

Tamoxifène, une protection supplémentaire dans le CCIS ?

Boiffard F¹, Campion L¹, Vulser H², Le Blanc M¹, Cutuli B³, Classe JM¹.

(¹)Service de chirurgie oncologique, ICO Gauducheau, Bd Jacques Monod, 44805 Nantes-Saint Herblain cedex, France, (²)Service de psychiatrie de liaison, Hôpital européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France, (³)Département de radiothérapie, Institut du Cancer Courlancy, 38, rue de Courlancy, 51100 Reims, France

INTRODUCTION

Le carcinome canalaire in situ est un cancer du sein de bon pronostic, cependant son évolution peut devenir très défavorable en cas de récurrence locorégionale. L'intérêt d'une radiothérapie complémentaire en cas de chirurgie conservatrice n'est plus à démontrer et réduit de moitié le risque de récurrence locorégionale. En revanche le bénéfice d'une hormonothérapie par tamoxifène sur la récurrence est plus incertain.

MATERIEL ET METHODE

- Etude rétrospective unicentrique, ICO Nantes, 2000-2011, 579 patientes
- Recueil de données démographiques, histologiques, de prise en charge et de suivi
- Réalisation de 4 groupes selon le traitement réalisé
 - Gp 1 : chirurgie conservatrice (CC) seule
 - Gp 2 : CC + radiothérapie externe (RTE) glande
 - Gp 3 : CC + RTE + surimpression du lit opératoire (boost)
 - Gp 4 : mastectomie

RESULTATS

Les facteurs histo-pronostiques selon chaque groupe de traitement

	Gp 1 Chirurgie conservatrice seule 17	Gp 2 CC + RTE 223	Gp 3 CC + RTE + boost 114	Gp 4 Mastectomie 225	p
Âge					
<40 ans	0	6 (2%)	2 (1.7%)	15 (6%)	
40-49	4 (23%)	44 (19%)	25 (22%)	60 (26%)	
50-70	9 (53%)	147 (66%)	77 (67%)	137 (61%)	
>70 ans	4 (23%)	26 (11%)	12 (10%)	18 (8%)	
Moyenne	59.35	57.25	57.04	54.76	
Ecart-type	11.70	9.43	9.85	10.73	p=0.026
Taille					
<10mm	9 (53%)	79 (35%)	28 (24.5%)	7 (3%)	
10-19mm	5 (29%)	84 (37%)	54 (47%)	10 (4%)	
20-40mm	3 (17%)	52 (23%)	28 (24%)	77 (34%)	
>40mm	0	5 (2%)	2 (1.7%)	123 (54%)	
Données manquantes (DM)	0	3 (1%)	2 (1.7%)	8 (3%)	
Moyenne mm	14.53	14.10	15.68	49.74	
Ecart-type	18.94	10.68	10.61	28.34	p<0.001

- Traitements conservateurs gp 2 et 3: populations similaires et comparables
- Patientes mastectomisées pour une maladie significativement de plus mauvais pronostic
- Gp 1: maladie significativement de meilleur pronostic

	Gp 1 Chirurgie conservatrice seule 17	Gp 2 CC + RTE 223	Gp 3 CC + RTE + boost 114	Gp 4 Mastectomie 225	p
Marges					
>10mm	11 (65%)	101 (45%)	48 (42%)	NA	
5-10 mm	2 (11%)	51 (23%)	16 (14%)	NA	
3-5 mm	0	41 (18%)	21 (18%)	NA	
< 3mm	2 (11%)	23 (10%)	25 (22%)	NA	
Marges atteintes	1 (5%)	1 (0.4)	0	NA	p=0.01
DM	1 (5%)	6 (2%)	4 (3%)	NA	
Grade					
bas	13 (65%)	53 (23%)	26 (23%)	48 (21%)	
intermédiaire	1 (6%)	106 (47%)	44 (38%)	63 (28%)	
haut	3 (17%)	64 (29%)	44 (38%)	114 (50%)	p<0.001
Nécrose					
Oui	9 (53%)	154 (69%)	85 (74%)	191 (85%)	p<0.001
Non	8 (47%)	69 (31%)	29 (25%)	34 (15%)	
Hormonothérapie					
Oui	0	72 (33%)	34 (30%)	47 (21%)	p=0.02
non	17 (100%)	151 (67%)	80 (70%)	178 (79%)	

Tamoxifène

- Pour 55.6% (321) dosage des récepteurs hormonaux, essentiellement de 2005-2009 → **72% (231) des CCIS sont RH positifs**
- Prescription de tamoxifène pour toutes les patientes RH+ dans cette période ; 26% (153) patientes sous Tamoxifène dont 34 toujours en cours
- Durée de traitement moyen 43 mois
- 3 effets indésirables graves → 2 cancers de l'endomètre dont 1 découvert à l'instauration traitement + 1 hépatite médicamenteuse → **1,3% de contre-indication à la poursuite au traitement**
- 29% effets indésirables mineurs
- 40% interruption précoce du traitement

Suivi

- Suivi moyen de 73 mois avec 5.5% (32) de récurrence en moyenne à 57 mois, pas de récurrence ganglionnaire
- Récurrence selon chaque groupe de traitement
 - ✓ Gp 1 : pas de récurrence mais délai de suivi court à 53 mois
 - ✓ Gp 2 : 6% de récurrence ; gp 3 : 12.3% de récurrence mais différence non significative (p=0.06)
 - ✓ Gp 4 : 2% de récurrence
- **Les patientes sous hormonothérapie ont significativement moins récidivé (p=0.006)**
 - ✓ 2 patientes du gp 3 ont présenté une récurrence locale
 - ✓ 1 patiente gp 2 a présenté un cancer contro-latéral
- Récurrence locale
 - ✓ 50% des récurrences sous la forme infiltrante
 - ✓ Moins de récurrence avec la mastectomie (p<0.01)
 - ✓ **Pas de différence sur le risque de récurrence locale pour les traitements conservateurs avec et sans boost (p=0.06)**
- Cancers contro-latéraux
 - ✓ 22 cancers contro-latéraux (3.8%) avec un délai moyen de 59 mois
 - ✓ 80% de forme infiltrante

Facteurs de récurrence

- Modèle multivarié
 - ✓ Facteurs histopronostiques analysés : âge inférieur à 40 ans, taille lésionnelle supérieure à 19mm, haut grade nucléaire et marges d'exérèse chirurgicale inférieure à 3mm
 - ✓ **L'hormonothérapie par tamoxifène est un facteur protecteur de récurrence locale (p=0.03 ; OD=5.62), et de cancer contro-latéral (p=0.09 ; OD=9.1)**
 - ✓ Le haut grade nucléaire est un facteur de risque de récurrence locale (p=0.02)
 - ✓ Il n'existe pas d'interaction retrouvée avec les différents facteurs histopronostiques confirmant l'effet protecteur et indépendant de l'hormonothérapie

CCIS et hormonothérapie ?

- 2/3 des CCIS sont hormonosensibles Etudes anciennes montrant l'impact du tamoxifène dans le CCIS : NSABP B-24 (1991-1994) et UK-ANZ TRIAL (1990-1998) → pas de bénéfice sur la survie mais pas de dosage des récepteurs hormonaux, différents traitements de radiothérapie possibles et absence de notion sur la tolérance et les effets secondaires du traitement.
- D'autres études rétrospectives mais plus récentes, dont la nôtre, retrouve un impact positif du tamoxifène dans la récurrence du CCIS.

Cutuli B, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). Histopathological features and treatment modalities: analysis of 1289 cases. Bull Cancer. 2010 Mar;97(3):301-10.

Wapnir IL 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 Mar 16;103(6):478-88.

Cuzick J 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 Jan;12 (1):21-9.

Sweldens C, Peeters S, van Limbergen E, et al. Local relapse after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: a European single-center experience and external validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center DCIS nomogram. Cancer J. 2014 Jan-Feb;20 (1):1-7.

Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. Breast. 2014 Jul 9.

CONCLUSION

- Résultats préliminaires intéressants
 - ✓ Hormonothérapie et son effet protecteur sur le sein traité et le sein controlatéral
 - ✓ Impact de la surimpression du lit tumoral?
- Etablir une population cible pour l'hormonothérapie : patientes de moins de 50 ans pour des lésions de plus de 19mm de haut grade nucléaire ?