

Radiothérapie adjuvante des CCIS

standard, abstention, ou surimpression ?



Pr David AZRIA

Pôle de Radiothérapie Oncologique
INSERM U896 – UM1
Montpellier



Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle

- **CCIS peut légitimement être traité par:**
 - Mastectomie (M)
 - Chirurgie partielle (CS)
 - Chirurgie partielle et RT de l'ensemble de la glande mammaire (CS+RT)
(50 Gy en 25 Fractions et 33 j)
- **Les taux respectifs de RL à 7 ans :**
M 1.4% ; CS 22.5% ; CS + RT 10% (Boyages J, Cancer, 1999;85:616-28)
- **Environ 50% de ces RL sont sur le versant invasifs**
(LEONARD; JNCI, 2004 96 : 906-20)



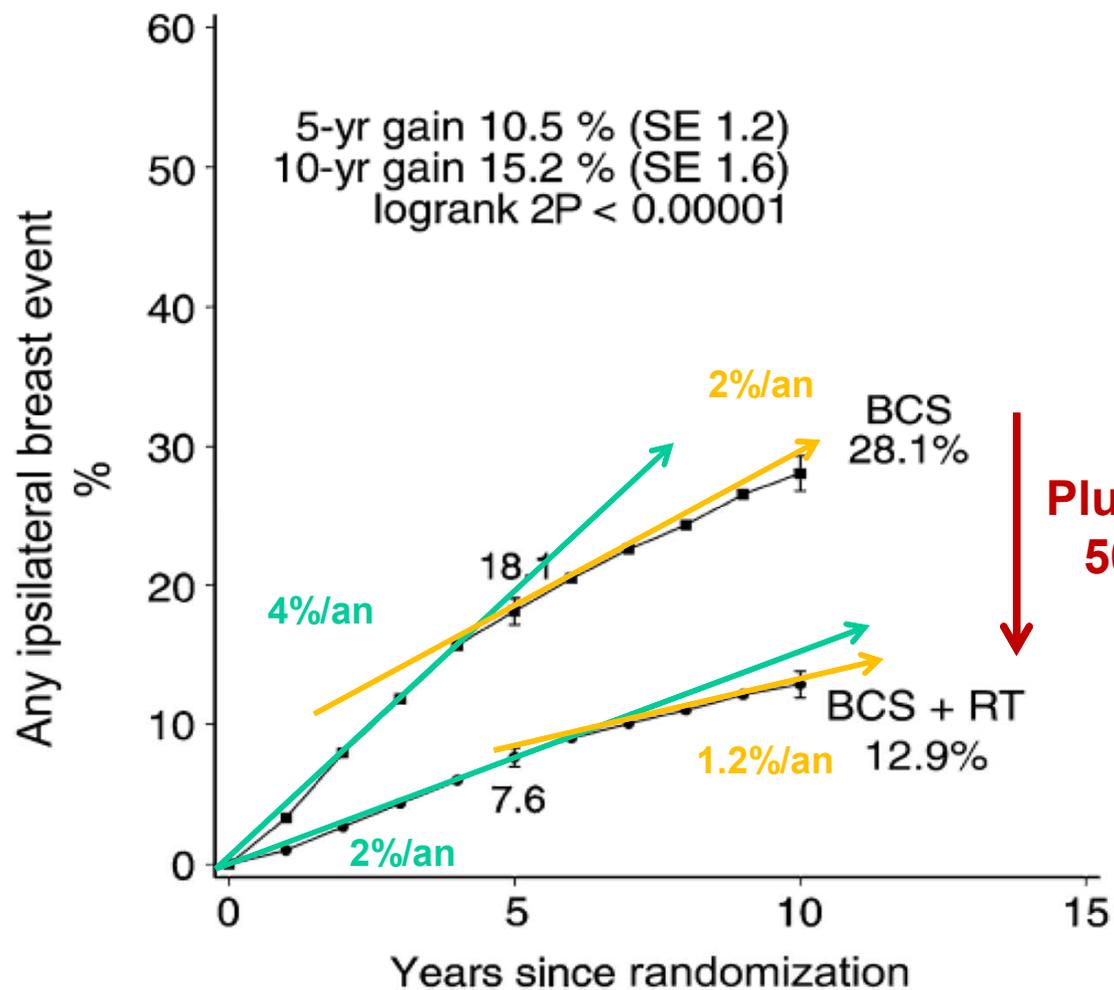
D'où vient ce standard ? D'essais randomisés + 1 Méta-analyse !

Nom	N	N Analysé
NSABP B-17	818	798
EORTC 10853	1010	918
SweDCIS	1067	1011
UK/ANZ DCIS	1030	1002



Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle

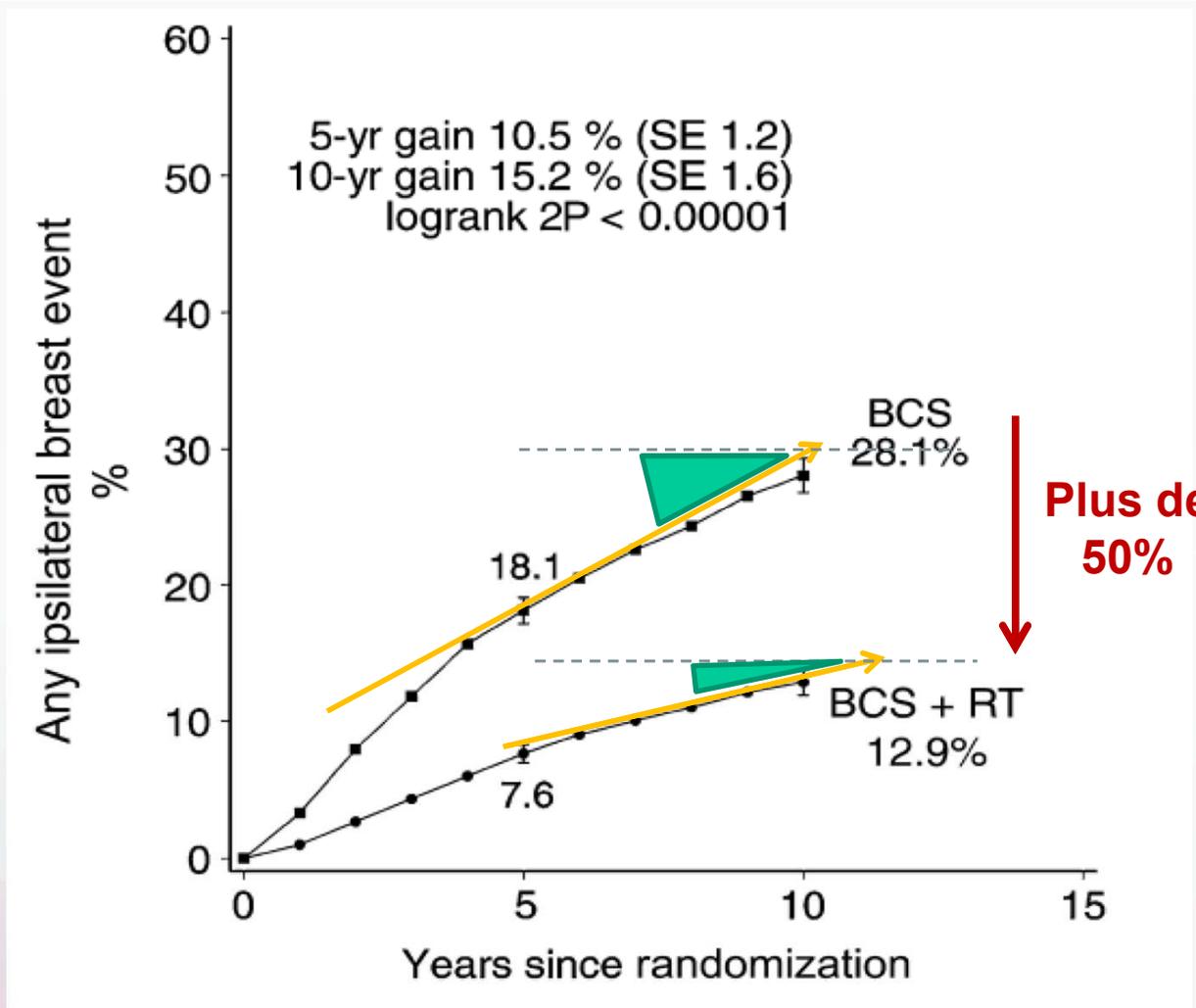
Méta-analyse



Ipsilat breast event: 74% des events

Plus de 50%

EBCTCG, JNCI Monogr, 2010, 41 : 162-177

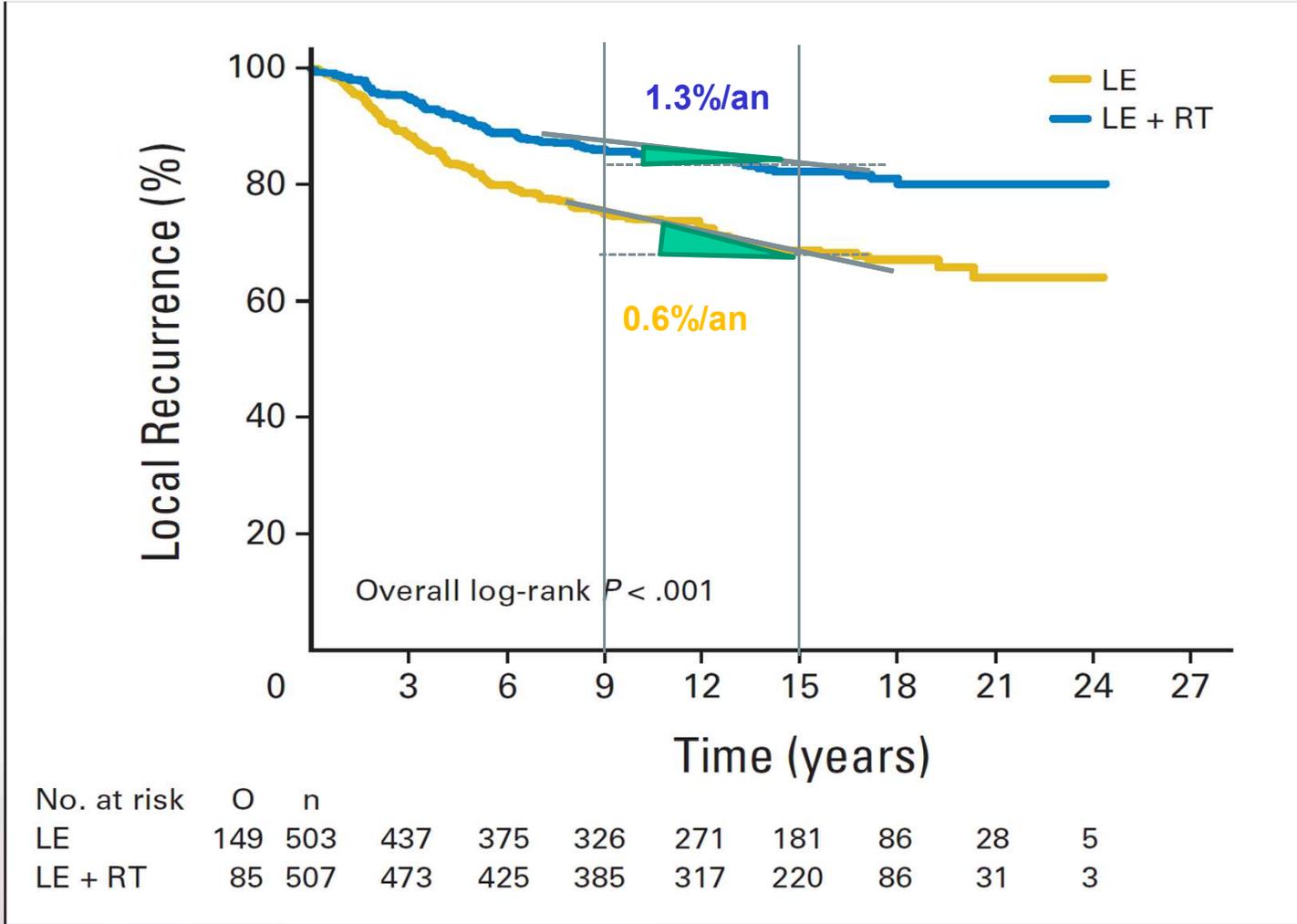


Ipsilat breast event: 74% des events

Et depuis la méta-analyse ?

Nom	N	Actualisation à long terme	Suivi médian (yr)
NSABP B-17	818	Wapnir et al. JNCI, 2011	17.3
EORTC 10853	1010	Donker et al. JCO, 2013	15.8
SweDCIS	1067	Holmberg et al. JCO, 2008	8.4
UK/ANZ DCIS	1030	Cuzick et al. Lancet Oncol, 2011	12.7

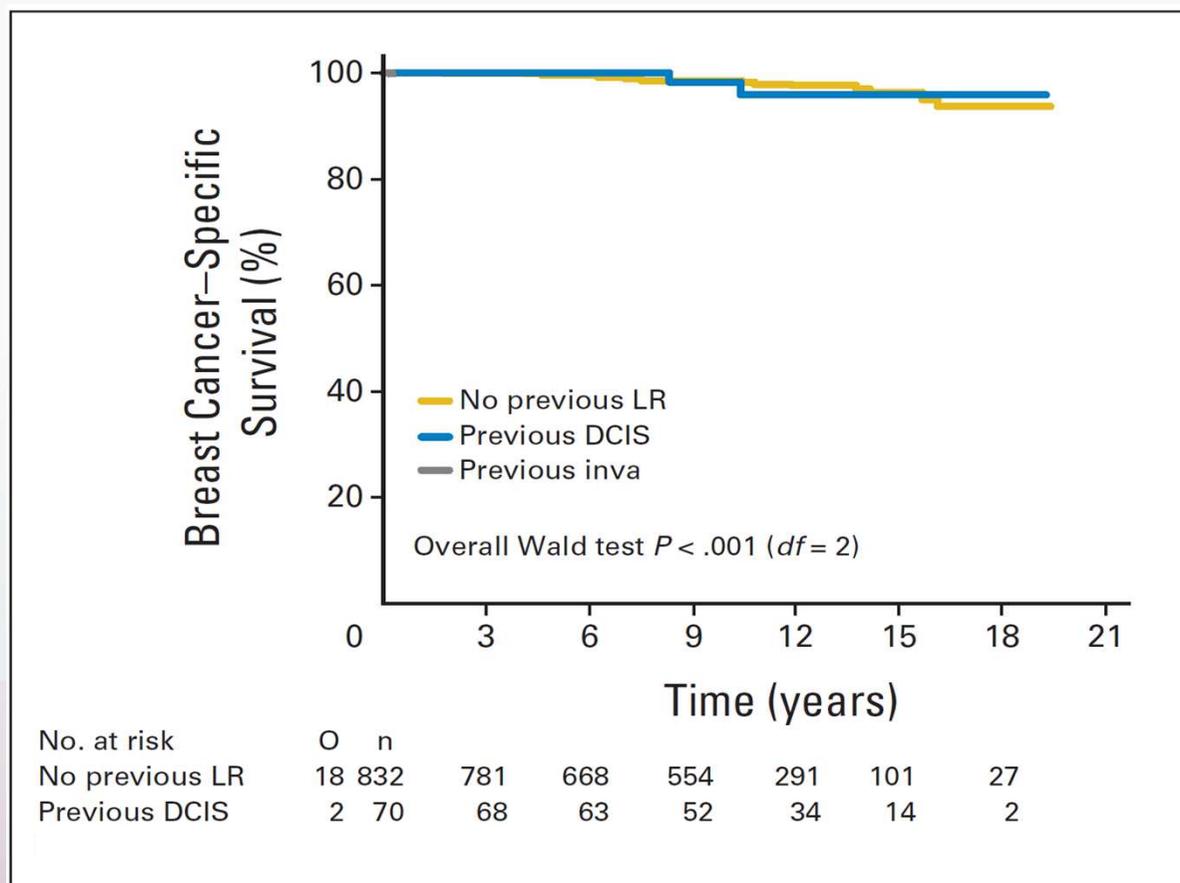
Effet de la RT persiste dans le temps



Quels arguments pour irradier ?

La RT diminue de 50% le risque de récurrence intracanaléaire

Mais pas d'impact sur la survie spécifique

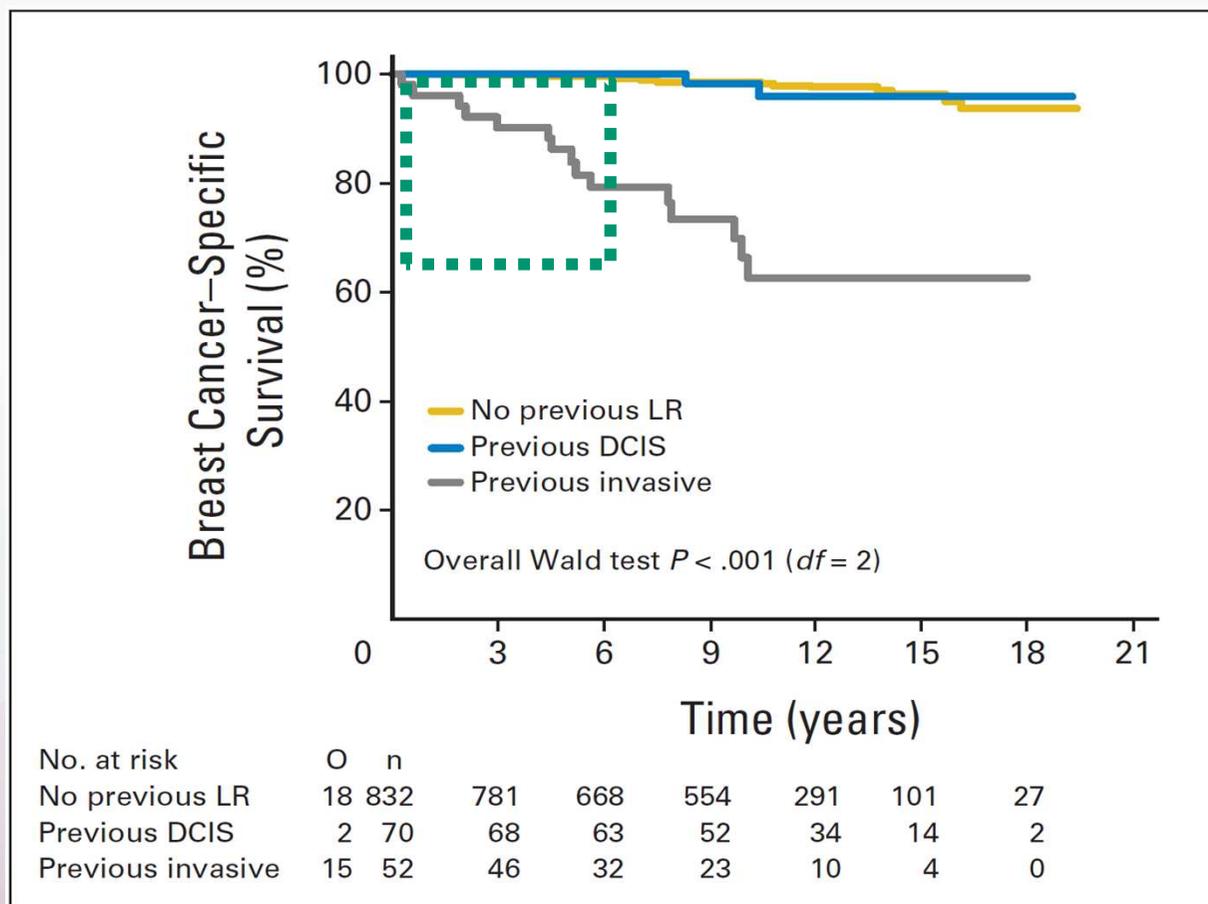


**Mais qui va récidiver
sur le mode DCIS
pur ?**

Quels arguments pour irradier ?

La RT diminue de 40% le risque de récurrences infiltrantes

Avec un impact sur la survie spécifique



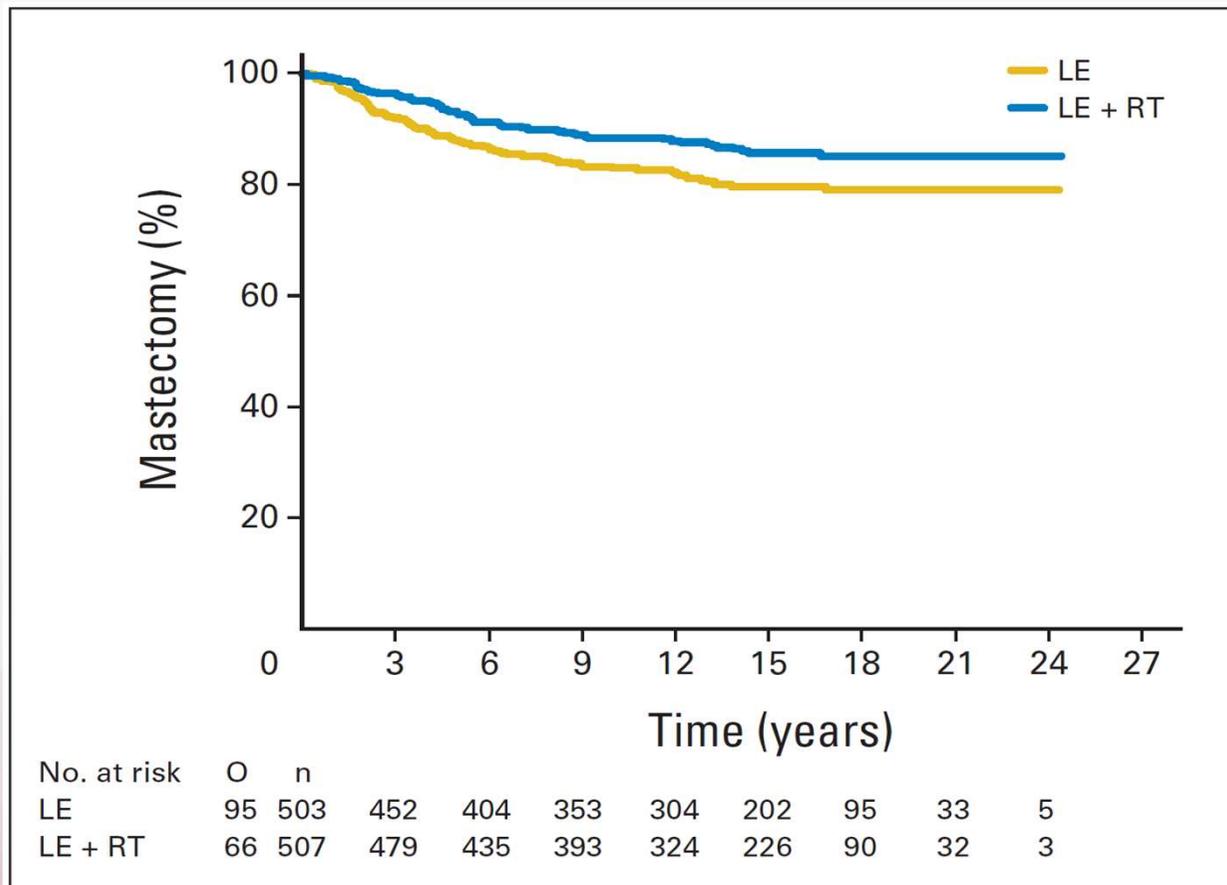
Tout se passe majoritairement les 5 premières années

Mais qui va récidiver sur le mode infiltrant ?

Quels arguments pour irradier ?

La RT diminue le risque de mastectomie secondaire

13% vs 19% (HR, 0.66; 95% CI, 0.48-0.90)



Quels arguments pour irradier ?

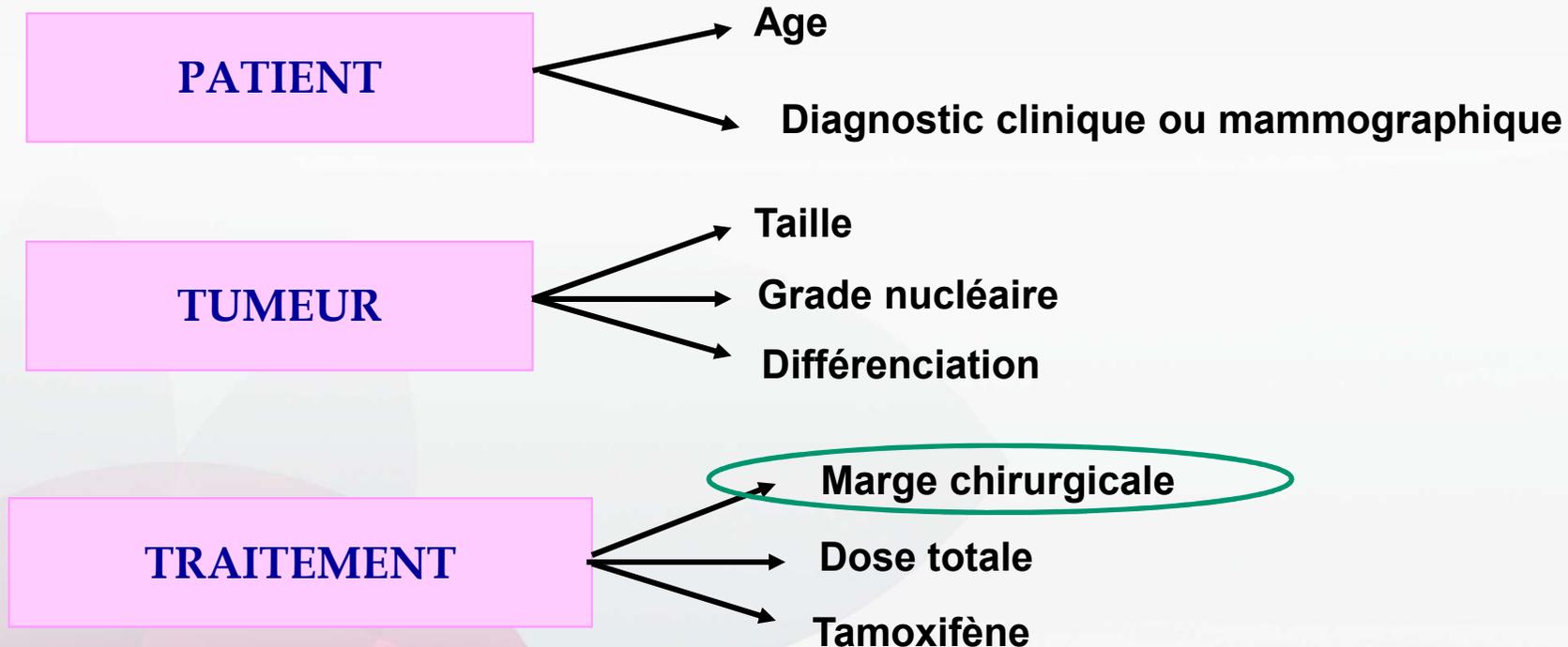
Aucun effet pro-carcinogène de la RT

- EORTC
- UK/ANZ DCIS
- NSABP B-17

Pas de majoration significative de cancer controlatéraux

- EORTC
- UK/ANZ DCIS
- NSABP B-17
- SweDCIS

- Pourquoi 13% des patientes dans le bras **avec RT** récidivent
⇒ Dont 56% sur le mode infiltrant (EORTC, JCO, 2013)
- Aucun critère discriminant mais... Sur quels paramètres influencer ?



Les marges chirurgicales à privilégier ?

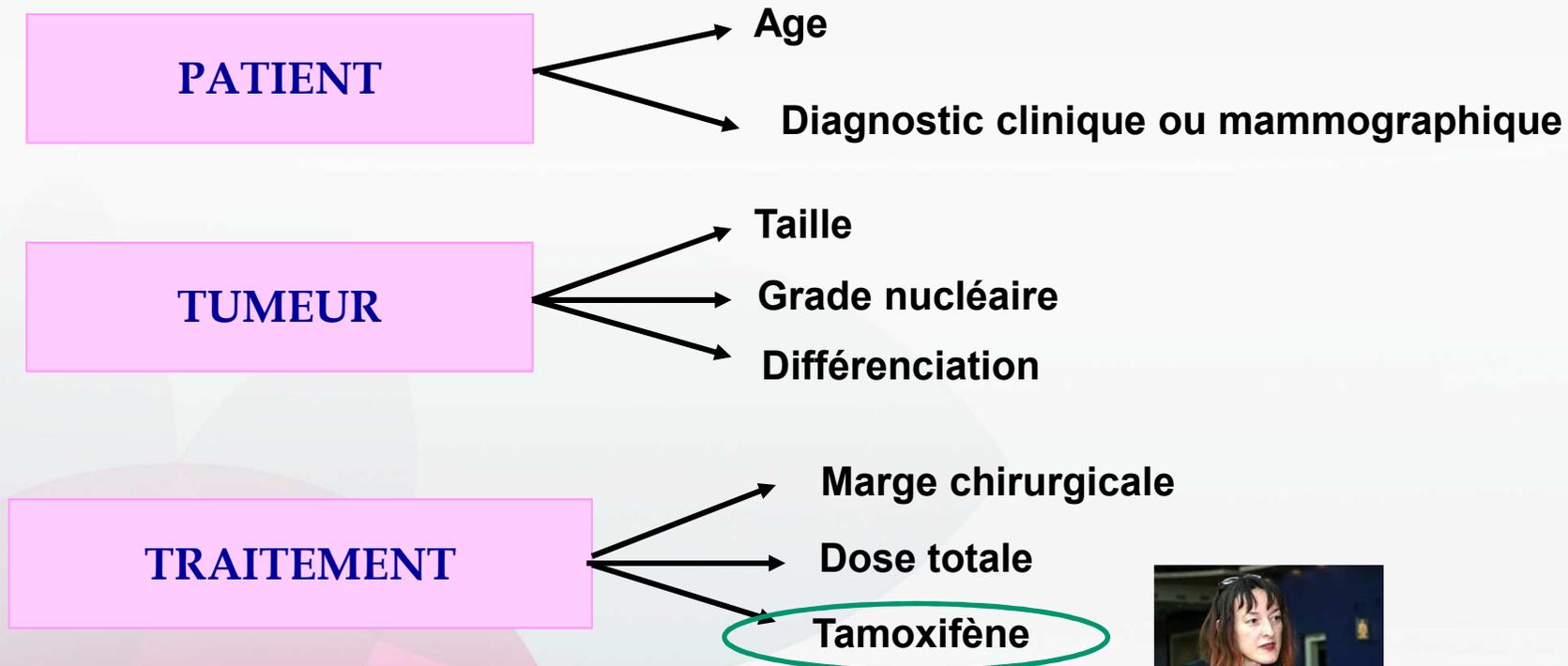
Table 3. Predicted probabilities of IBTR stratified by margin threshold and treatment*

Treatment	Positive margin, mean (95% CI)	Margin threshold			
		0 mm, mean (95% CI)	2 mm, mean (95% CI)	5 mm, mean (95% CI)	10 mm, mean (95% CI)
BCS plus RT	20% (16 to 24), N = 698	10% (8 to 13), N = 2057	9% (6 to 11), N = 742	11% (1 to 20), N = 23	4% (3 to 6), N = 86
BCS alone	35% (29 to 41), N = 423	20% (16 to 23), N = 1262	17% (12 to 22), N = 163	20% (3 to 36), N = 10	9% (5 to 12), N = 421

Table 2. Multiple treatment comparisons among groups with different margin threshold in breast-conserving surgery (BCS) with or without radiotherapy*

Margin threshold and treatment	With RT adjustment only			With covariate adjustment†		
	Frequentist	Bayesian		Frequentist	Bayesian	
	Mean OR (95% CI)	Mean OR (95% CrI)	Probability of best option	Mean OR (95% CI)	Mean OR (95% CrI)	Probability of best option
T = 0 mm‡	0.45(0.38 to 0.53)§	0.46(0.38 to 0.54)	0	0.46(0.38 to 0.53)§	0.45(0.38 to 0.53)	0
T = 2 mm‡	0.37(0.26 to 0.49)§	0.38(0.27 to 0.51)	8.7×10^{-5}	0.38(0.27 to 0.49)§	0.38(0.28 to 0.51)	4.0×10^{-5}
T = 5 mm‡	0.46(0 to 0.94)	0.49(0.13 to 1.17)	.064	0.55(0 to 1.11)	0.55(0.15 to 1.30)	.043
T = 10 mm‡	0.17(0.11 to 0.24)§	0.18(0.12 to 0.25)	.936	0.18(0.11 to 0.24)§	0.17(0.12 to 0.24)	.957
T = 10 vs 2 mm	0.47(0.27 to 0.67)§	0.47(0.30 to 0.71)		0.46(0.27 to 0.66)§	0.46(0.29 to 0.69)	
BCS plus radiotherapy vs BCS alone	0.48(0.33 to 0.63)§	0.49(0.34 to 0.69)		0.43(0.32 to 0.54)§	0.45(0.32 to 0.62)	

- Pourquoi 13% des patientes dans le bras **avec RT** récidivent
⇒ Dont 56% sur le mode infiltrant (EORTC, JCO, 2013)
- Aucun critère discriminant mais... Sur quels paramètres influencer ?



On aurait du associer du TAM à la RT ?

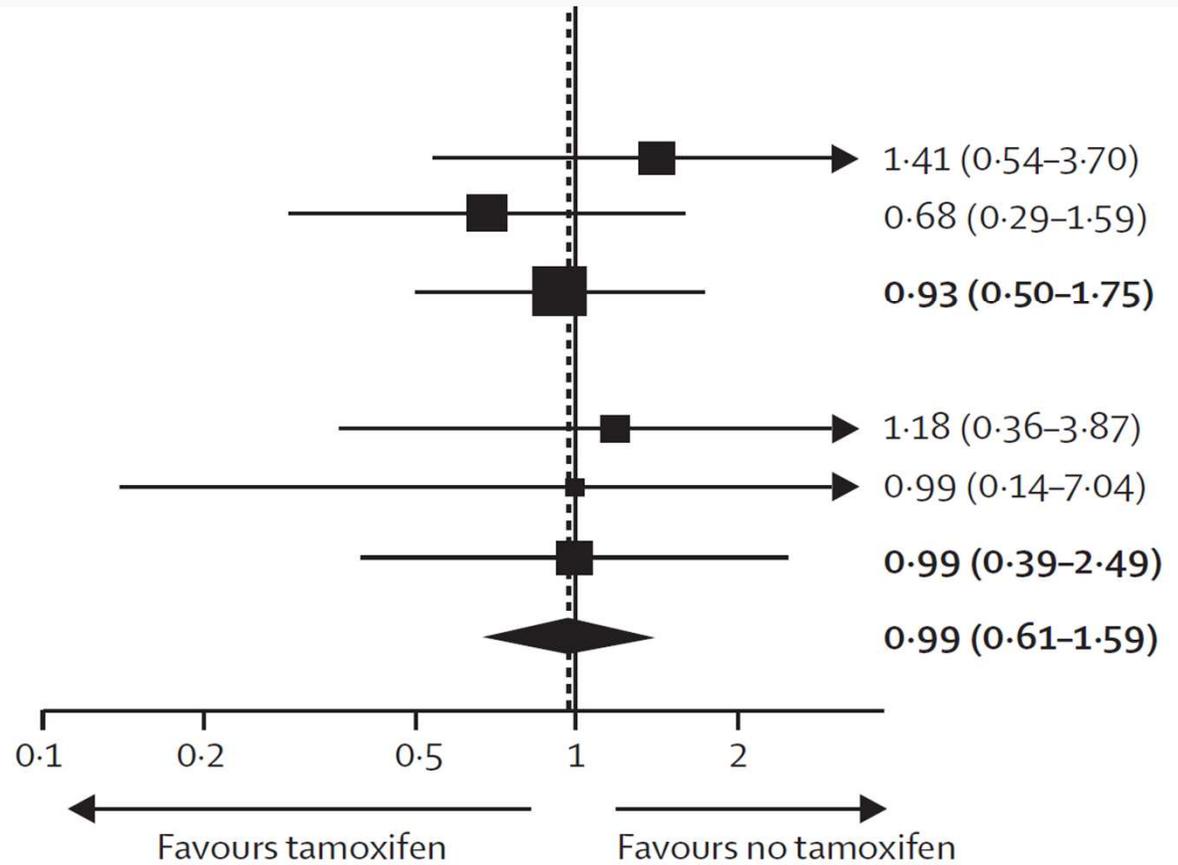
Patients who received radiotherapy

Ipsilateral

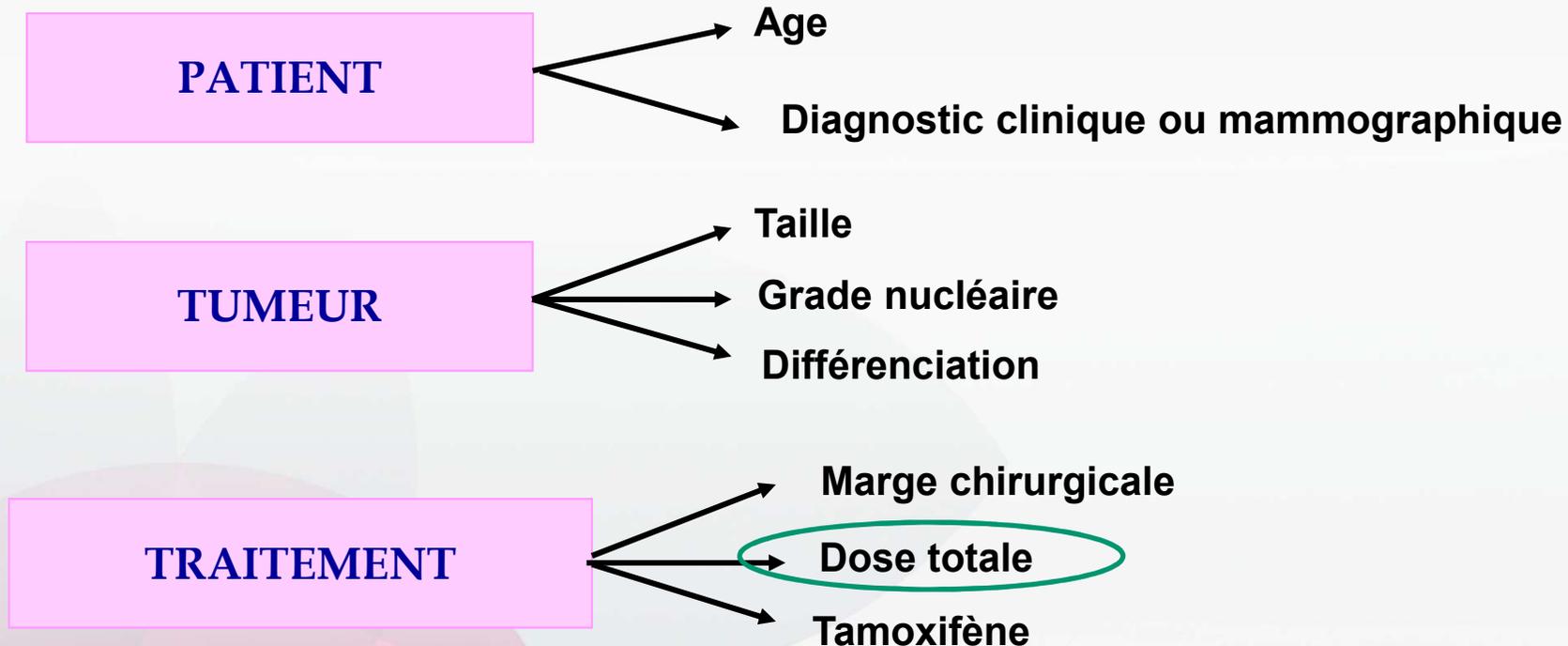
Invasive	10/794	9/782	1.41 (0.54-3.70)
DCIS	10/794	13/782	0.68 (0.29-1.59)
All	20/794	22/782	0.93 (0.50-1.75)

Contralateral

Invasive	6/794	5/782	1.18 (0.36-3.87)
DCIS	2/794	2/782	0.99 (0.14-7.04)
All	9/794	9/782	0.99 (0.39-2.49)
All recurrences	29/794	33/782	0.99 (0.61-1.59)



- Pourquoi 13% des patientes dans le bras **avec RT** récidivent
⇒ Dont 56% sur le mode infiltrant (EORTC, JCO, 2013)
- Aucun critère discriminant mais... Sur quels paramètres influencer ?



RARE CANCER NETWORK

Etude multicentrique rétrospective

CS ALONE

54%

CS + RT

28%

CS + RT + BOOST

14%

p=0.004

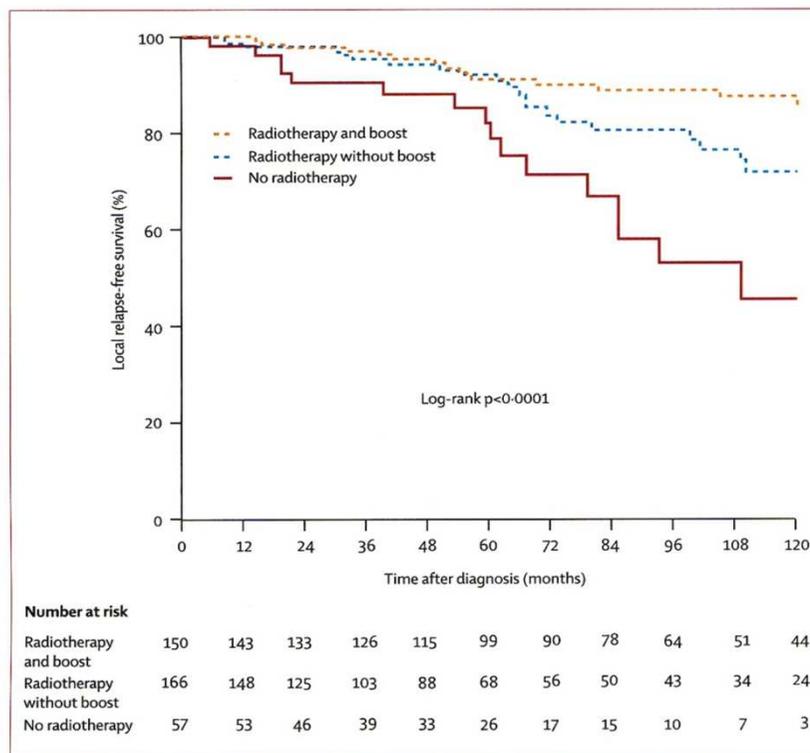


Figure: Local relapse-free survival by treatment group

**Omlin A, et al. Lancet Oncology
2006, 7 : 652-56**



Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle

Boost à Montréal

CLINICAL INVESTIGATION

Breast Cancer

DUCTAL CARCINOMA *IN SITU*—THE INFLUENCE OF THE RADIOTHERAPY BOOST ON LOCAL CONTROL

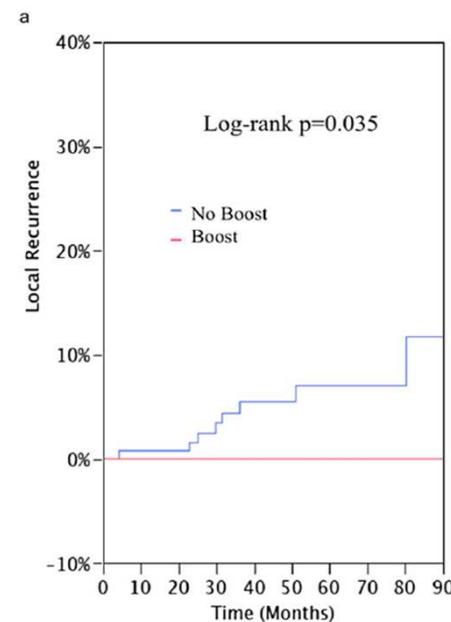
PHILIP WONG, M.D., F.R.C.P.(C),* CHRISTINE LAMBERT, M.D., F.R.C.P.(C),*
RAMANAKUMAR V. AGNIHOTRAM, Ph.D.,† MARC DAVID, M.D., F.R.C.P.(C),*
MARIE DUCLOS, M.D., F.R.C.P.(C),* AND CAROLYN R. FREEMAN, M.B., B.S., F.R.C.P.(C)*

*Division of Radiation Oncology, McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada; and †Division of Cancer Epidemiology,
Department of Oncology, McGill University, Montreal, QC, Canada

220 patientes,
36 % boost (79/ 141)
boost moyen 15 Gy (7,5Gy / 3f => 16Gy /8f)
Follow-up = 46 mois

Retrospectif

- **Plus de boost patientes à risques :**
 - 0/79 RL dans patientes boost
 - 8/141 RL bras no boost
- **FR : Necrose // Boost**



[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 15;75\(4\):1021-8. Epub 2009 Apr 20.](#)

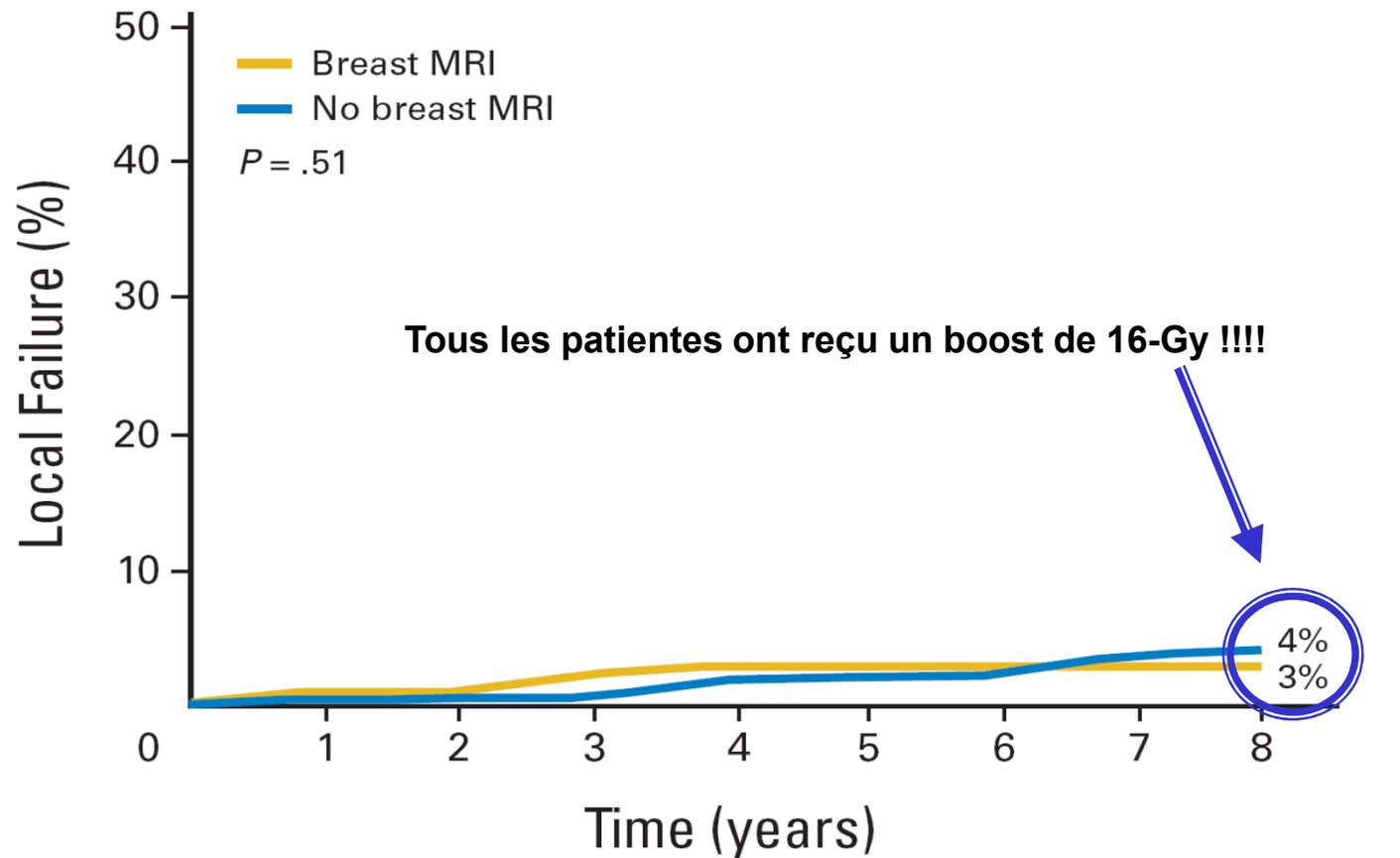
Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins following breast-conserving surgery: treatment with reexcision or radiotherapy with increased dosage.

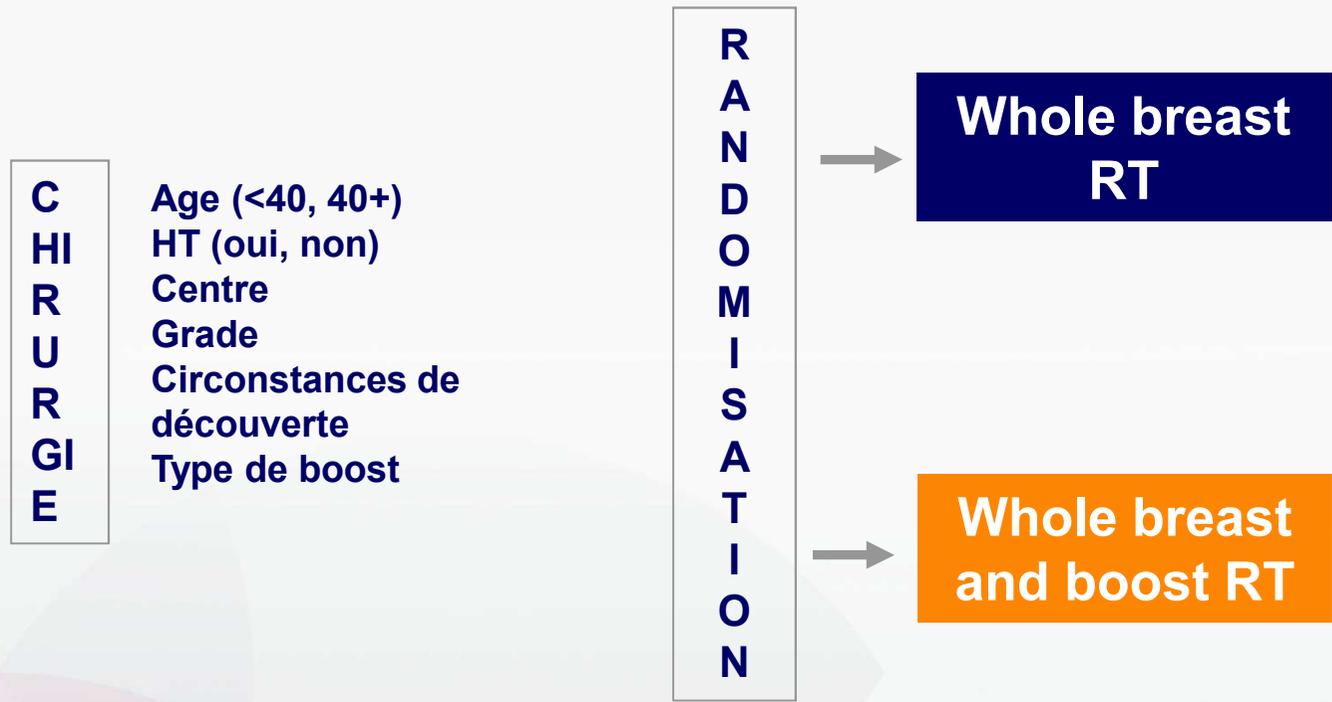
[Monteau A](#), [Sigal-Zafrani B](#), [Kirova YM](#), [Fourchette V](#), [Bollet MA](#), [Vincent-Salomon A](#), [Asselain B](#), [Salmon RJ](#), [Fourquet A](#).
Department of Radiation Oncology, Institut Curie, Paris, France.

Le BOOST « FORCE »

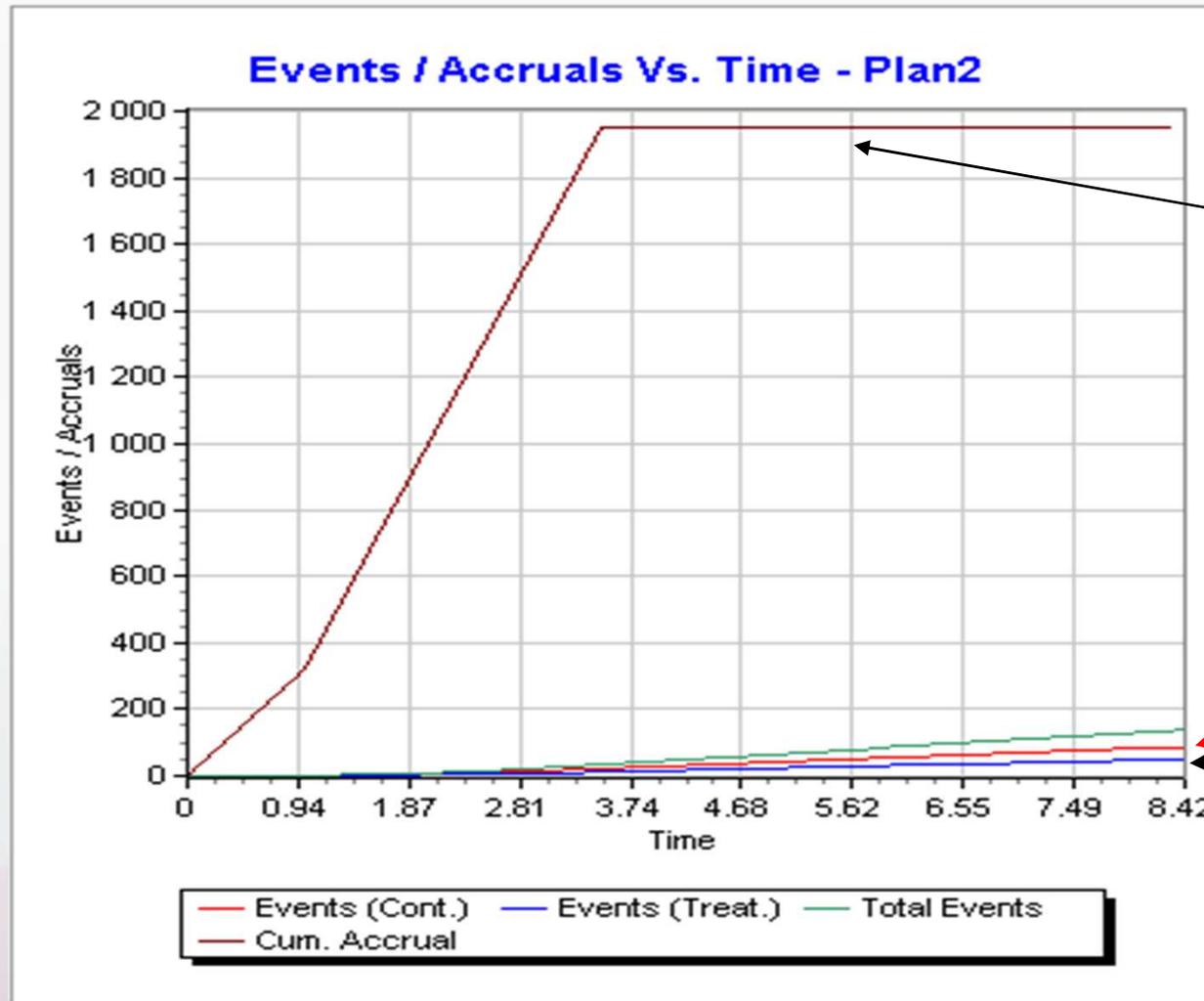
- Indication = Marges *LIMITES*
 - Courtes <2mm (89) - Focalement (1mm) envahies ... ou envahies sur 1 à 15 mm (119)
- Comparaison :
 - Pas de reprise (71% malades) + Boost
 - Re-excision (29% malades)
- Recul 89 mois
- Age médian 59 ans
- Dose lit tumoral BOOST 66 Gy (45- 77 Gy)
- RE-excision 29% des patientes => 9,6% RL à 7 ans
- Boost 71% des patientes => 9,3 %

Le taux de récurrences locales est bas si boost....





Analysis time point



1950 included patients

137 LR

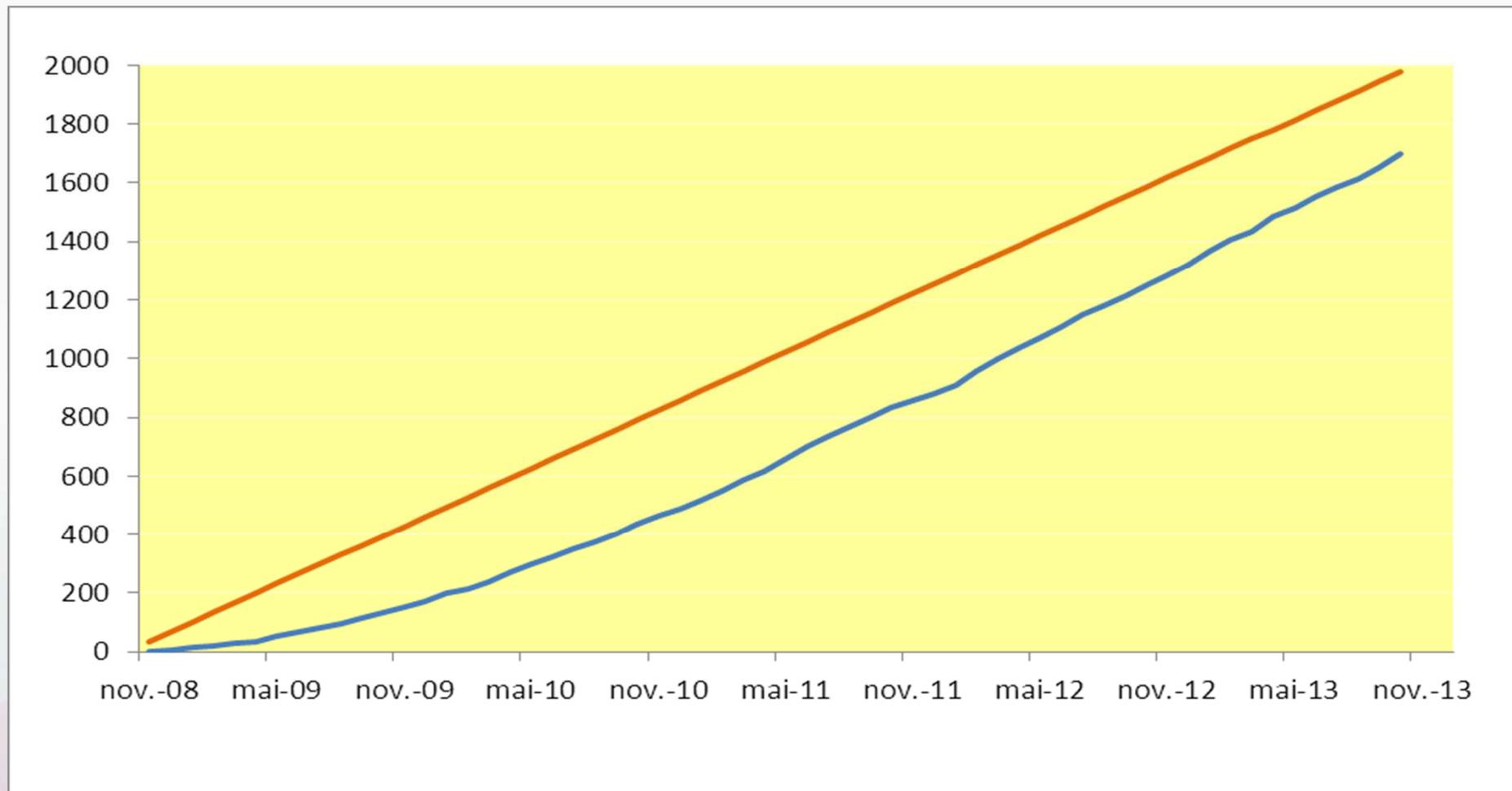
Bras A

Bras B

Hazard ratio = 0,56

- **OBJECTIF PRINCIPAL :**
Survie sans RL
- **OBJECTIFS SECONDAIRES :**
Survie sans rechute
Survie Globale
Toxicités (immédiate et tardive)
Cosmétique
Qualité de Vie
- **ETUDES ANCILLAIRES**
Apoptose radio-induit lymphocytaire
Recherche Polymorphisme SNP

BONBIS au 31 Octobre 2013





TROG: Schema–Randomisation A

SURGERY

Age (<50, 50+)
Endocrine Rx (yes, no)
Centre

**R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N**

Whole breast RT

Standard fractionation

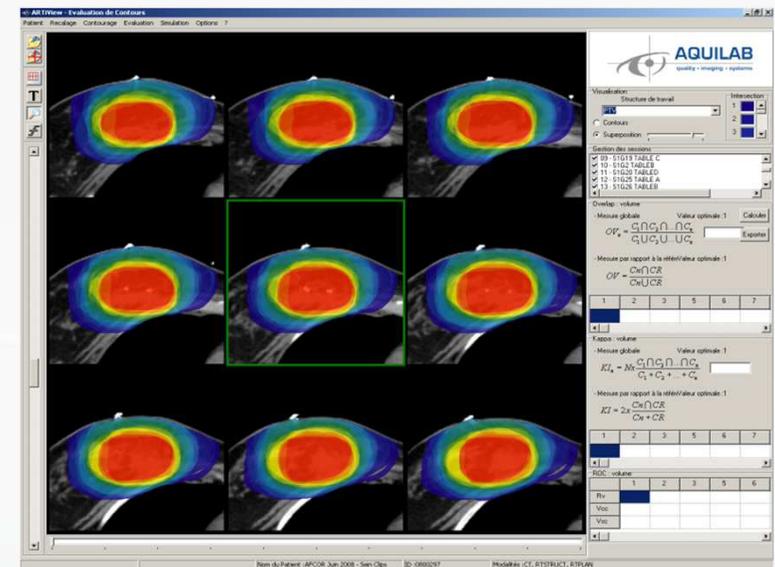
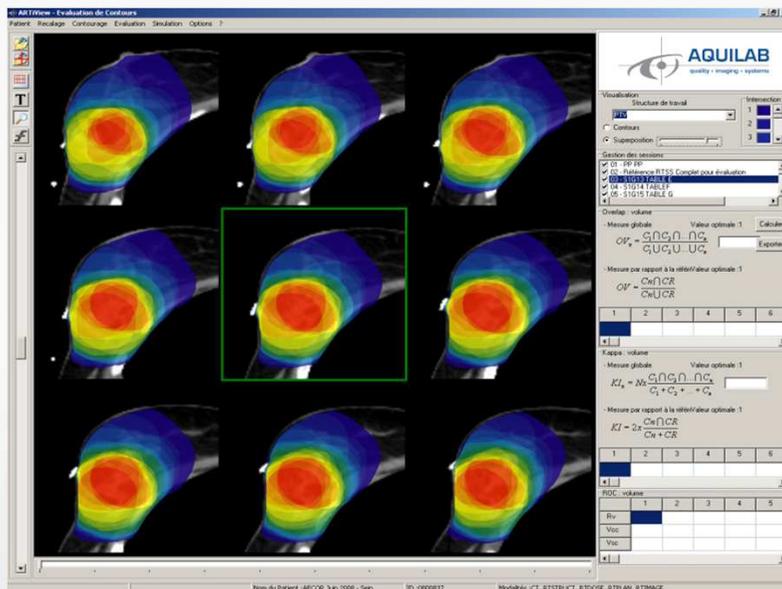
Short fractionation

Whole breast and boost RT

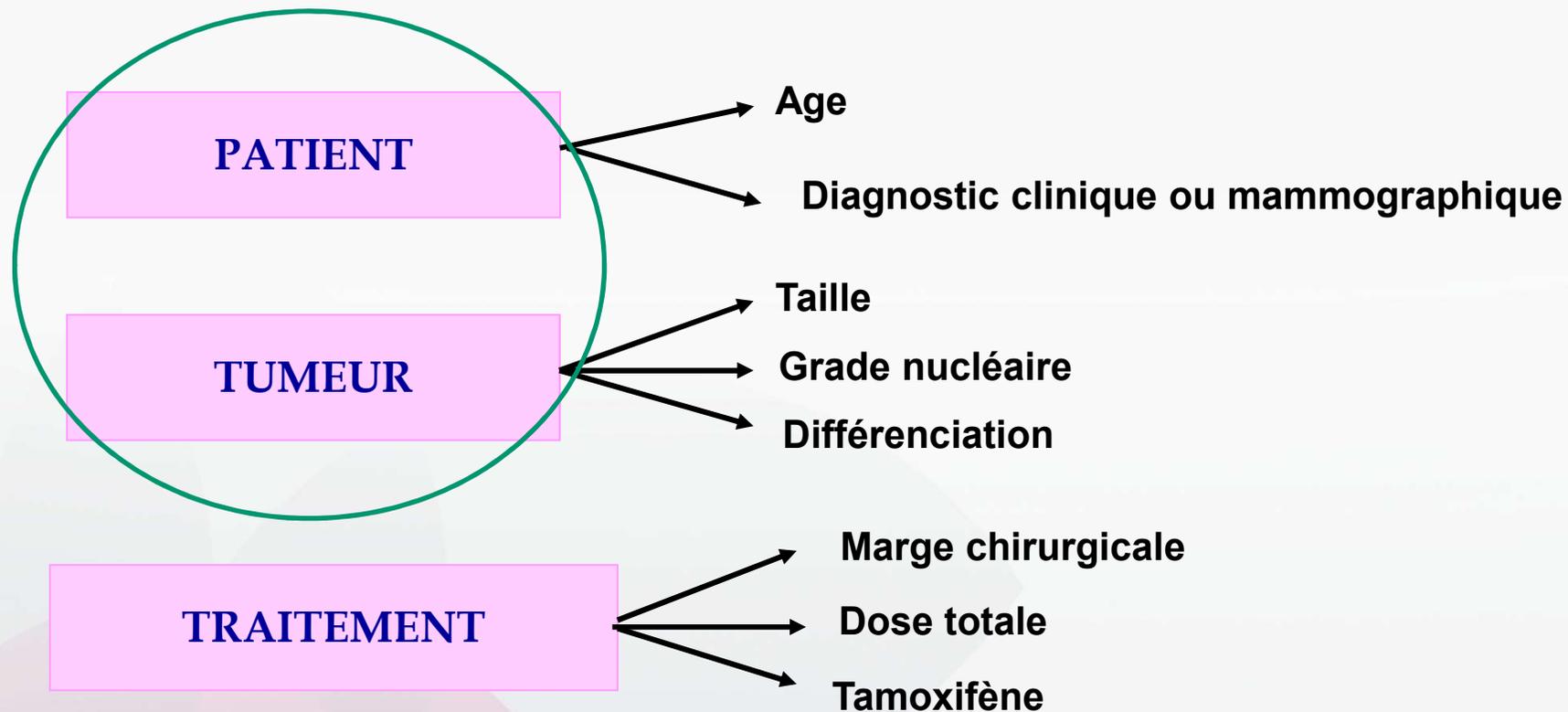
Standard fractionation

Short fractionation

Technique : apport des CLIPS ++



- Pourquoi 13% des patientes dans le bras **avec RT** récidivent ?
- Et pourquoi 70% **sans RT** ne récidivent pas ?

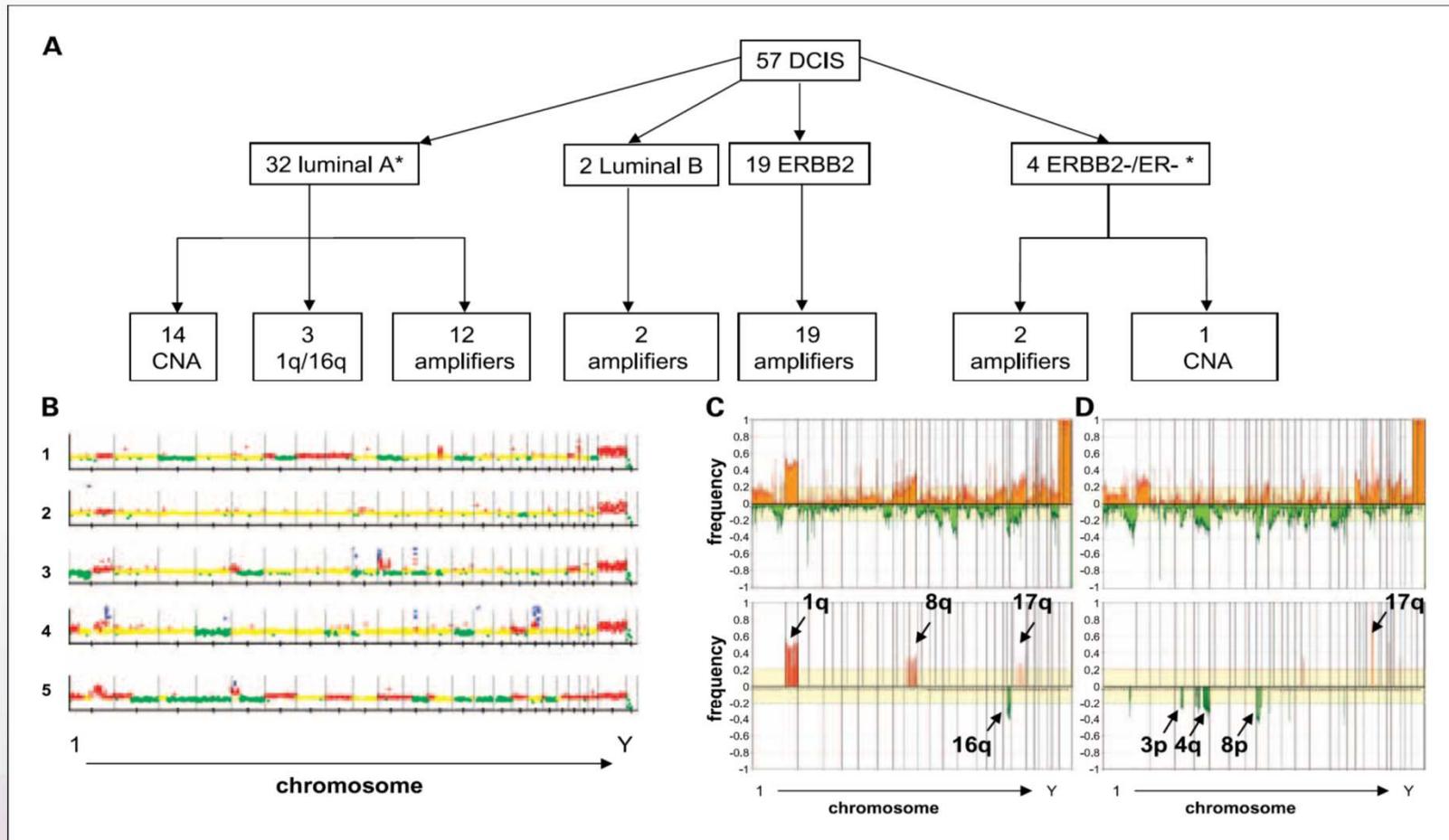


Etude du RTOG 9804 (ASCO 2012)

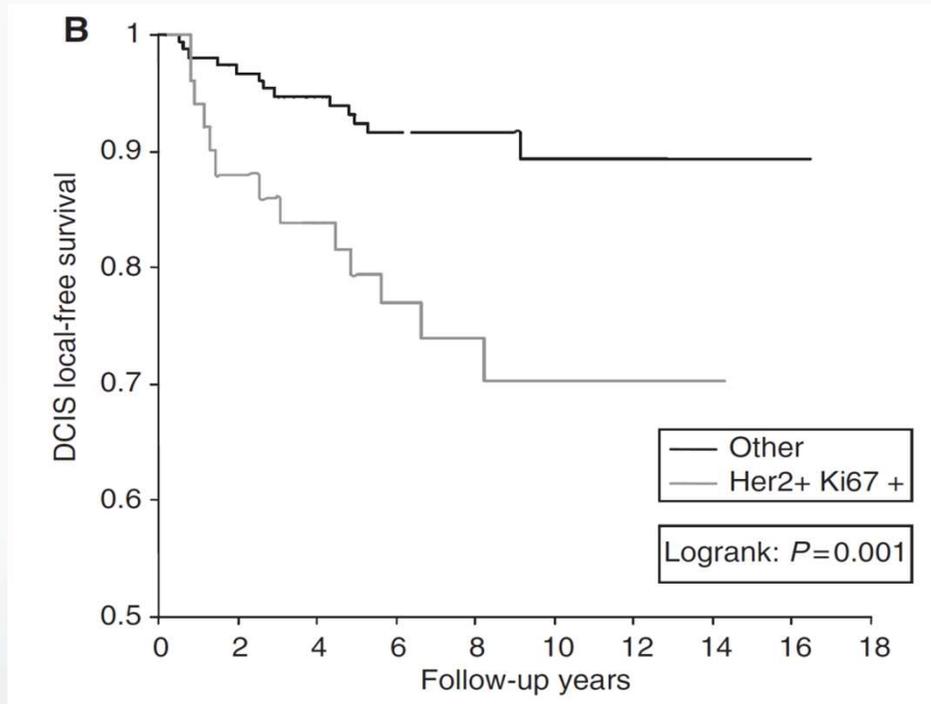
- Phase III, RT vs observation
- Détection mammo / < 2.5 cm / marges > 3 mm / bas grade ou intermédiaires
- 636 patientes incluses (sur 1790 espérées)
- Suivi médian de 7.2 ans
- TAM prescrit chez 69% des patientes
- Récidives locales: 0.9% vs 6.4% (p=0.0005)

“At present, the standard of care in the United States remains adjuvant radiation therapy for all patients with DCIS who elect to have breast conservation surgery.”

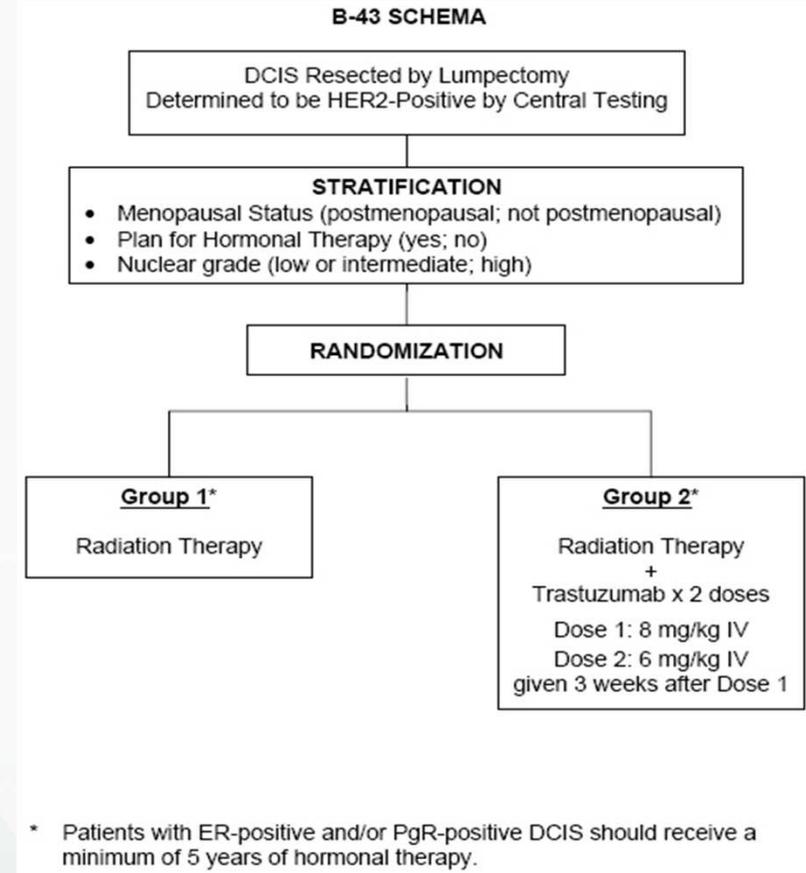
DCIS et tumeurs infiltrantes... si loin que ça ?



Vincent-Salomon A. et al. Clin Cancer Res, 2008, 14 : 1956-65



Rakovitch E. et al. Br J Cancer, 2012, 106 : 1160-5

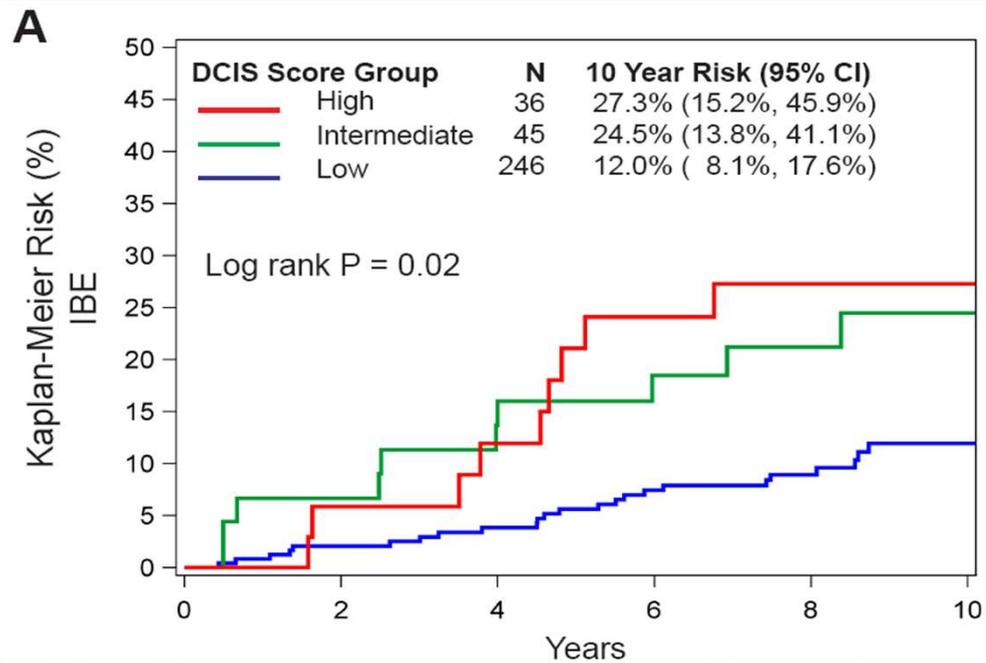


TRANS-BONBIS

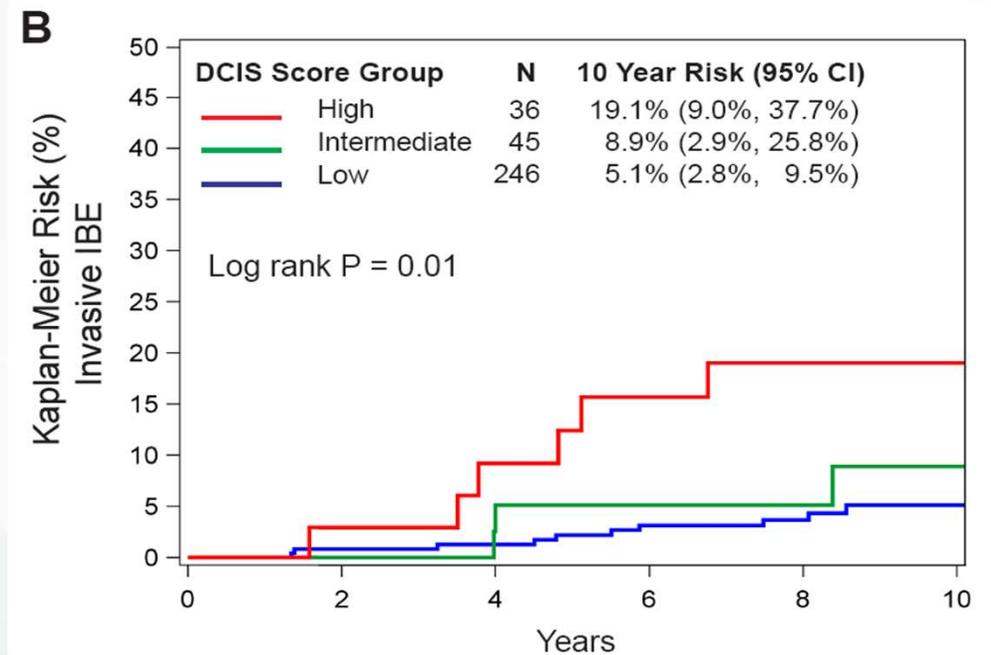
⇒ Anapath centralisé (F. Penault-Llorca, Clermont-Ferrand)

DCIS SCORE: 10-YEAR IPSILATERAL BREAST EVENTS (IBE) BY RISK GROUP

ANY IBE



INVASIVE IBE

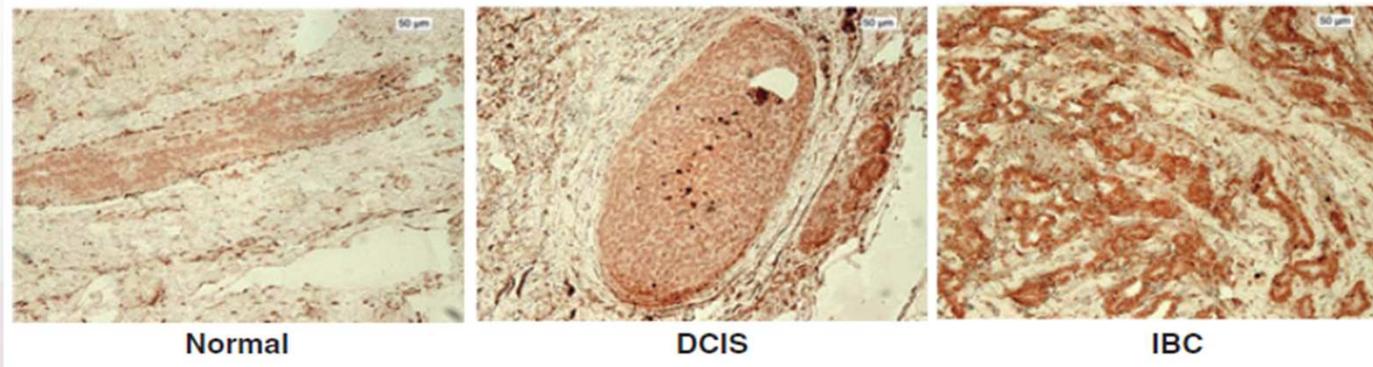


Signature **pronostique du risque d'invasion** chez les patientes atteintes de CCIS
Signature **prédictive du risque de récurrences**

→ confirmation nécessaire sur une plus large population

RBP-Jk, PSRC1, ECHDC1, CIRBP et HMG11 nouveaux partenaires moléculaires potentiels dans l'étude des mécanismes de la tumorigénèse

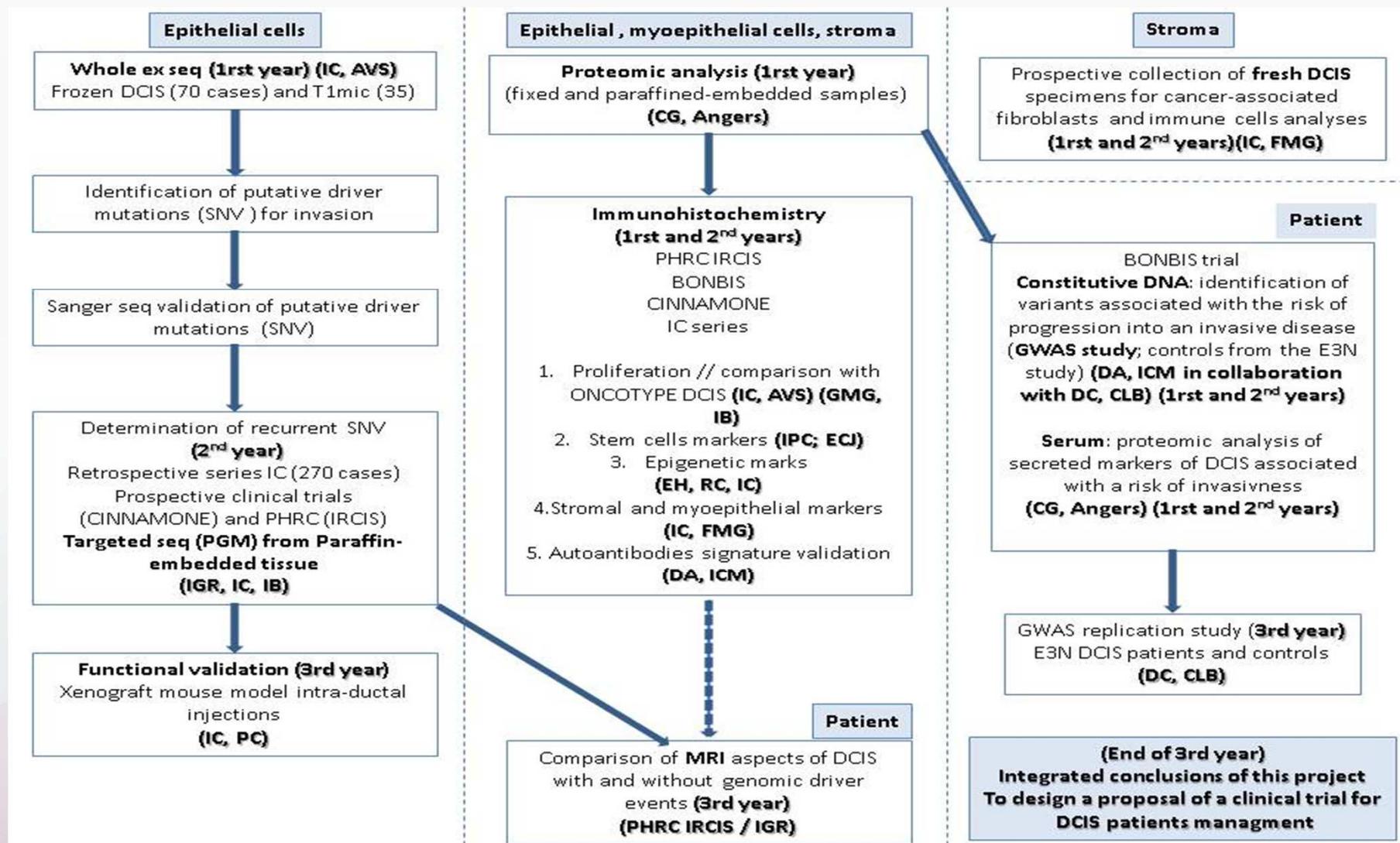
Ex: RBP-Jk surexprimé dans les CCI





Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle

Analyse moléculaire de la transition des carcinomes in situ en carcinomes infiltrants : « TRANSITIV »



Beaucoup de choses ont changé ...qui participent à un meilleur control local

- Imagerie préopératoire aide à la décision
- La procédure chirurgicale est codifiée
- Les marges sont mieux évaluées

Poortmans et al., Semin Radiat Oncol, 2012

MAIS, L'effet de la RADIOTHERAPIE est INDUBITABLE

- Quel que soit les critères cliniques, histologiques ou actions thérapeutiques associées !

50 Gy sur l'ensemble de la glande mammaire en 25 Fractions et 33 j

- Essai randomisé (français) sur le boost bientôt terminé

La biologie...encore la biologie pour nous aider à personnaliser....

Merci Bruno

