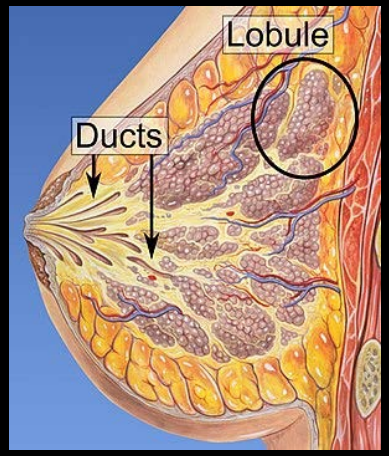
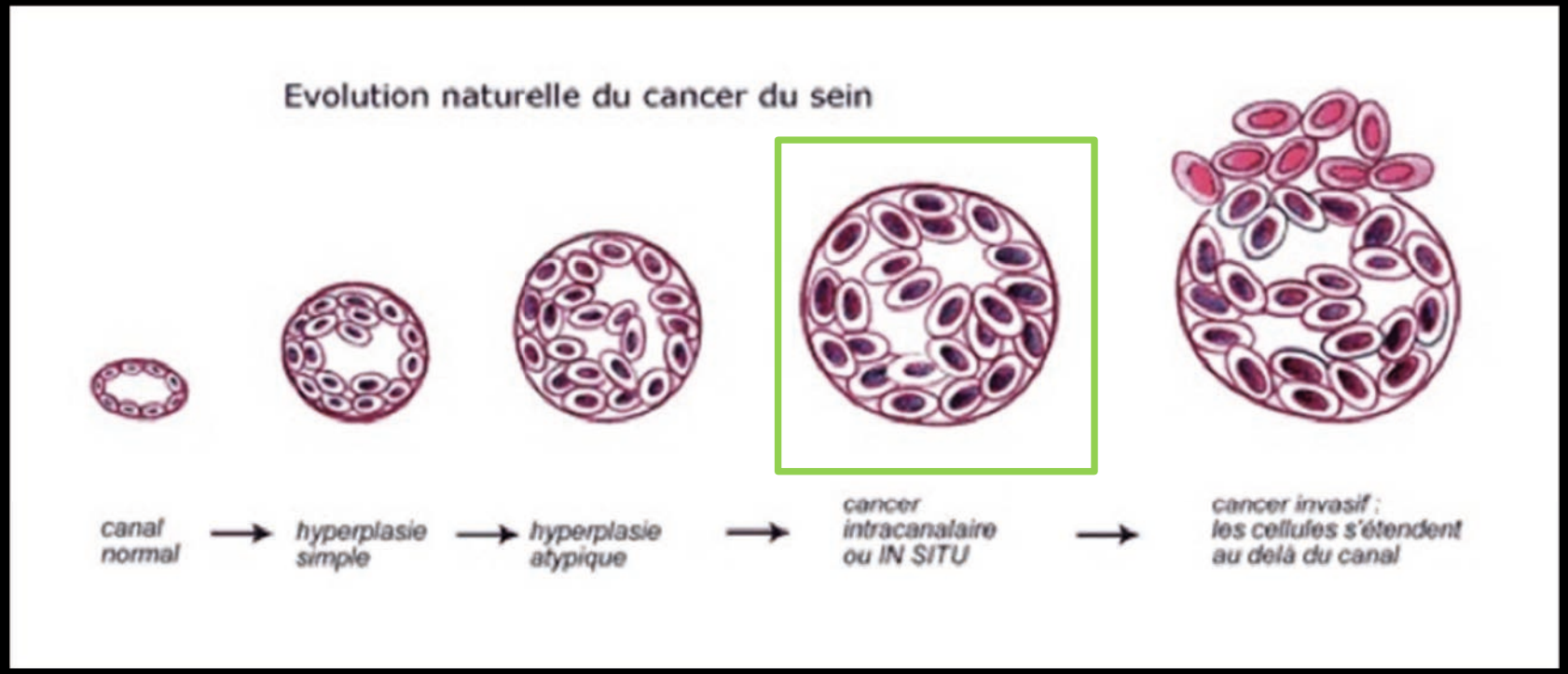
TRAITEMENT DES CARCINOMES IN SITU

Mars 2022

Caroline Cuvier



Carcinomes intra-canalaires



À long terme, 50% des CIC progressent vers un cancer invasif

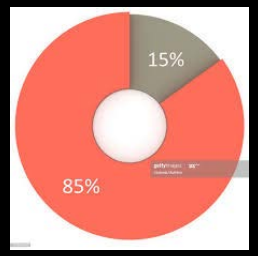
Bleicher R, Surg Clin N Am 2013

I. EPIDEMIOLOGIE

1) CIC

L'incidence augmente (dépistage)

- 8 000 à 9 000 nouveaux cas par an en France
- ≈ 15 % des cancers du sein



- âge médian: 55 ans

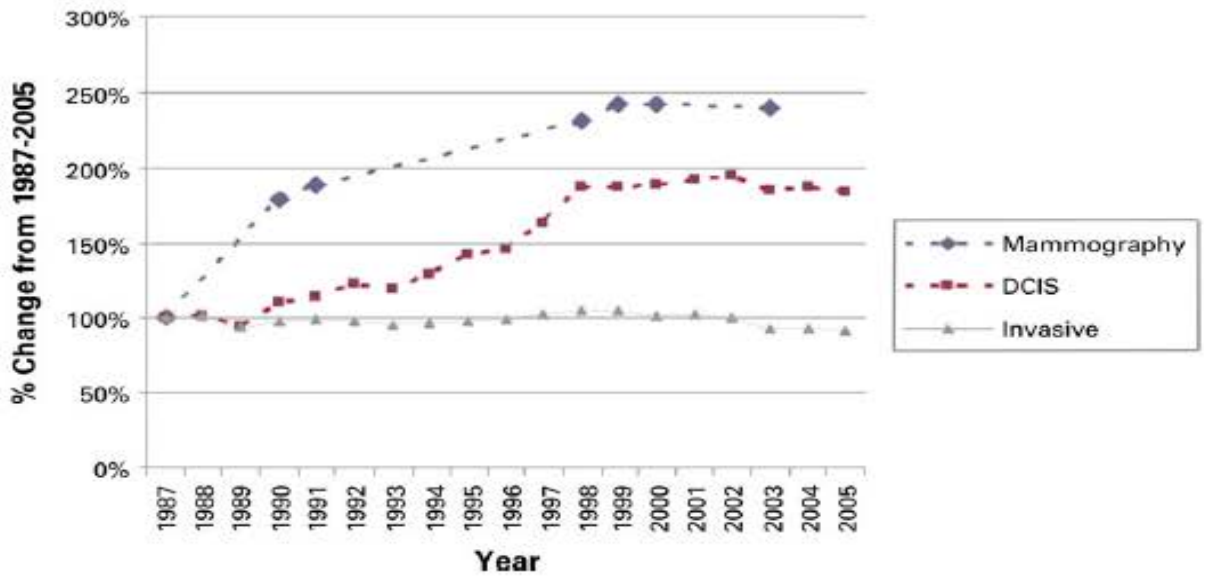
  (58,6 dans série française récente de 2 125 patientes.

  B. Cutuli Clin Breast Cancer 2019)

Aux USA

STATBITE

Percent Change in DCIS, Invasive Breast Cancer, and Mammography



The rising incidence of DCIS in the United States over the past two decades has been associated with the increase in mammography. Invasive breast cancer has not increased since 1987 and has actually declined since 2000. Whether all women with DCIS should have radiation therapy or other treatment after lumpectomy remains an open question (*see* study in this issue.)

Source: Virnig BA, Shamliyan T, Tuttle TM, et al., Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS). Evidence Reports/Technology Assessments, No. 185.Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009 Sep.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32570/#ch3.s1

II. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

cliniques dans 10-15% des cas

- **nodule**
- **écoulement mamelonnaire (unipore, séreux ou sanglant)**
- **Paget du mamelon**

Paget du mamelon

Le plus souvent infra-cliniques:

- désorganisation architecturale
- surcroît d'opacité
- foyer(s) de microcalcifications (87% des cas)
- anomalie échographique (écho seulement: 8%)

dépistage → diminution taille moyenne

CIC : 60 à 10 mm.

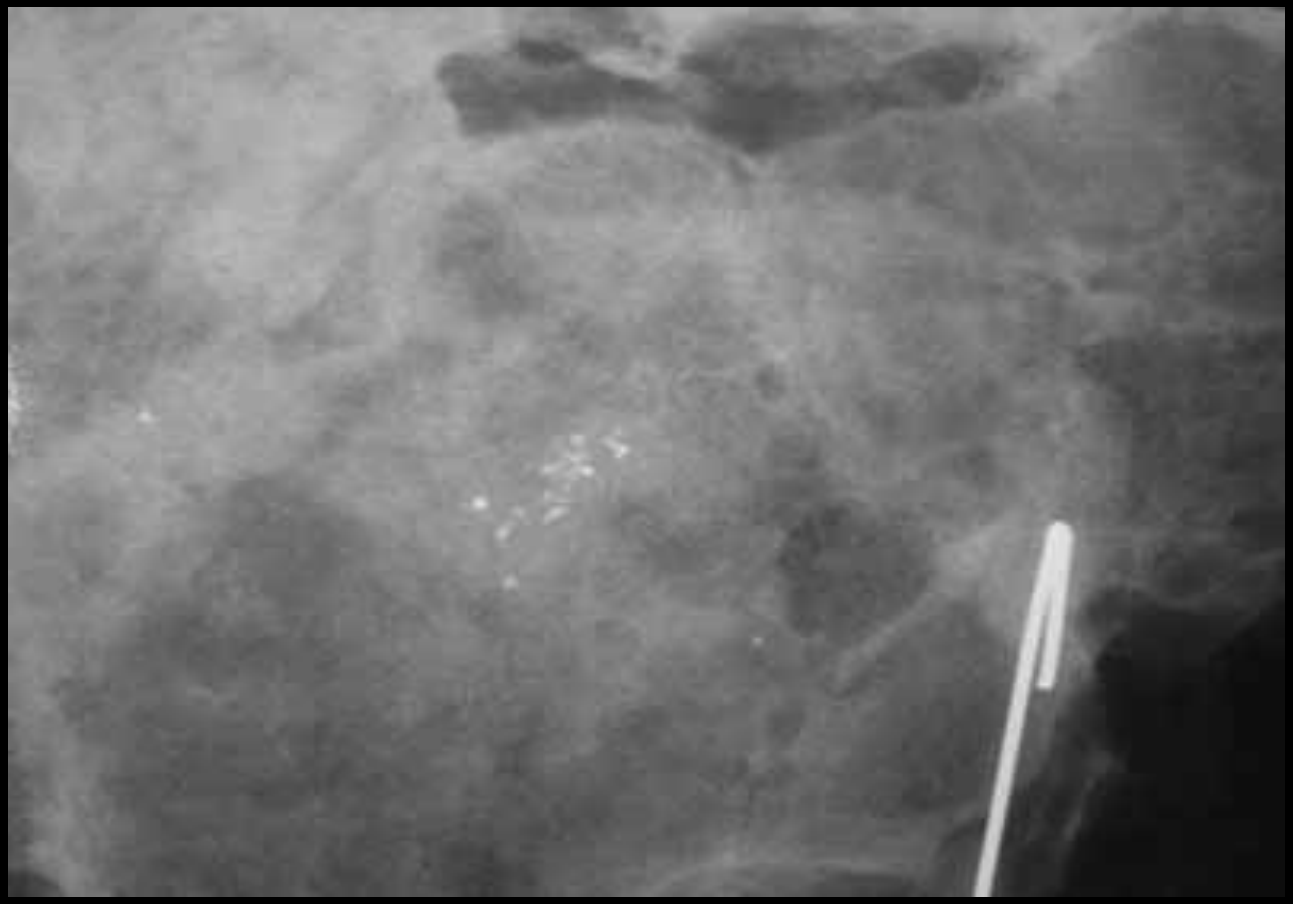
Expression radiologique CIC

691 CIC:

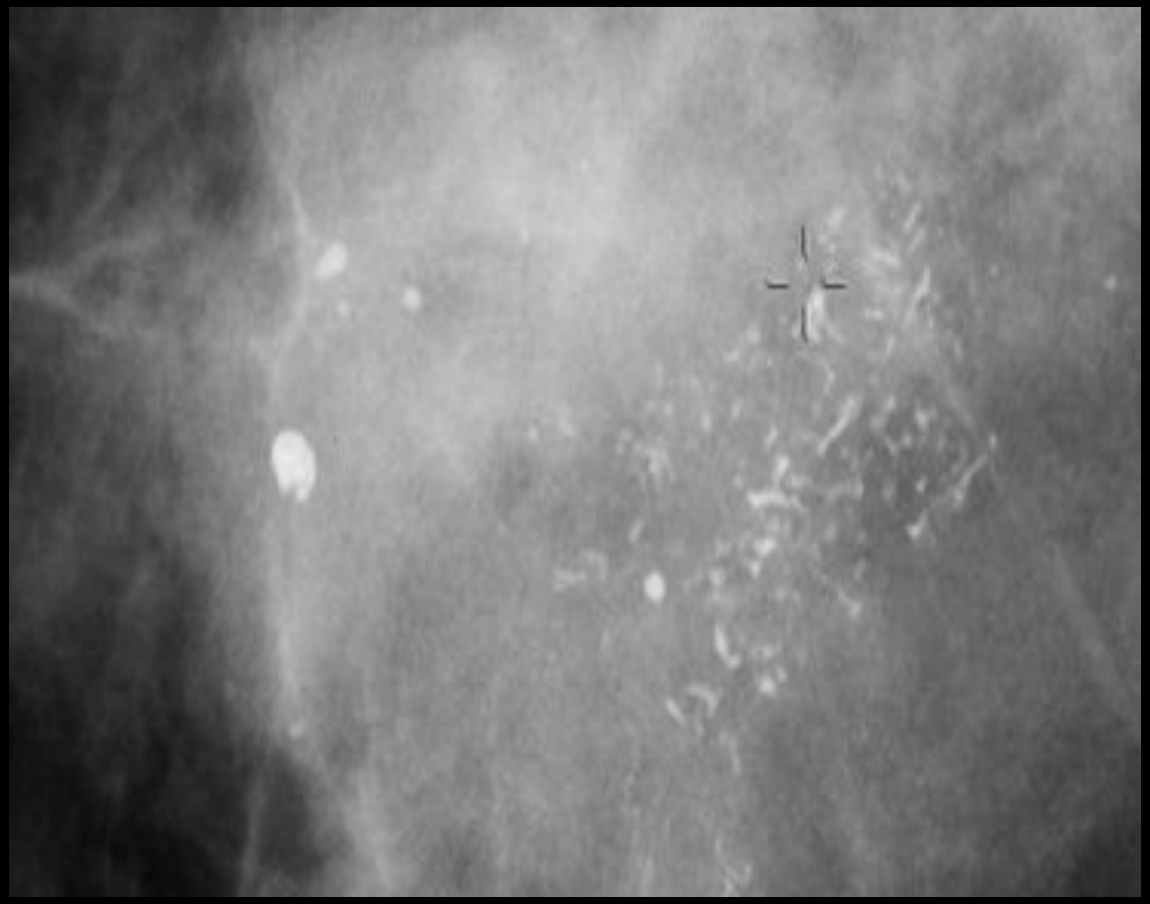
- Mammo + écho: 44%
- Mammo seule: 46%
- Écho seule: 8%
- Ni mammo ni écho: 2%

Scoggins ME, Fox PS 2015

microcalcifications



microcalcifications



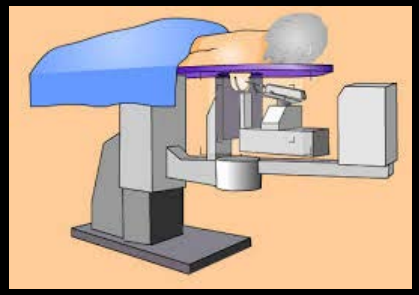
IRM ?

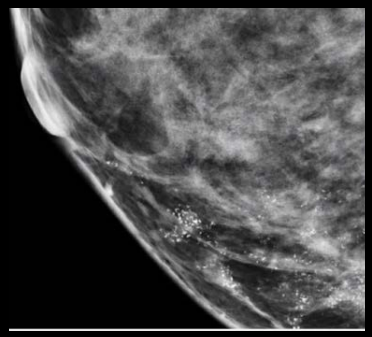
- Pour évaluer extension lésions de haut grade?

- Étude randomisée multicentrique française (352 patientes): mêmes taux de ré intervention avec et sans utilisation IRM (20% versus 24%) et mêmes taux finals de mastectomies (18% versus 17%).

(*Balleyguier C 2019)*

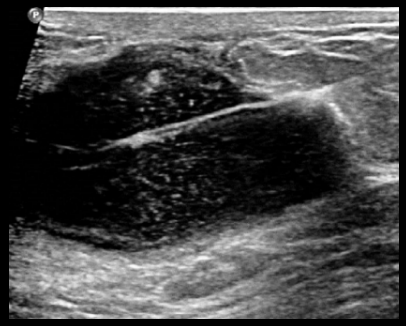
III. DIAGNOSTIC



- 

  macrobiopsies (+ clip)

- microbiopsies (éviter pour les micro)



→ histologie

Radiographies pièces de macrobiopsies

Particularités diagnostiques

- **Multifocalité/Multicentricité (+ fréquentes quand la taille du foyer augmente)**

- **Association à lésions micro-invasives occultes (le risque augmente avec la taille du foyer: 29% si > 2,5 cm pour Lagios)**

- **Atteinte ganglionnaire: associée à micro-invasion occulte (0 à 20%)**

IV. TRAITEMENT CIC

Mastectomie = longtemps traitement de référence mais:

développement du traitement conservateur pour les cancers invasifs (études randomisées)

→ augmentation de 25,6 % à 53,3 % du traitement conservateur des CIC entre 1983 et 1992 aux USA pour les petits CIC.

(*Ernster VL 1996*)

Enjeu :

- **pas de risque métastatique à priori au diagnostic de CIC**
- **mais récidive locale une fois sur 2 sur le mode invasif .**
- **or mastectomie : < 2 % récidive locale**

→ NE PAS AUGMENTER LE RISQUE DE RÉCIDIVE LOCALE AVEC LE TRAITEMENT CONSERVATEUR

2. Facteurs pronostiques

= facteurs de risque de récidive locale après traitement conservateur :

- présentation symptômatique
- taille histologique
- grade
- marges
- âge

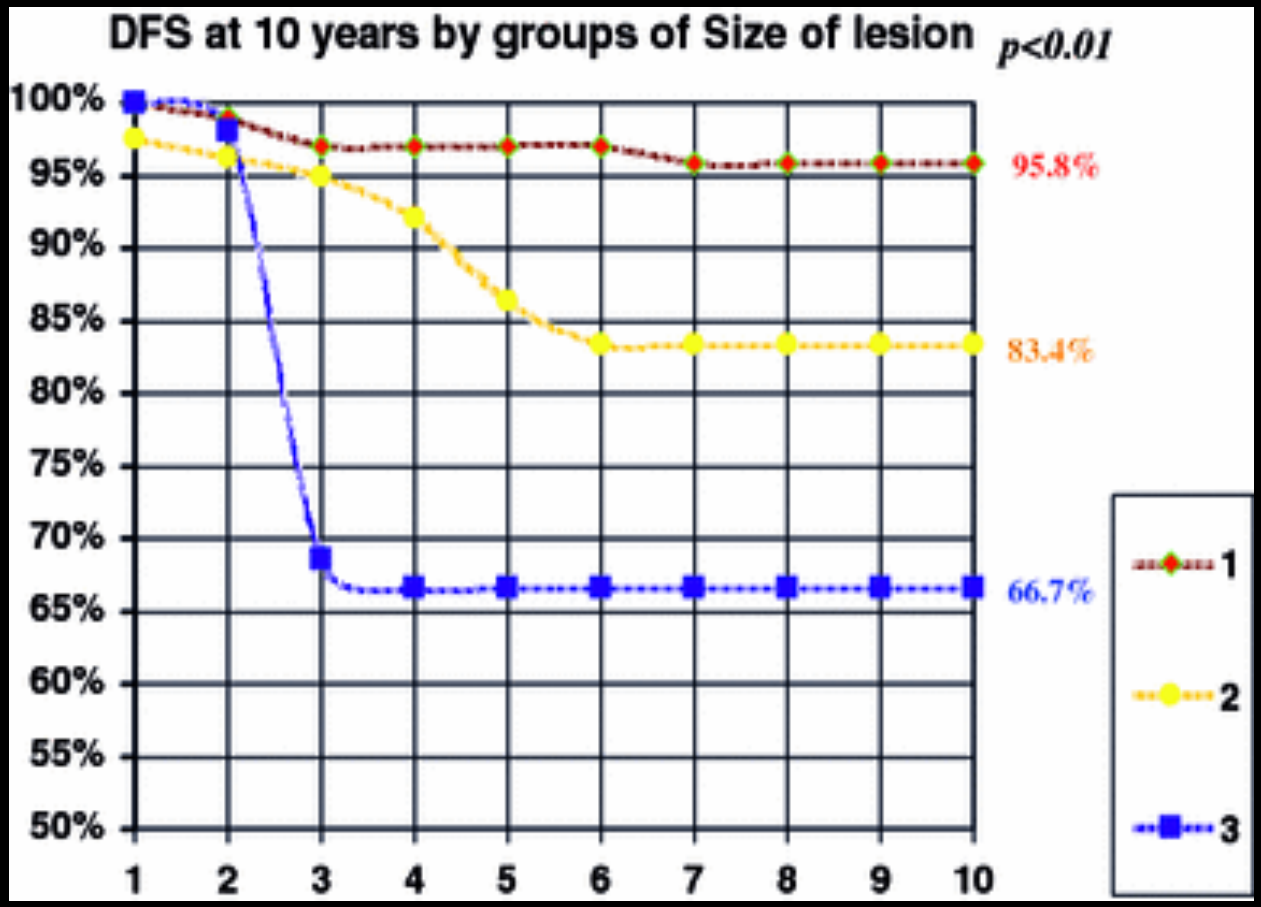
a. taille histologique

- **Le risque de maladie résiduelle augmente avec la taille histologique de la lésion**
  - ***Silverstein 2003* = facteur indépendant de récidive locale**
  - ***Di Saverio 2008***

- **Mais pas de corrélation taille tumorale et taux récidive locale dans études randomisées (*NSABPB17, EORTC*)**

Survie sans récidive en fonction de la taille: 408 patientes

(Di Saverio 2008)



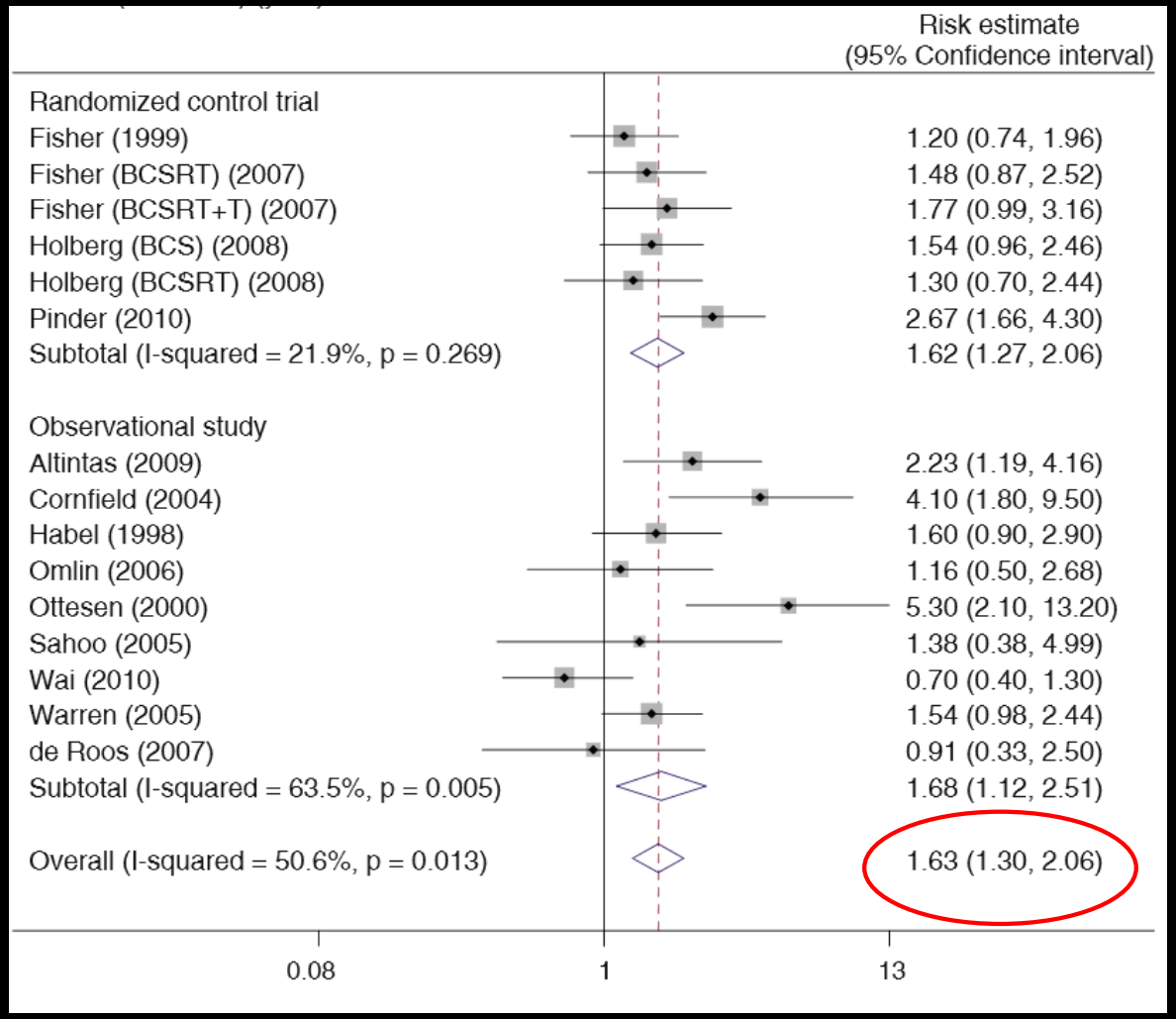
≤ 15 mm

16 à 40 mm

> 40 mm

Di Saverio 2008)

Taille histologique et récidive locale



4 essais randomisés, 16 observation. Wang et all 2011

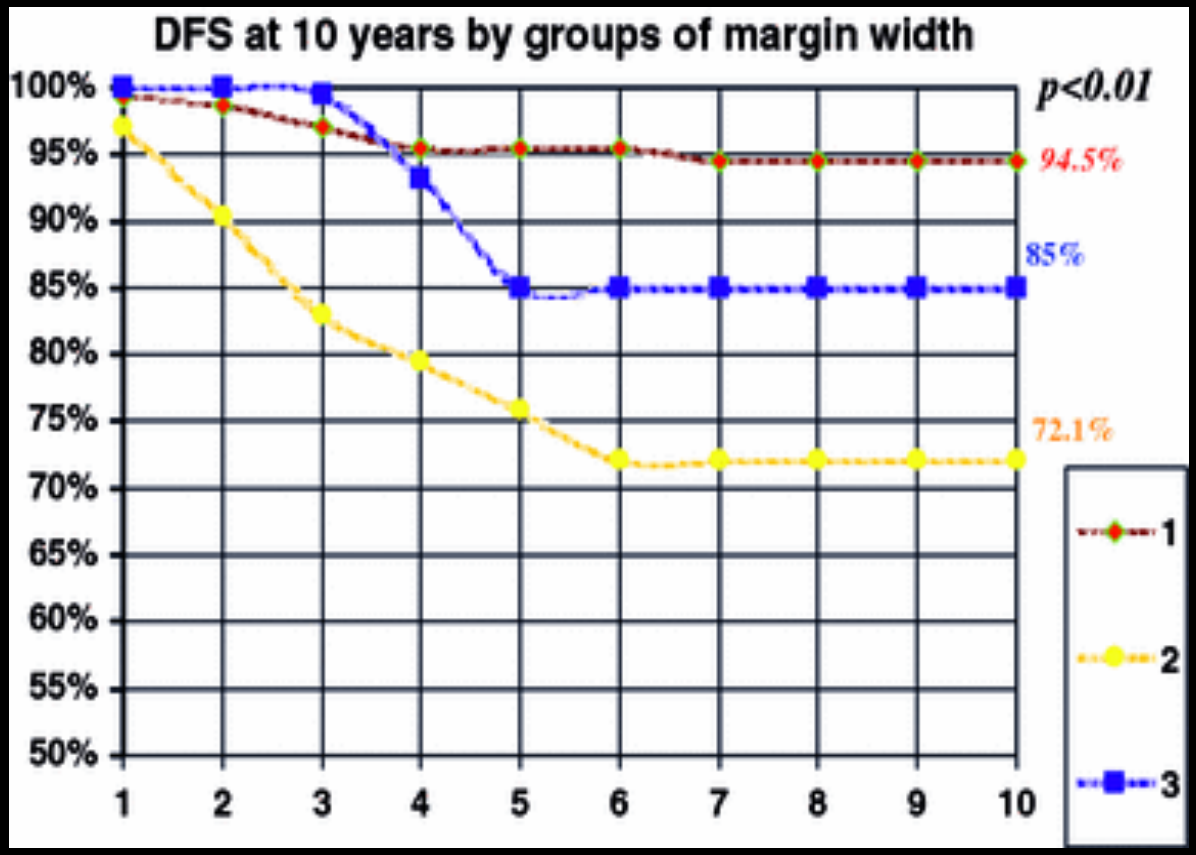
b. Marges

Probalité de maladie résiduelle inversement corrélée à la taille des marges:

- *EORTC 10853* : *Bijker 2001* (radioth. ou non) :
  marges limites ou + = facteur le + important de récidive locale: RR = 2,07 p = 0,0008

- *Dunne C 2009*: (méta-analyse 4 000 patientes traitées par tumorectomie + radiothérapie)
  marges < 1 mm: HR réc loc =2,89 p = 0,05
  marges ≥ 2mm versus < 2 mm HR réc loc = 0,53 (0,26-0,96)

Survie sans récidive et marges: Di Saverio 2008



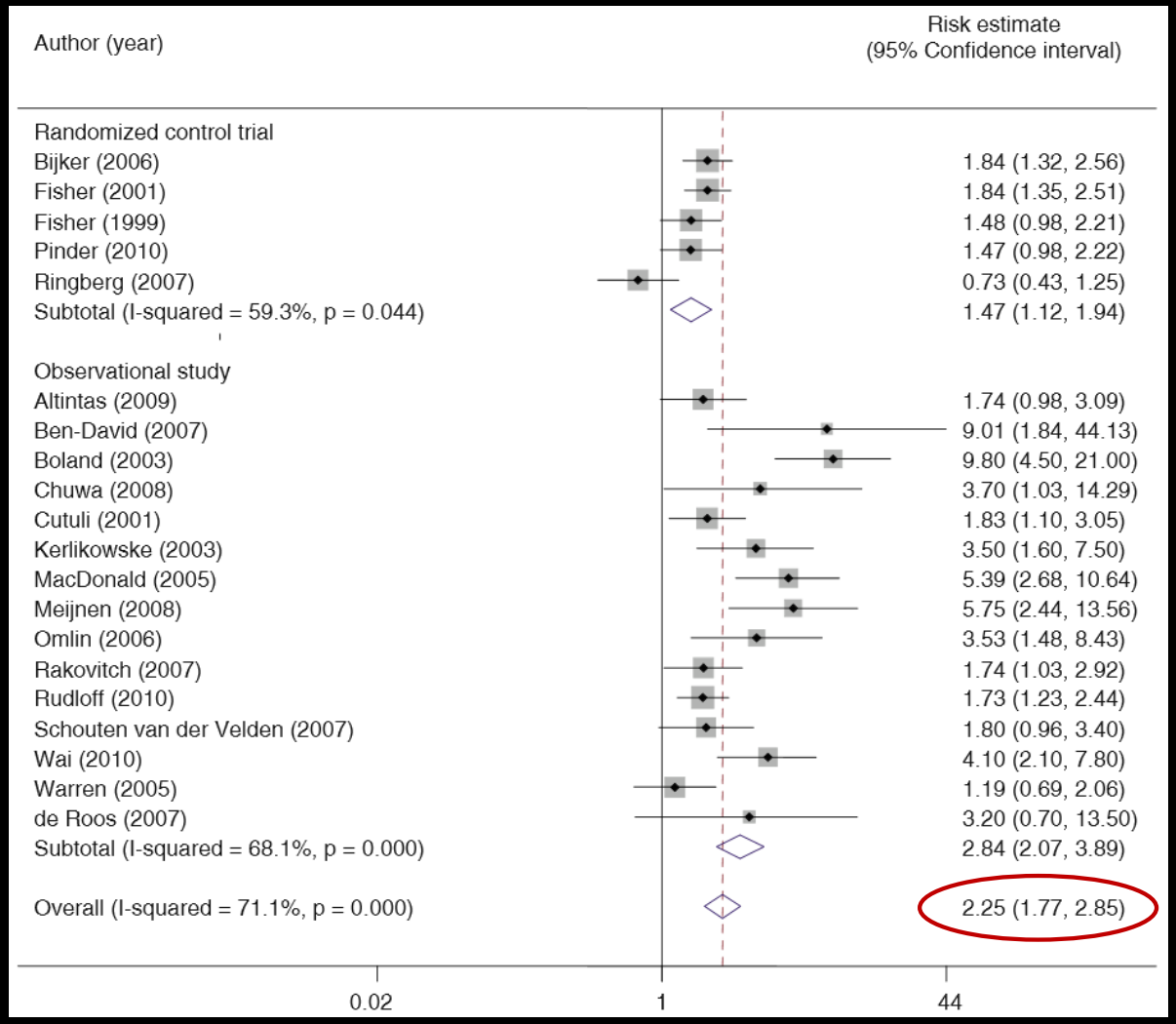
≥ 10 mm

< 1 mm

<1à 9 mm

Marges et récidive locale

7564 patientes



4 essais randomisés, 22 observationnels, chirurgie conservatrice avec ou sans radiothérapie
Wang et al 2011

Livingston-Rosanoff D, Breast cancer res and treat 2021n

559 CIC: taux récidives locales selon marges

Surgical Margins	*N*, Total	*N*, LRR	HR* (95% CI)	*P*-value
> 2 mm	301	28	1 (reference)	
< 2 mm	71	11	1.70 (0.83–3.47)	0.14
Negative†	87	11	1.13 (0.56–2.29)	0.73
Positive†	45	10	2.49 (1.16–5.33)	0.02
Unknown	55	9	1.75 (0.81–3.79)	0.16

1. *Hazard ratio (HR) adjusted for age, menopausal status, and dur
2. †Unknown distance

Marges < 2 mm : + de rec loc (XRT ou non)

NCCN 2019 :

- Marges > 10 mm = marges négatives
- Marges < 1 mm = marges insuffisantes.
- Marges 1 à 10 mm: + marges « larges » - de récidives locales.

- Marge < 1 mm au niveau de la peau ou du pectoral : pas de reprise (± boost + élevé).

Qualité exérèse:

Contrôle per- et post-op +++ :

- disparition complète du signal radiologique ?
- micro-calcifications dans les pièces de biopsie et/ou chirurgicales ?
- cicatrice de biopsie/clip dans la pièce chir ? (mammo des pièces, mammo post-op).

C. Grade

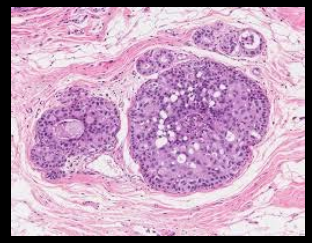
- **Silverstein 2003 :**

- **68 haut grade : 18 rechutes locales = 26,5 %**
- **90 gr. interm. : 10 rechutes locales = 11,0 %**
- **80 bas grade : 3 rechutes locales = 3,8 %**

Survie sans rechute = 61 %, 84 % et 93 %

Grade et invasion

+ de lésions invasives sur pièces chirurgicales
si haut grade sur macrobiopsies



- Série 225 macrobiopsies: % lésions invasives
  - *Bas grade: 10%*
  - *Grade intermédiaire: 12%*
  - *Grade élevé: 23%*

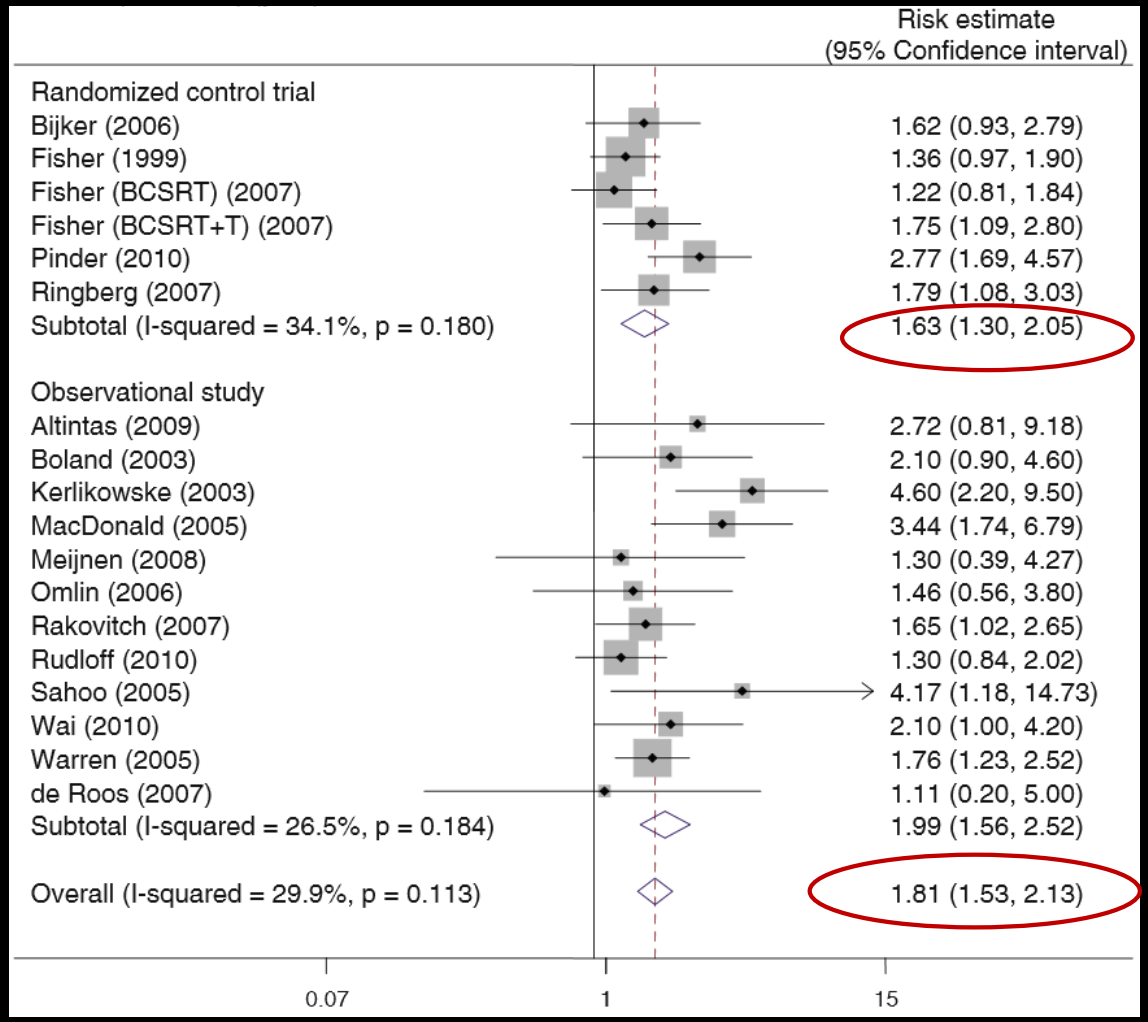
Soumian S, Verghese ET 2013

Grade et récidives

	Tumorectomie seule	Tumorectomie + radiothérapie
Bas grade	18%	9%
Grade intermédiaire	34%	23%
Haut grade	35%	19%

EORTC 15 ans *Donker, Litiere 2013*

Grade et récidive locale



5 essais randomisés,
16 observationnels

D. Âge

âge + jeune = facteur pronostique de récidive dans nombreuses séries.

âge jeune associé plus souvent à des facteurs de mauvais pronostic :

- nécrose centrale / haut grade
- taille tumorale plus grande
- + souvent symptômatique

Reste pronostique cependant souvent en multivarié

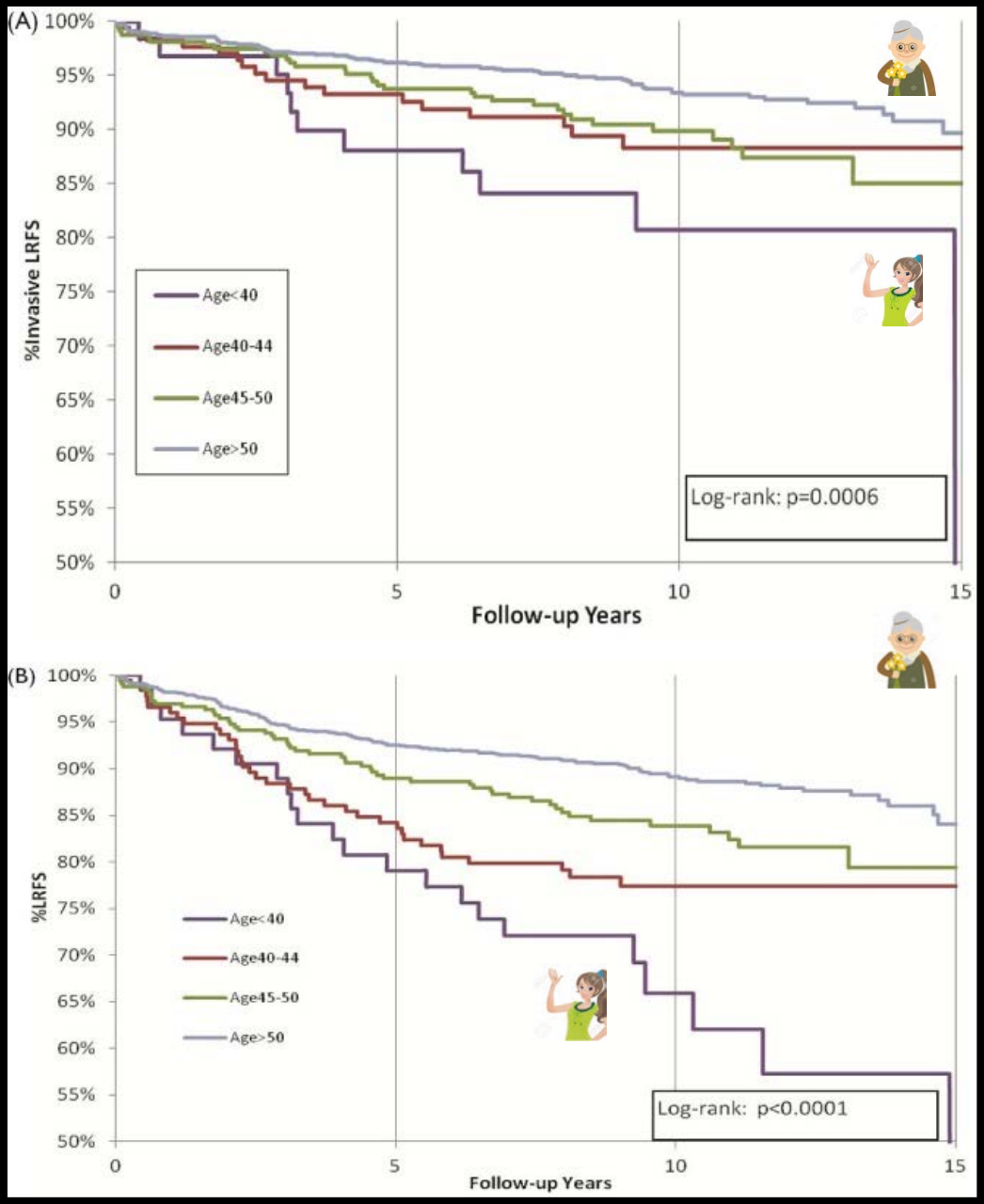
âge

Kong I 2014

- 1607 patientes CIC
- Chirurgie conservatrice + radiothérapie
- Suivi médian = 10 ans

	< 45 ans	45-50 ans	> 50 ans	p
Réc loc	27 %	14 %	11 %	< 0,00001
Réc invasive	22 %	10 %	7%	< 0,0001

- Âge: pronostique en multivarié


(A)
100%
95%
90%
85%
80%
75%
70%
65%
60%
55%
50%
%Invasive LRFS
Age<40
Age40-44
Age45-50
Age>50
Log-rank: p=0.0006
0
5
10
15
Follow-up Years
(B)
100%
95%
90%
85%
80%
75%
70%
65%
60%
55%
50%
%LRFS
Age<40
Age40-44
Age45-50
Age>50
Log-rank: p<0.0001
0
5
10
15
Follow-up Years

I Kong 2014

âge

Étude Ontario: 1607 patientes traitées par chir conservatrice + radiothérapie

- Recul médian = 10 ans
- Taux de récidive locale =

  < 45 ans =25%

  45-50 ans = 15%

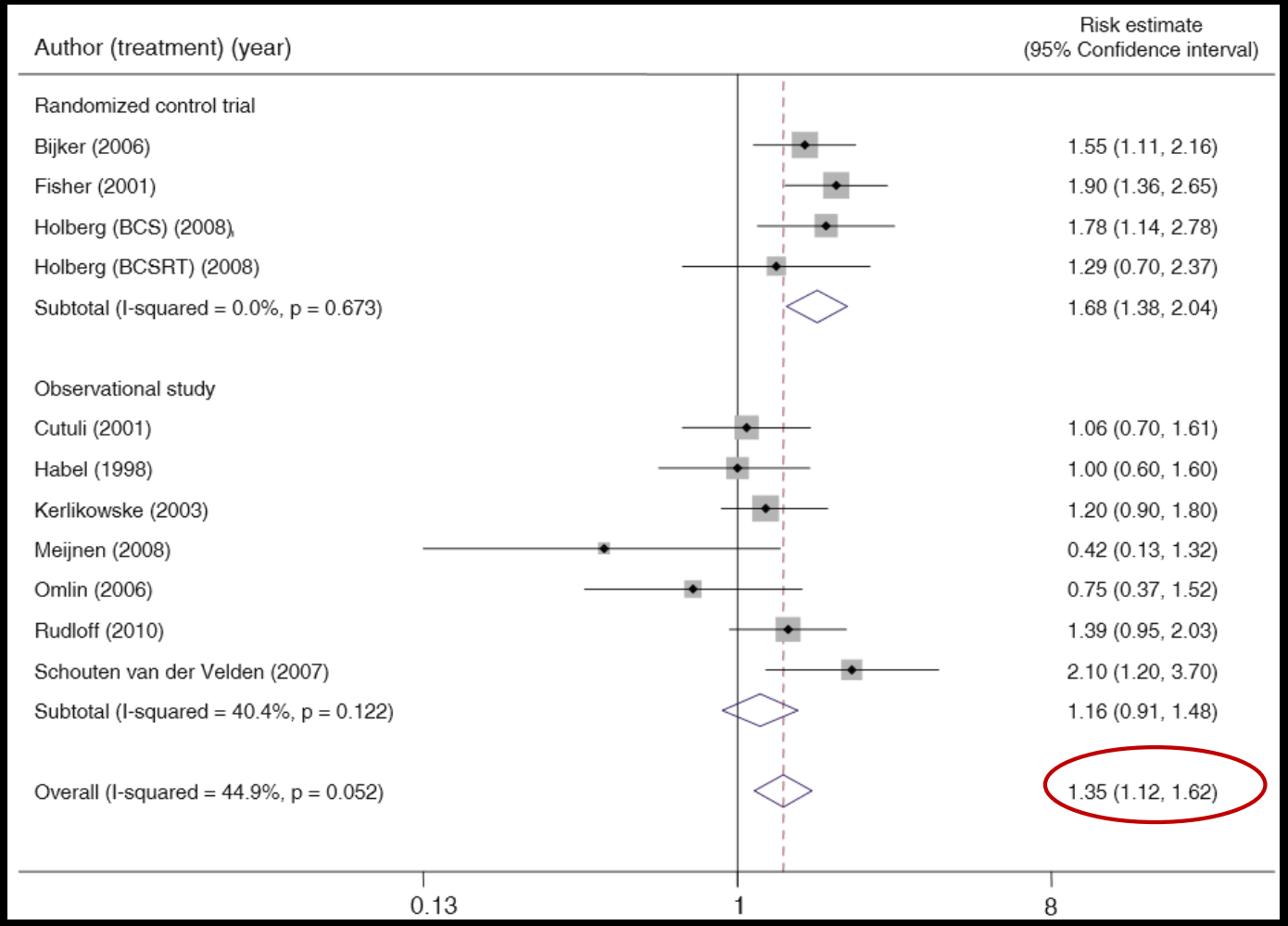
  > 50 ans = 11%

Kong, Narod 2014 (Curr Oncol)

Mode découverte clinique et récidive locale

Méta-analyse de 44 études, dont 5 randomisées, et 39 observationnelles

Wang et al, Breast cancer Res Treat, 2011



3 essais randomisés, 8 observationnels

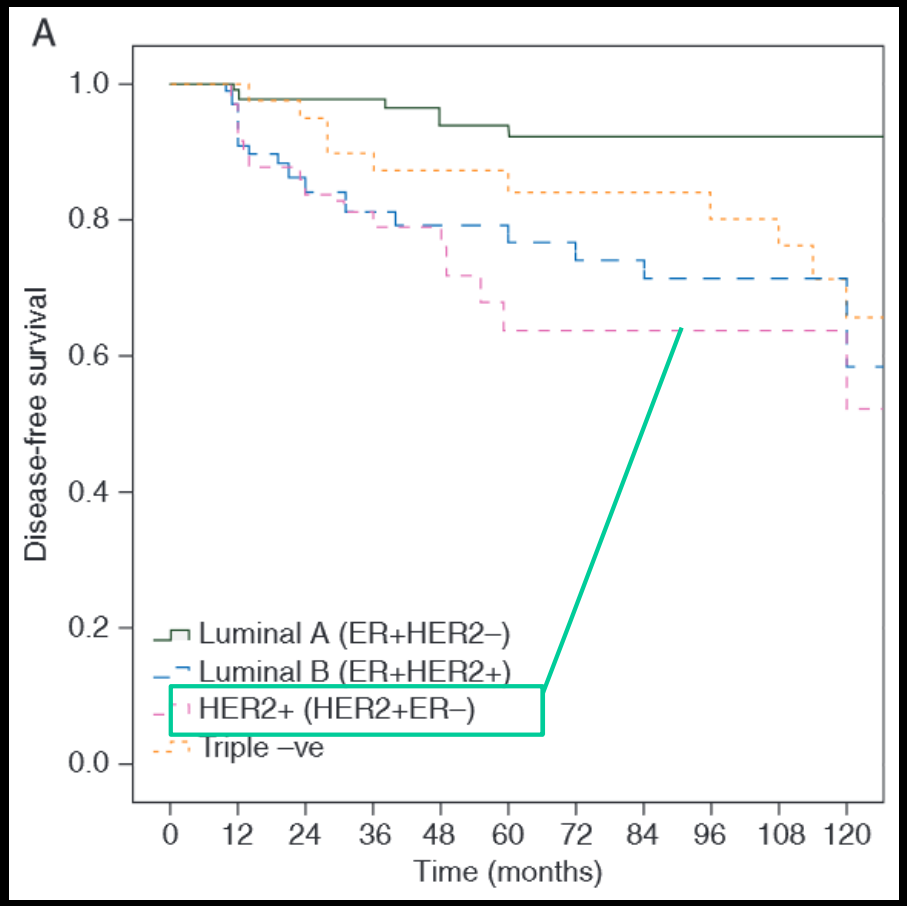
Sous-type moléculaire

- 314 patients, DCIS purs
- IHC pour classification
- 44,3% surexpriment Her2

Table 2. Recurrence by molecular phenotype

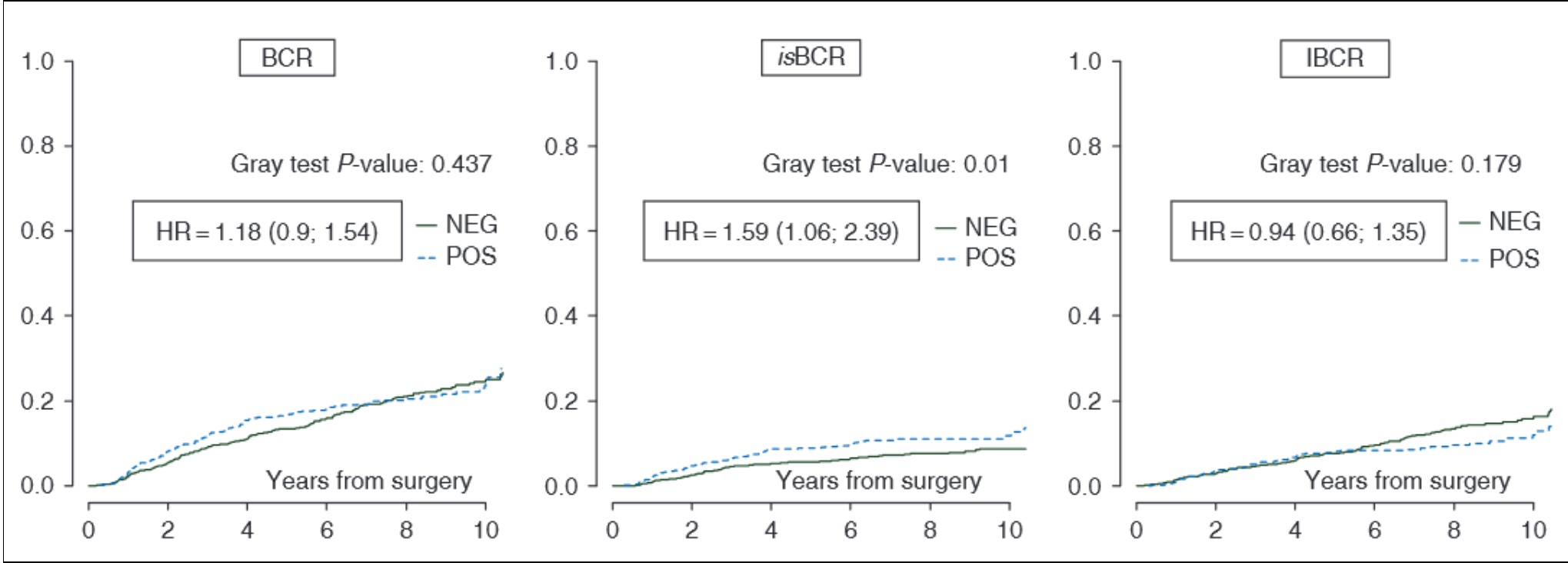
	Overall recurrence			Invasive recurrence		
	No.	5-year rate (%)	10-year rate (%)	No.	5-year rate (%)	10-year rate (%)
Luminal A ($n = 134$)	7	7.6	7.6	1	1.3	1.3
Luminal B ($n = 88$)	24	23.2	41.5	9	12.1	16.1
HER2 type ($n = 51$)	16	36.1	47.7	6	13.8	29.5
Triple negative ($n = 41$)	10	15.8	34.3	6	12.1	23.1

Recurrence rates derived from a Kaplan–Meier analysis.



Williams et al, Ann Oncol, 2015

Her2: série 1667 patientes dont 560 surexprimant HER2



Curigliano et al, Ann Oncol, 2015

TRAITEMENT

1. CHIRURGIE

++++

Mastectomie

= 25 % des CIC

→1 à 2 % de récidive locale à 5 et 10 ans

→ survie : 99 % à 10 ans

Meijnen et al, Ann Surg Oncol, 2008

Mastectomie: technique

- Mastectomie totale (avec pamectomie et ablation étui cutané) = technique de référence
- Conservation PAM et étui cutané: techniques à évaluer
- Reconstruction immédiate systématiquement proposée

Tumorectomie seule

→ **taux récidive locale 10 ans = 20 à 30 %**

Récidive locale invasive dans 50% des cas →

diminution de la survie globale

(HR = 1.75 95%IC = 1.24-2.45 ; p <0,05)

EORTC 10853 2000, NSABP B17 , Schwartz 2002,

Silverstein 2002 Lagios 2002, Meijnen 2007, Fong 2011

Chirurgie + radiothérapie

- **Objectif** = **diminuer le taux de récidive locale après tumorectomie**

- **études non randomisées :**

  → **taux de rechute locale = 5 à 20 % selon taille tumorale, qualité éxérèse, durée du suivi.**

Bornstein 1991, Kuske 1993
Stotter 1990, Meijnen 2007

Etudes randomisées

NSABP B17

818 CIC (marges négatives)

rando : tumorectomie

tumorectomie + radiothérapie

suivi médian = 10,8 ans

Résultats:

chirurgie seule : 31,7 % récidives

+ radiothérapie : 15, 7 % récidives

$p < 0,000005$

- **La radiothérapie diminue de 62 % les récidives invasives et de 51 % les récidives in situ .**

- **<u>Pas de différence en survie.</u>**

- **Rq: nombre rechutes élevé alors que la plupart des lésions étaient inférieures à 1 cm.**

Fischer 2001

Actualisation à 15 ans (Wapnir IL 2011)

- **Chirurgie seule**: 141 récidives locales = 35%
  79 invasives = 19,6 %
  62 in situ = 15,4 %
  4 récidives à distance = 1%

- **Chir + XRT:** 81 récidives locales = 19,8 %
  44 invasives = 10,7% ($p < 0,001$)
  37 in situ = 9,0%
  5 récidives à distance = 1,2%

Réc. invasives: → ↗ taux décès: HR =1,75 $p < 0,001$

EORTC 10853 *(DONKER 2013)*

- 1010 patientes randomisées entre
  tumorectomie et
  tumorectomie + radiothérapie

- Taille tumorale < 5 cm
- suivi médian : 15,8 ans

- survie sans récidive locale :
  chir seule : 69% (84 % à 5 ans)
  chir + radioth : 82% (91 % à 5 ans)
  $p < 0,001$

EORTC (suite)

- 39 % rechutes invasives (dans tous les sous-groupes) p = 0,007
- 51 % rechutes non invasives p = 0,003

Facteurs prédictifs de récidive locale:

âge < 40 ans

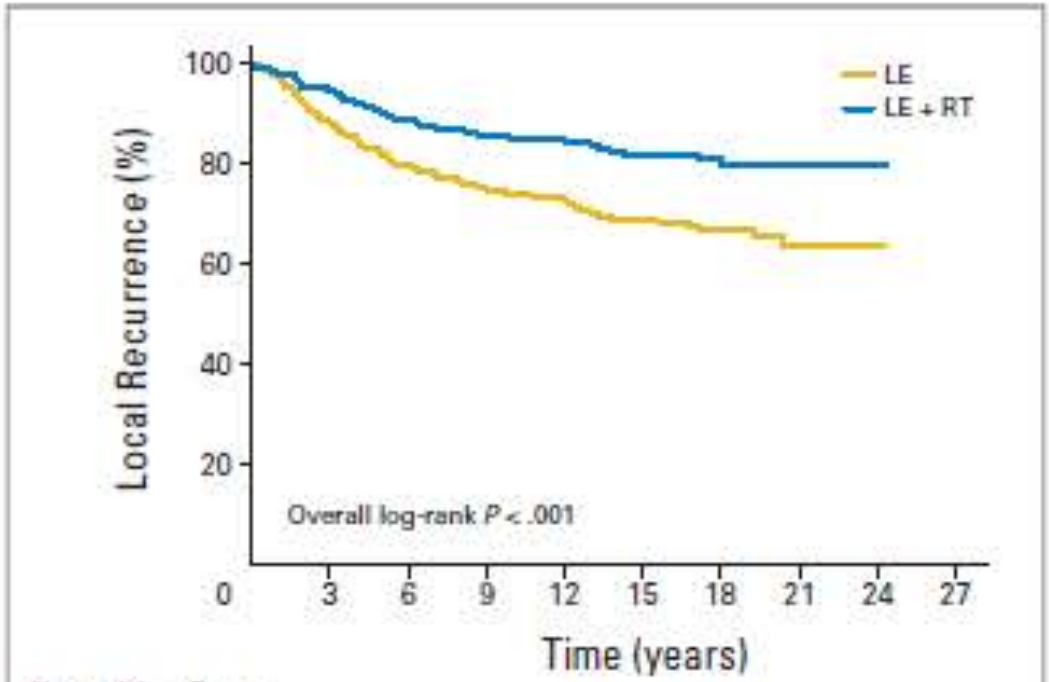
diagnostic clinique

marges non saines

type solide ou cribriforme

- pas de différence en survie globale et en survie spécifique

EORTC: Donker M 2013



No. at risk	O	n								
LE	149	503	437	375	326	271	181	86	28	5
LE + RT	85	507	473	425	385	317	220	86	31	3

Fig 2. Time to local recurrence by treatment arm. LE, local excision; n, number of patients; O, observed; RT, radiotherapy.

EORTC: Donker M 2013

- Récidive invasive: diminution taux survie
  spécifique: HR = 17,66 (8,86 – 35,18)
  globale : HR = 5,17 (3,09 – 8,66)

- Moins de mastectomie de rattrapage si radiothérapie (13% versus 19 %).

Donker M 2013

UK-Australia-New Zealand trial:

- 1701 patientes avec CIC
- Randomisation post-op 2x2 ou 1x2
  - radiothérapie
  - tamoxifène 5 ans
  - radiothérapie + tamoxifène
  - rien
- suivi médian = 52 mois

Suivi médian = 12,7 ans

- **Récidives invasives:**

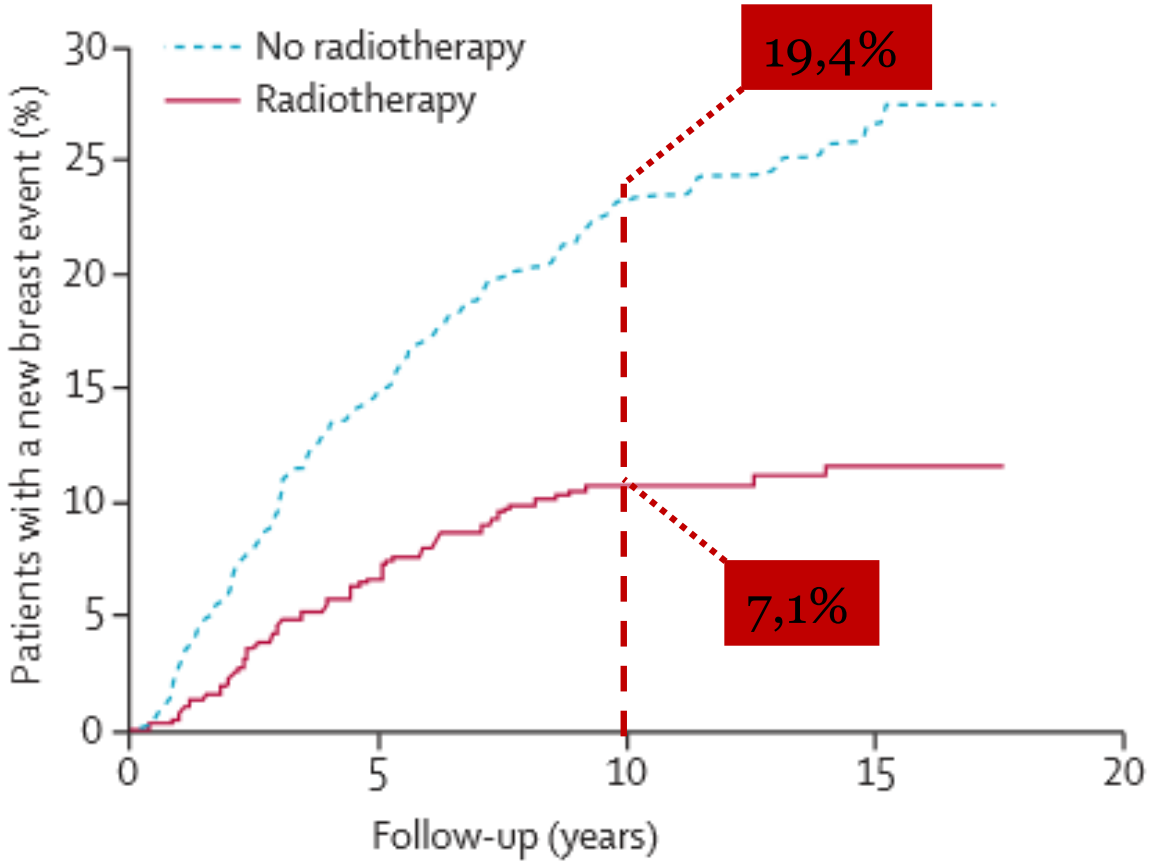
  RR = 0,32 (0,19-0,56) p < 0,0001

- **Récidives in situ:**

  RR = 0,38 (0,22-0,63) p < 0,0001

Cuzick J, 2011

Risque de récidive locale à 10 ans



Number at risk

Radiotherapy	522	431	341	93
No radiotherapy	508	486	404	102

SweDCIS:

- 1046 patientes avec CIC, étendu à < 1 quadrant.
- exérèse complète (macroscopie) mais marges saines non requises (10% marges +)
- Taille médiane = 17 mm
- Randomisation =

  Tumorectomie versus tumorectomie + XRT.
- Suivi médian = 204 mois (17 ans)

Wärnberg F 2015

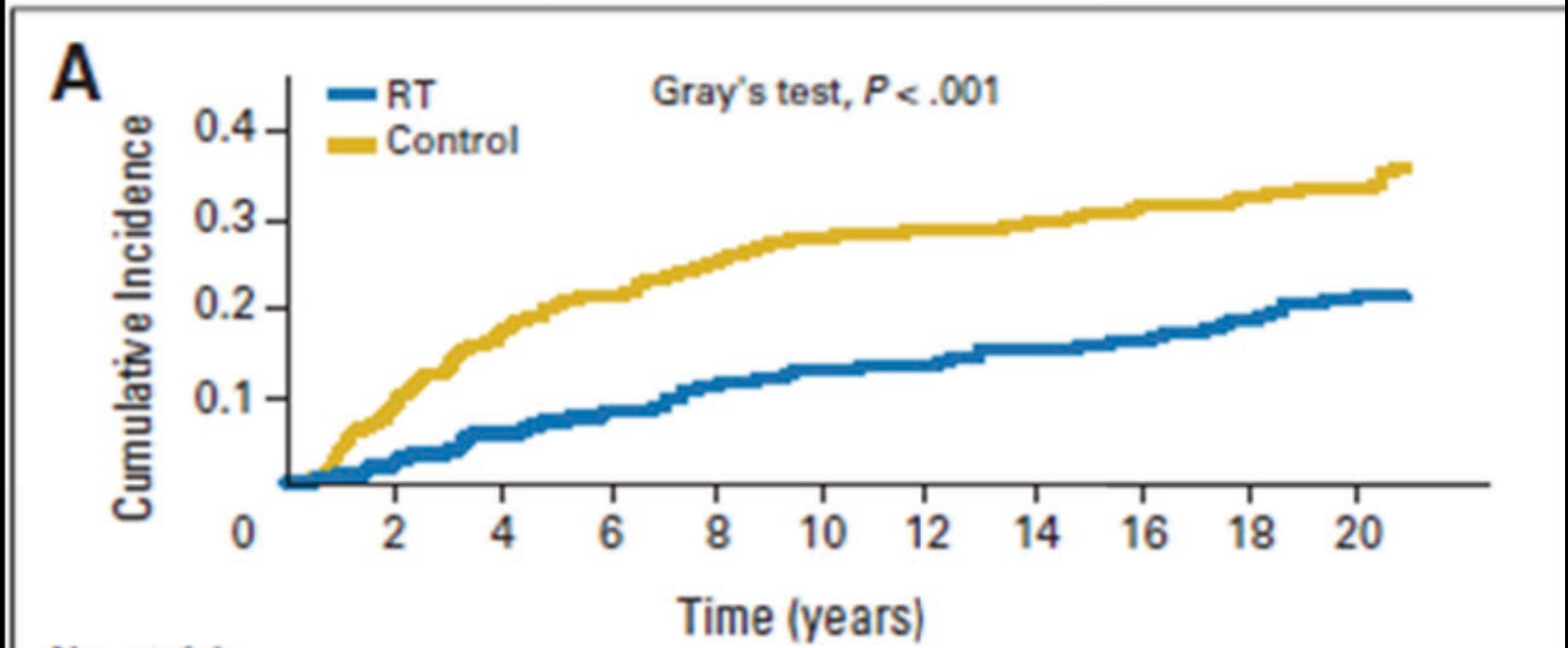
SweDCIS

- Groupe XRT : 93 récidives homolat. = 20%
- Groupe contrôle: 165 récidives homolat = 32%

- = diminution 12% (6-14%) en valeur absolue
  10 % pour récidives in situ
  2% pour récidives invasives
- Augmentation NS des K controlatéraux dans le bras radiothérapie (67 versus 48) HR: 1,38 (0,95-2,0)

- Pas de différence en survie

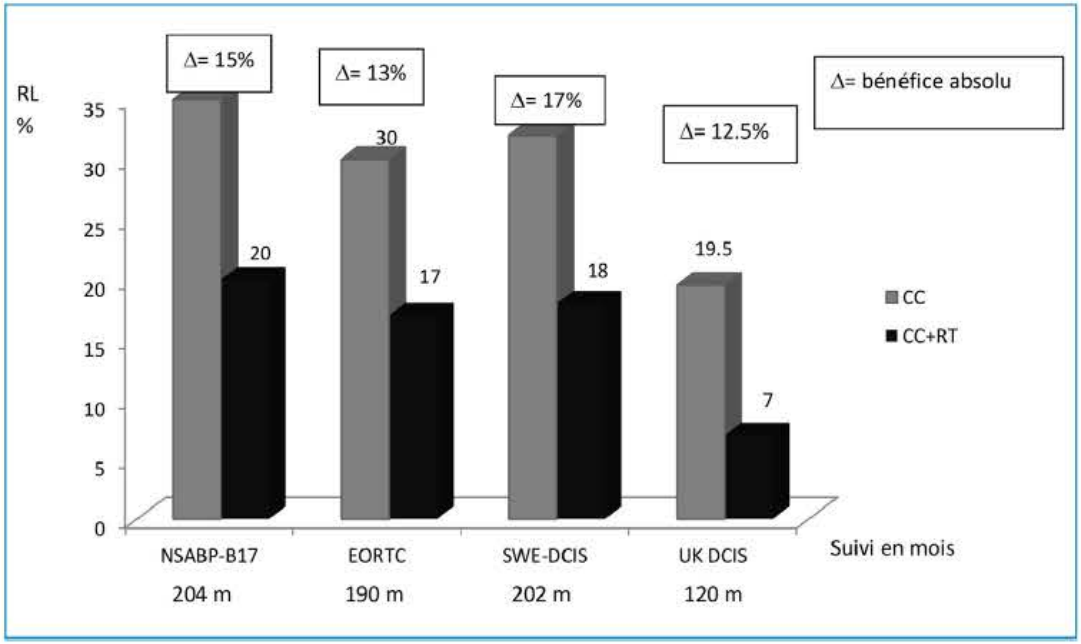
SweDCIS



No. at risk

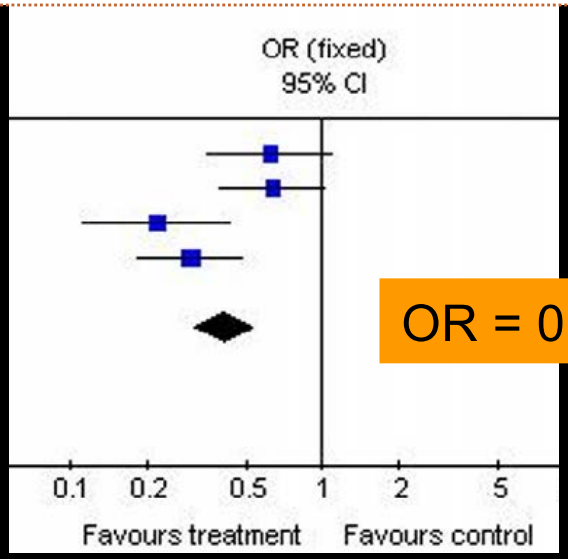
RT	526	521	487	469	448	422	406	368	277	190	124
Control	520	468	422	394	370	350	334	292	228	152	102

Récidives locales dans les études randomisées



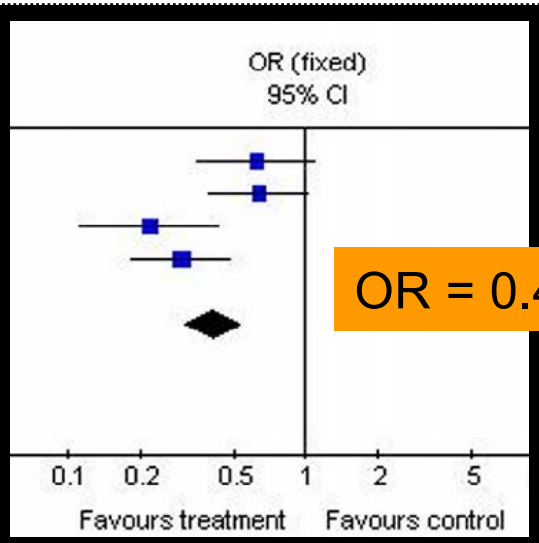
Méta-analyse des 4 essais randomisés

Récidive locale : in situ



OR = 0.40 (0.31-0.53)

Récidive locale : infiltrante

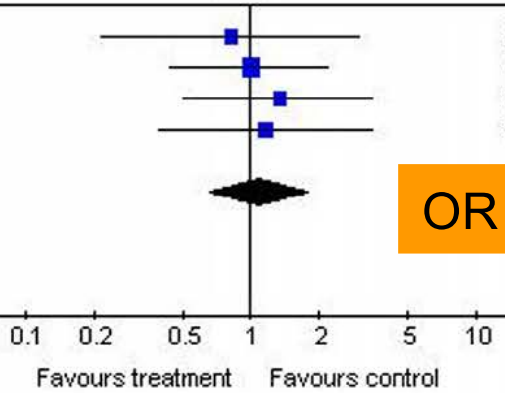


OR = 0.45 (0.33-0.60)

Mortalité

Study or sub-category	RADIOTHERAPY n/N	OBSERVATION n/N	OR (fixed) 95% CI	Weight %	OR (fixed) 95% CI
NSABP-17	4/403	5/410		16.75	0.81 [0.22, 3.05]
EORTC10853	12/507	12/503		40.14	0.99 [0.44, 2.23]
UKCCCR	7/267	10/508		22.89	1.34 [0.50, 3.56]
SWE DCIS	7/534	6/533		20.22	1.17 [0.39, 3.49]
Total (95% CI)	1711	1954			

Total events: 30 (RADIOTHERAPY), 33 (OBSERVATION)
Test for heterogeneity: Chi² = 0.43, df = 3 (P = 0.93), I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)



OR = 1,08 (0,65-1,79)

Viani et al, Radiat Oncol, 2007

Conclusion radiothérapie

- **Diminution de 50% du taux de récidive locale**

  HR = 0,46: 0,41-0,58 $p < 0,001$

- **Le bénéfice absolu augmente avec le temps:**

  Réc loc 5 ans: 7,6 % versus 18,1 % (avec / sans XRT)

  10 ans: 12,9 % versus 28,1 % p: 0,0001

  4,9 % versus 11% pour réc invasives

  méta-analyse EBCTCG 2010 Correa C

- **mais <u>pas de bénéfice en survie</u>….**

  HR=1,08: 0,65-1,79 p = 0,77

  (Goodwin A revue 2009)

BOOST ?

- 25 à 71 % selon les études
- + fréquent pour CIC à risque
- 1 étude multicentrique 4131 patientes: réduction de 27 % des récidives avec le boost

  (Moran MS 2017)
- 2 études en cours

→ rôle surimpression non encore défini (femmes jeunes et/ou marges limites ?)

Ya-t-il un sous groupe de bon pronostic pour lequel l'éxérèse chirurgicale est suffisante?

ECOG E5194 (*JCO 2009*)

- CIC bas grade ou grade intermédiaire ≤ 2,5 cm
  CIC haut grade ≤ 1 cm

- Marges ≥ 3 mm
  Pas de micro-calcifications résiduelles

- Tumorectomie seule
- Tamoxifène autorisé

ECOG (*Hughes 2009, Solin 2015)*

- 565 grade bas et intermédiaire

  récidive locale à 5 ans, 7 ans et 12 ans

  = 6,1% 10,5% 14,4 %

- 105 haut grade:

  récidive locale à 5 ans, 7 ans et 12 ans

  = 15,3% 18,0% 24,6%

Dana Farber (*Wong JS 2014)*

- CIC découverts / mammographie
- ≤ 2,5 cm
- Grade nucléaire = 1 ou 2 *prédominants*
- Marges ≥ 1 cm ou négatives si reprise chirurgicale

- 143 patientes (50% < 50 ans).
- Taille tumorale médiane = 8 mm
- Suivi médian = 11 ans

  Taux récidive à 10 ans = 15,5% (→ arrêt précoce)

  74% des récidives dans le même quadrant

Dana Farber

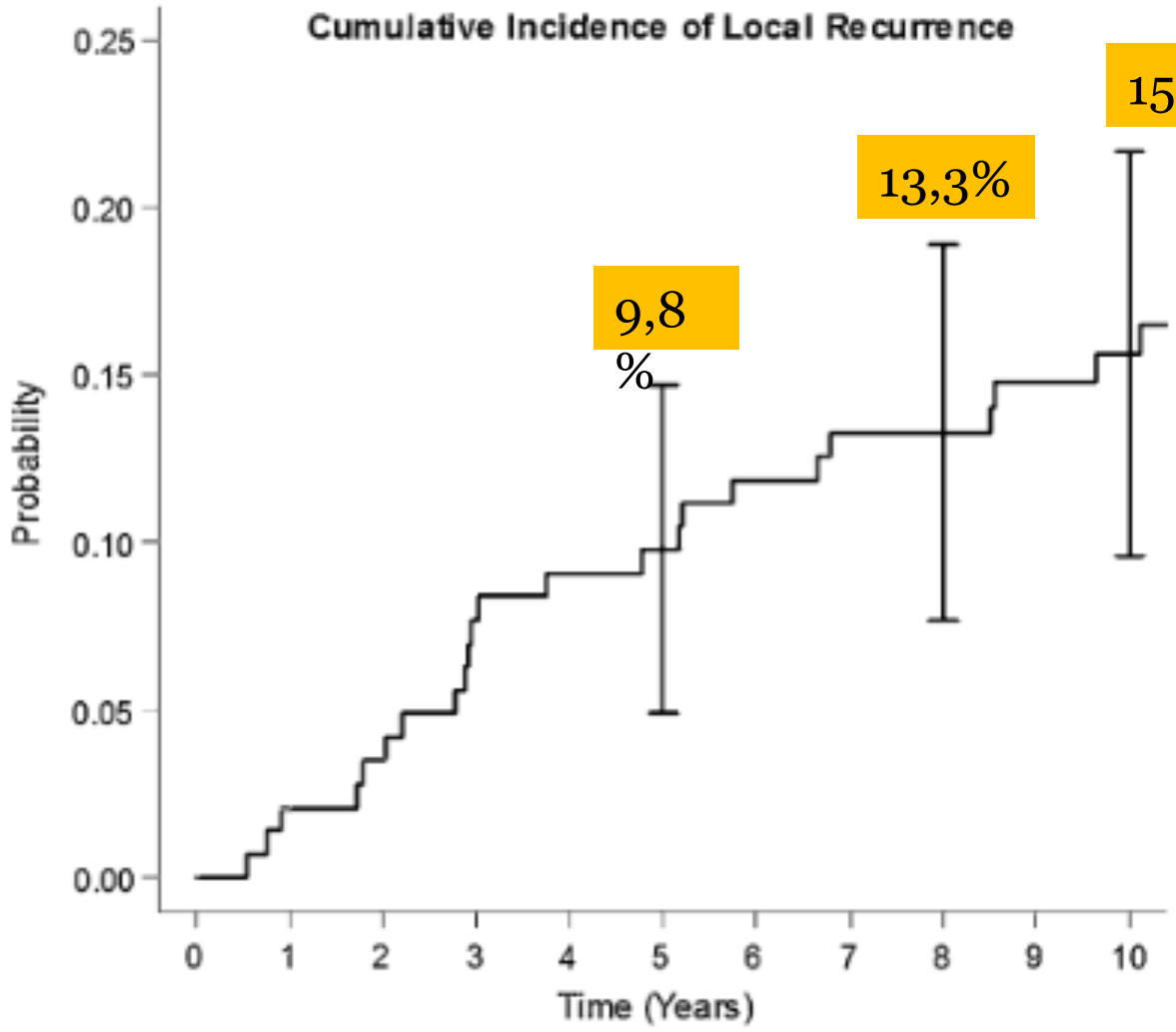


Fig. 1 Estimated cumulative incidence of LR

32% récidives invasives

RTOG 9804: étude randomisée

- CIC découverts par mammo ou fortuitement (pièce histo).
- Unicentrique et $\leq$ 2,5 cm
- Grade nucléaire bas ou intermédiaire
- Marges $\geq$ 3 mm
- $\geq$ 26 ans
- Tamoxifène autorisé

McCormick et al, JCO, 2015

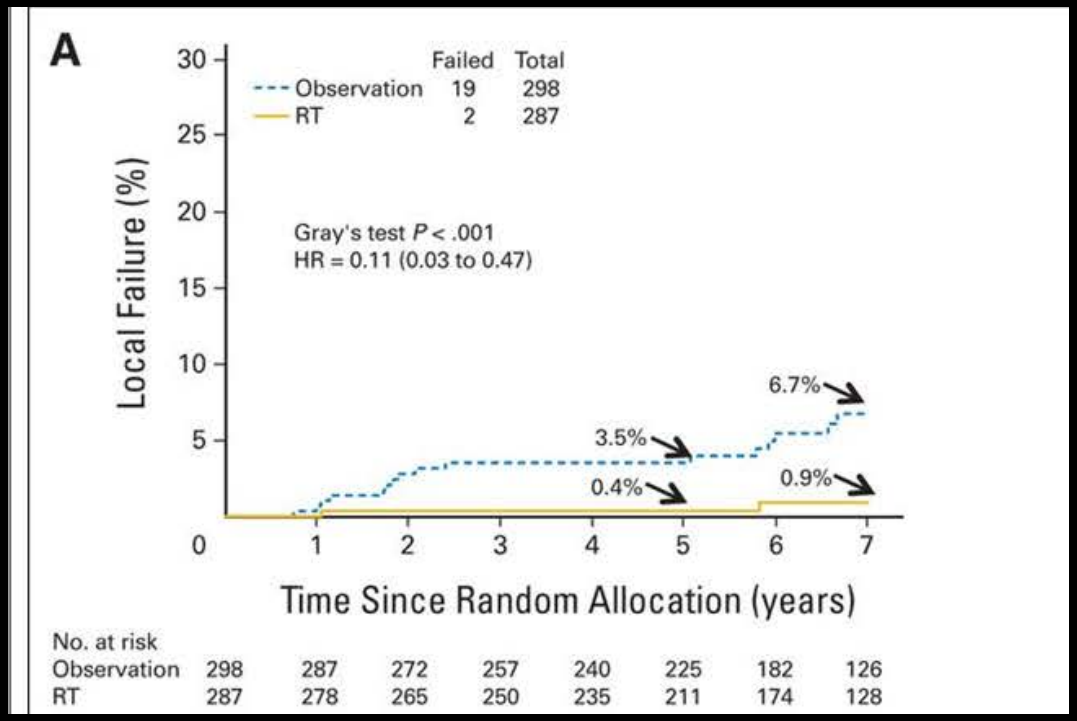
RTOG 9804

- Randomisation = radiothérapie ou non après éxérèse chirurgicale;
- Inclusions = 636 patientes (1790 prévues).
- Âge médian = 58 ans
- Taille tumorale médiane = 0,5 cm
- Tamoxifène: 69% des patientes
- Suivi médian = 7,17 ans.

RTOG 9804

	Réc loc 5 ans	Réc loc 7 ans	Réc invasives %
Radiothérapie	0,4 %	0,9 %	50% (1/1)
Pas de radiothér.	3,5 %	6,7 %	42,1 %

P < 0,001



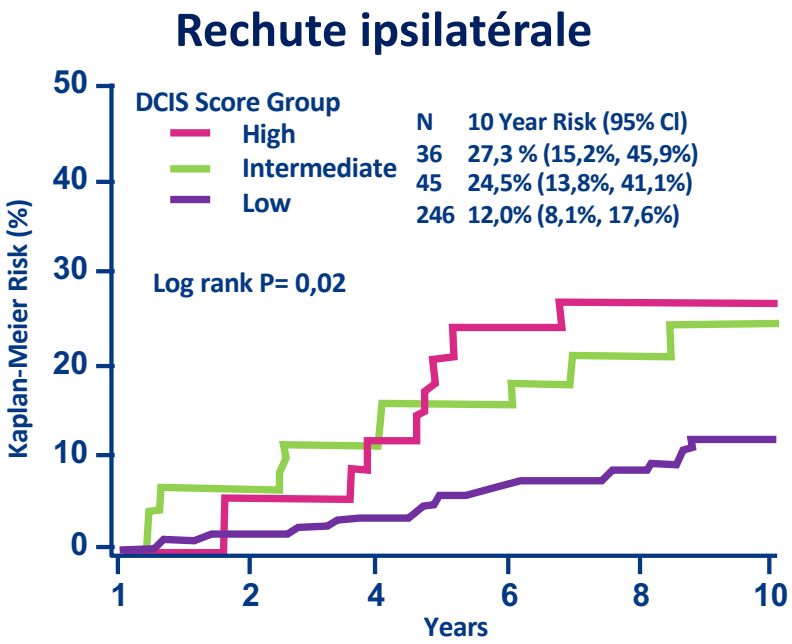
OncotypeDx / ECOG

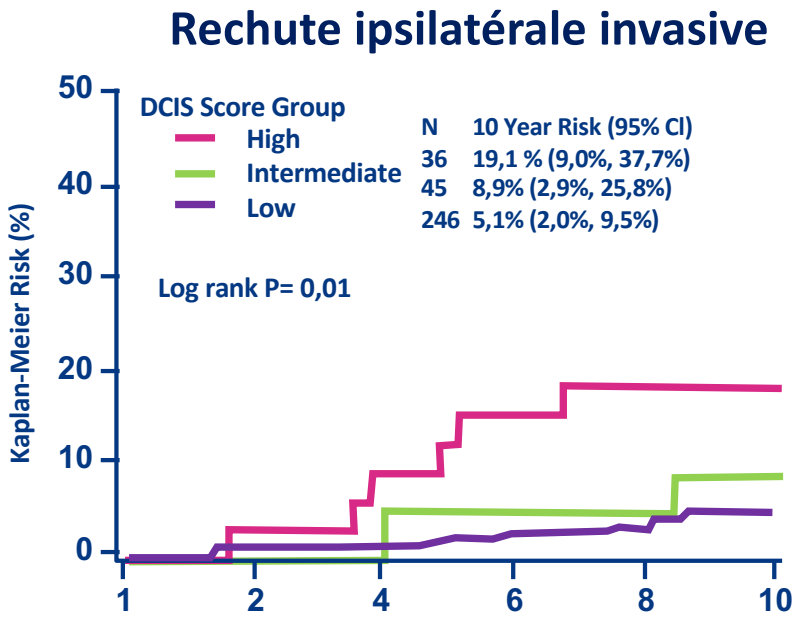
- 327 cas de la série de l'ECOG E5194
- Grade bas ou intermédiaire et ≤ 2,5 cm,
  ou grade élevé < 10 mm
- marges ≥ 3mm
- Tumorectomie seule
- Score 12 gènes

- Score en variable continue associé au risque de récidive locale: HR = 2,31 (1,15-4,49) p=0,02.

Solin LJ 2013

Carcinome canalaire in situ Solin LJ S4-6





- Le score CCIS permet de prédire les rechutes ipsilatérales invasives ou non
- Le score CCIS permet de quantifier le risque à 10 ans

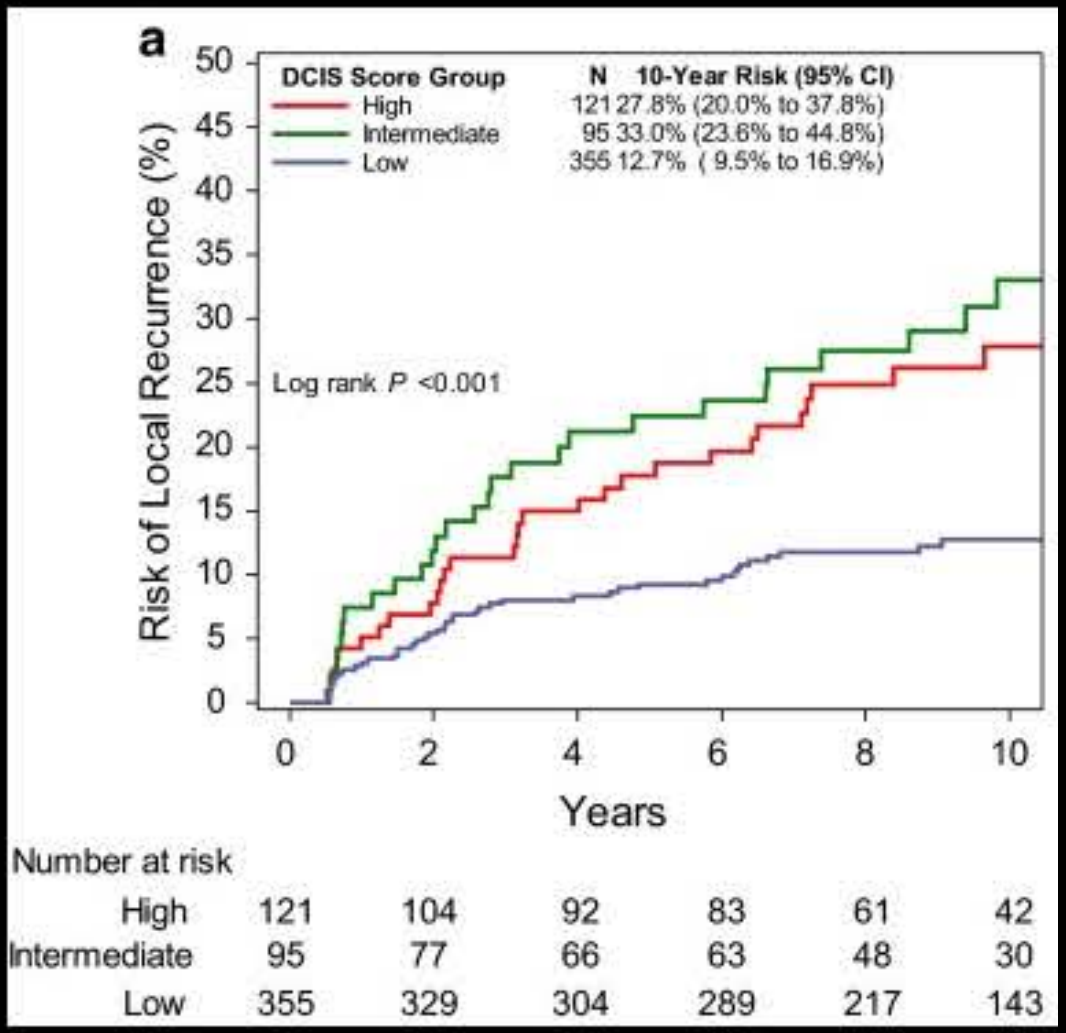
oncotypeDx: étude Ontario

- 571 CIC marges saines traités par chirurgie seule entre 1994 et 2003
- Suvi médian = 9,6 ans
- Taux récidives locales à 10 ans = 19,2 %
- Corrélation +++ entre score et récidive locale et récidive locale invasive:

HR ajusté = 1,68 (p = 0,02)

Rakovitch E, S Nofech-Moses, Breast Cancer Res Treat 2015

Cohorte Ontario



En cours

Études randomisées:

LORIS (932 patientes > 45 ans avec CIC infra clinique de bas grade)

LORD (1240 patientes à bas risque de bas grade)

= Surveillance après diagnostic vs ttt standard

+ COMET (Hormono seule)vs ttt standard des CIC à bas risque

Recommandations internationales

- NCCN 2021
  - Tumorectomie seule = option, en tenant compte des facteurs de mauvais pronostic : masse palpable, grande taille, haut grade, berges proches ou atteintes, <50 ans.
  - Souligne l'absence de différence en survie globale
- ESMO 2020
  - Tumorectomie seule possible si <10 mm, grade bas ou intermédiaire, berges « adéquates »

B. Exploration axillaire

INCA 2015

Tableau 13. Taux d'envahissement du ganglion sentinelle dans les 15 études retenues

Identifiant de l'étude (1er auteur année)	Type d'étude	Période	Constitution de l'échantillon étudié	Effectif	Modalités diagnostic du CCIS	Indications de la BGS	Taux de BGS réalisée (exclusion des CCIS mic)	Taux GS positifs (nombre de GS+/nombre de CCIS pur à l'histologie définitive et avec BGS réalisée)
PARIK2012	SCU	1973-2004	Analyse rétrosp. des cas de CCIS ou CCIS mic traités par CCS	321 CCIS 72 CCIS mic	H	BGS ou CA laissés à la discrétion du chirurgien	3,8 % (12/321)	0 % (0/12)
TADA2010	SCU	2006-2008	Analyse rétrospective des cas de CCIS avec BGS	255 CCIS	H	NR	100 % (255/255)	0,4 % (1/255)
MERETOJA2012	SCU	2001-2010	Analyse rétrosp. des cas de CCIS ou CCIS mic, avec BGS	246 CCIS 34 CCIS mic	H	Syst. si microinv ou suspicion d'inv. et M et en cas de masse palpable, visible à la mammo. ou masse écho.	100% (246/246)	0,8% (2/246)[1]
ZETTERLUND2014	SC	2008-2009	Analyse rétrosp. des cas de CCIS du registre des cancers suédois	1273 CCIS	H	NR	59,2 % (753/1273)	0,7 % (5/753)
BANYS2012	SCU	2003-2009	Analyse de cas de CCIS	266 CCIS	H	Syst. si CCIS > 2 cm	83,1% (221/266)	0,9% (2/221)
PARK2013	SC	2000-2008	Analyse rétrosp. des cas de CCIS ou CCIS mic traités par CCS	340 CCIS	B	BGS ou CA laissés à la discrétion du chirurgien	97 % (189/195)	0,5 % (1/189)
MIYAKE2011	SCU	1999-2008	Analyse rétrosp. des cas de CCIS avec BGS	103 CCIS	B	NR	99 % (102/103)	0 % (0/66)*
KIM2012	SCU	2000-2011	Inclusion de cas consécutifs de CCIS	506 CCIS	B	NR	80,2 % (406/506)	0 % *
SCHNEIDER2010	SCU	2003-2008	Analyse rétrosp. des cas de CCIS	110 CCIS	B	NR	30,9 % (34/110)	0 % *
TRENTIN2012	SC U	1999-2009	Analyse rétrosp. des cas de CCIS	733 CCIS	B	NR	75,3 % (552/733)	0,5 % (3/585)*[2]
DOYLE2009	SC	2000-2005	Analyse rétrosp. des cas de CCIS avec BGS, dans 2 hôpitaux	122 CCIS 23 CCIS mic	B	syst. si diag. de CCIS sur CNB	100% (122/122)	1,4% (1/73)*
POLOM2009	SC U	2000-2005	Analyse rétrosp. des cas de CCIS	261 CCIS	B	NR	70,1 % (183/261)	1 % (2/209)*[2]
TUNONDELARA2015	EP Mult.	2008-2010	Analyse prosp. des cas de CCIS extensifs purs traités par M	196 CCIS extensif ou CCIS mic	B	BGS syst. (CCIS extensif traité par M)	98,5 % (192/196)	0 %
HAN2011	SC	2000-2007	Analyse rétrosp. des cas CCIS traités par M, dans 2 hôpitaux	199 CCIS	B	NR	65,8 % (131/199)	5,2 % (4/77)*
KURNIAWAN2010	SCU	1994-2006	Analyse rétrosp. des cas de CCIS ou CCIS mic, avec BGS	375 CCIS 15 CCIS mic	B	NR	109/390 (27,9 %)	11,9% (13/109)

CCIS mic : CCIS avec micro-invasion ; BGS : biopsie du ganglion sentinelle ; SC : série de cas ; SCU : SC unicentrique ; NR : non renseigné ; Syst : systématique, EP.mult.= étude prospective multicentrique ; M : mastectomie ; Rétrosp : rétrospective ; 1 : après exclusion des cellules isolées circulantes ; H : histologie définitive ; B : Biopsie ; *après exclusion des cas de sous-diagnostic de carcinome infiltrant ; 2 : dénominateur= nombre de BGS réalisée

Revue/méta-analyse 48 études (9803 patientes) ganglion sentinelle

GS+ = 5,95 % dont:

- Cellules isolées: 24,4%
- Micrométastases: 48,5%
- Macrométastases: 24,4%

Chehade The American Journal of Surgery 2016

Indication ganglion sentinelle

- **Pas d'argument pour la réalisation systématique d 'un ganglion sentinelle pour les CIC petits et infra-cliniques.**

- **Étude du creux axillaire recommandée dans certains cas**
  - **haut grade étendu**
  - **doute sur une micro-invasion (biopsie)**
  - **indication mastectomie**

(recommandations ASCO , NCCN)

C. TAMOXIFENE

NSABP B24 (Fisher 2001)

- 1804 patientes avec CIC (dont marges +)
  tumorectomie + XRT ± TAM 5 ans
- suivi moyen = 74 mois
- 600 sorties d' étude précoces
- 90 % lésions < 2 cm

Résultats :

taux récidives locales :

TAM : 12,8 %

Placebo : 18,4 %

= diminution du taux de récidives locales

de 31 % (RR=0,60) p = 0,02

Pas de différence en survie

- Pas de différence pour les récidives in situ
- Bénéfice pour les récidives infiltrantes :

  TAM : 23 rechutes infiltrantes

  Placebo : 40 rechutes infiltrantes S

  ↘ relative de 31 %

- Pas de différence pour les rechutes régionales ou à distance

- Augmentation des taux de cancers de l'endomètre et des accidents thrombo- emboliques pour le TAM

Actualisation à 14 ans (Wapnir IL 2011)

- Placébo: 149 récidives locales = 16,6%
  81 invasives = 9,0 %
  68 in situ = 7,6 %
  6 récidives à distance = 0,7 %
  73 cancers controlatéraux = 8,1%

- Tam: 119 récidives locales = 13,2 %
  59 invasives = 6,6 % (-32%) S
  60 in situ = 6,7%
  4 récidives à distance = 0,4 %
  44 cancers controlatéraux = 4,9 %

UK-Australia-New Zealand trial: Houghton 2003

- 1701 patientes avec CIC
- Randomisation post-op 2x2:
  - radiothérapie
  - tamoxifène
  - radiothérapie + tamoxifène
  - rien
- suivi médian = 52 mois

Résultats:

- diminution du taux de récidives locales in situ (CIC):

  RR = 0,68 (0,49-0,96) p = 0,03
- pas de réduction du taux de récidives invasives
- pas de réduction des rechutes in situ ou invasives si radiothérapie

- « peu d'arguments pour le tamoxifène dans ce contexte »

Actualisation: suivi médian = 12,7 mois

- Récidives invasives:

  RR = 0,95 (0,66-1,38) p = 0,8

- Récidives in situ:

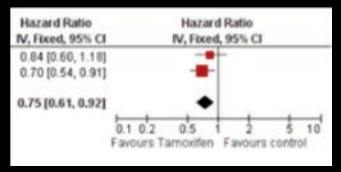
  RR = 0,70 (0,51-0,86) p = 0,03

Cancers controlatéraux:

RR = 0,44 (0,25-0,77) p = 0,005

Cuzick J, 2011

TAM: revue Cochrane



2 études NSABP-B17 et UK/ANZ

- ↘ risque de récidive ipsilatérale : HR 0,75 (95% CI 0,61-0,92)
- ↘ limite de la significativité des récidives invasives ipsilatérales
  HR 0,79 (95% CI 0,62-1,01).
- ↘ risque de récidive controlatérale in situ:
  HR 0,50 (95% CI 0,28-0,87)
  controlatérale invasive:
  HR 0,57 (95% CI 0,39-0.83).

Mais: absence de différence en termes de mortalité :
HR=1,11 (95% CI 0,89-1,39)

Anti aromatases

2 études randomisées anastrozole versus tamoxifène

CCIS traités par tumorectomie + radiothérapie.

1. NSABP B-35 : 3104 patientes ménopausées. Suivi médian = 9 ans

- évènements mammaires pour anastrozole (homo ou controlatéraux),
  - ↘ HR 0,73 (0,56–0,96), p=0,0234

    significatif seulement chez les moins de 60 ans.
  - ↘ significative seulement pour les récidives controlatérales.

- Survie globale identique dans les 2 groupes

  et excellente de 98% à 5 ans

  HR = 1,11 (0,83-1,48 ; p = 0,48).

NSABP B-35

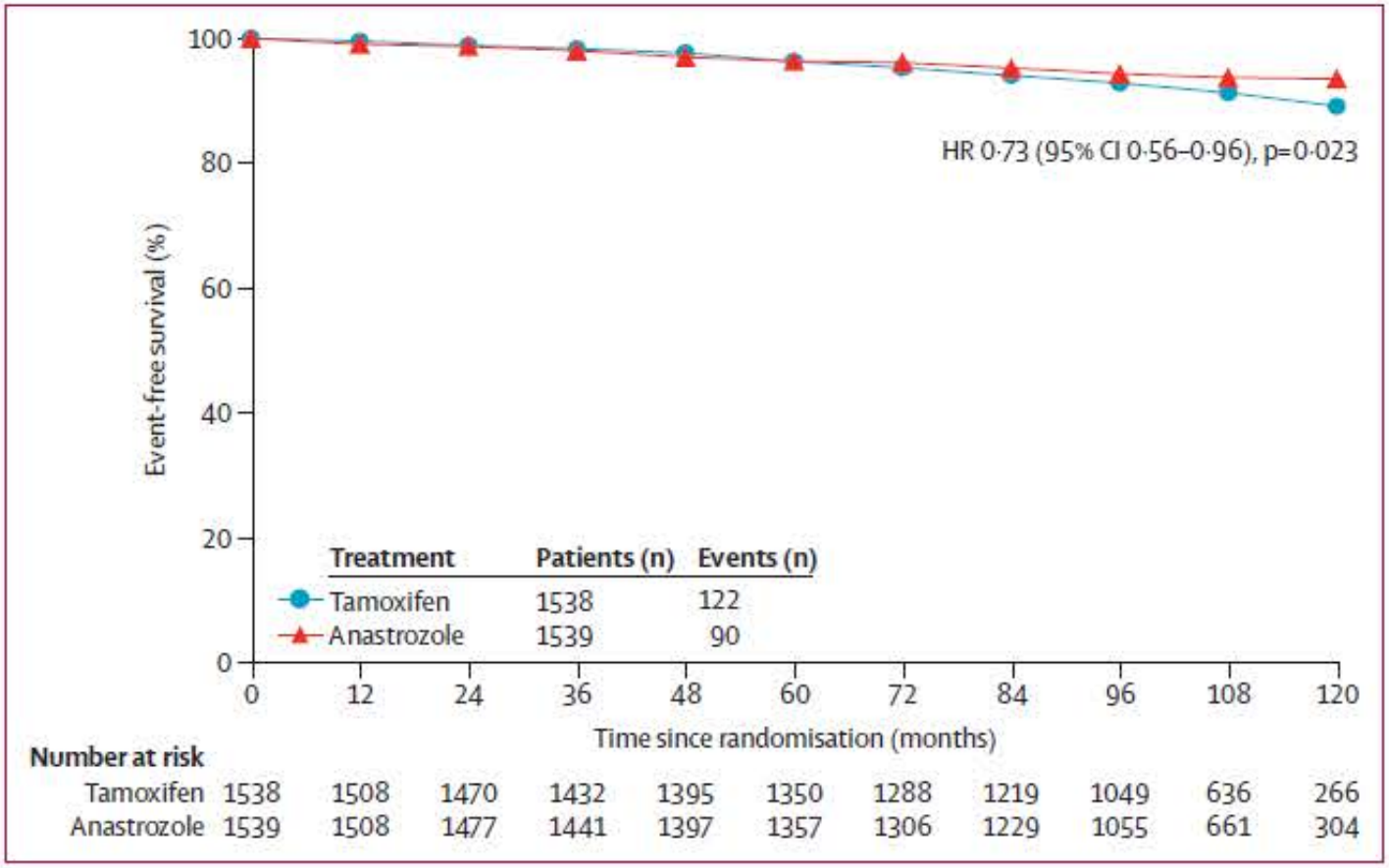


Figure 2: **Breast cancer-free interval**

Anti aromatases

2. IBIS II DCIS: 2980 patientes

Tumorectomie + radiothérapie: 71% .

Suivi médian: 7.2 ans.

Anastrozole non inférieur au tamoxifène

Taux de récidives à 10 ans:

anastrozole: 6.6% dans le groupe

tamoxifène: 7,3%

Pas de différence en survie globale:

HR 0.93 (95% IC 0.58-1.50 ; p = 0.78).

Trastuzumab

NSABP B-43 = étude de phase III

- 2014 CIC, marges saines, Her 2+.
- Radiothérapie versus radiothérapie + trastuzumab Trastuzumab: 1 jour avant début → 5 jours après fin radiothérapie

- Suivi médian = 79 mois

. Événements: XRT= 63

XRT + trastu = 51

HR = 0,81 [0,56 – 1,17], p = 0,26).

Cobleigh MA JCO 2021

Traitement du CIC : conclusions

Traitement local +++

75-80 % des réc. après traitement conservateur
dans site initial ou même quadrant

Marges ≥ 2 mm +++

Marges < 2 mm → reprise chirurgicale

• Indications mastectomie

- Traitement conservateur non réalisable
  (rapport volume sein/volume lésion non adéquat)
- CIC multicentrique ou étendu
- (± CIC micro-papillaire)
- Contre-indication radiothérapie et CIC non à faible risque
- demande de la patiente (mutation BRCA souvent)

+ reconstruction immédiate

- **Indications tumorectomie seule**

  - CIC < 1 cm de grade bas ou intermédiaire
    marges saines

- **Indications tumorectomie -radiothérapie**

  - CIC > 1 cm (marges saines)
  - CIC < 1 cm grade élevé (marges saines)

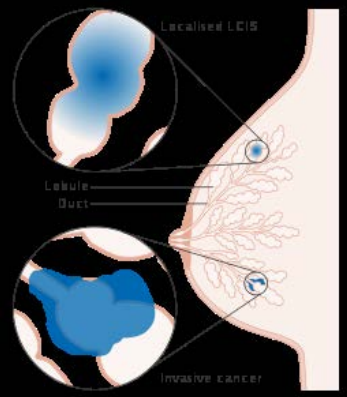
- **Indications ganglion sentinelle**

CIC > 3 - 4 cm grade élevé ou lésions étendues relevant d'une mastectomie d'emblée.

- **Traitement systémique (Tamoxifène)**

« aucun traitement médical n'est indiqué dans la prise en charge des CIC » (SOR).

Carcinomes lobulaires in situ



- **Rare: 3 à 5% des cancers du sein**
- **10- 15 % des insitu**

- **âge moyen : 40 à 50 ans**

- **L' incidence augmente (moins cependant que celle des cancers canalaires in situ)**

CLIS

Pas de traduction clinique ou radiologique spécifique:

Biopsie pour : une anomalie clinique

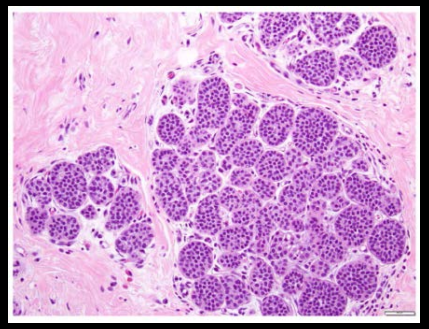
- zone dense ou indurée
- écoulement mamelonnaire

ou radiologique (55%)

- microcalcifications (de types variés)
- opacité
- asymétrie

Découverte fortuite (plastie …)

CLIS



- **Bilatéralité : 23 à 46 %**
- **Multicentricité : 60 à 80 %**

- **Foyers infiltrants associés : 4 à 6 %**

TRAITEMENT CLIS

Facteurs pronostiques ?

- Age ?
- Antécédents familiaux ?
- Importance de l 'atteinte intra-lobulaire ,
  nombre de lobules atteints, taille nucléaire ?
- Atcd perso de CLIS, HLA
- Caractère pléiomorphe

1. BIOPSIE SEULE

risque cancer infiltrant : 10 à 20 % à 15 ans

selon les séries (x par 9-10)

- 2 à 23 % cancers homolatéraux
- 3 à 23 % cancers controlatéraux

risque de décès : 0 à 16 % (Rosen à 24 ans)

Mais délai long = 10 à 20 ans

2 . MICROBIOPSIE

- éxérèse chirurgicale recommandée ++ en cas de diagnostic de CLIS à la microbiopsie
- attention aux sous-diagnostics

Elsheikh (2005), Shin(2003) + revue Arpino (2004)

16 % de cancers infiltrants associés aux CLIS diagnostiqués sur des microbiopsies

→ **contrôle chirurgical +++**

2. Exérèse ± marges saines

- + surveillance régulière
  - clinique bi-annuelle
  - mammographique annuelle
- et :
  - consentement informé
  - surveillance à vie
  - biopsies ultérieures au moindre doute

NCCN 2021: recommandations

	No ink on tumor	2-mm margin	No margin necessary
Invasive breast cancer	X		
Invasive breast cancer + DCIS	X		
Invasive breast cancer + extensive DCIS	X		
Pure DCIS		X	
DCIS with microinvasion		X	
Pure LCIS* at surgical margin			X
Atypia at surgical margin			X

*For pleomorphic LCIS, the optimal width of margins is not known.

Envoyé de mon iPad

Marges saines recommandées pour pléiomorphes

3. MASTECTOMIE

À discuter au cas par cas :

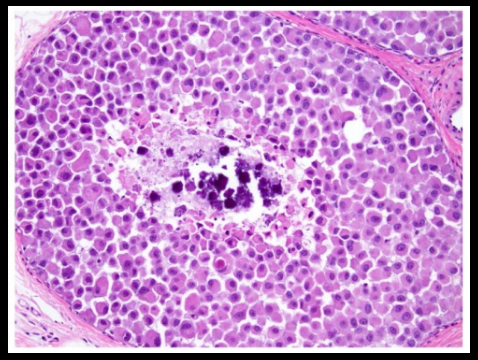
- étendue des lésions
- antécédents familiaux
- suivi difficile

- NCCN: envisager mastectomie bilatérale car risque équivalent pour les 2 seins
- Avec conservation de l 'étui cutané et de la PAM ou reconstruction différée.

Radiothérapie

- L'efficacité n'est pas prouvée pour les CLIS

- À envisager pour pléiomorphes
  (Cutuli B 2019, De Brot M 2018)



- **Essais de prévention :**

  Le **tamoxifène et le raloxifène(en post-méno) 5 ans diminuent le risque de récidive invasive.**
  (NSABP-P1 et STAR).