HAL
open science

Pour quelles patientes peut-on envisager une désescalade dans la prise en charge des carcinomes canalaires in situ ?

H. Azaïs, P. Maingon, E. Da Maïa, M. Nikpayam, C. Gonthier, J. Belghiti, G. Canlorbe, C. Uzan

To cite this version:

H. Azaïs, P. Maingon, E. Da Maïa, M. Nikpayam, C. Gonthier, et al.. Pour quelles patientes peut-on envisager une désescalade dans la prise en charge des carcinomes canalaires in situ ?. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2020, 47 (12), pp.872-879. 10.1016/j.gofs.2019.09.010 . hal-02441782

HAL Id: hal-02441782

https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02441782

Submitted on 16 Jan 2020

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

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

Pour quelles patientes peut-on envisager une désescalade dans la prise en charge des carcinomes canalaires *in situ* ?

For which patients could we consider de-escalation in the management of ductal carcinomas in situ?

Henri Azaïs [1], Philippe Maingon [2], Elisabeth Da Maïa [3], Maryam Nikpayam [1], Clémentine Gonthier [1], Jérémie Belghiti [1], Geoffroy Canlorbe [1,4], Catherine Uzan [1,4]

1- Service de chirurgie et oncologie gynécologique et mammaire
2- Service de radiothérapie
3- Service d'anatomo-pathologie
4- INSERM UMR S 938 « Biologie et Thérapeutiques du Cancer »

Hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière
45-83 boulevard de l'Hôpital
75013 Paris

Institut universitaire de cancérologie, Sorbonne Université

Auteur correspondant

Professeur Catherine Uzan

Service de chirurgie et oncologie gynécologique et mammaire
Hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière
45-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
Médecine Sorbonne Université
catherine.uzan@aphp.fr

Conflit d'intérêt : Aucun

Résumé

Les carcinomes canalaires *in situ* (CCIS) du sein représentent 85% à 90% des cancers *in situ* du sein. Les recommandations actuelles pour la prise en charge des CCIS en France, publiée en 2015 par l'Institut National du Cancer (INCa), reposent sur l'exérèse chirurgicale des lésions, par une tumorectomie en berges saines (marges d'exérèse ≥ 2 mm) ou par une mastectomie en cas de lésions étendue. La radiothérapie est recommandée après traitement chirurgical conservateur. Pour certaines patientes, une désescalade thérapeutique parait envisageable aux vues des données de la littérature. Ainsi il a été rapporté que la radiothérapie n'a pas d'impact majeur sur la survie globale et que son intérêt pourrait être discuté dans les situations les moins à risque de récidive invasive pour lesquelles la chirurgie seule pourrait être suffisante, sous réserve de marges suffisantes.

Ces interrogations imposent la définition précise de populations à bas risque et de préciser l'intérêt de la prise en compte des outils d'aide à la décision et des nouveaux marqueurs moléculaires. La place de scores comme celui de l'Université de Californie du Sud - Van Nuys, et celle des tests génomiques comme le test Oncotype© DX DCIS (DCIS score) doivent être précisées.

Les résultats attendus de plusieurs études prospectives en cours d'inclusion pourraient aller dans le sens d'une désescalade thérapeutique significative pour la prise en charge adjuvante des CCIS dans les années à venir. Il convient toutefois en attendant ces résultats de rester prudents et de privilégier l'inclusion des patientes dans des essais thérapeutiques.

Abstract

Ductal carcinomas in situ (DCIS) of the breast account for 85% to 90% of breast cancer in situ. Current recommendations for the management of DCIS in France are based on surgical excision of the lesions, lumpectomy in healthy margins (margins of excision ≥ 2 mm) or mastectomy in case of extensive lesions. Radiation therapy is recommended after conservative surgical treatment. However, it seems relevant for some patients to discuss the benefit of a therapeutic de-escalation. Indeed, it has been reported that radiotherapy has no major impact on overall survival and that its interest could be discussed in the low-risk situations of invasive recurrence for which surgery alone could be sufficient, subject to sufficient margins.

These questions call for the precise definition of low risk populations and to clarify the importance of taking into account decision support tools and new molecular markers. The place of scores like that of the University of Southern California - Van Nuys, and that of genomic tests such as the Oncotype test © DX DCIS (DCIS score) need to be specified.

The expected results of several prospective studies could go in the direction of a significant therapeutic de-escalation for the management of DCIS in the years to come. In the meantime, however, it is advisable to remain cautious and the inclusion of patients in clinical trials should be favored.

Mots clés

Carcinome canalaire in situ

Cancer du sein

Oncotype© DX DCIS

Radiothérapie

Désescalade

Dépistage

Keywords

Ductal carcinoma in situ

Breast cancer

Oncotype © DX DCIS

Radiotherapy

De-escalation

Screening

Introduction

Les carcinomes canalaires *in situ* (CCIS) du sein représentent 85% à 90% des cancers *in situ* du sein [1]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les définit comme un groupe hétérogène de lésions caractérisées par une prolifération de cellules néoplasiques, de type canalaire, confinées à l'intérieur de l'arbre galactophorique. Ils se distinguent des carcinomes infiltrants par l'absence de visualisation d'une infiltration du stroma mammaire et le respect de la membrane basale. Ces lésions sont asymptomatiques et fréquemment diagnostiquées lors du dépistage mammographique, en particulier sous forme de microcalcifications. Les objectifs principaux du traitement des CCIS sont la prévention de l'évolution sous forme invasive, la minimisation de la morbidité imputable au traitement et de son impact cosmétique [2].

En 2015, l'Institut National du Cancer (INCa) a publié de nouvelles recommandations pour la prise en charge des CCIS. Elles reposent sur l'exérèse chirurgicale des lésions, par une tumorectomie en berges saines avec marges d'exérèse ≥ 2 mm, ou par une mastectomie en cas de lésions étendue. La radiothérapie est recommandée après traitement chirurgical conservateur [1].

Les attitudes proposées sont donc standardisées sans prendre en compte l'hétérogénéité, en particulier évolutive, des lésions histologiques et des situations cliniques. Or, la littérature scientifique s'est enrichie ces dernières années d'une abondante réflexion, soutenue par des « preuves » cliniques, permettant de discuter le bénéfice, dans certaines situations définies, d'une désescalade thérapeutique. Ainsi, lors de la conférence de consensus sur les CCIS de Kyoto en 2016, il a été indiquée que le traitement des lésions localisées de CCIS pourraient faire l'objet d'une désescalade en fonction d'une stratification du risque [3].

La tumorectomie serait dans certaines séries responsable de douleurs persistantes avec une prévalence comparable à celle observée après mastectomie [4]. Au même titre que la radiothérapie [2], elle est associée à une altération de la qualité de vie des patientes. Il parait donc primordial afin de réduire la morbidité en lien avec les traitements proposés, et de répondre aux interrogations actuelles portant sur le surdiagnostic et le surtraitement inhérents aux politiques de dépistage, de déterminer quelle population de patientes pourrait profiter d'une désescalade thérapeutique lors du temps chirurgical ou lors de l'indication des traitements adjuvants (radiothérapie, traitement antihormonal).

Nous avons souhaité présenter dans cette revue les différents éléments de la littérature récente permettant de définir les populations de patientes pouvant être éligible à une désescalade

thérapeutique dans la prise en charge des CCIS. Idéalement, ces stratégies de désescalade devraient s'inscrire dans la participation des patientes à des essais cliniques.

Définition

L'évolution vers le carcinome canalaire infiltrant est considérée comme un continuum évolutif débutant par l'hyperplasie simple, puis atypique, puis le carcinome canalaire *in situ* avant l'infiltration, sans que ces séquences aient des durées prédéfinies.
La classification de l'OMS concernant le diagnostic histologique des CCIS a été mise à jour en 2012 [5]. Elle est basée sur les caractéristiques nucléaires des cellules. Contrairement à la classification précédente, le diagnostic de CCIS de bas grade peut être porté même en présence de comédonécrose. La comédonécrose est couramment observée avec les CCIS de haut grade, mais pas de manière systématique.
Les informations suivantes permettent de préciser les caractéristiques de la lésion :
la présence et le type de nécrose, la polarisation cellulaire, le type architectural, le grade nucléaire, la taille (étendue) de la lésion, la localisation des microcalcifications associées (avec le CCIS, avec des tissus bénins, ou les deux) et le statut des berges d'exérèse chirurgicales [6].

On distingue plusieurs grades de CCIS, selon la morphologique des cellules et leur degré d'atypie :

- CCIS de bas grade : Noyaux d'apparence monotone dont la taille est de 1,5 à 2 fois la taille des noyaux des cellules galactophoriques normales, pas de nucléoles pas de mitoses.
- CCIS de haut grade : Noyaux pléomorphes dont la taille est supérieure à 2,5 fois la taille des noyaux des cellules galactophoriques normales, nucléoles proéminents et mitoses.
- CCIS de grade intermédiaire : que l'on ne peut classer en bas ou haut grade.

Environ 70% des lésions sont de haut grade, les 30% restant étant une association de bas grade et grade intermédiaire, car la distinction est plus difficile entre ces deux cas et donc d'indentification plus variable par les pathologistes [7]. Le grade nucléaire est considéré comme le marqueur prédictif d'évolutivité et de récidive le plus significatif après chirurgie conservatrice du sein [2,8]. La présence de nécrose au sein des canaux est de plus un élément péjoratif, car il serait un facteur pronostique de récidive locale [9].

On décrit différentes formes architecturales :

-Les comédocarcinomes sont les plus fréquents (30 à 50% des cas). Ils sont caractérisés par une composante tumorale, d'architecture massive ou solide dont les canaux sont comblés par une abondante nécrose centrale qui se calcifie de façon caractéristique et qui occupe 50% du diamètre canalaire. Sur le plan pronostique, les critères cytomorphologiques sont importants ainsi que la surexpression marquée de HER2.

-Les autres formes sont : solide, cribriforme, micropapillaire, papillaire, de type crampon, ou apocrine.

Dépistage, surdiagnostic et surtraitement : trouver l'équilibre

La mise en œuvre de stratégies de dépistage organisé du cancer du sein par mammographie et l'apport en particulier de la mammographie numérique [10] a conduit à une augmentation significative des diagnostics de CCIS, qui représentent jusqu'à 50% des lésions dépistées [2], sans modifier significativement l'incidence des lésions invasives locales ou métastatiques [3]. Pour autant, le dépistage a démontré son efficacité en réduisant la mortalité par cancer du sein de 20%. La prise en charge des CCIS soulève la question du surdiagnostic et de notre capacité à identifier, parmi le nombre important de lésions diagnostiquées, celles qui vont impacter la survie des patientes et qui doivent par conséquent faire l'objet d'un traitement adapté. La stratégie thérapeutique appliquée à ce jour soulève un débat qui anime les professionnels de santé, d'une part, mais également les patientes soumises au dépistage organisé. En effet, on constate, à la lecture des recommandations françaises de l'INCa [1], publiée en 2015, qu'aucune distinction n'est faite dans la prise en charge des CCIS, alors que de nouvelles données permettent de mieux classer les lésions les plus à risque de récidive ou d'évolution vers l'invasion.

De ce fait, une critique est formulée à l'encontre du dépistage en raison d'un éventuel surdiagnostic et de sa conséquence, le surtraitement. Le surdiagnostic concerne les lésions (invasives ou non) dépistées précocement mais qui n'aurait pas eu d'impact sur la survie de la patiente en l'absence de prise en charge compte tenu de leur faible potentiel évolutif. On peut ainsi avancer que pour une vie sauvée par la mise en œuvre d'une campagne de dépistage par mammographie, 3 à 10 patientes feront l'objet d'un surdiagnostic et d'un surtraitement [11,12], et que 200 femmes seront directement impactées par le stress et les examens de contrôle inhérents à des faux positifs [12]. La Figure 1, qui illustre ces notions, ne tient pas compte d'éventuels « inconvénients » ou « avantages » en termes de morbidité de la prise en charge précoce.

Il est essentiel de prendre en compte ces considérations car elles peuvent fragiliser l'image du dépistage organisé dont l'objectif principal est de dépister les lésions invasives pour permettre leur traitement précoce, mais également les lésions de CCIS qui pourraient évoluer vers le cancer invasif. Il convient d'être vigilant à adapter les traitements proposés avec la sensibilité toujours croissante des examens d'imagerie, au risque de voir certaines patientes s'éloigner du dépistage par crainte d'une prise en charge jugée trop lourde.

Inversement, on ne peut pas considérer l'impact sur la survie comme un objectif unique car une lésion invasive prévenue implique aussi d'avoir évité les morbidités et angoisse liées au cancer invasif (chimiothérapie, hormonothérapie, impact sur la vie professionnelle et personnelle, impact psychologique…).

Le surdiagnostic est inévitable dans le cadre d'un dépistage organisé à l'échelle de la population. L'enjeu est d'éviter le surtraitement au niveau individuel en limitant l'indication de traitements qui ne seraient pas nécessaires pour certains sous-groupes de patientes pour lesquelles on pourrait proposer une désescalade thérapeutique.

Ainsi, comme suggéré par Delaloge *et al.* [13], si le dépistage demeure nécessaire, le développement d'outils additionnels, en particulier des marqueurs biologiques et moléculaires, est attendu pour affiner la personnalisation de l'évaluation actuelle qui repose sur les données cliniques et d'histopathologie conventionnelle (expression des récepteurs hormonaux, HER2, marqueurs de prolifération), dans le but de définir des modèles prédictifs validés [2]. Ces données pourraient contribuer à changer les nomenclatures, ce qui apparait essentiel dans une démarche de désescalade. Kramer *et al.* ont noté que la terminologie utilisée pouvait influencer à elle seule la perception de la maladie et qu'il était essentiel que les cliniciens se basent sur les données provenant d'études cliniques de bon niveau scientifique plutôt que sur leur intuition [14]. On pourrait ainsi discuter une modification de la nomenclature pour désigner le CCIS sans faire intervenir la notion de carcinome.

Une désescalade chirurgicale est-elle envisageable ?

Les recommandations françaises de 2015 ne retiennent aucune indication pour une abstention d'exérèse chirurgicale dans la prise en charge d'un CCIS, au profit d'une surveillance active. Ce positionnement s'appuie sur l'absence de preuve scientifique de haut niveau permettant de conclure à la non-infériorité d'une attitude expectative avec surveillance active par rapport à la chirurgie d'exérèse habituellement retenue. Il est en effet rapporté un risque de transformation du CCIS vers

le carcinome infiltrant dans 14% à 53% des cas sans que des marqueurs prédictifs de l'invasion n'aient pu être mis en évidence [1,15].

A l'inverse, la prise en charge chirurgicale des CCIS est validée par des données cliniques, mais ces indications n'ont pas évolué malgré l'amélioration des connaissances concernant la biologie et le potentiel évolutif de ces tumeurs. L'attitude chirurgicale est systématique en France guidée par la notion qu'intervenir est préférable à attendre qu'une lésion invasive se développe [3].

Or, il semble que pour une population sélectionnée de patientes, présentant des lésions de bas grade, la prise en charge chirurgicale puisse être considérée comme un « surtraitement », car il n'est pas certain que toutes ces lésions évoluent vers l'invasion et impactent sur la survie des patientes. L'histoire naturelle des CCIS de bas grade non traités est mal connue car leur découverte impose jusqu'à présent leur exérèse chirurgicale. Certaines données permettent néanmoins de considérer que 50% à 85% des CCIS, tous grades confondus, ne progresseront pas vers l'invasion [16,17]. Par ailleurs, la tumorectomie serait dans certaines séries responsable de douleurs persistantes avec une prévalence comparable à celle observée après mastectomie. Ainsi, Wang *et al.* indiquent que des douleurs persistantes concerneraient 60% des patientes opérées pour un cancer du sein, sans que le type de chirurgie mammaire ne soit associé à la survenue de ces douleurs [18]. Ces douleurs sont responsables d'une altération de la qualité de vie des patientes [4], pour ces raisons, se pose la question d'une désescalade dans la prise en charge chirurgicale des CCIS dans une population de patientes sélectionnées à bas ou faible risque.

L'étude LORD (*Management of low-risk DCIS* - NCT02492607), actuellement en cours d'inclusion, est une étude internationale multicentrique prospective randomisée de non-infériorité comparant, pour les patientes ayant fait l'objet d'un diagnostic de CCIS de bas-grade lors du dépistage, une surveillance active (par mammographie numérique annuelle pendant une durée de 10 ans) à la prise en charge de référence (exérèse chirurgicale, avec ou sans radiothérapie, ou mastectomie avec possible hormonothérapie). Le critère de jugement principal de cette étude est le taux d'absence de cancer invasif homolatéral à la lésion de CCIS à 10 ans du diagnostic. Les résultats ne seront donc pas connus avant 2029 [19]. D'autres études sont également en cours et portent sur la même problématique. L'étude LORIS (*the low-risk DCIS trial*) concerne les patientes présentant un CCIS de bas risque traité par chirurgie ou surveillé par une mammographie annuelle pendant 10 ans, avec un suivi de la qualité de vie des patientes au cours des cinq années suivant le tirage au sort [7]. L'étude COMET (*Comparison of operative to monitoring and endocrine therapy* - NCT02926911) a pour objectif de comparer une stratégie de surveillance active (par mammographie tous les 6 mois pendant 5 ans) à la prise en charge recommandée pour les lésions de CCIS, sur la survenue de lésions invasives homolatérales à 2 ans. Les critères d'évaluation secondaires de cette étude concernent plusieurs considérations du vécue par les patientes de ces stratégies et de leurs impacts en termes

de qualité de vie. Il faut donc attendre les conclusions de ces études avant de proposer la désescalade chirurgicale au profit d'une surveillance active pour les patientes présentant un CCIS de bas grade.

Une désescalade est-elle envisageable concernant la radiothérapie après chirurgie conservatrice ?

Les résultats de l'association chirurgie et radiothérapie pour le traitement des lésions de CCIS sont excellents et il convient de toujours le conserver à l'esprit [20].

L'étude récente de Shumway *et al.* montre qu'il existe une grande hétérogénéité dans l'indication de radiothérapie en fonction des écoles après chirurgie conservatrice du sein [21]. Il est ainsi observé que l'indication repose autant sur l'avis et l'expérience des cliniciens que sur la crainte d'observer des effets secondaires sans que des critères plus objectifs soient avancés. Il est également noté dans cette étude la demande de la part des cliniciens de disposer d'outils d'aide à la décision permettant de mieux identifier les patientes pouvant le plus bénéficier d'une radiothérapie (cf. chapitre « *Comment faciliter la décision thérapeutique ?*»). Il est donc essentiel de définir les critères qui permettent « d'affiner » les indications de traitement adjuvant.

La qualité des marges d'exérèse à un impact sur le taux de récidive au niveau du sein homolatéral à la lésion après tumorectomie et radiothérapie. Ainsi, dans l'étude publiée en 2009 par Dunne *et al*., et portant sur plus de 4000 patientes, des marges saines de 2 mm apparaissaient être associées à un risque plus faible de récidive que des marges inférieures à ce seuil [22]. Cette observation pourrait être modulée par le volume des foyers de CCIS dont on souhaite faire l'exérèse. Ainsi, il semble que pour des volumes plus importants (60 cm^3 dans l'étude de Vicini *et al*. [23]), un seuil de marge saine supérieur puisse diminuer le taux de récidive en raison de la difficulté à affirmer la qualité des berges, et la probabilité augmentée de migration de cellules au-delà de la zone de résection en cas de lésion volumineuse.

Les experts de la conférence de consensus de St. Gallen en 2017 ont également indiqué que pour les patientes traitées par une chirurgie conservatrice du sein et une radiothérapie, la pratique habituelle consistant à obtenir des marges plus larges que 2 mm n'était étayée par aucune preuve et que l'adoption de recommandations considérant que des marges inférieures à 2 mm pouvaient être acceptables en cas de CCIS pourrait potentiellement réduire les taux de ré-excision avec, également une diminution de l'anxiété, de la morbidité, du coût, des effets indésirables et une diminution des délais avant mise en œuvre du traitement par radiothérapie [24,25]. En effet, l'étude de Tadros *et al.*,

portant sur l'analyse de 1491 femmes et l'impact de marges d'exérèse négatives après chirurgie conservatrice d'un CCIS, a montré l'absence de différence en cas de radiothérapie entre les femmes ayant des marges < 2mm ou ≥ 2mm. La reprise chirurgicale pour marges insuffisantes ne serait donc pas pertinente si une radiothérapie était réalisée dans ce contexte [26]. De la même manière, Van Zee *et al.* ont montré sur l'analyse d'une cohorte de 2996 patientes l'absence de bénéfice à obtenir des marges larges d'exérèse en cas de radiothérapie adjuvante pour obtenir une diminution du risque de récidive locale [27]. Par contre, l'absence de radiothérapie chez les femmes de moins de 40 ans avec des marges d'exérèse < 2mm était associée à la survenue plus fréquente d'une récidive locale. Ce facteur « jeune âge » semble ne pas pouvoir être ignoré dans la décision.

L'obtention de marges supérieures à 10 mm, en particulier grâce aux techniques d'oncoplastie, pourrait par ailleurs faire discuter l'indication de radiothérapie complémentaire [28,29].

Une méta-analyse d'études contrôlées et randomisées évaluant le bénéfice de la radiothérapie après tumorectomie du sein pour CCIS et portant sur 3729 femmes montre que le traitement diminue de moitié le risque de récidive locale avec un bénéfice absolu à 10 ans de 18,0% pour les petites tumeurs de bas grade avec marges d'exérèse saines (12,1% traitées par tumorectomie et radiothérapie versus 30,1% en cas de tumorectomie seule ; p=0,002). Cette méta-analyse n'a mis en évidence aucun effet significatif de la radiothérapie sur la mortalité globale ou spécifique, bien que le traitement standard diminue le risque de récidive locale [30].

Ainsi, il semble que pour les petites tumeurs de bas grade, l'exérèse large de la tumeur sans radiothérapie pourrait être une option acceptable. Le taux de récidive locale est en effet bas dans cette situation même si la radiothérapie permet de le diminuer encore [31]. Les résultats d'une étude rapportant le taux de récidive sous forme de tumeur invasive du sein à 12 ans d'une exérèse chirurgicale large de CCIS sans radiothérapie montrent un taux de 5,5% pour les tumeurs de bas grade, 6,7% pour celles de grade intermédiaire, 11,7% en cas de haut grade (p=0,19). Ce risque augmente au cours des 12 années sans atteindre de plateau [32]. Ces taux sont donc à mettre en balance avec les risques d'effets secondaires imputables à la radiothérapie à l'échelle individuelle. Pour les patientes présentant une tumeur de faible risque (bas grade, petite taille, marges d'exérèse satisfaisantes, âge élevé), il semble acquis que les traitements ayant pour objectif de diminuer le taux de récidive n'aient pas d'effet sur la probabilité de décès par cancer du sein. Ainsi, l'estimation de la mortalité par cancer du sein après prise en charge d'un CCIS à 10 et 20 ans à partir des données de la *SEER database* (108 196 femmes traitées entre 1988 et 2011) montre que la mortalité spécifique par cancer du sein est plus élevée à 20 ans si le diagnostic de CCIS a été porté avant 35 ans et chez les femmes noires, ainsi qu'en cas de récidive invasive homolatérale. La radiothérapie permet de diminuer le taux de récidive sans diminuer la mortalité spécifique à 10 ans [4].

Pour les patientes à haut risque, en l'absence de mastectomie, l'indication d'exérèse large en association avec la radiothérapie reste indiquée (pour certaines, à très haut risque, une hormothérapie par Tamoxifène peut même être discutée) [3], mais que pour les lésions de petite taille, en l'absence de haut grade et de nécrose, la radiothérapie pourrait être évitée compte tenu de son coût et de son impact sur la qualité de vie des patientes [2]. Aux États-Unis, il a ainsi été admis en 2008 que près d'un tiers des patientes atteintes de CCIS pourraient être traitées par une exérèse large uniquement [33].

Les modalités de radiothérapie peuvent-elles être modulées selon les patientes ?

Il est indiqué dans les recommandations françaises publiée par l'INCa en 2015 qu'après chirurgie conservatrice du sein une irradiation de 50 Gy en 25 fractions sur l'ensemble du sein doit être proposée [1]. Chez les patientes présentant un CCIS à faible risque de récidive, les schémas hypofractionnés, tels qu'utilisés dans les essais validés pour les cancers infiltrants, peuvent être discutés. L'irradiation partielle mammaire n'est pas recommandée. Il n'a pas été formulé de recommandations sur la surimpression qui ne doit dans tous les cas pas être utilisée comme traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant. Il n'est pas recommandé de réaliser une irradiation complémentaire de la paroi thoracique après mastectomie totale pour CCIS pur [1].
Dans la méta-analyse de Nilsson et Valachis, portant sur les résultats de 13 études et évaluant l'intérêt des schémas hypofractionnés et de la surimpression après chirurgie conservatrice du sein pour CCIS, il n'a pas été mis en évidence de différence concernant le risque de récidive pour la réalisation d'une surimpression (12 études, 6943 patientes, OR : 0.91, 95% IC : 0.77-1.08), sauf quand les berges d'exérèse étaient positives (6 études, 811 patientes, OR: 0.56, 95% IC: 0.36-0.87). Le niveau de preuve scientifique est jugé très faible dans cette situation clinique. Il n'a pas été observé de différence concernant la comparaison entre schémas hypofractionnés et conventionnel de radiothérapie (4 études, 2534 patientes, OR: 0.78, 95% IC: 0.58-1.03), le niveau de preuve scientifique étant une nouvelle fois jugé faible [34]. Plus récemment, l'analyse rétrospective de Moran *et al.* portant sur 4131 patientes a montré le bénéfice de la surimpression sur le lit tumoral pour diminuer le risque de récidive locale après chirurgie. Dans cette étude, la surimpression était associée à un taux de récidive de tumeur du sein homolatéral moins élevé qu'en l'absence de surimpression (hazard ratio [HR], 0.73; 95% CI, 0.57-0.94; P = .01). Cette association persistait en analyse multivarié, indépendamment de l'âge et de la prise de tamoxifène. La survie sans récidive

locale était plus élevée dans le groupe de patientes ayant reçu une surimpression à 5 ans (97,1% vs 96,3%), 10 ans (94,1% vs 92,5%), et 15 ans (91,6% vs 88,0%) [35].

Ces séries rapportent en grande partie des résultats d'essais anciens dans lesquels les critères de qualité de la chirurgie et de l'analyse anatomo-pathologique de la tumeur et des marges d'exérèse ne répondaient nullement aux critères actuels. Les conclusions en faveur de la surimpression doivent être interprétées avec la plus grande prudence ce d'autant qu'aucune étude de phase 3 ne vient plaider en faveur de ce choix. Des données complémentaires sont donc nécessaires pour modifier les recommandations en France, notamment les données de l'étude de phase III BONBIS (*Breast-Conserving Surgery and Whole-Breast Radiation Therapy With or Without Additional Radiation Therapy to the Tumor in Treating Women With Ductal Carcinoma in Situ* - NCT00907868). Cette étude randomisée multicentrique de phase III a pour objectif de comparer la survie sans récidive locale des patientes présentant un CCIS traité par chirurgie et radiothérapie du sein (50 Gy) avec ou sans surimpression (16 Gy) sur le lit tumoral, avec une durée de suivi de 15 ans.

L'apport de la surimpression conduirait néanmoins davantage à une escalade dans les traitements, alors que le recours à la radiothérapie pourrait se discuter d'une manière générale dans certaines situations cliniques à faible risque de récidive. A l'inverse, le développement des schémas hypofractionnés pourrait se discuter s'il était confirmé par davantage de preuve clinique que leur efficacité était équivalente à celle des schémas classiques.

Comment faciliter la décision thérapeutique ?

La prédiction d'une récidive invasive homolatérale à la lésion de CCIS pourrait être améliorée par l'intégration de biomarqueurs aux paramètres conventionnels d'histopathologie. De la même manière, certaines informations génétiques pourraient conduire à reclasser des lésions de CCIS de bas grade en authentiques lésions non cancéreuses [3].

- L'âge

L'âge des patientes lors du diagnostic de CCIS est un facteur pronostic pouvant intervenir dans les indications de prise en charge. Ce paramètre est en effet utilisé dans le calcul des scores prédictifs de récidive, en particulier dans le nomogramme de l'Université de Californie du Sud - Van Nuys, pour lequel les seuils de 40 ans et 60 ans ont été retenus, avec également la prise en compte de la taille tumorale, la valeur des marges d'exérèse et l'histologie [36]. On retient communément que les femmes de moins de 40 ans présentent un risque plus élevé de récidive locale [37] sans qu'un seuil

exact fasse consensus. Ainsi, il semble que pour les patientes les plus jeunes, le bénéfice de la radiothérapie après traitement conservateur soit supérieur à celui observé chez des patientes plus âgées en cas de marges de moins de 2 mm [27]. Les recommandations françaises n'ont pas retenu ce facteur comme suffisant de manière isolé pour conduire à la réalisation d'une mastectomie [1], mais parmi les études en cours pour préciser la place de l'abstention chirurgicale pour les lésions à faible risque de récidives, un âge inférieur à 40 ans (COMET), 45 ans (LORD) ou 46 ans (LORIS) est un critère de non-inclusion. Compte-tenu de ces considérations et en l'absence d'étude incluant des patientes jeunes, il convient de ne pas proposer avant 40 ans de stratégie comprenant une désescalade thérapeutique.

- Mieux caractériser les CCIS
  - Nouvelles classification, IHC (RE, HER2, Ki, autres…)

La comparaison des profils moléculaires et d'expression génique entre les lésions de CCIS pures et celles associées avec une composante invasive a montré des différences, alors qu'il existe des similarités dans les profils moléculaires des CCIS avec la composante invasive qui leur est associée. Ainsi, il semble pertinent de rechercher des marqueurs moléculaires pouvant prédire la transition depuis la lésion *in situ* vers l'invasion.

Parmi les facteurs identifiés, on peut noter la forte expression des protéines p16, COX-2 ou Ki-67. Ainsi, une étude rétrospective a montré que le taux de récidive invasive après chirurgie conservatrice en cas de positivité pour ces trois marqueurs était de 19,6% contre 4,1% en l'absence d'expression de ces protéines [38].

- Facteurs prédictifs
  - Score de l'Université de Californie du Sud - Van Nuys (UCS/VN) [36,39]

Le score de Van Nuys (Tableau 1) intègre différents facteurs prédictifs indépendants de récidive locale après traitement chirurgical conservateur d'un cancer du sein. Une pondération est associée à chacun des facteurs en fonction de seuils définis sur la base de statistiques provenant de bases de données cliniques.

Le score obtenu peut être ensuite intégré dans des algorithmes d'aide à la décision d'indication thérapeutique. On peut définir sur la base de ce score trois groupes :

- Score faible (4-6) : 32,6% des patientes, 97% de survie sans récidive à 10 ans après exérèse large +/- radiothérapie. Une exérèse chirurgicale seule semble acceptable ans ce groupe.
- Score intermédiaire (7-9) : 56,7% des patientes, 73% de survie sans récidive à 10 ans après exérèse large +/- radiothérapie. L'association exérèse chirurgicale large et radiothérapie est indiquée dans ce groupe.

- Score élevé (10-12) :10,8% des patientes, 34% de survie sans récidive à 10 ans après exérèse large +/- radiothérapie. L'indication de mastectomie doit dans ce cas être discutée.

De manière plus précise, Silverstein *et al.* proposent une prise en charge en fonction du score UCS/VN pour obtenir un taux de récidive locale à 12 ans inférieur à 20% (Tableau 2) [39].

– Oncotype© DX DCIS (DCIS score)

Les tests génomiques sont de plus en plus utilisés pour identifier plus précisément les patientes porteuses de cancer du sein invasif qui pourraient tirer profit d'une chimiothérapie lorsque l'indication est incertaine. Sur ce modèle, le test Oncotype© DX DCIS (DCIS score), est un test commercial qui reprend douze gènes du test initial dont l'expression est évaluée par RT-PCR. Il permettrait d'estimer le risque de récidive locale (CCIS ou invasive) à 10 ans en l'absence de radiothérapie après chirurgie conservatrice du sein pour CCIS [40].

Deux études ont mis en évidence la capacité de ce test à prédire la survenue d'une récidive invasive ou sous forme de CCIS après chirurgie conservatrice sans radiothérapie adjuvante [40,41]. L'objectif de ce test est donc d'identifier parmi les patientes porteuses d'une lésion de risque faible ou intermédiaire de récidive, celles qui pourraient être traitées par chirurgie seule. Ainsi, l'étude d'Alvarado *et al.* a montré que cet outil permettait de modifier l'indication de radiothérapie posée en l'absence du test dans 31,3% des cas [42]. Néanmoins, parmi les gènes testés, cinq sont des marqueurs de prolifération. On s'intéresse également à l'expression du récepteur à la progestérone. Dans l'étude de Knopfelmacher *et al.*, il est indiqué que l'analyse conventionnelle de la prolifération par le compte de mitose, la quantification de l'expression du récepteur à la progestérone, ainsi que l'analyse de caractéristiques morphologiques seraient aussi performante que le DCIS score [43]. Le score pourrait cependant avoir l'avantage de limiter les variations d'interprétation entre pathologistes.

L'étude DUCHESS (*Evaluation of the DCIS Score for Decisions on Radiotherapy in Patients With Low/Intermediate Risk DCIS* - NCT02766881), actuellement en cours d'inclusion, a pour objectif d'apporter des éléments de réponse à la question de la place du DCIS score pour l'indication de la radiothérapie. Il s'agit d'une cohorte prospective de patientes de plus de 46 ans, présentant un CCIS unifocal de risque bas à intermédiaire, de moins de 2,5 cm, traité par tumorectomie avec des marges de plus de 1 mm, sans invasion, pour lesquelles l'indication de radiothérapie est portée sur la base du DCIS score, de l'information délivrée par le médecin, et du choix de la patiente, avec un suivi pour une durée de 2,5 ans.

Conclusion

Les recommandations proposées par l'INCa pour la prise en charge des CCIS ne prennent pas en compte l'hétérogénéité des situations cliniques et de la nature des lésions diagnostiquées, ce qui s'explique par les contraintes méthodologiques auxquelles doivent répondre les experts du groupe de travail et souvent l'insuffisance de preuve scientifique pour pouvoir se prononcer sur une attitude thérapeutique. L'analyse de la littérature, en particulier celle plus récente et les résultats d'études publiées après la parution des recommandations françaises, montre pourtant qu'une riche réflexion est conduite sur la pertinence clinique des traitements adjuvants proposés après chirurgie conservatrice du sein. Il semble ainsi bien établi que la radiothérapie n'a pas d'impact majeur sur la survie globale et que son intérêt pourrait être discuté dans les situations les moins à risque de récidive invasive pour lesquelles la chirurgie seule pourrait être suffisante, sous réserve de marges suffisantes.

Ces interrogations imposent la définition précise de populations à risque et de préciser l'intérêt de la prise en compte de nouveaux marqueurs moléculaires et des outils d'aide à la décision.

Les résultats attendus de plusieurs études prospectives en cours d'inclusion pourraient aller dans le sens d'une désescalade thérapeutique significative pour la prise en charge adjuvante des CCIS dans les années à venir (Figure 2). Il convient toutefois de rester prudents et de privilégier l'inclusion dans des essais thérapeutiques pour ces patientes.

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

1. Institut national du cancer. Prise en charge du carcinome canalaire in situ. 2015;
2. Benson JR, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. Lancet Oncol 2013;14(9):e348-357.
3. Benson JR, Jatoi I, Toi M. Treatment of low-risk ductal carcinoma in situ: is nothing better than something? Lancet Oncol 2016;17(10):e442‑51.
4. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. JAMA Oncol 2015;1(7):888‑96.
5. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care Basel Switz 2013;8(2):149‑54.

6. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. Hum Pathol 1997;28(11):1221‑5.

7. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JMS, Brookes C, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2015;51(16):2296‑303.

8. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. Cancer 1989;63(4):618‑24.

9. Schouten van der Velden AP, van Vugt R, Van Dijck JAAM, Leer JWH, Wobbes T. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(3):703‑10.

10. Skaane P. Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. Acta Radiol Stockh Swed 1987 2009;50(1):3‑14.

11. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet Lond Engl 2012;380(9855):1778‑86.

12. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD001877.

13. Delaloge S, Bachelot T, Bidard F-C, Espie M, Brain E, Bonnefoi H, et al. [Breast cancer screening: On our way to the future]. Bull Cancer (Paris) 2016;103(9):753‑63.

14. Kramer BS, Croswell JM. Cancer screening: the clash of science and intuition. Annu Rev Med 2009;60:125‑37.

15. Polyak K. Molecular markers for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;2010(41):210‑3.

16. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. Histopathology 2010;57(2):171‑92.

17. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. Breast Cancer Res Treat 2006;97(2):135‑44.

18. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can 2016;188(14):E352‑61.

19. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2015;51(12):1497‑510.

20. Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 2014;112(1):1‑8.

21. Shumway DA, McLeod CM, Morrow M, Li Y, Kurian AW, Sabolch A, et al. Patient Experiences and Clinician Views on the Role of Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;100(5):1237‑45.

22. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2009;27(10):1615‑20.

23. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Baglan KL, Pettinga JE, Martinez AA. Relationship between excision volume, margin status, and tumor size with the development of local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. J Surg Oncol 2001;76(4):245‑54.

24. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol 2016;6(5):287‑95.

25. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. Ecancermedicalscience 2017;11:732.

26. Tadros AB, Smith BD, Shen Y, Lin H, Krishnamurthy S, Lucci A, et al. Ductal Carcinoma In Situ and Margins <2 mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation. Ann Surg 2017;

27. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. Ann Surg 2015;262(4):623‑31.

28. Down SK, Jha PK, Burger A, Hussien MI. Oncological advantages of oncoplastic breast-conserving surgery in treatment of early breast cancer. Breast J 2013;19(1):56‑63.

29. Bauwens J, Azaïs H, Devouge P, Phalippou J, Boulanger L, Collinet P. [Oncoplastic breast surgery for the management of ductal carcinoma in situ]. Gynecol Obstet Fertil 2015;43(11):735‑9.

30. 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. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;2010(41):162‑77.

31. 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 Off J Am Soc Clin Oncol 2015;33(7):709‑15.

32. 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 Off J Am Soc Clin Oncol 2015;33(33):3938‑44.

33. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN 2009;7(2):122‑92.

34. Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 2015;114(1):50‑5.

35. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. JAMA Oncol 2017;3(8):1060‑8.

36. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg 2003;186(4):337‑43.

37. Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien J-P, 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2013;31(32):4054‑9.

38. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. J Natl Cancer Inst 2010;102(9):627‑37.

39. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;2010(41):193‑6.

40. 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. J Natl Cancer Inst 2013;105(10):701‑10.

41. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. Breast Cancer Res Treat 2015;152(2):389‑98.

42. Alvarado M, Carter DL, Guenther JM, Hagans J, Lei RY, Leonard CE, et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma in situ: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS score™ result. J Surg Oncol 2015;111(8):935‑40.

43. Knopfelmacher A, Fox J, Lo Y, Shapiro N, Fineberg S. Correlation of histopathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast with the oncotype DX DCIS score. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc 2015;28(9):1167‑73.

Légendes

Figure 1 :
Dépistage, surdiagnostic et surtraitement.

Figure 2 :
Perspective d'évolution dans la prise en charge des carcinomes canalaires *in situ* (CCIS).
RO : Récepteur aux œstrogènes
RP : Récepteur à la progestérone

Tableau 1 :
Score pour le calcul de l'index pronostique de l'Université de Californie du Sud / Van Nuys.
Le score pour chaque facteur est additionné pour obtenir le score total.

Tableau 2 :
Recommandations de traitement selon le score de l'Université de Californie du Sud / Van Nuys pour obtenir un taux de récidive locale à 12 ans inférieur à 20%.

Tableau 1

	1	2	3
Taille de la tumeur (mm)	≤15	16-40	≥41
Marges chirurgicales (mm)	≥10	1-9	<1
Histologie	Grade 1-2, absence de nécrose	Grade 1-2, présence de nécrose	Grade 3
Age (ans)	≥61	40-60	≤39

Tableau 2

UCS/VN	Traitement	Récidive à 12 ans (%)
4,5 ou 6	Exérèse large seule	≤6
7, marges ≥ 3 mm	Exérèse large seule	16
7, marges < 3 mm	Exérèse + Radiothérapie	14

8, marges ≥ 3 mm	Exérèse + Radiothérapie	15
8, marges < 3 mm	Mastectomie	1
8, marges ≥ 5 mm	Exérèse + Radiothérapie	19
9, marges < 5 mm	Mastectomie	1
10, 11 ou 12	Mastectomie	4

Figure 1

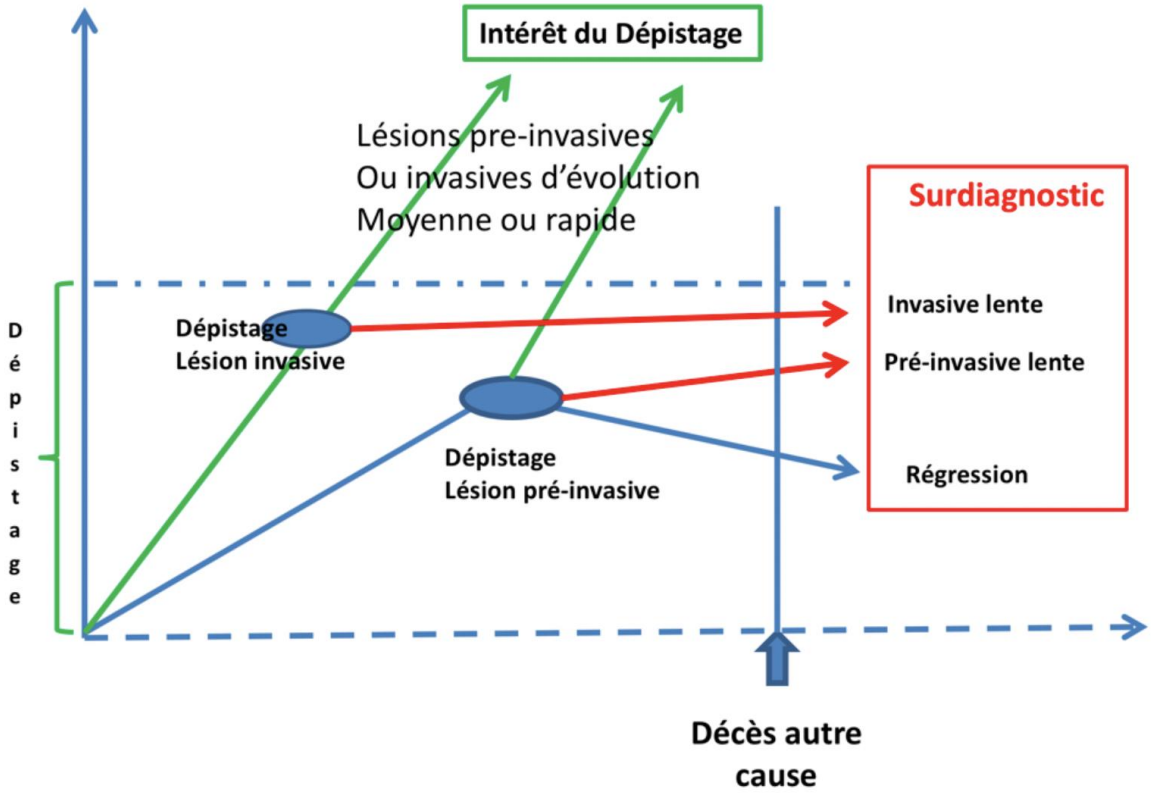
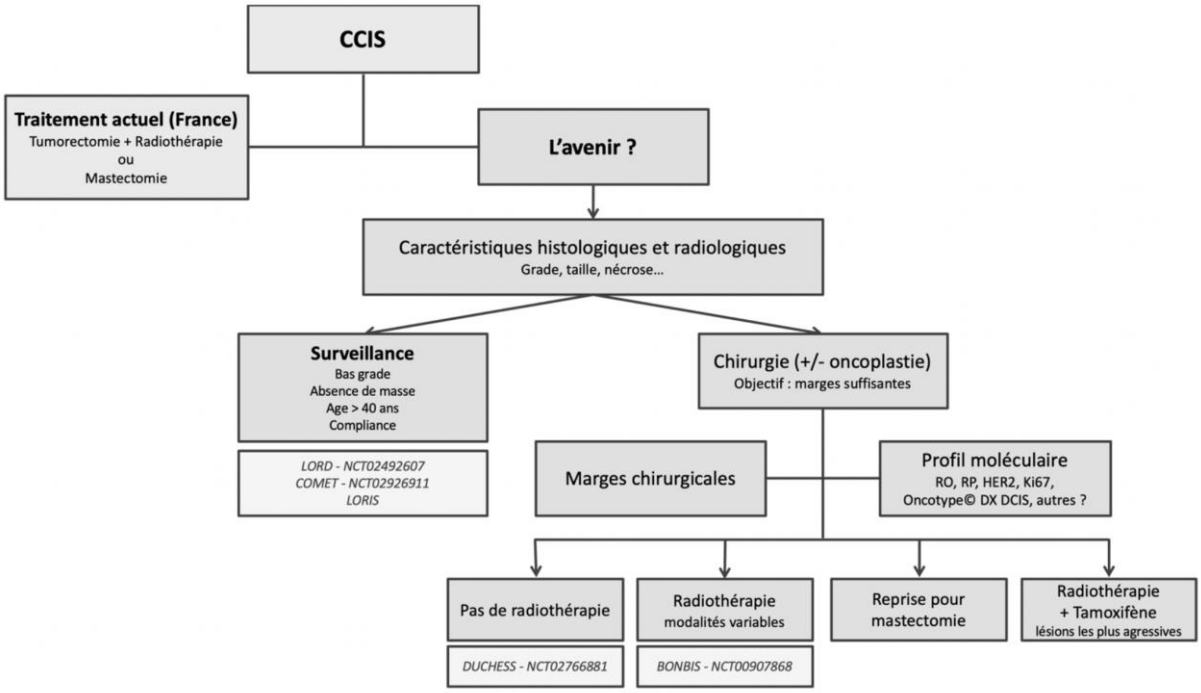

Intérêt du Dépistage
Lésions pre-invasives
Ou invasives d'évolution
Moyenne ou rapide
Surdiagnostic
Invasive lente
Pré-invasive lente
Régression
Dépistage
Lésion invasive
Dépistage
Lésion pré-invasive
Dépistage
Décès autre
cause

Figure 2


CCIS
Traitement actuel (France)
Tumorectomie + Radiothérapie
ou
Mastectomie
L'avenir ?
Caractéristiques histologiques et radiologiques
Grade, taille, nécrose…
Surveillance
Bas grade
Absence de masse
Age > 40 ans
Compliance
LORD - NCT02492607
COMET - NCT02926911
LORIS
Chirurgie (+/- oncoplastie)
Objectif : marges suffisantes
Marges chirurgicales
Profil moléculaire
RO, RP, HER2, Ki67,
Oncotype© DX DCIS, autres ?
Pas de radiothérapie
DUCHESS - NCT02766881
Radiothérapie
modalités variables
BONBIS - NCT00907868
Reprise pour
mastectomie
Radiothérapie
+ Tamoxifène
lésions les plus agressives