



RÉFÉRENTIELS DE L'AP-HP

Référentiel cancers du sein

Mars 2016

Sommaire

Préambule 5

I - Diagnostic 7

- A - Bilan diagnostique initial d'une lésion indéterminée ou probablement maligne (ACR 4 ou 5)
- B - Bilan pré-thérapeutique d'un cancer du sein prouvé
- C - En cas de traitement néoadjuvant

II - Réunion de concertation pluridisciplinaire -RCP- 9

III - Traitements 10

- A - Chirurgie
 - 1 • Chirurgie du sein
 - 2 • Chirurgie de l'aisselle
 - 3 • Remarques générales
- B - Anatomopathologie
 - 1 • Données minimales
 - 2 • Description histo-pathologique
- C - Indications de reprise chirurgicale
 - 1 • Berges
 - 2 • GS métastatique
- D - Radiothérapie
 - 1 • Techniques de radiothérapie
 - 2 • En cas de chirurgie conservatrice
 - 3 • En cas de mastectomie totale
 - 4 • Atteinte des berges d'exérèse et/ou du muscle après mastectomie totale et pN0
 - 5 • Atteinte ganglionnaire macroscopique d'un ganglion sentinelle sans reprise de curage
 - 6 • Délai entre chirurgie et radiothérapie
 - 7 • Chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie conservatrice ou mastectomie totale
 - 8 • Après reconstruction mammaire
 - 9 • Traitements médicaux associés
- E- Traitement médical adjuvant
 - 1 • Indications de chimiothérapie adjuvante
 - 2 • Indications de traitement antihormonal adjuvant (cancers luminaux)
 - 3 • Indications du traitement néoadjuvant

IV - Cas particulier : stratégie thérapeutique	18
A - Ganglions axillaires métastatiques sans cancer primitif découvert (y compris après IRM mammaire)	
B - Cancer du sein bilatéral	
C - Cancer bifocal	
D - Cancer du sein au cours de la grossesse	
E - Cancer de la femme âgée	
F - Cancer du sein chez l'homme	
G - Ecoulement mamelonnaire spontané uni-canalair	
H - Maladie de Paget du mamelon (histologie prouvée)	
I - Le cancer inflammatoire (T4d)	
J - Le cancer métastatique d'emblée	
K - Antécédent de chirurgie esthétique du sein	
L - Récidive	
V - Surveillance	22
A - Introduction	
B - Principes généraux	
C - Surveillance par traitement anti-hormonal	
D - Surveillance des traitements médicaux	
VI - Contraception	24
VII - Oncofertilité	25
VIII - Oncogénétique	27
IX - Démarches sociales et accompagnement	29
Annexes	30
1 - Classification TNM des cancers du sein	
2 - Données minimales à renseigner dans le compte-rendu opératoire	
3 - Concordance Classification TNM/ stade	
4 - Classification anatomopathologique (pTNM)	
5 - Rappel des éléments de codage	

Préambule

Ce référentiel constitue le résultat de réflexions menées au sein du groupe de travail Sein Gynécologie de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) auquel a participé l'ensemble des services et des centres experts impliqués dans la prise en charge des cancers du sein. Les propositions thérapeutiques qui découlent de cette réflexion servent de supports aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Chaque utilisation se fera sous la responsabilité des médecins prescripteurs dans le respect des principes déontologiques d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine conformément à l'article 64 du code de déontologie médicale. Ce référentiel vise à définir la prise en charge des patientes présentant un cancer du sein, sans revenir sur les différentes techniques, qui sont considérées comme acquises et maîtrisées par l'ensemble des acteurs de soin.

Ce référentiel a été élaboré sur la base de l'expertise des membres du groupe de travail, en l'état des connaissances scientifiques en 2016, des recommandations professionnelles de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) et de l'Institut National du Cancer (INCa), des recommandations pour la pratique clinique de Nice - Saint-Paul de Vence ainsi que des référentiels internationaux (NCCN...).

Son application en pratique quotidienne peut être remise en cause si les données mises à disposition évoluent avant l'actualisation de ce référentiel. Il revient dans ce cas aux professionnels de santé de déterminer et de décider, sous leur responsabilité, de l'alternative thérapeutique, conformément à la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie : « lorsque le praticien propose au patient de ne pas appliquer l'avis de la RCP mais de recourir à un autre traitement, il doit pouvoir le justifier et il est nécessaire de le mentionner dans le dossier ».

Dans le cadre de la mise à jour de ce référentiel, il appartient aux membres de la RCP d'apporter toute mise au point ou correction permettant de dispenser le traitement de référence aux patientes et de les informer des bénéfices et des risques potentiels comme le stipule l'article 64 (article r.4127-64 du code de la santé publique) : «Lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un malade, ils doivent se tenir mutuellement informés ; chacun des praticiens assume ses responsabilités personnelles et veille à l'information du malade. Chacun des médecins peut librement refuser de prêter son concours, ou le retirer, à condition de ne pas nuire au malade et d'en avertir les confrères ».

Un groupe de travail se réunira chaque année pour les mises à jour éventuelles.

Avertissements

Si vous n'êtes pas un professionnel de santé : les référentiels sont mis à votre disposition à titre d'information. Ils servent de guide à l'équipe médicale. L'information qui y apparaît ne peut en aucun cas se substituer au diagnostic ou à la proposition de traitement fait par un médecin. Tous les cas sont uniques et votre situation ne correspond pas obligatoirement à une des situations présentées dans ces référentiels.

Si vous êtes un professionnel de santé : l'utilisation des référentiels mis à votre disposition s'effectue sous votre responsabilité sur le fondement des principes déontologiques de l'exercice de la médecine. Ils vous sont communiqués au titre d'informations qu'il vous appartient d'utiliser dans le cadre d'un dialogue avec le patient et en fonction de son état pathologique.

I - Diagnostic

A - Bilan diagnostique initial d'une lésion indéterminée ou probablement maligne (ACR 4 ou 5)

Le bilan diagnostique initial doit comporter un interrogatoire complet, comportant notamment la recherche des antécédents (médico-chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux, familiaux, allergie, tabagisme), ainsi qu'un examen clinique (poids, taille, mensurations mammaires), avec schéma date (taille et siège des lésions mammaires et des ganglions).

Le bilan diagnostique initial repose sur la mammographie, l'échographie mammaire et dans certains cas particuliers l'IRM mammaire (principalement patiente à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire et patiente porteuse de prothèses mammaires, lésions multifocales et certaines formes histologiques).

En cas de lésions multiples et /ou bilatérales une cartographie détaillée sera réalisée en précisant le siège de chaque lésion selon le rayon horaire et la distance au mamelon, la distance les séparant et leur taille associée.

Le diagnostic de cancer du sein est HISTOLOGIQUE et cette preuve histologique doit être obtenue, chaque fois que possible, par des méthodes percutanées.

- En cas de découverte mammographique d'une anomalie classée ACR 4 ou 5 :

Faire une échographie mammaire :

- si lésion correspondante retrouvée : microbiopsie sous guidage échographique
- si lésion non retrouvée : macrobiopsie sous guidage stéréotaxique

- En cas de découverte échographique d'une anomalie classée ACR 4 ou 5 :

Microbiopsie sous guidage échographique.

- En cas de découverte IRM d'une anomalie classée ACR 4 ou 5 :

Faire des examens ciblés post IRM (agrandissements mammographiques et échographies ciblées post IRM) :

- si lésion correspondante retrouvée en échographie : microbiopsie sous guidage échographique avec pose de clip.
- si lésion correspondante retrouvée seulement en mammographie : macrobiopsie sous guidage stéréotaxique avec pose de clip.
- si lésion non retrouvée : biopsie sous guidage IRM.

A noter que la réalisation d'un prélèvement (microbiopsie sous échographie ou macrobiopsie sous stéréotaxie ou sous IRM) peut être discutée, en cas d'anomalie radiologique classée ACR 3, dans certains cas : patiente à haut risque de cancer du sein, antécédent personnel de cancer du sein, surveillance impossible.

Une exploration axillaire est systématique : la cytoponction ou une microbiopsie est souhaitable pour toute adénopathie suspecte (disparition du centre hyperéchogène et épaissement cortical focal ou diffus).

La mise en place d'un clip est systématique en fin de procédure, en cas de lésion difficile à visualiser en échographie, après macrobiopsie sous stéréotaxie et sous IRM.

Critères de fiabilité de l'histologie et paramètres orientant vers une relecture des lames ou de nouveaux prélèvements

- Il est légitime de demander une relecture des lames de biopsies réalisées lorsque :

1. il existe une discordance entre le signal radiologique ou clinique et la conclusion histologique du prélèvement ;
2. il existe une discordance dans le compte rendu histologique entre le texte et la conclusion ;
3. la conclusion est non interprétable ou non compréhensible.

- **Il est possible de discuter une relecture des lames de biopsies :**

1. en cas de chimiothérapie néo-adjuvante afin de comparer l'histologie avant et après chimiothérapie ;
2. éventuellement, pour les patientes HER 2 score 2 en immunohistochimie avant la FISH ;
3. en cas de discordance radio/histologique : si découverte à l'imagerie d'une anomalie classée ACR 5 avec biopsie négative (y compris après relecture des lames), indication à une tumorectomie à visée diagnostique.

B - Bilan préthérapeutique d'un cancer du sein prouvé

► **Bilan locorégional :**

- Echographie axillaire si non réalisée. Les indications d'IRM mammaire actuellement recommandées (HAS) sont :
 - en cas de risque élevé de multifocalité ou de multicentricité (cancer lobulaire)
 - si le bilan conventionnel risque d'être mis en défaut
 - en cas de choix thérapeutique difficile (avant oncoplastie, avant chimiothérapie néoadjuvante...).

► **Bilan d'extension :**

Pas de recommandation systématique. Il faut tenir compte des points d'appels cliniques ou de facteurs pronostiques péjoratifs.

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur invasive T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes.

En pratique, un bilan d'imagerie d'extension est recommandé :

- pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+ (que les patientes reçoivent ou non un traitement systémique néo adjuvant) ; l'intérêt du bilan d'extension en cas de tumeur T1 N1 semble néanmoins discutable
- après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macro métastatique.

Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse ;
- ou bien, TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse ;
- ou bien, TEP-TDM au 18 F-FDG.

Le bilan d'extension est à réaliser soit avant l'acte chirurgical, soit dans la période postopératoire immédiate. Lorsqu'une TEP-TDM au 18 F-FDG est effectuée, il est recommandé de la réaliser avant la chirurgie.

L'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par échographie cardiaque ou scintigraphie myocardique est indiquée avant et en cours de tout traitement possiblement cardiotoxique.

C - En cas de traitement mammaire néoadjuvant

Il est nécessaire de réaliser une IRM mammaire et une TEP-TDM au 18 F-FDG initiale avant le début du traitement.

Afin d'éviter la disparition du lit tumoral en cas de bonne réponse, un clip sera placé par une technique percutanée.

II – Réunion de concertation pluridisciplinaire -RCP-

Elle comprend au minimum un représentant parmi les spécialistes suivants :

- chirurgiens (gynécologues, plasticiens...),
- oncologues médicaux,
- oncologues radiothérapeutes,
- anatomopathologistes,
- spécialistes de l'imagerie médicale (radiologues et/ou médecins nucléaires).

L'avis d'un expert d'une autre spécialité pourra être sollicité à chaque fois que cela sera nécessaire.

Tous les dossiers de patientes prises en charge pour un cancer du sein doivent être discutés en RCP.

A priori deux RCP seront réalisées pour chaque patiente : une avant la première étape thérapeutique et la seconde après la première étape thérapeutique.

Dans la majorité des cas, le médecin référent de la patiente pourra proposer un traitement adapté aux caractéristiques de sa patiente qu'il est souvent le seul à avoir vu en consultation lors de la prise en charge initiale.

La RCP pourra alors soit valider la proposition thérapeutique, soit discuter de l'opportunité d'une autre séquence thérapeutique. C'est au médecin référent d'annoncer à la patiente la décision de la RCP et de conduire ce traitement en fonction du consentement de la patiente. Dans les cas complexes sur le plan clinique, une discussion plus approfondie sera nécessaire lors de la présentation du dossier en RCP.

La RCP fixe les étapes et les délais des traitements sous la forme d'un plan personnalisé de soins (PPS) qui seront consignés par écrit dans un rapport de réunion et remis au patient.

En cas de nouvelle question importante, voire de 3^{ème} étape thérapeutique, la prise en charge thérapeutique pourra être rediscutée lors d'une nouvelle RCP.

La RCP doit également fixer (lors de la clôture de la stratégie thérapeutique), les modalités de la surveillance en distinguant faible risque, risque standard et risque élevé.

Nota bene : du fait des particularités de missions universitaires et de recherche de l'établissement et des possibilités d'accès à des innovations thérapeutiques dans le cadre de cette recherche, il est important de présenter à la patiente la possibilité de participer ou d'être incluse dans un essai clinique en cours.

III – Traitements

A - Chirurgie

1 • Chirurgie du sein

Traitement conservateur (tumorectomie, segmentectomie, mastectomie partielle, zonectomie, oncoplastie)

La chirurgie conservatrice sera proposée à chaque fois qu'elle sera réalisable. Son indication dépend des caractéristiques de la tumeur elle-même (possibilité d'une exérèse monobloc, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables), du volume mammaire et du choix de la patiente : si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.

Les principales contre-indications au traitement conservateur sont les tumeurs multicentriques, l'impossibilité de recevoir une radiothérapie adjuvante et les cancers du sein inflammatoire ainsi que les cancers qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie néo-adjuvante effectuée à visée de conservation mammaire.

La mastectomie partielle est réalisée selon la technique classique avec ou sans technique d'oncoplastie. Elle peut se faire en chirurgie ambulatoire ou en hospitalisation conventionnelle.

La technique chirurgicale comporte :

- incision directe, péri-aréolaire ou au niveau d'un sillon mammaire +/- exérèse d'un lambeau cutané si besoin ;
- décollement cutanéoglandulaire, puis exérèse jusqu'au plan du muscle pectoral ;
- radiographie de pièce si lésion non palpable avec repérage préopératoire ;
- examen extemporané de la pièce possible si nécessaire, notamment pour l'étude des berges (pièce orientée par des fils et adressée en anatomopathologie) ;
- la réalisation de recoupe est laissée à l'appréciation du chirurgien, en fonction de l'aspect macroscopique des berges, d'un examen extemporané ou d'une attitude systématique (recoupes orientées par des fils et adressées en anatomopathologie) ;
- clipage des berges du lit tumoral (au moins 4 clips dont 1 sur le muscle pectoral) ;
- plastie glandulaire.

Des techniques d'oncoplastie, associant des techniques de chirurgie plastique au traitement conservateur du sein, peuvent être proposées en cas de tumeur volumineuse par rapport au volume du sein, ou de certaines localisations.

En cas de tumeur volumineuse un traitement médical premier doit se discuter.

Repérage préopératoire :

1. Réalisation de clichés mammographiques post repérage de face et profil : comparer la mammographie initiale à la mammographie post repérage afin de vérifier que la mise en place du fil métallique est correcte.
2. Le repérage par fil métallique est indiqué en cas de lésion non palpable ou difficilement palpable.
Repérage pour toute lésion non palpable :
 - par échographie en cas de traduction échographique de la lésion
 - par stéréotaxie en cas de micro calcifications si échographie négative ou de chirurgie.
3. En cas d'oncoplastie prévoir un repérage à chaque extrémité distale du signal radiologique.
4. En cas de repérage sous guidage échographique, un repère cutané en regard de la lésion en position opératoire pourra être réalisé.
5. Possibilité de réaliser un repérage par la technique SNOLL*(repérage de la lésion et du ganglion sentinelle par injection intra ou péri-tumorale d'un radio-isotope), par des équipes entraînées

(radiologues, médecins nucléaires et chirurgiens), avec un circuit bien établi et contrôle des produits radio-isotopiques. Cette technique peut être proposée pour les lésions bien identifiées en échographie dont le ciblage ne pose pas de difficulté (absence de contrôle mammographie possible post procédure). La dose de radio-isotope doit être adaptée au délai entre le repérage et la chirurgie. L'injection peut être intra ou péri-lésionnelle. * *Sentinel Nod and Occult Lesions Localization*

Consentement éclairé des patientes obligatoire en cas d'injection de produit issu d'albumine humaine.

Traitement radical (mastectomie)

Les indications du traitement radical sont les contre-indications au traitement conservateur ou le souhait de la patiente. Dans ce dernier cas de figure, elle doit avoir été clairement informée, que, si le traitement radical diminue le risque de récurrence locale, il ne modifie pas la survie par rapport au traitement conservateur.

La chirurgie consiste en une mastectomie radicale modifiée avec préservation du muscle pectoral et de son aponévrose. Selon les indications, il est possible de réaliser une conservation de l'étui cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire. Les conditions de conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire requièrent : un cancer infiltrant situé à plus de 2 cm de la PAM de grade I ou II, sans embole, sans atteinte ganglionnaire, Her2 négatif avec la réalisation d'une recoupe rétro aréolaire systématique.

La patiente doit être informée de la possibilité d'une reconstruction immédiate ou différée et qu'une consultation avec un chirurgien plasticien doit lui être proposée.

2 • Chirurgie de l'aisselle

Biopsie du ganglion sentinelle

Les indications de biopsie du ganglion sentinelle (GS) sont les suivantes :

- **pour les cancers in situ :**
 - lésion étendue nécessitant une mastectomie ou une oncoplastie
 - discordance clinico-radio-histologique : formes nodulaires ou micro-invasion (certaine ou suspectée)
- **pour les cancers infiltrants :**
 - lésion unifocale inférieure ou égale à 50 mm pour les lésions invasives
 - cN0 ou cN1 avec échographie et cytologie ou biopsie ganglionnaire négative
 - option : lésion bifocale de proximité, sans limite de taille
 - option : antécédent de chirurgie mammaire
 - option : possibilité d'un ganglion sentinelle avant chimiothérapie néo adjuvante en cas de cancer N0

Concernant la technique du GS, la double détection colorée et isotopique est recommandée. L'injection peut être réalisée par voie péri-aréolaire, péri-tumorale ou intra-tumorale.

Pour les patientes allergiques, sans notion d'allergie au bleu, il n'existe pas de stratégie particulière.

En revanche, en cas d'allergie au bleu lors d'une première tentative, il convient de :

- mettre en route un bilan d'allergologie,
- faire une deuxième tentative par isotope seul.

L'examen extemporané du GS n'est pas systématique.

Curage axillaire

Les indications de curage axillaire sont les non indications de biopsie du GS pour les cancers invasifs, ainsi qu'un GS macro métastatique.

Le curage axillaire correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg, en respectant la veine axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.

3 • Remarques générales

Chaque pièce opératoire accompagnée de renseignements cliniques complets quant au profil de la patiente, à l'historique et au traitement éventuel de la maladie, aux gestes biopsiques et à la localisation des lésions, doit être :

- remise repérée par des fils et avec un schéma d'orientation
- adressée à l'état frais pour mesure macroscopique de la berge latérale la plus proche, et prélèvement éventuel pour la tumorothèque.

L'examen extemporané microscopique des berges et du GS n'est pas systématique.

A l'issue de l'intervention, il faut rédiger un compte rendu opératoire détaillé, mentionnant notamment les recoupes éventuelles (nombre et localisation) et le clipage du lit tumoral (nombre et localisation des clips) (cf Annexe 2 CRO).

Pour la codification des actes opératoires se référer à l'annexe 5 : Rappel des éléments de codage.

B – Anatomopathologie

1 • Données minimales à renseigner

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)

- **Type de prélèvement** : chirurgie conservatrice / mastectomie totale / biopsie chirurgicale / autres
Si chirurgie conservatrice : pyramidectomie / tumorectomie / tumorectomie large – mastectomie partielle / chirurgie oncoplastique / autres
- **Localisation et taille du prélèvement dans l'organe** (hors mammectomie) QSE/QIE/QSI/QII/UQS/UQE/UQInt/UQInf/mamelon/central/prolongement axillaire/sillon sous-mammaire/autres organes/région anatomique.
- **Latéralisation** : droite / gauche
- **Localisation et taille de la / des tumeur(s) dans l'organe, en cas de mammectomie totale** (si autre, Cf. supra) : QSE/QIE/QSI/QII/UQS/UQE/UQInt/UQInf/mamelon/central/prolongement axillaire : sillon sous-mammaire.
- **Orientation de la pièce** : oui/non
- **Congélation** : oui/non
- « **Repérage métallique** » : oui/non

2 • Description histo-pathologique

➤ **Cicatrices** en particulier de macrobiopsies

➤ **Types histologiques** : une ou plusieurs des lésions suivantes :

- Lésion bénigne
- Métaplasie cylindrique atypique
- Hyperplasie canalaire atypique
- Hyperplasie Lobulaire Atypique (HLA), carcinome lobulaire in situ (CLIS), CLIS pléomorphe, CLIS avec nécrose.
- Carcinome canalaire in situ (CCIS) sans carcinome infiltrant associé
- Taille (en mm)
- Grade nucléaire : bas grade / intermédiaire / haut grade
- Avec micro-invasion : oui / non
 - Carcinome infiltrant (CI) : canalaire sans type spécifique / lobulaire / autres
 - Paget du mamelon
 - Autres
- **Grade histo-pronostique** : grade SBR modifié par Elston et Ellis
- **Extension tumorale** (taille CI, taille CI +CCIS)

- **Foyers infiltrants multiples** : oui / non / non évaluable
- **Marges d'exérèse (en mm)** : non évaluables / saines / marges minimales des berges évaluées en mm

- **Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs** : à établir sur chaque foyer tumoral si histologie différente en immunohistochimie
 - Pour les RO et RP : en % de cellules marquées et en intensité
 - **Statut HER2** : positivité définie selon les critères ASCO et CAP en immunohistochimie score 3 ou score 2 et FISH /CISH amplifié
 - Pour la prolifération : détermination du Ki67 en % selon les recommandations de l'Internationale Ki67 in Breast Cancer Working Group
 - Emboles vasculaires : non vus / présents
 - Appréciation de la réponse histologique (AJCC yp TN/Sataloff) après traitement néoadjuvant (Sataloff / autres)

- **Immunophénotype du sous-groupe moléculaire** :
 - Luminal A : RO très positif, RP très positif, HER2 négatif, prolifération faible
 - Luminal B : RO positif, RP positif ou négatif, HER2 négatif, prolifération élevée ; ou récepteurs hormonaux positifs, HER2 surexprimé et prolifération faible
 - HER2 positif : HER2 score 3 ou score 2 et FISH /CISH amplifié et récepteurs hormonaux négatifs
 - Triple négatif ou basal : ni luminal A, ni luminal B, ni HER2 surexprimé (RE -, RP-) et prolifération élevée
 - Individualiser les carcinomes invasifs triples négatifs de bon pronostic, à prolifération faible type carcinome adénoïde kystique ou sécrétoire juvénile qui ne nécessite pas de traitements adjuvants systématiques (RCP)

➤ Critères permettant de déterminer pT/pN

Critère relatif à la tumeur

- Taille de la tumeur maligne infiltrante la plus volumineuse (en mm)

Critère relatif aux ganglions

- Ganglions régionaux (axillaires ou intra-mammaires) : nombre de ganglions envahis sur nombre total (en cas de procédure de ganglions sentinelles, le préciser)

C - Indications de reprise chirurgicale

1 • Berges

- Cancer in situ, berges de marges ≤ 2 mm
 - Cancer infiltrant : berges atteintes au niveau de la surface encrée
- Les indications de reprise chirurgicale doivent toutes être discutées en RCP.

2 • GS métastatique

Indication habituelle de curage axillaire en cas de GS macro métastatique.

Possibilité d'abstention dans les cas où le bénéfice du curage est discutable et où le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles évaluées par des scores validés est faible.

En cas de GS micro métastatique, le curage peut être évité en cas de traitement conservateur avec radiothérapie mammaire adjuvante et dans la situation où un traitement systémique est indiqué par d'autres critères.

En cas de GS micro métastatique, le curage axillaire doit être réalisé si le résultat est susceptible de modifier les indications de radiothérapie ou de traitement systémique.

L'absence de curage ne doit pas être compensée par une prescription systématique de chimiothérapie, ni de radiothérapie axillaire.

D – Radiothérapie

1 • Technique de radiothérapie

Une simulation 3D est indispensable avec délimitation au minimum des organes critiques. Le recours aux techniques innovantes par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou tomothérapie peut être discuté dans des cas complexes, en étant vigilant sur les faibles doses délivrées aux tissus sains. La radiothérapie asservie à la respiration peut être utile dans les cancers du sein gauche.

Le scanner de repérage peut être réalisé sans injection avec des coupes d'épaisseur maximale de 5 mm par un accélérateur linéaire.

Le traitement doit être effectué à l'accélérateur linéaire en utilisant une énergie adaptée au volume mammaire.

Respecter si possible les contraintes du rapport ICRU concernant l'homogénéité de la dose (entre 95% et 107% de la dose de référence). Il est parfois nécessaire de dépasser les 107% dans certaines parties du volume cible.

Contraintes sur les OAR :

- cœur : dose médiane \leq 5 Gy (3 Gy si Herceptine),
- poumon : V20 homolatéral \leq 30%.

2 • En cas de chirurgie conservatrice

pN0

- Sur le sein en totalité elle est systématique habituellement par deux faisceaux tangentiels.
- La radiothérapie de la chaîne mammaire interne et du creux retro-claviculaire peut être discutée au cas par cas en RCP si la lésion est centrale ou interne (CMI) chez la femme non ménopausée en tenant compte de l'indication conjointe de trastuzumab et/ou d'anthracyclines.
- L'indication de cette radiothérapie ganglionnaire peut se discuter pour les tumeurs $<$ 10 mm, SBR1, RH+ à faible potentiel métastatique.
- La TEP-TDM au 18F-FDG peut être proposée pour rechercher une atteinte ganglionnaire occulte et guider les indications de radiothérapie de la CMI et de la région rétro-claviculaire.
- Le complément dans le lit tumoral initial (électrothérapie ou faisceau de photons réduits ou curiethérapie) sera systématique pour les patientes \leq 60 ans. Il sera discuté au cas par cas chez les patientes $>$ 60 ans en fonction des autres facteurs pronostiques (T $<$ 5mm, Grade I) et généraux (âge de plus de 70 ans). Option : radiothérapie per opératoire.

pN+

- Radiothérapie sur le sein en totalité et les relais ganglionnaires sus et sous claviculaires et mammaire interne (50 Gy). La CMI peut ne pas être irradiée si le ratio bénéfice/risque est jugé défavorable.
- La radiothérapie du creux axillaire sera discutée en cas de curage incomplet ($<$ 8 ganglions prélevés) ou envahissement axillaire massif.
- Le complément dans le lit tumoral initial (électrothérapie ou faisceau de photons réduits ou curiethérapie) sera systématique pour les patientes \leq 60 ans. Il sera discuté au cas par cas chez les patientes $>$ 60 ans en fonction des autres facteurs pronostiques (T $<$ 5mm, Grade I) et généraux (âge de plus de 70 ans).

3 • En cas de mastectomie totale

pN0

- Radiothérapie de la paroi thoracique incluant l'intégralité de la cicatrice mammaire dans les lésions pT3 ou si pT2 avec au moins un des facteurs suivants :
 - Âge \leq 40 ans
 - Multifocalité
 - Présence d'emboles vasculaires

- Atteinte musculaire
- Grade III
- Radiothérapie associée de la CMI et des aires retro-claviculaires dans les localisations internes ou centrales : sera discutée en fonction des facteurs pronostiques au cas par cas comme pour la chirurgie conservatrice.

La TEP-TDM au 18F-FDG peut aussi avoir un rôle fondamental pour déterminer la radiothérapie de la chaîne mammaire interne et du creux retro-claviculaire. (cf supra)

pN+

- Radiothérapie sur la paroi thoracique et sur les relais sus et sous-claviculaires. Pour la CMI, discussion au cas par cas en tenant compte de l'indication conjointe de trastuzumab et/ou d'anthracyclines et des comorbidités.

NB : En cas de cellules tumorales isolées ou micro métastases sur le GS, la radiothérapie ganglionnaire ne doit pas être systématique. Elle sera calquée sur les indications des pN0.

4 • Atteinte des berges d'exérèse et/ou du muscle après mastectomie totale et pN0

Discuter d'un complément dans la cicatrice de mastectomie.

5. Atteinte ganglionnaire macroscopique d'un ganglion sentinelle sans reprise de curage

Les aires axillo claviculaires sont systématiquement traitées ; le choix de traiter ou non de la CMI suit les recommandations déjà énoncées.

6 • Délai entre chirurgie et radiothérapie

➤ Pas d'indication de chimiothérapie

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

➤ Indication de chimiothérapie

- La radiothérapie doit être débutée après la fin de la chimiothérapie.
- Cependant le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie ne doit pas, si possible, excéder 28 semaines.

7 • Chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie conservatrice ou mastectomie totale

➤ Radiothérapie de la glande mammaire ou pariétale, selon les mêmes modalités qu'en situation adjuvante

➤ Radiothérapie des aires ganglionnaires

- pN+ : radiothérapie des relais claviculaires et CMI, à discuter au cas par cas
- pN0 : prendre en compte la présentation initiale QI ou QC. T3 initial (N1 clinique, hyperfixation ganglionnaire au TEP-TDM au 18F-FDG, biopsie ganglionnaire).

8 • Après reconstruction mammaire

- Radiothérapie de la glande mammaire : selon les mêmes modalités qu'en situation adjuvante.
- Un complément dans un volume réduit (surimpression) n'est pas recommandé.

9 • Traitements médicaux associés

➤ Trastuzumab

La radiothérapie des différents volumes doit être discutée en tenant compte du bénéfice attendu par rapport au risque cardiaque lui-même dépendant du volume cardiaque irradié qui doit être limité au maximum.

E - Traitement médical adjuvant

1 • Indications de chimiothérapie adjuvante

Elle va dépendre des sous-groupes pronostiques :

a) *Cancers du sein HER2 +++ et/ou FISH/CISH amplifié, quel que soit le statut RH :*

- Pour les cancers pT1a N0 : en l'absence de consensus pour ces tumeurs l'indication de chimiothérapie et/ou de trastuzumab seront discutés au cas par cas en RCP en fonction du rapport bénéfice/risque attendu.
- Pour les cancers pT1b à pT3 et pN0 à pN3, il existe une indication de chimiothérapie et de trastuzumab. Pour les cancers pT1b à pT3 N- ou N+ : Chimiothérapie + trastuzumab.
- En cas de cancer HER2+++ (et/ou FISH/CISH amplifiée), mais également RH positif, le traitement antihormonal proposé sera le même que celui des patientes lumineales B.
- Pour les cancers pT1a N- : Chimiothérapie + trastuzumab en option. Il n'y a pas de consensus --> Discussion en RCP.

b) *Cancers du sein luminaux (RH+) :*

- Pour les cancers luminaux A = RE +++ et RP +++, grade 1 ou 2 et Ki inférieur à 15% et/ou prolifération faible, une chimiothérapie est recommandée dans une de ces situations :
 - pN2 ou + (≥ 4 N+)
 - pN1 (1 à 3 N+) et pT2-3
 - pN0 et pT ≥ 3 cm
 - S'il existe d'autres facteurs de risque comme un risque élevé déterminé par une signature génomique ou un âge jeune (≤ 35 ans).
 - Pour les cas rares : grade 1 avec Ki67 élevé ou grade 3 avec Ki67 bas : Discussion au cas par cas en RCP.
- Pour les cancers luminaux B = RE+, RP+/-, grade 2 ou 3 et Ki67 > 15-20% ou prolifération élevée une chimiothérapie est recommandée dans une de ces situations :
 - pN1-2-3
 - grade 2 et pT ≥ 2 cm
 - grade 3 et pT ≥ 1 cm

c) *Cancers du sein triple négatifs (RE-, RP-, Her2-)*

- Histologie classique :
 - ≥ 5 mm --> Chimiothérapie
 - < 5 mm --> Discussion en RCP
- Histologie adénoïde kystique
 - N0 --> Pas de chimiothérapie
 - \neq N0 --> Chimiothérapie

d) *Protocoles de chimiothérapie*

- En l'absence de surexpression de HER2
 - 3-4 (F)EC ou (F)AC + 3-4 D(C)
 - 3-4 (F)EC ou (F)AC + 12 wP
 - 4-6 DC
 - 6 DAC

Chimiothérapie dose-dense (SIM, Citron)

- Si surexpression HER
 - 3-4 (F)EC ou (F)AC + 3-4 D(C)T
 - 3-4 (F)EC ou (F)AC + 12 wPTAlternatives :
 - 12 wPT
 - 4-6 DCT
 - 6 DAC puis T
 - 6 DCbT

Paclitaxel hebdomadaire trastuzumab (possible si pT<2 N-)

Durée trastuzumab = 1 an

2 • Indications de traitement antihormonal

a) Indications

Toutes les patientes avec une tumeur RH+. Sauf : T < 1 cm et N- et grade 1 et pas d'embolie et taux RH élevés (discussion RCP).

b) Type hormonothérapie

- Patientes non ménopausées au diagnostic
 - Tamoxifène 5 ans
 - Tamoxifène 10 ans si N+ ou autre facteur de mauvais pronostic
 - Option : Analogue LHRH 5 ans + tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase 5 ans si < 35 ans ou N+ ou autre facteur de mauvais pronostic
 - Tamoxifène 5 ans puis, si ménopause confirmée inhibiteur de l'aromatase 2 à 5 ans.
- Patientes ménopausées au diagnostic
 - Inhibiteur de l'aromatase 5 ans
 - Inhibiteur de l'aromatase 2-3 ans puis tamoxifène pour un total de 5 ans d'hormonothérapie
 - Tamoxifène 2 à 3 ans puis 3 à 5 ans d'inhibiteur de l'aromatase
 - Tamoxifène 5 ans (10 ans si N+ ou facteur de mauvais pronostic) si intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase

3 • Indications du traitement néo-adjuvant

On proposera un bilan d'extension comportant une TEP-TDM au 18 F-FDG à la recherche de métastases et de l'extension ganglionnaire.

a) Indications carcinologiques

T4 et/ou N2-3 : le choix de la chimiothérapie néo-adjuvante sera comparable à celui de la chimiothérapie adjuvante

b) Indications à but de conservation mammaire

T2-T3 et N0-1 : le choix de la chimiothérapie sera comparable à celui de la chimiothérapie adjuvante. Il est possible d'envisager une hormonothérapie néo-adjuvant notamment en cas de cancer luminal A voire B s'il existe une contre-indication à la chimiothérapie.

IV – Cas particuliers : stratégie thérapeutique

A - Ganglions axillaires métastatiques sans cancer primitif découvert (y compris après IRM mammaire)

- Effectuer un bilan d'extension complet et rechercher un primitif extra mammaire (rôle fondamental de la TEP-TDM au 18FDG).
- Curage axillaire (avec recherche des récepteurs et de HER2 sur les ganglions)
- Traitement adjuvant (cf III E)
- Discuter la radiothérapie mammaire et ganglionnaire

Si argument histologique pour une origine mammaire : radiothérapie du sein, CMI, sus-claviculaire.
Dans les autres cas : radiothérapie sus-claviculaire (et axillaire si adénectomie).

B - Cancer du sein bilatéral

Chacune des deux tumeurs est traitée comme un cancer unique en fonction de ses caractères anatomocliniques et évolutives tant pour le traitement locorégional que pour le traitement adjuvant.

C - Cancer bifocal

Un cancer bifocal se définit par la présence de deux tumeurs séparées de plus de 2 cm.

➤ Traitement chirurgical

- Mastectomie totale avec preuve histologique sur les 2 lésions
- Option : un traitement conservateur peut-être proposé si l'exérèse des lésions est possible par une mastectomie partielle monobloc avec ou sans oncoplastie.

Dans ce cas, une IRM préopératoire est nécessaire pour vérifier l'absence d'autres lésions.

- L'évaluation ganglionnaire se fait par un curage axillaire.
- En cas de bifocalité proche, un GS peut être proposé.
- Si la découverte de la bifocalité est histologique, il n'y a pas d'indication de curage de complément.

➤ Traitement adjuvants

- Mêmes principes que pour les tumeurs uni-focales
- La taille retenue est celle de la tumeur la plus volumineuse.

D - Cancer du sein au cours de la grossesse

Adresser de préférence la patiente à un centre expert.

E - Cancer de la femme âgée

L'évaluation gériatrique est à discuter pour toute patiente de 70 ans et plus afin de repérer les critères de fragilité gériatrique (G8) :

- âge
- perte d'appétit,
- perte de poids et/ou trouble de l'alimentation,
- indice de masse corporelle (IMC),
- perte d'autonomie physique (existence de difficulté(s) à la marche),
- existence de troubles cognitifs connus ou d'une plainte cognitive ou de mémoire, (éléments dépressifs à l'interrogatoire),
- patiente poly pathologique et/ou poly médication,
- la patiente se sent-elle en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge.

Un outil de dépistage sous forme de questionnaire est en ligne sur le site de l'INCa.

Une évaluation gériatrique est réalisée si le G8 est inférieur ou égal à 14. La prise en charge se fait en association avec l'oncogériatre.

Il convient de proposer le traitement habituel, chaque fois que cela est possible.

Si cela n'est pas envisageable :

- Tumeur RH+ : traitement antihormonal (TAM ou IA selon le ratio bénéfique/Risque estimé)
- Traitement local, radiothérapie classique ou hypo fractionnée décidée au cas par cas.

F - Cancer du sein chez l'homme

La prise en charge du cancer du sein chez l'homme est superposable à la prise en charge du cancer du sein chez la femme ménopausée à l'exception du traitement antihormonal (cf. chap.III).

Le bilan diagnostique est classique avec une mammographie, une échographie et dans certains cas une IRM. Il est nécessaire d'effectuer le même bilan d'extension avec écho-abdominale, scintigraphie osseuse, TEP-TDM au 18F-FDG, marqueurs tumoraux avec les mêmes indications que chez les femmes atteintes de cancer du sein.

➤ **la mastectomie + curage** reste la stratégie thérapeutique de première intention, mais il est possible pour une petite lésion de réaliser une tumorectomie avec prélèvement du ganglion sentinelle. La reconstruction mammaire est également possible.

➤ **la radiothérapie :**

- Une radiothérapie pariétale est systématique dès que la tumeur est ≥ 1 cm et/ou pN+
- Elle est nécessaire en cas de traitement conservateur
- Le traitement local par radiothérapie exclusive est réservé aux formes les plus graves.

Les indications de la chimiothérapie sont les mêmes que chez la femme (cf III E).

Le traitement antihormonal dans la plupart des cas est le tamoxifène pour une durée de 5 ans.

Un bilan oncogénétique (recherche de mutation de BRCA 1 et 2) ainsi qu'un bilan prostatique seront réalisés de manière systématique en raison de l'association fréquente entre la mutation BRCA2 et le cancer du sein (voir chapitre VIII).

G - Ecoulement mamelonnaire spontané unicanalaire

- Exérèse du canal et du parenchyme adjacent après repérage et éventuel cathétérisme du pore responsable de l'écoulement.
- Traitement en fonction des résultats de l'examen histologique définitif.

H - Maladie de Paget du mamelon (histologie prouvée)

1) **En cas d'association à un adénocarcinome à distance de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM)**

- Mastectomie totale d'emblée avec prélèvement ganglionnaire si invasif
- Le reste comme en III D et E.

2) **Sans anomalie clinique ou radiologique (IRM comprise) ou anomalie limitée à la région rétro-aréolaire**

- Mastectomie centrale avec résection de la plaque aréolo-mamelonnaire (pamectomie) avec prélèvement ganglionnaire si lésion invasive
- Traitement médical adjuvant et radiothérapie (cf. III D et E).

I - Cancer inflammatoire (T4d)

Le diagnostic est clinique et doit inclure les potentiels évolutifs.

Définition du cancer inflammatoire

1. Il s'agit d'une définition clinique associée à une définition anatomopathologique

- la définition anatomopathologie sous-entend qu'il existe un diagnostic prouvé de cancer invasif du sein
- la définition clinique sous-entend qu'il existe des signes inflammatoires au niveau du sein (en partie ou en totalité) qui sont les signes de l'inflammation (érythème cutané, œdème, augmentation de la chaleur locale, douleur).

2. L'inflammation est généralement d'apparition et de progression rapide. Elle peut apparaître d'emblée ou sur une tumeur négligée témoignant d'une « poussée évolutive » (PEV). Cette notion de poussée évolutive (PEV) n'est toutefois pas reconnue par tous, et n'appartient pas à la classification TNM (qui ne définit que le T4d).

On définit d'après la classification de l'IGR :

- la PEV 1 correspondant au doublement du volume tumoral en moins de 6 mois.
- la PEV 2 correspond à une inflammation d'une partie du sein.
- la PEV 3 correspond à une inflammation de tout le sein (mastite carcinomateuse).

Chimiothérapie première

Selon les mêmes protocoles que dans le chapitre III en fonction du type histologique de la tumeur. Le Trastuzumab est indiqué en cas de cancer HER2 positif.

Traitement locorégional

La mastectomie totale associée au curage axillaire reste nécessaire en cas de cancer inflammatoire, si les signes inflammatoires ont disparu après le traitement médical. Elle sera suivie d'une irradiation locorégionale.

J - Le cancer métastatique d'emblée

- Traitement médical premier à discuter en RCP et en fonction du statut HER2 et RH
- Traitement locorégional à discuter au cas par cas (mastectomie, traitement conservateur).

K - Antécédent de chirurgie esthétique du sein

En cas d'antécédent de chirurgie esthétique du sein (augmentation par prothèse par voie péri aréolaire ou sous mammaire, réduction mammaire), il n'existe pas de contre-indication absolue au traitement conservateur voire à la technique du GS.

L - Récidive

En cas de récurrence invasive, il faut faire un bilan d'extension

La TEP-TDM au 18F-FDG est indiquée.

Récurrence locorégionale isolée

Le traitement est à discuter en fonction de l'attitude thérapeutique initiale.

a) Récurrence après traitement d'un carcinome canalaire in situ

Récurrence après traitement conservateur

- Mastectomie totale + geste axillaire (classiquement un curage, option : 2^{ème} GS). Proposer une reconstruction mammaire immédiate.
- Traitement conservateur = option
Si récurrence avec intervalle libre suffisant (> 5 ans), unique, < 2cm, +/- possibilités de radiothérapie complémentaire et selon l'âge, l'espérance de vie et la qualité des tissus post-radiques.

Récurrence après mastectomie totale

Exérèse de la récurrence + curage axillaire si récurrence invasive.

- En cas de récurrence invasive, le traitement adjuvant (radiothérapie si non faite initialement, chimiothérapie, hormonothérapie, trastuzumab) se discute comme pour un cancer invasif d'emblée.

b) Récurrence après traitement pour cancer invasif

➤ Traitement locorégional

Récurrence locale intra-mammaire après mastectomie partielle

- Mastectomie totale : discuter la possibilité d'une reconstruction mammaire immédiate.
- Si refus de la mastectomie par la patiente : chirurgie conservatrice si techniquement possible après IRM mammaire, essentiellement associée à une curiethérapie
- Radiothérapie en l'absence de radiothérapie antérieure.
- En cas d'impossibilité de traitement local : chimiothérapie et/ou traitement antihormonal.

Récidive de la région axillaire (ganglionnaire ou cutanée)

- Exérèse de la récurrence avec exploration itérative du creux axillaire si possible
- Discuter la radiothérapie ganglionnaire si non faite antérieurement

Récidive de la paroi thoracique antérieure

- Traitement local éventuel : chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie locale à discuter selon les cas

➤ **Traitements complémentaires**

Ils sont discutés en fonction des facteurs pronostiques habituels, des thérapeutiques antérieures et de la durée d'intervalle libre.

Récidive locorégionale et/ou localisation secondaire à distance

Le traitement est à discuter au cas par cas (voir IV - Traitements cas particuliers, J).

V - Surveillance

A - Introduction

La surveillance d'une patiente traitée pour un cancer du sein est assurée par les acteurs de sa prise en charge se tenant informés régulièrement, selon une répartition régulière (un calendrier pré établi), tous les 4 à 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuellement à vie.

B - Principes généraux

La surveillance est essentiellement clinique tous les 4 à 6 mois jusqu'à 5 ans puis 1 fois/an à vie.

Interrogatoire : place primordiale, écoute des symptômes, apparition de douleur, d'un nodule, d'une rougeur (63 % de rechutes sont détectées symptomatiquement).

Examen clinique complet, examen du sein opéré, paroi thoracique, zone cicatricielle, sein controlatéral et aires ganglionnaires (inspection, cicatrice, rétraction, résultat esthétique).

Une mammographie annuelle +/- échographie mammaire est également recommandée.

On peut proposer une IRM mammaire en cas de surveillance clinique et radiologique conventionnelle difficile (sclérose, sein dense) et de femmes à haut risque génétique.

La surveillance du sein en imagerie ne doit plus être systématique quand les patientes sont en évolution métastatique.

Le dosage du CA 15.3 est laissé à la discrétion du sénologue (sa mesure est une option utilisée régulièrement, il peut avoir une pertinence dans le diagnostic précoce d'une rechute métastatique, mais sans impact démontré sur la survie).

Le scanner thoraco-abdominal, la scintigraphie osseuse, le scanner cérébral sont demandés uniquement en cas de symptômes.

La TEP-TDM au 18F-FDG peut être discutée dans des cas particuliers (CA 15.3 élevé sans localisation secondaire au bilan d'extension motivé par les symptômes).

Nous proposons une surveillance adaptée en fonction du risque de récurrence.

- **Risque faible** : ne concerne que les cancers du sein hormonodépendants (RO positifs) et HER2 négatifs n'ayant pas d'indications de chimiothérapie.
 - Le rythme de surveillance est de tous les 6 mois les 3 premières années puis tous les ans jusqu'à 10 ans.
 - La réalisation de cette surveillance s'effectue par l'équipe chirurgicale et/ou l'équipe d'oncologie radiothérapie en cas d'indication de radiothérapie. Elle peut être réalisée en partenariat avec un réseau de médecins de villes formés à cette surveillance.
 - Les modalités sont l'examen clinique, l'imagerie mammaire annuelle, associée à la surveillance du traitement anti-hormonal. Les examens complémentaires sont orientés par la clinique.
- **Risque élevé** : concerne
 - o soit les cancers du sein triple négatifs ou HER2 positifs, avec atteinte ganglionnaire (donc avec indication de chimiothérapie adjuvante) ou maladie résiduelle après traitement néoadjuvant adéquat,
 - o soit les cancers hormonodépendants \geq pN2 avec indication de chimiothérapie adjuvante ou \geq pN1 après chimiothérapie néoadjuvante
 - Le rythme de surveillance est de tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis tous les ans jusqu'à 10 ans.
 - La réalisation de cette surveillance s'effectue de façon multidisciplinaire par l'équipe chirurgicale et l'équipe d'oncologie médicale et d'oncologie radiothérapie.
 - Une TEP-TDM initiale de référence doit être réalisée à l'initiation de la prise en charge et/ou de la surveillance puis en fonction de la clinique.
 - Les modalités sont l'examen clinique ; l'imagerie mammaire annuelle, associée à la surveillance du traitement anti-hormonal (si indiqué), du traitement anti-HER2 (si indiqué) et de la chimiothérapie. Les examens complémentaires sont orientés par la clinique.

- **Risque intermédiaire** : concerne la population restante
 - o soit les cancers du sein triple négatifs ou HER2 positifs, sans atteinte ganglionnaire (avec ou non indication de chimiothérapie adjuvante) ou absence de maladie résiduelle après traitement néoadjuvant adéquat,
 - o soit les cancers hormonodépendants \geq pN0 avec indication de chimiothérapie adjuvante ou maladie résiduelle pN0 après chimiothérapie néoadjuvante
 - Le rythme de surveillance est de tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans, puis tous les ans jusqu'à 10 ans.
 - La réalisation de cette surveillance s'effectue de façon multidisciplinaire par l'équipe chirurgicale et l'équipe d'oncologie médicale et d'oncologie radiothérapie
 - Les modalités sont l'examen clinique ; l'imagerie mammaire annuelle, associée à la surveillance du traitement anti-hormonal (si indiqué), du traitement anti-HER2 (si indiqué) et de la chimiothérapie. Les examens complémentaires sont orientés par la clinique.

C - Surveillance du traitement antihormonal

➤ Tamoxifène

Echographie de référence à l'instauration du traitement.

Examen gynécologique annuel.

En cas de métrorragies, échographie transvaginale +/- hystéroscopie :

- Traitement des troubles climatériques, bouffées de chaleur (Beta alanine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, et de la noradrénaline).
- Traitement de la sècheresse vaginale (lubrifiants, gels hydratants).
En cas d'inefficacité un traitement par estrogènes locaux (promestriène, estriol) n'est pas contre-indiqué.
- Accompagnement pour projet de grossesse après discussion en RCP.

➤ Inhibiteurs de l'Aromatase (IA)

Ostéodensitométrie de référence puis tous les 2/3 ans.

Supplémentation en calcium et vitamine D.

Traitement par biphosphonates si besoin (pour les IA le traitement par bisphosphonates n'est pas systématique mais il est recommandé en cas de T score de -2).

En cas d'ostéoporose avérée (T score $-2,5$) : bilan spécialisé, consultation de rhumatologie.

En cas de douleurs ostéo-articulaires : antalgiques et/ou AINS.

Activité physique recommandée.

D - Surveillance des traitements médicaux potentiellement cardiotoxiques (anthracycline et traitement anti-HER 2)

Poursuivre la surveillance annuelle par une échographie cardiaque (FEVG) pendant 5 ans.

VI - Contraception

La contraception est à discuter dès la première consultation.

Elle doit être proposée :

- pendant la chimiothérapie sauf si la patiente reçoit des analogues de la GnRH
 - après la chimiothérapie, même en cas d'aménorrhée persistante (la ménopause ne sera confirmée qu'après 24 mois et après confirmation par dosages hormonaux).
- Attention aux femmes jeunes sous tamoxifène, ayant une aménorrhée induite.

Elle repose sur :

- dispositif intra-utérin sans hormone
- ou contraception locale (préservatifs et spermicides)

Toutes les contraceptions hormonales sont contre-indiquées.

Contraception d'urgence possible par :

- Levonorgestrel (1,5 mg) si délai depuis le rapport non protégé < 72 h
- Acétate d'ulipristal (30 mg) si délai depuis le rapport non protégé < 120 h

VII - Oncofertilité

Les recommandations du 3^{ème} plan Cancer (2014-2019) pointent l'importance d'assurer pour tous les patients l'information sur la préservation de la fertilité.

En effet, l'intérêt porté à la vie post traitement implique, pour les sujets jeunes, la possibilité d'accéder à la parentalité avec leurs propres gamètes. Ainsi, si la préservation de la fertilité est parfaitement intégrée dans la prise en charge oncologique des hommes, il n'en va pas de même pour les femmes, pour lesquelles les techniques sont plus récentes, et souvent encore considérées expérimentales.

L'altération de la fonction ovarienne au cours du traitement d'un cancer du sein va s'expliquer par un double phénomène :

- la perte folliculaire physiologique en rapport avec la mise en différé d'un éventuel projet de grossesse
- l'impact direct de la chimiothérapie sur le stock folliculaire.

Toutefois, les difficultés à prédire avec certitude la fonction ovarienne post cancer d'une patiente donnée, rendent compte de l'importance d'adopter une stratégie active de préservation de la fertilité.

La consultation d'oncofertilité doit s'organiser rapidement après l'annonce du cancer.

Elle a des objectifs multiples :

- évaluer le statut folliculaire ovarien de la patiente (compte folliculaire antral échographique et dosage d'hormone anti-Müllérienne sérique) ;
- informer sur les techniques de préservation de la fertilité ;
- discuter des modalités de contraception ;
- aborder la prise en charge des signes d'insuffisance ovarienne en cours de chimiothérapie.

Le cancer du sein présente la particularité d'être hormono-dépendant, ce qui implique des spécificités en termes de stratégie de préservation de la fertilité. En effet, la stimulation ovarienne qui s'associe à une hyperestradiolémie qui atteint 5 à 10 fois celle d'un cycle physiologique, ne pourra s'envisager qu'après exérèse de la tumeur, afin de ne pas risquer d'induire une prolifération cellulaire tumorale. Par ailleurs, ce cancer peut évoluer dans un contexte de mutation génétique prédisposante, souvent méconnue au moment de la proposition de préservation de la fertilité, qui aura toutefois un impact dans la décision d'utilisation de ce qui a été préservé.

Le choix de la stratégie de préservation de la fertilité est multifactoriel et s'appuiera sur :

- l'âge de la patiente ;
- l'évaluation de sa réserve ovarienne ;
- l'éventuelle indication d'une chimiothérapie, et son caractère néoadjuvant ou adjuvant ;
- l'éventuelle indication d'une hormonothérapie.

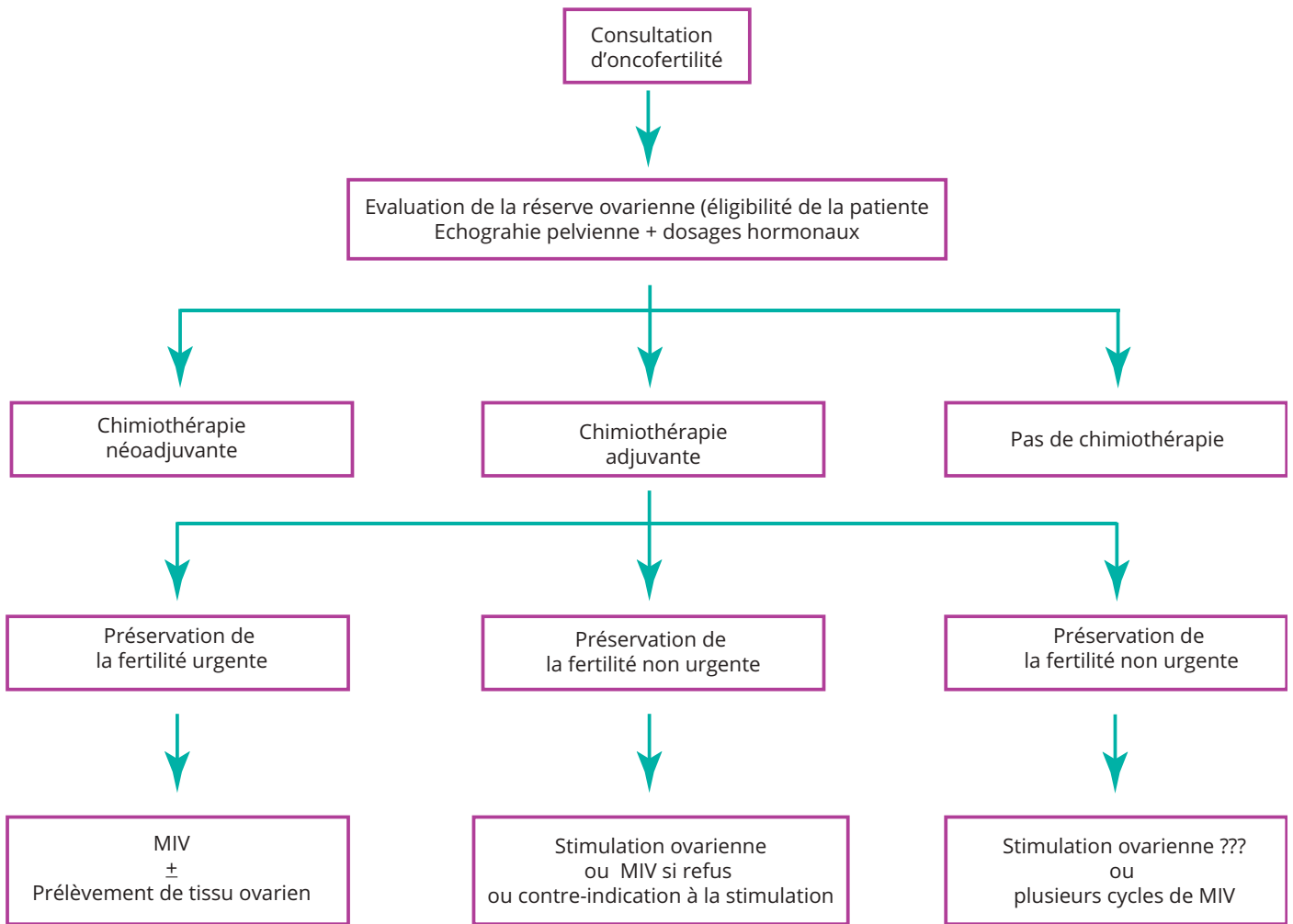
Plusieurs situations se dégagent (Figure 1) :

- **la chirurgie est programmée et sera suivie d'une chimiothérapie adjuvante** : la préservation de la fertilité pourra être réalisée dans l'intervalle entre la chirurgie et la chimiothérapie qui doit être inférieur à 12 semaines (classiquement 4 à 6 semaines) dans les recommandations de l'INCa.
- **une chimiothérapie néoadjuvante est indiquée**. La préservation de la fertilité doit par conséquent être pratiquée en urgence, avec une tumeur encore en place.
- **il n'y a pas d'indication de chimiothérapie après le traitement chirurgical (cas le plus rare chez la femme jeune) mais une hormonothérapie est programmée ou un traitement chirurgical suivi d'une radiothérapie seule, sans hormonothérapie, est prévue**. Dans ces deux cas, une préservation de la fertilité pourra être discutée en raison de la mise en différé du projet de grossesse.

En fonction du contexte clinique peuvent être proposés :

- des traitements médicamenteux ayant pour objectif la désensibilisation hypophysaire
- une congélation d'ovocytes matures et/ou embryonnaires après stimulation ovarienne ou après maturation ovocytaire in vitro (sans administration de gonadotrophines exogènes)
- une congélation de cortex ovarien.

Figure 1



VIII - Oncogénétique

Il faut rechercher systématiquement lors de l'interrogatoire initial des arguments pour une prédisposition génétique aux cancers et notamment des antécédents familiaux. La reconstitution de l'histoire familiale est donc primordiale impliquant la connaissance précise des diagnostics des tumeurs des apparentés tant dans la branche paternelle que maternelle : le médecin référent recueille des éléments d'orientation vers la consultation d'oncogénétique qui prend en charge l'enquête exhaustive et le recueil des dossiers familiaux.

Les éléments d'orientation vers une consultation d'oncogénétique sont les suivants :

- Présence de plusieurs cas de cancers du sein dans UNE branche familiale
 - o qu'il s'agisse du côté paternel ou maternel ;
- Précocité de survenue du cancer du sein
 - o 40 ans ou moins ;
- Cancer multifocal et/ou bilatéral ;
- Présence d'un cancer de l'ovaire ;
- Survenue d'un cancer du sein chez l'homme.

A - Les critères d'indication au test génétique

Les critères retenus sont les suivants :

➤ Critères familiaux

Selon l'expertise nationale de 1998 :

Au moins 3 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier ou au deuxième degré, appartenant à une même branche parentale (quels que soient les âges au diagnostic).

2 cas de cancers diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou deuxième degré passant par un homme, si :

- un cancer du sein avant 40 ans ou un cancer du sein bilatéral ou un cancer du sein chez l'homme
- un cancer du sein et un cancer de l'ovaire (quel que soit l'âge)
- deux cancers de l'ovaire (quel que soit l'âge)

Ces critères sont actuellement étendus aux situations suivantes :

- au moins deux cas de cancer du sein ou de l'ovaire et au moins un cancer du pancréas chez des apparentés au premier degré ou au second degré, appartenant à une même branche parentale (quels que soient les âges au diagnostic).

➤ Critères individuels

- un cancer du sein infiltrant isolé avant 36 ans
- un cancer du sein et un cancer de l'ovaire chez la même femme (quel que soit l'âge)
- un cancer du sein triple négatif ou médullaire avant 51 ans
- un cancer du sein chez l'homme (quel que soit l'âge)
- un cancer de l'ovaire ou tubaire avant 70 ans (non mucineux) et sans limite d'âge en cas de haut grade

La filière d'urgence concerne plus particulièrement les cas où le test a des conséquences sur le traitement. En particulier dans un futur proche, ceci concernera la prescription de molécules anti-PARP qui font actuellement l'objet d'essais cliniques.

B- Déroulement de la démarche oncogénétique

Le médecin oncogénéticien propose un test génétique constitutionnel, en choisissant « un cas index », c'est-à-dire le sujet dont l'analyse peut conduire au résultat le plus pertinent au bénéfice de l'ensemble de la branche familiale concernée.

Le **consentement éclairé** de la personne testée est recueilli par le médecin.

L'analyse moléculaire est longue et complexe : il s'agit d'une étape limitante. Elle est actuellement réalisée en « PANEL multigènes », étendu à l'ensemble des gènes susceptibles d'intervenir dans la prédisposition au cancer du sein, en particulier ceux impliqués dans la recombinaison homologe, dont les gènes BRCA1, BRCA2 et PALB2.

Les résultats seront rendus à la patiente par l'oncogénéticien en consultation. Il demande à la patiente l'autorisation de transmettre les résultats à son médecin référent. Au titre du décret de 2013 des lois de bioéthique et s'agissant de tests constitutionnels prédictifs, la patiente dépistée et porteuse de la mutation génétique est dans l'obligation d'informer ses apparentés. Elle peut déléguer cette tâche à l'équipe d'oncogénétique.

En cas de mise en évidence d'une mutation délétère, on pourra se référer utilement au référentiel AP-HP « Référentiels de surveillance et de prise en charge des femmes présentant un facteur de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire, lié à une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 ».

Il s'agit en particulier :

- de la mise en place des modalités de prise en charge et de surveillance spécifiques des personnes avec risque génétique, radicalement différentes de la population générale, chez les sujets porteurs de la mutation, proposées sous forme d'un programme personnalisé de suivi (dit « PPS ») à l'occasion d'une réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncogénétique (RCP) ; sont éventuellement discutées en RCP, les interventions de réduction du risque.
- de l'inclusion dans le centre de suivi et la base de données « réseau FAR-AP-HP » d'accès confidentiel sécurisé et après signature d'un consentement éclairé (réseau labellisé INCa et dispositif mis en place avec son soutien).
- de préciser par le médecin oncogénéticien la liste des apparentés susceptibles de bénéficier du test et, à défaut, des mesures de surveillance du niveau de haut risque génétique.
- d'un accompagnement psychologique qui est systématiquement recommandé.

C- Cas particulier des familles avec agrégation familiale de cancers du sein sans mutation identifiée

La HAS a émis au mois de mai 2014, les recommandations de prise en charge et de suivi auxquelles se rapporter selon l'intensité de l'agrégation familiale évaluée par l'oncogénéticien :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage#toc_1

IX – Démarches sociales et accompagnement

La demande de prise en charge à 100 % est effectuée par le médecin traitant, après qu'il ait pris connaissance du dossier médical de la patiente posant le diagnostic.

Tous les comptes rendus opératoires anatomo-pathologiques et de RCP ainsi que le plan personnalisé de soins (PPS) doivent être remis à la patiente ou envoyés dès que possible, en particulier des disponibilités de l'examen anatomo-pathologique et des décisions.

L'information du médecin traitant ou du correspondant après la première consultation est nécessaire. Elle doit être réalisée à nouveau après l'hospitalisation et lors des étapes importantes du traitement et de la surveillance.

Par ailleurs, en application des recommandations de l'INCa, il est nécessaire que la patiente puisse avoir accès à une consultation/dispositif d'annonce où seront notamment portés à sa connaissance des informations pratiques concernant le déroulement de son traitement mais également la mise en place des moyens permettant de la soutenir dans son traitement comme les soins de support ou de détecter des fragilités nécessitant par exemple une assistance sociale.

Annexe 1 : Classification TNM des cancers du sein (Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010)

• T Tumeur primitive

TX Non déterminé

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ : carcinome intra-canaire, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable

Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur

T1 Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

. T1mic micro-invasion ≤ 0,1 cm

. T1a > 0,1 et ≤ 0,5 cm

. T1b > 0,5 et ≤ 1 cm

. T1c > 1 cm et ≤ 2 cm

T2 Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grands dentelés, mais ne comprend pas le muscle pectoral

T4a Extension à la paroi thoracique

T4b Extension à la peau œdème (y compris la « peau d'orange »), ou ulcération cutanée du sein, ou nodule de perméation limité au même sein

T4c A la fois 4a et 4b

T4d Cancer inflammatoire

• N Adénopathies

NX Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 Ganglions axillaires homolatéraux mobiles

N2 Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure anatomique ou adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes

N2a Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure

N2b Adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes en l'absence d'adénopathie axillaire cliniquement évidente

NX3 Adénopathie sous claviculaire homolatérale OU adénopathie mammaire interne homolatérale cliniquement apparente associée à une adénopathie axillaire homolatérale cliniquement patente OU adénopathie sus claviculaire homolatérale associée ou non à une adénopathie axillaire ou mammaire interne

N3a Adénopathies sous claviculaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales

N3b Adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires homolatérales

N3c Adénopathies sus claviculaires homolatérales

• M Métastases

MX Détermination impossible de l'extension métastatique

M0 Absence de métastases à distance

M1 Présence de métastases à distance

Annexe 2 : Données minimales à renseigner dans le compte rendu opératoire (CRO)

Type de chirurgie mammaire : mastectomie/mastectomie partielle (à préciser)

Latéralité

Type d'incision

Repérage préopératoire

« Clipage » du lit tumoral (nombre et localisation des clips)

Recoupes (nombre et localisation) et indication

Radiographie de pièce

Examen extemporané des berges

Type de chirurgie axillaire : GS ou curage axillaire

Examen extemporané des GS

Annexe 3 : Concordance Classification TNM/stade

Stade 0 Tis N0 M0

Stade I T1 N0 M0

Stade IIA T0 N1 M0

T1 N1 M0

T2 N0 M0

Stade IIB T2 N1 M0

T3 N0 M0

Stade IIIA T0 N2 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Stade IIIB T4 qqsN M0

qqst N3 M0

Stade IV qqst qqsn M1

Annexe 4 : Classification anatomopathologique (pTNM)

Classification de la tumeur primitive (pT)

La classification pTNM nécessite l'examen de la tumeur primitive sans tumeur macroscopique au niveau des limites d'exérèses. Une tumeur associée à une tumeur microscopique à cette limite sera classée pT. La classification pT correspond à la classification T.

Dans la classification pT, la taille de la tumeur mesure la composante invasive. S'il existe une tumeur importante avec une faible composante invasive, la tumeur est codée pT1a.

En cas de chimiothérapie néoadjuvante le préfixe « y » est utilisé.

Classification des adénopathies régionales (pN).

La classification est basée sur l'exploration des ganglions axillaires avec ou sans exploration du ganglion sentinelle.

Si seule l'exploration du ganglion sentinelle est possible, on lui assigne les lettres (sn) pour « ganglion sentinelle » .

• pNx : les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.

pN0 : pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée.

pN0(i) : pas d'adénopathies régionales métastatiques histologiquement démontrée, IHC négative.

pN0(i+) : pas d'adénopathies régionales métastatiques histologiquement démontrée, IHC positive, absence de groupe IHC+ > 0,2 mm : cellules isolées.

pN0(mol-) : pas d'adénopathies régionales métastatiques histologiquement démontrée, technique moléculaire négative.

pN0(mol+) : pas d'adénopathies régionales métastatiques histologiquement démontrée, technique moléculaire positive.

pN1 : métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec atteinte microscopique mis en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement*:

pN1mi : micro-métastases $0,2 < mi < 2$ mm.

pN1a : métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires.

pN1b : métastases atteignant les ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mis en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement.

pN1c : métastases atteignant les ganglions axillaires et mammaires internes avec atteinte microscopique mises en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement.

pN2 : métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires :

pN2a : métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2 mm).

pN2b : métastases atteignant les ganglions mammaires internes de façon cliniquement apparente sans atteinte métastatique des ganglions axillaires.

pN3 : métastases atteignant au moins 10 ganglions axillaires :

pN3a : atteinte métastatique ≥ 10 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2 mm) ou métastases ganglionnaires infra-claviculaires.

pN3b : métastases cliniquement apparentes dans les ganglions mammaires internes homolatéraux avec présence d'au moins 1 ganglion axillaire positif ou métastases atteignant plus de 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mis en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente.

pN3c : métastases atteignant les ganglions supra-claviculaires homolatéraux.

*Non cliniquement apparent est défini par « l'absence de mise en évidence au travers des techniques d'imageries (sauf lympho-scintigraphie) ou des examens cliniques approfondis »

Annexe 5 : Rappel des éléments de codage

QEBA001	Réduction de volume du mamelon
QEDA001	Mastopexie unilatérale, avec pose d'implant prothétique
QEDA002	Mastopexie unilatérale, sans pose d'implant prothétique
QEDA003	Mastopexie bilatérale, avec pose d'implant prothétique
QEDA004	Mastopexie bilatérale, sans pose d'implant prothétique
QEEA001	Transposition du mamelon
QEEA002	Désinvagination unilatérale du mamelon ombiliqué
QEEA003	Désinvagination bilatérale du mamelon ombiliqué
QEFA001	Tumorectomie du sein avec curage ganglionnaire axillaire
QEFA002	Exérèse bilatérale de gynécomastie
QEFA003	Mastectomie totale avec curages lymphonodaux axillaire et parasternal [mammaire interne]
QEFA004	Tumorectomie du sein
QEFA005	Mastectomie totale avec exérèse des pectoraux et curage lymphonodal axillaire
QEFA006	Exérèse de tissu mammaire ectopique ou de glande mammaire aberrante [sein surnuméraire]
QEFA007	Mastectomie sous-cutanée avec exérèse de la plaque aréolo-mamelonnaire
QEFA008	Mastectomie partielle avec curage ganglionnaire axillaire
QEFA009	Exérèse du mamelon
QEFA010	Mastectomie totale avec curages lymphonodaux axillaire et supraclaviculaire
QEFA011	Exérèse unilatérale de gynécomastie
QEFA012	Mastectomie totale élargie en surface, avec lambeau pédiculé de muscle grand dorsal ou lambeau para scapulaire
QEFA013	Mastectomie totale élargie en surface, avec lambeau pédiculé de muscle grand dorsal ou lambeau parascapulaire
QEFA014	Exérèse de mamelon surnuméraire
QEFA015	Mastectomie totale élargie en surface, avec lambeau libre musculocutané
QEFA016	Exérèse de conduit lactifère [Exérèse du canal galactophore]
QEFA017	Mastectomie partielle
QEFA018	Exérèse de la plaque aréolo-mamelonnaire
QEFA019	Mastectomie totale
QEFA020	Mastectomie totale avec conservation des pectoraux et curage ganglionnaire axillaire
QEGA001	Ablation unilatérale d'implant prothétique mammaire, sans capsulectomie
QEGA002	Ablation bilatérale d'implant prothétique mammaire, sans capsulectomie
QEGA003	Ablation unilatérale d'implant prothétique mammaire, avec capsulectomie
QEGA004	Ablation bilatérale d'implant prothétique mammaire, avec capsulectomie
QEHA002	Biopsie de lésion de la glande mammaire, par abord direct
QEKA001	Changement d'implant prothétique mammaire, avec capsulectomie
QEKA002	Changement d'implant prothétique mammaire, sans capsulectomie
QEMA001	Reconstruction du sein par lambeau uni pédiculé de muscle droit de l'abdomen
QEMA002	Reconstruction du sein par lambeau musculocutané libre de muscle droit de l'abdomen, avec anastomoses vasculaires
QEMA003	Mastoplastie unilatérale d'augmentation, avec pose d'implant prothétique
QEMA004	Mastoplastie bilatérale d'augmentation, avec pose d'implant prothétique

QEMA005	Mastoplastie unilatérale de réduction, avec reconstruction de la plaque aréolomamelonnaire par lambeau local et autogreffe cutanée
QEMA006	Reconstruction du sein par pose d'implant prothétique
QEMA007	Plastie d'augmentation ou de réduction de la plaque aréolomamelonnaire
QEMA008	Reconstruction du sein par lambeau musculocutané pédiculé autre que du muscle droit de l'abdomen
QEMA009	Reconstruction de la plaque aréolomamelonnaire par autogreffe de mamelon, avec dermopigmentation
QEMA010	Reconstruction de la plaque aréolomamelonnaire par autogreffe de mamelon ou lambeau local, et autogreffe cutanée
QEMA011	Reconstruction du sein par dédoublement du sein restant
QEMA012	Mastoplastie unilatérale de réduction
QEMA013	Mastoplastie bilatérale de réduction
QEMA014	Reconstruction du sein par lambeau bipédiculé de muscle droit de l'abdomen
QEPA001	Capsulotomie mammaire avec changement de loge de l'implant prothétique
Actes CCAM de gestes axillaires	
FCFA018, FCFA021, FCFA029	
FCFA021	
FCFA029	
ZZQL010,ZZQL013 (détection isotopique)	
Cancer du sein (CIM10) - DP ou DR	
Tumeur maligne du sein, cancer in situ ou tumeur à évolution imprévisible du sein	
C50x,D05x,D486	

Remerciements

Aux coordonnateurs de ce référentiel :

DARAI Emile,
ESPIE Marc,
GLIGOROV Joseph.

Ont participé à la rédaction de ce référentiel :

ALEXANDRE Jérôme,
ANTOINE Martine,
ATLAN Michaël,
BELKACEMI Yazid,
BENBARA Amélie,
BORGHESE Bruno,
BOSC Romain,
BOUSQUIE Florent,
CAHEN-DOIDY Laurence,
CHABBERT-BUFFET Nathalie,
CHIS Carmen,
COHEN-HAGUENAUER Odile,
COTE Judith,
de CREMOUX Patricia,
DELPECH Yann,
DURDUX Catherine,
FERNANDEZ Hervé,
GLIGOROV Joseph,

HENNEQUIN Christophe,
HIVELIN Mikaël,
LANTIERI Laurent,
LECURU Fabrice,
MEDIONI Jacques,
MORERE Jean-François,
NGO Charlotte,
OZIL Camille,
REVOL Marc,
SELLE Frédéric,
SOUBRIER Florent,
SPANO Jean-Philippe,
TEIXEIRA Luis,
THOMASSIN-NAGGARA Isabelle,
TOURNIGAND Christophe,
UZAN Catherine,
ZELEK Laurent

Le service cancer de la Direction de l'organisation médicale
et des relations avec les universités de l'AP-HP

