

Carcinome canalaire in situ chez la femme jeune CCIS chez la femme jeune : fréquence, diagnostic et traitement

DCIS from young women: incidence, diagnosis and treatment

Mots-clés: CCIS – Femme jeune – Marge – Rechute – Radiothérapie – Mastectomie – Oncoplastie.

Keywords: DCIS – Young woman – Margin – Recurrence – Radiotherapy – Mastectomy – Oncoplastic surgery.

C. Tunon de Lara*, **G. Macgrogan****, **C. Breton-Callu*****, **P. Lagarde*****,
I. de Mascarel**, **A. Avril***

Fréquence du CCIS chez la femme jeune

La fréquence du carcinome canalaire in situ (CCIS) est en augmentation. Aux États-Unis, l'incidence de 5,8 pour 100 000 en 1975 a progressée jusqu'à 32,5 pour 100 000 en 2004. La tranche d'âge la plus fréquemment touchée se situe entre 60 et 74 ans (1). Le registre de la Floride note une augmentation de l'incidence du CCIS de 236 % entre 1981 et 2001. Cependant, cette augmentation touche uniquement les femmes de plus de 50 ans; l'incidence des CCIS des moins de 50 ans reste stable (2).

On comptait environ 42 000 nouveaux cas de cancer du sein en France en 2001, dont 12 à 15 % de CCIS, soit entre 5 040 à 6 300 cas par an. Les CCIS de la femme de moins de 40 ans représentent 4 % de ces CCIS, soit 200 à 250 cas par an en France (3).

La rareté des CCIS de la femme jeune rend leur analyse difficile; les séries publiées sont de petite taille et leurs résultats sont parfois contradictoires selon les effectifs et le *cut-off* utilisé (40 ans, 45 ans ou 50 ans) [tableau].

Le CCIS de la femme jeune est le plus souvent étudié sur des sous-groupes de patientes inclus dans des essais randomisés ou dans des études rétrospectives.

* Service de chirurgie, institut Bergonié, Bordeaux.

** Service d'anatomopathologie, institut Bergonié, Bordeaux.

*** Service de radiothérapie, institut Bergonié, Bordeaux.

TABLEAU. Âge : facteur de risque de rechute locale en fonction des séries.

Auteurs (réf.)	Nombre de patientes	Âge	p
Vicini, 2000 (25)	31/138	< 45 ans	= 0,03
Bijker, 2001 (22)	51/812	< 40 ans	= 0,0010
Tunon de Lara, 2001 (6)	72/577	< 40 ans	< 0,05
Cutuli, 2001 (12)	40/515	< 40 ans	= 0,001
Sahoo, 2005 (37)	15/103	< 45 ans	= 0,03
Schouten van der Velden, 2006 (21)	114/388	< 50 ans	= 0,02

Diagnostic

Le diagnostic de CCIS repose sur le dépistage mammographique. En France, le dépistage organisé intéresse les femmes de 50 à 74 ans, et aux États-Unis celles de 40 ans et plus. En dehors des familles à risque génétique (mutations *BRCA1* et *BRCA2*), les femmes de moins de 40 ans ne bénéficient pas du dépistage. D'autre part, la mammographie est souvent un examen d'interprétation difficile dans les seins denses.

Le diagnostic de CCIS de la femme jeune est le plus souvent réalisé sur l'apparition d'un signe d'appel clinique : mastodynie, écoulement ou tumeur (4-6). Parfois, la découverte histologique est fortuite, à l'occasion d'une chirurgie esthétique (mammoplastie de réduction) ou lors de l'exérèse d'une lésion bénigne (adénofibrome ou kyste). Dans l'essai européen de l'EORTC (4), incluant 1 010 patientes, le mode de découverte du CCIS se fait sur un signe d'appel clinique chez 66 % des femmes de moins de 40 ans, versus 25 % pour celles de 41 ans et plus.

Traitement

Traitement radical

La mastectomie a longtemps été le *gold standard* du traitement des CCIS, dont il existe toujours des indications, quel que soit l'âge de la patiente :

- multifocalité ;
- berges envahies après 2 excisions successives ;
- taille de CCIS importante ou volume mammaire insuffisant ne permettant pas un résultat esthétique de bonne qualité ;
- antécédents de radiothérapie (maladie de Hodgkin) ou contre-indication à la radiothérapie (grossesse, collagénose) ;
- une mutation *BRCA* connue peut aussi constituer un argument pour proposer un traitement radical, qui pourrait être suivi d'une mastectomie prophylactique contralatérale.

Szelei-Stevens (7) prend en compte à la fois l'âge inférieur à 50 ans et la présence d'antécédents familiaux pour conseiller une mastectomie à ses patientes. Lorsqu'une mastectomie est indiquée, une reconstruction mammaire immédiate doit être proposée (8, 9). En effet, il s'agit là d'une indication de choix, puisqu'aucun traitement adjuvant n'est nécessaire. Les techniques chirurgicales utilisant la conservation de l'étui cutané donnent d'excellents résultats esthétiques sans risque de rechute locale (8, 10, 11).

Traitement conservateur

De nombreuses études rétrospectives (6, 12-14), puis les résultats des 4 grands essais randomisés (4, 15-17) ont démontré l'apport de la radiothérapie dans le traitement conservateur (traitement standard). Chez les femmes jeunes, il est difficile de dissocier le facteur âge et berges d'exérèse. De nombreuses publications mettent en évidence une exérèse plus réduite chez les patientes les plus jeunes, ou des berges plus souvent positives (18-20). Le chirurgien aurait tendance à proposer des traitements conservateurs chez les femmes les plus jeunes, et cela au détriment de la taille de la berge. Cet élément est montré dans la série de Schouten van der Velden (21), où les femmes de moins de 50 ans se voient proposer moins fréquemment une mastectomie par rapport aux femmes plus âgées (30 % versus 48 % ; $p < 0,01$).

Plusieurs études rétrospectives (6, 12, 14) et l'essai de l'EORTC (22) montrent qu'une exérèse incomplète ou limite constitue l'un des principaux facteurs de rechute locale. L'exérèse incomplète est le seul facteur de risque de rechute locale sur lequel l'équipe médicale a une influence et peut faire disparaître (10, 23, 24).

De nombreux auteurs ont essayé de quantifier l'importance de l'exérèse. Pour Vicini et al. (25), le volume de résection doit être supérieur à 60 mm^3 ou bien la deuxième résection doit être négative ($p = 0,005$). Pour Silverstein, les berges d'exérèse doivent être de 10 mm au moins (26, 27). Les SOR (28) proposent une berge d'exérèse supérieure à 2 mm.

La radiothérapie réduit le risque de rechute locale à la fois in situ et infiltrante (4). Cependant, la réduction est moins importante chez les femmes jeunes. L'intérêt du *boost* n'a fait l'objet d'aucun essai randomisé.

Trois études rétrospectives (25, 29, 30) n'ont pas montré de diminution du risque de rechute locale après réalisation d'une surimpression; en revanche, pour la série du *William Baumont Hospital* (25), le risque de rechute était plutôt corrélé à la qualité de la chirurgie.

Seule l'analyse rétrospective multicentrique publiée par Omlin et al. (31) montre une supériorité de la surimpression chez ces patientes. Cependant, dans cette étude, le principal facteur de risque de rechute locale est le statut des berges d'exérèse ($p < 0,0001$). Les résultats de l'étude Bonbis (50 Gy versus 50 Gy + surimpression) apportera certainement la réponse à cette intéressante question.

Hormonothérapie adjuvante

Les femmes jeunes étant majoritairement non ménopausées, seule l'indication de la prise de tamoxifène doit être discutée.

Les résultats des études NSABP B17 et B24 (32, 33) montrent l'intérêt d'ajouter du tamoxifène en adjuvant dans les CCIS, surtout pour les femmes de plus de 50 ans. L'essai UKCCCR (16) ne confirme pas l'intérêt du tamoxifène dans la prévention de la rechute locale. L'analyse en fonction de l'âge n'est pas significative.

IBIS I (34), quant à lui, est un essai de chimioprévention chez des femmes à risque sans antécédents personnels. La prise de tamoxifène réduit de 32 % le risque de cancer du sein ($p = 0,01$). Dans cet essai, l'âge n'est pas un facteur de risque indépendant.

Certains auteurs (10, 35) recommandent une utilisation raisonnable du tamoxifène chez les patientes jeunes ayant un CCIS à haut risque et traitées de façon conservatrice, sous réserve de la présence de récepteurs hormonaux positifs. D'autres ne recommandent pas l'utilisation du tamoxifène en routine, du fait de l'importance des effets secondaires : cancer de l'endomètre (0,8 % versus 0,3 %) et accidents thromboemboliques (1,8 % versus 0,8 %) [23, 36].

Conclusion

Le CCIS de la femme jeune est une pathologie très rare dont l'incidence est stable. Le mode de découverte le plus fréquent est une manifestation clinique, en dehors de la surveillance des femmes à risque. Le traitement conservateur est possible, sous réserve d'une exérèse large et saine ; il sera alors complété par une irradiation de 50 Gy sur le sein. Lorsque le traitement conservateur n'est pas possible, une mastectomie avec RMI pourra être proposée. Toutes les autres situations devront être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire et avec la patiente.

Références bibliographiques

- [1] Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170-8.
- [2] Sumner WE 3rd, Koniari LG, Snell SE et al. Results of 23,810 cases of ductal carcinoma-in-situ. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1638-43.
- [3] Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A et al. Carcinomes canauxiaux in situ (CCIS). Caractéristiques histopathologiques et traitement : analyse de 1 289 cas. *Bull Cancer* 2010;97:301-10.
- [4] Bijker N, Meijnen P, Peterse JL 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;24:3381-7.
- [5] Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS et al. 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: 245-54.
- [6] Tunon de Lara C, de-Mascarel I, Mac-Grogan G 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;24:531-6.

- [7] Szelei-Stevens KA, Kuske RR, Yantsos VA et al. *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;48:943-9.
- [8] Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E et al. **Standards, Options and Recommendations for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): update 2004.** *Bull Cancer* 2005;92:155-68.
- [9] Mokbel K. *Current management of ductal carcinoma in situ of the breast.* *Int J Clin Oncol* 2003;8:18-22.
- [10] Sakorafas GH, Farley DR. *Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast.* *Surg Oncol* 2003;12:221-40.
- [11] Spiegel AJ, Butler CE. *Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction.* *Plast Reconstr Surg* 2003;111:706-11.
- [12] Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, de Lafontan B et al. *Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients.* *Eur J Cancer* 2001;37:2365-72.
- [13] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA 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;50:991-1002.
- [14] Fourquet AZ, Campana B et al. *Institut Curie experience 1997.*
- [15] Fisher ER, Costantino J, Fisher B et al. *Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17: five-year observations concerning lobular carcinoma in situ.* *Cancer* 1996;78:1403-16.
- [16] Houghton J, George WD, Cuzick J 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;362:95-102.
- [17] Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A et al. *SweDCIS: radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening.* *Acta Oncol* 2006;45:536-43.
- [18] Ikeda T, Akiyama F, Hiraoka M et al. *The current status of the treatment of ductal carcinoma in situ of Japanese women, especially breast conserving operation in relation to the surgical margin and short term outcome.* *Breast Cancer* 1998;5:53-8.
- [19] Imamura H, Haga S, Shimizu T et al. *Relationship between the morphological and biological characteristics of intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age.* *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:177-84.
- [20] Hwang ES, Samli B, Tran KN et al. *Volume of resection in patients treated with breast conservation for ductal carcinoma in situ.* *Ann Surg Oncol* 1998;5:757-63.
- [21] 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;13:990-8.
- [22] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L 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;19:2263-71.
- [23] Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA et al. *The Consensus Conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999.* *Hum Pathol* 2000;31:131-9.
- [24] Darvishian F, Hajdu SI, de Risi DC. *Significance of linear extent of breast carcinoma at surgical margin.* *Ann Surg Oncol* 2003;10:48-51.
- [25] Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS et al. *Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy.* *J Clin Oncol* 2000;18:296-306.
- [26] Chagpar A, Yen T, Sahin A et al. *Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery.* *Am J Surg* 2003;186:371-7.
- [27] Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH et al. *A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast.* *Cancer* 1996;77:2267-74.

- [28] French National Cancer Institute (INCa). *Cancer du sein in situ : rapport intégral (recommandations cancer du sein in situ)*. Working document: www.e-cancer.fr, 2009.
- [29] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103:1137-46.
- [30] Yerushalmi R, Sulkes A, Mishaeli M et al. Radiation treatment for ductal carcinoma in situ (DCIS): is a boost to the tumor bed necessary? *Neoplasma* 2006;53:507-10.
- [31] Omlin A, Amichetti M, Azria D et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7:652-6.
- [32] Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
- [33] Fisher B, Land S, Mamounas E et al. 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;28:400-18.
- [34] Cuzick J, Forbes J, Edwards R et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
- [35] Mokbel K. Towards optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:191-7.
- [36] Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002;20:2736-44.
- [37] 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;11:242-7.