

L'évaluation des marges résume-t-elle les indications de la conservation ?

Is margin status the only criteria of breast conservative procedure?

C. Tunon de Lara¹, M. Fournier¹,
C. Breton-Callu², P. Lagarde² et G. Macgrogan³

Mots clés : marge, CCIS, âge, choix, mutation

Keywords: margin, DCIS, age, choice, mutation

Introduction

Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) représente 14,6 % des cancers du sein diagnostiqués sur des mammographies de dépistage [1].

Le traitement chirurgical standard repose sur l'association d'une chirurgie complète (R0) et d'une irradiation de 50 Gy sur la glande mammaire [2]. Lorsqu'un traitement conservateur n'est pas possible, une mastectomie avec ou sans reconstruction mammaire immédiate sera proposée.

De nombreuses études, essais randomisés [3-6] et analyses rétrospectives [7-9] ont montré l'importance de l'exérèse chirurgicale complète garante d'une efficacité de la radiothérapie, elle-même à l'origine d'une réduction significative du risque de rechute locale. Dans tous les cas, le CCIS est une lésion de bon pronostic, dominée par le risque de rechute locale dont 50 % seront sur un mode *in situ* et 50 % sur un mode infiltrant. La survie des patientes traitées est de l'ordre de 98 % [10].

1 Département de chirurgie, Institut Bergonié, 33076 Bordeaux Cedex

2 Département de radiothérapie, Institut Bergonié, 33076 Bordeaux Cedex

3 Département de pathologie, Institut Bergonié, 33076 Bordeaux Cedex

Référentiels

Référentiels, guidelines ou recommandations d'experts [2, 11, 12] sont tous d'accord pour recommander une chirurgie en berge saine. Malheureusement, la définition de la berge ou de la marge saine est hétérogène et peu reproductible d'un pays à l'autre.

Le groupe AGO (référentiels allemands) propose une distance ≥ 10 mm en dessous de laquelle une ré-excision voire une mastectomie sont proposées [13]. En France, la marge minimale est de plus de 2 mm (www.inca.fr).

De nombreuses études, essais randomisés ou études rétrospectives, ont montré l'impact délétère de la marge positive sur le risque de rechute locale.

Dans la méta-analyse des quatre plus grands essais randomisés de Correa [14], on constate que la radiothérapie diminue le risque de rechute locale même en cas de berges positives. Cependant, les taux de rechute en cas de berges saines sans radiothérapie et en cas de berges positives avec radiothérapie sont similaires (26 *versus* 24,2 %).

Indications de la conservation

Quels sont les paramètres qui doivent être pris en compte dans l'indication d'un traitement conservateur ?

Paramètres liés à la patiente : âge, volume mammaire, mutation

L'âge est un facteur prédictif de la rechute locale [9, 15, 16] avec un impact de mauvais pronostic sur la survie en cas de rechute infiltrante [17].

Vicini [18] a montré l'importance d'un volume minimal de la chirurgie d'exérèse qu'il estime environ à 60 cm³ ; plus le volume mammaire est important et plus la chirurgie est aisée avec de larges berges saines, même en cas de lésions étendues grâce aux techniques d'oncoplastie.

En cas de mutation *BRCA1* et 2 ou *P53*, il est légitime de proposer une chirurgie radicale, quelles que soient les marges d'exérèse, étant donné le risque de survenue de cancer lié à la mutation et d'autre part les risques liés à la radiothérapie en cas de mutation *P53*.

Paramètres liés aux caractères histologiques de la lésion : marge, grade, taille du CCIS

Une marge positive doit classiquement faire discuter l'indication d'une reprise chirurgicale, voire une mastectomie. Cependant, cette proposition thérapeutique doit être pondérée par d'autres paramètres tels que l'âge, le grade et la taille du CCIS.

Alors qu'il est licite de proposer à une patiente une mastectomie, surtout si la marge positive est associée à un ou plusieurs facteurs de risque tels qu'un âge < 40 ans, une lésion de haut grade ou une taille du CCIS > 40 mm, en revanche, doit-on systématiquement proposer une mastectomie en cas de marge positive lorsque la marge est le seul facteur de rechute (âge > 70 ans, bas grade et lésion de petite taille < 20 mm) ? Dans ces cas, le boost a vraisemblablement toute sa place [19-21].

Paramètres liés aux possibilités de traitement : limites du traitement chirurgical, les limites de la radiothérapie (Hodgkin, comorbidités)

Le traitement chirurgical peut être limité par le ratio taille du sein/taille du CCIS ainsi que par la localisation de la lésion dans certains quadrants du sein, notamment les quadrants inférieurs et internes.

De la même manière, la radiothérapie peut être contre-indiquée en cas d'antécédent de maladie de Hodgkin [22, 23] traitée par radiothérapie en mantelet mais aussi en cas de pathologie cardiaque sévère (CCIS sein gauche) ou pulmonaire.

Le choix de la patiente

Cette donnée est très importante à prendre en compte. Il est légitime pour une patiente de préférer une mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate à un traitement conservateur même si la chirurgie est en berge saine.

À l'inverse, il est possible de proposer un traitement conservateur à une patiente qui refuse catégoriquement la mastectomie pour une berge *in situ*.

Dans les deux cas, la patiente doit être informée du caractère non standard de la procédure et des avantages et des risques de chaque option [24].

Conclusion

La marge est un des plus importants paramètres dans l'indication de la conservation mammaire, mais ce n'est pas le seul. Dans cette décision, il faut aussi tenir compte des autres paramètres histologiques (grade, taille) mais aussi des paramètres liés à la patiente comme l'âge, la présence d'une mutation, ses antécédents et bien sûr son choix.

Références

1. Seradour B (2010) Breast cancer screening in France: an overview in 2009. *Rev Prat* 60: 191-9
2. Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E *et al.* (2005) Standards, Options and Recommendations for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): update 2004. *Bull Cancer* 92: 155-68
3. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L *et al.* (2001) 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* 19: 2263-71
4. Fisher B, Costantino J, Redmond C *et al.* (1993) Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328: 1581-6
5. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M (2003) 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* 362: 95-102
6. Schouten van der Velden AP, Peeters PH, Koot VC, Hennipman A (2006) Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol* 13: 990-8
7. Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C *et al.* (2004) Ductal carcinoma in situ of the breast. Analysis of 882 cases. *Presse Med* 33: 83-9
8. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA *et al.* (2005) Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 103: 1137-46
9. Tunon-de-Lara C, de-Mascarel I, Mac-Grogan G *et al.* (2001) 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* 24: 531-6
10. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL (2010) Ductal Carcinoma In situ of the Breast: A Systematic Review of Incidence, Treatment, and Outcomes. *J Natl Cancer Inst* 102: 170-8
11. Mokbel K, Cutuli B (2006) Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 7: 756-65
12. de Roos MA, de Bock GH, Baas PC, de Munck L, Wiggers T, de Vries J (2005) Compliance with guidelines is related to better local recurrence-free survival in ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer* 93: 1122-7
13. Maass N, Alkasi Ö, Bauer M, Jonat W, Souchon R, Meinhold-Heerlein I (2009) Actual management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Gynecol Obstet* 280: 699-705

14. Correa C, McGale P, Taylor C *et al.* (2010) Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010: 162-77
15. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL *et al.* (2006) 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* 24: 3381-7
16. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA *et al.* (2001) 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* 50: 991-1002
17. Tunon-de-Lara C, Lemanski C, Cohen-Solal-Le-Nir C *et al.* (2010) Ductal carcinoma in situ of the breast in younger women: A subgroup of patients at high risk. *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 36: 1165-71
18. Vicini FA, Recht A (2002) Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 20: 2736-44
19. Meattini I, Livi L, Franceschini D *et al.* (2013) Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: a single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Sur Oncol* 39: 613-8
20. Omlin A, Amichetti M, Azria D *et al.* (2006) Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 7: 652-6
21. Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM *et al.* (2009) 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. *Intern J Radiation Oncol Biol Physics* 75: 1021-8
22. Cutuli B, Kanoun S, Tunon De Lara C *et al.* (2012) Breast cancer occurred after Hodgkin's disease: clinico-pathological features, treatments and outcome: analysis of 214 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 81: 29-37
23. Brillaud V, Tunon de Lara C, Richaud P, Breton-Callu C, Brouste V, Bussieres E (2012) Hodgkin's disease and breast cancer : for which patients is there an association? A series from Institut Bergonie. *Gynécol Obst & Fertilité* 40: 284-90
24. Wang SY, Kuntz K, Tuttle T, Kane R (2010) Incorporating margin status information in treatment decisions for women with ductal carcinoma *in situ*: a decision analysis. *Breast Cancer Res Treat* 124: 393-402