


Cancers intra canauxaires du sein : quelle chirurgie en 2012 ?

Dr Edwige Bourstyn
Centre des maladies du sein
Hôpital Saint-Louis



Une incidence croissante, une prise en charge controversée

- L'incidence des CCIS du sein est croissante (17 à 27% des nouveaux cancers en 2011)

DEPISTAGE

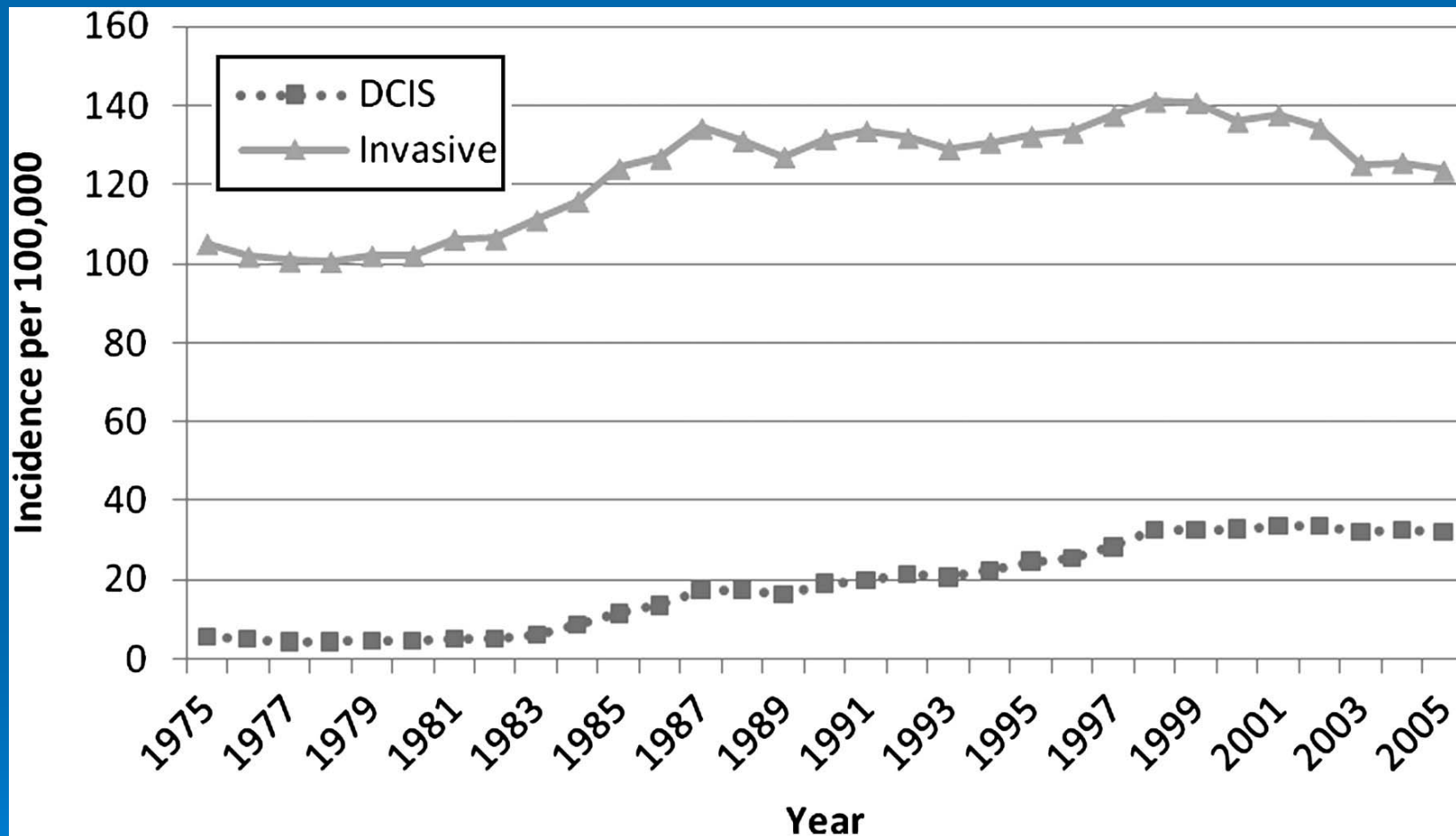
- Entités pathologiques hétérogènes : du bas grade ne menaçant pas la survie aux cancers micro invasifs
- Taux élevé de RL après Tt conservateur
- Gravité des RL après traitements conservateurs
- Place des traitements complémentaires encore discutée

Incidence des CCIS

- Incidence croissante : X 7 de 1980 à 2004
 - 15% des cancers du sein avant 2005 (JNCI 2010)
 - % estimé pour 2011 : 27% aux USA
- En France : 14.6% des cancers dépistés par le DO en 2006 (Inca)

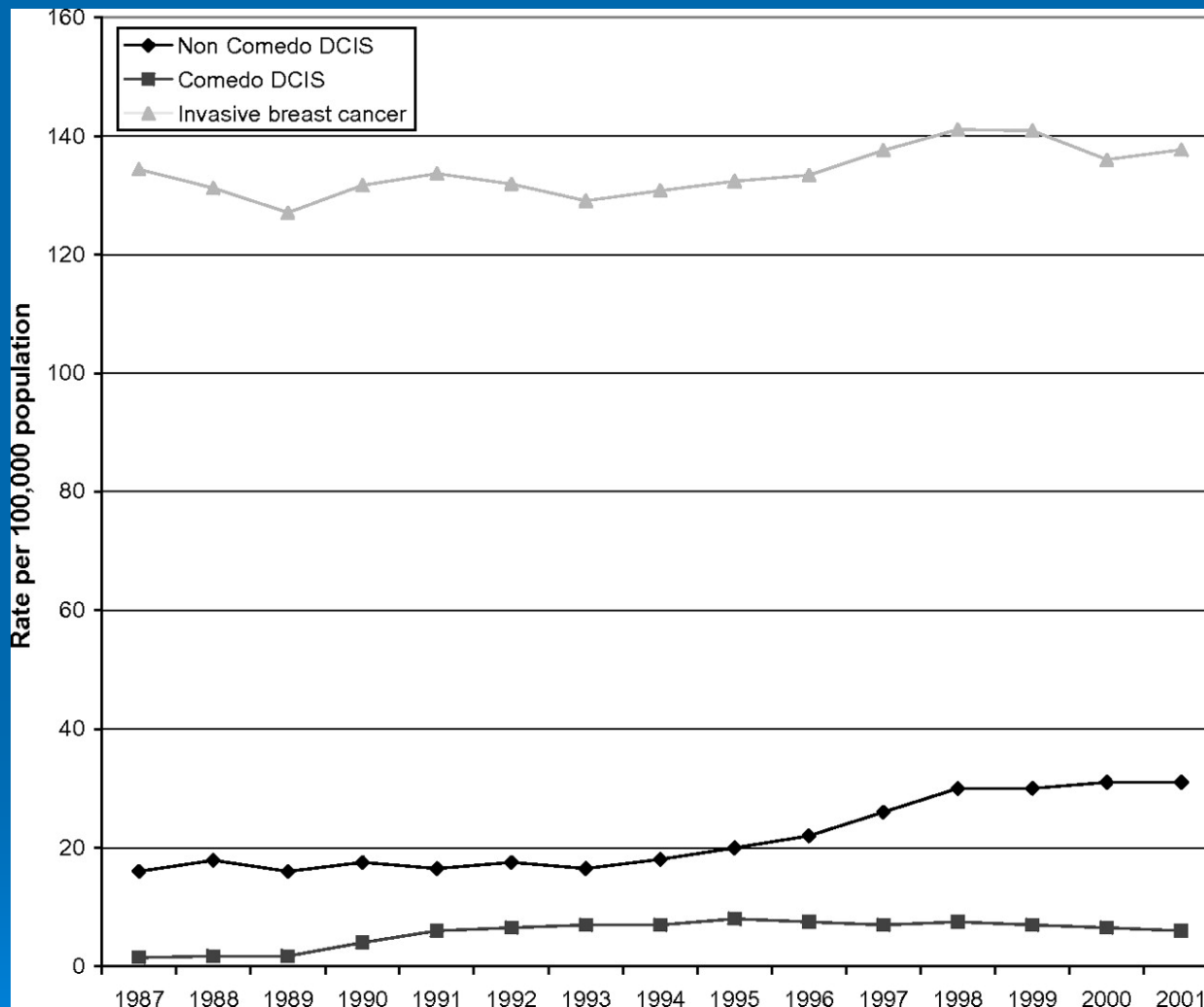


Trends in the age-adjusted incidence of ductal carcinoma in situ (DCIS) and invasive cancer (1975–2005).



Virnig B A et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2010;102:170-178

Trends in the age-adjusted incidence of comedo and non-comedo ductal carcinoma in situ (DCIS) and invasive breast cancer.



Virnig B A et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2010;102:170-178

Modes de présentation

- Tumeurs palpables devenues rares <10%
- Le plus souvent : lésion infra clinique :
micro calcifications
- Mais aussi :
 - Écoulement galactophorique séreux ou séro
hémorragique
 - Maladie de Paget du mamelon

Bilan préopératoire

- Examen clinique : sans particularité
 - Risques familiaux et personnels
 - Examen physique : recherche écoulement et Paget
 - volume mammaire +++
- Imagerie :
 - mammographie bilatérale et échographie
 - IRM ?
- Biopsies

La mammographie pré-opératoire

- Mode de présentation des CCIS :
 - micro calcifications :72%
 - Micro calcifications + anomalie tissulaire :12%
- Sensibilité : 86%*
- La mammographie sous estime souvent l'étendue des lésions (surtout dans les bas grades) +++

*Lee et all Int J Surg oncol Review 07/12

La place de l'IRM est discutée

- Sensibilité : 40-80% (- que dans CI)
- Peut sur ou sous estimer l'étendue
- Intérêt : recherche d'une multifocalité mais beaucoup de faux positifs (mastectomies inutiles)
- Peut être utile, dans les formes étendues pour détecter une zone d'infiltration
- Ne réduit pas significativement le % de réinterventions*

* Davies and al Ann Surg Oncol 08/ 2012

Le diagnostic repose sur l'histologie préopératoire

- Indispensable avant tout geste*
- Microbiopsies pour les lésions palpables
- Macro biopsies par aspiration (Mammotome®) pour les microcalcifications + clip
- Il est recommandé de biopsier plusieurs sites si multifocalité
- Peuvent méconnaître des zones d'invasion ou de micro invasion qui ne seront découvertes que sur la pièce opératoire (13 à 20% de discordances)

Les tumorectomies

- Tumorectomie simple si lésion palpable
- Tumorectomie après repérage radiologique pour les lésions infra cliniques
 - Table dédiée
 - Radiologue expérimenté
 - On repère les micro calcifications résiduelles ou le clip (risque de migration)
 - Exérèses larges +++
 - Radiographie de la pièce opératoire
 - Pose de clips en périphérie de la tumorectomie (RT)
 - Remodelage de la glande (oncoplastie)

Taux de ré interventions très élevé

- 1 ou plusieurs ré excisions et/ ou mastectomie
- Jeevan et al BMJ 07/12 **29.5%**
 - Source : registres anglais, 156 centres accrédités, 55 297 femmes, 6 622 CCIS purs
 - Pas de corrélation entre le % de re interventions et le niveau d'activité des centres
- UK NHS Breast screening programme : **26%**
- Allemagne : **29%**

Les berges d'exérèse

- Il existe des controverses concernant la définition de berges d'exérèses négatives dues à l'hétérogénéité de la maladie, aux difficultés de les mesurer
- On peut distinguer :
 - berges envahies
 - berges négatives $\geq 2\text{mm}$
 - berges proches $< 2\text{mm}$
 - cut off placé à 2 mm par accord d'experts
- Certains ré opèrent si berges négatives, d'autres si proches

Les mastectomies

- Actuellement : la mastectomie avec RMI doit être systématiquement proposée
- La conservation du mamelon est envisageable si les lésions sont à distance
- % de RL faible : 1 à 2 % à 5 ans
- Séries anciennes
- Indications
 - Lésions étendues et/ou multifocales
 - Indication à des ré excisions multiples ne permettant pas un bon résultat cosmétique
 - Choix de la patiente

Résultats des traitements par mastectomie

étude	Nbre de patientes	Suivi moyen	Nombre de récurrences
Sunshine et al 1985	68	120	0
Farrow et al 1970	181	60	2
Silverstein et al 1995	228	84	2
Kinne et al 1989	101	138	1
Schuh et al 1986	51	66	1
Arnesson et al 1989	28	77	0

Exploration axillaire : ganglion sentinelle

- Le % d'envahissement ganglionnaire est très faible (1-2%) lié à la méconnaissance de zones invasives ou micro invasives
- Le ganglion sentinelle n'est pas recommandé dans les formes pures bénéficiant d'un traitement conservateur
- Il peut être fait dans un second temps si découverte d'invasion ou de micro invasion sur la pièce opératoire (sensibilité un peu moindre ?)
- Indiqué :
 - dans les formes étendues ou multifocales nécessitant une mastectomie
 - Encas de micro invasion
 - Dans les lésions palpables (risque d'invasion: 26 %)

La radiothérapie post opératoire après traitements conservateurs

- EBCTCG JNCI Monographs 2010
- Résultats de 4 études prospectives randomisées CHIR seule/CHI + RT(NSABP B-17, EORTC10853, SweDCIS,UK/ANZ)
- 3729 patientes avec CCIS pur
- Suivi moyen : 16 à 5 ans
- ↓ risque de RL à 5 ans : 10.5%
- ↓ risque de RL à 10 ans : 15.2%
- Bénéfice indépendant de l'âge, de la taille de la résection, de la prise de tamoxifène, du grade, de la présence de nécrose, de la taille de la tumeur, de l'état des berges
- Pas d'influence sur la mortalité dans ces études mais méthodologie et puissance insuffisantes
- Mais séries anciennes: berges – bien évaluées, tumeurs + étendues
- Identification d'un groupe à bas risque chez lesquelles la radiothérapie peut être évitée : tumeurs de bas grade, marges saines, taille ≤ 20 mm

Place de l'hormonothérapie

- Réduirait le risque de RL et de cancer controlatéral dans les formes RH +
- NSABP B-24 : Tamoxifène
 - ↓ du % de RL invasive : 32 %
 - Pas de ↓ du risque de RL non invasive
 - ↓ risque de cancer contro latéral : 32%
- Mais risques liés à l'HT
- Essais en cours avec les inhibiteurs de l'aromatase

Résultat : les RL après traitement conservateurs sont fréquentes et souvent graves

- 3 à 10 % à 5ans, ≥ 10 % à 10 ans
- Invasives dans plus de la moitié des cas
- Série du MSKCC+ MDACC*
 - 794 patientes, suivi moyen 7.1 ans
 - %de RL 7.9 %
 - Invasives : 57 %

*Min Yi et al JCO 02/1012

Facteurs de risque de rechute locale

- Forme tumorale
- Age < 50 ans
- Formes familiales ?
- Berges envahies
- Etendue du CCIS
- Haut grade nucléaire
- Présence de nécrose
- Type papillaire

Choix du traitement : un dilemme ?

- Pas d'étude contrôlée comparant Tt conservateurs + RT aux mastectomies
- Le but des traitements est de minimiser le risque de RL
- Tt conservateur + RT si faisable (taille lésion /volume des seins, berges suffisantes)
- Mastectomies si conservation techniquement impossible, formes très étendues ou multifocales
- Identifier un groupe à bas risque pour éviter la radiothérapie : bas grade, taille 1 cm ? 2cm?, berges suffisantes

Outils d'aide à la décision

➤ Les référentiels

- Très nombreux
- Niveaux de preuve faibles
- Peu respectés Jeevan R et al BMJ 2012

➤ Le nomogramme du MSKCC

JCO 02/2012

calcule le risque de RL après tumorectomie

- Accessible sur internet
- Outil de prédiction du risque de RL
- paramètres : âge, ATCD familiaux, présentation clinique (palpable ou non), RT, hormonothérapie, grade, présence de nécrose, berges (-, +, proches) nombre de ré intervention, année du diagnostic

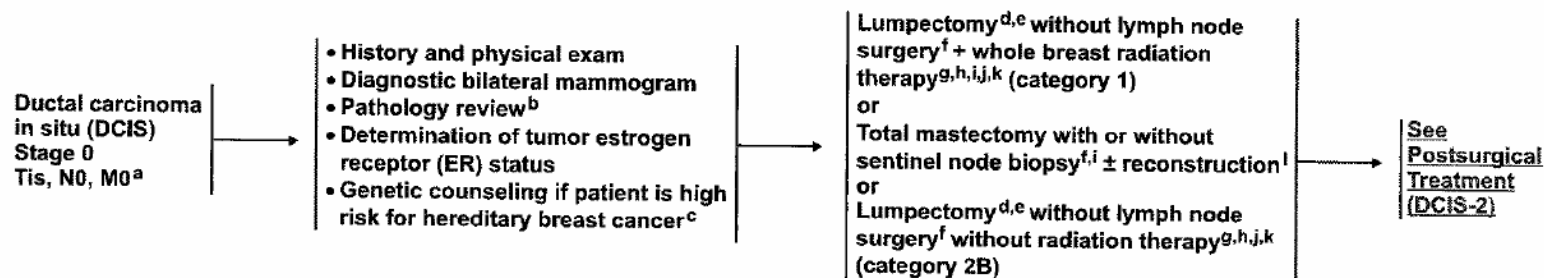


NCCN Guidelines Version 3.2012 Ductal Carcinoma in Situ

DIAGNOSIS

WORKUP

PRIMARY TREATMENT



^aSee [NCCN Breast Cancer Screening and Diagnosis Guidelines](#).

^bThe panel endorses the College of American Pathologists Protocol for pathology reporting for all invasive and non-invasive carcinomas of the breast. <http://www.cap.org>.

^cSee [NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Guidelines](#).

^dRe-resection(s) may be performed in an effort to obtain negative margins in patients desiring breast conserving therapy. Patients not amenable to margin-free lumpectomy should have total mastectomy.

^eSee [Margin Status in DCIS \(DCIS-A\)](#).

^fComplete axillary lymph node dissection should not be performed in the absence of evidence of invasive cancer or proven metastatic disease in women with apparent pure DCIS. However, a small proportion of patients with apparent pure DCIS will be found to have invasive cancer at the time of their definitive surgical procedure. Therefore, the performance of a sentinel lymph node procedure should be strongly considered if the patient with apparent pure DCIS is to be treated with mastectomy or with excision in an anatomic location compromising the performance of a future sentinel lymph node procedure.

^gSee [Principles of Radiation Therapy \(BINV-I\)](#).

^hComplete resection should be documented by analysis of margins and specimen radiography. Post-excision mammography should also be performed whenever uncertainty about adequacy of excision remains.

ⁱPatients found to have invasive disease at total mastectomy or re-excision should be managed as stage I or stage II disease, including lymph node staging.

^jSee [Special Considerations to Breast-Conserving Therapy \(BINV-G\)](#).

^kWhole-breast radiation therapy following lumpectomy reduces recurrence rates in DCIS by about 50%. Approximately half of the recurrences are invasive and half are DCIS. A number of factors determine that local recurrence risk: palpable mass, larger size, higher grade, close or involved margins, and age under 50 years. If the patient and physician view the individual risk as "low," some patients may be treated by excision alone. All data evaluating the three local treatments show no differences in patient survival.

^lSee [Principles of Breast Reconstruction Following Surgery \(BINV-H\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



MARGIN STATUS IN DCIS

Substantial controversy exists regarding the definition of a negative pathologic margin in DCIS. Controversy arises out of the heterogeneity of the disease, difficulties in distinguishing the spectrum of hyperplastic conditions, anatomic considerations of the location of the margin, and inadequate prospective data on prognostic factors in DCIS.

Margins greater than 10 mm are widely accepted as negative (but may be excessive and may lead to a less optimal cosmetic outcome).

Margins less than 1 mm are considered inadequate.

With pathologic margins between 1-10 mm, wider margins are generally associated with lower local recurrence rates. However, close surgical margins (<1 mm) at the fibroglandular boundary of the breast (chest wall or skin) do not mandate surgical re-excision but can be an indication for higher boost dose radiation to the involved lumpectomy site (category 2B).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



DCIS POSTSURGICAL TREATMENT

SURVEILLANCE/FOLLOW-UP

Risk reduction therapy for ipsilateral breast following breast conserving surgery:

Consider tamoxifen^m for 5 years for:

- Patients treated with breast-conserving therapy (lumpectomy) and radiation therapyⁿ (category 1), especially for those with ER-positive DCIS. The benefit of tamoxifen for ER-negative DCIS is uncertain
- Patients treated with excision aloneⁿ

Risk reduction therapy for contralateral breast:

- Counseling regarding risk reduction^m

See also [NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guidelines](#)

- Interval history and physical exam every 6-12 mo for 5 y, then annually
- Mammogram every 12 mo (and 6-12 mo postradiation therapy if breast conserved [category 2B])
- If treated with tamoxifen, monitor per [NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guidelines](#)

^mSome SSRIs like fluoxetine and paroxetine decrease the formation of endoxifen and 4-OH tamoxifen, active metabolites of tamoxifen, and may impact efficacy. Caution is advised about co-administration of these drugs with tamoxifen. However, citalopram and venlafaxine appear to have minimal impact on tamoxifen metabolism. At this time, based on current data the panel recommends against CYP2D6 testing for women being considered for tamoxifen therapy. Co-administration of strong inhibitors of CYP2D6 should be used with caution.

ⁿAvailable data suggest tamoxifen provides risk reduction in the ipsilateral breast treated with breast conservation and in the contralateral breast in patients with mastectomy or breast conservation with ER-positive primary tumors. Since a survival advantage has not been demonstrated, individual consideration of risks and benefits is important ([See also NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guidelines](#)).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Conclusions (1)

- Les CCIS sont des lésions hétérogènes de plus en plus fréquentes
- Les études contrôlées sont de méthodologie décevante
- Les rechutes locales sont fréquentes , infiltrantes dans plus de la moitié des cas
- Les études de registre et les enquêtes montrent des pratiques très hétérogènes
- Les référentiels sont établis sur de faibles niveaux de preuve

Conclusions (2)

On peut espérer de meilleurs résultats :

- Par une amélioration de la connaissance biologique de ces lésions
- Par des progrès de l'imagerie
- Par le développement de nomogrammes plus performants
- Par la généralisation de la prise en charge par des équipes multidisciplinaires dans des centres spécialisés