



HAL
open science

Protocole CINNAMOME : devenir à 5 ans et différences entre CCIS simples et complexes

Sophie Auriol

► **To cite this version:**

Sophie Auriol. Protocole CINNAMOME : devenir à 5 ans et différences entre CCIS simples et complexes. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01567782

HAL Id: dumas-01567782

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01567782v1>

Submitted on 24 Jul 2017

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

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

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2017

Thèse n° 3053

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 2017 à Bordeaux par

Sophie AURIOL

née le 21 juin 1988 à TARBES (65)

**Protocole CINNAMOME : Devenir à 5 ans
et Différences entre CCIS simples et complexes**

Directrice de thèse

Madame le Docteur TUNON DE LARA Christine

Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur CLASSE Jean-Marc

Jury

Monsieur le Professeur BUSSIERES Jean - Emmanuel	Président
Monsieur le Professeur DALLAY Dominique	Juge
Monsieur le Professeur PINSOLLE Vincent	Juge
Monsieur le Docteur DEBLED Marc	Juge
Monsieur le Docteur MAC GROGAN Gaétan	Juge

REMERCIEMENTS

A ma petite Anne,

A mon cher Charles,

A mon Amatxi et son amour sans faille,

A mes parents,

Je vous remercie pour votre soutien indéfectible, pour votre présence, votre amour et tout le réconfort que savez m'apporter,

A ma famille basque qui pensait que mes études ne finiraient jamais (ca y est, on y est !),

A mes amis fidèles Loraine et Fifou,

A Edouard,

Aux toulousains Pauline, Juliette, Manu, Alain,

A mes basco-juillannais Lucie et Patrice,

Au meilleur de mes rencontres bordelaises

Inès, Carole, Céline, Marie-Annaïg, Margaux et Solène, Claire et Jessica, Anne et Carole, Adèle et François, Adeline Etorki, Merry,

A tous ces chefs qui m'ont fait aimer mon métier, entre bons moments et petits coups de stress.

Je vous remercie pour la bienveillance que vous portez à vos internes.

Sophie G, Lionnel B, Tania L, Noémie B, Christine TdL, Marion F, Hélène C, Eberhart S, Vincent P, Audrey M, Tiphaine M, Adeline P, Guillaume B, Olivia M.

A mon directeur de thèse

Madame le Docteur Tunon De Lara,

Christine,

Je te suis très reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris et apporté tout au long de mon internat. Ton optimisme sans faille, ton dynamisme et ta bonne humeur rendent le travail bien plus plaisant.

Merci pour ta disponibilité et pour ces échanges en toute simplicité.

Sois assurée de ma sincère amitié.

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Bussières,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour l'intérêt porté à ce travail, mais aussi pour votre engagement dans la formation des futurs chirurgiens et la validation de leur post-internat.

Veillez recevoir le témoignage de ma considération et de mon plus grand respect.

A mon rapport de thèse,

Monsieur le Professeur Classe,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse, ainsi que pour votre disponibilité et vos remarques constructives.

Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés mais j'ai pu apprécier vos qualités pédagogiques lors de récentes formations.

Veillez trouver ici le témoignage de ma très grande estime.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Dallay,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en suis reconnaissante.
Veuillez trouver mes remerciements les plus sincères et le témoignage de toute ma considération.

Monsieur le Professeur Pinsolle,

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.
C'est pour moi un honneur que de soumettre mon travail à votre jugement.
Veuillez trouvez ici le témoignage de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Mac Grogan,

Gaëtan, je te remercie pour ton aide précieuse.
Ta disponibilité et ta grande expérience appellent au respect.
Nos échanges interdisciplinaires sont un vrai exemple de simplicité.
Sois assuré de ma sincère gratitude.

Monsieur le Docteur Debled,

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury de thèse et de juger ce travail.
Recevez ici mes sincères remerciements et l'expression de mon plus profond respect.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	5
TABLE DES ABRÉVIATIONS	7
TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
INTRODUCTION	9
MATÉRIEL ET MÉTHODES	10
A. Population	10
B. Etude descriptive	10
C. Etude analytique	10
D. Analyse statistique	11
RÉSULTATS	12
A. Etude descriptive	12
1. Population	12
2. Caractéristiques cliniques et histologiques	12
3. Traitements adjuvants	15
4. Devenir à 5 ans.....	16
B. Etude analytique	20
1. Population	20
2. Caractéristiques cliniques et histologiques	20
3. Traitements adjuvants	24
4. Devenir à 5 ans.....	24
DISCUSSION	25
A. Etude descriptive	25
1. Population	25
2. Caractéristiques cliniques et histologiques	25
3. Traitements adjuvants	27
4. Devenir à 5 ans.....	30
B. Etude analytique	31
1. Population	31
2. Caractéristiques cliniques et histologiques	32

SYNTHESE..... 34

BIBLIOGRAPHIE 36

ANNEXE 41

Tunon-de-Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, Baron M, Piquenot J, Le-Bouédec G, et al.
The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS
of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study. Ann Surg
Oncol. nov 2015;22(12):3853-60.

SERMENT D'HIPPOCRATE..... 50

RÉSUMÉ 51

TABLE DES ABRÉVIATIONS

CCI	: Carcinome Canalaire Invasif
CCIS	: Carcinome Canalaire In Situ
CCIS-MIC	: Carcinome Canalaire in situ associé à du Micro-Infiltrant
CCIS-CI	: Carcinome Canalaire in situ associé à de l'Infiltrant
CLCC	: Centre de Lutte Contre le Cancer
COX-2	: Cyclo-Oxygenase-2
CT	: Chimiothérapie
GS	: Ganglion Sentinelle
Her2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HT	: Hormonothérapie
IHC	: Immunohistochimie
IT	: Immunothérapie
LA	: Luminal A
LB	: Luminal B
N+	: Présence d'une atteinte ganglionnaire axillaire
NP	: Non Précisé
QSE	: Quadrant Supéro-Externe
QSI	: Quadrant Supéro-Interne
RE	: Récepteurs aux œstrogènes
RP	: Récepteurs à la progestérone
RH	: Récepteurs hormonaux
RT	: Radiothérapie
TN	: Triple négatif

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 - Caractéristiques cliniques à l'inclusion, données de la macrobiopsie et type de chirurgie (étude descriptive)	13
Tableau 2 - Données histologiques sur pièce de mastectomie (étude descriptive)	14
Tableau 3 - Traitements adjuvants (étude descriptive)	15
Tableau 4 - Caractéristiques des patientes en rechute d'un CCIS pur étendu	17
Tableau 5 - Caractéristiques initiales des patientes en rechute d'un CCIS étendu associé à du carcinome infiltrant	18
Tableau 6 - Caractéristiques des patientes en rechute d'un CCIS étendu associé à du carcinome infiltrant	19
Tableau 7 - Composition de la population de l'étude.....	20
Tableau 8 - Caractéristiques cliniques à l'inclusion, données de la macrobiopsie et type de chirurgie (étude analytique).....	21
Tableau 9 - Données histologiques sur pièce de mastectomie (étude analytique)	22
Tableau 10 - Traitements adjuvants (étude analytique)	24

INTRODUCTION

Le carcinome canalaire in situ du sein (CCIS) se définit comme une prolifération de cellules malignes dans les canaux galactophoriques sans franchissement de la membrane basale. Dans 90% des cas, les CCIS ne sont associés à aucune manifestation clinique, et sont diagnostiqués au décours d'un examen d'imagerie, dans le cadre du dépistage (1). L'incidence des CCIS est estimée à 8000 nouveaux cas par an. Elle est en augmentation chaque année, du fait de l'amélioration des campagnes de dépistage du cancer du sein. Les CCIS représentent 15,2% de l'ensemble des cancers du sein dépistés en 2010 en France (2).

Concernant la prise en charge thérapeutique des CCIS purs, l'indication d'une mastectomie totale est posée si l'étendue et le nombre de lésions nécessitent une exérèse large avec un résultat esthétique post-opératoire potentiellement non satisfaisant, ou selon le choix de la patiente. Au total, seulement 10% des patientes prises en charge pour un CCIS bénéficient d'une mastectomie (2). L'Institut National contre le Cancer ne recommande pas de réaliser une irradiation complémentaire de la paroi thoracique, ni d'y associer une hormonothérapie adjuvante (1).

En 2015, Stuart et Al. (3) estimait le taux de récurrence locale des CCIS purs traités par mastectomie à 2,6 % à 10 ans, avec un taux de récurrence locale sur le mode invasif de 2,1 % à 10 ans. La mortalité par cancer après mastectomie pour CCIS pur s'élèverait à 1,3% à 10 ans. Les facteurs de risque de rechute après traitement pour un CCIS étendu n'ont pas encore été identifiés. La recherche de caractéristiques clinicopathologiques et de l'expression de biomarqueurs pourrait permettre d'identifier les patientes à haut risque de récurrence (4,5). La prise en charge pourrait ainsi être adaptée, la tendance actuelle étant à la désescalade thérapeutique.

Le protocole CINNAMOME, publié en novembre 2015, a évalué la place du ganglion sentinelle et les facteurs prédictifs d'invasion chez des patientes présentant un CCIS étendu traité par mastectomie. Cette étude a montré que, dans près de 40% des cas, le CCIS étendu était associé à des lésions micro-invasives voire invasives après analyse histologique de la pièce de mastectomie. Une atteinte ganglionnaire associée était retrouvée dans 13,6% des cas (6).

L'objectif principal de ce travail est d'étudier le devenir à 5 ans de ces patientes prises en charge pour un CCIS étendu +/- associé à des foyers de microinvasion voire d'invasion. Les objectifs secondaires sont l'étude des traitements adjuvants initialement reçus, l'analyse des types de rechute et la recherche des facteurs différenciant les « CCIS simples » des « CCIS complexes ».

MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Population

Nous avons réalisé une étude de suivi sur l'ensemble de la population du protocole CINNAMOME. Il s'agit de patientes recrutées dans l'un des 14 Centres français de Lutte Contre le Cancer (CLCC) participants, entre mai 2008 et décembre 2010.

La population CINNAMOME était composée de patientes de plus de 18 ans, présentant des anomalies radiologiques suspectes à la mammographie à type de micro-calcifications étendues ou multicentriques, classées ACR 4 ou 5 selon le système BI-RADS de l'*American College of Radiology*, et ne permettant pas un traitement conservateur. La macrobiopsie retrouvait du CCIS pur ou du CCIS associé à une microinvasion. Une prise en charge chirurgicale par mastectomie +/- reconstruction mammaire immédiate, associée à la recherche du ganglion sentinelle a été réalisée.

Les données récentes du dossier médical de chaque patiente ont été mises à jour jusqu'au 1er janvier 2017. Elles ont été obtenues soit directement à partir de la base de données informatisée de l'Institut Bergonié pour les patientes traitées dans notre centre, soit par courrier avec les médecins référents pour les patientes traitées hors centre.

B. Etude descriptive

L'analyse des résultats a comporté une première phase descriptive. Cette analyse a permis de décrire les caractéristiques cliniques, histologiques et immuno-histochimiques de notre population. Les traitements adjuvants initialement reçus ont également été analysés (chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie, hormonothérapie). Enfin, l'état de la patiente en date des dernières nouvelles a été recueilli (rémission, rechute locale / locorégionale / métastatique, vivante / décédée).

C. Etude analytique

Devant le faible nombre d'événements durant la période de suivi, nous avons cherché quels pouvaient être les facteurs différenciant les « CCIS simples » des « CCIS complexes ».

En ce qui concerne les CCIS avec microinfiltration, nous les avons reclassés en Type 1 ou Type 2 en se basant sur la description établie par I. De Mascarel en 2002 (7). Cette classification a été possible après analyse des dossiers patients et relectures histologiques par le médecin anatomopathologiste référent de notre centre. A l'occasion de cette relecture, 4 patientes

initialement classées dans les CCIS-MIC ont été reclassées en CCIS purs, sans doute par erreur de saisie dans le recueil de données initial.

Nous avons ensuite scindé la population de l'étude en deux groupes:

- le premier groupe correspond à une population dite de «**CCIS simples**», incluant les CCIS purs et les CCIS associés à du MIC Type 1, les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale ou n'ayant pas rechuté à 5 ans.
- le second groupe correspond aux «**CCIS complexes**», incluant les CCIS associés à du MIC Type 2 ou à du CCI, les patientes présentant une atteinte ganglionnaire (cellules tumorales isolées, micro ou macrométastases) quelle que soit l'histologie de départ (CCIS, CCIS-MIC, CCIS-CI), ou les patientes ayant rechuté à 5 ans.

Au total, les critères d'exclusion de l'étude ont été:

- un antécédent de carcinome mammaire invasif;
- une tumorectomie avant mastectomie;
- une absence de matériel disponible pour la relecture anatomopathologique, ne permettant pas de classer le foyer de micro infiltration;
- une durée de suivi inférieure à 5 ans chez les patientes n'étant pas définies comme « CCIS complexe »;
- On décide de décrire à part le cas d'une patiente prise en charge initialement pour un CCIS de haut grade étendu sur 115 mm, associé à deux foyers de carcinome infiltrant de 1 et 4 mm sur la pièce de mastectomie. L'exploration axillaire retrouvait 6 ganglions métastatiques sur 8 prélevés. Le bilan d'extension réalisé après mastectomie retrouvait des localisations osseuses secondaires sur le squelette axial. Cette patiente a été exclue de notre étude du fait d'une présentation d'emblée métastatique de sa maladie initiale.

D. Analyse statistique

L'objectif de cette analyse statistique est de rechercher des critères de présentation initiale des CCIS étendus associés au caractère « complexe » du CCIS.

Les critères qualitatifs sont présentés avec leurs effectifs et leurs pourcentages. La recherche d'association avec le caractère « complexe » est réalisée, selon les effectifs, par le test du Chi₂ ou par le test de Fisher.

Les critères quantitatifs sont présentés avec leurs médianes, minimum et maximum. La comparaison entre les « CCIS simples » et les « CCIS complexes » est réalisée par le test de Wilcoxon.

RÉSULTATS

A. Etude descriptive

1. Population

Entre mai 2008 et décembre 2010, 228 patientes avaient été incluses dans le protocole CINNAMOME (6). Après application des critères d'exclusion, on distingue au total **163 patientes** réparties en 3 sous-groupes :

- **73 CCIS purs (44,8 %)**, correspondant aux patientes présentant un CCIS sur biopsie, confirmé sur la pièce de mastectomie;
- **22 CCIS-MIC (13,5 %)**, regroupant les patientes présentant un foyer de microinfiltration sur macrobiopsie et/ou sur pièce de mastectomie;
- **68 CCIS-CI (41,7 %)**, composé des patientes présentant un ou plusieurs foyers de carcinome infiltrant sur pièce de mastectomie.

2. Caractéristiques cliniques et histologiques

Le **Tableau 1** résume les caractéristiques cliniques, les données de la macrobiopsie et le type de chirurgie de ces trois populations au moment de l'inclusion. Le **Tableau 2** résume les données histologiques sur pièce de mastectomie.

L'âge médian des patientes était de 52,3 ans (24-80,7 ans). La taille médiane du foyer de micro-calcifications était de 50 mm (3,0-130 mm).

Les données de la macrobiopsie retrouvent la présence d'inflammation dans 28,8 % des cas, avec une différence non significative entre les trois groupes ($p = 0,13$). La présence de nécrose concerne 74,2 % de notre population, dont 67,1 % de CCIS purs, 86,4 % des CCIS-MIC et 77,9 % des CCIS-CI (différence statistiquement significative $p = 0,026$). Enfin, 58,9 % des CCIS étendus sont de haut grade, sans différence significative entre chaque groupe ($p = 0,062$).

Concernant le type de chirurgie, 53,4 % des patientes ont été traitées par mastectomie avec conservation de l'étui cutané, parmi lesquelles 58,9 % de CCIS purs. Une reconstruction mammaire a été réalisée dans 67,5 % des cas, dont 58,9% de façon immédiate et 8,6% de façon différée. Au total, 71 % des CCIS purs ont bénéficié d'une reconstruction, contre 67,6 % des CCIS-CI et 54,9 % des CCIS-MIC. De plus, plus l'âge de la patiente est avancé, plus le taux de reconstruction mammaire décroît : 88,4 % des moins de 50 ans ont réalisé une reconstruction mammaire, contre 77 % des 50-60 ans, 42,8 % des 60-70 ans et 9 % des plus de 70 ans.

Tableau 1 - Caractéristiques cliniques à l'inclusion, données de la macrobiopsie et type de chirurgie (étude descriptive)

	CCIS purs n = 73 (%)	CCIS-MIC n = 22 (%)	CCIS-CI n = 68 (%)	Total n = 163 (%)
Âge (années)				
Médiane [min-Max]	52.6 [31.7-79.1]	52.7 [27.8-75.4]	50.6 [24-80.7]	52.3 [24-80.7]
Taille du foyer de micro-calcifications (mm)				
Médiane [min-Max]	50 [4.0-120]	50 [3.0-130]	50 [5-120]	50 [3.0-130]
Grade du CCIS				
Bas	4 (5.5)	0 (0)	5 (7.4)	9 (5.5)
Intermédiaire	23 (31.5)	3 (13.6)	18 (26.5)	44 (27.0)
Haut	39 (53.4)	19 (86.4)	38 (55.9)	96 (58.9)
NP	7 (9.6)	0 (0)	7 (10.3)	14 (8.6)
Nécrose				
Oui	49 (67.1)	19 (86.4)	53 (77.9)	121 (74.2)
Non	15 (20.5)	0 (0)	7 (10.3)	22 (13.5)
NP	9 (12.3)	3 (13.6)	8 (11.8)	20 (12.3)
Inflammation				
Oui	20 (27.4)	11(50.0)	16 (23.5)	47 (28.8)
Non	16 (21.9)	2 (9.1)	14 (20.6)	32 (19.6)
NP	37 (50.7)	9 (40.9)	38 (55.9)	84 (51.6)
Type de mastectomie				
Simple	30 (41.1)	12 (54.5)	34 (50)	74 (45.4)
Avec conservation de l'étui cutané	43 (58.9)	10 (45.5)	34 (50)	87 (53.4)
<i>données manquantes : 2</i>				
Reconstruction mammaire				
Non	20 (27.4)	10 (45.5)	20 (29.4)	50 (30.7)
Immédiate	50 (68.5)	10(45.5)	36 (52.9)	96 (58.9)
Différée	2 (2.7)	2 (9.1)	10 (14.7)	14 (8.6)
NP	1 (1.4)	0 (0)	2 (2.9)	3 (1.8)

Sur le plan histologique, 52,1 % des CCIS de notre population sont de haut grade sur pièce de mastectomie. Les CCIS purs sont à 43,8 % de grade intermédiaire et à 38,4% de haut grade. Les CCIS-MIC sont de haut grade dans 77,3 % des cas, contre 58,8% des CCIS-CI.

La nécrose et l'inflammation sont retrouvées respectivement dans 81 % et 76,1 % des cas. La multifocalité concerne 24,5 % patientes, dont 28,8 % des CCIS purs, 18,2 % des CCIS-MIC et 22,1 % des CCIS-CI. La présence d'emboles concerne 6,7 % des patientes, dont 14,7 % des CCIS-CI. Par définition, on ne retrouve pas d'emboles dans le groupe des CCIS purs.

Concernant le groupe CCIS-CI, la taille médiane du foyer d'infiltrant est de 5,5 mm (1-80 mm). Soixante-douze pour cent des foyers infiltrants ont une taille inférieure ou égale à 10 mm, dont 48,5 % de pT1a et 23,5 % de pT1b (selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7ème édition).

Enfin, 19 % des patientes de notre population présentent une atteinte ganglionnaire axillaire : 2 CCIS purs (2,7 %), 5 CCIS-MIC (22,7 %) et 24 patientes CCIS-CI (35,2 %) parmi lesquels 23,5 % des lésions pT1a, 50 % des pT1b, 58,3 % des pT1c et 50 % des pT2-pT3.

D'un point de vue immuno-histochimique, les CCIS de notre population sont positifs aux récepteurs à la progestérone et/ou aux œstrogènes dans 68,7 % des cas, et Her2 négatifs dans 56,4 % des cas (50 % des CCIS purs et des CCIS-MIC, 64,7 % des CCIS-CI).

Tableau 2 - Données histologiques sur pièce de mastectomie (étude descriptive)

	CCIS purs n = 73 (%)	CCIS-MIC n = 22 (%)	CCIS-CI n = 68 (%)	Total n = 163 (%)
Nombre de GS positifs				
0	71 (97.3)	17 (77.3)	43 (63.2)	131 (80.4)
1	2 (2.7)	4 (18.2)	16 (23.5)	22 (13.5)
>1	0 (0)	1 (4.5)	8 (11.8)	9 (5.5)
NP	.	.	1 (1.5)	1 (1.5)
Cellules tumorales isolées	2 (2.7)	1 (4.5)	5 (7.4)	8 (4.9)
Micrométastase	0 (0)	2 (9.1)	7 (10.3)	9 (5.5)
Macrométastase	0 (0)	3 (13.6)	5 (7.4)	8 (4.9)
Taille du CCIS (mm)				
Médiane [min-Max]	63.5 [4.0 - 130]	75 [16 - 180]	67.5 [4.0 - 180]	70 [4.0 - 180]
Grade du CCIS				
Bas	10 (13.7)	0	3 (4.4)	13 (8.0)
Intermédiaire	32 (43.8)	4 (18.2)	24 (35.3)	60 (36.8)
Haut	28 (38.4)	17 (77.3)	40 (58.8)	85 (52.1)
NP	3	1	1	5 (3.1)
Taille du foyer infiltrant				
Médiane [min-Max] en mm	.	1.0 [1.0-1.0]	5.5 [1.0-80]	5.0 [1.0-80]
pT1a	.	.	33 (48.5)	.
pT1b	.	.	16 (23.5)	.
pT1c	.	.	12 (17.6)	.
≥ pT2	.	.	5 (7.4)	.
Grade du foyer infiltrant				
I	.	.	15 (22.1)	.
II	.	.	31 (45.6)	.
III	.	.	18 (26.5)	.
NP	.	.	4	.
Multifocalité				
Oui	21 (28.8)	4 (18.2)	15 (22.1)	40 (24.5)
Non	44 (60.3)	18 (81.8)	48 (70.6)	110 (67.5)
NP	8 (11.0)	0 (0)	5 (7.4)	13 (8.0)
Nécrose				
Oui	54 (74.0)	19 (86.4)	59 (86.8)	132 (81.0)
Non	16 (21.9)	2 (9.1)	8 (11.8)	26 (16.0)
NP	3 (4.1)	1 (4.5)	1 (1.5)	5 (3.1)
Inflammation				
Oui	49 (67.1)	19 (86.4)	56 (82.4)	124 (76.1)
Non	21 (28.8)	2 (9.1)	11 (16.2)	34 (20.9)
NP	3 (4.1)	1 (4.5)	1 (1.5)	5 (3.1)
Emboles				
Oui	0 (0)	1 (4.5)	10 (14.7)	11 (6.7)
Non	42 (57.5)	14 (63.6)	34 (50.0)	90 (55.2)
NP	31 (42.5)	7 (31.8)	24 (35.3)	62 (38.1)
Récepteurs hormonaux				
RE et/ou RP positifs	52 (71.2)	14 (63.6)	46 (67.6)	112 (68.7)
RE et RP négatifs	17 (23.3)	8 (36.4)	8 (36.4)	46 (28.2)
Statut Her2				
Her2 négatif (0,+,,+)	37 (50.7)	11 (50.0)	44 (64.7)	92 (56.4)
Her2 positif (+++)	32 (43.8)	10 (45.5)	23 (33.8)	65 (39.9)

3. Traitements adjuvants

Le **Tableau 3** résume les traitements adjuvants reçus par les patientes après mastectomie. Dans le groupe CCIS purs, 5 patientes (6,9 %) ont reçu un traitement adjuvant, dont 1 une radiothérapie associée à une hormonothérapie, et 4 une hormonothérapie seule. Un seul centre recruteur (Centre 07) a proposé un traitement adjuvant à des CCIS purs étendus sans atteinte ganglionnaire associée.

Près de 41 % des patientes CCIS-MI ont reçu un traitement adjuvant, dont 4 de la chimiothérapie (18,2 %) du fait d'une atteinte ganglionnaire axillaire, 6 de la radiothérapie (27,3 %), et 5 une hormonothérapie (22,7 %).

Seules des patientes présentant un foyer d'infiltration ont reçu une immunothérapie (16,2 %). Quarante-sept pour cent des patientes CCIS-CI ont reçu une chimiothérapie, et 61,8 % ont reçu une hormonothérapie. Une radiothérapie adjuvante a été réalisée chez 35,3 % des CCIS-CI.

Tableau 3 - Traitements adjuvants (étude descriptive)

	CCIS purs n = 73	CCIS-MIC n = 22	CCIS-CI n = 68	Total n = 163 (%)
Traitements adjuvants				
Oui	5 (6.9)	9 (40.9)	58 (85.3)	72 (44.2)
Non	66 (90.4)	13 (59.1)	7 (10.3)	86 (52.7)
NP	2 (2.7)	.	3 (4.4)	5 (3.1)
HT seule	4 (5.5)	2 (9.1)	24 (35.3)	30 (18.4)
RT + HT	1 (1.4)	1 (4.5)	2 (2.9)	4 (2.4)
RT seule	.	2 (9.1)	0 (0)	2 (1.2)
CT seule	.	0 (0)	3 (4.4)	3 (1.8)
CT + RT	.	2 (9.1)	4 (5.9)	6 (3.7)
CT + HT	.	1 (4.5)	3 (4.4)	4 (2.4)
CT + RT + HT	.	1 (4.5)	11 (16.2)	12 (73.6)
CT+IT	.	.	3 (4.4)	3 (1.8)
CT+IT+HT	.	.	1 (1.5)	1 (0.6)
CT+ IT + RT	.	.	6 (8.8)	6 (3.7)
CT + IT + RT + HT	.	.	1 (1.5)	1 (0.6)
Radiothérapie				
Oui	1 (1.4)	6 (27.3)	24 (35.3)	31 (19.0)
Non	69 (94.5)	16 (72.7)	41 (60.3)	126 (77.3)
Hormonothérapie				
Oui	5 (6.9)	5 (22.7)	42 (61.8)	52 (31.9)
Non	66 (90.4)	17 (77.3)	23 (33.8)	106 (65.0)
Chimiothérapie				
Oui	0 (0)	4 (18.2)	32 (47.1)	36 (22.1)
Non	71 (97.3)	18 (81.8)	33 (48.5)	122 (74.8)
Immunothérapie				
Oui	0	0	11 (16.2)	11 (6.7)
Non	71 (97.3)	22 (100)	54 (79.4)	147 (90.2)

4. Devenir à 5 ans

Le suivi médian, calculé depuis la date du diagnostic à la date des dernières nouvelles, est de 6,23 ans pour les CCIS purs (0-8,18), 5,75 ans pour les CCIS-MIC (2,0-7,43) et 5,84 ans pour les CCIS-CI (0-8,04). A 6 ans de la fin de l'inclusion dans le protocole CINNAMOME, le nombre total de rechutes est de 12 sur les 163 patientes incluses :

- **5 rechutes** parmi les 73 CCIS purs, soit un taux de rechute à **6,8 %** ;
- **7 rechutes** parmi les 68 CCIS-CI, soit un taux de rechute à **10,3 %** ;
- Aucune rechute n'a été retrouvée chez les patientes CCIS-MIC.

Le **Tableau 4**, le **Tableau 5** et le **Tableau 6** résument les caractéristiques de la maladie initiale et de la rechute pour les patientes ayant récidivé.

Parmi les CCIS purs, l'âge moyen des patientes ayant rechuté était de 55 ans (40-73 ans). La taille histologique moyenne du CCIS étendu était de 69 mm (20-95). La nécrose sur pièce de mastectomie était retrouvée dans 100 % des cas, alors que l'inflammation concernait 60 % des patientes. Aucune des patientes en rechute ne présentait d'atteinte ganglionnaire initiale, et aucune n'avait reçu de traitement adjuvant.

Le délai jusqu'à récurrence variait de 26 à 70 mois après prise en charge initiale. Les rechutes ont été sur un mode in situ pour une patiente, et sur un mode infiltrant pour les 4 autres patientes. On dénombre trois rechutes locorégionales et 2 rechutes métastatiques. Une seule patiente est décédée à la date des dernières nouvelles, soit 4,5 ans après l'inclusion dans le protocole CINNAMOME.

Parmi les CCIS-CI, l'âge moyen des patientes ayant rechuté était de 53,3 ans (35-81 ans). La taille histologique moyenne du CCIS étendu était d'environ 92 mm (25-140). La composante in situ était de haut grade dans 71 % des cas. La taille du foyer infiltrant était inférieure ou égale à 5 mm (pT1a) pour 5 patientes, comprise entre 5 et 10 mm (pT1b) pour une patiente, et de 35 mm (pT2) pour une patiente. Le nombre de foyers d'infiltration variait de 1 à 4 au sein du CCIS étendu. Quatre patientes sur 7 présentaient une atteinte ganglionnaire axillaire initiale (pN1a), trois d'entre elles ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Le délai jusqu'à récurrence variait de 16 à 75 mois après prise en charge initiale. L'ensemble des rechutes a été sur un mode infiltrant, dont trois rechutes locorégionales et quatre rechutes métastatiques. Trois patientes sont décédées à la date des dernières nouvelles, soit à 2,4 ans, 2,8 ans et 5,6 ans après inclusion dans le protocole CINNAMOME.

Au total, dans notre étude, la survie globale à 6 ans est de 98,6 % pour les CCIS, 100 % pour les CCIS-MIC et 92,8 % pour les CCIS-CI. La survie sans récurrence à 6 ans est de 92,9 % pour les CCIS, 100 % pour les CCIS-MIC et 89 % pour les CCIS-CI.

Tableau 4 - Caractéristiques des patientes en rechute d'un CCIS pur étendu

ÉVÈNEMENT INITIAL									RECHUTE							
	Âge au diagnostic (années)	Taille à l'imagerie (mm)	Taille histologique (mm)	Grade	RH	Nécrose	Inflammation	Statut ganglionnaire	Délai jusqu'à récurrence (mois)	Localisation	Histologie	Grade	RH	Her2	Traitements	État
1	73	30	20	Intermédiaire	NP	oui	NP	3 GS négatifs	54	Paroi thoracique	CCI	2	+	-	RT + HT	Vivant
2	40	10	50	haut	-	oui	oui	2 GS négatifs	70	Métastases multiples (os, plèvre, médiastin, foie)	CCI	NP	-	+	CT + IT	Vivant
3	62	35	90	haut	RE+	oui	oui	3 GS négatifs	26	QSE sein reconstruit	CCIS	3	-	NP	RT	Vivant
4	48	40	90	haut	NP	oui	oui	3 GS négatifs	36	Métastases (cutanées, osseuses)	CCI	3	+	-	HT	Décédé
5	52	70	95	Intermédiaire	NP	oui	non	1 GS négatif	65	QSI sein reconstruit	CCI associé à du CCIS	2	+	-	Chirurgie RT + HT	Vivant

Tableau 5 - Caractéristiques initiales des patientes en rechute d'un CCIS étendu associé à du carcinome infiltrant

ÉVÈNEMENT INITIAL															
	Âge au diagnostic (années)	Taille micro calcifications (mm)	Foyer infiltrant						CCIS associé						
			Type	Nombre	Taille du plus grand foyer (mm)	Grade	RH	Her2	Taille estimée sur schéma (mm)	Grade	Inflammation	Nécrose	Statut ganglionnaire	pTN	Traitements adjuvants
1	41	50	CCI	4	≤ 10	II	+	-	120	Intermédiaire	non	NP	4 GS négatifs	pT1b N0 (gs)	Aucun
2	59	70	CCI	2	1	NP		NP	100	haut	oui	oui	2 GS négatifs	pT1a N0 (gs)	Aucun
3	47	10	CCI	1	5	II	-	+	25	NP	non	NP	3 GS négatifs	pT1a N0 (gs)	Aucun
4	50	80	CCI	2	5	III	+	+	80	haut	oui	oui	1 GS négatif	pT1a N0 (gs)	CT + RT + HT
5	60	100	CCI	1	2	II	+	NP	85	haut	NP	oui	3 métastases/23	pT1a N1a	CT + HT
6	81	40	CCI	1	35	III	+	-	140	haut	léger	non	2 métastases/16	pT2 N1a	HT pas de RT car pacemaker
7	35	NP	CCI	1	7	III	+	+	92	haut	oui	oui	1 micro-métastase/ 5	pT1a N1a (gs)	CT + IT + RT + HT

Tableau 6 - Caractéristiques des patientes en rechute d'un CCIS étendu associé à du carcinome infiltrant

RECHUTE								
	Délai jusqu'à récidive (mois)	Localisation	Histologie	Grade	RH	Her2	Traitements	État aux dernières nouvelles
1	16	Nodules cutanés multiples et successifs	CCI + CCIS	NP	+	NP	CT + RT + HT	Vivante
2	18	Métastases ganglionnaires axillaires ipsilatérales	CCI	NP	-	+	Curage axillaire CT + IT RT	Vivante
3	24	Métastases ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires, osseuses puis cérébrales	CCI	NP	-	+	CT + IT RT encéphalique	Décédée à 5,6 ans de l'inclusion
4	26	Métastases hépatiques	NP	NP	NP	NP	CT	Décédée à 2,4 ans de l'inclusion
5	30	Métastases hépatiques	Adénocarcinome peu différencié	3	+	-	CT	Décédée à 2,8 ans de l'inclusion
6	56	Récidive cutanée sur cicatrice	CCI	NP	+	-	HT CT orale	Vivante
7	75	Nodule sous-cutané de 7mm à l'UQI du sein reconstruit par prothèse	CCI	2	+	+	Chirurgie HT (Pas de chimio-immunothérapie car insuffisance cardiaque sévère)	Vivante

B. Etude analytique

1. Population

Le **Tableau 7** détaille la composition de notre population d'étude, qui comprend 73 patientes « CCIS simples » et 90 « CCIS complexes ». Au total, 91,8% des patientes CCIS purs font partie des « CCIS simples », alors que 72,7 % des patientes CCIS-MIC font partie des « CCIS complexes ».

Tableau 7 - Composition de la population de l'étude

Population totale de l'étude n = 163					
CCIS simples n = 73		CCIS complexes n = 90			
CCIS purs n = 67	CCIS MIC Type 1 n = 6	CCIS purs n = 6	CCIS MIC n = 16	CCIS - CI n = 68	
		N+ n = 2	Rechute à 5 ans n = 4	Type 1 N+ n = 2	Type 2 n = 14

2. Caractéristiques cliniques et histologiques

Le **Tableau 8** résume les caractéristiques cliniques de ces deux groupes au moment de l'inclusion, ainsi que les données de la macrobiopsie et le type de chirurgie.

Lors de la prise en charge initiale, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge et la taille du foyer de microcalcifications (test Wilcoxon $p > 0,10$). L'âge médian est de 52,3 ans et la médiane de taille du foyer de microcalcifications est de 50 mm (3,0-130).

Sur le plan histologique, la nécrose retrouvée sur la macrobiopsie est statistiquement associée au type complexe (Chi₂ $p = 0,02$), avec la présence de nécrose chez 78,9 % des types complexes contre 68,5 % des CCIS simples. L'inflammation ne concerne que 28,8 % des patientes, avec une différence non significative entre les deux groupes d'analyse (Chi₂ $p = 0,92$).

Le geste chirurgical a comporté plus de reconstruction mammaire immédiate dans le groupe des CCIS simples (58,9 %) que dans le groupe des CCIS complexes (46 %). Inversement, on note plus de reconstruction mammaire différée dans le groupe complexe (13,3 %) que dans le groupe simple (2,7 %).

Tableau 8 - Caractéristiques cliniques à l'inclusion, données de la macrobiopsie et type de chirurgie (étude analytique)

	CCIS simples n = 73 (%)	CCIS complexes n = 90 (%)	Test statistique	Total n = 163 (%)
Âge (années)				
Médiane [min-Max]	52.4 [27.8-79.1]	52.1 [24.0-80.7]	Wilcoxon p=0,98	52.3 [24-80.7]
Taille du foyer de micro-calcifications (mm)				
Médiane [min-Max]	50 [4.0-120]	50 [3.0-130]	Wilcoxon p=0,13	50 [3.0-130]
Nécrose				
Oui	50 (68.5)	71 (78.9)	Chi_2 p=0,02	121 (74.2)
Non	15 (20.5)	7 (7.8)		22 (13.5)
NP	8 (11.0)	12 (13.6)		20 (12.3)
Inflammation				
Oui	23 (31.5)	24 (26.4)	Chi_2 p=0,92	47 (28.8)
Non	16 (21.9)	16 (17.8)		32 (19.6)
NP	34 (46.6)	50 (55.5)		84 (51.6)
Type de mastectomie				
Simple	31 (42.5)	43 (47.8)		74 (45.4)
Avec conservation de l'étui cutané	40 (54.8)	47 (52.2)		87 (53.4)
				<i>données manquantes 2</i>
Reconstruction mammaire				
Non	22 (30.1)	28 (31.1)		50 (30.7)
Immédiate	46 (63.0)	50 (55.5)		96 (58.9)
Différée	2 (2.7)	12 (13.3)		14 (8.6)
NP	1 (1.4)	2 (2.2)		3 (1.8)

Le **Tableau 9** résume les données histologiques sur pièce de mastectomie. Il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes d'étude concernant le grade histologique de la composante in situ : les CCIS complexes sont majoritairement de haut grade (60,0 %), alors que les CCIS simples sont pour 41 % de grade intermédiaire et pour 42 % de haut grade (test Chi_2 p = 0.032). La nécrose et l'inflammation sont plus souvent retrouvées chez les CCIS complexes, avec un test statistique à la limite du seuil de positivité (test Chi_2 respectivement à p = 0.053 et p = 0.054).

D'un point de vue immuno-histochimique, les CCIS étendus sont positifs pour les récepteurs aux œstrogènes dans près de 69 % des cas. La positivité des récepteurs à la progestérone concerne 50 % de ces CCIS étendus, sans différence significative entre les deux groupes. Une négativité des récepteurs hormonaux est retrouvée dans 28,2 % des cas.

Le statut Her2 surexprimé, sur l'analyse immuno-histochimique standard, n'est pas retrouvé comme un facteur associé au caractère complexe (Chi_2 p=0,15). Par contre, le statut Her2 déterminé par la méthode d'hybridation in situ (DISH) retrouve, de manière significative, plus de statut Her2 surexprimé dans le groupe des CCIS simples (p=0,004). Cette différence de significativité entre les deux méthodes de détermination du statut Her2 peut s'expliquer par le fait

que les statuts Her2 ++ sont classés dans le groupe des Her2 négatifs dans l'analyse immunohistochimique.

Un Ki67 \geq 15 % concerne 77,3 % de notre population, dont 85,6 % des CCIS complexes et 67,1 % des CCIS simples (différence statistiquement significative entre les deux groupes, test Chi_2 p = 0,01).

On ne retrouve pas de différence concernant l'expression des biomarqueurs p16 et COX2. Les séquences décrites par Kerlikowske et al. (4), correspondant à des combinaisons de marqueurs p16/Ki67, Ki67/COX2 et p16/COX2/Ki67, ne mettent pas en évidence de différence significative entre CCIS simples et CCIS complexes.

L'analyse des groupes phénotypiques montre, de manière significative, que les profils Luminal A et Her2 enrichis sont associés aux CCIS simples, alors que les profils Luminal B et Triple négatif sont associés aux CCIS complexes (test Chi_2 p = 0,015).

Tableau 9 - Données histologiques sur pièce de mastectomie (étude analytique)

	CCIS simples n = 73 (%)	CCIS complexes n = 90 (%)	Test statistique	Total n = 163 (%)
Taille du CCIS (mm)			Wilcoxon	
Médiane [min-Max]	70 [4.0-180.0]	67.5 [10.0-140.0]	p=0,71	70.0 [4.0-180.0]
Grade du CCIS			Chi_2 p=0.032	
Bas	9 (12.3)	4 (4.4)		13 (8.0)
Intermédiaire	30 (41.1)	30 (33.3)		60 (36.8)
Haut	31 (42.5)	54 (60.0)		85 (52.1)
NP	3 (4.1)	2 (2.2)		5 (3.1)
Nécrose			Chi_2 p=0.053	
Oui	54 (74.0)	78 (86.7)		132 (81.0)
Non	16 (21.9)	10 (11.1)		26 (16.0)
NP	3 (4.1)	2 (2.2)		5 (3.1)
Inflammation			Chi_2 p =0.054	
Oui	50 (68.5)	74 (82.2)		124 (76.1)
Non	20 (27.4)	14 (15.6)		34 (20.9)
NP	3 (4.1)	2 (2.2)		5 (3.1)
Récepteurs aux œstrogènes			Chi_2 p =0.70	
0%	19 (26.0)	27 (30.0)		46 (28.2)
\geq 1%	50 (68.5)	62 (68.9)		112 (68.7)
Récepteurs à la progestérone			Chi_2 p =0.84	
0%	33 (45.2)	44 (48.9)		77 (47.2)
\geq 1%	36 (49.3)	45 (50.0)		81 (49.7)
Récepteurs hormonaux			Chi_2 p =0.70	
RE et/ou RP positifs	50 (68.5)	62 (68.9)		112 (68.7)
RE et RP négatifs	19 (26.0)	27 (30.0)		46 (28.2)
Statut Her2 (IHC)			Chi_2 p =0.15	
Her2 négatif (0,+,,++)	36 (49.3)	56 (62.2)		92 (56.4)
Her2 positif (+++)	33 (45.2)	32 (35.6)		65 (39.9)
Her2_DISH			Chi_2 p =0.004	
Négatif	28 (38.4)	58 (64.4)		36 (49.3)
Positif	39 (53.4)	31 (34.4)		33 (45.2)
NP	6 (8.2)	1 (1.1)		7 (4.3)

	CCIS simples n = 73 (%)	CCIS complexes n = 90 (%)	Test statistique	Total n = 163 (%)
Ki 67				
<15	20 (27.4)	11 (12.2)	Chi_2 p =0.01	31 (19.0)
>=15	49 (67.1)	77 (85.6)		126 (77.3)
NP	4 (5.5)	2 (2.2)		6 (3.7)
p16				
<100	54 (74.0)	65 (72.2)	Chi_2 p =0.33	119 (73.0)
>= 100	13 (17.8)	23 (25.6)		36 (22.1)
COX2				
<100	32 (43.8)	42 (46.7)	Chi_2 p =0.85	74 (45.4)
>= 100	34 (46.6)	42 (46.7)		76 (46.6)
Groupes phénotypiques				
Luminal A	16 (21.9)	10 (11.1)	Chi_2 p =0.015	26 (16.0)
Luminal B	18 (24.7)	39 (43.3)		57 (35.0)
Triple négatif	2 (2.7)	7 (7.8)		9 (5.5)
Her2 enrichis	16 (21.9)	12 (13.3)		28 (17.2)
NP	21 (28.8)	22 (24.4)		43 (26.4)
Séquences de Kerlikowske				
p16/Ki67				
Positif/positif	10 (13.7)	18 (20.0)	Chi_2 p =0.59	28 (7.2)
Positif/négatif	3 (4.1)	5 (5.6)		8 (4.9)
Autres groupes	54 (74.0)	64 (71.1)		118 (72.4)
NP	6 (8.2)	3 (3.3)		9 (5.5)
Ki67/COX-2				
Positif/positif	26 (35.6)	40 (44.4)	Chi_2 p =0.094	66 (40.5)
Négatif/positif	7 (9.6)	2 (2.2)		9 (5.5)
Autres groupes	32 (43.8)	41 (45.6)		73 (44.8)
NP	8 (11.0)	7 (7.8)		15 (9.2)
p16/COX-2/Ki67				
Positif/positif/négatif	0 (0)	0 (0)	Chi_2 p =0.13	0 (0)
Négatif / négatif / positif	15 (20.5)	27 (30.0)		42 (25.8)
Négatif / négatif / négatif	9 (12.3)	4 (4.4)		13 (8.0)
Positif/ positif / positif	5 (6.8)	11 (12.2)		16 (9.8)
Autres groupes	35 (47.9)	41 (45.6)		76 (46.6)
NP	9 (12.3)	7 (7.8)		16 (9.8)

3. Traitements adjuvants

La prise en charge thérapeutique post-mastectomie a été significativement plus importante pour les CCIS complexes. Des traitements adjuvants ont été réalisés chez 73,3 % des CCIS complexes contre 11 % des CCIS simples (test Chi_2, $p < 0.001$).

Dans le groupe des CCIS simples, 4 patientes (5,5 %) ont reçu une radiothérapie et 6 patientes une hormonothérapie (8,2 %). Parmi les CCIS complexes, 38,9 % ont reçu une chimiothérapie, 12,2 % une immunothérapie, 31,1 % une radiothérapie et plus de la moitié une hormonothérapie.

Tableau 10 – Traitements adjuvants (étude analytique)

	CCIS Simples n = 73	CCIS Complexes n = 90	Test Chi_2	Total n = 163
Traitements adjuvants				
Oui	8 (11.0)	66 (73.3)	p < 0.001	74 (45.4)
Non	64 (87.7)	20 (22.2)		84 (51.5)
Radiothérapie				
Oui	4 (5.5)	28 (31.1)	p < 0.001	32 (19.6)
Non	68 (93.2)	58 (64.4)		126 (77.3)
Hormonothérapie				
Oui	6 (8.2)	48 (53.3)	p < 0.001	54 (33.1)
Non	66 (90.4)	38 (42.2)		104 (63.8)
Chimiothérapie				
Oui	1 (1.4)	35 (38.9)	p < 0.001	36 (22.1)
Non	71 (97.3)	51 (56.7)		122 (74.9)
Immunothérapie				
Oui	0	11 (12.2)	p = 0.002	11 (6.7)
Non	72 (98.6)	75 (83.3)		147 (90.2)

NP : informations non précisées pour 1 patiente du groupe simple et 4 patientes du groupe complexes.

4. Devenir à 5 ans

Douze rechutes ont été recensées à la fin du recueil de données. Dix rechutes sont survenues à 5 ans de suivi. Ces dix rechutes sont par définition survenues chez des patientes du groupe complexe. On note cependant la survenue d'une rechute dans le groupe des CCIS simples à 5,3 ans de l'évènement initial, ainsi qu'une rechute dans le groupe des CCIS complexes à 6,36 ans. Les rechutes ont été détaillées dans l'analyse descriptive.

Trois patientes (4.1 %) du groupe des CCIS simples ont présenté un évènement mammaire controlatéral, 1 sous la forme d'un carcinome in situ et deux sous la forme d'un carcinome invasif. Aucun évènement controlatéral n'a été retrouvé parmi les CCIS complexes.

DISCUSSION

A. Etude descriptive

1. Population

Notre étude s'intéresse à une population homogène de CCIS étendus, sélectionnée sur les données de la macrobiopsie et traitée par mastectomie d'emblée. Dans la littérature, les études, souvent rétrospectives, concernent des CCIS étendus inclus après la prise en charge chirurgicale initiale, sur les données histologiques de la pièce de tumorectomie ou de mastectomie (3-5,7-15).

Notre étude de cette cohorte prospective Cinnamome permet donc une analyse dès le diagnostic de carcinome mammaire, à la phase initiale de la prise en charge thérapeutique. Elle fait suite et complète le protocole CINNAMOME (6), en apportant des informations supplémentaires sur le devenir de cette population de CCIS étendus diagnostiqués sur macrobiopsie.

2. Caractéristiques cliniques et histologiques

L'âge médian de notre population (52,3 ans) est concordant avec les données de la littérature (10,16,17). Concernant les données préopératoires, la méta-analyse de Brennan et al. (18) montre qu'une taille lésionnelle supérieure à 20 mm à l'imagerie est associée à un risque de sous-estimation de la présence de lésions invasives au sein du CCIS ($p < 0,001$). De plus, malgré des résultats contradictoires dans la littérature (18,19), seul le haut grade retrouvé sur macrobiopsie est significativement associé à un risque de sous-estimation de lésions invasives ($p < 0,001$; OR, 0.56 [95 % CI: 0.45, 0.71] pour les non-haut grade vs haut grade). La présence de nécrose n'est pas retenue comme facteur associé à une sous-estimation ($p = 0,91$), alors que dans notre étude, la présence de nécrose est significativement plus fréquente en cas de lésions micro-invasives voire invasives.

Concernant le geste chirurgical, l'INCa (1) rappelle qu'en cas de chirurgie non conservatrice pour un CCIS, une reconstruction mammaire, immédiate ou différée selon le choix de la patiente, doit être systématiquement proposée. Ananian et al. (20) a montré que plus de 83 % des patientes optent pour une reconstruction mammaire immédiate lorsqu'elle leur est proposée. Cependant, dans la littérature, le taux de reconstruction mammaire post-mastectomie varie de 27 à 43 % tous types de cancer du sein confondus (21).

La reconstruction des patientes traitées pour un carcinome in situ est rarement étudiée séparément des autres types de cancers du sein (22,23). De plus, concernant les modalités de

reconstruction mammaire, les études s'intéressent d'avantage à la reconstruction immédiate qu'à la reconstruction différée (22,23,24,25). Ainsi, Kruper et al. (22) évalue à 46 % le taux de reconstruction immédiate post-mastectomie pour CCIS, contre 57% pour Naoura et al. (24). Notre étude montre donc que la reconstruction mammaire immédiate est plus souvent proposée et réalisée (59 % des cas) dans les CLCC français par rapport à ce qui est décrit dans la littérature.

Concernant les données histologiques après chirurgie, Yu et al. (26) a montré que les CCIS-MIC et les CCIS-CI présentaient, de manière significative, des lésions de plus grande taille et un grade nucléaire plus haut que les CCIS purs ($p < 0,01$). Dans notre étude, on ne retrouve pas de différence significative en termes de taille et de grade du CCIS entre les trois groupes.

La nécrose et l'inflammation sont des paramètres fréquemment cités dans la littérature comme facteurs prédictifs de microinvasion voire d'invasion associés au CCIS (4,6,7). Bannani et al. (8) retrouve de la nécrose dans 43,4 % des cas pour les CCIS purs, contre 76 % pour les CCIS-MIC dans l'étude de Vieira et al. (17). Selon De Mascarel et al. (7), la nécrose prédomine chez les CCIS-MIC et les CCIS-CI, contrairement aux CCIS purs. Nos résultats sont donc concordants avec les données de la littérature, avec plus de 86 % des CCIS associés à de la microinvasion et de l'invasion concernés par la présence de nécrose. Cependant, les CCIS purs étendus de notre étude sont associés à un taux de nécrose (74 %) plus important que dans la littérature (8).

Dans l'étude de Fang Y et al. (16), l'atteinte ganglionnaire (N+) augmente avec le degré d'invasion de la tumeur : 1,3 % de N+ pour les CCIS purs, 7,6 % pour les CCIS-MIC et 9,6 % pour les CCIS-CI pT1a ($p < 0,001$). Ces résultats sont similaires dans les articles de Yu KD et al. (26) avec un taux d'atteinte ganglionnaire à 0,6% pour les CCIS purs, 5,2 % pour les CCIS-MIC et 7 % pour les CCIS-CI, quelle que soit la taille du foyer infiltrant. Zhang W et al. (27) retrouve un taux d'envahissement ganglionnaire plus élevé (6,85 % pour les CCIS purs, 20,8 % pour les CCIS-MIC et 38,7 % pour les CCIS-CI) et proche des résultats de notre étude (2,7 % pour les CCIS purs, 22,7 % pour les CCIS-MIC et 35,3 % pour les CCIS-CI).

D'un point de vue immuno-histochimique, 62,4 % de la population étudiée par Fang Y et al. (16) était positive pour les récepteurs aux œstrogènes et 50,8 % pour les récepteurs à la progestérone, soit un profil similaire à notre étude (68,7 % RP+ et /ou RE+). L'absence de surexpression d'Her2 était retrouvée dans 67,7 % des cas (70,5 % des CCIS purs, 57,1 % des CCIS-MIC et 70,7 % des CCIS-CI), soit des taux plus élevés que dans notre étude, notamment pour les CCIS purs et CCIS-MIC (56,4 % des cas dont 50 % des CCIS purs et des CCIS-MIC et 64,7 % des CCIS-CI).

Pour les CCIS étendus associés à un carcinome invasif

Dans notre population, 72 % des foyers de carcinome invasif retrouvés au sein du CCIS étendu ont une taille inférieure ou égale à 10 mm (pT1a et pT1b). Dans ce groupe des CCIS étendus associés à un foyer infiltrant, on retrouve une atteinte axillaire chez 35,2 % des patientes, dont 23,5 % pour les lésions pT1a, 50 % pour les pT1b, 58,3 % pour les pT1c et 50 % pour les pT2-pT3. Les CCIS étendus de notre population sont donc associés à des foyers infiltrants de petite taille, mais avec un taux d'atteinte ganglionnaire élevé.

Dans la littérature, les **lésions pT1a ou pT1b** sont associées à un excellent pronostic avec une survie spécifique à 10 ans d'environ 90 à 95 % (28). Le taux d'atteinte ganglionnaire associé à ces lésions de petite taille est estimé à 5,9 % pour les lésions T1a-T1b (29), ces taux pouvant varier de 8 % pour les pT1a à 14 % pour les pT1b pour certains auteurs (30). Il existe donc une discordance entre le profil des carcinomes infiltrants décrits dans la littérature, et les carcinomes infiltrants de notre étude, identifiés au sein du CCIS étendu.

Peu d'études ont été publiées sur l'impact de la **présence d'une composante in situ** étendue sur le pronostic d'un cancer invasif. Les résultats de ces études sont variables. L'étude de Sabatier et al. (31) compare les caractéristiques clinico-histologiques et le pronostic des patientes présentant un CCI versus un CCI associé à une composante in situ prédominante. Ces caractéristiques semblent similaires. De plus, il n'existe pas de différence significative en terme de survie sans récurrence entre les deux groupes ($p = 0,47$). L'étude de Dieterich et al. (32) montre que le taux de récurrence locale et d'évolution métastatique est significativement plus élevé dans le groupe CCI que dans le groupe CCI + CCIS. Logullo et al. (33) a montré que la présence d'une composante in situ associée au CCI n'était pas associée à un risque accru de récurrence tumorale. Enfin, Cedolini et al. (34) estime que plus la composante in situ associée au foyer infiltrant était moindre, plus le taux de rechute était élevé. On peut donc penser que le pronostic des carcinomes infiltrants associés à une composante in situ dépend des caractéristiques de la composante invasive.

Cependant, ces études s'intéressent à une population de CCI associés à une composante in situ, alors que dans notre étude il s'agit de CCIS associés à un ou plusieurs foyers infiltrants. La présence d'une composante in situ semble améliorer le pronostic d'un CCI, alors que la présence d'une composante infiltrante aggrave le pronostic d'un CCIS. Comme le montre notre étude, à taille égale, un infiltrant semble plus agressif lorsqu'il est associé à du CCIS étendu.

3. Traitements adjuvants

Dans l'étude de Fang Y et al. (16), 45,9 % des CCIS-CI ont reçu une chimiothérapie adjuvante, contre 19,3 % des CCIS-MIC et 4,2 % des CCIS purs ($p < 0,001$), notamment les patientes pour lesquelles il existe une amplification de Her2 et une atteinte ganglionnaire. Une immuno-thérapie a été réalisée sur 3,6 % des CCIS-MIC et 14,5 % des CCIS-CI. Ces résultats sont

comparables aux données de notre étude. L'hormonothérapie a cependant été plus largement prescrite que dans notre étude : 39 % des CCIS purs, 48,8 % des CCIS-MIC et 57,9 % des CCIS-CI.

Pour les CCIS étendus purs

L'INCa (1) ne recommande pas la réalisation de traitements adjuvants après chirurgie non conservatrice.

Concernant la place d'une **hormonothérapie adjuvante**, la balance bénéfices/risques est controversée dans la littérature (35). Pour des patientes traitées pour un CCIS, le Tamoxifène a montré un bénéfice significatif sur la réduction du risque de récurrence homolatérale (invasive ou in situ) du cancer du sein, mais aussi sur le risque de carcinome contralatéral (36,37,38). La tolérance était cependant parfois mauvaise, avec une augmentation du risque thromboembolique et du risque de cancer de l'endomètre.

Le protocole IBIS-II (39) a étudié l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase (Anastrozole 1mg/j pendant 5 ans) dans la prévention des cancers du sein chez les femmes ménopausées à haut risque de cancer du sein. Cette étude inclut 8 % de patientes traitées par mastectomie pour du CCIS en cas de récepteurs positifs aux œstrogènes. Au total, 2 % du groupe Anastrozole et 4 % du groupe placebo ont présenté un cancer du sein (hazard ratio 0,47 ; 95 % CI 0.32-0.68, $p < 0.0001$). Les effets secondaires, notamment musculo-squelettiques, étaient plus fréquents dans le groupe Anastrozole. Ainsi, l'Anastrozole réduisait le risque de carcinome mammaire RE+, invasif ou in situ, de plus de 50 % par rapport au groupe placebo.

L'Exemestane, autre anti-aromatase, a également montré un bénéfice significatif sur la réduction du risque de récurrence mammaire versus placebo (40).

Au total, les études publiées suggèrent qu'une hormonothérapie adjuvante peut réduire la récurrence homolatérale et l'incidence des carcinomes mammaires contralatéraux. Cependant, le bénéfice réel semble faible (notamment sur le gain en survie), et les effets secondaires marqués. L'observance et le coût de ce traitement sont difficiles à évaluer. De plus, la population de patientes incluses dans ces études est très hétérogène, et les résultats peuvent difficilement être appliqués à notre population.

Concernant la place d'une **radiothérapie post-mastectomie**, il n'existe que peu d'études s'intéressant à la population des CCIS purs. L'existence de berges d'exérèse positives ou limites sur pièce de mastectomie pourrait faire discuter la réalisation d'une radiothérapie dans cette population, du fait d'un sur-risque potentiel de récurrence locorégionale (41,42,43,44,45). Chadha et al. (42) montre que 11,4 % des patientes traitées par mastectomie pour un CCIS pur ont des marges positives ou inférieures à 1 mm, et que les taux de rechutes locales et locorégionales peuvent varier de 0,9 % à 16,1 % lorsque les marges d'exérèse sur pièce de mastectomie sont strictement inférieures à 2 mm. Le taux de récurrence locorégionale diminue à 2 % lorsque les marges sont mesurées entre 2,1 et 10 mm (44).

Pour les CCIS étendus avec microinfiltration

La prise en charge thérapeutique des CCIS-MIC en France est identique à celle des CCIS purs, à savoir aucun traitement adjuvant recommandé après mastectomie.

L'existence d'une atteinte ganglionnaire axillaire peut éventuellement faire discuter la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante. La présence de récepteurs hormonaux positifs fait également poser la question de la place d'une hormonothérapie adjuvante pour les CCIS-MIC.

Pour les CCIS étendus associés à un carcinome invasif

La radiothérapie post-mastectomie pour des lésions invasives de petite taille reste controversée. Les recommandations 2010 de Saint Paul de Vence (46) indiquent une radiothérapie en cas de tumeur de taille ≥ 5 cm (pT3-T4), d'envahissement ganglionnaire et/ou si présence de facteurs de risque de rechute (âge inférieur à 40 ans, grade III, multifocalité).

Pour les patientes à bas risque sans atteinte ganglionnaire (pT1N0), Voordeckers et al. (47) a montré que la radiothérapie post-mastectomie augmente la survie globale. La survie était de 91,8 % à 5 ans et 79,9 % à 10 ans après mastectomie et radiothérapie adjuvante, contre 89,3 % à 5 ans et 73,8 % à 10 ans en l'absence d'irradiation. La revue de la littérature de Rowell et al. (48) montre également une réduction du risque de récurrence locale de 6,3 % à 2,3 % à 5 ans, et de 8,0 % à 3,1 % à 10 ans avec une radiothérapie adjuvante (risque relatif 0.41).

Pour les tumeurs T1-T2 avec atteinte axillaire N1 (1 à 3 ganglions envahis), Truong et al. (49) évalue le risque de récurrence locale à 12,7 % à 10 ans après mastectomie seule. Ce risque devient supérieur à 20 % à 10 ans s'il existe au moins un facteur de risque de récurrence tel que : un âge inférieur à 45 ans, une taille tumorale comprise entre 20 et 50mm (T2), un grade SBR 3, un envahissement ganglionnaire supérieur à 25 % et des récepteurs aux œstrogènes négatifs. Pour ces patientes à haut risque de récurrence, Huang CJ et al. (50) ont montré un bénéfice de la radiothérapie post-mastectomie, avec une réduction du risque de récurrence locale de 11 % à 3,1 % ($p = 0,006$) et une augmentation de la survie sans récurrence à 10 ans de 61,3 % à 73,8 % ($p = 0,001$). Le bénéfice de la radiothérapie post-mastectomie pour ce profil de patientes a également été retenu dans les Guidelines de l'ASCO 2016 (51).

La place de la chimiothérapie pour des lésions infiltrantes de petite taille est également discutée. L'étude rétrospective française de Houvenaeghel et al. (30), étudiant le devenir de cancers du sein cT1NOMO, montre qu'une chimiothérapie a été réalisée dans 23 % des cas, contre 45,6 % dans notre étude. Dans l'étude de Wolters R et al. (52), l'analyse multivariée ajustée sur les facteurs de mauvais pronostic (âge, grade tumoral, récepteurs hormonaux, statut Her2 et statut ganglionnaire) montre que les patients présentant une lésion pT1a ont une survie sans récurrence et une survie globale significativement moins élevée en l'absence de chimiothérapie adjuvante.

L'indication d'une immunothérapie et d'une hormonothérapie n'est pas remise en question en cas de surexpression d'Her2 et d'expression des récepteurs hormonaux.

Au total, les tumeurs invasives de petite taille sont associées à un excellent pronostic (28,30). La réalisation de traitements adjuvants post-mastectomie est influencée par la présence de facteurs de mauvais pronostic.

4. Devenir à 5 ans

Dans l'étude de Fang Y et al. (16), la survie sans récurrence à 3 ans est estimée à 97,1 % pour les CCIS purs, 89,5 % pour les CCIS-MIC et 94,3 % pour les CCIS-CI ($p = 0,04$). Yu KD et al. (26) évalue la survie sans récurrence à 5 ans à 96 % pour les CCIS purs, 93 % pour les CCIS-MIC et 88 % pour les CCIS-CI ($p = 0,03$). Il n'existe cependant pas de différence significative en termes de survie globale entre les trois groupes.

Pour les CCIS étendus purs

Notre étude montre que les rechutes après mastectomie pour CCIS purs sont rares (6,8 %). Cependant, ce taux de récurrence est plus élevé que dans la littérature, qui varie de 1 à 4,7 % (3,4,9,11,53,54).

Pour les CCIS étendus avec micro-infiltration

Le pronostic des CCIS-MIC à long terme est difficile à évaluer, du fait du faible nombre d'études s'intéressant à cette population et des faibles effectifs disponibles. L'étude de Vieira et al. (17) ne recense aucune rechute à 36 mois dans sa population de CCIS-MIC. Dans l'étude de Yan Fang et al. (16), la survie sans récurrence à 3 ans des patientes CCIS-MIC est significativement moins élevée que pour les CCIS purs (89,5 % vs 97,1 %, $p = 0,009$), mais n'est pas statistiquement différente de la survie sans récurrence des CCIS-CI ($p = 0,13$). La survie globale à 5 ans des CCIS-MIC est similaire à celle des CCIS purs (55).

Concernant les facteurs de risque de rechute des CCIS-MIC, Fang Y et al. (16) a montré que la positivité de Her2 chez des patientes CCIS-MIC est significativement associée à une diminution de la survie sans récurrence ($p = 0,019$). En analyse univariée, l'âge jeune, la multifocalité et la surexpression d'Her2 sont significativement associés à une diminution de la survie sans récurrence. Dans notre étude, devant un effectif de CCIS-MIC faible et une absence de rechute dans ce groupe, nous ne pouvons pas conforter ou infirmer les données de la littérature.

Pour les CCIS étendus associés à un carcinome invasif

Les CCIS étendus de notre population sont associés à des foyers infiltrants de petite taille, mais avec un taux d'atteinte ganglionnaire (35,3 %) et de rechute (10,3 %) élevés.

Dans la littérature, Hastings J et al. (56) estime à 3,2 % le taux de rechute loco-régionale à 10 ans pour des lésions T1N0, versus 7,1 % pour les tumeurs T1-T2 avec atteinte axillaire N1 pour

Cihan YB et al. (57). Houvenaeghel et al. (30) a évalué à 1,7 % le risque de rechute métastatique à 5 ans pour les cancers du sein T1. Comme le montre notre étude, à taille égale, un carcinome infiltrant semble plus agressif lorsqu'il est associé à du CCIS.

Au total, notre population a présenté des taux de rechute plus élevés que dans la littérature. Cependant, nos patientes ont reçus un traitement curatif dont les modalités ont été définies selon les recommandations nationales (1,2). Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces résultats.

Tout d'abord, il existe probablement une **sous-estimation de l'agressivité associée aux CCIS**. Il s'agit d'une pathologie de très bon pronostic, mais les CCIS forment une population hétérogène. Certains auteurs cherchent déjà à décrire différents profils de CCIS à bas ou haut risque de rechute (45,60,65).

Une autre hypothèse serait les limites de l'information donnée par l'analyse histologique. En effet, il existe dans notre étude une **méconnaissance des marges d'exérèse** sur pièce de mastectomie. Des études (10,43,66,67) ont montré que le risque de rechute locorégionale pourrait être augmenté en cas de berges d'exérèse positives ou inférieures ou égales à 1 voire 5 mm sur pièce de mastectomie. Cependant, ces résultats sont à considérer avec précaution du fait de l'hétérogénéité de ces études et de leurs faiblesses méthodologiques. La prise en compte des marges d'exérèse semblerait pertinente dans un contexte de chirurgie de plus en plus conservatrice, avec développement de la conservation de l'étui cutané voire de la plaque aréolo-mamelonnaire lors des mastectomies.

Il existe également une possible **sous-estimation de la présence d'une composante infiltrante au sein du CCIS étendu**. En effet, l'analyse histologique d'une pièce de mastectomie est complexe car la totalité du tissu mammaire ne peut être analysé. La plaque aréolo-mamelonnaire est systématiquement analysée. La majorité des blocs sont prélevés dans le quadrant du sein siège des anomalies radiologiques. Seulement une dizaine de prélèvements sont réalisés dans les trois autres quadrants, en dehors de la présence de zones suspectes à l'examen macroscopique. Une radiographie de la pièce de mastectomie n'est pas réalisée en routine, alors qu'elle pourrait aider le pathologiste à cibler les zones de prélèvements.

B. Etude analytique

1. Population

Du fait de l'hétérogénéité de notre population et devant le faible nombre d'évènements, nous avons fait le choix de scinder la population en deux groupes. L'objectif de cette étude analytique est de comparer les deux groupes de CCIS définis comme « simples » ou « complexes », afin d'identifier le plus tôt (dès la macrobiopsie) les CCIS « complexes ».

Concernant les CCIS-MIC, le pronostic de ces lésions est controversé dans la littérature. Certaines études considèrent que la survie de CCIS-MIC est superposable à celle des CCIS purs, alors que d'autres études indiquent que les CCIS-MIC ont des caractéristiques semblables aux CCIS-CI (17). Dans notre étude, nous avons fait le choix de classer les CCIS-MIC selon une description histologique proposée par De Mascarel I et al. (7). Cette dernière a montré que les CCIS-MIC Type 1 présente des similitudes étroites avec les CCIS purs, alors que les CCIS-MIC Type 2 se rapprochent d'avantage du profil des CCIS-CI en termes de survie globale et d'évolution non métastatique à 10 ans. Ainsi, les CCIS-MIC Type 1 ont été classés dans les « CCIS simples » et les CCIS-MIC Type 2 dans les « CCIS complexes ».

2. Caractéristiques cliniques et histologiques

Concernant l'atteinte ganglionnaire des CCIS-MIC, on retrouve autant de patientes avec atteinte ganglionnaire dans les CCIS-MIC Type 1 et Type 2 (11 %). Ces résultats sont discordants avec l'étude de De Mascarel et al. (7) qui estime l'atteinte ganglionnaire des CCIS-MIC Type 1 à 0 % et des CCIS-MIC Type 2 à 10 %, versus 1,4 % pour les CCIS purs et 27,6 % pour les CCIS-CI.

Dans notre étude, les « CCIS complexes » sont majoritairement de haut grade et présentent plus de nécrose et d'inflammation que les CCIS simples. L'étude de Davis et al. (58) montre que la nécrose est statistiquement associée à une augmentation du risque de rechute des CCIS (présence de nécrose dans 46 % du groupe sans rechute versus 83% du groupe rechute). La présence de lésions in situ de haut grade est un facteur prédictif de rechute (HR 2.28, $p < 0.024$) selon Williams KE et al. (45). L'hypothèse qui en découle est que la présence de lésions de haut grade, de nécrose et d'inflammation à la macrobiopsie pourrait être un signal faisant penser qu'on est en présence d'un CCIS complexe donc un CCIS complexe.

L'étude immunohistochimique montre que 69 % des CCIS étendus de notre étude sont RE+ et/ou RP+, sans différence entre les CCIS simples et les CCIS complexes. Dans la littérature (59), en moyenne 68,7 % des CCIS sont positifs pour les RE, et 59,6 % sont positifs pour les RP, soit des résultats plus élevés que dans notre population. Les CCIS RE négatifs ont un risque plus élevé de rechute, alors que la négativité des RP n'est pas un facteur indépendant de rechute pour les CCIS (59). On ne peut donc pas conclure sur l'absence de lien entre expression des récepteurs hormonaux et un profil de CCIS « complexes ».

Dans notre étude, un Ki67 élevé est significativement associé au caractère complexe, contrairement au statut Her2 surexprimé. Dans la littérature, un Ki67 > 14 % est significativement associé à une augmentation du risque de récurrence (4,40,45,58,60), tout comme le statut Her2 + (58,61,62). Cela pourrait faire penser que les CCIS « complexes » ont un profil Her2 surexprimé et Ki67 élevé.

Aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes simples et complexes concernant les marqueurs p16 et COX2. Dans la littérature, ces deux marqueurs sont rarement étudiés séparément et ne sont pas retrouvés comme des facteurs indépendants de rechute (4,59, 58, 59, 60). L'étude de Kerlikowske et al. (4) a cherché à identifier quels CCIS étaient plus à risque de rechute mammaire invasive. Les données histopathologiques ne permettant pas de répondre à cette problématique, des modèles de profils immunohistochimiques à risque ont été utilisés. Les CCIS avec un profil p16+/COX2+/Ki67+ étaient significativement associés à un risque élevé de rechute mammaire invasive ($p = 0,018$). Les CCIS p16+/COX2-/Ki67+ et les CCIS RE-/Her2+/Ki67+ avaient un risque plus élevé de récurrence in situ. Gauthier et al. (63) retrouve également une augmentation du risque de rechute pour les CCIS p16+/COX2+/Ki67+. Dans notre étude, nous avons analysé les mêmes sous-types moléculaires, sans retrouver de différence significative entre « CCIS simples » et « CCIS complexes ».

L'étude phénotypique réalisée est basée sur l'étude de Han K et al. (61), qui a évalué l'association entre risque de rechute locale d'un CCIS et sous-type moléculaire parmi Luminal A (RE+ et/ou RP+, HER2neu-), Luminal B (RE+ et/ou RP+, HER2neu+), HER2neu enrichis (RE et RP -, HER2neu+), et Triple Négatif (RE et RP-, HER2neu-). Dans l'étude de Fang Y et al. (16), le profil Luminal est statistiquement associé aux CCIS purs (38,8 % de Luminal A, 30,1 % de Luminal B), alors que les profils Luminal B et Triple Négatif sont statistiquement associés aux CCIS-CI ($p < 0,001$). Concernant le taux de récurrence, Poulakaki et al. (60) montre que ce taux est plus élevé pour les CCIS Triples Négatifs (25 %) et les Luminal B (19,2 %), que pour les Luminal A (14,3 %) et les CCIS Her2+ (13,2 %). Williams KE et al. (45) présentent les mêmes résultats significatifs pour les Luminal B (HR 5,14) et les Triple Négatif (HR 3,27), mais montre également que le profil Her2 enrichis est un facteur prédictif de rechute (HR 6,46).

Ces résultats sont concordants avec notre population : plus de Luminal A dans les CCIS simples, et plus de Luminal B et Triple Négatif dans le groupe des CCIS complexes. Le profil Her2 enrichis est significativement plus présent chez les CCIS simples (21,9 %) que chez les CCIS complexes (13,3 %).

SYNTHESE

L'un des points forts de notre étude est sa **population atypique**. En effet, les patientes ont été incluses de manière prospective, à partir des données de la macrobiopsie, c'est-à-dire à une étape très précoce de la prise en charge d'un carcinome mammaire. Notre population ressemble donc à une cohorte de patientes, sélectionnée « comme dans la vraie vie ». Elle est le reflet de notre pratique quotidienne, où le dénominateur commun de notre population est la présence d'un CCIS étendu diagnostiqué sur biopsie.

De plus, la prise en charge thérapeutique initiale est homogène, toutes les patientes ayant été traitées par mastectomie avec procédure du ganglion sentinelle.

Notre population devient ensuite hétérogène sur le plan histologique. Même si le taux de survie globale est comparable entre les CCIS purs, les CCIS-MIC et les CCIS-CI quelle que soit la prise en charge thérapeutique réalisée (16), le potentiel évolutif et le risque de rechute n'est pas identique pour chaque sous-groupe de patientes. Ainsi, dans « la vraie vie », nous pouvons nous retrouver face à ces trois types de situation, à partir d'un même diagnostic initial de CCIS étendu.

Le faible **nombre de patientes** incluses pourrait être une limite de notre étude. Cependant, les cas de CCIS étendus traités par mastectomie sont rares, et le caractère multicentrique de notre étude a permis de constituer une population conséquente durant les 31 mois d'inclusion. Pour rappel, la récente recherche bibliographique de l'INCa (2) n'a identifié que 7 études rétrospectives portant sur mastectomies et CCIS depuis 2009. Les effectifs variaient de 59 à 810 patientes sur des périodes d'inclusion allant de 9 à 32 ans.

Une des limites de notre étude est une **durée de suivi** courte (6 ans). Kelley et al. (9) estime le délai moyen de récurrence d'un CCIS après mastectomie à 67 mois (de 10 à 222 mois). Il pourrait donc être intéressant de faire une mise à jour des données de notre étude avec un recul plus important, par exemple à 10 ans. L'intérêt d'allonger la période de suivi sera aussi d'augmenter le **nombre d'évènements**.

Notre étude montre que les CLCC français sont sensibles au bien être physique et psychique de leurs patientes, avec un taux de **reconstruction mammaire** réalisée chez près de 7 femmes sur 10. Le CCIS est une pathologie deD très bon pronostic, avec un taux de rechute et une mortalité par cancer du sein faibles. Il est donc justifié de proposer de manière systématique une reconstruction mammaire à des patientes traitées pour un CCIS étendu.

En conclusion, les CCIS étendus forment une population hétérogène dont l'agressivité est parfois sous-estimée. Notre étude ne permet pas de dresser un « **portrait robot** » du **CCIS à haut risque** de rechute. Cependant, il semblerait que certains facteurs soient associés au caractère complexe (haut grade, présence de nécrose et d'inflammation, Ki67 élevé, phénotype Luminal B, Triple négatif). Dans ce contexte, la présence de nécrose, d'inflammation et d'un CCIS de haut grade nucléaire sur la macrobiopsie pourrait faire suggérer la présence d'un « CCIS complexe ». Il pourrait donc être intéressant de rechercher en routine, pour les CCIS, le statut des récepteurs hormonaux, Her2 et Ki67 comme pour les carcinomes infiltrants. L'identification de facteurs histologiques dès les résultats de la macrobiopsie permettrait aussi de différencier les CCIS « simples » des CCIS « complexes », et ainsi d'adapter la prise en charge thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. © Recommandations professionnelles. Cancer du Sein in situ. INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2009.
2. © Prise en charge du carcinome canalaire in situ /Questions d'actualité, Recommandations et référentiels, INCa, septembre 2015.
3. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, Hayen A, Boyages J. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*. 10 nov 2015;15:890.
4. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 5 mai 2010;102(9):627-37.
5. Molinaro AM, Sison JD, Ljung B-M, Tlsty TD, Kerlikowske K. Risk prediction for local versus regional/metastatic tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis treated by lumpectomy. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2016;157(2):351-61.
6. Tunon-de-Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, Baron M, Piquenot J, Le-Bouédec G, et al. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. nov 2015;22(12):3853-60.
7. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pélissier S, Soubeyran I, Picot V, Coindre J-M. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer*. 15 avr 2002;94(8):2134-42.
8. Bannani S, Rouquette S, Bendavid-Athias C, Tas P, Levêque J. The locoregional recurrence post-mastectomy for ductal carcinoma in situ: Incidence and risk factors. *Breast Edinb Scotl*. oct 2015;24(5):608-12.
9. Kelley L, Silverstein M, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: a new use for the USC/Van Nuys Prognostic Index. *Ann Surg Oncol*. févr 2011;18(2):459-62.
10. Owen D, Tyldesley S, Alexander C, Speers C, Truong P, Nichol A, et al. Outcomes in patients treated with mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2013;85(3):e129-134.
11. Al Mushawah F, Rastelli A, Pluard T, Margenthaler JA. Metastatic invasive breast cancer recurrence following curative-intent therapy for ductal carcinoma in situ. *J Surg Res*. mars 2012;173(1):10-5.
12. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol*. oct 2015;1(7):888-96.
13. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med*. 10 avr 2000;160(7):953-8.
14. Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien J-P, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2013;31(32):4054-9.
15. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 16 mars 2011;103(6):478-88.
16. Fang Y, Wu J, Wang W, Fei X, Zong Y, Chen X, et al. Biologic behavior and long-term outcomes of breast ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Oncotarget*. 27 sept 2016;7(39):64182-90.

17. Vieira CC, Mercado CL, Cangiarella JF, Moy L, Toth HK, Guth AA. Microinvasive ductal carcinoma in situ: clinical presentation, imaging features, pathologic findings, and outcome. *Eur J Radiol.* janv 2010;73(1):102-7.
18. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology.* juill 2011;260(1):119-28.
19. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. *Cancer.* 1 févr 2007;109(3):487-95.
20. Ananian P, Houvenaeghel G, Protière C, Rouanet P, Arnaud S, Moatti JP, et al. Determinants of patients' choice of reconstruction with mastectomy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* août 2004;11(8):762-71.
21. Ilonzo N, Tsang A, Tsantes S, Estabrook A, Thu Ma AM. Breast reconstruction after mastectomy: A ten-year analysis of trends and immediate postoperative outcomes. *Breast Edinb Scotl.* avr 2017;32:7-12.
22. Kruper L, Xu X, Henderson K, Bernstein L. Disparities in reconstruction rates after mastectomy for ductal carcinoma in situ (DCIS): patterns of care and factors associated with the use of breast reconstruction for DCIS compared with invasive cancer. *Ann Surg Oncol.* oct 2011;18(11):3210-9.
23. Burnier P, Hudry D, See L-A, Duvernoy A, Roche M, Loustalot C, et al. Patient age and breast resection weight affect immediate postmastectomy breast reconstruction in ductal carcinoma in situ. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* janv 2016;69(1):37-41.
24. Naoura I, Mazouni C, Ghanimeh J, Leymarie N, Garbay J-R, Karsenti G, et al. Factors influencing the decision to offer immediate breast reconstruction after mastectomy for ductal carcinoma in situ (DCIS): the Institut Gustave Roussy Breast Cancer Study Group experience. *Breast Edinb Scotl.* oct 2013;22(5):673-5.
25. Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, Kister SJ, Gump FE, Forde KA. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg.* avr 1984;73(4):619-28.
26. Yu K-D, Wu L-M, Liu G-Y, Wu J, Di G-H, Shen Z-Z, et al. Different distribution of breast cancer subtypes in breast ductal carcinoma in situ (DCIS), DCIS with microinvasion, and DCIS with invasion component. *Ann Surg Oncol.* mai 2011;18(5):1342-8.
27. Zhang W, Gao E, Zhou Y, Zhai Q, Zou Z, Guo G, et al. Different distribution of breast ductal carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ with microinvasion, and invasion breast cancer. *World J Surg Oncol.* 8 déc 2012;10:262.
28. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer.* 1 déc 1995;76(11):2266-74.
29. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Carli F, et al. Intra-operative evaluation of the sentinel lymph node for T1-N0 breast-cancer patients: always or never? A risk/benefit and cost/benefit analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* août 2010;36(8):737-44.
30. Houvenaeghel G, Goncalves A, Classe JM, Garbay JR, Giard S, Charytensky H, et al. Characteristics and clinical outcome of T1 breast cancer: a multicenter retrospective cohort study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2014;25(3):623-8.
31. Sabatier R, Sabiani L, Zemmour C, Taix S, Chereau E, Gonçalves A, et al. Invasive ductal breast carcinoma with predominant intraductal component: Clinicopathological features and prognosis. *Breast Edinb Scotl.* juin 2016;27:8-14.

32. Dieterich M, Hartwig F, Stubert J, Klöcking S, Kundt G, Stengel B, et al. Accompanying DCIS in breast cancer patients with invasive ductal carcinoma is predictive of improved local recurrence-free survival. *Breast Edinb Scotl.* août 2014;23(4):346-51.
33. Logullo AF, Godoy AB, Mourão-Neto M, Simpson AJG, Nishimoto IN, Brentani MM. Presence of ductal carcinoma in situ confers an improved prognosis for patients with T1N0M0 invasive breast carcinoma. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* août 2002;35(8):913-9.
34. Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Seriau L, Andretta M, Agakiza D, et al. Impact of the presence and quantity of ductal carcinoma in situ component on the outcome of invasive breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):13304-13.
35. Kinsey-Trotman S, Shi Z, Fosh B. Breast Ductal Carcinoma In Situ: A Literature Review of Adjuvant Hormonal Therapy. *Oncol Rev.* 10 oct 2016;10(2):304.
36. 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.* août 2001;28(4):400-18.
37. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol.* janv 2011;12(1):21-9.
38. Sprague BL, McLaughlin V, Hampton JM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A. Disease-free survival by treatment after a DCIS diagnosis in a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* août 2013;141(1):145-54.
39. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 22 mars 2014;383(9922):1041-8.
40. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 23 juin 2011;364(25):2381-91.
41. Al-Himdani S, Timbrell S, Tan KT, Morris J, Bundred NJ. Prediction of margin involvement and local recurrence after skin-sparing and simple mastectomy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* juill 2016;42(7):935-41.
42. Chadha M, Portenoy J, Boolbol SK, Gillego A, Harrison LB. Is there a role for postmastectomy radiation therapy in ductal carcinoma in situ? *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:423520.
43. Chan LW, Rabban J, Hwang ES, Bevan A, Alvarado M, Ewing C, et al. Is radiation indicated in patients with ductal carcinoma in situ and close or positive mastectomy margins? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2011;80(1):25-30.
44. Rashtian A, Iganej S, Amy Liu I-L, Natarajan S. Close or positive margins after mastectomy for DCIS: pattern of relapse and potential indications for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2008;72(4):1016-20.
45. Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, Johnson R, Cheema K, Morris J, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2015;26(5):1019-25.
46. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourcier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol.* août 2011;79(2):91-102.
47. Voordeckers M, Van de Steene J, Vinh-Hung V, Storme G. Adjuvant radiotherapy after mastectomy for pT1-pT2 node negative (pN0) breast cancer: is it worth the effort? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* sept 2003;68(3):227-31.

48. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2009;91(1):23-32.
49. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, Panades M, Speers CH, Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2005;61(5):1337-47.
50. Huang C-J, Hou M-F, Chuang H-Y, Lian S-L, Huang M-Y, Chen F-M, et al. Comparison of clinical outcome of breast cancer patients with T1-2 tumor and one to three positive nodes with or without postmastectomy radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol.* août 2012;42(8):711-20.
51. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Pract Radiat Oncol.* déc 2016;6(6):e219-34.
52. Wolters R, Ebner F, Janni W, Novopashenny I, Wöckel A, Kreienberg R, et al. Do T1a breast cancers profit from adjuvant systemic therapy? A multicenter retrospective cohort study of 325 T1a-patients. *Arch Gynecol Obstet.* août 2016;294(2):377-84.
53. Tunon-de-Lara C, André G, Macgrogan G, Dilhuydy J-M, Bussi eres J-E, Debled M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: influence of age on diagnostic, therapeutic, and prognostic features. Retrospective study of 812 patients. *Ann Surg Oncol.* mai 2011;18(5):1372-9.
54. Elshof LE, Schaapveld M, Schmidt MK, Rutgers EJ, van Leeuwen FE, Wesseling J. Subsequent risk of ipsilateral and contralateral invasive breast cancer after treatment for ductal carcinoma in situ: incidence and the effect of radiotherapy in a population-based cohort of 10,090 women. *Breast Cancer Res Treat.* oct 2016;159(3):553-63.
55. Wang L, Zhang W, Lyu S, Liu X, Zhang T, Liu S, et al. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* avr 2015;36(4):2241-8.
56. Hastings J, Iganej S, Huang C, Huang R, Slezak J. Risk factors for locoregional recurrence after mastectomy in stage T1 N0 breast cancer. *Am J Clin Oncol.* oct 2014;37(5):486-91.
57. Cihan YB, Sarigoz T. Role of postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with T1-2 and 1-3 positive lymph nodes. *OncoTargets Ther.* 2016;9:5587-95.
58. Davis JE, Nemesure B, Mehmood S, Nayi V, Burke S, Brzostek SR, et al. Her2 and Ki67 Biomarkers Predict Recurrence of Ductal Carcinoma in Situ. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* janv 2016;24(1):20-5.
59. Lari SA, Kuerer HM. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. *J Cancer.* 1 mai 2011;2:232-61.
60. Poulakaki N, Makris G-M, Battista M-J, B ohm D, Petraki K, Bafaloukos D, et al. Hormonal receptor status, Ki-67 and HER2 expression: Prognostic value in the recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast? *Breast Edinb Scotl.* f evr 2016;25:57-61.
61. Han K, Nofech-Mozes S, Narod S, Hanna W, Vesprini D, Saskin R, et al. Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* avr 2012;24(3):183-9.
62. Holmes P, Lloyd J, Chervoneva I, Pequinot E, Cornfield DB, Schwartz GF, et al. Prognostic markers and long-term outcomes in ductal carcinoma in situ of the breast treated with excision alone. *Cancer.* 15 août 2011;117(16):3650-7.
63. Gauthier ML, Berman HK, Miller C, Kozakeiwicz K, Chew K, Moore D, et al. Abrogated response to cellular stress identifies DCIS associated with subsequent tumor events and defines basal-like breast tumors. *Cancer Cell.* nov 2007;12(5):479-91.

64. Jirström K, Ringberg A, Fernö M, Anagnostaki L, Landberg G. Tissue microarray analyses of G1/S-regulatory proteins in ductal carcinoma in situ of the breast indicate that low cyclin D1 is associated with local recurrence. *Br J Cancer*. 17 nov 2003;89(10):1920-6.
65. Lazzeroni M, Dunn BK, Pruneri G, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Bonanni B, et al. Adjuvant therapy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The Pandora's box. *Cancer Treat Rev*. 11 févr 2017;55:1-9.
66. Childs SK, Chen Y-H, Duggan MM, Golshan M, Pochebit S, Punglia RS, et al. Impact of margin status on local recurrence after mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2013;85(4):948-52.
67. Fitzsullivan E, Lari SA, Smith B, Caudle AS, Krishnamurthy S, Lucci A, et al. Incidence and consequence of close margins in patients with ductal carcinoma-in situ treated with mastectomy: is further therapy warranted? *Ann Surg Oncol*. déc 2013;20(13):4103-12.

ANNEXE

Tunon-de-Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, Baron M, Piquenot J, Le-Bouédec G, et al.
The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study. Ann Surg Oncol. nov 2015;22(12):3853-60.

The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study

Christine Tunon-de-Lara, MD¹, Marie Pierre Chauvet, MD², Marie Christine Baranzelli, MD³, Marc Baron, MD⁴, Jean Piquenot, MD⁵, Guillaume Le-Bouédec, MD⁶, Frédérique Penault-Llorca, MD, PhD⁷, Jean-Re´mi Garbay, MD⁸, Je´roˆme Blanchot, MD⁹, Joelle Mollard, MD¹⁰, Ve´ronique Maisongrosse, MD¹¹, Simone Mathoulin-Pe´lissier, MD, PhD¹², and Gaetan MacGrogan, MD¹³

¹Department of Surgery, Institut Bergonie´, Comprehensive Cancer Centre, Bordeaux, France; ²Department of Surgery, Centre Oscar Lambret, Lille, France; ³Department of Pathology, Centre Oscar Lambret, Lille, France; ⁴Department of Surgery, Centre Henri Becquerel, Rouen, France; ⁵Department of Pathology, Centre Henri Becquerel, Rouen, France; ⁶Department of Surgery, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand Cedex 1, France; ⁷Department of Pathology, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand Cedex 1, France; ⁸Department of Surgery, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ⁹Department of Surgery, Centre Euge`ne Marquis, Rennes, France; ¹⁰Department of Surgery, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France; ¹¹Department of Pathology, Centre Claudius Regaud, Toulouse, France; ¹²University of Bordeaux, Bordeaux, France; ¹³Clinical and Epidemiological Research Unit, Institut Bergonie´, Comprehensive Cancer Centre, Bordeaux, France; ¹⁴INSERM U897, CIC-EC07, Institut Bergonie´, Comprehensive Cancer Centre, Bordeaux, France; ¹⁵Department of Biopathology, Institut Bergonie´, Comprehensive Cancer Centre, Bordeaux, France

ABSTRACT

Background. When invasive components are discovered at mastectomy for vacuum-assisted biopsy (VAB)-diagnosed ductal carcinoma in situ (DCIS), the only option available is axillary lymph node dissection (ALND). The primary aim of this prospective multicenter trial was to determine the benefit of performing upfront sentinel lymph node (SLN) biopsy for these patients. The secondary aim was to determine DCIS factors associated with microinvasion or invasion.

Methods. The SLN procedure was performed during mastectomy, and for positive SLN an ALND was performed during the same intervention. A tissue microarray

containing DCIS lesions from the mastectomy specimens was subsequently performed.

Results. From May 2008 to December 2010, 228 patients were enrolled from 14 French cancer centers, including 192 eligible patients with pure DCIS on VAB and successful SLN procedures. ALND was avoided for 51 [67 %; 95 % confidence interval (CI), 56–77 %] of all the patients who had microinvasive DCIS or DCIS associated with invasive carcinoma at mastectomy and a negative SLN. Of the 192 patients, 76 (39 %) with VAB-diagnosed DCIS were upgraded after mastectomy to micro (n = 20) or invasive disease (n = 56). The rate of positive SLN for patients with DCIS on VAB was 14 %. High nuclear grade of DCIS was associated with greater risk of microinvasion and invasion, and HER2-amplified DCIS was associated with greater risk of invasion.

Conclusions. Underestimation of invasive components is high when DCIS is diagnosed by VAB in patients undergoing mastectomy. Upfront SLN for patients with VAB-diagnosed extensive DCIS avoids unnecessary ALND for two-thirds of patients with micro or invasive disease on mastectomy.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1245/s10434-015-4476-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

First Received: 11 September 2014;
Published Online: 17 March 2015

C. Tunon-de-Lara, MD
e-mail: c.tunondeLara@bordeaux.unicancer.fr

The incidence of ductal carcinoma in situ (DCIS) has dramatically increased, reaching 14.6 % in France in 2009¹

with the use of breast cancer screening programs. Although mastectomy was the common treatment in the past,² breast-conserving surgery currently is used successfully. Extensive DCIS is not considered in this category, and patients often are recommended to undergo mastectomy. Vacuum-assisted (VAB) biopsies frequently underestimate invasion, with 5–20 % of VAB-diagnosed DCIS cases upstaged to microinvasion or invasive carcinoma at the final pathologic assessment.

Although the indication for sentinel lymph node (SLN) biopsy in the DCIS setting is controversial, it is advised for patients treated by mastectomy or when invasive disease is suspected.³ However, no prospective clinical study has ever assessed the pertinence of this strategy.

The SLN biopsy is a minimally invasive procedure, and when results are negative, axillary lymph node dissection (ALND),^{4,5} associated with higher morbidity rates,^{6,7} can be avoided. When results are positive, ALND remains the standard of care, but its use often has been called into question. The ACOSOG Z0011 trial, for instance, has shown that secondary ALND is not necessary for patients with invasive carcinoma treated by conservative surgery and presenting with fewer than two positive SLNs.⁸ Because mastectomy alters the lymphatic drainage of the breast, axillary staging with SLN biopsy in the weeks after surgery is no longer accurate, and ALND should be performed systematically.⁴

This prospective multicenter study examined the relevance of using the SLN procedure upfront for patients with extensive microcalcifications on mammography and treated by mastectomy. The primary end point was the rate of needless ALND avoided for patients whose mastectomy specimen showed DCIS with microinvasion (DCIS–MI) or DCIS with invasive carcinoma (DCIS–IDC). The secondary end points were the rate of underestimation of invasion by VAB, the discrepancy between extension of microcalcifications on mammography and DCIS histologic size, the rates of SLN detection and positive SLN, and the identification of specific pathologic and immunohistochemical factors of DCIS associated with microinvasion and invasion.

METHODS

Patients

Patients were recruited from 14 participating French comprehensive cancer centers. These patients were older than 18 years and presented with extensive microcalcifications or multicentric foci (in two different quadrants) of the breast classified as American College of Radiology Breast Imaging-Reporting and Data System (ACR BI-

RADS) categories four or five on mammography and a diagnosis of DCIS or DCIS–MI on VAB. The patients had an indication for mastectomy jointly determined by a radiologist and a surgeon because conservative treatment was not feasible. Patients with lumpectomy-diagnosed DCIS or DCIS–MI, previous ipsilateral radiation therapy or ALND, previous in situ or invasive ipsilateral breast carcinoma, or an indication for conservative breast surgery were excluded from this study.

Mastectomy with an SLN procedure was performed as described by Rodier et al.⁹ For each SLN detected, an intraoperative evaluation of frozen sections was performed. For patients with positive SLN, an ALND was performed during the same intervention.

This study was approved by the Committee of Protection of Individuals, Aquitaine, France and performed in accordance with the Helsinki Declaration. All the participants provided written informed consent (clinical trials NCT01841749).

Pathologic Analysis

The participating centers used a standardized protocol for handling SLN. Fresh, nonfixed SLNs were sent from the operating room to the pathology laboratory for macroscopic analysis. For grossly suspicious SLN, an intraoperative microscopic frozen section analysis was performed. Otherwise, the SLNs were fixed, then grossly sectioned at 2-mm intervals and paraffin-embedded in their entirety.

Each formalin-fixed paraffin-embedded SLN block was sectioned at three levels separated by 300 μ m. For each level, a hematoxylin and eosin (H&E) section and three unstained slides were prepared. An immunohistochemical analysis with a cytokeratin antibody was performed only if suspicious nondeterminate cells were found on the H&E section of the SLN.

The mastectomy specimens were X-rayed and drawn on a centimeter grid to determine the correlation between the initial mammographic findings and the histologic analyses. Pathologic sampling was performed using the grid as a template, and tissue blocks containing DCIS were reported on the grid. The pathologic extent of DCIS then was measured directly on the grid. The pathologist evaluated the extent of the DCIS by radiography of the mastectomy specimen.

For verification purposes, the mastectomy specimens were X-rayed and drawn on a centimeter grid for estimation of DCIS size by measurement of the distance between the two furthest blocks with DCIS involvement. The presence of scar tissue corresponding to the previous biopsy site was searched in every case.

After completion of the study, a central pathology review and a tissue microarray (TMA) were performed with all mastectomy specimens. Other specific pathologic criteria including the presence of necrosis, the nuclear grade within the DCIS lesion, and the presence of a lymphoplasmacytic infiltrate (inflammation) surrounding the DCIS lesion were centrally assessed by a single pathologist (G.M.G.). Pretherapeutic macrobiopsies were not available for central pathologic review.

Immunohistochemical and Dual In Situ Hybridization Analysis

Immunohistochemical analysis was performed on a Ventana Benchmark Ultra automat (Meylan, France). Supplementary Table S1 summarizes the technical conditions and the antibodies used. Immunohistochemical staining was estimated on the luminal cells in the mastectomy specimens, either in the nuclei for ER, PR, FOXA1, and Ki-67; on the cytoplasmic membrane for HER2, EGFR, and E-cadherin; or in the cytoplasm for CK5/6, CK14, P16, and CSTA. For E-cadherin, a continuous cytoplasmic membrane staining was considered as positive. Any other type was considered negative. The threshold of positivity was 10 % for ER, PR, and FOXA1 and 15 % for Ki-67. For assessment of Ki-67, a semiquantitative method was used, in which the proportion of Ki-67-positive DCIS cells in the overall DCIS cell population was estimated on one histologic section regardless of the number of ducts involved. The HER2 immunostaining was interpreted according to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) scoring system applied to DCIS.¹⁰ The number of positive DCIS cells per tissue section was determined semiquantitatively from 0 to 100 % as well as the intensity of staining for E-cadherin, EGFR, P16, and CSTA. A staining score of 0–300 was obtained by multiplying the percentage of positive DCIS cells by their staining intensity. A threshold of 100 was chosen to separate the positive EGFR, P16, and CSTA cases from the negative ones, and a threshold of 200 was chosen for E-cadherin. The presence or absence of any staining for CK5/6 or CK14 was scored respectively as positive or negative.

The epithelial membrane antigen (EMA) staining pattern in the luminal cells of the DCIS lesions was recorded in accordance with the classification of de Roos et al.¹¹ Predominant diffuse cytoplasmic (CD), focal cytoplasmic (CF), diffuse membranous (MD), and apical membranous (MA) patterns of EMA staining were briefly specified. Scoring of COX2 staining was performed according to Kerlikowske et al.¹² Dual ISH using the Ventana Inform HER2 dual ISH was performed on a Ventana Benchmark Ultra automat. In this study, DCIS was considered as HER2-amplified when the absolute HER2 gene copy number was 6 or higher and the HER2/CEN17 ratio was

2.2 or higher. All cases were analyzed for HER2 status by dual ISH irrespective of their immunohistologic status.

Statistical Analysis

The primary end point of this study was the rate of ALND avoided in patients with microinvasive DCIS or DCIS associated with invasive carcinoma diagnosed in the mastectomy specimen and the SLNs void of cancer. We calculated the rate as the number of patients with negative SLNs divided by the total number of patients with mDCIS–MI or mDCIS–IDC.

To calculate the required number of patients, we predicted a 10 % underestimation of invasion on VAB. Of this 10 % requiring upstaging, approximately 80 % should have negative SLNs. The rate of avoided ALND was thus estimated to be about 8 % of the patients with DCIS and an indication of mastectomy, and 100 patients were necessary to obtain a corresponding 95 % confidence interval (CI) of about 3.5–15.2 %.

The rate of discordance between VAB and mastectomy was calculated by dividing the number of patients with discordant results between VAB and surgery by the total number of patients. The association between the extension of microcalcifications shown on mammography and the histologic size of DCIS in the mastectomy specimens was analyzed using Spearman's test.

Univariate analyses using χ^2 , Fisher's exact test, or Wilcoxon's rank sum test identified pretreatment radiologic and postmastectomy pathologic and immunohistochemical factors associated with microinvasion and invasion in the mastectomy specimen. All factors significant at a p value lower than 0.15 were included in a multiple logistic regression model adjusted for age with a stepwise manual process. Precisely, the following factors and categories were assessed: DCIS radiologic and pathologic factors (histologic size, continuous), nuclear grade (low, intermediate, or high), necrosis (yes vs no), and inflammation (yes vs no), as well as immunohistochemical factors (ER, PR, and FOXA1) (≤ 10 vs > 10 %); Ki-67 (≤ 15 vs > 15 %); HER2 (0 or ? vs ?? vs ???); CK5/6 and CK14 (positive vs negative); EGFR, P16, or CSTA (≤ 100 vs > 100); E-cadherin (≤ 200 vs > 200), EMA (CD?CF vs MA?MD); COX2 (0–1 vs 2–3); and HER2 gene (amplified vs nonamplified). A p value lower than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Inclusions and Initial VAB

Between May 2008 and December 2010, 228 women with biopsy-diagnosed DCIS (bDCIS or bDCIS–MI) were

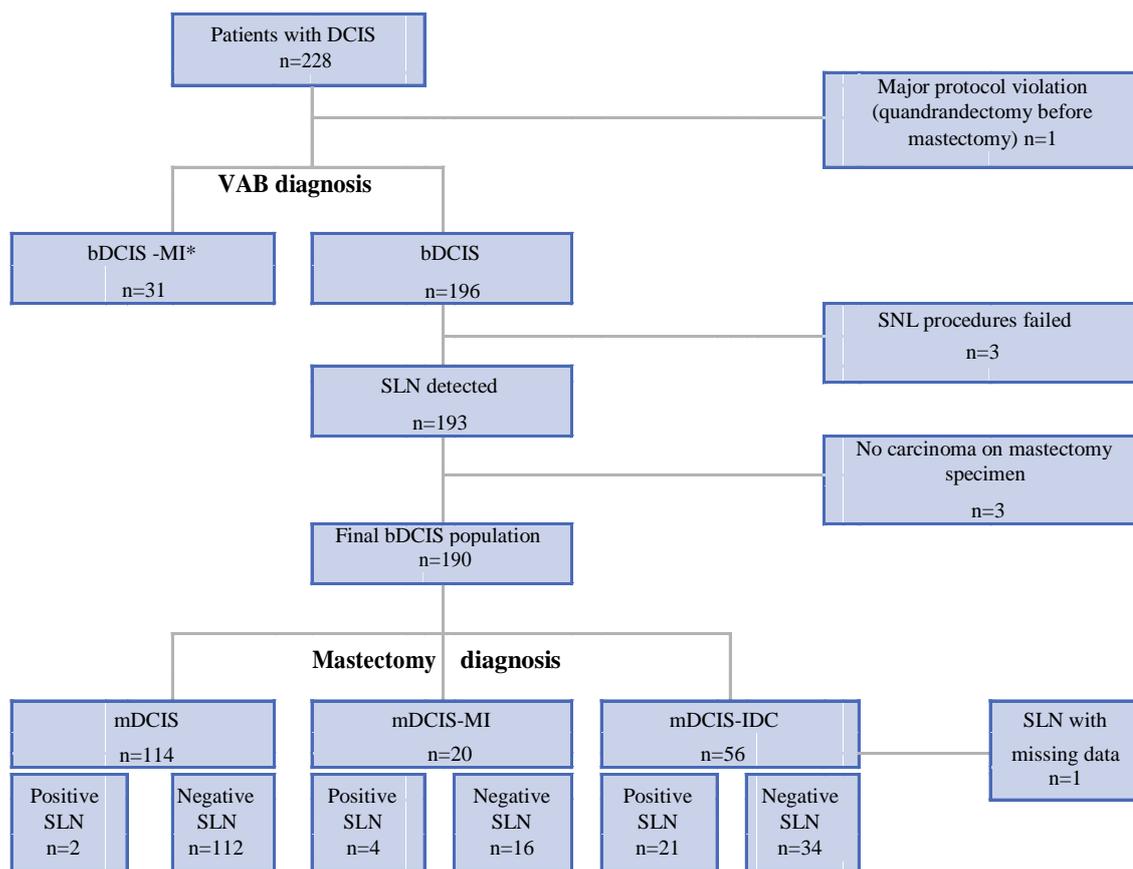


FIG. 1 Flow chart of ductal carcinoma in situ (DCIS) patients included in the study and results of the sentinel lymph node (SLN) procedure. n number of patients, ALND axillary lymph node dissection, VAB vacuum-assisted biopsy, b-DCIS vacuum-assisted biopsy-diagnosed DCIS, b-DCIS-MI vacuum-assisted biopsy-

diagnosed DCIS with microinvasion, mDCIS mastectomy-diagnosed DCIS, mDCIS-MI mastectomy-diagnosed DCIS with microinvasion, mDCIS-IDC mastectomy-diagnosed DCIS with associated invasive carcinoma

included in the study. One major protocol violation was excluded, leaving 227 patients eligible for analysis, including 196 bDCIS and 31 bDCIS-MI patients (Fig. 1). Table 1 presents the presurgical pathologic and radiologic characteristics for the bDCIS after VAB diagnosis. Table 2 shows histologic characteristics from the mastectomy specimen.

Rate of Unnecessary ALND Avoided

The SLN procedure was successful in identifying SLNs in all but three cases (98 %), and no carcinoma was detected in the mastectomy specimen for three patients, giving a final population of 190 bDCIS patients. Figure 1 shows the results from the histologic analyses. A total of 76 initially pure bDCIS patients were upgraded to micro or invasive events in the mastectomy specimen. Of these patients, 51 had negative SLNs, and an unnecessary ALND was therefore avoided (67 %; 95 % CI, 56–77 %). Of the 25 patients with SLN involvement, 15 underwent ALND [1 isolated tumor cell (ITC), 4 micrometastases, and 10

macrometastases]. In 10 cases (5 ITCs, 4 micrometastases, and 1 macrometastasis), ALND was not performed. These cases involved false-negative frozen section SLN results, and local tumor boards decided not to perform subsequent axillary clearance for clinical or patient preference reasons (Table 3).

VAB Mastectomy Discrepancy Rate

Figure 1 illustrates the discrepancy between VAB and mastectomy diagnoses. As shown, 39 % (76/196; 95 % CI, 45.8–32.1 %) of the patients with a diagnosis of bDCIS on VAB were subsequently upgraded and, excluding the failed SLN procedures (3/196) as well as the patients with missing SLN data (1/196), the rate of positive SLN was 13 % (25/192).

A correlation was found between the extension of microcalcifications on mammography and the histologic size of DCIS in the mastectomy specimens ($q = 0.215$; $p = 0.005$, Spearman's test).

TABLE 1 Presurgical pathologic and radiologic characteristics of patients presenting with ductal carcinoma in situ (DCIS) diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB)

	bDCIS (n = 196)
Median age: years (range)	53.4 (24–83)
ACR BI-RADS	
BI-RADS 4	95 (48.5)
BI-RADS 5	96 (49.0)
Missing data ^a	5 (2.5)
Extension of microcalcifications: mm (range)	50 (4–130)
Nuclear grade	
Low	11 (5.6)
Intermediate	49 (25.0)
High	117 (59.7)
Missing data ^a	19 (9.7)
Necrosis	
No	34 (17.4)
Yes	139 (70.9)
Missing data ^a	23 (11.7)
Inflammation	
No	50 (25.5)
Yes	49 (25.0)
Missing data ^a	97 (49.5)

DCIS ductal carcinoma in situ, VAB vacuum assisted biopsy, n number of patients, ACR BiRADS American College of Radiology-Breast Imaging-Reporting and Data System

^a Missing data is the pretherapeutic macrobiopsy were not available for central pathological review

Uni- and Multivariate Analyses of Pathologic and Immunohistochemical Factors of DCIS with Microinvasion or Invasion in the Mastectomy Specimen

Pathologic and immunohistochemical factors of DCIS associated with microinvasion in the univariate analyses included the presence of inflammation, ER-negative status, PR-negative status, the presence of necrosis, high nuclear grade, a P16 score of 100 or higher, and a CSTA score of 100 or higher (Table 4). Only high nuclear grade remained a significant independent factor in the multivariable model.

Pathologic and immunohistochemical factors of DCIS associated with invasion in the univariate analyses included the presence of inflammation, the presence of necrosis, high nuclear grade, a predominant EMA membranous staining pattern, amplification of HER2, and Ki-67 of 15 % or higher. In the multivariable model, high nuclear grade and amplification of HER2 were independent factors. Supplementary Tables S2 and S3 provide further details on the uni- and multivariate analyses.

TABLE 2 Histologic characteristics of mastectomy specimens for ductal carcinoma in situ (DCIS) diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB) patients

	bDCIS (n = 196)
SLN detected	192 (98.5)
Negative SLN	165 (85.9)
Positive SLN	27 (14.1)
1 Positive SLN	20 (74.1)
2 Positive SLNs	6 (22.2)
3 or 4 Positive SLNs	1 (3.7)
Mastectomy histologic results	
pT0	3 (1.5)
pT is (pure mDCIS)	117 (59.7)
pT1 mic (mDCIS–MI)	20 (10.3)
pT C 1a (mDCIS–IDC)	56 (28.5)
mDCIS nuclear grade	
Low	14 (7.1)
Intermediate	72 (36.7)
High	101 (51.6)
Missing	9 (4.6)
Necrosis (mDCIS)	
No	35 (17.9)
Yes	152 (77.5)
Missing	9 (4.6)
Inflammation	
No	43 (22)
Yes	144 (73.4)
Missing	9 (4.6)
DCIS size: mm (range)	69.3 (4–180)
Invasive component (for IDC)	56 (100)
Unifocal	30 (57.7)
Multifocal ^a	22 (23.1)
Missing	4 (19.2)
Histological subtype	56 (100)
IDC	53 (94.6)
Others	3 (5.4)
Size (invasive): mm (range)	9.3 (1–45)
pT1	50/56 (89.3)
IDC grade	56 (100)
1	15 (21.4)
2	24 (42.9)
3	16 (28.6)
Missing	4 (7.1)

bDCIS vacuum-assisted biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ, VAB vacuum-assisted biopsy, n number of patients, SLN sentinel lymph node, mDCIS mastectomy-diagnosed ductal carcinoma in situ, mDCIS-MI mastectomy-diagnosed ductal carcinoma in situ with microinvasion, IDC invasive ductal carcinoma, mDCIS-IDC mastectomy-diagnosed ductal carcinoma in situ with associated invasive carcinoma

^a Multifocal was defined as 2 or more foci of invasive carcinoma separated by at least 2 mm

TABLE 3 Needless axillary lymph node dissection (ALND) avoided in mDCIS–MI and mDCIS–IDC cases upgraded after mastectomy

Histologic results on mastectomy	bDCIS (n = 190) ^a			
	mDCIS (n = 114)	mDCIS–MI (n = 20)	mDCIS–IDC (n = 56) ^a	ALND avoided in mDCIS–MI or mDCIS–IDC
SLN status				
Negative	112	16	35	51/51
Positive	2	4	21 ^a	10/25 ^b
ITC (B0.2 mm)	2	1	5	5/6
Micrometastasis (0.2 B 2 mm)	0	1	7	4/8
Macrometastasis (≥2 mm)	0	2	9	1/11

^a 1 SLN had missing data

^b ALND not performed

bDCIS vacuum-assisted biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ, n number of patients, SLN sentinel lymph node, mDCIS mastectomy-diagnosed ductal carcinoma in situ, mDCIS–MI mastectomy-diagnosed ductal carcinoma in situ with microinvasion, IDC invasive ductal carcinoma, mDCIS–IDC mastectomy-diagnosed ductal carcinoma in situ with associated invasive carcinoma, ITC isolated tumour cell

TABLE 4 Uni- and multivariate analyses of pathologic and immunohistochemical factors of ductal carcinoma in situ (DCIS) with concurrent microinvasion (DCIS–MI) and invasive carcinoma (DCIS–IDC) in the mastectomy specimen

	mDCIS–MI			mDCIS–IDC		
	Univariate analysis p	Multivariate analysis ^a		Univariate analysis p	Multivariate analysis ^a	
		OR (95% CI)	p		OR (95% CI)	p
High nuclear grade	0.006	3.1 (1.4–7.0)	0.007	0.12	2.7 (1.3–5.6)	0.008
Inflammation	0.03	NS		0.09	NS	
Necrosis	0.04	NS		0.05	NS	
ER-negative	0.01	NS		NS	NS	
CSTA score C100	0.02	NS		NS	NS	
EMA predominant pattern	NS	NS		0.11	NS	
PR-negative	0.096	NS		NS	NS	
P16 score C100	0.14	NS		NS	NS	
HER2 amplification	NS	NS		0.009	OR 3.7 (1.7–7.8)	0.001
Ki67	NS	NS		0.05	NS	

DCIS ductal carcinoma in situ, mDCIS–MI mastectomy-diagnosed ductal carcinoma in situ with microinvasion, mDCIS–IDC mastectomy-diagnosed ductal carcinoma in situ with associated invasive carcinoma, n number of patients, SD standard deviation, CI confidence interval, NS non-significant

^a The final multivariate model was adjusted for age

DISCUSSION

Although standard in the diagnosis of breast and other cancers, SLN biopsy is not justified for all DCIS patients¹³ because DCIS usually is considered noninvasive. Occasionally, an increased risk of invasion exists, and SLN biopsy should be performed to assess the involvement of the axillary nodes. We present a prospective study on the relevance of the SLN procedure for patients who have extensive DCIS with microcalcifications on mammography diagnosed by VAB and treated by mastectomy. We selected three major predictive factors of disease upgrading as patient inclusion criteria:¹⁴ extensive microcalcifications,^{15,16} mastectomy,^{4,5,17} and VAB diagnosis.^{18–20}

The primary aim was to investigate whether the use of SLN upfront could avoid ALND for patients who have biopsy-diagnosed DCIS with associated micro or invasive carcinoma and negative SLN. We found that 67 % (51/76) of patients presenting with mDCIS–MI or mDCIS–IDC had negative SLNs and avoided complete ALND.

Findings show that SLN status is important when an infiltrative component is associated with the DCIS lesion. Whereas a negative SLN rules out unnecessary ALND, a positive SLN results in a complete ALND. In our study, ALND proved unnecessary for patients presenting with ITC or micrometastases, supporting previous work by Galimberti et al.²¹ However, six nonsentinel nodes were found to be positive in 11 ALNDs performed for patients with macrometastases. These results

diverge from those of ACOSOG Z001, which apply to patients treated by breast-conserving surgery followed by whole-breast irradiation therapy.

All the patients in our series were treated by mastectomy without radiotherapy. The low risk of positive SLN usually

reported for pure DCIS (0.39–13.7 %)

was con-

firmed by this study, which showed SLN to be positive in 2 % (2/114 ITC) of cases. For mDCIS–IDC and mDCIS–MI, the overall rate of positive SLN was 33 % (25/76) [or 25 % (19/7) excluding ITC], which is significantly higher than the 6.2 % reported by Tada et al.²⁵ for invasive carcinoma with extensive DCIS. A direct correlation exists between invasive carcinoma size and SLN positivity.²⁷ In our series, the mean size of invasive carcinoma was 9.3 mm (89 % pT1) compared with less than 5 mm in the series by Tada et al.²⁵ In three large series, the authors concluded that a microinvasive lesion shown on biopsy or an invasive component shown by surgery significantly increased the risk of positive SLN.^{16,28}

We observed a high rate of underestimation of invasive components (40 %) compared with rates observed across other VAB-diagnosed series (11.2–21 %)^{29–32} which may have been due to the heterogeneity in the extent of DCIS across series.

In a study comparable with ours, Tan et al.³³ observed a similar upgrade rate of 33 % for 90 patients with extensive DCIS treated by mastectomy for a DCIS having a mean size of 62 mm. In a recent Canadian study, DCIS size was the only predictor of underestimation, with an odds ratio (OR) of 1.92 (95 % CI, 1.65–2.24) per 1-cm increase in size.³⁴ The large size of DCIS lesions in our series (mean size, 69.3 mm) might explain the high rate of underestimation compared

with others. Indeed, previous results have

demonstrated that DCIS size is an independent risk factor for concomitant invasive carcinoma.¹⁶ Three patients were overtreated with mastectomy because no DCIS was found on the surgical specimen, and DCIS lesions were confirmed after review of the VAB. The other microcalcifications found on the mastectomy specimens were located in benign lesions.

Pathologic and immunohistochemical factors associated with invasive components and DCIS are currently unknown. Previous studies have examined the expression of different markers in DCIS and the risk of subsequent in situ or invasive recurrence.^{11,12} We therefore investigated the association between their level of expression in the DCIS lesions and the risk of invasive carcinoma. In univariate analyses, high DCIS nuclear grade, necrosis, and stromal inflammation were associated with both microinvasion and invasion. However, after multivariate modeling, only high nuclear grade was found to be associated with both events. Over-expression of HER2 was an independent predictor of a higher risk of invasive components. Amplification of HER2 in DCIS is more frequent than in invasive carcinoma^{35,36} and

for some authors may represent a precursor of invasion^{37–39}

In the NSABP B43 trial, trastuzumab was used as chemopreventive treatment for DCIS with HER2 amplification.³⁹

Recently, CSTA, a protease inhibitor of cathepsin B activity, was found to be downregulated in invasive carcinomas adjacent to DCIS.⁴⁰ Surprisingly, we found high levels of

CSTA expression in DCIS to be associated with microinvasion, which is somewhat contradictory with the initial finding of Lee et al.⁴⁰ who found that down regulation of CSTA was associated with progression of DCIS to invasive carcinoma. Our findings tend to indicate that DCIS is a heterogeneous pathology that can either remain as pure DCIS or progress to DCIS–MI or DCIS–IDC.

This study confirmed the relevance of the SLN procedure and further encourages recommendation for patients with DCIS diagnosed by VAB presenting with extensive microcalcifications on mammography and treated by mastectomy because it avoids unnecessary ALND for patients with no lymph involvement, ITC, or a single micrometastasis in SLN. Additionally, in terms of staging, SLN biopsy surpasses the accuracy of VAB or mastectomy, with almost four in ten DCIS diagnoses underestimated on the initial VAB and upgraded after mastectomy. Our results also demonstrate that whereas amplification of HER2 is an independent predictor of invasive disease, high nuclear grade is associated with an increased risk of both microinvasion and invasion.

ACKNOWLEDGEMENTS This work was partially supported by Pfizer. The authors thank the CINNAMOME Group, Pfizer for research support; Valerie Velasco for TMA construction, immunohistochemical and D-Dish techniques; Be'atrice Gonzalves for data collection; Veronique Brouste and Carine Bellera for statistical analysis and data managing; and Pippa McKelvie-Sebileau and Jone Iriondo-Alberdi of Institut Bergonié for medical editorial assistance with English.

CONFLICT OF INTEREST There are no conflicts of interest.

OPEN ACCESS This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

REFERENCES

1. Seradour B. Breast cancer screening in France: an overview in 2009. *La Revue du Praticien*. 2010;60:191–9.
2. Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, et al. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2004;96:443–8.
3. Dominguez FJ, Golshan M, Black DM, et al. Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:268–73.
4. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: diagnosis and management of ductal carcinoma in situ September 22–24, 2009. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010;102:161–9.

5. Smith BL. Clinical applications of breast pathology: management of in situ breast carcinomas and sentinel node biopsy issues. *Mod Pathol.* 2010;23:S33–5.
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multi-center trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599–609.
7. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251:595–600.
8. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569–75.
9. Rodier JF, Velten M, Wilt M, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast-sparing procedures: FRANSENODE Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3664–9.
10. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:118–45.
11. de Roos MA, van der Vegt B, Peterse JL, et al. The expression pattern of MUC1 (EMA) is related to tumour characteristics and clinical outcome in “pure” ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology.* 2007;51:227–38.
12. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:627–37.
13. Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg.* 1998;227:645–51; discussion 651–3.
14. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology.* 2011;260:119–28.
15. Huo L, Sneige N, Hunt KK, et al. Predictors of invasion in patients with core needle biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2006;107:1760–8.
16. Yen TWF, Hunt KK, Ross MI, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg.* 2005;200:516–26.
17. Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an analysis of 255 cases. *Breast J.* 2011;17:223–9.
18. Kim J, Han W, Lee JW, et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *Breast.* 2012;21:641–5.
19. Moran CJ, Kell MR, Flanagan FL, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients. *Am J Surg.* 2007;194:172–5.
20. Trentin C, Dominelli V, Maisonneuve P, et al. Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: experience of 733 cases. *Breast.* 2012;21:635–40.
21. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:297–305.
22. Leidenius M, Salmenkivi K, von Smitten K, et al. Tumour-positive sentinel node findings in patients with ductal carcinoma in situ. *J Surg Oncol.* 2006;94:380–4.
23. Mabry H, Giuliano AE, Silverstein MJ. What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? *Am J Surg.* 2006;192:455–7.
24. Meretoja TJ, Heikkilä PS, Salmenkivi K, et al. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ and sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2345–51.
25. Tada K, Ogiya A, Kimura K, et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2010;8(6):319–25.
26. Tunon-de-Lara C, Giard S, Buttarelli M, et al. Sentinel node procedure is warranted in ductal carcinoma in situ with high risk of occult invasive carcinoma and microinvasive carcinoma treated by mastectomy. *Breast J.* 2008;14:135–40.
27. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement. Groupe Des Chirurgiens De La Federation Des Centres De Lutte Contre Le Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:1814–1822.
28. Yi M, Krishnamurthy S, Kuerer HM, et al. Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. *Am J Surg.* 2008;196:81–7.
29. Bendifallah S, Chabbert-Buffer N, Maurin N, et al. Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed with ductal intraepithelial neoplasia, grade 1B. *Anticancer Res.* 2012;32:3571–9.
30. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, et al. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ on vacuum-assisted core needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1364–71.
31. Nishimura S, Takahashi K, Gomi N, et al. What is the predictor for invasion in nonpalpable breast cancer with microcalcifications? *Breast Cancer.* 2004;11:49–54.
32. Suh YJ, Kim MJ, Kim EK, et al. Comparison of the underestimation rate in cases with ductal carcinoma in situ at ultrasound-guided core biopsy: 14-gauge automated core needle biopsy vs 8- or 11-gauge vacuum-assisted biopsy. *Br J Radiol.* 2012;85:e349–56.
33. Tan JC, McCready DR, Easson AM, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ treated by mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:638–45.
34. Chin-Lenn L, Mack LA, Temple W, et al. Predictors of treatment with mastectomy, use of sentinel lymph node biopsy and upstaging to invasive cancer in patients diagnosed with breast ductal carcinoma in situ (DCIS) on core biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:66–73.
35. Allred DC, Clark GM, Molina R, et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol.* 1992;23:974–9.
36. Perez AA, Rocha RM, Balabram D, et al. Immunohistochemical profile of high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Clinics.* 2013;68:674–8.
37. Chang WC, Hsu HH, Yu JC, et al. Underestimation of invasive lesions in patients with ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by ultrasound-guided biopsy: a comparison between patients with and without HER2/neu overexpression. *Eur J Radiol.* 2014;83:935–41.
38. Shekhar MP, Kato I, Nangia-Makker P, et al. Comedo-DCIS is a precursor lesion for basal-like breast carcinoma: identification of a novel p63/Her2/neu expressing subgroup. *Oncotarget.* 2013;4:231–41.
39. Siziopikou KP, Khan S. Correlation of HER2 gene amplification with expression of the apoptosis-suppressing genes bcl-2 and bcl-x-L in ductal carcinoma in situ of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2005;13:14–8.
40. Lee S, Stewart S, Nagtegaal I, et al. Differentially expressed genes regulating the progression of ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. *Cancer Res.* 2012;72:4574–86.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Protocole CINNAMOME : Devenir à 5 ans et Différences entre CCIS simples et complexes

RÉSUMÉ

Introduction Le protocole CINNAMOME est une étude prospective multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la procédure du ganglion sentinelle chez des patientes présentant un CCIS étendu sur macrobiopsie et nécessitant une mastectomie. L'objectif de notre étude est d'évaluer le devenir des patientes de la population CINNAMOME après 5 ans de suivi. L'objectif secondaire est de chercher à définir et à différencier des CCIS simples et des CCIS complexes.

Méthodes Une étude descriptive a permis d'analyser les caractéristiques cliniques et histologiques de notre population (CCIS purs, CCIS-MIC et CCIS-CI), les traitements adjuvants reçus après mastectomie et leur état à la date des dernières nouvelles. Une étude analytique a consisté à classer notre population en deux groupes, et d'identifier des différences entre CCIS simples et CCIS complexes.

Résultats Un traitement adjuvant a été réalisé pour 6,9 % des CCIS purs, 41 % des CCIS-MIC et 85,3 % des CCIS-CI. Le taux de rechute global est de 7,3 %, dont 6,8 % de CCIS purs, 0 % de CCIS-MIC et 10,3 % de CCIS-CI. Le délai moyen entre le diagnostic initial et la récurrence est de 50,2 mois pour les CCIS purs et 35 mois pour les CCIS-CI. Dans l'étude analytique, sont associés au caractère complexe la présence de nécrose de la macrobiopsie ($p = 0,02$), une composante in situ de haut grade ($p = 0,032$), un Ki67 élevé ($p = 0,01$), un Her2 non surexprimé ($p = 0,004$), et un phénotype Luminal B ou Triple Négatif ($p = 0,015$).

Conclusion Le risque de rechute après mastectomie pour un CCIS étendu reste rare. Le pronostic semble assombri lorsque ce CCIS étendu est associé à du carcinome infiltrant. La question se pose sur l'impact de la présence et de l'étendue de la composante in situ sur le pronostic du cancer invasif. Les CCIS forment une population hétérogène dont l'agressivité est probablement sous-estimée. L'identification de CCIS complexes permettrait d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Mots-clés mastectomie, carcinome canalaire in situ, CCIS étendu, microinvasion, devenir, rechute de cancer du sein, CCIS complexes

THE CINNAMOME STUDY: OUTCOMES AT 5 YEARS AND DIFFERENCE BETWEEN SIMPLE AND COMPLEX DCIS

ABSTRACT

Background The objective of the Cinnamome prospective multicenter study was to assess the interest of sentinel lymph node biopsy in vacuum-assisted biopsy (VAB)-diagnosed ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast treated by mastectomy. The objective of our study is to evaluate the outcome at 5 years of the Cinnamome population. The secondary objective is to seek to define and to differentiate simple DCIS and complex DCIS.

Methods A descriptive study allowed to analyze the clinical and histological characteristics of our population (pure DCIS, DCIS-MIC and DCIS-IDC), adjuvant treatments received after mastectomy and their state in the date of breaking news. An analytic study consisted in splitting the population into two groups, and identifying differences between « simple DCIS » and « complex DCIS ».

Results An adjuvant treatment was performed in 6.9 % of pure DCIS, 41 % of DCIS-MIC and 85.3 % of DCIS-IDC. The global recurrence rate was 7.3 %, including 6.8 % of pure DCIS, 0 % for DCIS-MIC and 10.3 % of DCIS-IDC. The median period between the initial diagnosis and the recurrence was 50.2 months for pure DCIS and 35 months for DCIS-IDC. In the analytic study, *the* presence of necrosis on the VAB ($p = 0.02$), high nuclear grade of the in situ component ($p = 0.032$) and molecular phenotypes Luminal B or Triple Negative ($p = 0,015$) were associated with the « complex» type.

Conclusions The risk of recurrence post-mastectomy for extensive DCIS is low. However, the prognosis seems to be clouded when the extensive DCIS is associated with an invasive component. The question arises of the impact of the presence and the extent of an in situ component on the prognosis of the invasive cancer. DCIS are a heterogeneous population which aggressiveness is probably underestimated. Identification of complex DCIS should allow for specific management, in terms of surveillance and possibly adjuvant treatment.