



HAL
open science

Decision making factors of the management of ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion

Jordan Bouter, Julien Geffrelot, Serge Danhier, Christelle Levy, Jean-François Le Brun, Chantal Hanzen, Youlia Kirova, Juliette Thariat

► **To cite this version:**

Jordan Bouter, Julien Geffrelot, Serge Danhier, Christelle Levy, Jean-François Le Brun, et al.. Decision making factors of the management of ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion. Bulletin du Cancer, 2019, 106 (11), pp.1000-1007. 10.1016/j.bulcan.2019.05.005 . hal-02392914

HAL Id: hal-02392914

<https://hal.science/hal-02392914>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Facteurs décisionnels de la prise en charge des carcinomes canauxaires *in situ* du sein avec micro invasion

Decision making factors of the management of ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion

Titre court : management of microinvasive ductal carcinoma of the breast

Jordan BOUTER¹, Julien GEFRELOT¹, Serge DANHIER¹, Christelle LEVY², Jean-François LE BRUN³, Chantal HANZEN⁴, Youlia KIROVA⁵, Juliette THARIAT^{1,6,7*}

¹Département de radiothérapie, Centre François Baclesse, 3 avenue Général Harris, 14000 Caen, France.

²Département d'oncologie médicale, Centre François Baclesse, 3 avenue Général Harris, 14000 Caen, France.

³Département de chirurgie, Centre François Baclesse, 3 avenue Général Harris, 14000 Caen, France

⁴Département de radiothérapie, Centre Henri Becquerel, rue d'Amiens, 76000 Rouen

⁵Département de radiothérapie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France

⁶ Unicaen – Normandie Université

⁷ Laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/ENSICAEN - UMR6534. Boulevard du Marechal Juin. 14050 Caen, France

* Auteur correspondant : Juliette Thariat

Department of Radiation Oncology. Centre François Baclesse / ARCHADE. 3 Av General Harris. 14000 Caen, France

Email jthariat@gmail.com

Résumé

Introduction : Les carcinomes canaux *in situ* du sein avec micro-invasion sont rares et de bon pronostic, assimilés dans la classification TNM 2017 aux carcinomes infiltrants de stade précoce. Cette étude évaluait les décisions de traitement des praticiens et leurs justifications en comparaison à la littérature. **Matériel et méthode** : Trois cas cliniques, construits comme des dossiers progressifs, ont été évalués avec remise de questionnaires anonymes concernant les décisions de ganglion sentinelle, surimpression par irradiation du lit tumoral et hormonothérapie. **Résultats** : Selon l'enquête des pratiques, le ganglion sentinelle était réalisé respectivement à 93 %, 100 % et 44 %. La surimpression était une option choisie par 62 % et 61 % des praticiens dans les deux cas cliniques concernés. L'hormonothérapie était respectivement retenue par 66 %, 95 % et 50 % des praticiens. **Conclusion** : L'attitude thérapeutique proposée dans les carcinomes micro-invasifs du sein est hétérogène dans cette étude, en l'absence de recommandations spécifiques. Au vu de la littérature existante, il n'est actuellement pas possible de proposer des recommandations pour ces trois options thérapeutiques. Des cohortes prospectives et/ou méta analyses concernant le sous-groupe micro-invasif devraient être réalisées pour apporter des réponses plus adaptées à cette situation.

Mots clés : Cancer, Sein ; *in situ* ; Micro-invasion ; Ganglion sentinelle ; Surimpression ; Hormonothérapie

Abstract

Introduction: Microinvasive *in situ* ductal carcinomas of the breast are rare and of good prognosis. They are grouped with early stage invasive carcinomas in the TNM 2017 classification. This study assessed practitioners' treatment decisions and their justifications in comparison to the literature. **Materials and methods**: Three clinical cases were evaluated by anonymous forms regarding sentinel node decisions, tumour bed boost irradiation and hormone therapy. **Results**: Sentinel lymph node was performed by 93,1 %, 100 % and 44,4 % of the practitioners respectively. Radiation boost was a treatment option chosen by 62,1 % and 61,1 % of practitioners in both clinical cases. Hormone therapy was advocated for 65,5 %, 94,7 % and 50.0 % patients depending on the clinical case. **Conclusion**: The therapeutic attitude proposed in microinvasive breast carcinomas was heterogeneous in this study, reflecting the absence of specific recommendations. In view of the existing literature, it is not currently possible to propose recommendations for these three therapeutic options. Prospective cohorts and meta-analyses of the microinvasive subgroup could provide answers.

Keywords: Cancer, Breast ; *in situ* ; Microinvasion ; SLNB ; Boost ; Hormone

Introduction

Le traitement des carcinomes invasifs localisés du sein repose sur plusieurs modalités thérapeutiques que sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies

ciblées et l'hormonothérapie. L'association de ces moyens thérapeutiques varie selon la présentation clinique et le patient. Le traitement des carcinomes *in situ* repose quant à lui sur la chirurgie, conservatrice si possible, et la radiothérapie [1]. Certaines situations intermédiaires peuvent être rencontrées. Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) avec micro-invasion (CCISmi) est une forme de cancer du sein dans laquelle la ou les composante(s) invasives n'excèdent pas un millimètre de grand axe. Du fait de cette rupture de la membrane basale, bien que minime, les risques inhérents aux cancers invasifs, ne sont pas nuls. Bien que le pronostic de ces tumeurs soit globalement excellent, la prise en charge des CCISmi peut ainsi aller de celle des CCIS purs à celle des carcinomes canaux infiltrants (CCI) [2,3]. Il est important de noter que la dernière version de la classification TNM (8e édition, 2017) associe dans sa partie pronostique les CCISmi aux CCI T1 bien que certaines études soient en faveur d'un pronostic et d'un risque de récurrence plus proche de celui des CCIS purs [2,3]. La fréquence des CCISmi est estimée à environ 1 % des cancers du sein (0,6-3,4 % selon les études) [2]. Il n'y a actuellement pas de recommandation de prise en charge de ces tumeurs, ce qui peut induire une grande hétérogénéité dans les décisions. Cette étude vise à évaluer cette hétérogénéité ainsi que les arguments prépondérants en fonction des situations.

Matériel et méthode

Pour réaliser une enquête de pratiques dans ces situations frontalières, nous avons conçu 3 cas cliniques factices, adaptés à partir de dossiers patientes, sous un format de type dossier progressif et les avons mis sous forme de questionnaires via *Google Forms*. Les questionnaires furent envoyés par courriel à des praticiens spécialistes en carcinologie mammaire, à savoir des radiothérapeutes, oncologues médicaux et chirurgiens seniors, ayant tous au moins cinq ans d'activité de sénologie spécialisée, et participant aux Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) de pathologies mammaires des Centres François Baclesse à Caen et Henri Becquerel à Rouen ainsi qu'à plusieurs radiothérapeutes à Paris. Les réponses étaient anonymes. Les questions portaient principalement sur la réalisation d'un ganglion sentinelle (GS), d'une surimpression en radiothérapie et sur l'initiation d'un traitement par hormonothérapie (HT). Des questions secondaires concernaient les décisions de mastectomie et de chimiothérapie associée au trastuzumab. La structure du questionnaire intégrait une justification avant de passer à la question suivante. Ainsi, pour chaque réponse, au moins un argument en faveur devait être sélectionné et les arguments

en défaveur étaient optionnels. Une description brève des trois cas est proposée dans le tableau 1 avec les caractéristiques initiales de ces cas cliniques.

Résultats

Les questionnaires des cas 1, 2 et 3 (ordonnés du supposé moins au plus consensuel) reçurent respectivement 29 (sur 40 invitations, 73 %), 19 et 18 réponses. Les proportions des différentes catégories de participants sont exposées dans le tableau 2. Les résultats sont présentés dans le tableau 3 en fonction des trois principaux axes et leur description est détaillée ci-dessous.

Le cas 1 correspondait à un pronostic intermédiaire (tableau 2). Un traitement conservateur était appliqué et la mammographie post-opératoire était satisfaisante malgré l'envahissement des berges en profondeur sur la composante CCIS. Le GS a été choisi par 93 % des praticiens. Les principaux arguments retenus en sa faveur étaient le risque d'envahissement supérieur à celui d'une CCIS pur (72,4 %), le risque de sous-évaluation de la composante invasive (48,3 %), l'injection péri tumorale possible a posteriori et la classification TNM 8e édition rapprochant les CCISmi des T1a en matière de pronostic (44,8 %). Les arguments en opposition étaient quant à eux le drainage faussé en post-opératoire et l'intérêt incertain du GS en cas de micro-invasion (37,9 %).

La surimpression était une option thérapeutique choisie par 62 % des praticiens. Le principal argument retenu en sa faveur était le risque de récurrence supérieur à celui d'un CCIS pur (41,4 %). Aucun argument à l'encontre de sa réalisation ne faisait consensus. Le risque de fibrose et le pronostic proche d'un CCIS pur correspondaient chacun à 27,6 % des réponses.

L'hormonothérapie était retenue par 66 % des praticiens dans l'hypothèse où la composante micro-invasive aurait été RH+. Le principal argument était la diminution du risque de récurrence (72,4 %), modéré par l'absence d'augmentation significative de la survie globale (44,8 %).

La mastectomie était choisie par 7 personnes (24,1 %) principalement à cause de la positivité des berges en profondeur (58,6 %). Les principaux arguments s'y opposant étaient l'importance de privilégier les traitements conservateurs (51,7 %), la mammographie post-opératoire satisfaisante (48,3 %) et la radiothérapie post-opératoire suffisante (44,8 %).

La chimiothérapie associée au trastuzumab était quant à elle choisie par 4 personnes (13,8 %) sans qu'aucun argument en sa faveur ne fasse consensus, le plus fréquent étant le statut HER2+ de la composante infiltrante (31,0 %). Les arguments retenus contre la chimiothérapie étaient une taille cumulée de la composante infiltrante inférieure à un centimètre (72,4%) et un bénéfice incertain (69,0 %).

Le cas 2 comportait plusieurs facteurs de mauvais pronostic (tableau 2). Le GS a été choisi par 100 % des praticiens. Les principaux arguments sont : un risque d'envahissement supérieur à celui d'un CCIS pur (57,9 %), un risque de sous-évaluation de la composante infiltrante (78,9 %), le caractère bifocal de la tumeur (47,4 %) et la taille du CCIS > 30 mm (42,1 %). Mais, si le GS est positif il est essentiellement constitué de cellules isolées ou de micro-métastases dont la pertinence clinique est incertaine (36,8 %).

Le cas 2 décrivait ensuite, dans le déroulé du dossier, une mastectomie couplée à un ganglion sentinelle (GS) et associée à une reconstruction immédiate par prothèse. Le compte rendu anatomopathologique rapportait la présence d'emboles vasculaires et la positivité de deux ganglions sentinelles sur 4, 1 à micrométastases et l'autre à macrométastases. Les marges d'exérèse étaient ponctuellement au contact en antérieur et inférieur au niveau du quadrant inféro-externe sur la composante *in situ* dans des zones ne comportant pas de glande mammaire. Un curage avait été effectué, et rapportait quatre ganglions. L'analyse anatomopathologique retrouvait simplement un aspect réactionnel de ces quatre ganglions. La surimpression n'était pas proposée pour ce cas. La radiothérapie concernait au minimum la paroi thoracique et la prothèse. Les modalités d'irradiation des aires ganglionnaires étaient laissées à la discrétion des praticiens interrogés.

L'hormonothérapie, dans l'hypothèse où la composante micro-invasive aurait été RH+, était retenue par 95 % des praticiens en raison du statut N+ (89,5%), de la diminution du risque de récurrence (78,9 %) et de l'augmentation de la survie globale (73,7 %). Aucun argument s'y opposant ne faisait consensus. L'absence d'augmentation significative de la survie globale et l'absence de diminution significative du risque de récurrence, ne correspondaient chacun qu'à 15,8 % des réponses.

La mastectomie était privilégiée par 16 personnes (84.2 %) en raison de la taille de la tumeur par rapport à celle du sein (94,7 %), du caractère bifocal de la tumeur (89,5 %), de la localisation rétromamelonnaire (63,2 %) et de la taille totale supérieure à 30 mm (42.1 %). Seule s'y opposait la volonté de privilégier les traitements conservateurs (36.8 %).

La chimiothérapie associée au trastuzumab était retenue par 15 personnes (93.8 %). Cette option était privilégiée principalement pour le statut HER2+ de la composante infiltrante (93,8 %), le GS positif (93,8 %), la présence d'emboles vasculaires (62,5 %) et le fait que le statut HER2+ et RH- sont chacun associés à un risque de récurrence voire métastatique plus élevé (62,5 %). Aucun argument s'y opposant ne faisait consensus, le plus fréquent étant un bénéfice incertain (31.3 %).

Le cas 3 ne comportait pas de facteur de mauvais pronostic et s'apparentait à une situation de CCIS classique avec découverte fortuite d'un foyer de micro-invasion. Un traitement conservateur était décrit.

Le GS a cependant été choisi par 44 % des praticiens. Les principaux arguments en sa faveur étaient la présence d'un contingent micro-invasif (50,0 %) et la possible sous-évaluation de cette composante infiltrante (33,3 %). Les principaux arguments s'y opposant étaient le risque d'envahissement ganglionnaire équivalent à celui d'un CCIS pur (44,4 %), le drainage faussé en post-opératoire (38,9 %), l'intérêt du GS incertain pour les T1mi (33,3 %) et la taille du CCIS insuffisante (33,3 %).

De plus, la surimpression était une option thérapeutique choisie par 61 % des praticiens, principalement en raison de l'âge de la patiente (66,7 %) et de la présence d'un contingent micro-invasif (38,9 %). Le pronostic des CCISmi très proche de celui des CCIS purs (38,9 %) et le risque de fibrose compte tenu du faible risque de récurrence (38,9 %) modéraient ces choix.

L'hormonothérapie était retenue par 50 % des praticiens. Les principaux arguments sélectionnés étaient la diminution du risque de récurrence (55,6 %) et la présence d'un contingent micro-invasif (44,4 %). Les arguments retenus s'y opposant étaient l'absence d'augmentation significative de la survie globale (61,1 %) et la présence d'un unique foyer de micro-invasion (33,3 %). La mastectomie et la chimiothérapie n'étaient pas proposées pour ce cas.

Discussion

Par souci de lisibilité et de pertinence, seuls les arguments ayant été choisis par au moins un tiers des participants ont été retenus et rapportés dans cet article. Il a aussi été décidé de commencer l'énoncé des cas cliniques à partir du diagnostic histologique car il n'existe à ce jour pas de corrélation histo-radiologique démontrée entre mammographies et micro-invasion et la prise en charge diagnostique initiale n'était pas le sujet de cette étude. Concernant le GS, il s'agissait d'une option faisant presque l'unanimité dans les deux premiers cas cliniques. Dans le troisième cependant, alors qu'il était proche d'un CCIS classique sans facteur de risque additionnel, les avis divergeaient, s'approchant de 50 %. Plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt du GS et au risque métastatique dans les CCISmi, mais leur qualité statistique reste faible. Les principales caractéristiques de cinq de ces études sont présentées dans le tableau 4. [2,4–7] L'étude de Matsen et al. [2] avait le plus grand effectif. Elle ne montrait aucune différence significative concernant la positivité du GS en fonction du nombre de foyers, que ce soit pour tout type de métastase ganglionnaire ($p = 0,95$) ou uniquement pour les macro-métastases ($p = 1,0$). Elle ne

montrait pas non plus de différence significative de survie à cinq ans selon le nombre de foyer de micro-invasion ($p = 0,58$) ni même selon la positivité ou non du GS ($p = 0,26$). De la même façon, elle ne montrait aucune différence en termes de récidives selon le statut du GS ($p = 0,22$) ou le nombre de foyers ($p = 0,81$). Il apparaît toutefois dans cette étude que la présence d'embolies vasculaires était un facteur de risque significatif de positivité du GS (OR = 10,83 ; IC95 % 2,74-42,79 ; $p < 0,01$). Il est en revanche intéressant de noter que dans cette étude, la présence d'au moins deux foyers de micro-invasion était significativement corrélée à des tumeurs moins bien différenciées, une moindre expression des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, et une plus forte expression de HER2 (p respectivement 0.01 ; 0.01 ; 0.02 et $< 0,01$). L'étude de Meretoja et al. [4] montrait une association significative entre la positivité du GS et le diamètre du CCIS ($p = 0,022$), la chirurgie par mastectomie ($p = 0,024$), la présence d'une micro-invasion ($p = 0,002$). Dans cette étude sur des CCIS purs et un petit effectif de CCISmi, aucun ganglion autre que le GS n'était atteint dans le curage. L'étude de Kapoor et al. [5] retenait une association significative en analyse multivariée entre la positivité du GS et l'absence de récepteur à l'œstrogène sur le composant micro-invasif ($p < 0,02$). La surexpression de HER2 n'était pas un facteur de risque significatif d'envahissement du GS. Aucun facteur de risque de récurrence n'était mis en évidence, les trois récurrences s'étant produites pour des tumeurs ne présentant qu'un seul foyer de micro-invasion et un GS négatif. L'étude de Ko et al. [6] montrait au contraire une association significative en analyse multivariée entre la positivité du GS et la présence de récepteurs à l'œstrogène ($p = 0,03$). Un lien existait aussi entre GS et présence d'embolies lymphatiques ($p < 0,001$). Enfin, l'étude de Hanna et al. [7] rapportait initialement 9 % de GS positifs à cellules isolées uniquement mais après examen immunohistochimique, seuls deux (3 %) ont été confirmés. Les autres étaient en fait composés de cellules différentes de la tumeur, probablement déplacées iatrogéniquement lors de la biopsie tumorale.

Aux résultats de ces études, s'ajoute l'absence d'impact sur la survie à cinq ans des micro-métastases et des cellules isolées après curage [8,9]. Bien que recommandée dans les CCIS purs de grande taille [10], l'étude du GS paraît donc peu indiquée pour les CCISmi, même en présence de facteurs de risque. Ceci contraste donc avec les réponses obtenues dans cette enquête. Les rares cas de macro-métastases retrouvées dans les GS de CCISmi sont probablement en lien avec des contingents invasifs sous-estimés. Cette population très réduite pourrait avoir un bénéfice à la réalisation d'un GS mais il n'est actuellement pas possible de l'identifier efficacement avant chirurgie. Une étude prospective est nécessaire pour déterminer la place exacte du GS dans la prise en charge des CCISmi.

Concernant la surimpression du lit tumoral après traitement chirurgical conservateur, notre étude montrait l'absence de consensus avec environ deux tiers de réponses en sa faveur. Actuellement, aucun essai ne s'est intéressé spécifiquement aux CCISmi qui sont généralement exclus des essais de CCIS. La surimpression est bien établie dans le cas des CCI [11,12] mais fait encore débat pour les CCIS purs, confortant probablement le flou qui existe dans cette pratique dans une situation frontière comme les CCISmi. La surimpression pourrait apporter un bénéfice en termes de contrôle local dans les CCIS mais actuellement seules des études rétrospectives méthodologiquement faibles sont disponibles et leurs résultats sont discordants. Les principales caractéristiques de certaines de ces études sont présentées dans le tableau 5. [13–16]. La méta analyse de Nilsson et Valachis [17] rassemble les données de treize essais. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans la cohorte générale (12 études avec 6 943 patientes ; OR 0,91 ; IC95 % 0,77-1,08) mais le bénéfice devient significatif lorsque les marges sont positives (6 études avec 811 patientes ; OR 0,56 ; IC95 % 0,36-0,87). Aucune différence significative n'a été mise en évidence en fonction de l'âge des patientes (sept études avec 1 345 patients ; OR 0,83 ; IC95 % 0,62-1,11). Des essais randomisés sont en cours, BONBIS et BIG3-07 DCIS TROG, pour tenter de mettre en évidence un bénéfice à la surimpression du lit tumoral dans les CCIS purs. Si cet objectif est atteint, la surimpression pourrait également devenir la norme pour les CCISmi par analogie entre les CCIS purs et les CCI.

Concernant l'hormonothérapie dans les CCISmi, notre étude montrait l'absence de consensus dans deux cas sur les trois, les attitudes étaient partagées pour le cas sans facteur de risque additionnel et pour le cas intermédiaire, puisqu'une hormonothérapie était proposée dans 50 % des cas même pour le CCISmi sans facteur histopronostique défavorable additionnel. Aucune étude sur ce sujet n'a pu être retrouvée. En l'absence de données de la littérature, se discute donc une prise en charge intermédiaire entre CCIS pur et CCI cohérente avec les résultats obtenus par nos cas cliniques. Alors que l'intérêt de l'hormonothérapie est bien établi dans les CCI [11], le cas des CCIS est moins clair. Deux essais randomisés et une méta analyse ont visé à évaluer le bénéfice d'une hormonothérapie dans les CCIS. L'essai NSABP-B24 [18] était randomisé, contrôlé et en double aveugle avec 1 799 patientes ayant toutes reçu un traitement chirurgical conservateur complété par une radiothérapie à 50Gy à laquelle pouvait être associée une surimpression du lit opératoire jusqu'à 20Gy. La randomisation concernait uniquement l'utilisation de Tamoxifène pendant

cinq ans. Cet essai a montré une diminution significative du risque de récurrence ipsilatérale et contralatérale de 32 % chacune sous Tamoxifène avec un suivi médian de 13,6 ans. Aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été mis en évidence mais il ne s'agissait pas d'un critère de jugement principal. Il faut toutefois noter l'absence d'évaluation des récepteurs hormonaux et l'absence de données permettant de vérifier la comparabilité des deux populations en fonction de la surimpression reçue. De plus, pour une part non négligeable des patientes, les berges étaient atteintes (16 %) ou de statut inconnu (9,6 %) bien que réparties de façon comparable entre les deux bras. L'essai UK/ANZ [19] concernait, quant à lui, 1 576 patientes recevant toutes une chirurgie conservatrice avec un suivi médian de 12,7 ans. La randomisation était ouverte et concernait la radiothérapie sans surimpression et l'hormonothérapie de façon indépendante. Chez les patientes ayant été traitées par radiothérapie, aucun bénéfice du Tamoxifène n'a été mis en évidence pour les récurrences sous forme de CCIS ou de CCI. Chez les patientes uniquement opérées, l'essai met en évidence un bénéfice du Tamoxifène en termes de récurrence ipsi- et contralatérale sous forme de CCIS, mais uniquement contralatérale pour les CCI. Cet essai ne met pas non plus en évidence de bénéfice sur la survie globale mais il ne s'agissait pas non plus d'un critère de jugement principal. Dans cet essai non plus, les récepteurs hormonaux n'ont pas été évalués. Aucune donnée n'est disponible concernant la proportion de patiente ayant poursuivi le Tamoxifène pendant les 5 ans prévus. La méta analyse de la Cochrane [20] regroupe ces deux essais. La survie globale fait partie des critères de jugement principaux de cette étude. Il en résulte une diminution significative du risque de récurrence ipsi- et contralatérale sous forme de CCIS (HR 0,75 ; IC 95 % 0,61-0,92), et une diminution du risque de récurrence contralatérale sous forme de CCI (RR 0,57 ; IC 95 % 0,39-0,83). Concernant la récurrence ipsilatérale invasive, il ne s'agit que d'une tendance à la diminution (HR 0,79 ; IC 95 % 0,62-1,01). Cette méta analyse ne montre aucune différence entre les groupes en termes de survie globale (RR 1,11 ; CI 95 % 0,89-1,39). Il est intéressant de noter l'apparition d'une tendance à l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre après Tamoxifène (RR 2,33 ; IC 95 % 0,61-8,99). La limitation principale de cette méta analyse est l'hétérogénéité des irradiations pouvant être source de biais. Un essai évaluant les bénéfices d'une hormonothérapie chez les patientes atteintes de CCISmi serait nécessaire pour mieux en définir les indications. Cependant, la démonstration d'un bénéfice en contrôle local nécessiterait un suivi de cinq voire dix ans et pour démontrer un bénéfice en survie spécifique, il faudrait plusieurs milliers de patientes dans cette indication hypersélectionnée. Des études en score de propension pourraient peut-être apporter des solutions plus réalistes pour guider la thérapeutique dans ces

situations frontières et pourraient peut-être permettre d'évaluer la valeur pronostique proposée par la nouvelle classification TNM sur un niveau de preuve relativement faible. Pour terminer, une précaution s'impose vis-à-vis des résultats obtenus avec les cas cliniques. En effet, la proportion importante de radiothérapeutes ayant participé peut être source de biais.

Conclusion

Les résultats de cette étude reflètent une prise en charge intermédiaire du CCISmi entre les CCIS purs et les infiltrants cohérente avec les données actuelles de la littérature. Ces données, concernant spécifiquement la place de ces trois options thérapeutiques dans la prise en charge des CCISmi, sont inexistantes ou de faible qualité statistique. La surimpression pourrait, par analogie entre CCIS purs et infiltrant, se passer d'études spécifiques sur les CCISmi à la condition que les études prospectives en cours pour valider cette pratique sur les CCIS purs obtiennent des résultats significatifs. Au contraire, pour le GS et l'hormonothérapie, les recommandations divergent entre CCIS purs et infiltrant. Des études prospectives sur les CCISmi seraient donc nécessaires pour préciser la place du GS et de l'hormonothérapie mais difficilement réalisables du fait de la rareté et du bon pronostic de cette forme de cancer du sein. Des méta analyses en sous-groupes ou des études avec scores de propension pourraient apporter des éléments de réponse supplémentaires

Références

- [1] Prise en charge du carcinome canalaire in situ - Questions d'actualité. Référentiel de l'INCa 2015.
- [2] Matsen CB, Hirsch A, Eaton A, Stempel M, Heerdt A, Van Zee KJ, et al. Extent of Microinvasion in Ductal Carcinoma In Situ is not Associated with Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3330–5.
- [3] Wang L, Zhang W, Lyu S, Liu X, Zhang T, Liu S, et al. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast. *Tumor Biol* 2015;36:2241–8.
- [4] Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K, Leidenius MHK. Outcome of Patients with Ductal Carcinoma In Situ and Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2345–51.
- [5] Kapoor NS, Shamonki J, Sim M-S, Chung CT, Giuliano AE. Impact of Multifocality and Lymph Node Metastasis on the Prognosis and Management of Microinvasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2576–81.
- [6] Ko BS, Lim WS, Kim HJ, Yu JH, Lee JW, Kwan SB, et al. Risk Factor for Axillary Lymph Node Metastases in Microinvasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:212–6.
- [7] Hanna MG, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Nayak A. Re-evaluating the role of sentinel lymph node biopsy in microinvasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2014;27:1489–98.

- [8] Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, et al. Association of Occult Metastases in Sentinel Lymph Nodes and Bone Marrow With Survival Among Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *JAMA* 2011;306:385.
- [9] Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011;364:412–21.
- [10] Vincent L, Margueritte F, Uzan J, Owen C, Seror J, Pouget N, et al. Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris)* 2017;104:356–62.
- [11] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v8–30.
- [12] Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S139–46.
- [13] Meattini I, Livi L, Franceschini D, Saieva C, Meacci F, Marrazzo L, et al. Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: A single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2013;39:613–8.
- [14] Rakovitch E, Narod SA, Nofech-Moses S, Hanna W, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. Impact of Boost Radiation in the Treatment of Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Analysis. *Int J Radiat Oncol* 2013;86:491–7.
- [15] Cutuli B, Wiezzane N, Palumbo I, Barbieri P, Guenzi M, Huscher A, et al. Breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: Impact of boost and tamoxifen on local recurrences. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:292–8.
- [16] Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017;3:1060.
- [17] Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: A meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2015;114:50–5.
- [18] Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2011;103:478–88.
- [19] Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21–9.
- [20] Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2014;23:546–51.

Tableau 1 : Répartition des réponses aux cas cliniques

	1er cas	2e cas	3e cas
Radiothérapeutes	16 (55,2%)	11 (57,9%)	11 (61,1%)
Oncologues médicaux	9 (31%)	3 (16%)	3 (16,7%)
Chirurgiens	4 (13,8%)	5 (26,3%)	4 (22,2%)

Tableau 2 : Résumé des cas cliniques

	1er cas	2e cas	3e cas
Age	59	34	40
Ménopause	Oui	Non	Non
Taille des seins	95C	85B	90B
Diagnostic de micro-invasion	Macrobiopsie	Macrobiopsie	Pièce opératoire
Taille CCIS	40mm Union des quadrants supérieurs	44*24*46 Rétromamelonnaire Bicentrique	15mm Quadrant supéro-externe
Résection	R1 en profondeur	R0	R0
Plus petite marge	1mm en inférieur	Au contact en zone sans glande	> 2mm
Grade CCIS	Haut	Haut	Intermédiaire
Nombre de foyers de micro-invasion	2	1	1
Statut HER2 CCIS	+	N/A	N/A
Statut HER2 mi	+	+	-
RH	-	-	+
Risque supposé	Intermédiaire	Fort	Faible

Tableau 3 : Principaux résultats des cas cliniques

	1er cas	2e cas	3e cas
GS			
Oui	27 (93,1%)	19 (100%)	8 (44,4%)
Non	2 (6,9%)	0	10 (55,6%)
Surimpression			
Oui	18 (62,1%)	∅	11 (61,1%)
Non	11 (37,9%)	∅	7 (38,9%)
Hormonothérapie			
Oui	19 (65,5%)	18 (94,7%)	9 (50%)
Non	10 (34,5%)	1 (5,3%)	9 (50%)

GS : ganglion sentinelle

Tableau 4 : Présentation des études retenues pour le GS

Identifiant étude	MATSEN 2014 [2]	MERETOJA 2012 [4]	KAPOOR 2013 [5]	KO 2012 [6]	HANNA 2014 [7]
Méthodologie	ER monocentrique	ER monocentrique	ER monocentrique	ER monocentrique	ER monocentrique
Période	1997-2010	2001-2010	1995-2010	1989-2008	1994-2012
Effectif	414 (43% >1 foyer)	280 (246 CCIS/34 CCISmi)	45 (20% >1 foyer)	293	99
Âge médian	54 (27-84)	58 (37-92)	52 (30-92)	47 (24-82)	56 (31-83)
Suivi médian (mois)	59 (0-194)	50 (7-123)	83 (6-172)	N/A	37 (6-199)
Évaluation ganglionnaire	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	82,00%
Fréquence N+	7,70%	7,5% (6% / 21%)	20,00%	7,50%	3,00%
Part de macrométastases	1,40%	0,7% (0,4% / 3%)	2,20%	1,40%	0
Part de micrométastases	6,30%	1,1% (0,4% / 6%)	8,90%	4,10%	0
Part de cellules isolées	0	5,7% (5% / 12%)	8,90%	2,00%	3,00%

ER : études rétrospectives

Tableau 5 : Présentation des études retenues pour la surimpression

Identifiant étude (1er auteur et année)	MEATTINI 2013 [13]	RAKOVITCH 2013 [14]	CUTULI 2016 [15]	MORAN 2017 [16]
Méthodologie	ER monocentrique	ER multicentrique (Ontario)	ER multicentrique	ER multicentrique
Période	1990-2007	1994-2003	1998-2007	1980-2010
Effectif	389	1893	819	4131
Suivi médian (années)	7,7	10	7,5	9
Fréquence surimpression	48,80%	29,60%	48,00%	64,40%
Doses médianes irradiation	50Gy +/- surimpression 10-20Gy	50Gy/25 ou 40-44/16 Surimpression médiane 12Gy	Médiane 50Gy (45-54Gy) Surimpression médiane 10Gy (photons ou électrons)	45-50,4/25-28 ou 39-44/13-16 Surimpression médiane 14Gy (10-16Gy)
Hormonothérapie	23,7% avec surimpression 18,1% sans surimpression	Non renseigné	22,5% sans rapport avec une surimpression ou non	18,4% sans surimpression 30,1 avec surimpression
Age	< 50 ans 22,1% avec ou sans surimpression	< 45 ans 12% sans surimpression 14% avec surimpression	Âge médian 56,4 ans 24,3% < 50ans ; 8,5% > 70 ans	<50 ans 32,3% avec surimpression < 50 ans 30,0% sans surimpression
Marges	Marges < 1-4 mm : 27,4% avec surimpression 9% sans surimpression	Marges positives 14% sans surimpression 17% avec surimpression	3,2% marges positives 1,3% marges incertaines	Marges positives < 2mm : 18,7% avec surimpression 12,9% sans surimpression
Récidives locales	HR multivarié = 0,17 [IC95% 0,04-0,7] p = 0,0014	HR multivarié = 0,82 [IC95% 0,59-1,15] p = 0,25	7,4% avec surimpression contre 6,3% sans surimpression P = 0,52	HR multivarié = 0,68 [IC95% 0,50-0,91] p = 0,01

ER : études rétrospectives