

SEPTEMBRE 2015

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

PRISE EN CHARGE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* **/Questions d'actualité**



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE
MAMMAIRE



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa. La Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), la Société française de pathologie (SFP), la Société française de psycho-oncologie (SFPO), la Société d'imagerie de la femme (SIFEM), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO) et la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ont également pris part à ce travail. Les associations de patientes, Europa Donna, Vivre comme avant et la Ligue nationale contre le cancer ont été consultées afin de faire part du point de vue des patientes.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Depuis 2003, la lutte contre le cancer en France est structurée autour de plans nationaux visant à mobiliser tous les acteurs autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches. Le Plan cancer 2003-2007 a dressé une première stratégie globale de lutte contre le cancer ; le deuxième (2009-2013) a introduit la notion de prise en charge personnalisée.

Le Plan cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades. Il comprend 17 objectifs regroupés autour de quatre grandes priorités de santé :



- Guérir plus de personnes malades
- Préserver la continuité et la qualité de vie
- Investir dans la prévention et la recherche
- Optimiser le pilotage et les organisations

Le Plan cancer s'inscrit dans la mise en œuvre de la Stratégie nationale de santé et de l'Agenda stratégique pour la recherche, le transfert et l'innovation « France-Europe 2020 ».

Ce guide répond à l'**Action 2.7** « Définir et diffuser auprès des professionnels de santé et du public les pratiques cliniques de référence ».

Pour en savoir plus et télécharger le Plan cancer : e-cancer.fr



L'Institut national du cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations.



Ce document doit être cité comme suit : © Prise en charge du carcinome canalaire *in situ* /Questions d'actualité, Recommandations et référentiels, INCa, septembre 2015

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

TABLE DES MATIÈRES

1.	Introduction.....	6
2.	Identification des besoins	6
3.	Objectifs et cibles.....	7
4.	Méthode.....	7
	4.1. Gradation des recommandations	8
	4.2. Niveaux de preuve	8
	4.3. Constitution du groupe de travail et dispositif de prévention des conflits d'intérêt.....	8
	4.4. Organisation en sous-groupes thématiques	9
	4.5. Relecture nationale.....	9
5.	Tableau de synthèse des recommandations	10
6.	Argumentaire.....	13
	Question 1. En cas de microcalcifications, la microbiopsie doit-elle toujours être considérée comme une alternative à la macrobiopsie ?.....	13
	■ Critères de recherche et de sélection des études	13
	■ Synthèse des données de la littérature	13
	■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	15
	■ Recommandations.....	15
	Question 2. Quelles sont les indications actuelles de l'IRM dans le bilan d'imagerie diagnostique ?	18
	■ Critères de recherche et de sélection des études	18
	■ Synthèse des données de la littérature	18
	■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	22
	■ Recommandations.....	22
	Question 3. La biopsie percutanée est-elle suffisante pour diagnostiquer un CCIS de bas grade ?	25
	■ Recommandations.....	25
	Question 4. Existe-t-il une sous-population de femmes pour laquelle un traitement local n'apparaît pas justifié au regard de son ratio bénéfices/risques ? Le cas échéant, quelles modalités de suivi de ces femmes seraient alors recommandées ?.....	26
	■ Critères de recherche et de sélection des études	26
	■ Synthèse des données de la littérature	26
	■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	27
	■ Recommandations.....	28
	Question 5. Quels facteurs pronostiques faut-il considérer pour choisir entre une chirurgie radicale ou conservatrice ?	29
	■ Critères de recherche et de sélection des études	29
	■ Synthèse des données de la littérature	30
	■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	32
	■ Recommandations.....	33
	Question 6. Quel est le bénéfice d'une biopsie du ganglion sentinelle en cas de CCIS pur ?	41
	■ Critères de recherche et de sélection des études	41
	■ Synthèse des données de la littérature	41
	■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	41
	■ Recommandations.....	42
	Question 7. Quelles modalités techniques de mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire immédiate choisir dans la prise en charge du CCIS ?	44
	■ Critères de recherche et de sélection des études	44
	■ Synthèse des données de la littérature	44
	■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	46
	■ Recommandations.....	47

Question 8. Après une chirurgie conservatrice du sein (CCS), existe-t-il des femmes pour lesquelles l'abstention d'une radiothérapie pourrait être discutée ?	50
■ Critères de recherche et de sélection des études	50
■ Synthèse des données de la littérature	50
■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	56
■ Recommandations.....	56
Question 9. Après chirurgie conservatrice du sein (CCS), quelles modalités d'irradiation retenir ?	61
■ Critères de recherche et de sélection des études	61
■ Synthèse des données de la littérature	61
■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	64
■ Recommandations.....	65
Question 10. Après une mastectomie, quelles indications et modalités d'irradiation retenir ?	68
■ Critères de recherche et de sélection des études	68
■ Synthèse des données de la littérature	68
■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	69
■ Recommandations.....	69
Question 11. Après le traitement local, existe-t-il une indication à l'hormonothérapie par tamoxifène ?	71
■ Critères de recherche et de sélection des études	71
■ Synthèse des données de la littérature	71
■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	74
■ Recommandations.....	75
Question 12. Après traitement conservateur d'un CCIS, quelle est la prise en charge des récives ?	77
■ Critères de recherche et de sélection des études	77
■ Synthèse des données de la littérature	77
■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve	78
■ Recommandations.....	78
7. Remerciements.....	79
8. Groupe de travail et coordination	79
9. Liste des relecteurs	81
10. Principaux résultats de la relecture nationale	84
11. Références bibliographiques	85
12. Annexes	90
Tableau récapitulatif des recommandations émises par des agences nationales ou internationales et par des sociétés savantes pour les questions abordées dans le présent document (publiées entre 2009 et 2014).....	90
Nomogrammes	94
Équations bibliographiques utilisées	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition des questions par sous-groupes thématiques	9
Tableau 2. Description méthodologique des 15 études retenues pour la question 1	16
Tableau 3. Taux de sous-diagnostic selon le type de biopsie observé dans les 14 études retenues et publiées entre 2009 et 2014	17
Tableau 4. Description méthodologique des 11 études retenues pour la question 2	23
Tableau 5. Impact de l'IRM sur le taux de reprises chirurgicales et de mastectomies, dans les 8 études retenues et publiées entre 2010 et 2013	24
Tableau 6. Description méthodologique des 12 études pronostiques retenues pour la question 5	34
Tableau 7. Valeur pronostique de l'âge sur le risque de récurrence locale	36
Tableau 8. Valeur pronostique du statut des berges /taille des marges d'exérèse sur le risque de récurrence locale	37
Tableau 9. Valeur pronostique du grade nucléaire sur le risque de récurrence locale.....	38
Tableau 10. Valeur pronostique de la taille tumorale sur le risque de récurrence locale.....	39
Tableau 11. Valeur pronostique de la multifocalité sur le risque de récurrence locale.....	39
Tableau 12. Valeur pronostique de HER2 et des récepteurs hormonaux sur le risque de récurrence locale.....	40
Tableau 13. Taux d'envahissement du ganglion sentinelle dans les 15 études retenues	43
Tableau 14. Sécurité oncologique de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et résection de la PAM.....	48
Tableau 15. Sécurité oncologique de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM	49
Tableau 16. Description des 5 essais randomisés évaluant le bénéfice de l'irradiation après CCS.....	57
Tableau 17. Effet de la radiothérapie sur la récurrence locale, après CCS – données agrégées.....	58
Tableau 18. Effet de la radiothérapie à long terme, après CCS - données de 3 essais individuels.....	58
Tableau 19. Analyses de sous-groupes évaluant l'effet de la radiothérapie après CCS – données des méta-analyses	59
Tableau 20. Description et résultats des études non randomisées évaluant le bénéfice de l'irradiation sur la rechute locale après CCS	60
Tableau 21. Études rétrospectives évaluant l'irradiation partielle mammaire après CCS	62
Tableau 22. Évaluation du bénéfice d'un complément de dose d'irradiation.....	66
Tableau 23. Bénéfice d'un complément de dose d'irradiation et d'un schéma hypofractionné	67
Tableau 24. Études rétrospectives suivant des patientes traitées par mastectomie.....	70
Tableau 25. Description des 2 essais randomisés évaluant le bénéfice d'une hormonothérapie par tamoxifène	72
Tableau 26. Évaluation du bénéfice d'un traitement par tamoxifène, après chirurgie conservatrice du sein.....	76
Tableau 27. Taux de rechutes après prise en charge des CCIS.....	77

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES CANALAIRES *IN SITU*

1. Introduction

Les carcinomes canaux *in situ* (CCIS) représentent 85 % à 90 % des cancers du sein *in situ* et sont définis comme une prolifération de cellules malignes dans le réseau galactophorique, sans franchissement de la membrane basale.

Dans 90 % des cas, les carcinomes canaux *in situ* sont diagnostiqués lors de la découverte d'une anomalie radiologique, dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel). Les résultats pour 2010 du programme national de dépistage organisé du cancer du sein montrent que les CCIS représentent 15,2 % de l'ensemble des cancers du sein dépistés (pour 15,4 % en 2006 et 14,5 % en 2004)¹.

Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive des CCIS peut atteindre 15 % selon le traitement². Se pose donc la question d'une prise en charge adaptée, dont les objectifs sont d'éviter une récurrence et/ou une évolution vers une forme invasive mais aussi un surtraitement potentiel des patientes.

L'Institut National du Cancer (INCa) et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) ont élaboré en 2009 des recommandations nationales abordant l'ensemble de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces cancers du sein. Depuis cette date, de nouvelles publications ont fait émerger des interrogations en termes de bonnes pratiques et sur les possibilités de désescalade thérapeutique dans la prise en charge du CCIS (abstention de radiothérapie en cas de tumeur à faible risque de récurrence locale notamment, voire surveillance seule). Compte tenu du questionnement actuel sur le surdiagnostic (ou la détection de lésions cancéreuses mais qui n'auraient pas évolué vers un cancer infiltrant du vivant de la personne) et son corollaire le surtraitement, l'INCa a souhaité actualiser ces recommandations afin de mettre à disposition des professionnels des informations sur les bonnes pratiques correspondant à l'état le plus récent des connaissances scientifiques et d'étudier notamment les possibilités de désescalade thérapeutique.

2. Identification des besoins

L'INCa a organisé en septembre 2013 une réunion de consultation des sociétés savantes concernées par cette thématique. Cette consultation avait pour objectifs de définir le périmètre de la mise à jour des recommandations publiées en 2009 et d'identifier les questions cliniques à traiter au regard des nouvelles connaissances, de leur impact attendu sur les pratiques actuelles et les éventuels risques de perte de chance pour les patientes.

Les sociétés savantes consultées étaient :

- la **Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM)** représentée par Bruno Cutuli (radiothérapeute, Reims), Sylvia Giard (chirurgien, Lille), Pierre Kerbrat (oncologue médical, Rennes), Brigitte Séradour (radiologue, Marseille) et Anne Vincent-Salomon (anatomopathologiste, Paris) ;
- la **Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)** représentée par Alain Fourquet (radiothérapeute, Paris) et Alice Mège (radiothérapeute, Avignon) ;
- la **Société d'imagerie de la femme (SIFEM)** représentée par Martine Boissier-Lacroix (radiologue, Bordeaux).

1 Programme du dépistage du cancer du sein en France : résultats 2010 (<http://www.invs.sante.fr/fr../Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Programme-de-depistage-du-cancer-du-sein-en-France-resultats-2010-evolutions-depuis-2006>).

2 Wapnir 2011, JNCI Vol 103, Issue 6, p478-488.

Un travail préparatoire à cette consultation avait été mené afin d'identifier les questions cliniques pour lesquelles les pratiques semblaient hétérogènes sur le territoire national et/ou les connaissances avaient évolué depuis 2009. Il a été mené selon 4 axes :

- une enquête électronique visant à recueillir les besoins des professionnels de terrain, invités à faire des propositions de questions cliniques nécessitant une mise à jour. Cette enquête a été adressée aux membres du groupe de travail et aux relecteurs ayant participé à l'élaboration des recommandations de 2009 ;
- une comparaison des différents référentiels régionaux sur le cancer du sein *in situ* disponibles (effectuée en mars 2013) ;
- une recherche des publications parues depuis 2009 sur la base de données Medline®;
- une analyse des données du programme de médicalisation des systèmes d'information sur les pratiques médicales de prise en charge du cancer du sein *in situ* (assurée par le département « Observation, Veille et Évaluation » de l'INCa).

Les résultats de ce travail ont été partagés et discutés avec les représentants des sociétés savantes afin d'établir la liste des questions à traiter dans le cadre de l'actualisation des recommandations (plutôt que l'ensemble de la prise en charge des CCIS et celle des carcinomes lobulaires *in situ*). Douze questions d'actualité portant sur la prise en charge des CCIS uniquement ont été retenues pour la production de recommandations en 2015. Les aspects traités en 2009 non concernés par ces questions d'actualité n'ont pas été revus par le groupe de travail et ne font pas l'objet d'une nouvelle publication. Les recommandations de 2009 sont toujours disponibles sur le site de l'INCa³.

3. Objectifs et cibles

À travers ce travail, l'INCa a souhaité réaliser un état des lieux des connaissances sur les modalités de prise en charge du carcinome canalaire *in situ* (CCIS) et élaborer des recommandations nationales de bonne pratique. Ce travail devrait permettre d'harmoniser les pratiques, perçues comme hétérogènes pour certaines et pouvant entraîner un risque de perte de chance pour les patientes. Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. chapitre 8 Groupe de travail et coordination) et sont destinées aux médecins impliqués dans la prise en charge des patientes atteintes de CCIS (notamment anatomopathologistes, chirurgiens, gynécologues, radiologues, radiothérapeutes). **Elles contribuent à l'élaboration d'une stratégie de prise en charge discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il est rappelé que les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente.**

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence⁴.

4. Méthode

La méthode d'élaboration des recommandations a reposé :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Compte tenu du faible niveau de preuve pour la plupart des questions, les recommandations proposées ci-dessous reposent principalement sur l'avis des experts du groupe de travail.

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique

³ <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

⁴ Le Registre des Essais Cliniques en Cancérologie de l'INCa est consultable à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques>

conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. Au final, la stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir 116 articles pour lesquels une analyse critique et une extraction des données ont été réalisées. Des publications antérieures à 2009 restent cependant pertinentes pour argumenter certaines des recommandations établies dans ce document. Le lecteur est invité à se reporter à la publication intégrale des recommandations de 2009 pour un complément bibliographique⁵.

Des réunions de sous-groupes (cf. 4.4. Organisation en sous-groupes thématiques) se sont déroulées les 19 mai, 2 juin, 20 juin et le 11 juillet 2014. Le groupe de travail s'est réuni à deux reprises, le 19 décembre 2014 et le 23 mars 2015.

Une réunion de consultation des représentantes de patientes s'est déroulée le 27 novembre 2014.

La recherche bibliographique, l'analyse méthodologique et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'INCa, avec l'appui du groupe de travail. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire sous la coordination de l'INCa (cf. Chapitre 8 Groupe de travail et coordination).

4.1. Gradation des recommandations

Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations sont proposés :

- Par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- Si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis d'experts mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée.

4.2. Niveaux de preuve

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles, ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats. Il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

- **Niveau A** : il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé ;
- **Niveau B** : il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation ;
- **Niveau C** : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
- **Niveau D** : il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

4.3. Constitution du groupe de travail et dispositif de prévention des conflits d'intérêt

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par la prise en charge des patientes atteintes de CCIS (cf. Chapitre 8 Groupe de travail et coordination).

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'INCa à partir des propositions des sociétés savantes sollicitées (SFSPM, SFRO, SIFEM, SFP, SFCO, SFPO) ou suite à un appel à experts publié sur le

⁵ <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

site internet de l'INCa, après analyse de leur déclaration d'intérêts selon la grille de dépistage prévue par le dispositif de prévention des conflits d'intérêt de l'INCa⁶. La composition du groupe de travail et les déclarations publiques d'intérêts de tous ses membres sont disponibles sur le site internet de l'INCa⁷.

4.4. Organisation en sous-groupes thématiques

Les questions cliniques ont été classées en sous-groupes thématiques afin de répartir le travail de préparation des argumentaires entre les membres du groupe de travail (sélection bibliographique, lecture critique des articles, participation à la rédaction) (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Répartition des questions par sous-groupes thématiques

SOUS-GROUPES	QUESTIONS CLINIQUES
1. DIAGNOSTIC	Question 1. En cas de microcalcifications, la microbiopsie doit-elle toujours être considérée comme une alternative à la macrobiopsie ? Question 2. Quelles sont les indications actuelles de l'IRM dans le bilan d'imagerie diagnostique ? Question 3. La biopsie est-elle suffisante pour diagnostiquer un CCIS de bas grade ? Question 4. Existe-t-il une sous-population de femmes pour laquelle un traitement local n'apparaît pas justifié au regard de son ratio bénéfices/risques ? Le cas échéant, quelles modalités de suivi de ces femmes seraient alors recommandées ?
2. CHIRURGIE	Question 5. Quels facteurs pronostiques faut-il considérer pour choisir entre une chirurgie radicale ou conservatrice ? Question 6. Quel est le bénéfice attendu d'une biopsie du ganglion sentinelle ? Question 7. Quelles modalités techniques de mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire immédiate choisir dans la prise en charge du CCIS ? Question 12. Après traitement conservateur d'un CCIS, quelle est la prise en charge des récidives ?
3. RADIOTHÉRAPIE ET HORMONOTHÉRAPIE	Question 8. Après une chirurgie conservatrice du sein, existe-t-il des femmes pour lesquelles l'abstention d'une radiothérapie pourrait être discutée ? Question 9. Après une chirurgie conservatrice du sein, quelles modalités d'irradiation retenir ? Question 10. Après une mastectomie, quelles indications et modalités d'irradiation retenir ? Question 11. Après le traitement local, existe-t-il une indication à l'hormonothérapie par tamoxifène ?

4.5. Relecture nationale

La sollicitation des sociétés savantes et de l'ensemble des réseaux régionaux de cancérologie a permis de constituer un large panel de 113 professionnels indépendants du groupe de travail, représentatifs des spécialités médicales impliquées dans la prise en charge des patientes atteintes de CCIS et des modes d'exercice sur l'ensemble du territoire national. De plus, les associations « Europa Donna » et « Vivre comme avant » ont identifié quatre représentantes de patientes.

Le document leur a été adressé pour relecture du 9 février au 9 mars 2015. Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document et de chaque question traitée au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont revu les commentaires colligés afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion. Les 113 relecteurs sont présentés dans le chapitre IX.

⁶ <http://www.e-cancer.fr/deontologie-et-declarations-publiques-dinterets>

⁷ http://www.e-cancer.fr/deontologie-et-declarations-publiques-dinterets/declarations-publiques-dinterets/groupe-de-travail-l-recommandations-r/cat_view/2233-e-cancer-espace-inca/2159-e-cancer-espace-inca--deontologie-et-procedures-dexpertises/3243-groupe-de-travail-l-recommandations-r/3805-groupe-de-travail-qcancer-du-sein-in-situq

5. Tableau de synthèse des recommandations

Compte tenu du faible niveau de preuve pour la plupart des questions, les recommandations proposées ci-dessous reposent principalement sur l'avis des experts du groupe de travail.

QUESTIONS CLINIQUES	RECOMMANDATIONS PROPOSÉES
Q1. En cas de microcalcifications, la microbiopsie doit-elle toujours être considérée comme une alternative à la macrobiopsie ?	En cas de microcalcifications BIRADS 4-5 isolées à la mammographie : - une macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide est recommandée ; - en cas d'exérèse radiologiquement complète, un clip repère sera posé dans chaque site biopsié ; - en cas de microcalcifications étendues ou de foyers multiples avec indication potentielle de mastectomie totale, il est recommandé de prélever 2 sites distincts ; - il est recommandé de réaliser une échographie mammaire à la recherche de critères échographiques BIRADS 4-5, surtout si la taille du foyer de microcalcifications est > 20 mm ou en cas de seins denses (densité C ou D selon la classification BIRADS⁸). En cas de microcalcifications BIRADS 4-5 à la mammographie et présence de cibles échographiques BIRADS 4-5 : - une microbiopsie échoguidée est recommandée à la recherche d'une composante invasive. Si le résultat de la microbiopsie est bénin (à l'exclusion des lésions atypiques), une macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide, sur le signal calcique, est recommandée. <u>Pour les autres types d'images mammographiques (masses, distorsion architecturale, asymétrie de densité), une échographie mammaire est recommandée. Le type de biopsie et le mode de guidage seront adaptés en fonction du type de résultats échographiques.</u>
Q2. Quelles sont les indications actuelles de l'IRM dans le bilan d'imagerie diagnostique ?	L'IRM n'est pas recommandée dans le bilan pré thérapeutique d'un CCIS sauf : - chez les femmes à haut risque de cancer du sein (selon les recommandations HAS 20149), si l'IRM n'a pas été faite dans le bilan diagnostique¹⁰, - en cas de maladie de Paget et de bilan radiologique conventionnel (mammographie et échographie mammaire) normal, L'IRM peut être discutée en cas de discordance radioclinique¹¹.
QUESTIONS CLINIQUES	RECOMMANDATIONS PROPOSÉES
Q 3. La biopsie est-elle suffisante pour diagnostiquer un CCIS de bas grade ?	Sur une pièce de macrobiopsie, le diagnostic de CCIS de bas grade peut être suspecté si la taille du foyer dépasse 2 mm. Le diagnostic de CCIS de bas grade sur macrobiopsie doit toujours être confirmé sur la pièce opératoire. En cas de discordance entre une hyperplasie canalaire atypique et un CCIS de bas grade, une confrontation et une synthèse des données de la macrobiopsie et de la pièce opératoire sont recommandées avant toute décision de traitement de type mastectomie totale ou radiothérapie¹².
Q 4. Existe-t-il une sous-population de femmes pour laquelle la chirurgie n'apparaît pas justifiée au regard de son ratio bénéfices/risques ? Le cas échéant, quelles modalités de suivi de ces femmes seraient alors recommandées ?	Il n'est pas recommandé aujourd'hui de proposer une surveillance active comme alternative au traitement local, en dehors d'essais cliniques.

⁸ Version 2013 de la classification Breast Imaging Reporting And Data System de l'American College of radiology

⁹ Rapport HAS 2014 « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage » ;

¹⁰ Recommandations INCa 2009 sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 – en cours d'actualisation

¹¹ Rapport HAS 2011: « Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique » -

¹² Il est à noter que plusieurs équipes françaises utilisent plutôt le seuil de 3 mm.

Q 5. Quels facteurs pronostiques faut-il considérer pour choisir entre une chirurgie radicale ou conservatrice ?	Sur la base des données de la littérature et de l'avis du groupe de travail, il est recommandé de considérer plusieurs facteurs pour proposer une mastectomie. Le type de chirurgie repose sur : - la faisabilité chirurgicale d'un traitement conservateur du sein : étendue et nombre de lésions avec nécessité d'obtention de berges saines (≥ 2 mm) et d'un résultat esthétique satisfaisant ; - le choix de la patiente si un traitement conservateur est possible. L'âge jeune de la patiente ne constitue pas en soi une indication de mastectomie.
Q 6. Quel est le bénéfice attendu d'une biopsie du ganglion sentinelle ?	En cas de CCIS pur, compte tenu du très faible taux d'envahissement ganglionnaire et de la morbidité de la technique du ganglion sentinelle, la recherche du ganglion sentinelle (GS) n'est recommandée qu'en cas de risque important de sous-estimation de lésions invasives, c'est-à-dire en cas de : - amas étendu de microcalcifications nécessitant un geste d'exérèse large (mastectomie totale d'emblée ou geste d'oncoplastie complexe). Dans ces cas, le prélèvement secondaire du GS sera impossible en cas de mastectomie ou rendu difficile en cas d'oncoplastie ; - masse palpable ou masse radiologique ou une image de distorsion architecturale BIRADS 4-5. Un haut grade nucléaire ne constitue pas à lui seul une indication à rechercher l'atteinte de GS. En cas d'échec de détection du GS, on ne proposera pas de curage axillaire.
Q 7. Quelles modalités techniques de mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire immédiate choisir dans la prise en charge du CCIS ?	La mastectomie totale avec ablation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) et de l'étui cutané est la technique de référence. Une reconstruction immédiate doit être systématiquement proposée. Dans ce cas, une mastectomie avec conservation de l'étui cutané et résection de la PAM, malgré l'absence d'études la comparant au traitement de référence, peut être proposée, en raison du bénéfice sur la qualité de vie. La mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM est une technique chirurgicale qui doit être encore évaluée.
Q 8. Après une chirurgie conservatrice du sein, existe-t-il des femmes pour lesquelles l'abstention d'une radiothérapie pourrait être discutée ?	En cas de CCIS confirmé, la radiothérapie est recommandée après traitement chirurgical conservateur (avec marges d'exérèse ≥ 2 mm).
Q 9. Après une chirurgie conservatrice du sein, quelles modalités d'irradiation retenir ?	Irradiation Partielle Mammaire : L'irradiation partielle mammaire n'est pas recommandée. Surimpression : Dans l'attente des résultats des essais thérapeutiques en cours et en l'absence d'accord au sein du groupe de travail, il n'est pas formulé de recommandations. La surimpression ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant. Hypofractionnement : Le schéma standard d'irradiation est de 50 Gy/25 fr sur l'ensemble du sein mais chez les patientes atteintes de CCIS à faible risque de récurrence (cf. question 5), les schémas hypofractionnés, tels qu'utilisés dans les essais validés pour les cancers infiltrants, peuvent être discutés.
Q 10. Après une mastectomie, quelles indications et modalités d'irradiation retenir ?	Il n'est pas recommandé de réaliser une irradiation complémentaire de la paroi thoracique après mastectomie totale pour CCIS pur.
Q 11. Après le traitement local, existe-t-il une indication à l'hormonothérapie par tamoxifène ?	Il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander une hormonothérapie par tamoxifène après chirurgie conservatrice ou mastectomie.

Q 12. Après traitement conservateur d'un CCIS, quelle est la prise en charge des récidives ?	Le traitement de référence en cas de récidive (<i>in situ</i> ou infiltrante) est la mastectomie totale. Une reconstruction mammaire immédiate peut être proposée. Un deuxième traitement conservateur ne peut se discuter que dans le cadre d'études cliniques.
--	--

6. Argumentaire

Question 1. En cas de microcalcifications, la microbiopsie doit-elle toujours être considérée comme une alternative à la macrobiopsie ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013
- Population : patientes atteintes de CCIS (effectif ≥ 100)
- Intervention : macrobiopsie (gauge 8-11)
- Comparaison : microbiopsie (gauge 14)
- Critères de jugement :
 - Taux de sous-diagnostic de cancer infiltrant
 - Facteurs prédictifs du caractère invasif de la tumeur
- Types d'études : méta-analyses, études rétrospectives

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir 14 études pour lesquelles une extraction des données et une analyse critique ont été réalisées. Les études rapportant un taux de sous-diagnostic sans préciser le type de biopsie utilisé n'ont pas été retenues.

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 1

Critère de jugement	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
SOUS-DIAGNOSTIC	14	[ARAZIKLEINMAN2012] [BRENNAN2011] [DIEPSTRATEN2013] [DOYLE2009] [HOGUE2014] [KIM2012][KURNIAWAN2010] [MIYAKE2011] [POLOM2009] [PARK2013] [SCHULZ2013][SUH2012][TRENTIN2012] [WIRATKAPUN2011]
Facteurs prédictifs d'invasivité	10	[BRENNAN2011][DIEPSTRATEN2013][HOGUE2014] [KIM2012] [KURNIAWAN2010] [MIYAKE2011] [PARK2013] [SCHULZ2013] [TRENTIN2012] [WIRATKAPUN2011]

■ Synthèse des données de la littérature

TAUX DE SOUS-DIAGNOSTIC DE CANCER INFILTRANT

Les cas de sous-diagnostic (encore appelé discordance ou sous-estimation) étudiés ici se définissaient comme la découverte d'un cancer invasif ou avec micro-invasion sur l'histologie finale de la pièce d'exérèse, chez des patientes initialement diagnostiquées avec un CCIS « pur » à la biopsie diagnostique. Une méta-analyse de Brennan *et al.*, fondée sur 52 études principalement rétrospectives, a estimé le taux de sous-diagnostic chez 7350 patientes, soit asymptomatiques et identifiées lors d'un examen de dépistage, soit symptomatiques au moment de l'examen. Le taux de sous-diagnostic global calculé sur données publiées atteignait 25,9 % [IC 95 % 22,5-29,5] [BRENNAN2011] (cf. Tableau 3). Dans 5 autres études, publiées postérieurement à la méta-analyse, le taux de sous-diagnostic global variait de 29,1 % [HOGUE2014] à 42,6 % [PARK2013].

Certaines études distinguaient les cas de sous-diagnostic de carcinome infiltrant et de carcinome micro-infiltrant :

- en cas de carcinome infiltrant : le taux variait de 16,1 % [SCHULZ2013] à 24% [WIRATKAPUN2011]
- en cas de carcinome micro-infiltrant : le taux variait de 2 % [SCHULZ2013] à 22,6 % [KIM2012].

Ces taux proviennent d'études hétérogènes, constituées de populations différentes. Il est à noter, par exemple dans l'étude de Kim *et al.*, que 41,7 % des patientes avaient une masse palpable et dans seulement 37,4 % des cas des microcalcifications étaient observées. Cette population n'était donc pas représentative de la population habituellement diagnostiquée avec un CCIS (90 % de microcalcifications) [KIM2012]. De plus toutes les biopsies ont été réalisées sous guidage échographique, comme la plupart des biopsies de l'étude de Park *et al.*, ce qui ne correspond pas à la pratique courante en France [PARK2013].

Certaines études seulement ont estimé les taux de sous-diagnostic selon le type de biopsie et ont montré qu'il était plus élevé en cas de micro-biopsie (cf. Tableau 3):

- microbiopsie (14G): le taux estimé dans la méta-analyse de Brennan *et al.* était de 30,3 % [IC95 % 26,1-34,9] [BRENNAN2011] et variait de 20,4 % [KURNIAWAN2010] à 51,2 % [KIM2012] dans des études postérieures. Une seule étude rapportait le taux de sous-diagnostic en fonction du mode de guidage, pour les CCIS : 40,7 % en cas de guidage sous échographie (ce taux était de 40 % en cas de CCIS avec « invasion possible ») et 24,3 % en cas de guidage stéréotaxique (ce taux était de 50 % en cas de CCIS avec « invasion possible ») [ARAZIKLEINMAN2012].
- macrobiopsie (8 à 11G) : le taux estimé dans la méta-analyse était de 18,9 % [IC95 % 14,9-23,6] [BRENNAN2011] et variait de 9 % [KURNIAWAN2010] à 31 % [ARAZIKLEINMAN2012] dans des études postérieures.

Il est à noter qu'il n'a pas toujours été possible de distinguer les taux de sous-diagnostic des prélèvements selon le type de biopsie, le type d'image radiologique, la présence de signes cliniques ou non, ni selon la modalité de guidage (échographique ou mammographique).

NOMBRE DE PRÉLÈVEMENTS PER-CUTANÉS

Le nombre de prélèvements n'a pas été rapporté de manière homogène (selon le mode de biopsie, le diagnostic final ou selon le mode de guidage) et ce facteur n'a pas été étudié dans la méta-analyse. Ce nombre variait de 4 à 14,7 dans les études retenues (cf. Tableau 3).

Les dernières recommandations apportant des informations sont celles de l'EUSOBI 2007¹³ et il était recommandé de réaliser 12 prélèvements pour une macrobiopsie (11G).

FACTEURS PRÉDICTIFS D'INVASIVITÉ SUR LES PRÉLÈVEMENTS PERCUTANÉS

Onze études dont une méta-analyse ont identifié les facteurs prédictifs d'invasivité suivants pouvant éventuellement orienter vers une biopsie du ganglion sentinelle :

- la présence d'une masse palpable (6 études) ;
- la taille de la lésion tumorale, mesurée par mammographie, échographie ou IRM (≥ 20 mm - 2 études, > 20 mm - 2 études, variable continue -1 étude) ;
- l'utilisation de la microbiopsie (*versus* la macrobiopsie) (3 études) ;
- la présence d'une image de type « masse/densité/distorsion architecturale » à la mammographie ou à l'échographie (3 études) ;
- le type histologique de la lésion (lésions de haut grade (2 études) et comédo-nécrose (2 études) ;
- la présence de micro-invasion (ou suspicion de micro-invasion) (2 études) ;

¹³ European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures, Eur Radiol 2007, 17 :581-588

- le mode de guidage des prélèvements, la présence de maladie résiduelle après biopsie assistée par le vide, la structure intracanalair solide/cribriforme/papillaire (en comparaison au type « low papillary/flat »), la cancérisation lobulaire, le nombre de biopsies, la présence de calcifications > 20 mm (et présence de microcalcifications à l'échographie) et le temps écoulé depuis le dernier dépistage de 3 ans ou plus ont chacun été retrouvés dans une seule étude.

Il est à noter que le haut grade n'est pas retenu comme une indication à la biopsie du ganglion sentinelle (voir question 6).

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Le taux de sous-diagnostic variait de 20,4 % à 51,2 % en cas de prélèvement avec la microbiopsie et de 9 % à 31 % en cas de prélèvement avec la macrobiopsie (niveau de preuve C). Par ailleurs, les principaux facteurs prédictifs de l'invasivité identifiés étaient la présence de lésion palpable, la taille lésionnelle (> ou ≥ 20 mm) et l'usage de la microbiopsie (niveau de preuve C). Le nombre de prélèvements était renseigné de manière hétérogène dans les études retenues.

Commentaires cliniques et méthodologiques

Ces conclusions doivent être considérées avec précaution compte tenu de l'hétérogénéité des études et de leur faible qualité méthodologique. Les résultats reposent sur des séries de cas et une méta-analyse d'études principalement rétrospectives. Les analyses de facteurs d'invasivité de la méta-analyse étaient univariées et sont donc à considérer avec précaution (biais de confusion possible). Il est à noter que plusieurs types d'images mammographiques étaient retrouvés dans les études et que les indications de la macrobiopsie n'étaient pas systématiquement décrites dans les études analysées. Le taux de sous-diagnostic selon le type de biopsie n'était pas spécifique aux microcalcifications. Aucune analyse croisée selon le type d'image radiologique, le type de biopsie et le type de guidage n'était disponible, ce qui limite la portée des résultats décrits ici. De plus, les pratiques décrites dans certaines études (prélèvement de masse sous échographie) et les populations chez lesquelles ces taux ont été estimés n'étaient pas représentatives des populations de CCIS habituellement diagnostiquées en France (où l'on retrouve 90 % de microcalcifications). La présence de masse palpable et de masse mammographique était particulièrement observée dans les études retenues.

■ Recommandations

En cas de microcalcifications BIRADS 4-5 isolées à la mammographie :

- une macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide est recommandée ;
- en cas d'exérèse radiologiquement complète, un clip repère sera posé dans chaque site biopsié ;
- en cas de microcalcifications étendues ou de foyers multiples avec indication potentielle de mastectomie totale, il est recommandé de prélever 2 sites distincts ;
- il est recommandé de réaliser une échographie mammaire à la recherche de critères échographiques BIRADS 4-5, surtout si la taille du foyer de microcalcifications est > 20 mm ou en cas de seins denses (densité C ou D selon la classification BIRADS¹⁴).

En cas de microcalcifications BIRADS 4-5 à la mammographie et présence de cibles échographiques BIRADS 4-5 :

- une microbiopsie échoguidée est recommandée à la recherche d'une composante invasive. Si le résultat de la microbiopsie est bénin (à l'exclusion des lésions atypiques), une macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide, sur le signal calcique, est recommandée.

Pour les autres types d'images mammographiques (masses, distorsion architecturale, asymétrie de densité), une échographie mammaire est recommandée. Le type de biopsie et le mode de guidage seront adaptés en fonction du type de résultats échographiques.

¹⁴ Version 2013 de la classification Breast Imaging Reporting And Data System de l'American College of radiology

Tableau 2. Description méthodologique des 15 études retenues pour la question 1

Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Type d'étude (MA : méta-analyse SC : série de cas)	Période	Effectif	Modalités d'inclusion des patientes dans l'étude	Images radiologiques NA : Non Applicable NR : Non Renseigné
BRENNAN2011	MA de 52 études observationnelles	1997-2000	7350 lésions	NA	NA
ARAZIKLEINMAN2012	SC	2003-2007	109 (117 lésions)	Sélection des dossiers médicaux de CCIS et CCIS avec invasion possible diagnostiqués à la microbiopsie avec analyse anatomopathologique et chirurgie réalisée dans le centre	68 % (80/117) calcifications 17 % (20/117) masse 15 % (17/117) masse et calcifications
DIEPSTRATEN2013	Étude ad hoc basée sur 2 études prospectives	2000-2003	348	sous population de CCIS, diagnostiquées par biopsie de 2 études prospectives non spécifique du CCIS	94 % (328/348) microcalcifications 19 % (66/348) masses ou density
DOYLE2009	SC	2000-2005	122 CCIS pur 23 CCIS microinvasifs	Sélection des dossiers médicaux de 2 hôpitaux, patientes atteintes de CCIS diagnostiqués à la biopsie et avec BGS réalisée	67,4 % (91/135) calcifications 28,9 % (39/135) masses 3,7 % (5/135) distortion/asymétrie
HOGUE2014	SC	1997-2010	604	Sélection des dossiers médicaux de CCIS purs diagnostiqués par biopsie exclusion des micro-infiltrations	88,5 % microcalcifications
KIM2012	SC	2000-2011	506	Sélection des dossiers médicaux consécutifs de CCIS diagnostiqués par CNB + excision chirurgicale	44,3 % (224/506) masses 37,4 % (189/506) microcalcifications 17,8 % (90/506) visible seulement à l'échographie
KURNIAWAN2010	SC	1994-2006	375 CCIS pur 15 CCIS microinvasifs	Sélection des dossiers médicaux de CCIS ou CCIS mic diagnostiqués par biopsie avec biopsie du ganglion sentinelle	NR – population issue du programme de dépistage
MIYAKE2011	SC	1999-2008	103	Sélection des dossiers médicaux de CCIS diagnostiqués par CNB et ayant eu une biopsie du ganglion sentinelle dans le centre	67 % (69/103) microcalcifications
OSAKO2014	SC	2009-2011	336	Analyse des cas de CCIS, ayant un test OSNA dans le centre	23,8 % (80/336) calcifications, ≤ 20 mm 25,3 % (85/336) calcifications, > 20 mm 35,4 % (119/336) mass, FAD ou distorsion
PARK2013	SC	2000-2008	340	Sélection des dossiers médicaux de CCIS diagnostiqués et traités par chirurgie dans le centre	62,8 % (189/301) calcifications 45,5 % (137/301) masses/asymétrie ou distorsion
POLOM2009	SC	2000-2005	241	Sélection des dossiers médicaux des cas de CCIS diagnostiqués par biopsie	NR
SCHULZ2013	SC	2006-2010	205	Sélection des dossiers médicaux consécutifs de CCIS diagnostiqués par biopsie et traités par chirurgie dans le centre	96,6 % (198/205) calcifications
SUH2012	SC	2003-2008	188 (194 lésions CCIS)	Sélection des dossiers médicaux consécutifs de CCIS diagnostiqués par biopsie échoguidée et traités par chirurgie dans le centre	35,5 % (65/183) masse 50 % (92/183) microcalcifications
TRENTIN2012	SC	1999-2009	733	Sélection des dossiers médicaux de CCIS diagnostiqués par macrobiopsie et traités par chirurgie dans le centre	95,8 % microcalcifications 1,2 % distorsion + microcalcifications 1,9 % nodules + microcalcifications
WIRATKAPUM2011	SC	2002-2009	128	Sélection des dossiers médicaux de patientes diagnostiquées avec un CCIS par biopsie ; exclusion des cas de micro-invasions	52 % (67/128) calcifications 30 % (38/128) masses et calcifications 8 % (11/128) masses

Tableau 3. Taux de sous-diagnostic selon le type de biopsie observé dans les 14 études retenues et publiées entre 2009 et 2014

Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Effectif	Type de biopsie	Nombre moyen de prélèvements	Mode de guidage	Sous-diagnostic ¹ global	Sous-diagnostic ¹ pour la microbiopsie (14G)	Sous-diagnostic ¹ pour la macrobiopsie (8/11 G)
BRENNAN2011 (méta-analyse)	7350	48 % (2285/4764) macrob. 52 % (2479/4764) microb.	non rapporté de manière homogène	variable selon les études	25,9 % [IC95 % 22,5 – 29,5%] Hétérogénéité I ² =94%	30,3% [IC95 % 26,1-34,9]	18,9% [IC95 % 14,9-23,6]
SUH2012	188 (194 lésions)	29,8% (56/188) macrob. 70,2% (132/188) microb.	5 pour la microb. 13 si 8 G et 12 si 11G	écho.	NR	50 % (6/12) ; 48 % (24/50) si microcalcifications	16,2 % (6/37) ; 14,3 % (6/42) si microcalcifications :
KIM2012	506	41,3 % (209/506) macrob. 58,7 % (297/506) microb.	10,3 ± 6,6 si CCIS avéré 8,9 ± 6, 2 si sous diagnostic	écho.	inf. : 20,2% (102/506) microinf. : 22,6 % (114/506)	51,2% (152/297)	30,6 % (64/209)
PARK2013	340	23,5 % (80/340) macrob. 76,5 % (260/340) microb.	4 à 6 pour la microb. NP pour la macrob.	macrob. stéréot. ou écho. microb. écho.	42,6 % (145/340)	50% (130/260)	19% (15/80)
WIRATKAPUM2011	128	30 % (38/128) macrob. 70 % (90/128) microb.	7 ± 3 si sous diagnostic 9 ± 4 si CCIS avéré	macrob. stéréot. microb. écho.	inf. : 24% (31/128) microinf. : 17 % (22/128)	NR	NR
MIYAKE2011	103	73,8 % (76/103) macrob. 26,2 % (27/103) microb.	8 pour guidage stéréo. 3 pour guidage écho.	macrob. stéréot. microb.écho.	23 % (6/26) si guidage stéréo. 40 % (31/77) si guidage écho.	NR	23,1 % (6/26)
KURNIAWAN2010	390 375 CCIS pur 15 CCIS mic	62 % (221/355) microb. 38 % (134/355) macrob.	NR	macrob. stéréot. microb. stéréot. ou écho.	inf. : 17,3% (65/375) inf. 4,3% (16/375) microinf. Microinf :73,3% (11/15) inf.	20,4 % (45/221)	20,1% (27/134)
POLOM2009	241	100 % macrob.	12	mammotome	NA	NA	13,3 % (32/241)
TRENTIN2012	733	100 % macrob.	14,7	stéréot.	NA	NA	20,2 %
DOYLE2009	145 122 CCIS pur 23 CCIS mic	100 % microb.	NP	NP	NA	38,6 % (56/145) Parmi les CCIS pur : 33,6% inf. (41/122) 9,8 % microinf. (12/122) Parmi les CCIS + microinf. : 65,2% inf. (15 /23) 17,4% microinf. (4/23)	NA
ARAZIKLEINMAN2012	109 (117 lésions : 101 CCIS 16 CCIS avec « invasion possible »)	100 % microb.	6 pour microb. stéréo. 4 pour microb. écho.	68% (80/117) stéréot. 32 % (37/117) écho.	NA	31 % (36/117) Selon le diagnostic à la biopsie : - 29 % (29/101) parmi les CCIS - 44 % (7/16) parmi les CCIS avec invasion possible Selon le guidage/CCIS : -mic stéréo. : 24,3% (18/74) - mic écho. : 40,7% (11/27) Selon le guidage/CCIS mic : -mic stéréo. : 50% (3/6) - mic écho. : 40% (4/10)	NA
DIEPSTRATEN2013	348	100% microb.	6	stéréot.	NA	28,7 % (100/348)	NA
HOGUE2014	608	74,7 % macrob. 25,3 % microb.	NP	microb.écho ou stéréot. macrob. mammotome	29,1 % (177/608)	NR	NR
SCHULZ2013	205	75,6 % (155/205) macrob. 23,4 % (48/205) microb.	4 pour la microb. 12 pour la macrob.	microb. écho. macrob. stéréot.	inf. : 16,1% (33/205) microinf. : 2 % (4/205)	47,9% (23/48)	9 % (14/155)

microb. : microbiopsie ; macrob. : macrobiopsie ; inf. : infiltrant ; microinf. : microinfiltrant ; stéréo. : stéréotaxique ; écho. : échographique ; NP : non précisé ; 1= (N cancer infiltrant ou micro-invasion sur anatomopathologie finale/N biopsies)

Question 2. Quelles sont les indications actuelles de l'IRM dans le bilan d'imagerie diagnostique ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013
- Population : patientes atteintes de CCIS (effectif ≥ 75) ;
- Interventions : IRM mammaire, mammographie
- Comparateur : histologie définitive
- Critères de jugement :
 - Performances diagnostiques ;
 - Taux de ré-excision ; taux de mastectomie initial et final ;
 - Facteurs prédictifs d'invasivité
- Types d'études : revue systématique, essais randomisés contrôlés, études rétrospectives

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir 11 études pour lesquelles une extraction des données et une analyse critique ont été réalisées.

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 2

Critère de jugement	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES	4	[ALLEN2010] [KROPCHO2012] [PILEWSKIE2013] [SCHOUTENVANDERV2009]
TAUX DE RÉ-EXCISION/ TAUX DE MASTECTOMIE	8	[ALLEN2010] [DAVIS2012] [HOLLINGSWORTH2012] [ITAKURA2011] [KROPCHO2012] [PILEWSKIE2013] [PETERS2011] [TURNBULL2010]
FACTEURS PREDICTIFS D'INVASIVITÉ	2	[DEURLOO2012] [MIYASHITA2013]

■ Synthèse des données de la littérature

PERFORMANCES DE L'IRM DANS LE BILAN D'IMAGERIE DIAGNOSTIQUE

Performances intrinsèques et extrinsèques

Une seule étude rétrospective, publiée depuis 2009, a calculé les performances diagnostiques de l'IRM dans la prise en charge des CCIS par rapport à l'histologie finale (examen de référence). Cette étude reposait sur les dossiers médicaux de patientes diagnostiquées avec un CCIS, dans 3 hôpitaux. Sur la base de 63 patientes atteintes de CCIS, la sensibilité était de 78,8 % (41/52), la spécificité de 16,7 % (2/12), la valeur prédictive positive de 80,4 % (41/51) et la valeur prédictive négative de 15,4 % (2/13). Dans 11 cas (17 %), l'IRM était négative avec des lésions résiduelles histologiques (après une macrobiopsie stéréotaxique) le plus souvent en périphérie de la cavité de biopsie. Par contre dans 10 cas, l'IRM était faussement positive, sans résidu histologique [ALLEN2010].

Évaluation de la taille tumorale

Une revue systématique de la littérature et trois études rétrospectives ont analysé les performances de l'IRM dans l'évaluation de la taille tumorale.

Schouten van der Velden et al. ont conduit une revue systématique évaluant les performances de l'IRM dans l'évaluation de la taille tumorale dans différentes applications cliniques. Sur la base des 13 études

évaluant les CCIS¹⁵, des taux hétérogènes de surestimation (variant de 5 à 50 %), de sous-estimation (variant de 4 % à 48 %) et d'estimation exacte de la taille tumorale par l'IRM (variant de 38 % à 88 %) ont été rapportés. Aucune information sur la qualité méthodologique des études retenues, les caractéristiques des patientes ou les indications de l'IRM dans les études analysées, permettant d'expliquer cette hétérogénéité, n'était fournie dans cette revue systématique. Les études incluses reposaient sur de petits effectifs (de 7 à 167 tumeurs) [SCHOUTENVANDERV2009].

Dans l'étude rétrospective de Allen *et al.*, parmi les 64 cas de CCIS, les résultats de l'IRM et de l'histologie finale étaient concordants dans 67,2 % (43/64) des cas. Dans 35 % des cas (15/43) la taille IRM était corrélée à la taille histologique et dans 65 % des cas (28/43), la taille IRM était sur-estimée (20 cas) de 1,97 cm en moyenne et sous-estimée (8 cas) de 0,43 cm en moyenne par rapport à la pièce opératoire. La surestimation était très majorée lorsque la taille en IRM était supérieure à 20 mm (3,17 cm en moyenne versus 0,4 cm pour les foyers de 20 mm ou moins). Par ailleurs, l'indication de mastectomie s'était fondée à tort dans 3 cas sur 4 sur l'extension de la maladie diagnostiquée par l'IRM (sur-estimation de la taille tumorale de 2,95 cm en moyenne). Il est à noter que les indications de l'IRM n'étaient pas mentionnées et les caractéristiques des patientes étaient peu décrites dans cette étude, ne permettant pas d'évaluer les différences entre les patientes avec ou sans IRM (âge, densité mammaire, statut BRCA notamment), ni entre les caractéristiques tumorales ayant orienté vers une IRM [ALLEN2010]. De même dans l'étude rétrospective de Kropcho *et al.*, bien que la taille moyenne obtenue par IRM (2,2 ± 2,2 cm) soit bien corrélée à la taille histologique moyenne (2,8 ± 2,6 cm) (corrélation $r=0,76$, $p<0,0001$), les auteurs relevaient une mauvaise précision (sur-estimation et sous-estimation de la taille histologique) dans 70,7 % des cas avec l'IRM, et notamment une sous-estimation de la taille pour les lésions de haut grade et une sur-estimation pour les lésions de bas grade. Il est à noter que les patientes ayant eu une IRM étaient plus jeunes et atteintes de tumeurs plus grandes que les patientes ayant eu une mammographie seulement [KROPCHO2012].

Une autre cohorte rétrospective a comparé la taille tumorale estimée par l'IRM à celle estimée par mammographie : la taille moyenne mammographique était significativement plus petite que la taille moyenne mesurée par l'IRM (2,7 et 3,8 cm respectivement, $p=0,0001$). Les auteurs constataient, par rapport à l'anatomopathologie finale que, de façon globale dans la prédiction de la taille histologique (à 1 cm), l'IRM était moins fiable que la mammographie (41 % versus 52 %) (43,9 % de sur-estimation de la taille d'au moins 1 cm avec l'IRM versus 34,7 % avec la mammographie (différence non statistiquement significative) ; 15 % de sous-estimation d'au moins 1 cm avec l'IRM versus 13,2 % avec la mammographie). Les résultats ne permettaient pas de distinguer les cas de CCIS purs des cas avec micro-infiltration [PILEWSKIE2013].

Détection de tumeur multicentrique et de tumeur controlatérale

L'étude rétrospective de Pilewskie *et al.*, reposant sur 352 patientes atteintes d'un CCIS, dont 217 ayant bénéficié d'une IRM, a montré que l'IRM détectait significativement plus d'anomalies bilatérales que la mammographie (25,7 % versus 6,5 %, $p<0,0001$), et plus d'anomalies multifocales (32,6 % versus 15,3 %, $p<0,0001$). Le taux de biopsie générée dans le groupe IRM était de 38 % (83/237) contre 6,7 % dans le groupe sans IRM (9/135) avec un taux de positivité de 26 % versus 33 % respectivement (différence non significative). Dans 10 cas de chirurgie pour lésions bilatérales, 3 cas étaient bénins et 10 malins (CCIS ou invasifs). Les résultats ne permettaient pas de distinguer les cas de CCIS purs des cas avec micro-infiltration [PILEWSKIE2013].

IMPACT DE L'IRM SUR LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Deux essais randomisés contrôlés ont comparé des groupes de patientes avec ou sans IRM après mammographie, échographie et prélèvement percutané afin d'évaluer l'impact de l'IRM sur le taux de reprise chirurgicale (cf. Tableau 5).

Dans l'essai multicentrique COMICE, 1623 patientes atteintes de carcinome mammaire (157 cas d'*in situ* et 1466 cas d'infiltrant), diagnostiqué par un examen clinique, radiologique et anatomopathologique ont été randomisées soit dans un groupe avec IRM ($n=816$) soit dans un groupe sans IRM ($n=807$), avant leur prise en charge par chirurgie conservatrice du sein (CCS). Cet essai avait pour objectif principal de comparer le taux de reprise chirurgicale, définie par une autre CCS plus large ou une mastectomie

¹⁵ Exclusion des études évaluant spécifiquement les composantes intracanalaires extensives - EIC

réalisée dans les 6 mois suivant la randomisation ou une mastectomie évitable¹⁶ entre les 2 groupes. Cet essai n'a pas mis en évidence de différence des taux de reprise entre les deux groupes (19 % de taux de reprise globale dans les 2 groupes ; CCS plus large 10 % *versus* 11 %, mastectomie secondaire 6 % *versus* 8 %, mastectomie évitable (ou choix de la patiente) 2 % *versus* 1 % respectivement, OR=0,96 [IC95 % 0,75-1,24, p=0,77]). Par contre, il est à noter que le taux de mastectomie initial était plus élevé dans le groupe IRM (7 % *versus* 1 % dans le groupe sans IRM). Les résultats spécifiques pour les femmes ayant un cancer *in situ* n'étaient pas disponibles. Il est à noter qu'un grand nombre de centres participants semblait avoir une faible expérience en IRM (moins de 1 inclusion/centre), que la qualité technique des IRM était faible et que l'absence d'accès à la biopsie sous IRM pourrait expliquer en partie le taux de mastectomie évitable a posteriori [TURNBULL2010].

Dans l'essai MONET, des patientes atteintes de lésions non palpables détectées par mammographie ou échographie (BIRADS 3 –5) étaient randomisées soit dans un groupe avec IRM (n=207) soit dans un groupe contrôle, sans IRM (n=211). Les patientes, chez qui le diagnostic de carcinome *in situ* ou infiltrant était confirmé par histologie (83 et 81 patientes respectivement), étaient prises en charge par CCS ou mastectomie selon les résultats des examens d'imagerie. L'objectif principal de cet essai était de comparer le taux de reprise chirurgicale (reprise + conversion des CCS en mastectomie). Dans cet essai :

- les procédures chirurgicales initiales étaient comparables entre les groupes avec et sans IRM (68 % et 66 % de CCS respectivement, 32 % et 34 % de mastectomie respectivement, p=0,77) ;
- le taux de reprise chirurgicale était supérieur dans le groupe avec IRM mais la différence n'était pas statistiquement significative (43,4 % et 26 % respectivement). Plus précisément, le taux de reprise pour berges d'exérèse atteintes était significativement plus élevé dans le groupe avec IRM (34 %) en comparaison au groupe sans IRM (12 %, p=0,008) mais les taux de mastectomie secondaire n'étaient pas statistiquement différents entre les 2 groupes (11 % *versus* 14 %, p=0,48). Ceci était expliqué par le fait que les volumes d'exérèse différaient selon les bras IRM+/IRM- (69,1 cm³ et 90,2 cm³) d'une part et d'autre part, au sein du bras avec IRM, ces volumes différaient également selon la concordance ou non des résultats de l'IRM avec les autres examens : si les résultats de l'IRM étaient cohérents avec les autres examens d'imagerie, le volume d'excision était de 84,8 cm³ ; sinon (IRM normale), le volume d'excision était de 40,3 cm³. Les volumes d'excision étant trop faibles, cela a conduit mécaniquement à plus de reprises dans cette situation, notamment pour les CCIS, sans pour autant augmenter le nombre de mastectomies de seconde intention. La méconnaissance probable des limites de l'IRM par les chirurgiens notamment en termes de détection en IRM du CCIS pourrait expliquer cette différence de volume d'exérèse engendrant, *de facto*, des berges plus souvent atteintes ;
- parmi les cancers *in situ*, le taux de ré-excision était de 46,4 % (13/28) dans le groupe avec IRM et de 22,2 % (6/27) dans le groupe contrôle et le taux de conversion en mastectomie était respectivement de 21,4 % (6/28) et de 29,6 % (8/27) [PETERS2011].

Cinq études comparatives non randomisées ont également mis en évidence que l'IRM ne réduisait pas le taux de reprise chirurgicale.

Dans l'étude de Allen *et al.*, comparant les patientes avec IRM (n=63) à des patientes sans IRM (n=35), ni le taux de mastectomie initiale (20,3 % *versus* 25,7 % respectivement) ni le taux de ré-excision pour marges positives après chirurgie conservatrice du sein (CCS) n'étaient statistiquement différents (21,2 % *versus* 30,8 % respectivement). Il est cependant à noter que dans le groupe avec IRM, 4 patientes avaient été traitées par mastectomie alors que 3 auraient pu bénéficier d'une CCS si l'IRM n'avait pas sur-estimé la taille tumorale de 2,95 cm en moyenne (cf. Tableau 5) [ALLEN2010].

L'étude de Pilewski *et al.*, comparant 217 patientes avec IRM à 135 patientes sans IRM, a montré que :

- le taux de 2^{èmes} biopsies supplémentaires était plus élevé dans le groupe avec IRM qu'avec imagerie conventionnelle (38,3 % *versus* 6,7 % respectivement, p<0,0001) ;
- le taux de mastectomie initiale et le taux de mastectomie finale étaient plus élevés dans le groupe avec IRM en comparaison avec le groupe sans IRM (34,6 % *versus* 27,4 % respectivement et 37,2 %

¹⁶ définie par des lésions multifocales à l'IRM entraînant une mastectomie mais des lésions unifocales à l'analyse anatomopathologique OU taille lésionnelle mesurée par l'IRM par rapport à la triple évaluation (clinique, radiologique et anatomopathologique) induisant une mastectomie alors que l'analyse anatomopathologique révélait une taille lésionnelle ne dépassant pas 30 mm.

versus 28,1 % respectivement) sans que ces différences ne soient statistiquement significatives (comparaisons univariées) ;

- dans 11,5 % (25/217) des cas, les résultats de l'IRM ont entraîné un changement de prise en charge chirurgicale, dans 6,9 % (15/217) des cas, une mastectomie a remplacé une CCS, à tort dans 13 cas sur 15 (taille tumorale $\leq$ 4,5 cm, cas éligibles à la CCS dans cette étude).

Il est à noter que des cas de micro-invasion étaient inclus dans cette étude et que des analyses spécifiques des CCIS purs n'étaient pas disponibles [PILEWSKIE2013].

L'étude de Davis *et al.*, comparant rétrospectivement 154 patientes avec IRM à 64 patientes sans IRM n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le taux de mastectomie initiale même si le taux était plus élevé dans le groupe avec IRM (21 % versus 19 % respectivement), ni sur le taux de ré-excision (34,1 % versus 38,7 % respectivement), ni sur le taux de mastectomie secondaire après CCS (8,9 % versus 7,8 % respectivement) [DAVIS2012].

L'étude d'Itakura *et al.*, comparant rétrospectivement 38 patientes avec IRM à 111 patientes sans IRM a montré une différence statistiquement significative du taux de mastectomie initiale (45 % et 14 % respectivement, $p < 0,001$) mais pas de différence du nombre moyen de ré-excisions entre les deux groupes. Le taux de ré-excision, le taux de berges négatives et la taille des marges d'exérèse étaient comparables entre les groupes. Une analyse multivariée a confirmé que le traitement par mastectomie était significativement associé à la pratique d'une IRM (OR= 3,2 [95% IC 1,2-8,2]), indépendamment de l'âge au diagnostic, de la multifocalité, des antécédents familiaux et de la taille tumorale dans cette étude [ITAKURA2011].

Dans l'étude de Kropcho *et al.*, même si le taux de berges d'exérèse atteintes n'était pas significativement différent, il était plus élevé dans le groupe avec IRM (30,7 % versus 24,7 %) groupe sans IRM. Le taux de mastectomie secondaire après CCS était significativement plus élevé dans le groupe avec IRM en comparaison au groupe sans IRM (17,7 % versus 4,1 % respectivement, $p=0,004$) [KROPCHO2012].

Dans la revue de Schouten Van der Velden, l'impact sur la prise en charge des patientes est décrit étude par étude et n'a donc pas été repris ici.

FACTEURS PRÉDICTIFS D'INVASIVITÉ EN IRM

Deux études rétrospectives et fondées sur un faible nombre de patientes, ont identifié des facteurs indépendants associés à la présence de carcinome invasif en IRM afin de préciser si l'IRM pourrait mieux appréhender le risque de contingent invasif lors de la découverte de lésions de CCIS sur un prélèvement percutané, l'objectif étant d'indiquer un ganglion sentinelle.

Dans l'étude de Miyashita *et al.*, fondée sur 75 cas de CCIS diagnostiqués par biopsie et ayant eu une IRM :

- un taux de 18 % de sous-diagnostic était observé parmi les cas de rehaussement non-masse (après comparaison avec les résultats histologiques finaux). Les facteurs indépendants associés à la présence de contingent invasif sur la pièce opératoire étaient la taille tumorale mesurée par l'IRM, l'intensité du rehaussement et le nombre de fragments contenant du CCIS,
- un taux de 47 % de sous-diagnostic était observé parmi les cas se présentant sous forme d'une masse en IRM. Aucun facteur indépendant n'a été identifié dans ce sous-groupe [MIYASHITA2013].

Dans l'étude de Deurloo *et al.*, fondée sur 125 cas de CCIS diagnostiqués par biopsie et ayant eu une IRM, les éléments de suspicion d'une sous-estimation étaient le rehaussement en masse et une courbe de type 3 dans les « non-masse » [DEURLOO2012].

MALADIE DE PAGET

Dans les recommandations de 2009, l'IRM était systématiquement recommandée en cas de maladie de Paget car elle permet de mettre en évidence des anomalies qui n'apparaissent pas à la mammographie ou à l'échographie.

Dans cette mise à jour, bien qu'aucune nouvelle référence bibliographique n'ait été identifiée, cette recommandation reste valable.

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Dans les études analysées, l'IRM n'apporte pas d'élément supplémentaire comparativement au bilan conventionnel (mammographie + échographie) pour l'estimation de la taille tumorale. Les taux de surestimation pouvaient atteindre 50 %, notamment dans les lésions de taille, estimée par l'IRM, supérieure à 20 mm, ce qui correspond aux cas où cette modalité serait la plus utile au chirurgien. Comme pour le carcinome invasif, l'IRM détecte plus de lésions multiples homo- ou controlatérales (1 seule étude) au prix d'un nombre de biopsies négatives et de faux positifs élevés.

Dans plusieurs études, les taux de mastectomie initial et final (incluant les mastectomies initiales) étaient plus élevés chez les patientes ayant bénéficié d'une IRM (niveau de preuve C). Deux essais randomisés ainsi que 5 études rétrospectives ont montré que l'IRM ne réduisait pas le taux de reprise chirurgicale (niveau de preuve C).

Commentaires cliniques et méthodologiques

Les résultats présentés ci-dessus sont principalement issus d'études rétrospectives, le plus souvent monocentriques, dans lesquelles l'IRM n'était pas randomisée et avec des groupes avec ou sans IRM non comparables. De plus, certaines analyses reposant sur de faibles effectifs étaient univariées, ne prenant pas en compte les facteurs de confusion potentiels. Les résultats sont donc à considérer avec précaution. L'essai randomisé COMICE, par ailleurs de bonne qualité méthodologique, a comptabilisé les mastectomies choisies par les patientes dans les ré-excisions, surestimant ainsi ce taux. Dans l'essai MONET, l'analyse statistique n'a pas été réalisée en intention de traiter, mais après exclusion de 45 sujets (9,7 % de l'étude). De plus, les analyses finales portaient sur les cas avérés de CCIS, d'effectif faible pouvant entraîner un manque de puissance statistique.

L'essai « IRCIS » de phase 3¹⁷, randomisé et multicentrique est en cours. Il a pour objectif principal de déterminer si l'association d'une biopsie à une IRM permet de diminuer le taux de ré-intervention pour marges histologiques non saines et pour objectifs secondaires de :

- déterminer la stratégie la plus coût-efficace entre IRM associée à la biopsie *versus* attitude standard (mammographie ± échographie + macrobiopsie) ;
- déterminer le taux de mastectomie initiale dans le cas de la stratégie associant l'IRM à la biopsie ;
- décrire les critères morphologiques et les paramètres de rehaussement servant à caractériser les CCIS pour la stratégie IRM + biopsie.

La publication des résultats de cet essai pourrait apporter de nouveaux éléments de réponse à la question posée dans ce document.

■ Recommandations

L'IRM n'est pas recommandée dans le bilan pré thérapeutique d'un CCIS sauf :

- chez les femmes à haut risque de cancer du sein (selon les recommandations HAS 2014¹⁸) si l'IRM n'a pas été faite dans le bilan diagnostique¹⁹ ;
- en cas de maladie de Paget et de bilan radiologique conventionnel (mammographie et échographie mammaire) normal.

L'IRM peut être discutée en cas de discordance radioclinique²⁰.

¹⁷ http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/resultatsrecherche?EC_keywords=IRM+et+CCIS&familleorganique=0&organe=0&promoteur=&typeessai=0&randomise=&specialite=0®ion=0&deptid=0&etablissement=&component=com_etudeclinique&task=searchresult&typesearch=advanced

¹⁸ Rapport HAS 2014 « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage » ;

¹⁹ Recommandations INCa2009 sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 – en cours d'actualisation ;

²⁰ Rapport HAS 2011: « Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique ».

Tableau 4. Description méthodologique des 11 études retenues pour la question 2

Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Type d'étude	Période	Effectif	Modalités d'inclusion des patientes dans l'étude	Conditions de réalisation de l'IRM
TURNBULL2010	Essai randomisé contrôlé (non spécifique des CCIS)	NR	1623 : 816 IRM + 807 IRM -	Inclusion multicentrique de patientes diagnostiquées par examen clinique, radiologique (mammographie et échographie) et anatomopathologique (ponction cytologique ou biopsie)	Randomisation
PETERS2011	Essai randomisé contrôlé (non spécifique des CCIS)	NR	418 : 207 IRM + 211 IRM -	Inclusion multicentrique de patientes avec lésions non palpables BIRADS 3-5	Randomisation
ALLEN2010	ER multicentrique	2007	98 : 63 IRM + 35 IRM -	Patientes consécutives diagnostiquées avec un CCIS, dans 3 centres	Mammographie anormale entraînant une biopsie – réalisée dans les centres participants ; IRM laissée à la discrétion du clinicien – pas d'informations sur les caractéristiques des patientes ayant eu l'IRM
PILEWSKIE2013	ER monocentrique	2008-2010	352 : 217 IRM + 135 IRM -	Patientes diagnostiquées avec un CCIS pur ou avec micro-invasion ≤ 1mm	Mammographie, diagnostic de CCIS par IRM pour 8 patientes dans le cadre de la surveillance pour haut risque ou anomalie clinique
KROPCHO2012	ER monocentrique	2002-2009	158 : 60 IRM + 98 IRM -	Patientes diagnostiquées avec un CCIS dans le centre Exclusion des cas de micro-invasion	Mammographie anormale entraînant une biopsie - pas d'informations sur les indications de l'IRM
DAVIS2012	ER monocentrique	2007-2011	218 : 154 IRM + 64 IRM -	Patientes traitées par chirurgie pour CCIS dans le centre	Mammographie anormale pour la majorité, CCIS confirmé par biopsie, IRM systématique à partir de 2008
ITAKURA2011	ER monocentrique	2000-2007	149 : 38 IRM + 111 IRM -	Patientes consécutives diagnostiquées avec un CCIS et traitées par chirurgie dans le centre	Autres examens diagnostics non décrits Biopsie avant l'IRM – indications de l'IRM non précisée
SCHOUTENVANDERVELDEN 2009	revue systématique 13 études spécifiques du CCIS	Publications 1995-2008		NA	NA
HOLLINGSWORTH2012	ER monocentrique	2003-2010	285 IRM +	Patientes diagnostiquées avec un CCIS par biopsie et IRM réalisée dans le centre	IRM systématique dans ce centre après diagnostic d'un cancer du sein (non spécifique CCIS) dans le cadre d'étude Autres examens d'imagerie non décrits
DEURLOO2012	EP non comparative monocentrique	2000-2007	125 IRM +	Toutes les patientes diagnostiquées avec un CCIS par biopsie et IRM réalisée dans le centre	Mammographie systématique (la plupart dans le contexte du dépistage) + 81,3% d'échographie 87,5% biopsie + IRM bilatérale postbiopsie 12,5 % IRM bilatérale pré biopsie+ biopsie
MIYASHITA2013	ER monocentrique	2008-2012	75 IRM +	Patientes diagnostiquées avec un CCIS par biopsie et IRM réalisée dans le centre	Examen clinique + mammographie + échographie + IRM de routine dans ce centre

NA : non applicable. ER : étude rétrospective ; EP : étude prospective

Tableau 5. Impact de l'IRM sur le taux de reprises chirurgicales et de mastectomies, dans les 8 études retenues et publiées entre 2010 et 2013

Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Effectif	Taux initial de mastectomie	Taux de reprise chirurgicale pour berges atteintes après CCS ¹	Taux de mastectomie finale (incluant les mastectomies initiales)
TURNBULL2010 ESSAI COMICE	816 IRM + 807 IRM -	IRM+: 7% (58/816) IRM- : 1 % (10/807)	Sur l'ensemble des patientes randomisées IRM+: 19% (153/816) IRM- : 19 % (156/807) OR=0,96 [0,75-1,24] (ns) Parmi les cas de CCS : IRM+: 20% (153/750) IRM- : 20 % (156/787)	IRM+: 13% (106/816) IRM- : 8,8 % (71/807)
PETERS2010 ESSAI MONET ALLEN2010	83 IRM + 80 IRM - 63 IRM + 35 IRM -	IRM+: 32% (25/78) IRM+: 34% (26/76) IRM+: 20,3% (13/64) IRM- : 25,7 % (9/35) (ns*)	IRM+:45%(24/53) IRM- : 28 % (14/50) (ns*) IRM+: 21,2% (11/52) IRM- : 30,8 % (8/26) (ns*)	IRM+: 39,7% (31/78) IRM- : 44,7 % (34/76) NR
PILEWSKIE 2013 KROPCHO 2011 ²	217 IRM + 135 IRM - 60 IRM + 98 IRM -	IRM+: 34,6% (75/217) IRM- : 27,4 % (37/135) (ns*) NR	IRM+: 21,8% (31/142) IRM- : 27,5 % (27/98) (ns*) IRM+: 30,7% IRM- : 24,7 % (ns*)	IRM+: 37,3% (81/217) IRM- : 28,1 % (38/135) IRM+: 17,7% (11/60) IRM- : 4,1 % (4/98)
DAVIS2012 ITAKURA2011	154 IRM + 64 IRM - 38 IRM + 111 IRM -	IRM+: 21% (32/154) IRM- : 19 % (12/64) IRM+: 45% (17/38) IRM- : 14 % (16/111) (p<0,001,*)	IRM+: 34,1% (42/123) IRM- : 38,7 % (20/51) (ns*) IRM+:0,58 IRM- : 0,42	IRM+: 27,9% (43/154) IRM- : 25 % (16/64) NR
HOLLINGSWORTH2012	285 IRM +	IRM+: 31% (89/285)	IRM+: 13,3% (26/196)	IRM+: 34% (97/285)

NR : Non Renseigné ; ns : différence non significative ; * : analyse univariée ; 1 : taux de reprise= cas repris (ré-excision + mastectomie)/cas de CCS ; 2 : résultats bruts communiqués pour le taux de reprise chirurgicale

Question 3. La biopsie percutanée est-elle suffisante pour diagnostiquer un CCIS de bas grade ?

La définition du CCIS de bas grade s'appuie sur des critères :

- morphologiques (prolifération épithéliale *in situ* constituée de cellules aux atypies nucléaires de bas grade et agencées suivant une architecture complexe) et
- quantitatifs (lésions impliquant plus de deux espaces ou s'étendant sur plus de 2 mm²¹).

La distinction entre l'hyperplasie canalaire atypique et le CCIS de bas grade est quantitative et l'analyse de la biopsie percutanée ne permet pas toujours de les distinguer.

En effet, l'hyperplasie canalaire atypique (HCA) est définie au microscope par sa ressemblance avec les lésions de carcinomes *in situ* de bas grade et n'en diffère que par l'extension de la prolifération des cellules anormales. Ainsi, dans les lésions d'hyperplasie canalaire atypique, les cellules épithéliales atypiques atteignent partiellement les canaux dans lesquelles elles se développent ou bien occupent entièrement le canal dans lequel elles se développent mais forment un ensemble lésionnel dont l'extension est de 2 mm au maximum²².

En l'absence de littérature permettant de répondre à cette question, la recommandation suivante repose sur l'avis des membres du groupe de travail, ayant pris en compte l'avis des relecteurs.

■ Recommandations

Sur une pièce de macrobiopsie, le diagnostic de CCIS de bas grade peut être suspecté si la taille du foyer dépasse 2 mm²³. Le diagnostic de CCIS de bas grade sur macrobiopsie doit toujours être confirmé sur la pièce opératoire. En cas de discordance entre HCA et CCIS de bas grade, une confrontation et une synthèse des données de la macrobiopsie et de la pièce opératoire est recommandée avant toute décision de traitement de type mastectomie totale ou radiothérapie.

²¹ Lakhani, S., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H. & van de Vijver, M. J. (eds) WHO Classification of Tumours of the Breast 4th ed. 77–89 (IARC Press, 2012).

²² Lakhani, S., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H. & van de Vijver, M. J. (eds) WHO Classification of Tumours of the Breast 4th ed. 77–89 (IARC Press, 2012).

²³ Il est à noter que plusieurs équipes françaises utilisent plutôt le seuil de 3 mm.

Question 4. Existe-t-il une sous-population de femmes pour laquelle un traitement local n'apparaît pas justifié au regard de son ratio bénéfices/risques ? Le cas échéant, quelles modalités de suivi de ces femmes seraient alors recommandées ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

Les recherches bibliographiques systématiques ont été peu fructueuses sur cette question. Les articles cités ci-dessous ont été identifiés par une recherche manuelle en s'appuyant sur les bibliographies de revues narratives, productions institutionnelles généralistes sur le cancer du sein *in situ* et la bibliographie utilisée pour d'autres questions traitées dans ce document.

■ Synthèse des données de la littérature

HISTOIRE NATURELLE DES CCIS

Les lésions *in situ* peuvent dans certains cas être des précurseurs du carcinome infiltrant [ALLRED2010] et sont, à ce titre, traitées dans le but de prévenir cette progression. Plusieurs études historiques ([ROSEN1980], [EUSEBI1994], [SANDERS2005]) ont montré que 14 % à 53 % des CCIS non traités (prélèvement biopsique seul) évoluaient en carcinome infiltrant. Mais le contexte diagnostique de ces études ne correspond plus aux pratiques actuelles et la proportion de CCIS évoluant vers une forme infiltrante, n'est pas connue précisément aujourd'hui.

Par ailleurs, les analyses de profil moléculaire ont mis en évidence l'hétérogénéité des lésions *in situ*, sans pour autant identifier de marqueurs prédictifs de l'invasion [POLYAK2010].

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE ET DE L'HORMONOTHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE

Les traitements pratiqués aujourd'hui (chirurgie conservatrice suivie d'une irradiation ou mastectomie) permettent d'atteindre une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %. Le taux de récurrence invasive peut atteindre 15 % en l'absence de traitement optimal (CCIS seule sans radiothérapie ou radiothérapie avec berges atteintes) à 10 ans (cf. question 12).

Les bénéfices de la radiothérapie et du tamoxifène dans la prise en charge des CCIS ont fait l'objet de questions dédiées traitées dans la suite de ce document et ne sont donc pas repris ici (cf. questions 8 et 11).

TOXICITÉS DES TRAITEMENTS ADJUVANTS

Évaluation de la toxicité de la radiothérapie

Voir questions 8 et 9.

Évaluation de la toxicité de l'hormonothérapie par tamoxifène

Voir question 11.

QUESTIONS DE RECHERCHE, ESSAIS EN COURS

Compte tenu de ces éléments, une surveillance active n'est pas proposée, aujourd'hui, en France aux patientes atteintes de CCIS. Les réflexions actuelles sur les enjeux du surdiagnostic et surtraitement dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein d'une part et la prise en compte de l'histoire de la maladie *in situ* d'autre part ont amené 2 équipes à proposer des essais randomisés pour évaluer la place de la surveillance active pour ces lésions.

L'essai « Low Risk DCIS » (LORIS) a été récemment commencé par le centre britannique de recherche sur le cancer (*Cancer Research UK Clinical Trials Unit*). Dans cet essai, 1000 patientes atteintes de CCIS à « bas risque », c'est-à-dire de grade bas ou intermédiaire, seront randomisées en 2 bras : traitement « standard » (chirurgie) d'une part et surveillance active par des mammographies annuelles (sans

chirurgie) d'autre part. Le critère de jugement principal sera la survenue de cancer infiltrant ipsilatéral et les patientes seront suivies 10 ans. Cet essai s'intéressera également à la caractérisation anatomopathologique et radiologique des cas de CCIS nécessitant une prise en charge chirurgicale. Les critères d'inclusion de l'essai sont les suivants :

- Femme âgée de 46 ans et plus ;
- Présence de microcalcifications détectées par DO ou de façon incidente ;
- CCIS de bas risque (grade bas ou intermédiaire) diagnostiqué depuis moins de 3 mois et confirmé par une revue anatomopathologique centralisée ;
- Patiente éligible à la chirurgie ;
- Absence d'antécédents de cancer du sein ou de CCIS.

Un essai multicentrique de phase 3, promu par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et un groupe de recherche sur le cancer du sein hollandais (le Borstkanker Onderzoek Groep - BOOG) est actuellement en discussion. L'objectif de l'essai LORD est également de démontrer la non-infériorité de la surveillance active (par mammographie annuelle pendant 10 ans) par rapport à une prise en charge (mastectomie ou CCS suivie ou non de radiothérapie, suivie ou non d'hormonothérapie puis surveillance par mammographie annuelle pendant 10 ans) après randomisation de 1842 patientes. Le critère de jugement principal serait le délai avant rechute locale invasive et les critères secondaires, le délai de rechute locale *in situ* (grade II et III), le taux de tumeur invasive sur anatomopathologie finale après traitement standard, le taux d'intervention radicale (taux de CCS/taux de mastectomie), le taux de biopsie pendant le suivi, l'incidence cumulative de cancers controlatéraux, la survie spécifique et la survie globale (NB : données extraites de l'outline de l'essai LORD – projet encore à l'étude au moment de la publication des recommandations – septembre 2015).

Les critères d'inclusion seraient les suivants :

- Femme âgée de 49 ans et plus, ménopausée ou non ;
- Présence de microcalcifications et absence de signe clinique ;
- CCIS de bas grade à la macrobiopsie ;
- Absence d'antécédents de cancer du sein.

ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

Les données actuelles sont insuffisantes pour définir un sous-groupe de patientes particulièrement exposées à un risque de détresse psychique en cas de traitement, ou au contraire en cas de surveillance active (potentiellement anxiogène).

Dans ce dernier cas, il serait également nécessaire de considérer si l'état psychologique des patientes ou d'éventuels troubles psychopathologiques seraient susceptibles d'influer sur l'adhésion aux consignes de surveillance, et impliqueraient un accompagnement spécifique.

Il est à noter que les essais LORIS et LORD s'intéresseront également à la qualité de vie des patientes (physique et psychologique).

Les données disponibles sur la qualité de vie des participantes au dépistage organisé du cancer du sein ne sont pas transposables à cette situation clinique et n'ont donc pas été retenues ici.

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Il n'existe pas de données à ce jour permettant de distinguer les sous-types de CCIS qui évolueront en carcinome infiltrant de ceux qui n'évolueront pas et de stratifier les traitements en fonction de ce risque. Autrement dit, il n'est pas possible d'identifier les patientes qui pourraient être suivies activement de celles requérant un traitement local.

La place de la surveillance active fait l'objet de recherches et 1 essai randomisé comparant une surveillance active à une prise en charge est en cours (essai anglais LORIS).

■ Recommandations

Il n'est pas recommandé aujourd'hui de proposer une surveillance active comme alternative au traitement local, en dehors d'essais cliniques.

Question 5. Quels facteurs pronostiques faut-il considérer pour choisir entre une chirurgie radicale ou conservatrice ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013
- Population : patientes atteintes de CCIS (N ≥ 100) ;
- Facteurs pronostiques :
 - âge ;
 - anatomopathologiques (statut des berges et taille des marges d'exérèse, grade nucléaire, nécrose, taille tumorale, présence de lésions multiples) ;
 - biologiques/biomarqueurs ;
 - mode de détection ;

Les études évaluant spécifiquement l'association entre les traitements (radiothérapie, hormonothérapie par tamoxifène) et la récurrence locale ont été analysées dans des questions dédiées (questions 8 et 11).

- Critères de jugement :
 - récurrence locale (invasive, *in situ*), après chirurgie conservatrice du sein ± radiothérapie
- Types d'études : méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études de cohortes pronostiques (analyses multivariées) ; études cas-témoins nichées.

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir les 12 études suivantes pour lesquelles une extraction des données et une analyse critique ont été réalisées.

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 5

Facteurs pronostiques	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
AGE	6	[DONKER2013] [HAN2012] [KONG2014] [NOH2013] [SWELDENS2014] [YI2012]
STATUT DES BERGES/TAILLE DES MARGES	5	[KONG2014] [WANG2011] [WANG2012] [YI2012] [COLLINS2013]
GRADE NUCLÉAIRE	5	[HOLMES2011] [KONG2014] [NOH2013] [WANG2011] [YI2012]
NÉCROSE	2	[WANG2011] [YI2012]
TAILLE TUMORALE	2	[HOLMES2011] [WANG2011]
PRÉSENCE DE LÉSIONS MULTIPLES	3	[KONG2014] [RAKOVITCH2012] [WANG2011]
HER2/ BIOMARQUEURS	3	[HOLMES2011] [SOLIN2013] [WANG2011]
MODE DE DÉTECTION	3	[WANG2011] [YI2012] [COLLINS2013]

■ Synthèse des données de la littérature

Les caractéristiques méthodologiques des études retenues sont présentées dans le Tableau 6 ci-dessous et les résultats, par facteur pronostique, dans les tableaux suivants.

FACTEUR CLINIQUE

Âge

Récidive locale (*in situ* ou invasive)

L'essai de l'EORTC 10853 avait pour objectif principal d'évaluer l'impact de la radiothérapie sur la rechute locale, après randomisation de 503 patientes atteintes de CCIS dans un bras « chirurgie conservatrice du sein seule » (CCS) et 507 patientes dans un bras « CCS et radiothérapie » (CCS + RT). Des analyses complémentaires sur les facteurs associés à la récurrence locale ont confirmé l'effet indépendant du jeune âge (seuil ≤ 40 ans) sur le risque de rechute locale (HR=1,94 [IC95 % 1,18-3,17], $p=0,009$) dans cet essai [DONKER2013] (cf. Tableau 7).

Trois études observationnelles sur 5 ont également retrouvé ce résultat :

- à partir de plusieurs bases de données dont le registre des cancers de l'Ontario, Kong et al. ont analysé rétrospectivement les données de 1607 patientes atteintes de CCIS, toutes traitées par CCS et RT. Cette étude a confirmé que le jeune âge (< 45 ans) augmentait significativement le risque de récurrence locale (invasive et *in situ*) (HR=2,6 [IC95 % 1,9-3,7], $p<0,0001$) [KONG2014] ;
- l'étude de Han *et al.*, fondée sur 180 patientes atteintes de CCIS traitées par CCS et en partie par RT et celle de Sweldens *et al.*, fondée sur une cohorte rétrospective de 450 patientes atteintes de CCIS traitées par CCS et RT ont également montré que le risque de récurrence locale diminuait avec l'âge (variable continue – effet à la limite de la significativité) indépendamment de la radiothérapie (HR=0,98 [IC 95 % 0,95-1,00], $p=0,04$ [HAN2012], HR=0,97 [IC 95 % 0,94-0,99], $p=0,04$ [SWELDENS2014]) ;
- en revanche, l'analyse d'une cohorte rétrospective de 734 patientes traitées au MD Anderson Cancer Center (MDACC) pour un CCIS n'a pas mis en évidence d'effet indépendant de l'âge sur le risque de récurrence locale (HR=0,99 [IC95 % 0,96-1,01], $p=0,2$) [YI2012], tout comme l'analyse de la cohorte rétrospective de Noh *et al.*, (HR=1,17 [IC 95 % 0,81-1,70], $p=0,39$) chez des patientes traitées par CCS et RT [NOH2013].

Compte tenu de l'hétérogénéité des analyses, il n'est pas possible de conclure sur un seuil d'âge commun. Outre le critère composite (récurrence invasive ou *in situ*), certaines études rapportaient des résultats selon la nature de la récurrence mais ils n'étaient pas homogènes et sont à considérer avec précaution (analyses de sous-groupes) (cf. Tableau 7).

FACTEURS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Statut des berges et taille des marges d'exérèse

Deux méta-analyses ont étudié le risque de récurrence en cas de berges d'exérèse atteintes :

- Wang *et al.* ont montré que des berges positives augmentaient le risque de rechute locale (effet agrégé des essais randomisés = 1,47 [IC95 % 1,12-1,94], hétérogénéité significative au sein des essais ; effet agrégé des études observationnelles = 2,84 [IC95 % 2,07-3,89], hétérogénéité significative au sein des études observationnelles (cf. Tableau 8)). Les auteurs soulignaient cependant l'hétérogénéité dans la définition des berges « positives » au sein des études incluses dans cette analyse [WANG2011].
- Wang *et al.* ont également conduit une méta-analyse en réseau, fondée sur des essais randomisés et des études observationnelles, incluant 3098 patientes atteintes de CCIS traitées par CCS et 4466 patientes traitées par CCS et RT. Les patientes traitées par CCS et RT, avec berges saines, avaient plus de 2 fois moins de risque de récurrence que les patientes avec berges atteintes (OR=0,45 [IC95 % 0,36-0,57], $p<0,001$), comme les patientes traitées par CCS seule (OR=0,34 [IC95 % 0,25-0,46], $p<0,001$). Les auteurs précisait que l'irradiation ne modifiait pas l'effet du statut des berges. Le seuil de la taille des marges d'exérèse, à partir duquel le risque de récurrence était le moins élevé, était

de 10 mm, dans cette publication. Ce seuil diminuait significativement le risque de rechute par rapport à un seuil de 2 mm (cf. Tableau 8) [WANG2012].

D'autres études rétrospectives plus récentes, non incluses dans les méta-analyses, ont retrouvé l'effet du statut des berges (atteintes ou statut non renseigné) [KONG2014], [SWELDENS2014] et [COLLINS2013], contrairement à l'analyse de la cohorte rétrospective du MDACC [YI2012].

Le grade nucléaire

Parmi 10526 patientes atteintes de CCIS, traitées par CCS, incluses dans 6 essais randomisés et 12 études observationnelles, la méta-analyse de Wang *et al.* a mis en évidence la valeur pronostique du grade nucléaire (élevé *versus* bas) sur le risque de récurrence locale (1,81 [IC95 % 1,53-2,13] (cf. Tableau 9) [WANG2011]. D'autres études de cohorte rétrospective, plus récentes, n'ont pas retrouvé ces résultats [YI2012] [HOLMES2011] [NOH2013] [KONG2014]. Un manque de puissance par rapport à la méta-analyse pourrait expliquer cette hétérogénéité dans les résultats, certaines de ces études reposant sur des effectifs plus faibles.

La présence de nécrose

La méta-analyse de Wang *et al.*, a montré que la présence de comédo-nécrose augmentait le risque de récurrence locale (effet agrégé de 3 essais randomisés = 1,79 [IC95 % 1,45-2,22], effet agrégé pour 11 études observationnelles = 1,68 [IC95 % 1,20-2,35], hétérogénéité significative au sein des études observationnelles) [WANG2011]. L'analyse de la cohorte rétrospective du MDACC n'a pas mis en évidence d'association entre la présence de nécrose et le risque de récurrence locale (HR=1,16 [IC95 % 0,65-2,05], p=0,6) [YI2012].

La taille tumorale

La méta-analyse de Wang *et al.*, fondée sur 4 essais randomisés et 9 études observationnelles a mis en évidence la valeur pronostique de la taille tumorale (« grande » en comparaison à « petite ») sur le risque de récurrence locale (effet agrégé des essais randomisés = 1,62 [IC95 % 1,27-2,06], effet agrégé des études observationnelles=1,68 [IC95 % 1,12-2,51], hétérogénéité significative au sein des études observationnelles). Aucune information sur les regroupements « grande taille » et « petite taille » ni sur les modalités de mesure de la taille n'était cependant fournie [WANG2011]. L'étude de Holmes *et al.* et celle de Noh *et al.* ont trouvé des résultats similaires pour l'association entre une taille tumorale supérieure à 15 mm et le risque de récurrence locale même si la significativité n'était pas atteinte dans l'étude de Noh *et al.* [HOLMES2011] [NOH2013] (cf. Tableau 10).

Présence de lésions multiples

La présence d'une tumeur multifocale (définition non précisée) a également été retrouvée comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale dans la méta-analyse de Wang *et al.* (effet agrégé global=1,95 [IC95 % 1,59-2,4], effet agrégé des essais randomisés = 1,96 [IC95 % 1,55-2,48], effet agrégé des études observationnelles non significatif=2,46 [IC95 % 0,87-6,9]) [WANG2011] mais pas dans l'étude de Kong *et al.* (définition non précisée), (HR= 1,4 [IC95 % 0,99-1,9], p=0,06) [KONG2014] (cf. Tableau 11).

FACTEURS BIOLOGIQUES

Récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone

La méta-analyse de Wang *et al.* a, d'une part, mis en évidence un rôle protecteur des récepteurs aux œstrogènes (effet agrégé=0,39 [IC95 % 0,18-0,86], résultat fondé sur 3 études observationnelles seulement) et d'autre part, n'a pas mis en évidence de rôle des récepteurs de la progestérone (effet agrégé = 0,56 [IC95 % 0,25-1,24], résultat fondé sur 2 études observationnelles seulement) [WANG2011].

Surexpression de HER2 (3+)

La méta-analyse de Wang *et al.*, a mis en évidence le rôle de la surexpression de HER2 sur le risque de récurrence locale (cf. Tableau 12) (effet agrégé =3,07 [IC95 % 1,32-7,12], résultat fondé sur 2 études observationnelles seulement et de faibles effectifs) [WANG2011], confirmé par l'étude de Holmes *et al.* mais non confirmé par l'étude de Noh *et al.* [HOLMES2011] [NOH2013].

Biomarqueurs

Solin et *al.* ont mis en place une étude prospective-rétrospective²⁴ de validation externe du « DCIS Score » d'Oncotype DX, (similaire au « recurrence score » développé pour les carcinomes infiltrants, reposant sur l'expression de 12 gènes) à partir de 327 patientes issues de l'étude ECOG E5194 (soit 49 % de la population). Ce score classe les patientes selon 3 niveaux de risque de rechute locale : bas, intermédiaire, élevé. Les patientes analysées se répartissaient en 2 groupes :

- patientes atteintes de CCIS $\leq$ 2,5 cm et de grade nucléaire bas ou intermédiaire et marges d'exérèse $\geq$ à 3 mm (n=273) ;
- patientes atteintes de CCIS $\leq$ 1 cm et de haut grade nucléaire et marges d'exérèse $\geq$ à 3 mm (n=54).

Le « DCIS score » était significativement associé au risque de rechute locale (HR=2,31 [IC 95 % 1,15-4,49] p=0,02) indépendamment de la taille tumorale, du statut ménopausique et de la prise de tamoxifène. Les trois groupes de risque définis par l'outil avaient des taux de rechute à 10 ans significativement différents :

- groupe à bas risque : 10,6 %
- groupe à risque intermédiaire : 26,7 %
- groupe à risque élevé : 25,9 % ($p_{\logrank} = 0,0006$) [SOLIN2013].

Cette étude de validation, fondée sur la sélection de patientes à « bas risque » de l'étude ECOG E5194, ne permet pas d'extrapolation aux autres patientes atteintes de CCIS.

Statut mutationnel BRCA1/BRCA2

Le cas des patientes mutées et atteintes de CCIS n'est pas traité ici. Pour information, des recommandations sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 sont en cours d'élaboration par l'INCa (publication début 2016).

AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA RÉCIDIVE

La prise en charge thérapeutique initiale

Voir les questions dédiées aux traitements adjuvants dans la suite du document.

Le mode de détection

La méta-analyse de Wang *et al.*, a confirmé que les patientes diagnostiquées sur signes cliniques avaient un risque plus élevé de récurrence locale par rapport à celles diagnostiquées par mammographie, (HR=1,35 [IC 95 % 1,12-1,62]) [WANG2011] comme l'étude de Yi *et al.*, sur la base des données rétrospectives de 734 patientes (HR=1,87 [IC95 % 1,03-3,37] p=0,04) [YI2012] et l'étude de Collins *et al.* (RR=1,6 [IC95 % 1,2-2,0]), indépendamment du traitement reçu [COLLINS2013].

NOMOGRAMMES

L'université de Californie du Sud et le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ont développé des nomogrammes ayant pour objectifs d'estimer le risque de récurrence locale après traitement conservateur d'un CCIS et classer les patientes selon leur niveau de risque. Ces outils sont présentés plus en détail dans l'annexe 1. Les résultats de validation du nomogramme du MSKCC étaient discordants et ne permettaient pas de conclure quant aux propriétés discriminantes de ce nomogramme rendant son utilisation difficile [YI2012] [SWELDENS2014].

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

L'analyse de la littérature a montré que :

- l'âge jeune est un facteur pronostique indépendant de rechute locale après un traitement conservateur (chirurgie conservatrice suivie ou non d'une radiothérapie) mais ne doit pas indiquer à

²⁴ Étude s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce biomarqueur.

lui seul une mastectomie (niveau de preuve C). Le seuil de 40 ans est communément retenu mais il reste théorique, le risque semblant linéaire ;

- l'atteinte des berges d'exérèse est un facteur de rechute locale mais des divergences concernant la définition de l'atteinte des berges existent (niveau de preuve B2). Les marges d'exérèse entre 2 et 10 mm sont associées à une diminution du risque de récurrence locale ;
- la taille lésionnelle et la multifocalité, identifiées comme facteurs pronostiques indépendants (niveau de preuve C), doivent surtout être prises en compte car elles ont mécaniquement un impact sur le geste chirurgical (plus les lésions sont étendues, plus il est techniquement difficile d'obtenir des marges d'exérèse larges) ;
- les données publiées depuis 2009 sont insuffisantes à ce jour pour considérer la présence de nécrose, le grade nucléaire élevé, la surexpression de HER2 et la présence de récepteurs hormonaux comme des facteurs décisionnels pour orienter le geste chirurgical (niveau de preuve C).

Commentaires cliniques et méthodologiques :

Ces résultats sont à considérer avec précaution, compte tenu des limites méthodologiques des études retenues (nature rétrospective ou méthodologie « cas-témoins », biais de sélection possible, biais de confusion dans les modèles multivariés non ajustés sur certains facteurs pronostiques tels que le statut des berges d'exérèse ou le traitement, multiplication des analyses de sous-groupes augmentant le risque de conclure à tort, faibles effectifs). Plus particulièrement, les résultats des analyses de sous-groupes visant à identifier des facteurs pronostiques de la récurrence invasive sont à considérer avec précaution, étant sujets à la fois à un plus grand risque de conclure à tort (multiplicité des tests) et à celui de ne pas pouvoir conclure (effectifs trop petits).

Deux méta-analyses ont été retenues dans cet argumentaire. La méta-analyse publiée en 2011 [WANG2011], reposant sur des données publiées, présente des limites méthodologiques : l'hétérogénéité significative identifiée au sein des sous-groupes en fonction du type d'études n'a pas toujours été prise en compte et des études évaluant la CCS et la mastectomie ont été incluses. La méta-analyse en réseau publiée en 2012 [WANG2012], focalisée sur la taille des marges d'exérèse était globalement bien menée mais, du fait de la qualité modérée des données sous-jacentes (analyses des facteurs pronostiques des essais randomisés et études de cohorte rétrospective principalement), les résultats obtenus concernant le seuil de 10 mm sont à considérer avec précaution et mériteraient d'être confirmés.

■ Recommandations

Sur la base des données de la littérature et de l'avis du groupe de travail, il est recommandé de considérer plusieurs facteurs pour proposer une mastectomie. Le type de chirurgie repose sur :

- la faisabilité chirurgicale d'un traitement conservateur du sein : étendue et nombre de lésions avec nécessité d'obtention de berges saines (≥ 2 mm) et d'un résultat esthétique satisfaisant ;
- le choix de la patiente si un traitement conservateur est possible.

L'âge jeune de la patiente ne constitue pas en soi une indication de mastectomie.

Tableau 6. Description méthodologique des 12 études pronostiques retenues pour la question 5

Identifiant de l'étude (1er auteur année)	Période de l'étude	Effectif	Suivi médian (an)	Critères de jugement	Sélection des patientes	Modalités de prise en charge	Facteurs pronostiques étudiés	Relecture anatomopatho- logique centralisée
Méta-analyses								
WANG2011	1971-2007	NR		Récidive ipsilatérale	Essais randomisés et études observationnelles (analyses des données publiées)	M, CCS, RT	Biomarqueurs, comédonécrose, multifocalité, marges d'exérèse, mode de détection grade tumoral, taille tumorale	NA
WANG2012	1973 - 2007	7564	3,6 à 11	Récidive ipsilatérale	Essais randomisés et études observationnelles (analyses des données publiées)	3098 CCS 4466 CCS + RT		NA
Essai randomisé								
DONKER2013	1986-1996	1010	15,8	Récidive ipsilatérale	Patientes âgées de moins de 70 ans, lésion unilatérale de maximum 5 mm	503 CCS 507 CCS+ RT	Âge, RT, mode de détection type histologique, Architecture Statut des marges	85 % de la population de l'étude
Études observationnelles rétrospectives								
HOLMES2011	1983-2002	141	10,2	Récidive ipsilatérale	Patientes traitées par un seul chirurgien avec données disponibles et répondant aux critères d'inclusion suivant : - Pas de masse palpable, - Accepter une CCS seule - Pas d'autre atteinte tumorale (autre localisation)	CCS	Taille tumorale, grade nucléaire, nécrose, récepteurs hormonaux, statut HER2	En partie
RAKOVITCH2012	1982-2000	213	8,7 7,7	Récidive ipsilatérale	Dossiers patientes atteintes de CCIS pur ou avec micro-invasion traitées dans le centre par CCS	141 CCS 72 CCS + RT	biomarqueurs, grade nucléaire, multifocalité, taille tumorale, taille des marges, sous-type architectural	Oui
HAN2012 (Sous-population de RAKOVITCH2012 2012)	1987-2000	180	8,7 6,3	Récidive ipsilatérale	Dossiers patientes atteintes de CCIS pur ou avec micro-invasion traitées dans le centre par CCS	125 CCS 55 CCS + RT	Age, RT, HER2	Oui
KONG2014	1994-2003	1607	10	Récidive ipsilatérale	Patientes enregistrées dans le registre des cancers de l'Ontario, diagnostiquées avec un CCIS pur traitées par CCS et RT	CCS + RT (dont 40 % de schéma hypofractionné) (+ 30% boost)	Age, multifocalité, statut des marges, grade nucléaire, boost	70% de la population de l'étude
Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Période	Effectif	Suivi médian (an)	Critères de jugement	Sélection des patientes	Prise en charge	Facteurs pronostiques étudiés	Relecture anatomopatho- logique centralisée
YI2012	1990-2007	734	7,1	Récidive ipsilatérale	Patientes diagnostiquées avec un CCIS, traitées par CCS avec ou sans RT dans le centre, avec un suivi > 1 an et données complètes	27,5 % CCS ; 72,5% CCS + RT 32,2 % H	Age, mode de détection, grade nucléaire, présence de nécrose, H, RT	Non
SWELDENS2014	1973-2010	467	7,2	Récidive ipsilatérale	Patientes diagnostiquées avec un CCIS pur, traitées par CCS avec ou sans RT	99 % CCS + RT + 93% boost	Age, marges, H	Non

					dans le centre			
NOH2013	1995-2007	215	6,2	Récidive ipsilatérale	Dossiers patientes atteintes de CCIS pur traitées dans le centre par CCS +RT (+/- hormonothérapie)	CCS + RT (+ 20% de boost) 66 % H	Age, taille tumorale, multifocalité, grade nucléaire, HER2	Non
COLLINS2013	1990-2001	Cas=325 Témoins= 614	4,8	Récidive ipsilatérale	Patientes âgées de < 85 ans atteintes de CCIS traitées dans les centres participants par CCS	CCS + RT + tamoxifène (peu de précisions)	Âge, mode de détection, statut des marges, taille tumorale	Oui
Etude prospective-rétrospective ²⁵								
SOLIN2013	-	327		Récidive ipsilatérale	Critères ECOG	CCS	DCIS score	Oui

CCS= Chirurgie Conservatrice du sein ; RT= radiothérapie ; H= hormonothérapie ; NR : non renseigné ; SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results program

²⁵ Étude s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueurs qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce biomarqueur

Tableau 7. Valeur pronostique de l'âge sur le risque de récurrence locale

Critères de jugement	Identifiant de l'étude (1er auteur année)	Catégories comparées	Analyses multivariées		Covariables du modèle
Récidive locale (<i>in situ</i> + invasive)	HAN2012	Variable continue	HR=0,98 [IC 95 % 0,95-1,00]	P=0,04	RT, HER2
	SWELDENS2014		HR=0,97 [IC95 % 0,94-0,99]	p=0,04	Statut des marges, traitement hormonal
	YI2012		HR=0,99 [IC95 % 0,96-1,01]	p=0,2	Antécédents familiaux de cancer du sein, mode de détection, grade nucléaire, nécrose, statut des marges, traitement hormonal, RT, nombre d'excisions, période de prise en charge chirurgicale
	KONG2014	< 45 ans	HR=2,6 [IC 95 % 1,9-3,7]	P<0,0001	Année de diagnostic, multifocalité, status des marges, grade nucléaire, boost. Taille tumorale manquante - non prise en compte dans le modèle
		45-50 ans	HR=1,4 [IC 95 % 0,98-2,0]	P=0,06	
		>50 ans	Référence		
	DONKER2013	≤40 versus >40 (ref)	HR=1,94 [IC 95 % 1,18-3,17]	P=0,009	Mode de détection, sous-type architectural, type histologique, RT, statut des marges
	NOH2013	≤40 versus >40 (ref)	HR=1,17 [IC 95 % 0,81-1,70]	P=0,39	Taille tumorale, multifocalité, grade nucléaire, HER2
	COLLINS2013	< 45	RR=2,1 [IC95 % 1,5-2,8]	NR	Site de prise en charge, traitement et durée depuis le diagnostic
		45-54	RR=1,3 [IC95 % 1,0-1,7]		
		55-64	RR=1,3 [IC95 % 1,0-1,7]		
		65 ans	Référence		
Récidive locale <i>in situ</i>	HAN2012	Variable continue	HR=0,98 [IC 95 % 0,95-1,02]	P=0,34	RT, HER2
	KONG2014	< 45 ans	HR=1,9 [IC 95 % 1,0-3,7]	P=0,05	Année de diagnostic, multifocalité, status des marges, grade nucléaire, boost, Marges d'exérèse et taille tumorale manquantes - non prises en compte dans le modèle
		45-50 ans	HR=1,1 [IC 95 % 0,6-2,1]	P=0,79	
		>50 ans	Référence		
	DONKER2013	≤40 versus >40 (ref)	HR=1,74 [IC 95 % 0,85-3,57]	P=0,13	Mode de détection, sous-type architectural, type histologique, RT, statut des marges
	COLLINS2013	< 45	RR=2,0 [IC95 % 1,3-3,2]	NR	Site de prise en charge, traitement et durée depuis le diagnostic
		45-54	RR=1,1 [IC95 % 0,7-1,7]		
		55-64	RR=1,3 [IC95 % 0,9-2,0]		
		65 ans	Référence		
Récidive locale infiltrante	HAN2012	Variable continue	HR=0,97 [IC95 % 0,93-1,00]	P=0,06	RT, HER2
	KONG2014	< 45 ans	HR=3 [IC 95 % 2,0-4,4]	P<0,0001	Année de diagnostic, multifocalité, status des marges, grade nucléaire, surimpression, marges d'exérèse et taille tumorale manquantes - non prises en compte dans le modèle
		45-50 ans	HR=2,4 [IC 95 % 1,6-1,0]	P=0,04	
		>50 ans	Référence		
	DONKER2013	≤40 versus >40 (ref)	HR=1,60 [IC 95 % 0,81-3,16]	P=0,17	Mode de détection, sous-type architectural, type histologique, RT, marges
	NOH2013	≤40 versus >40 (ref)	HR=1,28 [IC 95 % 0,79-2,07]	P=0,31	Taille tumorale, multifocalité, grade nucléaire, HER2
	COLLINS2013	< 45	RR=2,1 [IC95 % 1,3-3,4]	NR	Site de prise en charge, traitement et durée depuis le diagnostic, race, statut ménopausique, méthode de détection
		45-54	RR=1,5 [IC95 % 1,0-2,2]		
		55-64	RR=1,2 [IC95 % 0,8-1,9]		
65 ans		Référence			

Tableau 8. Valeur pronostique du statut des berges /taille des marges d'exérèse sur le risque de récurrence locale

Critères de jugement	Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Catégories comparées	Analyses multivariées		Covariables du modèle
Récurrence locale (<i>in situ</i> + invasive)	WANG2011 ¹	positives versus non atteintes	Essais randomisés : 1,47 [IC 95 % 1,12-1,94] Études observationnelles : 2,84 [IC 95 % 2,07-3,89]	Hétérogénéité I=59,3%, P=0,04 Hétérogénéité I=68,1%, P=0,000	NA
	WANG2012 ²	0mm versus marges positives 2 mm versus marges positives 5 mm versus marges positives 10 mm versus marges positives 10 mm versus 2 mm	OR=0,46 [IC 95 % 0,38-0,53] OR=0,38 [IC 95 % 0,27-0,49] OR=0,55 [IC 95 % 0,0-1,11] OR=0,18 [IC 95 % 0,11-0,24] OR=0,46 [IC 95 % 0,27-0,66]	P<0,001 P<0,001 P=0,06 P<0,001 P<0,001	NA
	SWELDENS2014	Positives/proches (<= 2 mm) versus négatives	HR=0,50 [IC 95 % 0,28-0,95]	P=0,03	Age, traitement hormonal
	KONG2014	Positives ou non renseignées versus négatives	HR=1,5 [IC95 % 1,1-2,0]	P=0,01	Age, multifocalité, grade nucléaire, boost
	YI2012	Positives/proches versus négatives	HR=1,05 [IC 95 % 0,44-2,52]	P=0,9	Age au diagnostic, antécédents familiaux de cancer du sein, mode de détection, grade nucléaire, nécrose, traitement hormonal, RT, nombre d'excisions, période de prise en charge chirurgicale
	COLLINS2013	Incertaines Positives Proches (< 1mm) Négative (1-2,9 mm) Négative (≥ 3mm)	RR=3,1 [IC95 % 1,5-6,4] RR=2,9 [IC95 % 1,6-5,2] RR=2,4 [IC95 % 1,6-3,8] RR=2,4 [IC95 % 1,2-4,5] Référence	NR	Site de prise en charge, âge, année calendaire, durée depuis le diagnostic et traitement
Récurrence <i>in situ</i>	RAKOVITCH2012	Taille des marges (variable continue)	HR=1,01 [IC 95 % 0,87-1,16]	P=0,95	Âge, multifocalité, taille tumorale, grade nucléaire, sous-type architectural
	KONG2014	Positives ou non renseignées versus négatives (référence)	HR=1,2 [IC95 % 0,7-2,1]	P=0,47	multifocalité, status des marges, grade nucléaire, boost
	DONKER2013	Proches/atteintes/Non précisée versus négatives (réf)	HR=1,31 [IC 95 % 1,82-2,08]	P=0,26	Âge, mode de détection, sous-type architectural, type histologique, RT
	COLLINS2013	Incertaines Positives Proches (< 1mm) Négative (1-2,9 mm) Négative (≥ 3mm)	RR=3,1 [IC95 % 1,2-8,3] RR=4,7 [IC95 % 2,1-10,5] RR=3,0 [IC95 % 1,7-5,4] RR=2,1 [IC95 % 0,8-5,4] Référence	NR	Site de prise en charge, âge, année calendaire, durée depuis le diagnostic et traitement
Récurrence infiltrante	RAKOVITCH2012	Taille des marges (variable continue)	HR=0,92 [IC 95 % 0,79-1,07]	P=0,28	Âge, grade nucléaire, multifocalité, taille tumorale, sous-type architectural
	KONG2014	Positives ou non renseignées versus négatives (ref)	HR=1,6 [IC95 % 1,1-2,2]	P=0,01	multifocalité, status des marges, grade nucléaire, boost
	DONKER2013	Proches (/atteintes/Non précisée versus négatives (ref)	HR=2,01 [IC 95 % 1,32-3,06]	P=0,001	Âge, mode de détection, sous-type architectural, type histologique, RT
	COLLINS2013	Incertaines Positives Proches (< 1mm) Négative (1-2,9 mm) Négative (≥ 3mm)	RR=3,4 [IC95 % 1,1-10,4] RR=1,5 [IC95 % 0,6-3,9] RR=1,9 [IC95 % 1,0-3,7] RR=2,5 [IC95 % 1,0-6,5] Référence	NR	Site de prise en charge, âge, année calendaire, durée depuis le diagnostic et traitement

1 : dans la méta-analyse de WANG2011, les estimations de risque de différents types ont été agrégées afin de calculer une estimation de risque « global », les estimations reposaient sur les estimations individuelles multivariées d'essais randomisés et d'études observationnelles.

Tableau 9. Valeur pronostique du grade nucléaire sur le risque de récurrence locale

Critères de jugement	Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Catégories comparées	Analyses multivariées	Covariables du modèle multivarié
Récurrence locale (<i>in situ</i> + invasive)	WANG2011 ¹	élevé <i>versus</i> bas (ref)	1,81 [IC95 % 1,53-2,13]	Hétérogénéité : I=29,9%, P=0,11,
	KONG2014	haut grade <i>versus</i> non haut grade (ref)	HR=1,2 [IC95 % 0,9-1,7]	P=0,14
	NOH2013	haut grade <i>versus</i> non haut grade (ref)	HR=0,9 [IC95 % 0,57-1,43]	P=0,67
	HOLMES2011	II/III <i>versus</i> I (ref)	HR=1,30 [IC95 % 0,74-2,29]	P=0,37
	YI2012	II/III <i>versus</i> I (ref) III= bas grade I= haut grade	HR=1,23 [IC95 % 0,67-2,27]	P=0,5
Récurrence locale <i>in situ</i>	RAKOVITCH2012	haut grade <i>versus</i> non haut grade (ref)	HR=4,09 [IC95 % 1,49-11,23]	P=0,01
	KONG2014	haut grade <i>versus</i> non haut grade (ref)	HR=2,8 [IC95 % 1,6-5]	P=0,0005
Récurrence locale infiltrante	RAKOVITCH2012	haut grade <i>versus</i> non haut grade (ref)	HR=1,27 [IC95 % 0,49-3,32]	P=0,62
	KONG2014	haut grade <i>versus</i> non haut grade (ref)	HR=0,9 [IC 95 % 0,6-1,3]	P=0,56
	NOH2013	haut grade <i>versus</i> non haut grade (ref)	HR=0,69 [IC95 % 0,32-1,45]	P=0,33

1 : dans la méta-analyse de WANG2011, les estimations de risque de différents types ont été agrégées afin de calculer une estimation de risque « global », les estimations reposaient sur les estimations individuelles multivariées d'essais randomisés et d'études observationnelles. NA : non applicable

Tableau 10. Valeur pronostique de la taille tumorale sur le risque de récurrence locale

Critères de jugement	Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Catégories comparées	Analyses multivariées	Covariables du modèle multivarié
Récurrence locale (<i>in situ</i> + invasive)	WANG2011 ¹	« grande » <i>versus</i> « petite »	Essais randomisés : 1,62 [IC 95 % 1,27-2,06] Études observationnelles : 1,68 [IC 95 % 1,12-2,51]	Hétérogénéité : I=21,9%P=0,269 Hétérogénéité : I=63,5%P=0,005
	HOLMES2011	> 15 mm <i>versus</i> ≤ 15 mm (ref)	HR= 1,85 [IC95 % 1,01-3,41]	P=0,047
	NOH2013	> 15 mm <i>versus</i> ≤ 15 mm (ref)	HR= 1,13 [IC95 % 0,40-3,16]	P=0,81
Récurrence <i>in situ</i>	RAKOVITCH2012	variable continue	HR=1,04 [IC95 % 0,95-1,13]	P=0,42
Récurrence infiltrante	RAKOVITCH2012	variable continue	HR=0,97[IC95 % 0,88-1,07]	P=0,54

1 : dans la méta-analyse de Wang2011, les estimations de risque de différents types ont été agrégées afin de calculer une estimation de risque « globale »

Tableau 11. Valeur pronostique de la multifocalité sur le risque de récurrence locale

Critères de jugement	Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Catégories comparées	Analyses multivariées	Covariables du modèle multivarié
Récurrence locale (<i>in situ</i> + invasive)	WANG2011 ¹	Présente <i>versus</i> absente (ref)	1,95 [IC 95 % 1,59-2,40]	Hétérogénéité : I=0%P=0,49
	NOH2013	Présente <i>versus</i> absente (ref)	HR=5,2 [IC 95 % 1,93-13,93]	P=0,0001
	KONG2012	Présente <i>versus</i> absente (ref)	HR=1,4 [IC 95 % 0,99-1,9]	P=0,06
Récurrence locale <i>in situ</i>	RAKOVITCH2012	Présente <i>versus</i> absente (ref)	HR=2,7 [IC 95 % 1,03-6,88]	P=0,04
	KONG2012	Présente <i>versus</i> absente (ref)	HR=1,5 [IC 95 % 0,8-2,8]	P=0,18
Récurrence locale infiltrante	RAKOVITCH2012	Présente <i>versus</i> absente (ref)	HR=1,7 [IC 95 % 0,66-4,17]	P=0,28
	KONG2012	Présente <i>versus</i> absente (ref)	HR=1,3 [IC 95 % 0,9-2,0]	P=0,16
	NOH2013	Présente <i>versus</i> absente (ref)	HR=5,1 [IC 95 % 1,30-19,79]	P=0,02

1 : dans la méta-analyse de WANG2011, les estimations de risque de différents types ont été agrégées afin de calculer une estimation de risque « global », les estimations reposent sur les estimations individuelles multivariées d'essais randomisés et d'études observationnelles.

Tableau 12. Valeur pronostique de HER2 et des récepteurs hormonaux sur le risque de récurrence locale

Critères de jugement	Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	Surexpression de Her 2 neu	Statut des récepteurs hormonaux	Catégories comparées	Analyses multivariées	Covariables du modèle multivarié
Récurrence locale (<i>in situ</i> + invasive)	WANG2011 ¹ (2 études agrégées)	NR	-	Positive <i>versus</i> négative	3,07 [IC 95 : 1,32-7,12]	Hétérogénéité : I=2,5%, P=0,31
	NOH2013	0/+ = non ++ = équivoque +++ = surexpression	-	HER2 +++ <i>versus</i> 0/+ /++ (réf)	HR=2,51 [IC 95 % 0,81-7,79]	P=0,10
	HOLMES2011	0/+ = non ++ = équivoque +++ = surexpression	-	HER2 +++ <i>versus</i> 0/+ /++ (réf)	HR=1,82 [IC 95 % 1,03-3,22]	P=0,041
	WANG2011 ¹ (3 études agrégées)	-	NR	RO positif <i>versus</i> RO négatif (réf)	0,39 [IC 95 % 0,18-0,86]	P=NR, Hétérogénéité : I=24%, P=0,27
	WANG2011 ¹ (2 études agrégées)	-	NR	RP positif <i>versus</i> RP négatif (réf)	0,56 [IC 95 % 0,25-1,24]	P=NR, Hétérogénéité : I=39%, P=0,20
Récurrence <i>in situ</i>	RAKOVITCH2012	6 signaux ou plus dans le noyau/cluster dans les nuclei	Cut -off à 10 %	HER surexp. <i>versus</i> les autres (réf)	HR=2,67 [IC95 % 1,23-5,79]	P=0,01
	RAKOVITCH2012	6 signaux ou plus dans le noyau/cluster dans les nuclei	Cut -off à 10 %	HER2 surexp. / KI67+ <i>versus</i> les autres (réf)	HR=3,22 [IC95 % 1,47-7,03]	P=0,003
Récurrence infiltrante	RAKOVITCH2012	6 signaux ou plus dans le noyau/cluster dans les nuclei	Cut -off à 10 %	HER surexp. <i>versus</i> les autres (réf)	HR=1,61 [IC95 % 0,70-3,73]	P=0,26
	RAKOVITCH2012	6 signaux ou plus dans le noyau/cluster dans les nuclei	Cut -off à 10 %	HER2 surexp./ KI67+ <i>versus</i> les autres	HR=1,33 [IC95 % 0,54-3,28]	P=0,54
	NOH2013	0/+ = non ++ = équivoque +++ = surexpression	-	HER2 +++ <i>versus</i> 0/+ /++ (réf)	HR= 3,49 [IC 95 % 0,79-15,38]	P=0,09

RO : Récepteur aux œstrogènes ; RP : Récepteur à la progestérone ; NR : non renseigné ;

1 : dans la méta-analyse de WANG2011, les estimations de risque de différents types ont été agrégées afin de calculer une estimation de risque « global », les estimations reposent sur les estimations individuelles multivariées d'essais randomisés et d'études observationnelles.

Question 6. Quel est le bénéfice d'une biopsie du ganglion sentinelle en cas de CCIS pur ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013
- Population : patientes atteintes de CCIS ou CCIS avec micro-invasion ($N \geq 100$) ;
- Intervention : biopsie du ganglion sentinelle
- Critères de jugement : taux d'envahissement ganglionnaire ;
- Types d'études : séries de cas, en l'absence d'études de plus haut niveau de preuve

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir les 15 études suivantes pour lesquelles une extraction des données et une analyse critique ont été réalisées :

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 6

Critère de jugement	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
TAUX D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE	15	[BANYS2012] [DOYLE2009] [HAN2011] [KIM2012] [KURNIAWAN2010] [MERETOJA2012] [MIYAKE2011] [PARIKH2012] [PARK2013] [POLOM2009] [SCHNEIDER2010] [TADA2010] [TRENTIN2012] [TUNONDELARA2015] [ZETTERLUND2014]

■ Synthèse des données de la littérature

Préambule :

- Une question sur le type de biopsie percutanée, le taux de sous-diagnostic de carcinome invasif et les facteurs prédictifs de l'invasivité, traitée dans le chapitre DIAGNOSTIC, complète cette revue systématique de la littérature (cf. question 1). Il existe un lien fort entre ces 2 questions.
- Ici l'analyse de la littérature porte exclusivement sur la biopsie du ganglion sentinelle (BGS). L'échographie axillaire n'a pas été traitée ici.

Quinze études, principalement rétrospectives, ont décrit les résultats de l'évaluation du ganglion sentinelle chez des patientes atteintes de CCIS, diagnostiquées par biopsie ou sur histologie définitive. D'après les résultats de l'histologie définitive, le taux d'atteinte ganglionnaire chez les CCIS variait entre 0 % et 5,2 % (cas de plages de microcalcifications >3cm, de grade élevé, sans précisions sur l'analyse anatomopathologique des pièces de mastectomie (nombre de prélèvements notamment pouvant impacter la sous-estimation)) (cf. Tableau 13). Pour une seule étude, le taux observé de ganglion sentinelle atteint (11,9 %) incluait des cas de carcinome infiltrant sous diagnostiqués et des cas de CCIS sans distinction possible. Il est à noter que certaines études ne distinguaient pas les CCIS purs (à la biopsie) des CCIS microinvasifs.

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Il est rappelé que par définition les CCIS purs ne donnent jamais d'envahissement ganglionnaire. Cependant, dans certaines études, le taux d'envahissement du ganglion sentinelle observé en cas de CCIS purs à l'histologie définitive pouvait atteindre 5,2 % suggérant la présence de foyers infiltrants occultes (niveau de preuve D).

■ Recommandations

En cas de CCIS pur, compte tenu du très faible taux d'envahissement ganglionnaire et de la morbidité de la technique du ganglion sentinelle, la recherche du ganglion sentinelle (GS) n'est recommandée qu'en cas de risque important de sous-estimation de lésions invasives, c'est-à-dire en cas de :

- amas étendu de microcalcifications nécessitant un geste d'exérèse large (mastectomie totale d'emblée ou geste d'oncoplastie complexe). Dans ces cas, le prélèvement secondaire du GS sera impossible en cas de mastectomie ou rendu difficile en cas d'oncoplastie ;
- masse palpable ou masse radiologique ou une image de distorsion architecturale BIRADS 4-5.

Un haut grade nucléaire ne constitue pas à lui seul une indication à rechercher l'atteinte de GS.

En cas d'échec de détection du GS, on ne proposera pas de curage axillaire.

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

Identifiant de l'étude (1 ^{er} 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

Question 7. Quelles modalités techniques de mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire immédiate choisir dans la prise en charge du CCIS ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013
- Population : patientes atteintes de CCIS (n ≥ 10)
- Interventions : 1^{er} acte chirurgical ou mastectomie de rattrapage
 - Mastectomie radicale (résection cutanée et résection de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM))
 - Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et résection de la PAM (SSM)
 - Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (NSM)
- Critères de jugement :
 - Récidive locale, à distance
 - Taux d'envahissement de la PAM
 - Nécrose postopératoire
 - Qualité de vie des patientes
- Types d'études : séries de cas, en l'absence d'études de plus haut niveau de preuve

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1er janvier 2009 au 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1er octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir les 14 études suivantes pour lesquelles une extraction des données et une analyse critique ont été réalisées.

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 7

Intervention	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
SSM	7	[DODDI2011] [FITZSULLIVAN2013] [MISSANA2013] [REEFY2010] [ROMICS2012] [VANMIERLO2013] [YI2011]
NSM	7	[BRACHTEL2009][DEALCANTARAFILH2011] [LECLERE2014] [LI2011] [WARRENPELED2012] [DIDIER2009][PETIT2012]

■ Synthèse des données de la littérature

Préambule : les études ne distinguant pas les carcinomes infiltrants des CCIS n'ont pas été retenues dans cet argumentaire. En cas de population mixte traitée dans l'article, seules les données spécifiques au cancer du sein *in situ* ont été extraites, les données sur le cancer du sein infiltrant n'étant pas extrapolables du fait d'une prise en charge différente (chimiothérapie notamment). Les modalités de reconstruction mammaire ne sont pas abordées dans ce document.

Les études sélectionnées pour cette revue de la littérature étaient des études principalement rétrospectives et reposant sur un petit nombre de sujets, décrivant le taux de rechute après mastectomie avec conservation de l'étui cutané et résection de la PAM (SSM) ou mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (NSM). Les mastectomies étaient soit thérapeutiques, soit prophylactiques. Aucun essai contrôlé randomisé publié n'a comparé la mastectomie radicale à la SSM ni à la NSM. Compte tenu de leur hétérogénéité quant aux indications de mastectomie et aux caractéristiques des patientes notamment, les rendant difficilement comparables, les études retenues sont brièvement décrites individuellement ci-dessous.

SÉCURITÉ ONCOLOGIQUE DES MASTECTOMIES AVEC CONSERVATION DE L'ÉTUI CUTANÉ

Rechute locale et à distance après mastectomie avec conservation de l'étui cutané et résection de la PAM (abrégée ci-après par « SSM »)

Pour rappel, le taux de rechute locale après mastectomie simple sans reconstruction varie entre 0,9 % [CHADHA2012] et 3 % [KELLEY2011] (cf. question 10).

Cinq études seulement ont décrit le taux de rechute après SSM, après des suivis médians variant de 36 à 119 mois. Il est à noter que les indications de SSM n'étaient pas toujours précisées. Les études sont décrites dans le tableau 15 ci-dessous :

- dans l'étude de Reefy *et al.*, après 36 mois de suivi médian, aucune rechute locale ou à distance n'a été observée parmi les 25 patientes atteintes de CCIS [REEFY2010] ;
- dans l'étude de Van Mierlo *et al.*, après 39 mois de suivi médian, seule une rechute locale à 5 ans a été observée parmi les 40 patientes atteintes de CCIS, soit 2,5 %, (un cas de CCIS de grade 2 et de diamètre 75 mm) [VANMIERLO2013] ;
- dans l'étude de Doddi *et al.*, incluant des patientes recevant un traitement curatif ou préventif, après un suivi médian de 58 mois, aucune rechute locale, régionale ou à distance n'a été observée parmi les 30 patientes atteintes de CCIS [DODDI2011] ;
- dans l'étude de Romics *et al.*, après 119 mois de suivi médian, seule 1 rechute à distance a été observée parmi les 54 patientes atteintes de CCIS, soit 1,8% [ROMICS2012] ;
- dans l'étude Missana *et al.*, après un suivi médian de 88 mois, 3 cas de rechute locale ou locorégionale ont été observés parmi les 161 cas de CCIS, soit 1,9 % [MISSANA2013] ;
- l'étude observationnelle de Yi *et al.*, comparait le taux de rechute chez des patientes traitées par mastectomie radicale et SSM. Chez les patientes atteintes de tumeur de stade 0, aucune rechute locale n'a été observée après un suivi médian de 53 mois. Seuls 3 cas de rechutes systémiques ont été observés dans le groupe SSM, soit 1,3 % et 2 cas de rechutes systémiques dans le groupe mastectomie radicale, soit 1,5 %. Même si ces taux sont très proches, il est à noter que les groupes traités par les 2 modalités de mastectomie n'étaient pas comparables (femmes du groupe SSM plus jeunes, atteintes de CCIS de stade précoce, moins souvent irradiées et mastectomie plus souvent suivie de reconstruction notamment) [YI2011].

Rechute locale et à distance après mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (abrégée ci-après par « NSM »)

- Peled *et al.* ont décrit un taux de rechute locale de 1,8 % parmi les patientes atteintes de CCIS après un suivi médian de 28 mois. Aucune rechute dans la PAM n'a été observée dans cette étude. Aucune rechute à distance n'a été observée pour les CCIS [WARRENPELED2012].
- dans l'étude de De Alcantara Filho *et al.*, décrivant l'expérience du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, aucune rechute locale n'a été observée parmi les 353 cas de patientes traitées par NSM (dont 74 CCIS) après un suivi médian de 10,3 mois. Il est cependant à noter, outre le recul très court, que plus de la moitié des NSM était indiquée en prophylaxie dans cette étude [DEALCANTARAFILH2011].
- Leclère *et al.* ont décrit la seule expérience française et spécifique des CCIS, identifiée par les recherches bibliographiques. Dans cette étude rétrospective comprenant des cas de mastectomie de première intention et des mastectomies de rattrapage, les données de suivi étaient disponibles pour 19 patientes seulement (exclusion des cas de nécrose, résection de la PAM secondairement, patientes perdues de vue). Après 7 ans de suivi médian, 1 cas de maladie de Paget au niveau de la PAM et de la peau ainsi qu'un cas de cancer de l'ovaire chez une patiente porteuse de mutation BRCA1 ont été observés [LECLERE2014].
- Petit *et al.* ont décrit rétrospectivement l'expérience de l'« European Institute of Oncology » où 934 patientes ont été traitées par NSM (et radiothérapie per-opératoire par la technique ELIOT pour la majorité des patientes), entre 2002 et 2007. Parmi les 158 cas de CCIS, après un suivi médian de 50 mois, 4,9 % de rechute locale dans la paroi thoracique et 2,9 % de rechutes au niveau de la PAM ont été observés [PETIT2012].

TAUX ET FACTEURS DE RISQUE D'ENVAHISSEMENT DU MAMELON APRÈS MASTECTOMIE AVEC CONSERVATION DE L'ÉTUI CUTANÉ ET DE LA PAM

Dans l'étude de Li *et al.*, parmi les 135 cas de CCIS pur, 21 (15,6 %) présentaient un envahissement de la plaque aréolo-mamelonnaire visible seulement à l'examen anatomopathologique [LI2011].

Dans l'étude rétrospective de Brachtel *et al.*, reposant sur 232 mastectomies thérapeutiques et 84 prophylactiques, un envahissement occulte était observé dans 10 % des cas (5/51) parmi les CCIS. Les facteurs indépendants associés à cet envahissement (tous types histologiques et toutes indications confondus) identifiés étaient la taille tumorale (variable continue), la distance tumeur - mamelon (variable continue) et la surexpression de HER2 [BRACHTEL2009].

La nature unicentrique et rétrospective ainsi que le mélange d'indications dans ces études limitent l'extrapolation de ces résultats.

NÉCROSE POSTOPÉRATOIRE APRÈS NSM

Dans l'étude de Leclerc *et al.*, 7 cas de nécrose sur 41 cas ont conduit à finalement exciser la PAM [LECLERC2014]. Les autres études ne fournissent pas d'informations spécifiques des CCIS.

QUALITÉ DE VIE DES PATIENTES

Seule une étude évaluant l'impact de la préservation de la PAM sur la qualité de vie des patientes a été retenue. Cette étude évaluait deux modalités de mastectomie suivie de reconstruction immédiate, l'une avec conservation de la PAM et l'autre avec reconstruction de la PAM, chez 256 patientes interrogées 1 an après la reconstruction, selon un questionnaire ad hoc (non validé). Les auteurs rapportaient que la technique de NSM avait un impact positif sur la satisfaction des patientes concernant les résultats esthétiques, la féminité et l'image du corps. De plus cette technique diminuait le sentiment de mutilation sans augmenter l'anxiété ou la peur de la récurrence [DIDIER2009].

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Les études disponibles sont principalement des séries de cas avec des suivis relativement courts.

- SSM : Sur la base de 7 études unicentriques (dont 6 rétrospectives, 4 de faibles effectifs et 5 avec un recul inférieur à 5 ans), le taux de rechute locale variait de 0 à 2,5 % et le taux de rechute locorégionale ou à distance de 0 à 1,9 % avec un recul variant de 36 à 119 mois (niveau de preuve D).
- NSM : Sur la base de 4 études, des taux de rechute locale variant de 0 % à 5 % étaient observés (niveau de preuve D) et le taux d'envahissement occulte de la PAM variait de 10 % à 15 %, selon 2 études (niveau de preuve D).

■ Recommandations

La mastectomie totale avec ablation de la plaque aréolo-mamelonnaire et de l'étui cutané est la technique de référence.

Une reconstruction immédiate doit être systématiquement proposée.

Dans ce cas, une mastectomie avec conservation de l'étui cutané et résection de la PAM, malgré l'absence d'études la comparant au traitement de référence, peut être proposée, en raison du bénéfice sur la qualité de vie.

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM est une technique chirurgicale qui doit être encore évaluée.

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique en Cancérologie « MAPAM 01 », évaluant la mastectomie thérapeutique avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire (non spécifique des CCIS), coordonné par l'Institut Claudius Regaud - Toulouse, est en cours.

Tableau 14. Sécurité oncologique de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et résection de la PAM

Identifiant de l'étude (1 ^{er} aut. année)	Type d'étude	Période	Effectif	Indications de mastectomie (SSM)	Caractéristiques des patientes / traitements	Suivi médian (mois)	Rechute locale
REEFY2010	EP	2001-2008	25	Prise en compte des caractéristiques patientes suivantes : body habitus, taille et forme des seins, co-morbidités, statut tabagique et préférence de la patiente ; 7 chirurgies prophylactiques	47 ans (toutes confondues), 28mm taille tumorale médiane (toutes confondues)	36	0 %
VANMIERLO2013	ER	2004-2011	40	Non précisées : inclusion de toutes les SSM du centre Exclusion des cas de chirurgie prophylactique	55,1 ans 50,1mm pour les CCIS 55 % de grade nucléaire 3	39	2,5% (1/40)
DODDDI2011	ER	1999-2005	30 (STAGE 0)	Toutes patientes confondues : 67 patientes avec mastectomie comme 1 ^{er} geste chirurgical, 27 mastectomies en 2 temps, 8 mastectomies de rattrapage, 4 SSM bilatérales pour maladies bilatérales et 3 SSM controlatérales prophylactiques Inclusion de toutes les patientes traitées par SSM et RMI, par un seul chirurgien dans le centre	49 ans (toutes confondues)	58	0 %
FITZSULLIVAN2013	ER	1996-2009	810 469 SSM	Non précisées : inclusion des CCIS pur traités dans le centre	52 ans 25% tamoxifène, 0,9 % RT 47,4 % nécrose ; 56,1 % grade nucléaire 3	72	0,9 % (7/803 patientes sans RT) Résultat non disponible pour les 469 patientes traitées par SSM
ROMICS2012	ER	1995-2000	54	Non précisées : inclusion des patientes traitées par SSM et RMI dans le centre ; Exclusion des mastectomies de rattrapage et des cas de chirurgie prophylactique	49 ans (toutes confondues) 13,5 % grade nucléaire élevé	119	locorégionale : 0 % (0/54) à distance : 1,8 % (1/54)
MISSANA2013	ER	1992-2002	400 170 Tis 161 CCIS	Cas de CIS non-comedomatus diffus, cas de CIS comedomatus diffus avec microcalcifications, localisé à au moins 2 cm de la peau	47 ans (toutes confondues), 28,5 % RT, 33 % tamoxifène	88	locorégionale : 1,9 % (3/161)
YI2011	ER	2000-2005	226 CCIS 370 stade clinique 0	CCIS et tumeurs T1/T2 traitées par mastectomie et choix de reconstruction, CI (<i>early stage</i>) à faible risque d'irradiation, CI avec chimio. Néoadj + reconstruction	Aucune données spécifique des stade 0 ou des CCIS	53 (toutes patientes confondues)	Parmi les stades 0 : -3 rechutes systémiques /SSM -2 rechutes systémiques /MR

ER : étude rétrospective ; EP : étude prospective ; RMI : reconstruction mammaire immédiate ; CI : carcinome infiltrant ; MR : mastectomie radicale ; RT : radiothérapie

Tableau 15. Sécurité oncologique de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM

Identifiant de l'étude (1er auteur année)	Type d'étude	Période	Suivi médian (mois)	Effectif	Indications de la mastectomie (NSM)	Envahissement occulte mamelon	Nécrose de la PAM	Rechutes locales	Rechutes lorégionales et à distance
LI2011	ER	2009	NP	135	NP (sélection des dossiers de patientes traitées par mastectomie dans le centre)	15,5 % (21/135)	NP	NP	NP
PELED 2012	ER	2001-2010	28 (tous types histologiques confondus)	111 (stade 0)	prophylactique et thérapeutique Exclusion des patientes avec atteinte clinique de la peau ou du mamelon au moment de la mastectomie	NP	NP pour l' <i>in situ</i> 3,5 % (tous types confondus)	1,8 % (2/111)	à distance + locale : 0,9 % (1/111)
FILHO 2011	ER	2000-2010	10,4	74 CCIS et 118 (stade 0)	55,5% : chirurgie prophylactique 44,5 % : chirurgie thérapeutique Tumeur <3 cm, Distance PAM –tumeur > 1cm Exclusion des cas d'infiltration ou érosion de la PAM, tumeur multifocale ou perypherally located	NP	NP pour l' <i>in situ</i> 3,3 % (12/353) de nécrose (tous types confondus) 3,1 % de PAM enlevée (tous types confondus)	0 /74	à distance (cerveau) : 0.3 % (1/353) (tous types confondus)
LECLERE2014	ER	2000-2010	85,2	41	Taille tumorale >3cm Tumeur multifocale Distance PAM –tumeur > 2cm mastectomie de rattrapage (patientes déjà opérées voire irradiées) mastectomie prophylactique	NP	17 % (7/41)	1 cas de maladie de Paget	1 cas de cancer de l'ovaire soit 5,3 % (1cas parmi les 19 patientes avec suivi disponible)
BRACHTEL2009	ER	2006	NP	51	NP	10 % (5/51)	NP	NP	NP

ER : étude rétrospective ; EP : étude prospective ; RMI : reconstruction mammaire immédiate ; CI : carcinome infiltrant ; MR : mastectomie radicale ; RT : radiothérapie

Question 8. Après une chirurgie conservatrice du sein (CCS), existe-t-il des femmes pour lesquelles l'abstention d'une radiothérapie pourrait être discutée ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013 ;
- Population : patientes atteintes de CCIS pur ($N \geq 100$) ;
- Interventions : chirurgie conservatrice du sein $\pm$ irradiation de la glande mammaire ;
- Critères de jugement :
 - Récidive locale (invasive ou *in situ*) et controlatérale (invasive ou *in situ*)
 - Survie (survie globale, survie spécifique)
 - Toxicité
 - Qualité de vie
 - Mastectomie de rattrapage
 - Cancer du sein controlatéral
 - Second cancer
- Types d'études : méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études de cohorte

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir les 15 études suivantes pour lesquelles une extraction des données et une analyse critique ont été réalisées.

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 8

Intervention	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
CHIRURGIE +/- IRRADIATION	12	[EARLYBREASTCANC2010] [GOODWIN2013] [WAPNIR2011] [CUZICK2011][DONKER2013][SACEY2010] [SHAITELMAN2011] [RUDLOFF2010] [RAKOVITCH2013] [PARK2011] [MCCORMICK2015][WARNBERG2014]
CHIRURGIE SEULE	3	[GILLEARD2009] [HUGHES2009] [WONG2014]

■ Synthèse des données de la littérature

RÉCIDIVE IPSILATÉRALE (INVASIVE ET *IN SITU*)

Résultats des essais randomisés

Deux méta-analyses, fondées sur 4 essais randomisés contrôlés, ont évalué le bénéfice d'une irradiation de la glande mammaire (RT) après chirurgie conservatrice du sein (CCS) dans la prise en charge du carcinome canalaire *in situ* (CCIS). Le recrutement des patientes, tous essais confondus, s'est déroulé entre 1985 et 1999. Ces 4 essais sont décrits dans le tableau 16, ci-dessous.

Une méta-analyse sur données individuelles (3729 patientes) du groupe collaboratif « Early Breast Cancer Trialists's Collaborative Group » (EBCTCG) a mis en évidence une réduction absolue du risque de récurrence ipsilatérale (invasive ou *in situ*) de 15,2 % à 10 ans par la radiothérapie (12,9 % bras RT *versus* 28,1 % bras sans RT, $p < 0,00001$). Ce bénéfice était retrouvé dans tous les sous-groupes étudiés (âge au

diagnostic, type de CCS, usage du tamoxifène, méthode de détection du CCIS (mammographie ou examen clinique), statut des marges, multifocalité, grade histologique et nucléaire, taille tumorale (pathologique), présence ou non de comédo-nécrose et architecture tumorale). Une réduction absolue de 11,5 % à 10 ans du risque de récurrence globale (locale, contralatérale, régionale ou à distance²⁶) (21,2 % bras RT *versus* 32,7 % bras sans RT, $p < 0,00001$) a également été mise en évidence [EARLYBREASTCANC2010].

Une méta-analyse Cochrane, fondée sur les données publiées de ces 4 essais, a retrouvé une réduction relative de 51 % du risque de récurrence ipsilatérale (invasive et *in situ*) après CCS et irradiation de la glande mammaire (HR= 0,49 [IC95 % 0,41-0,58], $p < 0,00001$), confirmant les résultats individuels de chacun des essais (suivi médian variant de 4,4 ans à 10,7 ans) [GOODWIN2013].

Des résultats homogènes et obtenus à plus long terme sont disponibles pour les 4 essais :

- après un suivi médian de 15,8 ans, l'essai EORTC 10853 a montré que le bénéfice global de l'irradiation sur la réduction du risque de récurrence locale globale (invasive ou *in situ*) était maintenu à long terme (HR=0,51 [IC95 % 0,38-0,69], $p < 0,001$), pour le risque de récurrence *in situ* (HR=0,50 [IC95 % 0,33-0,78]), $p = 0,002$ comme pour le risque de récurrence invasive (HR=0,60 [IC95 % 0,40-0,90], $p = 0,014$). Le taux brut de récurrence locale atteignait 30 % (149/503) dans le bras CCS (dont 50 % (75/149) de récurrence invasive) et 17 % (85/507) dans le bras CCS + RT (dont 56 % (48/85) de récurrence invasive) [DONKER2013],
- de même, après un suivi médian de 17,2 ans, l'essai NSABP-B17 a montré que le bénéfice de l'irradiation sur le risque de récurrence locale était maintenu à long terme, quelle que soit la nature de la récurrence (récurrence invasive HR=0,48 [IC95 % 0,33-0,69], $p < 0,001$ – récurrence *in situ* HR=0,53 [IC95 % 0,35-0,80], $p < 0,001$). Le taux brut de récurrence locale atteignait 35 % (141/403) dans le bras CCS seule (dont 56 % (79/141) de récurrence invasive) et 20 % (81/410) dans le bras CCS + RT (dont 54 % (44/81) de récurrence invasive) [WAPNIR2011],
- les résultats après 17 ans de suivi médian pour l'essai SweDCIS montraient que la RT réduisait de 12 % le risque d'événements ipsilatéraux (risque cumulé à 20 ans dans le bras RT : 20 % [IC95 % 16-24] et risque cumulé à 20 ans dans le bras contrôle : 32 % [IC95 % 28-36] – réduction relative de 37,5 %). La RT n'avait pas d'impact à long terme sur la survie globale ni sur la survie spécifique et la moitié des événements ipsilatéraux était de type invasif [WARNBERG2014],
- finalement, ces résultats étaient confirmés, après un suivi médian de 12,7 ans, par l'essai UK/ANZ, quelle que soit la nature de la récurrence (récurrence invasive HR=0,32 [IC95 % 0,19-0,56]), $p < 0,0001$ – récurrence *in situ* HR=0,38 [IC95 % 0,22-0,63], $p < 0,0001$). Cet essai évaluait également le bénéfice d'un traitement par tamoxifène (plan factoriel 2x2 ou choix d'un des 2 traitements et randomisation de l'autre traitement). Les taux bruts de récurrence locale (ne tenant pas compte du délai de survenue) selon la prise en charge adjuvante étaient :
 - avec radiothérapie et sans tamoxifène : 8,9 % (21/236) dont 43 % (9/21) de récurrence invasive,
 - sans radiothérapie et sans tamoxifène : 24,7 % (59/239) dont 47 % (28/59) de récurrence invasive,
 - avec radiothérapie et avec tamoxifène : 6,6 % (19/286) dont 53 % (10/19) de récurrence invasive,
 - sans radiothérapie et avec tamoxifène : 17,1 % (46/269) dont 48 % (22/46) de récurrence invasive [CUZICK2011].

L'essai randomisé RTOG 9804 a, par ailleurs, comparé le risque de rechute locale entre un groupe de patientes traitées par CCS + radiothérapie du sein (schémas de 42,5 Gy en 16 fractions, 50 Gy en 25 fractions ou 50,4 Gy en 25 fractions) et un groupe traité par CCS seule (traitement par tamoxifène optionnel dans chacun des 2 bras). Cette étude portait sur 585 patientes considérées à faible risque de récurrence (tumeur < 25 mm et marges d'exérèse ≥ 3 mm, de grade bas ou intermédiaire et sans maladie résiduelle sur la pièce de résection). Après 7 ans de suivi médian, cet essai a montré que le risque de rechute locale était significativement plus faible dans le groupe irradié que dans le groupe observé après CCS (HR=0,11 [0,03-0,47] ; 6,7% de rechute locale dans le groupe non irradié *versus* 0,9 % dans le groupe irradié)[MCCORMICK2013].

²⁶ Survenue du 1^{er} évènement considérée ici

Résultats d'études de cohorte

Une étude de cohorte canadienne constituée à partir de plusieurs bases de données, dont le registre des cancers de l'Ontario, a confirmé ces résultats en population ($HR_{\text{multivariée}}=0,52$ [IC95 % 0,45-0,63], $p<0,0001$ - 20 % de rechute locale dans le groupe CCS seule *versus* 12,7 % dans le groupe CCS + RT, $p<0,0001$), après un suivi médian de 10 ans. Dans cette étude rétrospective non randomisée, portant sur 3762 patientes, les patientes traitées par radiothérapie ($n=1895$) étaient plus jeunes et plus souvent atteintes de tumeur avec nécrose, avec des marges plus souvent atteintes, de haut grade nucléaire, multifocale, avec une répartition du type architectural différente en comparaison des patientes traitées par CCS seule ($n=1867$). Ces données sont cependant à interpréter avec précaution compte tenu du nombre important de données manquantes, pour ces facteurs pronostiques [RAKOVITCH2013].

Résultats en fonction de différents facteurs pronostiques

✓ âge

L'analyse du sous-groupe de l'EBCTCG a montré un bénéfice absolu moins important de la RT sur le risque de récurrence ipsilatérale à 10 ans chez les patientes jeunes (< 50 ans) que chez les patientes plus âgées (≥ 50 ans) : le taux d'événements ipsilatéraux était de 29,1 % dans le bras CCS seule et de 18,5 % dans le bras CCS + RT, soit une réduction absolue de 10,6 % dans le sous-groupe « < 50 ans » alors que le taux d'événements ipsilatéraux était de 27,8 % dans le bras CCS seule et de 10,8 % dans le bras CCS + RT, soit une réduction absolue de 17 % dans le sous-groupe « ≥ 50 ans »²⁷ [EARLYBREASTCANC2010]. L'analyse de sous-groupe de la méta-analyse Cochrane a retrouvé cet effet : chez les patientes plus jeunes, réduction de 33 % du risque de récurrence locale ($HR=0,67$ [IC95 % 0,48-0,93], $p=0,02$) et réduction de 65 % chez les patientes plus âgées (> 50 ans) ($HR=0,35$ [IC95 % 0,27-0,46], $p<0,00001$) [GOODWIN2013].

✓ qualité de l'exérèse

L'analyse de sous-groupe de la méta-analyse des essais randomisés de la Cochrane a montré que l'irradiation diminuait significativement le risque de récurrence ipsilatérale en cas d'« exérèse chirurgicale complète » et en cas d'« exérèse chirurgicale incomplète » ($HR=0,48$ [IC95 % 0,39-0,59], $p<0,00001$ et $HR=0,55$ [IC95 % 0,38-0,78], $p=0,001$ respectivement). Cependant les auteurs ne précisait pas la définition exacte d'exérèse chirurgicale complète et incomplète [GOODWIN2013].

Dans l'analyse du groupe collaboratif sur données individuelles, le taux d'événements ipsilatéraux à 10 ans était de 43,8 % dans le bras CCS seule et de 24,2 % dans le bras CCS + RT (réduction absolue de 19,6 %) dans le sous-groupe « marges atteintes » et le taux d'événements ipsilatéraux à 10 ans était de 26 % dans le bras CCS seule et de 12 % dans le bras CCS + RT (réduction absolue de 14 %) dans le sous-groupe « marges saines ». Cette analyse met également en évidence qu'il y a autant de rechutes en cas d'irradiation et marges atteintes (24,6 %) qu'en l'absence d'irradiation et marges saines (26 %). Le plus faible taux observé ici est bien celui obtenu après RT sur berges saines [EARLYBREASTCANC2010].

Par ailleurs, Rudloff et al. ont étudié l'impact de la radiothérapie sur la récurrence locale, dans une étude de cohorte rétrospective où le recours à l'irradiation était laissé à la discrétion du clinicien. Après 11 ans de recul, des analyses multivariées ont mis en évidence une tendance à l'augmentation du risque de rechute quand la taille des marges diminuait : ≥ 10 mm $HR_{\text{multivariée}}=1,32$ [IC95 % 0,52-3,32], $p=0,55$ ²⁸ ; marges 1-9 mm $HR_{\text{multivariée}}=3,33$ [IC95 % 0,96-11,60], $p=0,05$ ²⁹ ; marges < 1 mm $HR_{\text{multivariée}}=5,92$ [IC95 % 1,73-20,22], $p=0,002$ ³⁰. Ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu des faiblesses méthodologiques de cette étude (nature rétrospective, unicentrique et petits effectifs par groupe de taille notamment) [RUDLOFF2009].

²⁷ Un test d'interaction n'a pas été décrit dans l'analyse de l'effet de la radiothérapie selon l'âge des patientes

²⁸ P value du modèle univarié,

²⁹ P value du modèle univarié,

³⁰ P value du modèle univarié,

✓ grade nucléaire /présence de comédo-nécrose

Dans plusieurs analyses de sous-groupes, le bénéfice de la radiothérapie sur le risque de rechute locale était retrouvé, quel que soit le grade nucléaire (grade bas : 28,4 % *versus* 12,3 %, $p_{\log \text{rank}} < 0,00001$; grade intermédiaire : 29,8 % *versus* 15,5 %, $p_{\log \text{rank}} = 0,002$; grade nucléaire élevé 33,1 % *versus* 17,3 %, $p_{\log \text{rank}} = 0,00004$) d'une part, et en présence ou absence de comédo-nécrose d'autre part (avec comédo-nécrose : 36,5 % *versus* 16,6 % $p_{\log \text{rank}} < 0,00001$; sans comédo-nécrose, 25,2 % *versus* 12 %, $p_{\log \text{rank}} = 0,0003$) [EARLYBREASTCANC2010] [GOODWIN2013].

L'étude prospective de l'« Eastern Cooperative Oncology Group - American College of Radiology Imaging Network » a évalué l'impact d'une CCS seule sur le risque de récurrence ipsilatérale et la survie chez des patientes atteintes de CCIS $\leq 2,5$ cm et de grade nucléaire bas ou intermédiaire ($n=561$) ou atteintes de CCIS ≤ 1 cm et de haut grade nucléaire ($n=104$). Dans tous les cas, les marges d'exérèse devaient être au moins égales à 3 mm. Les patientes pouvaient être traitées par tamoxifène avant d'entrer dans l'étude (30 %, 199/665). Une revue centralisée anatomopathologique avait été réalisée pour 90% (601/655) des patientes et la tumeur devait être complètement excisée. Les patientes de la cohorte « grade bas/intermédiaire » étaient âgées de 50 ans et plus dans 81 % des cas, avaient une taille tumorale médiane de 6 mm et des marges ≥ 5 mm pour 64 % des cas. Elles étaient âgées de 50 ans et plus dans 76 % des cas, avaient une taille tumorale médiane de 7 mm et des marges ≥ 5 mm pour 69 % des cas dans la cohorte « grade élevé ». L'effectif de patientes dans le groupe de grade élevé prévu n'a finalement pas été atteint (588 prévus – 104 inclus), pouvant entraîner un manque de puissance de l'étude. Après un suivi médian de 12,3 ans [SOLIN2015]:

- dans le groupe « grade bas/intermédiaire », le taux de récurrence ipsilatérale à 12 ans était de 14,4% [IC95 % 11,2-17,6] et le taux de récurrence invasive était de 7,5% [IC95% 5,1-10] ;
- dans le groupe « haut grade », le taux de récurrence ipsilatérale à 12 ans était plus élevé que dans le groupe « bas/intermédiaire » et atteignait 24,6% [IC 95 % 15,7-33,4] et le taux de récurrence invasive était de 13,4% [IC95% 5,9-20,9].

Les données de survie n'étaient disponibles qu'après un suivi à 5 ans : 95,7 % [IC95 % 94-97,4] pour le groupe « grade bas/intermédiaire » et 97,0 % [IC95 % 93,6-100] pour le groupe « haut grade » [HUGHES2009].

Wong et al. ont suivi prospectivement 143 patientes atteintes de CCIS $\leq 2,5$ cm, de grade nucléaire bas ou intermédiaire et avec des marges d'exérèse ≥ 1 cm, traitées par CCS et sans traitement adjuvant. Le taux de rechute locale atteignait 15,6 % [IC95 % 9,6-21,6] à 10 ans et le taux de cancer contralatéral était de 9,1 % [IC95 % 4,4 - 13,8] [WONG2014].

Il est à noter que les 2 études analysées n'ont pas utilisé la même définition du grade nucléaire « bas/intermédiaire », rendant leurs résultats difficilement comparables :

- étude de l'ECOG : grade nucléaire 1 ou 2, sans nécrose ou avec nécrose limitée ;
- étude de WONG : grade nucléaire 1 ou 2, nécrose non précisée.

✓ taille tumorale

Dans la méta-analyse de la Cochrane, l'irradiation diminuait significativement le risque de récurrence ipsilatérale dans les deux sous-groupes de taille tumorale (≥ 10 mm et < 10 mm) (cf. Tableau 19) [GOODWIN2013]. L'EBCTCG a analysé d'autres sous-groupes de taille tumorale (taille pathologique) et a retrouvé un bénéfice de la radiothérapie dans chacun d'eux : le taux d'événements ipsilatéraux était de 28,9 % dans le bras CCS seule et de 13,1 % dans le bras CCS + RT, soit une réduction absolue de 15,8 % dans le sous-groupe de taille « 1-20 mm » et le taux d'événements ipsilatéraux était de 39 % dans le bras CCS seule et de 13 % dans le bras CCS + RT, soit une réduction absolue de 26 % dans le sous-groupe de taille « 20-50 mm » [EARLYBREASTCANC2010].

✓ multifocalité

De même, la radiothérapie permettait de réduire le risque de rechute locale en cas de tumeur unifocale (bras CCS : 28,5 % *versus* bras CCS+ RT : 11,2 %, soit une réduction absolue de 17,3 %) comme en cas de tumeur multifocale (bras CCS : 42,2 % *versus* bras CCS + RT : 17,3 %, soit une réduction absolue de 24,9 %) [EARLYBREASTCANC2010].

SURVIE (SURVIE SPÉCIFIQUE ET GLOBALE)

Résultats des essais randomisés

Les résultats à long terme disponibles pour 2 essais (EORTC 10853 et NSABP-B17) n'ont pas montré de bénéfice de la radiothérapie sur la survie globale ni sur la survie spécifique (cf. Tableau 18) [DONKER2013] [WAPNIR2011].

Par contre, le pronostic des rechutes est à considérer. En effet si la récurrence *in situ* n'influait ni la survie spécifique ni la survie globale (HR=0,65 [IC95 % 0,16-2,71] et HR=1,19 [IC95 % 0,59-2,37]³¹ respectivement), les patientes présentant une récurrence locale invasive avaient un risque de décès significativement augmenté (survie globale HR= 5,17 [IC95 % 3,09-8,66]) et spécifique (HR=17,66 [IC95 % 8,86-35,18]). La survie spécifique à 10 ans après rechute invasive n'était plus que de 62 % dans l'essai de l'EORTC [DONKER2013]. L'essai NSABP-B17 confirmait ces résultats : le risque de décès global ou spécifique était augmenté chez les patientes avec rechute invasive (survie globale HR=1,75 [IC95 %,24-2,45]³² et survie spécifique HR=7,06 [IC95 % 4,14-12,03]) contrairement à la rechute *in situ* (survie globale (HR=0,81 [IC95 % 0,51-1,27] et survie spécifique HR=1,49 [IC95 % 0,71-3,15]³³). La probabilité de décès par cancer du sein était de 7,3 % à 5 ans et de 10,4 % à 10 ans après survenue d'une rechute locale invasive [WAPNIR2011]. Dans l'essai UK/ANZ, il n'a pas été observé de différence significative du taux de décès entre les groupes de traitement même si une augmentation de la survenue de maladie cardiovasculaire a été observée dans le groupe irradié (recevant ou non du tamoxifène) [CUZICK2011].

Après 7 ans de suivi médian, l'essai randomisé RTOG 9804 n'a pas mis en évidence d'effet de la radiothérapie sur la survie globale (HR=1,56 [0,81-3,01]) [MCCORMICK2013].

Résultats d'études de cohorte

Après 10 ans de suivi médian, dans l'étude de cohorte canadienne, le taux de mortalité par cancer du sein n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes de traitement (2,5 % pour les patientes traitées par CCS et 3,3 % pour les patientes traitées par CCS+ RT, p=0,39) [RAKOVITCH2013].

A 15 ans dans l'étude de Shaitelman *et al.*, portant sur 256 patientes traitées par CCS et RT appariées à 2048 patientes traitées par CCS seule (données du Surveillance, Epidemiology, and End Results -SEER), la survie globale était significativement plus élevée (83,6 %) dans le groupe de patientes traitées par CCS et RT en comparaison avec le groupe de patientes traitées par CCS seule (75,5 %, p=0,001). Dans cette étude, les patientes traitées par CCS et RT étaient également plus souvent traitées par hormonothérapie mais ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu d'un nombre important de données manquantes sur les principaux facteurs pronostiques (statut des marges notamment), rendant l'évaluation de la comparabilité des groupes difficile [SHAITEMAN2011].

Une équipe irlandaise, ne pratiquant pas d'irradiation systématique après CCS dans certaines conditions, a observé seulement 6 rechutes locales après un suivi médian de 4,1 ans chez 100 patientes. Ces patientes, éligibles à un traitement chirurgical conservateur seul, étaient majoritairement âgées de 60 ans et plus, atteintes de tumeur de grade nucléaire bas/intermédiaire (63 %), de taille tumorale > 10 mm (55%). De plus, toutes les patientes avaient une marge d'exérèse > 2 mm après (re)-excision. Le taux de survie sans récurrence était de 91,6 % à 8 ans et aucun décès n'avait été observé sur la période de suivi dans cette étude. Ces résultats sont cependant à considérer avec précaution compte tenu des limites méthodologiques de l'étude (nature rétrospective, recrutement de 100 patientes seulement en 10 ans, faible recul notamment) [GILLEARD2009].

TOXICITÉ

Aucune information sur la toxicité à court terme n'a été recueillie dans les essais décrits ci-dessus. Et la toxicité à long terme n'est pas disponible à ce jour bien que 3 essais sur 4 aient publié des résultats à 15 ans environ. Il n'a pas été rapporté de toxicité pulmonaire mais plusieurs cas de décès dus à des pathologies vasculaires, répartis dans les 2 bras comparés, pour les essais ayant rapporté l'information [GOODWIN2013].

³¹ P non communiquée

³² P non communiquée

³³ P non communiquée

Dans l'essai randomisé RTOG9804, la toxicité à court terme était significativement plus élevée chez les patientes irradiées que chez les patientes non irradiées (toxicité de grade 1 et grade 2 selon l'échelle du NCI CTC respectivement de 76 % et 30 %, $p < 0,001$) [MCCORMICK2013].

Park *et al.*, ont spécifiquement comparé la toxicité cardiaque à partir de dossiers médicaux de 59 patientes irradiées pour un CCIS au sein gauche et 70 au sein droit entre 1986 et 2002. La dose médiane était de 60 Gy (dose médiane d'irradiation du sein variant de 45 à 50,4 Gy et 66 % des patientes avec surimpression de 14 à 20 Gy). Après un suivi médian de 8,2 ans, la survenue d'évènement cardiaque (coronaropathie, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, arythmie, valvulopathie, cardiomyopathie ou décès) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes de patientes (13,5% parmi les patientes irradiées au sein gauche *versus* 7 % parmi les patientes irradiées au sein droit, $p = 0,25$). La survie globale et la survie sans rechute n'étaient pas affectées non plus par la latéralité [PARK2011].

QUALITÉ DE VIE

Aucune information sur la qualité de vie des patientes n'a été recueillie dans les essais décrits ci-dessus. Une seule étude a spécifiquement comparé la qualité de vie des patientes selon les modalités de prise en charge. Dans cette étude prospective, 162 patientes ont été interrogées sur leur qualité de vie (questionnaire SF36), leur état psychique (échelle HAD) et leur image corporelle (échelle « Body Image scale »), 4 à 15 ans après l'intervention chirurgicale. Cette étude était fondée sur une sélection de patientes incluses dans l'essai SweDCIS. Les traitements se répartissaient de la façon suivante : 47 patientes traitées par mastectomie et reconstruction mammaire immédiate, 51 patientes traitées par CCS et 64 patientes traitées par CCS suivie de radiothérapie. Les auteurs concluaient que les patientes avaient une bonne qualité de vie quel que soit le traitement reçu. La radiothérapie ne semblait pas affecter la qualité de vie des patientes dans cette étude (questionnaire renseigné à 9,8 ans en moyenne après l'intervention et sans niveau de référence) [SACKEY2010].

MASTECTOMIE DE RATRAPAGE

L'essai EORTC10853 a également observé que le taux de mastectomie de rattrapage était plus élevé dans le bras CCS seule que dans le bras CCS + RT après 15 ans de recul. En effet, bien que les patientes traitées par CCS seule puissent bénéficier dans certains cas d'un traitement conservateur en cas de rechute, le taux final de mastectomie était plus élevé compte tenu du nombre de rechutes locales plus important (19 % (94/504) dans le groupe CCS seule *versus* 13 % (64/507) dans le groupe CCS + RT). Autrement dit, une patiente traitée par radiothérapie a moins de risque d'avoir une mastectomie de rattrapage car son risque de rechute locale est plus faible [DONKER2013]. Ces données étaient retrouvées dans une étude de cohorte à 10 ans : 18 % de mastectomie dans le groupe CCS *versus* 14 % dans le groupe CCS+ RT, $p = 0,0007$ [RAKOVITCH2013].

CANCER DU SEIN CONTROLATÉRAL

Les résultats à long terme des 3 essais ainsi que des 3 études non randomisées sont cohérents et aucun n'a mis en évidence d'augmentation du risque de survenue de cancers controlatéraux après irradiation :

- Le suivi à 15 ans de l'essai EORTC10853 n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein controlatéral dans le groupe irradié par rapport au groupe traité par chirurgie seule (10 % *versus* 7 % respectivement, $HR = 1,36$ [IC 95 % 0,89-2,10], $p = 0,157$) [DONKER2013], comme l'a confirmé l'essai UK/ANZ ($HR = 0,84$ [IC 95 % 0,45-1,58], $p = 0,6$) [CUZICK2011]. De même, après 17 ans de suivi, l'essai NSABP-B17 a montré que l'incidence cumulée de cancers du sein controlatéraux était similaire entre le groupe traité par RT et le groupe traité par CCS seule (10,2 % et 10,3 % respectivement) [WAPNIR2011].
- Après 10 ans de suivi, l'étude de cohorte de Rakovitch *et al.* n'a pas montré d'impact de la radiothérapie sur la survenue de cancer du sein controlatéral (2,8 % de cancer controlatéral invasif après CCS seule et 3,6 % après CCS+ RT, $p = 0,14$) [RAKOVITCH2013], ce qu'a confirmé l'étude de Shaitelman *et al.* (14,2 % dans le groupe CCS et RT et 10,3 % dans le groupe CCS seule, $p = 0,44$) [SHAITELMAN2011].

- Dans l'étude de Wong *et al.*, dans laquelle les patientes étaient traitées par chirurgie seule, le taux de cancer controlatéral était plus élevé et atteignait 9,1 % [IC95 % 4,4 - 13,8 %] à 10 ans [WONG2014].

RISQUE DE SECOND CANCER

Trois essais ont rapporté les occurrences de seconds cancers, sans spécifier le traitement reçu systématiquement. Ainsi dans l'essai NSABP, une patiente était décédée d'un cancer pulmonaire ou cancer du sein métastatique (distinction non possible) et 18 et 20 seconds cancers étaient survenus dans les bras CCS seule et CCS + RT respectivement. Dans l'essai de l'EORTC, 13 seconds cancers (autres que sein) ont été recensés et 9 décès liés à un autre type de cancer dans l'essai UKANZ, sans distinguer le traitement reçu [GOODWIN2013]. L'EBCTCG a recensé 74 cas de seconds cancers (autres localisations que le sein) et n'a pas mis en évidence de rôle de la radiothérapie dans ce cas (RR=0,99, p>0,1) [EARLYBREASTCANC2010].

L'étude rétrospective de Shaitelman *et al.*, portant sur 256 patientes traitées par CCS et RT appariées à 2048 patientes traitées par CCS seule (données du Surveillance, Epidemiology, and End Results -SEER), a décrit le taux de second cancer dans chacun des groupes de traitement. Le taux de second cancer (autre que sein : cancers gastrointestinaux, gynécologiques, pulmonaires et lymphomes pour les plus fréquents) à 15 ans s'élevait à 14,2 % chez les patientes traitées par CCS et radiothérapie et à 13,4 % chez les patientes traitées par CCS seule (p=0,66). Ces résultats (comme ceux observés pour les cancers controlatéraux) sont à considérer avec précaution compte tenu des limites méthodologiques de cette étude rétrospective (étude unicentrique pour les patientes traitées par CCS et RT, données du SEER très incomplètes, groupes non comparables quant aux types de chirurgie, prescription d'hormonothérapie mal renseignée, statut des marges, histologie et grade nucléaire, analyses univariées notamment) [SHAITEMAN2011].

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

- Le bénéfice de l'irradiation sur le risque de récurrence locale *in situ* ou invasive a été confirmé par les publications les plus récentes (niveau de preuve A). Les effets sur la survie globale (niveau de preuve B1) ou spécifique (niveau de preuve B1) ne sont pas démontrés à ce jour, les taux de survie observés à long terme étant très élevés (>95 % à 15 ans). Il apparaît, cependant, un impact défavorable des récurrences invasives sur la mortalité (niveau de preuve C). Par ailleurs, aucune analyse en sous-groupe n'a permis d'identifier une population de patientes pour lesquelles la radiothérapie adjuvante n'avait pas de bénéfice (niveau de preuve B2). **Il faut néanmoins rappeler que la radiothérapie n'est pas le traitement de rattrapage d'une exérèse insuffisante (c'est-à-dire marges < 2 mm). Les patientes avec berges d'exérèse positives devraient d'abord bénéficier d'une reprise chirurgicale.**
- Très peu de données sur la toxicité ont été recueillies dans les essais randomisés évaluant le bénéfice de l'irradiation après CCS.

Finalement, il est à noter que le délai médian de récurrence (invasive et *in situ*) se situe entre 36 et 48 mois après CCS seule et entre 48-60 mois après CCS + RT³⁴ [CUTULI2014].

■ Recommandations³⁵

En cas de CCIS confirmé, la radiothérapie est recommandée après traitement chirurgical conservateur (avec marges d'exérèse ≥ 2 mm).

³⁴ Données provenant d'études non détaillées ici

³⁵ Il est précisé que dans d'autres pays, tels que les Etats-Unis, l'irradiation n'est pas systématique en cas de risque de rechute très « bas » (sans qu'une définition soit précisée).

Tableau 16. Description des 5 essais randomisés évaluant le bénéfice de l'irradiation après CCS

ESSAI Identifiant de l'étude étude la plus récente(1 ^{er} auteur, année)	Pays, Période de recrutement	Effectif	Suivi médian (années)	Schéma d'irradiation	Age médian	Taille tumorale	Statut des marges
EORTC 10853 [DONKER2013]	Europe, [1986 - 1996]	1010	15,8	50 Gy/25 fr + 5% surimpression	93,6 % > 40 ans	100 % < 5 cm (seulement 19 % d'information disponible)	21 % berges atteintes/<1mm/statut inconnu
NSABP2001- B17 [WAPNIR2011]	USA, Canada, [1985 - 1990]	813	17,2	50 Gy/25 fr + 9% surimpression	52% ≥ 55 ans	74,3 % ≤1 cm	13% berges atteintes/ statut inconnu
SweDCIS [WARNBERG2014]	Suède, [1987 - 1999]	1067	17	50 Gy (2Gy/fr) ou 48Gy (2,4Gy/fr) ou 54 Gy (2Gy/fr) – surimpression non recommandée	24,1 % <50 ans	21,5 % <1 cm	20% berges atteintes/ statut inconnu
UK-ANZ ³⁶ [CUZICK2011]	UK, Australie, Nouvelle-Zélande, [1990 -1998]	1030	12,7	50 Gy (2Gy/fr) – surimpression non recommandée	NP	NP	NP
RTOG9804 [MCCORMICK2015]	USA, Canada [1998-2006]	585	7,2	50,4 Gy (1,8Gy/fr) ou 50 Gy (2 Gy/fr) ou 42,5 Gy (2,6Gy/fr)	58	100 % 5mm (médiane)	100 % ≥ 3mm ou négatives

Gy : Gray ; Fr : fraction ; NP : Non Précisé

³⁶ Essai évaluant également le bénéfice d'une hormonothérapie par tamoxifène

Tableau 17. Effet de la radiothérapie sur la récurrence locale, après CCS – données agrégées

Critère de jugement	Traitements	[EARLYBREASTCANC2010] (données individuelles)		[GOODWIN2013] (données publiées)	
Récurrence ipsilatérale (<i>in situ</i> ou invasive)	CCS+RT vs CCS	12,9 % versus 28,1 %	P< 0,00001	HR=0,49 [IC95 % : 0,41-0,58]	P<0,00001
Récurrence ipsilatérale Invasive	CCS+RT vs CCS	-		HR=0,50 [IC95 % :0,32 -0,76]	P=0,001
Récurrence ipsilatérale <i>In situ</i>	CCS+RT vs CCS	-		HR=0,61 [IC95 % :0,39 -0,95]	P=0,03

CCS : chirurgie conservatrice du sein ; RT : radiothérapie ; HR : Hazard ratio ; vs : versus

Tableau 18. Effet de la radiothérapie à long terme, après CCS - données de 3 essais individuels

Critère de jugement	Traitements	[DONKER2013]			[WAPNIR2011]		[CUZICK2011]	
Récurrence ipsilatérale (<i>in situ</i> ou invasive)	CCS+RT vs CCS	HR=0,51 [IC95 % : 0,38-0,69]	p<0,001	-			HR=0,32 [IC95 % :0,22-0,47]	P<0,0001
Récurrence ipsilatérale Invasive	CCS+RT vs CCS	HR=0,60 [IC95 % : 0,40-0,90]	P= 0,014	HR=0,48[IC95 % :0,33-0,69]	P<0,001		HR=0,32 [IC95 % :0,19-0,56]	P<0,0001
Récurrence ipsilatérale <i>in situ</i>	CCS+RT vs CCS	HR=0,50 [IC95 % : 0,33-0,78]	P=0,002	HR=0,53[IC95 % :0,35-0,80]	P<0,001		HR=0,38 [IC95 % :0,22-0,63]	P<0,0001
Survie globale	CCS+RT vs CCS	À 15 ans : HR=1,02 [IC95 % :0,71-1,44]	p =0,93	HR=1,08 [IC95 % :0,79-1,48]		NP		
Survie spécifique	CCS+RT vs CCS	À 15 ans : HR=1,07 [IC95 % :0,60-1,91]	P=0,81	HR=1,44 [IC95 % :0,71-2,92]		NP		

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 % ; HR=Hazard ratio ; CCS : Chirurgie Conservatrice du Sein ; RT : radiothérapie ; NP : Non Précisé ; vs : versus

Tableau 19. Analyses de sous-groupes évaluant l'effet de la radiothérapie après CCS – données des méta-analyses

Sous-groupe étudié	Traitements	[EARLYBREASTCANC2010]		[GOODWIN2013]	
		Risque cumulé à 10 ans	Valeur p	Effet estimé	Valeur p
âge ≥ 50 ans	CCS+RT vs CCS	10,8% vs 27,8 %	P=0,00001	RR=0,35[IC 95 % 0,27-0,46]	P<0,00001
âge < 50 ans		18,5 % vs 29,1 %	P=0,007	RR=0,67[IC 95 % 0,48-0,93]	P=0,02
avec comédo-nécrose		16,6 % vs 36,5 %	P<0,00001	RR=0,44[IC 95 % 0,33-0,59]	P<0,00001
sans comédo-nécrose		12 % vs 25,2 %	P=0,0003	RR=0,60[IC 95 % 0,45-0,81]	P=0,0009
sans tamoxifène		13,2 % vs 28,8 %	P<0,00001		
avec tamoxifène		9,3 % vs 18,3 %	P=0,002		
marges non atteintes		12 % vs 26 %	P<0,00001		
marges atteintes		24,2 % vs 43,8 %	P=0,0004		
tumeur unifocale		11,2 % vs 28,5 %	P<0,00001		
tumeur multifocale		17,3 % vs 42,2 %	P<0,00001		
grade nucléaire bas		12,3 % vs 28,4 %	P<0,00001		
grade nucléaire intermédiaire		15,5 % vs 29,8 %	P=0,002		
grade nucléaire élevé		17,3 % vs 33,1 %	P=0,00004		
excision chirurgicale complète		-	-	RR=0,48 [IC 95 % 0,39-0,59]	P<0,00001
excision chirurgicale incomplète		-	-	RR=0,55 [IC 95 % 0,38-0,78]	P<0,001
taille tumorale ≥ 10 mm		-	-	OR=0,32[IC 95 % 0,22-0,46]	P<0,00001
taille tumorale < 10 mm		-	-	OR=0,43[IC 95 % 0,30-0,61]	P<0,00001
taille tumorale 1-20 mm		13,1 % vs 28,9 %	P<0,00001		
taille tumorale 20-50 mm		13 % vs 39 %	P=0,0001		

Tableau 20. Description et résultats des études non randomisées évaluant le bénéfice de l'irradiation sur la rechute locale après CCS

Identifiant Étude (1 ^{er} auteur, année)	[RAKOVITCH2013]	[RUDLOFF2010]	[SHAITELMAN2011]	[GILLEARD2009]	[HUGHES2009]	[WONG2014]
Méthodologie – Période de l'étude	ER (base de données) 1994-2003	ER unicentrique 1991-1995	ER unicentrique + données SEER 1982-1999	ER unicentrique 1997-2006	EP multicentrique ECOG 5194 1997-2002	EP unicentrique 1995-2002
Effectif total	3762	294	256 2788 SEER	100	558 grade bas/intermédiaire 103 grade élevé	143
Suivi médian (ans)	10	11	13,7 CCS + RT 13,3 CCS	4,1	6,2	11
Effectif / traitement	1867 CCS ; 1895 CCS + RT ; +/- tamoxifène	193 CCS ; 90 CCS + RT ; +/- tamoxifène	256 CCS +RT ; 2048 CCS	CCS seule	CCS +/- tamoxifène	143 CCS
Schéma d'irradiation	50 Gy/25 Fr : 56 % ; 40-44 Gy/16 Fr : 36 % ; NP : 8 %	NP	45 Gy : 100 %+ 6 Gy (surimpression) : 95 %	-	-	-
Age	57 CCS + RT 61 CCS	<45 ans 37,8 % CCS+ RT 62,2 % CCS	58 CCS+ RT 58 CCS	48% < 60 ans	Grade bas/interm. : 60 Grade élevé : 59	51
Taille tumorale médiane	13 mm CCS + RT et CCS	NP	6 mm CCS + RT 5 mm CCS	taille moy. 13 mm 55 % ≤ 10 mm	Grade bas/interm. : 6 mm Grade élevé : 5 mm	8 mm
% Marges atteintes	Marges positives : 15 % CCS + RT 13 % CCS	27,6% <1 mm 25,4% [1-9 mm] 47% ≥ 10 mm	Marges positives : 5 % CCS + RT 1 % CCS	24 % < 1 mm 52% 1-5 mm 13% > 5 mm	Marges < 5 mm Grade bas/interm. : 30,8 % Grade élevé : 17,1 %	NP
Rechute locale	HR _{multivariée} =0,52 [IC95 %=0,45-0,63], p<0,0001	marges ≥ 10 mm : HR=1,32 [IC95 %0,52-3,32], p=0,55 ³⁷ ; marges de 1-9 mm : HR=3,33 [IC95 %0,96-11,60], p=0,05 ³⁸ ; < 1mm : HR=5,92 [IC95 %1,73-20,22], p=0,002*	-	-	A 7 Ans : Grade bas/interm. : 10,5 % [IC95 % 7,5 % - 13,6 %] Grade élevé : 18% [IC 95 % 10,2 % - 25,9 %]	Incidence cumulée à 10 ans : 15,6% IC95 % 9,6-21,6 %]

NP : non précisé ; CCS : chirurgie conservatrice du sein ; RT : Radiothérapie ; ER : étude rétrospective ; EP : étude prospective ; * pvalue du modèle univarié

³⁷ P value du modèle univarié,

³⁸ P value du modèle univarié,

Question 9. Après chirurgie conservatrice du sein (CCS), quelles modalités d'irradiation retenir ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013 ;
- Population : patientes atteintes de CCIS pur ($N \geq 50$) ;
- Interventions : chirurgie conservatrice du sein + radiothérapie incluant une surimpression et/ou des schémas hypofractionnés ; irradiation partielle ;
- Critères de jugement :
 - Récidives locales (invasive ou *in situ*) et controlatérale (invasive ou *in situ*)
 - Survie (survie globale, survie spécifique)
- Types d'études : études de cohortes rétrospectives et prospectives (pas d'essais randomisés identifiés pour cette question clinique)

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir les 15 études suivantes.

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 9

Intervention	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
IRRADIATION PARTIELLE	5	[GOYAL2011] [PARK2011] [SHAH2012] [VICINI2013] [OLIVOTTO2013]
SURIMPRESSION	6	[MEATTINI2013][MOTWANI2011][RAKOVITCH2013] [VIDALI2012] [WILKINSON2012] [WONG2012]
SURIMPRESSION ET HYPOFRACTIONNEMENT	4	[CIERVIDE2012] [MARHIN2007] [WAI2011] [WILLIAMSON2010]

■ Synthèse des données de la littérature

IRRADIATION PARTIELLE MAMMAIRE

Données de la littérature disponibles à ce jour pour les CCIS

Quatre études ont évalué l'efficacité de l'irradiation partielle mammaire (IPM). Ces études rétrospectives portent sur un petit nombre de sujets, ont un faible recul et évaluent différentes techniques d'irradiation. Pour information, leurs principales caractéristiques ainsi que les taux de rechute locale observés sont brièvement décrits (cf. Tableau 21) mais ces études ne sont pas analysées en détail.

Tableau 21. Études rétrospectives évaluant l'irradiation partielle mammaire après CCS

Identifiant étude (1 ^{er} auteur année)	SHAH2012	PARK2011	GOYAL2011	VICINI2013
Effectif	99	53	70	300
Période	2002-2010	2001-2009	2002-2004	1993-2000
Suivi médian (ans)	3	3,6	4,4	4,7
Sélection des patientes	cas de CCIS pur traités par IPM dans le centre	cas de CCIS pur traités par IPM dans le centre	cas de CCIS inclus dans le « mammosite registry trial » et répondant aux critères de l' ECOG5194	Élargissement des 2 cohortes analysées dans PARK2011 et GOYAL2011
Techniques d'IPM évaluées	Interstitial brachytherapy, balloon-based brachytherapy 3DCRT	mammosite brachytherapy 3DCRT	mammosite	Mammosite, Interstitial brachytherapy, balloon-based brachytherapy, 3D CRT
Dose d'irradiation	32Gy ou 34Gy ou 38,5 Gy ou 50 Gy	34 Gy ou 38,5 Gy	34 Gy	34 Gy ou 38,5 Gy ou 50 Gy
Critères d'inclusion	NP	Marges saines ≥ 1mm Taille tum. ≤ 3cm Âge ≥ 45 ans	marges ≥ 3mm Grade bas/intermédiaire+ taille tum ≤2,5cm Grade élevé + taille tum < 1cm	Analyses poolées des données du « mammosite registry trial » et population traitée dans l'hôpital
Récidive locale	1,4 % à 5 ans	2 % à 3 ans	À 5 ans : Grade bas/Interm. : 0% Grade haut : 5,3 %	2,6% à 5 ans

NP : Non Précisé ; 3DCRT : conformal external beam radiotherapy ;

Les résultats intermédiaires (après un suivi médian de 36 mois) de l'essai randomisé RAPID dans lequel 1065 patientes (dont 182 atteintes de CCIS) traitées par irradiation conventionnelle étaient comparées à 1070 patientes traitées par IPM (dont 184 atteintes de CCIS) ont montré que les résultats esthétiques étaient significativement moins bons et que des toxicités de grade 1 et 2 (selon l'échelle « NCI Common toxicity criteria ») étaient plus fréquentes dans le bras IPM [OLIVOTTO2013].

SURIMPRESSION ET RÉCIDIVE LOCALE

Résultats généraux

Plusieurs études rétrospectives ont évalué le bénéfice d'une surimpression après chirurgie conservatrice du sein (CCS) et irradiation de la glande mammaire (RT). Compte tenu de l'hétérogénéité des études (proportion et modalités de surimpression notamment), celles-ci sont présentées individuellement ci-dessous. Leurs résultats sont décrits dans le Tableau 22.

L'étude monocentrique de Meattini *et al.* a suivi 389 patientes traitées par CCS et irradiation de 50 Gy (dose médiane). La moitié de la population de l'étude a également reçu une surimpression, variant de 10 à 20 Gy. Dans cette étude, les praticiens pouvaient pratiquer un boost en cas de marges atteintes ou < 1 mm. Après un suivi médian de 7,7 ans, cette étude a mis en évidence un bénéfice de la surimpression sur le risque de récidive locale ($HR_{multivariée}=0,17$ [95% CI 0,04-0,7], $p=0,014$), indépendamment du statut des marges chirurgicales [MEATTINI2013].

L'étude multicentrique de Vidali *et al.*, portant sur 586 patientes traitées par CCS et irradiation de 50 Gy (dose médiane), dont 50 % avec surimpression de 10 Gy, n'a pas confirmé le bénéfice de la surimpression sur le risque de récidive locale à 10 ans (8,3 % versus 11,5 %, $p_{log\ rank}=0,45$) [VIDALI2012].

Sous-groupe de patientes à « faible risque » de récidive

Motwani *et al.* ont évalué de manière rétrospective l'effet de l'irradiation après chirurgie chez 263 patientes, répondant aux critères d'inclusion de l'étude ECOG 5194 (cf. question 8) : 196 patientes atteintes de tumeur de grade « bas/intermédiaire » et de taille comprise entre 0,3 et 2,5 cm, avec des berges d'exérèse ≥ 3cm d'une part et 67 patientes atteintes de tumeur de grade « élevé » et de taille comprise entre 0,3 et 1 cm, avec des berges d'exérèse ≥ 3cm d'autre part ont été incluses dans cette

étude. Toutes les patientes ont été traitées par CCS et irradiation de 50 Gy (dose médiane) plus une surimpression de 10 à 16 Gy. Un traitement par tamoxifène a également été administré dans 39 % des cas. Cette étude avait pour objectif de comparer le taux de récurrence ipsilatérale à 5 et 7 ans observé chez ces patientes traitées par radiothérapie (dont surimpression) à ceux obtenus dans l'étude ECOG 5194, chez des patientes atteintes de tumeur de mêmes caractéristiques mais traitées par CCS seule. Les résultats observés dans cette étude montraient que le taux de récurrence locale était de 4,4 % [IC95 % 3,4 – 5,4] à 7 ans pour le groupe grade « bas/intermédiaire » et de 2,0 % [IC95 % 1,3-2,7] à 7 ans pour le groupe grade « élevé ». Ces taux étaient bien inférieurs aux taux observés chez les patientes non irradiées à 7 ans observés dans l'étude ECOG 5194 (à 7 ans 10,5 % et 18 % pour les deux groupes respectivement) (cf. Tableau 22). Il est à noter qu'il n'y avait pas eu de revue anatomopathologique centralisée dans cette étude [MOTWANI2011].

SURIMPRESSION ET SURVIE

Dans l'étude de Motwani *et al.*, les taux de survie à 5 ans atteignaient 98,5 % [IC95 % 97,5 – 99,5] et 98 % [IC95 % 94,3 – 95,7] pour les groupes de grade « bas/intermédiaire » et grade « élevé » respectivement dans lesquels toutes les patientes ont été traitées par CCS et RT (50 Gy + Surimpression de 10 à 16 Gy) [MOTWANI2011].

Une survie globale de 96,8 % après 20 ans de suivi a été observée dans l'étude rétrospective de Wilkinson où les 129 patientes ont été traitées par chirurgie et irradiation selon un schéma normofractionné suivie d'une surimpression [WILKINSON2012].

HYPOFRACTIONNEMENT (+/- SURIMPRESSION) ET RÉCURRENCE LOCALE

Plusieurs études rétrospectives ont évalué le bénéfice d'un schéma d'irradiation hypofractionné après chirurgie conservatrice du sein (CCS). Compte tenu de l'hétérogénéité des études (schéma d'irradiation et combinaison variable avec une surimpression notamment), celles-ci sont présentées individuellement ci-dessous. Leurs résultats sont repris dans le Tableau 23.

Une étude de cohorte, réalisée à partir du registre des cancers de l'Ontario, a évalué l'effet d'une surimpression (dose médiane de 12 Gy), après chirurgie et radiothérapie (schémas normo ou hypofractionné) sur le contrôle local. Cette étude, portant sur 1893 patientes, n'a pas mis en évidence de bénéfice d'une surimpression sur le risque de récurrence locale après 10 ans de suivi médian (HR=0,82 [IC 95 % 0,56 – 1,15], $p=0,25$). Les analyses de sous-groupes de patientes (selon l'âge, le grade histologique notamment) n'ont pas permis d'isoler des patientes bénéficiant d'une surimpression. Il est à noter que les auteurs n'ont pas retrouvé de différences de caractéristiques histologiques (présence de nécrose, statut des marges par exemple) entre les patientes ayant reçu une surimpression et celles n'en ayant pas reçu, bien que son indication soit laissée à l'appréciation des praticiens. Le recours à la surimpression était plus souvent associé à un schéma hypofractionné. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet sur le risque de rechute locale selon le schéma d'irradiation (standard ou hypofractionné : HR = 1,2 [IC 95 % 0,89 – 1,67], $p=0,21$) [RAKOVITCH2013].

L'étude rétrospective unicentrique de Wong *et al.* a également évalué le bénéfice d'une surimpression et de schémas hypofractionnés. Les patientes traitées avec surimpression étaient plus nombreuses dans les groupes « Haut »/« Intermédiaire » de l'index VNPI et avaient des marges d'exérèse plus souvent atteintes ou proches que les patientes n'en ayant pas reçu. Les 8 rechutes locales dans cette étude sont survenues dans le groupe sans surimpression ($p_{\log \text{ rank}}=0,035$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les schémas normo et hypofractionnés [WONG2012].

L'étude de Wai *et al.* a comparé le contrôle local selon 3 modalités d'irradiation : CCS seule, CCS et RT sans surimpression et CCS et RT avec surimpression. Les patientes traitées par CCS seule étaient atteintes de tumeurs de meilleur pronostic (taille tumorale plus petite, grade 1 et 2 plus fréquents, marges moins souvent positives) que les patientes traitées par radiothérapie. Les patientes ayant reçu une surimpression étaient plus à risque de récurrence (marges positives ou proches plus fréquentes, grade 3 un peu plus fréquent). Les taux de récurrence locale n'étaient pas significativement différents entre les groupes après un suivi médian de 10 ans (87 %, 94 % et 91 % respectivement, $p_{\log \text{ rank}}=0,065$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les schémas hypofractionnés ni entre l'irradiation avec ou sans surimpression [WAI2011].

De même, dans l'étude de Williamson, les taux de récurrence locale à 4 ans étaient comparables entre les groupes de patientes ayant reçu une irradiation selon un schéma normofractionné (39 % de la population de l'étude) ou selon un schéma hypofractionné (61 % de la population de l'étude, +/- surimpression) : 6 % versus 7 %, $p=0,9$ respectivement. Les patientes traitées par un schéma hypofractionné étaient comparables aux patientes traitées par un schéma normofractionné, à l'exception de la taille tumorale (plus petite dans le groupe hypofractionnement) [WILLIAMSON2010].

Finalement, l'étude de Ciervide portait sur 145 patientes traitées par CCS et des schémas hypofractionnés (+/- surimpression), avec marges négatives. Les auteurs rapportaient un taux de récurrence locale brut de 4,1 % après 5 ans de suivi médian [CIERVIDE2012].

EFFETS INDÉSIRABLES ET RÉSULTATS ESTHÉTIQUES

Dans l'étude de Vidali, les résultats cosmétiques n'ont pas été rapportés selon l'usage de la surimpression : ils étaient bons ou excellents, selon l'échelle de Harvard, pour 76 % des patientes [VIDALI2012].

Dans l'étude de Ciervide, évaluant 2 schémas hypofractionnés, la toxicité rapportée selon l'échelle RTOG était modérée (grade 0 à 1 majoritairement) [CIERVIDE2012].

Marhin et al. ont étudié la cardiotoxicité de schémas hypofractionnés dans une étude rétrospective portant sur 3781 patientes irradiées au sein gauche (dont 348 patientes avec cancer *in situ*) et 3666 patientes irradiées au sein droit (dont 286 patientes avec cancer *in situ*) après CCS ou mastectomie. Après un suivi médian de 7,9 ans, aucune différence n'était retrouvée en termes de décès liés à des pathologies cardiaques entre l'hypofractionnement et les schémas utilisant un fractionnement ≤ 2 Gy, indépendamment de la latéralité de la tumeur [MARHIN2007].

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

IPM

Seulement 4 études, rétrospectives et avec un faible recul, ont évalué différentes techniques d'irradiation partielle, ne permettant pas de conclure sur son efficacité dans la prise en charge des CCIS.

Surimpression

L'analyse de la littérature, reposant sur un petit nombre d'études, montre des résultats discordants sur le bénéfice spécifique de la surimpression. Les résultats présentés sont à interpréter avec prudence compte tenu des faiblesses méthodologiques des études retenues (suivi court, études rétrospectives monocentriques, analyses univariées...) et de l'hétérogénéité dans les indications et modalités techniques de la surimpression ainsi que des caractéristiques des patientes.

Les inclusions dans l'essai français randomisé BONBIS³⁹, évaluant l'efficacité d'une surimpression après traitement conservateur chez des patientes atteintes de CCIS, sont désormais closes. Ses résultats devraient apporter de nouveaux éléments de réponse.

Les inclusions dans l'essai randomisé BIG3-07 DCIS TROG, évaluant l'efficacité d'une surimpression et la non-infériorité des schémas hypofractionnés après traitement conservateur chez des patientes atteintes de CCIS sont désormais closes. Les résultats prochains devraient apporter de nouveaux éléments de réponse.

³⁹ <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-science?idEC=911>

Hypofractionnement

De même, l'analyse de la littérature repose sur peu d'études n'ayant pas mis en évidence de différence entre les schémas normo et hypofractionnés (niveau de preuve C). Ces études ont évalué différents schémas hypofractionnés, avec une part variable de surimpression et présentent des limites méthodologiques (analyses univariées, nature rétrospective, faible recul notamment). Elles ne permettent pas de dégager d'indications à ce jour. Les résultats significatifs obtenus sur les schémas hypofractionnés pour les cancers infiltrants⁴⁰ pourraient justifier une option d'hypofractionnement dans la prise en charge des CCIS de bon pronostic (cf. question 5).

Les inclusions dans l'essai randomisé BIG3-07 DCIS TROG, évaluant l'efficacité d'une surimpression et la non-infériorité des schémas hypofractionnés après traitement conservateur chez des patientes atteintes de CCIS sont désormais closes. Les résultats prochains devraient apporter de nouveaux éléments de réponse.

■ Recommandations

Irradiation Partielle Mammaire :

L'irradiation partielle mammaire n'est pas recommandée.

Surimpression :

Dans l'attente des résultats des essais thérapeutiques en cours et en l'absence d'accord au sein du groupe de travail, il n'est pas formulé de recommandations. La surimpression ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant.

Hypofractionnement :

Le schéma standard d'irradiation est de 50 Gy/25 fr sur l'ensemble du sein mais chez les patientes atteintes de CCIS à faible risque de récurrence (cf. question 5), les schémas hypofractionnés, tels qu'utilisés dans les essais validés pour les cancers infiltrants, peuvent être discutés.

⁴⁰ Recommandations sur le cancer du sein infiltrant : <http://www.ecancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

Tableau 22. Évaluation du bénéfice d'un complément de dose d'irradiation

Identifiant étude (1 ^{er} auteur année)	MEATTINI2013	VIDALI2012	MOTWANI2011	WILKINSON2012
Méthodologie	ER, monocentrique,	ER, multicentrique,	ER, multicentrique	ER, monocentrique
Période	[1990-2007]	[1985-2000]	[1980-2009]	[1980-1993]
Effectif	389	586	263	129
Suivi médian (années)	7,7	11,3	6,9	19,3
Fréquence de surimpression	48,8 %	50,5 %	100 %	86 %
Doses médianes d'Irradiation	50 Gy ± surimpression 10 à 20 Gy	50 Gy ± surimpression 10 Gy	50 Gy + surimpression 10 à 16 Gy	50 Gy ± surimpression 10,4 Gy
Hormonothérapie :	23,7% avec surimpression 18,1 % sans surimpression	NP	Tamoxifène : 39 %	Tamoxifène : 8 %
Age	<50 ans 22,1 % avec ou sans surimpression	55	55	55
Statut des marges	Marges <1- 4mm : 27,4 % avec surimpression 9 % sans surimpression	positives : 1 % proches : 5 % statut inconnu :83%	≥ 3cm : 100%	positives : 12,4 %
Récidive locale	HR _{multivarié} = 0,17 [IC95 % 0,04-0,7] p=0,014	A 10 ans : Avec surimpression : 8,3 % Sans surimpression : 11,5 %, p Log rank = 0,45	à 7 ans : - Grade bas/interm. : 4,4 % [IC95 % 0,5 % -2,5 %] - Grade élevé : 2 % [IC95 % 1,3 % - 2,7 %]	à 10 ans : 10,4 % à 15 ans : 12,1 % à 20 ans : 16,3 %

ER : étude rétrospective ; NP : non précisé ; Taux de récurrence brute : « crude local recurrence rate »

Tableau 23. Bénéfice d'un complément de dose d'irradiation et d'un schéma hypofractionné

Identifiant étude (1 ^{er} auteur année)	RAKOVITCH2013A	WONG2012	WAI2011	CIERVIDE2012	WILLIAMSON2010
Type d'étude	ER, multicentrique, comparative	ER, monocentrique non comparative	ER, monocentrique, comparative	basée sur 2 études prospectives	ER, monocentrique
Période	1994-2003	2000-2006	1985-1999	2002-2009	1999-2004
Effectif	1893	220	957	145	226
Suivi médian (années)	10	3,8	9,3	5	3,8
Schémas d'Irradiation	- 56 % : 50 Gy/25 fr, (dont 29 % surimpression) - 39 % : 40-44 Gy/16 fr, (71 % avec surimpression)	-29 % : 50Gy/25 fr -71 % :45 Gy/20 fr ou 42,5 Gy/16 fr - 36 % surimpression [min : 7,5 Gy/3 Fr - max : 16 Gy/8 fr] - Surimpression de 15 à 16 Gy réservée aux patientes avec berges atteintes	- 50% sans RT - 35 % RT sans surimpression (78 % schéma hypofractionné ≤ 45Gy) - 15% RT avec surimpression (90 % schéma hypofractionné ≤ 45Gy – 64 % surimpression de 7,5 Gy /5fr)	100% : - 42 Gy (2,8 Gy/15 fr) - 40,5 Gy (2,7 Gy/15 fr) + surimpression de 4,8 Gy	- 39 % : 50Gy/25 fr - 61% :42,4 Gy/16 Fr OU 40 Gy/16 Fr + 12,5 Gy surimpression/5 Fr
Tamoxifène	Non précisé	Non précisé	5,3 % (n=51)	35% (n=52)	15,8% (n=42)
Récidive locale	Effet de la surimpression : Ref = pas de suppression HR=0,82 [IC95 % 0,59-1,15] p =0,25 Effet de l'hypofractionnement : Ref = hypofractionnement HR_{schéma normofractionné} : 1,2 [IC 95 % 0,89 – 1,67], p= 0,21	Effet de la surimpression : 0 rechutes avec surimpression et 8 rechutes sans impression (p_{log rank} =0,0035) Effet de l'hypofractionnement (analyse univariée) : - 42,4-43 Gy : Ref - 45 Gy : HR = 0,15 [0,02 – 1,36] - 50-51 Gy : HR = 0,60 [0,13 – 2,87] p=NP	À 10 ans : Sans RT : 87 % Avec RT, sans surimpression : 94 % Avec RT et surimpression+ : 91%, p_{log rank}= 0,065 Analyse multivariée : Ref : CCS seule RT ≤ 45 Gy, sans surimpression : HR=0,4 [IC 95 % 0,2-0,7] RT > 45 Gy, sans surimpression : HR=0,3 [IC 95 % 0,1-0,8] RT ≤ 45 Gy, avec surimpression : HR=0,5 [IC 95 % 0,2-0,9] RT > 45 Gy, avec surimpression : HR=0,8 [IC 95 % 0,2-3,5] p=0,004	À 5 ans, taux de récurrence brut : 4,1 % (4/145),	À 4 ans : RT normofractionnée= 6% RT hypofractionnée= 7% P (test de Gray)=0,9

RT : radiothérapie, Fr : fraction, Gy : Gray ; HR= Hazard Ratio ; Ref : catégorie de référence ; NP : Non Précisé

Question 10. Après une mastectomie, quelles indications et modalités d'irradiation retenir ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013
- Population : patientes atteintes de CCIS (N ≥ 50)
- Interventions : mastectomie (NSM, SSM, mastectomie radicale) +/- hormonothérapie
- Critères de jugement : récurrence locale (invasive ou *in situ*) ;
- Types d'études : études de cohortes rétrospectives et prospectives (pas d'essais randomisés identifiés sur cette question clinique)

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir les 7 études suivantes.

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 10

Intervention	Nombre d'étude	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
MASTECTOMIE ; HORMONOTHÉRAPIE	7	[CHAN2011] [CHADHA2012][CHILDS2013] [FITZSULLIVAN2013] [GODAT2009] [KELLEY2011] [OWEN2013]

■ Synthèse des données de la littérature

Les études rétrospectives identifiées décrivent le taux de rechute locale ou locorégionale après mastectomie, sans irradiation. Compte tenu de leur hétérogénéité (suivi médian, nombre et caractéristiques des patientes, usage de l'hormonothérapie notamment), elles sont difficilement comparables et sont présentées individuellement ci-dessous.

Dans l'étude de Godat *et al.*, après un recul médian de 4,5 ans, le taux brut de rechute locale était de 1,1 % parmi les 83 patientes traitées par mastectomie (et hormonothérapie pour 10 % d'entre elles) [GODAT2009]. Chadha *et al.*, ont évalué 207 patientes traitées par mastectomie et hormonothérapie pour certaines patientes (fréquence non précisée). Dans cette étude, 11,4 % des patientes avaient des marges atteintes ou proches (<1 mm). Deux rechutes locales, invasives, sont survenues à 8,2 et 10,7 ans, soit un taux brut de rechute locale de 0,9 % [CHADHA2012]. Dans l'étude de Kelley *et al.*, portant sur 496 patientes traitées par mastectomie seule, le taux de rechute locale à 12 ans était de 3 %. Toutes les patientes ayant rechuté localement étaient classées 10 à 12 selon l'index USC/VNPI⁴¹. Il est à noter ici que les tailles des marges utilisées pour classer les patientes étaient les tailles de marges de l'exérèse d'origine ou de la biopsie et non pas les marges de la mastectomie [KELLEY2011].

Quatre autres études ont précisé le taux de rechute en cas de marges positives ou proches (définition variable selon les études) (cf. Tableau 24) :

- Chan *et al.* ont décrit un taux brut de récurrence locale de 1,7 %, après un suivi médian de 8 ans, dans leur étude rétrospective où toutes les patientes avaient des marges atteintes ou proches (< 5 mm). Les patientes décrites dans cette étude étaient atteintes de tumeur de haut grade nucléaire (51 %) et avec comédo-nécrose (63 %) pour la plupart [CHAN2011],

⁴¹ Cf. question 5. Cet index est fondé sur le grade nucléaire, la présence de nécrose, la taille des marges d'exérèse, la taille tumorale et l'âge de la patiente.

- dans l'étude de Owen *et al.*, portant sur 637 patientes, le taux de récurrence locale à 10 ans était de 1 %, variant selon la taille des marges (marges ≥ 2 mm : 1,5 %; marges < 2 mm: 3,6% ; marges positives : 6,2 %). Par ailleurs, chez les patientes âgées de 40 ans et moins, le taux était de 7,5 % et de 1,6 % chez les patientes âgées de 60 ans et plus ($p=0,003$). Le taux de rechute était également différent selon l'index VNPI : 1,5 % [4-6], 3% [7-9] et 0% [10-12] [OWEN2013],
- de même, dans l'étude de Child *et al.*, après un suivi médian de 7,6 ans, le taux brut de récurrence locale était de 4,8 % en cas de marges positives et de 4,3 % en cas de marges ≤ 2 mm. Aucune récurrence n'a été observée chez les patientes avec marges négatives (> 2 mm) [CHILDS2013],
- finalement dans l'étude de Fitzsullivan *et al.*, le taux de récurrence locorégionale atteignait 5 % à 10 ans chez les patientes avec des marges ≤ 1 mm alors que chez les patientes avec marges comprises entre 1,1 et 2,9 mm, ce taux était de 3,6 % et pour les marges ≥ 3 mm ce taux était de 0,7 %. Dans cette étude, 24,9 % des patientes avaient reçu du tamoxifène [FITZSULLIVAN2013].

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Après un recul variant de 4,5 à 12 ans, 7 études ont décrit un taux de récurrence locale ou locorégionale variant de 0,9 % à 3 % après mastectomie seule (niveau de preuve C) et augmentant en cas de marges d'exérèse positives ou proches (seuil variable selon les études) (niveau de preuve C).

Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu de l'hétérogénéité des études (caractéristiques des patientes, indication et type de mastectomie, durée de suivi, traitement par hormonothérapie, ...) et de leurs faiblesses méthodologiques (nature rétrospective, unicentrique, analyse descriptive univariée (non prise en compte du traitement par tamoxifène) notamment).

■ Recommandations

Il n'est pas recommandé de réaliser une irradiation complémentaire de la paroi thoracique après mastectomie totale pour CCIS pur.

Tableau 24. Études rétrospectives suivant des patientes traitées par mastectomie

Identifiant de l'étude (1 ^{er} auteur année)	[GODAT2009]	[KELLEY2011]	[CHADHA2012]	[CHAN2011]	[OWEN2013]	[CHILDS2013]	[FITZSULLIVAN2013]
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER
Effectif	83	496	207	59	637	142	810
Suivi médian (années)	4,5	6,9	4,6	8	12	7,6	6,3
Période	1995-2006	1979-2011	1997-2010	1985-2005	1990-1999	1998-2005	1996-2009
Hormonothérapie	10%	aucune	NP	NP	NP	13 %	Tam. : 24,9 %
Récidive locale	1,1 %	3% Index VNPI 4-9: 0 % Index VNPI 10-12 : 7,8 % P=0,002	0,9%	marges positives ou < 5 mm : 1,7%	NP	globalement : 1,4 % marges positives : 4,8 % marges proches (≤2 mm) : 4,3 % marges négatives : 0 %	NP
Récidive locorégionale	1,1%	NP	NP	NP	globalement : 1 % marges positives : 6,2 % marges < 2 mm : 3,6% marges ≥ 2 mm : 1,5 %	NP	globalement : 1 % marges ≤ 1mm : 5% marges [1,1-2,9 mm] : 3,6 % marges ≥ 3 mm: 0,7 % P _{log-rank} < 0,001
Survie globale à 10 ans	NP	Index VNPI 4-9 :90% Index VNPI 10-12 :94% P : NS	NP	NP	90,3 %	NP	NP
Survie spécifique à 10 ans	NP	NP	NP	NP	98 %	NP	NP

ER : Étude rétrospective ; NP : non précisé ; NS : Non significatif

Question 11. Après le traitement local, existe-t-il une indication à l'hormonothérapie par tamoxifène ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

- Période de recherche : 2009-2013
- Population : patientes atteintes de CCIS (N ≥ 100) traitées par chirurgie conservatrice du sein
- Interventions : radiothérapie ; hormonothérapie par tamoxifène,
- Critères de jugement :
 - Récidive ipsilatérale (*in situ* et invasive),
 - Cancer controlatéral,
 - Survie globale,
 - Toxicité ;
- Types d'études : essais randomisés contrôlés ; méta-analyses ;

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée dans la base de données Medline, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2009 et le 25 octobre 2013. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 1^{er} octobre 2014 ont pu être ajoutées. La stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir les 6 études suivantes.

- Résultats de la sélection bibliographique pour la question 11

Intervention	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
TUMORECTOMIE ; RADIOTHÉRAPIE ; TAMOXIFÈNE	6	[ALLRED2012][BLAND2009][CUZICK2011][JONES2012][TERGAS2012] [WAPNIR2011]

La question clinique abordée ici est limitée au cadre de la prise en charge du CCIS après traitement chirurgical. La chimio-prévention n'est pas abordée dans ce chapitre.

■ Synthèse des données de la littérature

Deux essais randomisés, l'essai du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project « NSABP-B24 » et l'essai « UK-ANZ DCIS » ont évalué le bénéfice du tamoxifène sur le risque de récurrence locale et la survie après chirurgie conservatrice des carcinomes canauxaires *in situ*. Dans l'essai NSABP-B24 réalisé en double aveugle, les patientes étaient randomisées pour recevoir soit du tamoxifène (n=899) soit un placebo (n=900), après chirurgie conservatrice du sein et irradiation (50 Gy ± surimpression de 10 Gy). Le critère de jugement principal était le taux de rechute locale (invasive ou *in situ*) et le taux de cancers controlatéraux (invasifs ou *in situ*). Dans l'essai « UK-ANZ DCIS », 912 patientes étaient randomisées pour recevoir ou non de la radiothérapie et randomisée pour recevoir ou non du tamoxifène (plan factoriel 2X2) d'une part et d'autre part 782 patientes avaient le choix d'un premier traitement (radiothérapie ou tamoxifène) et étaient randomisées pour recevoir ou non le second traitement seulement. L'objectif principal de l'essai était de comparer les 4 modalités de prise en charge (chirurgie seule, chirurgie plus RT, chirurgie plus tamoxifène ou chirurgie plus RT plus tamoxifène) sur le taux de rechute locale invasive. Les patientes ayant choisi de recevoir ou non du tamoxifène étaient exclues des analyses sur l'effet du tamoxifène. Des mises à jour après un suivi à 13 ans sont aujourd'hui disponibles et les résultats présentés dans cet argumentaire sont principalement issus de ces dernières publications. Compte tenu des différences (méthodologiques notamment) entre ces 2 essais, il a été retenu de

présenter ici leurs résultats, plutôt que leur analyse agrégée dans deux méta-analyses⁴² réalisées sur données publiées. Leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau 25 ci-dessous.

Tableau 25. Description des 2 essais randomisés évaluant le bénéfice d'une hormonothérapie par tamoxifène

Essai (dernière publication)	UK-ANZ (Cuzick 2011)	NSABP-B24 (Wapnir 2011)
Population	CCIS pur et micro-invasif (< 1mm), uni ou bilatéral	CCIS pur ou CCIS + CLIS
Méthodologie	Plan factoriel ou randomisation d'un seul des 2 traitements et choix de l'autre	Essai randomisé contrôlé, double aveugle : CCS + RT + Randomisation TAM ou placebo
Période	1990-1998	1991-1994
Suivi médian (années)	12,7	13,6
Age des patientes	< 60 ans : 63,7 %	< 60 ans : 63,5 %
Taille tumorale	NP	≤ 1 cm : 84 %
Statut des berges	saines : 100 %	atteintes : 16 % Statut non connu : 9,6 % Réparties dans les 2 groupes
Schéma d'irradiation	50 Gy (2 Gy/Fr, 25 Fr) Pas de surimpression	50 Gy/ 5sem surimpression de 10 Gy (min 0,1-max 20) autorisée
Posologie Tamoxifène	20 mg/jr pendant 5 ans	10 mg 2x/jr pendant 5 ans
Effectif total	1576* (randomisation tamoxifène) ;	1799
CCS	531	-
CCS + RT	251	900
CCS + Tam	522	-
CCS + RT+ Tam	272	899
Critère de jugement principal	Publication 2003 : incidence de carcinome invasif subsequent ipsilatéral Publication 2011 : tout nouvel évènement « sein » (dont cancer controlatéral et rechute <i>in situ</i>)	Publication 1999: rechute ipsilatérale (invasive ou <i>in situ</i>) ou occurrence controlatérale (invasive ou <i>in situ</i>) Publication 2011: rechute invasive

CCIS= Carcinome Canalaire In Situ ; RT= radiothérapie ; TAM= Tamoxifène ; CCS = chirurgie conservatrice du sein ; jr= jour ; * exclusion des patientes ayant choisi de recevoir du tamoxifène ou non

RÉCIDIVE IPSILATÉRALE

Après 12,7 ans de suivi médian, dans l'essai UK-ANZ DCIS :

- chez les patientes traitées par radiothérapie (n=523, 33% de la population), aucun effet du tamoxifène n'a été mis en évidence sur le risque de récurrence *in situ* (HR=0,68 [IC 95 % 0,29-1,59], p=0,4) ni invasive (HR=1,41 [IC 95 % 0,54-3,70], p=0,5) (ni globalement).
- chez les patientes non traitées par radiothérapie (n=1053), le risque de récurrence *in situ* était significativement réduit de 29 % dans le groupe tamoxifène (HR=0,71 [IC 95 % 0,51-0,99], p=0,04). Le risque de récurrence invasive était réduit de 21 % mais de façon non statistiquement significative (HR=0,89 [IC 95 % 0,59-1,33] p=0,6 ; effet global *in situ* + invasive : HR=0,77 [IC 95 % 0,59-0,98], p=0,04) [CUZICK2011].

Il est à noter que dans cet essai, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre l'effet de la radiothérapie et l'effet du tamoxifène. De plus, 11 % des patientes avaient arrêté de prendre le traitement par tamoxifène prématurément, sans que les raisons n'aient été précisées. Dans la strate avec radiothérapie, certaines patientes avaient choisi de recevoir ou non de la RT (non compatible avec une randomisation RT). Les analyses stratifiées selon la randomisation ou le choix de l'irradiation ne sont pas disponibles [CUZICK2011][HOUGHTON2003].

⁴² PETRILLI et al. : "Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of DCIS : a meta-analysis of 2 randomized trials"- Radiotherapy and Oncology 100 (2011) 195-199 ; et STALEY et al. : "Postoperative tamoxifen for DCIS" –méta-analyse Cochrane collaboration 2012 ;

Dans l'essai NSABP-B24 (où toutes les patientes recevaient une irradiation), après 13,6 ans de suivi médian, à la différence de l'essai UK-ANZ DCIS, une réduction significative de 32 % était observée pour les récurrences invasives dans le groupe tamoxifène (HR=0,68 [IC 95 % 0,49-0,95], p=0,025). L'effet n'était pas retrouvé pour les récurrences *in situ* (HR=0,84 [IC 95 % 0,6-1,19], p=0,33) comme dans l'essai UK-ANZ DCIS. L'analyse en sous-groupes en fonction du statut des berges (25 % de la population avec des berges atteintes ou incertaines), a montré que la valeur pronostique du statut des berges était statistiquement significative seulement en l'absence de tamoxifène (interaction marges/tamoxifène significative, p=0,04):

- chez les patientes recevant le placebo : l'incidence cumulée de récurrence invasive à 15 ans était de 17,4 % en cas de berges positives *versus* 7,4 % en cas de berges négatives (HR=2,61 [IC95 % 1,68 - 4,05], p< 0,0001) et
- chez les patientes recevant du tamoxifène : l'incidence cumulée de récurrence invasive à 15 ans était de 11,5 % en cas de berges positives *versus* 7,5 % en cas de berges négatives (HR=1,27 [IC95 % 0,73-2,20], p=0,4) [WAPNIR2011].

CANCER DU SEIN CONTROLATÉRAL

Dans l'essai UK-ANZ, après 12,7 ans de suivi médian :

- chez les patientes traitées par radiothérapie (n=523, 33% de la population), aucun effet du tamoxifène n'a été mis en évidence (HR_{global}=0,99 [IC 95 % 0,39-2,49], p=1 ; HR_{in situ}=0,99 [IC 95 % 0,14-7,04], p=0,8) ; HR_{invasif}=1,18 [IC 95 % 0,36-3,87], p=1)
- chez les patientes non traitées par radiothérapie (n=1053), le tamoxifène réduisait le risque de récurrence controlatérale *in situ* (à la limite de la significativité) (HR=0,22 [IC 95 % 0,05-1,01], p=0,05) ainsi que le risque de récurrence controlatérale infiltrante (HR=0,29 [IC 95 % 0,12-0,73], p=0,009) [CUZICK2011].

Au contraire, dans l'essai NSABP-B24 (toutes les patientes étaient traitées par radiothérapie), le risque de cancer controlatéral (*in situ* ou invasive) était significativement réduit de 32 % dans le groupe tamoxifène (HR=0,68 [IC 95 % 0,48-0,95], p=0,023) [WAPNIR2011].

SURVIE GLOBALE

Les deux essais n'ont pas mis en évidence d'effet du tamoxifène sur la survie globale (critère de jugement non principal des essais) (NSABP-B24 : HR=0,86 [IC95 % 0,66-1,11]) [WAPNIR2011] (pas de résultats détaillés disponibles pour l'essai UK-ANZ DCIS).

ANALYSE SELON LE STATUT DES RÉCEPTEURS HORMONAUX

Les récepteurs hormonaux n'étaient pas systématiquement analysés au moment de la conduite des essais. Une étude ancillaire a évalué, a posteriori, le bénéfice du tamoxifène chez un sous-groupe de 732 patientes de l'essai NSABP-B24 (41 % de la population de l'essai), pour lesquelles le statut des récepteurs hormonaux était disponible (dont 61 % seulement avec relecture centralisée). Il est à noter que ce sous-groupe de patientes n'était pas statistiquement différent de l'ensemble des patientes en termes de distribution des traitements et autres facteurs pronostiques (âge, statut des marges notamment). Après un suivi médian de 14,5 ans, parmi les patientes avec récepteurs œstrogènes positifs :

- globalement, le risque de rechute (ipsilatérale, controlatérale, *in situ* ou invasive, régionale ou à distance) était significativement réduit de 42 % dans le groupe tamoxifène (HR=0,58 [IC95 % 0,41-0,81], p=0,0015) ;
- le risque de rechute locale était réduit de 32 % mais de façon non statistiquement significative (HR=0,68 [IC95 % 0,44-1,03], p=0,07) et le risque de cancer controlatéral réduit de moitié (HR=0,5 [IC95 % 0,28-0,88], p=0,02) ;

Résultats selon la nature de la récurrence :

- aucun effet du tamoxifène sur le risque de récurrence *in situ*, ipsilatérale ou contralatérale, n'a été mis en évidence (HR=0,76 [IC95 % 0,41-1,42], p=0,39 et HR=0,47 [IC95 % 0,17-1,27], p=0,14 respectivement) ;
- aucun effet du tamoxifène sur le risque de récurrence invasive, ipsilatérale ou contralatérale, n'a été mis en évidence (HR=0,61 [IC95 % 0,34-1,09], p=0,1 et HR=0,51 [IC95 % 0,25-1,03], p=0,06 respectivement).

Aucun effet sur ces critères de jugement n'a été observé chez les patientes ne sur-exprimant pas ces récepteurs et des résultats similaires ont été obtenus pour les récepteurs à la progestérone. Il est à noter que ces analyses multiples (selon la nature de la récurrence ou le type de rechute (ipsilatérale/contralatérale)) reposaient sur des très petits effectifs et sont donc à interpréter avec précaution [ALLRED2012].

TOXICITÉ

La survenue d'effets indésirables du tamoxifène n'a pas été rapportée dans l'essai UK ANZ 2011 [CUZICK2011].

Dans l'essai NSABP-B24, après 5 années de traitement par tamoxifène, 42,8 % des patientes traitées par tamoxifène ont rapporté un effet toxique en comparaison à 36,9 % des patientes recevant le placebo. Au cours de ces 5 ans, globalement 31,3 % (564/1798) des patientes ont interrompu leur traitement, dont 13,6 % (244/1798) en raison d'effets indésirables (146 patientes sous tamoxifène et 98 sous placebo) [FISHER1999]. Un sur-risque, non significatif, de développer un cancer de l'endomètre après traitement par tamoxifène a été retrouvé (HR=2,09 [IC95 % 0,85-5,13]) (15 cas de cancer de l'endomètre répertoriés dans le groupe avec tamoxifène et 7 dans le groupe avec placebo) dans la dernière analyse publiée, après 13,6 ans de suivi [WAPNIR2011].

L'étude de Jones *et al.*, agréant 3 études cas-témoins de patientes atteintes de cancer de l'endomètre n'a pas retrouvé d'association entre la prise de tamoxifène pendant au moins 5 ans et la mortalité par cancer de l'endomètre (HR= 1,37 [IC 95 % 0,97-1,93]), après ajustement sur le stade FIGO et le type morphologique du cancer de l'endomètre mais a mis en évidence un sur-risque de décès chez les patientes ayant arrêté la prise de tamoxifène au moins 5 ans avant le diagnostic de cancer de l'endomètre [JONES2012]. Dans une étude rétrospective de 115 patientes atteintes de cancer de l'endomètre de haut grade, Tergas *et al.* ont mis en évidence un risque de mortalité significativement plus élevé chez les patientes traitées par tamoxifène que chez les patientes non traitées, indépendamment de l'âge, du stade et des autres traitements adjuvants reçus (HR=2,53 [IC 95 % non communiqué], p=0,031). Ces résultats sont à considérer avec précaution car seulement 15 patientes étaient traitées par tamoxifène dans cette étude [TERGAS2012]. Finalement, l'étude rétrospective de Bland *et al.*, suggérait que, chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein, le type histologique du cancer de l'endomètre semblait lié à la durée de prise de tamoxifène, les patientes traitées au moins 60 mois étant plus à risque de développer un cancer de l'endomètre de type histologique plus agressif que les patientes non traitées par tamoxifène [BLAND2009].

Ces résultats sont à considérer avec précaution compte tenu des faiblesses méthodologiques de ces études (peu d'information sur le cancer du sein ayant précédé le cancer de l'endomètre ou sur la dose de tamoxifène, nature rétrospective, suivi court, faible effectif, données anciennes sans information sur les récepteurs hormonaux, analyse univariée notamment).

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Chez les patientes traitées par radiothérapie, aucun des 2 essais n'a mis en évidence d'effet sur le risque de rechute locale *in situ* et les résultats des 2 essais sont contradictoires concernant l'effet du tamoxifène sur le risque de rechute locale invasive (niveau de preuve C).

Chez les patientes non traitées par radiothérapie, l'essai UK-ANZ DCIS a mis en évidence un bénéfice du traitement par tamoxifène sur le risque de récurrence locale *in situ* (niveau de preuve C) ainsi que sur le risque de récurrence contralatérale (*in situ* et invasive) (niveau de preuve C).

Les 2 essais ont des résultats contradictoires pour le risque de survenue de cancer contralatéral.

Chez les patientes avec RO positifs (analyse de sous-groupe, a posteriori), le tamoxifène réduisait de moitié le risque de cancer controlatéral mais pas le risque de rechute locale (niveau de preuve C).

Aucun effet sur la survie globale n'a été mis en évidence (critère non principal) (niveau de preuve C).

Dans l'essai NSABP-B24, après 5 années de traitement par tamoxifène, 42,8 % des patientes traitées par tamoxifène ont rapporté un effet toxique en comparaison à 36,9 % des patientes recevant le placebo.

Malgré ces deux essais randomisés et un recul supérieur à 10 ans, la balance bénéfice -risque n'est pas en faveur du tamoxifène à ce jour.

Commentaires cliniques et méthodologiques

Il est rappelé en premier lieu que le statut des récepteurs hormonaux n'était pas connu au moment du déroulement des études. Les résultats de la seule étude rétrospective portant sur le sous-groupe de patientes surexprimant les récepteurs aux œstrogènes sont à considérer avec précaution compte tenu de biais méthodologiques (faible effectif, revue centralisée non systématique, inflation du risque alpha...). En outre, les dernières publications décrivaient des analyses postérieures aux publications princeps datant de 1999 et 2003. Enfin, de nombreuses analyses de sous-groupes ont été réalisées selon la nature de la rechute (globale, invasive et *in situ*), selon la localisation (locale ou controlatérale) et sont à considérer avec précaution (sujettes au risque de conclure à tort du fait de la multiplicité des tests et de ne pas pouvoir conclure sur un effectif réduit). Finalement, dans l'essai NSABP-B24, 25 % de la population de l'essai avait des berges d'exérèse atteintes ou de statut non connu (également réparties dans les 2 groupes) et 31,3 % des patientes ont interrompu leur traitement au cours des 5 premières années. Dans l'essai UK ANZ, réalisé en ouvert, la randomisation ou le choix de l'irradiation n'ont pas été prise en compte dans les analyses. La méta-analyse de la Cochrane, non présentée ici, estimait que les 2 essais étaient de qualité modérée.

■ Recommandations

Il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander une hormonothérapie par tamoxifène après chirurgie conservatrice ou mastectomie.

Tableau 26. Évaluation du bénéfice d'un traitement par tamoxifène, après chirurgie conservatrice du sein

Identifiant étude, 1 ^{er} auteur année	[WAPNIR2011] [ALLRED2012]		[CUZICK2011]	
CRITÈRES DE JUGEMENT	Effet mesuré	Valeur p	Effet mesuré	Valeur p
Récidive ipsilatérale	NP		Sous groupe RT- : HR=0,77 [IC95 % 0,59-0,98] Sous groupe RT+ : HR=0,93 [IC95 % 0,50-1,75]	P=0,04 P=0,8
Récidive <i>in situ</i> ipsilatérale	HR=0,84 [IC95 : 0,60-1,19] Sous groupe RO+ : HR=0,76 [IC95 % 0,41-1,42]	P=0,33 p=0,39	Sous groupe RT- : HR=0,71 [IC95 % 0,51-0,99] Sous groupe RT+ : HR=0,68 [IC95 % 0,29-1,59]	P=0,04 P=0,4
Récidive invasive ipsilatérale	HR=0,68 [IC 95 % 0,49-0,95] Sous groupe RO+ : HR=0,61 [IC95 % 0,34-1,09]	P=0,025 p=0,1	Sous groupe RT- : HR=0,89 [IC95 % 0,59-1,33] Sous groupe RT+ : HR=1,41 [IC95 % 0,54-3,70]	P=0,6 P=0,5
Récidive controlatérale	HR=0,68 [IC 95 % 0,48-0,95]	p=0,023	Sous groupe RT- : HR=0,27 [IC95 % 0,12-0,59] Sous groupe RT+ : HR=0,99 [IC95 % 0,39-2,49]	P=0,001 P=1
Récidive <i>in situ</i> controlatérale	Sous groupe RO+ : HR=0,47 [IC95 % 0,17-1,27]	p=0,14	Sous groupe RT- : HR=0,22 [IC95 % 0,05-1,01] Sous groupe RT+ : HR=0,99 [IC95 % 0,14-7,04]	P=0,05 P=0,8
Récidive invasive controlatérale	Sous groupe RO+ : HR=0,51 [IC95 % 0,25-1,03]	p=0,06	Sous groupe RT- : HR=0,29 [IC95 % 0,12-0,73] Sous groupe RT+ : HR=1,18 [IC95 % 0,36-3,87]	P=0,009 P=1
Cancer de l'endomètre	HR=2,09 [IC95 : 0,85-5,13]	P=NP	-	

RT- : patientes non traitées par radiothérapie, RT+ : patientes traitées par radiothérapie, HR= hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NP : Non Précisé

Question 12. Après traitement conservateur d'un CCIS, quelle est la prise en charge des récidives ?

■ Critères de recherche et de sélection des études

La recherche bibliographique sur la question de l'indication d'un second traitement conservateur pour récidive *in situ*, après un premier traitement conservateur n'a identifié que très peu d'articles et la question a été élargie à l'ensemble des possibilités de prise en charge des récidives. Les données présentées ici sont descriptives. Par conséquent, les recommandations formulées ci-dessous reposent sur de l'avis d'experts.

■ Synthèse des données de la littérature

NATURE ET FRÉQUENCE DES RÉCIDIVES:

Des suivis à long terme sont disponibles pour les essais randomisés évaluant le bénéfice de la radiothérapie en complément de la chirurgie conservatrice du sein. Les taux de rechute locale observés variaient de 7,2 % à 15 % (tous traitements et types de rechute confondus), avec des suivis médians variant entre 12,7 et 17,2 ans (cf. Tableau 27) [CUZICK2011][DONKER2013][WAPNIR2011][WARNBERG2014].

Tableau 27. Taux de rechutes après prise en charge des CCIS

ESSAI Dernière publication (1er auteur année)	UK/ANZ Dcis trial CUZICK2011	NSABP-B17 WAPNIR2011	NSABP-B24 WAPNIR2011	EORTC10853 DONKER2013	Swe-DCIS trial WARNBERG2014
Nombre de patientes	1694	813	1799	1010	1067
Période	1990-1998	1985-1990	1991-1994	1986-1996	1987-1999
Suivi médian (ans)	12,7	17,2	13,6	15,8	17
Prise en charge	CCS+ RT ; CCS+ TAM ; CCS+ RT+ TAM ; CCS	CCS+ RT ; CCS	CCS+ RT + placebo ; CCS+ RT + TAM	CCS+ RT ; CCS	CCS ; CCS+RT
Récidives ipsilatérales <i>in situ</i>	10,3% (174/1694)	12,2% (99/813)	9,3% (167/1799)	10,9% (110/1010)	12,1% (129/1067)
Récidives ipsilatérales infiltrantes	7,2% (122/1694)	15,1% (123/813)	12,1% (218/1799)	12% (121/1010)	12,1% (129/1067)
Cancers controlatéraux <i>in situ</i>	1% (17/1694)	2,7% (22/813)	2,1% (39/1799)	NP	1,9 % (20/1067)
cancers controlatéraux invasifs	2,3 % (39/1694)	5,9 % (48/813)	4,3 % (78/1799)	NP	8,9 % (95/1067)

CCS : Chirurgie conservatrice du sein, RT : radiothérapie, TAM : tamoxifène ; NP : non précisé

Le suivi à long terme de l'essai EORTC 10853 a montré qu'une rechute locale *in situ* n'avait pas d'impact sur les taux de survie spécifique et globale. Par contre, les patientes présentant une rechute invasive présentaient un risque de décès toutes causes plus élevé (HR=5,17 [IC95 % 3,09-8,66]) et un risque de décès par cancer du sein beaucoup plus élevé (HR=17,7 [IC95 % 8,9-35,2]) [DONKER2013].

A la suite d'une étude décrivant la prise en charge de 1215 patientes atteintes de CCIS dans 12 centres français spécialisés, entre 1985 et 1996, Cutuli et al. ont décrit dans un 2^{ème} temps, la nature et les traitements des 195 cas de récidive locale observés (soit 16 % (95/1215)), initialement pris en charge par CCS + RT (51 %) ou CCS seule (49 %) [CUTULI2013]. Ces 195 cas se répartissaient en 42 % (82/195) de cas de récidives locales *in situ* et 58 % (113/195) de cas de récidives locales invasives (dont 16/195 microinvasives). Les délais médians de survenue des récidives étaient de 36 et 52 mois après CCS seule et CCS+RT respectivement. Après un suivi médian de 13 ans depuis la 1^{ère} chirurgie :

- parmi les récidives invasives et *in situ* respectivement, une évolution métastatique était observée dans 16,8 % (19/113) et 3,6 % (3/82) des cas ;
- parmi les récidives invasives et *in situ* respectivement, des décès étaient observés dans 15,9 % (18/113) et 3,6 % (3/82) des cas ;

- des cancers controlatéraux sont survenus dans 12,6 % des cas initialement traités par CCS seule et dans 14 % des cas traités par CCS et RT.

Une étude britannique a décrit le suivi à long terme de 700 cas de CCIS détectés *via* le dépistage organisé entre 1988 et 1999. Après un suivi médian de 15,2 ans, 102 cas de récurrence locale ont été observés, soit 14,6 % (102/700) dont 48 % (49/102) étaient de type invasif. Il est à noter que dans cette étude, 64 % des patientes avaient été traitées par CCS (dont 31,8 % avec RT) et 36 % des cas par mastectomie [WALLIS2012].

PRISE EN CHARGE DES CAS DE RÉCURRENCE LOCALE :

Dans les centres français ayant participé à l'étude de Cutuli *et al.*, les récurrences ont été traitées par mastectomie, CCS ou CCS + RT en proportions variables selon le traitement initial (CCS ou CCS+RT) et sont décrites ci-dessous (données non disponibles selon la nature de la récurrence) [CUTULI2013]:

Modalités de prise en charge de la récurrence locale	Traitement initial CCS seule	Traitement initial CCS + RT
Mastectomie de rattrapage	53 %	75 %
CCS seule	11 %	15 %
CCS +RT	36%	10%

Dans l'essai EORTC 10853, 63 % (94/149) des patientes traitées initialement par CCS seule et 75 % des patientes (64/85) traitées initialement par CCS +RT ont été traitées par mastectomie de rattrapage après une rechute locale [DONKER2013].

■ Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Le taux de rechute locale, indépendamment du traitement reçu, variait de 7,2 % à 15,1 % (rechute *in situ* 9,3 % à 12,2 % et rechute invasive de 7,2 % à 15,1 %) dans les essais randomisés, chiffres retrouvés dans 2 études observationnelles. Aucun essai contrôlé randomisé comparant les différentes modalités de prise en charge en cas de récurrence locale n'a été retrouvé.

■ Recommandations

Le traitement de référence en cas de récurrence (*in situ* ou invasive) est la mastectomie totale. Une reconstruction mammaire immédiate peut être proposée.

Un deuxième traitement conservateur ne peut se discuter que dans le cadre d'études cliniques.

7. Remerciements

L'INCa remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentantes de patientes pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

8. Groupe de travail et coordination

GROUPE DE TRAVAIL

CUTULI Bruno, radiothérapeute, Institut du cancer Courlancy Reims, Reims (coordonnateur scientifique)

TUNON DE LARA Christine, chirurgien, Institut Bergonié, Bordeaux (coordonnatrice scientifique)

ARNAUD Antoine, radiothérapeute, Institut Sainte-Catherine, Avignon

BERTHEAU Philippe, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

BOULANGER Loïc, chirurgien, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille

BOUTE Véronique, radiologue, Centre François Baclesse et cabinet privé, Caen

CEUGNART Luc, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

CHAUVE Marie-Pierre, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

COUTANT Charles, chirurgien, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

DE CREMOUX Patricia, biologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

FOURQUET Alain, radiothérapeute, Institut Curie, Paris

HENNEQUIN Christophe, radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

LESIEUR Audrey, psychologue, Accueil Cancer Paris, Paris

LESUR Anne, onco-sénologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

LÉVY Laurent, radiologue, cabinet privé, Paris

VINCENT-SALOMON Anne, anatomopathologiste, Institut Curie, Paris

Mme ASAD SYED Maryam, radiologue à Bordeaux, a démissionné du groupe de travail en novembre 2014, pour raisons personnelles.

REPRÉSENTATION DES PATIENTES

BARBEAU Evelyne, Vivre comme avant

LIANDIER Christiane, Ligue Contre le cancer

PAVIOT Danièle, Europa Donna

COMPOSITION DES SOUS-GROUPES

SOUS GROUPE DIAGNOSTIC

TUNON DE LARA Christine, chirurgien, Institut Bergonié, Bordeaux (coordonnateur scientifique)

BERTHEAU Philippe, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

BOUTE Véronique, radiologue, Centre François Baclesse et cabinet privé, Caen

CEUGNART Luc, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

LESIEUR Audrey, psychologue, Accueil Cancer Paris, Paris

LEVY Laurent, radiologue, cabinet privé, Paris

VINCENT-SALOMON Anne, anatomopathologiste, Institut Curie, Paris

SOUS GROUPE CHIRURGIE

CUTULI Bruno, radiothérapeute, Institut du cancer Courlancy Reims, Reims (coordonnateur scientifique)

TUNON DE LARA Christine, chirurgien, Institut Bergonié, Bordeaux (coordonnateur scientifique)

BERTHEAU Philippe, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

BOULANGER Loïc, chirurgien, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille

CEUGNART Luc, radiologue, Centre Oscar Lambret, Lille

CHAUVE Marie-Pierre, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

COUTANT Charles, chirurgien, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

DE CREMOUX Patricia, biologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

HENNEQUIN Christophe, radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

LESIEUR Audrey, psychologue, Accueil Cancer Paris, Paris

SOUS GROUPE RADIOTHÉRAPIE/ HORMONOTHÉRAPIE

CUTULI Bruno, radiothérapeute, Institut du Cancer Courlancy Reims, Reims (coordonnateur scientifique)
TUNON DE LARA Christine, chirurgien, Institut Bergonié, Bordeaux (coordonnateur scientifique)
ARNAUD Antoine, radiothérapeute, Institut Sainte Catherine, Avignon
BOULANGER Loïc, chirurgien, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
DE CREMOUX Patricia, biologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris
FOURQUET Alain, radiothérapeute, Institut Curie, Paris
HENNEQUIN Christophe, radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris
LESUR Anne, onco-sénologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

**Coordination par le département des recommandations et bon usage du médicament, Direction
Recommandations, Médicament et Qualité de l'expertise**

BESNARD Stéphanie, chef de projet

DE PERETTI Camille, documentaliste

SCEMAMA Olivier, responsable de département (depuis septembre 2014)

VERDONI Laetitia, responsable de département (jusqu'en mai 2014)

**Contribution du département Observation, veille et évaluation, Pôle Santé Publique et Soins au cadrage du
projet : Département Observation, Veille et Evaluation**

Delphine LEFEUVRE, interne en santé publique

Christine LE BIHAN-BENJAMIN, chef de projet

Philippe-Jean BOUSQUET, responsable de département

9. Liste des relecteurs

Nom	Prénom	Établissement	Ville
ANATOMOPATHOLOGISTES			
BARLIER-PAGEL	Catherine	CLCC Institut de Cancérologie de Lorraine	Vandœuvre-lès-Nancy
BERGHIAN	Anca Viorica	CLCC Centre Henri Becquerel	Rouen
CHARAFE-JAUFFRET	Emmanuelle	CLCC Institut Paoli-Calmettes	Marseille
CHETRITT	Jérôme	Institut d'histopathologie (IHP)	Nantes
DAUPLAT	Marie-mélanie	CLCC Centre Jean Perrin	Clermont-Ferrand
DIEDHIOU	Abdoulaye	CHU	Pointe-à-Pitre
LACROIX-TRIKI	Magali	IUCT Oncopole	Toulouse
MACGROGAN	Gaëtan	CLCC Institut Bergonié	Bordeaux
MERY LAMARCHE	Éliane	IUCT Oncopole	Toulouse
MICHENET	Patrick	CHR	Orléans
MOLINIE	Vincent	CHU	Le Robert (Martinique)
PENAUULT-LLOCA	Frédérique	CLCC Centre Jean Perrin	Clermont-Ferrand
RENAUD	Olivier	CHU	Poitiers
SANCHEZ	Henri Pierre	Laboratoire privé IHCP	Le bouscat
TREILLEUX	Isabelle	CLCC Centre Léon Bérard	Lyon
CHIRURGIENS			
AVIGDOR	Sandrine	CHR Orléans	Orléans
BARON	Marc	Clinique Mathilde	Rouen
BERNARD	Jean-Dominique	Clinique Capio Saint Jean Languedoc	Toulouse
BORDES	Virginie	CLCC ICO René Gauducheau	Saint-Herblain Saint-Denis La Réunion
BRARD	Vincent	CHU	
CECCATO	Vivien	CLCC Institut Jean Godinot	Reims
CHARITANSKY	Hélène	IUCT Oncopole	Toulouse
CHOPIN	Nicolas	CLCC Centre Léon Bérard	Lyon
COLOMBO	Emmanuel	CLCC Institut régional du cancer Montpellier	Montpellier
CUNCI	Olivier	Clinique des Ormeaux	Le Havre
FARAGUET	Cyrille	Hôpitaux de Chartres	Le Coudray
FAURE	Christelle	CLCC Centre Léon Bérard	Lyon
FIGNON	Alain	Clinique de l'Alliance	Saint-Cyr
FONDRINIER	Éric	Hôpital Henri Mondor	Aurillac
FOURNIER	Marion	CLCC Institut Bergonié	Bordeaux
GALLON	François Dimitri	Clinique Claude Bernard	Metz
GANGLOFF	Alexandre	IUCT Oncopole CLCC Institut Claudius Regaud	Toulouse
GIMBERGUES	Pierre	CLCC Centre Jean Perrin	Clermont-Ferrand
GURRIET	Brice	Clinique Bouchard / Hôpital Saint-Joseph	Marseille
JOUE	Éva	IUCT Oncopole CLCC Institut Claudius Regaud	Toulouse
LAZARD	Alexandre	Centre hospitalier du pays d'Aix	Aix en Provence
MANENC	Jean-Luc	Clinique medipole	Toulouse
MEUNIER	Anne	Clinique Charcot	Sainte-Foy-les-Lyon
MEYER	Charles	Hôpitaux Civils de Colmar	Colmar

NADEAU	Cédric	CHU	Poitiers
PROLONGEAU	Jean-François	CH	Valenciennes
RODIER	Jean-François	Clinique de l'Orangerie	Strasbourg
SAINT-SUPÉRY	Romain	MSPB Bagatelle	Talence
UZAN	Catherine	CLCC Institut Gustave Roussy	Villejuif
GYNÉCOLOGUES			
BOUKERROU	Malik	CHU	Saint-Pierre/ La Réunion
DARMON	Jean-Claude	Polyclinique urbain V	Avignon
DE MEEUS	Jean baptiste	Centre Hospitalier de Moulins-Yzeure	Moulins
FURTOS FANGET	Charlotte	Clinique mutualiste chirurgicale de Saint Etienne	Saint-Étienne
KADHEL	Philippe	CHU	Pointe-à-Pitre
LEUFFLEN	Léa	CLCC Institut de Cancérologie de Lorraine	Nancy
LIEGEOIS	Philippe	Clinique de l'Orangerie	Strasbourg
MARRET	Henri	CHU Bretonneau	Tours
MAZOUNI	Chafika	CLCC Institut Gustave Roussy	Villejuif
MERVIEL	Philippe	CHU	Amiens
MICHAUD	Philippe	Clinique de l'Archette	Olivet
MOLLARD	Joëlle	CHU Dupuytren	Limoges
QUARANTA	Delphine	Hôpital Archet 2, CHU de Nice	Nice
VAN WALLEGHEM	Éric	Polyclinique Quimper sud	Quimper
ONCOLOGUES MÉDICAUX			
DALENC	Florence	IUCT Oncopole et CLCC Institut Claudius Regaud	Toulouse
DIAB	Rafik	CH Emile Durkheim	Épinal
KERBRAT	Pierre	CLCC Centre Eugène Marquis	Rennes
LUPORSI	Elisabeth	CLCC Institut de Cancérologie de Lorraine	Vandœuvre-lès-Nancy
PIOT	Gilles	CMC Les Ormeaux-Vauban	Le Havre
RADIOLOGUES			
ALUNNI	Jean-Philippe	Clinique du Pont de Chaume	Montauban
BALU-MAESTRO	Catherine	Polyclinique Santa Maria	Nice
BARBIER	Christophe	Clinique Pasteur	Essey-lès-Nancy
BARREAU	Beatrice	Cabinet privé Axular Radiologie	Anglet
BOISSERIE-LACROIX	Martine	CLCC Institut Bergonié	Bordeaux
CALVET	Pierre	CMCO Claude Bernard	Albi
CHOPIER	Jocelyne	Hôpital Tenon	Paris
CIRILLE	Sylvia	Clinique Sainte-Marie	Schœlcher
COLIN	Catherine	Hospices Civils de Lyon	Pierre-Bénite
DOUTRIAUX-DUMOULIN	Isabelle	CLCC ICO Nantes	Saint-Herblain
FERRON	Stéphane	CLCC Institut Bergonié	Bordeaux
GENRE	Chantal	Cabinet de radiologie de la Nef	Tours
HENROT	Philippe	CLCC Institut de cancérologie de Lorraine	Vandœuvre-lès-Nancy
HURTEVENT-LABROT	Gabrielle	CLCC Institut Bergonié	Bordeaux
JALAGUIER-COUDRAY	Aurélie	CLCC Institut Paoli-Calmettes	Marseille
LEMERY	Sylvie	CLCC Centre Jean Perrin	Clermont-Ferrand
SERADOUR	Brigitte	CHP Beauregard	Marseille
TROUFLEAU	Philippe	CLCC Institut de cancérologie de Lorraine	Vandœuvre-lès-Nancy

RADIOTHERAPEUTES			
BELLIERE-CALANDRY	Aurélie	CLCC Centre Jean Perrin	Clermont-Ferrand
BENYOUCEF	Ahmed	CLCC Centre Henri Becquerel	Rouen
BERGER	Antoine	CHU	Poitiers
BONE LEPINOY	Marie-Christine	Centre de radiothérapie du Parc	Dijon
BRETON-CALLU	Christel	CLCC Institut Bergonié	Bordeaux
CAILLEUX	Pierre Étienne	CORT37	Chambray-les-tours
CHARRA-BRUNAUD	Claire	CLCC Institut de Cancérologie de Lorraine	Vandœuvre-lès-Nancy
DE LAFONTAN	Brigitte	IUCT Oncopole	Toulouse
DEWAS	Sylvain	Centre Bourgogne, Clinique du Bois	Lille
FARALDI	Marc	CH	Compiègne
FAURE	Patrick	Centre de radiothérapie	Nevers
FRIC	Danièle	Institut Daniel Hollard - GHMG	Grenoble
GABELLE-FLANDIN	Isabelle	CHU	Grenoble
GUILBERT	Philippe	CLCC Institut Jean Godinot	Reims
LE SCODAN	Romuald	Centre Hospitalier Privé Saint Grégoire	Saint-Grégoire
MALONGA	Sébastien	CHU	Pointe-à-Pitre
MARCHAND	Virginie	Centre de radiothérapie Charcot	Lyon
PASQUIER	David	CLCC Centre Oscar Lambret	Lille
PEIGNAUX	Karine	CLCC Centre Georges-François Leclerc	Dijon
REMUZON	Philippe	Centre hospitalier Côte d'argent	Dax
REYNAUD BOUGNOUX	Agnès	CHU	Tours
RIVERA	Sofia	CLCC Institut Gustave Roussy	Villejuif
SALZE	Pierre	CRLLC Centre Paul Strauss	Strasbourg
THARIAT	Juliette	CLCC Centre Antoine Lacassagne	Nice
VINH-HUNG	Vincent	CHU	Fort-de-France
ONCOGÉRIATRE			
NIEMIER	Jean-Yves	CHU	Vandœuvre-lès-Nancy
PSYCHOLOGUES			
IMBERT	Aurore	Hôpital européen Georges-Pompidou	Paris
DE LA MÉNARDIÈRE	Hélène	Hôpital Cochin	Paris
REPRESENTANTES DE PATIENTES			
CASTRO	Martine	Europa Donna	-
NIVOIX	Noëlla	Vivre comme avant	-
PAVIOT-MAZA	Danièle	Europa Donna	-
ROBERT	Catherine	Europa Donna	-

10. Principaux résultats de la relecture nationale

- A la question, « Le document apportera-t-il des **informations utiles aux professionnels** impliqués dans la prise en charge des CCIS ? », il y a eu **99 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,5 sur une échelle de 1 à 9 (sur 111 réponses).
- A la question, « La **présentation et rédaction de ce document est-elle claire et sans ambiguïté ?** » : il y a eu **93 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,1 sur une échelle de 1 à 9 (sur 110 réponses).
- Pour chaque recommandation, les relecteurs devaient répondre aux questions suivantes :
 - Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? oui /non
 - L'argumentaire vous paraît-il clair, complet et pertinent ? oui /non
 - Êtes-vous d'accord avec la recommandation proposée ? échelle de Likert en 9 points (1 : pas du tout d'accord et 9 : tout à fait d'accord)
 - Êtes-vous en mesure d'appliquer cette recommandation dans votre pratique ?

Les réponses des relecteurs pour chaque question/recommandation sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	Question qui concerne les professionnels (% oui)	Clarté de l'argumentaire (% oui)	Accord avec la recommandation (moyenne) (de 1 à 9)	Applicabilité de la recommandation (% oui)
Bilan diagnostic				
Q1. Macrobiopsie	81,1 %	91,7 %	8,1	87,5 %
Q2. IRM	84,5 %	89,6 %	8,3	90,1 %
Q3. CCIS de bas grade	83,5 %	87,7 %	8,3	92,1 %
Q4. Surveillance active	93,5 %	99,1 %	8,6	95,1 %
Chirurgie				
Q5. Facteurs pronostiques	90,7 %	95,2 %	8,4	94,1 %
Q6. Indications de la BGS	93,4 %	85,7 %	8,2	95 %
Q7. Modalités de mastectomie	77,6 %	93,3 %	8,4	85,1 %
Radiothérapie/Hormonothérapie				
Q8. Indications d'irradiation après tumorectomie	90,7 %	95,2 %	8,4	91,9 %
Q9. Modalités d'irradiation après tumorectomie	74,8 %	96,1 %	8,5	85,7 %
Q10. Modalités d'irradiation après mastectomie	85,8 %	97,1 %	8,7	87,9 %
Q11. Indication du tamoxifène	86,9 %	93 %	8,3	90,9 %
Q12. Impact et prise en charge des récidives	93,5 %	93,2 %	8,3	90,1 %

11. Références bibliographiques

[ALLEN2010] Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, Careaga E, Brown AT, Chernick M et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? ? *Annals of Surgical Oncology* 2010; ;17(9):2395-400.

[ALLRED2010] Allred DC. Ductal carcinoma in situ: : terminology, classification, and natural history. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; ;Monographs(41):134-8.

[ALLRED2012] Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: : a study based on NSABP protocol B-24. *Journal of Clinical Oncology* 2012; ;30(12):1268-73.

[ARAZIKLEINMAN2012] Arazi-Kleinman T, Causer PA, Nofech-Mozes S, Jong RA. Is ductal carcinoma in situ with "possible invasion" more predictive of invasive carcinoma than pure ductal carcinoma in situ? ? *Canadian Association of Radiologists Journal* 2012; ;63(2):146-52.

[BANYS2012] Banys M, Gruber I, Krawczyk N, Becker S, Kurth R, Wallwiener D et al. Hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination may be detected in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Research & Treatment* 2012; ;131(3):801-8.

[BLAND2009] Bland AE, Calingaert B, Secord AA, Lee PS, Valea FA, Berchuck A et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol* 2009; ;112(1):150-4.

[BRACHTEL2009] Brachtel EF, Rusby JE, Michaelson JS, Chen LL, Muzikansky A, Smith BL et al. Occult nipple involvement in breast cancer: : clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens. *J Clin Oncol* 2009; ;27(30):4948-54.

[BRENNAN2011] Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: : meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011; ;260(1):119-28.

[CHADHA2012] Chadha M, Portenoy J, Boolbol SK, Gillego A, Harrison LB. Is there a role for postmastectomy radiation therapy in ductal carcinoma in situ? ? *Int J Surg Oncol* 2012; ;423520.

[CHAN2011] Chan LW, Rabban J, Hwang ES, Bevan A, Alvarado M, Ewing C et al. Is radiation indicated in patients with ductal carcinoma in situ and close or positive mastectomy margins? ? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011; ;80(1):25-30.

[CHILDS2013] Childs SK, Chen YH, Duggan MM, Golshan M, Pochebit S, Punglia RS et al. Impact of margin status on local recurrence after mastectomy for ductal carcinoma in situ. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2013; ;85(4):948-52.

[CIERVIDE2012] Ciervide R, Dhage S, Guth A, Shapiro RL, Axelrod DM, Roses DF et al. Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012; ;83(2):e159-e164.

[COLLINS2013] Collins LC, Achacoso N, Haque R, Nekhlyudov L, Fletcher SW, Quesenberry CP, Jr. et al. Risk factors for non-invasive and invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Research & Treatment* 2013; ;139(2):453-60.

[CUTULI2014] Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? ? *Radiother Oncol* 2014; ;112(1):1-8.

[CUTULI2013] Cutuli B, Lemanski C, Le Blanc-Onfroy M, de Lafontan B, Cohen-Solal-Le-Nir C, Fondrinier E et al. Local recurrence after ductal carcinoma in situ breast conserving treatment. *Cancer Radiotherapie* 2013; ;17(3):196-201.

[CUZICK2011] 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 Oncology* 2011; ;12(1):21-9.

[DAVIS2012] Davis KL, Barth RJ, Jr., Gui J, Dann E, Eisenberg B, Rosenkranz K. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: : risk or benefit? ? *Annals of Surgical Oncology* 2012; ;19(10):3270-4.

[DEALCANTARAFILHO2011] de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: : the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Annals of Surgical Oncology* 2011; ;18(11):3117-22.

[DEURLOO2012] Deurloo EE, Sriram JD, Teertstra HJ, Loo CE, Wesseling J, Rutgers EJ et al. MRI of the breast in patients with DCIS to exclude the presence of invasive disease. *European Radiology* 2012; ;22(7):1504-11.

[DIDIER2009] Didier F, Radice D, Gandini S, Bedolis R, Rotmensz N, Maldifassi A et al. Does nipple preservation in mastectomy improve satisfaction with cosmetic results, psychological adjustment, body image and sexuality? ? *Breast Cancer Research & Treatment* 2009; ;118(3):623-33.

[DIEPSTRATEN2013] Diepstraten SC, van de Ven SM, Pijnappel RM, Peeters PH, van den Bosch MA, Verkooijen HM et al. Development and evaluation of a prediction model for underestimated invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ at stereotactic large core needle biopsy. *PLoS One* 2013; ;8(10):e77826.

[DODDI2011] Doddi S, Singhal T, Kasem A, Desai A. A single institution experience with skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2011; ;93(5):382-4.

[DONKER2013] Donker M, Litieri S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: : 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2013; ;31(32):4054-9.

[DOYLE2009] Doyle B, Al-Mudhaffer M, Kennedy MM, O'Doherty A, Flanagan F, McDermott EW et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with a needle core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: : is it justified? ? *Journal of Clinical Pathology* 2009; ;62(6):534-8.

[EARLYBREASTCANC2010] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; ;Monographs(41):162-77.

[EUSEBI1994] Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, Micheli A, Conti A, Riva C et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1994; ;11(3):223-35.

[FISHER1999] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; ;353(9169):1993-2000.

[FITZSULLIVAN2013] Fitzsullivan E, Lari SA, Smith B, Caudle AS, Krishnamurthy S, Lucci A et al. Incidence and consequence of close margins in patients with ductal carcinoma-in situ treated with mastectomy: : is further therapy warranted? ? *Ann Surg Oncol* 2013; ;20(13):4103-12.

[GILLEARD2009] Gilleard O, Davies M, Dunn J. Is it safe to omit radiotherapy following wide local excision for ductal carcinoma in situ? ? *Surgeon Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh & Ireland* 2009; ;7(3):146-50.

[GODAT2009] Godat LN, Horton JK, Shen P, Stewart JH, Wentworth S, Levine EA. Recurrence after mastectomy for ductal carcinoma in situ. *American Surgeon* 2009; ;75(7):592-5.

[GOODWIN2013] Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; ;CD000563.

[GOYAL2011] Goyal S, Vicini F, Beitsch PD, Kuerer H, Keisch M, Motwani S et al. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and accelerated partial breast irradiation: : comparison of the Mammosite registry trial with intergroup study E5194. *Cancer* 2011; ;117(6):1149-55.

[HAN2011] Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: : an analysis of 255 cases. *Breast Journal* 2011; ;17(3):223-9.

[HAN2012] Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, Hanna W, Vesprini D, Saskin R et al. Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 2012; ;24(3):183-9.

[HOGUE2014] Hogue JC, Morais L, Provencher L, Desbiens C, Poirier B, Poirier E et al. Characteristics associated with upgrading to invasiveness after surgery of a DCIS diagnosed using percutaneous biopsy. *Anticancer Res* 2014; ;34(3):1183-91.

[HOLLINGSWORTH2012] Hollingsworth AB, Stough RG. Multicentric and contralateral invasive tumors identified with pre-op MRI in patients newly diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Journal* 2012; ;18(5):420-7.

[HOLMES2011] Holmes P, Lloyd J, Chervoneva I, Pequinot E, Cornfield DB, Schwartz GF et al. Prognostic markers and long-term outcomes in ductal carcinoma in situ of the breast treated with excision alone. *Cancer* 2011; ;117(16):3650-7.

[HOUGHTON2003] Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M et al. 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(9378):95-102.

[HUGHES2009] Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: : a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2009; ;27(32):5319-24.

[ITAKURA2011] Itakura K, Lessing J, Sakata T, Heinzerling A, Vriens E, Wisner D et al. The impact of preoperative magnetic resonance imaging on surgical treatment and outcomes for ductal carcinoma in situ. *Clinical Breast Cancer* 2011; ;11(1):33-8.

[JONES2012] Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, Mourits MJ, Hollema H, van Boven H et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: : pooled results from three countries. *Breast Cancer Res* 2012; ;14(3):R91.

[KELLEY2011] Kelley L, Silverstein M, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: : a new use for the USC/Van Nuys Prognostic Index. *Annals of Surgical Oncology* 2011; ;18(2):459-62.

[KIM2012] Kim J, Han W, Lee JW, You JM, Shin HC, Ahn SK et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *Breast* 2012; ;21(5):641-5.

[KONG2014] Kong I, Narod SA, Taylor C, Paszat L, Saskin R, Nofech-Moses S et al. Age at diagnosis predicts local recurrence in women treated with breast-conserving surgery and postoperative radiation therapy for ductal carcinoma in situ: : a population-based outcomes analysis. *Curr Oncol* 2014; ;21(1):e96-e104.

[KROPCHO2012] Kropcho LC, Steen ST, Chung AP, Sim MS, Kirsch DL, Giuliano AE. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast Journal* 2012; ;18(2):151-6.

[KURNIAWAN2010] Kurniawan ED, Rose A, Mou A, Buchanan M, Collins JP, Wong MH et al. Risk factors for invasive breast cancer when core needle biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Archives of Surgery* 2010; ;145(11):1098-104.

[LECLERE2014] Leclere FM, Panet-Spallina J, Kolb F, Garbay JR, Mazouni C, Leduey A et al. Nipple-sparing mastectomy and immediate reconstruction in ductal carcinoma in situ: : a critical assessment with 41 patients. *Aesthetic Plast Surg* 2014; ;38(2):338-43.

[LI2011] Li W, Wang S, Guo X, Lang R, an Y, u F et al. Nipple involvement in breast cancer: : retrospective analysis of 2323 consecutive mastectomy specimens. *Int J Surg Pathol* 2011; ;19(3):328-34.

[MARHIN2007] Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; ;69(2):483-9.

[MCCORMICK2013] McCormick B. Radiation therapy for duct carcinoma in situ: : who needs radiation therapy, who doesn't? ? *Hematology - Oncology Clinics of North America* 2013; ;27(4):673-86.

[MCCORMICK2015] McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33(7):709-15.

[MEATTINI2013] 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. *European Journal of Surgical Oncology* 2013;39(6):613-8.

[MERETOJA2012] Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K, Leidenius MH. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ and sentinel node biopsy. *Annals of Surgical Oncology* 2012;19(7):2345-51.

[MISSANA2013] Missana MC, Laurent I, Germain M, Lucas S, Barreau L. Long-term oncological results after 400 skin-sparing mastectomies. *J Visc Surg* 2013;150(5):313-20.

[MIYAKE2011] Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T et al. Indication for sentinel lymph node biopsy

for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. *American Journal of Surgery* 2011;202(1):59-65.

[MIYASHITA2013] Miyashita M, Amano G, Ishida T, Tamaki K, Uchimura F, Ono T et al. The clinical significance of breast MRI in the management of ductal carcinoma in situ diagnosed on needle biopsy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2013;43(6):654-63.

[MOTWANI2011] Motwani SB, Goyal S, Moran MS, Chhabra A, Haffty BG. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a comparison with ECOG study 5194. *Cancer* 2011;117(6):1156-62.

[NOH2013] Noh JM, Lee J, Choi DH, Cho EY, Huh SJ, Park W et al. HER-2 overexpression is not associated with increased ipsilateral breast tumor recurrence in DCIS treated with breast-conserving surgery followed by radiotherapy. *Breast* 2013;22(5):894-7.

[OLIVOTTO2013] Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4038-45.

[OWEN2013] Owen D, Tyldesley S, Alexander C, Speers C, Truong P, Nichol A et al. Outcomes in patients treated with mastectomy for ductal carcinoma in situ. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2013;85(3):e129-e134.

[PARIKH2012] Parikh RR, Haffty BG, Lannin D, Moran MS. Ductal carcinoma in situ with microinvasion: prognostic implications, long-term outcomes, and role of axillary evaluation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012;82(1):7-13.

[PARK2013] Park HS, Park S, Cho J, Park JM, Kim SI, Park BW. Risk predictors of underestimation and the need for sentinel node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ by preoperative needle biopsy. *Journal of Surgical Oncology* 2013;107(4):388-92.

[PARK2011] Park SS, Grills IS, Chen PY, Kestin LL, Ghilezan MI, Wallace M et al. Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81(2):403-8.

[PETERS2011] Peters NH, van ES, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van DT et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MO. *Eur J Cancer* 2011;47(6):879-86.

[PETIT2012] Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Curigliano G, Rey PC, Botteri E et al. Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia. *Ann Oncol* 2012;23(8):2053-8.

[PILEWSKIE2013] Pilewski M, Kennedy C, Shappell C, Helenowski I, Scholtens D, Hansen N et al. Effect of MRI on the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20(5):1522-9.

[POLGAR2010] Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94(3):264-73.

[POLOM2009] Polom K, Murawa D, Wasiewicz J, Nowakowski W, Murawa P. The role of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *European Journal of Surgical Oncology* 2009;35(1):43-7.

[POLYAK2010] Polyak K. Molecular markers for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;Monographs(41):210-3.

[RAKOVITCH2012] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *British Journal of Cancer* 2012;106(6):1160-5.

[RAKOVITCH2013] Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Narod SA, Hanna W, Thiruchelvam D, Saskin R et al. Can we select individuals with low risk ductal carcinoma in situ (DCIS)? A population-based outcomes analysis. *Breast Cancer Research & Treatment* 2013;138(2):581-90.

[REEFY2010] Reefy S, Patani N, Anderson A, Burgoyne G, Osman H, Mokbel K. Oncological outcome and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective observational study. *BMC Cancer* 2010;10(171).

[ROMICS2012] Romics L, Jr., Chew BK, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, Brown IM, Stallard S et al. Ten-year follow-up of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *British Journal of Surgery* 2012;99(6):799-806.

[ROSEN1980] Rosen PP, Braun DW, Jr., Kinne DE. The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 1980;46(4 Suppl):919-25.

[RUDLOFF2009] Rudloff U, Brogi E, Brockway JP, Goldberg JL, Cranor M, Wynveen CA et al. Concurrent lobular neoplasia increases the risk of ipsilateral breast cancer recurrence in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 2009;115(6):1203-14.

[RUDLOFF2010] Rudloff U, Brogi E, Reiner AS, Goldberg JL, Brockway JP, Wynveen CA et al. The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. *Annals of Surgery* 2010;251(4):583-91.

[SACKEY2010] Sackey H, Sandelin K, Frisell J, Wickman M, Brandberg Y. Ductal carcinoma in situ of the breast. *European Journal of Surgical Oncology* 2010;36(8):756-62.

[SANDERS2005] Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005;103(12):2481-4.

[SCHNEIDER2010] Schneider C, Trocha S, McKinley B, Shaw J, Bielby S, Blackhurst D et al. The use of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *American Surgeon* 2010;76(9):943-6.

[SCHOUTENVANDERV2009] Schouten van der Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, Wobbes T. Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. *Am J Surg* 2009;198(2):262-9.

[SCHULZ2013] Schulz S, Sinn P, Golatta M, Rauch G, Junkermann H, Schuetz F et al. Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *Breast* 2013;22(4):537-42.

[SHAH2012] Shah DR, Canter RJ, Khatri VP, Bold RJ, Martinez SR. Utilization of lymph node assessment in patients with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy. *Journal of Surgical Research* 2012;177(1):e21-e26.

[SHAITELMAN2011] Shaitelman SF, Grills IS, Kestin LL, Ye H, Nandalur S, Huang J et al. Rates of second malignancies after definitive local treatment for ductal carcinoma in situ of the

breast. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81(5):1244-51.

[SILVERSTEIN2010] Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;Monographs. 2010(41):193-6.

[SMITH2009] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001.

[SOLIN2013] Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute* 2013;105(10):701-10.

[SOLIN2015] Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015.

[SUH2012] Suh YJ, Kim MJ, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY, Koo HR et al. Comparison of the underestimation rate in cases with ductal carcinoma in situ at ultrasound-guided core biopsy: 14-gauge automated core-needle biopsy vs 8- or 11-gauge vacuum-assisted biopsy. *British Journal of Radiology* 2012;85(1016):e349-e356.

[SWELDENS2014] Sweldens C, Peeters S, Van Limbergen E, Janssen H, Laenen A, Patil S et al. Local relapse after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: a European single-center experience and external validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center DCIS nomogram. *Cancer J* 2014;20(1):1-7.

[TADA2010] Tada K, Ogiya A, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Miyagi Y et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2010;8(6).

[TERGAS2012] Tergas AI, Buell-Gutbrod R, Gwin K, Kocherginsky M, Temkin SM, Fefferman A et al. Clinico-pathologic comparison of type II endometrial cancers based on tamoxifen exposure. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):316-20.

[TRENTIN2012] Trentin C, Dominelli V, Maisonneuve P, Menna S, Bazolli B, Luini A et al. Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: experience of 733 cases. *Breast* 2012;21(5):635-40.

[TUNONDELARA2015] Tunon-de-Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, Baron M, Piquenot J, Le-Bouedec G et al. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2015.

[TURNBULL2010] Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9714):563-71.

[VANMIERLO2013] van Mierlo DR, Lopez Penha TR, Schipper RJ, Martens MH, Serroyen J, Lobbos MB et al. No increase of local recurrence rate in breast cancer patients treated with skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Breast* 2013;22(6):1166-70.

[VICINI2013] Vicini F, Shah C, Ben WJ, Keisch M, Beitsch P, Lyden M. Should ductal carcinoma-in-situ (DCIS) be removed from the ASTRO consensus panel cautionary group for off-

protocol use of accelerated partial breast irradiation (APBI)? A pooled analysis of outcomes for 300 patients with DCIS treated with APBI. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20(4):1275-81.

[VIDALI2012] Vidali C, Caffo O, Aristei C, Bertoni F, Bonetta A, Guenzi M et al. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: results of an Italian multi-institutional retrospective study. *Radiation Oncology* 2012;7177, 2012.

[WAI2011] Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, Truong PT, Moccia P, Culp M et al. Predictors of local recurrence in a population-based cohort of women with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving surgery alone. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18(1):119-24.

[WALLIS2012] Wallis MG, Clements K, Kearins O, Ball G, Macartney J, Lawrence GM. The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. *British Journal of Cancer* 2012;106(10):1611-7.

[WANG2012] Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104(7):507-16.

[WANG2011] Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Research & Treatment* 2011;127(1):1-14.

[WAPNIR2011] 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. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(6):478-88.

[WARNBERG2014] Warnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3613-8.

[WARRENPELED2012] Warren Peled A, Foster RD, Stover AC, Itakura K, Ewing CA, Alvarado M et al. Outcomes after total skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction in 657 breasts. *Annals of Surgical Oncology* 2012;19(11):3402-9.

[WILKINSON2012] Wilkinson JB, Vicini FA, Shah C, Shaitelman S, Jawad MS, Ye H et al. Twenty-year outcomes after breast-conserving surgery and definitive radiotherapy for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Annals of Surgical Oncology* 2012;19(12):3785-91.

[WILLIAMSON2010] Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiotherapy & Oncology* 2010;95(3):317-20.

[WIRATKAPUN2011] Wiratkapun C, Patanajareet P, Wibulpholprasert B, Lertsithichai P. Factors associated with upstaging of ductal carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy using imaging guidance. *Japanese Journal of Radiology* 2011;29(8):547-53.

[WONG2014] Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low- or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(2):343-50.

[WONG2012] Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, David M, Duclos M, Freeman CR. Ductal carcinoma in situ--the influence of the radiotherapy boost on local control. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012;82(2):e153-e158.

[YI2011] Yi M, Kronowitz SJ, Meric-Bernstam F, Feig BW, Symmans WF, Lucci A et al. Local, regional, and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mastectomy compared with conventional mastectomy. *Cancer* 2011;117(5):916-24.

[YI2012] Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Mittendorf EA, Bedrosian I, Lucci A et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor

recurrences in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(6):600-7.

[ZETTERLUND2014] Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, de Boniface J. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2014;101(5):488-94.

12. Annexes

Tableau récapitulatif des recommandations émises par des agences nationales ou internationales et par des sociétés savantes pour les questions abordées dans le présent document (publiées entre 2009 et 2014)

NB : la qualité méthodologique de ces recommandations n'a pas été évaluée de manière systématique et ces recommandations sont citées à titre indicatif.

Question 1. En cas de microcalcifications, la microbiopsie doit-elle toujours être considérée comme une alternative à la macrobiopsie ?	
Aucune recommandation n'a été trouvée dans les recommandations consultées.	
Question 2. Quelles sont les indications actuelles de l'IRM dans le bilan d'imagerie diagnostique ?	
NCCN2014 * « Breast Cancer » Version 3.2014	L'IRM est optionnelle en l'absence de données de haut niveau de preuve, démontrant que l'utilisation de l'IRM dans la prise de décision de la prise en charge améliore la rechute locale ou la survie. Elle peut être utile en cas de maladie de Paget, non visible à la mammographie, échographie ou examen clinique et en cas de sein dense.
NICE 2009 "Early and locally advanced breast cancer"	L'utilisation de l'IRM mammaire pour l'évaluation préopératoire du CCIS (prouvé par biopsie) n'est pas recommandée en routine.
Haute Autorité de Santé 2014 « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage »*	L'IRM mammaire est recommandée : • en cas d'antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (antécédent d'irradiation pour maladie de Hodgkin) à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 30 ans • en cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 ET recherche initiale de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 non informative dans la famille (c'est-à-dire en l'absence d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2) OU recherche initiale non réalisée, en cas de risque très élevé
Haute Autorité de Santé 2011 « Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein - rapport d'évaluation technologique »	La réalisation d'une IRM mammaire dans le bilan locorégional préthérapeutique est recommandée : • en cas de discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique ; • en cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, CCS ou mastectomie, traitement néoadjuvant) ; • chez des femmes de moins de 40 ans ; • chez les femmes à haut risque familial de cancer du sein. Sur le sein controlatéral, aucune donnée ne nous permet d'affirmer ni d'infirmier l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire pour l'étude du sein controlatéral.
KCE report Breast cancer 2013*	L'IRM systématique n'est pas recommandée dans le bilan diagnostique (préopératoire) (1C evidence), sauf dans les situations suivantes : • en cas de divergence entre l'examen clinique, la mammographie et l'échographie sur l'étendue de la maladie, déterminante pour la prise en charge (2C evidence) ; • si en cas de seins denses, la mammographie ne permet pas d'exclure une maladie multicentrique ou bilatérale (2C evidence). • en cas de cancer invasif lobulaire (1C evidence) ; L'IRM peut être considérée si les autres examens d'imagerie ne permettent pas de conclure /ne sont pas fiables et où l'IRM serait utile (tumeurs cliniquement palpables et non visibles à la mammographie, tumeurs cTON+ patients, mutations BRCA1, diagnostic de rechute) (1C evidence).
ACR2011	L'IRM peut être considérée chez certaines patientes pour lesquelles la découverte de maladie "additionnelle" changerait la prise en charge
EUSOMA 2010 *	IRM « acceptable » pour : • des patientes diagnostiquées avec un cancer lobulaire invasif (niveau de preuve 2b, recommandation de niveau B) • des patientes à haut risque de cancer du sein (niveau de preuve 2b, recommandation de niveau B) • des patientes de moins de 60 ans et en cas de discordance sur la taille de > 1 cm entre la mammographie et l'échographie avec un impact attendu sur la prise en charge (niveau de preuve 2b, reco. de niveau B) • des patientes éligibles à une irradiation partielle sur la base de CBE et de l'imagerie conventionnelle (niveau de preuve 3b, reco. de niveau B)
Question 4. Existe-t-il une sous-population de femmes pour laquelle un traitement local n'apparaît pas justifié à ce jour au regard de son ratio bénéfices/risques ? Le cas échéant, quelles modalités de suivi de ces femmes seraient alors recommandées ?	
NCCN2014 * « Breast Cancer »	pas de surveillance proposée comme alternative aux traitements chirurgicaux

Version 3.2014	
Question 5. Quels facteurs pronostiques faut-il considérer pour choisir entre une chirurgie radicale ou conservatrice ?	
NCCN2014 * « Breast Cancer » Version 3.2014	3 options chirurgicales sont proposées : - CCS réalisée en berges saines + RT chez les patientes désirant une CCS (cat.1). Si obtention de berges saines non faisable techniquement : mastectomie - OU mastectomie ± BGS ± reconstruction (cat. 2A) - OU CCS sans BGS sans RT (cat.2B) - réservée dans les cas où la patiente et le médecin considèrent le risque « bas » Liste de facteurs pronostiques : âge, taille tumorale, grade tumoral, taille des marges d'exérèse Statut des marges : - des marges > 10 mm sont communément considérées comme négatives (mais peuvent être excessives et compromettre le résultat esthétique) - des marges < 1 mm sont considérées inadéquates - pour des marges comprises entre 1 et 10 mm, des marges plus larges sont généralement associées à des taux de rechute inférieurs. Cependant, des marges proches ne requièrent pas obligatoirement une ré-excision
NZGG 2009 "Early breast cancer"	Facteurs à considérer pour orienter le geste chirurgical (grade C) : - ratio taille tumorale/taille du sein et la localisation de la tumeur, en termes de résultats esthétiques - la multifocalité/multicentricité ou "extensive malignant microcalcifications" sur le mammogramme ne pouvant pas être opéré avec un résultat esthétique acceptable après CCS - des contre-indications à la RT (grossesse, antécédents de RT...) - le choix de la patiente - « fitness » pour la chirurgie Les marges d'exérèse doivent être saines (ré-excision ou mastectomie si nécessaire) avec marges ≥ 2 (niveau de grade C) Si les marges < 2 mm, les facteurs suivants sont à considérer pour décider d'une ré-excision (niveau de grade C) : l'âge, la taille, le grade la présence/absence de comédo-nécrose
NICE 2009 "Early and locally advanced breast cancer"	Pour toutes les patientes traitées par CCS pour un CCIS, un minimum de 2 mm de marges d'exérèse est recommandé (avec examen anatomopathologique). Une ré-excision doit être considérée si les marges sont < 2 mm, après discussion des risques et bénéfices avec la patiente.
KCE report Breast cancer 2013	En cas de CCIS, une CCS n'est pas recommandée en cas de tumeur multicentrique. Facteurs pronostiques : haut grade ; masse palpable ; grande taille tumorale 2 mm est la taille de marge recommandée (cf. NICE)
SIGN2013*	choix entre CCS et mastectomie offert à la patiente en cas de CCIS - En cas de CCS, les marges doivent être ≥ 1 mm
AGO 2014 sur le CCIS	Une ré-excision est requise en cas de marges ≤ 2 mm, CCS faisable si tumeur multicentrique (incluant RT) et mastectomie si excision large et berges non saines après ré-excision Liste de facteurs pronostiques (niveau de preuve 1a seulement listés) : âge, marges d'exérèse, taille tumorale, grade tumoral, comédo-nécrose, multifocalité, méthode de diagnostic, HER2/neu 3 +, RO/PR surexprimés
Question 6. Quel est le bénéfice attendu d'une biopsie du ganglion sentinelle ?	
ASCO guideline 2014 "Sentinel Lymph node of biopsy for patientes with early-stage breast cancer"	La BGS est indiquée en cas de : (niveau de preuve insuffisant/recommandation faible) - mastectomie d'emblée - de suspicion de carcinome infiltrant à l'examen clinique (tumeur palpable) ou en cas de masse radiologique - image radiologique ≥ 5cm
NICE 2009 "Early and locally advanced breast cancer"*	La BGS n'est pas recommandée en cas de CCS sauf si la patientes est considérée à haut risque de récidence (masse palpable ou avec microcalcifications extensives) La BGS est recommandée en cas de mastectomie. -> recommandations reprises dans le KCE report Breast cancer 2013
AGO 2014 sur le CCIS	La BGS est indiquée en cas de mastectomie ou CCS mais tumeur ≥ 5 cm ou ≥ 2,5 cm et de haut grade
ACR2011	La BGS est recommandée en cas de mastectomie (souhaitée ou requise)

Question 7. Quelles modalités techniques de mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire immédiate choisir dans la prise en charge du CCIS ?	
NCCN2014 * « Breast Cancer » Version 3.2014	- la SSM doit être réalisée par une équipe expérimentée pluridisciplinaire, sur une sélection de patientes et doit atteindre des berges saines - la NSM peut être une option pour des patientes sélectionnées par une équipe pluridisciplinaire (CCIS situé > 2 cm de la PAM)
Question 8. Après une chirurgie conservatrice du sein (CCS), existe-t-il des femmes pour lesquelles l'abstention d'une radiothérapie pourrait-être discutée ?	
NCCN2014 * « Breast Cancer » Version 3.2014	Si la patiente ET le médecin estiment que le risque individuel est faible, une excision seule peut être proposée. Les 3 options possibles (CCS + RT, CCS seule ou mastectomie) n'ont pas d'impact sur la survie.
NZGG 2009 "Early breast cancer"	Après CCS, les dossiers doivent être discutés en RCP avec un radiothérapeute et/ou les patientes doivent rencontrer un radiothérapeute (grade A).
NICE 2009 "Early and locally advanced breast cancer"	RT à proposer après CCS et discuter avec la patiente les bénéfices et les risques. Pas de boost en cas de CCIS.
KCE 2013 « report Breast cancer »	L'omission de RT après CCS peut se discuter avec l'équipe pluri-disciplinaire en cas de risque de rechute locale très bas (LOE 1A)
SIGN2013*	RT doit être considérée après la CCS en cas de CCIS
ACR2011	Chez des patientes âgées, après exérèse complète de lésion de bas grade, l'observation peut être considérée après la CCS
ESMO2013 *	La RT est recommandée après CCS
AGO 2014 sur le CCIS	La RT est recommandée après CCS mais pas après mastectomie
Alberta Health service 2012 - Adjuvant radiation therapy for DCIS	La RT est recommandée après CCS
Question 9. Après chirurgie conservatrice du sein (CCS), quelles modalités d'irradiation retenir ?	
ASTRO 2009 [SMITH2009]	les CCIS pur ≤ 3cm sont dans le groupe « cautionary », c'est-à-dire pour lequel on doit envisager l'IPM (accélérée) en dehors d'un essai clinique avec prudence ; les CCIS pur > 3 cm sont dans le groupe « unsuitable », c'est-à-dire pour lequel l'IPM en dehors d'un essai clinique n'est généralement pas justifié.
GEC-ESTRO [POLGAR2010]	les CCIS sont dans le groupe des candidats possibles à l'IPM seulement dans le contexte d'essais cliniques prospectifs (« groupe à risque intermédiaire »).
NICE 2009 "Early and locally advanced breast cancer"	Pas de boost ni d'hypofractionnement en cas de CCIS.
SIGN2013 *	Recommandations non spécifiques de <i>l'in situ</i> : boost recommandé pour les patientes ≤ 50 ans
NZGG "Early breast cancer" 2009	Il n'y a pas assez de données pour recommander le boost (grade I)
NCCN2014 * « Breast Cancer » Version 3.2014	Renvoi vers les modalités d'irradiation de l'infiltrant : - l'hypofractionnement est recommandé : 45 à 50 Gy en 1,8 à 2 Gy/fr ou 42,5 Gy en 2,66 Fr. - le boost de 10 à 16 Gy en 2 Gy/Fr recommandé en cas de patientes à haut risque (âge < 50 ans et haut grade nucléaire).
Alberta Health service 2012 - Adjuvant radiation therapy for DCIS	La RT partielle est recommandée dans le cadre d'essais rôle du boost mal défini en cas marges < 2 mm non traitées par ré-excision
ACR2011	RT de 45 à 50,4 Gy en 25/28 Fr avec ou sans boost (10 à 16 Gy)- L'hypofractionnement peut être considéré chez les patientes âgées IPM dans le cadre d'un essai randomisé
AGO 2014 sur le CCIS	Le boost est pourrait être bénéfique pour les patientes jeunes ; l'hypofractionnement pourrait être aussi efficace que les schémas standards – résultats d'essai en attente
Question 10. Après une mastectomie, quelles indications et modalités d'irradiation retenir ?	
Alberta Health service 2012 - Adjuvant radiation therapy for DCIS	La RT n'est pas recommandée, même en cas de berges atteintes. RT peut être considérée si berges atteintes mais bénéfice non défini
KCE report Breast cancer 2013	La mastectomie est un choix acceptable si la patiente veut minimiser son risque de rechute locale OU éviter la RT (LOE 1B)
NZGG 2009 "Early breast cancer"	La RT doit être considérée après mastectomie si les marges non saines
Question 11. Après le traitement local, existe-t-il une indication à l'hormonothérapie par tamoxifène ?	
NCCN2014 * « Breast Cancer »	Le tamoxifène peut être considéré pendant 5 ans en cas de :

Version 3.2014	- CCS + RT, en particulier chez les patientes RO positives (le bénéfice du tam chez les RO négatifs est incertain) - CCS seule (niveau de preuve 1 – « consensus uniform that the intervention is appropriate ») --> surveillance recommandée en cas de prescription, détermination du statut ER systématique En raison du manque de bénéfice démontré sur la survie, la balance bénéfice/risque est importante à considérer
NZGG 2009 "Early breast cancer"	Chez les patientes avec récepteurs positifs, les bénéfices et les risques d'une hormonothérapie doivent être discutés et la décision thérapeutique doit être prise sur la base de la situation clinique de la patiente (basée sur l'expérience du GT ou retour de la RN)
NICE 2009 "Early and locally advanced breast cancer"	Tamoxifène non recommandé pour un CCIS traité par CCS
KCE report Breast cancer 2013	L'hormonothérapie est recommandée chez les patientes avec RO positifs (LOE 1A) avec détermination du statut RO et RP systématique Il est également précisé que les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie doivent être discutés avec les patientes atteintes de CCIS et la décision de traitement repose sur l'échelon individuel.
ACR2011	Le tamoxifène doit être "considéré" chez les patientes avec RO positifs
ESMO2013 *	Tamoxifène peut être considéré, après CCS ou mastectomie, chez les patientes avec RO positifs
AGO 2014 sur le CCIS	Tamoxifène recommandé uniquement pour les patientes avec RO positifs

*Recommandations non spécifiques des CCIS

Nomogrammes

- University of Southern California/ Van Nuys Pronostic Index (USC/VNPI)

Le nomogramme USC/VNPI a pour objectif d'estimer le risque de récurrence locale après traitement conservateur d'un CCIS et ainsi aider les praticiens à choisir une prise en charge adaptée au risque estimé par cet index. Cet outil combine 4 facteurs : l'âge de la patiente, la taille tumorale, le grade histologique et la taille des marges d'exérèse. Un score de 1 (meilleur pronostic) à 3 (pire pronostic) est attribué à chaque facteur. Ainsi un score total de 4 indique que la patiente a peu de risque de récidiver alors qu'un score de 12 indique au contraire un risque élevé. Trois groupes sont définis selon le risque de récurrence locale établi :

- risque faible : score [4-6]
- risque intermédiaire : score [7-9]
- risque élevé : score [10-12]

Dans leur dernière publication, Silverstein *et al.* ont recommandé des traitements en fonction du score obtenu mais aussi de la taille des marges. Ainsi, afin d'obtenir un taux de récurrence locale < 20 % après 12 ans, il était préconisé :

- une CCS seule pour les patientes dont le score est compris entre 4 et 6, ou score 7 avec marges ≥ 3 mm
- une CCS et RT pour les patientes de score 7 avec marges < 3 mm, score 8 avec marges ≥ 3 mm, et score 9 avec marges ≥ 5 mm
- une mastectomie pour les patientes de score 8 avec marges < 3 mm, score 9 avec marges < 5 mm, et scores compris entre 10 et 12 [SILVERSTEIN2010]

Notons qu'il n'y a pas eu de validation externe récente de ce nomogramme.

- Nomogramme du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)

L'équipe du MSKCC a conçu un autre nomogramme, à partir des données rétrospectives de 1681 patientes atteintes de CCIS pur et traitées entre 1991 et 2006. Cet outil permet de calculer le risque de récurrence locale à 5 et 10 ans et repose sur les 10 facteurs suivants [RUDLOFF2010]⁴³:

- Facteurs cliniques : âge de la patiente, et antécédents familiaux de cancer du sein
- Mode de détection (clinique ou mammographique)
- Traitements adjuvants : irradiation et hormonothérapie
- Facteurs histologiques : grade nucléaire, présence de nécrose, marges d'exérèse ≥ 2 mm,
- Nombre d'excisions chirurgicales
- Année de réalisation de la chirurgie

⁴³ <http://nomograms.mskcc.org/Breast/DuctalCarcinomaInSituRecurrencePage.aspx>

Équations bibliographiques utilisées

Question 1

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Breast neoplasms/ 2. ((cancer\$1 or carcinoma\$1 or neoplasia or tumour\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3) adj2 breast).ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Lobular/ or lobular.ti,ab. 5. 3 and 4 6. Carcinoma in situ/ 7. 5 and 6	CLIS
8. Carcinoma, Ductal, Breast/ 9. ductal carcinoma in situ.ti. 10. 8 or 9 11. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 12. 1 and 11 13. 10 or 12 14. (dcis or in situ or intraductal).ti. 15. 13 and 14 16. 7 or 15	CCIS
17. exp magnetic resonance imaging/ or (IRM or MRI or NMR or (magnetic adj1 resonance) or ((Tomography or imaging) adj MR)).ti. 18. 16 and 17	IRM
19. editorial.pt. 20. letter.pt. 21. news.pt. 22. case reports.pt. 23. in vitro.pt. 24. animal/ 25. or/19-24 26. 18 not 25 27. limit 26 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Question 2

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Breast neoplasms/ 2. ((cancer\$1 or carcinoma\$1 or neoplasia or tumour\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3) adj2 breast).ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Lobular/ or lobular.ti,ab. 5. 3 and 4 6. Carcinoma in situ/ 7. 5 and 6	CLIS
8. Carcinoma, Ductal, Breast/ 9. ductal carcinoma in situ.ti. 10. 8 or 9 11. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 12. 1 and 11 13. 10 or 12 14. (dcis or in situ or intraductal).ti. 15. 13 and 14 16. 7 or 15	CCIS
17. exp Biopsy/ 18. 16 and 17	Biopsie
19. exp Calcinosis/ or microcalcification\$.ti. 20. 18 and 19	Microcalcifications
21. editorial.pt. 22. letter.pt. 23. news.pt. 24. case reports.pt.	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

25. in vitro.pt. 26. animal/ 27. or/21-26 28. 20 not 27 29. limit 28 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	
--	--

Question 3

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Carcinoma, Ductal, Breast/ 2. ductal carcinoma in situ.ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/ 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or in situ or intraductal).ti. 9. 7 and 8	CCIS
10. exp Biopsy/	Biopsie
11. (low adj grade).ti,ab. 12. 9 and 10 and 11	“bas grade”
13. editorial.pt. 14. letter.pt. 15. news.pt. 16. case reports.pt. 17. in vitro.pt. 18. animal/ 19. or/13-18 20. 12 not 19 21. limit 20 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Question 4

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Carcinoma, Ductal, Breast/su 2. ductal carcinoma in situ.ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/su 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or in situ or intraductal).ti. 9. 7 and 8	CCIS
10. Mammography/ or surveillance.ti. 11. ultrasonography, mammary/ 12. radiography, thoracic/ 13. or/10-12 14. Risk factors/ 15. 9 and 13 and 14	Suivi
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. in vitro.pt. 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Question 5

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Carcinoma, Ductal, Breast/ 2. ductal carcinoma in situ.ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/ 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or in situ or intraductal).ti. 9. 7 and 8	CCIS
10. exp *Mastectomy/ 11. 9 and 10	Mastectomie
12. editorial.pt. 13. letter.pt. 14. news.pt. 15. case reports.pt. 16. in vitro.pt. 17. animal/ 18. or/12-17 19. 11 not 18 20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Question 6

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Carcinoma, Ductal, Breast/ 2. ductal carcinoma in situ.ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/ 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or in situ or intraductal).ti. 9. 7 and 8	CCIS
10. Sentinel Lymph Node Biopsy/ 11. exp Lymph Nodes/ 12. exp biopsy/ 13. (biopsy or mapping or identification or scanning or staging or evaluation or examination or localis).ti. 14. 12 or 13 15. 11 and 14 16. lymphatic metastasis/di [Diagnosis] 17. 10 or 15 or 16 18. 9 and 17	Exploration ganglionnaire
19. editorial.pt. 20. letter.pt. 21. news.pt. 22. case reports.pt. 23. in vitro.pt. 24. animal/ 25. or/19-24 26. 18 not 25 27. limit 26 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Question 7

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Carcinoma, Ductal, Breast/ 2. ductal carcinoma in situ.ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/ 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or in situ or intraductal).ti. 9. 7 and 8	CCIS
10. exp Mastectomy/	Mastectomie
11. exp Mammaplasty/ or breast reconstruct\$.ti. 12. 9 and 10 and 11	Reconstruction mammaire
13. editorial.pt. 14. letter.pt. 15. news.pt. 16. case reports.pt. 17. in vitro.pt. 18. animal/ 19. or/13-18 20. 12 not 19 21. limit 20 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Question 8-9-10

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Carcinoma, Ductal, Breast/ 2. ductal carcinoma in situ.ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/ 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or in situ or intraductal).ti. 9. 7 and 8	CCIS
10. exp Mastectomy/ 11. ((local adj (excision or treatment)) or breast conserving surger\$ or tumorectomy).ti. 12. 10 or 11	Tumorectomie
13. exp Radiotherapy/ 14. 9 and 12 and 13	Radiothérapie
15. editorial.pt. 16. letter.pt. 17. news.pt. 18. case reports.pt. 19. in vitro.pt. 20. animal/ 21. or/15-20 22. 14 not 21 23. limit 22 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Question 11

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Carcinoma, Ductal, Breast/ 2. ductal carcinoma in situ.ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/ 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or in situ or intraductal).ti. 9. 7 and 8	CCIS
10. exp Tamoxifen/ 11. 9 and 10	Tamoxifene
12. editorial.pt. 13. letter.pt. 14. news.pt. 15. case reports.pt. 16. in vitro.pt. 17. animal/ 18. or/12-17 19. 11 not 18 20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Question 12

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Carcinoma, Ductal, Breast/ 2. ductal carcinoma in situ.ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/ 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or in situ or intraductal).ti. 9. 7 and 8	CCIS
10. Mastectomy, Segmental/ 11. ((local adj (excision or treatment)) or breast conserving surger\$ or tumorectomy).ti. 12. 10 or 11 13. 9 and 12	Traitement conservateur
14. neoplasm invasiveness/ or exp neoplasm metastasis/ or neoplasm recurrence, local/ or neoplasm, residual/ 15. exp neoplasms/ 16. (recurren\$ or residu\$ or persisten\$ or remnant\$1 or refractor\$ or relapse\$).ti. 17. treatment failure/ 18. disease progression/ 19. 16 or 17 or 18 20. 15 and 19 21. 14 or 20 22. 13 and 21	Récidive
23. editorial.pt. 24. letter.pt. 25. news.pt. 26. case reports.pt. 27. in vitro.pt. 28. animal/ 29. or/23-28 30. 22 not 29 31. limit 30 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

Toxicité de la radiothérapie

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Breast neoplasms/ 2. ((cancer\$1 or carcinoma\$1 or neoplasia or tumour\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3) adj2 breast).ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Lobular/ or lobular.ti,ab. 5. 3 and 4 6. Carcinoma in situ/ 7. 5 and 6	CLIS
8. Carcinoma, Ductal, Breast/ 9. ductal carcinoma in situ.ti. 10. 8 or 9 11. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 12. 1 and 11 13. 10 or 12 14. (dcis or in situ or intraductal).ti. 15. 13 and 14 16. 7 or 15	CCIS
17. exp Radiotherapy/ae 18. exp Radiation Injuries/et 19. 17 or 18 20. 16 and 19	Effets secondaires/Toxicité de la Radiothérapie
21. editorial.pt. 22. letter.pt. 23. news.pt. 24. case reports.pt. 25. in vitro.pt. 26. animal/ 27. or/21-26 28. 20 not 27 29. limit 28 to (human and (english or french) and yr=2009-2014)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)
30. meta-analysis.pt. 31. meta-analy\$.ti. 32. metaanaly\$.ti. 33. (systematic adj3 overview\$).tw. 34. (systematic adj3 review\$).tw. 35. (quantitative adj3 overview\$).tw. 36. (quantitative adj3 review\$).tw. 37. or/30-36 38. 29 and 37	Méta-analyses et synthèses méthodiques

Tamoxifène et endomètre

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp endometrial neoplasms/ 2. (cancer\$1 or carcinoma\$1 or neoplasm\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumour\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3).ti. 3. exp endometrium/ 4. 2 and 3 5. 1 or 4	Cancer de l'endomètre
6. Tamoxifen/ 7. 5 and 6 8. tamoxifen/ae, to [Adverse Effects, Toxicity] 9. 5 and 8	Tamoxifène OU Effets secondaires du tamoxifène
10. editorial.pt. 11. letter.pt. 12. news.pt. 13. case reports.pt. 14. in vitro.pt. 15. animal/ 16. or/10-15 17. 7 not 16	Filtre exclusions et limites (dates et langues)

18. 9 not 16 19. limit 17 to (human and (english or french) and yr=2009-2014) 20. limit 18 to (human and (english or french) and yr=2009-2014)	
--	--

Toxicité du tamoxifène

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Breast neoplasms/ 2. ((cancer\$1 or carcinoma\$1 or neoplasia or tumour\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3) adj2 breast).ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Lobular/ or lobular.ti,ab. 5. 3 and 4 6. Carcinoma in situ/ 7. 5 and 6	CLIS
8. Carcinoma, Ductal, Breast/ 9. ductal carcinoma in situ.ti. 10. 8 or 9 11. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 12. 1 and 11 13. 10 or 12 14. (dcis or in situ or intraductal).ti. 15. 13 and 14 16. 7 or 15	CCIS
17. Tamoxifen/ae, to 18. 16 and 17	Effets secondaires/Toxicité du Tamoxifène
19. editorial.pt. 20. letter.pt. 21. news.pt. 22. case reports.pt. 23. in vitro.pt. 24. animal/ 25. or/19-24 26. 18 not 25 27. limit 26 to (human and (english or french) and yr=2009-2014)	Filtre exclusions et limites (dates et langues)
28. meta-analysis.pt. 29. meta-analy\$.ti. 30. metaanaly\$.ti. 31. (systematic adj3 overview\$).tw. 32. (systematic adj3 review\$).tw. 33. (quantitative adj3 overview\$).tw. 34. (quantitative adj3 review\$).tw. 35. or/28-34 36. 27 and 35	Méta-analyses et synthèses méthodiques

PRISE EN CHARGE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU*
/QUESTIONS D'ACTUALITÉ



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa
ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-142-5
ISBN net : 978-2-37219-143-2

DEPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2015

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

