



Référentiel locorégional et métastatique des Cancers du sein - Juin 2010

Pr David AZRIA
Dr Pierre BERTRAND
Dr Stéphanie CATALA
Dr CHATEAU
Dr Henri COLLET
Dr Pierre Emmanuel COLOMBO
Dr Jacques CRETIN
Dr Catherine FERRER
Dr Marian GUTOWSKI
Dr Samir HACENE
Dr Florence IKNAYAN
Dr William JACOT
Dr Stéphane JACQUOT

Dr Claire LEMANSKI
Dr André MATHIEU
Dr Khalid MOKAOUIM
Dr Anne MOURREGOT
Dr Gilles ROMIEU
Dr Gilles ROUANET
Pr Philippe ROUANET
Dr Gaudérique TOURNE
Dr Frédéric TRENTINI
Dr Bernard VALENTIN
Dr Alexandre VIOT
Dr Daniel VOICAN
Dr Cécile ZINZINDOHOUE



Référentiel sein

Chirurgie de 1ère intention

Dr Anne Mourrégot
Dr Pierre Bertrand
Dr Marian Gutowski

24/06/2010

Cancer du sein

Recommandations pré-opératoires

- Clinique:
 - Interrogatoire: Choix de la patiente (Conservation, Désir de reconstruction si mastectomie), ATCD radiothérapie
 - Examen Clinique: rapport taille tumorale/taille sein
- Mammographie (F + P + Oblique+/-agrandissement) et échographie bilatérale
- Prélèvement diagnostique : micro et/ou macrobiopsies microcalcifications: mise en place de clips, cartographie des lésions avec évaluation de l'étendue des lésions
- IRM non recommandée en routine
 - Options: Si Lobulaire, Paget, N+ révélatrice, Suspicion de multifocalité ou multicentricité
- Bilan d'extension si symptomatologie

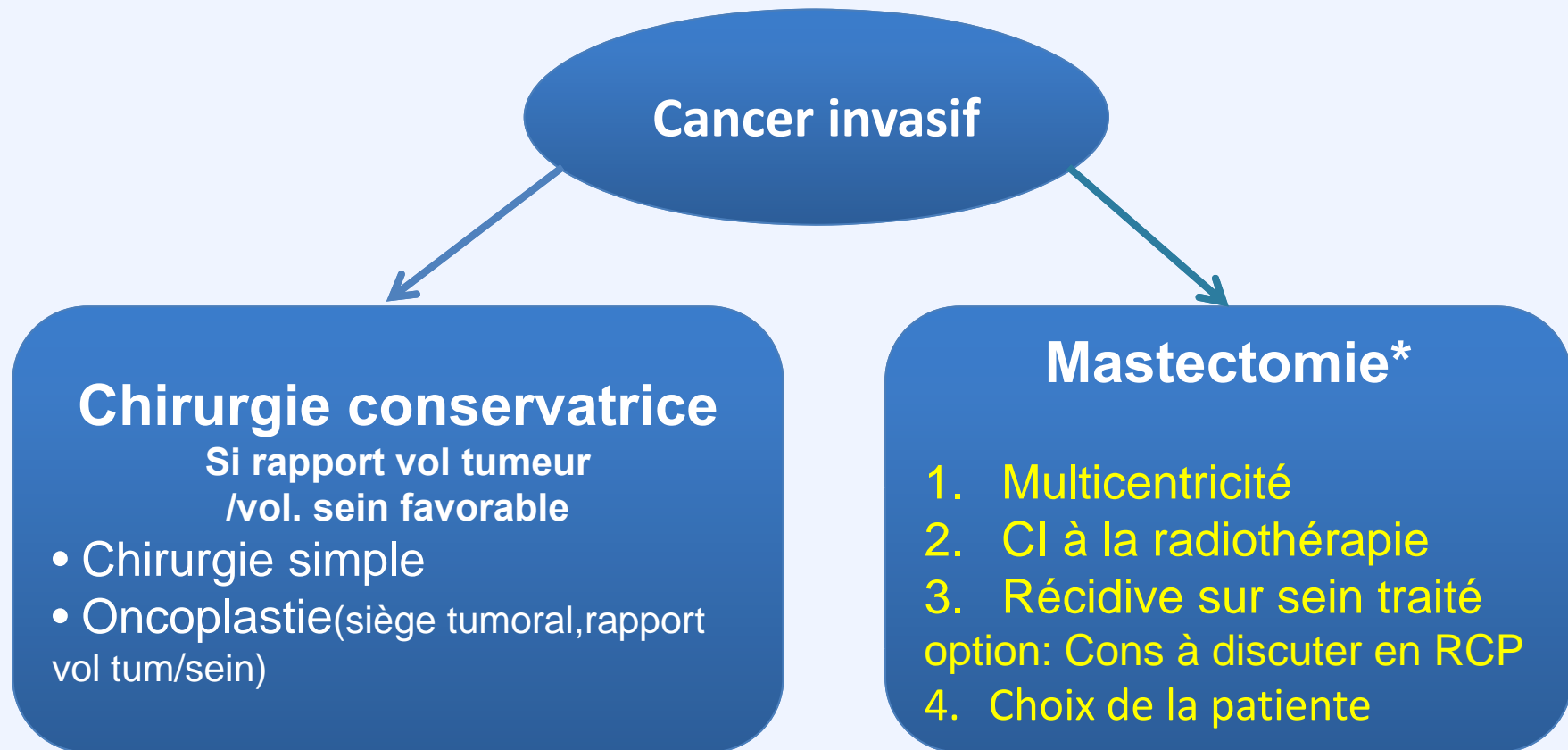
Cancer du sein

Recommandations per-opératoires

- Repérage pré-opératoire des lésions infra-cliniques
- Chirurgie:
 - Exérèse glandulaire du tissu sous-cutané au fascia pré-pectoral avec marge latérale de 1 cm
 - Remodelage
 - Repérage du lit tumoral par clips
 - Si recoups: orientation
- Pièce opératoire:
 - Orientation de la pièce opératoire par le chirurgien
 - Étude macroscopique si lésion palpable
 - Radiographie de la pièce si microcalcifications
 - Encrage des berges

Cancer du sein infiltrant

Indications chirurgicales

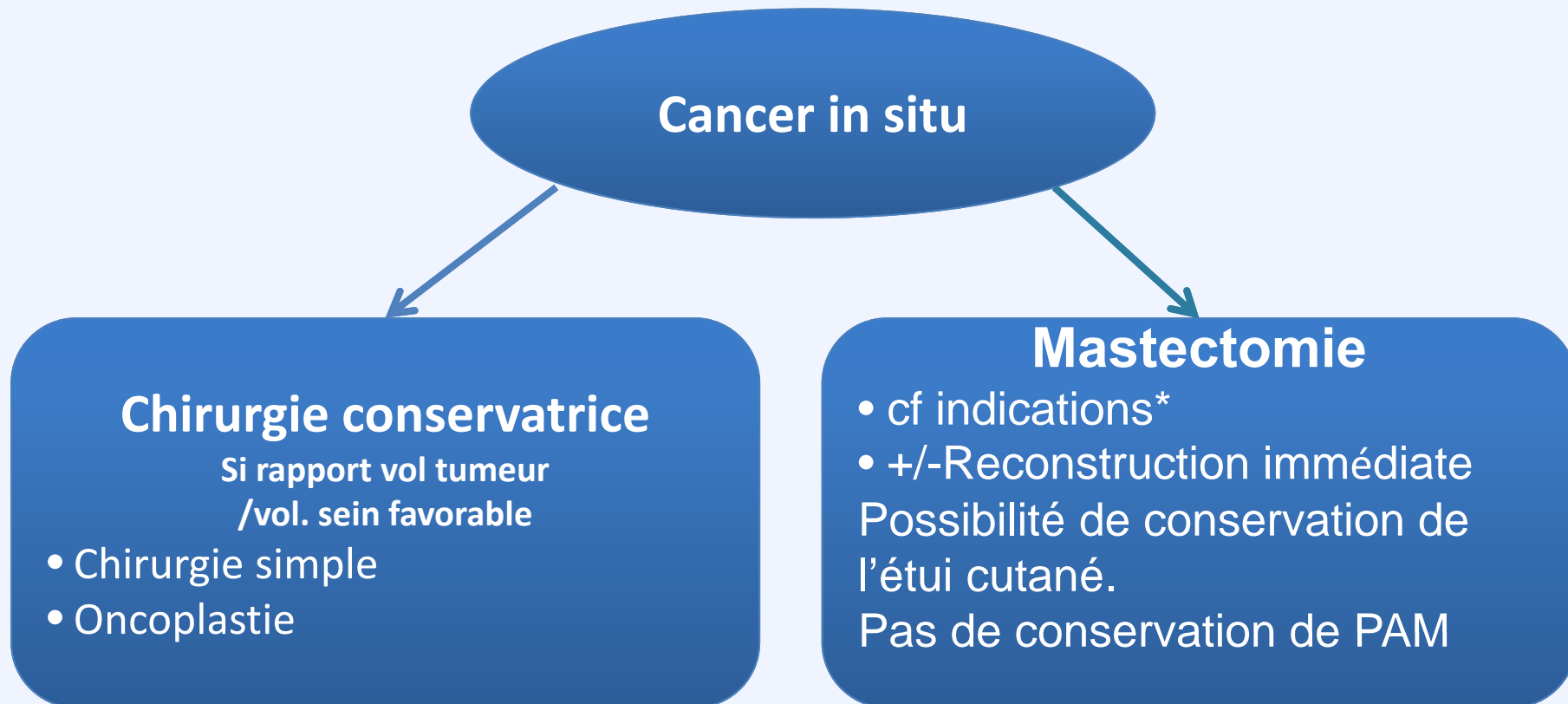


N.B. : Si femme < 35 ans, information sur l'âge comme facteur de risque indépendant de rechute locale

Cancer du sein in situ

Indications chirurgicales

L'indication de 1^{ère} intention est une chirurgie conservatrice quand elle est réalisable et en accord avec le choix de la patiente



Cancer du sein

Recommandations post-opératoires

- Reprise chirurgicale: Marges microscopiques
CCI < 2 mm*
- CCIS ≤ 2 mm*
- Décision de non reprise à valider en RCP++

Radiothérapie adjuvante des cancers du sein

Proposition des recommandations OncoLR

Pr David AZRIA

Dr Claire LEMANSKI



Définitions des niveaux de preuve

Niveau A

Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents

Niveau B

Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés **(B1)** ou études prospectives ou rétrospectives **(B2)**. Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble

Niveau C

Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble

Niveau D

Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas

Modalités : DELAI

- Sans CT :

Un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie

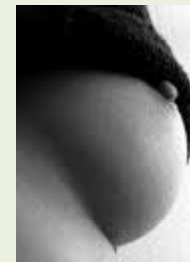
– Niveau B2

- CT adjuvante:

La radiothérapie doit être débutée après la fin de la CT. Le délai maximal doit se situer entre 20-24 semaines

– Niveau B2

CHIRURGIE CONSERVATRICE

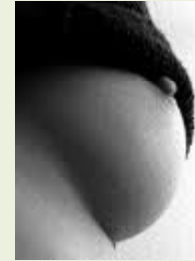


L'IRRADIATION DE LA TOTALITE
DE LA GLANDE MAMMAIRE DOIT ETRE
SYSTEMATIQUE

Niveau A



CHIRURGIE CONSERVATRICE



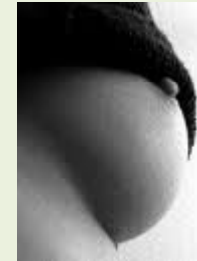
- RCP si âge > 75ans et RH+
- Evaluation gériatrique à préciser

Niveau B1

- Hughes , ASCO 2010 (recul med 10,5 ans)
- 70 ans , stage I, RE+
- Tam / Tam+RT
- RT : apporte RR de RL sein traité de 6 % (2, versus 8 %)

CHIRURGIE CONSERVATRICE

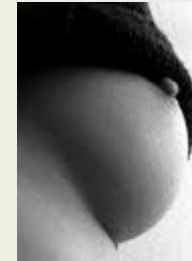
Modalités particulières



- Radiothérapie **PARTIELLE** du sein
 - Intra-operatoire ou autre
 - Possible si âge > 65 ans, RH+, T < 2 cm, CCI, GS- –
Niveau B1
 - Dans le cadre **d'Etudes** / Essais (SHARE en attente)

CHIRURGIE CONSERVATRICE

Les Modalités

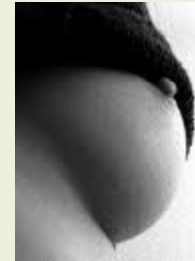


TECHNIQUES

- **50 Gy**
- **Fractionnement : 2 Gy /f . 5 séances par semaine**
 - Hypofractionnement sur la glande
 - Schéma Canadien - **Niveau B1** (si T <2 cm et/ou âge > 65 ans et/ou grade 1/2 et/ou RH+) . SANS BOOST
 - Séance Hebdomadaire 6.5 Gy
 - Niveau C**
- **Technique 2D**, ou , idéalement **3D** pour une **RT conformationnelle**
- **Energie : Accélérateur linéaire , 4 – 6 MV**
- **Respecter les contraintes aux OAR :**
 - Pulmonaire Isodose 20 Gy < 2cm de parenchyme (2 D) ou **V20** homolat < 20 %
 - Cœur : **MHD** < 23 mm

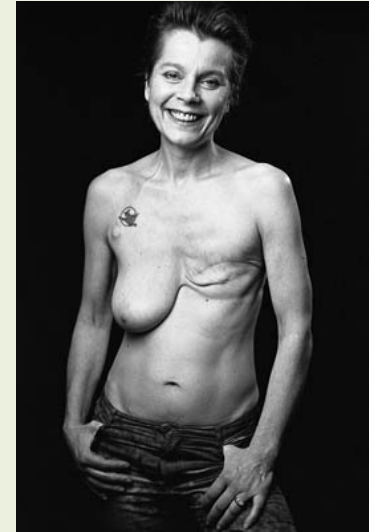
CHIRURGIE CONSERVATRICE

Le BOOST



- **10-16 Gy**
- **Bénéfice indépendant de l'âge**
 - **Boost systématique pour les patientes ≤ 70 ans**
Niveau A
 - **Patientes > 70 ans : indication en fonction du bénéfice absolu attendu et des facteurs de risque associés**
Niveau C

MASTECTOMIE TOTALE: La Paroi

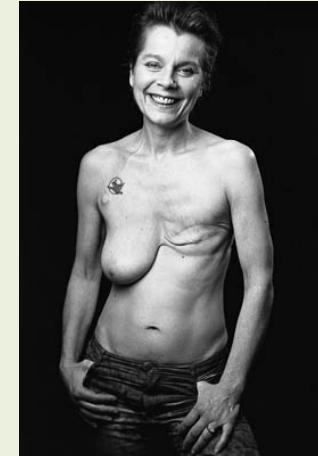


La RT PARIETALE DOIT ETRE
SYSTEMATIQUE pour tous les pN+
agressifs

- \geq pT3 et/ou \geq 4N+ *Niveau A*
- 1 à 3 N+ *à discuter en RCP*

MASTECTOMIE TOTALE

La Paroi



La RT PARIETALE DOIT ETRE

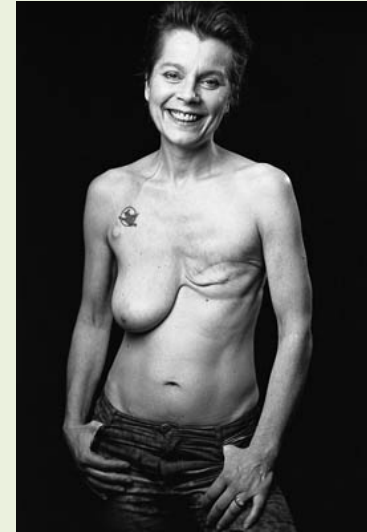
RETENUE pour les pN- Si 2 facteurs de risque associés :

- Age < 40
- Taille \geq pT3
- Grade III
- Multifocalité / multicentrique (*la + grande taille*)

Niveau B2

MASTECTOMIE TOTALE

Les Ganglions



- Un curage est considéré comme suffisant
Si > 7 ganglions prélevés

- **N+**

- RT Ggl Systématique

Niveau B2

- **N-**

- Pas de RT systématique

(Toute irradiation doit être validé en Staff de radiothérapie)

Niveau B2

SITUATION PARTICULIERES

CT Néo- adj



- SEIN :
Radiothérapie glandulaire ou pariétale systématique
- GANGLIONS
 - les N+ : RT Ggl
 - N- : prendre en compte de la présentation initiale et des signes de cicatrices histologiques ganglionnaires : ypN

Niveau B2

Les Traitements MEDICAUX SYNCHRONES



- TRASTUZUMAB
 - Pas d'arrêt du trastuzumab
Niveau B2
- CHIMIOThERAPIE :
 - Pas de CT CONCOMITANTE en dehors d'un essai
Niveau B2

PRISE EN CHARGE MEDICALE DES CANCERS DU SEIN METASTATIQUES

Réunion Référentiel OncoLR

24 Juin 2010

Groupe de réflexion

- Gilles ROMIEU
- William JACOT
- André MATHIEU
- Jacques CRETIN
- Stéphanie CATHALA
- Stéphane JACQUOT

Introduction

- Pas de référentiel de prise en charge médicale du cancer du sein métastatique
- 5% de présentations métastatique d'emblée
- 30 à 50% de cancers du sein localisés évoluent vers un stade métastatique
- Survie médiane 30 à 36 mois (global doublement)
- Augmentation des lignes successives
- Survie à cinq ans 5 à 10 %
- Grande hétérogénéité
 - Phénotype tumoral
 - Sites métastatiques (fréquence des métastases osseuses isolées)

Facteurs pronostiques

- Facteurs liés à la patiente
 - Âge
 - Performance status / Comorbidités
- Facteurs liés à la maladie
 - Intervalle libre sans métastases (5 ans)
 - Sites métastatiques (os et peau vs viscéres)
 - Nombre de métastases
 - Traitement adjuvant antérieur
- Facteurs liés à la tumeur
 - Degré de positivité des récepteurs hormonaux
 - Statut HER2

Facteurs prédictifs

- Récepteurs hormonaux
 - RE+ / RP+ RO environ 70%
 - Importante sur-représentation des métastases non viscérales.
- Statut HER2
 - Traitement anti-HER-2
 - Anthracyclines
 - Facteur prédictif d'hormono-résistance relative.
- Problème des modifications de statuts RE / RP / HER-2
 - Jusqu'à 30% de modifications des choix thérapeutiques
 - Réanalyse de ces facteurs au niveau de la récurrence quand possible

Conduite à tenir pratique

- Si possible, biopsie pour réévaluer les facteurs histopronostiques
- **Hormonothérapie** :
 - Traitement privilégié si RE+ +/- RP+, sites métastatiques non viscéraux, intervalle libre supérieur à 5 ans, selon état général/PS, âge
 - Si intervalle libre de 2 à 5 ans, discussion CT vs HT
- Choix de l'HT selon la ligne antérieure administrée
- Si patiente non encore ménopausée, castration.
- Traitement de choix pour métastases osseuses non invalidantes
 - +/- radiothérapie antalgique / chirurgie / cimentoplastie
- Evaluation tous les trois mois
- Stabilité / RO : poursuite de l'hormonothérapie
- PD : CT selon possibilité et état général vs HT de 2^{ème} ligne

Conduite à tenir pratique

- **Chimiothérapie**
 - Traitement privilégié si évolutivité moins de deux ans après la fin d'un TTT adjuvant, sites viscéraux, selon âge, état général
- **MonoCT vs polyCT**: méta-analyse de la Cochrane : augmentation
 - survie sans progression
 - survie globale
 - réponse objective
 - toxicité
 - polyCT si présentation agressive, bon état général et peu de comorbidités
- Indications de monoCT, en particulier selon un schéma séquentiel
 - fonction état général, risque évolutif, nombre et localisations des sites métastatiques
 - par exemple, âge avancé, mauvais indice de performance, comorbidités, maladie relativement indolente

Chimiothérapie de première ligne

- Evolutivité précoce (< 2 ans post CT adjuvante) :
- Première ligne basée sur un taxane
 - cas des traitements adjuvants par taxanes sans anthracyclines
- Choix monoCT vs. polyCT vs. Association à une TC (bévacizumab / trastuzumab)
 - profil biologique de la tumeur
 - caractéristiques détaillées plus haut
- Anti-angiogénique (bévacizumab) + taxane
 - soit docetaxel toutes les 3 semaines
 - soit paclitaxel hebdomadaire trois semaines sur quatre
- Taxane monothérapie
- Combinaison docetaxel + capécitabine
- Paclitaxel + gemcitabine
- Capécitabine monothérapie +/- vinorelbine, FUN
- Anthracyclines (++) si non utilisées en adjuvant)
- Taxane + trastuzumab (tumeurs HER-2 positives)

Chimiothérapie de première ligne

- Intervalle libre de plus de deux ans :
 - Soit reprise du même protocole (PACS 01)
 - Soit mêmes options que précédemment
 - Soit anthracycline liposomale
 - Autres options en fonction de données publiées, des habitudes et possibilités
- Réévaluation tous les deux à trois mois
- Option: maintenance par bévacizumab
- Pas d'administration concomitante HT + CT

Synthèse

- Maladie agressive, si RH- : CT première selon traitement antérieur, privilégier plutôt une polyCT
- Situation non agressive
 - si RH-, CT première
 - si RH+, HT
- **Tumeurs HER2+**: trastuzumab + CT selon traitement antérieur
- **HER-2+/RH+ et situation non agressive**
 - traitement anti-HER2 + HT vs une CT + trastuzumab puis relais HT trastuzumab
- **HER-2+/RH- ou RH+ en situation agressive** : anti-HER2 + CT (taxane ou selon lignes adjuvantes)
- **Tumeurs triple négatives** pas de proposition clairement établie
 - Proposition : Inclusion dans des essais cliniques.

Chirurgie d'un KSLE après TNA

C Ferrer – G Rouanet – F Trentini – P Rouanet

Proposition de référentiels

Onco LR 2010

Les questions

- **Au Diagnostic**
 - Pourquoi un TNA
 - Bilan pré thérapeutique
 - Repérage de la tumeur
- **Evaluation de la réponse tumorale**
 - Comment
 - Critères de choix chirurgical
- **En per op**
 - Résection Tumorale
 - Prélèvement ganglionnaire axillaire
- **En post op**
 - Interprétation des Marges

TNA – Etats des lieux

- Pas d'impact sur la survie
- Augmente la conservation
- Rend résécable curatif (R0) un KSLE
- Réponse tumorale in vivo
- Réponse Tum: facteur pronostic majeur
- Les bons répondeurs: K Canalaire / RE- / her2+ /
- CNA: réponse précoce / HNA: peu de pCR

Phase Diagnostique

- **Pourquoi un TNA : Conservation du sein**
 - Consentement éclairé de la Femme
 - Avis chirurgical initial au décours d'une Consultation clinique
- **Bilan pré thérapeutique**
 - Standard: mammo (microCa), écho
 - IRM systématique
 - Examen de référence pour évaluer la réponse tumorale
 - Éliminer une multicentricité (à prouver histo)
 - Biopsie: évaluer le CICE
- **Repérage tumoral**
 - mise en place d'un clip < 2° cure
 - Schémas du radiologue

Evaluation de la réponse

- **Motivation : Pronostique**
 - Réponse complète / TB répondeur / Répondeur
 - Non répondeur / Progression
- **Moyens d'évaluation: Avant - Après**
 - Clinique
 - Echographie
 - IRM
- **Objectifs**
 - Evaluer la réponse tumorale
 - Diagnostiquer une fragmentation tumorale ++

CAT Chirurgicale: Tumeur

Tumeur : étendue de l'exérèse glandulaire

La chirurgie est toujours nécessaire

Standard: résection en marge saine

- **Réponse complète**
 1. TE centrée sur le clip
 2. Résection complète du lit tumoral initial
- **Réponse partielle**
 1. Marge de sécurité cm autour du résidu palpable
 2. Résection complète du lit tumoral initial
- **Suspicion de fragmentation tumorale**
 - Résection complète du lit tumoral initial
- **Pas de réponse**
 1. Mastectomie
 - Op: Tentative de conservation
- **Progression tumorale**
 1. Mastectomie

Op: RT (néo) adjuvante

CAT Chirurgicale: Ggl axillaire

- **Faisabilité de la technique du GS pour les N0 clinique**
- **St : Curage axillaire**
- **GS que dans des essais cliniques**

Proposition référentiel ONCOLR

GANGLION SENTINELLE



24 JUIN 2010

Groupe de travail :

Dr Colombo - Dr Gutowski – Dr Chateau

CRLC Val d'Aurelle- Montpellier

Dr Valentin – Dr Tourne

Perpignan

NSABP-B32 : résultats pour 3989 GS-

- Validation du GS pour les T1-T2 N0. (95 mois de recul!)
- SG et SSR identiques avec moins de morbidité par comparaison CA

ACOSOG Z0010 : (5210 patientes)

- pas d'impact pronostique de l'analyse IHC des GS- (i+)

ACOSOG Z0011 :

- Comparaison CA vs abstention en cas de GS+ (HE)
- sur plus de 800 malades pas d'impact du CA en cas de GS+ en SG et SSR (0,9% de récurrence axillaire en l'absence de CA)

TECHNIQUE CHIRURGICALE

- ❖ **Pas de recommandations évidentes** sur la technique. (site d'injection, volume, colorant, radio-traceurs...) dans la littérature

- ❖ Technique **combinée** (colorant + isotope) avec **injection péri-aréolaire ou intradermique** est associée aux meilleurs taux de détection (étude FRANSENODE)

- ❖ **Points clés (FN) :**
 - **Formation** du chirurgien +++ (binôme chirurgien sénior/ débutant)
 - S'efforcer à prélever **au moins deux GS**
 - **Palpation** de l'aisselle et biopsie des GNS suspects.
 - Examen extemporané recommandé (facultatif pour les CCIS)
 - GS et tumorectomie **dans le même temps opératoire** (diagnostic histologique sur microbiopsie préopératoire +++)

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE du GS

❖ *Examen extemporané :*

SOIT macroscopie des tranches de section **OU** analyse cytologique (apposition) **OU** coupes au cryostat

❖ *Coupes macroscopiques :*

tranches longitudinales de **2 mm d'épaisseur** - inclure en paraffine toutes les tranches d'un même ganglion

❖ *Coupes microscopiques :*

au **minimum un niveau de coupe** pour une section entière de chaque tranche
coupes sériées (200 à 500µm d'intervalle) ont plus de chance de détecter des micrométastases que des sections superficielles seules.

❖ *Examiner les coupes en HE ou HES*

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE du GS

❖ *Analyse IHC :*

AC anti-CK facilitent la détection de petits dépôts tumoraux.

Pas de preuve suffisante pour recommander l'IHC en routine ++

❖ *Analyses moléculaires :*

Restent du domaine de la recherche clinique.

Kit OSNA en cours d'évaluation

❖ *Compte rendu anatomo-pathologique :*

- **utiliser les critères de la classification AJCC/UICC (7° édition).**
- indiquer la catégorie de métastase identifiée, le type architectural (cellules séparées ou amas cellulaires, micro ou macrométastase),
- retenir la taille maximale du plus grand amas cellulaire.

INDICATION IRREFUTABLES =

- **Les tumeurs de moins de 2 cm,**
- **N0 clinique,**
- **Unifocales,**
- **Pas traitement préopératoire,**
- **ni d'ATCD de chirurgie mammaire.**

Dans cette population le GS sans curage si GS négatif est le standard (Niveau de preuve I).

Il semble logique de réfléchir à élargir les indications précédentes au cas suivants :

Tumeurs de plus de 2 cm

- Indication possible **en option pour les T2**
(en standard jusqu'à 3 cm)
- Les indications au-delà de 3 cm s'entrecroisent avec les indications de CNA
- Le risque de FN peut être estimé en évaluant le pourcentage de risque de N+ chez une patiente donnée (score MSKCC)
- *Inclusion possible dans l'essai GAS2+ jusqu'en Mars 2012*



**CONTRE INDICATIONS : tumeurs inflammatoires, tumeurs T4,
Tumeurs de plus de 5 cm**

Tumeurs Multifocales

- Données récentes de l'essai IGASSU >13 % de FN

Le GS ne peut pas être recommandé dans cette indication (en particulier pour les tumeurs externes)

- **STANDARD : Curage axillaire fonctionnel**
- **OPTION : GS + CA (pour l'analyse du GS en coupes sériées)**

Carcinome intra-canalair (CCIS)

Indication de GS en cas de risque important de micro-invasion ou d'indication de mastectomie

- ✓ CIC de plus de 4 cm **ou**
- ✓ Haut grade **ou**
- ✓ Indication de mastectomie ou d'oncoplastie **ou**
- ✓ Doute micro-invasion sur biopsie ou sur imagerie. **ou**
- ✓ CCIS palpable

Si GS micrométastatique sur définitif : PAS de CA complémentaire
si CCIS pur

Après chimiothérapie néo-adjuvante (CNA)

Le standard reste le CA

KS chez l'homme

Option valide dans les mêmes indications.

ATCD de chirurgie mammaire

Standard : CA fonctionnel

Option : GS possible en option si la cicatrice ne barre pas le trajet entre la tumeur et le creux axillaire

GS POSITIF

GS + en examen extemporané = STANDARD réalisation d'un CA dans le même temps opératoire.

GS positif en examen définitif (FN de l'extemporané ou extemporané non réalisée)

- **Macrométastase (> 2 mm)**
- **Micrométastases (<2 mm)**

MACROMETASTASE

STANDARD : reprise systématique pour CA

OPTION : discuter en RCP l'absence de reprise secondaire

En particulier si :

- risque d'atteinte des GNS faible (évaluable à partir du nomogramme du MSKCC) www.mskcc.org/nomograms
- Décision de chimiothérapie adjuvante et des champs de radiothérapie prise quelque soit le résultat du CA
- État général, âge et comorbidités

MICROMETASTASE

Tumeur de moins de 1 cm ou histologie tubulaire: PAS DE REPRISE

POUR LES AUTRES: Discuter en RCP l'absence de reprise secondaire pour CA

Les paramètres à discuter

- Risque d'atteinte des GNS (évaluable à partir du nomogramme de Houvenaeghel)
- Le score MSKCC n'est pas valable pour les micrométastases
- L'indication de chimiothérapie adjuvante prise ou non (valeur pronostique discutée des micrométastases)