

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Carcinome *in situ* du sein ; radiothérapie et recommandations de l'INCa 2009

E. TOUBOUL, T. BOISSERIE, L. MONNIER, F. HUGUET, S. LE NAGAT *
(Paris)

Résumé

But : exposer les recommandations de l'INCa 2009 concernant la prise en charge clinique et la place de la radiothérapie dans les cancers du sein in situ.

Méthodes : synthèse de la réactualisation des recommandations des Standards, Options et Recommandations 2004 réalisées par un comité d'experts sous l'égide de l'INCa, à partir d'une sélection de travaux publiés entre 2003 et mars 2009.

Résultats : en ce qui concerne le carcinome canalaire in situ (C.C.I.S.), lorsque le traitement local proposé est une chirurgie conservatrice (70 % des cas), les marges de tissu sain doivent être supérieures ou égales à 2 mm (niveau de preuve B2). En cas de traitement conservateur, la radiothérapie adjuvante de 50 Gy en 5 semaines dans l'ensemble de la glande mammaire diminue significativement le risque de rechute locale

* Hôpital Tenon - APHP - Service d'oncologie-radiothérapie et Cancerest - Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Université Paris VI - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

Correspondant : Pr Emmanuel Touboul - E-mail : emmanuel.touboul@tnn.aphp.fr

à la fois *in situ* et infiltrante (niveau de preuve A), mais avec un risque de rechute locale à la fois *in situ* et infiltrante plus élevé qu'après mastectomie (niveau de preuve B2). Le choix du traitement local ne semble pas influencer la survie globale ou spécifique (niveau de preuve B2). De nombreuses questions restent à préciser, comme la place de la procédure du ganglion sentinelle, de l'hormonothérapie et d'un complément d'irradiation localisé au lit d'exérèse chirurgicale en cas de traitement conservateur. Elles font l'objet d'études prospectives. Les recommandations établies pour les carcinomes lobulaires *in situ* (C.L.I.S.) sont issues d'un consensus d'experts étant donné les faibles données de la littérature. Après la prise en charge chirurgicale locale, il n'y a pas d'indication à une hormonothérapie et la radiothérapie adjuvante n'est optionnelle que pour les rares L.I.N.3 (lobular intraepithelial neoplasia) pléomorphes et/ou avec nécrose et/ou à bague à chaton.

Conclusion : la place de la radiothérapie après chirurgie conservatrice des C.C.I.S. est largement confirmée quel que soit le sous-groupe pronostique. L'intérêt du complément d'irradiation localisé dans le lit d'exérèse chirurgicale, de l'hormonothérapie adjuvante et de la procédure du ganglion sentinelle en cas de mastectomie reste à établir et fera l'objet d'une réévaluation après publication des résultats des études prospectives. La faiblesse des données concernant les C.L.I.S. devrait amener à la création d'un observatoire national.

Mots clés : cancer du sein *in situ*, radiothérapie, recommandations

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La prise en charge clinique des cancers du sein *in situ* a fait l'objet de la publication des Standards, Options et Recommandations (S.O.R. 2004) [1]. Deux raisons ont motivé la réactualisation des recommandations pour la prise en charge clinique des cancers du sein *in situ*, sous l'égide de l'INCa et de la Société française de sénologie et pathologie mammaire, diffusées en octobre 2009 [2]. La première est

liée à l'augmentation de l'incidence des carcinomes canauxaires *in situ* (C.C.I.S.), représentant 15 à 20 % des cancers du sein, pour lesquels l'association chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie post-opératoire est devenue réalisable dans 70 % des cas grâce à la généralisation du dépistage mammographique. La seconde est liée à la relative rareté des carcinomes lobulaires *in situ* (C.L.I.S.), correspondant à 0,5 à 3,8 % des cancers du sein, dont la prise en charge n'est pas, jusqu'à présent, parfaitement standardisée et pour lesquels l'indication d'une radiothérapie après une chirurgie conservatrice reste exceptionnelle.

1. CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (C.C.I.S.)

Le C.C.I.S. se définit comme une prolifération de cellules malignes intragalactophoriques, sans franchissement de la lame basale. Cependant, les classifications anatomo-pathologiques sont multiples, dont aucune ne fait l'unanimité. Elles reposent sur l'aspect architectural, cytonucléaire et la présence ou non de nécrose. Le consensus de Philadelphie (1997) privilégie une classification en trois grades, essentiellement fondée sur l'aspect nucléaire [3]. La réactualisation des recommandations de la prise en charge du C.C.I.S., depuis le S.O.R. 2004 [1], repose sur la sélection de 37 articles publiés entre 2003 et mars 2009.

Plus de 95 % des cas sont découverts à un stade infraclinique au cours d'un dépistage individuel ou organisé. Dans 90 % des cas, les C.C.I.S. sont dépistés sur une anomalie radiologique alors que 10 % sont révélés par une anomalie clinique.

1.1. Examen clinique

- Aucune nouvelle donnée n'a été identifiée depuis 2003. Il comprend :
- une anamnèse à la recherche de l'ancienneté de symptômes éventuels et d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire ;
 - un examen des deux seins et des aires ganglionnaires.

1.2. Imagerie

- La mammographie analogique ou numérique reste l'examen de référence pour le diagnostic.
- L'échographie mammaire bien que non contributive dans un sein en involution graisseuse complète est recommandée et fait l'objet d'un consensus d'experts étant donné le manque de données dans la littérature.
- L'IRM mammaire n'est pas recommandée de manière systématique. La sensibilité de l'IRM mammaire est supérieure à celle de la mammographie mais avec une valeur prédictive positive faible de l'ordre de 20 % [4]. Elle peut être discutée en cas de facteurs de risque comme un risque génétique élevé, une densité mammaire 4, une irradiation thoracique antérieure ou une maladie de Paget sans anomalie mammographique et/ou échographique.
- La galactographie est considérée comme inutile dans les formes avec un écoulement séro-sanglant unipore.

1.3. Prélèvements biopsiques

- La cytoponction n'est pas recommandée, elle ne permet pas d'affirmer le caractère *in situ* de la lésion maligne. Elle n'est proposée qu'à titre optionnel pour une lésion palpable ou solide à l'échographie à condition qu'elle soit complétée par une biopsie.
- Un prélèvement biopsique systématique est réalisé en cas d'image ACR4 ou 5. Un prélèvement biopsique peut être discuté pour une image ACR3 en fonction des autres facteurs de risque. Il diminue significativement le nombre d'interventions chirurgicales ultérieures en cas de traitement conservateur [5]. La macrobiopsie percutanée utilisant un système à aspiration est le moyen préféré en cas de microcalcifications. Le taux de cancer non détecté serait de 1,6 % après macrobiopsie contre 3,1 % après microbiopsie sans aspiration [6]. La microbiopsie percutanée est réalisée dans tous les autres cas (masse palpable et/ou radiologique, impossibilité technique d'effectuer une macrobiopsie). La maladie de Paget nécessite une biopsie cutanée mamelonnaire et en cas d'écoulement séro-sanglant unipore, une pyramidectomie chirurgicale. Une biopsie chirurgicale d'emblée n'est réservée qu'en cas d'impossibilité à réaliser une biopsie percutanée.

1.4. Prise en charge thérapeutique

Le comité d'experts a sélectionné 19 études publiées depuis 2003. L'objectif est de réaliser l'exérèse complète de la lésion afin d'éviter une rechute ou une évolution sur un mode *in situ* ou invasif.

1.4.1. Traitement chirurgical conservateur

Un traitement conservateur est effectué de première intention lorsqu'il est réalisable avec l'obtention de berges saines et d'un bon résultat esthétique. Le tout après accord de la patiente informée des risques de rechute et du risque de nouvelle intervention chirurgicale selon les résultats anatomo-pathologiques.

1.4.1.1. Modalités techniques de la chirurgie conservatrice

Elles ont fait l'objet d'un consensus d'experts.

- Elle doit être monobloc avec exérèse de la glande sur toute l'épaisseur (au contact de la peau en avant et du muscle en arrière) tout en préservant un résultat esthétique correct. L'exérèse des lésions infracliniques doit être guidée par un repérage par imagerie.
- La pièce d'exérèse non ouverte doit être orientée. Une radiographie de la pièce est réalisée en cas de microcalcifications pour être comparée à la mammographie préopératoire de repérage. Un compte-rendu de la radiographie de la pièce opératoire doit être rédigé.
- Les recoupes éventuelles doivent être orientées par rapport à la pièce d'exérèse avec une radiographie en cas d'exérèse incomplète des microcalcifications.
- Une mammographie postopératoire doit être effectuée en cas de doute sur l'exhaustivité de l'exérèse.
- En cas de ré-excision, la totalité des lésions résiduelles doit être enlevée, en préservant le résultat esthétique du sein conservé.

1.4.1.2. La place des traitements complémentaires

Elle repose sur les connaissances actuelles des risques de rechute après chirurgie conservatrice.

• Facteurs de risque de rechute

Facteurs thérapeutiques

Globalement, les taux de rechutes locales *in situ* ou infiltrantes sont significativement différents selon les traitements. La chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie présente un risque plus élevé de rechutes locales *in situ* ou infiltrante qu'après mastectomie, sans

différence significative sur la survie globale ou spécifique (Tableau 1). Après chirurgie conservatrice, la radiothérapie postopératoire diminue le risque de rechute locale à la fois invasive et *in situ* sans modifier le taux de métastase, la survie globale ou spécifique (Tableau 2). Dans une

Tableau 1 - Rechute tumorale en fonction de la prise en charge thérapeutique locale du carcinome canalaire *in situ* ; mastectomie contre chirurgie conservatrice et radiothérapie. Études prospectives.

Auteurs	Recul médian (mois)	Traitement	n pts inclus	R.L. %	R.L. <i>in situ</i> %	R.L. infiltr. %	Métast.* %	S.S. %	S.G. %	C.C.L. %
Romero [7] 2004	78 (moyen)	Mastectomie Conservateur	350 274	2 17				100 98	92 92	
Cutuli [8] 2004	84	Mastectomie Conservateur	177 515	2 13	0 5	0 8	1 3			
Vargas [9] 2005	75	Mastectomie Conservateur	43 367	10 N.S. 11				100 N.S. 98	100 N.S. 89	
Shouten Van Der Velden [10] 2007	59	Mastectomie Conservateur	408 153	2,3 9,4						
Meijnen [11] 2008	79	Mastectomie Conservateur	294 p : 210	0,9 < 0,0001 12	0,5 0,005 4,5	0,4 0,0001 7,8	0,9 0,048 4	99,4 N.S. 97,3	99,4 N.S. 96,1	6,5 N.S. 2,6
R.L. : rechute locale ; S.S. : survie spécifique ; S.G. : survie globale ; C.C.L. : cancer du sein controlatéral ; N.S. : non significatif * rechute à distance (ganglionnaire, régionale, métastatique)										

Tableau 2 - Rechute tumorale en fonction de la prise en charge thérapeutique locale du carcinome canalaire *in situ* ; chirurgie conservatrice contre chirurgie conservatrice et radiothérapie. Études prospectives randomisées de phase III

Études	n pts	Recul médian (mois)	Évènements	C.C seule %	C.C. + RT %	Valeur du p
NSABP-B17 2001 [12]	813	129	Rechute homolatérale invasive <i>in situ</i> survie globale	31,4 16,8 14,6 86	15,7 7,7 8 87	< 5,10 ⁻⁶ 10 ⁻⁴ 0,001 N.S.
EORTC 10853 2006 [13]	1010	126	Rechute homolatérale invasive <i>in situ</i> survie globale	27 13 14 95	15 8 7 95	< 0,0001 0,0065 0,0011 N.S.
UKCCCR Working party 2003 [14]	1030	53	Rechute homolatérale invasive <i>in situ</i>	14 6 7	6 3 3	< 0,0001 0,01 0,0004
Swedish Breast Cancer Group 2008 [15]	1046	96	Rechute homolatérale invasive <i>in situ</i> survie globale	28 12,7 15,3 91,6	12 7,1 4,9 90,4	< 0,0001 N.S.
pts : patientes ; C.C. : chirurgie conservatrice ; R.T. : radiothérapie ; N.S. : non significatif ; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast Project ; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; UKCCCR : UK Coordinating Committee on Cancer Research						

étude rétrospective, en cas de chirurgie conservatrice, la survie sans rechute locale à 10 ans semble significativement meilleure après une radiothérapie de la totalité de la glande mammaire suivie d'un complément d'irradiation dans le lit d'exérèse qu'après une irradiation de la totalité de la glande mammaire sans complément d'irradiation (Tableau 3). Aucune analyse n'a permis d'identifier une population de patientes pour lesquelles la radiothérapie adjuvante n'avait pas entraîné de bénéfice. Les résultats esthétiques, les risques de toxicité ou de complications sont considérés comme satisfaisants, avec des résultats esthétiques excellents ou bons dans plus de 90 % des cas et un risque de complication faible de l'ordre de 1 % [17]. Aucune donnée de la littérature concernant l'hormonothérapie adjuvante n'a été publiée depuis 2004. Quelques résultats suggèrent que le tamoxifène puisse réduire le risque de rechute ipsilatérale ou l'incidence de cancer controlatéral, cependant les données sont contradictoires, rendant l'interprétation des résultats délicate (Tableau 4).

Tableau 3 - Contrôle local en fonction de la dose de radiothérapie délivrée dans le lit de tumorectomie ; étude rétrospective multicentrique ; Omlin et al. [16] ; résultats à 10 ans (médiane de recul : 72 mois)

Groupe	Dose médiane		Survie sans RL		Analyse multifactorielle			
	Gy	n pts	%	IC 95 %	R.L.	H.R.	IC 95 %	Valeur du p
A	0	57	46	24-67	A contre B	0,33	0,16-0,71	0,004
B	50 [40-60]	165	72	61-83	A contre C	0,15	0,06-0,36	< 0,0001
C	60 [53-76]	150	86	78-92	B contre C	0,45	0,23-0,90	0,024

pts : patientes ; R.L. : rechute locale ; IC : intervalle de confiance ; H.R. : hazard ratio

Facteurs cliniques

L'âge jeune, avec un seuil le plus souvent retenu de 40 ans, est considéré comme un facteur indépendant important de risque de rechute locale (Tableau 5). Les antécédents familiaux de cancer du sein ont été observés comme des facteurs de risque indépendants de rechute locale [17, 21].

Facteurs anatomo-pathologiques

- Le statut des berges de résection est l'un des principaux facteurs de risque indépendants de rechute tumorale locale. Après la méta-analyse de Dunne (Tableau 6), la marge minimale de tissu sain recommandée est de 2 mm alors qu'elle était ≥ 3 mm lors des recommandations des Standards Options Recommandations 2004.

Tableau 4 - Hormonothérapie adjuvante après traitement conservateur d'un carcinome canalaire *in situ* du sein ; études prospectives randomisées de phase III

Études	n pts	Recul médian (mois)	Évènements	Placebo %	tam. %	Valeur du p
NSABP-B24 2001 [18]	1 804	74	Rechute homolatérale invasive	11,1	8	0,02
			<i>in situ</i>	5,4	3	0,01
			rechute controlatérale invasive	5,7	5	N.S.
			<i>in situ</i>	5	2,8	0,01
			survie globale	3,3	2,2	0,16
			caner de l'endomètre	1,7	0,6	0,03
			toxicité veineuse	95	95	N.S.
				0,3	0,8	0,42
UKCCCR Working party 2003 [14]	1 576	53	Rechute homolatérale invasive	15	13	0,42
			<i>in situ</i>	4	6	0,23
			rechute controlatérale invasive	10	7	0,08
				3	1	0,07
				2	1	0,30
pts : patientes ; tam. : tamoxifène ; N.S. : non significatif ; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast Project ; UKCCCR : UK Coordonating Committee on Cancer Research						

Tableau 5 - Valeur pronostique de l'âge sur la rechute locale après traitement conservateur des carcinomes canaux in situ du sein

Auteurs	n pts	Comparaison par groupe d'âge	Analyse multifactorielle		
			H.R.	IC 95 %	Valeur du p
Mac Donald 2005 [19]	445	40-60 contre < 40 ans > 60 ans contre < 40 ans	0,71 0,24	[0,38-1,35] [0,09-0,58]	0,00096
Sahoo 2005 [20]	103	≤ 45 ans contre > 45 ans	0,2	[0,05-0,73]	0,01
Bijker 2006 [13]	1010	≤ 40 ans contre > 40 ans	1,89	[1,12-3,19]	0,026
Ben David 2007 [17]	198	≤ 50 ans contre > 50 ans	3,12	[1,10-8,89]	0,033
Meijnen 2008 [11]	504	< 40 ans contre ≥ 40 ans	8,66	[2,63-28,56]	< 0,001
H.R. : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; pts : patientes					

– Le grade nucléaire élevé est un facteur pronostique indépendant de risque de rechute locale (Tableau 7).

Les autres facteurs comme la taille tumorale [13, 19, 20, 24, 25], la présence de nécrose ou le type de nécrose [10, 19], la multifocalité [21, 23], le type histologique [13, 21], les paramètres biologiques [21] et le mode de détection (symptomatique local contre radiologique) [10, 13],

Tableau 6 - Risque de rechute tumorale locale et statut des berges d'exérèse dans le carcinome canalaire in situ du sein après traitement conservateur ; méta-analyse de Dunne et al. 2009 [22] ; 4 660 patientes incluses à partir de 22 études éligibles de 1967 à 2003

Comparaison en fonction de l'état des berges d'exérèse	Analyse multifactorielle			
	n pts	O.R.	IC 95 %	Valeur du p
Berges négatives contre berges positives	3248	0,36	[0,27-0,47]	< 0,0001
Berges négatives contre berges étroites*	1977	0,59	[0,42-0,83]	< 0,001
Berges négatives contre berges inconnues	2582	0,56	[0,36-0,87]	< 0,01
Berges étroites* contre berges positives	500	0,43	[0,24-0,77]	< 0,01
Marges ≥ 5 mm contre pas de cellules tumorales sur la face encrée	1068	2,56	[1,1-7,3]	< 0,05
Marges ≥ 5 mm contre marges de 1 mm	1393	2,89	[1,26-8,1]	< 0,05
Marges ≥ 5 mm contre marges < 2 mm	361	1,51	[0,51-5,04]	> 0,05
Marges > 2 mm contre marges < 2 mm	2514	0,53	[0,26-0,96]	< 0,05
pts : patientes ; O.R. : odd ratio ; IC : intervalle de confiance * berges étroites : définies selon les études entre < 1 mm et < 5 mm				

Tableau 7 - Risque de rechute tumorale locale et grade nucléaire dans les carcinomes canauxaires in situ du sein après traitement conservateur

Auteurs	n pts	Comparaison en fonction du grade nucléaire	Analyse multifactorielle		
			H.R.	IC 95 %	Valeur du p
Mac Donald 2005 [19]	445	Élevé contre faible ou intermédiaire	3,44	[1,74-6,79]	0,0007
Sahoo 2005 [20]	103	Faible-intermédiaire contre élevé	4,17	[1,18-14,73]	0,02
Rakovitch 2007 [23]	760	Élevé contre faible ou intermédiaire	1,6	[1,0-2,7]	0,04
Meijnen 2008 [11]	504	Intermédiaire contre bien différencié	0,96	[0,35-2,66]	N.S.
		Faiblement différencié contre bien différencié	1,30	[0,39-4,27]	N.S.
pts : patientes ; H.R. : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; N.S. : non significatif					

n'ont pas été retenus comme des facteurs prépondérants de risque indépendants de rechute locale après un traitement conservateur.

En conclusion, l'âge jeune (avec un seuil à 40 ans), le grade nucléaire élevé et les marges de tissu sain suffisantes (avec un seuil à 2 mm) ont été considérés comme les principaux facteurs de risque

indépendants de rechute tumorale après traitement conservateur. Les autres facteurs sont controversés.

- Traitements complémentaires recommandés
- Lorsque les marges de tissu sain sont supérieures ou égales à 2 mm, une irradiation externe de l'ensemble du sein est indiquée, jusqu'à la dose de 50 Gy en 25 séances et 34 jours. Un complément d'irradiation dans le lit de tumorectomie repéré par des clips mis en place lors de l'exérèse chirurgicale n'est pas systématique mais peut être discuté, notamment dans le cadre d'essais cliniques prospectifs. Il ne doit pas être réalisé comme un traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant. Lorsqu'un complément d'irradiation est décidé, la dose délivrée est comprise entre 10 et 16 Gy, soit par irradiation externe, soit par curiethérapie.
- Lorsque les marges de tissu sain sont inférieures à 2 mm, une reprise chirurgicale est indiquée, soit par ré-excision pour obtenir des marges supérieures à 2 mm suivie d'une radiothérapie, soit par mastectomie de deuxième intention. Une mastectomie de troisième intention peut être nécessaire lorsque les marges de tissu sain ne sont pas satisfaisantes après ré-excision.
- Il n'y a pas d'indication à une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ou anti-aromatase, en dehors d'essais prospectifs randomisés. L'hormonothérapie ne doit pas être un traitement de rattrapage d'un traitement localement insuffisant.

1.4.2. Chirurgie conservatrice du sein non réalisable

La mastectomie totale simple est recommandée lorsque la chirurgie conservatrice n'est pas réalisable par l'étendue des lésions ou par choix de la patiente. Elle doit réaliser une exérèse glandulaire la plus complète possible en emportant la plaque aréolo-mamelonnaire. Une reconstruction mammaire, immédiate ou différée selon le choix de la patiente peut être proposée. En cas de reconstruction mammaire immédiate, la conservation de l'étui cutané peut être envisagée. En revanche, une mastectomie sous-cutanée avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire ne peut être effectuée que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Lorsque la patiente refuse toute idée de mastectomie, une radiothérapie de la totalité du sein avec un complément d'irradiation localisé au lit d'exérèse peut être discutée après avoir informé la patiente du risque élevé de rechute tumorale.

1.4.3. Procédure du ganglion sentinelle

Elle ne doit pas être considérée comme un standard dans la prise en charge du C.C.I.S. [26]. Elle est indiquée en cas de lésion palpable, de suspicion de micro-invasion en imagerie (ACR4 ou 5) ou sur la biopsie et de lésion étendue (> 20 mm) de haut grade. En cas de mastectomie effectuée pour une lésion étendue de bas grade ou de grade intermédiaire, elle peut être discutée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs. Il n'y a pas d'indication à réaliser un curage ganglionnaire axillaire de première intention.

1.5. Surveillance

Bien que le pronostic soit bon avec un taux de survie globale supérieur à 95 %, le taux de rechute locale invasive peut atteindre 13 % et justifie la surveillance post-thérapeutique [13, 27, 28]. Les recommandations résultent d'un consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs) étant donné l'absence d'études comparant différents protocoles de surveillance. Les données retenues correspondent aux protocoles de surveillance décrits dans des études publiées [9, 11, 13, 15, 17].

La surveillance repose sur un examen clinique, une mammographie et une échographie bilatérale ou controlatérale, selon le traitement local, annuelles. En cas de traitement conservateur avec radiothérapie, la première mammographie de contrôle est recommandée 6 mois après la fin de la radiothérapie. Après traitement conservateur, la surveillance clinique est bi-annuelle, les 5 premières années, pour les femmes jeunes de moins de 40 ans. Une IRM mammaire peut être discutée lorsque la surveillance par mammographie est difficile (seins très denses, âge < 40 ans). Chez les patientes porteuses d'une mutation (BRCA1-2) ou à haut risque de cancer du sein (histoire familiale avec un risque cumulé supérieur à 30 %), l'IRM mammaire annuelle bilatérale ou controlatérale selon le traitement chirurgical est recommandée. Le dosage des marqueurs tumoraux sériques et les examens de recherche de métastases n'ont aucune place dans la surveillance de C.C.I.S. traités.

1.6. Prise en charge de la rechute tumorale locale

Les études publiées sont peu nombreuses et rétrospectives [29-31]. Les recommandations résultent, par conséquent, d'un consensus

d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs). Lorsqu'une rechute tumorale locale est suspectée devant l'apparition d'une anomalie clinique ou radiologique, des prélèvements percutanés à visée diagnostique doivent être effectués.

1.6.1. Prise en charge thérapeutique après traitement conservateur par chirurgie et radiothérapie

Qu'il s'agisse d'une rechute invasive ou non invasive, le traitement local repose sur la mastectomie. Il n'y a aucune indication à la procédure du ganglion sentinelle, ni au curage ganglionnaire axillaire en cas de rechute non invasive. Le curage ganglionnaire axillaire est recommandé en cas de rechute invasive ou de découverte d'un carcinome infiltrant dans la pièce de mastectomie pour une rechute non invasive. Une reconstruction mammaire immédiate ou différée peut être proposée. Elle sera discutée en fonction des traitements adjuvants associés dans le cadre d'une rechute infiltrante. En cas de rechute locale invasive ou non invasive chez une patiente n'ayant pas eu de radiothérapie après la chirurgie conservatrice initiale, un nouveau traitement conservateur radiochirurgical peut être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1.6.2. Prise en charge thérapeutique après un traitement non conservateur

Une excision au large avec obtention de berges saines est recommandée, sans curage axillaire pour une rechute non invasive. Dans ce cas de figure exceptionnel, la radiothérapie de paroi est une option. Dans une forme invasive, la stratégie thérapeutique locale, régionale et systémique est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, après un bilan d'extension complet.

2. CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU* (C.L.I.S.)

La signification biologique et l'impact pronostique clinique du C.L.I.S. font toujours l'objet de controverses. Il est recommandé d'utiliser la classification de l'OMS en 2003 [32]. Elle présente l'avantage de réduire les variations inter-observateurs. Elle regroupe les lésions sous le terme de néoplasie lobulaire intra-épithéliale (ou « Lobular Intraepithelial Neoplasia: L.I.N. ») permettant d'éviter le terme de carcinome lobulaire *in situ* dont la signification est trompeuse

pour des lésions considérées plus comme un indicateur de risque de survenue d'un cancer infiltrant que comme un véritable cancer (Tableau 8). Quoi qu'il en soit, un antécédent de C.L.I.S. augmenterait le risque de survenue d'un cancer du sein infiltrant de 1 à 2 % par an, avec un risque cumulé sur une vie de 30 à 40 % [33].

Tableau 8 - Classification reconnue par l'OMS des lésions lobulaires [32], LIN (Lobular intraepithelial neoplasia)

Grade	Description
LIN 1	Remplacement partiel ou complet, ou déplacement des cellules épithéliales normales des acini à l'intérieur d'un ou plusieurs lobules par la prolifération de cellules généralement uniformes, qui peuvent remplir, mais non distendre, les lumières acineuses atteintes, comparé aux acini adjacents non atteints.
LIN 2	Prolifération plus abondante de cellules identiques remplissant et distendant certains ou tous les acini. Les bordures acineuses restent distinctes et séparées avec persistance de stroma entre les différents acini. Quelques lumières acineuses résiduelles peuvent persister.
LIN 3	Type 1 : prolifération de cellules identiques, mais parfois des cellules plus atypiques peuvent prédominer. Un paramètre important est le degré massif de distension des acini de telle façon que les acini peuvent apparaître confluents. Le stroma interacineux est rarement visible (macroacinar LIN). Type 2 : cellules proliférantes de type « bague à chaton » ou pléomorphe. Une distension acineuse importante peut ne pas être présente (signet ring cell LIN, pleomorphic LIN). Type 3 : distension acineuse avec nécrose centrale (necrotic LIN).

La synthèse de 8 publications sélectionnées par le groupe de travail a montré l'hétérogénéité des études publiées en termes de population incluse, de prise en charge thérapeutique, de critères de jugement et de méthodologie (Tableau 9). Cette constatation explique que les recommandations établies par le groupe de travail et les relecteurs sont principalement issues d'un consensus d'experts. L'objectif a été d'identifier, pour la première fois en France, des attitudes cliniques de référence sur les données actuellement disponibles.

- La stratégie diagnostique des C.L.I.S. est comparable à celle des C.C.I.S. avec la réalisation d'un prélèvement biopsique percutané.
- La prise en charge thérapeutique dépend du type anatomopathologique de la lésion lobulaire, selon la classification OMS 2003, en 3 catégories :

Tableau 9 - Évaluation de la rechute tumorale chez des femmes atteintes d'un carcinome lobulaire *in situ* (C.L.I.S.), études rétrospectives

Auteurs	Effectif (évalués/inclus)	Type d'étude et critères de jugement	Suivi	Rechute
Salvadori [34] 1991	99/100	Registre du cancer de la région de Lombardie 1978-1981. Ratio pour le risque de cancer infiltrant entre les femmes ayant eu un CLIS et la population de référence.	58 mois (médian)	10,3 % IC 95 [4-24,0] p < 0,0001
Zurrída [35] 1996	157/157	Registre du cancer de la région Lombardie 1978-1981. Ratio pour le risque de cancer infiltrant entre les femmes ayant eu un CLIS et la population de référence. Ratio pour le risque de cancer infiltrant du sein controlatéral. Ratio pour le risque de cancer quel que soit le sein.	N.R.	4,1 % IC 95 [1,1-10,5] p < 0,05 3,0 % IC 95 [0,8-7,6] p < 0,05 5,93 % IC 95 [2,6-11,7] p < 0,0001
Bodian [36] 1996	186/236	Risque relatif de cancer infiltrant ou non infiltrant parmi les femmes ayant eu une néoplasie lobulaire comparé à une population de référence non décrite.	18 mois	5,4 % IC 95 [4,2-7]
Habel [37] 1997	282/1929	Risque relatif sur une période < 1 an après le diagnostic de développer un CCIS controlatéral parmi les femmes ayant eu un CLIS comparé à une population traitée pour un carcinome invasif ou <i>in situ</i> du sein.	65 mois (moyen)	taux 77,4 fois plus élevé IC 95 [32,2-186,1]
Goldstein [38] 2001	69/118	Risque actuariel à 20 ans de cancer du sein.	22,4 ans (médian)	14,5 %
Claus [39] 2003	692/4198	Probabilité de risque cumulatif à 5 ans de cancer controlatéral. Probabilité de risque cumulatif à 10 ans de cancer controlatéral.	5,2 ans (médian)	11,9 % IC 95 [9,5-14,3] 13,9 % IC 95 [11,0-16,8]
Chuba [40] 2005	350/4853	Ratio de l'incidence standardisée pour développer un cancer infiltrant entre une femme ayant eu un CLIS et une population traitée pour un cancer invasif du sein entre 1973 et 1998.	N.R.	2,4 % IC 95 [2,1-2,6]
Li [41] 2006	182/182	Incidence de cancer invasif du sein homolatéral. Incidence de cancer invasif du sein controlatéral.	N.R.	7,3/1000 personnes année 5,2/1000 personnes année
N.R. : non renseigné ; IC 95 % : intervalle de confiance ; CLIS : carcinome lobulaire <i>in situ</i> ; CCIS : carcinome canalaire <i>in situ</i>				

- L.I.N.1 : une surveillance simple est recommandée. Une biopsie chirurgicale peut être discutée en cas de facteurs de risque ou de discordance radio-pathologique.
- L.I.N.2 : une biopsie chirurgicale est suivie d'une surveillance comparable à celle des L.I.N.1.

- L.I.N.3 : l'exérèse chirurgicale doit être réalisée. La stratégie thérapeutique est ensuite discutée en fonction des résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire :
- L.I.N.3 de type 1 (non pléomorphe, sans nécrose, ni cellules à bague à chaton) : pas de reprise chirurgicale en cas de berges atteintes, ni de radiothérapie ou d'hormonothérapie.
- L.I.N.3 de type 2 (cellules proliférantes de type bague à chaton ou pléomorphe) et de type 3 (distension acineuse et nécrose) : obtention de berges saines pour le contingent pléomorphe et/ou avec nécrose et/ou en bague à chaton. Cependant, les dimensions minimales des marges de tissu sain ne sont pas définies par l'absence de données suffisantes dans la littérature. Une radiothérapie peut être discutée et reste optionnelle pour une forme de L.I.N.3 de type 2 ou 3 pour laquelle le risque de retrouver un contingent invasif serait de 25 % [42]. Dans ces cas rares (5 % des C.C.I.S.), une relecture anatomo-pathologique dans un centre référent peut être réalisée. Quel que soit le type anatomo-pathologique, l'hormonothérapie n'est pas recommandée et la surveillance est comparable à celle proposée après traitement conservateur de C.C.I.S.

CONCLUSION

Les données de la littérature concernant les C.C.I.S. sont souvent hétérogènes et peu nombreuses. Elles doivent, par conséquent, être prises avec précaution. Lorsque le traitement local proposé est une chirurgie conservatrice, les marges de tissu sain doivent être supérieures ou égales à 2 mm (niveau de preuve B2). En cas de traitement conservateur, la radiothérapie adjuvante de 50 Gy en 5 semaines dans l'ensemble de la glande mammaire diminue significativement le risque de rechute locale à la fois *in situ* et infiltrante (niveau de preuve A), mais avec un risque de rechute locale à la fois *in situ* et infiltrante plus élevé qu'après mastectomie (niveau de preuve B2). Le choix du traitement local ne semble pas influencer la survie globale ou spécifique (niveau de preuve B2). En revanche, de nombreuses questions restent à préciser comme la place de la procédure du ganglion sentinelle, de l'hormonothérapie et du complément d'irradiation localisé au lit d'exérèse chirurgicale en cas de traitement conservateur. La place de

l'hormonothérapie fait l'objet de deux essais randomisés de phase III : l'essai international IBIS II et l'essai américain NSABP B-25 comparant tous deux l'impact du tamoxifène ou de l'anastrozole chez la femme ménopausée. L'impact du complément d'irradiation est évalué dans l'essai français de phase III BONBIS après un traitement chirurgical conservateur et l'intérêt de la procédure du ganglion sentinelle dans l'étude française CINNAMOME, en cas de mastectomie. Les recommandations établies pour les C.L.I.S. sont issues d'un consensus d'experts étant donné les faibles données hétérogènes de la littérature. Il n'y a aucune indication d'hormonothérapie, ni de radiothérapie après la prise en charge chirurgicale locale. La radiothérapie adjuvante est optionnelle pour des L.I.N.3 pléomorphes et/ou avec nécrose et/ou à bague à chaton. Devant le peu de data concernant l'attitude à adopter après exérèse chirurgicale d'un ou plusieurs foyers de L.I.N., les experts ont proposé la création d'un observatoire national.

Bibliographie

- [1] Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E *et al.* Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canauxaires *in situ* du sein (rapport abrégé). Bull Cancer 2005;92:155-68.
- [2] Recommandations de prise en charge spécialisées. Carcinome canalaire *in situ* et carcinome lobulaire *in situ*. Diagnostic, prise en charge thérapeutique et surveillance. Elaborées par l'INCa en partenariat avec la Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Octobre 2009. <http://www.e-cancer.fr/lessoins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations>.
- [3] Schwartz GF. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma *in situ*. The consensus conference committee. Cancer 1997; 80:1798-802.
- [4] Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB *et al.* MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma *in situ*: a prospective observational study. Lancet 2007;370:485-92.
- [5] Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A *et al.* Breast-conserving surgery with or without radiotherapy versus mastectomy for ductal carcinoma *in situ*: French survey experience. Br J Cancer 2009;100:1048-54.
- [6] AETMIS, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Macrobiopsie mammaire par aspiration (online) 2006.
- [7] Romero L, Klein L, Ye W *et al.* Outcome after invasive recurrence in patients with ductal

carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg* 2004;188:371-6.

[8] Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C *et al.* Carcinome canalaire *in situ* du sein. Analyse de 882 cas. *Press Med* 2004;33:83-9.

[9] Vargas C, Kestin L, Go N *et al.* Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1514-21.

[10] Shouten van der Velden AP, Van VR, Van Dijk JA *et al.* Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma *in situ* of the breast: a population-based study in the east Netherlands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:703-10.

[11] Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL *et al.* Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008;15:235-43.

[12] Fisher B, Land S, Mamounas E *et al.* Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma *in situ*: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400-18.

[13] Bijker N, Meijnen P, Johannes L *et al.* Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma *in situ*: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized phase III trial 10853. A study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-7.

[14] UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma *in situ* (DDIS) Working Party on behalf of DCIS trialists in UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma *in situ* of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.

[15] Holmberg L, Garmo H, Grandstrand B *et al.* Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247-52.

[16] Omlin A, Amichetti M, Azria D *et al.* Boost radiotherapy in young women with ductal

carcinoma *in situ*: a multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7:652-6.

[17] Ben-David MA, Sturtz DE, Griffith KA *et al.* Long-term results of conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma *in situ* using lung density correction: the university of Michigan experience. *Breast J* 2007;13:392-400.

[18] Fisher B, Land S, Mamounas E *et al.* Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma *in situ*: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400-18.

[19] Mac Donald HR, Silverstein MJ, Mabry H *et al.* Local control in ductal carcinoma *in situ* treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005;190:521-5.

[20] Sahoo S, Recant WM, Jaskowiak N *et al.* Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy: the university of Chicago experience. *Breast J* 2005;11:242-7.

[21] Guerrieri-Gonzaza A, Botteri E, Rotmensz N *et al.* Ductal intraepithelial neoplasia: postsurgical outcome for 1 267 women cared for in one single institution over 10 years. *Oncologist* 2009;14:201-12.

[22] Dunne C, Burke JP, Morrow M *et al.* Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* 2009;27:1615-20.

[23] Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W *et al.* Significance of multifocality in ductal carcinoma *in situ*: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:5591-6.

[24] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA *et al.* Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 2005;103:1137-46.

[25] Silverstein MJ. The university of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg* 2003;186:337-43.

[26] Intra M, Rotmensz N, Veronesi P *et al.* Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma *in situ* of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg Oncol* 2008;24:315-9.

- [27] Lee A, Silverstein MJ, Chung CT *et al.* Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg* 2006;192:416-9.
- [28] Viani GA, Stefano EJ, Alfonso SL *et al.* Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma *in situ*: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007;2:28-40.
- [29] Millis RR, Pinder SE, Ryder K *et al.* Grade of recurrent *in situ* and invasive carcinoma following treatment of pure ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Br J Cancer* 2004;90:1538-42.
- [30] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA *et al.* Salvage treatment for local or local-regional recurrence after initial breast conservation treatment with radiation for ductal carcinoma *in situ*. *Eur J Cancer* 2005;41:1715-23.
- [31] Pinsky RW, Rebner M, Pearce LJ *et al.* Recurrent cancer after breast-conserving surgery with radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:140-4.
- [32] Travassoli FA, Millis RR, Boecker W, Lakkani SR. Lobular neoplasia. In: Travassoli FA, Devilee P, eds. Tumors of breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumours. Lyon: IARC press, 2003:60-4.
- [33] Lakkani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM *et al.* The management of lobular carcinoma *in situ* (LCIS). *Eur J Cancer* 2006;42:2205-11.
- [34] Salvadori B, Bartoli C, Zurrada S *et al.* Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Eur J Cancer* 1991;27:35-7.
- [35] Zurrada S, Bartoli C, Galimberti V *et al.* Interpretation of the risk associated with the unexpected finding of lobular carcinoma *in situ*. *Ann Surg Oncol* 1996;3:57-61.
- [36] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. *Cancer* 1996;78:1024-34.
- [37] Habel LA, Moe RE, Daling JR *et al.* Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma *in situ* of the breast. *Ann Surg* 1997;225:69-75.
- [38] Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA *et al.* Clinico-pathologic implications of E-cadherin reactivity in patients with lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 2001;92:738-47.
- [39] Claus EB, Stowe M, Carter D *et al.* The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma *in situ*: data from the Connecticut Tumor Registry. *Breast* 2003;12:451-6.
- [40] Chuba PJ, Hamre MR, Yap J *et al.* Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma *in situ*: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23:5534-41.
- [41] Li CI, Malone KE, Saltzman BS *et al.* Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma *in situ* and lobular carcinoma *in situ*, 1988-2001. *Cancer* 2006;106:2104-12.
- [42] Chivukula M, Haynik DM, Brusky A *et al.* Pleomorphic lobular carcinoma *in situ* (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1721-6.