=0,04 et moins de neutropénie grade \geq 3 : 8 % vs 15 %, p=0,013 (Seidman A.D, ASCO 2004 abst 512).

VII. CHIMIOThERAPIE DE PREMIERE LIGNE METASTATIQUE APRES ANTHRACYCLINES EN ADJUVANT

Patientes HER2(-) naïves de taxanes

Recommandation : taxane	niveau 1, grade A
Si choix de mono chimiothérapie	niveau 2, grade B
Docétaxel toutes les 3 semaines	
Paclitaxel hebdomadaire	
Si choix d'association	niveau 2, grade B
Docétaxel-gemcitabine	
Docétaxel-capécitabine	
Paclitaxel-gemcitabine	
Thérapies ciblées	
Paclitaxel bevacizumab	niveau 2, grade B

Patientes HER2(-) prétraitées par taxanes

Pas de standard	
Option :	accord d'experts
Si association	
Gemcitabine + vinorelbine (phase III)	niveau 2, grade B
Capecitabine + vinorelbine	accord d'experts
Thérapies ciblées	
Paclitaxel bevacizumab	
Si monothérapie	
Capecitabine	
Gemcitabine	
Vinorelbine	
Reprise taxane et/ou anthracyclines selon l'intervalle libre	

VII.1. Docétaxel et paclitaxel comparés à l'adriamycine

Adriamycine75 > paclitaxel200, 331 patientes, taux de réponse supérieur : 41 % contre 25 % p=0,003 survie sans progression médiane : 7,5 mois contre 3,9 mois p=0,0001 ; survie 18,3 mois vs 5,6 mois p=0,38 ; (Paridaens 2000).

Docétaxel100 > adriamycine75 pour la réponse (326 malades) 47,8 % contre 33,3 %, $p=0,008$; survie sans progression 26 semaines contre 21 semaines NS, survie globale 15 mois contre 14 mois NS ; survie sans événements (progression, décès, sortie pour toxicité, refus du malade ou changement de traitement) meilleure pour le docétaxel : 22 semaines contre 18 semaines $p=0,01$ (Chan 1999).

VII.2. Reprise d'une anthracycline

Lors de la rechute, peu d'études ont analysé l'intérêt d'une reprise d'anthracyclines en fonction de la dose déjà administrée en adjuvant:

- Une faible dose cumulée d'anthracyclines (épirubicine < 360 mg/m², adriamycine < 280 mg/m²) en adjuvant ne modifie pas le taux de réponse à l'association épirubicine-paclitaxel : 291 malades, 5 études, réponse = 66 % ; pas de différence de réponse entre CMF adjuvant : OR=0,81 (0,37-1,79) ou anthracyclines : OR=0,92 (0,43-2,01), $p=0,86$; réponse complète = 14 % pour post CMF ou anthracyclines, et 22 % si pas de chimiothérapie adjuvante $p=0,2$; survie sans progression = 11 mois post CMF, 10 mois post anthracyclines et 12,5 mois indemnes de chimiothérapie, $p=0,33$ (Gennari 2004).
- En cas de dose cumulée plus importante, la prescription d'une anthracycline liposomale (pégylée en cas de monochimiothérapie ou non pégylée en cas d'association) est envisageable afin de réduire le risque de cardiotoxicité (O'Brien 2004). Cette stratégie n'a pas été comparée à celle de l'utilisation d'un cardioprotecteur de façon concomitante (van Dalen 2005).

VII.3. Quelle chimiothérapie ?

Après anthracyclines en adjuvant 7 études randomisées sont disponibles avec des taxanes.

Docétaxel100 > paclitaxel175/3 semaines : 449 malades, réponse : 32 % vs 25 % $p=0,10$, survie sans progression : 5,7 mois vs 3,6 mois, HR=1,64 (1,33-2,02) $p=0,0001$, survie globale : 15,4 mois vs 12,7 mois, HR=1,41 (1,15-1,73) $p=0,03$ (Jones 2005).

Docétaxel100 > méthotrexate200 - 5FU600J1,8 : 283 malades, réponse 42 % vs 21 % $p<0,001$; survie sans progression : 6,3 mois vs 3,0 mois $p<0,001$; survie globale : 10,4 mois vs 11 mois $p=0,79$; toxicité plus marquée avec docétaxel (leucopénie, infections, neuropathie, œdème, asthénie, alopecie, onychopathie et toxicité cutanée) (Sjostrom 1999).

Docétaxel100 = vinorelbine25 - 5FU750x5j et mieux toléré, 176 malades, réponse 43 % vs 38,8 % $p=0,69$; survie sans progression 6,5 mois vs 5,1 mois NS, survie globale : 16 mois vs 15 mois NS; toxicité grade 3-4 moindre pour docétaxel : neutropénie 82 % vs 67 %, stomatite 5 % vs 40 %, neutropénies fébriles 13 % vs 22 %, infections 2 % vs 7 % ; décès toxique docétaxel = 1 et vinorelbine-5Fu = 5 (Bonnetterre 2002).

Docétaxel100 > mitomycine12/6sem - vinblastine6, 392 malades, réponse 30 % vs 12 % $p=0,001$, (anthracyclines résistants 30 % vs 7 %) ; survie sans progression : 19 semaines vs 11 sem. $p=0,001$; survie globale : 11,6 mois vs 8,7 mois $p=0,0097$; docétaxel = plus de neutropénie grades 3-4 (93,1 % vs 62,5 %, $p=0,05$), MV plus de thrombopénie (12,0 % vs 4,1 % ; $p=0,05$) (Nabholtz 1999).

Docétaxel75 - capécitabine2500/jx14j > docétaxel100, 511 malades, réponse : 42 % vs 30 % $p=0,006$; survie sans progression : 6,1 mois vs 4,2 mois HR=0,65 (0,54-0,78) $p=0,0001$; survie globale 14,5 mois vs 11,5 mois HR=0,77 (0,63-0,95) $p=0,01$; docétaxel = plus de neutropénies fébriles, de myalgies et arthralgies, docétaxel-capécitabine = plus de syndrome mains-pieds, de toxicité digestive et de toxicité grade 3 (31 % vs 25 %) (O'Shaughnessy 2002).

Paclitaxel175 – gemcitabine1250j1,8 > paclitaxel175 seul, 529 malades, réponse : 40,8 % vs 22,1 % $p=0,001$; survie sans progression : 5,9 mois vs 2,9 mois $p=0,0001$; survie globale 18,5 mois vs 15,8 mois HR=0,77 (0,63-0,96) in $p=0,018$ (Albain ASCO 2004 abst 510).

Docétaxel75 gemcitabine1000j1,8 = docétaxel75-capecitabine2500/Jx14J et mieux toléré, 305 malades, réponse 32 % vs 32 % ; survie sans progression : 35 semaines vs 35 sem. ; Neutropénies fébriles : 8 % vs 13 %, toxicités grades 3-4 : thrombopénie : 11 % vs 3 %, PPE : 0 vs 26 %, diarrhée : 8 % vs 18 %, mucites : 4 % vs 17 %, asthénie : 7 % vs 11 % ; deux décès toxiques dans le bras docétaxel capécitabine (Chan ASCO 2005 abst 581).

En cas de réponse : une chimiothérapie prolongée est bénéfique.

Patientes HER2(-) durée de la chimiothérapie

Pas de standard

Option :

Chimiothérapie continue jusqu'à progression

Arrêt de la chimiothérapie après obtention d'un bénéfice clinique optimal (4 à 6 mois minimum)

accord d'experts

Méta-analyse sur données publiées de 7 essais, 1 248 malades, la chimiothérapie sans interruption améliore la survie globale par rapport à une chimiothérapie brève : HR=0,88 (0,82-0,95) p= 0,02 (Coates A. Educational Book ASCO 2003) ces résultats sont contestables.

VIII. PATIENTES AVEC TUMEURS HER2(+)

Ne sera abordée que la première ligne. Les autres lignes et la conduite à tenir en cas de progression sous trastuzumab en métastatique ne sont pas traitées.

VIII.A. TRASTUZUMAB

Patientes HER2(+)

Standard : chimiothérapie + trastuzumab

Durée du traitement du trastuzumab (phase de consolidation) : jusqu'à progression

niveau 1, grade A

accord d'experts

Existe-t-il une corrélation dose-réponse et un schéma d'administration optimale (1s vs 3s) ?

Standard : hebdomadaire (AMM)

Option :

Toutes les 3 semaines

niveau 3, grade C

Schémas d'associations optimales avec la chimiothérapie ?

Recommandation :

Pas d'association aux anthracyclines (cardiotoxicité)

niveau 1, grade A

Schémas reconnus

Docétaxel/3 semaines

niveau 2, grade B

Paclitaxel-carboplatine 3 semaines

niveau 2, grade B

Paclitaxel-carboplatine hebdomadaire

niveau 2, grade C

VIII.1. Schéma d'administration

Trastuzumab 2 mg/kg hebdomadaire (dose de charge de 4 mg/kg) : 222 malades, réponse = 15 % (11-21 %), effets secondaires : fièvre et frissons surtout lors de la première perfusion, baisse de la fonction cardiaque chez 4 % des malades (Cobleigh 1999) ; il s'agit du mode d'administration original du trastuzumab.

Une dose double de trastuzumab n'améliore pas l'efficacité (4 mg/kg hebdomadaire après dose de charge de 8 mg/kg) : étude randomisée, 114 malades, réponse = 24 % (13,1-35,2 %) contre 28 % (16,2-40,4 %), survie sans progression : 3,5 mois (3,3-5,1) contre 3,8 mois (2,4-5,5), survie globale : 22,9 mois (16,0-37,1) contre 25,8 mois (13,3-34,7) (Vogel 2002).

L'administration toutes les 3 semaines du trastuzumab entraîne des concentrations sériques très voisines de celles de l'administration hebdomadaire (Leyland-Jones 2003).

VIII.2. Le trastuzumab associé à une chimiothérapie améliore la survie

Étude originale de Slamon, 469 malades, [si anthracyclines en adjuvant : randomisation paclitaxel175 /3 sem (P) ± trastuzumab hebdomadaire (T) ; si pas d'anthracyclines : randomisation AC ± trastuzumab (A = adriamycine60 ou épirubicine75, C = cyclophosphamide600)] : taux de réponse 50 % vs 32 % p<0,001 ; survie sans progression 7,4 vs 4,6 mois p<0,001 ; survie globale 25,1 vs 20,3 mois p=0,046 ; toxicité cardiaque (entre parenthèse toxicité sévère) : AC = 8 % (3 %) ; AC+T = 27 % (16 %), P = 1 % (1 %) ; P+T = 13 % (2 %), la fonction cardiaque s'est améliorée avec traitement spécifique dans 75 % des cas (Slamon 2001).

CarboplatineAUC6-paclitaxel175 + trastuzumab2mg/kg hebdomadaire > carboplatineAUC6-paclitaxel175, 196 malades, réponse : 52 % vs 36 % p=0,04 survie sans progression : 10,7 vs 7,1 mois, p=0,03 ; survie globale médiane : 35,7 mois contre 32,2 mois, p=0,76 (Robert 2006).

[CarboplatineAUC2-paclitaxel80-trastuzumab2mg/kg] hebdomadaires préférable à [carboplatineAUC6-paclitaxel200-trastuzumab6mg/kg]/ 3 semaines : deux phases II menées parallèlement(48 et 43 malades), réponse 65 % (51 %-77 %) vs 81 % (70 %-90 %), survie sans progression 9,9 mois vs 13,8 mois, survie globale 2,3 vs 3,2 ans ; toxicité moindre pour le schéma hebdomadaire, neutropénie grades 3/4 = 88 % et 52 % thrombopénie grade 3 = 30 % et 4 %, et toxicité neurologique grade 3 = 19 % et 2 % (Perez 2005).

Docétaxel100 trastuzumab2mg/kg hebdomadaire > docétaxel100, phase II randomisée, 186 malades, réponse = 61 % vs 36 % p<0,001 ; survie sans progression = 10,6 mois vs 6,1 mois p<0,001 et survie globale = 27,7 mois vs 18,3 mois p<0,002 (Marty 2005).

Docétaxel75-carboplatineauc6-trastuzumab2mg/kg hebdomadaire = docétaxel100-trastuzumab2mg/kg hebdomadaire : 263 malades, réponse = 73 % dans les deux bras, survie sans progression = 11,1 mois contre 10,4 mois, p=0,57 ; baisse > 15 % de la FEVG = 5,5 % vs 6,7 % des patientes (Forbes ASCO 2006abstLBA516).

Docétaxel75-capécitabine950x14j-trastuzumab6mg/Kg/3sem = docétaxel100-trastuzumab6mg/Kg/3sem : 222 malades, réponse (critère principal) : 71 % vs 73 %, durée de réponse = 9,9 mois ; survie sans progression HR=0,7 (0,51-1,02) p=0,06 ; survie globale : HR=0,82 (1,39-0,48) p=0,45 ; DT entraîne plus de neutropénie grades 3/4 et DCT plus de diarrhée grades 3/4 et de PPE grade 3 ; pas de différence de toxicité cardiaque : 14 % de baisse de FEV > 15 % (Wardley A. ESMO 2006).

VIII.B. AUTRES THERAPEUTIQUES CIBLES ANTI HER2

Concerne à ce jour le lapatinib, thérapeutique ciblant l'activité tyrosine kinase HER1 et HER2. Les premiers résultats ne démontrent aucun bénéfice en association avec placitaxel pour les patientes HER2- (Di Léo ASCO 2007abst1011). En revanche, Geyer démontre un bénéfice avec la capécitabine en terme de réponse objective et survie sans progression avec progression sous trastuzumab (95% de la population incluse dans l'essai avait reçu le trastuzumab préalablement en situation métastatique et 5% en situation adjuvante).

Etude originale de Geyer, 324 malades, randomisation capecitabine - lapatinib, taux de réponse 22 % vs 14 % $p=0.09$; survie sans progression 8.4 mois vs 4.1 mois $p<0.01$; temps jusqu'à progression 8.4 mois vs 4.4 mois $p<0.001$ (Geyer 2006).

Dans la population de patientes ayant donc reçu des anthracyclines, des taxanes et du trastuzumab et présentant une rechute, les experts ne peuvent définir une stratégie optimale de traitement antiHER2 mais recommandent la reprise d'un traitement antiHER2. Deux options sont possibles : trastuzumab et chimiothérapie ou lapatinib et capécitabine.

Dans le cas particulier d'une rechute systémique pendant l'administration du trastuzumab en situation adjuvante, le changement du traitement antiHER2 doit être une question importante à considérer même s'il n'existe pas à ce jour de démonstration clinique de l'intérêt de cette stratégie.

Patientes ayant reçu anthracyclines, taxanes et trastuzumab

Trastuzumab et chimiothérapie ou lapatinib et capécitabine

accord d'experts

Références

- Aisner J et al. Combination chemotherapy for metastatic or recurrent carcinoma of the breast--a randomized phase III trial comparing CAF versus VATH versus VATH alternating with CMFVP: Cancer and Leukemia Group B Study 8281. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1443-52
- Alba E et al. Adjuvant anthracycline therapy as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment.* 2001; 66: 33-9
- Alba E et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2587-93
- Albain KS. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* *J Clin Oncol.* 2004; 22: S 510
- Alexieva-Figusch J et al. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer.* 1988; 61: 758-68
- Ayash LJ et al. Prognostic factors for prolonged progression-free survival with high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 2043-9
- Bastholt L et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 1146-55
- Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 104-7
- Berruti A et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer patients obtaining objective response or disease stabilization after first-line chemotherapy with epirubicin. Evidence for a positive effect of maintenance hormonal therapy on overall survival. *Anticancer Res.* 1997; 17: 2763-8
- Blanco G et al. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. *Br J Cancer.* 1990; 62: 142-6
- Bonnerterre J et al. Anastrozole versus tamoxifèneoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifèneoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-57
- Bonnerterre J et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer.* 2002; 87: 1210-5
- Carrick S et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2005: CD003372
- Chan S et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Doxorubicin in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2341
- Chang J et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer.* 2003; 97: 545-53
- Chan S. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): Results of a European phase III study. *ASCO Annual Meeting Proceedings.* *J Clin Oncol.* 2005; 23:S 581
- Christman K et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience [see comment]. *JAMA.* 1992; 268: 57-62
- Clark GM et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 55-61
- Cobleigh MA et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2639
- Crump M et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifèneoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1997; 44: 201-10

- De Lalande B et al. Prognostic value of CA 15. *International Journal of Biological Markers* 2002; 17: 231-38
- De Laurentiis M et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 4741-8
- Di Leo A et al. Lapatinib (L) with paclitaxel compared to paclitaxel as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer: A phase III randomized, double-blind study of 580 patients. *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol.* 2007; 25: 18S
- Dhodapkar MV et al. Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifèneoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. *Cancer.* 1996; 77: 683-90
- Dunphy FR et al. Factors predicting long-term survival for metastatic breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow support. *Cancer.* 1994; 73: 2157-67
- Falkson G et al. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1991 a; 9: 2153-61
- Falkson G et al. Long-term survival of patients treated with combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 1991 b; 27: 973-7
- Falkson G et al. Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1453-8
- Farquhar C et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2005: CD003142
- Forbes J.F. et al. BCIRG 007: randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER2 positive metastatic breast cancer (MBC). *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol.* 2006; 24: 18S
- Fossati R et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16: 3439-60
- Gennari A et al. Activity of first-line epirubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer is independent of type of adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2004; 90: 962-7
- Geyer CE et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med.* 2006; 355: 2733-43
- Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 293-301
- Goldhirsch A et al. Effect of systemic adjuvant treatment on first sites of breast cancer relapse. *Lancet* 1994; 343: 377-81
- Hicks DG et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 1097-104
- Hietanen P. et al, Miettinen M, Makinen J. Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986; 22: 913-9
- Hortobagyi GN et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1983; 1: 776-86
- Howell A et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifèneoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double blind, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1605-13
- Howell A et al. Results of the ATAC (Arimidex, tamoxifèneoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005; 365: 60-2
- Insa A et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1999; 56: 67-78
- James JJ et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological - radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer* 2003; 89: 660-5
- Jensen EV et al. Estrogen interaction with target tissues; two-step transfer of receptor to the nucleus. *Methods Enzymol.* 1975; 36: 267-75

- Jensen EV et al. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1971; 34:55-70
- Jones D. et al, Gherzi D, Wilcken N. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 3. 2006: CD003368
- Jones SE et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5542-51
- Kamby C et al. Stage and pattern of metastases in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987; 23: 1925-34
- Klijn JGM et al. Combined tamoxifèneoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 343-53
- Koenders PG et al. Human breast cancer: survival from first metastasis. *Breast Cancer Study Group. Breast Cancer Res. Treat.* 1992; 21: 173-80
- Kramer JA et al. Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000; 36: 1498-506
- Leyland-Jones B et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination With Paclitaxel. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3965-71
- Luoma ML et al. Prognostic value of quality of life scores for time to progression (TTP) and overall survival time (OS) in advanced breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003; 39: 1370-6
- Marty M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4265-74
- Mauri D et al. Survival With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis. *JNCI Cancer Spectrum* 2006; 98: 1285-91
- Mouridsen H et al. Phase III Study of Letrozole Versus tamoxifèneoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2101-9
- Nabholtz JM et al. Anastrozole is superior to tamoxifèneoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3758-67
- Nabholtz JM et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 968-75
- Nabholtz JM et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1413-24
- Nash CH et al. Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy. *Cancer.* 1980; 46: 2380-8
- Nieto Y et al. Prognostic model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 707-18
- Nieto Y et al. Prognostic significance of occult tumor cells in the apheresis products of patients with advanced breast cancer receiving high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell support. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2004; 10: 415-25
- O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15: 440-9
- Osborne CK et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3386-95
- O'Shaughnessy J et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2812-23

- Paridaens R et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifèneoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2003; 14: 1391-8
- Paridaens R et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 724-33
- Perez EA et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer.* 2005; 6: 425-32
- Regan MM et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 1571-81
- Rizzieri DA et al. Prognostic and predictive factors for patients with metastatic breast cancer undergoing aggressive induction therapy followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 3064-74
- Robain M et al. Predictive factors of response to first-line chemotherapy in 1426 women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000; 36: 2301-12
- Robert N et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2786-92
- Robertson JF et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003; 98: 229-38
- Rouesse J et al. Survival effect of systemic therapy on patients developing metastatic breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.* 1990; 15: 13-20
- Rutqvist LE et al. Randomized trial of adjuvant tamoxifèneoxifen combined with postoperative radiation therapy or adjuvant chemotherapy in postmenopausal breast cancer. *Cancer.* 1990; 66: 89-96
- Ryberg M et al. Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2001; 12: 81-7
- Seidman AD. Will weekly work? Seems to be so.... *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5873-4
- Seidman AD. et al, CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition Journal of Clinical Oncology)* 2004; 22: 512
- Sjostrom J et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer.* 1999; 35: 1194-201
- Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344: 783-92
- Sledge GW et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92
- Solomayer EF et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000; 59: 271 –8
- van Dalen EC et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 25: CD003917
- Venturini M et al. Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 764-773
- Vincent MD et al. An analysis of possible prognostic features of long term and short term survivors of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986; 22: 1059-65
- Vogel CL et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 719-26

- Vogel CL et al. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer*. 1992; 70: 129-35
- Vogel PM et al. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol*. 1981; 104: 23-34
- Von Maillot K et al. Prognostic significance of the steroid receptor content in primary breast cancer. *Arch Gynecol*. 1982; 231: 185-90
- Wilcken N. et al , Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2003: CD002747
- Williams MR et al. Survival patterns in hormone treated advanced breast cancer. *Br J Surg*. 1986; 73: 752-5
- Wittliff JL. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 630-43
- Yamamoto N et al. Clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer with complete remission following systemic treatment. *Jpn. J Clin Oncol*. 1998 ; 28: 368-73

Annexe

Type de facteur	Paramètre	Etudes avec valeur pronostique	Etudes sans valeur pronostique
Liés à la présentation clinique	Durée de l'intervalle libre sans métastase	<i>Alba, Basthold</i> , Blanco, Chang, Clark, Dhodapkar , Goldhirsch, Insa, <i>Kramer, Rizzieri, Rouessé, Venturini</i> , Vincent, Vogel, Williams, Yamamoto (Bastholt, 1996, Blanco 1990 2266, Venturini, 1996, Rouesse 1990, Vogel 1992, Vincent 1986, Williams 1986, Yamamoto 1998, Alba 2001, Chang 2003, Clark 1987, Dhodapkar 1996, Insa 1999, Kramer 2000, Rizzieri 1999, Goldhirsch 1994)	<i>Aisner, Dunphy, Falkson, Hortobagyi</i> , Koenders, <i>Nieto, Ryberg</i> (Aisner 1995, Dunphy 1994, Falkson 1991a, Hortobagyi 1983, Koenders 1992, Nieto 2002, Ryberg 2001)
	Nombre de sites métastatiques	<i>Aisner, Alba, Ayash, Falkson, Hortobagyi, Nash</i> , Vincent (Aisner 1995, Alba 2001, Ayash 1995, Falkson 1991a, Hortobagyi 1983, Nash 1980, Vincent 1986)	<i>Basthold, Clark, Dunphy, Insa, Nieto, Ryberg, Yamamoto</i> , (Bastholt 1996, Clark 1987, Dunphy 1994, Insa 1999, Nieto 2002, Ryberg 2001, Yamamoto 1998)
	Sites métastatiques	Alexieva, <i>Bastholt</i> , Blanco, <i>Berruti</i> , Chang, Clark, Dhodapkar, Falkson, Goldhirsch, Hortobagyi, Insa, Koenders, <i>Kramer, Rizzieri</i> Ryberg, Solomayer, <i>Venturini</i>, Vincent, Vogel, Williams, Yamamoto (Aisner 1995, Alexieva-Figusch 1988, Bastholt 1996, Berruti 1997, Blanco 1990, Chang 2003, Clark 1987, Dhodapkar 1996, Dunphy 1994, Falkson 1991a, Goldhirsch 1994, Hietanen 1986, Hortobagyi 1983, Insa 1999, Koenders 1992, Kramer 2000, Rizzieri 1999, Ryberg 2001, Venturini 1996, Vogel 1992, Williams 1986, Yamamoto 1998)	<i>Rouesse, Ayash</i> (Ayash 1995, Rouesse 1990)
Liés au traitement	Chimiothérapie adjuvante	<i>Alba, Aisner, Ayash, Berruti, Dhodapkar, Dunphy, Falkson, Rouessé, Rizzieri, Venturini, Yamamoto</i> (Aisner 1995, Alba 2001, Ayash 1995, Berruti 1997, Dhodapkar 1996, Dunphy 1994, Falkson 1991a, Rizzieri 1999, Rouesse 1990, Venturini 1996, Yamamoto 1998)	<i>Ayash, Basthold, Clark, Hortobagyi, Ryberg</i> , Solomayer, Vogel Ayash 1995, Bastholt, 1996, Clark, 1987, Hortobagyi 1983, Ryberg 2001, Solomayer 2000, Vogel 1992)

Type de facteur	Paramètre	Etudes avec valeur pronostique	Etudes sans valeur pronostique
Liés au patient	« Performance status »	<i>Aisner</i> , Christmann, Dhodapkar , <i>Hortobagyi</i> , Luoma, <i>Ryberg</i> , <i>Robain</i> (Aisner 1995, Christman 1992, Dhodapkar 1996, Hortobagyi 1983, Luoma 2003, Robain 2000, Ryberg 2001)	<i>Falkson91</i> , <i>Falkson95</i> , <i>Kramer</i> , <i>Nash</i> , <i>Rizzieri</i> , Vincent, <i>Yamamoto</i> (Falkson, 1991a, Falkson 1995, Kramer 2000, Nash 1980, Rizzieri 1999, Vincent 1986 2270, Yamamoto 1998)
	LDH	<i>Hortobagyi</i> , <i>Ryberg</i> , <i>Yamamoto</i> (Hortobagyi, 1983, Ryberg, 2001, Yamamoto 1998)	
Liés à la biologie de la tumeur	Récepteurs hormonaux	Chang, Clark, <i>Ryberg</i> , <i>Rizzieri</i> , <i>Aisner</i> , Alexieva, <i>Bastholt</i> , <i>Goldhirsch</i> , <i>Falkson</i> , Koenders, Vogel, Williams, De La Lande (Aisner 1995, Alexieva-Figusch 1988, Bastholt 1996, Chang 2003, Clark 1987, De La 2002, Falkson 1991a, Goldhirsch 1994, Koenders 1992, Rizzieri 1999, Ryberg 2001, Vogel 1992, Williams 1986)	Blanco, <i>Dunphy</i> , <i>Nieto</i> , <i>Venturini</i> , <i>Yamamoto</i> (Blanco 1990, Dunphy 1994, Nieto 2002, Venturini 1996, Yamamoto 1998)

Italique : traitement par chimiothérapie

Gras : traitement par hormonothérapie

Normal : tout traitement

Glossaire

ACR5	American College of Radiology
AMM	Autorisation de Mise sur Marché du médicament
CISH	Chromogenic <i>In Situ</i> Hybridation
CLI	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS	Carcinome Lobulaire <i>in Situ</i>
CO	Contraception Orale
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
ECD	Extra Cellular Domaine
FISH	Fluorescence <i>In Situ</i> Hybridation
HR	Hazard Ratio
HT	Hormonothérapie
IA	Inhibiteur de l'Anti-aromatase
IHC	Immuno-Histo-Chimie
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LOH	Loss of Heterozygity
MBP	Mastectomie Bilatérale Prophylactique
OR	Odd Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PS	Performance Status
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE	Récepteur d'Oestradiol
RH	Recepteurs Hormonaux
RL	Recidive Locale
RO	Réponse Objective
RP	Réponse Partielle
RPg	Récepteur à la Progesterone
RT	Radiothérapie
SBR	grade histopronostique Scarff-Bloom-Richardson
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
SSR	Survie Sans Récidive
THM	Traitement Hormonal de la Ménopause
VS	<i>Versus</i>

Annexe

Laboratoires pharmaceutiques partenaires

Amgen
AstraZeneca
Cephalon
Chugai
GlaxoSmithKline
Lilly
Novartis
Pfizer
Roche
Sanofi-Aventis
Schering SA
Schering-Plough