



جامعة سيدي محمد بن عبد الله
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 067/20

CARCINOME IN SITU ISOLE DU SEIN AU CHU HASSAN II DES FES (A propos de 12 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/03/2020

PAR

Mlle. EZZOUHRI NISRINE

Née le 01 Octobre 1993 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Caranome intracanalair - Traitement chirurgical - Pronostic

JURY

M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégée de Gynécologie Obstétrique	
Mme. EL FATEMI HINDE.....	JUGES
Professeur d' Anatomie pathologique	
Mme. ERRARHAY SANAA.....	
Professeur agrégée de Gynécologie Obstétrique	
Mme. JAYI SOFIA.....	
Professeur agrégée de Gynécologie Obstétrique	

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION	8
RAPPELS	11
1. Anatomie mammaire générale:.....	12
2. Anatomie fonctionnelle du sein:	13
3. Histoire naturelle du CCIS	25
4. Différents types de cancer du sein	23
5. Histologie du CCIS	27
MATERIELS ET METHODES.....	32
1. Objectifs de l'étude :.....	33
2. Type de l'étude	33
3. Paramètres étudiés :.....	33
RÉSULTATS	34
I. Données épidémiologiques:	35
1. Incidence :	35
2. Âge :.....	36
3. Origine du malade :	37
4. Profession :.....	38
5. Niveau socio-économique :.....	38
6. Habitudes toxiques :.....	38
II. Antécédents gynéco-obstétricaux:	39
1. Parité :.....	39
2. Statut hormonal :.....	40
3. Contraception orale :	40
4. Traitement hormonal substitutif :	40
5. Allaitement :	41
6. Age des premières règles :.....	41

7. Age à la première grossesse :	41
8. Antécédents gynécologiques :	41
III. Antécédents médicaux et chirurgicaux :	42
1. Médicaux :	42
2. Chirurgicaux :	42
IV. Étude clinique :	43
1. Délai de consultation :	43
2. Symptomatologie révélatrice :	44
3. Examen clinique :	45
V. Étude para clinique :	50
1. Mammographie :	50
2. Echographie mammaire :	51
3. IRM mammaire :	52
4. Biopsie mammaire :	52
VI. Étude anatomo-pathologique :	53
1. Moyen :	53
2. Type histologique :	53
3. Grade histologique :	54
VII. Modalités thérapeutiques :	56
1. Chirurgie :	56
2. Radiothérapie :	57
3. Hormonothérapie :	57
VIII. EVOLUTION :	58
1. Survie :	58
2. Complications postopératoires :	58
3. Surveillance :	58
4. Récidives	58
5. Le résumé des 12 observations cliniques :	59

DISCUSSION.....	61
A. Etude épidémiologique :	62
1. Incidence et l'âge:.....	62
2. Niveau socio-économique	64
3. Facteurs de risque	66
4. Antécédants familiaux	70
5. Autres facteurs	71
B. Etude clinique	75
1. Tuméfaction mammaire	75
2. Ecoulement mamelonnaire	77
3. Ulcération et maladie de PAGET	79
4. Mastodynie	79
5. Autres données de l'examen	80
C. Etude paraclinique	80
1. Mammographie.....	82
2. Echographie mammaire	90
3. IRM	88
D. Etude anatomopathologique	92
1. Mode de guidage	92
2. Nature des prélèvements	93
3. anapathologie postchirurgicale	99
E. Modalités thérapeutiques	104
1. Repérage	105
2. Chirurgie	107
3. Reconstruction mammaire	114
4. ganglion sentinelle	124
5. Radiothérapie	122
6. Hormonothérapie par tamoxifène?	125

F. Récidive	126
1. Résultats des essais randomisés et des méta-analyses	126
2. Récidive locale	129
3. Discussion : comment optimiser le traitement des carcinomes canauxaires in situ	134
CONCLUSION	136
RESUMES	139
BIBLIOGRAPHIE.....	143

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	: American college of radiology
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ATCD	: Antécédents
BI-RADS	: Breast imaging reporting and data system
BRCA	: Breast Cancer
CA 15-3	: Cancer antigen 15-3
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIS	: Carcinome in situ
CLI	: Carcinome lobulaire
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
EORTC	: European organization for research and treatment of cancer
GS	: Ganglion sentinelle
HAS	: Haute autorité de santé
HCA	: Hyperplasie canalaire atypique
HLA	: Hyperplasie lobulaire atypique
INCa	: Institut national du cancer
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LIN	: lobular intraepithelial neoplasia
NFS	: Numération formule sanguine
NSABP	: National surgical adjuvant Breast and Bowel Project
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAM	: Plaque aréolo-mamelonnaire

QIE	: Quadrant inféro-externe
QII	: Quadrant inféro-interne
QSE	: Quadrant supéro-externe
QSI	: Quadrant supéro-interne
RMI	: Reconstruction mammaire immédiate
RR	: Risque relatif
TDM	: Tomodensitométrie
ULCT	: unités lobulaires canalaire terminales

INTRODUCTION

Le cancer du sein est considéré comme le premier cancer de la femme dans le monde. Au Maroc, son incidence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme.

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

Les carcinomes canauxiaux in situ (CCIS) représentent 85% à 90% des cancers du sein in situ et sont définis comme une prolifération de cellules malignes dans le réseau galactophorique, sans franchissement de la membrane basale.

Dans 90% des cas, les carcinomes canauxiaux in situ sont diagnostiqués lors de la découverte d'une anomalie radiologique, dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel).

Malgré un bon pronostic avec une survie globale à 10 ans supérieure à 95%, le taux de récurrence invasive des CCIS peut atteindre 15% selon le traitement (1). Se pose donc la question d'une prise en charge adaptée, dont les objectifs sont d'éviter une récurrence et/ou une évolution vers une forme invasive, mais aussi un surtraitement potentiel des patientes.

Les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) représentent environ 10 à 15% des cancers du sein in situ soit approximativement 0,5 à 3,8% de l'ensemble des cancers du sein (2) (3). Le CLIS est un cancer moins fréquent, néanmoins une analyse de neuf registres de la base SEER (surveillance epidemiology and end results) qui représentent environ 11% de la population américaine, sur la période 1978–1998, a montré une multiplication par quatre de l'incidence globale des CLIS sur 20 ans aux États-Unis (3). Du fait de cette relative rareté, la prise en charge est actuellement très peu standardisée.

Avant la diffusion du dépistage mammographique, les circonstances de découverte habituelles du CIS étaient une masse palpable, un écoulement

mamelonnaire ou une maladie de Paget. Actuellement, la majorité des lésions sont de découverte mammographique, les anomalies étant le plus souvent représentées par des microcalcifications. De ce fait, les lésions mammaires sont de plus en plus décelées, imposant la réalisation d'investigations supplémentaires qui peuvent aller jusqu'à la vérification chirurgicale.

Nous avons mené une étude rétrospective au service de gynécologie obstétrique II du CHU HASSAN II, sur une période de 6 ans allant du mois de Janvier 2012 au mois de Janvier 2018.

Dans cette étude, nous avons colligé un nombre total de 12 cas de femmes atteintes de carcinome in situ isolé du sein. Nous vous proposons à travers ce travail, d'étudier les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques du carcinome in situ du sein, avec une revue de la littérature.

RAPPELS

1. Anatomie mammaire générale:

Le terme sein tire son origine du mot latin sinus signifiant «courbure, sinuosité, pli », qui désignait notamment un pli de la toge recouvrant le buste des femmes. Les seins (ou poitrine) désignent les mamelles de la femme, un organe pair se situant sur la partie antéro-supérieure de la paroi thoracique (Figure 1). Les seins sont situés en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte.

Le sein n'est maintenu que par la peau qui le recouvre et par du tissu conjonctif de soutien contenant entre autre les vaisseaux sanguins, lymphatiques et le tissu adipeux (Figure 2).

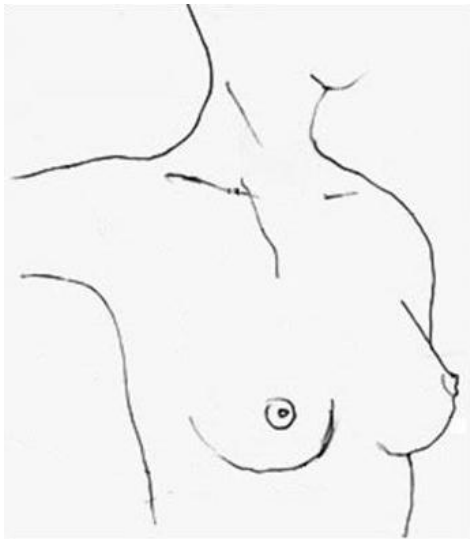


Figure 1 : Dessin d'un buste de femme (4)

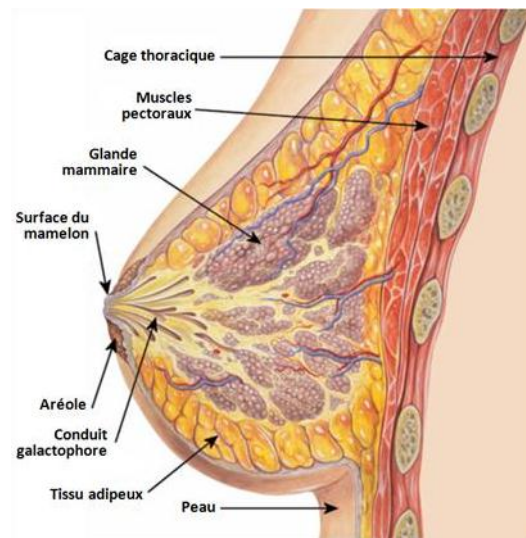


Figure 2 : Schéma anatomique du
Sein (4)

2. L'anatomie fonctionnelle du sein:

Chaque sein est constitué d'une glande mammaire exocrine caractérisée par une structure arborescente (Figure 3).

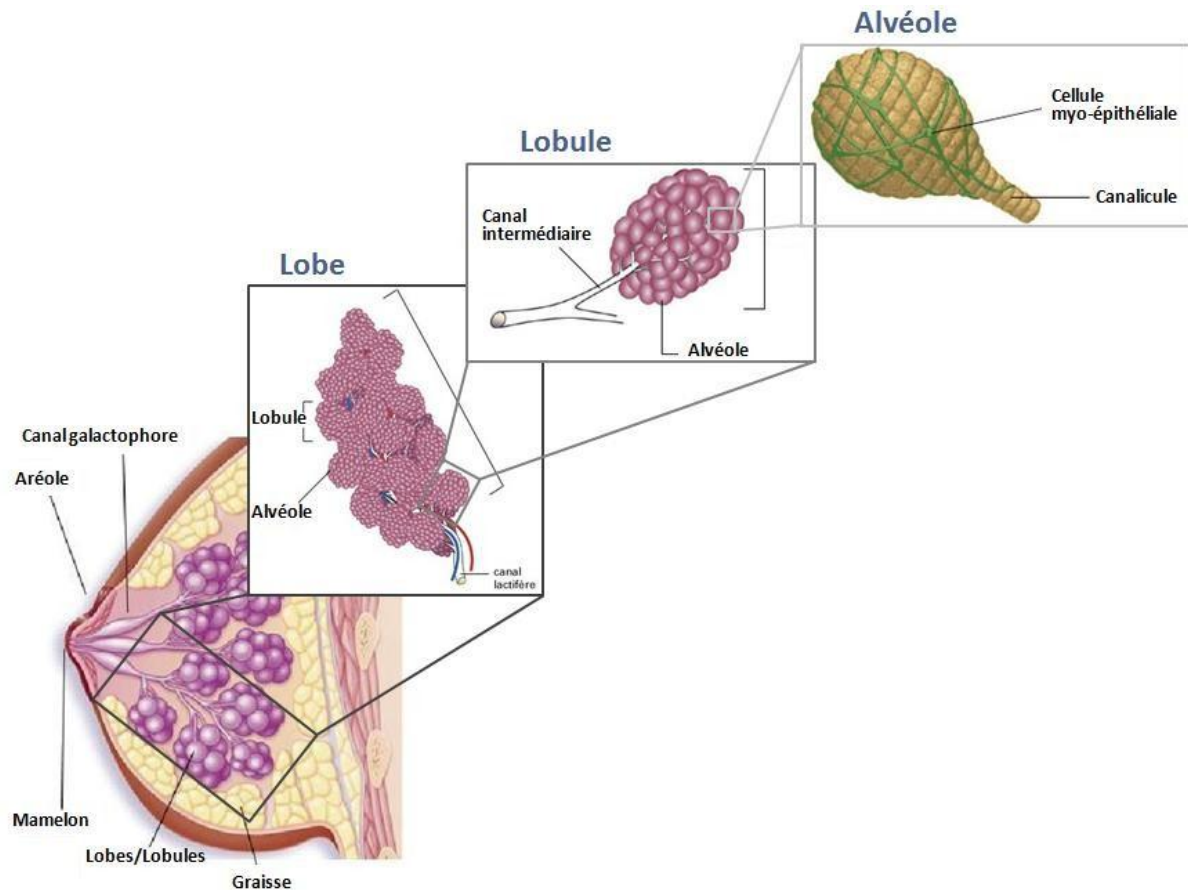


Figure 3 : Structure arborescente de la glande mammaire

(5)

2.1. L'alvéole :

L'unité de base sécrétoire de la glande mammaire est l'acinus ou l'alvéole et chaque sein peut contenir entre 3000 et 100 000 acini. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul-de-sac dont la paroi n'est constituée que d'une seule couche de cellules sécrétrices entourée par une membrane basale (Figure 4). Chaque alvéole est drainée par un fin canalicule communément appelé canal alvéolaire ou intralobulaire ou canal galactophore de troisième ordre. Le fin filament vert que l'on peut observer dans la Figure 5 correspond aux cellules myo-épithéliales qui sont des

cellules allongées enserrant les alvéoles et les canalicules. Ces cellules possèdent une capacité contractile sous l'effet hormonal de l'ocytocine libérée lors de la tétée et permettant ainsi l'éjection du lait.

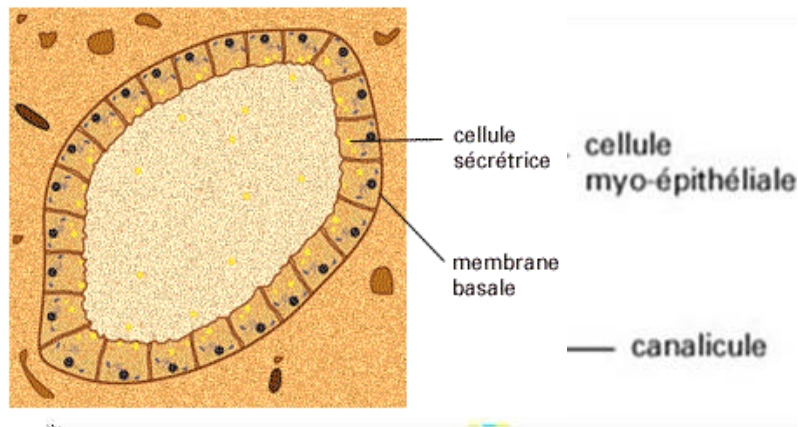


Figure 4 : Représentation d'une coupe histologique d'une alvéole vue au microscope(5)

2.2. Les lobules :

Les alvéoles sont regroupées en lobule – un lobule pouvant contenir entre 10 et 100 alvéoles. Les canalicules de chaque alvéole s'abouchent dans un canal intermédiaire commun: le canal interlobulaire ou galactophore de second ordre (Figure 5). Chaque lobule mesure entre 0,1 et 1 mm de diamètre.

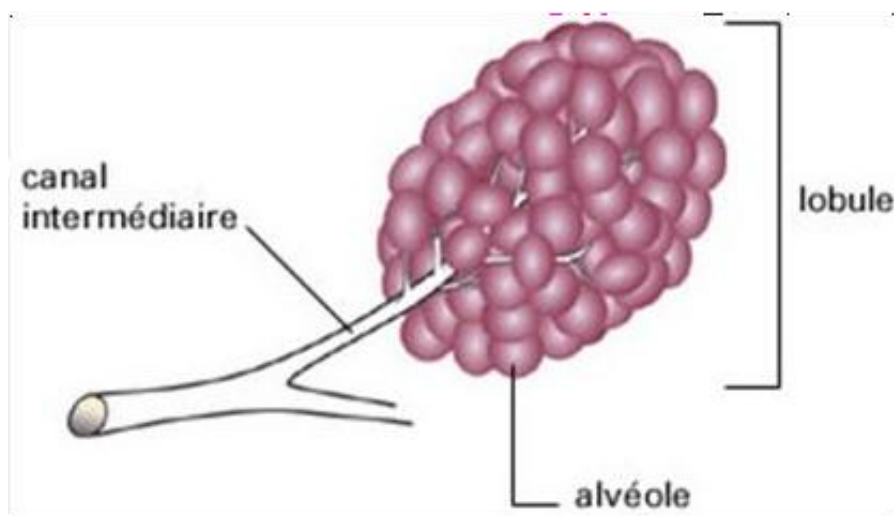


Figure 5 : Schéma d'un lobule mammaire(5)

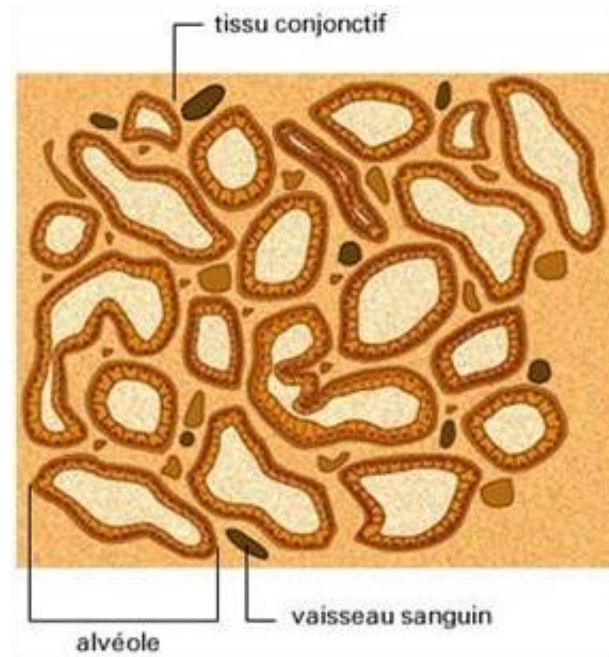


Figure 6 : Représentation d'une coupe histologique d'un lobule observée au microscope (5)

2.3. Les lobes :

Plusieurs lobules, entre 20 et 40, se réunissent ensuite pour former un lobe glandulaire. Un lobe est de forme ovale et mesure environ 1,5 à 3 cm de long et 1 à 2 cm de diamètre. À leur tour, les canaux interlobulaires se déversent dans un canal plus central appelé le canal galactophore de premier ordre ou bien le canal lactifère.

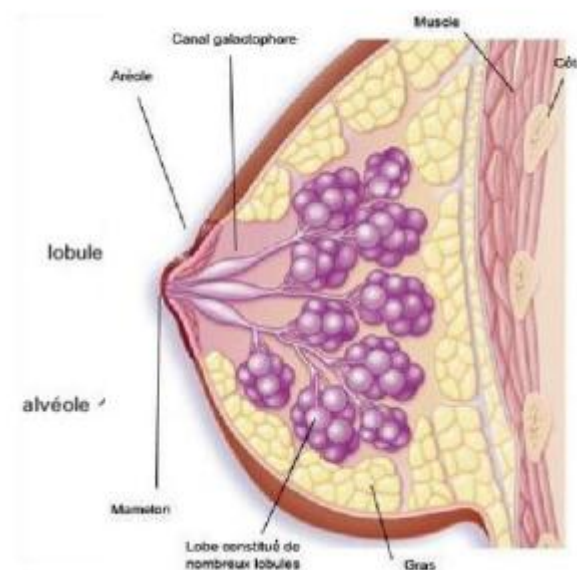


Figure 7 : Représentation d'un lobe mammaire (5)

2.4. Convention de repérage :

Pour réaliser le compte-rendu des observations cliniques et radiologiques, le sein est couramment divisé en quatre quadrants plus une partie axillaire (Figure 8). Cette division du sein en quadrants ne correspond à aucune réalité anatomique ou physiologique, mais plutôt à une convention de “repérage” afin d’uniformiser les diagnostics et de faciliter la prise en charge des patientes par les différentes spécialités médicales intervenant dans leur traitement (radiologues, oncologues, médecins radiothérapeutes ainsi que chirurgiens).

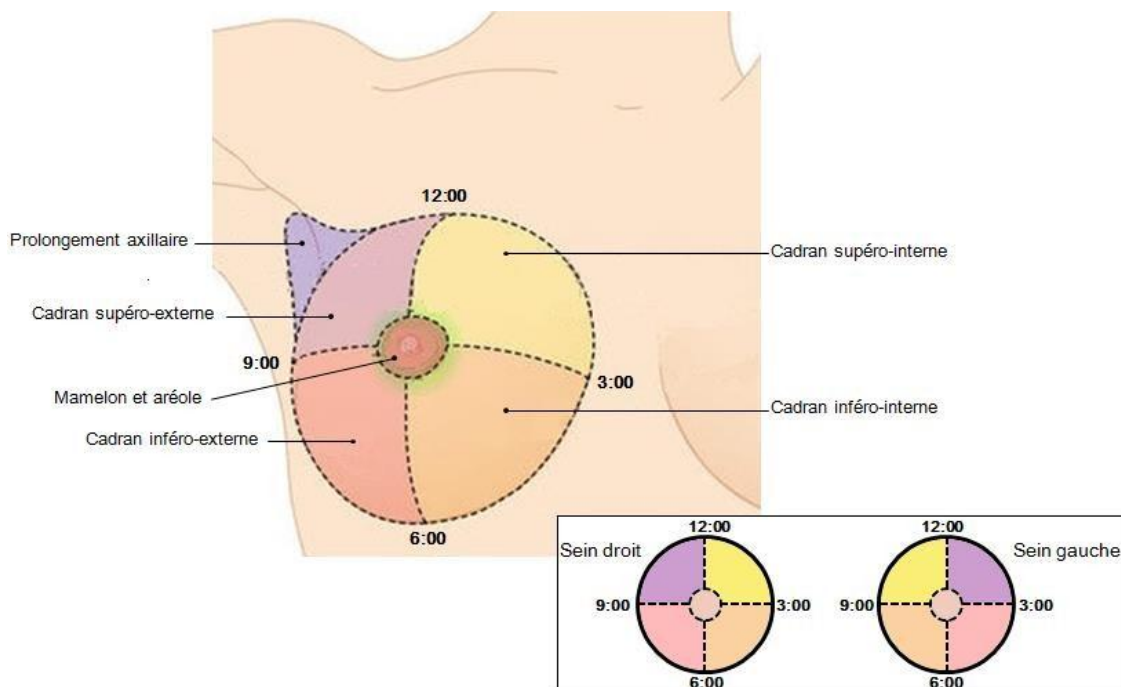


Figure 8 : Convention de repérage du sein – Division en quadrants horaires(6)

Dans le cadre du dépistage individuel et organisé comme lors de la surveillance des patientes à risque, il est important que les examens cliniques : palpation (ECS = Examen Clinique du Sein) et l’imagerie (échographie mammaire, mammographie et IRM mammaire) explorent de manière équivalente l’ensemble des zones présentées ci-dessus.

2.5. Vascularisation du sein

La vascularisation artérielle est alimentée en ordre d'importance par trois axes artériels principaux (voir Figure 9) :

- L'artère thoracique interne, est issue de l'artère subclavière, elle-même provenant de l'aorte ascendante. Elle possède de nombreuses branches perforantes qui abordent horizontalement la glande mammaire par sa face postérieure.
- L'artère axillaire, continuité de l'artère subclavière vers l'épaule et le bras, donne naissance à une première branche collatérale descendante : l'artère thoraco-acromiale qui irrigue les muscles pectoraux et une petite partie de la glande mammaire dans sa région supérieure. Une seconde branche collatérale appelée artère thoracique externe (ou artère mammaire externe) descend le long du creux axillaire et aborde la glande mammaire dans sa partie supéro-externe via ses propres branches collatérales horizontales. Cette vascularisation est visible en surface.
- Enfin, la partie inféro-externe de la glande reçoit principalement des branches provenant des artères intercostales postérieures qui se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

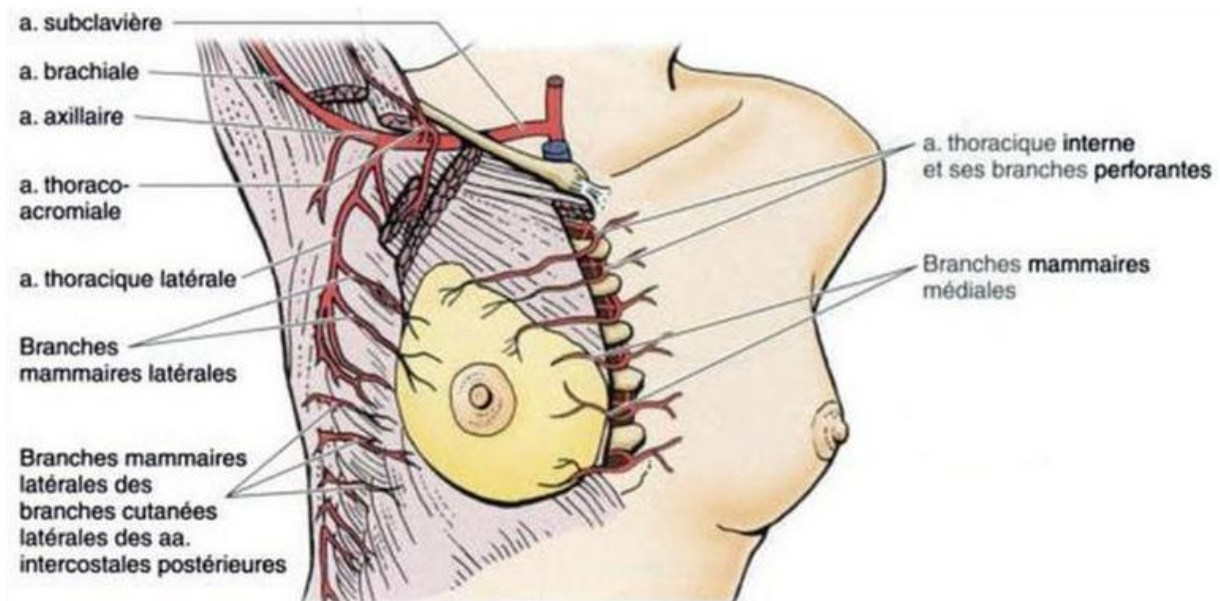


Figure 9 : Réseau artériel irriguant la glande mammaire (7)

La distribution artérielle s'effectue :

- Soit par des rameaux profonds qui pénètrent dans l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire en périphérie des alvéoles.
- Soit par des rameaux superficiels et/ou cutanés réalisant de nombreuses anastomoses. Cette dernière disposition sous-cutanée se retrouve particulièrement autour du mamelon et dans la région péri-aréolaire où la vascularisation s'organise en anneaux autour de l'aréole puis radialement pour converger ensuite jusqu'au mamelon : réseau de Haller (voir Figure 10).

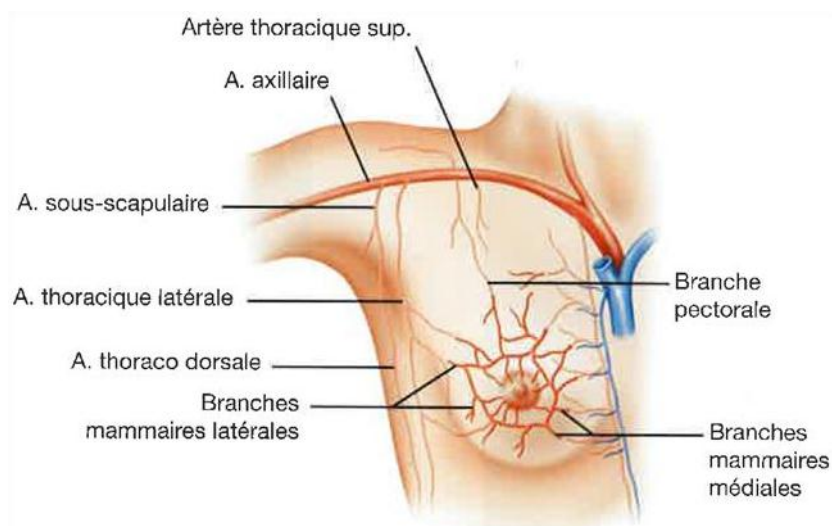


Figure 10 : Illustration du réseau de Haller (8)

Ce réseau artériel particulier possède un réseau veineux satellitaire dont l'organisation est pratiquement superposable. Le drainage veineux du volume mammaire s'effectue en grande partie par les veines thoraciques latérales et internes (voir Figure 11).

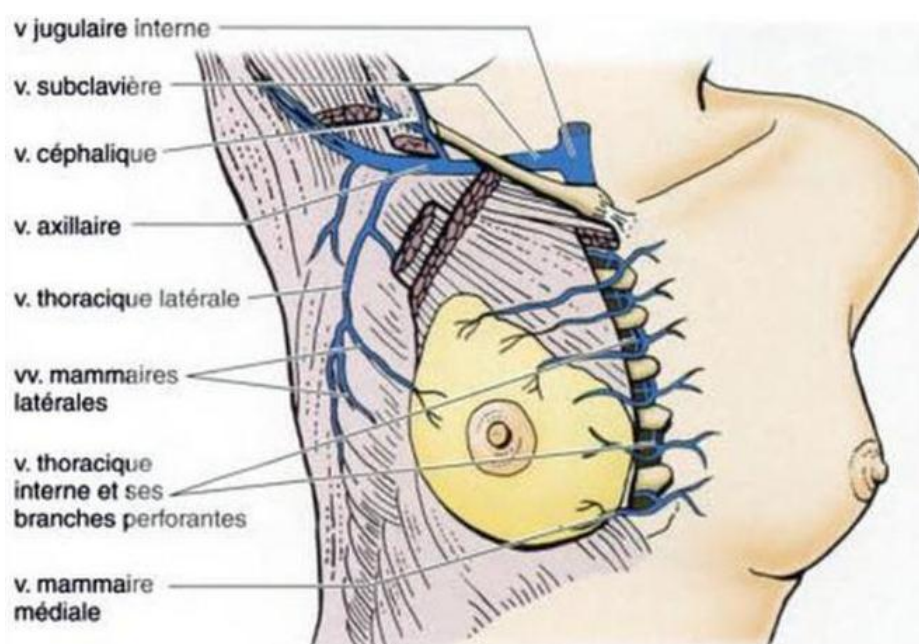


Figure 11 : Réseau veineux drainant la glande mammaire (7)

Les veines sont généralement plus grosses que les artères et nous pouvons noter, sur la Figure 10, la disposition relative de l'artère et de la veine mammaire interne. Sur le sein gauche comme sur le sein droit, la veine mammaire interne possède une position plus médiale par rapport à l'artère mammaire interne associée.

2.6. Drainage lymphatique du sein

Compte tenu du rôle du réseau lymphatique dans la propagation des métastases des cellules cancéreuses, il nous semble important d'avoir une vision globale du réseau lymphatique mammaire. D'autant plus que les ganglions lymphatiques peuvent être visibles en imagerie et utilisés pour la classification TNM qui évalue l'étendue du cancer diagnostiqué.

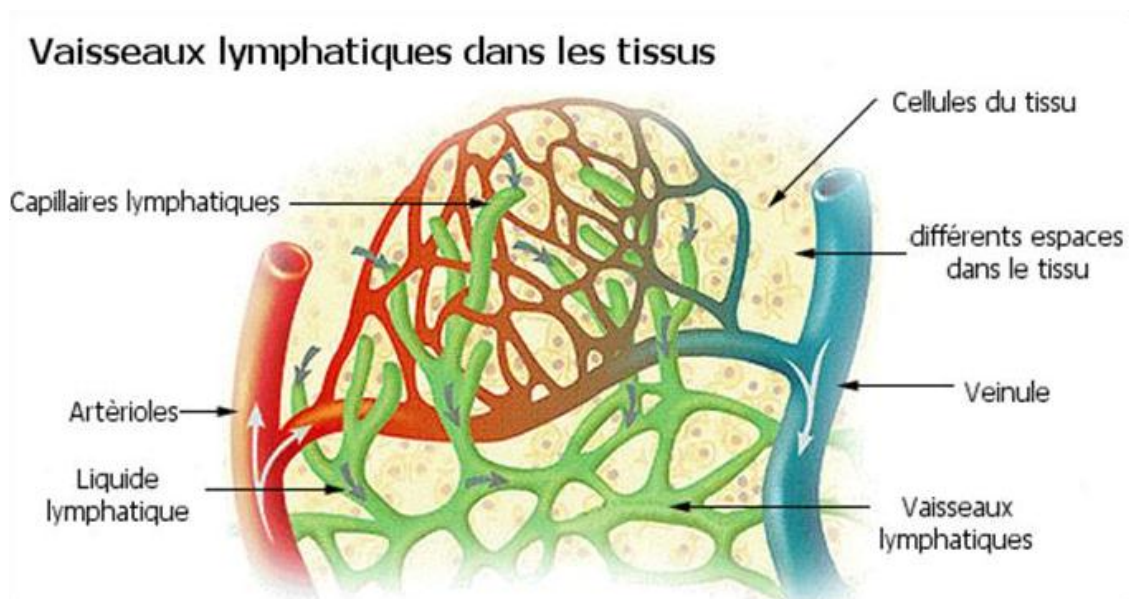


Figure 12 : Illustration de l'infiltration du réseau lymphatique dans les tissus

(4)

Au sein de la région mammaire, le système lymphatique peut être schématisé de la manière suivante :

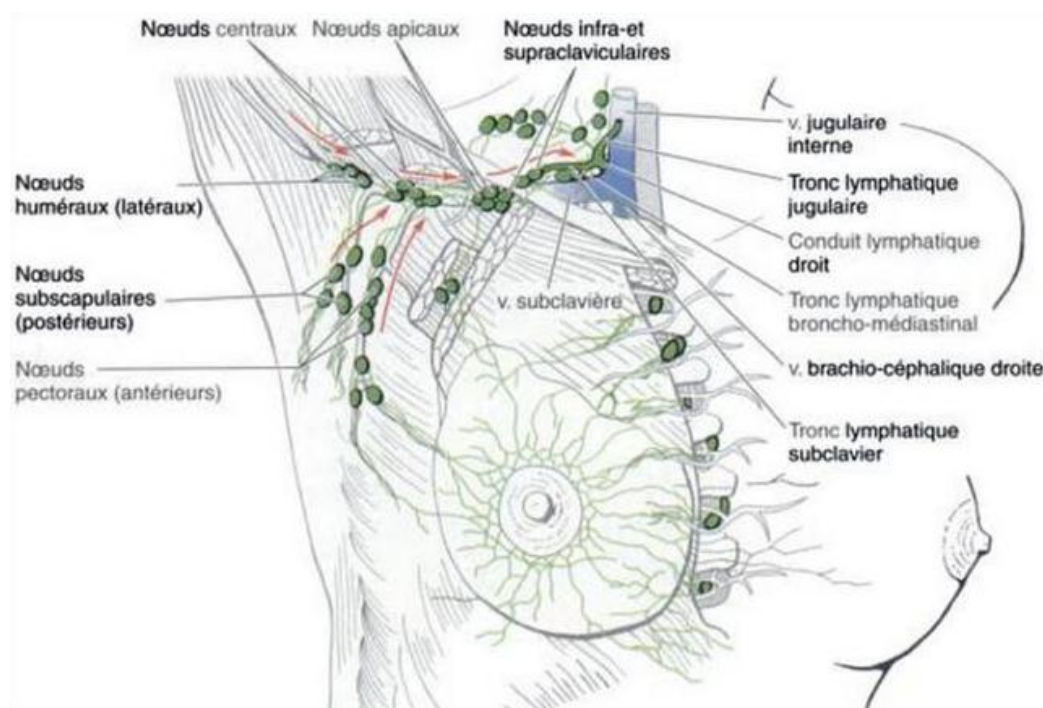


Figure 13 : Réseau lymphatique drainant la glande mammaire (7)

Les ganglions lymphatiques font partie des organes lymphoïdes secondaires dans lesquels les lymphocytes, acteurs directs de la défense immunitaire, sont mis en contact avec les antigènes.

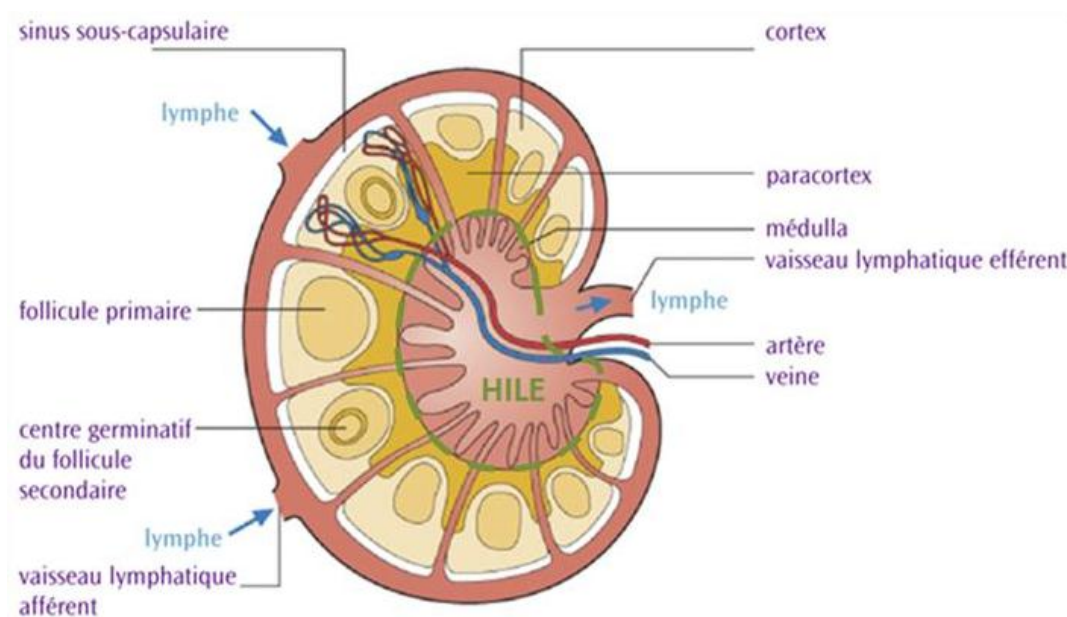


Figure 14 : Schéma d'un ganglion lymphatique (9)

Les ganglions lymphatiques sont de petits organes réniformes de 5 à 20 mm de diamètre disposés sur la circulation lymphatique dans les zones de convergence de primo-vaisseaux lymphatiques. La palpation permet de surveiller les ganglions superficiels (notamment au niveau du creux axillaire et près des clavicules) et de détecter une éventuelle adénopathie : hypertrophie d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques dans le cadre d'une inflammation ou d'un cancer. Les ganglions lymphatiques sont à la fois des filtres mécaniques et des barrières immunitaires en s'opposant à la progression d'éléments pathogènes pouvant se trouver dans la lymphe tels que les cellules tumorales. Lorsque des cellules tumorales traversent un ganglion lymphatique, elles y sont généralement emprisonnées puis détruites par les lymphocytes présents. Cependant, dans certaines circonstances, les cellules cancéreuses peuvent s'y développer et former un foyer tumoral secondaire.

***Ganglions et cancer du sein :**

L'envahissement tumoral des ganglions est souvent de mauvais pronostic pour la patiente et oriente les médecins vers des traitements plus adaptés. Évaluer le degré d'envahissement des ganglions, situés dans un nœud lymphatique près de l'organe touché, fait donc partie intégrante du bilan d'extension d'un cancer (Classification TNM). Nous avons vu plus haut que les ganglions sont réunis en amas au niveau des nœuds lymphatiques. La technique du ganglion sentinelle permet d'éviter d'extraire et d'analyser tous les ganglions du nœud concerné, opération douloureuse et inutile lorsque l'analyse se révèle finalement négative. Le ganglion sentinelle est défini comme étant le premier ganglion lymphatique recevant la lymphe drainée de l'organe dont on suspecte un cancer. Le ganglion sentinelle est garant de l'intégrité de la chaîne ganglionnaire. Dans le cas où son analyse histologique se révèle positive (présence de métastase), un curage extensif est réalisé afin de retirer l'ensemble des

ganglions de la chaîne concernée. Ce curage est hautement informatif puisqu'il permet de connaître le statut du cancer (local ou régional) et de ce fait il permet d'adapter au mieux les traitements complémentaires (afin d'éviter les sous ou sur-traitements). Mais il est aussi thérapeutique dans une certaine mesure puisqu'enlever des ganglions potentiellement atteints permet de diminuer le risque de récidives locales ou à distance. Dans le cas d'un cancer du sein, le ganglion sentinelle se situe au niveau du creux axillaire et pour certaines patientes, il faut descendre jusqu'à la limite entre les quadrants supérieurs et inférieurs afin de le localiser. Des études expérimentales ont montré que le drainage lymphatique du sein se fait principalement vers ce seul ganglion de l'aisselle. La technique du ganglion sentinelle est donc parfaitement adaptée au bilan d'extension d'un cancer du sein. Seule l'analyse histologique du ganglion sentinelle permet d'affirmer avec certitude son envahissement ou non par les cellules tumorales.

3. Histoire naturelle du CCIS

4.1. Les hypothèses

L'histoire naturelle du CCIS n'est pas connue de manière précise. Plusieurs hypothèses sont débattues par les auteurs sans qu'aucune ne soit retenue de manière unanime.

L'hypothèse la plus ancienne dans la cancérogenèse du sein est le concept du continuum lésionnel décrit par Dupont et Page dans les années 1980, d'après le suivi d'une cohorte de plus de 3000 patientes (10). On distinguait alors la cancérogenèse de haut grade et celle de bas grade, évoluant selon un continuum de la métaplasie cylindrique au CCIS de bas grade. La première étape était la prolifération de cellules épithéliales avec des anomalies architecturales et des atypies cellulaires puis l'émergence d'un clone tumoral venant boucher la lumière du canal sans

franchissement de la membrane basale (stade in situ) puis la destruction de la membrane basale, définissant la lésion infiltrante. Cependant, ces étapes ne sont pas obligatoires et une patiente avec un CCIS de bas grade ne développera pas forcément une lésion infiltrante.

Une hypothèse plus récente est celle de la cellule souche (11)

Il a été démontré par des techniques d'immunofluorescence que l'hyperplasie canalaire simple venait d'une cellule progénitrice cytokératine 5+ alors que l'hyperplasie canalaire atypique (HCA) et le CCIS provenaient de cellules différenciées n'exprimant pas les mêmes cytokératines. De plus, les anomalies cytogénétiques constatées dans l'hyperplasie canalaire simple étaient réparties de manière aléatoire alors qu'elles étaient récurrentes dans l'HCA et les CCIS. L'hyperplasie canalaire simple n'est donc pas le précurseur de l'HCA et invalide l'hypothèse du continuum lésionnel.

4.2. Cas du CIS

Les lésions in situ peuvent dans certains cas être des précurseurs du carcinome infiltrant et sont, à ce titre, traitées dans le but de prévenir cette progression. L'histoire naturelle du CCIS reste toujours mal connue. Trois études historiques (12) (13) ont étudié l'évolution « naturelle » du CCIS vers le cancer infiltrant. Les CCIS avaient été considérés comme des lésions bénignes diagnostiquées sur une biopsie sans exérèse chirurgicale complète. Dans ces études le taux de cancer infiltrant variait de 11 à 60% avec un recul de 17 à 30 ans.

Le contexte diagnostique de ces études ne correspond plus aux pratiques actuelles et la proportion de CCIS évoluant vers une forme infiltrante n'est pas connue à l'heure actuelle. Par ailleurs, les analyses de profil moléculaire ont mis en évidence l'hétérogénéité des lésions in situ, sans pour autant identifier de marqueurs prédictifs de l'invasion.

Bien que l'histoire naturelle du CCIS ne soit pas connue de manière précise, il ne semble pas exister de progression linéaire vers le CCI.

4. Les différents types de cancer du sein

Un cancer du sein est une tumeur maligne se développant dans le tissu mammaire. C'est une prolifération non contrôlée de cellules atypiques au sein du tissu mammaire. Il existe différents types de cancers suivant la nature des cellules touchées. Cependant, 95% des cancers mammaires sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire des tumeurs malignes se développant aux dépens de cellules épithéliales de la glande mammaire. Les sarcomes (tumeurs se développant à partir des cellules du tissu conjonctif) et les lymphomes (tumeurs se développant dans le système lymphatique à partir des lymphocytes) sont, quant à eux, beaucoup plus rares. Les carcinomes se classent en deux grandes catégories : les carcinomes in situ et les carcinomes infiltrants (voir Figure 15).

- Les carcinomes in situ correspondent à une prolifération de cellules tumorales à l'intérieur de cellules épithéliales normales. Dans ce cas, les cellules tumorales sont contenues dans un espace clos, n'ont pas franchi la membrane basale et ne possèdent pas de pouvoir métastatique.
- Les carcinomes invasifs se caractérisent, quant à eux, par l'envahissement tumoral des tissus environnants : les cellules tumorales ont franchi la membrane basale. S'ils ne sont pas traités à temps, les cancers invasifs peuvent ensuite se propager dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques irriguant le tissu atteint. Ces cellules cancéreuses, appelées métastases, circulent donc librement dans les systèmes sanguins et/ou lymphatiques et peuvent coloniser des tissus/organes éloignés du site primaire de développement du cancer.



Figure 15 : Illustration pour la comparaison entre tissu sain, cancer in situ et cancer invasif (14)

Dans le sein, les cancers in situ (-IS) et infiltrants (-I) peuvent se développer soit dans les canaux galactophores (Carcinomes Canaux : CCIS et CCI), soit dans les lobules (Carcinomes lobulaires : CLIS et CLI).

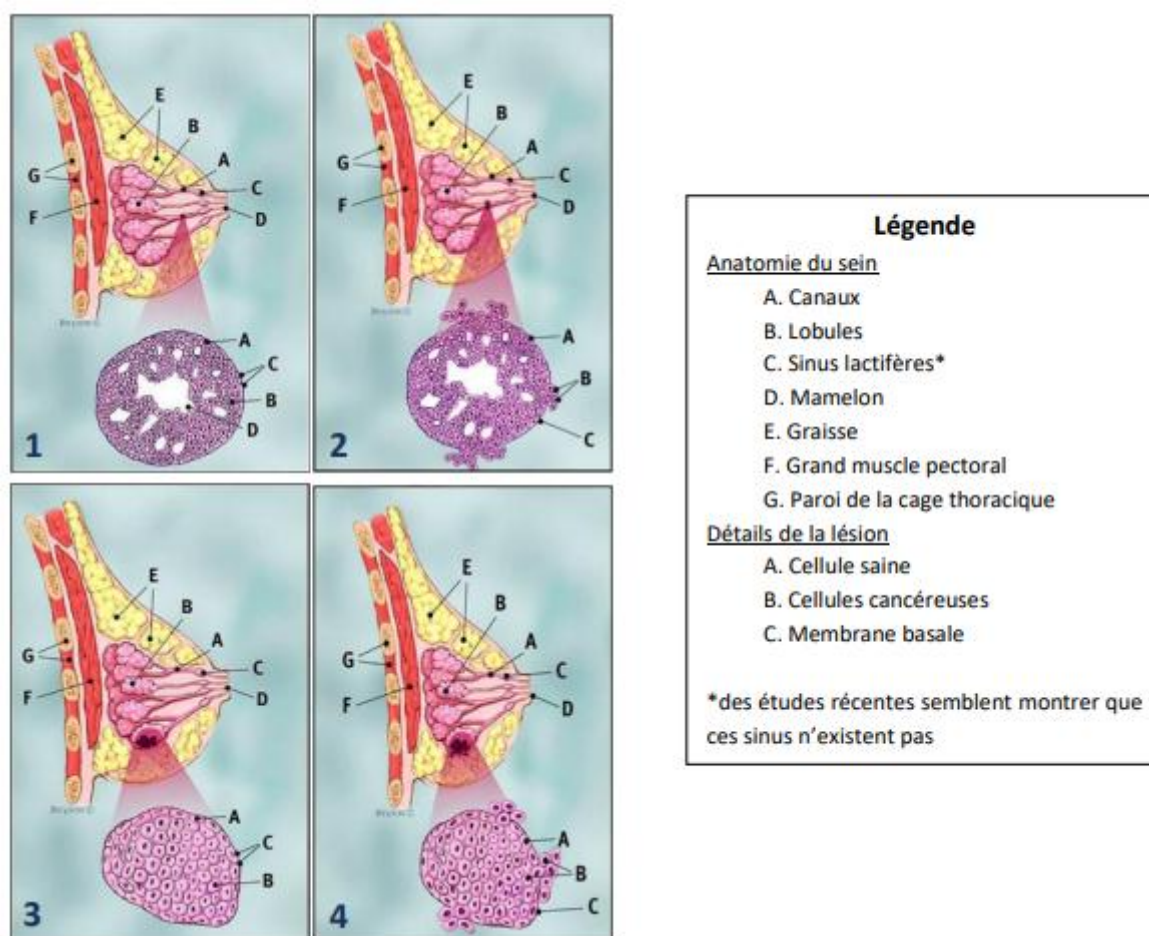


figure 16 : Illustrations des différents types de carcinomes affectant le tissu mammaire
1-CCIS 2-CCI 3-CLIS 4-CLI (15)

Le développement d'un cancer s'effectue par étapes successives (on parle de continuum lésionnel, voir Figure 17). Une prolifération non contrôlée de cellules, associée à la survenue de cellules atypiques peut donner naissance à un cancer in situ qui peut ensuite évoluer en un cancer invasif. Cependant, une telle progression n'est pas inéluctable et peut s'arrêter (voire régresser) à chacune des étapes.

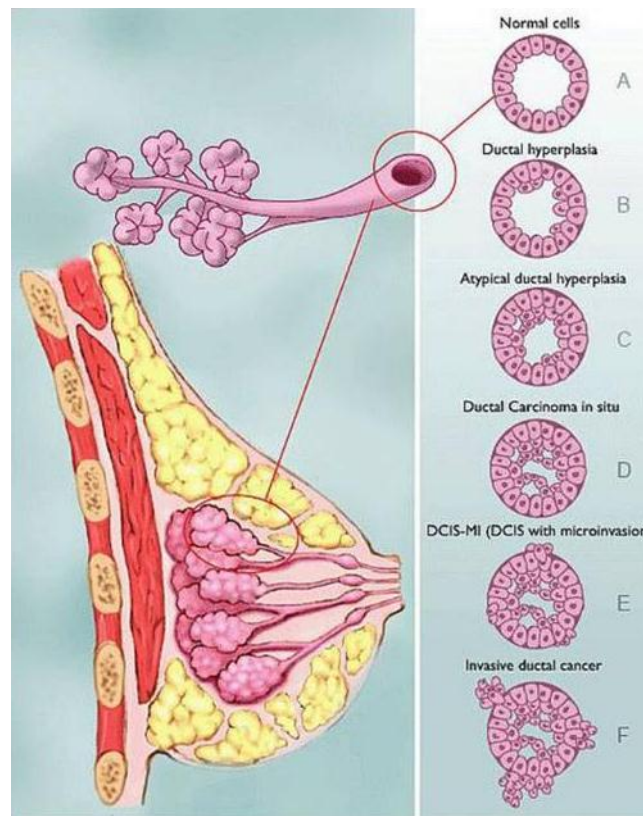


Figure 17 : Illustration du Continuum lésionnel d'un cancer du sein (15)

5. Histologie du CCIS

Les CCIS sont considérés comme des précurseurs non obligatoires du CCI, les cellules tumorales sont confinées dans le système canalaire, n'ayant pas acquis les caractères phénotypiques nécessaires pour envahir la membrane basale et le stroma environnant (16).

Avant l'avènement de la mammographie, le CCIS était une lésion rare, traitée le plus souvent par mastectomie. C'est depuis la pratique plus commune de la mammographie et la détection de petits foyers de CCIS que la classification et les grades de ces CCIS sont devenus pertinents.

La classification traditionnelle par sous-types architecturaux a montré ses insuffisances, particulièrement sur le plan pronostique. De nouvelles classifications ont émergé, utilisant les aspects cytologiques et la présence ou non de comédonécrose (17) (18). En l'absence de consensus sur une classification internationale prédictive et reproductible, il est recommandé aux pathologistes de décrire les lésions en précisant (16):

- le grade nucléaire
- la polarisation cellulaire
- la présence ou non de nécrose en la qualifiant
- le sous-type architectural.

Le compte-rendu histologique d'une pièce d'exérèse de CCIS doit aussi préciser la taille et l'extension des lésions ainsi que ses limites d'exérèse (19).

5.1. Taille et extension

La distribution du CCIS se fait le long de l'arbre galactophorique, soit de manière continue, soit de manière discontinue multifocale.

La mesure est effectuée selon le plus grand diamètre lorsque le CCIS est présent sur une seule coupe. Elle est plus complexe lorsque plusieurs foyers de CCIS sont présents sur la même coupe ou sur des coupes non consécutives. Une approximation de l'extension peut être donnée par la proportion de coupes avec CCIS si la pièce est examinée en totalité en coupes macroscopiquement sériées.

5.2. Type architectural

Les plus fréquemment reconnus sont (20) :

- le type comédo défini par une architecture massive, une nécrose majeure et des atypies nucléaires marquées ;
- Le type massif avec comblement total de la lumière canalaire ;
- Le type cribriforme, la prolifération est découpée par des lumières rondes

autour desquelles les cellules ont une polarité glandulaire ;

–Le type papillaire, souvent multikystique constitué de papilles à axe conjonctivovasculaire ;

–Le type micropapillaire, constitué de touffes épithéliales en « doigt de gant » tout autour de la lumière ;

–Le type crampon (clinging carcinoma d'Azzopardi), le canal est tapissé par un épithélium pluristratifié avec parfois quelques micropapilles et structures en « pont romain ».

D'autres types plus rares existent : CCIS kystique hypersecrétant, CCIS papillaire massif, CCIS apocrine.

5.3. Grade histologique de malignité

Il a pour but d'établir une meilleure corrélation avec l'évolution que le type architectural seul. Plusieurs systèmes de « grading » existent, basés le plus souvent sur la nécrose et les atypies nucléaires. Il existe trois grades : bas grade, grade intermédiaire et haut grade.

En 1994, Holland a proposé une classification en trois groupes (21), incluant les CCIS peu différenciés de haut grade nucléaire avec perte de la polarisation cellulaire, les CCIS moyennement différenciés de grade nucléaire intermédiaire et les CCIS bien différenciés de bas grade nucléaire avec conservation de la polarisation cellulaire.

La conférence de consensus internationale de 1997 définit également trois groupes (19) :

- Faible grade: la taille des noyaux n'excède pas deux fois la taille d'un globule rouge ou d'une cellule galactophorique normale. La chromatine est fine et régulière.
- Haut grade: la taille des noyaux est supérieure à 2,5 fois celle du globule rouge, la chromatine irrégulière et on observe des mitoses.

- Grade intermédiaire : les noyaux ne pouvant être classés dans les deux catégories précédentes.

L'OMS recommande l'utilisation de cette classification en trois grades selon les aspects nucléaires. Cependant, en 2003 l'OMS introduit une nouvelle classification proposée par Tavassoli (22) (23).

Cette classification (tableau 1) réserve le terme de carcinome pour les lésions invasives et préfère, pour les lésions pré-invasives, la dénomination anglophone de ductal intraepithelial neoplasia (DIN). Elle s'inspire de celles déjà existantes pour le col utérin, la prostate et d'autres organes et permet d'éviter la dichotomie cancer/ non-cancer. Elle permet également de diminuer l'impact psychologique généré par le terme carcinome. Elle regroupe l'HCA et le CCIS de bas grade et fait apparaître les atypies épithéliales planes. Son ambition est de diminuer les variations diagnostiques inter-observatrices et d'éviter le surtraitement. Cependant, cette classification est contestée, car pour de nombreux auteurs, elle s'appuie sur l'idée d'un continuum lésionnel dont l'existence, comme nous l'avons déjà évoqué, est discutée.

Tableau 1 : Classification OMS: le concept de néoplasie ductale intraépithéliale

Terminologie traditionnelle	Terminologie en néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire (DIN : Ductal Intraepithelial Neoplasia)
Hyperplasie canalaire simple	Hyperplasie canalaire simple (DIN bas risque)
Atypie épithéliale plane (métaplasie cylindrique atypique)	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 1A (DIN 1A) (flat type)
Hyperplasie canalaire atypique	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 1B (DIN 1B) (taille < ou égale à 2 mm)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> de bas grade	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 1C (DIN 1C) (taille > 2 mm)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> de grade intermédiaire	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 2 (DIN 2)
Carcinome canalaire <i>in situ</i> de haut grade	Néoplasie intraépithéliale d'origine canalaire de grade 3 (DIN 3)

5.4. Limites d'exérèse

L'état des berges est un facteur indépendant du risque de récurrence, retrouvé dans toutes les séries prospectives et rétrospectives (24) (25).

Une berge dite « positive » se définit par la présence de cellules tumorales dans l'assise cellulaire distale de la pièce (16). Il n'existe pas de consensus sur la distance devant séparer le CCIS du bord d'exérèse pour dire que les limites sont négatives. Dans la littérature, les définitions histologiques de berges saines, proches ou envahies sont très variables d'une série à l'autre empêchant la comparaison des séries publiées.

La marge de tissu sain correspond à la distance, exprimée en millimètres, séparant les cellules tumorales des tranches de section chirurgicales. En France, l'INCa recommande que la marge minimale soit de 2mm ou plus (26).

Cette distance doit être précisée par le pathologiste lorsqu'il n'y a pas d'atteintes des berges : les études rétrospectives montrent que le risque de récurrence diminue lorsque la taille des berges augmente (27).

En cas de berge positive, le consensus actuel est à la reprise chirurgicale (26).

5.5. Immunohistochimie

Sur le plan immunohistochimique, les récepteurs œstrogéniques (RE) sont exprimés dans 75 % des CCIS, HER2 est surexprimé dans environ un tiers des cas et plus fréquemment dans les CCIS de haut grade (28) (29).

Il existe une mutation de P53 dans 5 % des CCIS de bas grade et 40 % des CCIS de haut grade. Les expressions des cytokératines sont identiques entre HCA et CCIS. De nombreuses altérations génétiques ont été relevées dans les lésions de CCIS (30). Grâce à des techniques de Fluorescent In Situ Hybridization (FISH), on observe des polysomies des chromosomes 3 et 10 ainsi que des pertes au niveau des chromosomes 1, 16 et 18. La Comparative Genomic Hybridization (CGH) met en évidence des gains sur 1q, 5p, 6q, 8p, 7q, 19q, 20p, 20q, et Xq, ainsi que des pertes sur 2q, 5q, 6q, 8p, 9q, 11q, 13q, 14q, 16q, 17p et 22q.

MATERIELS

ET METHODES

1. Objectifs de l'étude :

Notre étude a pour but d'analyser les différentes données épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutives, et d'en tirer des conclusions caractérisant le carcinome in situ isolé du sein.

2. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 6 ans allant de Janvier 2012 à Janvier 2018, et portant sur 12 femmes atteintes de carcinome in situ isolé du sein au service de gynécologie obstétrique II au CHU HASSAN II DE FÈS.

3. Les paramètres étudiés :

Nous avons sélectionné les dossiers des femmes atteintes de carcinome in situ isolé du sein à partir des archives du service de gynécologie obstétrique II à CHU HASSAN II à Fès qui étaient au nombre de 12 dossiers. Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation et des fiches de RCP détaillées et remplies soigneusement pour chaque patiente.

- a. **Les critères d'inclusion** : Toutes les patientes atteintes de carcinome in situ isolé du sein durant la période.
- b. **Les critères d'exclusion** : l'association avec un foyer de carcinome invasif.

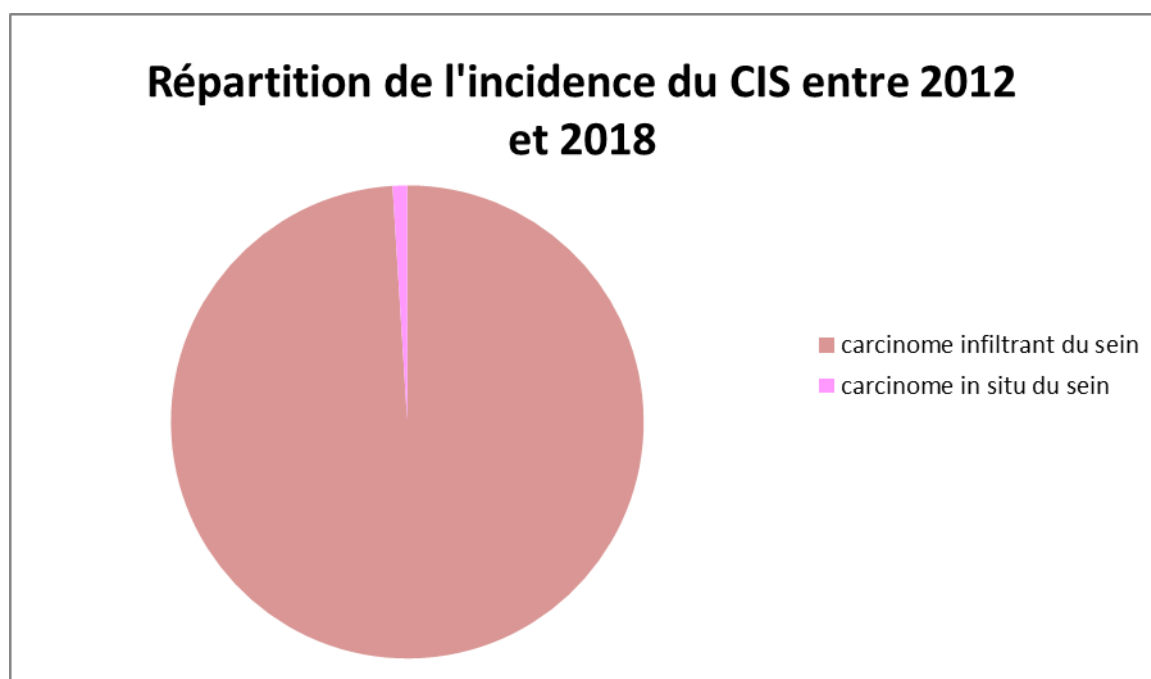
RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques:

1. Incidence :

Durant une période de 6 ans, de Janvier 2012 à Janvier 2018, 1200 femmes atteintes de cancer du sein ont été recensées au service de gynécologie obstétrique II au CHU HASSAN II DE FÈS.

Parmi elles, 12 étaient atteintes de carcinome in situ isolé du sein, soit une fréquence de 1% du nombre global de cancer du sein.

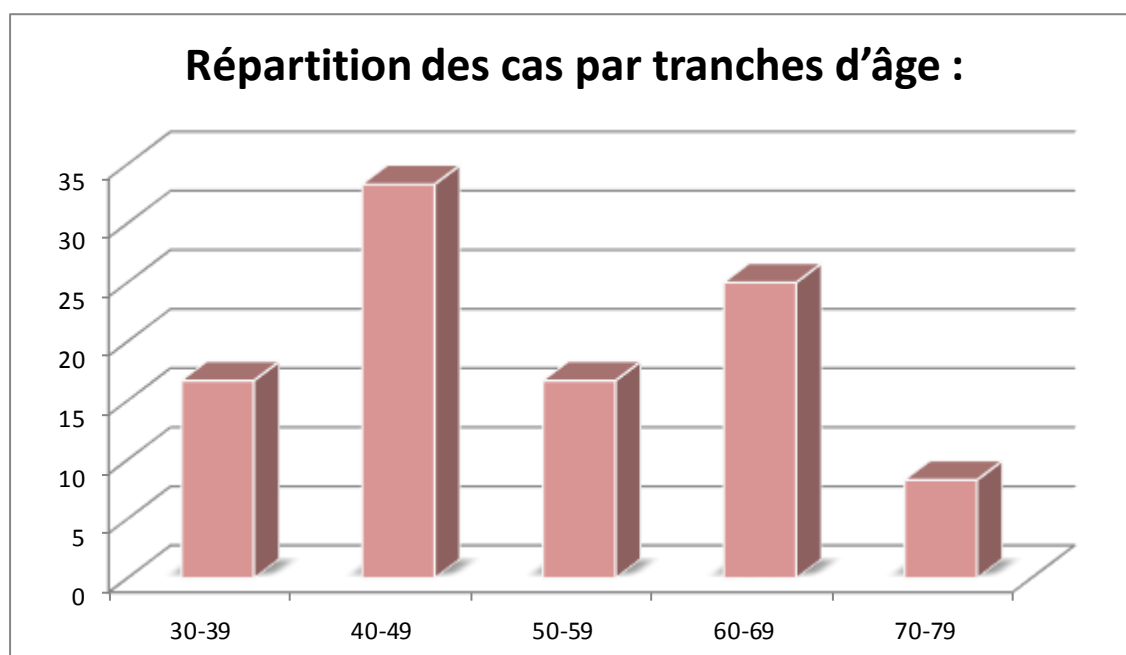


2. Âge :

L'âge moyen de nos malades est de 54,5 ans, avec des extrêmes allant de 30ans à 79ans. La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 40 et 50 ans avec un taux de 33.33 % des cas.

Tableau N°1 : Répartition des cas par tranches d'âge :

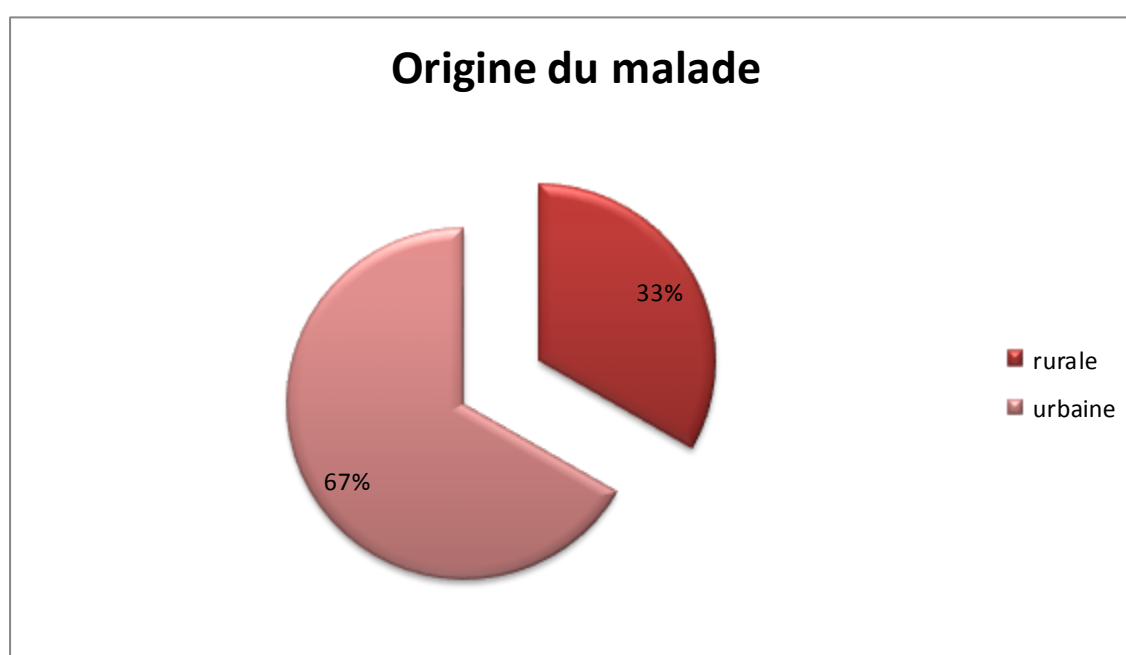
Age	Nombre de cas	Pourcentage
30-39	2	16.7%
40-49	4	33.3%
50-59	2	16.7%
60-69	3	25%
70-79	1	8.3%



3. Origine de la malade :

Tableau N°2 : Répartition des malades par origine.

Origine	Effectifs	Pourcentages %
Rurale	4	33.3
Urbaine	8	66.7
Totale	12	100



4 patientes (33.3%) sont d'origine rurale, alors que 8 patientes (66.7%) sont d'origine urbaine.

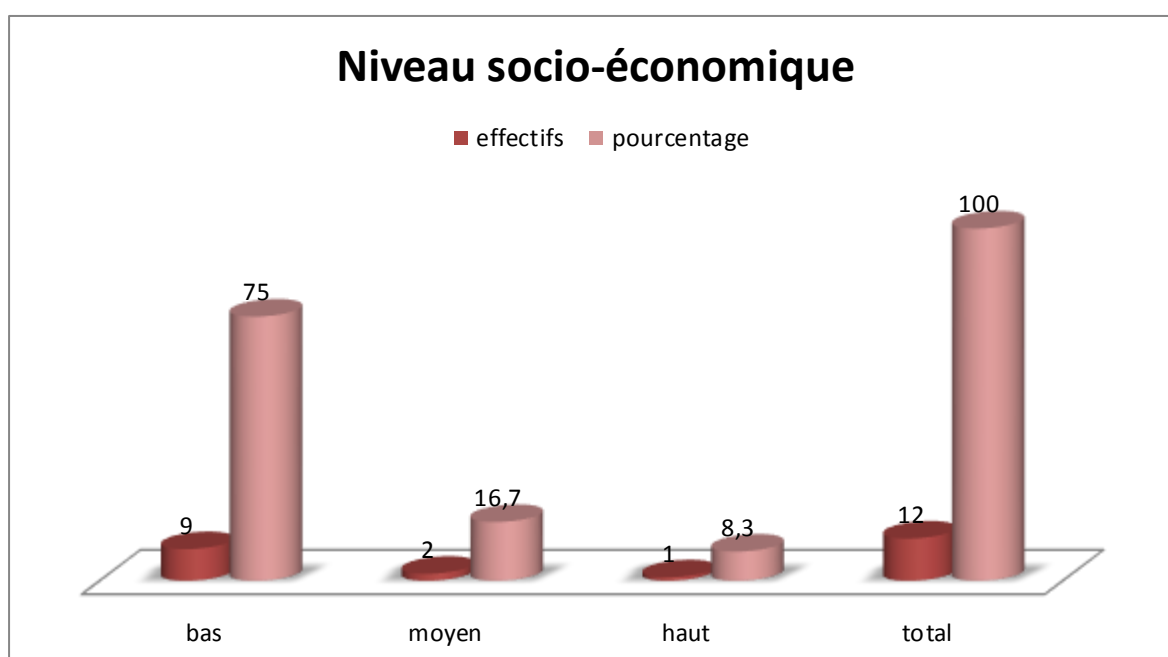
4. Profession :

Toutes les patientes sont des femmes au foyer et n'exercent aucune profession.

5. Niveau socio-économique :

Tableau 3 : Répartition des malades selon le niveau socio-économique.

Niveau socio-économique	Effectifs	Pourcentage
Bas	9	75
Moyen	2	16.7
Haut	1	8.3
Total	12	100



9 patientes (75%) ont un bas niveau socio-économique alors que 2 (16.7%) ont un moyen niveau socio-économique.

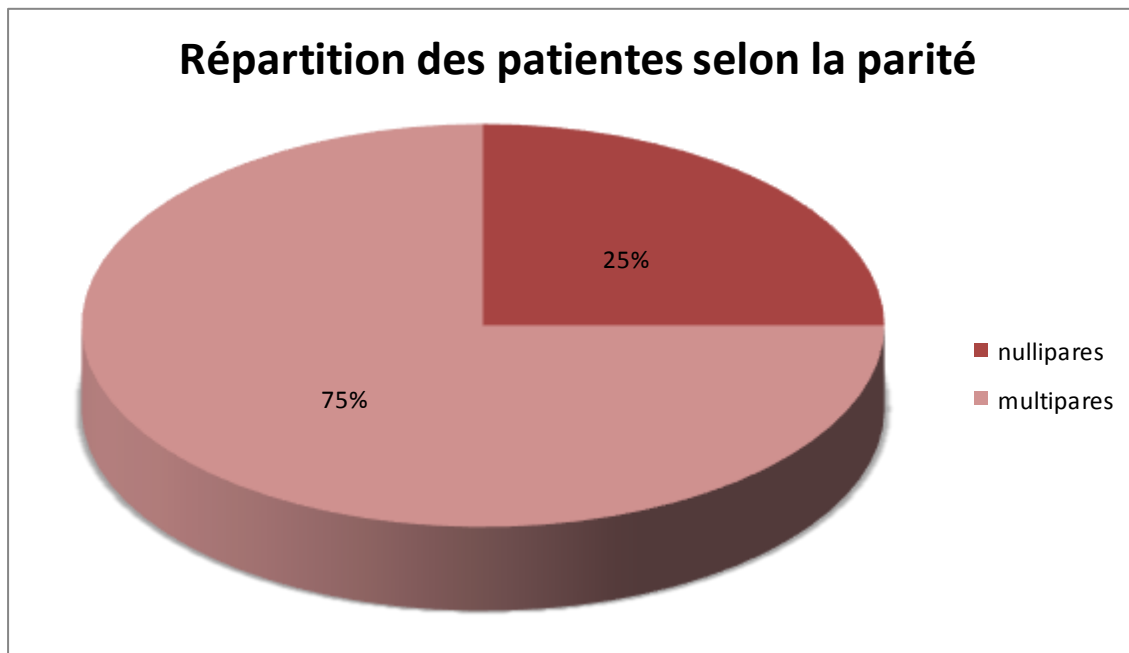
6. Habitudes toxiques :

Aucun cas de tabagisme, de consommation d'alcool ou d'autres habitudes toxiques n'a été rapporté dans notre série.

II. Antécédents gynéco-obstétricaux:

1. Parité :

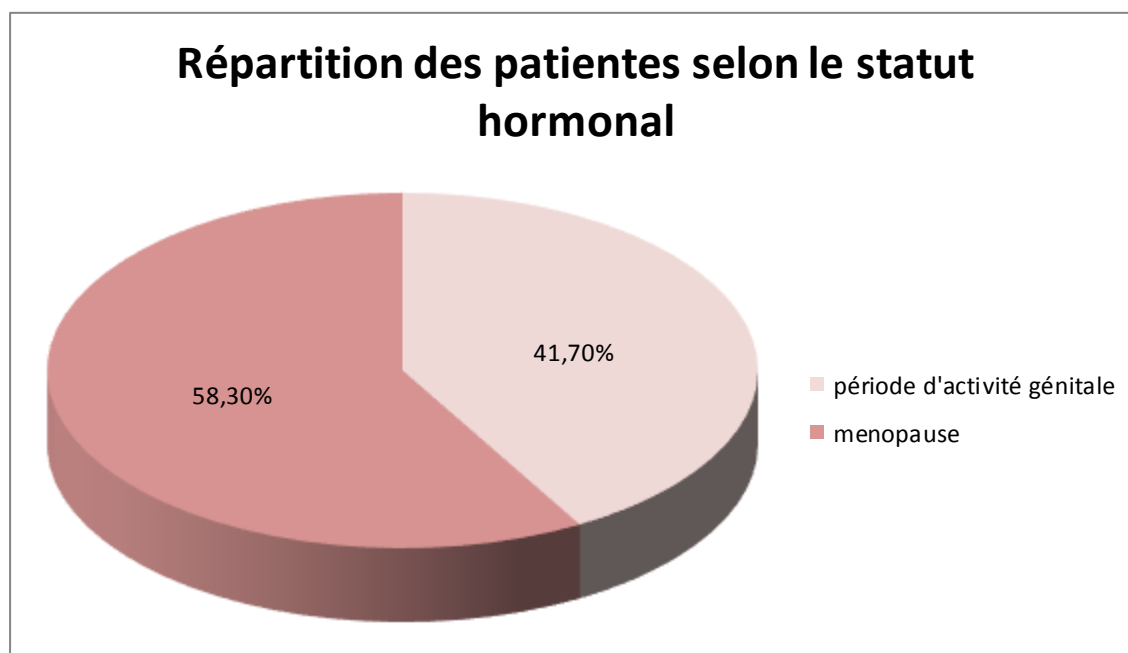
Dans notre série, on note une prédominance de la multiparité avec un taux de 9 cas soit 75% alors que les nullipares ne représentent que 3 cas soit 25%.



2. Statut hormonal :

Dans notre étude, 7 cas, soit 58.3% des patientes étaient ménopausées.

L'âge de la ménopause était compris entre 48 et 55 ans avec une moyenne de 51.5 ans.



3. Contraception orale :

Ce paramètre a été recherché chez toutes les patientes, parmi lesquelles 7 avaient pris des contraceptifs oraux type oestroprogestatifs, soit 58.33% des cas.

La durée d'administration a été précisée dans 4 cas, elle varie entre 2 et 20 ans avec une moyenne de 12,6 ans.

4. Traitement hormonal substitutif :

Aucune patiente n'a bénéficié d'un traitement hormonal substitutif.

5. Allaitement :

L'allaitement a été noté chez 8 femmes soit 66.7 %, avec une durée moyenne de 20 mois et des extrêmes allant de 5 à 72 mois.

L'allaitement mixte a été retrouvé chez 5 patientes aussi de durée imprécise.

6. l'âge des premières règles :

L'âge d'apparition des premières règles n'a été précisé chez aucune patiente de notre série.

7. l'âge à la première grossesse :

Cet âge n'a pas été précisé chez nos patientes.

8. Antécédents gynécologiques :

8.1. Antécédents personnels :

Dans notre série, aucun antécédents de mastopathie bénigne.

8.2. Antécédents familiaux :

Dans notre série, 2 patientes ont eu des antécédents familiaux de cancer du sein à des degrés différents de parenté (sœur et cousine) soit (16.7%). L'âge d'atteinte n'as pas été précisé .

III. Antécédents médicaux et chirurgicaux :

1. Médicaux :

Deux patientes ont été suivies pour diabète et mises sous traitement et deux pour une hypertension artérielle gardées sous traitement . Ces pathologies ont été équilibrées avant le début du traitement.

2. Chirurgicaux :

En se basant sur les données des interrogatoires, l'antécédent personnel de chirurgie a été retrouvé chez une de nos patientes qui a bénéficié d'une thyroïdectomie totale et a été mise sous traitement (levothyrox).

IV. Étude clinique :

1. Délai de consultation :

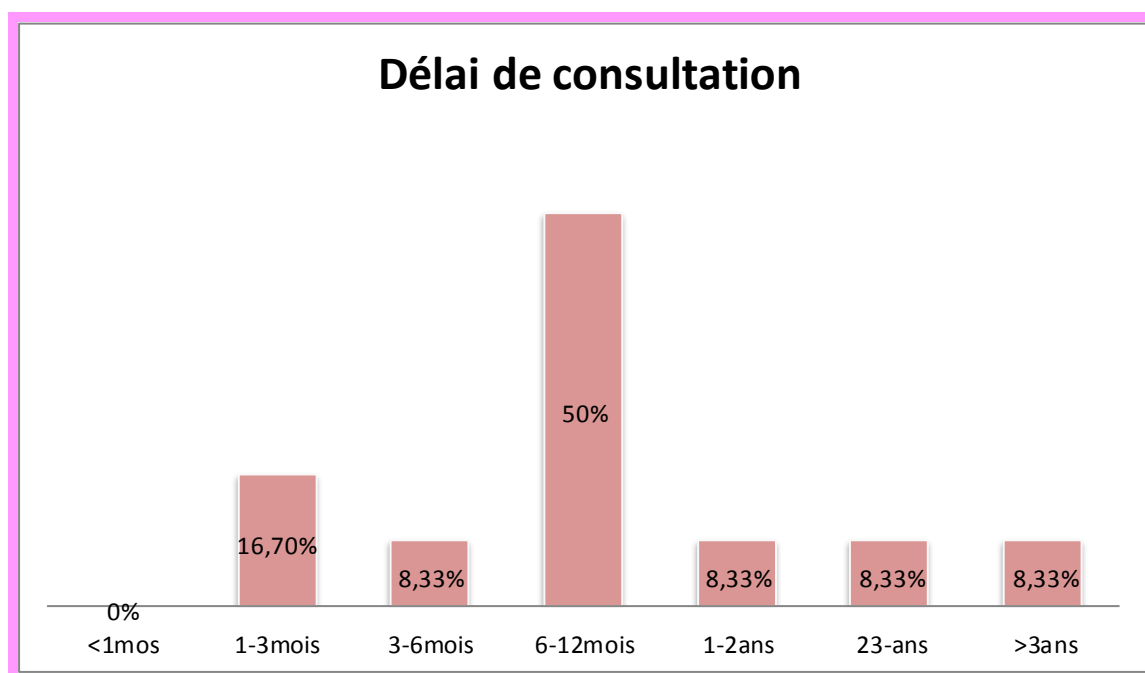
Le délai entre l'apparition des premiers signes et la date de consultation a été précisée chez toutes les patientes.

On note un retard de consultation chez 6 patientes soit 50% des cas après 6 mois.

Le délai moyen est de 11,65 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 4 ans.

Tableau n°4 :Répartition selon le délai de consultation

Délai	Nombre de cas	Pourcentage
<1 mois	0	0%
1-3mois	2	16.7%
3-6mois	1	8.33%
6-12mois	6	50%
1-2ans	1	8.33%
2-3ans	1	8.33%
>3ans	1	8.33%



2. Symptomatologie révélatrice :

Aucune patiente n'est venue par voie du dépistage.

- La palpation d'un nodule du sein isolé était le 1er motif induisant une consultation chez nos patientes soit 9 cas (75%).
- aucun cas d'écoulement mamelonnaire isolé n'a été trouvé, néanmoins un écoulement mamelonnaire séreux spontané associé à un nodule du sein a été rapporté chez une patiente soit (8.33%).
- La mastodynie a été rapportée chez une patiente soit (8.33%).
- La modification cutanée dans 8.33% des cas soit une patiente de notre série.

Tableau n°5 :Répartition selon les signes cliniques :

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Nodule palpable	9	75%
Nodule+écoulement mamelonnaire	1	8.33%
Mastodynie	1	8.33%
Ulcération	1	8.33%

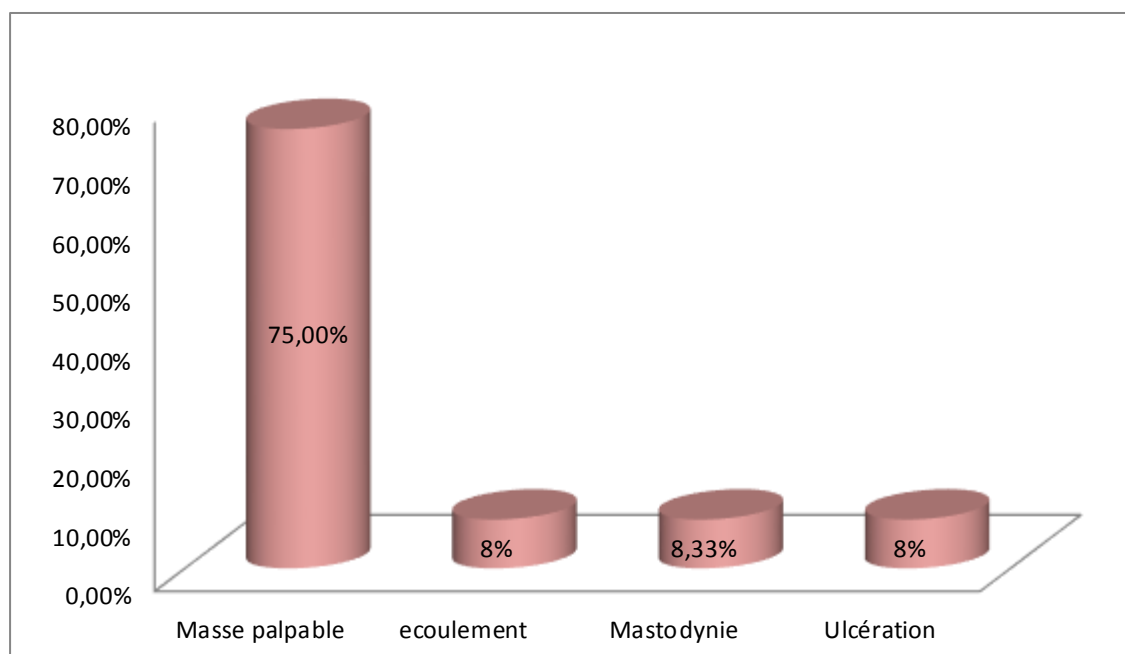
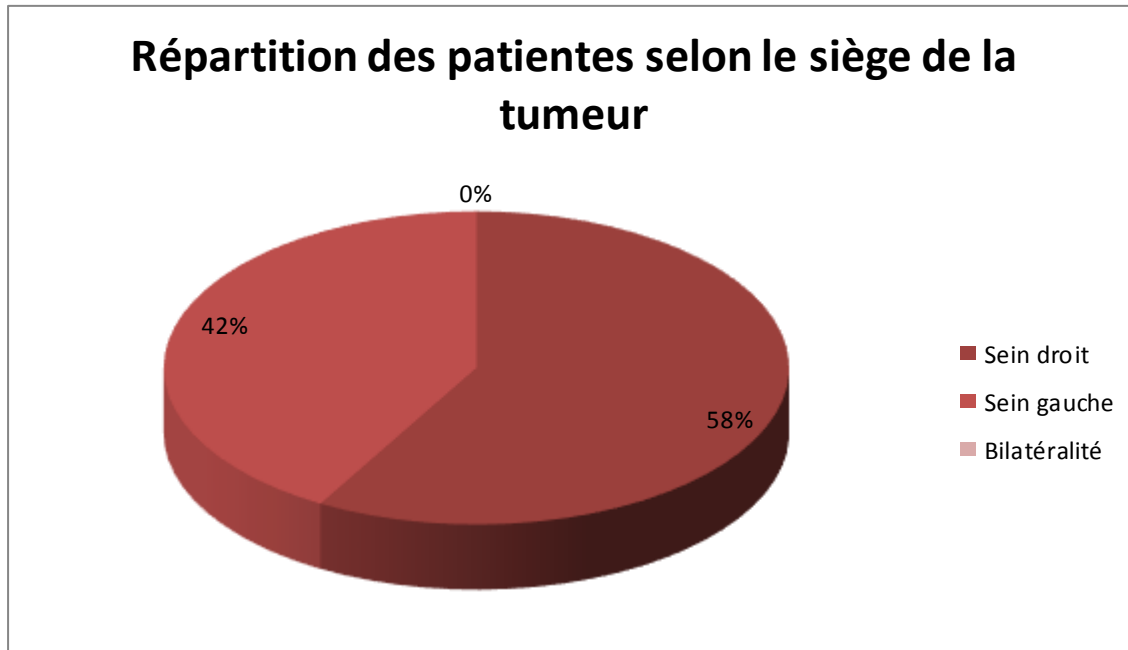


Figure 7 : Signes révélateurs du CIS de sein dans notre série

3. Examen clinique :

3.1. Siège de la tumeur :

Le sein droit a été atteint chez 7 patientes soit 58.3 %, le sein gauche chez 5 patientes soit 41.7%. L'atteinte bilatérale n'a été retrouvée chez aucune de nos patientes.



3.2. Topographie :

Etant donné qu'il s'agissait de nodules du sein de petite taille, il était facile de préciser les limites des lésions et de déterminer leurs emplacements, soit :

Un seul quadrant dont le QSE est le plus fréquemment touché (33.3 %)

L'atteinte du prolongement axillaire a été rapportée dans un seul cas soit (8.3%)

Ainsi que la zone rétro-aréolaire (8.3%).

Tableau n°6 : Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein.

Siège	Nombre de cas	Pourcentages %
QSE	4	33.3
Jonction QSE+ QIE	2	16.7
QII	0	0
QSI	1	8.3
QSI+Rétro-aréolaire	1	8.3
QSE+ Prolongement axillaire	1	8.3
Jonction QSI+QSE	2	16.7
QIE	1	8.3
Total	12	100

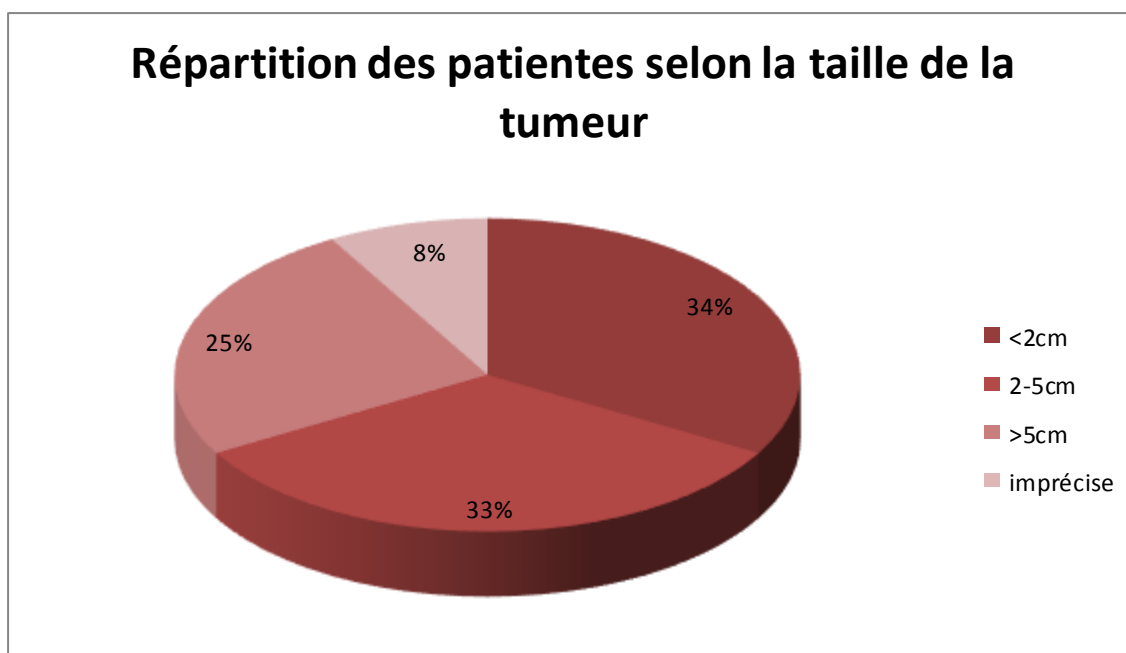
3.3. Taille tumorale :

Nous avons constaté dans notre étude que 33.3% des patientes avaient une taille tumorale entre 2 et 5 cm, alors que les tailles > 5cm représentaient 25% et les tailles < 2cm représentaient 33.3%.

La taille tumorale moyenne dans notre étude est de 5.25 cm avec des extrêmes allant de 0.5 à 10 cm.

Tableau n°7: Répartition des cas selon la taille de la masse :

Taille	Nombre de cas	Pourcentage
<2cm	4	33.3%
2-5cm	4	33.3%
>5cm	3	25%
Imprécise	1	8.3%



3.4. Caractéristiques de la tumeur :

L'anomalie morphologique la plus fréquemment retrouvée dans notre série était la présence d'une masse palpable et ceci chez 4 de nos patientes.

Les caractéristiques tumorales les plus retrouvées dans notre étude sont : le caractère indolore, la consistance ferme, et la mobilité par rapport aux deux plans.

Ce tableau résume les caractéristiques cliniques des tumeurs palpées:

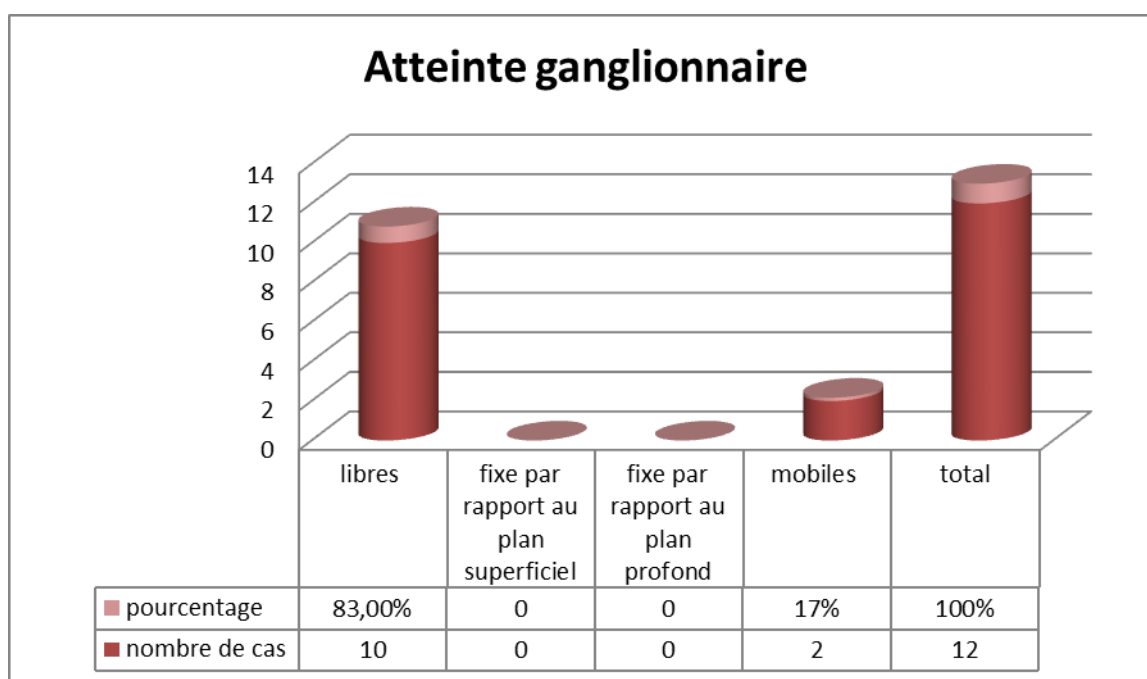
Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des tumeurs palpées.

Caractéristiques de la masse palpable	Fréquence
Douleur	
–Présente	3 cas
–Absente	9 cas
Consistance	
–Ferme	2 cas
–Dure	6 cas
–Imprécise	4 cas
Fixité	
–Mobile par rapport aux deux plans	12 cas
–Fixe par rapport au plan superficiel	0 cas
–Fixe par rapport au plan profond	0 cas

3.5. Les aires ganglionnaires :

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires a objectivé des ganglions axillaires homolatéraux mobiles dans 16.7 % des cas.

- Aucune patiente n'a eu des adénopathies sus-claviculaires révélées à la palpation.
- Chez 10 patientes les aires ganglionnaires étaient libres, soit (83.3%).



V. Étude para clinique :

1. Mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie qui a révélé la présence d'une opacité chez 5 patientes d'entre elles, soit 41.7%.

- Opacité stellaire suspecte de malignité chez 8.3% des patientes soit 01 cas.
- Opacité mal limitée chez 25% des patientes soit 3 cas.
- Opacité homogène de contours réguliers chez une patientes soit 8.3 %.
- Une désorganisation architecturale chez 8.3% des patientes.
- Un épaissement de la peau en regard chez 8.3%.
- Les microcalcifications ont été présentées dans 58.3% des cas, soit 7 patientes:

Ces microcalcifications sont associées à l'opacité dans 16.7% des cas, soit chez 2 patientes. Elles demeurent isolées dans les autres cas, soit 41.7%.

Le tableau suivant résume les données de la mammographie chez nos patientes :

Tableau 9 : Les résultats de la mammographie.

Aspect mammographique	Nombre de cas	Pourcentage %
Opacité :		
–opacité stellaire	1	8.3
–opacité avec contours réguliers	3	25
–opacité mal limitée	1	8.3
–Imprécise	0	0
Microcalcifications :		
–associées à l’opacité	2	16.7
–isolées	5	41.7
–Total	7	58.3%
Désorganisation architecturale	1	8.3%
Epaississement cutané	1	8.3%

2. Echographie mammaire :

Le complément échographique a été réalisé chez toutes les patientes soit 100% des cas et il a objectivé :

- Des images hypoéchogènes dans 66.7% des cas, isoéchogènes dans 8.3% des cas, hétérogènes dans 16.7% des cas.
- En ce qui concerne les contours des lésions : ils étaient réguliers dans 8.3% des cas et irréguliers dans 25%.
- Deux formations solides soit 16.7% des cas ainsi que deux formations kystiques.
- 1 cas où la masse était difficilement repérable à l'échographie mammaire.
- Les lésions trouvées dans notre série ont été classées comme telles :

Tableau 10 : La répartition des cas selon le classement ACR.

Classement ACR	Nombre des cas	Pourcentage %
ACR 1	0	0%
ACR 2	0	0%
ACR 3	2	16.7%
ACR 4	4	33.3%
ACR 5	6	50%
ACR imprécis	0	0%

3. IRM mammaire :

L'IRM n'a pas été demandé chez aucune de nos patientes

L'IRM mammaire dans le cadre du dépistage n'a été observée en aucun cas..

4. Biopsie mammaire :

12 patientes soit 100%, ont bénéficié d'une biopsie mammaire pour preuve histologique avant de démarrer le traitement : 10 patientes pour lésions ACR 4 et 5 Et chez 2 patientes pour lésions ACR3 avec une histoire familiale du cancer du sein.

VI. Étude anatomo-pathologique :

1. Moyen :

Le diagnostic histologique initial a été posé sur :

- Biopsie au trucut chez 12 patientes.

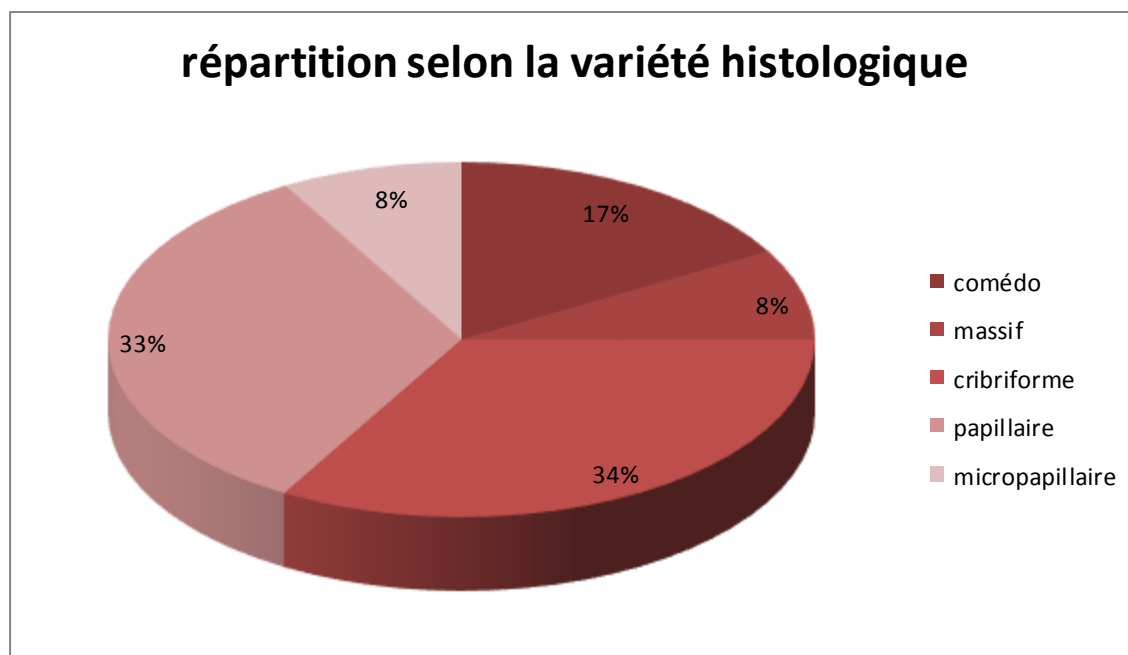
2. Type histologique :

L'étude anatomo-pathologique a conclu à un carcinome in situ chez toutes les patientes, dont 12 canalaire et 0 lobulaire.

Dans notre série nous constatons que les deux types les plus fréquents sont le cribriforme et le papillaire.

Tableau 11 : variété histologique

Variété histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Comédo	2	16.7%
Massif	1	8.3%
Cribriforme	4	33.3%
Papillaire	4	33.3%
Micropapillaire	1	8.3%
Crampon	–	–

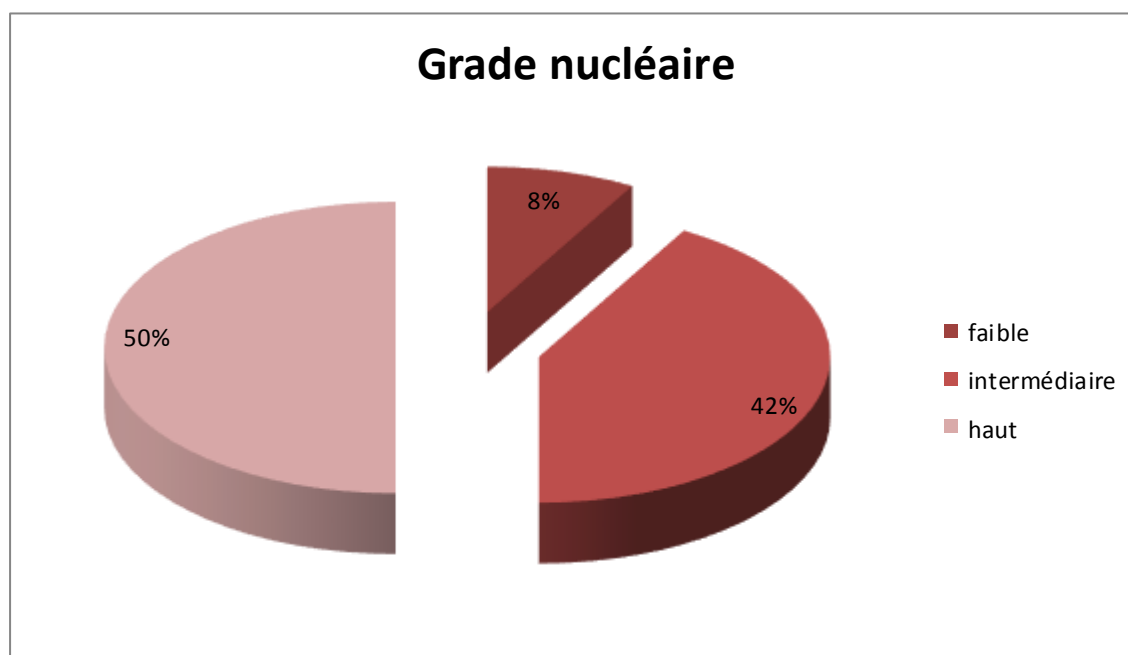


3. Grade histologique :

On note la prédominance du haut grade nucléaire avec 6 patientes soit 50% des cas.

Tableau 12 : Le grade du CCIS.

Grade nucléaire	Nombre de cas	Pourcentage
Faible	1	8.3%
Intermédiaire	5	41.7%
Haut	6	50%



VII. Modalités thérapeutiques :

1. La chirurgie :

Toutes les patientes dans notre série ont bénéficié d'un traitement chirurgical.

1.1. chirurgie conservatrice :

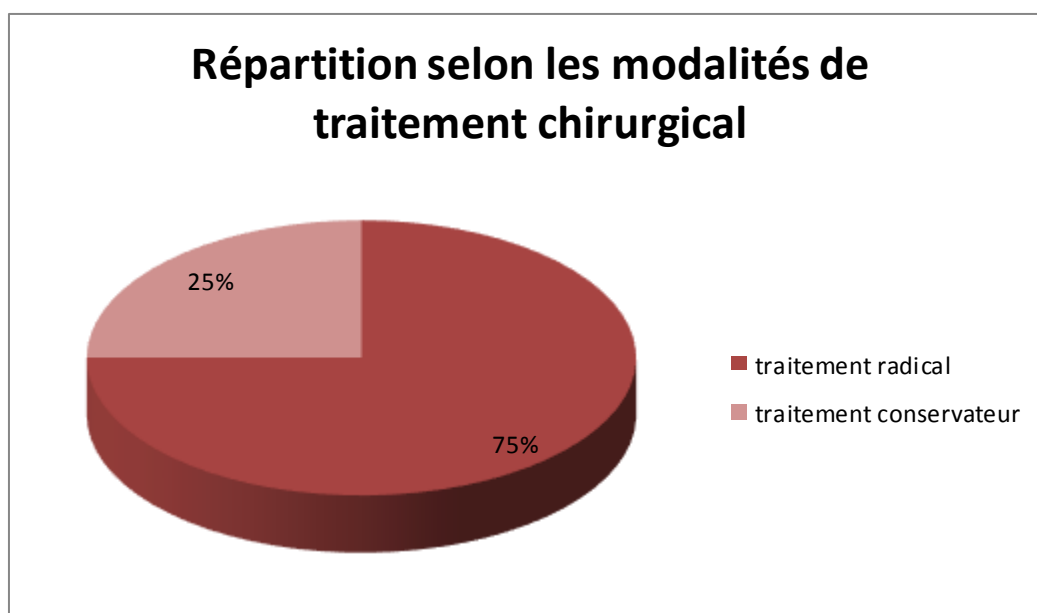
La tumorectomie simple a été utilisée chez 5 patientes de notre série soit 41.7%, 02 des ces patientes ont bénéficié après d'une mastectomie de 2 ème intention pour des marges non optimales.

1.2. chirurgie radicale :

Elle a été réalisée chez 9 patientes de notre série soit 75% dont deux associée à une ablation des adénopathies. 02 de ces patientes ont bénéficié d'abord d'une tumorectomie puis d'une mastectomie de 2ème intention pour des marges non optimales.

1.3. ganglion sentinelle :

A été réalisé chez 2 patientes de notre série soit 16.7%.



2. La radiothérapie :

- La radiothérapie a été utilisée chez 3 patientes (25%) ayant bénéficié de tumorectomie.

3. l'hormonothérapie :

- L'hormonothérapie a été utilisée chez 5 patientes de notre série (41.7%).

VIII.Etude anatomo–pathologique de la pièce opératoire : :

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire a mis en évidence un CCIS.

La micro–invasion et la micro–infiltration n'ont été notées chez aucune patiente.

L'architecture du CCIS était solide et cribriforme dans 04 des cas soit 33.3 % et de type papillaire dans 04 cas soit 33.3% et crampon dans deux cas soit 16.7%. La présence d'une maladie de Paget a été notée chez 3 patientes.

Les marges d'excérèses étaient in sano chez 10 patientes (soit supérieures à 2mm), et chez deux patientes les marges étaient non saines (soit moins de 2 mm) et elles ont nécessité une reprise chirurgicale avec réalisation d'une mastectomie (2ème intention).

IX-EVOLUTION :

1. La survie :

On n'a pas noté aucun décès dans notre étude.

2. Les complications postopératoires :

- Chez nos patientes les complications postopératoires n'ont pas été précisées dans les dossiers médicaux
- Aucun cas de mortalité postopératoire n'a été signalé

3. Surveillance :

Une surveillance était assurée chez nos patientes tous les 3 à 6 mois au cours des 5 premières années. Cette surveillance comportait :

- * Examen clinique de la paroi (après mastectomie) ou sein traité (après traitement conservateur), du sein controlatéral et des aires ganglionnaires homo et controlatéraux tous les 6 mois pendant 5 ans.
- * Mammographie annuelle des 2 seins (si conservation du sein traité) ou du sein controlatéral en cas de mastectomie. (la première mammographie a été demandé après 6 mois).

4. Récidive :

Sur les 12 patientes surveillées par mammographie :

*9 patientes ont eu une mammographie normale.

*2 patientes ont été perdues de vue.

*une patiente a présenté une récurrence locale controlatérale au cours du suivi après 8 mois. Il s'agissait d'un CCIS de grade intermédiaire . Une reprise chirurgicale par mastectomie était indiquée. La pièce de mastectomie totale retrouvait une microinvasion avec CCIS de grade intermédiaire. Elle a été envoyée en oncologie pour complément de prise en charge.

5. Le résumé des 12 observations cliniques :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Age	30	30	40	42	47	48	57	59	60	62	65	70
Parité	0	2	3	0	4	3	5	4	0	2	6	3
Ménopause	non	Non	non	non	non	oui	Oui	oui	oui	oui	oui	oui
Allaitement	Non	Non	oui	non	oui	oui	Oui	oui	non	oui	oui	oui
Pilules OP	non	Oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	non	oui	non	non
ATCDS perso	0	0	0	0	HTA	0	Diabete	HTA	Diabete	0	0	0
ATCDS familiaux	Ras	oui	Ras	oui	Ras	Ras	Ras	Ras	Ras	Ras	Ras	Ras
Délais	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	5 mois	6 mois	8 mois	10 mois	12 mois	3 ans	2 ans	1 an
Circonstances	Masto-dynie	Nodule	Nodule	nodule	Ulcé- ra- tion	Nodule	Nodule+ galactorrhée	Nodule	nodule	Nodule	nodule	nodule
Sein	SG	SG	SD	SG	SG	SG	SD	SD	SD	SD	SG	SG
Siège	QSE	QSE+QIE	QSI+QSE	QIE	QSE+prolégem ent axillaire	QSE	QSE+QIE	QSE	QSI+QSE	QSE	QSI+	Retro- areolaire

Non	Non	ACR4	CCIS	mastectomie		Non	Non	Perdu de vue
non	non	ACR4	CCIS	mastectomie		non	non	non
Non	Non	ACR4	CCIS	mastectomie		Non	non	Perdu de vue
Non	Oui	ACR5	CCIS	Mastectomie+ ablation des ADP	Oui	Oui	Non	Oui
Non	Non	ACR5	CCIS	Mastectomie		Non	Non	Non
OUI	non	ACR5	CCIS	Mastectomie		Oui	Non	Non
non	non	ACR5	CCIS	Mastectomie		non	non	non
Non	Oui	ACR5	CCIS	Mastectomie+ ablation des ADP	oui	oui	non	non
non	non	ACR3	CCIS	Tumorectomie		non	oui	non
Non	Non	ACR3	CCIS	Tumorectomie		Non	Oui	Non
Non	Non	ACR5	CCIS	Mastectomie		Oui	Non	non
Non	Non	ACR4	CCIS	Tumorectomie		Oui	oui	non
Ecoulement								
ADP								
ACR								
Microbiopsie								
Chirurgie								
GG sentinelle								
Hormonothérapie								
Radiothérapie								
Récidive								

DISCUSSION

A. Etude épidémiologique :

1. L'incidence et l'âge:

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus souvent diagnostiquée chez les femmes dans les pays développés (29% de tous les nouveaux diagnostics de cancer) et la deuxième cause de mortalité aux États-Unis en 2016 avec 40 450 décès sur 281 400 cas (14%) (31).

Le carcinome canalaire in situ (CCIS) représente une maladie néoplasique dont l'incidence n'a pas cessé de progresser au cours de ces 30 dernières années. La détection accrue du CCIS est possible grâce à la mammographie.

Environ 20 à 35 % des cas de cancer du sein vont être l'objet d'un diagnostic de carcinome canalaire in situ (CCIS), et cette proportion augmente pour chaque groupe d'âge, bien qu'actuellement à un rythme plus lent qu'au cours de la dernière décennie (Figure 18) (31,32).

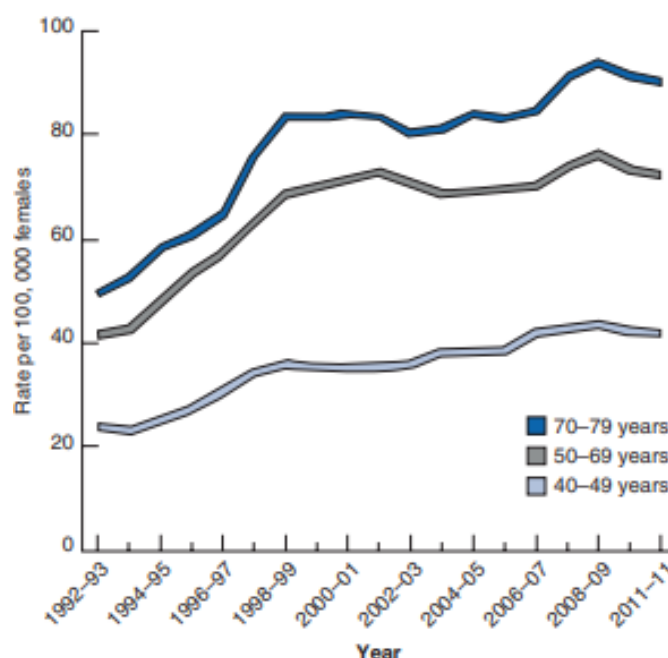


Fig18– Trends in ductal carcinoma in situ incidence rates (per 100,000 females, 2-year moving averages, age adjusted to the 2000 US standard population and adjusted for reporting delay) by age (US, 1992–2011). (33)

Aux États-Unis et aux Pays-Bas, le taux de CCIS a augmenté au cours des 25 dernières années, probablement en raison de l'adoption généralisée des programmes de mammographie et de dépistage (34)(35). L'incidence de la CCIS est d'environ 32 cas pour 100 000 femmes (36).

Dans notre série, la fréquence du CIS était de 1 % de tous les cancers du sein. Cette fréquence faible peut être expliquée par l'absence d'un programme de dépistage organisé dans notre pays contrairement aux pays développés.

Chez les femmes de moins de 50 ans, l'incidence a augmenté de façon moins spectaculaire, suivie d'un déclin continu, probablement dû à une réduction drastique de l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive (THS) au cours des dernières années (37).

Alors que chez celles de moins de 40 ans, le CCIS est rarement diagnostiqué. Son incidence augmente régulièrement entre l'âge de 40 et 70 ans, et il diminue après l'âge de 70 ans, selon les données de l'Association nord-américaine des registres centraux du cancer (NAACCR) (Tableau 2) (32).

Tableau2 : Ductal carcinoma in situ incidence ratesa by race, ethnicity, and age group (US, 2007-2011)

Age	All races	Non-Hispanic White	Non-Hispanic Black	Asian and Pacific Islander	American Indian and Alaska Native ^b	Hispanic/Latina
All ages	25.8	26.6	26.5	23.9	14.4	17.9
20-39 years	3.4	3.7	3.5	3.4	1.9	2.1
40-49 years	37.9	40.7	32.8	42.1	20.5	25.9
50-59 years	57.9	59.8	56.9	57.0	33.4	41.7
60-69 years	81.8	82.9	91.3	70.1	49.6	58.2
70-79 years	84.3	85.8	94.6	66.8	46.3	57.2
≥80 years	47.4	47.6	55.8	33.2	19.4	32.2

Hispanic origin is not mutually exclusive from Asian/Pacific Islander or American Indian/Alaska Native

Source: North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR), 2014

With permission from American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015

^aPer 100,000 females and age adjusted to the 2000 US standard population

^bData based on Indian Health Service Contract Health Service Delivery Areas. Rates exclude data from Kansas

Dans notre série, l'âge moyen de survenue du CIS était de 54,5 ans avec des extrêmes allant de 30 à 79 ans et la tranche d'âge 40–50 ans était la plus touchée avec un taux de 33.3%.

2. niveau socio-économique :

Les CCIS sont plus fréquents chez les femmes noires et caucasiennes que chez les Asiatiques et les îles du Pacifique et moins fréquents chez les Hispaniques (32). Une incidence plus faible peut toutefois expliquer un accès et une utilisation plus réduite de la mammographie.

Aucune donnée sur l'incidence du CCIS dans les populations urbaines et rurales n'était disponible avant 1973. Une étude a montré que l'incidence du CCIS, bien qu'elle augmente dans les deux populations, était plus élevée dans le premier groupe (38).

Les femmes peu scolarisées (en particulier celles qui n'ont pas de diplôme d'études secondaires) auraient également une incidence plus élevée de CCIS (39).

Les taux de CCIS varient de manière cohérente avec la pauvreté dans chaque groupe racial et ethnique, selon une étude de la société américaine de cancer (32) (Figure 19).

Enfin, le risque de décès par cancer du sein et de récurrence invasive après le CCIS est plus élevé chez les femmes noires que chez les femmes blanches (RR de 1,35 et 1,4, respectivement).

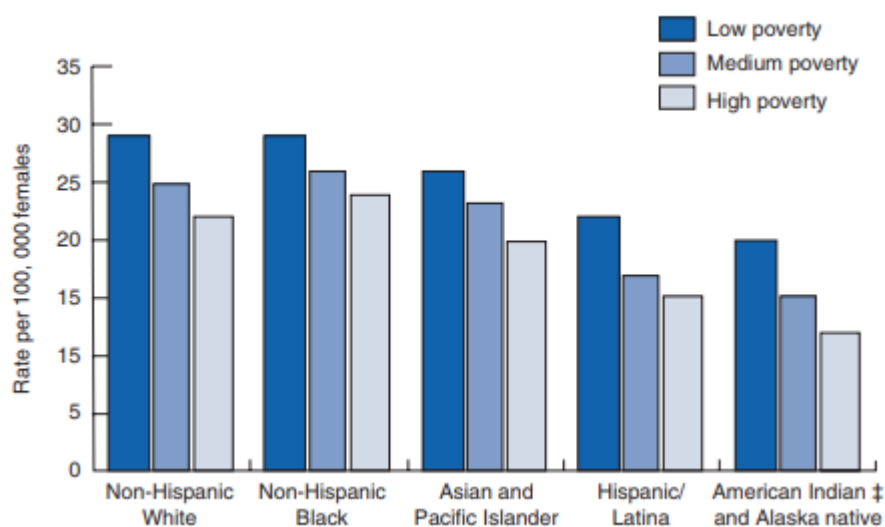


Figure19: Ductal carcinoma in situ incidence rates (per 100,000 females and age adjusted to the 2000 US standard population) by race, ethnicity, and county-level poverty (low poverty: county poverty rate. (33)

Dans notre étude, la survenue d'un CCIS était plus élevée chez les patientes qui ont un bas niveau socio-économique (75%).

3. Facteurs de risque :

a. Âge des premières règles

En France, les données de la cohorte de la MGEN montrent un RR à 0,84 (0,70–1,02) pour les femmes ayant eu leurs premières règles à 15 ans et plus par rapport à celles les ayant eues avant 12 ans, avec 3 % de réduction du risque par an : $RR = 0,97$ (0,93–0,99) (40). Ce surrisque est surtout observé pour les cancers survenant avant la ménopause avec une réduction de 7 % par an ($p < 0,05$). Dans une revue de 21 études sur le même sujet, Clavel–Chapelon avait retrouvé des données similaires avec une diminution du risque de 9 % (7–11 %) pour chaque année supplémentaire dans l'âge de survenue des premières règles pour les cancers survenant avant la ménopause et de 4% (2–5 %) pour ceux survenant après la ménopause (41).

Adami (42) suggère que les facteurs liés au début de la puberté ne constituent pas des facteurs de risque indépendants, mais sont en fait associés à des facteurs environnementaux tels que l'alimentation dans l'enfance. Kvale (43) note que l'âge des premières règles est lié aux conditions socio-économiques pendant l'enfance et que c'est cet environnement de l'enfance qui est peut-être corrélé à une augmentation du risque ultérieur de cancer du sein.

Au total, les premières règles précoces semblent induire un surrisque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse.

Dans notre étude, on n'a pas pu étudier ce facteur non plus, puisque l'âge des premières règles n'a été précisé chez aucune des patientes.

b. Âge à la ménopause

Un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein.

Là encore il semble s'agir d'un facteur relativement peu important ; Trichopoulos (44) par exemple retrouve pour un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un risque relatif de 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans. Brinton (45) trouve une diminution du risque de 20 % en comparant la survenue de la ménopause après 54 ans à celle survenant avant 45 ans. Il semble cependant que pour chaque année d'élévation de l'âge de la ménopause on note une augmentation du risque de survenue de cancer du sein d'environ 3 à 4 %. Cette élévation du risque est retrouvée par ces mêmes auteurs après 65 ans.

Dans notre série, 58.30 % des patientes étaient ménopausées. L'âge de la ménopause était compris entre 48 et 55 ans avec une moyenne de 51.5 ans, ce qui suggère un âge précoce de survenue de la ménopause chez nos patientes.

c. age de la premiere grossesse

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge, lors de la première grossesse, et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein.

Une méta-analyse de 47 études a été publiée en 2002(46). Elle conclut que le risque diminue de 7 % (IC : 5-9) $p < 0,0001$ pour chaque naissance (en dehors de la réduction de risque liée à l'allaitement). Plus la femme est jeune lors de ses grossesses plus le risque décroît (3 % par année plus jeune $p < 0,0001$). Clavel-Chapelon confirme ces données avec la cohorte de la MGEN et retrouve un effet protecteur d'une première grossesse précoce par rapport aux grossesses tardives. En cas de première grossesse après 30 ans, elle retrouve un RR à 1,63 (1,12-2,38) pour les cancers du sein survenant avant la ménopause et de 1,35 (1,02-1,78) pour ceux survenant après la ménopause. Elle ne retrouve un effet protecteur des grossesses multiples que pour les cancers survenant après la ménopause (39).

Cet âge n'a pas été précisé chez nos patientes.

d. traitements hormonaux :**❖ hormonothérapie à visée contraceptive**

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale. Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans. Certaines ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme. En ce qui concerne les femmes plus âgées, aucune élévation du risque avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une possible réduction du risque.

C'est en 1996 qu'une méta-analyse regroupant les principales publications antérieures a été publiée : Le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (47) a repris donc 54 études et a retrouvé un risque relatif global de 1,07 ($\pm$ 0,017). Le risque semblait majoré pour les utilisatrices en cours de contraception $RR = 1,24$ (IC : 1,15–1,33) et pour les 10 ans qui suivaient. Il n'y avait plus d'élévation du risque après 10 ans d'arrêt. Cette méta-analyse n'a pas permis de répondre au risque en fonction de la durée d'utilisation, en fonction du type ou de la dose de la pilule. Le risque semblait plus important en cas de prise avant 20 ans ($RR = 1,22 \pm 0,04$).

Ce paramètre a été recherché chez toutes les patientes, parmi lesquelles 7 avaient pris des contraceptifs oraux, soit 58.33% des cas.

La durée d'administration a été précisée dans 4 cas, elle varie entre 2 et 20 ans avec une moyenne de 12,6 ans.

❖ hormonothérapie à visée substitutive

C'est la méta-analyse du « Collaborative Group de 1997 » qui fait référence. Cette méta-analyse a repris 51 études effectuées dans 21 pays regroupant 52 705 femmes atteintes comparées à 108 411 témoins.

Les femmes en pré- ou péri-ménopause ont été exclues de cette étude et elle a donc comparé 17 949 cas à 35 916 témoins. Elle a retrouvé une légère augmentation significative du risque de cancer du sein sous THS, avec un RR à 1,14. Ce risque variait avec la durée d'utilisation, mais restait faible avec un RR à 1,31 pour 5 à 9 ans de traitement qui passait à 1,24 pour 10 à 14 ans de traitement et qui s'élevait à un peu plus de 1,5 pour 15 ans de traitement. Cette méta-analyse avait montré que l'élévation du risque disparaissait à l'arrêt du THS. Les cancers diagnostiqués sous THS l'ont été à un stade plus précoce avec moins d'envahissement ganglionnaire. Les auteurs concluaient donc qu'en cas de THS, on noterait 2 cancers du sein en plus pour 5 ans de prise (0,2 %), 6 pour 10 ans (0,6 %) et 12 pour 15 ans (1,2 %)(48).

Cette hypothèse n'est pas étayée par notre étude où aucune patiente n'a bénéficié d'un traitement hormonal substitutif.

e. antécédants de mastopathie bénigne

Ce sont essentiellement les hyperplasies atypiques qui majorent le risque ultérieur de cancer du sein avec un risque relatif variable suivant les séries publiées, mais toujours significatif. Ce risque est souvent plus important chez les femmes avant la ménopause et pour certains en cas d'antécédent familial de cancer du sein. Ce risque relatif pour Colditz (49) est de 3,7 en cas d'hyperplasie atypique, de 5,9 chez les femmes ayant une hyperplasie atypique avant la ménopause et de 7,3 en cas d'hyperplasie atypique et d'antécédent familial de cancer du sein. L'étude de la Mayo Clinic a repris 9 087 femmes présentant des lésions bénignes suivies pendant 15 ans (médiane) parmi lesquelles 707 cancers du sein sont apparus. Elles présentaient des lésions non proliférantes (67 % des cas) des lésions proliférantes sans atypies (30 %) et des lésions proliférantes avec atypies (4 %). Pour l'ensemble de la population, le RR de cancer du sein a été de 1,56 (1,45–1,68). En l'absence de prolifération, le RR était légèrement élevé à 1,27 (1,15–1,41), en cas d'hyperplasie sans atypie : 1,88 (1,66–2,12) et en cas d'hyperplasie atypique de 4,24 (3,26– 5,41) (41)(50).

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie bénigne n'a été retrouvé chez aucune de nos patientes.

4. antécédants familiaux

Il est donc démontré qu'un antécédent familial matri- ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, ou qu'il était bilatéral. Eu égard à la grande fréquence spontanée du cancer du sein, il semble nécessaire pour évoquer une « famille à cancer du sein » qu'il existe trois antécédents au premier degré de cancer du sein. Ainsi 5 à 10 % des cancers du sein sont probablement d'origine familiale (51) (52). La localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 et la localisation de BRCA2 sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène P53 dans le syndrome de Li et Fraumeni ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue de cancer du sein chez les membres des familles concernées. L'étude de Claus (53) a bien montré que cette probabilité de risque variait en fonction du temps. Le risque relatif des femmes prédisposées est d'environ 80 avant 30 ans, 50 avant 40 ans, et 30 avant 50 ans. Offit et Brown (54) ont montré que les risques relatifs estimés sont dépendants du degré et du type de parenté, de la bilatéralité, du caractère pré- ou postménopausique et de l'âge d'apparition chez l'apparenté atteint. Antoniou (55) a mis en évidence qu'en cas de mutation BRCA1, il y avait 65 % (56)(57) de risque de développer un cancer du sein jusqu'à l'âge de 70 ans et qu'il existait un risque accru de cancer du sein controlatéral. Il a également mis en évidence 40 % de risque de développer un cancer de l'ovaire. Pour BRCA2, le risque est de 45 % pour le cancer du sein et de 11 % pour le cancer de l'ovaire.

Dans notre série, 16.7 % des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein.

5. autres facteurs :

a. Facteurs alimentaires et métaboliques :

❖ Taille, surcharge pondérale et activité physique

Plusieurs études prospectives retrouvent une faible association entre la taille et le risque de cancer du sein. Cette association a été bien étudiée dans les pays scandinaves (58)(59)(60) (61) et aux Pays-Bas (62). Van den Brandt rapporte un risque multiplié par deux pour les patientes de plus de 1,75 m par rapport à celles de moins de 1,55 m ($p < 0.001$). Swanson (63), dans une étude cas-témoins, retrouve chez des femmes de moins de 45 ans que le risque est multiplié par 2,1 (IC : 1,2–3,8) chez les femmes grandes et minces par rapport aux femmes petites et fortes.

Chez les femmes ménopausées par contre, on estime qu'il existe un surrisque de 18 % par 5 kg/m² d'élévation de l'IMC (64). Une méta-analyse a retrouvé des données similaires: 16 % de surrisque par 5 kg/m² d'élévation de l'IMC (65). L'étude prospective du Breast Cancer Detection Demonstration Project (66) confirme ces données en retrouvant un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes ménopausées, ce d'autant que leur surcharge pondérale est importante (RR 1,3 ; IC : 1,1–1,6) et qu'elles sont plus âgées. Avant la ménopause, ces auteurs ne retrouvent pas d'élévation du risque liée à la surcharge pondérale.

L'activité physique réduit-elle le risque de développer un cancer du sein ? Gammon et al. (67) (68) ont effectué une revue de la littérature. La majorité des études retrouvent un risque diminué en cas d'activité physique généralement pour un sous-groupe de femmes. Il faut noter cependant que ce sont les études rétrospectives plus sujettes au biais que les études prospectives qui retrouvent ce bénéfice. Rockill (69) par exemple ne retrouve aucun bénéfice corrélé à l'activité physique dans l'étude de cohorte des infirmières américaines. De plus, la significativité statistique est rarement atteinte. La quantification de l'activité physique est par ailleurs difficile et une relation « dose-effet » n'a pas été mise en évidence.

Alimentation

❖ Les graisses

Études cas-témoins

Howe (70) a mené une méta-analyse de 12 études cas-témoins regroupant 4312 femmes atteintes. Le risque relatif pour 100g d'augmentation par jour de consommation de matières grasses a été de 1,35. Ce risque est statistiquement significatif chez les femmes ménopausées ($RR = 1,48$), mais pas chez les femmes préménopausées ($RR = 1,13$).

Étude prospective

Les études prospectives permettent d'éliminer de nombreux biais, notamment ceux liés à la mémoire des individus. Dix études prospectives (71)(72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) ont été publiées. Aucune ne retrouve une association positive entre la consommation totale de matières grasses et le risque de cancer du sein. Une analyse poolée regroupant 4 980 cancers du sein parmi 337 819 femmes a été publiée. Là encore aucune association n'a été mise en évidence, que ce soit pour les acides gras saturés, monoinsaturés ou polyinsaturés.

L'étude EPIC, étude européenne se rapprochant davantage de nos habitudes alimentaires, a suivi 319 826 femmes pendant 8,8 ans. 7 119 cancers du sein sont apparus. Elle n'a pas retrouvé d'association significative avec les matières grasses en général: $HR = 1,02$ (0,99–1,04) ni avec les acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés, une faible augmentation du risque a été retrouvée avec les acides gras saturés : $HR = 1,13$ (1,00–1,27). Les auteurs concluent qu'il s'agit d'un très faible facteur de risque, s'il existe (81).

Viande rouge/poisson

La viande rouge a parfois été incriminée, mais dans une étude poolée regroupant 7 379 femmes atteintes, aucune association n'a été mise en évidence entre la consommation de viande rouge, de viande blanche ou de produits laitiers avec le

cancer du sein (82). L'étude EPIC n'a également retrouvé aucune corrélation avec la viande (83).

Dans l'imaginaire de chacun, le poisson a bonne réputation, car il est moins gras que la viande, dans l'étude européenne EPIC(84), cependant, aucun bénéfice n'a été mis en évidence pour les fortes consommations de poisson par rapport aux faibles : HR = 1,01 (0,99–1,02).

Produits laitiers

Plusieurs méta-analyses ont été effectuées qui ne retrouvent pas d'association statistiquement significative. Pour le lait : RR = 1,12 (0,88–1,23) et pour le fromage RR = 1,26 (0,96–1,66)(85). Une autre publication a regroupé 8 études prospectives comportant 351 041 femmes, dont 7 379 atteintes. Les auteurs ont conclu que pour 100 g de consommation en plus par jour, les RR variaient en fonction des produits laitiers entre 0,97 et 1,03 et atteignait 1,16 pour les fromages (NS) (82) . Aucune association n'a également été mise en évidence dans l'étude EPIC (83).

Fruits et légumes

De nombreuses études cas-témoins ont été menées pour tenter de trouver des corrélations entre la consommation de fruits, de légumes et le cancer du sein. Les résultats sont généralement en faveur d'un effet protecteur, notamment pour les crudités (86). Gandini (87) a conduit une méta-analyse reprenant 26 études s'étant intéressées à des degrés divers aux consommations de fruits et de légumes en association avec le risque de cancer du sein. Pour les légumes, en reprenant 17 études, il a retrouvé une réduction du risque pour les fortes consommations (RR = 0,75 IC : 0,66–0,85), par contre pour les fruits, en reprenant 12 études il ne note pas de modification statistiquement significative du risque (RR = 0,94 IC : 0,79–1,11).

b. Consommation d'alcool

Il existe vraisemblablement un effet-dose entre consommation d'alcool et incidence du cancer du sein. Longnecker (88) a effectué une méta-analyse de 28

études portant sur le sujet et montre une association modeste, mais semble-t-il réelle et dose dépendante avec un risque relatif de 1,24 (IC : 1,15–1,34).

Howe (89) a repris 6 études cas-témoins sur le sujet et a retrouvé une association positive uniquement pour les consommations supérieures à 40 g d'alcool par jour avec un risque relatif significatif de 1,69.

Key (90) a mené également une méta-analyse, mais à partir de 98 études sélectionnées sur des critères de qualité. Il retrouve une augmentation du risque de cancer du sein de 22 % (9–37 %). Il estime que par 10 g d'éthanol par jour il existe un risque majoré de 10 % (5–15 %).

L'étude EPIC (91) regroupant 4 285 cancers du sein et un suivi de 6,4 ans retrouve pour une consommation quotidienne de 10 g par jour un risque légèrement élevé à 1,03 (1,01–1,05) sans association ni avec le THS, l'index de masse corporelle ou les folates. Après ajustement, il n'y a cependant pas d'association retrouvée entre la consommation totale d'alcool au cours d'une vie et le risque de cancer du sein.

c. Tabac

Les études sont contradictoires et ne permettent pas d'obtenir des certitudes. L'augmentation du risque, si elle existe, est marginale. La méta-analyse publiée en 2002 (92) regroupant 53 études incluant 58 515 femmes atteintes et 95 067 témoins n'a pas mis en évidence d'association avec un RR global de 1,03 (0,98–1,07) et pour les fumeuses en cours un RR = 0,99 (0,92–1,05). Depuis, une nouvelle méta-analyse a été publiée en 2011 sur le fait de fumer avant une première grossesse et retrouve un RR de 1,1 (1,07–1,14) qui ne permet donc pas de trouver un effet cliniquement significatif (93).

Dans notre étude, la prise de contraception orale, l'âge avancé et les antécédents familiaux de pathologies mammaires représentent les facteurs de risques les plus retrouvés dans notre étude.

B. Etude clinique

L'examen clinique initial recherche, par l'inspection et la palpation des deux seins, une anomalie du mamelon (érosion, rétraction, écoulement sanglant), un nodule mammaire palpable, une rétraction cutanée. L'examen des aires ganglionnaires reste systématique.

1. Le nodule:

a. Fréquence :

Elle reste le signe clinique le plus fréquent selon la majorité des auteurs. Elle se voit avec une fréquence variable de 33% (94) à 90% (95).

Dans notre étude, nous remarquons que dans notre série le motif le plus fréquent est la constatation d'un nodule au niveau du sein, ce qui signe que la majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé de leur tumeur.

Tableau n°3 : fréquence de la masse palpable dans le CCIS d'après les principales séries de la littérature

Auteurs (ref)	Nb.cas	Fréquence
Fisher (95)	78	90%
Nowak (96)	52	44%
Von Rue Den (97)	53	75%
Betsill (98)	15	86%
Ashikari (99)	71	62%
Brown (100)	40	85%
Zafrani (101)	54	65%
Longchamps (102)	54	56%
Leveque (94)	21	33%
Notre série	40	87.5%

b. Caractères :**❖ Taille :**

La taille de la masse est très variable avec une moyenne de 2,2cm pour Fisher (95) . Elle peut aller jusqu'à plus de 8 cm pour Debrox. Cependant la fréquence décroît vite avec la taille selon la plupart des auteurs.

Tableau n°4 : Fréquence de la masse palpable en fonction de la taille d'après les données de la littérature

Auteurs (ref)	T0	T1	T2	T3	TX
Zafrani (101)	35%	46%	19%	0%	0%
Nowak (96)	56%	21%	18%	4%	0%
Contesso (103)	33%	15%	35%	5%	12%
Notre série	0%	33.3%	33.3%	25%	0%

Dans notre série, on note une prédominance des tailles entre 2 et 5 cm avec un taux de 33.3 %, et une taille tumorale moyenne de 5.25 cm.

❖ Sièges :

La répartition des lésions ne montre pas de différence significative entre les deux seins.

Par contre, la localisation de la tumeur dans la glande montre une nette prédominance des tumeurs sur le quadrant supéro-externe et la région centrale (103) (104) (105) (106).

Pour Westbrook (107) 52% des CCIS sont centraux contre 16% seulement des carcinomes canauxaires invasifs (CCI).

Une découverte d'une masse palpable impose un examen clinique complet avec une imagerie mammaire et confirmation histologique par un prélèvement systématique.

Dans notre étude, l'examen clinique a objectivé un nodule <2 cm chez 04 patientes (soit 33.3%) et un nodule >2cm chez les autres patientes. 7 patientes avaient une tumeur du sein droit (soit 58.3%) et 5 au niveau du sein gauche. On a noté une prédominance au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) : 33.3% .

2.L'écoulement mamelonnaire :

L'écoulement mamelonnaire est témoin d'un cancer du sein dans une fréquence très variable selon les auteurs.

- 1 à 44% avec une moyenne de 8 à 10% pour le Lefranc (108)
- Cette fréquence monte à 25 à 30% en cas de masse palpable associée (108)
- Et atteint 30 à 40% après l'âge de 50 ans (108)

Un écoulement mamelonnaire est d'autant plus suspect qu'il est sanglant, unilatéral, uni pore, qu'il soit spontané ou provoqué isolé ou associé à un nodule palpable (104) (107) (109) (110) (111).



Figure20 :écoulement mamelonnaire séreux

Selon Weber, le caractère spontané de l'écoulement est le meilleur signe d'alarme, et traduirait une fois sur deux un processus néoplasique endocanalaire (112).

Par ailleurs, un cancer mammaire est associé à un écoulement mamelonnaire est une fois sur deux in situ.

Et dans le cadre du CCIS un écoulement mamelonnaire à été noté à une fréquence de 15 à 20% (113) (114) alors que dans le CCI l'écoulement mamelonnaire n'est présent que dans 11% des cas (104).

Cependant, quoi que alarmant il n'est révélateur de CCIS que dans environ 5% des cas (115).

Dans notre étude, une patiente a présenté un écoulement mamelonnaire soit 8.33 % des cas, dont l'aspect a été précisé : un ecoulement séreux spontané.

Et devant un écoulement mamelonnaire séro-sanglant il faut un examen clinique minutieux du sein associé à une imagerie mammaire et une confirmation histologique (pyramidectomie chirurgicale).

3.L'ulcération et maladie de PAGET :

Il s'agit d'une érosion mamelonnaire et/ou aréolaire, granuleuse, rouge, évoquant une lésion eczématiforme.

Se retrouve dans environ 25% des cas de CCIS (104) (107) (113)



Figure 22 : ulcération du mamelon

En cas de maladie de paget un examen clinique complet s'impose avec une imagerie mammaire et une confirmation histologique par une biopsie cutanée mamelonnaire.

Dans notre étude, on a trouvé un cas présentant une ulcération.

4.La mastodynie :

Il s'agit d'un signe d'emprunt qui témoigne beaucoup plus d'un terrain dystrophique que de la néoplasie elle-même.

Elle est péjorative surtout quand elle est d'apparition récente, localisée et sans périodicité (113) (116) (117).

Dans notre étude, elle a été retrouvée chez une patiente.

5. autres données de l'examen :

Puisque le risque métastatique est théoriquement nul, la palpation du creux axillaire reste normale.

Dans notre étude, L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires a objectivé des ganglions axillaires homolatéraux mobiles dans 16.7% des cas.

- Aucune patiente n'a eu des adénopathies sus-claviculaires révélées à la palpation.
- Chez 10 patientes, les aires ganglionnaires étaient libres, soit (83.3%).
-

C. Etude paraclinique :

Une corrélation précise des données clinicoradiologiques est nécessaire à toutes les étapes diagnostiques.

Le bilan radiologique standard comprend la réalisation de mammographies bilatérales (analogiques ou numériques) avec clichés centrés agrandis (face, profil) et systématiques si des microcalcifications sont retrouvées.

Ce bilan définit l'étendue exacte des microcalcifications, recherche la présence de plusieurs foyers de microcalcifications dans le même sein (multicentricité ou multifocalité) et recherche une bilatéralité.

Dans la conclusion de cet examen, une classification ACR est donnée, permettant de définir ainsi une conduite thérapeutique.

La réalisation d'une échographie mammaire associée systématique est préconisée, surtout si la patiente présente des seins de densité élevée.

Par contre, L'IRM reste un examen en cours d'évaluation dans le cadre du bilan d'un carcinome in situ. En effet, cet examen présente une sensibilité d'environ 90 %

pour le diagnostic de CIS, mais amène à un taux de faux positifs élevés (VPP de l'ordre de 20 %), avec des publications ne montrant pas pour l'instant de modification du taux de récurrence locale. L'IRM doit par contre être systématiquement réalisée pour une patiente présentant une maladie de Paget isolée, en cas d'absence d'anomalie mammographique et échographique.

Les examens d'imagerie doivent faire l'objet d'un compte rendu structuré intégrant la clinique, la comparaison aux examens antérieurs, et se conclure par une synthèse donnant la conduite à tenir. L'utilisation de la terminologie appropriée selon le lexique développé par l'ACR et la classification globale selon les catégories du BI-RADS (ACR) sont recommandées (tableau 5).

Tableau 5 : classification globale selon les catégories du BI-RADS (ACR) .

Catégorie d'évaluation	Définition	Probabilité de malignité	Bonnes pratiques
Catégorie 0/ACR 0	Bilan mammographique et/ou échographique en cours de classification	En attente d'une comparaison avec bilans antérieurs ou évaluation additionnelle (IRM mammaire)	Nécessite une synthèse de l'ensemble du bilan après réalisation des examens complémentaires
Catégorie 1/ACR 1	Normale	0 %	
Catégorie 2/ACR 2	Présence d'anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire	≈ 0 %	
Catégorie 3/ACR 3	Présence d'une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance rapprochée est conseillée Un diagnostic histologique pourra être recommandé dans certaines circonstances cliniques (bilan extension d'un cancer du sein)	< 2 %	Analyse précise de tous les signes séméiologiques mammographiques et/ou échographiques et/ou IRM. Un seul critère péjoratif doit faire classer en catégorie 4 Modalités de surveillance : – masse : 4 mois, 1 an, 2 ans – microcalcifications : 6 mois, 1 an, 2 ans
Catégorie 4/ACR 4	Anomalie indéterminée ou suspecte Nécessite une vérification histologique préférentiellement par biopsie percutanée	3–95 %	Gestion du résultat histologique avec validation de la concordance radiohistologique
Catégorie 5/ACR 5	Anomalie évocatrice de cancer Diagnostic histologique par biopsie percutanée afin de déterminer la stratégie thérapeutique	> 95 %	Gestion du résultat histologique avec validation de la concordance radiohistologique
Catégorie 6/ACR 6	Cancer histologiquement prouvé	100 %	Bilan d'extension locale : synthèse des différentes modalités d'imagerie

ACR : American College of Radiology ; BI-RADS : breast imaging-reporting and data system.

1. Mammographie:

Les incidences standard du dépistage, face et oblique externe, sont complétées par une incidence profil (topographie lésionnelle, microcalcifications sédimentaires), des clichés localisés (élimination d'une image construite, analyse des contours), ou en agrandissement face et profil (morphologie et extension des microcalcifications). La tomosynthèse permet d'obtenir des coupes millimétriques au moyen d'une exposition supplémentaire de la glande mammaire, améliore la détection des lésions suspectes en éliminant le phénomène des superpositions.

L'augmentation significative de la prévalence du CCIS depuis le début des années 1970 est principalement liée à l'utilisation accrue du dépistage mammographique, de sorte que la mammographie est la méthode la plus importante pour détecter le CCIS (118) (119). La grande majorité (90%) des CCIS détectés par mammographie se manifestent par des microcalcifications (120). Les calcifications peuvent être amorphes, hétérogènes grossières, finement pléomorphes, ou finement linéaires ou finement ramifiés avec une distribution linéaire ou segmentée en grappes.

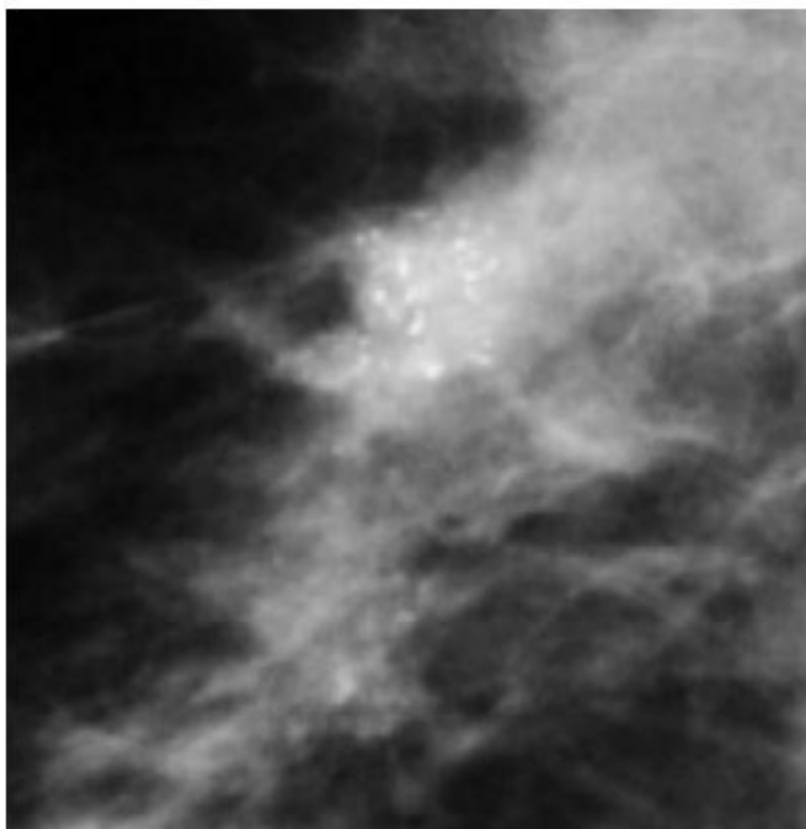
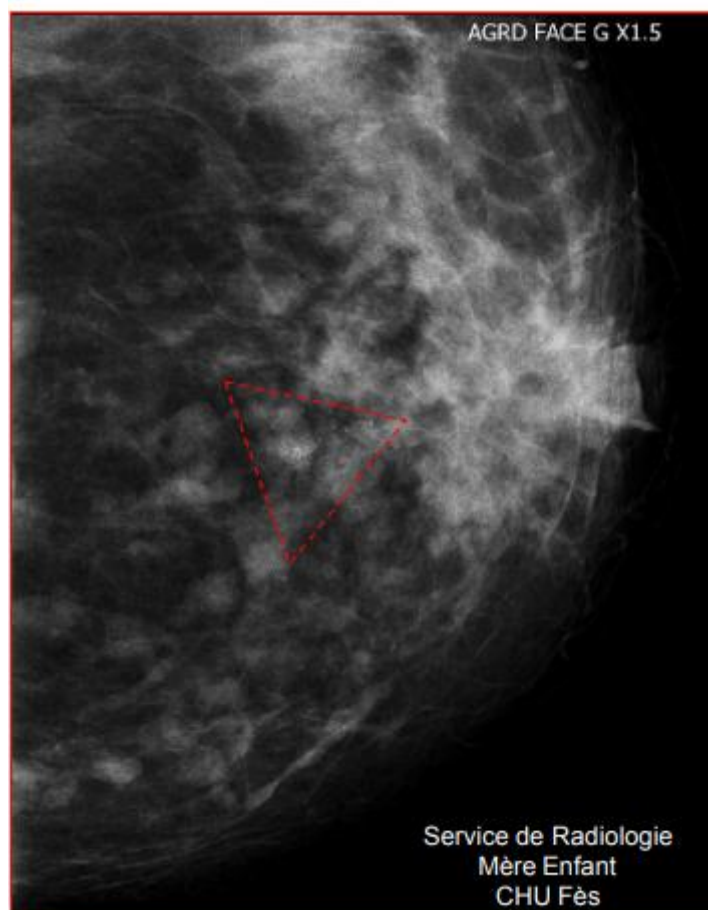


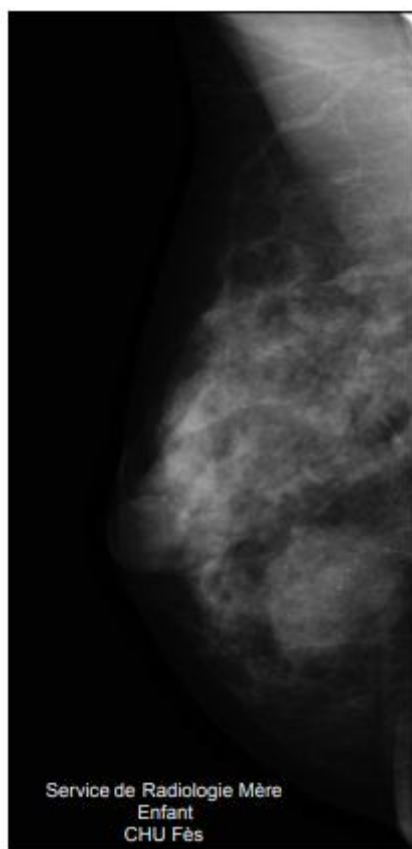
Figure 23 : cas n°:1 :Regroupement en foyer de microcalcifications granuleuses, à disposition canalaire.

Service de radiologie MERE-ENFANT, CHU HASSAN II FES.



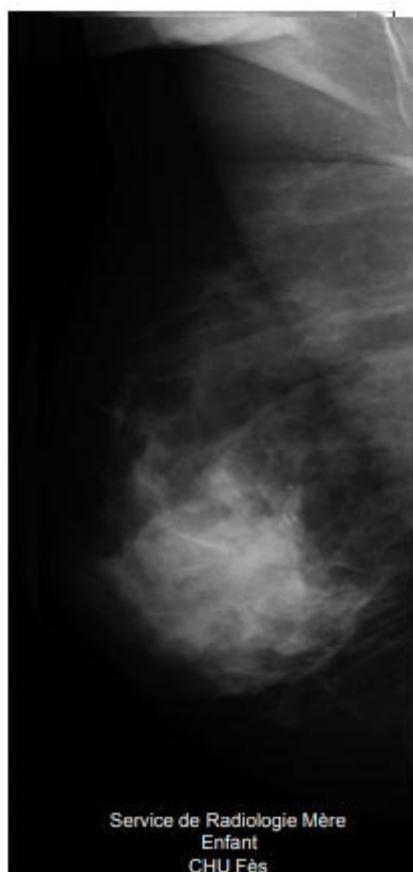
Cas n°2 :48 ans, mastodynie Présence au niveau de la JQS du sein gauche d'un foyer de microcalcifications polymorphes groupées en triangle avec une orientation vers le mamelon classé ACR 4.

Service de radiologie MERE-ENFANT, CHU HASSAN II FES.



Cas n°3 :47 ans, Mastodynie du sein droit Mammographie: Opacité de la JQI du sein droit : de faible densité, aux contours lobulés, associés à des microcalcifications polymorphes, mesurant 27 mm . Foyer de microcalcifications nombreuses polymorphes régionales au niveau du QSE.

Service de radiologie MERE-ENFANT, CHU HASSAN II FES.



Cas n°4 :40 ans, nodule du sein droit Mammographie: opacité du QSI du sein droit, mal limitée avec des contours spiculés et contenant des microcalcifications polymorphes, mesurant approximativement 1,5 x 1 cm.

Service de radiologie MERE-ENFANT, CHU HASSAN II FES.

Moins fréquemment, le CCIS peut également se manifester sous forme de masse à la mammographie dans 10 % des cas et de distorsion architecturale dans 7 à 13 %. (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (118) (119) (135).

L'apparence d'un CCIS ressemblant à une masse peut être liée à deux raisons différentes : il peut s'agir d'une pathologie qui se manifeste directement dans les tissus mous ou qui résulte d'une fibrose périductale ou d'une élastose produisant un bord irrégulier ou spiculé autour de lésions non apparentées à une masse.

Une distorsion architecturale a été observée chez 7 % des patients atteints d'adénose sclérosante, ce qui peut avoir été la cause de cette manifestation (136) (137).

Des études de corrélation entre les résultats de mammographie et d'histopathologie ou les grades de CCIS ont montré que les calcifications poléomorphes fines ou les calcifications linéaires fines et les calcifications par ramifications linéaires et linéaires fines observées dans une distribution groupée ou segmentaire sont généralement associées aux CCIS de plus haut grade selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) , tandis que les calcifications amorphes sont associées aux CCIS de qualité inférieure (119) (135) (136) (137) (138).

En outre, on a observé que les lésions CCIS de bas grade sont plus susceptibles que les lésions de haut grade de se manifester sous forme d'anomalies non calcifiées à l'imagerie telles que des masses ou des asymétries (135).

Malgré ces tendances, il y a un chevauchement considérable dans les apparences mammographiques des différents sous-types histologiques du CCIS, et il a été démontré que les calcifications pléomorphiques fines sont l'apparence la plus courante pour les lésions de haut grade et les lésions bas grade (119) (135) (136) (137) (138). Ainsi, le grade histologique ne peut pas être déterminé prospectivement avec une précision quelconque en fonction de l'aspect mammographique des microcalcifications.

Bien que la mammographie, en tant que premier examen de dépistage, soit le principal outil de détection du CCIS, elle présente certaines limites. Comme tous les CCIS ne se calcifient pas, la sensibilité déclarée de la mammographie se situe entre 87 et 95 % (119).

Dans notre étude:

*12 patientes ont bénéficié d'une mammographie, qui a révélé la présence d'une opacité chez 5 patientes soit 41.7%, alors que chez 02 patientes nous n'avons pas trouvé d'opacité.

* Une désorganisation architecturale chez 8.3% des patientes.

* Un épaissement de la peau en regard chez 8.3%.

* Les microcalcifications ont été présentées dans 58.3% des cas, soit 7 patientes:

Ces microcalcifications sont associées à l'opacité dans 16.7% soit chez 2 patients et isolées dans les autres cas soit 41.7%, elles étaient le plus souvent polymorphes, poussiéreuses, punctiformes avec un trajet linéaire suivant un canal galactophorique.

2. Echographie mammaire :

L'échographie mammaire nécessite des sondes de haute fréquence (minimum 7,5 MHz) avec un réglage optimal du gain et de la focalisation des ultrasons. Elle est tout particulièrement indiquée pour la caractérisation des masses détectées en mammographie (différentiation solide-liquide) et dans le bilan de lésions palpables, quel que soit le résultat de la mammographie. Dans certains contextes cliniques particuliers, c'est le premier examen d'imagerie à être réalisé : femmes jeunes (moins de 30 ans), femmes enceintes, période postopératoire immédiate. Dans le cas de seins denses, elle complète le bilan du fait de la perte de sensibilité de la mammographie (139).

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

L'échographie peut apporter des informations complémentaires utiles :

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

En 2005, le consensus d'experts recommandait d'effectuer une échographie en cas d'anomalie clinique et/ou mammographique et de sein dense (densité 3 ou 4 selon l'American college classification ou ACR) (140).

Une seule nouvelle étude publiée depuis 2003 a été sélectionnée. Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant les performances diagnostiques de l'échographie en complément de la mammographie pour la détection des métastases axillaires chez 119 patientes (141). La sensibilité observée de l'échographie pour la détection des métastases axillaires a été de 67 %, la spécificité de 72 %, la valeur prédictive négative de 93 % et la valeur prédictive positive de 27 % (141).

Dans notre étude, l'échographie mammaire a été réalisée en complément de la mammographie chez toutes les patientes. Elle a montré des lésions tissulaires hypoéchogènes sans renforcement postérieur dans 66.7%.

3. IRM :

3.1 Performances de l'IRM dans le bilan d'imagerie diagnostique

a. Performances intrinsèques et extrinsèques

Une seule étude rétrospective, publiée depuis 2009, a calculé les performances diagnostiques de l'IRM dans la prise en charge des CCIS par rapport à l'histologie finale (examen de référence). Cette étude reposait sur les dossiers médicaux de patientes diagnostiquées avec un CCIS, dans 3 hôpitaux. Sur la base de 63 patientes atteintes de CCIS, la sensibilité était de 78,8 %, la spécificité de 16,7 %, la valeur prédictive positive de 80,4 % et la valeur prédictive négative de 15,4 %. Dans 11 cas (17%), l'IRM était négative avec des lésions résiduelles histologiques (après une macrobiopsie stéréotaxique) le plus souvent en périphérie de la cavité de biopsie. Par contre dans 10 cas, l'IRM était faussement positive, sans résidu histologique (142).

b. Évaluation de la taille tumorale

Une revue systématique de la littérature et trois études rétrospectives ont analysé les performances de l'IRM dans l'évaluation de la taille tumorale. Schouten van der Velden et al. ont conduit une revue systématique évaluant les performances de l'IRM dans l'évaluation de la taille tumorale dans différentes applications cliniques. Sur la base des 13 études évaluant les CCIS, des taux hétérogènes de surestimation (variant de 5 à 50 %), de sous-estimation (variant de 4 % à 48 %) et d'estimation exacte de la taille tumorale par l'IRM (variant de 38 % à 88 %) ont été rapportés. Aucune information sur la qualité méthodologique des études retenues, les caractéristiques des patientes ou les indications de l'IRM dans les études analysées, permettant d'expliquer cette hétérogénéité, n'était fournie dans cette revue systématique. Les études incluses reposaient sur de petits effectifs (de 7 à 167 tumeurs) (143). Dans l'étude rétrospective de Allen et al., parmi les 64 cas de CCIS, les résultats de l'IRM et de l'histologie finale étaient concordants dans 67,2 % (43/64) des cas. Dans 35 % des cas (15/43) la taille IRM était corrélée à la taille histologique et dans 65 % des cas

(28/43), la taille IRM était sur-estimée (20 cas) de 1,97 cm en moyenne et sous-estimée (8 cas) de 0,43 cm en moyenne par rapport à la pièce opératoire. La surestimation était très majorée lorsque la taille en IRM était supérieure à 20 mm (3,17 cm en moyenne versus 0,4 cm pour les foyers de 20 mm ou moins). Par ailleurs, l'indication de mastectomie s'était fondée à tort dans 3 cas sur 4 sur l'extension de la maladie diagnostiquée par l'IRM (surestimation de la taille tumorale de 2,95 cm en moyenne). Il est à noter que les indications de l'IRM n'étaient pas mentionnées et les caractéristiques des patientes étaient peu décrites dans cette étude, ne permettant pas d'évaluer les différences entre les patientes avec ou sans IRM (âge, densité mammaire, statut BRCA notamment), ni entre les caractéristiques tumorales ayant orienté vers une IRM (142).

c. Détection de tumeur multicentrique et de tumeur controlatérale

L'étude rétrospective de Pilewskie et al., reposant sur 352 patientes atteintes d'un CCIS, dont 217 ayant bénéficié d'une IRM, a montré que l'IRM détectait significativement plus d'anomalies bilatérales que la mammographie (25,7 % versus 6,5 %, $p < 0,0001$), et plus d'anomalies multifocales (32,6 % versus 15,3 %, $p < 0,0001$). Le taux de biopsie générée dans le groupe IRM était de 38 % contre 6,7 % dans le groupe sans IRM avec un taux de positivité de 26 % versus 33 % respectivement (différence non significative). Dans 10 cas de chirurgie pour lésions bilatérales, 3 cas étaient bénins et 10 malins (CCIS ou invasifs). Les résultats ne permettaient pas de distinguer les cas de CCIS purs des cas avec microinfiltration (144).

3.2 Maladie de Paget

Dans les recommandations de 2009, l'IRM était systématiquement recommandée en cas de maladie de Paget, car elle permet de mettre en évidence des anomalies qui n'apparaissent pas à la mammographie ou à l'échographie. Dans cette mise à jour, aucune nouvelle référence bibliographique n'a été identifiée, cette recommandation reste valable.

3.3 Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Dans les études analysées, l'IRM n'apporte pas d'élément supplémentaire comparativement au bilan conventionnel (mammographie + échographie) pour l'estimation de la taille tumorale. Les taux de surestimation pouvaient atteindre 50 %, notamment dans les lésions de taille, estimée par l'IRM, supérieure à 20 mm, ce qui correspond aux cas où cette modalité serait la plus utile au chirurgien. Comme pour le carcinome invasif, l'IRM détecte plus de lésions multiples homo- ou controlatérales (1 seule étude) au prix d'un nombre de biopsies négatives et de faux positifs élevés.

Dans notre étude, L'IRM mammaire n'a pas été réalisée.

D. Etude anatomopathologique

L'analyse anatomopathologique des cancers du sein en phase précoce représente la base des décisions médicales prises lors des réunions de concertation pluridisciplinaire. Il importe que les pathologistes apportent des informations précises et détaillées, et que les cliniciens les intègrent selon leur importance respective lors des choix des schémas thérapeutiques.

Dans notre étude, la biopsie mammaire a été réalisée chez 100 % des patientes.

1. Mode de guidage

Le mode de guidage est celui où l'on voit le mieux la lésion : sous échographie, sous stéréotaxie ou sous IRM. Différents types de prélèvements sont possibles : cytoponction à l'aiguille fine (analyse ganglionnaire axillaire), microbiopsie 18 à 14 G pour les masses, le plus souvent sous repérage échographique, et macrobiopsie assistée sous aspiration de calibre 10 à 7 G sous repérage stéréotaxique pour les microcalcifications, sous échographie en seconde intention pour les masses ou distorsion (après microbiopsie non contributive), enfin sous IRM en l'absence de cible mammographique ou échographique.

2. Nature des prélèvements :

Ils sont de deux types : cytologiques et histologiques. La nécessité d'obtenir un diagnostic préopératoire du cancer du sein (notamment avant mise en œuvre de la technique du ganglion sentinelle) a entraîné un important développement de la radiologie interventionnelle et a modifié les conditions de l'annonce du cancer et de sa prise en charge. Le radiologue est responsable du choix de la technique de prélèvement, fonction du type d'image et de son accessibilité.

a. Cytoponction à l'aiguille fine

La cytoponction se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine (21 ou 22 Gauge), le plus souvent sous contrôle échographique. Cette technique de prélèvement est indiquée encas d'image kystique ou de nodule palpable. Très opératoire et cytologiste dépendante, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte (ACR5) (145). Elle n'a de valeur que positive.

L'examen cytologique ne permet pas d'affirmer le caractère in situ d'une prolifération maligne. En 2005, le consensus d'experts recommandait la cytoponction à titre optionnel pour l'exploration diagnostique d'une lésion palpable et/ou solide à l'échographie à condition qu'elle soit complétée par un examen histologique (biopsie percutanée ou examen extemporané si réalisable) pour adapter le geste chirurgical au caractère invasif ou non de la lésion (140).

La cytoponction n'est pas recommandée, elle ne permet pas d'affirmer le caractère in situ de la lésion maligne. Elle n'est proposée qu'à titre optionnel pour une lésion palpable ou solide à l'échographie à condition qu'elle soit complétée par une biopsie (146).

Macrobiopsie ou microbiopsie percutanée :

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

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Québec (AETMIS) a publié en 2006 un rapport sur l'évaluation des performances de la macrobiopsie mammaire par aspiration pour le diagnostic de CCIS (147).

Les résultats montrent que le taux de cancers non détectés est de 3,1 % pour la biopsie percutanée traditionnelle avec trocart de calibre 14 (BPT-14) et de 1,6 % pour macrobiopsie mammaire par aspiration avec trocart de calibre 11 (MMA-11). Les taux de sous-diagnostic de CCIS sont de 10,7 % et 4 % pour BPT-14 et MMA-11 respectivement et les taux de sousdiagnostic de cancer infiltrant sont de 11,6 % et 17,7 % (147).

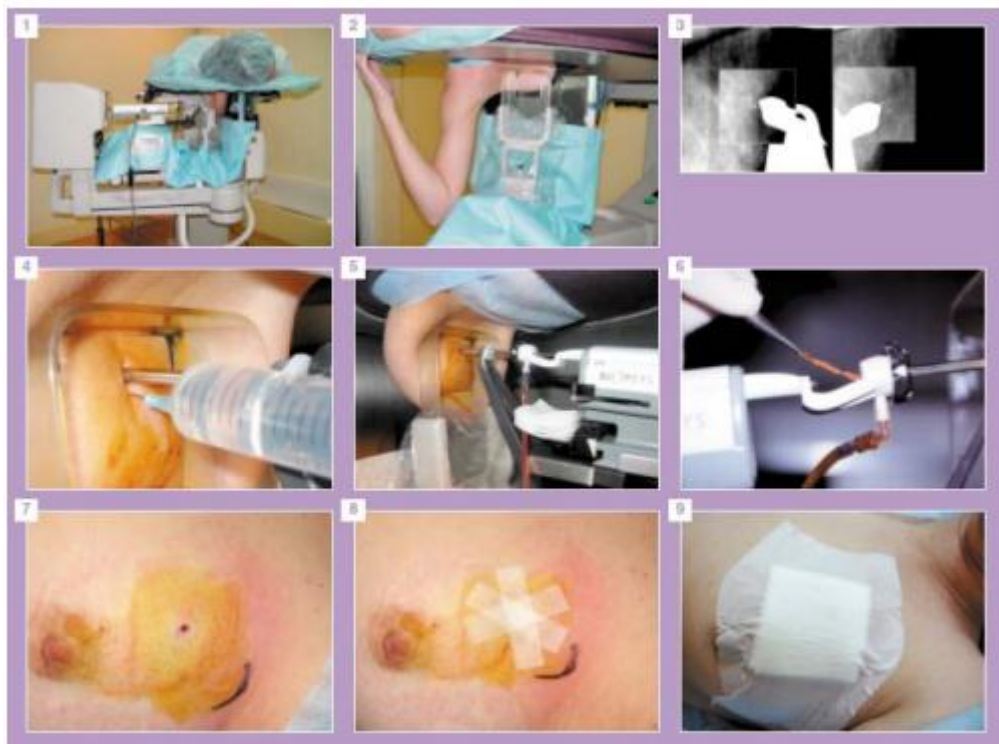


Figure 23 :Etapes des prélèvements d'un foyer de microcalcifications par la technique de macrobiopsie avec aspiration Mammotome (MMT TK 0 à 8).

1. Positionnement de la patiente en pro cubitus.
2. Pour certains foyers d'accès difficile, le bras de la patiente est positionné dans le trou de la table.
3. Repérage stéréotaxique (+15 et -15 degrés) de la cible (foyer de microcalcifications).
4. Anesthésie locale sous-cutanée et profonde au contact du site de biopsie.
5. Sonde d'aspiration Mammotome 11 Gauge en place.
6. Prélèvement récupéré après aspiration.
7. Microincision cutanée de 2-3 mm en fin de procédure.
8. Aucune suture nécessaire, mais utilisation de Steristrip.
9. Pansement final compressif



Figure 24 : Microbiopsie

❖ **Recommendations :**

❖ En cas de microcalcifications :

En cas de microcalcifications BIRADS 4–5 isolées à la mammographie :

- une macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide est recommandée
- en cas d'exérèse radiologiquement complète, un clip repère sera posé dans chaque site biopsié
- en cas de microcalcifications étendues ou de foyers multiples avec indication potentielle de mastectomie totale, il est recommandé de prélever 2 sites distincts
- il est recommandé de réaliser une échographie mammaire à la recherche de critères échographiques BIRADS 4–5, surtout si la taille du foyer de microcalcifications est > 20 mm ou en cas de seins denses (densité C ou D selon la classification BIRADS2).

En cas de microcalcifications BIRADS 4–5 à la mammographie et présence de cibles échographiques BIRADS 4–5 :

- une microbiopsie échoguidée est recommandée à la recherche d'une composante invasive. Si le résultat de la microbiopsie est bénin (à l'exclusion des lésions atypiques), une macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide, sur le signal calcique, est recommandée. Pour les autres types d'images

mammographiques (masses, distorsion architecturale, asymétrie de densité), une échographie mammaire est recommandée. Le type de biopsie et le mode de guidage seront adaptés en fonction du type de résultats échographiques.

❖ en cas de ccis de bas grade :

La définition du CCIS de bas grade s'appuie sur des critères :

- morphologiques (prolifération épithéliale in situ constituée de cellules aux atypies nucléaires de bas grade et agencées suivant une architecture complexe).
- quantitatifs (lésions impliquant plus de deux espaces ou s'étendant sur plus de 2 mm (148)).

La distinction entre l'hyperplasie canalaire atypique et le CCIS de bas grade est quantitative et l'analyse de la biopsie percutanée ne permet pas toujours de les distinguer. En effet, l'hyperplasie canalaire atypique (HCA) est définie au microscope par sa ressemblance avec les lésions de carcinomes in situ de bas grade et n'en diffère que par l'extension de la prolifération des cellules anormales. Ainsi, dans les lésions d'hyperplasie canalaire atypique, les cellules épithéliales atypiques atteignent partiellement les canaux dans lesquelles elles se développent ou bien occupent entièrement le canal dans lequel elles se développent, mais forment un ensemble lésionnel, dont l'extension est de 2 mm au maximum (148).

En l'absence de littérature permettant de répondre à cette question, la recommandation suivante repose sur l'avis des experts :

Sur une pièce de macrobiopsie, le diagnostic de CCIS de bas grade peut être suspecté si la taille du foyer dépasse 2 mm. Le diagnostic de CCIS de bas grade sur macrobiopsie doit toujours être confirmé sur la pièce opératoire. En cas de discordance entre HCA et CCIS de bas grade, une confrontation et une synthèse des données de la macrobiopsie et de la pièce opératoire est recommandée avant toute décision de traitement de type mastectomie totale ou radiothérapie.

b. Biopsie chirurgicale

La technique consiste en l'exérèse de tout (pour les lésions de petite taille) ou d'une partie de la lésion, après repérage préalable pour les lésions infracliniques. En 2005, le consensus d'experts recommandait la biopsie chirurgicale à titre optionnel, mais privilégiait les biopsies percutanées (140).

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

Lorsqu'un diagnostic histologique est réalisé (ACR 4 et 5, masse palpable, maladie de Paget et ACR 3, si cette option a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)), le consensus d'experts recommande d'effectuer un prélèvement biopsique (ou biopsie cutanée mamelonnaire pour maladie de Paget) afin de confirmer de façon certaine la présence d'un CCIS. Pour les calcifications, une macrobiopsie par voie percutanée utilisant un système à aspiration est la technique préférentielle. Une microbiopsie peut être envisagée si la macrobiopsie n'est techniquement pas réalisable. Une microbiopsie par voie percutanée est envisagée pour les nodules palpables et les masses radiologiques. L'indication de la biopsie chirurgicale d'emblée reste envisageable en cas d'impossibilité technique de la biopsie percutanée. Les données récentes d'une enquête des pratiques effectuée en France entre mars 2003 et avril 2004, à partir de 1 289 patientes atteintes d'un CCIS (149), ont montré que la réalisation au préalable d'une biopsie diminue de façon significative ($p < 0,0001$) le nombre d'interventions chirurgicales ultérieures surtout en cas de traitement conservateur. En effet, après biopsie par macrobiopsie seulement 7,7 % des patientes ont eu 2 ou 3 interventions chirurgicales sous forme d'une chirurgie conservatrice ou d'une chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie. Ce pourcentage augmente à 16,6 % après microbiopsie (14 Gauges) pour atteindre 27,1 % en l'absence de biopsie. Le nombre d'interventions chirurgicales multiples aboutissant à une mastectomie augmente également de 41,7 % (après biopsie par macrobiopsie) à 46,2 % (après microbiopsie 14 Gauges) et 89,9 % (en l'absence de biopsie).

3. anapathologie postchirurgicale

Il peut être de deux types : canalaire (CCIS) ou lobulaire (CLIS). Cette terminologie ne fait pas référence au site d'origine, mais à l'aspect morphologique des cellules constituant ces carcinomes. Les cellules de type canalaire sont jointives et forment des structures papillaires, cribriformes, massives. Les cellules de type lobulaire sont dites cohésives et forment des sacs de billes. Les cellules carcinomateuses du CCIS et du CLIS restent confinées à l'intérieur de l'arbre galactophorique et ne franchissent pas la membrane basale. Le CCIS et le CLIS ne présentent pas de risque métastatique, mais peuvent se transformer en carcinome infiltrant. Il s'agit donc de précancers.

a. Critères diagnostiques du carcinome canalaire in situ :

Le diagnostic de CCIS se fonde sur l'observation d'une prolifération de cellules épithéliales cohésives dans les canaux et les acini comportant des atypies nucléaires. Selon le type d'atypie, la présence de nécrose cellulaire et l'extension lésionnelle, on porte un diagnostic de CCIS ou d'hyperplasie canalaire atypique (HCA) (150) (figure 25)

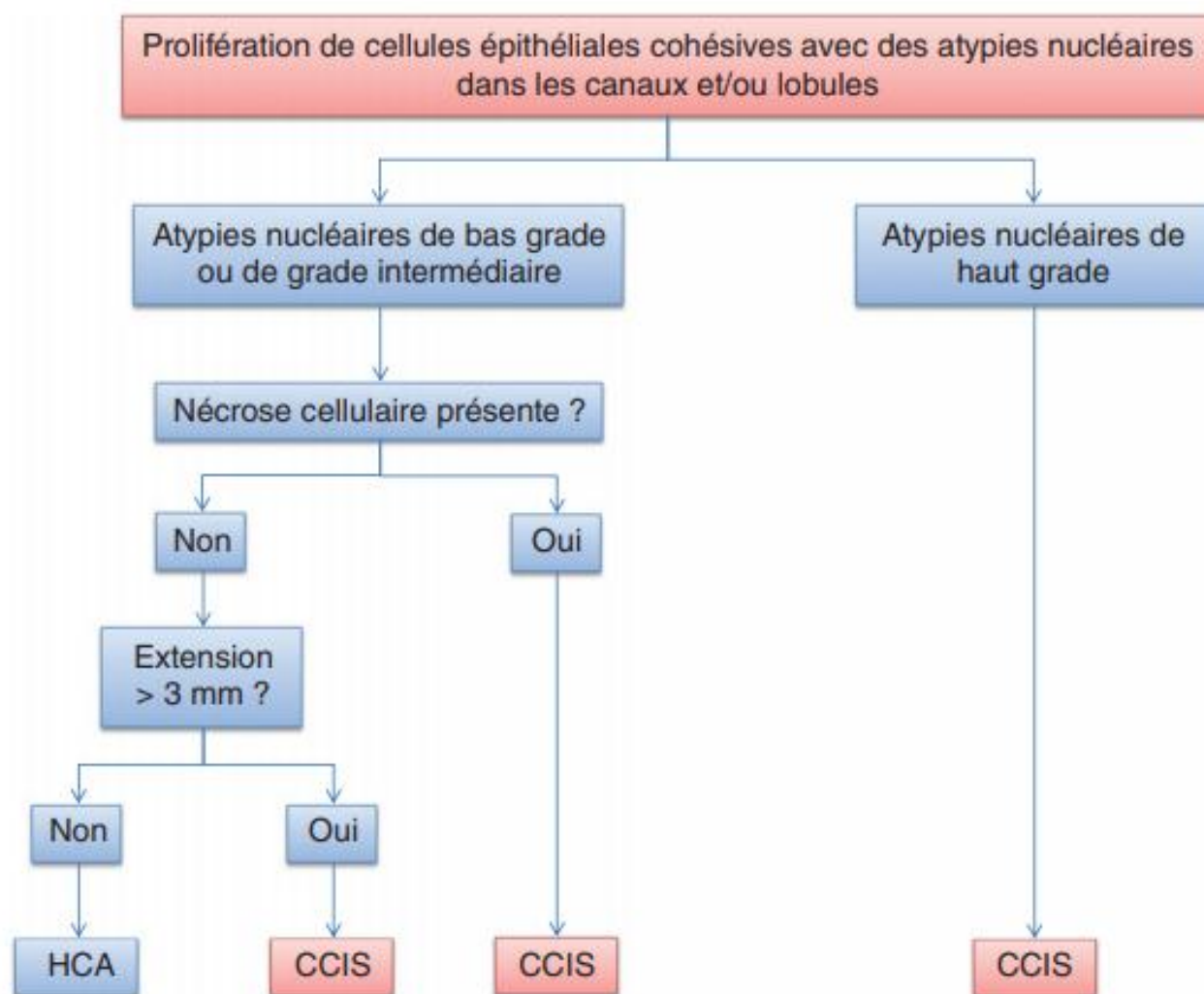


Figure 25 : Prolifération de cellules épithéliales. HCA : hyperplasie canalaire atypique ;

CCIS : carcinome canalaire in situ

b. Éléments importants à retrouver dans un compte rendu anatomopathologique de carcinome canalaire in situ

❖ **Taille histologique**

C'est un facteur de risque de carcinome infiltrant associé et de récurrence ultérieure. La taille s'apprécie en :

- mesurant la plus grande distance séparant les foyers de CCIS les plus distants sur une tranche avec un double décimètre sur les coupes histologiques;
- multipliant le nombre de tranches séparant les foyers de CCIS les plus distants sur la pièce opératoire par l'épaisseur des tranches. Si la pièce opératoire a été tranchée de façon sériée, perpendiculairement à son grand axe, l'épaisseur des tranches se calcule en divisant la taille de la pièce opératoire par le nombre de tranches. Grade nucléaire Actuellement, 50 % des CCIS diagnostiqués sont de haut grade nucléaire, 40 % sont de grade intermédiaire, et 10 % de bas grade. Le grade nucléaire est un facteur de risque de carcinome infiltrant associé et de récurrence ultérieure. Selon la conférence de consensus de Philadelphie, le grade d'un CCIS doit correspondre au grade nucléaire le plus élevé retrouvé sur un prélèvement histologique (151) :
- noyaux de bas grade : noyaux d'apparence monotone dont la taille est de 1,5 à 2 fois la taille des noyaux des cellules galactophoriques normales. Leur chromatine est fine, les nucléoles et mitoses sont rares;
- noyaux de haut grade : noyaux pléomorphes dont la taille est supérieure à 2,5 fois la taille des noyaux des cellules galactophoriques normales. La chromatine est hétérogène, les nucléoles sont proéminents et les mitoses sont visibles;

- noyaux de grade intermédiaire : ceux que l'on ne peut classer dans les précédentes catégories.

Dans notre étude, on note la prédominance du haut grade nucléaire avec 6 patientes soit 50% des cas.

✓ **Présence d'une micro-infiltration carcinomateuse**

Le CCIS peut devenir micro-infiltrant sous la forme d'un ou de plusieurs petits foyers de carcinome infiltrant dont la taille est inférieure ou égale à 1 mm (152). Ce phénomène s'observe surtout pour les CCIS de grandes tailles, de haut grade nucléaire, avec de la nécrose tumorale, avec une importante inflammation stromale autour des lésions de CCIS. Le CCIS microinfiltrant peut être associé à une plus grande fréquence de cellules tumorales isolées ou de micrométastases ganglionnaires dans les ganglions axillaires, mais les études sont contradictoires. La micro-infiltration carcinomateuse n'a pas d'incidence pronostique.

✓ **Marges d'exérèse**

C'est le facteur histologique le plus important prédisant le risque de récurrence locale dans le cadre d'une chirurgie conservatrice. La mesure des marges se fait sur coupe histologique, en déterminant la distance minimale séparant les lésions de CCIS des berges chirurgicales, sur la pièce opératoire et sur les recoupes chirurgicales orientées adressées à part. Selon les recommandations de l'INCa, si la marge est supérieure ou égale à 2 mm, l'exérèse est considérée comme R0, si la marge est inférieure à 2 mm, l'exérèse est considérée comme R1 in situ³.

✓ **Corrélations radiohistologiques**

Il faut préciser dans le compte rendu :

- le type de prélèvement;
- si un harpon ou un clip est retrouvé ;
- si des microcalcifications sont retrouvées et là où elles sont localisées : CCIS, HCA, lésions bénignes, etc. ;

- si la cicatrice de la macrobiopsie diagnostique est retrouvée ou non sur la pièce opératoire ;
- si les anomalies histologiques sont corrélées ou non aux anomalies radiologiques.

Tableau 6 : Éléments importants à retrouver dans un compte rendu anatomopathologique de carcinome canalaire in situ.

Type de prélèvement
Diagnostic de CCIS
Présence ou non d'une micro-infiltration
Taille histologique
Grade nucléaire
Présence ou non de nécrose au sein des lésions de CCIS
Marges d'exérèse
Corrélations radiohistologiques : – présence d'un clip/harpon dans la pièce opératoire – présence et localisation des microcalcifications – présence ou non de la cicatrice de la macrobiopsie antérieure – est-ce que l'image histologique explique l'anomalie radiologique ?

CCIS : carcinome canalaire *in situ*.

✓ **Carcinomes lobulaires in situ**

❖ **Carcinome lobulaire in situ de type classique**

Il est caractérisé par une prolifération de cellules non cohésives avec des atypies nucléaires de bas grade ou de grade intermédiaire. Ces cellules comblent la lumière et distendent plus de la moitié des acini dans un lobule donné. Le mode de découverte est fortuit, lors de l'exérèse ou de la biopsie d'un foyer de microcalcifications retrouvées dans une lésion bénigne (adénose sclérosante, adénofibrome), atypique (métaplasie cylindrique atypique, HCA) ou maligne (CCIS ou carcinome infiltrant). Le CLIS classique, situé à proximité ou au contact d'une berge d'exérèse chirurgicale, ne nécessite pas de réexcision (150).

Carcinome lobulaire in situ pléomorphe

Le CLIS pléomorphe est caractérisé par une prolifération de cellules non cohésives avec des atypies nucléaires de haut grade. Son mode de découverte est fortuit. Il est plus souvent associé à un carcinome infiltrant que le CLIS classique, c'est pourquoi il est recommandé de le traiter comme un CCIS (150).

❖ Carcinome lobulaire in situ avec nécrose

Le CLIS avec nécrose est caractérisé par une distension importante des acini et des canaux par les cellules carcinomateuses s'accompagnant d'une nécrose centrale des structures impliquées. Cette nécrose en se calcifiant peut être détectée en mammographie. Il est plus souvent associé à un carcinome infiltrant que le CLIS classique, c'est pourquoi il est recommandé de le traiter comme un CCIS (150).

E. Modalités thérapeutiques :

» Buts :

Les objectifs de la prise en charge du CCIS sont d'éviter une récurrence et la survenue d'une forme invasive, mais aussi de prévenir le surtraitement potentiel des patientes. Le traitement actuel des CCIS consiste en une chirurgie conservatrice du sein (CCS) suivie d'une irradiation, ou mastectomie en cas de lésions trop étendues. Ces traitements permettent d'atteindre une survie globale à 10 ans supérieure à 95 %. Le taux de récurrence invasive peut atteindre 15 % à 10 ans en l'absence de traitement optimal c'est-à-dire CCS seule sans radiothérapie (RT) ou radiothérapie avec berges atteintes (153).

» Moyens :

1. Le repérage :

L'essentiel des carcinomes intracanaux se présente sous forme infraclinique, et essentiellement de microcalcifications. En présence d'une lésion non palpable et dans le but d'un traitement conservateur, le chirurgien doit se diriger vers une zone du sein identifiée comme celle contenant la lésion, ce qui justifie le terme usuellement employé de zonectomie. L'absence de repérage pourrait être reprochée au chirurgien qui n'aurait pas enlevé la lésion (obligation de moyens) (154).

Chadwick a rapporté sur sa série que la réussite d'une exérèse à la 1^{re} intervention était liée à la qualité du repérage (155). Le seuil de 1 cm entre la lésion et le repère retenu par Chadwick est celui qui est généralement recommandé (154).

En théorie, cette identification peut être faite grâce à des méthodes invasives ou non (156). En pratique, pour les lésions mammographiques, il est recommandé d'utiliser des repères radio-opaques, ce qui permet au chirurgien de juger de la qualité du repérage et d'en tenir compte lors de l'intervention (157).

Le repérage préopératoire doit être minutieux pour les formes infracliniques détectées uniquement sur la mammographie. Le radiologue qui a réalisé les mammographies préopératoires devait faire lui-même le repérage et confronter la radiographie de la pièce aux images initiales.

Le repérage doit être précédé de deux agrandissements de face et de profil afin de voir les microcalcifications les plus fines situées en périphérie de l'amas et de cerner la projection de la zone de microcalcifications dans les deux plans.

La qualité de repérage est essentielle. Il permet au chirurgien de trouver la cible et d'en situer les limites afin d'adapter le volume de l'exérèse à l'extension des lésions et au volume du sein.

❖ Plusieurs modalités sont proposées :

- Le repérage aveugle en se basant sur la mammographie : il est peu précis (on centre la lésion dans 21,4% des cas (256)) et il est difficile pour les lésions profondes, sur des seins ptosés de fort volume

- L'instillation locale d'une substance colorée (bleu de méthylène, ou bleu d'Evans) ou radio-opaque qui impose un acte chirurgical dans les 4 heures et qui peut dénaturer la pièce opératoire.
- Le repérage avec harpon métallique en s'aidant d'une plaque multi perforée : il est précis (49,1% des pièces sont centrées (158))

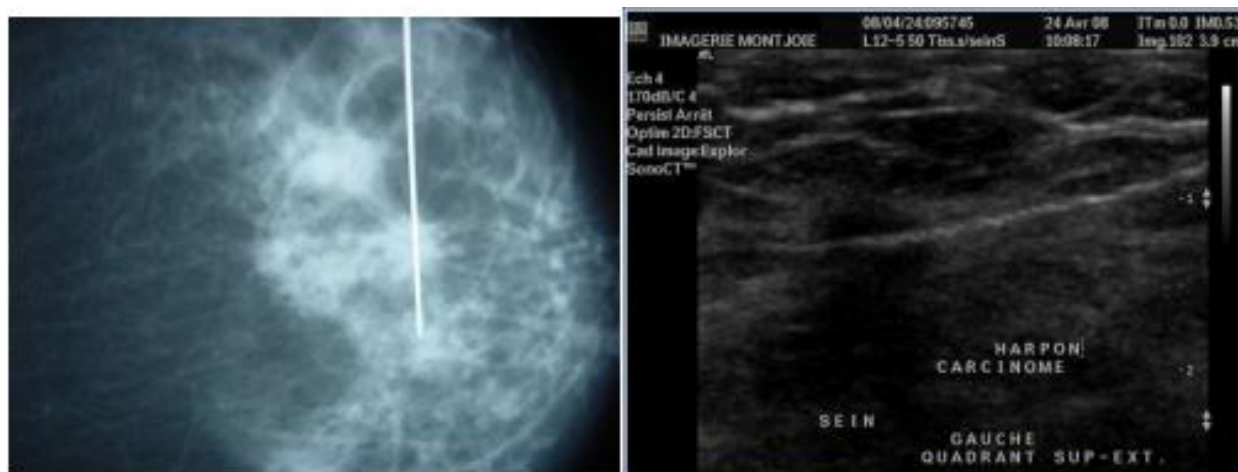


Figure 25 :Repérage mammographique Repérage échographique

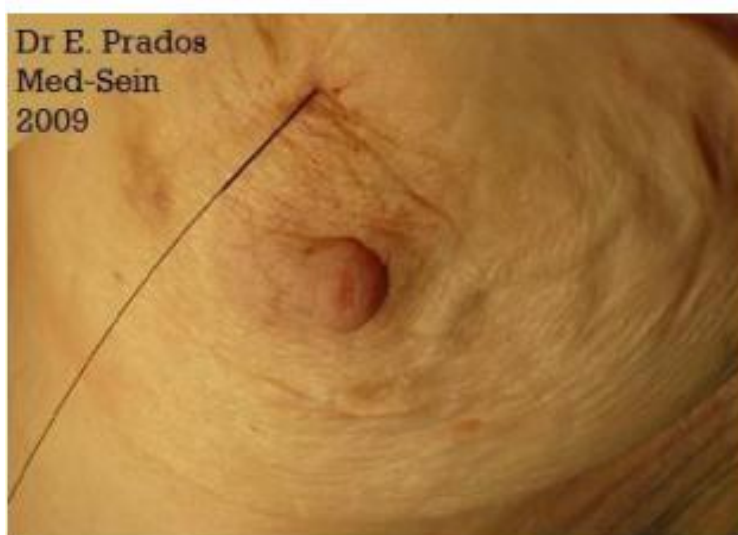


Figure 26 : Harpon

2. la chirurgie

La chirurgie mammaire a pour but d'enlever la tumeur en limitant autant que faire se peut le risque de récurrence locale et fait appel à différentes techniques soit radicales (mastectomie totale), soit conservatrices « conventionnelles » (tumorectomie) ou élargies (techniques oncoplastiques).

2.1. La chirurgie conservatrice :

Le traitement conservateur associe une exérèse de la tumeur et le traitement des adénopathies axillaires (159). L'exérèse glandulaire est assurée par la tumorectomie, ou la quadrantectomie si le cône mamelonnaire est inclus dans la pièce de résection (160–161). Ce traitement est actuellement le traitement de référence des cancers in situ du sein. On assiste actuellement à une extension des indications du traitement conservateur, rendu possible par plusieurs progrès majeurs: le dépistage précoce des lésions infracliniques et l'apport du traitement néoadjuvant (chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) (159). Par ailleurs le traitement conservateur peut intéresser des tailles tumorales arrivant jusqu'à 5cm et ceux-ci sous réserve d'un résultat esthétique satisfaisant, ce qui sous entend que le rapport taille de la tumeur par rapport à la taille du sein est important pour la décision (162). Le site opératoire doit être systématiquement remodelé pour limiter le risque de séquelles esthétiques. La mise en place de clips non résorbables dans la zone d'exérèse est encouragée par les radiothérapeutes, permettant d'aider le centrage pour complément de dose (163).

Il est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- * Sein irradié précédemment ;
- * Existence de plusieurs lésions ne pouvant être enlevées en monobloc avec des berges saines et un résultat esthétique satisfaisant.

Lorsque l'exérèse de la totalité de la lésion peut être effectuée en limites saines, il n'y a pas de taille limite pour accepter le traitement conservateur, en particulier

lorsque le chirurgien à la formation nécessaire pour proposer à la patiente des techniques d'oncoplastie permettant d'obtenir un résultat esthétique correct dans les résections larges.

Le but de la chirurgie conservatrice est d'obtenir des marges saines. La taille de ces marges ont été un sujet de débat pour longtemps.

Les recommandations consensuelles actuelles sur l'évaluation de la marge pour les patientes présentant un CCIS subissant une chirurgie de conservation du sein ont été publiées conjointement par la Society of Surgical Oncology, l'ASTRO et l'ASCO, et ont récemment été approuvées par un groupe du Consensus international d'experts de Saint-Gall sur le traitement primaire du cancer du sein précoce. Les données probantes et les recommandations actuelles peuvent être résumées comme suit (164):

- Marges positives :

Les données cumulatives indiquent qu'une marge positive est un facteur de risque indépendant de récurrence tumorale dans une analyse multivariée (165). La radiothérapie diminue, mais n'annule pas, le risque de récurrence du CCIS chez les patients présentant des marges positives (166,167). Pour ces raisons, la ré-excision est indiquée dans ce cas de figure.

- Marges négatives $\geq 2\text{mm}$:

De larges marges négatives ($\geq 2\text{mm}$) réduisent le risque de récurrence ipsilatérale chez les patientes recevant une radiothérapie complète du sein (166). Une méta-analyse de Marinovich et al (168) a trouvé une diminution statistiquement significative de la récurrence pour les marges de 2mm par rapport à celles de 0-1mm. La même étude n'a montré aucune autre réduction du risque de récurrence pour les largeurs supérieures à 2 mm (p. ex., 5 ou 10 mm). Ainsi, dans le contexte de la radiothérapie adjuvante, une largeur de $\geq 2\text{mm}$ est la recommandation actuelle pour la clairance des marges. Ce paramètre est de plus en plus accepté comme un déterminant contre la ré-excision (169). Chez les patients qui renoncent à la radiothérapie, le consensus actuel

recommande également une marge négative de $\geq 2\text{mm}$. Une vaste étude de Van Zee et al (165) a trouvé des taux de récurrence de 16 % pour les marges $>10\text{ mm}$, comparativement à 23 % pour les marges 2,1–10 mm et 27 % pour les marges 0–2 mm. Néanmoins, les lignes directrices consensuelles n'incluent pas une recommandation définitive sur un seuil de marge $\geq 2\text{mm}$ dans ce sous-ensemble de patientes.

- Marges négatives 0–1.9mm :

Chez les patientes qui subissent une radiothérapie mammaire complète, une marge négative étroite (0–1,9 mm) n'est pas en soi une indication de ré-excision, et d'autres facteurs pronostiques comme l'âge de la patiente, les anomalies mammographiques résiduelles, l'étendue de la CCIS et le grade doivent être considérés (165,166,170). En effet, des données récentes montrent que dans le contexte de la radiothérapie adjuvante, le risque de récurrence est similaire chez les patients présentant des marges de 0–1mm et ceux présentant des marges de $\geq 2\text{mm}$ (165,171). Inversement, les patients dont la marge négative est proche et qui ne reçoivent pas de radiothérapie ont des taux de récurrence régionale plus élevés que ceux dont la marge est négative (171). Par conséquent, dans cette population de patients, la ré-excision est justifiée. Il est important de noter qu'une marge négative ne garantit pas l'absence de CCIS résiduel. La présence de tissus non impliqués entre les foyers de CCIS est un phénomène bien documenté (172) ; en outre, il a été démontré que la prévalence du carcinome résiduel à la ré-excision est inversement proportionnelle à la largeur de la marge (173,174). Les données probantes suggèrent que la radiothérapie joue un rôle en stoppant la progression de tout CCIS résiduel vers une récurrence. Dans les échantillons de mastectomie réalisés pour le CCIS, le taux de marges positives varie selon les études. Dans une étude de Fitzsullivan et al (175), 0,6% des mastectomies avaient des marges positives et 11,7% des marges $<3\text{mm}$. Dans cette étude (164), une marge étroite était un facteur de risque indépendant de récurrence locorégionale. Une analyse démographique distincte effectuée par Klein et al (176) a montré un taux de

marge beaucoup plus élevé $\leq 2\text{mm}$ (43, 8 %). De plus, l'étude n'a trouvé aucun lien entre les marges de $\leq 2\text{mm}$ et la récurrence de la paroi thoracique.

Recommandations de l'Inca2009 (177):

Tableau 7: La conduite à tenir en fonction du statut des berges

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

Le traitement de première intention quand il est réalisable est un TRAITEMENT CONSERVATEUR REPOSANT SUR LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN ASSOCIÉE À UNE RADIOTHÉRAPIE. La chirurgie conservatrice est dite « réalisable » (dans environ 70 % des cas), si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte après information sur les risques de récurrences variables en fonction de la prise en charge. À l'inverse, elle est dite « non réalisable » soit d'emblée soit secondairement (environ 30 % des cas).

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

* Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un curage axillaire. La technique de prélèvement du ganglion sentinelle est indiquée uniquement en cas de :

◇ lésion palpable ;

◇ suspicion de micro-invasion sur image radiologique (masse radiologique, asymétrie ou surcroît de densité, distorsion architecturale) (ACR 4 ou 5) ;

◇ suspicion de micro-invasion sur la biopsie Dans notre série, les indications du traitement conservateur étaient principalement liées aux facteurs suivants :

- La taille tumorale par rapport à la taille du sein,
- L'obtention d'un résultat carcinologique
- L'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant,
- La possibilité d'une bonne surveillance à moyen et à long terme.

Pour réaliser une tumorectomie, il existe différents types d'incision :

- L'incision directe en regard de la tumeur permet une exérèse complète monobloc, des recoupes si nécessaire et un remodelage glandulaire aisé. Dans la moitié supérieure du sein, une incision arciforme horizontale permet de rendre celle-ci moins visible.

- L'incision péri aréolaire est indiquée pour les tumeurs qui ne sont pas trop éloignées de l'aréole.

Elle peut être complétée par un trait de refend radiaire pour faciliter le geste glandulaire ou prolongée selon un schéma type « batwin » pour les tumeurs des quadrants supérieurs, ce qui évite la présence d'une incision même arciforme dans le décolleté.

L'incision péri-aréolaire demeure la meilleure voie d'abord lorsqu'elle est réalisable.

Dans la partie inférieure du sein, l'incision peut être radiaire ou alors volontiers sous mammaire, lorsque la lésion est proche du sillon.

Enfin, dans la partie la plus externe, l'incision peut être déportée vers l'aisselle : la voie sous mammaire externe.

De toute façon, l'exérèse cutanée n'est indiquée que pour les tumeurs adhérentes à la peau ou très superficielles. En cas de rétraction cutanée, une exérèse cutanée peut cependant se justifier pour réadapter un étui cutané trop large après une exérèse glandulaire importante.



Figure 27: Illustration d'une tumorectomie.

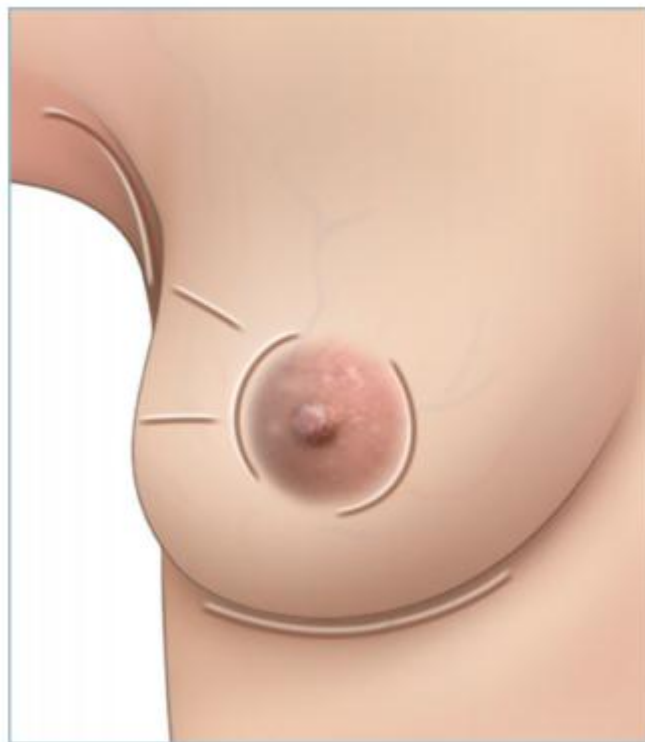


Figure 28 : illustrations des cicatrices à préférer :

- péri-aréolaire (en priorité) ;
- sous-mammaire pour les tumeurs profondes et inférieures ;
- axillaire courbe pour les tumeurs très hautes et externes ;
- radiaire à l'union des quadrants externes. (178)



Figure 29 :Tumorectomie du sein G

2.2. mastectomie : (178)

On distingue :

1-1- La mastectomie radicale modifiée :

L'incision est conditionnée par la taille et la situation de la tumeur, l'incision doit permettre une exérèse cutanée emportant la PAM, l'excédent cutané pour que la peau thoracique soit ensuite à plat (faciliter l'appareillage externe) mais sans tension, et éventuellement la peau envahie par la tumeur et les cicatrices antérieures.

L'ablation de la glande doit être totale. Après incision cutanée, il convient de réaliser un décollement glandulo-sous-cutané au plus près de la peau au niveau des crêtes de Duret. La dissection est poussée en haut jusqu'à 2 cm en dessous de la clavicule, en bas au-dessous du sillon sous mammaire, en dedans à 1 cm du bord sternal. On réalise ensuite un décollement glandulo-pectoral de dedans en dehors et de haut en bas en respectant l'aponévrose musculaire. Lorsque la tumeur est adhérente au pectoral, on réalise une large résection biopsique en regard de l'adhérence.

La suture cutanée et le drainage : la suture sous-cutanée se fait par des points séparés en cas de tension importante ou par un surjet intradermique avec un fil à résorption lente après un plan sous-cutané avec des points inversants. Un ou deux drains aspiratifs sont mis en place.

1-2-La mastectomie avec conservation de l'étui cutané :

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané a été introduite par Toth et Lappert en 1991.

Ils décrivent les différents types d'incision de mastectomie permettant de préserver un maximum de peau et de faciliter la reconstruction. Cette technique emporte en bloc la plaque aréolo-mamelonnaire, la glande mammaire, les sites de biopsie antérieure, et la peau en regard des tumeurs superficielles.

Elle préserve l'enveloppe cutanée native du sein et le sillon sous mammaire. Cette technique permet de faciliter la reconstruction en préservant l'étui cutané pour optimiser le contour du sein reconstruit, améliorer le résultat cosmétique, minimiser les cicatrices, réduire la surface cutanée du lambeau.

Elle consiste à réaliser une mastectomie totale en conservant le maximum de peau. L'incision passe donc à proximité de l'aréole permettant l'ablation d'un minimum de peau. Cette technique n'est à utiliser qu'en cas de reconstruction immédiate en l'absence d'atteinte macroscopique. Cependant, cette technique pose deux problèmes :

- Augmentation du risque de nécrose des lambeaux cutanés qui sont plus étendus.
- Risque potentiel d'augmentation de récidives locales.

1.3 La mastectomie sous-cutanée :

Elle consiste à réaliser l'exérèse de la glande mammaire à l'exception de la région aréolaire et rétro aréolaire, permettant ainsi la conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire.

De part la préservation de ce tissu cutané, la place de cette intervention dans le traitement du cancer infiltrant du sein reste très controversée. Elle l'est encore plus dans les carcinomes canaux in situ où le risque d'invasion des galactophores terminaux est important.

Cette mastectomie sous-cutanée ne peut donc être proposée dans le cancer du sein qu'il soit infiltrant ou non.

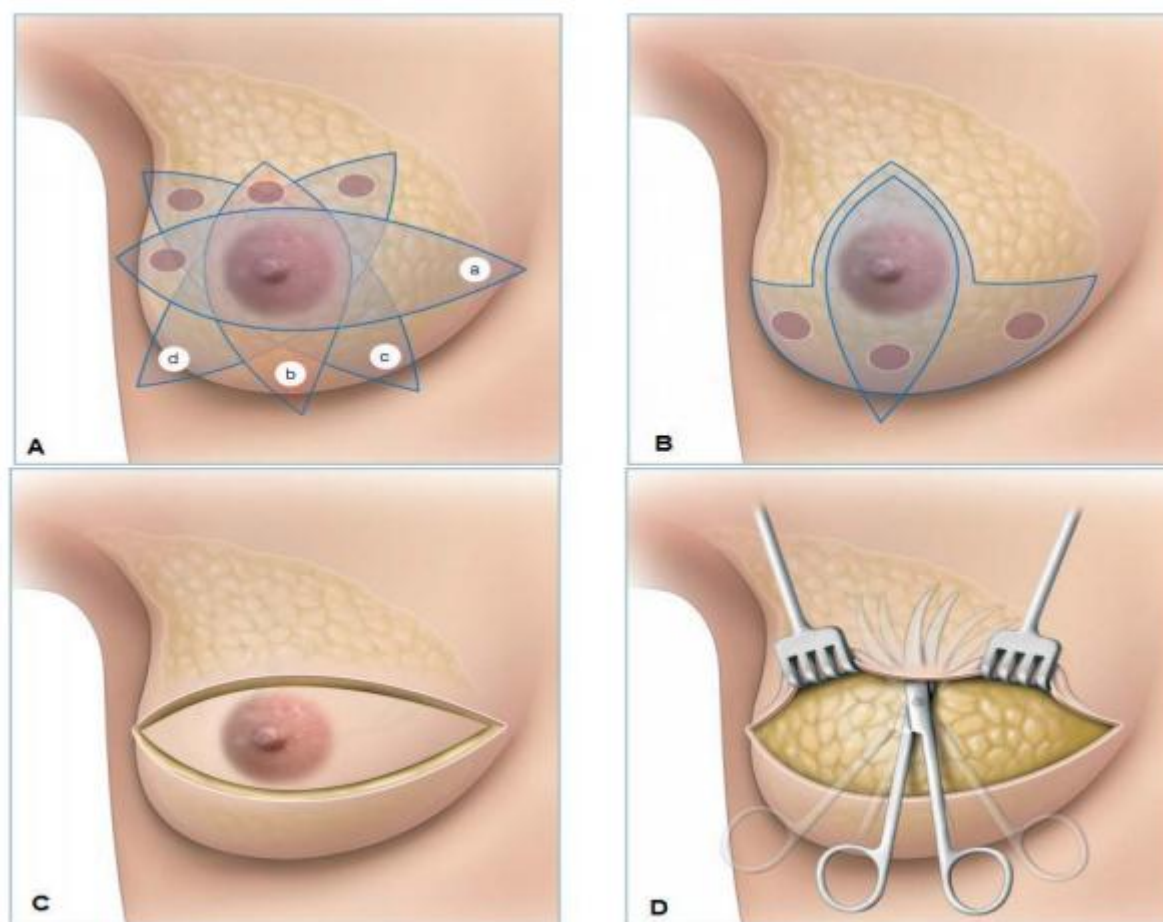


Figure 30 : A : Incisions possibles de la mastectomie standard a. Horizontale. b. Verticale. c. Oblique interne. d. Oblique externe: (179)

Dans notre étude ,9 patientes ont subi une mastectomie, soit 75%, 02 de ces patientes ont bénéficié une ablation des adénopathies,alors que le traitement conservateur était réservé uniquement à 05 patientes soit 41.7% puis une reprise chirurgicale par mastectomie vue les limites d'exérèse qui étaient tumorales chez 2 patientes.

» Chirurgie oncoplastique mammaire :

La chirurgie oncoplastique occupe une place à part entière dans le choix des traitements chirurgicaux des cancers du sein. Elle consiste à utiliser des techniques de chirurgie plastique lors du temps d'exérèse de la tumeur. Cette approche a été développée initialement après mastectomie (reconstruction mammaire immédiate).

Elle s'étend depuis plusieurs années au traitement conservateur des cancers du sein. La chirurgie oncoplastique a pour but d'éviter ou de traiter les déformations parfois majeures que peut donner le traitement conservateur. Ces déformations sont définies comme des séquelles esthétiques du traitement conservateur et peuvent aussi bénéficier de ces techniques oncoplastiques pour améliorer leurs résultats.

Les bénéfices de la reconstruction sont majeurs, à la fois physiques, psychiques et fonctionnels et font que la chirurgie oncoplastique fait actuellement partie intégrante du traitement du cancer du sein (180,181).

» Indications des gestes d'oncoplastie :

Les indications sont réservées aux tumeurs palpables et foyers de microcalcifications dont le rapport taille tumorale ou extension radiologique par rapport au volume ou à la forme du sein laisse présager d'une séquelle esthétique de traitement conservateur (SETC). Les gestes d'oncoplastie sont également indiqués dans les localisations centrales aréolaires (lésions situées à moins de 2cm de l'aréole) et dans certains cas de reprise chirurgicale pour exérèse histologique incomplète ou étroite (après un premier traitement conservateur et avant radiothérapie) (181).

o Le type histologique (carcinomes canauxaires infiltrants, lobulaires et autres ou carcinomes canauxaires in situ) n'intervient pas dans les indications d'oncoplastie, mais dans les indications de symétrisations dans le même temps opératoire.

» Les contre-indications sont :

Deux tumeurs localisées dans des quadrants séparés du sein ; microcalcifications occupant plus d'un quart du volume du sein ; impossibilité de radiothérapie dans un délai de 2 mois ; 1er ou 2ème trimestre de la grossesse ; antécédent d'irradiation mammaire ; certaines contre-indications relatives : maladie de système (intolérance à la radiothérapie) ; choix de la patiente.

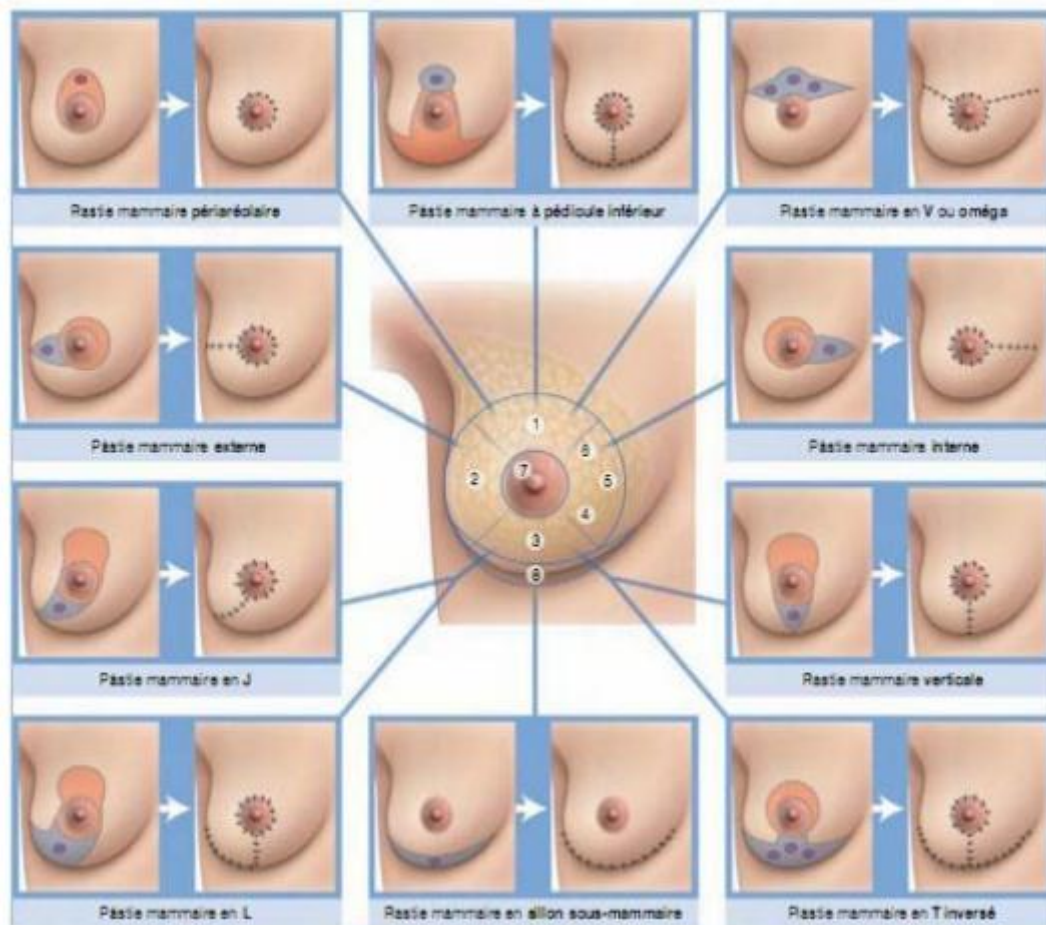


Figure 31: Les différentes techniques d'oncoplastie

3. La reconstruction mammaire : (178)

Il est licite de proposer une reconstruction mammaire chaque fois que la patiente, réellement informée sur ses modalités, ses contraintes et ses limites, le désire.

La reconstruction mammaire dont le but est d'aider la femme, doit cependant être intégrée dans un plan de traitement cohérent et multidisciplinaire. Outre le choix de la technique le moment de cette reconstruction reste un élément de discussion. La reconstruction après mastectomie comprend la reconstruction du volume mammaire, puis celle de la plaque aréolo-mamelonnaire et d'éventuels gestes de symétrisation 3 à 6 mois plus tard.

Méthodes:

• La reconstruction par prothèse sous pectorale :

C'est la solution la plus simple, elle nécessite des tissus de bonne qualité et en quantité suffisante.

Ses inconvénients : les coques péri prothétiques (15 – 20 %, et plus si une radiothérapie a été réalisée avec prothèses en place), la nécessité de symétrisation controlatérale (50%).

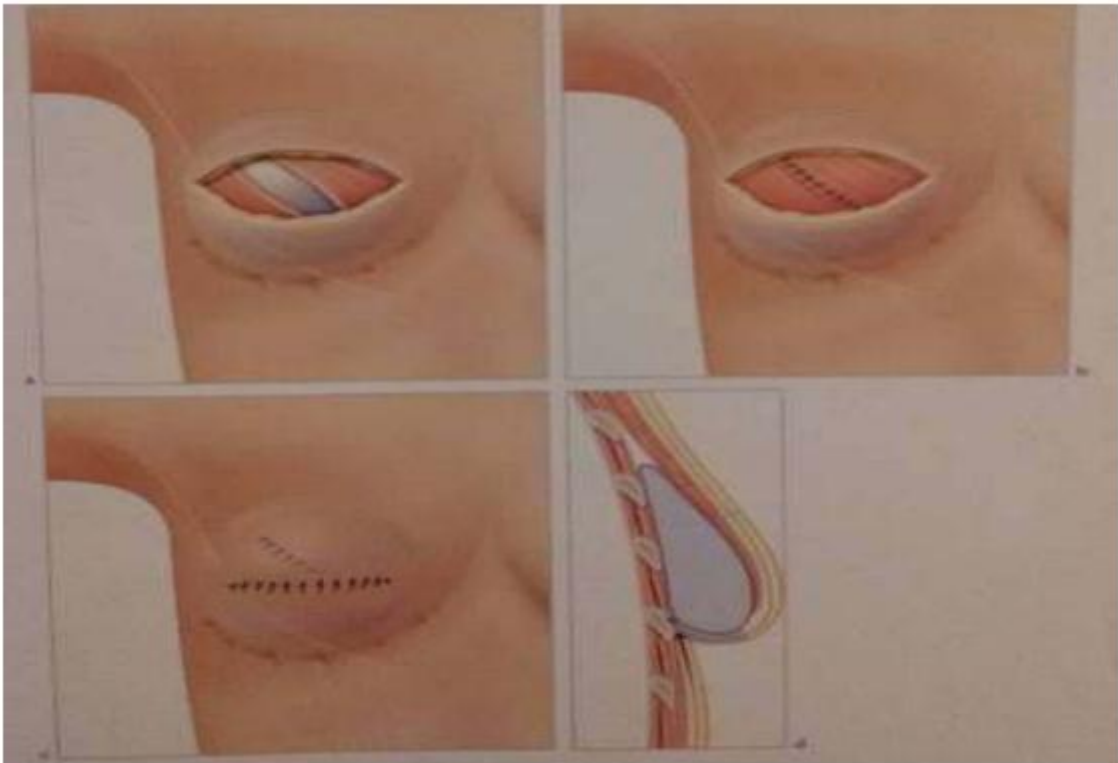


Figure 32 (182) : a) la prothèse est mise en place dans la loge rétro-musculaire. b) le muscle est fermé, la loge est étanche. c) muscle fermé avec attraction des points qui doit rester modérée. de profil, on voit que la fixation du sillon sous mammaire permet de recréer le segment III d) du sein.

• La reconstruction par expansion tissulaire :

La distension progressive de la peau thoracique et du muscle grand pectoral est obtenue grâce à l'implantation d'une prothèse d'expansion qui sera gonflée sur 2 à 3 mois jusqu'au volume souhaité : elle est ensuite remplacée par une prothèse définitive.

Contraintes: nécessité de tissus locaux de bonne qualité, donc contreindication relative de la technique en cas d'irradiation pariétale et contre-indication absolue en cas de curiethérapie.

Inconvénients: technique nécessitant plusieurs temps opératoires.

• **La reconstruction par lambeau musculo-cutané :**

Elle est obligatoire chaque fois qu'une prothèse ne permet pas d'obtenir un résultat satisfaisant du fait d'un déficit cutané ou musculéux quantitatif, ou du fait d'un déficit qualitatif avec des tissus locaux de mauvaise qualité (irradiation antérieure).

Plusieurs possibilités techniques:

* **lambeau de grand dorsal**, technique très sûre : Classiquement il est nécessaire d'associer une prothèse dans 90 % des cas du fait du faible volume du lambeau : il y a donc cumulation des inconvénients des prothèses et du lambeau.

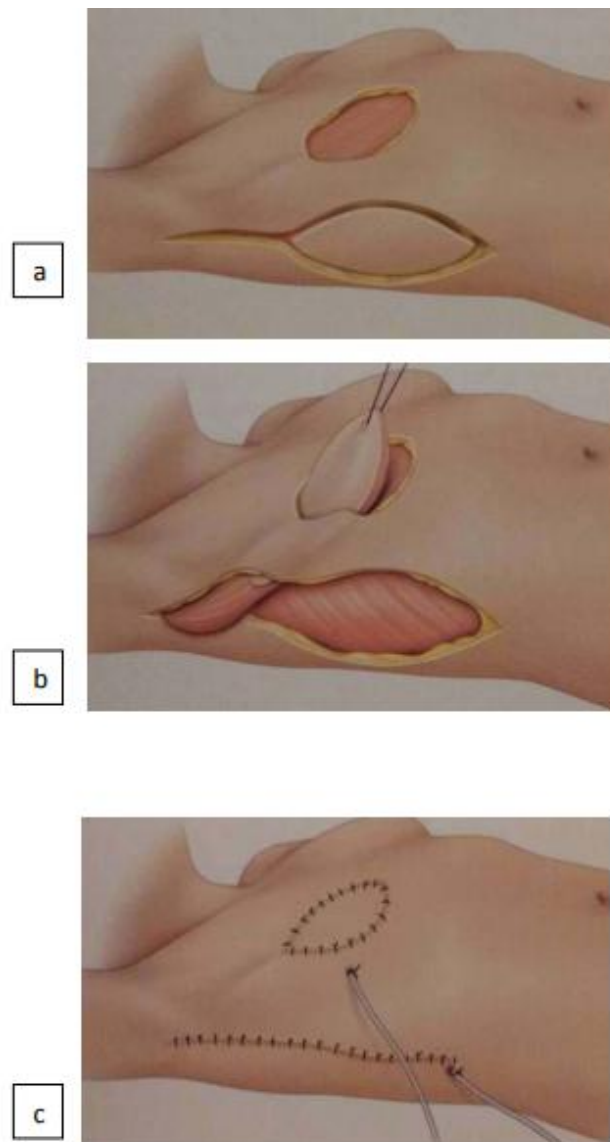


Figure 33 : a) incision de la palette.

C) fermeture de la peau. (182)

b) transfert du lambeau sur la paroi.

- **reconstruction par TRAM** (transverse rectus abdominis myocutaneous) : Les avantages sont certains : abondance des tissus qui ont une couleur et une texture proche de celles du sein permettant une reconstruction proche du naturel qui donne les meilleurs résultats esthétiques.

Inconvénients : technique délicate, intervention longue, hémorragique, convalescence prolongée, risque de nécrose partielle de 5 à 25 %, avec séquelles fonctionnelles d'impact variable sur la qualité de vie à mettre en balance bénéfice/risque avec les buts d'une chirurgie reconstructrice.

* **lambeaux libres**, Tram libre, lambeau fessier inférieur. Les avantages sont proches du TRAM mais la technique est plus complexe, délicate et risquée (microchirurgie). Il faut la réserver aux cas difficiles, en particulier en situation de rattrapage à des équipes expertes.

Le Carcinome intracanalairé justifiant une mastectomie est parmi les indications de la reconstruction mammaire immédiate (RMI) (183) : on y associera un ganglion sentinelle même s'il s'agit d'un intracanalairé (184).

4. ganglion sentinelle

Un CCIS pur ne donne théoriquement jamais d'envahissement ganglionnaire. Cependant, les études décrivent une atteinte du ganglion sentinelle dans 0 à 10 % des cas (185) (186). Cela peut s'expliquer le plus souvent par une composante infiltrante sousdiagnostiquée avec des foyers infiltrants occultes non visibles ou non échantillonnés.

La réalisation d'un ganglion sentinelle n'est pas sans conséquences fonctionnelles sur le membre supérieur, avec des douleurs et/ou un lymphœdème dans plus de 5 % des cas dans certaines études.

La recherche du ganglion sentinelle n'est donc recommandée qu'en cas de risque important de sous-estimation de lésions invasives, c'est-à-dire en cas de microcalcifications étendues, de présence d'une masse clinique ou radiologique.

De plus, des microcalcifications étendues nécessitent souvent la réalisation d'un traitement chirurgical oncoplastique qui peut amener à un échec de technique dans un second temps, ou à une mastectomie rendant la réalisation d'un ganglion sentinelle secondairement impossible.

Dans l'essai français CINNAMOME (186), évaluant l'intérêt du ganglion sentinelle chez 228 patientes ayant eu une mastectomie pour un CIS isolé retrouvé sur une macrobiopsie, une composante infiltrante est retrouvée dans 40 % des cas, le ganglion

sentinelle est positif dans 14 % des cas, évitant un curage axillaire pour deux tiers des patientes ayant une composante infiltrante. Certes, dans cette série, la taille moyenne du CIS dans la mastectomie est de 69 mm.

Un ganglion sentinelle doit bien sûr être effectué si la biopsie initiale a retrouvé une composante micro-infiltrante ou infiltrante.

En France, des recommandations ont été publiées en 2004 puis en 2009 (187).

La recherche du GS était une option en cas de risque d'infiltration occulte sur la pièce opératoire, masse palpable, masse échographique et mastectomie.

- **Recommandations :**

Deux indications semblent cependant se dégager :

- il n'est pas recommandé de réaliser de recherche du GS en cas de CCIS traité de façon conservatrice ;
- il est recommandé de réaliser la recherche du GS en cas de CCIS traité par mastectomie.

Farante et al. en 2010 (188) publient une mise au point en trois commandements :

- jamais de curage axillaire de première intention tu ne feras ;
- tu ne rechercheras pas de façon systématique le GS, mais uniquement dans des cas particuliers ;
- si le GS est positif, tu ne réaliseras de curage axillaire qu'en présence de carcinome infiltrant sur la pièce opératoire.

Ils s'appuient pour cela sur les huit articles publiés sur le sujet, 68 GS positifs et un seul cas de ganglion non sentinelle (GNS) positif dans le curage.

En effet, le CCIS pur n'est pas responsable de la métastase ganglionnaire qui est due au carcinome infiltrant ou micro-infiltrant associé au CCIS.

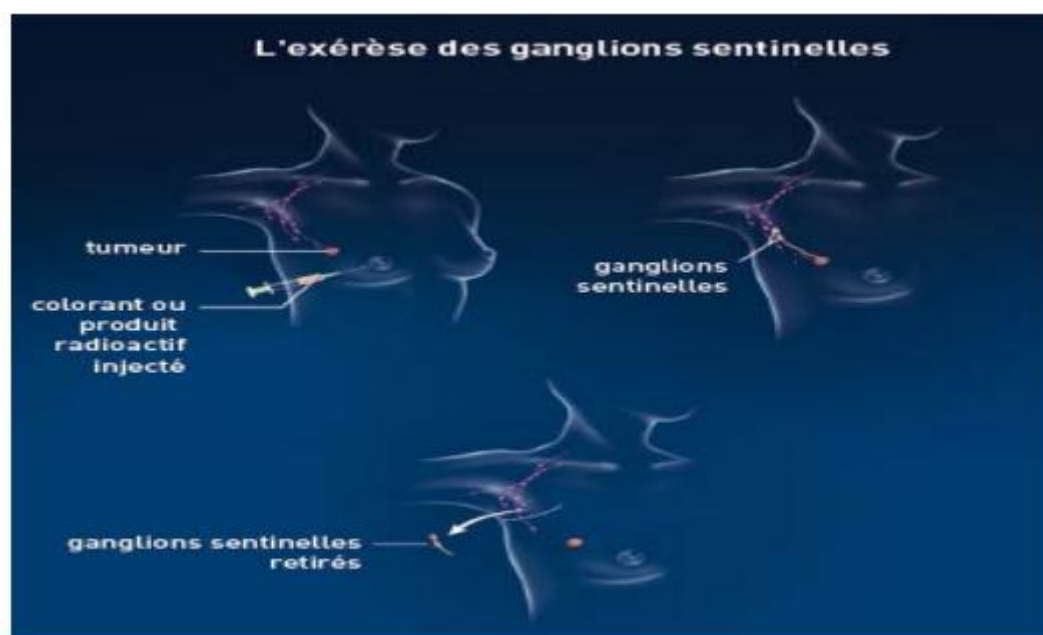


Figure 34: L'exérèse des ganglions sentinelles.

Dans notre série cette technique a été réalisée chez 3 patientes. On n'a trouvé aucun ganglion sentinelle métastatique.

5. Radiothérapie

La chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie de l'ensemble de la glande mammaire de 50 Gy est le traitement de référence des carcinomes canaux in situ du sein localisés unifocaux du sein (189). Aucun essai clinique randomisé n'a comparé le traitement conservateur et une mastectomie totale en raison de la lourdeur du traitement et du pronostic favorable de ces tumeurs. La méta-analyse réalisée par la Cochrane Collaboration regroupant les essais de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) de 2006, du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) de 2001, SweDCIS de 2008 et de l'United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) de 2003 a montré qu'après tumorectomie, l'irradiation mammaire postopératoire réduisait le risque de rechute locale homolatérale invasive de 50 % et celui de rechute in situ de 40 % (190) (191) (192) (193) (194).

Les résultats, publiés récemment, de l'analyse anatomo-pathologique de l'étude B-17 du NSABP48 et de la série de cas de Solin et ses collaborateurs (195) indiquent cependant que la radiothérapie améliore l'issue à court terme, même pour les petites lésions (preuves de niveau III). Dans le cas des lésions de faible grade, cependant, la différence absolue pourrait être mineure. Dans l'étude B-17, les taux de récurrence s'élevaient à 1,3 % et 2,6 % par année, respectivement, selon que les patientes avaient ou non reçu une radiothérapie (preuves de niveau II) (196). La possibilité d'appliquer ces résultats à une classification anatomo-pathologique améliorée des tumeurs a toutefois fait l'objet de controverses (197). L'omission de la radiothérapie dans certains cas particuliers demeure donc non résolue en dehors du contexte de la recherche. Si la radiothérapie est omise, la patiente devrait être informée de l'existence de cette modalité thérapeutique.

Dans notre étude, la radiothérapie a été utilisée chez 3 patientes soit 25%.

6. Hormonothérapie par tamoxifène?

Deux essais randomisés, NSABP-B24 (198) et UKANZ DCIS (199), ont randomisé le traitement par tamoxifène ou placebo après traitement conservateur et radiothérapie pour 900 patientes dans chaque bras pour le NSABP-B24, avec double randomisation de la radiothérapie associée pour 1 500 patientes au total pour UK-ANZ DCIS. Les dernières publications effectuées en 2011, après environ 13 ans de suivi médian pour chacun, montrent que chez les patientes traitées par radiothérapie, le risque de récurrence locale ipsilatérale in situ n'est pas modifié de façon significative par le tamoxifène. Pour les récurrences infiltrantes ipsilatérales, les résultats sont discordants. Dans l'essai UK-ANZ DCIS, il n'y a pas d'effet; dans l'essai NSABP-B24, il y a une réduction significative de 30 % dans le groupe tamoxifène. Il est important cependant de signaler que dans cet essai, 25 % des patientes avaient des berges atteintes ou

incertaines. Quand on analyse en sous-groupe a posteriori, l'incidence cumulée de récidives invasives à 15 ans pour les patientes ayant des berges négatives est de 7,4 % dans le groupe placebo et de 7,5 % dans le groupe recevant du tamoxifène. Les deux essais sont aussi contradictoires sur la survenue de cancers contralatéraux, et il n'y a pas de différence significative en survie dans ces deux essais entre les patientes sous tamoxifène ou placebo.

Dans l'essai NSABP-B24, plus de 30 % des patientes ont interrompu leur traitement, dont 13 % pour effets indésirables. Il est à noter aussi un surrisque non significatif de développer un cancer de l'endomètre dans le groupe avec tamoxifène (HR = 2,09 [0,85-5,13], 15 cas dans le groupe tamoxifène et 7 cas dans le groupe placebo).

Les dernières recommandations INCa concluent donc qu'il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander une hormonothérapie par tamoxifène après chirurgie conservatrice ou mastectomie pour CCIS.

Dans notre étude, l'hormonothérapie a été utilisé chez 5 patientes soit 41.7%.

F. Récidive

1. Résultats des essais randomisés et des méta-analyses

Malgré de nombreuses études rétrospectives ayant montré une réduction du taux de récidives locales avec l'adjonction de la radiothérapie après chirurgie conservatrice, son intérêt est resté très longtemps débattu. Quatre essais randomisés ayant inclus environ 4500 patientes entre 1985 et 1999 ont permis d'apporter des données plus précises, avec un recul médian de plus de 10 ans en moyenne (Tableau 7) (200).

L'essai américain NSABP B-17 a inclus 818 patientes. Avec 17 ans de recul, le taux de récurrence locale a été réduit de 35 à 20 % par la radiothérapie (de 20 à 11 % pour les récurrences locales invasives) (201). L'essai européen de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a montré, avec un recul de près de 16 ans, des résultats très similaires, avec une réduction globale des récurrences locales de 30 à 17 % (de 15 à 9,5 % pour les récurrences locales invasives) (202). L'essai suédois (SWE-DCIS) a également montré avec presque 20 ans de recul une réduction des récurrences locales de 32 à 18 % (203). Le bénéfice de la radiothérapie a enfin été confirmé de façon encore plus importante dans l'essai anglo-australonéozélandais, avec une réduction des récurrences locales à 12,7 ans de 26 à 9 % par l'adjonction de la radiothérapie (204). Tous les essais ont donc confirmé que la radiothérapie permet une réduction des récurrences locales d'environ 50 %, tant in situ qu'invasives. L'essai UK-ANZ DCIS était particulier, car il incluait surtout des patientes de plus de 50 ans, issues du dépistage, et a utilisé un plan factoriel 2×2 de façon à évaluer en même temps l'impact du tamoxifène (204).

En 2010, la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group d'Oxford (EBCTCG) a confirmé une réduction absolue de 15,2 % du taux de récurrence locale à 10 ans par l'adjonction de la radiothérapie après une chirurgie conservatrice (12,9 % contre 28,1 %, log rank 2 p < 0,0001) (205). Ce bénéfice était présent quelles que soient les caractéristiques lésionnelles (grade/marges/taille), le mode de diagnostic (clinique ou radiologique), le type de chirurgie (quadrantectomie ou tumorectomie) et l'âge (avec un bénéfice plus important pour les femmes de plus de 50 ans). Même dans un sous-groupe de 291 patientes considérées à « bas risque » (lésions d'au plus 20 mm, de bas grade et avec exérèse complète), le bénéfice absolu de la radiothérapie restait de 18 %, avec une réduction du risque de récurrence locale de 30 à 12 % (2p = 0,002). Cette étude a également confirmé que le taux de cancer du

sein controlatéral à 10 ans était similaire dans les deux groupes : 5,1 % pour le groupe traité par chirurgie conservatrice contre 7,2 % pour le groupe traité par chirurgie conservatrice et irradiation (2p = NS).

En ce qui concerne la mortalité spécifique par cancer du sein, dans aucun essai des différences significatives n'ont pu être mises en évidence.

Tableau 7 : Prise en charge des carcinomes mammaires in situ : caractéristiques des patientes incluses dans les essais

	NSABP B-17	EORTC 10 853	SWE-DCIS	UK/ANZ DCIS
Période	1985–1990	1986–1996	1987–1999	1990–1998
Suivi	17,2 ans	15,8 ans	17 ans	12,7 ans
Nombre de patientes incluses	818	1010	1046	1030
Chirurgie conservatrice	405	503	520	508
Chirurgie conservatrice et radiothérapie	413	507	526	522
Détection mammographique	80 %	71 %	79 %	NP
Marges saines	78 %	83 %	80 %	100 %
Dose de radiothérapie	50 Gy en 25 fractions ^a	50 Gy en 25 fractions ^b	50–54 Gy en 25 à 27 fractions	50 Gy en 25 fractions
NP : non précisé. ^a Surimpression de 10 Gy dans 9 % des cas. ^b Surimpression de 10 Gy dans 5 % des cas.				

2. Récidive locale

2.1. Facteurs de risque de récidive locale

On distingue trois catégories : les facteurs cliniques, histopathologiques et liés au traitement (206).

a. Facteurs cliniques

Modalités de diagnostic

Les lésions détectées cliniquement (tumeur, écoulement, maladie de Paget) ont un taux de récidive locale plus important par rapport à celles uniquement détectées par mammographie (étude de l' EORTC (202)).

Âge

Comme pour les cancers du sein infiltrant, le jeune âge (moins de 40 ou 50 ans selon les séries) augmente le risque de récidive locale. Cela a été confirmé par de nombreuses études rétrospectives et par les essais de l'EORTC et SWEDCIS (Tableau 9) (207) (208) (209) (202) (203) (210).

b. Facteurs histopathologiques

Qualité de l'exérèse

Pour de nombreux auteurs la qualité de l'exérèse (berges saines) est un des facteurs les plus importants pour améliorer le contrôle local. Il persiste un débat concernant la « marge d'exérèse saine optimale », entre 2 mm, 5 mm et 10 mm. Deux grandes études ont considéré qu'avec une radiothérapie complémentaire après une chirurgie conservatrice, une marge saine de 2 mm est suffisante, avec un faible bénéfice pour une marge supérieure (211) (212).

L'analyse des études rétrospectives est rendue difficile, car dans de nombreux cas la mesure des marges n'était pas précisée et on parle alors de marges « proches » ou « douteuses ». En outre, dans de nombreux cas les patientes ont eu des surimpressions de radiothérapie à des doses variables (10 à 16Gy) et avec des techniques différentes, difficilement comparables.

Grade nucléaire

Le grade nucléaire élevé (ou grade III) est considéré par plusieurs auteurs comme un facteur de risque de récurrence locale par rapport au grade intermédiaire ou faible (ou grade II, I) (202). Ce paramètre est inclus dans certains nomogrammes évaluant le risque de récurrence locale après une chirurgie conservatrice (213). Toutefois, un certain nombre de lésions ne sont pas gradées et il y a dans environ un tiers des cas des carcinomes canauxaires in situ avec des morphologies complexes et des grades différents (214). Dans l'essai de l'EORTC, les taux de récurrence locale à 10 ans dans le groupe ayant eu une chirurgie conservatrice étaient de 18 %, 34 % et 35 % pour les grades I, II et III respectivement. Avec l'adjonction de la radiothérapie, ces taux passaient à 9 %, 23 % et 19 % (202). Par ailleurs, les lésions de grade élevé récidivent plus précocement, alors que celles de bas grade rechutent parfois au-delà de 10 ans.

Taille lésionnelle

La taille précise des lésions n'est parfois pas reportée, tant dans les études rétrospectives que dans les essais randomisés. Dans l'étude française Praccis déjà citée, parmi 97 % des 1289 patientes analysées en 2003—2004, on retrouvait des lésions de taille inférieure ou égale à 10 mm, de 10 à 20 mm et supérieure à 20 mm dans 41 %, 27 % et 32 % des cas respectivement (207).

Profil moléculaire

L'expression des récepteurs hormonaux et la surexpression de l'oncogène Her2 ne sont pas analysées en routine dans les carcinomes canauxaires in situ. Au vu des données de la littérature, il semble cependant que les lésions n'exprimant pas les récepteurs hormonaux et surexprimant Her2 possèdent une agressivité et un taux de récurrences locales invasives plus importants (215).

c. Facteurs liés au traitement

Délai entre la chirurgie et la radiothérapie

Une étude du Memorial Hospital de New York a montré que parmi 1596 patientes traitées par chirurgie conservatrice et irradiation, un délai de plus de 12 semaines augmentait nettement le taux de récurrence locale à 10 ans (23 % contre 11 % si le délai n'excédait pas 12 semaines, $p = 0,015$) (216).

Tableau 8 : Prise en charge des carcinomes mammaires in situ : synthèse des résultats des essais randomisés comparant la chirurgie conservatrice (CC) à la chirurgie conservatrice avec radiothérapie

	NSABP B-17		EORTC 10 853		SWE-DCIS		UK/ANZ DCIS	
	Chirurgie conservatrice	Chirurgie conservatrice avec radiothérapie	Chirurgie conservatrice	Chirurgie conservatrice avec radiothérapie	Chirurgie conservatrice	Chirurgie conservatrice avec radiothérapie	Chirurgie conservatrice	Chirurgie conservatrice avec radiothérapie
<i>Récidives locales (%)</i>								
Total	35,	19,8	30	17	31,7	17,6	19,4	7,
Invasives ^a	19,6	10,7	15	9,5	12,3	7,2	9,1	3,3
In situ ^a	15,4	9,	15	7,5	14,8	4,9	9,7	3,8
Cancer du sein controlatéral (%)	7,9	9,3	7	10	9,	12,7	4,1	3,3
Survie globale (%)	86,	87,	90,	88,	73,	77,	98,	96,2

^a Résultat à 8,4 ans.

Tableau 9 : Prise en charge des carcinomes mammaires in situ : taux de récurrence locale après chirurgie conservatrice avec radiothérapie en fonction de l'âge (données de la littérature).

Étude	Suivi (mois)	Âge (ans)	Taux de récurrence locale (%) ^a
Solin et al., 2005 [14]	102	< 39	18
		40–49	15
		≥ 50	6,5
Cutuli et al., 2014 [6]	74	< 40	29
		41–60	13
		> 60	8
Tunon de Lara et al., 2011 [15]	120	< 40	18,5
		≥ 40	8
Cutuli et al., 2010 [3]	77	< 50	9,7
		≥ 50	1,5

^a Toutes les différences sont très significatives.

Surimpression péricatricielle (ou boost)

Dans de nombreuses études rétrospectives, le boost a été utilisé à des doses variables de 10 à 16Gy surtout chez les patientes à « haut risque » de récurrence locale, et donc essentiellement les femmes jeunes, avec des lésions étendues et/ou de haut grade et souvent en excision « limite », voire incomplète (208). Par conséquent, les résultats dans la littérature sont très contradictoires. Toutefois, une récente étude multicentrique internationale ayant inclus 4131 patientes a montré une réduction de 27 % des récurrences locales avec l'adjonction du boost ($p = 0,01$) (217). Par ailleurs, deux études randomisées ont évalué ce paramètre, mais les résultats ne devraient être disponibles que d'ici 2 à 3 ans.

Tamoxifène

L'impact du tamoxifène a été évalué dans l'essai UK/ANZ DCIS (avec un plan factoriel 2×2), mais celui-ci ne comportait pas de dosage des récepteurs hormonaux. Dans les bras avec radiothérapie, il n'y avait aucun bénéfice sur le contrôle local avec l'adjonction du tamoxifène (201).

Dans l'essai nord-américain NSABP B-24, 1799 patientes traitées par chirurgie conservatrice et irradiation ont été randomisées pour recevoir ou non du tamoxifène pendant 5 ans (10 mg deux fois par jour). Dans l'analyse de 2011, l'adjonction du tamoxifène a permis de réduire les récurrences locales de 16,6 % à 13,2 %. Cependant, dans le sous-groupe des patientes avec marges saines (76 %), les taux de récurrence locale et de mortalité spécifique étaient identiques dans les deux bras : 7,5 % et 2,5 % respectivement (218).

En outre, cette dernière étude montrait dans le bras recevant le tamoxifène une augmentation du taux de cancers de l'endomètre et d'accidents thromboemboliques (phlébites et embolies pulmonaires). En revanche, plusieurs études rétrospectives récentes ont montré une réduction du taux de récurrence locale chez les patientes traitées par chirurgie conservatrice, irradiation et tamoxifène (208)(217).

2.2. Signification pronostique de la récurrence locale.

Les récurrences locales surviennent en majorité entre 4 et 6 ans après la chirurgie conservatrice avec radiothérapie. Elles peuvent être de découverte clinique (induration ou rétraction péricicatricielle), mais le plus souvent mammographique, avec l'apparition de nouvelles microcalcifications, d'une zone de surdensité ou de distorsion architecturale. Dans les trois-quarts des cas les récurrences locales surviennent à proximité du site tumoral initial. Dans environ 50 % des cas, il s'agit d'un nouveau foyer de carcinome canalaire in situ, mais pour le reste il s'agit de récurrence locale invasive, d'agressivité variable.

Plusieurs études ont montré qu'à long terme la récurrence locale invasive conduit à une évolution métastatique dans 12 à 15 % des cas. Dans une étude combinée des résultats des deux essais NSABP B-17 et B-24, les patientes ayant eu une récurrence locale invasive avaient à 10 ans un taux de mortalité spécifique de 11 % (contre 2 % en cas de récurrence locale in situ) (201).

L'actualisation à 15 ans de l'essai de l'EORTC a montré que la survenue d'une récurrence locale invasive diminue dramatiquement la survie, qui passe de 95 % à 60 (202).

Dans une étude multicentrique française, parmi 195 récurrences locales après un traitement conservateur d'un carcinome canalaire in situ, il était retrouvé 16,8 % (19 sur 113) évolutions métastatiques après récurrence locale invasive et 3,6 % (trois sur 82) après récurrence locale in situ (219).

3. Discussion : comment optimiser le traitement des carcinomes canalaire in situ ?

Il faut rappeler qu'en cas de lésions étendues ou multifocales (quel que soit le grade) la mastectomie simple avec prélèvement du ganglion sentinelle permet un contrôle local et une guérison définitive dans 98 % des cas. Une reconstruction (immédiate ou différée) peut y être associée. Pour les carcinomes canalaire in situ de grade II/III (intermédiaire/haut), la chirurgie conservatrice avec radiothérapie reste l'option recommandée permettant un très bon contrôle local, avec dans les séries les plus récentes des taux de récurrence locale à 7—8 ans de moins de 5 % (208), (205), (206). Cela a été rappelé lors de l'actualisation en 2013 des recommandations nationales de l'Institut national du cancer (INCa ; www.e-cancer.fr) et de la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM). L'adjonction du tamoxifène reste une option discutée pour les lésions exprimant les récepteurs hormonaux (récepteur des estrogènes et/ou récepteur de la progestérone). Il est également important de souligner que l'irradiation mammaire (sans aucun traitement des aires ganglionnaires) n'augmente nullement la mortalité cardiovasculaire ni la mortalité comme l'a confirmé une très large étude néerlandaise (220).

Pour les lésions de grade I (bas grade) et donc théoriquement de faible risque, la chirurgie conservatrice exclusive, même chez des patientes extrêmement sélectionnées, conduit à long terme à des taux de récurrence locale non négligeables (14,4 % à 12 ans dans l'essai de l'ECOG et 7 % à 7 ans dans l'essai RTOG-9804), dont la moitié environ de formes invasives (221), (222).

Des analyses moléculaires complémentaires pourraient peut-être permettre de mieux sélectionner des formes « à très bas risque » ne nécessitant pas de radiothérapie complémentaire. C'est le cas du CCIS Score (issu du test d'expression

multigénique Oncotype DX®), de l'évaluation du Ki 67 (cut-off à 14 %), de la confirmation d'un profil luminal A (expression des récepteurs des estrogènes et de la progestérone et absence d'expression de Her2), qui pourrait probablement aussi bénéficier d'un traitement par tamoxifène, tout en évaluant les risques potentiels (accidents thromboemboliques, cancers de l'endomètre) (220) (215).

En France, un nouvel essai « Romance », devrait débuter prochainement, destiné à inclure 700 patientes « à faible risque » de 55 ans et plus (lésions unifocales de grade I, II de moins de 25 mm, avec berges saines de plus de 2 mm, exprimant les récepteurs hormonaux, mais pas Her2, Ki67 < 15 %), afin d'évaluer l'omission de la radiothérapie après chirurgie conservatrice.

Enfin, les études n'utilisant que la (macro)biopsie suivie de surveillance s'adressent à une très faible partie (moins de 10 %) des patientes avec un carcinome canalaire in situ de bas grade et de petite taille et nécessiteront encore de nombreuses années pour en évaluer les résultats (223) (224) (225) (220).

CONCLUSION

Le carcinome in situ est une prolifération cellulaire maligne constituant la première étape de la cancérisation mammaire. Il existe plusieurs sous types parmi eux nous citons:

Les CCIS représentent 85 à 90 % des cancers du sein in situ, soit 7 000 à 8 000 nouvelles patientes par an. Leur incidence est en augmentation du fait de la généralisation du dépistage. Malgré un bon pronostic avec une survie globale à dix ans supérieure à 95 %, le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % en cas de traitement conservateur sans radiothérapie. Les recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CCIS répondent à un réel enjeu de santé publique au regard de leur fréquence, de leur incidence en augmentation et de l'importance d'une prise en charge initiale de qualité.

Les CLIS représentent environ 10 à 15 % des cancers du sein in situ, soit approximativement 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers du sein. Du fait de cette relative rareté, la prise en charge est actuellement très peu standardisée. Les recommandations de prise en charge des patientes atteintes de CLIS ont pour objectif d'identifier, les attitudes cliniques de référence sur la base des données aujourd'hui disponibles.

10% des CCIS sont découverts devant une anomalie clinique: masse palpable, écoulement mamelonnaire séro-sanglant ou maladie de Paget.

Il se présente le plus souvent comme un foyer de microcalcifications plus ou moins associé à une opacité.

La mammographie correspond au gold standard pour le dépistage des CCIS, couplée à l'échographie mammaire parfois l'IRM mammaire, quant à l'histologie elle a également un rôle fondamental dans le diagnostic, car elle permet d'orienter vers la bénignité ou malignité de la lésion.

Le traitement de première intention est la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie, la mastectomie est indiquée si la lésion est étendue, en cas de petits seins ou en concertation avec la patiente. Quelque soit le traitement préconisé, il faut respecter les marges d'exérèse supérieures à 2mm. Il n'y a pas d'indication au curage axillaire, le ganglion sentinelle est indiqué chaque fois qu'il y a une suspicion de micro invasion, de lésion étendue ou de haut grade.

Et donc au final, grâce à un traitement local adapté, ces pathologies peuvent être guéries presque à 100% à ce stade. Le risque est l'évolution vers une récurrence sous forme invasive qui dans 12 à 15 % des cas peut conduire à long terme à une évolution métastatique.

De nombreuses tentatives de (désescalades) thérapeutiques sont en cours, mais il est très difficile de fixer un (seuil acceptable) de récurrence locale avec l'omission de certains traitements, comme la radiothérapie et encore plus la chirurgie. Il reste encore difficile de trouver un équilibre optimal entre le surtraitement et le sous-traitement.

RESUMES

RESUME

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et constitue, de ce fait, un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et nationale à cause de son incidence élevée et sa mortalité puisqu'il présente la première cause de décès par cancer chez la femme. Le carcinome in situ (CIS) est une variété du cancer du sein non invasif qui regroupe plusieurs entités histologiques variées parmi elles on distingue les carcinomes canaux in situ (CCIS) et les carcinomes lobulaires in situ (CLIS). Le CIS se définit comme une prolifération de cellules malignes dans le réseau galactophorique, sans franchissement de la membrane basale du système ductuloglandulaire. Nous proposons à travers ce travail d'étudier l'épidémiologie les modalités diagnostiques, moyens thérapeutiques ainsi que le pronostic du CIS du sein chez les patientes prises en charge dans le service Gynécologie-obstétrique II, de CHU HASSAN II, FES. Cette étude rétrospective porte sur 12 patientes entre janvier 2011 et janvier 2018. L'âge moyen de nos patientes était de 54.5 ans, le pic de fréquence était entre 40-50ans, le niveau socio-économique était bas dans 75% des cas. Au plan clinique, notre série était caractérisée par une atteinte fréquente du sein droit (58.3%) et du quadrant super externe (33.3%). Sur le plan histologique toutes les tumeurs étaient des carcinomes canaux in situ avec prédominance du type cribriforme et papillaire (33.3%). Concernant le volet thérapeutique la chirurgie radicale était la plus pratiquée dans 75% avec 41.7% de traitement conservateur ainsi que l'irradiation postchirurgicale dans 25%. Malgré l'évolution favorable de la plupart de nos patientes, le pronostic du cancer du sein demeure réservé du fait du diagnostic tardif, Le CIS en lui-même ne met pas en jeu le pronostic vital, mais il est associé à un risque augmenté de cancer invasif du sein, d'où l'intérêt de promouvoir une politique nationale de dépistage précoce pour lutter contre ce problème, qui présente le seul garant d'amélioration du pronostic de cette pathologie.

Summary

Breast cancer is the most common female cancer and is therefore a major public health problem globally and nationally because of its high incidence and mortality, it is actually the women's leading cause of death in the world. The carcinoma in situ (CIS) is a variety of non-invasive breast cancer that includes several different histological entities, including ductal carcinomas in situ (CCIS) and lobular carcinomas in situ (CLIS). CIS is defined as a proliferation of malignant cells in the galactophoric network, without crossing the basement membrane of the ductuloglandular system. We propose through this work, to study the diagnostic modalities, therapeutic means and the prognosis of breast CIS among patients treated in the départements of Genecology-Obstetrics, Anatomy-Pathology and Medical Oncology of UHC HASSAN II, FEZ. This retrospective study was held on 12 patients operated for histologically proven breast CIS, between January 2011 and January 2018. The mean age of our patients was 54.5 years, the peak frequency was between 40-50 years old, the socio-economic status was low in 75% of the cases. Clinically, our series was characterized by frequent involvement of the right breast (58.3%) and the external super quadrant (33.3%). Histologically speaking all tumors were ductal carcinomas in situ predominantly cribriform (33.3%). Regarding the therapeutic aspect, radical surgery was most frequently performed in 75% with 41.7% conservative treatment and post-surgical irradiation in 25%. Despite the favorable evolution of most of our patients, the prognosis of breast cancer remains reserved because of the late diagnosis. The CIS itself is not life-threatening, but is associated with an increased risk of invasive cancer breast, hence the importance of promoting a national early detection policy to fight against this problem, presents the only guarantee of improvement of the prognosis of this pathology.

ملخص

يشكل سرطان الثدي أكثر الأمراض شيوعاً، وبالتالي فهو يمثل مشكلة صحية عامة رئيسية على الصعيد العالمي و الوطني بسبب ارتفاع معدل و معدل الوفيات إذ يعد السبب الرئيسي للوفاة بالسرطان لدى النساء. من بين أصنافه نذكر سرطان الثدي في الموقع الذي يعرف بانتشار غير طبيعي للخلايا الظهارية التي لا تتجاوز الغشاء القاعدي و نظام الاقنية الغددية و هو أيضا ينقسم لنوعين ، سرطان الأقنية في الموقع و السرطان المفصص في الموقع. من خلال هذا العمل، نقترح دراسة الخصائص الوبائية، التشخيصية، العلاجية و التوقعات من خلال دراسة استرجاعية شملت 12 مصابة بسرطان الثدي في الموقع أكد تشريحاً و تم علاجهن و تتبع حالاتهن بكل من قسم أمراض النساء و التوليد، التشريح المرضي و الانكولوجيا بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس بين يناير 2011 و يناير 2018. أشار تحليل البيانات إلى أن متوسط عمر مرضانا 54.5 عاماً، كان تردد الدروة بين 40-50 سنة . و كان المستوى الاجتماعي -الاقتصادي منخفضاً في 75% سريريا، تميزت السلسلتان بإصابة الثدي الأيمن بنسبة 58.3 % و تحديدا الجانب الفوقي العلوي الخارجي 33.3% على المستوى التشريحي ، جميع الأورام التي درسناها كانت عبارة عن سرطان الاقنية في الموقع مع حضور غالب للصنف المثقّب 25 % أما في ما يخص الشق العلاجي، فالجراحة الجدرية كانت الأكثر تطبيقاً بمعدل 75 % مصحوبة مقارنة مع الجراحة المحافظة و العلاج الإشعاعي ب 41.7 % وعلى الرغم من التطور الملحوظ لجل مرضانا، لا يزال تشخيص سرطان الثدي متأخراً مع العلم أن تطور حالات سرطان الثدي في الموقع لا يهدد حياة المريض إلا أنه يرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي المتسرب، و بالتالي هنا تكمن أهمية تعزيز سياسة وطنية للكشف المبكر لمثل هاته الحالات و محاربتها أي ضمان تحسين التشخيص و العلاج و جودة حياة المصابين

BIBLIOGRAPHIE

1. Wapnir 2011, JNCI Vol 103, Issue 6, p478–488.
2. Anderson BO, Rinn K, Georgian-Smith D, Lawton T, Li CI, Moe RE. Lobular carcinoma in situ. In : Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, MD eds, eds. Ductal carcinoma of the breast, 2d. 2d ed ed. Lippincott, Philadelphia: 2002. p. 364–615.
3. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. Breast Cancer Res Treat 2002 et 75(3):259–68.
4. wikipédia
5. <http://www.santeallaitementmaternel.com>
6. www.imaios.com/fr
7. Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques
8. Imagerie du sein – J.Stinès
9. <http://www.lymphoma.ca/fr/>
10. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med. 1985 Jan 17 et 312(3):146–51.
11. Böcker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. Lab Invest J Tech Methods Pathol. 2002 Jun et 82(6):73.
12. Participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France HAS.2012.
13. Séradour B et Dilhuydy MH. Dépistage organisé des cancers du sein. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, SAS, Paris), Gynécologie, 860–A–10,2000,6p.
14. <http://www.ligue-cancer.net/>
15. <http://www.chudequebec.ca/>
16. Giard S. Carcinome in situ du sein. Encycl Méd Chir (Encyclopédie Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gynécologie, 865–A–30, 2001, 5p.

17. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*. 1996 Jun 1 et 77(11):2267-74.
18. Bellamy CO, McDonald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol*. 1993 Jan et 23., 24(1):16-.
19. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer*. 1997 Nov et 80(9):1798-802.
20. Monique Trojani, Gaëtan Mac Grogan. Anatomie pathologique du sein. EMC – Gynécologie 1998:1-0 [Article 810-B-10].
21. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol*. 1994 Aug et 11(3):167-80.
22. Tardivon A, Dratwa C, Sebbag Sfez D, Malhaire C, Thibault F. Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire (hors échographie). EMC–radiologie et imagerie médicale–génito–urinaire gynéco–obstétricale–mammaire 2016 et 34–810-B-10)..pdf., 11(3):1-18(Article.
23. Ringberg A, Andersson I, Aspegren K, Linell F. Breast carcinoma in situ in 167 women-- incidence, mode of presentation, therapy and follow-up. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 1991 Oct et 17(5):466-76.
24. Bussièrès E, Barreau B, de la Quintane BD, de Lara CT, Le Touze O, Henriquès C, et al. [Breast biopsies: stereotactic vacuum-assisted core biopsy and stereotactic surgical breast biopsy]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2003 Mar et 31(3):256-64.
25. 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 et 2012:423520.

26. INC : Prise en charge du carcinome canalaire in situ– Question d’actualités– Rapport intégral (documents et référentiels). 2015 Available from: <http://www.ecancer.fr/content/download/140153/1739546/file/Rapport-final-Etude-medico-eco->,
27. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 1999 May 13 et 340(19):1455–61.
28. 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*. 2011 Feb et 18(2):459–62.
29. Reefy S, Patani N, Anderson A, Burgoyne G, Osman H, Mokbel K. Oncological outcome and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective observational study. *BMC Cancer*. 2010 et 10:171.
30. Graesslin O., Durier M. HEA CNGOF 2009_GM_283.
31. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 et 66:7–30.
32. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>, Cancer Fact & Figures 2015. Corporate Center: American Cancer Society Inc.
33. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 13 SEER registries, National Cancer Institute, 2014 (With permission from American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015)
34. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2010 et 102(3):170–8.

35. Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, Rutgers EJ, Winter-Warnars HA, Lips EH, Wesseling J. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast*. 2017 et 31:274–83.
36. Badruddoja M. Ductal carcinoma in situ of the breast: a surgical perspective. *Int J Surg Oncol*. et 2012:761364. 2012.
37. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK. SEER cancer statistics review, 1975–2006. Bethesda: National Cancer Institute et 2009.
38. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer*. 2006 et 107(7):1448–58.
39. Weaver DL, Vacek PM, Skelly JM, Geller BM. Predicting biopsy outcome after mammography: what is the likelihood the patient has invasive or in situ breast cancer? *Ann Surg Oncol*. 2005 et 12(8):660–73.
40. 723–7, Clavel–Chapelon F (2002) Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 86 (5):.
41. Clavel–Chapelon F, Gerber M (2002) Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 72 (2): 107–15.
42. Adami HO, Bergstrom R, Lund E et al (1990) Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway. *Br J Cancer* 62: 122–6.
43. Kvale G, Heuch I (1988) Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 62: 1625–31.

44. Trichopoulos D, MacMahon B (1972) Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 48: 605–13.
45. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN et al (1988) Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 6: 245–54.
46. Breast cancer and breastfeeding (2002): collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 360 (9328): 187–95.
47. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 54 (Suppl): 1S–106S.
48. Lan, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer.
49. Colditz GA (1993) Epidemiology of breast cancer findings from the nurses health study. *Cancer* 71: 1480–9,.
50. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH et al (2005) Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 353 (3): 229–37.
51. Ottman R, Pike MC, King MC et al (1983) A practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 2: 556–8.
52. Lynch HT, Watson P, Conway T (1988) Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 11: 263–7.
53. Claus EB, Risch N, Thompson W (1991) Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *A J Human Genet* 48: 232–42.
54. Offit K, Brown K (1994) Quantitating familial cancer risk : a resource for clinical oncologists. *J Clin Oncol* 12: 1724–36.

55. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72 (5): 1117–30.
56. Fournier A, Berrino F, Clavel–Chapelon F (2007) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 27: 27.
57. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ et al (1992) Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: an eight year follow-up. *JAMA* 268: 2037–44.
58. Tornberg SA, Holm LE, Carstensen JM (1988) Breast cancer risk in relation to serum cholesterol, serum beta-lipoprotein, height, weight, and blood pressure. *Acta Oncolog* 27: 31–7.
59. Tretli S (1989) Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570 000 women in Norway. *Int J Cancer* 44: 23–30,.
60. Vatten LJ, Kvinnsland S (1990) Body mass index and risk of breast cancer. A prospective study of 23,826 Norwegian women. *Int J Cancer* 45: 440–4.
61. Vatten LJ, Kvinnsland S (1992) Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncologica* 31: 195–200.
62. Van den Brandt FC, Van den Brandt PA (1997) Height, weight, weight change, and postmenopausal breast cancer risk: the Netherlands cohort study. *Cancer Causes Control* 8 (1): 39–47.
63. Swanson C, Coates R, Schoenberg J (1996) Body size and breast cancer risk among women under age 45 years. *Am J Epidemiol* 143: 698–706.
64. Key TJ, Appleby PN, Reeves G et al (2003) Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 95 (16): 1218–26.

65. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V et al (2001) Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 91 (3): 421–30.
66. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Schairer C (1996) Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: the breast cancer detection demonstration project follow-up study, 1979 to 1987–1989. *Am J Epidemiol* 985–95.
67. Gammon MD, John EM, Britton JA (1998) Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90 (2): 100–17.
68. Gammon MD, Schoenberg JB, Britton JA et al (1998) Recreational physical activity and breast cancer risk among women under 45 years. *Am J Epidemiol* 147 (3): 273–80.
69. Rockhill B, Willett WC, hunter DJ et al (1998) Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 90 (15): 1155–60.
70. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG (1990) Dietary factors and risk of breast cancer : combined analysis of 12 case-control studies. *JNCI* 561–569.
71. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA et al (1999) Association of dietary intake of fat and fatty acids with the risk of breast cancer. *JAMA* 281: 914–20.
72. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ et al (1992) Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: an eight year follow-up. *JAMA* 268: 2037–44.
73. Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB (1991) A cohort study of fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 83 (5): 336–40.
74. Graham S, Hellmann R, Marshall J et al (1991) Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York. *Am J Epidemiol* 134 (6): 552–66.
75. Kushi LH, Sellers TA, Potter JD et al (1992) Dietary fat and post menopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84: 1092–9.

76. Van den Brandt PA, Van't Veer P, Goldbohm RA et al (1993) A prospective cohort study on dietary fat and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* (53): 75–82.
77. Wolk A, Bergström R, Hunter D et al (1998) A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 158: 41–5.
78. Velie E, Kulldorff M, Schairer C et al (2000) Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 92 (10): 833–9.
79. Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW et al (2002) Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 13 (5): 407–15.
80. Mills PK, Annegers JF, Philips RL, Fraser GE (1989) Dietary habits and breast cancer incidence among seventh day adventist. *Cancer* 64 (3): 582–90.
81. Sieri S, Krogh V, Ferrari P et al (2008) Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* Nov 88 (5): 1304–12.
82. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D et al (2002) Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 31 (1): 78–85.
83. Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep et 90(3):602–12.
84. Engeset D, Alsaker E, Lund E et al (2006) Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 119 (1): 175–82.
85. Boyd NF, Stone J, Vogt KN et al (2003) Dietary fat and breast cancer risk revisited: a metaanalysis of the published literature. *Br J Cancer* 89 (9): 1672–85.

86. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C (1995) Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 63: 785–9.
87. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P (2000) Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet : the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 36: 636–46.
88. Longnecker M, Newcomb P (1995) Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 87: 923–9.
89. Howe G, Rohan T, Decarli A (1991) The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis in six dietary case-control studies. *Int J Cancer* 47: 707–10.
90. Key J, Hodgson S, Omar RZ et al (2006) Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 17 (6): 759–70.
91. Tjønneland A, Christensen J, Olsen A et al (2007) Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 18 (4): 361–73.
92. Hamajima N, Hirose K, Tajima K et al (2002) Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87 (11).
93. Deroo LA, Cummings P, Mueller BA (2011) Smoking Before the First Pregnancy and the Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* Jun 30.
94. Leveque J et coll. Les carcinomes canaux in situ. Etude retrospective de 21 dossiers et revue de la littérature. *J.Gynecol. Obstet.Biol.Reprod*, 1991,20,149–162.
95. Fisher E.R, Fisher B, Wickerman L, Paik S.M. And collaborating NSABP investigators.—pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer*, 1986 et 57:197–208.

96. Nowak H, Marion B, Espie M et al. Les cancers intragalactophoriques du sein et leur traitements (a propos d'un cas), Gynecologie,1989, 403,205–209.
97. Von Rueden D.G., Wilson R.E.–intraductal carcinoma of the breast. Surg.Gynecol.Obstet, 1984 et 158:105–111.
98. Betsill W–L. Rosen P–P, Lieberman R–H, Robbins. G–F. Intraductal carcinoma:long term follow–up after treatment by biopsie alone. J.AnMed.ASS.1978,239,1863–1867.
99. Aschikari R, Huvos A.G, Snyder RE. Prospective study of non infiltrating carcinoma of the breast. Cancer 1977,39,435–457.
100. Brown, Peter, Lawrence, Walter, Terz, Jose J. Intraductal “non infiltrating” carcinoma of the breast. Arch.Surg, 1976,111:1063–1067.
101. Zafrani B, Fourquet A, Vilcoq J.R, Legak M, Calle R, conservatrice management of intraductal breast carcinoma with tumorectomy radiation therapy. Cancer 1986,57,1299–1301.
102. Longchamps Y. les carcinomes intracanalaires du sein: place de la mastectomie dans la stratégie thérapeutique ; étude rétrospective de 54 cas. Thèse Med, Montpellier,1985.
103. Contesso G., Petit J.Y.–les adénocarcinomes intracanalaires non infiltrants du sein, Bull. Cancer(Paris), 1979 et :1–8, 66.
104. Contesso G, Boddaert A, Lacombe J.M, Bertin F. Trojani M, Coindre J.M, Demascarel I. classification et cours de mammographie anatomopathologique des cancers du sein. Cours de mammographie Bordeaux 1983.
105. Carstens P.H.P, Huvos H.G, Foot F.W, Ashikari R. Tubular carcinoma of the breast. A clinico–pathological study of 35 cases. Am J Surg. Pathol.1972 et 58:231–238.
106. Lambard PA, Shelley WN. The spatial distribution of lobular in situ mammary carcinoma J Amer. Méd. Ass.1969,210–698.

107. Westbroock kc, gallager HS. Intraductal carcinoma of the breast a comparative study. Am.J.surg.1975 et 130:667–670.
108. Lefranc J.P, Salet–Lizze D, Blondon S. les écoulements mamelonnaires. Encycl.Med Chir.(paris France), Gynecologie,812,A20,3,1989,6p.
109. Mc Divitt RW, Boyce W, Gersell D–tubular carcinoma of the breast. Clinical and pathological observations concerning 135 cases. Am J.Surg.Pathol.1982 et 6:401 – 411.
110. Parsi B, Letreut A, Dilphydy MH. Les écoulement mamelonnaires anormaux. A propos de 116 cas sans tumeur palpable. Bordeaux Méd.1981 et :601–606., 14.
111. Petit J.P. Carcinome intracanalair strict. A propos de 50 cas de l’institut Gustave Roussy. Thèse. Faculté de médecine, paris sud,1980.
112. Weber J, Cousin C, Digabel C, Guillard Y, Tournadre D. Valeur comparée des écoulements mamelonnaires spontanés et proviqués. Int de l’analyse cytologique. Sénologia 1981,6p, 169–174.
113. Brémond A. Les circonstances de découvertes des lésions frontières du sein J.Gyn.Obst.Biol.Reprod et 6:585,1977.
114. Caudry M, Sirben C : les écoulements mamelonnaires. L’aspect thérapeutique. Première journée nationale des collèges de gynécologie médicale, Paris. Janvier 1983.
115. Genin J, Contesso G, Petit J.Y. Ecoulements sanglants du mamelon. Revue prat.1978,XX VIII,1023–1028.
116. Carter D, Smith R.R. Carcinoma in situ of the breast. Cancer,1977,40:1189–1193.
117. Piana L, Seradour B, Benneau HP, Serment H,– Note expérience personnelle des états précancéreux du sein. J.Gyn.Obst.Biol.Reprod,1980 et :108., 9.
118. Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). NIH Consens State Sci Statements. 2009 et 26(2):1–27.

119. Yamada T, Mori N, Watanabe M, et al. Radiologic–pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2010 et 30(5):1183–98.
120. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology*. 1989 et 170(2):411–5.
121. Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, Harris JR. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic–pathologic correlation. *Radiology*. 1989 et 172(1):235–41.
122. Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology*. 1989 et 172(3):661–6.
123. Cho KR, Seo BK, Kim CH, et al. Non–calcified ductal carcinoma in situ: ultrasound and mammographic findings correlated with histological findings. *Yonsei Med J*. 2008 et 49(1):103–10.
124. Kim JH, Ko ES, Kim Y, Han H, Sohn JH, Choe H. Noncalcified ductal carcinoma in situ: imaging and histologic findings in 36 tumors. *J Ultrasound Med*. 2009 et 28(7):903–10.
125. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR. The concept and implications of multicentricity in breast carcinoma. *Pathol Annu*. 1981 et 2):83–102., 16(pt.
126. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol*. 1994 et 11(3):193–8.
127. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet*. 1990 et 335(8688):519–22.
128. Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol*. 1990 et 8(1):113–8.

129. Sinn HP, Anton HW, Magener A, von Fournier D, Bastert G, Otto HF. Extensive and predominant in situ component in breast carcinoma: their influence on treatment results after breastconserving therapy. *Eur J Cancer*. 1998 et 34(5):646–53.
130. Harris EE, Schultz DJ, Jones HA, Solin LJ. Factors associated with residual disease on reexcision in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer J*. 2003 et 9(1):42–8.
131. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007 et 370(9586):485–92.
132. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004 et 233(3):830–49.
133. Stavros AT. US of ductal carcinoma in situ. In: Silverstein MJ, editor. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins et 128–69., 2002. p.
134. Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 et 180(4):941–8.
135. Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic–pathologic correlations. *Eur J Radiol*. 2005 et 54(1):55–61.
136. Sekine K, Tsunoda–Shimizu H, Kikuchi M, Saida Y, Kawasaki T, Suzuki K. DCIS showing architectural distortion on the screening mammogram: comparison of mammographic and pathological findings. *Breast Cancer*. 2007 et 14(3):281–4.
137. Günhan–Bilgen I, Memiş A, Ustün EE, Ozdemir N, Erhan Y. Sclerosing adenosis: mammographic and ultrasonographic findings with clinical and histopathological correlation. *Eur J Radiol*. 2002 et al.55, 44(3):232–8. G.M. Giuseppetti et.

138. Hofvind S, Iversen BF, Eriksen L, Styr BM, Kjellevoid K, Kurz KD. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol.* 2011 et 52(5):481–7.
139. TARDIVON A., MALHAIRE C. Cancer du sein (I). *Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie*, Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), 2009, vol. 34–8000–A–40.
140. Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E, Arnould L, Caron Y, Cremoux P et al. Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canalaire in situ du sein (rapport abrégé). Bu.2005.
141. Khakpour N, Zager JS, Yen T, Stephens T, Kuerer HM, Singletary ES et al. The role of ultrasound in the surgical management of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 2006 et 12(3):212–5. 2006.
142. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, Careaga E, Brown AT, Chernick M, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 2010 et 17:2395—400.
143. Schouten van der Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, Wobbes T. Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. *Am J Surg* 2009 et 198:262—9.
144. Pilewskie M, Kennedy C, Shappell C, Helenowski I, Scholtens D, Hansen N, et al. Effect of MRI on the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2013 et 1522—9., 20.
145. WWW.HAS-SANTE.FR. Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, 2010.
146. AETMIS, 2006 Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Macrobiopsie mammaire par aspiration (online).
147. AETMIS, Agence d'évaluation des technologies et edes modes d'intervention en santé. Macrobiopsie mammaire par aspiration [online]. 2006.

148. Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed IARC Press et 77—89, 2012. p.
149. Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de LB, Giard S, Meunier A et al. Breastconserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French Survey experience. Br J Cancer 2009 et 100(7):1048–54.
150. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon : IARC ; 2012.
151. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee Cancer 1997 ;80(9): 1798–802
152. Springer, AJCC. Cancer Staging Manual. 7 ed. Chicago IL : et 2009.
153. INCa. Prise en charge du carcinome canalaire in situ– Question d’actualités– Rapport intégral (documents et référentiels). 2015[cited 2016 Aug et16] Available from <http://www.ecancer.fr/content/download/140153/1739546/file/Rapport-final-Etude-medico-eco-DO-CCUPPHASE%201.pdf>.
154. ANAES, Octobre 2002 Chirurgie des lésions mammaires : prise en charge de première intention.
155. Chadwick DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer. Eur J Surg Oncol 1997 Apr et 23(2):128–33.
156. Fondrinier E, Lorimier G. Exérèse chirurgicale diagnostique in les microcalcifications isolées du sein. E. Fondrinier. Paris. Masson Ed, 1999:107–20.
157. Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E, Arnould L, Caron Y, Cremoux P, Dilhuydy JM, Fondrinier E et al. Standards, Options and Recommendations for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): update 2004, Bull Cancer 2005 Feb et 92(2):155–68.
158. Tinnemans J, Wobbes T, Hendriks J, Lubberse. Localization and excision of non palpable breast lesions.Arch.Surg,1987,7,802–806.

159. MARTY M., MIGNOT L et al. Traitement du cancer du sein. Eléments du choix thérapeutique. Traitement des formes habituelles. EMC. Gynécologie 2000 : 2-4.
160. Nicolas Daly-Schweitzer Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE.
161. HASAN Y., KIM L., MARTINEZ A. et al. Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates
162. UFOUR PH., LAURENT J.C., DEPADT G., DEMAILLE A. Cancer du sein : peut-on se limiter aux étages 1 et 2 de berg lors du curage Axillaire. J.Gynécol.Obstet.Biol.Reprod.1991 / 175-176.
163. Wedad M. Hanna, Carlos Parra-Herran, Fang-I Lu, Elzbieta Slodkowska, Eileen Rakovitch, Sharon Nofech-Mozes.(2019) Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0204-1>.
164. Donker M, Litière S, Werutsky G, et al. (2013) 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. 2013;31:4054-9
165. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. (2015) Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. Ann Surg. 2015;262:623-31.
166. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. (2016) Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol. 2016;34:4040-6.
167. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eightyyear update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. Cancer. 1999;86:429-38.

168. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, et al. (2016) The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a metaanalysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3811–21.
169. Tang SS, Kaptanis S, Haddow JB, et al. (2017) Current margin practice and effect on re-excision rates following the publication of the SSO–ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breastconserving therapy in the UK and Ireland. *Eur J Cancer*. 2017;84:315–24. 86.
170. Kuerer HM, Smith BD, Chavez–MacGregor M, et al. (2017) DCIS margins and breast conservation: MD Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *J Cancer*. 2017;8:2653–62. 87.
171. Tadros AB, Smith BD, Shen Y, et al. (2019) Ductal carcinoma in situ and margins < 2 mm: contemporary outcomes with breast conservation. *Ann Surg*. 2019;269:150–7. 88.
172. Faverly DR, Burgers L, Bult P, et al. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol*. 1994;11:193–8. 89.
173. Merrill AL, Tang R, Plichta JK, et al.(2016) Should new “no ink on tumor” lumpectomy margin guidelines be applied to ductal carcinoma in situ (DCIS)? A retrospective review using shaved cavity margins. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3453–8. 90.
174. Hodi Z, Ellis IO, Elston CW, et al. Comparison of margin assessment by radial and shave sections in wide local excision specimens for invasive carcinoma of the breast. *Histopathology*. 2010;56:573–80. 91.
175. Fitzsullivan E, Lari SA, Smith B, et al. (2013) Incidence and consequence of close margins in patients with ductal carcinoma–in situ treated with mastectomy: is further therapy warranted? *Ann Surg Oncol*. 2013;20:4103– 12. 92.

176. Klein J, Kong I, Paszat L, et al. (2015) Close or positive resection margins are not associated with an increased risk of chest wall recurrence in women with DCIS treated by mastectomy: a population-based analysis. *Springerplus*. 2015;4:335.
177. ©Recommandations professionnelles Cancer du Sein in situ, INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2009.
178. Alfred Fitoussi, Benoît Couturaud, Emmanuel Delay, Laurent Lantier. *Chirurgie du cancer du sein Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction*. Elsevier Masson SAS. 2011.
179. Domingez F, Golshan M, Black D et al. Sentine node biopsy is important for ductal carcinoma in situ. *Annals of surgical oncology* 2007 ; 15 : 268–273
180. Cothier-Savey I, Rimareix F. Principes généraux de la chirurgie oncoplastique du sein. In: *Annales de chirurgie plastique esthétique*. Elsevier; 2008. page 102–111.
181. Baratte A, et al. (2018) Chirurgie oncoplastique du sein. *Ann Chir Plast Esthet* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.05.002>
182. Naoura I, Mazouni C, Ghanimeh J, Leymarie N, Garbay JR, 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* 2013;22(5):673—5.
183. Rimareix F, et al. Mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate : indications et techniques, algorithme de décision d'une reconstruction mammaire immédiate. *Ann Chir Plast Esthet* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.07.003>
184. Clavier, A., Cornou, C., Capmas, P., Bats, A. S., Bensaid, C., Nos, C., ... & Ngô, C. (2016). Ganglion sentinelle et curage axillaire dans le cancer du sein: la pratique française face aux recommandations à l'ère post-2011. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 45(5), 451–458.

185. Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, et al. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2014 et 488-94., 101(5) :.
186. Tunon de Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, 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* 2015 et 22(12).
187. Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E, et al. (2005) Standards, Options and Recommendations for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): update 2004. *Bull Cancer* 92: 155-68.
188. Farante G, Galimberti V, Zurrida S, et al. (2010) No more axillary dissection in patients with ductal intraepithelial neoplasia (DIN). *Eur J Cancer* 46: 476-8.
189. Cutuli B, Arnould L, Barreau B, Bellocq, Bonnier P, Fignon A, et al [recommandations professionnelles] Cancer du sein in situ. BoulogneBillancourt: Institut national du cancer et :, 2009. Disponible en ligne à l'adresse.
190. Goodwin A, Parker S, Ghera D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000563.
191. EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research.
192. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998 et 16:441-52.

193. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson L-G, Nordgren H, et al. SweDCIS: radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Onc.*
194. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003 et 362:.
195. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Barnstein BA, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996 et 14:754-63.
196. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Redmond C, Mamounas E. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and.
197. Page DL, Lagios MD. Pathologic analysis of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-17 Trial. Unanswered questions remaining unanswered considering current concepts of ductal carcinoma in situ [éditorial]. *Cancer* 1995 et 75:1219-22.
198. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, 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* 2011; 103(6) : 478-88.
199. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ : longterm results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(1) : 21-9.

200. Garg PK, Jakhetiya A, Pandey R, Chishi N, Pandey D. Adjuvant radiotherapy versus observation following lumpectomy in ductal carcinoma in-situ: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2017, <http://dx.doi.org/10.1111/tbj.12889>.
201. 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 trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011 et 103:478—88.
202. Donker M, Litiere S, Werutski G, Julien JP, 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 EORTC 10583 randomized phase III.
203. Warnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20-years follow-up in the randomized SWEDCIS trial. *J Clin Oncol* 2014 et 32:3613—8.
204. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis ID, Forsyth S, Bundered 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* 2011 et 12:21—9.
205. 2010, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monog* et 41:162—77.
206. Barrio AV, Van Zee KJ. Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ. *Ann Rev Med* 2017 et 68:197—211.

207. Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, de Lafontan B, Giard S, Lancrenon S, et al. Carcinomes canauxaires in situ (CCIS) caractéristiques histopathologiques et traitement : analyse de 1289 cas. *Bull Cancer* 2010 et 97:301—10.
208. Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit ? *Radiother Oncol* 2014 et 112:1—8.
209. Solin L, Fourquet A, Vicini F, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005 et 1003:1137—46.
210. Tunon de Lara C, André G, MacGrogan G, Dilhuydy JM, Bussi res JE, 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* 2011 et 18:137.
211. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009 et 27:1615—20.
212. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The association of surgical margins and local recurrence in women ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016 et 23:3811—21.
213. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JL, Wynveen CA, Brogi E, Patil S, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2010 et 28:3762—9.
214. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *JNCI Monographs* 2010 et 41:134—8.
215. 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* 2017 et 55:1—9.

216. Shurell E, Olcese C, Patil S, Mc Cormick B, Van Zee KJ, Pilewskie ML. Delay in radiotherapy is associated with an increased risk of disease recurrence in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer Cytopathol* 2018 et 124:46—54.
217. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017 et 3:1060—8.
218. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham L, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012 et 30:1.
219. Cutuli B, Lemanski C, Le Blanc-Onfroy M, de Lafontan B, CohenSolal-Le Nir C, Fondrinier É, et al. Local recurrence after ductal carcinoma in situ breast conserving treatment. Analysis of 195 cases. *Cancer Radiother* 2013 et 17:196—201.
220. Pilewskie M, Olcese C, Patil S, Van Zee KJ. Women with low-risk DCIS eligible for LORIS trial after complete surgical excision: how low is their risk after standard therapy? *Ann Surg Oncol* 2016 et 23:4253—61.
221. Solin LJ, Gray R, Hugues LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol* 2015 et 33:3398—944.
222. Mc Cormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015 et 33:709—15.
223. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, Wallis M, Bartlett JM, Brookes C, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS, 2015, the LORIS trial. *Eur J Cancer* et 51:2296—303.

224. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, Van Leuwen–Stok AE, Skinner VP, Dif N, et al. Feasibility of prospective, randomised, open–label, international multicentre, phase III, non inferiority trial to assess the safety of active surveillance for lowrisk ductal.
225. Soumian S, Verghese ET, Booth M, Sharma N, Chaudri S, Bradley S, et al. Concordance between vacuum assisted biopsy and postoperative histology: implications for the proposed low risk DCIS trial (LORIS). *Eur J Surg Oncol* 2013 et 39:1337—40.

سرطان الثدي في موقع معزول بالمستشفى الجامعي
الحسن الثاني بفاس
(بصدد 12 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/02/18

من طرف

السيدة الزوهرى نسرین

المزداد في 1993/10/01 بالراشدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان الأفتية في الموقع - العلاج الجراحي - تنبوء

اللجنة

السيد مولاي عبد الإلاه ملهوف الرئيس

أستاذ في علم التوليد وأمراض النساء

السيدة فاطمة الزهراء الفضلي العلوي المشرف

أستاذة مبرزة في علم التوليد وأمراض النساء

السيدة هند الفاطمي
أستاذة في علم التشريح المرضي

السيدة الرغاي سناء
أستاذة مبرزة في علم التوليد وأمراض النساء

السيدة جايي صفية
أستاذة مبرزة في علم التوليد وأمراض النساء

الأعضاء {

أستاذة مبرزة في علم التوليد وأمراض النساء