

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer du sein *in situ*

COLLECTION

Recommandations & référentiels

RECOMMANDATIONS
DE PRISE EN CHARGE SPÉCIALISÉE
CARCINOME CANALAIRE *IN SITU*
ET CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU*
DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE
THÉRAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE



Cette publication fait partie de la collection :

Recommandations & référentiels

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

www.e-cancer.fr

Ces Recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées en partenariat avec la Société française de sénologie et de pathologie mammaire.



Ce document a été publié en octobre 2009 avec le soutien financier de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer www.fnclcc.fr

Ce document doit être cité comme suit :

© *Recommandations professionnelles Cancer du Sein in situ*, INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2009.

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet www.e-cancer.fr ou auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : publication@institutcancer.fr

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE ET OBJECTIFS	5
MÉTHODE	6
SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS	8
Stratégie diagnostique devant une anomalie mammaire radiologique ou clinique	8
Prise en charge thérapeutique d'un carcinome canalaire <i>in situ</i>	9
Prise en charge thérapeutique de la récurrence d'un carcinome canalaire <i>in situ</i> traité	10
Prise en charge thérapeutique d'un carcinome lobulaire <i>in situ</i>	11
Surveillance des cancers du sein <i>in situ</i> traités	12
CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> : DIAGNOSTIC	13
RECOMMANDATIONS.....	13
ARGUMENTAIRE.....	15
1. Résultats de la sélection bibliographique	15
2. Examen clinique	15
3. Imagerie médicale	16
4. Prélèvements biopsiques.....	18
5. Discussion	19
CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	24
RECOMMANDATIONS.....	24
ARGUMENTAIRE.....	26
1. Résultats de la sélection bibliographique	28
2. Efficacité thérapeutique des traitements	32
3. Facteurs pronostiques de la récurrence.....	36
4. Discussion	41
CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> : SURVEILLANCE	45
RECOMMANDATIONS.....	45
ARGUMENTAIRE.....	46
1. Résultats de la sélection bibliographique	46
2. Synthèse des données de la littérature	46
3. Conclusion et discussion	46

CARCINOME CANALAIRE <i>IN SITU</i> : PRISE EN CHARGE DE LA RÉCIDIVE	49
RECOMMANDATIONS.....	49
ARGUMENTAIRE.....	50
1. Résultats de la sélection bibliographique	50
2. Synthèse des données de la littérature	50
3. Commentaires cliniques et méthodologiques	51
4. Conclusion	51
5. Discussion	51
 CARCINOME LOBULAIRE <i>IN SITU</i> : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE	52
RECOMMANDATIONS.....	52
ARGUMENTAIRE.....	54
1. Résultats de la sélection bibliographique	55
2. Synthèse des données de la littérature	55
3. Commentaires cliniques et méthodologiques	55
4. Conclusion	55
5. Discussion	55
 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	57
GROUPE DE TRAVAIL ET GROUPE DE RELECTURE.....	63

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Parmi les cancers du sein *in situ*, on distingue les carcinomes canauxiaux *in situ* (CCIS) et les carcinomes lobulaires *in situ* (CLIS).

Les carcinomes canauxiaux *in situ* (CCIS) représentent 85 % à 90 % des cancers du sein *in situ* soit approximativement 15 à 20 % des cancers du sein avec une incidence de 7 à 8 000 nouvelles patientes par an. Leur incidence est en augmentation du fait de la généralisation du dépistage notamment dans le cadre du programme national de dépistage organisé qui a pour conséquence une augmentation du nombre de CCIS détectés par mammographie. Ainsi, parmi l'ensemble des cancers du sein dépistés dans le cadre du programme de dépistage organisé, 15,4 % des cas incidents étaient des cancers *in situ* en 2006, contre 14,5 % en 2004¹. Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % selon le traitement [BIJKER2006] [LEE2006] [VIANI2007]. L'objectif de la prise en charge thérapeutique initiale est donc d'assurer une exérèse complète afin d'éviter l'évolution des lésions résiduelles vers une forme invasive.

La définition de recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CCIS représente donc un réel enjeu de santé publique au regard de la fréquence de ces cancers, de leur incidence en augmentation et de l'importance d'une prise en charge initiale de qualité.

Les carcinomes lobulaires *in situ* (CLIS) représentent environ 10 à 15 % des cancers du sein *in situ* soit approximativement 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers du sein [ANDERSON2002] [LI2002]. Le CLIS est un cancer moins fréquent, néanmoins une analyse de neuf registres de la base *Surveillance epidemiology and end results* (SEER) (qui représentent environ 11 % de la population américaine), sur la période 1978-1998, a montré une multiplication par quatre de l'incidence globale des CLIS sur 20 ans aux États-Unis [LI2002]. Du fait de cette relative rareté, la prise en charge est actuellement très peu standardisée.

La définition de recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CLIS permet de faire un état des connaissances relatives à ce sujet. Elle a pour objectif d'identifier et de faire connaître les bonnes pratiques sur la base des données aujourd'hui disponibles.

Les présentes recommandations actualisent les recommandations pour la pratique clinique de prise en charge des patientes atteintes d'un cancer canalaire in situ élaborées en 2005 [CUTULI2005]. Elles les complètent par une élaboration de novo de recommandations de prise en charge des patientes présentant un carcinome lobulaire in situ.

Ces recommandations pour la pratique clinique sont destinées aux médecins impliqués dans la prise en charge des patientes atteintes de ces cancers.

Ce document ne couvre pas la prise en charge du cancer du sein invasif ou micro invasif. Il ne comporte pas d'évaluation médico-économique des stratégies recommandées.

¹ Programme du dépistage du cancer du sein en France : résultats 2006
http://www.invs.sante.fr/publications/2009/plaquette_depistage_cancer_sein_2006/depistage_cancer_sein_2006.pdf.

MÉTHODE

La méthode d'élaboration et d'actualisation des recommandations repose :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (voir Niveaux de preuve ci-dessous) ;
- et sur l'avis argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des patients atteints de cancer.

L'analyse critique de la littérature a porté sur 37 articles publiés entre 2003 et 2008 pour le carcinome canalaire *in situ* et 12 articles publiés entre 1990 et 2008 pour le carcinome lobulaire *in situ*. D'autres références bibliographiques présentant un intérêt clinique qui permet d'éclairer la formulation des recommandations ont été incluses dans les chapitres de discussion. Le groupe de travail s'est réuni à 3 reprises entre le 16 octobre 2008 et le 9 septembre 2009. La relecture nationale auprès d'experts mobilisés notamment par les réseaux régionaux de cancérologie a été réalisée en juillet 2009 à l'aide d'une grille de lecture basée sur la grille AGREE². Les commentaires ont été analysés et la traçabilité des modifications engendrées a été assurée (cf. annexes 7 et 8).

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 des experts, mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée.

Les recommandations contribuent à l'élaboration de la stratégie thérapeutique discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire et proposée à la patiente. Ainsi, la mise en œuvre des recommandations tient compte de la situation particulière de la patiente et de l'expression de ses préférences. La participation à des essais cliniques doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence.

Ces recommandations pour la pratique clinique sont accessibles gratuitement sur Internet (www.e-cancer.fr) sous forme :

- d'un rapport intégral présentant l'ensemble des références bibliographiques, leur analyse et les conclusions sur lesquelles se basent les recommandations pour la pratique clinique établies ;
- d'une version abrégée présentant uniquement les recommandations pour la pratique clinique.

Un document annexe, également disponible sur Internet (www.e-cancer.fr), regroupe les tableaux d'extraction des résultats des études sélectionnées, la description de la stratégie de recherche bibliographique et du processus de sélection des références, les grilles d'analyse critique de la littérature et le résultat du processus de relecture nationale.

²AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):18-23.

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 (voir annexe 6) 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.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ANOMALIE MAMMAIRE RADIOLOGIQUE OU CLINIQUE

→ DÉCOUVERTE D'UNE ANOMALIE RADIOLOGIQUE LORS D'UN DÉPISTAGE ORGANISÉ (OU INDIVIDUEL) (90 % des cas)

1. Examen clinique
2. Imagerie
 - ✓ Mammographie et échographie bilatérales.
 - ✓ Si facteur de risque * : l'IRM mammaire peut être discutée.
3. Histologie
 - ✓ Si ACR 4 et 5⁺ : prélèvement biopsique systématique.
 - ✓ Si ACR 3⁺ : la réalisation d'un prélèvement biopsique peut être discutée.

→ DÉCOUVERTE D'UNE ANOMALIE CLINIQUE (10 % des cas) MASSE PALPABLE, ÉCOULEMENT SÉRO-SANGLANT, MALADIE DE PAGET

EN CAS DE MASSE PALPABLE

1. Examen clinique
2. Imagerie
 - ✓ Mammographie et échographie bilatérales.
3. Histologie : prélèvement biopsique systématique.

EN CAS D'ÉCOULEMENT SÉRO-SANGLANT

1. Examen clinique
2. Imagerie
 - ✓ Mammographie et échographie bilatérales.
 - ✓ Si facteur de risque * : l'IRM mammaire peut être discutée.
 - ✓ Pas de galactographie.
3. Histologie : pyramidectomie chirurgicale.

EN CAS DE MALADIE DE PAGET

1. Examen clinique
2. Imagerie
 - ✓ Mammographie et échographie bilatérales.
 - ✓ Si absence d'anomalie mammographique et/ou échographique: IRM mammaire.
3. Histologie : biopsie cutanée mamelonnaire.

MODALITÉS TECHNIQUES DU PRÉLÈVEMENT BIOPSIQUE :

En cas de calcifications :

*macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration ;
microbiopsie par voie percutanée si macrobiopsie techniquement non réalisable.*

En cas de masses palpables et radiologiques :

microbiopsie par voie percutanée.

Si impossibilité technique de réaliser une biopsie percutanée :

biopsie chirurgicale.

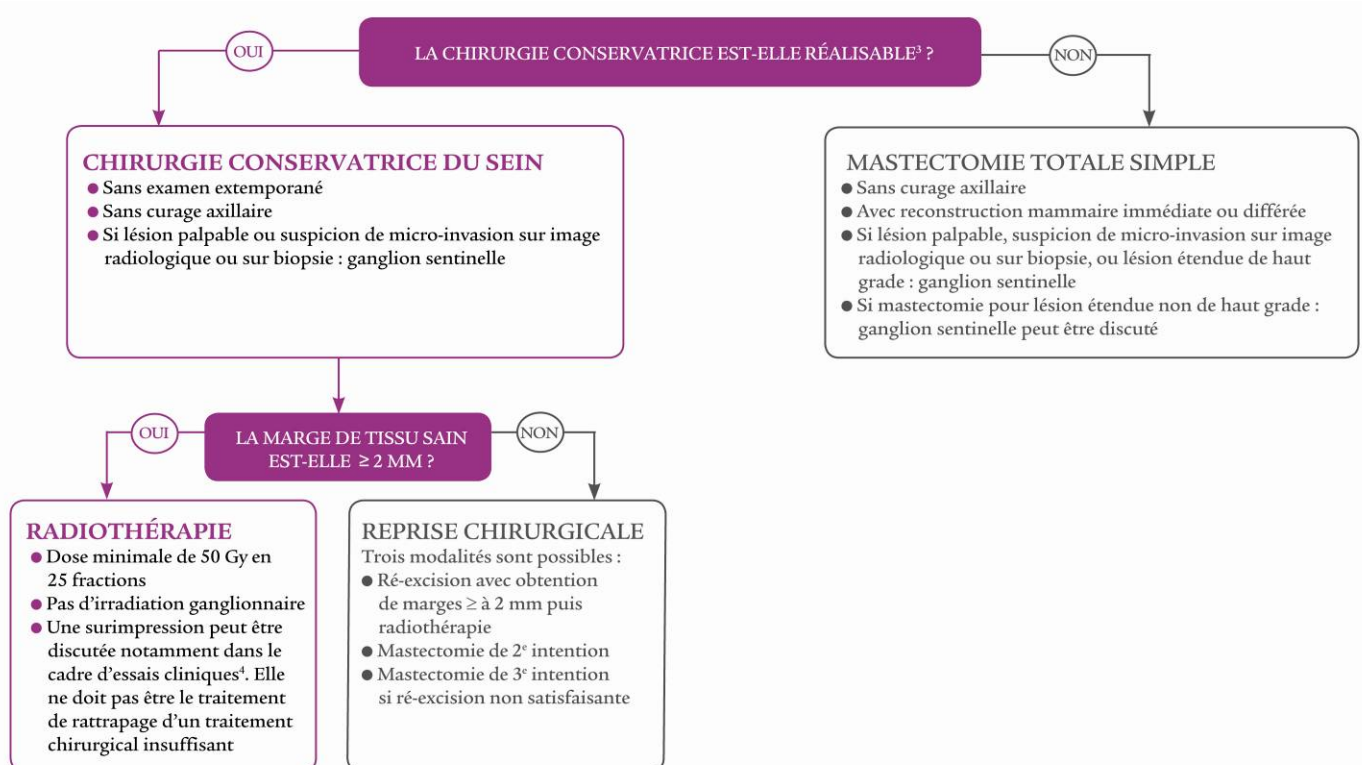
* Selon la classification en catégories BI-RADS de l'*American College of Radiology* (ACR) (modifiées par l'ANAES en février 2002).

* Haut risque de type génétique, sein de classe de densité 4, irradiation thoracique antérieure

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE D'UN CARCINOME CANALAIRE *IN SITU*

Le diagnostic de CCIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique.

Le traitement de première intention, quand il est réalisable, est un **TRAITEMENT CONSERVATEUR REPOSANT SUR LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN ASSOCIÉE À UNE RADIOTHÉRAPIE**.



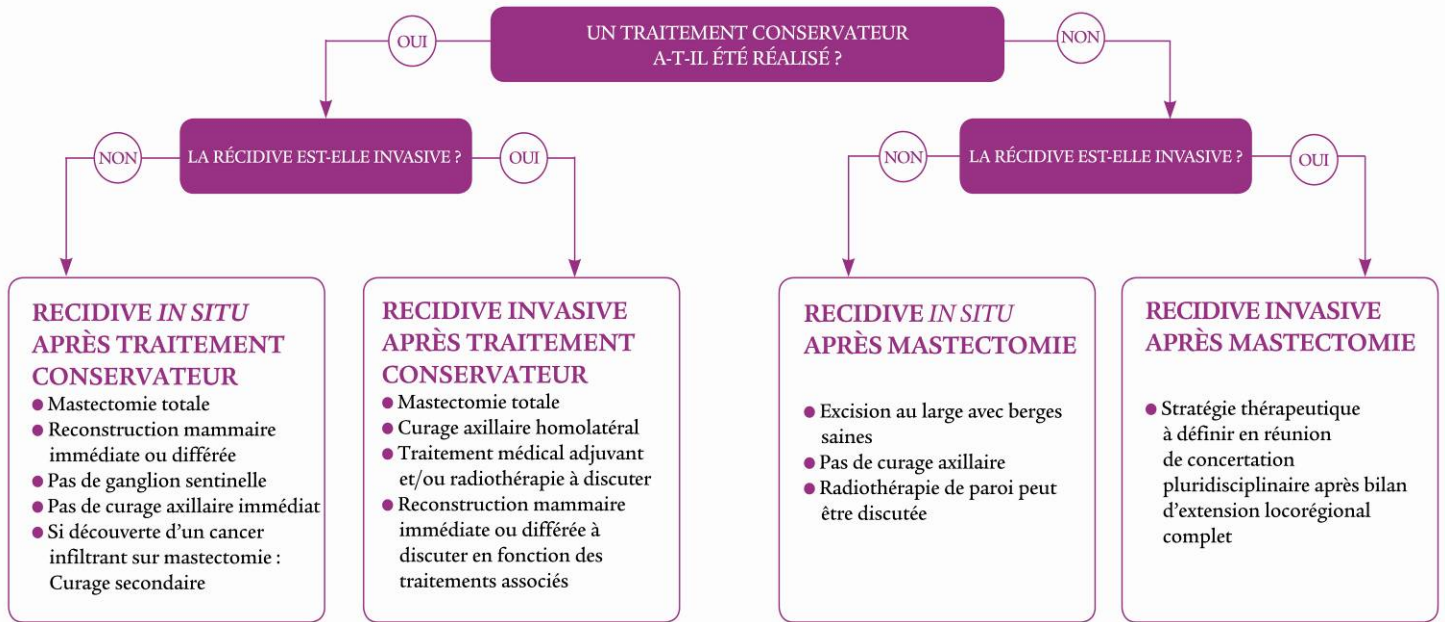
3. La chirurgie conservatrice est dite réalisable si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte.

4. Registre des essais cliniques publié sur le site de l'INCa www.e-cancer.fr.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA RÉCIDIVE D'UN CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* TRAITÉ

La récurrence locale doit être suspectée devant l'apparition d'une nouvelle anomalie clinique ou radiologique en cours de surveillance.

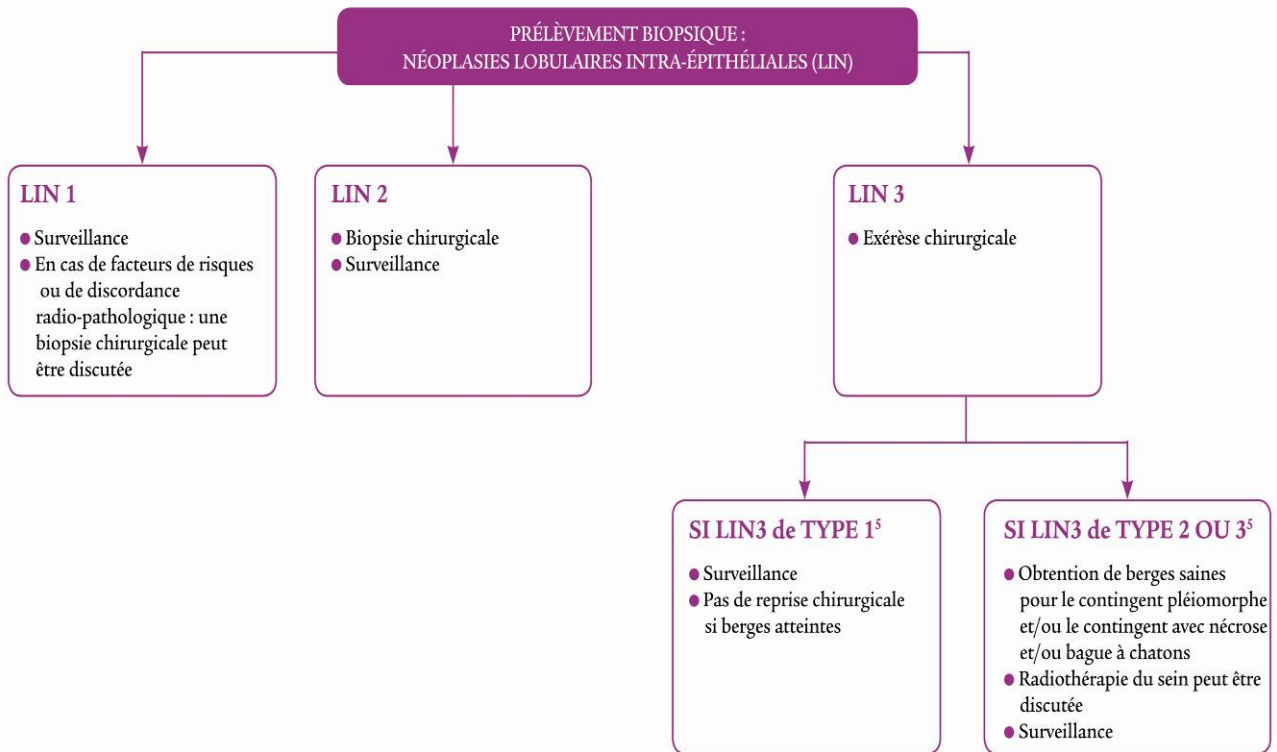
Des prélèvements percutanés à visée diagnostique sont alors recommandés.



PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE D'UN CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU*

Le diagnostic de CLIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique.

La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification LIN (*lobular intraepithelial neoplasia*) divisée en trois catégories (LIN 1 à 3) (OMS 2003).



5. Type 1 : LIN 3 classique; Type 2 : LIN 3 avec contingent pléiomorphe et/ou bague à chatons;
Type 3 : LIN3 avec nécrose

SURVEILLANCE DES CANCERS DU SEIN *IN SITU* TRAITÉS

→ SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR

1. Examen clinique annuel

2. Imagerie

- ✓ Première mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante.
- ✓ Mammographie et échographie bilatérales annuelles.

Situations particulières

- ✓ Pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle les 5 premières années est recommandée.
- ✓ Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une surveillance par IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée.
- ✓ Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.

→ SURVEILLANCE APRÈS MASTECTOMIE

1. Examen clinique annuel

2. Imagerie

- ✓ Mammographie et échographie controlatérales annuelles.

Situations particulières

- ✓ Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une surveillance par IRM mammaire controlatérale annuelle est recommandée.

DANS TOUS LES CAS

- ✓ Aucun examen de recherche des métastases n'a de place dans la surveillance des CCIS traités.
- ✓ Il n'y a aucune indication du dosage des marqueurs tumoraux sériques.

° Haut risque génétique cancer du sein : tests génétiques négatifs mais histoire familiale conférant un risque absolu cumulé > à 30 %.

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : DIAGNOSTIC

RECOMMANDATIONS

90 % des CCIS sont découverts sur une anomalie radiologique lors d'un dépistage organisé ou individuel. 10 % sont découverts devant une anomalie clinique.

DÉCOUVERTE RADIOLOGIQUE LORS D'UN DÉPISTAGE ORGANISÉ (OU INDIVIDUEL)

Une prise en charge diagnostique avec prélèvement biopsique est engagée devant une anomalie radiologique³:

- systématiquement si ACR 4 ou 5 ;
- sur avis pluridisciplinaire en cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de haut risque génétique si ACR 3.

Cette prise en charge diagnostique repose sur :

EXAMEN CLINIQUE COMPRENANT	✓ Une anamnèse qui recherchera notamment l'ancienneté des symptômes éventuels et l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire. ✓ Un examen des deux seins : inspection et palpation des deux seins qui recherchera notamment un nodule ou une induration, un écoulement séro-sanglant, une maladie de Paget du mamelon ou une rétraction cutanée ou mamelonnaire. ✓ Un examen des aires ganglionnaires.
BILAN RADIOLOGIQUE COMPRENANT	✓ Une mammographie (analogique ou numérique) et une échographie bilatérales. ✓ Si facteurs de risque supplémentaires (haut risque génétique de cancer du sein, sein de classe de densité 4 ou irradiation thoracique antérieure) : une IRM mammaire peut être discutée.
BILAN ANATOMO- PATHOLOGIQUE	✓ Si ACR 4 et 5 : prélèvement biopsique systématique. ✓ Si ACR 3 : un prélèvement biopsique peut être discuté en cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de haut risque génétique (avis pluridisciplinaire).

³ Selon la classification en catégories BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) (modifiées ANAES, février 2002) [ANON2003].

DÉCOUVERTE DEVANT UNE ANOMALIE CLINIQUE

Trois situations cliniques sont identifiées : présence d'une masse palpable, d'un écoulement unipore séro-sanglant ou d'une maladie de Paget.

Pour ces trois situations, l'examen clinique complet comprend notamment :

- ✓ une anamnèse qui recherchera l'ancienneté des symptômes éventuels, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire.
- ✓ l'examen des deux seins et des aires ganglionnaires

La suite de la prise en charge diagnostique est adaptée à la situation clinique :

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE MASSE PALPABLE

BILAN RADIOLOGIQUE COMPRENANT	✓ Une mammographie (analogique ou numérique) et une échographie bilatérales.
EXAMEN ANATOMO- PATHOLOGIQUE	✓ Prélèvement biopsique par microbiopsie percutanée.

CONDUITE À TENIR DEVANT UN ÉCOULEMENT UNIPORE SÉRO-SANGLANT

BILAN RADIOLOGIQUE COMPRENANT	✓ Mammographie (analogique ou numérique) et échographie bilatérales. ✓ Pas de galactographie. ✓ Si facteurs de risque supplémentaires (haut risque génétique de cancer du sein, sein de classe de densité 4 ou irradiation thoracique antérieure) : une IRM mammaire peut être discutée.
EXAMEN ANATOMO- PATHOLOGIQUE	✓ Pyramidectomie chirurgicale.

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE MALADIE DE PAGET

BILAN RADIOLOGIQUE COMPRENANT	✓ Mammographie (analogique ou numérique) et échographie bilatérales. ✓ IRM en cas d'absence d'anomalie mammographique et/ou échographique.
EXAMEN ANATOMO- PATHOLOGIQUE	✓ Biopsie cutanée mamelonnaire.

RÉALISATION TECHNIQUE DU PRÉLÈVEMENT BIOPSIQUE

En présence de calcifications :

- macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration ;
- microbiopsie si macrobiopsie techniquement non réalisable.

En présence de nodules palpables et masses radiologiques :

- microbiopsie par voie percutanée.

En cas d'impossibilité technique de la biopsie percutanée :

- une biopsie chirurgicale d'emblée est réalisée.

ARGUMENTAIRE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : DIAGNOSTIC

Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) se définit comme une prolifération de cellules malignes à l'intérieur du réseau galactophorique, sans franchissement de la membrane basale, détectable en microscopie optique [CUTULI2005] [COX2001].

C'est une lésion qui dans plus de 95 % des cas est infraclinique et uniquement diagnostiquée radiologiquement généralement dans le cadre du dépistage.

L'amélioration de la prise en charge passe par une meilleure identification de la lésion. La classification du CCIS pose problème étant donné qu'il n'existe aucune classification unanimement reconnue. En effet, les classifications sont multiples, fondées sur l'aspect architectural, l'aspect cytonucléaire ou la présence ou non de nécrose. Le consensus de Philadelphie privilégie une classification en trois grades, essentiellement fondée sur l'aspect nucléaire [SCHWARTZ1997]. La place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de l'échographie est discutée par rapport à l'examen mammographique de référence pour le diagnostic initial.

Les questions cliniques couvertes par ce chapitre sont en particulier :

- place de l'échographie complémentaire dans la stratégie de prise en charge diagnostique d'une anomalie radiologique ;
- place de l'IRM dans la stratégie de prise en charge diagnostique d'une anomalie radiologique.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

Quatre nouvelles études relatives à l'imagerie médicale et publiées depuis 2003 (fin de la période couverte en 2005 [CUTULI2005]) ont été sélectionnées. Trois d'entre elles concernent la place de l'IRM [KUHL2007] [LEHMAN2007] [SOLIN2008]. La quatrième étude évalue la place de l'échographie en complément de la mammographie dans le but particulier pour l'*in situ* de détecter les métastases axillaires [KHAKPOUR2006].

Une synthèse méthodique publiée en 2006 par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a été sélectionnée [AETMIS2006]. Elle concerne les performances de la macrobiopsie mammaire par aspiration pour le diagnostic de CCIS.

EXAMEN CLINIQUE

Aucune nouvelle donnée sur la place de l'examen clinique n'a été identifiée depuis 2003. L'examen clinique comprend :

- l'anamnèse qui recherchera l'ancienneté des symptômes éventuels, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire ;
- l'inspection et/ou la palpation d'un nodule ou d'une induration, la recherche d'un écoulement séro-sanglant, d'une maladie de Paget du mamelon ou une rétraction cutanée ou mamelonnaire.

IMAGERIE MÉDICALE

3.1. Mammographie bilatérale

En 2005, le consensus d'experts recommandait d'effectuer une mammographie bilatérale systématique [CUTULI2005]. Aucune nouvelle donnée sur la place de la mammographie n'a été identifiée depuis 2003. La mammographie bilatérale associée à des clichés centrés agrandis (face, profil) pour les calcifications reste l'examen de référence pour la détection des carcinomes canauxaires *in situ*.

3.2. Échographie mammaire

L'échographie peut apporter des informations complémentaires utiles :

- pour orienter vers le diagnostic de malignité en présence de signes cliniques sans anomalie détectée en mammographie ;
- pour établir le diagnostic en cas de masse ou de distorsion architecturale détectée en mammographie ;
- pour rechercher des anomalies faisant suspecter des lésions multifocales et/ou invasives dans la situation particulière d'une plage étendue de microcalcifications malignes dans un sein dense où la mammographie est peu contributive pour détecter une masse associée ;
- pour préciser la topographie de prise(s) de contraste anormale(s) révélée(s) lors d'une IRM (mammographie normale) ;
- ou encore pour guider des gestes interventionnels à visée diagnostique.

En 2005, le consensus d'experts recommandait d'effectuer une échographie en cas d'anomalie clinique et/ou mammographique et de sein dense (densité 3 ou 4 selon *l'American college classification* ou ACR) [CUTULI2005].

Une seule nouvelle étude publiée depuis 2003 a été sélectionnée. Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant les performances diagnostiques de l'échographie en complément de la mammographie pour la détection des métastases axillaires chez 119 patientes [KHAKPOUR2006]. La sensibilité observée de l'échographie pour la détection des métastases axillaires a été de 67 %, la spécificité de 72 %, la valeur prédictive négative de 93 % et la valeur prédictive positive de 27 % [KHAKPOUR2006].

3.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

En 2005, le consensus d'experts ne recommandait pas de façon systématique l'IRM pour le diagnostic de CCIS [CUTULI2005]. Une IRM pouvait être réalisée après diagnostic histologique d'un CCIS :

- en préopératoire pour évaluer l'extension d'un CCIS avéré ou d'une maladie de Paget du mamelon ;
- en postopératoire pour évaluer la persistance éventuelle d'un reliquat en cas d'exérèse chirurgicale incomplète.

Les résultats des 3 nouvelles études identifiées depuis 2003 sont présentés individuellement compte tenu de l'hétérogénéité des objectifs de chaque étude.

L'étude rétrospective de Kuhl *et al.* a comparé les performances diagnostiques de l'IRM et de la mammographie pour le diagnostic du CCIS chez 167 patientes [KUHL2007]. La référence utilisée pour l'évaluation des performances de l'IRM était l'histologie. La sensibilité de l'IRM

pour le diagnostic du CCIS s'est avérée significativement plus élevée que celle de la mammographie (92 % *versus* 56 % ; $p < 0,0001$) [KUHL2007].

L'étude prospective de Lehman *et al.* a évalué les performances diagnostiques de l'IRM pour la détection de cancers occultes controlatéraux (clinique ou mammographique) chez 969 patientes dont 196 atteintes d'un CCIS [LEHMAN2007]. Parmi ces patientes, les auteurs ont rapporté la détection de 5 cancers controlatéraux, soit une sensibilité de 71 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive négative de 99 % et une valeur prédictive positive de 21 % [LEHMAN2007].

L'étude rétrospective de Solin *et al.*, publiée en 2008, a évalué l'impact de l'IRM après traitement conservateur sur la récurrence et sur la survie en comparant 31 patientes avec IRM à 105 patientes sans IRM [SOLIN2008]. Le pourcentage de récurrence locale n'est pas significativement différent en fonction de l'utilisation ou non de l'IRM ($p = 0,58$) [SOLIN2008].

3.4. Commentaires cliniques et méthodologiques

Concernant l'IRM mammaire, les études de Kuhl *et al.* [KUHL2007] et Lehman *et al.* [LEHMAN2007] ont été jugées cliniquement pertinentes et de bonne qualité méthodologique. Les patientes sont représentatives de celles vues en pratique. Le diagnostic de certitude a été obtenu à partir d'une référence validée et adaptée (*Gold standard*). Les conditions de réalisation de la mesure et d'interprétation des résultats ont été jugées satisfaisantes bien que pour Kuhl *et al.*, les résultats du test évalué ont été interprétés en connaissance de ceux du *Gold standard* [KUHL2007] et que les faux négatifs n'ont pas été discutés par Lehman *et al.*, alors que cela représente la problématique de la réalisation de l'IRM mammaire [LEHMAN2007]. Bien que l'étude de Solin *et al.* [SOLIN2005] soit de qualité méthodologique discutable de par son caractère rétrospectif (biais de sélection), elle présente l'intérêt clinique de décrire les faux négatifs.

Concernant l'échographie mammaire, l'étude de Khakpour *et al.* a été retenue pour la pertinence de son objectif qui était d'évaluer l'utilité de l'échographie pour détecter les métastases axillaires. Cependant, les patientes ne sont pas représentatives de celles vues en pratique, car elles sont déjà traitées et la qualité méthodologique de l'étude est discutable [KHAKPOUR2006]. Les conditions de réalisation de la mesure ne sont pas satisfaisantes puisque le diagnostic n'a pas été confirmé par la référence standard. Les résultats des tests n'ont pas été interprétés en aveugle.

3.5. Conclusions des données de la littérature

D'après les résultats des études de Kuhl *et al.*, Lehman *et al.* et Solin *et al.* [KUHL2007] [LEHMAN2007] [SOLIN2008], l'IRM mammaire semble présenter une sensibilité d'environ 90 % pour le diagnostic de cancer du sein canalaire *in situ* et pour la détection de cancers occultes. Néanmoins, les données de la littérature rapportent des valeurs prédictives positives de l'ordre de 20 % résultant d'un nombre élevé de faux positifs. D'autre part, la réalisation d'une IRM ne semble pas modifier le taux de récurrence locale.

Concernant l'échographie, la seule étude rapportée, dont l'objectif est la performance de détection des métastases axillaires, conclut à une faible valeur prédictive positive pour la détection des métastases au niveau des nodules lymphatiques axillaires ce qui ne justifie pas son utilisation en routine pour évaluer l'envahissement axillaire chez la patiente atteinte d'un CCIS [KHAKPOUR2006]. Les auteurs concluent par ailleurs, l'échographie associée à la

mammographie semble être utile pour évaluer l'étendue de la maladie chez les patientes atteintes d'un CCIS.

L'ensemble de ces conclusions doit être considéré avec précaution compte tenu de la faible quantité de données retrouvées sur les performances diagnostiques des interventions d'imagerie médicale, de l'hétérogénéité des études et de la qualité méthodologique discutable de certaines d'entre elles.

PRÉLÈVEMENTS BIOPSIQUES

3.6. Biopsie chirurgicale

La technique consiste en l'exérèse de tout (pour les lésions de petite taille) ou d'une partie de la lésion, après repérage préalable pour les lésions infracliniques.

En 2005, le consensus d'experts recommandait la biopsie chirurgicale à titre optionnel mais privilégiait les biopsies percutanées [CUTULI2005].

Aucune nouvelle donnée sur la place de la biopsie chirurgicale n'a été identifiée depuis 2003.

3.7. Cytoponction

L'examen cytologique ne permet pas d'affirmer le caractère *in situ* d'une prolifération maligne. En 2005, le consensus d'experts recommandait la cytoponction à titre optionnel pour l'exploration diagnostique d'une lésion palpable et/ou solide à l'échographie à condition qu'elle soit complétée par un examen histologique (biopsie percutanée ou examen extemporané si réalisable) pour adapter le geste chirurgical au caractère invasif ou non de la lésion [CUTULI2005].

Aucune nouvelle donnée sur la place de la cytoponction n'a été identifiée depuis 2003.

3.8. Macrobiopsie ou microbiopsie percutanée

En 2005, le consensus d'experts recommandait préférentiellement les biopsies percutanées (micro ou macro) par rapport aux biopsies chirurgicales. La macrobiopsie correspond à un prélèvement effectué avec un système à aspiration utilisant le plus souvent une aiguille de 8 ou 11 Gauge (8 G ou 11 G). La microbiopsie correspond à un prélèvement effectué sans aspiration voire à l'aide d'un pistolet automatique, le plus souvent avec une aiguille d'un calibre inférieur ou égal à 14 G.

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Québec (AETMIS) a publié en 2006 un rapport sur l'évaluation des performances de la macrobiopsie mammaire par aspiration pour le diagnostic de CCIS [AETMIS2006]. La stratégie de recherche bibliographique ainsi que la liste des essais inclus sont présentées dans le tableau 26 de l'annexe 1.

Les résultats montrent que le taux de cancers non détectés est de 3,1 % pour la biopsie percutanée traditionnelle avec trocart de calibre 14 (BPT-14) et de 1,6 % pour macrobiopsie mammaire par aspiration avec trocart de calibre 11 (MMA-11). Les taux de sous-diagnostic de CCIS sont de 10,7 % et 4 % pour BPT-14 et MMA-11 respectivement et les taux de sous-diagnostic de cancer infiltrant sont de 11,6 % et 17,7 % [AETMIS2006].

3.9. Commentaires cliniques et méthodologiques

La synthèse méthodique de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Québec [AETMIS2006] est de bonne qualité méthodologique malgré l'absence de niveaux de preuve. La stratégie de recherche bibliographique est décrite. L'analyse critique des études est faite. Bien que le résultat obtenu soit cliniquement pertinent, il n'est que partiellement confirmé par d'autres essais, car cohérent sur le fait d'inciter à faire une biopsie (intérêt), mais pas cohérent sur le type de biopsie. Un autre biais relevé est que ce document a été rédigé sans un expert en imagerie. Le facteur majeur « type d'imagerie » n'est pas pris en compte car dans 80 % des cas, les CCIS se traduisent par des calcifications sur la mammographie. Pour les calcifications, la revue de la littérature confirme l'intérêt de la macrobiopsie. Pour les masses, la revue de la littérature confirme l'intérêt de la microbiopsie. Or, ce type d'image est exceptionnel pour les CCIS.

3.10. Conclusions des données de la littérature

Les auteurs de la synthèse méthodique de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Québec [AETMIS2006] concluent que l'analyse est limitée par l'absence d'études comparatives, puisque toutes les études relatent l'expérience d'équipes soignantes avec l'une ou l'autre technique. Néanmoins, l'information disponible semble indiquer que la macrobiopsie par aspiration offre un léger avantage diagnostique, avec un taux de cancers non détectés de 3,1 % pour la biopsie sans aspiration comparativement à un taux de 1,6 % pour la biopsie par aspiration. La macrobiopsie mammaire par aspiration peut être recommandée tout particulièrement en présence de microcalcifications (mode le plus fréquent de diagnostic iconographique des CCIS). En présence d'une masse palpable, la réalisation d'une microbiopsie est aussi possible.

DISCUSSION

Actuellement, 90 % des CCIS sont découverts sur une anomalie radiologique lors d'un dépistage organisé ou individuel. Les 10 % restants sont découverts devant une anomalie clinique. La stratégie de prise en charge diagnostique décrite dans ce document distingue donc les cas de découverte lors d'un examen clinique anormal des cas de découverte radiologique lors d'un dépistage organisé ou individuel (catégories 3, 4 et 5 du BI-RADS de l'*American college of Radiology* (ACR) [ANON2003], nommée de manière simplifiée par la Haute autorité de santé ACR3, 4 et 5 (cf. *Categories Breast Imaging - Reporting and data system (BI-RADS) de l'ACR*). Dans le cas des examens cliniques anormaux, les situations cliniques identifiées sont la présence d'une masse palpable, d'un écoulement unipore séro-sanglant ou d'une maladie de Paget du mamelon.

Quel que soit le mode de découverte, le consensus d'experts recommande que la prise en charge diagnostique comprenne systématiquement un examen clinique suivi d'un bilan radiologique et d'un diagnostic anatomopathologique, excepté pour les ACR3 pour lesquelles le diagnostic histologique est optionnel, sur avis pluridisciplinaire, en cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de haut risque génétique.

La réalisation du diagnostic radiologique est différente selon la situation rencontrée. Compte tenu de ses performances diagnostiques, la mammographie bilatérale reste l'examen de référence pour le diagnostic du CCIS. L'indication d'une l'échographie bilatérale systématique dépend de la densité du sein (non contributive dans un sein complètement en

involution graisseuse : classe de densité 1). Le manque de données de la littérature laisse une place importante au consensus d'experts qui recommande la réalisation d'une échographie bilatérale systématique en complément de la mammographie bilatérale.

L'indication de l'IRM mammaire est plus controversée compte tenu du nombre important de faux positifs associés à cette technique. Elle est optionnelle en présence d'anomalies radiologiques en cas de facteurs de risque supplémentaires tels qu'un haut risque de type génétique, un sein de classe de densité 4, une irradiation thoracique antérieure ou en présence d'un écoulement unipore séro-sanglant. En revanche, elle est systématique 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. Elle n'est pas envisagée en présence d'une masse palpable. À noter que ces indications sont en accord avec la note de cadrage publiée en juin 2009 par la Haute autorité de santé portant sur la place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein, selon laquelle « La place de l'IRM mammaire dans ce bilan d'extension dépendra de ses performances diagnostiques comparées à celles de l'imagerie conventionnelle. Les différences de performances diagnostiques seront dépendantes de facteurs extrinsèques tels que la densité mammaire (âge de détection) et la nature même de l'anomalie » [HAS2009].

La mammographie bilatérale peut être analogique ou numérique. La situation actuelle (disponibilité du matériel, coût) ne permet pas aux experts de recommander une de ces deux techniques. Cependant, les résultats du *Digital Mammographic Imaging Screening Trial* (DMIST) [PISANO2005] [PISANO2008], obtenus sur 49 528 patientes, ont permis d'intégrer la mammographie numérique dans le dépistage organisé en France. En effet, d'après ces études du DMIST, la mammographie numérique est plus efficace pour la détection des cancers, chez la femme de moins de 40 ans, péri- ou préménopausée, dans les seins denses [PISANO2008]. La mammographie bilatérale doit être associée à des clichés centrés agrandis (face, profil) pour les microcalcifications et doit répondre aux critères de qualité suivants :

- le descriptif et le compte rendu mammographique doivent utiliser le lexique (version française) et préciser pour les calcifications le nombre et la taille des foyers, la topographie, la morphologie des calcifications, le nombre de calcifications par foyer, la distribution spatiale, l'évolutivité dans le temps et la présence éventuelle de signes associés et la comparaison avec les mammographies antérieures ;
- la catégorie BI-RADS de l'*American College of Radiology* (ACR) (modifiées par l'ANAES en février 2002) [ANON2003] doit être renseignée (catégorie 6 : image biopsie cancer confirmé, ceci s'utilise pour la recherche de multifocalité) (cf. *Catégories Breast Imaging-Reporting And Data System (BI-RADS) de l'ACR*). Cette classification des anomalies radiologiques s'effectue en fonction du degré de suspicion de malignité (correspondance avec le système BI-RADS de l'ACR).

Lorsqu'un diagnostic histologique est réalisé (ACR 4 et 5, masse palpable, maladie de Paget et ACR 3, si cette option a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)), le consensus d'experts recommande d'effectuer un prélèvement biopsique (ou biopsie cutanée mamelonnaire pour maladie de Paget) afin de confirmer de façon certaine la présence d'un CCIS. Pour les calcifications, une macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration est la technique préférentielle. Une microbiopsie peut être envisagée si la macrobiopsie n'est techniquement pas réalisable. Une microbiopsie par voie percutanée est envisagée pour les nodules palpables et les masses radiologiques. L'indication de la biopsie chirurgicale d'emblée reste envisageable en cas d'impossibilité technique de la biopsie percutanée. Les données récentes d'une enquête des pratiques effectuée en France entre

mars 2003 et avril 2004, à partir de 1 289 patientes atteintes d'un CCIS [CUTULI2009], ont montré que la réalisation au préalable d'une biopsie diminue de façon significative ($p < 0,0001$) le nombre d'interventions chirurgicales ultérieures surtout en cas de traitement conservateur. En effet, après biopsie par macrobiopsie seulement 7,7 % des patientes ont eu 2 ou 3 interventions chirurgicales sous forme d'une chirurgie conservatrice ou d'une chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie. Ce pourcentage augmente à 16,6 % après microbiopsie (14 Gauges) pour atteindre 27,1 % en l'absence de biopsie. Le nombre d'interventions chirurgicales multiples aboutissant à une mastectomie augmente également de 41,7 % (après biopsie par macrobiopsie) à 46,2 % (après microbiopsie 14 Gauges) et 89,9 % (en l'absence de biopsie).

Enfin, en cas d'écoulement unipore séro-sanglant, la galactographie n'a pas d'indication tandis que la pyramidectomie est justifiée, car s'il existe une lésion elle est située dans la partie galactophorique.

La cytologie n'a pas d'indication étant donné qu'elle ne permet pas d'affirmer le diagnostic de malignité.

Le consensus d'experts ne recommande pas l'utilisation de biomarqueurs dans la prise en charge diagnostique du CCIS, car leur valeur pronostique/prédictive n'a pas été démontrée en analyse multivariée dans la littérature et ils sont rarement utilisés en pratique.

Les comptes rendus des prélèvements cutanés et de la pièce d'exérèse doivent être rédigés conformément aux données réglementaires (cf. Compte rendu fiche standardisée Sein (C50)-biopsie et Sein (C50)-pièces opératoires) définies par l'INCa et disponibles à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr, rubrique, Les Soins> Autorisation des établissements de santé > Critères d'agrément). Ces comptes rendus contiennent les données indispensables devant figurer *a minima* dans le compte rendu anatomopathologique pour une tumeur primitive *in situ* (grade nucléaire et présence de microcalcifications).

En cas de cancer du sein *in situ*, les données suivantes sont particulièrement importantes :

- la présence ou non de nécrose, l'architecture de la prolifération tumorale, la localisation des microcalcifications et les résultats des études immunohistochimiques éventuellement réalisées pour le compte rendu des prélèvements percutanés ;
- une description macroscopique précise du ou des fragments adressés, la présence ou non de nécrose, l'architecture de la prolifération tumorale, la taille de la lésion, l'état des berges d'exérèse et la mesure de la marge minimale de tissu sain pour le compte rendu d'une pièce d'exérèse ;
- la présence de lésions cicatricielles induites par la macro ou micro biopsie préalable en particulier lorsque la pièce ne comportait plus de lésions de CCIS (entièrement enlevé par les biopsies).

À noter que le chirurgien a pour objectif une exérèse tumorale avec l'obtention de berges saines et fait donc le nécessaire pour que le pathologiste puisse juger de façon optimale de la qualité des berges (non fragmentation, orientation de la pièce principale et des éventuelles recoupes...).

Le consensus d'experts s'est également positionné sur les modalités techniques suivantes :

- ✓ La mammographie analogique ou numérique doit comprendre :
 - des incidences de base : craniocaudale (face) et oblique externe (mammographie de dépistage) ;
 - des incidences complémentaires : profil, agrandissements de face et de profil en cas de calcifications ;
 - une analyse systématique des critères de réussite des incidences mammographiques.
- ✓ L'échographie doit utiliser des sondes de haute fréquence (minimum de 7 MHz) avec des coupes radiales et anti-radiales explorant les deux seins.
- ✓ L'utilisation d'un système d'archivage numérique (PACS) permettant le transfert d'images aux praticiens peut être envisagée.
- ✓ Pour les prélèvements biopsiques effectués en cas de microcalcifications isolées :
 - pratiquer une biopsie percutanée utilisant la stéréotaxie ;
 - effectuer une radiographie des prélèvements ;
 - retrouver les microcalcifications dans le prélèvement ;
 - mettre en place un repère radio-opaque en cas de disparition de la cible ;
 - pas de cytoponction.
- ✓ Pour les prélèvements biopsiques effectués en cas d'image échographique anormale :
 - s'assurer que l'aiguille est dans la lésion au moment du prélèvement par iconographie du ciblage ;
 - si l'image est visible en mammographie ou en échographie, le choix de la méthode de guidage (par stéréotaxie, par échographie) est laissé à l'opérateur.

CATÉGORIES *BREAST IMAGING-REPORTING AND DATA SYSTEM* (BI-RADS) DE L'ACR

La classification de l'*American College of radiology* (ACR) est utilisée pour la classification des anomalies radiologiques en fonction du degré de suspicion de malignité [ANON2003]

ACR 0	Des investigations complémentaires sont nécessaires. Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.
ACR 1	Mammographie normale.
ACR 2	Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire (VPP tend vers 0 %). ▪ Masse ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste). ▪ Ganglion intra-mammaire. ▪ Masse(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie. ▪ Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux). ▪ Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture. ▪ Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.). ▪ Calcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques. ▪ Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.
ACR 3*	Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée (VPP < 2 %). ▪ Calcifications rondes, punctiformes régulières, ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petits amas ronds isolés. ▪ Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome. ▪ Masse(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie. ▪ Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.
ACR 4	Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique (VPP ≥ 2 % et < 95 %). ▪ Calcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales. ▪ Calcifications pulvérulentes groupées et nombreuses. ▪ Calcifications irrégulières, polymorphes ou granuleuses, peu nombreuses. ▪ Image(s) spiculée(s) sans centre dense. ▪ Masse(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours microlobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume. ▪ Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable. ▪ Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutive(s).
ACR 5	Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer (VPP ≥ 95 %). ▪ Calcifications vermiculaires, arborescentes ou calcifications irrégulières, polymorphes ou granuleuses, nombreuses et groupées. ▪ Amas de calcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique. ▪ Calcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité. ▪ Calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou calcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes. ▪ Masse mal circonscrite aux contours flous et irréguliers. ▪ Masse spiculée à centre dense.

NB1 : Le ou les foyers de microcalcifications sont classés en fonction du type morphologique le plus péjoratif. NB2 : Ces anomalies peuvent correspondre à des CCIS purs, à des CCIS associés à des lésions infiltrantes, à des invasifs purs. * : une nouvelle classification est en cours, on attend la 5^{ème} édition.

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

RECOMMANDATIONS

Le traitement de première intention quand il est réalisable est un **TRAITEMENT CONSERVATEUR REPOSANT SUR LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN ASSOCIÉE À UNE RADIOTHÉRAPIE**.

La chirurgie conservatrice est dite « réalisable » (dans environ 70 % des cas), si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte après information sur les risques de récurrences variables en fonction de la prise en charge. À l'inverse, elle est dite « non réalisable » soit d'emblée soit secondairement (environ 30 % des cas).

CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN RÉALISABLE

La chirurgie carcinologique conservatrice doit réséquer la glande sur toute son épaisseur, au contact de la peau en antérieur et du muscle en postérieur (exérèse des lésions infracliniques guidée par un repérage par imagerie).

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un examen extemporané réalisé sur la lésion elle-même ou pour l'étude des berges dans ces lésions généralement infracliniques.

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un curage axillaire.

La technique de prélèvement du ganglion sentinelle est indiquée uniquement en cas de :

- lésion palpable ;
- suspicion de micro-invasion sur image radiologique (masse radiologique, asymétrie ou surcroît de densité, distorsion architecturale) (ACR 4 ou 5) ;
- suspicion de micro-invasion sur la biopsie⁴.

Elle n'est donc pas indiquée dans les autres situations (disparition de la cible radiologique, lésion de bas grade...).

La patiente est systématiquement informée du risque de nouvelle intervention en cas d'exérèse incomplète ou pour exploration axillaire si une micro-invasion ou une invasion est découverte lors de l'examen anatomopathologique définitif.

Au cours de l'intervention, la réalisation d'une mammographie pré-radiothérapie peut être discutée s'il existe un doute sur la persistance de calcifications.

Après chirurgie conservatrice, le choix thérapeutique repose sur les critères suivants :

- le statut des berges d'exérèse glandulaires latérales et non pas sur la distance par rapport au plan anatomique (aponévrose et peau) ;
- la possibilité de ré-excision en accord avec la patiente après information du risque de récurrence variable en fonction de la prise en charge.

⁴ La suspicion de micro-invasion est parfois difficile à confirmer. Elle nécessite une discussion avec l'anatomopathologiste.

La conduite à tenir en fonction du statut des berges est la suivante :

MARGE DE TISSUS SAINS ≥ 2 mm	MARGE DE TISSUS SAINS < 2 mm
✓ Radiothérapie de l'ensemble du sein (dose minimale de 50 Gy en 25 fractions). ✓ Sans irradiation ganglionnaire. ✓ Une surimpression peut être discutée notamment dans le cadre d'essais cliniques⁵. Elle ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant.	✓ Reprise chirurgicale selon l'une des modalités suivantes : ▪ Ré-excision avec obtention de marges supérieures à 2 mm et irradiation de la totalité du sein ± surimpression (cf. marge de tissus sains ≥ 2 mm) ▪ Mastectomie de 2^{ème} intention ; ▪ Mastectomie de 3^{ème} intention si ré-excision non satisfaisante.

Lorsque la surimpression est décidée, les modalités techniques standard sont :

- dose délivrée de 10 à 16 Gy ;
- irradiation externe ou curiethérapie ;
- présence de clips chirurgicaux dans le lit tumoral afin de faciliter la définition du volume cible.

S'agissant d'un traitement adjuvant systémique, il n'y a pas d'indication à une hormonothérapie par anti-œstrogènes ou anti-aromatases en dehors d'essais prospectifs randomisés. L'hormonothérapie ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement local insuffisant.

CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN NON RÉALISABLE

Si la chirurgie conservatrice n'est pas réalisable pour des raisons techniques (notamment en cas de lésion étendue) ou par choix de la patiente, alors une mastectomie totale simple est recommandée. Une reconstruction mammaire, immédiate ou différée selon le choix de la patiente, est systématiquement proposée.

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un curage axillaire.

La technique de prélèvement du ganglion sentinelle est indiquée uniquement en cas de :

- lésion palpable ;
- suspicion de micro-invasion sur image radiologique (masse radiologique, asymétrie ou surcroît de densité, distorsion architecturale) (ACR 4 ou 5) ;
- suspicion de micro-invasion sur la biopsie⁶.
- lésion étendue de haut grade.

La technique de prélèvement du ganglion sentinelle peut être discutée, notamment dans le cadre d'essais cliniques⁵, en cas de mastectomie réalisée devant une lésion étendue non de haut grade.

Si la chirurgie conservatrice n'est pas réalisable et si la patiente refuse la mastectomie, une radiothérapie de l'ensemble du sein avec surimpression peut être discutée après avoir informé la patiente du risque accru de récurrence dans cette situation.

⁵ Voir Registre des essais cliniques sur www.e-cancer.fr.

⁶ La suspicion de micro-invasion est parfois difficile à confirmer. Elle nécessite une discussion avec l'anatomopathologiste.

ARGUMENTAIRE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'assurer une exérèse complète évitant l'évolution des lésions résiduelles éventuellement vers une forme invasive. L'histoire du traitement du CCIS a évolué depuis ces trente dernières années. La mastectomie était initialement le traitement standard du CCIS. Elle a progressivement laissé place à des traitements plus conservateurs associant une chirurgie conservatrice à une radiothérapie. La méta-analyse récente de Viani *et al.* [VIANI2007] incluant 4 essais randomisés [FISHER1993] (NSABP B-17) [JULIEN2000] (EORTC 10853) [HOUGHTON2003] (UKCCCR) [EMDIN2006] (SWE DCIS) a montré un bénéfice significatif de la radiothérapie du sein après chirurgie conservatrice en termes de contrôle local, sans effet sur la survie globale. L'ajout de la radiothérapie adjuvante à une chirurgie plus conservatrice permet de diminuer au maximum les risques de récidives locales et d'obtenir une conservation mammaire lorsqu'elle est souhaitée par la patiente dans des conditions permettant d'assurer un taux élevé de contrôle local et un risque très faible de séquelles. La difficulté de la prise en charge conservatrice est d'affirmer que l'exérèse est complète compte tenu du mode de diffusion des lésions intracanales. Actuellement, l'enjeu réside dans la définition des limites d'exérèse (statut des marges de tissu sain) [SIGALZAFRANI2004] (cf. Limites d'exérèse) qui oriente ou non vers un traitement plus ou moins conservateur et donc plus ou moins agressif pour la patiente. Le pronostic dépend essentiellement de la qualité de l'exérèse qui conditionne le risque de récurrence locale.

L'identification de nouveaux facteurs pronostiques de la récurrence, autres que le statut des marges d'exérèse (cf. Limites d'exérèse), le grade nucléaire (cf. Grade Nucléaire), la présence et le type de nécrose (cf. Comédonécrose), la notion de polarisation cellulaire, le sous-type architectural (comédo/non-comédocarcinome, papillaire, micropapillaire, cribriforme solide) et la taille tumorale (reconnus pour la majorité lors de la conférence de Philadelphie en 1997) [SCHWARTZ1997] ou la validation de l'index pronostique de Van'Nuys (VNPI) permettrait, par ailleurs, de limiter le recours à la radiothérapie adjuvante aux patientes le nécessitant.

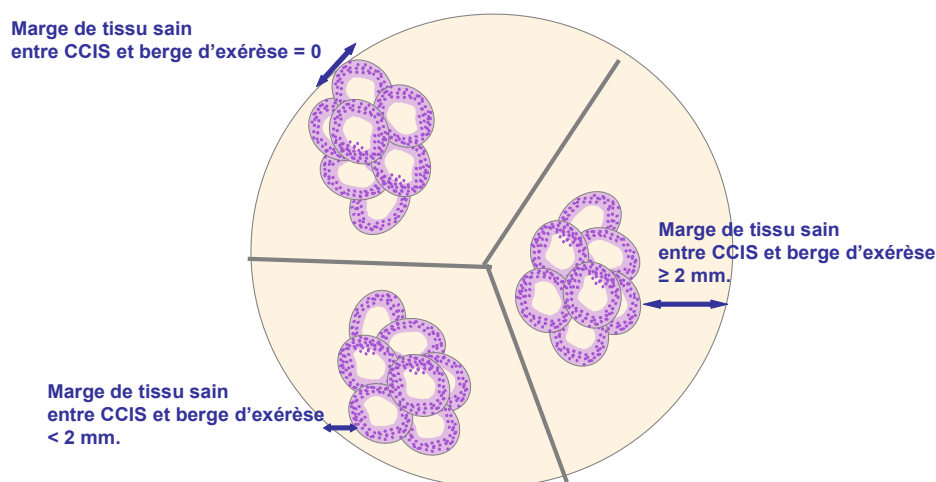
GRADE NUCLÉAIRE

Les noyaux de faible grade (grade 1)	Noyaux monomorphes, dont la taille est de 1,5 à 2 fois la taille des globules rouges ou des cellules galactophoriques normales. La chromatine est fine et les noyaux présentent peu de nucléoles ou de mitoses. Les noyaux de même taille mais pléiomorphes ne font pas partie de cette catégorie.
Les noyaux de haut grade (grade 3)	Noyaux pléiomorphes avec une taille supérieure à 2,5 fois la taille des globules rouges ou de cellules galactophoriques normales. La chromatine est hétérogène, les nucléoles sont proéminents et multiples et il existe des mitoses.
Les noyaux de grade intermédiaire (grade 2)	Noyaux ne pouvant pas être classés dans les deux catégories précédentes.

COMÉDONÉCROSE OU NÉCROSE DE TYPE MASSIF

Comédonécrose	Toute zone de nécrose centrale, linéaire en section longitudinale, au sein d'un canal.
Ponctuée	Toute zone de nécrose non linéaire en section longitudinale.
Nécrose absente	-

LIMITES D'EXÉRÈSE



L'état des berges et la mesure de la marge d'une pièce d'exérèse mammaire conservatrice pour CCIS ne sont appréciables de façon précise que si :

- la pièce n'est pas fragmentée ou dissociée ;
- des recoupes sont effectuées (celles-ci doivent alors être orientées dans l'espace) ;
- les prélèvements, repérés, ont été badigeonnés à l'encre de Chine ;
- les prélèvements ont été inclus en totalité.

Le compte rendu histopathologique doit distinguer les berges d'exérèse latérales (externe, interne, supérieure, inférieure), des plans anatomiques superficiels (peau) et profond (aponévrose). La décision de traitement conservateur repose sur l'analyse des berges d'exérèse latérales. La marge de tissu sain séparant ces berges des lésions tumorales doit être mesurée. Deux catégories de situations peuvent être distinguées :

- la marge la plus proche est supérieure ou égale à 2 mm (≥ 2 mm) ;
- la marge la plus proche est inférieure strictement à 2 mm (< 2 mm).

L'état des berges d'exérèse correspond à la présence ou non de cellules carcinomateuses au contact des tranches de section chirurgicale.

Les questions cliniques couvertes par ce chapitre sont en particulier :

- la place du traitement conservateur (chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie adjuvante) par rapport à la mastectomie ;
- la place de l'hormonothérapie dans la stratégie de prise en charge thérapeutique ;
- la place du ganglion sentinelle dans la prise en charge thérapeutique du CCIS ;
- la valeur pronostique de la récurrence des facteurs suivants : le statut des marges, la taille tumorale, le grade nucléaire, l'âge, la présence et le type de nécrose, le sous-type architectural (comédo/non-comédocarcinome, papillaire, micropapillaire, cribriforme solide), la notion de polarisation cellulaire ou encore l'expression de biomarqueurs.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

1.1. Efficacité thérapeutique des traitements

Dix-neuf nouvelles études publiées depuis 2003 (fin de la période couverte en 2005 [CUTULI2005]) ont été sélectionnées. Le tableau 1 présente l'ensemble de ces études classées en fonction des interventions évaluées.

Les caractéristiques des études sont détaillées dans le tableau 25 de l'annexe 1. Malgré le biais de sélection qu'elles présentent, des études rétrospectives ont été incluses car elles apportent des informations concernant la surimpression.

Aucune référence répondant aux critères de sélection n'a été incluse concernant la place du ganglion sentinelle. Sa place dans la prise en charge du CCIS sera plus particulièrement discutée dans le paragraphe Discussion.

TABLEAU 1. RÉPARTITION DES RÉFÉRENCES INCLUSES PAR STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

PRISE EN CHARGE	TYPE D'ÉTUDE	EFFECTIF	RÉFÉRENCES INCLUSES
CHIRURGIE CONSERVATRICE			
CC <i>versus</i> MTS	Synthèse méthodique	1	[SHELLEY2006] incluant 3 essais [FISHER1991] [YIN1997] [BOYAGES1999]
Non comparative	Série rétrospective	1	[ROMERO2004]
Non comparative	Série prospective	1	[WONG2006]
TRAITEMENT CONSERVATEUR (CHIRURGIE CONSERVATRICE + RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE)			
TC <i>versus</i> MTS	Série rétrospective comparative	2	[VARGAS2005] (monocentrique), [MEIJNEN2008]
TC <i>versus</i> MTS <i>versus</i> CC	Série rétrospective comparative multicentrique	2	[CUTULI2004] (multicentrique, N = 9), [SCHOUTENVANDERV2007]
TC <i>versus</i> CC	Synthèse méthodique	1	[SHELLEY2006] incluant 3 essais randomisés publiés à plusieurs reprises [JULIEN2000] [BIJKER2001] [FISHER1993] [FISHER1998] [FISHER2001] [FISHER1995] [FISHER1999] [HOUGHTON2003]
	Méta-analyse sur données publiées	1	[VIANI2007] incluant 4 essais randomisés [FISHER1993] (NSABP B-17) [JULIEN2000] (EORTC 10853) [HOUGHTON2003] (UKCCCR) [EMDIN2006] (SWE DCIS) (soit 3665 patientes)
	Essais randomisés	2	[BIJKER2006] (actualisation de l'essai [JULIEN2000] [HOLMBERG2008] (actualisation de l'essai suédois SWE DCIS [EMDIN2006])
	Séries rétrospectives comparatives	9	[CHUWA2008] (monocentrique), [LEE2006], [MEIJNEN2008] (monocentrique), [OMLIN2006] (multicentrique, N = 18), [SCHOUTENVANDERV2006], [SMITH2006] (multicentrique), [WARREN2005]
Non comparative	Séries rétrospectives	4	[BENDAVID2007], [ROMERO2004], [SOLIN2005] (multicentrique), [VAPIWALA2006]
CHIRURGIE NON CONSERVATRICE (MASTECTOMIE)			
Non comparative	Séries rétrospectives	3	[LEE2006] et [ROMERO2004]
HORMONOTHÉRAPIE			
Tamoxifène <i>versus</i> pas d'hormonothérapie	Synthèse méthodique	1	[SHELLEY2006] incluant 2 essais [HOUGHTON2003] [FISHER1999]
QUALITÉ DE VIE			
	Études longitudinales	2	[NEKHLUDOV2006] et [PARTRIDGE2008]

CC : chirurgie conservatrice ; TC : traitement conservateur (chirurgie conservatrice + radiothérapie adjuvante) ; MTS : mastectomie.

1.2. Facteurs pronostiques de la récurrence

Dix-huit études publiées depuis 2003 sur les facteurs pronostiques de la récurrence ont été sélectionnées [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [CORNFELD2004] [CUTULI2004] [DUNNE2009] [FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009] [HOLMBERG2008] [KERLIKOWSKE2003] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [RINGBERG2007] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005].

Le tableau 2 présente les études classées en fonction du facteur pronostique évalué. Les caractéristiques des études sont dans le tableau 25 de l'annexe 1. Les résultats de chaque étude sont détaillés dans les tableaux 1 à 12 de l'annexe 1.

À noter que les résultats concernant la valeur pronostique de l'ajout d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice sont à mettre en parallèle avec ceux décrits dans le chapitre portant sur la place de la radiothérapie adjuvante.

TABLEAU 2. RÉPARTITION DES RÉFÉRENCES INCLUSES EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES ÉVALUÉS

FACTEURS PRONOSTIQUES	EFFECTIF	ÉTUDES INCLUSES
FACTEURS CLINIQUES		
Âge de la patiente	11	[BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CUTULI2004] [GUERRIERIGONZAG2009] [KERLIKOWSKE2003] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]
Antécédents familiaux de cancer du sein	2	[GUERRIERIGONZAG2009] [BENDAVID2007]
FACTEUR ANATOMOPATHOLOGIQUE		
Statut des berges de résection	15	[BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [CUTULI2004] [GUERRIERIGONZAG2009] [KERLIKOWSKE2003] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [RINGBERG2007] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005] et [DUNNE2009] (méta-analyse portant sur 4660 patientes issues de 22 essais [BORNSTEIN1991] [BOYAGES1999] [CATALIOTTI1992] [CUTULI1992] [CUTULI2001] [CUTULI2002] [DEROOS2005] [FISHER1995] [FOWBLE1997] [HIRAMATSU1995] [KESTIN2000] [KUSKE1993] [MCCORMICK1991] [MIRZA2000] [SAHOO2005] [SOLIN1990] [SOLIN1996] [SOLIN2001] [SOLIN2005] [VICINI2000] [VICINI2001] [WENG2000] [BIJKER2006])
Taille tumorale	9	[BIJKER2006] [CORNFELD2004] [FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009] [KERLIKOWSKE2003] [MACDONALD2005] [SAHOO2005] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]
Grade nucléaire	6	[KERLIKOWSKE2003] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [RINGBERG2007] [SAHOO2005]
Présence de nécrose	6	[FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009] [MACDONALD2005] [RINGBERG2007] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SOLIN2005]
Type histologique	3	[BIJKER2006] [FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009]
Multifocalité	2	[GUERRIERIGONZAG2009] [RAKOVITCH2007]
Classification	1	[SILVERSTEIN2003]
Présence de microcalcifications	1	[GUERRIERIGONZAG2009]
Architecture	1	[BIJKER2006]
Localisation de la tumeur primaire		[SOLIN2005]
AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES ÉVALUÉS		
Facteurs biologiques	2	[CORNFELD2004] [GUERRIERIGONZAG2009]
Prise en charge initiale	6	[BIJKER2006] [CHUWA2008] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [SCHOUTENVANDERV2007] [SOLIN2005]
Méthode de détection	4	[BIJKER2006] [KERLIKOWSKE2003] [MEIJNEN2008] [SCHOUTENVANDERV2007]
Lieu de prise en charge	1	[SOLIN2005]

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DES TRAITEMENTS

La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des critères de jugement étudiés, des traitements, des bras comparés et du faible nombre d'études disponibles pour un critère de jugement donné. Une analyse globale n'a pas toujours été possible et certaines études ont dû être considérées individuellement, comme cela a d'ailleurs été fait dans la synthèse méthodique de Shelley *et al.* [SHELLEY2006].

Les résultats présentés ci-dessous concernent la récurrence locale (cf. tableaux 14 à 16, annexe 1), la récurrence à distance (cf. tableau 17, annexe 1), les cancers contralatéraux (cf. tableau 18 annexe 1), la survie (cf. tableaux 19 et 20, annexe 1), les complications, les toxicités et les résultats esthétiques (cf. tableau 22, annexe 1) ainsi que la qualité de vie. Les résultats obtenus sur d'autres critères (second cancer, etc.), plus rares, sont rapportés uniquement dans le tableau 21 de l'annexe 1.

2.1 Récurrence locale *in situ* ou invasive

Les résultats des études évaluant le taux de récurrence locale en fonction de la prise en charge thérapeutique (chirurgie conservatrice avec ou sans radiothérapie, mastectomie) sont présentés dans les tableaux 14 à 16 de l'annexe 1.

Les taux de récurrence locale *in situ* sont significativement différents ($p \leq 0,05$) entre les traitements pour les études analysées [BIJKER2006] [CUTULI2004] [MEIJNEN2008] [VIANI2007]. Globalement, ce taux est significativement plus élevé :

- dans le bras chirurgie conservatrice seule par rapport aux bras traitement conservateur associant une chirurgie à une radiothérapie [BIJKER2006] [CUTULI2004] [MEIJNEN2008] [VIANI2007] ou mastectomie [CUTULI2004] ;
- dans le bras traitement conservateur associant une chirurgie à une radiothérapie par rapport au bras mastectomie [CUTULI2004] [MEIJNEN2008].

Les taux de récurrence locale invasive sont significativement différents entre les traitements ($p \leq 0,05$) dans 4 études [CUTULI2004] [BIJKER2006] [VIANI2007] [MEIJNEN2008] (comparaison traitement conservateur (TC) *versus* mastectomie (MTS)). Globalement, ce taux est significativement plus élevé :

- dans le bras chirurgie conservatrice seule par rapport aux bras traitement conservateur associant une chirurgie à une radiothérapie [CUTULI2004] [BIJKER2006] [VIANI2007] ou mastectomie [CUTULI2004] ;
- dans le bras traitement conservateur associant une chirurgie à une radiothérapie par rapport au bras mastectomie [CUTULI2004] [MEIJNEN2008].

Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$) entre les bras chirurgie conservatrice seule et traitement conservateur dans les études de Meijnen *et al.* et Lee *et al.* après un suivi médian de 6,7 ans et 72 mois respectivement [MEIJNEN2008] [LEE2006].

Pour Omlin *et al.*, qui ont évalué la place de la surimpression, la survie sans récurrence locale à 10 ans est significativement différente ($p < 0,0001$) entre les bras radiothérapie suivie d'une surimpression, radiothérapie sans surimpression et pas de radiothérapie. Le risque de récurrence locale est significativement plus élevé en absence de radiothérapie qu'en cas de radiothérapie seule (HR = 0,33 [0,16 ; 0,71], $p = 0,004$) ou de radiothérapie suivie d'une surimpression (HR = 0,15 [0,06 ; 0,36], $p < 0,0001$). Ce risque est également significativement plus élevé ($p = 0,024$) en cas de radiothérapie seule qu'en cas de radiothérapie suivie d'une surimpression (HR = 0,45 [0,23 ; 0,90] [OMLIN2006].

La synthèse méthodique de Shelley *et al.* publiée en 2006 [SHELLEY2006], qui évalue la place de l'hormonothérapie, rapporte les résultats de 2 essais randomisés publiés en 1999 [FISHER1999] et 2003 [HOUGHTON2003]. Ces essais ont étudié les taux de récurrence ipsilatérale et de cancer controlatéral chez des patientes ayant eu une hormonothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice. D'après les résultats de l'étude de Fisher *et al.* portant sur 1 804 patientes, l'incidence cumulée de la récurrence invasive (ipsilatérale et cancer controlatéral), à 5 ans est significativement différente entre les bras avec ou sans tamoxifène (7,2 % *versus* 4,1 %, $p = 0,004$) [FISHER1999]. D'après les résultats de l'étude de Houghton *et al.* portant sur 1 576 patientes, le pourcentage de récurrence invasive ipsilatérale (critère de jugement principal) n'est pas significativement différent entre les bras avec ou sans tamoxifène (6 % *versus* 4 %, $p = 0,23$). Le pourcentage de cancer controlatéral n'est pas significativement différent entre les bras avec ou sans tamoxifène (1 % *versus* 2 %, $p = 0,30$).

2.2. Cancer controlatéral

Seule la méta-analyse de Viani *et al.* a mis en évidence un taux de cancer controlatéral (*in situ* et/ou invasif) significativement plus élevé ($p = 0,03$) après traitement conservateur (3,85 %) qu'après chirurgie conservatrice seule (2,5 %) [VIANI2007] (cf. tableau 18, annexe 1). Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$) dans les études de Bijker *et al.* (TC *versus* chirurgie conservatrice (CC)) [BIJKER2006] et Meijnen *et al.* (TC *versus* CC ou TC *versus* MTS) [MEIJNEN2008].

Concernant l'efficacité de l'hormonothérapie sur le développement de cancer controlatéral, se reporter au paragraphe 2.1 Récurrence locale *in situ* ou invasive.

2.3. Récurrence à distance

Les résultats des études évaluant le taux de récurrence à distance sont présentés dans le tableau 17 de l'annexe 1.

Seule l'étude de Meijnen *et al.* [MEIJNEN2008] montre après un suivi médian de 6,7 ans, que le taux de récurrence métastatique a tendance à être moins élevé dans le bras mastectomie que dans le bras traitement conservateur (8-years distant metastasis-free rate : 99,1 % *versus* 96 %, $p = 0,048$). Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$) pour 4 autres références [BIJKER2006] (TC *versus* CC) [CUTULI2004] (TC *versus* CC *versus* MTS) [HOLMBERG2008] (TC *versus* CC) [VIANI2007] (TC *versus* CC).

2.4. Survie

Seule la série rétrospective de Warren *et al.* a montré un taux de décès significativement ($p = 0,02$) plus élevé dans le bras chirurgie seule (2,7 %) que dans le bras traitement conservateur (0,8 %) après un suivi de 91 mois [WARREN2005] (cf. tableaux 19 et 20, annexe 1). Pour les 5 autres études qui ont évalué ce critère de jugement, la survie ou la mortalité globale n'est pas significativement différente ($p > 0,05$) entre les traitements : traitement conservateur *versus* chirurgie conservatrice [BIJKER2006], traitement conservateur *versus* chirurgie conservatrice ou traitement conservateur *versus* mastectomie [MEIJNEN2008], traitement conservateur + surimpression *versus* traitement conservateur *versus* chirurgie conservatrice [OMLIN2006], traitement conservateur *versus* mastectomie [VARGAS2005], traitement conservateur *versus* chirurgie conservatrice [VIANI2007].

La survie ou la mortalité spécifique ne sont pas significativement différentes entre les traitements ($p > 0,05$) pour les études analysées [LEE2006] (TC *versus* CC) [MEIJNEN2008] (TC *versus* CC ou TC *versus* MTS) [OMLIN2006] (TC + surimpression *versus* TC *versus* CC) [VARGAS2005] (TC *versus* MTS) (cf. tableaux 19 et 20, annexe 1).

2.5. Complications, effets secondaires, résultats esthétiques

Les résultats esthétiques, les toxicités et les complications liés à la radiothérapie adjuvante sont jugés satisfaisants d'après la seule étude de Ben-David *et al.* qui s'intéresse à cette question [BENDAVID2007]. Les résultats esthétiques ont été jugés excellents ou bons pour 94 % des patientes. Les complications ont été rares, de l'ordre de 1 % et aucune toxicité au-dessus du grade 2 n'a été rapportée (cf. tableau 22, annexe 1).

2.6. Qualité de vie

Deux des études sélectionnées se sont intéressées à la qualité de vie [NEKHLYUDOV2006] [PARTRIDGE2008]. L'étude de Partridge *et al.* publiée en 2008 a montré que les femmes surestiment leur risque de rechute métastatique et de décès ($p < 0,001$), ce qui a une répercussion sur leur anxiété [PARTRIDGE2008]. L'intérêt de cet article réside dans la mise en place d'un soutien psychologique, même si la lésion est de bon pronostic. L'étude de Nekhlyudov *et al.* a montré une diminution de la qualité de vie chez toutes les femmes interrogées, plus importante chez la femme atteinte d'un CCIS par rapport aux femmes sans CCIS [NEKHLYUDOV2006]

2.7. Commentaires cliniques et méthodologiques

Aucun essai randomisé n'a évalué la place du traitement conservateur (chirurgie conservatrice seule ou chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie) par rapport à la mastectomie. Les études sélectionnées présentent une grande hétérogénéité des critères de jugement étudiés, des types de récurrence, des traitements évalués ou encore des bras comparés. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

Les deux essais randomisés publiés en 2006 et 2008 (Bijker *et al.* [BIJKER2006] et Holmberg *et al.* [HOLMBERG2008]) sont de bonne qualité méthodologique bien que le double aveugle ne soit pas applicable. La méthode de randomisation est décrite et imprévisible (centralisée). Les perdus de vue, les arrêts du traitement, les déviations au protocole et les traitements concomitants sont documentés. Les groupes étaient initialement comparables. L'essai de Bijker *et al.* correspond à l'actualisation des résultats publiés en 2000 par Julien *et al.* [JULIEN2000]. L'essai de Holmberg *et al.* correspond à l'actualisation des résultats publiés en 2006 par Emdin *et al.* [EMDIN2006]. Dans les deux cas, il n'est pas renseigné si ces analyses intermédiaires étaient prévues dans le protocole initial et donc si l'inflation du risque alpha de première espèce a été contrôlée. Il n'est donc pas possible de rejeter le fait que le risque de conclure à tort à une meilleure efficacité du traitement conservateur est accru.

La synthèse méthodique publiée par Shelley *et al.* en 2006 [SHELLEY2006] est de bonne qualité méthodologique malgré des protocoles et des résultats des essais inclus insuffisamment décrits, un faible nombre d'études incluses, une absence de niveaux de preuve et de résultats globaux chiffrés. La stratégie de la recherche, les résultats de la sélection bibliographique et l'analyse critique des études incluses sont décrites.

La méta-analyse de Viani *et al.* [VIANI2007] est également de bonne qualité méthodologique.

La stratégie de recherche et de sélection bibliographique est décrite et les biais de publication ont été vérifiés. Un test d'hétérogénéité a été réalisé et l'analyse critique des études incluses est décrite. À noter que cette méta-analyse n'inclut pas les résultats actualisés des essais, notamment ceux de l'EORTC [BIJKER2006] qui montrent un taux de cancer controlatéral quasi identique (cf. tableau 18, annexe 1).

Les études rétrospectives [CHUWA2008] [CUTULI2004] [LEE2006] [MEIJNEN2008] [OMLIN2006] [VARGAS2005] [WARREN2005] peuvent présenter un biais de sélection des patientes dû à la variabilité des critères d'inclusion et des modalités thérapeutique, à l'évolution des prises en charge, ou encore à un manque d'informations. À noter cependant que deux d'entre elles sont des séries multicentriques [CUTULI2004] [OMLIN2006] et que cette dernière présente l'intérêt d'évaluer la place de la surimpression dans la prise en charge du CCIS [OMLIN2006].

Certaines études sont cliniquement pertinentes [BIJKER2006] [CUTULI2004] [HOLMBERG2008] [LEE2006] [MEIJNEN2008] [SHELLEY2006] [VIANI2007]. Elles présentent un bénéfice clinique intéressant en pratique, une balance bénéfice risque acceptable et un résultat cohérent avec les connaissances actuelles. L'essai de Bijker *et al.* [BIJKER2006] est l'un des 4 grands essais randomisés démontrant l'intérêt de la radiothérapie adjuvante. Quelques critiques peuvent cependant être faites concernant la représentativité des patientes, car la sélection a été faite en amont pour certains centres [BIJKER2002]. L'étude de Meijnen *et al.* présente un nombre important de mastectomies (58 %), [MEIJNEN2008].

La pertinence clinique de certaines études est en revanche plus critiquable [CHUWA2008] [VARGAS2005] [WARREN2005] [OMLIN2006] bien que cette dernière soit la seule étude incluse évaluant la place de la surimpression dans la prise en charge du CCIS. La représentativité des patientes incluses dans ces études peut notamment être remise en cause. Dans l'étude de Chuwa *et al.*, le pourcentage des patientes incluses présentant une tumeur palpable (64 % ou 51,4 %) est très supérieur à celui observé en France, puisque 80 % des patientes présentent une tumeur non palpable [CHUWA2008]. L'étude d'Omlin *et al.* n'a inclus que des patientes dont l'âge était inférieur à 45 ans [OMLIN2006]. La série de Vargas *et al.* a concerné un pourcentage important de patientes qui ont eu une surimpression [VARGAS2005]. Les groupes comparés dans l'étude de Warren *et al.* ne sont pas initialement comparables sur les critères âge, taille, nécrose et recours à l'hormonothérapie [WARREN2005].

De plus, les traitements ne sont pas suffisamment décrits dans l'étude d'Omlin *et al.* pour pouvoir exclure l'existence d'un biais de sélection (la chirurgie et les données anatomopathologiques ne sont pas décrites) [OMLIN2006] et les traitements proposés dans les études de Vargas *et al.* et Warren *et al.* sont très hétérogènes [VARGAS2005] [WARREN2005]. L'étude de Warren *et al.* montre cependant pour la première fois une différence significative de survie en faveur du traitement adjuvant malgré des caractéristiques histopathologiques plus défavorables [WARREN2005]. L'interprétation des résultats doit néanmoins rester prudente du fait du petit nombre d'événements rapportés (2 % de décès : 17 dans le bras chirurgie seule *versus* 4 dans le bras traitement conservateur). L'étude d'Omlin *et al.* présente un intérêt particulier relatif à la surimpression chez les femmes jeunes, malgré des biais indiscutables liés au caractère rétrospectif de l'étude [OMLIN2006].

2.8. Conclusions des données de la littérature

Les conclusions des données de la littérature doivent être considérées avec précaution du fait de la grande hétérogénéité constatée entre les études en termes de critères de jugement étudiés (types de récurrence entre autres), prises en charges thérapeutiques et bras comparés, mais aussi en raison du faible nombre d'études disponibles pour un critère de jugement donné. Les conclusions faites à partir des données de la littérature incluses sont les suivantes ?

L'ajout d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice est associé à un risque moins élevé de récurrence locale *in situ* (niveau de preuve A) ou invasive (niveau de preuve A). Elle n'a pas d'impact sur la récurrence métastatique (niveau de preuve A), la survie globale (niveau de preuve B1) ou encore la survie spécifique (niveau de preuve B2). Bendavid *et al.* rapportent que les résultats esthétiques, les toxicités et les complications liés à la radiothérapie adjuvante sont jugés satisfaisants [BENDAVID2007]. Par rapport à la mastectomie, le traitement conservateur, associant une chirurgie conservatrice à une radiothérapie, est associé à un risque plus élevé de récurrence locale *in situ* (niveau de preuve B2) ou invasive (niveau de preuve B2). Comme précédemment, le choix du traitement n'influe pas sur la survie globale (niveau de preuve B2) et sur la survie spécifique (niveau de preuve B2).

Il est difficile de conclure quant à la place de la surimpression dans la prise en charge du CCIS, car elle a été étudiée dans la seule étude rétrospective d'Omlin *et al.* [OMLIN2006]. Les auteurs concluent qu'en absence d'essais randomisés, une surimpression peut être considérée en complément de la chirurgie dans le cadre d'un traitement conservateur.

De même, il est difficile de conclure quant à la place de l'hormonothérapie dans la prise en charge du CCIS, car elle a été peu étudiée. La seule synthèse méthodique de Shelley *et al.* [SHELLEY2006] conclut que, bien qu'il existe quelques évidences suggérant que le tamoxifène puisse réduire la récurrence ipsilatérale et l'incidence des cancers contralatéraux, le bénéfice réel est faible et les données sont contradictoires.

3. FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA RÉCURRENCE

3.1. Facteurs cliniques

L'âge de la patiente a été un facteur pronostique étudié dans 11 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 11 études sont présentés dans le tableau 1 de l'annexe 1. Neuf de ces 11 études ont évalué la valeur pronostique de l'âge sur le risque de récurrence locale [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CUTULI2004] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]. L'âge a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) dans 8 des 9 études. D'après les valeurs des *hazard ratio*, la tranche d'âge la plus jeune est associée à un risque de récurrence locale plus élevé qui varie entre 1,89 et 8,66 selon les études [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [SCHOUTENVANDERV2007] [CUTULI2004]. Cinq des 9 études analysées fixent un seuil à 40 ans environ [BIJKER2006] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [SCHOUTENVANDERV2007] [CUTULI2004].

Les antécédents familiaux de cancer du sein ont été des facteurs pronostiques étudiés dans 2 des 18 études sélectionnées [GUERRIERIGONZAG2009] [BENDAVID2007]. Les résultats détaillés des 2 études sont présentés dans le tableau 11 de l'annexe 1. La synthèse des

données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récidives étudiés (récidive locale, *in situ*, invasive...) et du petit nombre d'études. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein a été retrouvée comme un facteur pronostique indépendant de la récidive locale ($p = 0,041$ en analyse multivariée) [BENDAVID2007]. Les antécédents familiaux de premier degré ont également été retrouvés comme facteurs pronostiques indépendants de la récidive ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) tandis que ceux de second degré ne le sont pas ($p > 0,05$ en analyse multivariée) [GUERRIERIGONZAG2009].

3.2. Facteurs anatomopathologiques

Le statut des berges de résection a été un facteur pronostique étudié dans 15 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 15 études sont présentés dans le tableau 2 de l'annexe 1. Onze des 15 études ont évalué la valeur pronostique du statut des marges sur la récidive locale [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [CUTULI2004] [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [SAHOO2005] [SCHOUTENVANDERV2007] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]. Le statut des berges de résection a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récidive locale ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) dans 10 de ces études. D'après les valeurs des hazard ratio, des berges non saines ou non négatives sont associées à un risque de récidive locale plus élevé qui varie entre 1,7 à 9,01 selon les études [SCHOUTENVANDERV2007] [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [MACDONALD2005] [RAKOVITCH2007] [SAHOO2005] [SOLIN2005] [MEIJNEN2008].

Concernant la récidive ipsilatérale, plus particulièrement étudiée dans la méta-analyse de Dunne *et al.* [DUNNE2009], le risque de récidive ipsilatérale après chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie est significativement réduit :

- si la berge est négative par rapport à une berge positive (OR = 0,36 [0,27 ; 0,47], $p < 0,0001$), à une marge étroite (OR = 0,59 [0,42 ; 0,83], $p < 0,001$) ou à une marge incertaine (OR = 0,56 [0,36 ; 0,87], $p < 0,01$) ;
- si la marge est étroite par rapport à une berge positive (OR = 0,43 [0,24 ; 0,77], $p < 0,01$).

D'après les résultats comparant les valeurs seuil, le risque de récidive ipsilatérale est significativement diminué en cas de marge ≥ 5 mm qu'en cas de marge de 1 mm (OR = 2,89 [1,3 ; 8,1], $p < 0,05$) ou s'il n'y a pas de cellules tumorales sur la surface encrée (OR = 2,56 [1,1 ; 7,3], $p < 0,05$). Enfin, le risque de récidive ipsilatérale est supérieur en cas de marge de 2 mm qu'en cas de marge < 2 mm (OR = 0,53 [0,26 ; 0,96], $p < 0,05$). Par contre, le risque de récidive ipsilatérale n'est pas significativement différent entre une marge ≥ 5 mm et une marge de 2 mm (OR = 1,51 [0,51 ; 5,04], $p > 0,05$) [DUNNE2009].

Le grade nucléaire a été un facteur pronostique étudié dans 6 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 6 études sont présentés dans le tableau 4 de l'annexe 1. Quatre des 6 études ont évalué la valeur pronostique du grade nucléaire sur la récidive locale [MACDONALD2005] [MEIJNEN2008] [RAKOVITCH2007] [SAHOO2005]. Le grade nucléaire a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récidive locale ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) dans 3 de ces études. D'après les valeurs des hazard ratio, un grade nucléaire élevé est associé à un risque de récidive locale accru qui varie entre 1,6 et 4,17 selon les études [MACDONALD2005] [RAKOVITCH2007] [MEIJNEN2008].

La **taille tumorale** a été un facteur pronostique étudié dans 9 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 6 études sont présentés dans le tableau 3 de l'annexe 1. Cinq des 9 études ont évalué la valeur pronostique de la taille tumorale sur la récurrence locale [BIJKE2006] [MACDONALD2005] [SAHOO2005] [SILVERSTEIN2003] [SOLIN2005]. La taille tumorale a été retrouvée comme un facteur pronostique de la récurrence locale indépendant ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) pour 2 des 5 études [BIJKE2006] [SILVERSTEIN2003]). Elle n'est en revanche pas associée à la récurrence locale pour les 3 autres études [MACDONALD2005] ($p = 0,05$) [SAHOO2005] ($p = 0,61$) [SOLIN2005] ($p = 0,16$).

La **présence de nécrose ou le type de nécrose (comédo nécrose ou non)** ont été des facteurs pronostiques étudiés dans 6 des 18 références sélectionnées. Les résultats détaillés de ces 6 études sont présentés dans le tableau 6 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiées (récurrence locale, *in situ*, invasive, cancer controlatéral...), des critères de jugement évalués, et de la non-identification de la catégorie de référence permettant l'interprétation des *hazard ratio*. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. Cependant, 2 des 6 études ont évalué la valeur pronostique du type de nécrose sur la récurrence locale [MACDONALD2005] [SCHOUTENVANDERV2007]. Les résultats sont contradictoires. Le type de nécrose a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale pour Schouten van der Velden *et al.* [SCHOUTENVANDERV2007] ($p < 0,01$ en analyse multivariée), avec un risque de récurrence locale plus élevé en présence de comédo nécrose (HR = 9,3 [3,3 ; 25,9]), tandis qu'il ne l'est pas pour Mac Donald *et al.* ($p = 0,72$ en analyse multivariée) [MACDONALD2005].

La **multifocalité** (présence dans le sein de foyers cancéreux situés dans le même quadrant mammaire que la lésion primitive) a été un facteur pronostique étudié dans 2 des 18 références sélectionnées. Les résultats détaillés de ces 2 études sont représentés dans le tableau 8 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiées (récurrence locale, *in situ*, invasive...), des critères de jugement évalués, du petit nombre d'études et de la non-identification de la catégorie de référence permettant l'interprétation des *hazard ratio*. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. La multifocalité/multicentralité (multicentralité : présence de lésions dans des cadrans différents du sein) n'est pas significativement associée à la récurrence pour Guerrieri-Gonzagas *et al.* ($p > 0,05$ en analyse multivariée) [GUERRIERIGONZAG2009]. La présence de multifocalité a été retrouvée comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale pour Rakovitch *et al.* ($p = 0,01$ en analyse multivariée) avec un risque plus élevé en cas de multifocalité (HR = 1,8 [1,2 ; 2,8]) [RAKOVITCH2007].

Le **type histologique** a été un facteur pronostique étudié dans 3 des 18 références sélectionnées. Les résultats détaillés de ces 3 études sont représentés dans le tableau 9 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiées (récurrence locale, *in situ*, invasive, cancer controlatéral...), des critères de jugement évalués et du petit nombre d'études. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale.

L'architecture, la localisation de la tumeur primaire, la présence de microcalcifications ou encore la classification ont été des facteurs pronostiques étudiés chacun dans une seule des 18 études sélectionnées. Pour plus de détails sur les résultats obtenus se reporter dans le tableau 12 de l'annexe 1.

3.3. Facteurs biologiques

La valeur pronostique de la récurrence des facteurs biologiques (récepteurs à œstrogènes, récepteurs à progestérone, p53, HER-2/neu, Ki-67, bcl2, p21) a été étudiée dans 2 des 18 références sélectionnées [CORNFIELD2004] [GUERRIERIGONZAG2009]. Les résultats détaillés de ces études sont présentés dans le tableau 10 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiés (récurrence locale, *in situ*, invasive...) et du petit nombre d'études. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. Quelle que soit l'étude, les facteurs biologiques ne sont pas significativement corrélés à la récurrence ($p > 0,05$ en analyse multivariée) excepté pour l'expression du Ki-67 (non corrélé au grade) ($< 20 \% \text{ versus } \geq 20 \%$) ($p = 0,026$) [GUERRIERIGONZAG2009].

3.4. Autres facteurs pronostiques de la récurrence

La prise en charge thérapeutique initiale a été un facteur pronostique étudié dans 6 des 18 études sélectionnées. Les résultats détaillés des 6 études sont présentés dans le tableau 5 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, ce qui a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. Cependant, 3 de ces 6 études ont évalué la valeur pronostique de l'ajout d'une radiothérapie adjuvante à un traitement conservateur sur la récurrence locale [BIJKER2006] [CHUWA2008] [RAKOVITCH2007]. La radiothérapie adjuvante a été retrouvée comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale ($p \leq 0,05$ en analyse multivariée) dans 2 des études [BIJKER2006] [RAKOVITCH2007] tandis qu'elle ne l'est pas pour Chuwa *et al.* [CHUWA2008] ($p = 0,88$). D'après les valeurs des *hazard ratio* obtenus en cas de significativité, l'absence de radiothérapie adjuvante est associée à un risque de récurrence locale plus élevé.

Le mode de détection a été un facteur pronostique étudié dans 4 des 18 études incluses. Les résultats détaillés des 4 études sont présentés dans le tableau 7 de l'annexe 1. La synthèse des données de la littérature est complexe compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées, des types de récurrences étudiés (récurrence locale, invasive...) et du petit nombre d'études. Cette hétérogénéité a conduit à considérer les études individuellement plutôt que dans le cadre d'une analyse globale. Cependant, 2 des 4 études ont évalué la valeur pronostique d'une détection radiologique *versus* détection symptomatique sur la récurrence locale [BIJKER2006] [SCHOUTENVANDERV2007]. Le mode de détection a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale ($p < 0,05$ en analyse multivariée) avec un risque de récurrence locale plus élevé en cas de détection symptomatique qui est de 1,5 à 2,1 selon l'étude.

3.5. Commentaires cliniques et méthodologiques

Treize des 18 études incluses sont cliniquement pertinentes [BIJKER2006] [CORNFIELD2004] [CUTULI2004] [DUNNE2009] [FISHER2007] [GUERRIERIGONZAG2009] [HOLMBERG2008] [KERLIKOWSK2003] [MACDONALD2005] [RAKOVITCH2007] [RINGBERG2007] [SAHOO2005] [SOLIN2005]. Les populations couvertes dans ces études sont représentatives de celles vues en pratique, les facteurs pronostiques mis en évidence sont significatifs de la récurrence (grade nucléaire, statut des berges, taille tumorale, présence de nécrose) et les covariables pouvant influencer leur effet ont été prises en compte. Pour ces 13 études, les critères de jugement ont été correctement mesurés et l'analyse statistique proposée est adaptée. À noter que pour Rakovitch *et al.* [RAKOVITCH2007], la multifocalité a été définie de façon précise et reproductible conformément à la définition de Sikand *et al.* : présence histologique de plus d'une zone de CCIS avec un espace sain d'au moins 5 mm dans le même quadrant du sein [SIKAND2005].

Les 5 autres études [BENDAVID2007] [CHUWA2008] [MEIJNEN2008] [SILVERSTEIN2003] [SCHOUTENVANDERV2007] présentent des limites méthodologiques qu'il est important de souligner. L'étude de Ben-David *et al.* présente un effectif faible par rapport aux autres séries considérées (198 patientes) et le seuil utilisé pour les marges d'exérèse n'est pas suffisamment précis laissant la liberté de rattacher la valeur 3 mm à l'un ou l'autre des groupes comparés (≤ 3 mm *versus* ≥ 3 mm) [BENDAVID2007]. L'étude de Chuwa *et al.* [CHUWA2008] a inclus des patientes dont la représentativité peut être remise en cause, avec seulement 12 cas de récurrences locales observées et 64 % de tumeurs papables (patientes incluses à Singapour) alors que ce taux est d'environ 80 % en France. L'étude de Silverstein *et al.* présente un biais d'inclusion dû à la non-randomisation de la radiothérapie [SILVERSTEIN2003]. Et enfin, les études de Schouten van der velden *et al.* et Meijnen *et al.* ont été réalisées sur des séries qui présentaient un taux élevé de patientes avec mastectomie (51 % et 58 % respectivement) dont certaines étaient des mastectomies de rattrapage après chirurgie conservatrice [SCHOUTENVANDERV2007] [MEIJNEN2008]. Les résultats non cohérents obtenus dans ces études pour l'âge et le statut des berges peuvent sans doute s'expliquer par le fort taux de mastectomie pratiquée dans ces séries. Enfin, dans l'étude de Guerrieri-Gonzaga *et al.*, l'expression du Ki-67 n'a pas été étudiée en corrélation avec le grade [GUERRIERIGONZAG2009].

3.6. Conclusions des données de la littérature

L'âge jeune, des berges d'exérèse positives ou « limites », un grade nucléaire élevé sont des facteurs de risque accrus de récurrence locale après un traitement conservateur (chirurgie conservatrice suivie au non d'une radiothérapie). Il est difficile de conclure quand aux seuils compte tenu de l'hétérogénéité des catégories comparées dans les différentes études. Pour l'âge, un seuil de 40 ans peut néanmoins être retenu, car souvent utilisé. Pour le statut des berges, Dunne *et al.* concluent qu'une marge minimale de tissu sain de 2 mm semble être aussi pertinente qu'une valeur plus élevée en cas de traitement conservateur combinant une chirurgie à une radiothérapie [DUNNE2009].

La valeur pronostique de la taille tumorale n'est pas clairement mise en évidence étant donné l'hétérogénéité des résultats obtenus.

Les facteurs biologiques ne semblent pas significativement associés à la récurrence. Il est difficile de conclure concernant les autres facteurs pronostiques évalués étant donné le petit nombre de références publiées et les hétérogénéités mises en évidence.

Il est difficile de conclure quant à la valeur pronostique de la nécrose à partir des études analysées (petit nombre, résultats contradictoires).

4. DISCUSSION

Lorsque le diagnostic de CCIS est posé, la première étape de la prise en charge thérapeutique doit tenir compte :

1. de la possibilité d'effectuer un traitement conservateur. Si une exérèse large avec obtention de berges saines est possible et que les résultats esthétiques sont acceptables, la chirurgie conservatrice doit être proposée. Dans le cas contraire, un traitement non conservateur doit être envisagé. La mastectomie reste alors l'attitude standard sous réserve de l'accord de la patiente. La radiothérapie doit être une option à envisager uniquement après avoir informé la patiente du risque accru de récurrence dans ce cas ;
2. du choix de la patiente informée du risque de récurrence variable en fonction de la prise en charge (décision médicale partagée).

Si le choix d'un traitement conservateur a été fait, la deuxième étape thérapeutique doit tenir compte du statut des berges d'exérèse glandulaires latérales et non pas de la distance par rapport au plan anatomique (aponévrose et peau) (cf. Limites d'exérèse). Le seuil a été fixé à 2 mm d'après les résultats récents de la littérature et notamment ceux obtenus à partir de la méta-analyse de Dunne *et al.* [DUNNE2009]. Ainsi :

- en cas de marge de tissu sain ≥ 2 mm, une radiothérapie de l'ensemble du sein (dose minimale de 50 Gy en 25 fractions), associée ou non à une surimpression, est indiquée ;
- en cas de marge de tissu sain < 2 mm, une reprise chirurgicale (ré-excision avec obtention de marges supérieures à 2 mm et irradiation de la totalité du sein $\pm$ surimpression ou mastectomie) sont indiquées.

Les nouvelles données de la littérature confirment la place de la radiothérapie adjuvante déjà mise en évidence à partir de 3 essais randomisés [FISHER1993] (NSABP B-17) [JULIEN2000] (EORTC 10853) [HOUGHTON2003] (UKCCCR) (cf. annexe 2).

La possibilité de ne pas pratiquer une irradiation en postopératoire a été soulevée pour les lésions inférieures à 5 mm. Cette option n'a pas été retenue étant donné les résultats des 4 essais randomisés reconnus dans le domaine qui ont démontré le bénéfice de la radiothérapie adjuvante à partir de population incluant toute taille lésionnelle⁷. Aucune analyse en sous-groupe n'a permis d'identifier une population de patientes pour lesquelles la radiothérapie adjuvante n'avait pas de bénéfice. De même, Holmberg *et al.* n'ont pu identifier un groupe pronostique de patientes pour lesquelles une radiothérapie adjuvante ne serait pas nécessaire après une chirurgie conservatrice, malgré des résultats encourageants [HOLMBERG2008]. L'effet de la radiothérapie sur la récurrence ipsilatérale aurait tendance à être associé à l'âge ($p = 0,07$ en analyse multivariée). En absence de radiothérapie adjuvante, l'incidence cumulée de la récurrence ipsilatérale est similaire entre les catégories d'âge

⁷ Essai NSABP B-17 [FISHER1993] [FISHER1998] [FISHER2001], essai EORTC 10853 [JULIEN2000] [BIJKER2006], essai UKCCCR [HOUGHTON2003] et essai SWE DCIS [EMDIN2006] [HOLMBERG2008].

(< 50 ans *versus* 50-57 ans *versus* 58-64 ans *versus* ≥ 65 ans). Dans le bras avec radiothérapie, elle augmente de 6 % chez les femmes plus âgées et de 20 % chez les femmes jeunes. La réduction de risque absolu observé à 8 ans est 18 % chez les femmes âgées. Elle est plus modeste chez les femmes jeunes (6 %). Cette observation se retrouve à 10 ans.

L'indication d'une surimpression en cas de traitement conservateur est discutée. Aucun essai randomisé n'a évalué son apport dans le cadre d'une prise en charge conservatrice. Les études rétrospectives l'ont utilisée dans des situations très variables (marge limite, femme jeune...) ou de façon systématique pour certains auteurs. Les auteurs d'une série rétrospective monocentrique récemment publiée concluent que chez des patientes sélectionnées avec des marges limites (inférieures à 2 mm ou très focalement envahies), la ré-excision peut être évitée si une dose d'irradiation totale suffisante est délivrée (au moins égale à 66 Gy au niveau du lit tumoral) [MONTEAU2009]. L'objectif principal de cette analyse était d'évaluer la place de la ré-excision dans le cadre d'une prise en charge conservatrice. Les bras comparés ne diffèrent pas uniquement par rapport à la surimpression (chirurgie conservatrice + ré-excision (N = 61) + mastectomie (N = 6) *versus* chirurgie conservatrice + ré-excision (N = 61) + radiothérapie (N = 55) + surimpression (58,2 % des cas) *versus* chirurgie conservatrice + radiothérapie adjuvante (N = 147) + surimpression (91,8 % des cas)). De plus, ces résultats ne sont applicables que pour des patientes âgées de plus de 40 ans. Ils nécessitent une confirmation par d'autres études.

Le groupe de travail a opté pour une attitude consensuelle en proposant les trois options suivantes :

- pas de surimpression ;
- surimpression du lit tumoral en élargissant les facteurs de risques à ceux décrits dans le chapitre « Facteurs pronostiques de la récurrence » ;
- inclusion dans un essai clinique.

Le positionnement des experts par rapport aux indications du ganglion sentinelle (GAS) a été très discuté eu égard au contexte actuel de l'essai CINNAMOME en cours (cf. Registre des essais cliniques, publié sur le site de l'INCa www.e-cancer.fr), au manque de données de la littérature, à la volonté de limiter son utilisation trop répandue (21,3 % des patientes ont un GAS [CUTULI2009] et aux conclusions des travaux de l'*European institut of oncology* qui décrivent l'expérience à 10 ans à partir de 854 patientes atteintes d'un CCIS, selon lesquelles la technique du ganglion sentinelle ne devrait pas être considérée comme un standard dans la prise en charge du CCIS, étant donné la faible prévalence d'un envahissement ganglionnaire [INTRA2008]. À l'issue de la relecture nationale, les indications systématiques ou optionnelles du ganglion sentinelle ont été précisées ainsi que des non-indications. Les experts ont précisé que le curage ganglionnaire n'avait pas d'indication dans la prise en charge du CCIS.

Parce qu'aucune nouvelle donnée de la littérature n'a été publiée depuis 2001 [FISHER2001], l'hormonothérapie n'est pas indiquée en dehors d'essais prospectifs randomisés. Aucune option n'a été formulée pour les patientes hormonosensibles malgré les données récentes de l'*American society of clinical oncology* qui recommandent une hormonothérapie chez la femme présentant un risque accru de cancer du sein [VISVANATHAN2009], ou encore les résultats de l'essai du *National surgical adjuvant breast and bowel project* B-24 (NSABP B-24) [FISHER1999] [FISHER2001] qui ont montré que l'ajout du tamoxifène réduit le risque de récurrence ipsilatérale (invasive ou non) (7,7 % (tamoxifène) *versus* 11,1 % (placebo), $p = 0,0003$) et le développement de cancers contralatéraux (invasifs ou non) (2,3 % (tamoxifène) *versus* 4,9 % (placebo), $p = 0,01$). À noter qu'un plus grand nombre de cancers de l'endomètre a été observé dans le bras avec tamoxifène (1,2 % *versus* 0,6 %, différence statistiquement non

significative). Cependant, comme le souligne Abram Recht dans son analyse publiée dans *Ductal carcinoma in situ of the breast* [SILVERSTEIN2002], l'impact du tamoxifène est plus élevé en cas de marges positives ou indéterminées. Or, ces situations représentent respectivement 16 % et 10 % des patientes incluses dans l'essai NSABP B-24. De plus, aucune analyse combinant le statut des marges et l'âge n'a été faite. En conséquence et parce qu'aucune nouvelle donnée n'a été publiée depuis 2001, la recommandation initiale a été maintenue. L'hormonothérapie ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement local insuffisant.

Afin de préciser la place du ganglion sentinelle, de la surimpression et de l'hormonothérapie dans la prise en charge du CCIS, des essais sont en cours, notamment :

- IBIS II (DCIS) : essai international de phase 3 randomisé comparant deux hormonothérapies, par tamoxifène ou par anastrozole, chez des femmes ménopausées entre 40 et 70 ans, opérées d'un carcinome canalaire *in situ* du sein (au 15 juin 2009, la clôture est prévue le : 11/05/2012) ;
- NSABP B-35 : essai américain de phase 3 randomisé comparant l'anastrozole au tamoxifène chez la femme ménopausée atteinte d'un CCIS après traitement associant une chirurgie mammaire conservatrice suivie d'une radiothérapie ;
- BONBIS : essai français de phase 3 randomisé évaluant l'efficacité d'un complément de radiothérapie, après traitement conservateur, chez des patientes ayant un cancer du sein (au 15 juin 2009, la clôture est prévue le : 19/05/2011) ;
- CINNAMOME : essai français évaluant l'apport du ganglion axillaire sentinelle (GAS) associé à une mastectomie, chez des patientes ayant un cancer du sein *in situ* (au 15 juin 2009, la clôture est prévue le : 31/12/2010).

L'impact de leurs résultats sur la prise en charge devra être évalué au moment de leur publication.

Le consensus d'experts s'est également positionné sur les modalités techniques suivantes.

- ✓ En cas de chirurgie conservatrice et bilan postopératoire :
 - l'exérèse doit être monobloc et vise à enlever la totalité des lésions (berges saines) en entraînant un minimum de préjudice esthétique pour le sein conservé ;
 - la chirurgie carcinologique conservatrice doit réséquer la glande sur toute son épaisseur (au contact de la peau en antérieur et du muscle en postérieur). L'exérèse des lésions infracliniques doit être guidée par un repérage par imagerie ;
 - la pièce d'exérèse doit être transmise orientée et non ouverte au pathologiste ;
 - une radiographie de la pièce opératoire en cas de microcalcifications doit être réalisée pour être comparée avec la mammographie préopératoire (repérage). Elle doit être faite sur une pièce opératoire orientée par le chirurgien selon une procédure préétablie avec le pathologiste. Elle doit comprendre au moins une incidence frontale. Elle doit être réalisée avec une technique d'agrandissement géométrique (mammographie) ;
 - un compte rendu de radiographie de la pièce opératoire doit être effectué ;
 - une mammographie postopératoire doit être réalisée en cas de doute sur l'exhaustivité de l'exérèse ;
 - les recoupes éventuelles doivent également être orientées par rapport à la pièce d'exérèse ;
 - une radiographie des recoupes doit être réalisée en cas d'échec d'exérèse ou d'exérèse incomplète des calcifications.
- ✓ La ré-excision doit enlever la totalité des lésions résiduelles en préservant l'esthétique du sein conservé.

- ✓ En cas de mastectomie totale simple :
 - Elle doit réaliser une exérèse glandulaire la plus complète possible en emportant la plaque aréolo-mamelonnaire.
 - Une mastectomie avec conservation de l'étui cutané, en cas de reconstruction mammaire immédiate, peut être envisagée. De même, une mastectomie sous-cutanée avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire peut être envisagée seulement dans le cadre d'essais.

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : SURVEILLANCE

RECOMMANDATIONS

SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR

- ✓ La surveillance après traitement conservateur repose sur un examen clinique, une mammographie et une échographie bilatérales annuelles.
- ✓ La réalisation de la première mammographie de contrôle est recommandée à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante.
- ✓ Pour les femmes jeunes (< 40 ans) une surveillance clinique biannuelle les 5 premières années est recommandée.
- ✓ Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein⁸, une IRM mammaire bilatérale annuelle est recommandée.
- ✓ Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.

SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT NON CONSERVATEUR

- ✓ La surveillance après traitement non conservateur repose sur un examen clinique annuel, une mammographie et une échographie controlatérales annuelles.
- ✓ Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein⁹, une IRM mammaire controlatérale annuelle est recommandée.

DANS TOUS LES CAS

- ✓ Aucun examen de recherche des métastases n'a de place dans la surveillance des CCIS traités.
- ✓ Il n'y a aucune indication du dosage des marqueurs tumoraux sériques.

⁸ Haut risque génétique de cancer du sein (consultation oncogénétique) : tests génétiques négatifs mais histoire familiale conférant un risque absolu cumulé supérieur à 30 %.

⁹ Idem que note précédente.

ARGUMENTAIRE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : SURVEILLANCE

Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % selon le traitement pour les études les plus récentes incluant un grand nombre de patientes [BIJKER2006] (1 010 patientes) [LEE2006] (1 236 patientes), [VIANI2007] (3 665 patientes). Ainsi, une surveillance post-thérapeutique doit être mise en place. Une analyse des données de la littérature éclairée par un avis d'experts a permis de définir des recommandations de surveillance d'un CCIS suite à un traitement conservateur ou suite à une mastectomie.

1. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

Aucune des nouvelles études identifiées n'a comparé différents protocoles de surveillance du patient après CCIS traité. Les données retenues correspondent donc aux protocoles de surveillance décrits dans les études incluses précédemment [BENDAVID2007] [BIJKER2006] [CHUWA2008] [HOLMBERG2008] [MEIJNEN2008] [VARGAS2005] [WONG2006].

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les protocoles de surveillance rapportés par les différentes études sont présentés dans le tableau 3.

3. CONCLUSION ET DISCUSSION

Les recommandations établies résultent principalement du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs) du fait du manque de données de la littérature.

La récurrence locale doit être suspectée devant l'apparition de nouvelles calcifications ou d'autres anomalies mammographiques nécessitant ainsi des prélèvements percutanés à visée diagnostique.

L'échographie doit être systématique au même titre que l'examen clinique ou la mammographie, bien qu'elle ne soit pas contributive en cas de seins clairs. Il en est de même en cas de surveillance contralatérale suite à un traitement non conservateur.

Étant donné un risque de récurrence plus élevé chez la femme jeune (< 40 ans), notamment pendant les 5 premières années, une surveillance clinique rapprochée est justifiée (biannuelle et non annuelle). Cette surveillance rapprochée ne s'applique pas en cas de surveillance contralatérale suite à un traitement non conservateur.

La place de l'IRM est plus discutée. D'après les données du rapport portant sur l'estimation des besoins de la population, pour les 10 années à venir, en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique [BONAITPELLIE2008], l'IRM mammaire doit être annuelle chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 ou chez la femme à haut risque de cancer du sein (consultation d'oncogénétique : tests génétiques négatifs, mais histoire familiale conférant un risque absolu cumulé supérieur à 30 %). Il en est de même en cas de

surveillance controlatérale suite à un traitement non conservateur étant donné le risque existant au niveau du sein controlatéral.

Si le sein est très dense ou très remanié et que la patiente est jeune, une IRM mammaire peut être envisagée en cas de surveillance par mammographie et échographie difficile par exemple, en cas de suspicion faible de récurrence locale avec une biopsie radioguidée possiblement difficile à réaliser en l'absence de cible précise (ex : modification d'une désorganisation architecturale en mammographie sans anomalie clinique ou échographique). Un seuil peut être fixé à 40 ans, bien qu'en pratique, l'IRM puisse être envisagée si la patiente est plus âgée, mais qu'elle présente les caractéristiques décrites ci-dessus. Les problèmes de contraception (pilule, stérilet) doivent être pris en compte.

Enfin, il serait intéressant de structurer une étude d'évaluation de la qualité de vie des patientes afin de recueillir des informations sur la vie sociale, la vie professionnelle et la sexualité qui permettraient d'améliorer la qualité de la prise en charge de ces patientes.

TABEAU 3. PROTOCOLES DE SURVEILLANCE DÉCRITS DANS LES RÉFÉRENCES INCLUSES

RÉFÉRENCES	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)	PROTOCOLE DE SURVEILLANCE
[BENDAVID2007]	Chirurgie conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose médiane de 50 Gy) ± ré-excision ± curage axillaire ± surimpression (dose médiane de 10 Gy) ± tamoxifène	Après la radiothérapie : tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuellement Mammographie bilatérale annuelle Examen physique Évaluation des résultats esthétiques
[BIJKER2006]	Excision locale complète + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose prescrite 50 Gy) versus excision locale complète Pas de tamoxifène ; pas de surimpression	Tous les 6 mois pendant 10 ans après le traitement puis annuellement Mammographie bilatérale annuelle
[CHUWA2008]	Excision locale large <i>versus</i> excision locale large + radiothérapie (dose prescrite 5000 c Gy) + surimpression (dose prescrite 1000 cGy) ou mastectomie ± curage axillaire ± tamoxifène	Tous les 3-6 mois pendant 3 ans après la fin du traitement, puis tous les 6-12 mois pendant 2 ans puis annuellement Mammographie à 6 mois puis annuelle
[HOLMBERG2008]	Chirurgie conservatrice seule <i>versus</i> chirurgie conservatrice seule + radiothérapie (dose prescrite 50 Gy)	Examen clinique biannuel + mammographie annuelle pendant 5 ans puis annuellement
[MEIJNEN2008]	Excision locale large seule <i>versus</i> excision locale large + radiothérapie de l'ensemble du sein (50 Gy) ± surimpression (16 Gy) ou mastectomie	Tous les 3-6 mois pendant 2 ans après le traitement (traitement conservateur et mastectomie) puis tous les 6 mois (traitement conservateur) ou 12 mois (mastectomie) pendant 3 ans puis annuellement (traitement conservateur seulement). Mammographie annuelle
[VARGAS2005]	Chirurgie mammaire conservatrice seule Chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose moyenne 46 Gy) ± surimpression (dose moyenne totale de 61 Gy) Mastectomie ± radiothérapie ± curage axillaire ± tamoxifène (33/367) Pas de chimiothérapie adjuvante	Tous les 3 mois pendant 2 ans après la fin de la radiothérapie puis tous les 6 mois Mammographie à 6 mois puis annuelle
[WONG2006]	Excision large ± ré-excision	Examen physique au moins tous les 6 mois. Mammographie ipsilatérale tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuelle Mammographie controlatérale annuelle

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE DE LA RÉCIDIVE

RECOMMANDATIONS

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES RÉCIDIVES DE CCIS APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR (CHIRURGIE + RADIOTHÉRAPIE)

Une récurrence doit être suspectée devant l'apparition d'une nouvelle anomalie clinique (notamment une masse, une rétraction du mamelon, un écoulement sanglant) ou radiologique (notamment de nouvelles calcifications ou d'autres anomalies mammographiques). Des prélèvements percutanés à visée diagnostique sont alors réalisés.

RÉCIDIVE NON INVASIVE	RÉCIDIVE INVASIVE
✓ Mastectomie totale simple ✓ Reconstruction mammaire immédiate ou différée systématiquement proposée ✓ Pas de ganglion sentinelle ✓ Pas de curage axillaire immédiat ✓ Si découverte d'un cancer infiltrant sur mastectomie : curage secondaire	✓ Mastectomie totale simple ✓ Curage axillaire homolatéral ✓ Traitement médical adjuvant et/ou radiothérapie à discuter ✓ Reconstruction mammaire immédiate ou différée proposée en fonction des différents traitements associés

En cas de récurrence invasive ou non invasive, si la patiente n'a pas bénéficié de radiothérapie lors du traitement initial, un éventuel traitement conservateur radiochirurgical est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES RÉCIDIVES DE CCIS APRÈS TRAITEMENT NON CONSERVATEUR

RÉCIDIVE NON INVASIVE	RÉCIDIVE INVASIVE
✓ Excision au large avec berges saines ✓ Pas de curage axillaire ✓ Une radiothérapie de paroi peut être discutée	✓ Stratégie thérapeutique à discuter après bilan d'extension locorégional complet

ARGUMENTAIRE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE DE LA RÉCIDIVE

Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % selon le traitement pour les études les plus récentes incluant un grand nombre de patientes [BIJKER2006] (1 010 patientes) [LEE2006] (1 236 patientes), [VIANI2007] (3 665 patientes).

Une analyse des données de la littérature éclairée par un avis d'experts permet de définir des recommandations de prise en charge de la récurrence de CCIS, suite à un traitement conservateur ou suite à une mastectomie.

1. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographiques sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

Trois nouvelles études rétrospectives publiées depuis 2003 (fin de la période couverte en 2005 [CUTULI2005]) ont été sélectionnées [SOLIN2005A] [PINSKY2007] [MILLIS2004]. Les caractéristiques des études sont présentées dans le tableau 25 de l'annexe 1.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

L'hétérogénéité des 3 études sélectionnées n'a pas permis une analyse globale des données. Les résultats de chaque étude sont présentés individuellement.

L'étude de Solin *et al.* a évalué le gain clinique après traitement de rattrapage (chirurgie mammaire conservatrice et radiothérapie adjuvante) chez 90 patientes présentant une récurrence locale ou locorégionale après chirurgie conservatrice, suivie d'une radiothérapie pour un CCIS détecté par mammographie [SOLIN2005A]. Les auteurs ont rapporté une survie globale de 90 % à 5 ans et de 83 % à 10 ans. La survie spécifique est de 95 % à 5 et 10 ans et la survie sans métastases à distance est de 91 % à 5 et 10 ans. Une histologie invasive ou la présence de nodule lymphatique axillaire positif se sont révélées des facteurs pronostiques péjoratifs pour le développement ultérieur de métastases à distance ($p < 0,001$), contrairement à la méthode de détection de la récurrence locale (mammographie seule *versus* autre) ($p = 0,18$). Le délai par rapport à la récurrence locale (≤ 5 ans *versus* > 5 ans), l'âge (≤ 49 ans *versus* > 50 ans), une mastectomie de rattrapage ou l'utilisation d'un traitement systématique ne sont pas associés au développement de métastases à distance ($p \geq 0,10$).

L'étude de Pinsky *et al.* a rapporté le délai de la récurrence invasive et non invasive chez 32 patientes [PINSKY2007]. Le délai moyen observé était de 4,5 ans.

L'étude de Millis a comparé le grade de la récurrence à celui de la tumeur initiale chez 122 patientes [MILLIS2004]. Le grade de la récurrence s'est avéré fortement corrélé à celui de la tumeur primitive ($\kappa = 0,679$) qui est le même dans 84 % des cas [MILLIS2004].

3. COMMENTAIRES CLINIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES

Les études présentent une qualité méthodologique discutable de part leur caractère rétrospectif. Néanmoins, ces études ont été sélectionnées en raison du faible nombre de données disponibles sur la récurrence.

4. CONCLUSION

L'hétérogénéité des études retrouvées ne permet pas de conclure quant à la prise en charge de la récurrence de CCIS traité.

5. DISCUSSION

Les données de la littérature portant sur la prise en charge des récurrences sont peu nombreuses et principalement issues de séries rétrospectives. Les recommandations établies résultent donc principalement du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs).

En cas de récurrence (invasive ou non invasive) de CCIS après traitement conservateur, les indications du ganglion sentinelle ou d'un second traitement conservateur ont été discutées. Après avoir précisé que les recommandations établies concernaient la récurrence survenant après chirurgie conservatrice et radiothérapie, la technique du ganglion sentinelle ou un second traitement conservateur ne sont pas validés dans cette situation (patiente opérée et irradiée). Le ganglion sentinelle n'est d'ailleurs pas indiqué en cas de récurrence non invasive. En revanche, si la patiente n'a pas bénéficié de radiothérapie lors du traitement initial, un éventuel traitement conservateur radiochirurgical est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

En cas de récurrence invasive après traitement non conservateur, la stratégie thérapeutique doit être définie lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire après bilan d'extension locorégional complet. Elle peut comporter une excision au large avec berges saines, un curage axillaire homolatéral, une radiothérapie (paroi et ganglionnaire), une chimiothérapie ou encore une hormonothérapie. La décision de l'ablation d'une éventuelle prothèse ou éventuel sein reconstruit sera faite au cas par cas en fonction du type histologique, du risque de séquelles et du choix de la patiente. Si la récurrence est non invasive (situation très rare), la radiothérapie de paroi est une option.

CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

RECOMMANDATIONS

DIAGNOSTIC

La stratégie diagnostique est identique à celle des CCIS. Le diagnostic de CLIS est fait sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement biopsique.

La prise en charge thérapeutique est orientée par la classification LIN (*Lobular intraepithelial neoplasia*) divisée en trois catégories (LIN 1 à 3) (OMS 2003).

Classification proposée par l'OMS des lésions lobulaires [TAVASSOLI2003]

GRADES	DESCRIPTION
LIN1	Remplacement partiel ou complet, ou déplacement des cellules épithéliales normales des acini à l'intérieur d'un ou plusieurs lobules par la prolifération de cellules généralement uniformes, qui peuvent remplir, mais non distendre, les lumières acineuses atteintes, comparé aux acini adjacents non atteints.
LIN2	Prolifération plus abondante de cellules identiques remplissant et distendant certains ou tous les acini. Les bordures acineuses restent distinctes et séparées avec persistance de stroma entre les différents acini. Quelques lumières acineuses résiduelles peuvent persister.
LIN3	Type 1. Prolifération de cellules identiques, mais parfois des cellules plus atypiques peuvent prédominer. Un paramètre important est le degré massif de distension des acini de telle façon que les acini peuvent apparaître confluent. Le stroma interacineux est rarement visible (<i>macroacinar LIN</i>) CLIS. Type 2. Cellules proliférantes de type « bague à chaton » ou pléiomorphe. Dans ce cas-là, une distension acineuse importante peut ne pas être présente (<i>signet ring cell LIN</i> , <i>pleomorphic LIN</i>). Type 3. Distension acineuse avec nécrose centrale (<i>necrotic LIN</i>).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES LIN1 ET LIN2

LIN1

- ✓ Une surveillance est recommandée.
- ✓ La surveillance est identique à celle décrite pour les CCIS traités par traitement conservateur.
- ✓ En cas de facteurs de risques (antécédents familiaux ou personnels, lésions histologiques à risques) ou de discordance radio-pathologique (prélèvements biopsiques non représentatifs de l'image radiologique) : une biopsie chirurgicale peut être discutée.

LIN2

- ✓ Biopsie chirurgicale puis surveillance.
- ✓ La surveillance est identique à celle décrite pour les CCIS traités par traitement conservateur.

Pour les LIN1 et LIN2, il n'y aucune indication à réaliser

- ✓ Une mastectomie.
- ✓ Une radiothérapie.
- ✓ Une hormonothérapie.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES LIN3

- ✓ Le traitement initial des LIN3 repose sur une exérèse chirurgicale avec examen anatomopathologique de la pièce opératoire.
- ✓ La prise en charge est ensuite définie en fonction des résultats de cet examen.
- ✓ La surveillance est identique à celle décrite pour les CCIS traités par traitement conservateur.

LIN3 TYPE 1 (Non pléiomorphe et absence de nécrose et sans bague à chaton après examen de la pièce opératoire)	LIN3 TYPE 2 OU 3 Pléiomorphe ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire
✓ Exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique de la pièce opératoire ✓ Pas de reprise si berges atteintes (idem LIN1 et LIN2) ✓ Pas de radiothérapie ✓ Pas d'hormonothérapie ✓ Surveillance (cf. CCIS)	✓ Exérèse chirurgicale et examen anatomopathologique de la pièce opératoire ✓ Obtention de berges saines pour le contingent pléiomorphe et/ou le contingent avec nécrose et/ou bague à chatons ✓ Une radiothérapie peut être discutée ✓ Surveillance (cf. CCIS)

ARGUMENTAIRE

CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU* : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Le terme de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) a été créé par Foote et Stuart en 1941 [FOOTE1941] pour décrire « *a rare form of mammary cancer* ». Il s'agissait d'une lésion ressemblant au carcinome lobulaire invasif, mais encore entourée par la membrane basale [ANDERSON2002] [RAMPAUL2006] [LAKHANI2006]. Sa signification exacte a été longtemps débattue, variant entre simple « marqueur de risque » et véritable « précurseur d'un cancer invasif (lobulaire ou canalaire) ». Toujours est-il qu'un antécédent de carcinome lobulaire *in situ* augmente le risque de survenue d'un cancer du sein invasif de 1 à 2 % par an, entraînant un risque cumulé sur un vie de 30 % à 40 % chez ces patientes [LAKHANI2006].

Le CLIS est une entité pathologique ou une population uniforme de cellules rondes ou polygonales non cohésives intéressant au moins la moitié d'une unité lobulaire du sein. La distinction avec une hyperplasie lobulaire atypique (HLA) est souvent très difficile, d'autant plus que les deux lésions coexistent souvent [SIGALZAFRANI2003] [BIBEAU2005] et leur signification pronostique est similaire [PAGE2005]. Pour cette raison, Haagensen et Rosen, en 1978, avaient regroupé ces deux lésions sous le terme de néoplasie lobulaire (NL) [HAAGENSEN1978]. En 2003, l'équipe de Tavassoli et l'OMS [TAVASSOLI2003] ont proposé une nouvelle classification en utilisant le terme de « *lobular intraepithelial neoplasia* » (LIN), avec trois catégories : LIN1, 2 et 3 (cf. Classification. Cette dernière correspond aux lésions les plus agressives, incluant la variante pleiomorphe et celle avec nécrose.

Plus récemment, des données publiées en 2007 font un état des lieux sur les lésions lobulaires [CUTULI2007] : il s'agit toujours d'une pathologie rare, faisant l'objet de différentes classifications anatomopathologiques, avec des modalités de diagnostic non spécifiques, et dont les données de la littérature sont très hétérogènes. On retrouve en effet, le plus souvent, de petites séries rétrospectives, incluant un mélange de lésions classées soit CLIS, soit NL, avec une proportion plus ou moins importante d'hyperplasies lobulaires atypiques (HLA). Les procédures chirurgicales sont très variables incluant une simple biopsie (le plus souvent macrobiopsie 11 ou 8 Gauge, mais parfois microbiopsie 14 Gauge, avec, dans ce cas, une « fiabilité » diagnostique bien inférieure). Un autre problème très important concerne les modalités d'évaluation des « rechutes intramammaires » et de la survenue des cancers du sein contralatéraux après biopsie-exérèse (plus ou moins large, le plus souvent sans connaissance de l'extension exacte des foyers lésionnels et de leur sous-type). En effet, dans les différentes études, les patientes ayant eu un cancer contralatéral préalable (*in situ* ou invasif) sont parfois incluses ; de même, la proportion de femmes ayant eu des antécédents familiaux est variable. Or, il est connu que ces deux facteurs peuvent modifier de façon considérable le « risque » de survenue d'un cancer ultérieur. Enfin, les diverses études prennent le plus souvent en compte la survenue d'un cancer infiltrant (quel qu'en soit le type histologique) et, bien plus rarement, la survenue d'un CCIS ou d'un deuxième CLIS. Cela explique en partie l'hétérogénéité des résultats et les difficultés des comparaisons des séries.

Face à l'incertitude quant à la signification biologique et le réel impact clinique du CLIS et au manque de données de la littérature, l'attitude à adopter face à une néoplasie lobulaire reste à définir. Elle est actuellement partagée entre surveillance et exérèse chirurgicale. Une seule étude a rapporté l'impact de la radiothérapie complémentaire [CUTULI2005A].

1. RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographiques sont présentés dans les annexes 3, 4 et 5.

Au total, 8 études rétrospectives publiées depuis 1990 ont été sélectionnées [CHUBA2005] [HABEL1997] [SALVADORI1991] [ZURRIDA1996] [BODIAN1996] [CLAUS2003] [GOLDSTEIN2001] [LI2006].

Les caractéristiques des études figurent dans le tableau 26 de l'annexe 1.

2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

L'hétérogénéité des études en termes de population incluse, prise en charge ou de critère de jugement n'a pas permis une analyse globale des données (cf. tableaux 22 et 23, annexe 1).

Globalement, les résultats suivants peuvent être avancés mais avec grande précaution. Deux études montrent que la récurrence est significativement plus élevée chez la patiente atteinte d'un CLIS ($p \leq 0,05$) par rapport à une population de référence issue des registres de Lombardie entre 1978 et 1981 [SALVADORI1991] [ZURRIDA1996].

3. COMMENTAIRES CLINIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES

La trop grande hétérogénéité des études incluses ne permet pas de synthétiser les résultats. Leur qualité méthodologique est critiquable, car il s'agit de séries rétrospectives. L'existence d'un biais de sélection ne peut être rejetée. Trois études sont purement descriptives et ne mentionnent pas la significativité statistique des résultats rapportés [BODIAN1996] [CHUBA2005] [HABEL1997]. Par ailleurs, excepté pour l'étude de Chuba *et al.* publiée en 2005 [CHUBA2005], les séries rétrospectives sont antérieures à 1997.

4. CONCLUSION

L'hétérogénéité des études retrouvées ne permet pas de conclure quant à la prise en charge du carcinome lobulaire *in situ*.

5. DISCUSSION

L'absence d'argument *Evidence-Based Medicine* et l'hétérogénéité des pratiques ont conduit à limiter les situations cliniques couvertes dans ce document qui établit, pour la première fois en France, des recommandations de pratique clinique sur la prise en charge du cancer lobulaire *in situ* du sein (CLIS).

Les recommandations établies sont principalement issues du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs) du fait du manque de données de la littérature.

Les situations cliniques envisagées sont les LIN1, LIN2, LIN3 classique (non pléomorphes et absence de nécrose et sans bague à chaton après examen de la pièce opératoire) et les LIN3 pléomorphes ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire définis d'après la classification établie par l'OMS en 2003 [TAVASSOLI2003] (cf. Classification proposée par l'OMS des lésions lobulaires en LIN (*lobular intraepithelial neoplasia*)). Bien que les LIN3 soient peu fréquents (5 % des cas), les recommandations établies pourront ensuite être étendues aux cas plus fréquents de ces mêmes lésions associées à du carcinome infiltrant.

Les recommandations établies pour la prise en charge diagnostique du cancer canalaire *in situ* du sein (CCIS) sont applicables aux formes lobulaires *in situ* (CLIS).

En revanche, la prise en charge thérapeutique diffère et les principaux points de discussion sont :

- la prise en compte du statut des marges dans le choix du traitement sachant que sa valeur pronostique n'est pas démontrée dans le CLIS et que la notion de marge saine n'est pas définie ;
- l'indication de la radiothérapie pour les LIN3 pléomorphes ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire. Cette indication reste difficile à définir et reste donc optionnelle pour les LIN3 après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire. Quelle attitude adopter lorsque les berges ne sont pas saines, après excision du contingent pléomorphe ou que la reprise est impossible ou refusée par la patiente, voire que les berges sont saines mais le LIN3 agressif ? Si une radiothérapie est indiquée, quel serait son schéma ? Les données de la littérature pour répondre à ces questions sont insuffisantes. Une radiothérapie peut se justifier s'il s'agit d'une forme réellement précancéreuse pouvant être étendue avec des *gaps* au-delà du foyer initial (comme l'intracanaire) ou sachant que le risque de retrouver de l'invasif associé au LIN3 pléomorphe est de 25 % [CHIVUKULA2008] ;
- la question de la relecture anatomopathologique dans un centre de référence et d'une réunion de concertation pluridisciplinaire régionale pour les LIN3 pléomorphes compte tenu de leur rareté ;
- le manque de données concernant les indications de l'IRM et de l'hormonothérapie.

Les experts ont identifié 5 questions concernant la prise en charge du CLIS :

1. Quelle attitude adopter après la découverte d'une néoplasie lobulaire sur une biopsie (microbiopsie ou macrobiopsie) ?
2. Quelle attitude adopter après une exérèse chirurgicale d'un ou de plusieurs foyers de LIN ?
3. Quelle est la place de l'hormonothérapie dans la prise en charge du LIN ?
4. Quelle est la place de la radiothérapie dans la prise en charge du LIN ?
5. Quelles doivent être les modalités de la surveillance ?

Nombre de ces questions restent posées et les données de la littérature font défaut. Pour répondre à ces questions, les experts spécialistes de cette pathologie proposent la création d'un Observatoire national, comme pour le CCIS [CUTULI2009] qui permettrait de recenser ces cas cliniques, leurs prises en charge et leur devenir sur la base des résultats d'une grande étude multicentrique rétrospective nationale publiée sous forme de résumé [CUTULI2006].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES CITÉES POUR LE CLIS

[ANDERSON2002] Anderson BO, Rinn K, Georgian-Smith D, Lawton T, Li CI, Moe RE. Lobular carcinoma in situ. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, MD eds, eds. Ductal carcinoma of the breast, 2d. 2d ed ed. Lippincott, Philadelphia: 2002. p. 364-615.

[BIBEAU2005] Bibeau F, Borrelly C, Chateau MC, Saingra B, Lemanski C, Masson B et al. Données récentes sur les néoplasies lobulaires du sein: le point de vue du pathologiste. Bull Cancer 2005;92(5):453-8.

[BODIAN1996] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Cancer 1996;78(5):1024-34.

[CHIVUKULA2008] Chivukula M, Haynik DM, Brufsky A, Carter G, Dabbs DJ. Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile. Am J Surg Pathol 2008;32(11):1721-6.

[CHUBA2005] Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol 2005;23(24):5534-41.

[CLAUS2003] Claus EB, Stowe M, Carter D, Holford T. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. Breast 2003;12(6):451-6.

[CUTULI2007] Cutuli B, Bibeau F, Chateau MC, Poizat F, Esslimani-Sahla M, Gutowski M et al. Les lésions lobulaires in situ : cancer ou lésion à risque ? La Lettre Du Sénologue 2007;38(Octobre-novembre-décembre 2007).

[CUTULI2005A] Cutuli B, de LB, Quetin P, Mery E. Breast-conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma in situ? Eur J Cancer 2005;41(3):380-5.

[CUTULI2006] Cutuli B, Hernandez J, Kirova Y, Levy C, Lemanski C, Charra-Brunaud C et al. Lobular carcinoma in situ (LCIS) indolent disease or precursor of invasive breast cancer ? Analysis of 330 cases. 29 th San Antonio Breast Cancer Symposium; 2006. (abstr General Session 5 - [31]).

[CUTULI2009] Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de LB, Giard S, Meunier A et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. Br J Cancer 2009;100(7):1048-54.

[FOOTE1941] Foote FW, Stewart CC. Lobular carcinoma in situ : a rare form of mammary cancer. Am J Pathol 1941;17:491-5.

[GOLDSTEIN2001] Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Clinicopathologic implications of E-cadherin reactivity in patients with lobular carcinoma in situ of the breast. Cancer 2001;92(4):738-47.

[HAAGENSEN1978] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 1978;42(2):737-69.

[HABEL1997] Habel LA, Moe RE, Daling JR, Holte S, Rossing MA, Weiss NS. Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. Ann Surg 1997;225(1):69-75.

[LAKHANI2006] Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Eur J Cancer 2006;42(14):2205-11.

[LI2006] Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. Cancer 2006;106(10):2104-12.

[PAGE2005] Page DL, Simpson JF. What is atypical lobular hyperplasia and what does it mean for the patient? J Clin Oncol 2005;23(24):5432-3.

[RAMPAUL2006] Rampaul RS, Pinder SE, Robertson JF, Ellis IO. Lobular neoplasia in preneoplasia of the breast. In . W. Boecker, Elsevier-Saunders ed. Munich: 2006. p. 466-83.

[SALVADORI1991] Salvadori B, Bartoli C, Zurrida S, Delledonne V, Squicciarini P, Rovini D et al. Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast. Eur J Cancer 1991;27(1):35-7.

[SIGALZAFRANI2003] Sigal-Zafrani B, Fourquet A, Vincent-Salomon A, Freneaux P, Genin P, Rosty C et al. Evaluation des limites d'exérèse chirurgicale en pathologie mammaire. Risque de maladie résiduelle. Cancer Radiother 2003;7 Suppl 1120s-123s, 2003 Nov.

[TAVASSOLI2003] Tavassoli FA, Millis RR, Boeckert W, Lakhani SR. Lobular neoplasia. In : Tumors of the breast and female genital organs. World Health Organisation Classification of tumors. Tavassoli FA, Devilee P, eds ed. Lyon: IARC Press: 2003. p. 60-4.

[ZURRIDA1996] Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, Raselli R, Barletta L. Interpretation of the risk associated with the unexpected finding of lobular carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 1996;3(1):57-61.

AUTRES RÉFÉRENCES CITÉES DANS LE DOCUMENT

[ANON2003] Société française de radiologie, ed. ACR BI-RADS, Breast imaging and reporting Data system. Atlas d'imagerie du sein, mammographie, ultrasons, imagerie par résonance magnétique. 2ième édition (fondée sur la 4ième édition américaine) ed. 2003.

[AETMIS2006] AETMIS, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Macrobiopsie mammaire par aspiration [online]. 2006.

[ANDERSON2002] Anderson BO, Rinn K, Georgian-Smith D, Lawton T, Li CI, Moe RE. Lobular carcinoma in situ. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, MD eds, eds. Ductal carcinoma of the breast, 2d. 2d ed ed. Lippincott, Philadelphia: 2002. p. 364-615.

[BAXTER2004] Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst 2004;96(6):443-8.

[BENDAVID2007] Ben-David MA, Sturtz DE, Griffith KA, Douglas KR, Hayman JA, Lichter AS et al. Long-term results of conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ using lung density correction: the University of Michigan experience. Breast J 2007;13(4):392-400.

[BIJKER2006] Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van H, I, Julien JP et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006;24(21):3381-7.

[BIJKER2001] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. J Clin Oncol 2001;19(8):2263-71.

[BIJKER2002] Bijker N, Peterse JL, Fentiman IS, Julien JP, Hart AA, Avril A et al. Effects of patient selection on the applicability of results from a randomised clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving therapy for DCIS. Br J Cancer 2002;87(6):615-20.

[BONAÏTEPELLIÉ2008] Bonaïti-pellié C, Andrieu N, Arveux P, Bonadona V, Buecher B, Delpech M et al. Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique [online]. Institut national du cancer, Agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France, eds. 2008. Available: URL:

http://www.e-cancer.fr/v1/index.php?option=com_redaction&Itemid=153&task=voiritemfo&id=2370.

[BORNSTEIN1991] Bornstein BA, Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Cady B, Koufman C et al. Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. Cancer 1991;67(1):7-13.

[BOYAGES1999] Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Cancer 1999;85(3):616-28.

[CATALIOTTI1992] Cataliotti L, Distanti V, Ciatto S, Bianchi S, Pacini P, Simoncini R et al. Intraductal breast cancer: review of 183 consecutive cases. Eur J Cancer 1992;28A(4-5):917-20.

[CHUWA2008] Chuwa EW, Tan VH, Tan PH, Yong WS, Ho GH, Wong CY. Treatment for ductal carcinoma in situ in an Asian population: outcome and prognostic factors. ANZ J Surg 2008;78(1-2):42-8.

[CORNFIELD2004] Cornfield DB, Palazzo JP, Schwartz GF, Goonewardene SA, Kovatich AJ, Chervoneva I et al. The prognostic significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a study of a large cohort of patients treated with surgery alone. Cancer 2004;100(11):2317-27.

[COX2001] Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg 2001;67(6):513-9.

[CUTULI2001] Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R et al. Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients. Eur J Cancer 2001;37(18):2365-72.

[CUTULI2002] Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(4):868-79.

[CUTULI2004] Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le NC, De Lafontan B, Mignotte H, Servent V et al. Carcinome canalaire in situ du sein. Analyse de 882 cas. Presse Med 2004;33(2):83-9.

[CUTULI2005] Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E, Arnould L, Caron Y, Cremoux P et al. Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canaux in situ du sein (rapport abrégé). Bull Cancer 2005;92(2):155-68.

[CUTULI2009] Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de LB, Giard S, Meunier A et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. *Br J Cancer* 2009;100(7):1048-54.

[CUTULI1992] Cutuli BF, Florentz P, Lacroze M, Dilhuydy JM, Allavena C, De Lafontan B et al. Cancer du sein chez l'homme: étude de 15 cas de carcinome canalaire in situ (CCIS) pur. *Bull Cancer* 1992;79(11):1045-53.

[DEROOS2005] de Roos MA, de Bock GH, Baas PC, de ML, Wiggers T, de VJ. Compliance with guidelines is related to better local recurrence-free survival in ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 2005;93(10):1122-7.

[DUNNE2009] 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.

[EMDIN2006] Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson LG, Nordgren H et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *Acta Oncol* 2006;45(5):536-43.

[FISHER1993] Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328(22):1581-6.

[FISHER1998] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16(2):441-52.

[FISHER2001] Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-18.

[FISHER1995] Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. *Cancer* 1995;75(6):1310-9.

[FISHER1999] Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):429-38.

[FISHER2007] Fisher ER, Land SR, Saad RS, Fisher B, Wickerham DL, Wang M et al. Pathologic variables predictive of breast events

in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol* 2007;128(1):86-91.

[FISHER1991] Fisher ER, Leeming R, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Collaborating NSABP investigators. *J Surg Oncol* 1991;47(3):139-47.

[FOWBLE1997] Fowble B, Hanlon AL, Fein DA, Hoffman JP, Sigurdson ER, Patchefsky A et al. Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ (DCIS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):949-57.

[GUERRIERIGONZAG2009] Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N, Bassi F, Intra M, Serrano D et al. Ductal Intraepithelial Neoplasia: Postsurgical Outcome for 1,267 Women Cared for in One Single Institution over 10 Years. *Oncologist* 2009;14(3):201-12.

[HAS2009] HAS, Haute autorité de santé. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein. Note de cadrage. [online]. Service Evaluation des actes professionnels, ed. 2009. Available: URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_830196/place-de-lirm-mammaire-dans-le-bilan-dextension-locoregional-pre-therapeutique-du-cancer-du-sein-note-de-cadrage.

[HIRAMATSU1995] Hiramatsu H, Bornstein BA, Recht A, Schnitt SJ, Baum JK, Connolly JL et al. Local Recurrence After Conservative Surgery and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma in Situ. *Cancer J Sci Am* 1995;1(1):55.

[HOLMBERG2008] Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1247-52.

[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.

[INTRA2008] Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247(2):315-9.

[JULIEN2000] Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000;355(9203):528-33.

[KERLIKOWSKA2003] Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, Ljung BM, Ernster VL, Stewart K et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(22):1692-702.

[KESTIN2000] Kestin LL, Goldstein NS, Lacerna MD, Balasubramaniam M, Martinez AA, Rebner M et al. Factors associated with local recurrence of mammographically detected ductal carcinoma in situ in patients given breast-conserving therapy. *Cancer* 2000;88(3):596-607.

[KHAKPOUR2006] Khakpour N, Zager JS, Yen T, Stephens T, Kuerer HM, Singletary ES et al. The role of ultrasound in the surgical management of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 2006;12(3):212-5.

[KUHL2007] Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370(9586):485-92.

[KUSKE1993] Kuske RR, Bean JM, Garcia DM, Perez CA, Andriole D, Philpott G et al. Breast conservation therapy for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(3):391-6.

[LEE2006] Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, Macdonald H, Sanghavi P, Epstein M et al. Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Am J Surg* 2006;192(4):416-9.

[LEHMAN2007] Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(13):1295-303.

[LEONARD2004] Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(12):906-20.

[LI2002] Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75(3):259-68.

[MACDONALD2005] Macdonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, Moorthy B, Ye W, Epstein MS et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005;190(4):521-5.

[MCCORMICK1991] McCormick B. Radiotherapy in breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1991;3(6):1002-7.

[MEIJNEN2008] Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJ. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):235-43.

[MILLIS2004] Millis RR, Pinder SE, Ryder K, Howitt R, Lakhani SR. Grade of recurrent in situ and invasive carcinoma following treatment of pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer* 2004;90(8):1538-42.

[MIRZA2000] Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Sahin AA, Singletary SE, Newman LA et al. Ductal carcinoma-in-situ: long-term results of breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):656-64.

[MOKBEL2006] Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 2006;7(9):756-65.

[MONTEAU2009] Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM, Fourchotte V, Bollet MA, Vincent-Salomon A et al. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast With Close or Focally Involved Margins Following Breast-Conserving Surgery: Treatment With Reexcision or Radiotherapy With Increased Dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.

[NEKHLYUDOV2006] Nekhlyudov L, Kroenke CH, Jung I, Holmes MD, Colditz GA. Prospective changes in quality of life after ductal carcinoma-in-situ: results from the Nurses' Health Study. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2822-7.

[OMLIN2006] Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7(8):652-6.

[PARTRIDGE2008] Partridge A, Adloff K, Blood E, Dees EC, Kaelin C, Golshan M et al. Risk perceptions and psychosocial outcomes of women with ductal carcinoma in situ: longitudinal results from a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):243-51.

[PINSKY2007] Pinsky RW, Rebner M, Pierce LJ, Ben-David MA, Vicini F, Hunt KA et al. Recurrent cancer after breast-conserving surgery with radiation therapy for ductal carcinoma in situ: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(1):140-4.

[PISANO2005] Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.

[PISANO2008] Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008;246(2):376-83.

[RAKOVITCH2007] Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W, Narod S, Spayne J, Nofech-Mozes S et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated

with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5591-6.

[RINGBERG2007] Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S, Idvall I, Garmo H, Granstrand B et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast--results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer* 2007;43(2):291-8.

[ROMERO2004] Romero L, Klein L, Ye W, Holmes D, Soni R, Silberman H et al. Outcome after invasive recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2004;188(4):371-6.

[SAHOO2005] Sahoo S, Recant WM, Jaskowiak N, Tong L, Heimann R. Defining negative margins in DCIS patients treated with breast conservation therapy: The University of Chicago experience. *Breast J* 2005;11(4):242-7.

[SAKORAFAS2008] Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev* 2008;34(6):483-97.

[SCHOUTENVANDERV2006] Schouten van der Velden AP, Peeters PH, Koot VC, Hennipman A. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol* 2006;13(7):990-8.

[SCHOUTENVANDERV2007] Schouten van der Velden AP, van VR, Van Dijck JA, Leer JW, 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.

[SCHWARTZ1997] Schwartz GF. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ: The consensus conference committee. *Cancer* 1997;80(9):1798-802.

[SHELLEY2006] Shelley W, McCready D, Holloway C, Trudeau M, Sinclair S, Breast Cancer Disease Site Group. Management of ductal carcinoma in situ of the breast : a clinical practice guideline [online]. 2006.

[SIGALZAFRANI2004] Sigal-Zafrani B, Lewis JS, Clough KB, Vincent-Salomon A, Fourquet A, Meunier M et al. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications. *Mod Pathol* 2004;17(1):81-8.

[SIKAND2005] Sikand K, Lee AH, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Sections of the nipple and quadrants in mastectomy specimens for carcinoma are of limited value. *J Clin Pathol* 2005;58(5):543-5.

[SILVERSTEIN2002] Silverstein MJ. Melvin J. Silverstein M, ed. Ductal carcinoma in situ of the breast. Lippincott Williams et Wilkins; 2002.

[SILVERSTEIN2003] 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.

[SMITH2006] Smith BD, Haffty BG, Buchholz TA, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE et al. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1302-10.

[SOLIN2001] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Haffty B, Taylor M, McCormick B et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):991-1002.

[SOLIN2005A] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Haffty B, Strom EA et al. Salvage treatment for local or local-regional recurrence after initial breast conservation treatment with radiation for ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1715-23.

[SOLIN2005] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivetto IA, Haffty B et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103(6):1137-46.

[SOLIN1990] Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Yeh IT, Kowalyshyn MJ, Goodman RL. Definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):843-50.

[SOLIN1996] Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;14(3):754-63.

[SOLIN2008] Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008;26(3):386-91.

[VAPIWALA2006] Vapiwala N, Harris E, Hwang WT, Solin LJ. Long-term outcome for mammographically detected ductal carcinoma in situ managed with breast conservation treatment: prognostic significance of reexcision. *Cancer J* 2006;12(1):25-32.

[VARGAS2005] Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1514-21.

[VIANI2007] Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, DeFendi LI, Soares FV, Leon PG et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy

in women with ductal carcinoma in situ : a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007;2:28-40.

[VICINI2001] 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.

[VICINI2000] Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2000;18(2):296-306.

[VISVANATHAN2009] Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3235-58.

[WARREN2005] Warren JL, Weaver DL, Bocklage T, Key CR, Platz CE, Cronin KA et al. The frequency of ipsilateral second tumors after breast-conserving surgery for DCIS: a population based analysis. *Cancer* 2005;104(9):1840-8.

[WENG2000] Weng EY, Juillard GJ, Parker RG, Chang HR, Gornbein JA. Outcomes and factors impacting local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2000;88(7):1643-9.

[WONG2006] Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1031-6.

[YIN1997] Yin XP, Li XQ, Neuhauser D, Evans JT. Assessment of surgical operations for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Technol Assess Health Care* 1997;13(3):420-9

GROUPE DE TRAVAIL ET GROUPE DE RELECTURE

Membres du groupe de travail - comité rédacteur

Bruno Cutuli, oncologue radiothérapeute, Polyclinique de Courlancy, Reims (coordonnateur)
Laurent Arnould, pathologiste, Centre George François Leclerc, Dijon
Béatrice Barreau, radiodiagnosticien, Centre Futura, Anglet
Jean-Pierre Bellocq, pathologiste, CHU, Strasbourg
Pascal Bonnier, gynécologue oncologue, Institut de chirurgie et d'oncologie gynécologique et mammaire, Hôpital Beauregard, Marseille
Alain Fignon, chirurgien gynécologue obstétricien, Clinique de l'Alliance, Saint-Cyr
Eric Fondrinier, chirurgien, Centre Sein Godinot, Reims
Alain Fourquet, radiothérapeute, Institut Curie, Paris
Claire Lemanski, radiothérapeute, Centre Val d'Aurelle, Montpellier
Anne Lesur, oncologue sénologue, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy
Brigitte Sigal-Zafrani, pathologiste, Institut Curie, Paris
Christine Tunon de Lara, chirurgien gynécologue, Institut Bergonié, Bordeaux

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration publique des conflits d'intérêts « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut National du Cancer, www.e-cancer.fr). Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut National du Cancer, www.e-cancer.fr).

Membres du groupe de relecture

Nicolas Albin, oncologue médical, Clinique Mathilde, Rouen
Jérôme Blanchot, gynécologue obstétricien, Centre Eugène Marquis, Rennes
Martine Boisserie-Lacroix, radiologue, CHU Saint André et Institut Bergonié, Bordeaux
Pascal Cherel, radiologue, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
Bruno Coudert, oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
Corinne Couteau, oncologue médical, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse
Florence Dalenc, oncologue médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Marc Espié, oncologue médical, Hôpital Saint-Louis, Paris
Véronique Fermeaux, anatomopathologiste, CHU Dupuytren, Limoges
Jean Marc Ferrero, oncologue médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice
François Gallon, gynécologue obstétricien, Hôpital Maternité, Metz
Jean-Pierre Ghnassia, anatomopathologiste, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Sylvia Giard-Lefevre, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille
Olivier Graesslin, gynécologue obstétricien, CHU de Reims, Reims
Séverine Guarnieri, radiothérapeute, Centre Marie Tubiana, Caen
Lydie Jallais, anatomopathologiste, Cabinet médical, Tours
Pierre Kerbrat, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
Richard Lefebvre Des Nottes, gynécologue obstétricien, Polyclinique du Littoral, Saint-Brieuc
Arlette Lemoüel, radiologue, CHU Besançon, Besançon
Christelle Levy, radiothérapeute, Centre François Baclesse, Caen
Yolande Maisonnnette-Escot, gynécologue obstétricien, CHU Besançon, Besançon
Jean-Luc Manenc, chirurgien, Clinique Cours Dillon, Toulouse
Louis Mauriac, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Georges Noel, radiothérapeute, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Monique Pons-Escabasse, Ligue nationale contre le cancer, Comité patients

François Rocher, radiothérapeute, Centre de radiothérapie du Parc, Châlon-sur-Saône
Jean-François Rodier, chirurgien, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Maryam Saadte, radiologue, SEL de Radiologie, Nancy
Jean-Loup Sautiere, gynécologue obstétricien, CHU Besançon, Besançon
Jean-Yves Seror, radiologue, Centre d’Imagerie Médicale Duroc, Paris
Anne Tardivon, radiologue, Institut Curie, Paris
Didier Touche, radiologue, Centre Sein Godinot, Reims
Xavier Zasadny, radiothérapeute, Clinique Chénieux, Limoges
Laurent Zerat, anatomopathologiste, Laboratoire Lavergne, Paris

Coordination

Sophie Rousmans, méthodologiste, département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt
Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt
Valérie Mazeau-Woynar, médecin, responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt

Cancer du sein *in situ*

ANNEXES AU RAPPORT INTÉGRAL

ANNEXE 1. RÉSULTATS DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES EN 2009	66
ANNEXE 2. DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES CITÉES EN 2005	112
ANNEXE 3. RECHERCHE ET SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE	119
ANNEXE 4. ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	122
ANNEXE 5. INTERROGATION DES SITES INTERNET EVIDENCE-BASED MEDICINE	124
ANNEXE 6. ANALYSE CRITIQUE	127
ANNEXE 7. PROCESSUS DE RELECTURE NATIONALE	129
ANNEXE 8. SYNTHÈSE DES COMMENTAIRES.....	133

ANNEXE 1. RÉSULTATS DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES EN 2009

TABLEAU 4. VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ÂGE SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	BENDAVID2007	≤ 50 ans <i>versus</i> > 50 ans (référence)	HR = 3,12 IC95 [1,10-8,89]	p = 0,033	-
	BIJKER2006	≤ 40 ans <i>versus</i> > 40 ans (référence)	HR = 1,89 IC95 [1,12-3,19]	p = 0,026	-
	MACDONALD2005	> 60 ans <i>versus</i> 40 à 60 ans <i>versus</i> < 40 ans (référence)	HR = 0,71 IC95 [0,38-1,35] (40-60 ans <i>versus</i> < 40 ans)	p = 0,00096	-
			HR = 0,24 IC95 [0,09-0,58] (> 60 ans <i>versus</i> < 40 ans)		-
	SAHOO2005	45 ans <i>versus</i> > 45 ans (référence nr)	HR = 0,2 IC95 [0,05-0,73]	p = 0,01	-
	SILVERSTEIN2003	≤ 39 ans <i>versus</i> 40-60 ans <i>versus</i> ≥ 61 ans (référence)	-	-	Probability of locale recurrence-free survival : p ≤ 0.01 (≤ 39 ans <i>versus</i> 40-60 ans <i>versus</i> ≥ 61 ans), p = 0.02 (≤ 39 ans <i>versus</i> ≥ 61 ans ()), p = 0.02 (40-60 ans <i>versus</i> ≥ 61 ans)
	SOLIN2005	≥ 60 ans <i>versus</i> 50-59 ans <i>versus</i> 40-49 ans <i>versus</i> ≤ 39 ans (référence)		p = 0,00057	-
		50-59 ans <i>versus</i> ≤ 39 ans (référence)	HR = 0.36	p = 0,0056	
		≥ 60 ans <i>versus</i> ≤ 39 ans (référence)	HR = 0.23	p = 0,00026	-

>> suite

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale (suite)	MEIJNEN2008	< 40 ans <i>versus</i> ≥ 40 ans (référence)	HR = 8,66 IC95 [2,63-28,56]	p < 0,001	-
	SCHOUTENVANDERV2007	< 40 ans <i>versus</i> 40-60 ans <i>versus</i> > 60 ans (référence)	HR = 1,2 IC95 [0,7-2,0] (40-60 ans <i>versus</i> > 60 ans) HR = 1,2 IC95 [0,3-5,6] (< 40 ans <i>versus</i> > 60 ans)	ns (p nr)	5-years recurrence free survival (p = 0,67) : 91% (< 40 ans, N = 41); 89,3% (40-60 ans, N = 380); 89,8% [> 60 ans, N = 377]
	CUTULI2004	< 40 ans <i>versus</i> 40-60 ans <i>versus</i> > 60 ans (référence)	-	-	Taux de récurrence locale à 7 ans dans le bras chirurgie conservatrice seule (NS) : 30% (< 40 ans) <i>versus</i> 31% (40-60 ans) <i>versus</i> 30% (> 60 ans). Taux de récurrence locale à 7 ans dans le bras traitement conservateur (p < 0,001) : 33% (< 40 ans) <i>versus</i> 13% (40-60 ans) <i>versus</i> 18% (> 60 ans).
Récidive	GUERRIERIGONZAG2009	≤ 35 ans <i>versus</i> 36-40 ans <i>versus</i> 41-50 ans <i>versus</i> 50-65 ans <i>versus</i> > 65 ans	-	p < 0,001	5-years cumulative incidence of all events : 43,1% (≤ 35 ans) ; 22,6% (36-40 ans) ; 11,9% (41-50 ans) ; 8,7% (50-65 ans) ; 8,1% (> 65 ans)
Récidive (invasive + CCIS)	KERLIKOWSKE2003	40-49 ans <i>versus</i> ≥ 50 ans (référence)	OR = 1,4 IC95 [0,9-2,4]	-	-
Récidive CCIS	KERLIKOWSKE2003	40-49 ans <i>versus</i> ≥ 50 ans (référence)	OR = 2,3 IC95 [1,1-4,8]	-	5-year risk of recurrence as DCIS : 15.1% [13.6;16.8] (40-49 ans) ; 9,3% [7,4;11,6] (≥ 50 ans)
Récidive <i>in situ</i>	GUERRIERIGONZAG2009	≤ 35 ans <i>versus</i> 36-40 ans <i>versus</i> 41-50 ans <i>versus</i> 50-65 ans <i>versus</i> > 65 ans	-	p = 0,258 (ns)	5-years cumulative incidence of <i>in situ</i> events : 13,4% (≤ 35 ans) ; 9,4% (36-40 ans) ; 6,8% (41-50 ans) ; 5,4% (50-65 ans) ; 4,9% (> 65 ans)
Récidive invasive	GUERRIERIGONZAG2009	≤ 35 ans <i>versus</i> 36-40 ans <i>versus</i> 41-50 ans <i>versus</i> 50-65 ans <i>versus</i> > 65 ans	-	p < 0,001	5-years cumulative incidence of invasive events : 29,7% (≤ 35 ans) ; 13,2% (36-40 ans) ; 5,1% (41-50 ans) ; 3,3% (50-65 ans) ; 3,2% (> 65 ans)

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif ; OD : odd ratio

TABEAU 5. VALEUR PRONOSTIQUE DU STATUT DES BERGES SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	SCHOUTENVANDERV2007	<i>Close/involved versus free</i> (référence)	HR = 1,8 IC95 [0,96-3,40]	p = 0,07 (ns)	5-years recurrence free survival : <i>p < 0.01 (83 % close or involved versus 91 % free)</i>
	BENDAVID2007	≤ 3 mm (<i>close</i>) versus ≥ 3 mm (négative) (référence)	HR = 4,11 IC95 [1,11-15,18]	p = 0,033	-
		Positive versus ≥ 3 mm (négative) (référence)	HR = 9,01 IC95 [1,84-44,13]	p = 0,006	
	BIJKER2006	Non spécifié versus > 1 mm ou pas de résidu après ré-excision (<i>free</i>) (référence)	HR = 1,84 IC95 [1,32-2,56]	p = 0,0005	-
	CHUWA2008	> 1 mm (<i>clear</i>) versus 1 mm (<i>close</i>) ou < 1mm (<i>involved</i>) (référence)	HR = 0,27 IC95 [0,07-0,97]	p = 0,04	5 years local recurrence-free rates : <i>p = 0,02 (85 % close or involved versus 98 % clear)</i>
	MACDONALD2005	Marge de 0,1 à 0,9 mm versus 1 mm à 1,9 mm versus 2,0 à 2,9 mm versus 3,0 à 5,9 mm versus 6,0 à 9,9 mm versus ≥ 10 mm versus 0 mm (<i>tumor transected</i>) (référence)	HR = 0,42 IC95 [0,32-0,56]	p = 0,00001	-
	RAKOVITCH2007	< 4 mm (positive) versus > 4 mm ou non reportée (référence)	HR = 1,7 IC95 [1,0-2,9]	p = 0,04	-
	SAHOO2005	Positive (<i>any DCIS focus touched or was transected at an inked margin</i>) versus négative (< 1 mm à > 5mm) (référence nr)	HR = 0,16 IC95 [0,04-0,53]	p = 0,009	-
	SILVERSTEIN2003	≥ 10 mm (<i>wide</i>) versus 1-9 mm (<i>intermediate</i>) versus < 1mm (<i>close/involved</i>)	-	-	Probability of locale recurrence-free survival : <i>p < 0.001 (wide versus intermediate versus close/involved)</i> , <i>p < 0.0001 (wide versus intermediate)</i> , <i>p < 0.0001 (wide versus close/involved)</i>

>> suite

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale (suite)	SOLIN2005	Positive (<i>tumor at the inked margin</i>) versus close versus unknown versus negative (<i>no tumor in the reexcision specimen</i>) (référence)	HR = 3.35 (<i>positive versus negative</i>) p = 0.00035	p = 0,0026	-
			HR = 1.90 (<i>close versus negative</i>) p = 0.027		
	CUTULI2004	Saine (exérèse complète) versus douteuse (exérèse limite ou non précisée) versus envahies (exérèse incomplète)	-	-	Taux de récurrence locale à 7 ans dans le bras traitement conservateur (probabilité p non renseignée) : 10 % versus 12 % versus 25 %
	MEIJNEN2008	Marge non free versus free (<i>exceeding a tumor-free width of 1 mm</i>) (référence)	HR = 5,75 IC95 [2,44-13,56]	p < 0,001	-
Récidive	GUERRIERIGONZAG2009	Positive ou ≤ 1 mm versus > 1 mm	-	p = 0,492 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 11,6 % (positive ou ≤ 1 mm) ; 11,8 % (> 1 mm)
Récidive (invasive + CCIS)	KERLIKOWSKE2003	Positive (<i>ink in the tumor</i>) versus > 10 mm disease-free (référence)	OR = 3,5 IC95 [1,6-7,5]	-	5-years risk of recurrence as DCIS : 23,0 % IC95 [20,2-26,0] (positive) ; 9,0 % IC95 [7,2 ; 11,1] (> 10 mm disease-free)
		Incertaine (<i>unknown or not assessed</i>) versus > 10 mm disease-free (référence)	OR = 3,0 IC95 [1,4-6,7]	-	5-years risk of recurrence as DCIS : 19,6 % IC95 [16,8-22,6] (uncertain); 9,0 % IC95 [7,2-11,1] (> 10 mm disease-free)
		1-1,19 mm disease-free versus > 10 mm disease-free (référence)	OR = 2,5 IC95 [1,1-9,0]	-	5-years risk of recurrence as DCIS : 16,8 % IC95 [14,5-19,7] (1-1,19 mm disease-free); 9,0 % IC95 [7,2-11,1] (> 10 mm disease-free)
		≥ 2 à < 10 mm disease free versus > 10 mm disease-free (référence)	OR = 3,1 IC95 [1,1-9,0]	-	5-years risk of recurrence as DCIS : 21,4 % IC95 [16,9-27,4] (≥ 2 - > 10 mm disease free) ; 9,0 % IC95 [7,2-11,1] (> 10 mm disease-free)

>> suite

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive ipsilatérale	DUNNE2009	<i>Marge ranging from tumor not touching the ink to 10 mm (negative) versus margin defined as between the study margin threshold and positive and ranged from < 1 to < 5 mm (close)</i>	Négative versus positive OR = 0,36 IC95 [0,27-0,47]	p < 0,0001	-
			Négative versus close OR = 0,59 IC95 [0,42-0,83]	p < 0,01	-
			Négative versus unknown OR = 0,56 [0,36-0,81]	p < 0,01	-
			Close versus positive OR = 0,43 IC95 [0,24-0,77]	p < 0,01	-
	RINGBERG2007	Large section versus non (référence non renseignée)	HR = 0,62 IC95 [0,30-1,26]		-
Récidive ipsilatérale CCIS	RINGBERG2007	Large section versus non (référence non renseignée)	HR = 0,63 IC95 [0,28-1,44]	-	-
Récidive ipsilatérale invasive	RINGBERG2007	Large section versus non (référence non renseignée)	HR = 0,63 IC95 [0,23-1,70] (ajusté sur âge, taille tumorale, marges histopathologiques)	-	-
Récidive CCIS	KERLIKOWSKE2003	Positive versus > 10 mm disease-free (référence)	OR = 6,9 IC95 [1,9-25,2]	-	5-year risk of recurrence as DCIS: 15,6 % IC95 [13,6-17,1] (positive) ; 3,4 IC95 [2,1-4,4] (> 10 mm disease-free)
		Incertaine versus > 10 mm disease-free (référence)	OR = 11,4 IC95 [2,4-53,9]	-	5-year risk of recurrence as DCIS: 12,8 % IC95 [10,9-14,7] ; 3,4 IC95 [2,1-4,4] (> 10 mm disease-free)
		1-1,19 mm disease-free versus > 10 mm disease-free (référence)	OR = 6,5 IC95 [1,6-26,1]	-	5-year risk of recurrence as DCIS : 11,3 % IC95 [9,7-13,1] (1-1,19 mm disease-free) ; 3,4 IC95 [2,1-4,4] (> 10 mm disease-free)

>> suite

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive CCIS (suite)	KERLIKOWSKE2003	≥ 2 à > 10 mm <i>disease free</i> versus > 10 mm <i>disease-free</i> (référence)	OR = 6,6 IC95 [1,1-38,1]		5-year risk of recurrence as DCIS : 13,0 % IC95 [10,1-17,3] (≥ 2 - > 10 mm <i>disease free</i>) ; 3,4 IC95 [2,1;4,4] (> 10 mm <i>disease-free</i>)
Récidive <i>in situ</i>	GUERRIERIGONZAG2009	Positive ou ≤ 1 mm versus > 1 mm	-	p = 0,483 (ns)	5-years cumulative incidence of in situ events : 5,5 % (positive ou ≤ 1 mm) ; 6,5 % (> 1 mm)
Récidive invasive	GUERRIERIGONZAG2009	Positive ou ≤ 1 mm versus > 1 mm	-	p = 0,816 (ns)	5-years cumulative incidence of in situ events : 6,1 % (positive ou ≤ 1 mm) ; 5,3 % (> 1 mm)
	KERLIKOWSKE2003	Positive versus > 10 mm <i>disease-free</i> (référence)	OR = 2,7 IC95 [0,7-9,4]	-	-
		Incertaine versus > 10 mm <i>disease-free</i> (référence)	OR = 1,2 IC95 [0,4-3,5]	-	-
		1-1,19 mm <i>disease-free</i> versus > 10 mm <i>disease-free</i> (référence)	OR = 0,9 IC95 [0,3-3,0]	-	-
		≥ 2 à > 10 mm <i>disease free</i> versus > 10 mm <i>disease-free</i> (référence)	OR = 1,1 IC95 [0,2-6,3]	-	-

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif ; OR : odd ratio.

TABLEAU 6. VALEUR PRONOSTIQUE DE LA TAILLE TUMORALE SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	BIJKER2006	< 10 mm <i>versus</i> 10 à 20 mm <i>versus</i> > 20 mm	-	p = 0,012	-
	MACDONALD2005	≤ 5 mm <i>versus</i> > 5-10 mm <i>versus</i> > 10-15 mm <i>versus</i> > 15-20 mm <i>versus</i> > 20-30 mm <i>versus</i> > 30-50 mm <i>versus</i> > 50 mm (référence non renseignée)	HR = 1,21 IC95 [1,10-1,34]	p = 0,05	-
	SAHOO2005	2 cm <i>versus</i> autres (référence non renseignée)	HR = 1,38 IC95 [0,38-4,99]	p = 0,61 (ns)	-
	SILVERSTEIN2003	≤ 15 mm <i>versus</i> 16-40 mm <i>versus</i> ≥ 41 mm	-	p ≤ 0,01	<i>Probability of locale recurrence-free survival: p ≤ 0,01 (≤ 15 mm <i>versus</i> 16-40 mm <i>versus</i> ≥ 41 mm), p < 0,0001 (≤ 15 mm <i>versus</i> 16-40 mm), p < 0,01 (≤ 15 mm <i>versus</i> ≥ 41 mm)</i>
	SOLIN2005	≤ 2 cm <i>versus</i> 2,1 à 5 cm (taille tumorale clinique)	-	p = 0,16 (ns)	
Récidive	CORNFIELD2004	> 15 mm <i>versus</i> ≤ 15 mm (référence)	OR = 4,1 IC95 [1,8-9,5]	p = 0,001	-
	GUERRIERIGONZAG2009	≤ 1 cm <i>versus</i> 1,1-2 cm <i>versus</i> > 2 cm	-	p = 0,419 (ns)	<i>5-years cumulative incidence of all events : 10,7 % (≤ 1 cm) ; 15,5 % (1,1-2 cm) ; 8,3%(> 2 cm)</i>
Récidive CCIS	KERLIKOWSKE2003	> 10 mm <i>versus</i> ≤ 10 mm (référence)	OR = 1,9 IC95 [0,9-4,1]		
Récidive <i>in situ</i>	GUERRIERIGONZAG2009	≤ 1 cm <i>versus</i> 1,1-2 cm <i>versus</i> > 2 cm	-	p = 0,627 (ns)	<i>5-years cumulative incidence of all events : 6,7 % (≤ 1 cm) ; 6 % (1,1-2 cm) ; 4,2 %(> 2 cm)</i>

>> suite

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive invasive	GUERRIERIGONZAG2009	≤ 1 cm <i>versus</i> 1,1-2 cm <i>versus</i> > 2 cm	-	p = 0,672 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 4 % (≤ 1 cm) ; 6,5 % (1,1-2 cm) ; 4,1 % (> 2 cm)
Cancer contro-latéral	FISHER2007	≥ 1 cm <i>versus</i> < 1cm	-	Significatif (p nr)	-

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif ; OR : odd ratio.

TABLEAU 7. VALEUR PRONOSTIQUE DU GRADE NUCLÉAIRE SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	MACDONALD2005	Elevé <i>versus</i> faible ou intermédiaire (référence)	HR = 3,44 IC95 [1,74-6,79]	p = 0,0007	
	RAKOVITCH2007	Elevé <i>versus</i> faible ou intermédiaire (référence)	HR = 1,6 IC95 [1,0-2,7]	p = 0,04	
	SAHOO2005	Faible-intermédiaire <i>versus</i> élevé (référence nr)	HR = 4,17 IC95 [1,18-14,73]	p = 0,02	
	MEIJNEN2008	Intermédiaire <i>versus</i> faiblement différencié <i>versus</i> bien différencié (référence)	HR = 0,96 IC95 [0,35-2,66] (intermédiaire <i>versus</i> bien différencié) HR = 1,30 IC95 [0,39-4,27] (faiblement différencié <i>versus</i> bien différencié)	p = 0,851 (ns)	
Récidive (invasive + CCIS)	KERLIKOWSKE2003	Intermédiaire <i>versus</i> faible (référence)	OR = 2,1 IC95 [1,1-4,2]		5-years risk of recurrence as invasive cancer : 16,0 % IC95 [14,1-17,9] (intermédiaire) ; 9,3 % IC95 [7,8-11,0] (faible)
		Elevé <i>versus</i> faible (référence)	OR = 4,6 IC95 [2,2-9,5]		5-years risk of recurrence as invasive cancer : 25,2 % IC95 [23,0-27,4] (élevé) ; 9,3 % IC95 [7,8-11,0] (faible)
Récidive ipsilatérale	RINGBERG2007	NG1-2* <i>versus</i> NG 3 (référence nr)	HR = 0,56 IC95 [0,33-0,93]		
Récidive ipsilatérale CCIS	RINGBERG2007	NG1-2 <i>versus</i> NG 3 (référence nr)	HR = 0,50 IC95 [0,27-0,94]		
Récidive ipsilatérale invasive	RINGBERG2007	NG1-2 <i>versus</i> NG 3 (référence nr)	HR = 0,63 IC95 [0,31-1,28]		

>> suite

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive CCIS	KERLIKOWSKE2003	Élevé <i>versus</i> faible (référence)	OR = 6,2 IC95 [2,0-19,1]		5-years risk of recurrence as invasive cancer : 17,1 % IC95 [15,5-18,7] (élevé) ; 4,8 % IC95 [3,8-5,8] (faible)
		Intermédiaire <i>versus</i> faible (référence)	OR = 1,7 IC95 [0,6-4,5]		ns
Récidive invasive	KERLIKOWSKE2003	Élevé <i>versus</i> faible (référence)	OR = 4,5 IC95 [1,2-16,3]		5-years risk of recurrence as invasive cancer : 11,8 % IC95 [9,9-14,1] (élevé); 4,8 % IC95 [3,7-6,8] (faible)
		Intermédiaire <i>versus</i> faible (référence)	OR = 1,8 IC95 [0,6-6,1]		ns

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NG1 : *Monomorphic nuclei with a size 1.5-2 times of normal red blood cells*; NG 3 : *markedly pleomorphic nuclei, size larger than 2.5 times red blood cells* et NG 2: *what is not NG 1 or 3* ; nr : non renseigné ; ns : non significatif ; OR : odd ratio.

TABLEAU 8. VALEUR PRONOSTIQUE DU TRAITEMENT INITIAL SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	BIJKER2006	Excision locale <i>versus</i> excision locale + radiothérapie (référence)	HR = 1,82 IC95 [1,33-2,49]	p = 0,0002	-
	CHUWA2008	Pas de radiothérapie adjuvante <i>versus</i> radiothérapie adjuvante (référence)	HR = 1,11 IC95 [0,27-4,48]	p = 0,88 (ns)	-
	RAKOVITCH2007	Radiothérapie <i>versus</i> non (référence non renseignée)	HR = 0,46 IC95 [0,29-0,74]	p = 0,001	-
	SCHOUTENVANDERV2007	Chirurgie conservatrice + radiothérapie <i>versus</i> chirurgie conservatrice <i>versus</i> mastectomie (référence)	HR = 4,2 [1,7-11,2] (chirurgie conservatrice + radiothérapie <i>versus</i> mastectomie)	p < 0,01	5-years recurrence free survival : 75 % (chirurgie conservatrice) ; 90,6 % (chirurgie conservatrice + radiothérapie) ; 98,7 % (mastectomie) (p < 0,01)
			HR = 13,6 IC95 [6,4-29,0] (chirurgie conservatrice <i>versus</i> mastectomie)		
	MEIJNEN2008	Excision locale large <i>versus</i> excision locale large + radiothérapie <i>versus</i> mastectomie (référence)	HR = 7,42 IC95 [1,76-31,20] (excision locale large <i>versus</i> mastectomie)	p < 0,001	-
			HR = 26,77 IC95 [5,50-130,21] (excision locale large + radiothérapie <i>versus</i> mastectomie)		
	SOLIN2005	Dose totale d'irradiation de 6000-6600 cGy <i>versus</i> > 6600 cGy <i>versus</i> < 6000cGy (référence)	-	p = 0,91 (ns)	-
		Date du traitement ≤ 1990 <i>versus</i> 1991-1995	-	p = 0,92 (ns)	-

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; ns : non significatif ; OR : odd ratio.

TABLEAU 9. VALEUR PRONOSTIQUE DE LA NÉCROSE SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	SCHOUTENVANDERV2007	Comédonécrose versus absence (référence)	HR = 9,3 IC95 [3,3-25,9]	p < 0,01	5-years recurrence free survival (p< 0,01): 86,4 % (présence) ; 98,8 % (absence)
	MACDONALD2005	Comédonécrose versus absence (référence)	HR = 1,16 IC95 [0,52-2,59]	p = 0,72 (ns)	-
	SAHOO2005	Nécrose versus absence (référence nr)	HR = 0,70 IC95 (0,16-3,06]	p = 0,64 (ns)	-
Récidive	GUERRIERIGONZAG2009	Comédonécrose versus autres principal type histologique (référence nr)	-	p = 0,244 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 16,4 % (présence) ; 11,2 % (absence)
		Nécrose versus absence (référence nr)	-	p = 0,929 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 11,8 % (présence) ; 12 % (absence)
Récidive ipsilatérale	RINGBERG2007	Nécrose versus absente (référence nr)	HR = 0,55 IC95 [0,29-1,04] (ajusté)	-	
Récidive ipsilatérale CCIS	RINGBERG2007	Nécrose versus absente (référence nr)	HR = 0,46 IC95 [0,20-1,06]	-	-
Récidive ipsilatérale invasive	RINGBERG2007	Nécrose versus absente (référence nr)	HR = 0,66 IC95 [0,28-1,57]	-	-
Récidive <i>in situ</i>	GUERRIERIGONZAG2009	Comédonécrose versus autre principal type histologique (référence nr)	-	p = 0,073 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 10,3 % (présence) ; 5,9 % (absence)
		Nécrose versus absence (référence nr)	-	p = 0,275 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 7 % (présence) ; 5,6 % (absence)

>> suite

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive invasive	GUERRIERIGONZAG2009	<i>Comedo necrosis</i> versus autre principal type histologique (référence nr)	-	p = 0,817 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 6,1 % (présence) ; 15,3 % (absence)
		Nécrose versus absence (référence nr)	-	p = 0,201 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 4,8 % (présence) ; 6,4 % (absence)
Cancer controlatéral	FISHER2007	Comedonécrose absente versus légère versus modérée/marquée (référence nr)	-	p = 0,051 (ns)	-

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif ; OR : odd ratio.

TABLEAU 10. VALEUR PRONOSTIQUE DU MODE DE DÉTECTION DE LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	BIJKER2006	Symptômes cliniques <i>versus</i> données radiographiques (référence)	HR = 1,55 IC95 [1,11-2,16]	p = 0,026	-
	MEIJNEN2008	Symptomatique <i>versus</i> dépistage (référence)	HR = 0,42 IC95 [0,13-1,32]	p = 0,137 (ns)	-
	SCHOUTENVANDERV2007	Clinique <i>versus</i> mammographie (référence)	HR = 2,1 IC95 [1,2-3,7]	p < 0,01	-
Récidive invasive	KERLIKOWSKE2003	Palpation <i>versus</i> mammographie (référence)	OR = 4,9 IC95 [1,7-14,2]	-	5-years risk of recurrence as invasive cancer : 11,6 % [11,3 ;12,0] (palpation) ; 6,6 % IC95 [6,2-7,1] (mammographie)

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; ns : non significatif ; OR : odd ratio.

TABEAU 11. VALEUR PRONOSTIQUE DE LA MULTIFOCALITÉ SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	RAKOVITCH2007	Multifocalité ou unifocalité <i>versus</i> absence (référence nr)	HR = 1,8 IC95 [1,2-2,8]	p = 0,01	5-years actuarial local recurrence free rate : 82 % (270 multifocal disease) <i>versus</i> 87 % (314 unifocal disease) (p = 0,35) 10-years actuarial local recurrence free rate 59 % (270 multifocal disease) <i>versus</i> 80 % (314 unifocal disease) (p = 0,02)
Récidive	GUERRIERIGONZAG2009	Multifocalité/ multicentricité <i>versus</i> absence (référence nr)	-	p = 0,811 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 11,7 % (presence of multifocality/multicentricity) ; 11,6 % (absence of multifocality/multicentricity)
Récidive <i>in situ</i>	GUERRIERIGONZAG2009	Multifocalité/ multicentricité <i>versus</i> absence (référence nr)	-	p = 0,574 (ns)	5-years cumulative incidence of <i>in situ</i> events : 6 % (presence of multifocality/multicentricity) ; 6,3 % (absence of multifocality/multicentricity)
Récidive invasive	GUERRIERIGONZAG2009	Multifocalité/ multicentricité <i>versus</i> absence (référence nr)	-	p = 0,813 (ns)	5-years cumulative incidence of invasive events : 5,7 % (presence of multifocality/multicentricity) ; 5,3 % (absence of multifocality/multicentricity)

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif.

TABEAU 12.VALEUR PRONOSTIQUE DE L'HISTOLOGIE SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Récidive locale	BIJKER2006	Moyennement différencié <i>versus</i> faiblement différencié <i>versus</i> bien différencié (référence)	HR = 1,85 IC95 [1,18-2,90] (moyennement différencié <i>versus</i> bien différencié) HR = 1,61 IC95 [0,93-2,79] (faiblement différencié <i>versus</i> bien différencié)	p = 0,024	Risque de récidive locale de CCIS : 5% <i>versus</i> 16 % <i>versus</i> 14 % (p = 0,0006) Risque de récidive locale invasive : 9 % <i>versus</i> 13 % <i>versus</i> 12 % (p = 0,35) Risque de récidive métastatique à distance : 3 % <i>versus</i> 4 % <i>versus</i> 6%(p = 0,24) Risque de décès : 4 % <i>versus</i> 5 % <i>versus</i> 8 % (p = 0,17) (bien différencié <i>versus</i> moyennement différencié <i>versus</i> faiblement différencié)
Récidive	GUERRIERIGONZAG2009	DIN _{1c} <i>versus</i> DIN ₂ <i>versus</i> DIN ₃ (référence nr)	-	p = 0,747 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 9,5 % (DIN _{1c}) ; 11,6 % (DIN ₂) ; 13,4 % (DIN ₃)
Récidive <i>in situ</i>	GUERRIERIGONZAG2009	DIN _{1c} <i>versus</i> DIN ₂ <i>versus</i> DIN ₃ (référence nr)	-	p = 0,445 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 4,6 % (DIN _{1c}) ; 6,1 % (DIN ₂) ; 7,8 % (DIN ₃)
Récidive invasive	GUERRIERIGONZAG2009	DIN _{1c} <i>versus</i> DIN ₂ <i>versus</i> DIN ₃ (référence nr)	-	p = 0,949 (ns)	5-years cumulative incidence of all events : 4,9 % (DIN _{1c}) ; 5,5 % (DIN ₂) ; 5,6 % (DIN ₃)

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif ; * DIN1c—old DCIS grade I (*cribriiform or micropapillary*), DIN2—old DCIS grade II (*crib/micropap with necrosis or atypia*); or special types, DIN3—old DCIS grade III (*anaplastic DCIS, +/- necrosis*)¹⁰

¹⁰ D'après Veronesi *et al.* 2005 : Veronesi P, Intra M, Vento AR, Naninato P, Caldarella P, Paganelli G et al. Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? Breast 2005;14(6):520-2.

TABLEAU 13. VALEUR PRONOSTIQUE DES FACTEURS BIOLOGIQUES SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE
Récidive	CORNFIELD2004	Statut récepteurs à œstrogènes, récepteurs à progestérones, p53, HER-2/neu (c-erb-B2), Ki-67, bcl-2, p21	ns (p nr)
	GUERRIERIGONZAG2009	Récepteurs à œstrogènes positifs <i>versus</i> négatifs	p = 0,116 (ns)
		Surexpression de HER-2/neu <i>versus</i> non	p = 0,594 (ns)
		Ki67 < 20% <i>versus</i> ≥ 20 %	p = 0,026
		Récepteurs à progestérones positifs <i>versus</i> négatifs	p = 0,804 (ns)
Récidive <i>in situ</i>	GUERRIERIGONZAG2009	Récepteurs à œstrogènes positifs <i>versus</i> négatifs	p = 0,111 (ns)
		Surexpression de HER-2/neu <i>versus</i> non	p = 0,337 (ns)
		Ki67 < 20% <i>versus</i> ≥ 20 %	p = 0,222 (ns)
		Récepteurs à progestérones positifs <i>versus</i> négatifs	p = 0,572 (ns)
Récidive invasive	GUERRIERIGONZAG2009	Récepteurs à œstrogènes positifs <i>versus</i> négatifs	p = 0,600 (ns)
		Surexpression de HER-2/neu <i>versus</i> non	p = 0,765
		Ki67 < 20 % <i>versus</i> ≥ 20 %	p = 0,063
		Récepteurs à progestérones positifs <i>versus</i> négatifs	p = 0,813

nr : non renseigné ; ns : non significatif.

TABLEAU 14. VALEUR PRONOSTIQUE DES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE CANCER DU SEIN SUR LA RÉCIDIVE

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE
Récidive locale	BENDAVID2007	Existence d'antécédents familiaux de cancer du sein <i>versus</i> non	p = 0,041
Récidive	GUERRIERIGONZAG2009	Première génération (<i>first degree</i>) <i>versus</i> non	p < 0,001
		Deuxième génération (<i>second degree</i>) <i>versus</i> non	p = 0,973 (ns)
Récidive <i>in situ</i>	GUERRIERIGONZAG2009	Première génération (<i>first degree</i>) <i>versus</i> non	p = 0,040
		Deuxième génération (<i>second degree</i>) <i>versus</i> non	p = 0,265 (ns)
Récidive invasive	GUERRIERIGONZAG2009	Première génération (<i>first degree</i>) <i>versus</i> non	p = 0,003
		Deuxième génération (<i>second degree</i>) <i>versus</i> non	p = 0,310 (ns)

ns : non significatif.

TABLEAU 15. AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA RÉCIDIVE

FACTEUR PRONOSTIQUE ÉVALUÉ	TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Architecture	Récidive locale	BIJKER2006	<i>Clinging/micropapillaire versus cribriforme versus solide/comedo</i>	HR = 2,39 IC95 [1,41-4,03] (<i>Clinging/ micropapillaire versus cribriforme</i>)	p = 0,002	-
				HR = 2,25 IC95 [1,21-4,18] (<i>Clinging/ micropapillaire versus solide/comedo</i>)		
	Cancer controlatéral	FISHER2007	Micropapillaire versus non (référence)	-	significatif (p nr)	-
Localisation de la tumeur primaire	Récidive locale	SOLIN2005	Quadrant extérieur (<i>outer</i>) versus quadrant intérieur (<i>inner</i>) versus localisation centrale	-	p ≥ 0,13 (ns)	-
Présence de microcalcifications	Récidive	GUERRIERIGONZAG2009	Présence de microcalcifications versus absence	-	p = 0,063 (ns)	-
	Récidive <i>in situ</i>			-	p = 0,946 (ns)	-
	Récidive invasive			-	p = 0,011	-
Classification pathologique de Van Nuys	Récidive locale	SILVERSTEIN2003	Non high grade without necrosis (group 1) versus non high grade with necrosis (group 2) versus high grade (group 3)	-	p < 0,05	Probability of locale recurrence-free survival : p ≤ 0,05 (group 1 versus group 2 versus group 3) p = 0,01 (group 1 versus group 2) p < 0,001 (group 1 versus group 3)

>> suite

FACTEUR PRONOSTIQUE ÉVALUÉ	TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	CATÉGORIES COMPARÉES	ANALYSE MULTIVARIÉE		GAIN CLINIQUE
Classification de Van Nuys modifiée USC/VNPI	Récidive locale	SILVERSTEIN2003	VNPI 4, 5 ou 6 <i>versus</i> VNPI 7, 8 ou 9 <i>versus</i> VNPI 10,11 ou 12 (VNIP4 : récidive - et VNIP 12 : récidive ++)	- -	p < 0,00001	<i>Probability of locale recurrence-free survival p < 0,00001</i>

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif.

TABLEAU 16. ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	SURIMPRESSION	PROBABILITÉ
CHUWA2008	86 mois	<i>5-years cumulative recurrence free survival</i>	-	96,3 % (73)	92,7 % (30)	-	p = 0,58 (ns)
SCHOUTENVANDERV2007	59 mois	<i>5-years recurrence free survival</i>	98,7 % (408)	90,6 % (153)	75,1 % (237)	-	p < 0,01
ROMERO2004	78 mois (moyen)	<i>10-years probability of developing a recurrent disease</i>	2 % (350)	17 % (274)	26 % (407)	-	-

TABLEAU 17. ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE LOCALE EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CCIS

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	SURIMPRESSION (effectif évalué)	PROBABILITÉ
CUTULI2004	7 ans	Taux de récidence locale	2 % (177)	13 % (515)	31 % (190)	-	p < 0,0001
BIJKER2006	10,5 ans	<i>10-years local recurrence-free rate</i>	-	85 % (507)	74 % (503)	-	p < 0, 0001
CUTULI2004	7 ans	Taux de récidence locale	-	nr (515) (référence)	nr (190)	-	p = 0,0001 RR = 0,35 IC95 [0,25-0,51]
MEIJNEN2008	6,7 ans	<i>8-years overall local recurrence-free rate</i>	-	91,2 % (119)	84,4 % (91)	-	p = 0,161 (ns)
SCHOUTENVANDERV2006	50,6 mois	<i>4-years local recurrence free survival</i>	-	100 % (20)	86 % (482)	-	p = 0,40 (ns)
MEIJNEN2008	6,7 ans	<i>8-years overall local recurrence-free rate</i>	99,1 % (294)	88 % (210)	-	-	p< 0,0001
VARGAS2005	6,1 ans	<i>10-years freedom from local failure</i>	90 % (43)	89 % (367)	-	-	p = 0,40 (ns)
OMLIN2006	72 mois	<i>10-years local relapse-free survival</i>	-	83 % (166)	46% (57)	86% (150)	p < 0,0001
RAKOVITCH2007	6,9 ans	<i>5-and 10-years actuarial local recurrence free survival rate</i>	-	93 % à 5 ans (305) 82 % à 10 ans	85 % à 5 ans (310) 72 % à 10 ans	-	-
SOLIN2005	8,5 ans	<i>Local only first failure</i>	-	5 % à 5 ans (1003) 9 % à 10 ans 16% à 15 ans	-	-	-
		<i>Any local failure</i>	-	5 % à 5 ans (1003) 10 % à 10 ans 19 % à 15 ans	-	-	-

>> suite

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	SURIMPRESSION (effectif évalué)	PROBABILITÉ
BENDAVID2007	6,2 ans	<i>Cumulative rate of in-breast only failure</i>	-	5,9 % à 5 ans (198) 9,8 % à 10 ans	-	-	-
VAPIWALA2006	6,2 ans	<i>Local failure</i>	-	3 % à 5 ans (192) 10 % à 10 ans 15 % à 15 ans	-	-	-
WONG2006	3,6 ans	<i>5-years ipsilateral local recurrence rate</i>	-	-	12 % (158)	-	-

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif ; RR : risqué relative

TABEAU 18. ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE LOCALE *IN SITU* EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	PROBABILITÉ
CUTULI2004	7 ans	Taux de récurrence locale <i>in situ</i>	0 % (177)	5 % (515)	15 % (190)	p < 0,0001
BIJKER2006	10,5 ans	10-years DCIS local recurrence-free rate	-	93 % (507)	86 % (503)	p = 0.0011
MEIJNEN2008	6,7 ans	8-years DCIS local recurrence-free rate	-	98,6 % (119)	92,1 % (91)	p = 0,030
VIANI2007	4 ; 4,3 ; 5,2 et 12 ans	Ipsilateral DCIS recurrence rate	-	4,79 % (1711)	11,3 % (1954)	p < 0,00001 OR = 0,40 IC95 [0,31-0,53]
MEIJNEN2008	6,7 ans	8-years DCIS local recurrence-free rate	99,5 % (294)	95,5 % (210)	-	p = 0,005
SOLIN2005	8,5 ans	DCIS local failure rate	-	2 % à 5 ans (1003) 5 % à 10 ans 6 % à 15 ans	-	-

CCIS ou DCIS : carcinoma canalaire *in situ* ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; OR : odd ratio.

TABEAU 19. ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE LOCALE INVASIVE EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	PROBABILITÉ
CUTULI2004	7 ans	Taux de récurrence locale invasive		8 % (515)	16 % (190)	p < 0,001
BIJKER2006	10,5 ans	10-years invasive local recurrence-free rate	-	92 % (507)	87 % (503)	p = 0,0065
VIANI2007	4 ; 4,3 ; 5,2 et 12 ans	Invasive ipsilateral breast cancer	-	3,8 % (1711)	8,1 % (1954)	p < 0,00001 OR = 0,40 IC95 [0,33-0,60]
MEIJNEN2008	6,7 ans	8-years invasive local recurrence-free rate		92,5 % (119)	91,6 % (91)	p = 0,861 (ns)
LEE2006	72 mois	Local invasive recurrence probability	-	12 % (310)	12 % (496)	ns
MEIJNEN2008	6,7 ans	8-years invasive local recurrence-free rate	99,6 % (294)	92,2 % (210)	-	p= 0,0001
RAKOVITCH2007	6,9 ans	Actuarial local invasive recurrence free survival rate	-	99% à 5 ans (305) 92% à 10 ans	95 % à 5 ans (310) 85 % à 10 ans	-
SOLIN2005	8,5 ans	DCIS local invasive failure rate	-	3 % à 5 ans (1003) 6 % à 10 ans 12 % à 15 ans	-	-
LEE2006	72 mois	Local invasive recurrence probability	0,5 % (430)	-	-	-

DCIS : carcinome canalaire *in situ* ; NS : non statistiquement significatif (probabilité p > 0,05) ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; ns : non significatif ; OR : odd ratio

TABEAU 20. ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE À DISTANCE (GANGLIONNAIRE, RÉGIONALE, MÉTASTATIQUE) EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	PROBABILITÉ
CUTULI2004	7 ans	Taux de récurrences ganglionnaires	0 % (177)	2 % (515)	2 % (190)	ns
		Taux de métastases	1 % (177)	1 % (515)	3 % (190)	ns
BIJKER2006	10,5 ans	10-years regionale recurrence free rate	-	99 % (507)	97 % (503)	p = 0,064 (ns)
		10-years Event free rates for distant metastasis	-	96 % (507)	96 % (503)	p = 0,66 (ns)
HOLMBERG2008	8,4 ans (moyen)	Distant metastasis free survival	-	nr (526)	nr (520) (référence)	(p nr) RR = 1,2 IC95 [0,60-2,4]
MEIJNEN2008	6,7 ans	8-years distant metastasis-free rate		95,8 % (119)	95,7 % (91)	p = 0,983 (ns)
LEE2006	72 mois	Distant disease probability	-	2 % (310)	0,4 % (496)	ns
VIANI2007	4 ; 4,3 ; 5,2 et 12 ans	Distant metastasis rate	-	1,52 % (1711)	1,45 % (1954)	p = 0,89 (ns) OR = 1,04 IC95 [0,57-1,91]
MEIJNEN2008	6,7 ans	8-years distant metastasis-free rate	99,1 % (294)	96 % (210)	-	p = 0,048
SOLIN2005	8,5 ans	Freedom from distant metastases	-	> 99 % 5 ans (1003) 98 % 10 ans 97 % à 15 ans	-	-

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné ; ns : non significatif ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif.

TABEAU 21. ÉVALUATION DES CANCERS CONTROLATÉRAUX (*IN SITU*, INVASIF) EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	PROBABILITÉ
BIJKER2006	10,5 ans	10-years event free rate for contralateral breast cancer	-	92 % (507)	96 % (503)	p = 0,16 (ns)
		10-years event free rate for contralateral CCIS	-	98 % (507)	98 % (503)	p = 0,82 (ns)
		10-years event free rate for contralateral invasive	-	94 % (507)	97 % (503)	p = 0,18 (ns)
MEIJNEN2008	6,7 ans	8-years contralateral breast cancer-free rate	-	100 % (119)	95,5 % (91)	p = 0,324 (ns)
VIANI2007	4 ; 4,3 ; 5,2 et 12 ans	Contralateral breast recurrence rate	-	3,85 % (1711)	2,5 % (1954)	p = 0,03 OR = 1,53 IC95 [1,05-2,24]
MEIJNEN2008	6,7 ans	8-years contralateral breast cancer-free rate	93,5 % (294)	97,4 % (210)	-	p = 0,12 (ns)
SOLIN2005	8,5 ans	Contralateral breast carcinoma	-	4 % à 5 ans (1003) 9 % à 10 ans 13 % à 15 ans	-	-
VAPIWALA2006	6,2 ans	Contralateral breast cancer	-	1 % à 5 ans (192) 5 % à 10 ans 16 % à 15 ans	-	-

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; ns : non significatif ; OR : odd ratio.

TABLEAU 22. ÉVALUATION DE LA SURVIE SPÉCIFIQUE EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	SURIMPRESSION (effectif évalué)	PROBABILITÉ
LEE2006	72 mois	<i>Breast cancer-specific mortality</i>	-	2 % (310)	0.4 % (496)	-	ns
MEIJNEN2008	6,7 ans	<i>8-years breast cancer-specific survival</i>	-	98 % (119)	96,8 % (91)		p = 0,487 (ns)
			99,4 % (294)	97,3 % (210)	-	-	p = 0,11 (ns)
VARGAS2005	6,1 ans	<i>10-years cause specific survival</i>	100 % (43)	98 % (367)	-	-	p = 0,70 (ns)
OMLIN2006	72 mois	<i>10-years overall survival</i>	-	97 % (166)	97 % (57)	97 % (150)	p = 0,96 (ns)
ROMERO2004	78 mois (moyen)	<i>10-years breast cancer specific survival</i>	100 % (350)	98 % (274)	99,5 % (407)	-	-
SOLIN2005	8,5 ans	<i>Cause-specific survival</i>	-	> 99 % à 5 ans (1003) 99 % à 10 ans 98 % à 15 ans	-	-	-
BENDAVID2007	6,2 ans	<i>Rate of breast cancer-specific survival</i>	-	100 % à 5 ans (198) 95,9 % à 10 ans	-	-	-
VAPIWALA2006	6,2 ans	<i>Cause-specific</i>	-	100 % à 5 ans (192) 99 % à 10 ans 96 % à 15 ans	-	-	-

ns : non significatif.

TABLEAU 23. ÉVALUATION DE LA SURVIE GLOBALE EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	SURIMPRESSION (effectif évalué)	PROBABILITÉ
WARREN2005	91 mois (moyen)	Taux de décès	-	0,8 % (477)	2,7 % (626)	-	p = 0,02
VIANI2007	4 ; 4,3 ; 5,2 et 12 ans	<i>Overall mortality</i>	-	1,75 % (1711)	1,68 % (1954)	-	p = 0,77 (ns)
BIJKER2006	10,5 ans	<i>10-years overall survival rate</i>	-	95 % (507)	95 % (503)	-	ns
MEIJNEN2008	6,7 ans	<i>8-years overall survival</i>	-	96,9 % (119)	95,7 % (91)	-	p = 0,584 (ns)
VARGAS2005	6,1 ans	<i>10-years overall survival</i>	100 % (43)	89 % (367)	-	-	p = 0,3 (ns)
MEIJNEN2008	6,7 ans	<i>8-years overall survival</i>	99,4 % (294)	96,1 % (210)	-	-	p = 0,266 (ns)
OMLIN2006	72 mois	<i>10-years overall survival</i>	-	97 % (166)	97 % (57)	97% (150)	p = 0,96 (ns)
ROMERO2004	78 mois (moyen)	<i>10-years survival rate</i>	92 % (350)	92 % (274)	92 % (407)	-	-
CHUWA2008	86 mois	<i>Cancer related deaths</i>	0 % (30)	0 % (73)	-	-	-
BENDAVID2007	6,2 ans	<i>Overall survival</i>	-	98,0 % à 5 ans (198) 82,4 % à 10 ans	-	-	-
VAPIWALA2006	6,2 ans	<i>Overall survival</i>	-	97 % à 5 ans (192) 87 % à 10 ans 71 % à 15 ans	-	-	-

>> suite

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	CRITÈRE DE JUGEMENT	MASTECTOMIE (effectif évalué)	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	SURIMPRESSION (effectif évalué)	PROBABILITÉ
SOLIN2005	8,5 ans	<i>Overall survival</i>	-	98 % à 5 ans (1003) 94 % à 10 ans 89 % à 15 ans	-	-	-
LEE2006	72 mois	<i>Breast cancer-specific mortality</i>	0,8 % (430)	-	-	-	-

ns : non significatif.

TABLEAU 24. AUTRES CRITÈRES DE JUGEMENT ÉVALUÉS EN FONCTION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	SUIVI médian	CRITÈRE DE JUGEMENT	TRAITEMENT CONSERVATEUR (effectif évalué)	CHIRURGIE CONSERVATRICE (effectif évalué)	PROBABILITÉ
Second cancer	SMITH2006	5 ans	<i>5-years risk of a second breast cancer event (a second, pathologically confirmed, ipsilateral in situ breast cancer reported by SEER, a subsequent pathologically confirmed, ipsilateral invasive breast cancer reported by SEER and/or a subsequent mastectomy reported by Medicare claims data.</i>	3,6 % (1676)	10,7 % (51% de 3409)	p < 0,001
	WARREN2005	91 mois (moyen)	<i>Risk of all second tumors</i>	nr (477)	nr (626) (référence)	HR = 0,64 IC95 [0,44-0,92]
	VAPIWALA2006	6,2 ans	<i>Non-breast second malignancy</i>	2 % à 5 ans (192) 11 % à 10 ans 30 % à 15 ans		
Récidive non-invasive	WARREN2005	91 mois	<i>Risk of non-invasive tumors</i>	nr (477)	nr (626) (référence)	OR = 0,90 IC95 [0,55-1,45]
Récidive invasive			<i>Risk of invasive tumors</i>	nr (477)	nr (626) (référence)	OR = 0,40 IC95 [0,22-0,74]
Récidive ipsilatérale	HOLMBERG2008	8,4 ans (moyen)	<i>10-years overall absolute risk reduction from radiotherapy on ipsilateral breast events</i>	nr (526)	nr (520)	RR = 0,4 IC95 [0,30-0,54]
Récidive ipsilatérale ou cancer controlatéral	SHELLEY2006	nr	Chirurgie conservatrice versus mastectomie : Une analyse en sous-groupe issue de l'essai NSABP B06 a montré que le taux de récidive locale a tendance à être plus élevé dans le bras chirurgie conservatrice seule (9/21; 43 %) que dans les bras chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie (2/27; 7 %) ou mastectomie (0/28; 0 %) (Fisher <i>et al.</i> 1991). De même, 2 méta-analyses, comprenant principalement des essais non randomisés, ont montré un taux de récidive locale plus élevé chez les patientes traitées par chirurgie conservatrice seule que chez les patientes traitées par mastectomie (Yin <i>et al.</i> 1997 ; Boyages <i>et al.</i> 1999). Aucun bénéfice en termes de survie n'a été reporté.			

>> suite

TYPE DE RÉCIDIVE	RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	RÉSULTATS
Récidive ipsilatérale ou cancer controlatéral (suite)	SHELLEY2006	nr	Chirurgie conservatrice + radiothérapie adjuvante <i>versus</i> chirurgie conservatrice seule Trois essais randomisés publiés à plusieurs reprises : EORTC (Julien <i>et al.</i> 2000 ; Bijker <i>et al.</i> 2001), NSABP B17 (Fisher <i>et al.</i> 1993 ; Fisher <i>et al.</i> 1998 ; Fisher <i>et al.</i> 2001 ; Fisher <i>et al.</i> 1995 ; Fisher <i>et al.</i> 1999) et UKCCCR (Houghton <i>et al.</i> 2003) ont évalué la place de la radiothérapie adjuvante à la chirurgie conservatrice chez des patientes atteintes d'un CCIS. Pour les 3 essais, le risque de récidive ipsilatérale invasive ou non invasive est réduit dans le bras radiothérapie adjuvante. Aucun essai ne met en évidence une différence significative sur la récidive métastatique ou la survie globale. Chirurgie conservatrice + radiothérapie adjuvante + tamoxifène <i>versus</i> chirurgie conservatrice + radiothérapie adjuvante Deux essais randomisés publiés en 1999 (Fisher <i>et al.</i> 1999) et 2003 (Houghton <i>et al.</i> 2003) ont étudié les taux de récidive ipsilatérale et de cancer controlatéral chez des patientes ayant eu une hormonothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice. D'après les résultats de l'étude de Houghton <i>et al.</i> portant sur 1 576 patientes, le pourcentage de récidive invasive ipsilatérale (critère de jugement principal) n'est pas significativement différent entre les bras avec ou sans tamoxifène (6 % <i>versus</i> 4 %, p = 0,23). Le pourcentage de cancer controlatéral n'est pas significativement différent entre les bras avec ou sans tamoxifène (1 % <i>versus</i> 2 %, p = 0,30). D'après les résultats de Fisher <i>et al.</i> portant sur 1 804 patientes, l'incidence cumulée de la récidive invasive (ipsilatérale et cancer controlatéral) à 5 ans est significativement différente entre les bras avec ou sans tamoxifène (7,2 % <i>versus</i> 4,1 %, p = 0,004).

HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; ns : non significatif ; nr : non renseigné ; OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results.

TABEAU 25. ÉVALUATION DES COMPLICATIONS, TOXICITÉS ET RÉSULTATS ESTHÉTIQUES LIÉS AU TRAITEMENT CONSERVATEUR

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	COMPLICATIONS	RÉSULTATS ESTHÉTIQUES ¹¹	TOXICITÉS ¹²
BENDAVID2007	6,2 ans	Effectif évalué : 198 Pneumonite III (N = 2 soit 1% des patientes) Douleur au niveau de la paroi du sein/poitrine, diminution de la mobilité de l'épaule, cellulite, sclérodermie (< 1%)	Effectif évalué : 159 Excellents (N = 119 soit 75 % des patientes) Bons (N = 31 soit 19 %) Moyens (N = 8 soit 5 %) Mauvais (N = 1 soit 1 %)	Effectif évalué : 198 Grade 0 : pas de toxicités (N = 13 soit 6,5 % des patientes) Grade 1 : érythème léger ou desquamation sèche (N = 93 soit 46,5 %) Grade 2 : érythème modéré à vif, desquamation moite parcellaire principalement localisée dans les plis cutanés et œdème <i>creases</i> ou modéré (N = 94, soit 47 %) Pas de toxicités supérieures au grade 2 rapportées.

¹¹ Utilisation des critères proposés par Harris *et al.* 1979 et Olivotto *et al.* 1989 :

Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(2):257-61.
Olivotto IA, Rose MA, Osteen RT, Love S, Cady B, Silver B et al. Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(4):747-53.

¹² NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events V2/3 (<http://ctep.cancer.gov/>).

TABEAU 26. ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE CHEZ LA PATIENTE ATTEINTE D'UN CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU* (CLIS), ÉTUDES RÉTROSPECTIVES COMPARATIVES

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	EFFECTIF (évalué/inclus)	POPULATION DE RÉFÉRENCE	CRITÈRE DE JUGEMENT	RÉCIDIVE	PROBABILITÉ
BODIAN1996	18 ans	181/236	Population non décrite	<i>Relative risk of invasive or intraductal carcinoma among the LN patient compared with reference population</i>	5,4 % IC95 [4,2-7,0]	-
CHUBA2005	nr	350/4853	Population large de patientes présentant un cancer du sein invasif diagnostiqué entre 1973 et 1998 (N = 255114)	<i>Standardized incidence ratio (SIR) comparing observed to expected numbers of patients in the general population, for developing IBC after LCIS</i>	2,4 IC95 [2,1-2,6]	-
HABEL1997	65 mois (moyen)	282/1929	Population de patientes présentant un cancer primaire invasif du sein et un carcinome <i>in situ</i> (western Washington)	<i>Rate of contralateral CCIS among women with LCIS (relative risk for the period < 1 year after diagnosis)</i>	77,4 IC95 [32,2-186,1] (taux 77 fois plus élevé que dans la population de référence)	-
SALVADORI1991	58 mois	99/100	Population de patientes couverte par les registres du cancer de la région de Lombardie entre 1978-1981	<i>Rate ratio of developing an invasive cancer in women who had a LCIS compared with the reference population</i>	10,3 IC95 [4-24,0]	p < 0,0001
ZURRIDA1996	nr	157/157	Population de patientes présentant la même distribution d'âge issue des registres du cancer de la région de Lombardie entre 1978 et 1981	<i>Rate ratio of developing an infiltrating carcinoma in women with LCIS compared with the reference population</i>	4,1 IC95 [1,1-10,5]	p < 0,05
				<i>Rate ratio of developing a contralateral infiltrating carcinoma</i>	3,0 IC95 [0,8-7,6]	p < 0,05
				<i>Rate ratio of developing a carcinoma in either breast</i>	5,9338 IC95 [2,6-11,7]	p < 0,0001

CCIS : carcinome canalaire *in situ* ; IBC : cancer du sein invasif ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; LCIS : carcinome lobulaire *in situ* ; LN : néoplasie lobulaire ; nr : non renseigné.

TABEAU 27. ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE CHEZ LA PATIENTE ATTEINTE D'UN CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU* (CLIS), ÉTUDES RÉTROSPECTIVES

RÉFÉRENCE	SUIVI (médian)	EFFECTIF (évalué/inclus)	CRITÈRE DE JUGEMENT	RÉCIDIVE
CLAUS2003	5,2 ans	692/4198	<i>Cumulative 5-years probability of being diagnosed with a contralateral breast cancer</i>	11,9 % IC95 [9,5-14,3]
			<i>Cumulative 10-years probability of being diagnosed with a contralateral breast cancer</i>	13,9 % IC95 [11,0 -16,8]
GOLDSTEIN2001	22,4 ans	69/118	<i>Overall 20-years actuarial rate of subsequent carcinoma</i>	15,4 %
			<i>Ipsilateral 20-year actuarial rate of subsequent carcinoma</i>	14,5 %
			<i>Contralateral 20-years actuarial rate of subsequent carcinoma</i>	8,8 %
LI2006	nr	182/182	<i>Incidence rate of ipsilateral invasive breast cancer</i>	7,3/1000 person-years
			<i>Incidence rate of contralateral invasive breast cancer</i>	5,2/1000 person-years

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; nr : non renseigné.

TABEAU 28. CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES INCLUSES POUR LE CARCINOME CANALAIRE *IN SITU* (CCIS)

RÉFÉRENCE <i>période de recrutement</i>	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION INCLUSE	EFFECTIF INCLUS	ÂGE MÉDIAN (ANS)	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)	COVARIABLES ANALYSÉES EN MULTIVARIÉE
BENDAVID2007 04/1985 - 12/2002	Rétrospective	CCIS (AJCC stage 0)	198	53, 5	Chirurgie conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose médiane de 50 Gy) ± ré-excision ± curage axillaire ± surimpression (dose médiane de 10 Gy) ± tamoxifène	Âge au diagnostic Statut final des marges chirurgicales Antécédents familiaux
BIJKER2006 03/1986 - 07/1996	Essai randomisé	CCIS	1010	53	Excision locale complète + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose prescrite 50 Gy) <i>versus</i> excision locale complète Pas de tamoxifène ; pas de surimpression	Âge Statut des marges Traitement initial Architecture Méthode de détection Type histologique
CHUWA2008 01/1994 - 12/2000	Rétrospective comparative	CCIS (AJCC stage 0, TisNOM0)	170	52,5	Excision locale large <i>versus</i> excision locale large + radiothérapie (dose prescrite 5000 c Gy) + surimpression (dose prescrite 1000 c Gy) ou mastectomie ± curage axillaire ± tamoxifène	Statut final des marges de résection (approximatif) Radiothérapie adjuvante
CORNFIELD2004 02/1982 - 08/2000	Rétrospective	CCIS	151	nr	Excision chirurgicale large ± ré-excision Pas de traitement adjuvant (radiothérapie, hormonothérapie ou chimiothérapie)	Largeur de la marge Taille tumorale Comedo necrosis Grade nucléaire Biomarqueurs Profil histologique
CUTULI2004 01/1985 - 12/1995 Multicentrique	Rétrospective comparative	CCIS	882	53 (moyen)	Chirurgie conservatrice + radiothérapie (dose médiane 50 Gy) ± surimpression (dose moyenne délivrée 10 Gy) Mastectomie Chirurgie conservatrice seule	Âge État des marges (qualité de l'exérèse) Radiothérapie
DUNNE2009	Méta-analyse	CCIS	4660	48 à 57 (moyen)	Chirurgie conservatrice + radiothérapie	-

>> suite

RÉFÉRENCE <i>période de recrutement</i>	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION INCLUSE	EFFECTIF INCLUS	ÂGE MÉDIAN (ANS)	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)	COVARIABLES ANALYSÉES EN MULTIVARIÉE
GUERRIERIGONZAG2009 01/01/1996 - 31/12/2005	Étude de facteurs pronostiques	Néoplasie ductale intra-épithéliale (DIN)	1267	52	Chirurgie mammaire conservatrice seule Chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie (généralement 50 Gy sans surimpression) ± hormonothérapie	Antécédents familiaux Biomarqueurs (ER, PgR, Ki67, HER-2/neu) Histologie Ménopause Multifocalité/multicentralité Présence de microcalcifications Taille tumorale (cm) Type histologique principal
HOLMBERG2008 09/1987 - 31/12/1999	Essai randomisé	CCIS	1067	nr	Chirurgie conservatrice seule <i>versus</i> chirurgie conservatrice seule + radiothérapie (dose prescrite 50 Gy)	-
KERLIKOWSKE2003 01/1983 - 12/1994 Multicentrique	Étude de facteurs pronostiques	CCIS	1036	nr	Chirurgie mammaire conservatrice seule	Âge au diagnostic Méthode de détection Statut des marges Taille tumorale (mm) Grade nucléaire
LEE2006 1972 - 2005	Rétrospective	CCIS	1236	nr	Chirurgie conservatrice <i>versus</i> traitement conservateur ou Mastectomie	-
MACDONALD2005 1972 - 2004	Étude de facteurs pronostiques	CCIS	445	nr	Excision seule	Âge au diagnostic Largeur de la marge Taille tumorale Présence de nécrose Grade nucléaire
MEIJNEN2008 1986 - 2005	Rétrospective comparative	CCIS	504	51	Excision locale large seule <i>versus</i> excision locale large + radiothérapie de l'ensemble du sein (50 Gy) ± surimpression (16 Gy) ou mastectomie	-

>> suite

RÉFÉRENCE <i>période de recrutement</i>	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION INCLUSE	EFFECTIF INCLUS	ÂGE MÉDIAN (ANS)	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)	COVARIABLES ANALYSÉES EN MULTIVARIÉE
MILLIS2004 1975-1996 Multicentrique	Rétrospective	Récidives de CCIS traité dans les 6 mois après traitement initial	122	54	Excision chirurgicale seule Excision chirurgicale + radiothérapie et/ou tamoxifène	-
OMLIN2006 02/1978 - 08/2004 Multicentrique	Rétrospective comparative	CCIS purs	373	41	Excision locale ± ré-excision ± hormonothérapie (tamoxifène) Excision locale ± ré-excision+ radiothérapie de l'ensemble du sein (median dose 50 Gy) ± hormonothérapie (tamoxifène) Excision locale ± ré-excision+ radiothérapie + surimpression (dose totale 10 Gy) ± hormonothérapie (tamoxifène)	-
PINSKY2007 01/1986 - 12/2003 01/1981 - 12/2003	Rétrospective	Récidives de CCIS traités par chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein (45-50 Gy + surimpression 10 Gy)	513	49 (moyen)	-	-

>> suite

RÉFÉRENCE <i>période de recrutement</i>	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION INCLUSE	EFFECTIF INCLUS	ÂGE MÉDIAN (ANS)	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)	COVARIABLES ANALYSÉES EN MULTIVARIÉE
RAKOVITCH2007 1982 - 2000	Étude de facteurs pronostiques	CCIS multifocaux	760	56	Chirurgie conservatrice seule Chirurgie conservatrice seule + radiothérapie de l'ensemble du sein (40-50 Gy) ± surimpression (10 Gy) Pas d'irradiation régionale nodulaire ± curage axillaire ± hormonothérapie	Largeur de la marge de résection statut des marges Taille tumorale <i>Comeod necrosis</i> Grade nucléaire présence de micro-invasion Présence de multifocalité
RINGBERG2007 1987 - 1999 Multicentrique	Étude de facteurs pronostiques	CCIS	1046	nr	Chirurgie conservatrice <i>versus</i> chirurgie conservatrice + radiothérapie (50 Gy)	<i>Inking of margins</i> Présence de nécrose Grade nucléaire Diagnostic de CCIS Utilisation d'une large section
ROMERO2004 01/1972 - 11/2003	Rétrospective	CCIS	1031	nr	Excision large + radiothérapie de l'ensemble du sein (40 à 50 Gy) (jusqu'en 1989) ou excision large seule (à partir de 1989) ou mastectomie ± reconstruction mammaire immédiate	-
SAHOO2005 1986 - 2000	Étude de facteurs pronostiques	CCIS	103	nr	Chirurgie conservatrice ± ré-excision + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose médiane 46 Gy) ± surimpression (dosé médiane 14 Gy) ± curage axillaire	Âge au diagnostic Statut final des marges Taille et étendue tumorale Présence de nécrose luminal Grade nucléaire le plus élevé Présence de calcifications Sous-type histologique prédominant Volume de la pièce excisée
SCHOUTENVANDERV2006 01/1989 - 12/2002 Multicentrique	Rétrospective comparative	CCIS	499	56,4	Chirurgie mammaire conservatrice <i>versus</i> traitement conservateur ou mastectomie Pas de traitement adjuvant	-

>> suite

RÉFÉRENCE période de recrutement	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION INCLUSE	EFFECTIF INCLUS	ÂGE MÉDIAN (ANS)	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)	COVARIABLES ANALYSÉES EN MULTIVARIÉE
SCHOUTENVANDERV2007 01/1989 - 12/2002 Multicentrique	Rétrospective comparative	CCIS	798	58	Chirurgie conservatrice seule Chirurgie conservatrice + radiothérapie (50 Gy) Mastectomie Pas de surimpression	Âge Statut final des marges Traitement initial Présence de comedo necrosis Méthode de détection
SILVERSTEIN2003 Jusqu'en 02/2003	Étude de facteurs pronostiques	CCIS purs	706	nr	Chirurgie conservatrice seule 426/1103 Chirurgie conservatrice + radiothérapie (40-50 Gy) ± surimpression (10-20 Gy) + curage axillaire (jusqu'en 1988) puis uniquement si mastectomie	Âge de la patiente Largeur des marges Taille tumorale Classification pathologique (VNPI ou USC/VNPI)
SMITH2006 01/01/1992 - 31/12/1999	Rétrospective comparative	CCIS	3409	74	Chirurgie conservatrice seule Chirurgie conservatrice + radiothérapie (N = 1676)	-
SOLIN2005A (récidive) 1973 - 1995 Multicentrique	Rétrospective	Récidives de CCIS (Tis N0 M0) traités par chirurgie conservatrice + radiothérapie définitive	90	53	Chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein (≥ 4000 cGy) ± surimpression traitement initial entre 1973 et 1995 Pas de chimiothérapie ou d'hormonothérapie	Intervalle par rapport à la récurrence Invasion histologique Méthode de détection de la récurrence locale Nodules lymphatiques axillaires positifs à l'examen pathologique
SOLIN2005 1973 - 1995 Multicentrique	Rétrospective	CCIS (Tis N0 M0)	1003	53	Chirurgie mammaire conservatrice ± ré-excision + radiothérapie définitive dose médiane 50 Gy) ± surimpression (dose médiane 6000 cGy) ± curage axillaire Pas de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante	Âge de la patiente (traitement) Statut final des marges (pathologie) Date du traitement Dose totale d'irradiation Données mammographiques Institution dans laquelle la patiente a été traitée Localisation de la tumeur primaire

>> suite

RÉFÉRENCE <i>période de recrutement</i>	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION INCLUSE	EFFECTIF INCLUS	ÂGE MÉDIAN (ANS)	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)	COVARIABLES ANALYSÉES EN MULTIVARIÉE
VAPIWALA2006 1978 - 2000	Rétrospective	CCIS (AJCC TisNOM0)	192	57	Excision locale large+ radiothérapie définitive de l'ensemble du sein (dose ≥ 5 cGy)± surimpression (dose totale médiane 6000 cGy) Chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein ± surimpression (dose totale médiane 6000 cGy) Mastectomie partielle + radiothérapie de l'ensemble du sein ± surimpression (dose totale médiane 6000 cGy) ± curage axillaire ± ré-excision ± irradiation nodulaire régionale (4600-5000 cGy) Pas de chimiothérapie ou hormonothérapie adjuvante	-
VARGAS2005 01/1980 - 06/1999	Rétrospective comparative	CCIS (AJCC stage 0 TisNM0)	405	58	Chirurgie mammaire conservatrice seule Chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie de l'ensemble du sein (dose moyenne 46 Gy) ± surimpression (dose moyenne totale de 61 Gy) Mastectomie ± radiothérapie ± curage axillaire ± tamoxifène (33/367) Pas de chimiothérapie adjuvante	-
WARREN2005 CCIS diagnostiqué en 1991 et 1992	Rétrospective comparative	CCIS diagnostiqués en 1991 ou 1992	1103	nr	Chirurgie conservatrice seule Chirurgie conservatrice + radiothérapie	-

>> suite

RÉFÉRENCE <i>période de recrutement</i>	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION INCLUSE	EFFECTIF INCLUS	ÂGE MÉDIAN (ANS)	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)	COVARIABLES ANALYSÉES EN MULTIVARIÉE
WONG2006 <i>Jusqu'en 07/2002</i>	Rétrospective	CCIS (sans invasion)	158	51	Excision large ± ré-excision	-
VIANI2007 1985-1999 (selon essai inclus)	Méta-analyse	CCIS	3665	nr	Chirurgie conservatrice seule <i>versus</i> chirurgie conservatrice + radiothérapie	-

CCIS : carcinome canalaire *in situ* ; nr : non renseigné

TABEAU 29. CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES INCLUSES POUR LE CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU* (CLIS)

RÉFÉRENCE <i>période de recrutement</i>	TYPE D'ÉTUDE	POPULATION INCLUSE	ÂGE MÉDIAN (ANS)	PRISE(S) EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE(S)
BODIAN1996	Rétrospective comparative, contrôle historique	Néoplasie lobulaire	47	nr
CHUBA2005 1973 - 1998	Rétrospective comparative, contrôle historique	CLIS (WHO2000)	nr	Traitement initial nr Traitement de la récurrence : mastectomie (radicale, modifiée, partielle, simple), biopsie
CLAUS2003 01/01/1975 - 14/03/1998	Rétrospective	CLIS	51,2	Pas de chirurgie ou chirurgie mammaire conservatrice ou chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie ou mastectomie Chimiothérapie, hormonothérapie
GOLDSTEIN2001 01/07/1955 - 30/07/1976	Rétrospective	CLIS	nr	Chirurgie ouverte
HABEL1997 1974 - 1993 Multicentrique	Rétrospective comparative, contrôle historique	CLIS (ICD-O codes)	nr	nr
LI2006 01/1988 - 12/2002 Multicentrique	Rétrospective	CLIS	54,3	Mastectomie partielle ou plus ou moins totale ou mastectomie totale (radicale, modifiée) ± radiothérapie ± résection nodulaire lymphatique ± hormonothérapie
SALVADORI1991 1976 - 1988	Rétrospective comparative, contrôle historique	CLIS	nr	Mastectomie totale ou excision large dans la même zone que l'excision précédente Chirurgie secondaire
ZURRIDA1996	Rétrospective comparative, contrôle historique	CLIS	48	Traitement initial : chirurgie conservatrice ou mastectomie Traitement secondaire : quadrantectomie ou mastectomie Ou pas de chirurgie

CCIS : carcinome canalaire *in situ* ; CLIS : carcinome lobulaire *in situ* ; nr : non renseigné.

TABEAU 30. CARACTÉRISTIQUES DES SYNTHÈSES MÉTHODIQUES INCLUSES

RÉFÉRENCE	RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	ESSAIS INCLUS
AETMIS2006	Medline® et International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) a été réalisée en mars 2005 et renouvelée en août 2005 et en février 2006 Publications évaluant les performances diagnostiques de la biopsie percutanée du sein avec et sans aspiration Mots-clé: <i>breast, biopsy, vacuum, mammotome, stereota*, percutaneous, needle, et 'large core'</i>	Études originales : BPT-14 : Fajardo <i>et al.</i> 2004 ; Han <i>et al.</i> 2003 ; Kirshenbaum <i>et al.</i> 2003 ; Verkooijen <i>et al.</i> 2002 ; Makoske <i>et al.</i> 2000 ; Ward <i>et al.</i> 2000 ; Jackman <i>et al.</i> 1999 ; Meyer <i>et al.</i> 1999 MMA-11 : Kettritz <i>et al.</i> 2004 ; Ambrogetti <i>et al.</i> 2003 ; Diebold <i>et al.</i> 2003 ; Siegmann <i>et al.</i> 2003 ; Apestegui <i>et al.</i> 2002 ; Meloni <i>et al.</i> 2002 ; Pfarl <i>et al.</i> 2002b ; Sittek <i>et al.</i> 2002 ; Travade <i>et al.</i> 2002 ; Cangiarella <i>et al.</i> 2001 ; Lai <i>et al.</i> 2001 ; Beck <i>et al.</i> 2000 Études secondaires : Gutierrez <i>et al.</i> 2005 ; Hetnal <i>et al.</i> 2005 ; Helbich <i>et al.</i> 2004 ; Hoorntje <i>et al.</i> 2003 ; Fehr <i>et al.</i> 2002 ; Liberman <i>et al.</i> 2002 ; Verkooijen <i>et al.</i> 2000
DUNNE2009	Méta-analyse d'essais randomisés ou non évaluant la place de la radiothérapie adjuvante chez le patient atteint d'un CIS par rapport à la chirurgie seule Medline® et Embase®. Mot clé : ductal carcinoma <i>in situ</i> AND(surgery OR radiation OR therapy OR DCIS) AND (clinical trial OR randomized controlled trial OR double-blind OR single-blind OR random OR randomized OR placebo) Cochrane Central Register of Controlled Trials Limitée à la langue anglaise Dernière recherche le 31 janvier 2007	22 essais inclus parmi les 49 références retrouvées : Bornstein <i>et al.</i> 1991 ; Boyages <i>et al.</i> 1999 ; Cataliotti <i>et al.</i> 1992 ; Cutuli <i>et al.</i> 1992 ; Cutuli <i>et al.</i> 1991 ; Cutuli <i>et al.</i> 2002 ; De Roos <i>et al.</i> 2005 ; Fisher <i>et al.</i> 1995 ; Fowble <i>et al.</i> 1997 ; Hiramatsu <i>et al.</i> 1995 ; Kestin <i>et al.</i> 2000 ; Kuske <i>et al.</i> 1993 ; McCormick <i>et al.</i> 1991 ; Mirza <i>et al.</i> 2000 ; Sahoo <i>et al.</i> 2005 ; Solin <i>et al.</i> 1990 ; Solin <i>et al.</i> 1996 ; Solin <i>et al.</i> 2001 ; Solin <i>et al.</i> 2005 ; Vicini <i>et al.</i> 2000 ; Vicini <i>et al.</i> 2001 ; Weng <i>et al.</i> 2000 ; Bijker <i>et al.</i> 2006

>> suite

RÉFÉRENCE	RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	ESSAIS INCLUS
-----------	---------------------------	---------------

SHELLEY2006	Medline® jusqu'en mars 2006. Mots-clé : “<i>carcinoma, intraductal, noninfiltrating</i>”) and treatment-specific MeSH terms (“<i>radiotherapy</i>”, “<i>mastectomy</i>”, or “<i>tamoxifen</i>” Embase® jusqu'en mars 2006. . Mots-clé: “intraductal carcinoma”et les mêmes mots-clé relatifs au traitement que ceux utilisés sous Medline® Cochrane Library, issue 5 (2004) (http://www.cancer.gov/search/clinical_trials/) American Society of Clinical Oncology (1998 to 2005), American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (1998 to 2005) et San Antonio Breast Cancer Symposium (2001 to 2005) Canadian Medical Association Infobase (http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp) et National Guidelines Clearinghouse (http://www.guideline.gov/) pour les guides de recommandations pour la pratique Clinique	Place de la chirurgie conservatrice par rapport à la mastectomie : Fisher <i>et al.</i> 1991 (analyse en sous-groupe issue de Fisher <i>et al.</i> 1995) ; Yin <i>et al.</i> 1997 ; Boyages <i>et al.</i> 1999 Place de la chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie par rapport à la chirurgie conservatrice seule : EORTC 10853 trial : Julien <i>et al.</i> 2000 ; Blijker <i>et al.</i> 2005 (résultats à plus long terme publié sous forme de résumé) ; Blijker <i>et al.</i> 2001 (analyse de facteurs pronostiques) NSABP B-17 trial : Fisher <i>et al.</i> 1993 ; Fisher <i>et al.</i> 1998 ; Fisher <i>et al.</i> 2001 (essai discuté par Page <i>et al.</i> 1995) ; Fisher <i>et al.</i> 1999 ; Fisher <i>et al.</i> 1995 (analyses de facteurs pronostiques à plus ou moins long terme) UKCCCR trial : Houghton <i>et al.</i> 2003 Place du traitement conservateur associé à du tamoxifène par rapport au traitement conservateur seul : NSABP B-24 : Fisher <i>et al.</i> 2001 ; Fisher <i>et al.</i> 1999 ; Allred <i>et al.</i> 2000 (analyse en sous-groupe en fonction du statut ER) et Bartelink <i>et al.</i> 2001) UKCCCR trial : Houghton <i>et al.</i> 2003 NSABP P-1 : Fisher <i>et al.</i> 1998 (toxicités) Guides de recommandations pour la pratique clinique : National Breast Cancer Centre 2003 ; National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer Panel 2006 ; National Comprehensive Cancer Network 2005 ; The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer 1998 ; Olivotto 2001 ; Clinical Oncology Information Network Breast Cancer Working Group 1999 ; Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) 1998 ; Council of the Royal Australasian College of Surgeons 1997 Autres types d'études fournis par les experts : Fisher <i>et al.</i> 1998 ; Fisher <i>et al.</i> 1999 ; Solin <i>et al.</i> 2001 ; Silverstein <i>et al.</i> 1995 ; Lagios <i>et al.</i> 1990 ; Lara <i>et al.</i> 2003 ; Silverstein <i>et al.</i> 1996 ; Silverstein <i>et al.</i> 1999 ; Silverstein <i>et al.</i> 2003 ; Lagios <i>et al.</i> 1989 ; Lagios <i>et al.</i> 1995 ; Solin <i>et al.</i> 1996 ; Wong <i>et al.</i> 2006 ; PDQ 2004 ; PDQ 1999 ; Holland <i>et al.</i> 1994 ; Scott <i>et al.</i> 1997 ; Badve <i>et al.</i> 1998 ; Patchefsky <i>et al.</i> 1989 ; Bellamy <i>et al.</i> 1993 ; Mack <i>et al.</i> 1997 ; Sloane <i>et al.</i> 1998 ; Douglas-Jones <i>et al.</i> 1996 ; Bethwaite <i>et al.</i> 1998 ; Wells <i>et al.</i> 2000 ; Sneige <i>et al.</i> 1999
-------------	---	--

>> suite

RÉFÉRENCE	RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	ESSAIS INCLUS
VIANI2007	Méta-analyse d'essais randomisés évaluant la place de la radiothérapie adjuvante chez la patiente atteinte d'un CCIS par rapport à l'observation Medline® via Pubmed entre 1966 et 2006. Mots-clé : <i>"ductal carcinoma in situ," breast cancer" and "observation," adjuvant radiotherapy" or "post operative radiotherapy," and "breast conserving surgery" (lumpectomy, quadrantectomy and segment mastectomy).</i> CancerLit, and the Cochrane Library entre janvier 1998 et July 2006. Mots-clé : <i>ductal carcinoma in situ, adjuvant radiotherapy, observation, breast cancer/sc {Secondary}, ex-lode Clinical Trials, clinical trial {publication type} and text words (ductal carcinoma in situ, adjuvant treatment:, radiotherapy, trial, and study).</i> Résumés ASCO publiés sur Proceedings of the Annual Meetings of the American Society of Clinical Oncology (through 2005). Recherche manuelle à partir des études et résumés retrouvés, de la bibliographie du 1^{er} auteur, des chapitres de livres et revues de la littérature. Texte intégral et résumé. Pas de limite de langue.	4 essais randomisés inclus sur les 503 références retrouvées : NSABP B-17 : Fisher <i>et al.</i> 1993 EORTC 10853 : Julien <i>et al.</i> 2000 UKCCCR : Houghton <i>et al.</i> 2003 SWE DCIS : Edmin <i>et al.</i> 2006 Les 2 bras de l'essai UKCCCR qui ont évalué la place du tamoxifène seul ou en association avec la radiothérapie n'ont pas été inclus dans cette méta-analyse.

ANNEXE 2. DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES CITÉES EN 2005¹³

SÉRIES RÉTROSPECTIVES INCLUSES EN 2005 ÉVALUANT L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DE LA MASTECTOMIE TOTALE SIMPLE (SÉRIES DE PLUS DE 100 CAS)

RÉFÉRENCE	ANNÉE DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTES	SUIVI (MOIS)	% DE CAS INFRACLINIQUES	% DE RÉCIDIVE LOCALE
[FARROW1970]	1970	181	NP	np	0,5
[CATALIOTTI1997]	1979-1995	129	NP	np	1,5
[BONNIER1999]	1983-1993	214	55	np	2
[ROSNER1980]	1978	182	60	np	0
[RINGBERG1991]	1987-1991	119	63	62	3,4
[CIATTO1990]	1968-1989	210	66	np	1,4
[SILVERSTEIN1997]	1979-1996	228	80	72	0,9
[CUTULI2003]	1985-1992	180	84	36	2,2
[JHA2001]	1989-1994	176	88	100	0
[TUNONDELARA2001]	1971-1995	208	94	np	2,6
[PETIT1989] [§]	1967-1983	127	120	np	7,5
[WARD1992]	1979-1983	123	120	20	0,8
[ASHIKARI1971]	1960-1969	110	120	np	2
[KINNE1989]	1970-1976	101	138	59	1

§ Mastectomie sous-cutanée ; np : non précisé.

¹³ Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E, Arnould L, Caron Y, Cremoux P et al. Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canauxaires *in situ* du sein (rapport abrégé). [Standards, Options and Recommendations for the management of ductal carcinoma *in situ* of the breast (DCIS): update 2004]. Bulletin du Cancer 2005;92(2):155-68.

SÉRIES RÉTROSPECTIVES INCLUSES EN 2005 ÉVALUANT L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE SEULE

RÉFÉRENCE	ANNÉE D'ÉTUDE	NOMBRE DE CAS	SUIVI (MOIS)	LDM (%)	TAUX BRUT DE RÉCIDIVE LOCALE (%)	RÉCIDIVE LOCALE INVASIVE	MÉTASTASE
[HOLLAND1998]	1991-95	109	35	81	11	2/12	NP
[CHAN2001]	1978-97	129	47	np	18,6 ⁽⁵⁾	6/24	NP
[HUGHES1996]	1969-90	60	52	np	11,6	4/7	NP
[SCHWARTZ2002A]	1978-96	194	53	100	14,4	5/28	0
[SILVERSTEIN2002]	1972-97	240 ⁽³⁾	55	np	15	15/36	NP
[WARNBERG2000]	1986-94	149	58	76	21,4	13/32	0
[HETELEKIDIS1997]	1985-90	96	62	85	11,5	3/11	0
[RINGBERG2000]	1987-91	121	63	83	25,6	np	np
[CIATTO1990A]	1968-89	38 ^(T)	66	np	10,5	3/4	np
		65 ^(Q)	66	np	3	2/2	np
[VANZEE2002]	1978-90	92	74	np	25	7/19	0
[KERLIKOWSKA2003]	1983-94	1036	77	81	20	11,7	np
[ARNESSON1997]	1981-94	169	80	88	14,8 ⁽²⁾	9/25	0
[CUTULI2002]	1985-92	144 ⁽⁴⁾	84	61	29,2	18/42	5
[CATALIOTTI2002]	1975-95	105	91	75	19	11/20	np
[TUNONDELARA2001]	1971-95	207	86	np	17,4	17/36	np
[SZELEISTEVENS2000]	1982-92	43	104	np	14	4/6	2
[PRICE1990]	1972-82	35	108	49	63	12/22	2
[OTTESEN2000]	1982-89	168	120	NP	32,1	27/54	np
[LAGIOS2002]	1972-87	79	124	100	19	8/15	0
[PAGE1995]	1950-68	28	192	np	32	9/9	4

(1) (2) Taux actuariel de récurrence locale à 10 ans : 24,6 % et 22 % ; (3) cette série inclut les 79 patientes de [LAGIOS2002] ; (4) Étude multicentrique ; (5) Les taux de récurrence locale sont respectivement de 8 % et 39 % (p < 0,001) en cas de marges « négatives » et « limites » ; T : Tumorectomie ; Q : Quadrantectomie ; np : non précisé ; LDM : Lésion découverte à la mammographie.

SÉRIES RÉTROSPECTIVES MULTICENTRIQUES INCLUSES EN 2005 ÉVALUANT L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DU TRAITEMENT CONSERVATEUR SEUL (CHIRURGIE CONSERVATRICE + RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE)

RÉFÉRENCE	ANNÉE D'ÉTUDE	NOMBRE DE CAS	SUIVI (MOIS)	LDM (%)	TAUX BRUT DE RÉCIDIVE LOCALE (%)	RÉCIDIVE LOCALE INVASIVE	MÉTASTASE
[BONNIER1999]	1983-93	361	51	76	8	17/29 ⁽¹⁾	2,2 ⁽¹⁾
[AMICHETTI1997]	1980-90	139	81	28	9,4	6/13	0
[CUTULI2002]§	1985-92	448	84	70	12,9	36/58	4
[SOLIN2001]*	1973-90	422	113	100	11	25/48	7 ⁽²⁾
[SOLIN1996]**§	1967-85	270	124	41	16,6	24/45	4

(1) Taux estimé ; (2) 4 autres évolutions métastatiques sont survenues (2 chez des patientes ayant développé un cancer du sein controlatéral infiltrant et 2 un autre néoplasme) ; § 2/3 des patientes avec surimpression ; * : Tumeurs révélées par des microcalcifications radiologiques ; ** : Tous modes de présentation.

ESSAIS RANDOMISÉS INCLUS EN 2005 ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE À LA CHIRURGIE CONSERVATRICE *VERSUS* CHIRURGIE CONSERVATRICE SEULE [FISHER2001] (NSABP B-17)

	Tumorectomie (N = 403)	Tumorectomie + radiothérapie (N = 410)	RISQUE RELATIF		
	% RÉCIDIVES HOMOLATÉRALES				
Récidives mammaires	31,7	15,7	0,43	IC95 [0,32-058]	p < 5 10 ⁻⁶
Invasives	16,8	7,7	0,38	IC95 [0,25-0,59]	p = 10 ⁻⁴
Intracanalaires	14,6	8	0,49	IC95 [0,32-0,76]	p = 0,001
Cancers sein controlatéraux	4,5	7,3	1,46	IC95 [0,81-2,61]	p = 0,26
Survie	86	87	0,95	IC95 [0,63-1,45]	p = 0,8 (ns)

IC95 : intervalle de confiance à 95 %

ESSAIS RANDOMISÉS INCLUS EN 2005 ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE À LA CHIRURGIE CONSERVATRICE *VERSUS* CHIRURGIE CONSERVATRICE SEULE [JULIEN2000] [EORTC2002] (EORTC, RÉSULTATS À 4 ANS)

	Tumorectomie (N = 503)	Tumorectomie + radiothérapie (N = 507)	RISQUE RELATIF		
	% RÉCIDIVES				
Récidives mammaires	16	9	0,62	IC95 [0,44-0,87]	p = 0,005
Invasives	8	4	0,60	IC95 [0,37-0,97]	p = 0,04
Intracanalaires	8	5	0,65	IC95 [0,41-1,03]	p = 0,06*(ns)
Cancers sein controlatéraux	1	3	2,57	IC95 [1,24-5,33]	p = 0,01**
Survie	99	99	0,97	IC95 [0,44-2,16]	p = 0,94 (ns)

*significatif à 6 ans : risque relatif = 0,56, p = 0,01 ; **non significatif à 6 ans: p = 0,09; IC95: intervalle de confiance à 95 %

ESSAIS RANDOMISÉS INCLUS EN 2005 ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE À LA CHIRURGIE CONSERVATRICE *VERSUS* CHIRURGIE CONSERVATRICE SEULE [HOUGHTON2003] (UKCCCR, RÉSULTATS À 5 ANS)

	Tumorectomie (N = 508)		Tumorectomie + radiothérapie (N = 522)		RISQUE RELATIF		
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%			
Récidives mammaires	69	14	29	6	0,38	IC95 [0,25-0,59]	p < 0,0001
Invasives	30	6	15	3	0,45	IC95 [0,24-0,85]	p = 0,01
Intracanalaires	38	7	14	3	0,36	IC95 [0,19-0,66]	p = 0,0004
Controlatéraux	11	2	9	2	0,82	IC95 [0,34-1,18]	p = 0,65 (ns)

IC95: intervalle de confiance à 95 %; ns : non significatif.

ESSAIS DE FISHER *ET AL.* [FISHER2001] INCLUS EN 2005 ÉVALUANT L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DE L'HORMONOTHÉRAPIE

RÉSULTATS À 7 ANS, NOMBRE DE CAS

CANCERS DU SEIN RÉCIDIVANTS	PLACEBO	TAMOXIFÈNE
Récidives totales	153	100
Invasives [§]	87	50
Non invasives ^{§§}	66	50
Récidives homolatérales	100	72
Invasives	49	27
Non invasives	51	45
Récidives du sein controlatéral	45	25
Invasives	30	20
Non invasives	15	5
Récidives locales, régionales et à distance	8	3

[§] Inclut le sein traité, le sein controlatéral, et les métastases locales régionales ou à distance ; ^{§§} Inclut le sein traité et le sein controlatéral

RECHUTES	AVEC TAMOXIFÈNE (N = 794)	SANS TAMOXIFÈNE (N = 782)	RAPPORT DE RISQUE		
Rechutes homolatérales					
Rechutes invasives	45	35	1,31	IC95 [0,84-2,03]	p = 0,23 (ns)
Rechutes <i>in situ</i>	57	77	0,74	IC95 [0,52-1,04]	p = 0,08 (ns)
Rechutes invasives ou <i>in situ</i> *	102	114	0,90	IC95 [0,69-1,17]	p = 0,42 (ns)
Rechutes controlatérales					
Rechutes invasives	10	15	0,66	IC95 [0,30-1,46]	p = 0,30 (ns)
Rechutes invasives ou <i>in situ</i> *	11	21	0,52	IC95 [0,25-1,07]	p = 0,07 (ns)
Total des rechutes <i>in situ</i>	58	84	0,68	IC95 [0,49-0,96]	p = 0,03
Total des rechutes invasives	55	50	1,11	IC95 [0,76-1,63]	p = 0,59 (ns)
Total des rechutes invasives ou <i>in situ</i>	114	137	0,83	IC95 [0,64-1,06]	p = 0,13 (ns)

* : Le côté de la rechute ou le caractère *in situ* ou invasif de la rechute était inconnu pour 4 patientes ;
IC95: intervalle de confiance à 95 %.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AMICHETTI1997] Amichetti M, Caffo O, Richetti A, Zini G, Rigon A, Antonello M et al. Ten-year results of treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast with conservative surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1997;33(10):1559-65.
- [ARNESSON1997] Arnesson LG, Olsen K. Linköping experience. In : Silverstein MJ, ed. *Ductal Carcinoma in situ of the breast*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 373-7.
- [ASHIKARI1971] Ashikari R, Hajdu SI, Robbins GF. Intraductal carcinoma of the breast. (1960-1969). *Cancer* 1971;28(5):1182-7.
- [BONNIER1999] Bonnier P, Body G, Bessenay F, Charpin C, Fetissof F, Beedassy B et al. Prognostic factors in ductal carcinoma in situ of the breast: results of a retrospective study of 575 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84(1):27-35.
- [CATALIOTTI2002] Cataliotti L, Distante V, Orzalesi L, Bianchi S, Ciatto S, Simoncini R et al. The Florence Experience. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, eds. *Ductal Carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2002. p. 348-53.
- [CATALIOTTI1997] Cataliotti L, Distante V, Pacini P, et al. Florence experience. In : Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 449-54.
- [CHAN2001] Chan KC, Knox WF, Sinha G, Gandhi A, Barr L, Baildam AD et al. Extent of excision margin width required in breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2001;91(1):9-16.
- [CIATTO1990] Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G. Intraductal breast carcinoma. Review of a multicenter series of 350 cases. Coordinating Center and Writing Committee of FONCAM (National Task Force for Breast Cancer), Italy [Comment in: *Tumori*. 1991 Aug 31;77(4):1.]. *Tumori* 1990;76(6):552-4.
- [CIATTO1990A] Ciatto S, Grazzini G, Iossa A, Del Turco MR, Bravetti P, Cataliotti L et al. In situ ductal carcinoma of the breast--analysis of clinical presentation and outcome in 156 consecutive cases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16(3):220-4.
- [CUTULI2003] Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, De La Fontan B, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. Results of conservative and radical treatment in 716 patients. 2003.
- [CUTULI2002] Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, De Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):868-79.
- [EORTC2002] EORTC, (The European Organization for Research and Treatment of Cancer), EOSOMA, (European Society of Mastology). Consensus Statement on Treatment of Ductal Carcinoma in Situ. 2002.
- [FARROW1970] Farrow JH. Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancers. *Cancer* 1970;25(2):468-77.
- [FISHER2001] Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-18.
- [HETELEKIDIS1997] Hetelekidis S, Collins L, Schnitt SJ, Recht A, Nixon AJ, Bornstein BA et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ (DCIS) [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39 (abstr 138).
- [HOLLAND1998] Holland PA, Gandhi A, Knox WF, Wilson M, Baildam AD, Bundred NJ. The importance of complete excision in the prevention of local recurrence of ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 1998;77(1):110-4.
- [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.
- [HUGHES1996] Hughes KS, Lee AK, Mc Lellan R, Mc Karem G, Camus M, Joshi M et al. Breast-conserving therapy for patients with ductal carcinoma in situ. *Breast Dis* 1996;255-68.
- [JHA2001] Jha MK, Avlonitis VS, Griffith CD, Lennard TW, Wilson RG, McLean LM et al. Aggressive local treatment for screen-detected DCIS results in very low rates of recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(5):454-8.
- [JULIEN2000] Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000;355(9203):528-33.

[KERLIKOWSKA2003] Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, Ljung BM, Ernster VL, Stewart K et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(22):1692-702.

[KINNE1989] Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP, Fracchia AA, DePalo AA, Rosen PP. Breast carcinoma in situ. *Arch Surg* 1989;124(1):33-6.

[LAGIOS2002] Lagios MD. The Lagios experience. In : Lagios MD, Silverstein MJ, Recht A, eds. *Ductal Carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2002. p. 303-7.

[OTTESEN2000] Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62(3):197-210.

[PAGE1995] Page DL, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. *BMJ* 1995;310(6971):39-42.

[PETIT1989] Petit JY, Vilcoq JR, Contesso G, et al. Le traitement des cancers intracanaux. In : Lansac J, Lefloch O, Bougnoux P, eds. *Dépistage du cancer du sein et conséquences thérapeutiques*. Paris: Masson; 1989. p. 115-20.

[PRICE1990] Price P, Sinnett HD, Gusterson B, Walsh G, A'Hern RP, McKinna JA. Duct carcinoma in situ: predictors of local recurrence and progression in patients treated by surgery alone. *Br J Cancer* 1990;61(6):869-72.

[RINGBERG1991] Ringberg A, Andersson I, Aspegren K, Linell F. Breast carcinoma in situ in 167 women--incidence, mode of presentation, therapy and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 1991;17(5):466-76.

[RINGBERG2000] Ringberg A, Idvall I, Ferno M, Anderson H, Anagnostaki L, Boiesen P et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(5):444-51.

[ROSNER1980] Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192(2):139-47.

[SCHWARTZ2002A] Schwartz GF. Treatment of subclinical ductal carcinoma in situ of the breast by local excision and surveillance: an update personal experience. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios MD, eds. *Ductal Carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2002. p. 308-21.

[SILVERSTEIN1997] Silverstein MJ. Van Nuys experience by treatment. In : Silverstein MJ, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 443-7.

[SILVERSTEIN2002] Silverstein MJ. The Van Nuys/USC Experience by treatment. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, eds. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2002. p. 337-42.

[SOLIN2001] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Haffty B, Taylor M, McCormick B et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):991-1002.

[SOLIN1996] Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;14(3):754-63.

[SZELEISTEVENS2000] Szelei-Stevens KA, Kuske RR, Yantsos VA, Cederbom GJ, Bolton JS, Fineberg BB. The influence of young age and positive family history of breast cancer on the prognosis of ductal carcinoma in situ treated by excision with or without radiation therapy or by mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(4):943-9.

[TUNONDELARA2001] Tunon-de-Lara C, de Mascarel I, Mac-Grogan G, Stockle E, Jourdain O, Acharian V et al. Analysis of 676 cases of ductal carcinoma in situ of the breast from 1971 to 1995: diagnosis and treatment--the experience of one institute. *Am J Clin Oncol* 2001;24(6):531-6.

[VANZEE2002] Van Zee KJ, Borgen. Ductal carcinoma in situ: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, eds. *Ductal Carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2002. p. 329-36.

[WARD1992] Ward BA, McKhann CF, Ravikumar TS. Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. *Archives of Surgery* 1992;127(12):1392-5.

[WARNBERG2000] Warnberg F, Yuen J, Holmberg L. Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma in situ. *Lancet* 2000;355(9205):724-5.

ANNEXE 3. RECHERCHE ET SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Critères de sélection des études

Les critères de sélection et d'exclusion ont été définis préalablement selon la classification PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*).

	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Moment de la prise en charge	Prise en charge diagnostique Prise en charge thérapeutique Surveillance de cancer du sein <i>in situ</i> Prise en charge de la récurrence de cancer du sein <i>in situ</i> traité	-
Population	Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS) Maladie de Paget Les populations ont été définies selon la classification TNM ¹⁴ Récurrence invasive ou non de CCIS traité	Cancer du sein micro-invasif cancer du sein infiltrant étude incluant une population mixte CCIS et cancer invasif Étude thérapeutique incluant moins de 100 patientes Étude diagnostique évaluant moins de 70 cancers <i>in situ</i>
Examens diagnostiques	Mammographie Echographie Imagerie par résonance magnétique	-
Facteurs pronostiques de la récurrence	Facteurs pronostiques anatomopathologiques Facteurs biologiques Facteurs pronostiques cliniques	-
Interventions thérapeutiques	Chirurgie conservatrice Mastectomie Radiothérapie adjuvante et surimpression Hormonothérapie Ganglion sentinelle	Étude évaluant la place de l'irradiation partielle du sein
Type d'études	Synthèse méthodique et méta-analyse Essais randomisés Essais contrôlés (rétrospectif ou prospectif) Séries prospectives ou rétrospective Guide de recommandations pour la pratique clinique présentant une méthodologie bien décrite (recherche et sélection bibliographique renseignées et analyse de la qualité de la littérature incluse), des recommandations clairement énoncées, un système de gradation des niveaux de preuve et des recommandations clairement décrit Une analyse multivariée pour les études évaluant la valeur pronostique Des performances diagnostiques d'un examen (sensibilité, spécificité, VPN, VPP) pour les études évaluant la valeur diagnostique	Revue de la littérature, revues narratives, enquêtes de pratique, questionnaire patient, éditoriaux, lettres, études de cas, études chez l'animal, étude <i>in vitro</i> , essais publiés sous forme de résumé, études d'évaluation technologique

¹⁴ Sobin LH, Wittekind C. Union Internationale Contre le Cancer, ed. TNM : Classification des tumeurs malignes. 6^{ème} édition ed. Cassini; 2003.

Les questions cliniques couvertes sont :

- place de l'échographie complémentaire dans la stratégie de prise en charge diagnostique d'une anomalie radiologique ;
- place de l'IRM dans la stratégie de prise en charge diagnostique d'une anomalie radiologique ;
- place du ganglion sentinelle dans la stratégie de prise en charge thérapeutique du CCIS ;
- valeur pronostique de la récurrence des facteurs reconnus tels que le statut des marges, la taille tumorale, le grade nucléaire, l'âge, la présence et le type de nécrose, le sous-type architectural (comédo/non comédocarcinome, papillaire, micropapillaire, cibriforme solide), la notion de polarisation cellulaire ou encore l'expression de biomarqueurs ;
- place du traitement conservateur (chirurgie conservatrice + radiothérapie adjuvante) par rapport à la mastectomie ;
- place de l'hormonothérapie dans la stratégie de prise en charge thérapeutique.

Stratégie de la recherche bibliographique

Carcinome canalaire *in situ*, formes particulières et maladie de Paget

La recherche bibliographique a été effectuée par :

- l'interrogation de la base de données *Medline®* le 15/09/2008 sur la période 2003-2008. Le début de la période de recherche (2003) a été fixé en fonction de la date de la fin de la recherche bibliographique des recommandations 2005. L'équation de recherche utilisée est présentée en annexe 4 ;
- le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données *Medline®* jusqu'au 27/03/09 (système d'alertes via OVID) ;
- la consultation de sites d'*Evidence-Based-Medicine* le 26/12/08. La liste des sites interrogés est présentée en annexe 5.

La recherche bibliographique a été limitée aux publications en français et en anglais. Elle a été complétée par des références bibliographiques non retrouvées par l'interrogation systématique des bases de données et connues du groupe de travail ou issues de la consultation des références citées dans les revues de la littérature.

La stratégie de recherche bibliographique a permis de retrouver 554 références.

Carcinome lobulaire *in situ*

La recherche bibliographique a été effectuée par :

- l'interrogation de la base de données *Medline®* le 20/10/2008 sur la période 1990-2008. Le début de la période de recherche a été fixé par rapport aux premières publications sur le sujet. L'équation de recherche utilisée est présentée en annexe 4 ;
- le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données *Medline®* jusqu'au 27/03/09 (système d'alertes via OVID) ;
- la consultation de sites d'*Evidence-Based-Medicine* le 26/12/08. La liste des sites interrogés est présentée en annexe 5.

La recherche bibliographique a été limitée aux publications en français et en anglais. Elle peut être complétée par des références bibliographiques non retrouvées par l'interrogation systématique des bases de données et connues du groupe de travail ou issues de la consultation des références citées dans les revues de la littérature.

La stratégie de recherche bibliographique a permis de retrouver 500 références.

Sélection bibliographique

Chaque référence retrouvée par la stratégie de recherche bibliographique a fait l'objet d'une double lecture par un méthodologiste et un clinicien. Une première sélection a été réalisée sur la base des informations décrites dans le résumé (*abstract*) puis la sélection finale a été établie sur la base des textes intégraux.

Au total, 37 des 554 références retrouvées ont été sélectionnées pour le carcinome canalaire *in situ* (dont les formes particulières et maladie de Paget) et 12 des 500 références retrouvées ont été sélectionnées pour le carcinome lobulaire *in situ*.

CHAPITRE	NOMBRE DE RÉFÉRENCES INCLUSES	RÉFÉRENCES INCLUSES
Diagnostic du CCIS	5	Rapport AETMIS 2006 ; Khakpour <i>et al.</i> 2006 ; Khul <i>et al.</i> 2007 ; Lehman <i>et al.</i> 2007 ; Solin <i>et al.</i> 2008
Facteurs pronostiques de la récurrence chez le CCIS	18	Ben-David <i>et al.</i> 2007 ; Bijker <i>et al.</i> 2006 ; Chuwa <i>et al.</i> 2008 ; Cornfield <i>et al.</i> 2004 ; Cutuli <i>et al.</i> 2004 ; Dunne <i>et al.</i> 2009 ; Fisher <i>et al.</i> 2007 ; Guerrieri-Gonzag <i>et al.</i> 2009 ; Holmberg <i>et al.</i> 2008 ; Kerlikowske <i>et al.</i> 2003 ; MacDonald <i>et al.</i> 2005 ; Meijnen <i>et al.</i> 2008 ; Rakovitch <i>et al.</i> 2007 ; Ringberg <i>et al.</i> 2007 ; Sahoo <i>et al.</i> 2005 ; Schouten van der Velden <i>et al.</i> 2006 ; Silverstein <i>et al.</i> 2003 ; Solin <i>et al.</i> 2005
Prise en charge thérapeutique du CCIS	19	Ben-David <i>et al.</i> 2007 ; Bijker <i>et al.</i> 2006 ; Chuwa <i>et al.</i> 2008 ; Cutuli <i>et al.</i> 2004 ; Holmberg <i>et al.</i> 2008 ; Lee <i>et al.</i> 2006 ; Meijnen <i>et al.</i> 2008 ; Nekhlyudov <i>et al.</i> 2006 ; Omlin <i>et al.</i> 2006 ; Partridge <i>et al.</i> 2008 ; Romero <i>et al.</i> 2004 ; Schouten van der Velden <i>et al.</i> 2006 ; Shelley <i>et al.</i> 2006 ; Smith <i>et al.</i> 2006 ; Solin <i>et al.</i> 2005 ; Vapiwala <i>et al.</i> 2006 ; Vargas <i>et al.</i> 2005 ; Viani <i>et al.</i> 2007 ; Warren <i>et al.</i> 2005 ; Wong <i>et al.</i> 2006
Surveillance de CCIS traité	0	-
Récidive de CCIS	3	Millis <i>et al.</i> 2004 ; Pinsky <i>et al.</i> 2007 ; Solin <i>et al.</i> 2005
CLIS seul	8	Bodian <i>et al.</i> 1996 ; Chuba <i>et al.</i> 2005 ; Claus <i>et al.</i> 2003 ; Goldstein <i>et al.</i> 2001 ; Habel <i>et al.</i> 1997 ; Li <i>et al.</i> 2006 ; Salvadori <i>et al.</i> 1991 ; Zurrida <i>et al.</i> 1996

ANNEXE 4. ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

ÉQUATION DE RECHERCHE CCIS DANS LA BASE DE DONNÉES MEDLINE®

ÉQUATION DE RECHERCHE MEDLINE® (OVID)	DESCRIPTION DE LA RECHERCHE
1. Carcinoma, Ductal, Breast/ 2. ductal carcinoma <i>in situ</i> .ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ 5. Breast neoplasms/ 6. 4 and 5 7. 3 or 6 8. (dcis or <i>in situ</i> or intraductal).ti. 9. 7 and 8	Recherche des références sur le cancer du sein canalaire <i>in situ</i>
10. editorial.pt. 11. letter.pt. 12. news.pt. 13. case reports.pt. 14. in vitro.pt. 15. animal/ 16. or/10-15	Filtre d'exclusions
17. randomized controlled trial.pt. 18. random allocation.de. 19. random\$.ti. 20. double-blind method.de. 21. 17 or 18 or 19 or 20	Recherche des essais randomisés
22. meta-analysis.pt. 23. meta-analy\$.ti. 24. metaanaly\$.ti. 25. (systematic adj3 overview\$).tw. 26. (systematic adj3 review\$).tw. 27. (quantitative adj3 overview\$).tw. 28. (quantitative adj3 review\$).tw. 29. or/22-28	Recherche des méta-analyses et des synthèses méthodiques
30. review.pt.	Recherche des revues de la littérature
31. 9 not 16 32. limit 31 to (human and (english or french) and yr=2003-2008)	Limite de dates, langues et exclusions
33. 21 and 32	Recherche des essais randomisés sur le cancer du sein canalaire <i>in situ</i>
34. 29 and 32	Recherche des méta-analyses et synthèses méthodiques sur le cancer du sein canalaire <i>in situ</i>
35. 30 and 32	Recherche des revues de la littérature sur le cancer du sein canalaire <i>in situ</i>
36. 33 or 34 or 35 37. 32 not 36	Recherche des autres études sur le cancer du sein canalaire <i>in situ</i>

ÉQUATION DE RECHERCHE CLIS DANS LA BASE DE DONNÉES MEDLINE®

ÉQUATION DE RECHERCHE MEDLINE® (OVID)	DESCRIPTION DE LA RECHERCHE
1. breast neoplasms/ 2. ((cancer\$1 or carcinoma\$1 or neoplasia or tumeur\$1 or tumor\$1 or malignanc\$3) adj2 breast).ti. 3. 1 or 2 4. Carcinoma, Lobular/ 5. lobular.ti,ab. 6. 4 or 5 7. 3 and 6 8. Carcinoma <i>in situ</i> / 9. 7 and 8	Recherche des références sur le cancer du sein lobulaire <i>in situ</i>
10. editorial.pt. 11. letter.pt. 12. news.pt. 13. case reports.pt. 14. in vitro.pt. 15. animal/ 16. or/10-15	Filtre d'exclusions
17. randomized controlled trial.pt. 18. random allocation.de. 19. random\$.ti. 20. double-blind method.de. 21. 17 or 18 or 19 or 20	Recherche des essais randomisés
22. meta-analysis.pt. 23. meta-analy\$.ti. 24. metaanaly\$.ti. 25. (systematic adj3 overview\$).tw. 26. (systematic adj3 review\$).tw. 27. (quantitative adj3 overview\$).tw. 28. (quantitative adj3 review\$).tw. 29. or/22-28	Recherche des méta-analyses et des synthèses méthodiques
30. review.pt.	Recherche des revues de la littérature
31. 9 not 16 32. limit 31 to (human and (english or french) and yr=2003-2008)	Limitation de la période de recherche 2003-2008
33. limit 31 to (human and (english or french) and yr=1990-2002)	Limitation de la période de recherche 1990-2002
34. 32 and 21	
35. 32 and 29	
36. 32 and 30	
37. 36 or 34 or 35	Recherche des essais randomisés, des méta- analyses, des synthèses méthodiques et des revues de la littérature publiées entre 2003 et 2008 sur le cancer du sein lobulaire <i>in situ</i>
38. 32 not 37	Autres études publiées entre 2003 et 2008 sur le cancer du sein lobulaire <i>in situ</i>
39. 33 and 21	
40. 33 and 29	
41. 33 and 30	
42. 39 or 40 or 41	Recherche des essais randomisés, des méta- analyses, des synthèses méthodiques et des revues de la littérature publiées entre 1990 et 2002 sur le cancer du sein lobulaire <i>in situ</i>
43. 33 not 42	Autres études publiées entre 1990 et 2002 sur le cancer du sein lobulaire <i>in situ</i>

ANNEXE 5. INTERROGATION DES SITES INTERNET *EVIDENCE-BASED MEDICINE*

LISTE DES DOCUMENTS RETROUVÉS SUR LES SITES *D'EVIDENCE BASED MEDICINE* INTÉRROGÉS LE 26 DÉCEMBRE 2008

ORGANISME	PAYS	URL	TITRE	TYPE DE DOCUMENT
Haute autorité de santé (HAS)	France	http://www.has-sante.fr/	L'Anaes actualise les évaluations existantes de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein	Communiqué de presse du 7 janvier 2003
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (CADTH)	Canada	http://www.cadth.ca/	La mammographie numérique : mise à jour	Notes sur les technologies de la santé en émergence Numéro 91, octobre 2006
			La mammographie par émission de positons (TEP) : nouvel outil diagnostique	Tour d'horizon des technologies de la santé. Numéro 2, septembre 2007
The Cochrane Library	États-Unis	http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clsystrev_subjects_fs.html	<i>Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (protocole)</i>	Protocole de revue
National Health Service (NHS)- (SEEK)	Grande-Bretagne	http://www.library.nhs.uk/guidelinesFinder/Default.aspx?pagename=HOME	<i>American college of radiology - ACR appropriateness criteria®</i>	-
			<i>Practice guideline for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS)</i>	<i>Practice guideline</i> 1997 (Res. 4) Revised 2001 (Res.23) Revised 2006 (Res. 21) Effective 10/01/06
			<i>Risk factors for breast cancer in women.</i>	<i>A systematic review of the literature</i> June 2007 Volume 10 Number 2
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Grande-Bretagne	http://www.nice.org.uk/	-	-
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Grande-Bretagne	http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html	<i>Management of breast cancer in women</i>	<i>A national clinical guideline</i> December 2005

>>suite

ORGANISME	PAYS	URL	TITRE	TYPE DE DOCUMENT
BMJ Clinical Evidence	Grande Bretagne	http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/onc/onc.jsp	<i>Breast cancer (non-metastatic)</i>	<i>Synthèse méthodique Search date January 2007</i>
Cancer Care Ontario (CCO)	Canada	http://www.cancercare.on.ca/english/home/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/	<i>Management of Ductal Carcinoma in situ of the Breast: A Clinical Practice Guideline</i>	<i>Practice guideline Report Date: September 19, 2006 Replaces Original Report dated 1998 Evidence-based Series #1-10 (Version 2.2006): Section 1</i>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	États-Unis	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?buton=I+Agree#site	<i>Breast cancer</i>	<i>Practice guideline V1.2009</i>
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	États-Unis	http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines	<i>American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer</i>	<i>Guideline recommendations VOLUME 25 _ NUMBER 33 _ NOVEMBER 20 2007</i>
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	Nouvelle Zélande	http://www.nzgg.org.nz/	-	-
National Guideline Clearinghouse (NGC)	États-Unis	http://www.guideline.gov/resources/guideline_index.aspx	-	-
Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)	Canada	http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?accueil	Macrobiopsie mammaire par aspiration	Note technique préparée pour l'AETMIS par Wilber Deck AETMIS 2006 ; Vol. 2 : N°6 (juin 2006)
Agencia d'Avaluacio de Tecnologia i Recerca Mediques (AATRM)	Espagne	http://www.gencat.net/salut/depsan/units/aatrm/html/en/dir393/doc7921.html	<i>Breast cancer Oncoguia</i>	<i>Clinical practice guideline in cancer in Catalonia OG04/2003 November 2004</i>
Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)	Canada	http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?aid=29	-	-
National Health and Medical Research Council (NHMRC)	Australie	http://www.nhmrc.gov.au/publications/index.htm	<i>The management and support of younger women with breast cancer</i>	<i>Clinical practice guideline 27 November 2003</i>

>>suite

ORGANISME	PAYS	URL	TITRE	TYPE DE DOCUMENT
			<i>The clinical management of ductal carcinoma in situ, lobular carcinoma in situ and atypical hyperplasia of the breast</i>	<i>Clinical practice guideline 2003</i>
American college of radiologist	États-Unis		<i>Practice guideline for the management of ductal carcinoma in-situ if the breast (DCIS)</i>	<i>Policy guideline Effective 10/01/06</i>
St Gallen expert consensus meeting	Suisse		<i>Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer September 2005</i>	<i>Recommandations 2005</i>
CMAJ medical knowledge about matter	Canada		<i>Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer : the management of ductal carcinoma in situ (summary of the 2001 update)</i>	<i>Clinical practice guidelines 2001</i>
DEGRO	Allemagne		<i>DEGRO Practice guidelines for radiotherapy of breast cancer I</i>	<i>Practice guideline 2007</i>
Société française de radiologie Société française de biophysique et de médecine nucléaire rédigé en concertation avec l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), et le soutien de la Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection (DGSNR).	France		Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale	Recommandations pour les professionnels de santé Transposition de la directive européenne 97/43 Euratom

ANNEXE 6. ANALYSE CRITIQUE

Les items permettant d'évaluer la qualité méthodologique des études incluses et leur pertinence clinique ont été extraits de la grille d'évaluation de la qualité des études diagnostiques (QUADAS) développée par Whiting *et al.* [WHITING2004], des recommandations établies par Hayden *et al.* pour les études pronostiques [HAYDEN2006] et de la grille de lecture critique des essais cliniques développée par Cucherat *et al.* [CUCHERAT2006].

Étude à visée diagnostique

Les patients sont-ils représentatifs de ceux vus en pratique ?
Les critères de sélection sont-ils clairement décrits ?
La référence standard permet-elle un diagnostic correct ?
Le délai entre les mesures de la référence standard et du test évalué est-il suffisamment court pour considérer raisonnablement que les conditions de mesure ne sont pas modifiées ?
Le diagnostic a-t-il été vérifié avec la référence standard sur la totalité de la population ou une partie issue d'une randomisation ?
Les patients ont-ils eu la même référence standard quels que soient les résultats obtenus avec le test évalué ?
La référence standard est-elle indépendante du test évalué ?
La méthode de réalisation de la référence standard et du test évalué est-elle clairement décrite ?
Les résultats obtenus avec la référence standard et le test évalué ont-ils été interprétés indépendamment ?
Les données cliniques disponibles au moment de l'interprétation des résultats du test évalué sont-elles les mêmes que celles disponibles en pratique ?
Les résultats non interprétables/intermédiaires sont-ils reportés ?
Les perdus de vue, les sorties d'études sont-ils décrits ?
Autre(s) commentaire(s).

Étude à visée pronostique

La population étudiée est-elle suffisamment représentative de celle vue en pratique pour limiter les biais potentiels ?
Les perdus de vue ne sont-ils pas liés aux principales caractéristiques ?
Les facteurs pronostiques évalués sont-ils correctement mesurés dans la population étudiée pour limiter des biais ?
Les critères de jugement évalués sont-ils correctement mesurés dans la population étudiée pour limiter les biais ?
Les principaux facteurs de confusion sont-ils suffisamment pris en compte pour limiter les biais ?
L'analyse statistique est-elle suffisamment appropriée pour limiter les biais potentiels ?
Autre(s) commentaire(s).

Essai thérapeutique

QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE :

L'hypothèse testée est formulée *a priori*.
Les objectifs (principaux et secondaires) sont définis.
L'essai est randomisé.
La méthode de randomisation est décrite.
Les critères de jugement sont précis et définis au préalable.
L'essai est réalisé en double aveugle.
Si l'essai est réalisé en ouvert, le critère de jugement principal est un critère « dur ».
Les critères d'inclusion et/ou d'exclusion des patients sont décrits.
Un calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé au préalable.
Le plan d'analyse statistique est décrit.
Les groupes sont initialement comparables.
Les interventions sont décrites.
La méthode de mesure des critères de jugement est décrite.
Si oui, la mesure est réalisée de la même façon quel que soit le traitement reçu.
L'inflation du risque alpha est contrôlée.
Les perdus de vue, les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles et les traitements concomitants sont documentés.
Si oui, les taux sont similaires entre les groupes.

L'analyse est réalisée en intention de traiter.
 L'effet du traitement est déterminé par rapport au groupe contrôle.
 Le résultat avancé a été obtenu sur le critère de jugement principal.
 Le(s) résultat(s) ne sont pas issus d'analyses en sous-groupes.
 Il n'y a pas eu de mesures répétées du (des) critère(s) de jugement.
 Les données manquantes ont été remplacées.
 La durée de suivi est identique entre les groupes.
 La toxicité des traitements et leur gradation est documentée et comparée entre les groupes.
 Les auteurs ont discuté les résultats d'autres essais sur la même question.
 Les conflits d'intérêts potentiels des auteurs sont documentés.
 Autre(s) commentaire(s).

PERTINENCE CLINIQUE :

Les patients sont-ils représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante ?
 La définition de la pathologie est-elle conforme aux critères diagnostiques habituels ?
 Le traitement a-t-il été utilisé dans un contexte de soins similaire à la pratique quotidienne ?
 L'effet du traitement a-t-il été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé (placebo ou traitement de référence) ?
 Le critère de jugement est-il cliniquement pertinent ?
 Le résultat représente-t-il un bénéfice clinique intéressant en pratique ?
 La balance bénéfice/risque est-elle acceptable ?
 Le résultat est-il confirmé par d'autres essais ?
 Le résultat est-il cohérent avec les connaissances fondamentales ?
 Autre(s) commentaire(s).

Synthèse méthodique et méta-analyse

QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE :

L'hypothèse testée est formulée a priori
 Les objectifs (principaux et secondaires) sont définis.
 Les critères de jugement principaux et secondaires sont précisés.
 La stratégie de recherche bibliographique est décrite.
 Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont clairement définis.
 La méthode de sélection et d'analyse de la qualité des études est décrite.
 Une méta-analyse est décrite :
 Si oui, est-ce une méta-analyse sur données individuelles ?
 Si oui, est-elle réalisée en « Intention de traiter » ?
 Les résultats de la recherche bibliographique sont décrits.
 Le risque d'un biais de publication a été étudié.
 Les essais inclus sont décrits.
 La qualité des essais inclus est décrite.
 Les résultat(s) n'est (sont) pas issu(s) d'analyses de sous-groupes.
 L'homogénéité des résultats a été étudiée par un test d'hétérogénéité.
 Les biais et limites méthodologiques de la MA sont discutés.
 Les conclusions sont cohérentes avec les résultats.
 Les conflits d'intérêts potentiels des auteurs sont documentés.
 Autre(s) commentaire(s).

PERTINENCE CLINIQUE :

Le sujet couvert est-il cliniquement pertinent (patients, traitement, critère de jugement...) ?
 Le résultat est-il confirmé par d'autres essais ?
 Le résultat est-il cohérent avec les connaissances fondamentales ?
 Autre(s) commentaire(s).

ANNEXE 7. PROCESSUS DE RELECTURE NATIONALE

La loi du 9 août 2004 a confié à l'Institut National du Cancer la mission de définir les bonnes pratiques et les conditions nécessaires à la qualité de la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer. Dans cet objectif, l'INCa en partenariat avec la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM) a réuni un groupe pluridisciplinaire de professionnels de santé pour établir des recommandations nationales sur la prise en charge du cancer du sein *in situ*.

La validation de ces recommandations nécessite une relecture nationale auprès de professionnels indépendants qui évaluent leur qualité et leur applicabilité au moyen d'une grille de relecture basée sur la grille AGREE¹⁵. La synthèse des commentaires recueillis ainsi que le nom des relecteurs seront mentionnés dans la version définitive du document, sauf avis contraire. En cas de commentaires ou de réserve, une justification écrite et détaillée était demandée, faisant référence aux données de la science et/ou à l'expérience argumentée des médecins.

Le document a donc été envoyé le 3 juillet 2009 pour relecture à 104 professionnels de santé *via* les réseaux de cancérologie ainsi qu'à la Ligue nationale contre le cancer. Le groupe des relecteurs sollicités est représentatif des disciplines concernées par la prise en charge du cancer du sein *in situ* (cf. figure 1) et des modes de pratique (59 % des experts sollicités sont issus du secteur public et 41 % du secteur privé). La relecture a été clôturée le 21 août 2009.

Parmi les 104 professionnels de santé sollicités, 34 ont répondu. Le taux de réponse est donc de 33 %. La répartition des relecteurs par spécialité reste représentative (cf. figure 2). En revanche, le document a été relu par un plus grand nombre de relecteurs appartenant au secteur public (73 %).

Concernant, l'évaluation de la qualité et de l'applicabilité des recommandations initialement établies :

- 75 % à 100 % des relecteurs sont « d'accord » ou « tout à fait d'accord » pour dire que les recommandations semblent suffisamment justifiées par l'argumentaire correspondant (cf. figure 3) ;
- 69 % à 91 % des relecteurs sont « d'accord » ou « tout à fait d'accord » pour appliquer ces recommandations dans leur pratique clinique (cf. figure 4).

Pour plus de détails, se reporter à la synthèse des commentaires de la relecture nationale ci-après.

Enfin, la qualité méthodologique du document a été bien perçue par les relecteurs en ce qui concerne la rigueur d'élaboration du document ou les autres items évalués (champs couverts et objectifs, clarté et présentation) (cf. figure 5).

¹⁵ AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):18-23.

FIGURE 1
RÉPARTITION PAR SPÉCIALITÉ DES 104 PROFESSIONNELS DE SANTÉ SOLLICITÉS (%)

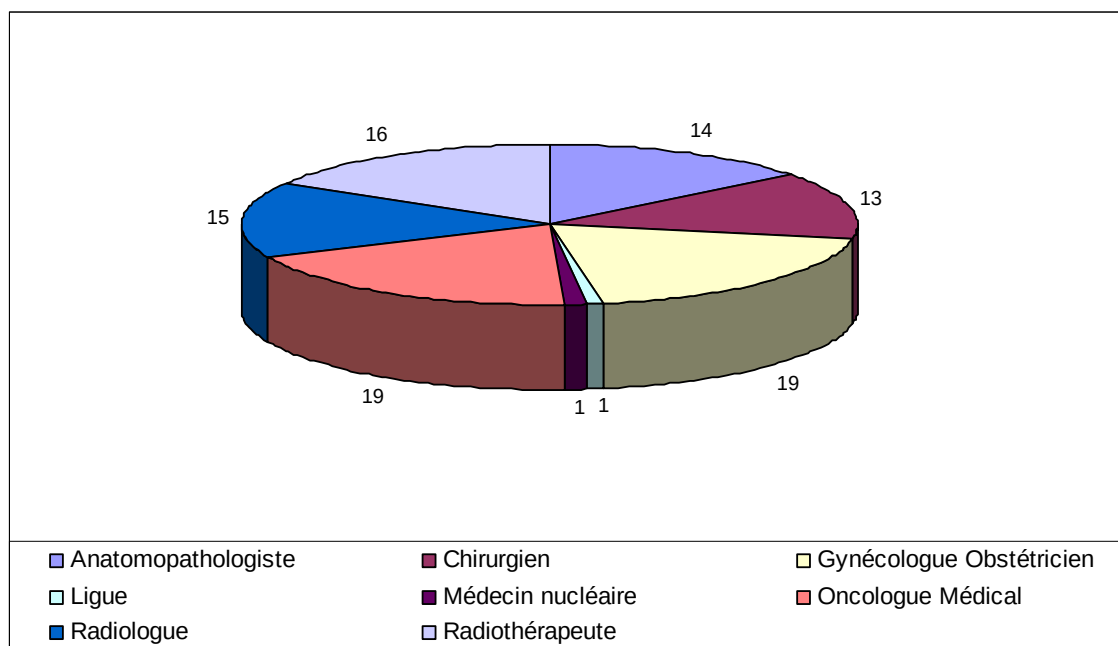


FIGURE 2
RÉPARTITION PAR SPÉCIALITÉ DES 34 PROFESSIONNELS DE SANTÉ AYANT RÉPONDU (%)

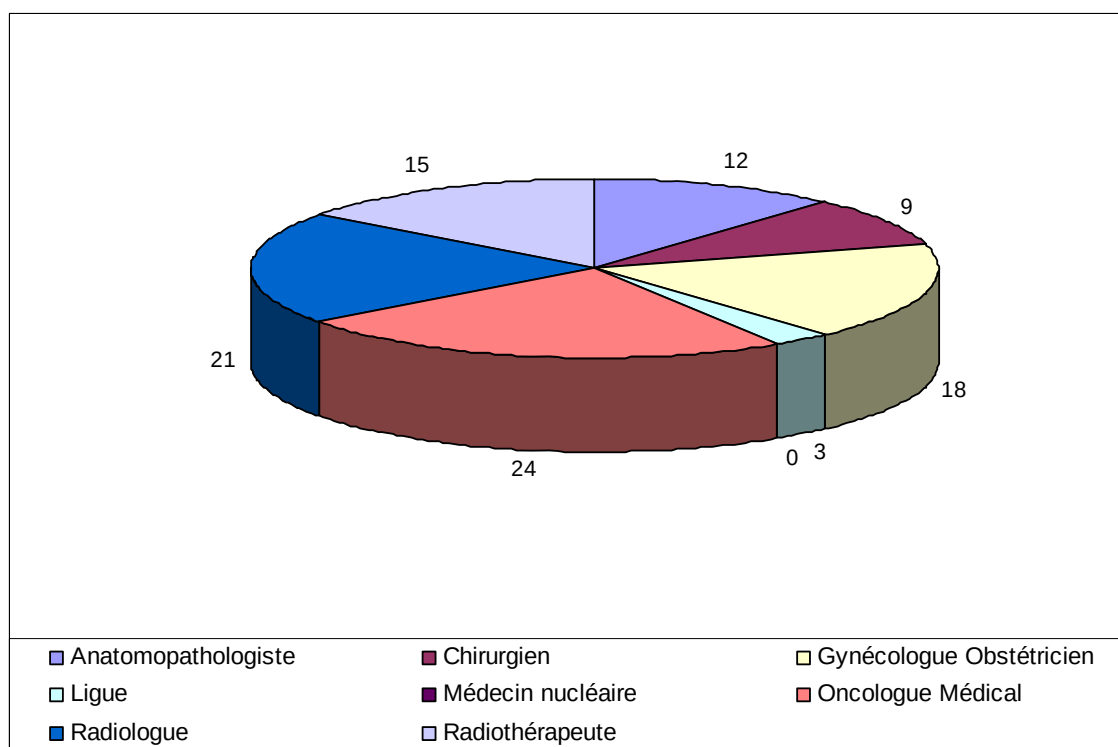


FIGURE 3

RÉPONSE DES RELECTEURS À LA QUESTION « CETTE RECOMMANDATION VOUS SEMBLE-T-ELLE SUFFISAMMENT JUSTIFIÉE PAR L'ARGUMENTAIRE CORRESPONDANT ? »

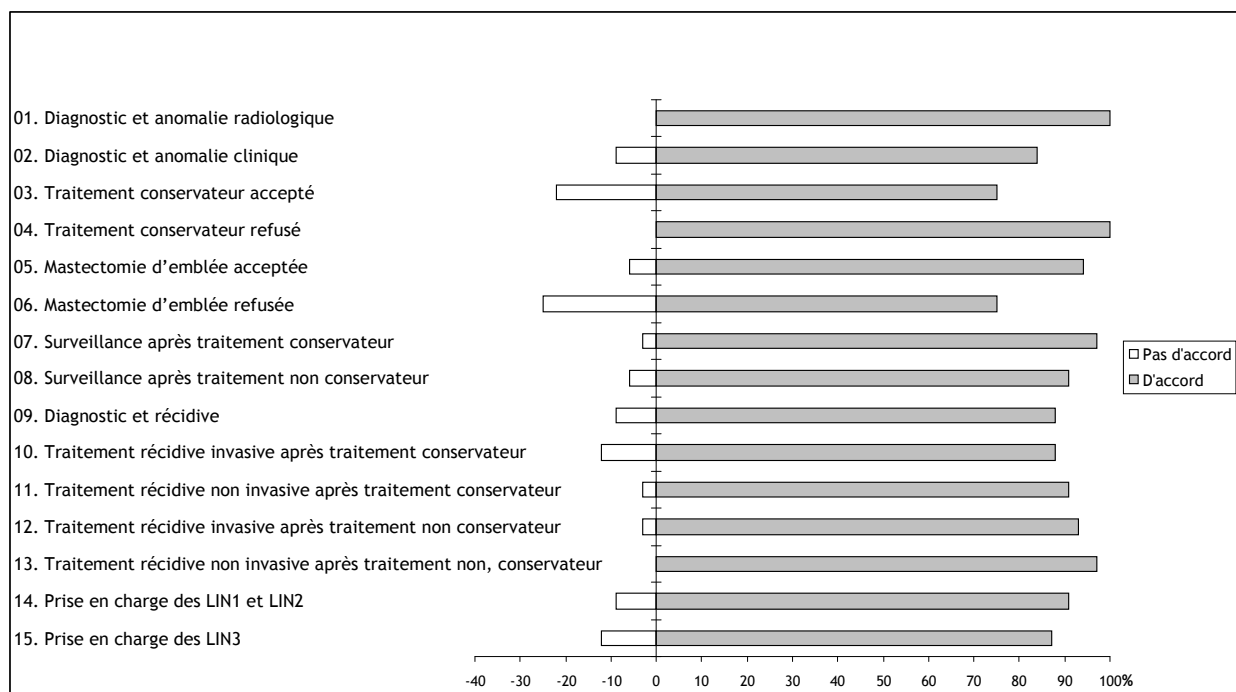


FIGURE 4

RÉPONSE DES RELECTEURS À LA QUESTION « ÊTES-VOUS D'ACCORD POUR APPLIQUER CETTE RPC DANS VOTRE PRATIQUE CLINIQUE ? »

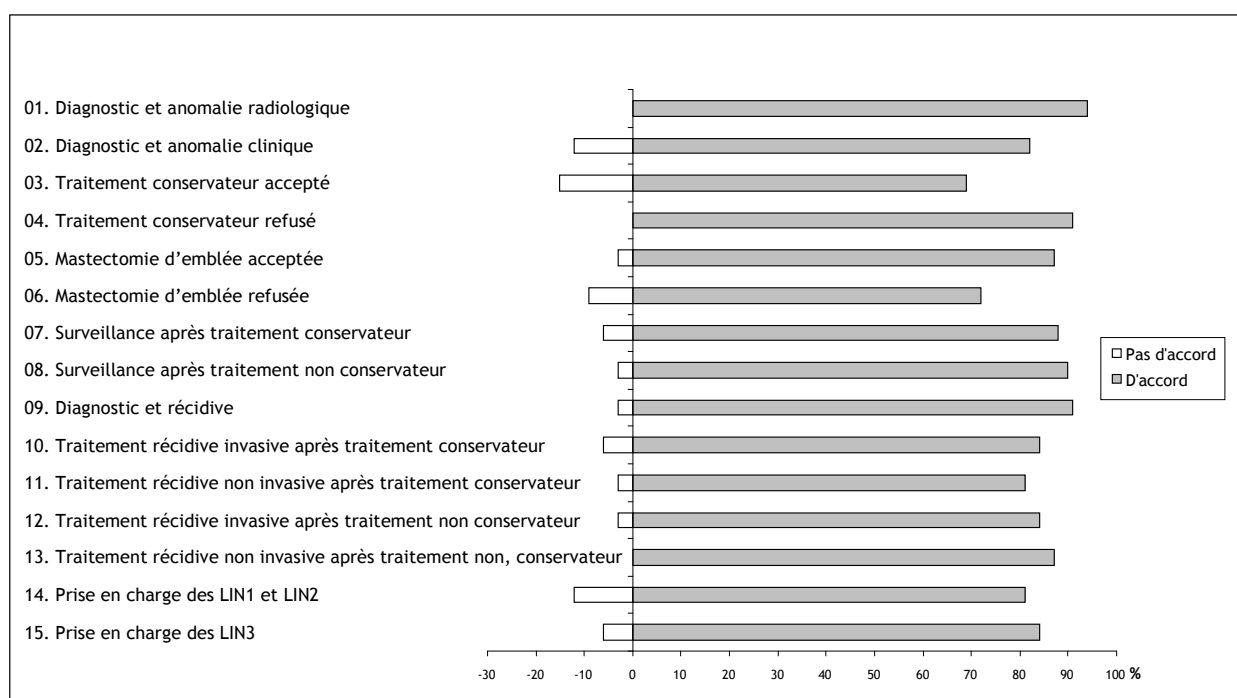
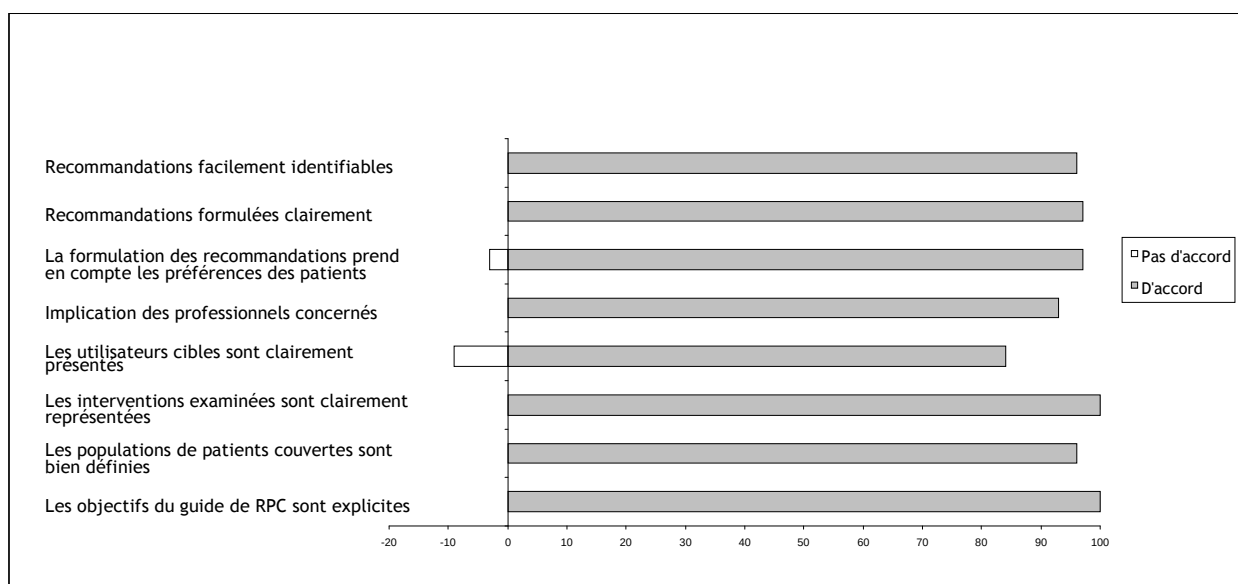


FIGURE 5

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE D'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS



ANNEXE 8. SYNTHÈSE DES COMMENTAIRES DE LA RELECTURE NATIONALE

CARCINOME CANALAIRE *IN SITU*

Diagnostic en cas de découverte radiologique lors d'un dépistage organisé ou individuel

L'indication initialement proposée d'une échographie bilatérale systématique a été discutée, car son indication dépend de la densité du sein. Elle n'est pas contributive dans un sein complètement en involution graisseuse (classe de densité 1). Le manque de données de la littérature laisse une place importante au consensus d'experts qui, suite à la relecture nationale, a maintenu ce standard.

L'indication de l'IRM mammaire en cas de facteur de risque supplémentaires tels qu'un haut risque de type génétique, un sein de classe de densité 4 ou une irradiation antérieure a été controversée notamment par rapport au sein de classe de densité 4. Eu égard aux données récentes tels que les résultats obtenus par Kuhl *et al.*¹⁶ qui ont montré une sensibilité plus élevée de l'IRM par rapport à la mammographie pour le diagnostic de CCIS (92 % *versus* 56 %, $p < 0,0001$) (cf. chapitre Diagnostic, § 3) et à la note de cadrage publiée en juin 2009 par la Haute autorité de santé (HAS) portant sur la place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein, cette option a été maintenue.

Diagnostic en cas de découverte lors d'un examen clinique anormal

Aucun commentaire n'a été fait concernant les recommandations initialement proposées en cas de masses palpables ou de maladie de Paget. Elles n'ont donc pas été modifiées suite à la relecture nationale. Par contre, il a été précisé que les recommandations établies en cas d'écoulement unipore concernent les écoulements séro-sanglants (les plus fréquents). Dans ce cas, la pyramidectomie chirurgicale reste systématique tandis que la galactographie n'est pas indiquée. En revanche, la place de la cytologie a été débattue. Elle n'avait pas été indiquée initialement, car elle ne permet pas de faire le diagnostic du CCIS mais certains cliniciens la pratiquent en complément du diagnostic. L'attitude consensuelle est de ne rien recommander.

La place de l'IRM dans la stratégie diagnostique en cas d'examen clinique anormal n'est actuellement pas démontrée.

Enfin, les indications portant sur les différentes techniques des prélèvements biopsiques ont été précisées. Pour les calcifications, une macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration est la technique préférentielle. Une microbiopsie peut être envisagée si la macrobiopsie n'est techniquement pas réalisable. Une microbiopsie par voie percutanée est envisagée pour les nodules palpables et les masses radiologiques. L'indication de la biopsie chirurgicale d'emblée reste envisageable en cas d'impossibilité technique de la biopsie percutanée.

Prise en charge thérapeutique

L'indication systématique du ganglion sentinelle initialement proposée en association avec une chirurgie conservatrice en cas de lésion palpable et/ou de masse radiologique et/ou de surcroît de densité et/ou de lésion étendue à la mammographie et de haut grade et/ou de suspicion de micro-invasion sur la biopsie (décision validée en RCP), ou lorsque la chirurgie

¹⁶ Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370(9586):485-92.

conservatrice n'est pas possible d'emblée, a été discutée eu égard au contexte actuel de l'essai CINNAMOME en cours, du manque de données de la littérature ou encore des conclusions de l'*European Institut of Oncology*¹⁷, selon lesquelles la technique du ganglion sentinelle ne devrait pas être considérée comme un standard dans la prise en charge du CCIS compte tenu de la faible prévalence d'un envahissement ganglionnaire. À l'issue de la relecture nationale, les indications systématiques ou optionnelles du ganglion sentinelle ont été précisées et les cas de non-indications ont été mentionnés. La possibilité d'une inclusion dans l'essai CINNAMOME (cf. Registre des essais cliniques publié sur le site de l'INCa www.e-cancer.fr) a également été envisagée en cas de lésions étendues. Les experts ont précisé que le curage ganglionnaire n'avait pas d'indication dans la prise en charge du CCIS.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant faisant suite à une chirurgie conservatrice de première intention, la valeur seuil de la marge de tissu sain initialement fixée à 3 mm a été discutée eu égard aux données récentes de la méta-analyse de Dunne *et al.*¹⁸ qui fixe un seuil à 2 mm. Cette valeur de 2 mm a été validée d'autant plus qu'elle est fréquemment utilisée dans les essais actuels. En conséquence, les situations adjuvantes initialement envisagées (marge latérale ≥ 3 mm, comprise entre 1 et 3 mm et < 1 mm) ont été regroupées en deux situations : marge de tissu sain ≥ 2 mm ou < 2 mm). À cette occasion, les définitions de la marge et de la berge ont été revues. Les stratégies de prise en charge adjuvante ont donc été entièrement révisées :

- en cas de marge de tissu sain ≥ 2 mm, une radiothérapie de l'ensemble du sein (dose minimale de 50 Gy en 25 fractions) associée ou non à une surimpression est indiquée ;
- en cas de marge de tissu sain < 2 mm, une reprise chirurgicale (ré-excision avec obtention de marges supérieures à 2 mm et irradiation de la totalité du sein $\pm$ surimpression ou mastectomie) est indiquée.

La possibilité de ne pas pratiquer une irradiation en postopératoire a été soulevée lors de la relecture nationale pour les lésions < 5 mm. Cette option n'a pas été retenue étant donné les résultats des 4 essais randomisés reconnus dans le domaine¹⁹ qui ont démontré le bénéfice de la radiothérapie adjuvante à partir de population incluant toute taille lésionnelle. Aucune analyse en sous-groupe n'a permis d'identifier un sous-groupe de patientes pour lesquelles la radiothérapie adjuvante n'avait pas de bénéfice. Cette proposition soulève également le problème de la mesure de la taille.

Lorsque la chirurgie conservatrice n'est pas possible d'emblée, la mastectomie reste l'attitude standard sous-réserve de l'avis de la patiente. La radiothérapie doit être une option à envisager uniquement après avoir informé la patiente du risque accru de récurrence dans ce cas (décision médicale partagée).

L'indication d'une surimpression en cas de traitement conservateur a été controversée. Faut-il l'étendre au-delà des facteurs de risque de récurrence initialement proposés (âge jeune, grade nucléaire élevé) ou attendre les résultats de l'essai BONBIS en cours (cf. Registre des essais cliniques publié sur le site de l'INCa www.e-cancer.fr) ?

¹⁷ Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Annals of Surgery* 2008; 247(2):315-9.

¹⁸ 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.

¹⁹ Essai NSABP B-17 [fisher1993] [fisher1998] [fisher2001], essai EORTC 10853 [julien2001] [bijker2006], essai UKCCCR [houghton2003] et essai SWE DCIS [emdin2006] [holmberg2008]

Le groupe de travail a opté pour une attitude consensuelle en proposant les 3 options suivantes :

- pas de surimpression ;
- surimpression du lit tumoral en élargissant les facteurs de risques à ceux décrits dans le § 3. « Facteurs pronostiques de la récurrence » ;
- inclusion dans l'essai BONBIS si la patiente présente un CCIS traité par chirurgie conservatrice et une marge > 1 mm (à noter que la surimpression ne doit pas être un traitement de rattrapage en cas de traitement chirurgical insuffisant).

La non-indication de l'hormonothérapie en dehors d'essais prospectifs randomisés a été discutée notamment pour les patientes hormonosensibles eu égard aux données récentes de l'*American society of clinical oncology* qui recommande une hormonothérapie chez la femme présentant un risque accru de cancer du sein²⁰ et aux résultats de l'essai du *National surgical adjuvant breast and bowel project B-24* (NSABP B-24)²¹ [fisher1999] [fisher2001] qui ont montré que l'ajout du tamoxifène réduit le risque de récurrence ipsilatérale (invasive ou non) (7,7 % (tamoxifène) versus 11,1 % (placebo), $p = 0,0003$) et le développement de cancer contralatéral (invasif ou non) (2,3 % (tamoxifène) versus 4,9 % (placebo), $p = 0,01$). À noter qu'un plus grand nombre de cancers de l'endomètre a été observé dans le bras avec tamoxifène (1,2 % versus 0,6 %, différence non significative). Cependant, comme le souligne Abram Recht dans son analyse publiée dans *Ductal carcinoma in situ of the breast*²² [SILVERSTEIN2002], l'impact du tamoxifène est plus élevé en cas de marges positives ou indéterminées, or ces situations représentent respectivement 16 % et 10 % des patientes incluses dans l'essai NSABP B-24. De plus, aucune analyse combinant le statut des marges et l'âge n'a été faite. En conséquence et parce qu'aucune nouvelle donnée n'a été publiée depuis 2001, la recommandation initiale a été maintenue. L'hormonothérapie ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement local insuffisant (standard).

Surveillance après traitement conservateur ou non conservateur

Les recommandations établies résultent principalement du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs) du fait du manque de données de la littérature.

La récurrence locale doit être suspectée devant l'apparition de nouvelles calcifications ou d'autres anomalies mammographiques nécessitant ainsi des prélèvements percutanés à visée diagnostique.

La place de l'échographie dans la surveillance après traitement a été rediscutée à l'issue de la relecture nationale. Elle n'est plus indiquée comme option préférentielle en cas d'examen clinique anormal et de seins denses en mammographie. Elle doit être systématique au même titre que l'examen clinique ou la mammographie, bien qu'elle ne soit pas contributive en cas de seins clairs. Il en est de même en cas de surveillance contralatérale suite à un traitement non conservateur.

²⁰ Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyer D et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3235-58.

²¹ Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):429-38 et Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28(4):400-18

²² Silverstein MJ, Melvin J. Silverstein M, ed. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Lippincott Williams et Wilkins; 2002.

Une surveillance clinique rapprochée (biannuelle plutôt qu'annuelle) est recommandée chez les femmes jeunes (< 40 ans) étant donné un risque de récurrence plus élevé notamment pendant les 5 premières années. Cette surveillance rapprochée ne s'applique pas en cas de surveillance controlatérale suite à un traitement non conservateur.

La place de l'IRM (initialement non indiquée) a été revue conformément aux recommandations du rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique²³ à savoir une IRM mammaire annuelle chez les patientes portant une mutation BRCA1/BRCA2 ou à haut risque (consultation d'oncogénétique : tests génétiques négatifs, mais histoire familiale conférant un risque absolu cumulé supérieur à 30 %) après traitement conservateur ou non. Il en est de même en cas de surveillance controlatérale suite à un traitement non conservateur, compte tenu du risque existant au niveau du sein controlatéral.

Si le sein est très dense ou très remanié et que la patiente est jeune, une IRM mammaire peut être envisagée en cas de surveillance par mammographie et échographie difficile par exemple, en cas de suspicion faible de récurrence locale avec une biopsie radioguidée possiblement difficile à réaliser en l'absence de cible précise (ex : modification d'une désorganisation architecturale en mammographie sans anomalie clinique ou écho). Un seuil peut être fixé à 40 ans bien qu'en pratique, l'IRM puisse être envisagée si la patiente est plus âgée, mais qu'elle présente les caractéristiques décrites ci-dessus.

Les problèmes de contraception (pilule, stérilet) doivent être pris en compte.

Prise en charge de la récurrence

Rappelons que les données de la littérature portant sur la prise en charge des récurrences sont peu nombreuses et principalement issues de séries rétrospectives. Les recommandations établies résultent donc principalement du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs).

Prise en charge thérapeutique de la récurrence (invasive ou non invasive) de CCIS après traitement conservateur

Les indications du ganglion sentinelle ou d'un second traitement conservateur ont été discutées alors qu'elles n'avaient pas été envisagées initialement. Après avoir précisé que les recommandations établies concernaient la récurrence survenant après chirurgie conservatrice et radiothérapie, la technique du ganglion sentinelle ou un second traitement conservateur ne sont pas validés dans cette situation (patiente opérée et irradiée). Le ganglion sentinelle n'est d'ailleurs pas indiqué en cas de récurrence non invasive.

En revanche, si la patiente n'a pas bénéficié de radiothérapie lors du traitement initial, un éventuel traitement conservateur radiochirurgical est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

²³ Bonaïti-Pellié C, Andrieu N, Arveux P, Bonadona V, Buecher B, Delpech M et al. Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique [online]. Institut national du cancer, Agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France, eds. 2009. Available: URL: http://www.e-cancer.fr/v1/index.php?option=com_redaction&Itemid=153&task=voiritemfo&id=2370

Prise en charge thérapeutique de la récurrence (invasive ou non invasive) de CCIS après traitement non conservateur

En cas de récurrence invasive, la stratégie thérapeutique doit être définie en réunion de concertation pluridisciplinaire après bilan d'extension locorégional complet. Elle peut comporter une excision au large avec berges saines, un curage axillaire homolatéral, une radiothérapie (paroi et ganglionnaire), une chimiothérapie ou encore une hormonothérapie. La décision de l'ablation d'une éventuelle prothèse ou d'un éventuel sein reconstruit sera prise au cas par cas en fonction du type histologique, du risque de séquelles et du choix de la patiente.

En cas de récurrence non invasive (situation très rare), la radiothérapie de paroi est une option.

CARCINOME LOBULAIRE *IN SITU*

Les recommandations établies sont principalement issues du consensus d'experts (experts du groupe de travail et relecteurs) du fait du manque de données de la littérature.

Suite aux commentaires de la relecture nationale, la prise en charge du carcinome lobulaire *in situ* associé à de l'invasif n'est plus traitée dans ce document portant sur les cancers *in situ*.

Prise en charge des LIN1 et LIN2 définis selon la classification OMS

Les recommandations initialement proposées portant sur une relecture systématique en cas de doute et une biopsie chirurgicale ont été discutées. La notion de doute doit être précisée pour ces lésions qui ne présentent pas d'anomalies radiologiques. De plus, la nécessité d'une relecture peut être remise en cause dans cette situation qui n'est pas la plus critique. En effet, une relecture semble plus importante pour distinguer les LIN3 pléomorphes ou avec nécrose des autres LIN.

La biopsie chirurgicale doit-elle être systématique pour les LIN1 et les LIN2 notamment après une macrobiopsie ? Face au manque de données de la littérature et afin d'intégrer les pratiques décrites lors de la relecture nationale, la recommandation sur la biopsie chirurgicale systématique a été maintenue pour les LIN2, tandis qu'elle devient optionnelle pour les LIN1 en cas de facteurs de risques associés (antécédents familiaux ou personnels, lésions histologiques à risques) ou de discordance radiopathologique (prélèvement biopsiques non représentatifs de l'image radiologique).

La radiothérapie et l'hormonothérapie n'ont pas d'indications dans la prise en charge des LIN.

Prise en charge des LIN3 définis selon la classification OMS

À l'issue de la relecture nationale, les catégories de LIN3 initialement proposées (pléomorphe ou nécrose après examen de la pièce opératoire et non pléomorphe ou absence de nécrose après examen de la pièce opératoire) ont été redéfinies comme suit :

- LIN3 classique (non pléomorphe et absence de nécrose et sans bague à chaton après examen de la pièce opératoire) ;
- LIN3 pléomorphe ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire.

L'indication de la radiothérapie pour les LIN3 pléomorphes ou avec nécrose ou en bague à chaton après examen de la pièce opératoire reste difficile à définir. Elle reste donc optionnelle pour les LIN3 après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'hormonothérapie n'a pas d'indications dans la prise en charge des LIN.

NOTES



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr

Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr



Ce document a été publié avec le soutien financier de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

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

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr