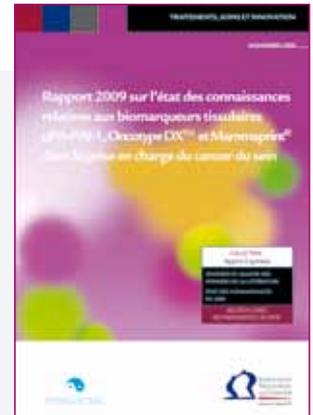
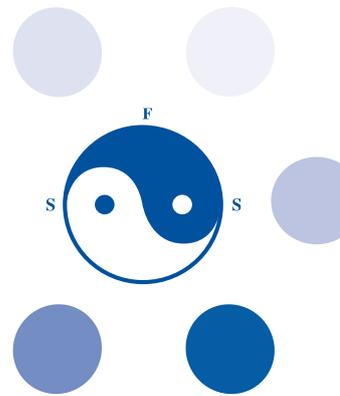




## Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

Résumés des conclusions des deux rapports publiés en novembre 2009 dans le cadre d'un partenariat avec l'INCa



# Rapport 2009 sur l'état des connaissances relatives aux biomarqueurs tissulaires uPA/PAI-1, Oncotype DX™ et MammaPrint® dans la prise en charge du cancer du sein

Ce rapport a été élaboré dans le cadre d'un partenariat entre l'Institut national du cancer (INCa) et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM). Il a été publié sur le site de l'INCa le 10 novembre 2009 et présenté aux 31<sup>es</sup> journées de la SFSPM.

Le présent document est un extrait du document complet accessible avec les références sur le site de l'INCa [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

## OBJECTIF

Ce rapport dresse un état des connaissances relatives aux biomarqueurs tissulaires uPA/PAI-1, Oncotype DX™ et MammaPrint® dans la prise en charge du cancer du sein.

Le rapport est établi sur la base d'une revue des données scientifiques de la littérature et de l'avis argumenté d'experts.

Il propose notamment :

- une évaluation de la valeur pronostique de ces biomarqueurs ;
- une évaluation de leur valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie et/ou à l'hormonothérapie ;
- une description des techniques d'analyse ;
- des perspectives de recherche pouvant conduire à une amélioration du niveau de validation de ces biomarqueurs.

Ce document est constitué d'une synthèse suivie

d'un argumentaire reprenant l'ensemble des études publiées à ce jour sur chacun des trois biomarqueurs. Il ne couvre pas tous les biomarqueurs utilisés ou en développement dans la prise en charge des cancers du sein, notamment les biomarqueurs de prolifération (Ki-67 et grade génomique), les cellules tumorales circulantes (CTC), la signature "76-gènes". Il ne donne pas de recommandations pour la pratique clinique et n'aborde pas l'évaluation médico-économique.

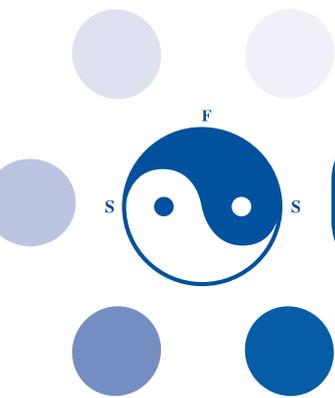
## AVANT PROPOS

### Données épidémiologiques

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins. Dans le monde, chaque année, l'incidence et la mortalité s'élèvent respectivement à plus de 1 050 000 nouveaux cas diagnostiqués et plus de 400 000 décès ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

En France, en 2008, environ 54 000 nouveaux cas de cancer du sein, in situ compris, ont été diagnostiqués ([www.invs.fr](http://www.invs.fr)). Plus de 50 % de ces cancers sont diagnostiqués après 65 ans et près de 10 % avant 35 ans ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). Les décès (11 200 estimés en 2008) et les taux de mortalité se sont stabilisés à partir des années 1990, diminuant même à partir de 2000. Les progrès constatés en matière de dépistage, de traitements et de prises en charge

L'innovation que constitue l'apparition des signatures génomiques, nouveaux facteurs prédictifs et pronostiques, nécessitait une réflexion approfondie permettant une évaluation la plus rigoureuse possible de leurs applications au quotidien et de leur place dans l'arsenal des outils disponibles pour le clinicien. C'est la raison pour laquelle experts de la SFSPM et INCa ont mené conjointement une revue exhaustive des données disponibles de la littérature afin de faire le point conditionnant leur utilisation hors essai clinique. Ce travail a été présenté lors du congrès de Lyon.



## Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

contribuent à améliorer la survie relative (plus de 85 % de survivantes cinq ans après le diagnostic).

### Contexte clinique

Les indications de traitement adjuvant par hormonothérapie et/ou chimiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein invasifs sont fondées sur des données cliniques et anatomopathologiques. Le poids respectif de ces différents facteurs dans la décision a évolué ces dernières années.

À titre d'exemple, la prise en compte de facteurs tels que l'âge, le statut ménopausique, la taille tumorale, le grade, l'envahissement ganglionnaire, les angi-invasions et le statut des récepteurs hormonaux a conduit à des recommandations de traitement adjuvant systémique par hormonothérapie et/ou chimiothérapie pour 85 à 95 % des patientes avec un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire (N-). Dans ce groupe, des indications de traitement adjuvant (en particulier la chimiothérapie) ont été probablement portées en excès si l'on se réfère à l'évolution clinique spontanée des patientes N- dans les méta-analyses et les données d'analyses historiques de l'évolution naturelle des cancers.

La stratégie de prise en charge, encore tout récemment fondée sur l'envahissement ganglionnaire (N-/N+), se définit à l'heure actuelle de manière prioritaire en fonction des facteurs moléculaires reconnus que sont le statut tumoral de HER-2 et celui des récepteurs hormonaux (RH). Elle s'adapte à des patientes sélectionnées sur des critères de prédiction de réponse thérapeutique. En cela, elle ouvre la porte vers une médecine de plus en plus personnalisée.

Le développement de nouveaux marqueurs biologiques, qu'ils soient déterminés par des méthodes anatomopathologiques (immunohistochimie ou hybridation in situ), biochimiques ou par biologie moléculaire, vise à améliorer la carte d'identité des tumeurs, avec pour corollaire la définition d'une population de bon pronostic qui pourrait ne pas recevoir de chimiothérapie et ainsi éviter ses effets indésirables.

Les études et les essais cliniques utilisés dans les phases de développement et de validation des biomarqueurs présentés dans ce rapport ne sont pas le reflet des traitements actuels. Cela s'explique par les délais de développement des marqueurs ainsi que par le caractère rétrospectif des études employées.

### Définition et intérêt des biomarqueurs

Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurée objectivement (avec précision et reproductibilité suffisantes) et utilisée comme indicateur d'un processus physiologique ou pathologique ou de l'action de médicaments. Les biomarqueurs peuvent avoir une visée diagnostique, pronostique, prédictive d'une réponse à un traitement ou d'une toxicité, ou encore être utilisés dans le cadre d'un suivi. Deux types de biomarqueurs sont étudiés dans ce rapport :

➤ **les biomarqueurs tumoraux pronostiques** qui sont utilisés pour prédire l'évolution clinique d'un processus tumoral spécifique en l'absence de traitement ou dans le cadre d'un traitement standard. L'intérêt des biomarqueurs pronostiques réside dans la distinction entre les patients à faible risque de récurrence et ceux à risque élevé. Ils permettent de sélectionner les patients à très faible risque pouvant éviter certains traitements, d'identifier les tumeurs particulièrement agressives, ou encore de distinguer des patients nécessitant une surveillance accrue. Ils n'identifient pas les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement spécifique ;

➤ **les biomarqueurs tumoraux prédictifs** qui sont utilisés pour prédire la réponse ou non à une thérapie donnée. Ce sont donc des outils précieux pour aboutir à un traitement personnalisé. Ils requièrent pour leur évaluation deux groupes de patients, de préférence randomisés, l'un soumis à un protocole thérapeutique spécifique, l'autre sans traitement ou soumis à un protocole standard. La valeur prédictive témoigne du degré d'efficacité dudit traitement par rapport au statut du biomarqueur. Les biomarqueurs étudiés dans ce rapport ont pour objectif d'identifier :

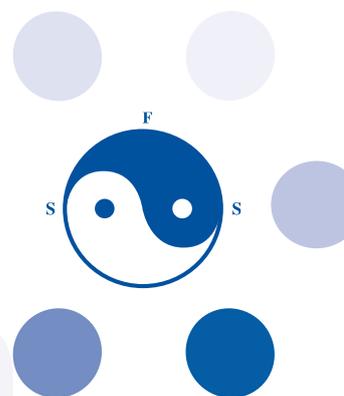
- les patientes à faible risque de récurrence pour lesquelles un traitement adjuvant par hormonothérapie ou chimiothérapie est inutile ;
- les patientes à haut risque de récurrence pour lesquelles des études cliniques complémentaires sont nécessaires pour définir le traitement adjuvant optimal.

### Niveaux de preuve

Dans ce rapport, les niveaux de preuve employés s'appuient sur la grille décrite par Hayes en 1996 (*Hayes DF, Bast RC, Desch CE et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst 1996;88:1456-66*). On distingue ainsi trois niveaux de preuve ou *Level of evidence* (LOE) :

# Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire



- LOE III : niveau de preuve bas ;
- LOE II : niveau de preuve intermédiaire ;
- LOE I : niveau de preuve élevé.

## Synthèses existantes des données de la littérature

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a proposé en 2007 des recommandations pour l'usage de marqueurs tumoraux dans les cancers du sein, recouvrant les champs du diagnostic, du pronostic, de l'adaptation thérapeutique et de la surveillance. Ces recommandations s'appuient sur le système TMUGS (*Tumor marker utility grading system*) et sa classification par niveau de preuve (LOE). Trois biomarqueurs ont atteint un niveau de preuve LOE I (1) pour leur utilité clinique pronostique ou prédictive, à savoir :

- les récepteurs hormonaux permettant de guider la réponse à l'hormonothérapie (valeur prédictive) ;
- l'oncogène HER-2/neu permettant de guider la réponse à un traitement ciblé anti-HER-2 (valeur prédictive) ;
- l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et son inhibiteur principal (PAI-1) permettant de classer les patientes sans atteinte ganglionnaire en groupes pronostiques distincts (valeur pronostique). D'autres facteurs ont atteint un niveau de preuve inférieur, LOE II ou III, notamment la recherche systématique des cellules tumorales circulantes (CTC) ainsi que les signatures expertisées par la technique de biologie moléculaire : la signature moléculaire "21-gènes" (Oncotype DX™) et la signature moléculaire "70-gènes" (MammaPrint®).

Les recommandations, publiées en 2008 par la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) et établies par un panel international d'experts, concordent avec celles de l'ASCO et les complètent, notamment en analysant les données relatives à la qualité des procédures employées.

## Note

En parallèle des études cliniques qui sont à mener sur les signatures moléculaires, d'autres études devraient s'étendre aux biomarqueurs moléculaires sur coupes tissulaires, en particulier ceux axés sur la prolifération et l'invasion. Ces travaux doivent cibler le même objectif, à savoir l'identification d'une population de femmes ayant un cancer du sein de bon pronostic.

1. Niveau de preuve correspondant à une validation par un essai prospectif où l'analyse du marqueur est l'objectif principal.

## Synthèse uPA/PAI-1

uPA et PAI-1 sont deux protéines impliquées dans les interactions entre la tumeur et son micro-environnement. Elles jouent un rôle important dans l'invasion tumorale via la dégradation de la matrice extracellulaire d'une part, la prolifération, l'adhésion et la migration cellulaire d'autre part. Elles sont associées au développement de la néoangiogenèse tumorale.

## Population concernée par le test

Chez les patientes avec un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, les biomarqueurs uPA et PAI-1 permettent d'identifier des sous-groupes en fonction du risque de récurrence (survie sans récurrence locale ou controlatérale du cancer du sein).

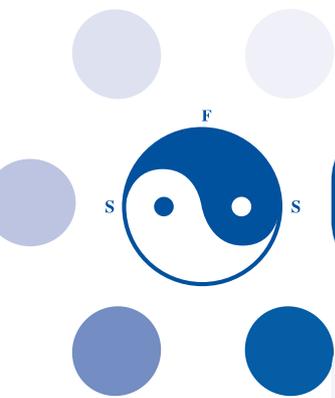
## Valeur pronostique

**La valeur pronostique d'uPA/PAI-1 est acquise avec un niveau de preuve élevé (LOE I).** En appliquant les seuils de 3 ng/mg de protéine cytosolique pour uPA et/ou 14 ng/mg de protéine cytosolique pour PAI-1, 56 % des femmes avec un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire peuvent être classées dans un groupe à faible risque. Le taux de rechute à 3 ans y est de 6,7 % (2,5 %-10,8 %) contre 14,7 % (8,5 %-20,9 %) pour le groupe à risque élevé ( $p = 0,006$ ).

En utilisant les valeurs d'uPA/PAI-1 en tant que variables continues, conduisant à 5 sous-groupes chez les patientes sans atteinte ganglionnaire, les résultats à 10 ans montrent une différence entre le sous-groupe à risque le plus fort et le sous-groupe à risque le plus faible de 28,2 % en termes de survie globale et de 34,5 % en termes de survie sans récurrence. Un sous-groupe de 20 % des patientes de pronostic particulièrement favorable selon le score uPA/PAI-1 a pu être identifié. Pour ce groupe, la survie globale à 10 ans et la survie sans récurrence étaient respectivement de 87,2 % et de 76,9 %.

Chez les patientes avec atteinte ganglionnaire, un large sous-groupe à pronostic particulièrement péjoratif a pu être identifié (40 % des patientes N+). Il se caractérise par une survie sans récurrence à 10 ans inférieure à 30 %.

L'efficacité pronostique du test n'a pas été comparée, dans le cadre d'essais prospectifs, aux marqueurs conventionnels tels que le statut HER-2, le statut du récepteur à l'estrogène et les marqueurs de prolifération. Toutefois, le test permettrait notamment d'affiner le pronostic des patientes sans envahisse-



## Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

ment ganglionnaire, postménopausées, ER+, HER-2, grade II, taille de la tumeur inférieure à 2 cm pour lesquelles les indications de chimiothérapie restent discutables à l'heure actuelle.

### Valeur prédictive

**La valeur prédictive de réponse à une chimiothérapie d'uPA/PAI-1 a atteint un niveau de preuve intermédiaire (LOE II) et reste donc à confirmer.**

Actuellement, il n'y a pas d'essai randomisé permettant de conclure à une validité prédictive d'uPA/PAI-1. Chez les patientes à haut risque (risque associé à des taux élevés d'uPA et/ou de PAI-1), une meilleure réponse à une chimiothérapie de type CMF est obtenue, en particulier chez les patientes de grade II (LOE II). Ce protocole n'est néanmoins plus le standard thérapeutique. Les facteurs discriminants (inclusions clôturées en janvier 2009) renseigneront sur le pouvoir prédictif de réponse aux anthracyclines et aux taxanes chez les patientes sans atteinte ganglionnaire mais à haut risque de rechute (facteurs cliniques et histologiques défavorables et/ou uPA et PAI-1 élevés). Comme dans l'essai de Janicke et al., les patientes à faible risque sont écartées des indications de chimiothérapie adjuvante. L'essai NNBC-3 prend en compte des paramètres anatomocliniques dont le statut HER-2.

### Technique

Les analyses sont réalisées par ELISA, test Femtelle® d'*American Diagnostica* approuvé pour le diagnostic in vitro par la Communauté européenne et la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, sur préparation cytosolique d'un échantillon tissulaire non fixé de 50 mg (pouvant être obtenu par micro-biopsies). Les mesures s'effectuent sur uPA et sur PAI-1. L'information fournie par les deux protéines est supérieure à celle obtenue par chacune séparément. Le tissu doit être congelé et contrôlé sur le plan anatomopathologique. Ce test ne nécessite pas un dosage centralisé au niveau d'une seule plateforme. Les contrôles qualité des analyses biochimiques se font dans le cadre d'un réseau européen.

### Perspectives

Au vu des données de la littérature, les thématiques suivantes restent du domaine de la recherche clinique :

– évaluation et validation des analyses pour des prélèvements biopsiques de petite taille (30 à 40 mg). Cette étude est conduite sur le plan

européen par le groupe AGO et a été présentée au meeting 2008 ASCO/NIC/EORTC et au SABCS 2008 ;

– comparaison de la puissance pronostique et/ou prédictive d'uPA/PAI-1 par rapport aux autres marqueurs à partir de l'analyse NNBC-3 ;

– comparaison de l'efficacité des anthracyclines et des taxanes dans le groupe de mauvais pronostic défini par uPA/PAI-1 (essai NNBC-3) ;

– conduite de méta-analyses permettant de donner à la valeur prédictive d'uPA/PAI-1 un niveau de preuve LOE I, un essai randomisé évaluant uPA-/chimiothérapie versus uPA+/chimiothérapie n'étant pas réalisable sur le plan éthique.

## ONCOTYPE DX™

Oncotype DX™ permet l'analyse simultanée par PCR de l'ARNm correspondant à l'expression de 21 gènes à partir de tissus inclus en paraffine.

### Population concernée par le test

Le test Oncotype DX™ permettrait d'affiner la stratification des patientes sans envahissement ganglionnaire (ER+) et recevant du tamoxifène en adjuvant. Trois niveaux de risque (*Recurrence score* ou RS) sont définis : risque faible, risque intermédiaire et risque élevé.

### Validité pronostique

**Compte tenu de l'absence d'essais randomisés et/ou de méta-analyses, la validité pronostique du test Oncotype DX™ ne dépasse pas le niveau de preuve intermédiaire (LOE II).**

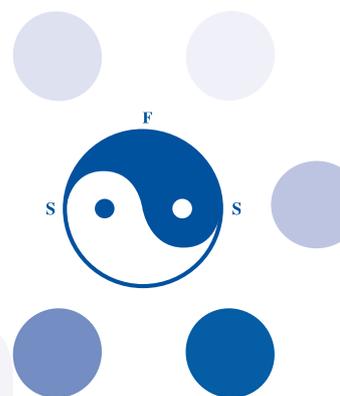
Dans l'essai nord-américain TAILORx, en cours, les patientes sont réparties de la façon suivante : 14 % en faible risque ( $RS < 11$ ), 62 % en risque intermédiaire ( $11 \leq RS \leq 25$ ) et 24 % en risque élevé ( $RS > 25$ ). Les patientes du groupe à "risque faible" défini par Oncotype DX™ pourraient se voir épargner la chimiothérapie. Cet essai n'a pas été construit pour juger l'efficacité pronostique du test en comparaison avec les marqueurs conventionnels (statuts HER-2, ER, etc.) ou de prolifération.

### Valeur prédictive

**Compte tenu de l'absence d'essais randomisés et/ou de méta-analyses, la validité prédictive du test Oncotype DX™ ne dépasse pas le niveau de**

# Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire



**preuve intermédiaire (LOE II).** Chez les patientes sans atteinte ganglionnaire/ER+, ce test permettrait de réserver la chimiothérapie à base de CMF à une catégorie de patientes à haut risque de récurrence ou à risque intermédiaire (LOE II). Comme dans les études pour uPA/PAI-1, ce protocole n'est plus le standard thérapeutique. L'objectif de l'essai TAILORx est d'attribuer au pouvoir prédictif du test le niveau de preuve LOE I en comparant, chez des patientes à risque intermédiaire, la survie sans récurrence. Le schéma de l'essai compare l'association d'une chimiothérapie (laissée à la discrétion du médecin) et d'une hormonothérapie à une hormonothérapie seule.

## Technique

Les analyses sont effectuées aux États-Unis au niveau d'une seule plate-forme dont les contrôles de qualité sont performants. Les échantillons tissulaires traités sont issus des blocs en paraffine.

## Perspectives

Au vu des données de la littérature, les thématiques suivantes restent du domaine de la recherche clinique :

- attribution du niveau de preuve LOE I à la valeur pronostique du test en le mettant en compétition avec les autres facteurs de niveau de preuve LOE I (ER, HER-2 et uPA/PAI-1) ;
- attribution du niveau de preuve LOE I à la valeur prédictive du test (cf. essai TAILORx, en cours pour les RS intermédiaires) ;
- évaluation de la valeur pronostique du test chez les patientes recevant des IA ;
- évaluation de l'impact des variations de fixation histologique sur les résultats ;
- évaluation de la reproductibilité du test sur d'autres plates-formes d'analyse.

## MAMMAPRINT®

MammaPrint® (signature génomique d'Amsterdam) permet l'analyse simultanée par puce à ADN de l'expression de 70 gènes à partir de tissu tumoral congelé.

## Population concernée par le test

MammaPrint® permettrait de classer en haut risque et bas risque les patientes sans atteinte ganglionnaire dont la taille de la tumeur est inférieure ou égale à 5 cm (stade I ou II) et âgées de moins de 61 ans.

## Valeur pronostique

**Compte tenu de l'absence d'analyses prospectives, d'essais randomisés et/ou de méta-analyses, MammaPrint® présente une valeur pronostique à 5 ans avec un niveau de preuve bas (LOE III).** Les résultats attendus d'analyses d'études cliniques prospectives et/ou de l'essai européen MINDACT permettraient d'attribuer au pouvoir pronostique du test le niveau LOE I requis pour une implémentation en clinique. L'essai MINDACT compare la signature génomique (exprimée en haut risque ou bas risque) à *Adjuvant! Online*, fondé sur des critères usuels cliniques et anatomopathologiques tenant compte d'HER-2 (également exprimé en haut risque ou bas risque) pour sélectionner les patientes sans envahissement ganglionnaire susceptibles de bénéficier ou non d'une chimiothérapie adjuvante ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). Dernièrement, l'essai MINDACT a été étendu aux patientes N+.

## Valeur prédictive

**Il n'y a pas d'études cliniques donc pas de preuve permettant de conclure à une valeur prédictive de MammaPrint®.** Les résultats attendus d'analyses d'études cliniques prospectives ainsi que de l'essai MINDACT permettront peut-être d'attribuer au pouvoir prédictif du test le niveau LOE I.

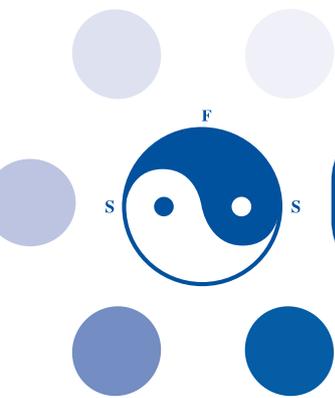
## Technique

Les analyses effectuées par *microarray* sont réalisées au niveau d'un seul laboratoire, situé à Amsterdam, dont les contrôles qualité sont performants. Les échantillons de type microbiopsie concernent des tissus cryopréservés ou conservés dans une solution permettant la stabilisation de l'ARN (RNARetain™).

## Perspectives

Au vu des données de la littérature, les thématiques suivantes restent du domaine de la recherche clinique :

- attribution du niveau de preuve LOE I à la valeur pronostique du test en le mettant en compétition avec les autres facteurs de niveau de preuve LOE I (ER, HER-2 et uPA/PAI-1) ;
- évaluation des conditions de conservation des échantillons ;
- évaluation de la reproductibilité du test sur d'autres plates-formes d'analyse. ■



## Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire



# Cancer du sein in situ

## Recommandations professionnelles

De même depuis plus d'un an, experts de la SFSPM et INCa ont travaillé à l'élaboration des recommandations en ce qui concerne la prise en charge des carcinomes in situ, et ce à partir du document initial des Standards, options et recommandations (SOR) publiés en 2004. Ce travail a été exposé lors du congrès de Lyon. Le rapport intégral et les annexes sont consultables gratuitement sur [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).

### Contexte clinique et objectifs

Parmi les cancers du sein in situ, on distingue les carcinomes canaux in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS).

Les carcinomes canaux in situ (CCIS) représentent 85 % à 90 % des cancers du sein in situ, soit 7 à 8 000 nouvelles patientes par an. Leur incidence est en augmentation du fait de la généralisation du dépistage. Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % en cas de traitement conservateur sans radiothérapie.

Les recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CCIS répondent à un réel enjeu de santé publique au regard de leur fréquence, de leur incidence en augmentation et de l'importance d'une prise en charge initiale de qualité.

Les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) représentent environ 10 à 15 % des cancers du sein in situ, soit approximativement 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers du sein. Du fait de cette relative rareté, la prise en charge est actuellement très peu standardisée.

Les recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CLIS ont pour objectif d'identifier pour la première fois en France les attitudes cliniques de référence sur la base des données aujourd'hui disponibles.

### Stratégie diagnostique devant une anomalie mammaire radiologique ou clinique

#### Découverte d'une anomalie radiologique lors d'un dépistage organisé (ou individuel) [90 % des cas]

- Examen clinique.
- Imagerie :
  - mammographie et échographie bilatérales ;
  - si facteur de risque (1) : l'IRM mammaire peut être discutée.
- Histologie :

- si ACR 4 et 5 (2) : prélèvement biopsique systématique ;
- si ACR 3 (2) : la réalisation d'un prélèvement biopsique peut être discutée.

#### Modalités techniques du prélèvement biopsique

- En cas de calcifications :
  - macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration ;
  - microbiopsie par voie percutanée si macrobiopsie techniquement non réalisable.
- En cas de masses palpables et radiologiques :
  - microbiopsie par voie percutanée.
- Si impossibilité technique de réaliser une biopsie percutanée :
  - biopsie chirurgicale.

#### Découverte d'une anomalie clinique masse palpable, écoulement, maladie de Paget (10 % des cas)

##### ◆ En cas de masse palpable

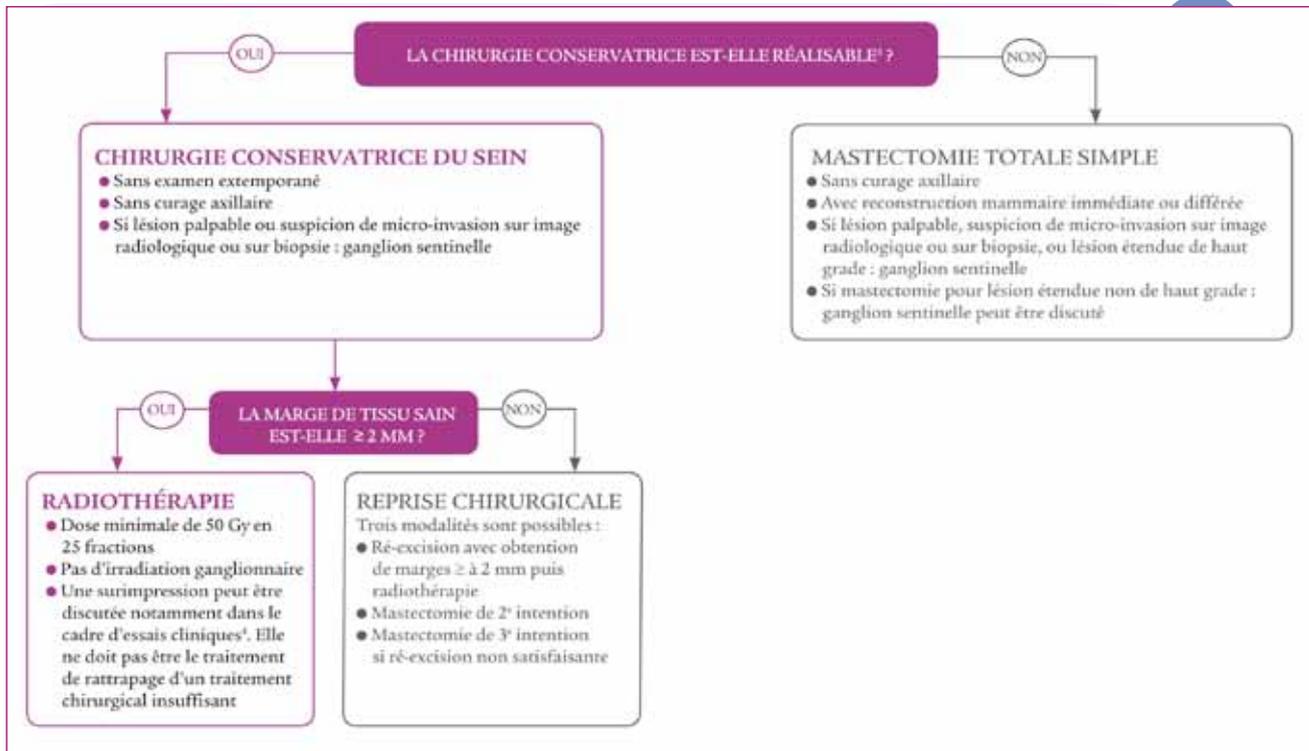
- Examen clinique.
- Imagerie :
  - mammographie et échographie bilatérales.
- Histologie :
  - prélèvement biopsique systématique.

##### ◆ En cas d'écoulement séro-sanguant

- Examen clinique.
- Imagerie :
  - mammographie et échographie bilatérales ;
  - si facteur de risque (1) : l'IRM mammaire peut être discutée ;
  - pas de galactographie.
- Histologie :
  - pyramidectomie chirurgicale.

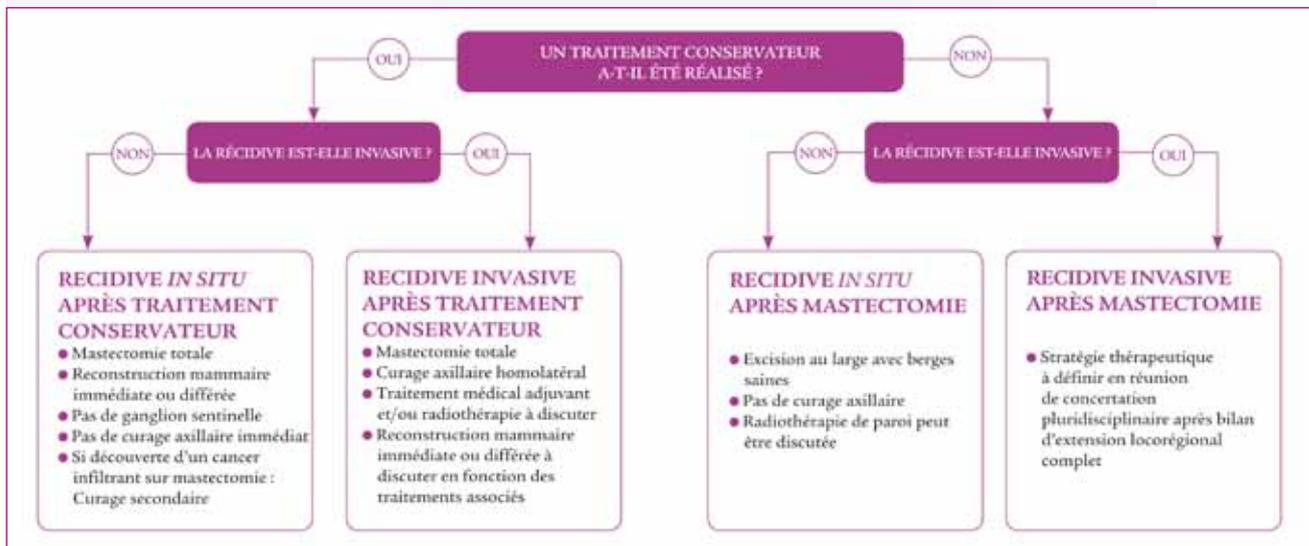
#### Prise en charge thérapeutique d'un carcinome canalaire in situ

Le diagnostic de CCIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique. Le traitement de première intention, quand il est réalisable, est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie.



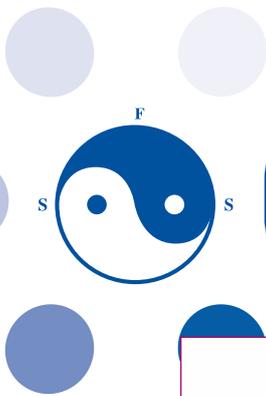
## Prise en charge thérapeutique de la récurrence d'un carcinome canalaire in situ traité

Une récurrence doit être suspectée devant l'apparition d'une nouvelle anomalie clinique ou radiologique en cours de surveillance. Des prélèvements percutanés à visée diagnostique sont alors recommandés.



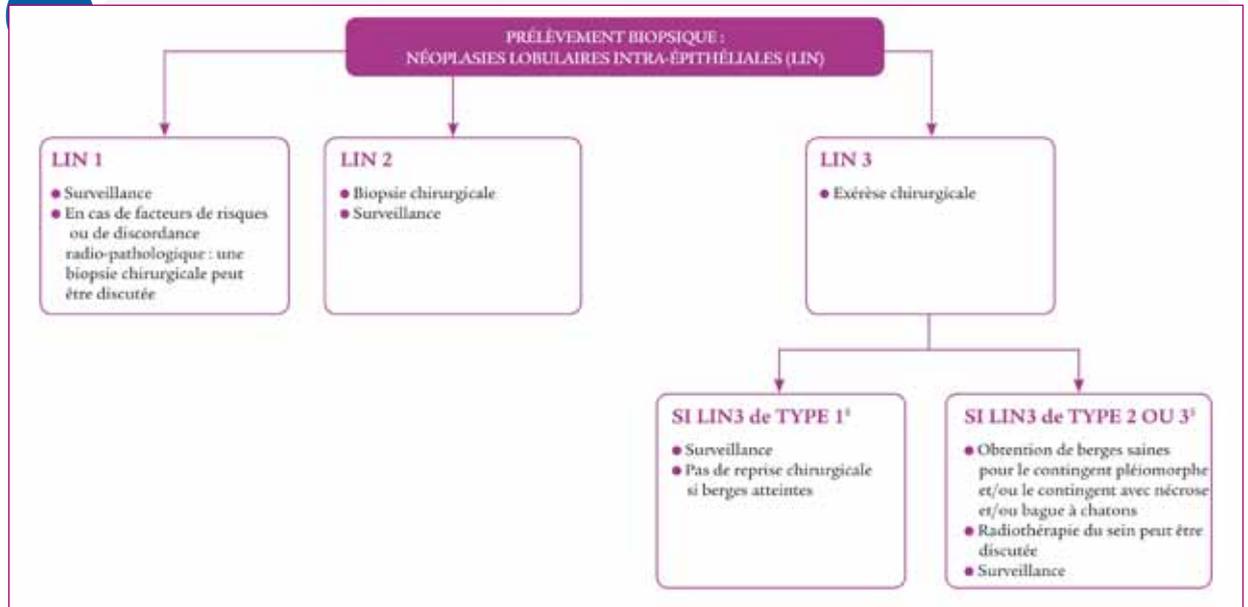
## Prise en charge thérapeutique d'un carcinome lobulaire in situ

Le diagnostic de CLIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique. La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification LIN (*lobular intraepithelial neoplasia*) divisée en trois catégories (LIN 1 à 3) [OMS, 2003].



# Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire



## Notes

1. Haut risque de type génétique, sein de classe de densité 4, irradiation thoracique antérieure.
2. Selon la classification en catégories BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) [modifiées par l'ANAES en février 2002] (ANON2003).
3. La chirurgie conservatrice est dite réalisable si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte.
4. Registre des essais cliniques publié sur le site de l'INCa [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).
5. Type 1 : LIN 3 classique. Type 2 : LIN 3 avec contingent pléiomorphe et/ou bague à chatons. Type 3 : LIN3 avec nécrose.
6. Haut risque génétique cancer du sein : tests génétiques négatifs mais histoire familiale conférant un risque absolu cumulé > à 30 %.

## Surveillance des cancers du sein in situ traités

### Surveillance après traitement conservateur

- Examen clinique annuel.
- Imagerie :
  - première mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante ;
  - mammographie et échographie bilatérales annuelles.

#### ◆ Situations particulières

- Pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle les cinq premières années est recommandée.
- Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein (6), une surveillance par IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée.
- Si la surveillance est difficile par mammographie

et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.

### Surveillance après mastectomie

- Examen clinique annuel.
- Imagerie :
  - mammographie et échographie controlatérales annuelles.

#### ◆ Situations particulières

- Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein (1), une surveillance par IRM mammaire controlatérale annuelle est recommandée.

### Dans tous les cas

- Aucun examen de recherche des métastases n'a de place dans la surveillance des CCIS traités.
- Il n'y a aucune indication du dosage des marqueurs tumoraux sériques. ■

18 juin 2010 – Reims – Premier colloque francophone sur les CCIS.

Organisation et inscriptions : <http://www.reims-evenements.fr>

Coordination scientifique : [bcutuli@oncorad.courlancy.fr](mailto:bcutuli@oncorad.courlancy.fr)

**Groupe de travail :** Bruno Cutuli, oncologue radiothérapeute, Polyclinique de Courlancy, Reims (coordonnateur) ; Laurent Arnould, pathologiste, Centre George-François Leclerc, Dijon ; Béatrice Barreau, radiodiagnosticien, Centre Futura, Anglet ; Jean-Pierre Bellocq, pathologiste, CHU, Strasbourg ; Pascal Bonnier, gynécologue oncologue, Institut de chirurgie et d'oncologie gynécologique et mammaire, Hôpital Beauregard, Marseille ; Alain Fignon, chirurgien gynécologue obstétricien, Clinique de l'Alliance, Saint-Cyr ; Eric Fondrinier, chirurgien, Centre Sein Godinot, Reims ; Alain Fourquet, radiothérapeute, Institut Curie, Paris ; Claire Lemanski, radiothérapeute, Centre Val d'Aurelle, Montpellier ; Anne Lesur, oncologue sénologue, Centre Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy. Brigitte Sigal-Zafrani, pathologiste, Institut Curie, Paris ; Christine Tunon de Lara, chirurgien gynécologue, Institut Bergonié, Bordeaux. **Coordination :** Sophie Rousmans, méthodologiste, département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer ; Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer ; Valérie Mazeau-Woyнар, médecin, responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer.