

**RCP SFSPM
Rennes-2015**

Peut-on ne pas effectuer une irradiation après exérèse conservatrice d'un carcinome canalaire in situ?



***Alain Fourquet
Département de
Radiothérapie Oncologique
Institut Curie, Paris***

Cas cliniques

Mme A.

- ▶ 62 ans
- ▶ **Antécédents: asthme allergique. Cancer de la thyroïde traité par thyroïdectomie totale.**
- ▶ **Pas d'antécédents familiaux**
- ▶ **CCIS du sein D en 1993, traité par chirurgie conservatrice et radiothérapie**
- ▶ **Mammographie de dépistage de 12/2014: foyer de MCC de 8 mm, externe du sein G, apparu depuis 2012**
- ▶ **Macrobiopsie:**
 - **CCIS, bas grade, sans nécrose**
 - **RO+ RP+ HER2-**
 - **Ki67 5%**

Mme A.

- ▶ **Février 2015. Repérage mammographique: clip post biopsie, quelques MCC résiduelles**
- ▶ **Exérèse au large**
- ▶ **MCC dans la pièce d'exérèse, à distance des limites chirurgicales**
- ▶ **Anatomopathologie:**
 - **CCIS de grade intermédiaire**
 - **10 mm**
 - **Sans nécrose**
 - **Berge inférieure atteinte sur 1 mm**
- ▶ **Avril 2015. Réexcision: pas de maladie résiduelle**



Mme A. Résumé

- ▶ 62 ans
- ▶ Antécédent de CCIS contralatéral et de cancer de la thyroïde
- ▶ Tis du sein G
- ▶ CCIS, 10 mm, berges saines, grade intermédiaire, sans nécrose

Options thérapeutiques?

1. Mastectomie
2. Radiothérapie du sein
3. Pas de radiothérapie + hormonothérapie
4. Rien

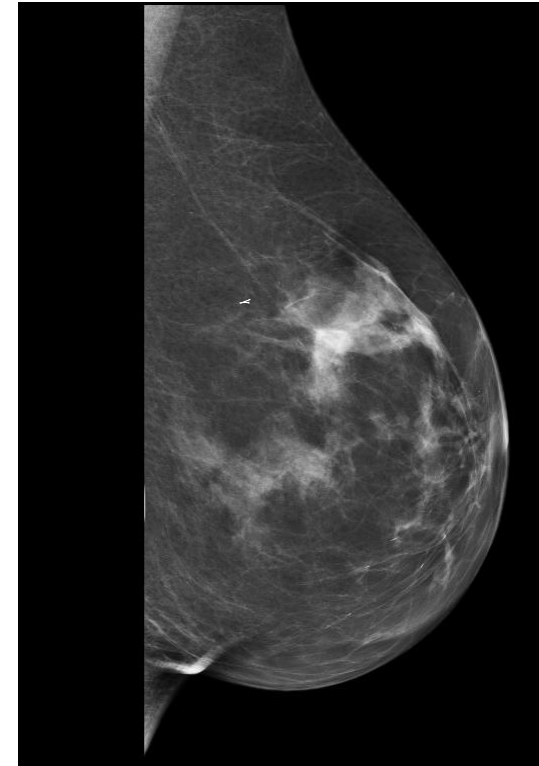
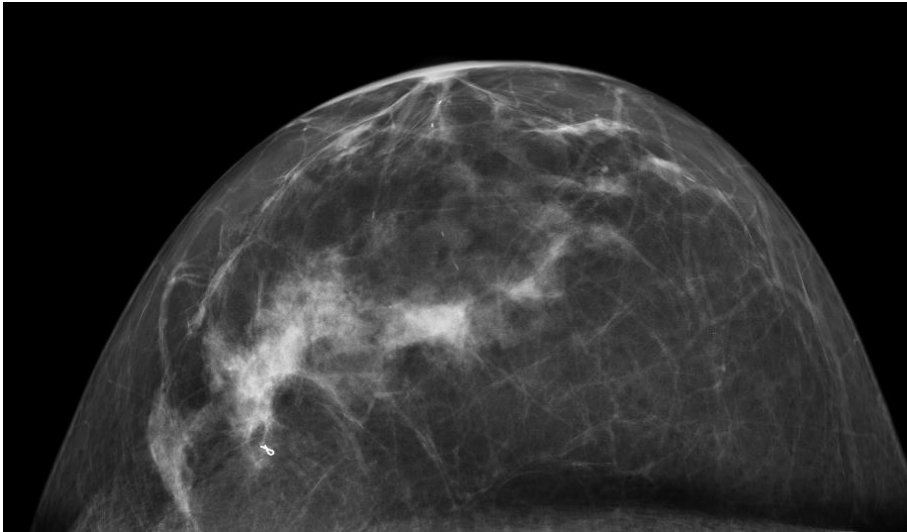
Mme G.

- ▶ **74 ans**
- ▶ **Antécédents: Asthme, HTA, Hypothyroïdie, glaucome**
- ▶ **Plastie mammaire bilatérale de réduction**
- ▶ **Ménopausée, pas de TSM**
- ▶ **Pas d'antécédents familiaux**
- ▶ **158 cm, 58 kg. IMC: 23,2**
- ▶ **90 B**

Mme G.

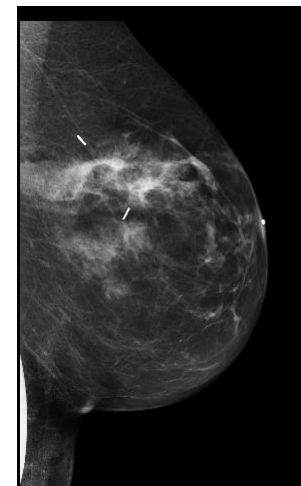
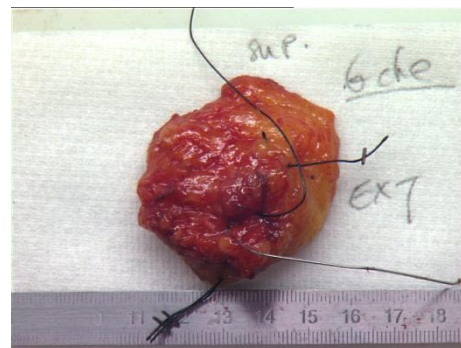
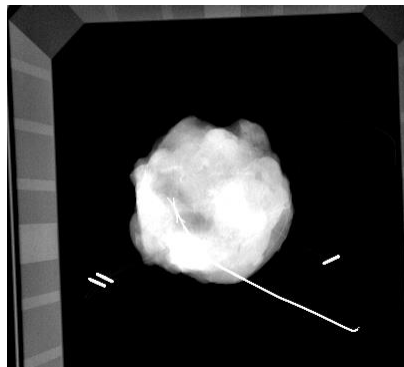
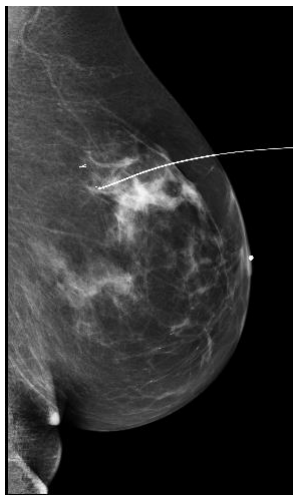
- ▶ **MCC QSE du sein G connues depuis 2011**
- ▶ **Augmentation lente en nombre**
- ▶ **Mammographies en février 2015:**
 - **Foyer de MCC du QSE sur 25 mm**
 - **Topographie canalaire, aspect polymorphe**
 - **ACR4**
- ▶ **Macrobiopsies en février 2015**
 - **14 prélèvements**
 - **CCIS**
 - **Grade nucléaire intermédiaire**
 - **Pas d'infiltration**

Mme G. Mammographies post-biopsies



MCC résiduelles
Migration du clip (10 mm)

Mme G. Exérèse chirurgicale



Examen anatomopathologique:

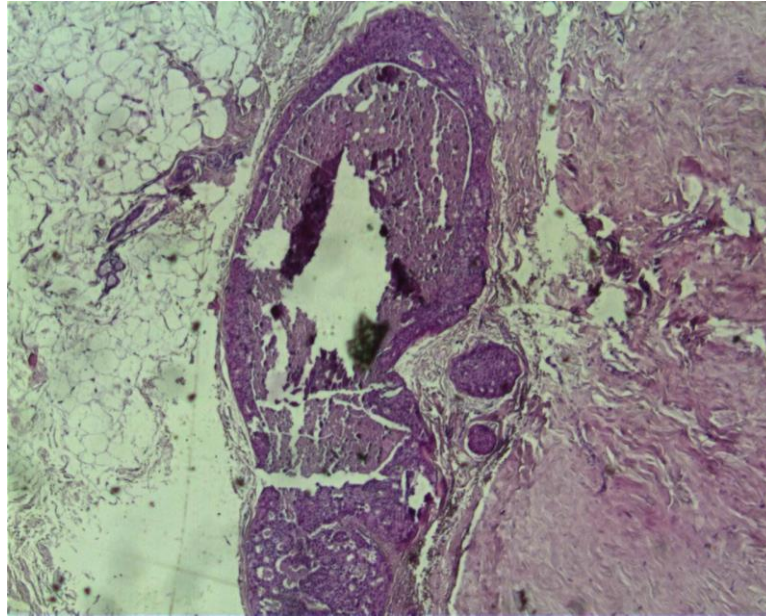
Absence de résidu carcinomateux in situ ou infiltrant.

Présence de remaniements fibro-inflammatoires correspondant à la cicatrice de mammotome.

Présence de rares microcalcifications sécrétoires bénignes.

Mme G.

- ▶ Relecture de la biopsie: confirmation du diagnostic de CCIS strict, grade intermédiaire



- ▶ Mammographies: pas de MCC résiduelles

Mme G. Résumé

- ▶ Tis du QSE du sein G chez une femme de 74 ans avec quelques comorbidités dont asthme
- ▶ MCC sur 25 mm, d'évolution lente
- ▶ CCIS de grade intermédiaire, sans nécrose,
- ▶ Exérèse complète par les macrobiopsies
- ▶ Pas de microcalcifications résiduelles

Options thérapeutiques?

1. Mastectomie
2. Radiothérapie du sein
3. Pas de radiothérapie + hormonothérapie
4. Rien

Facteurs de risque de récurrence mammaire après traitement d'un CCIS

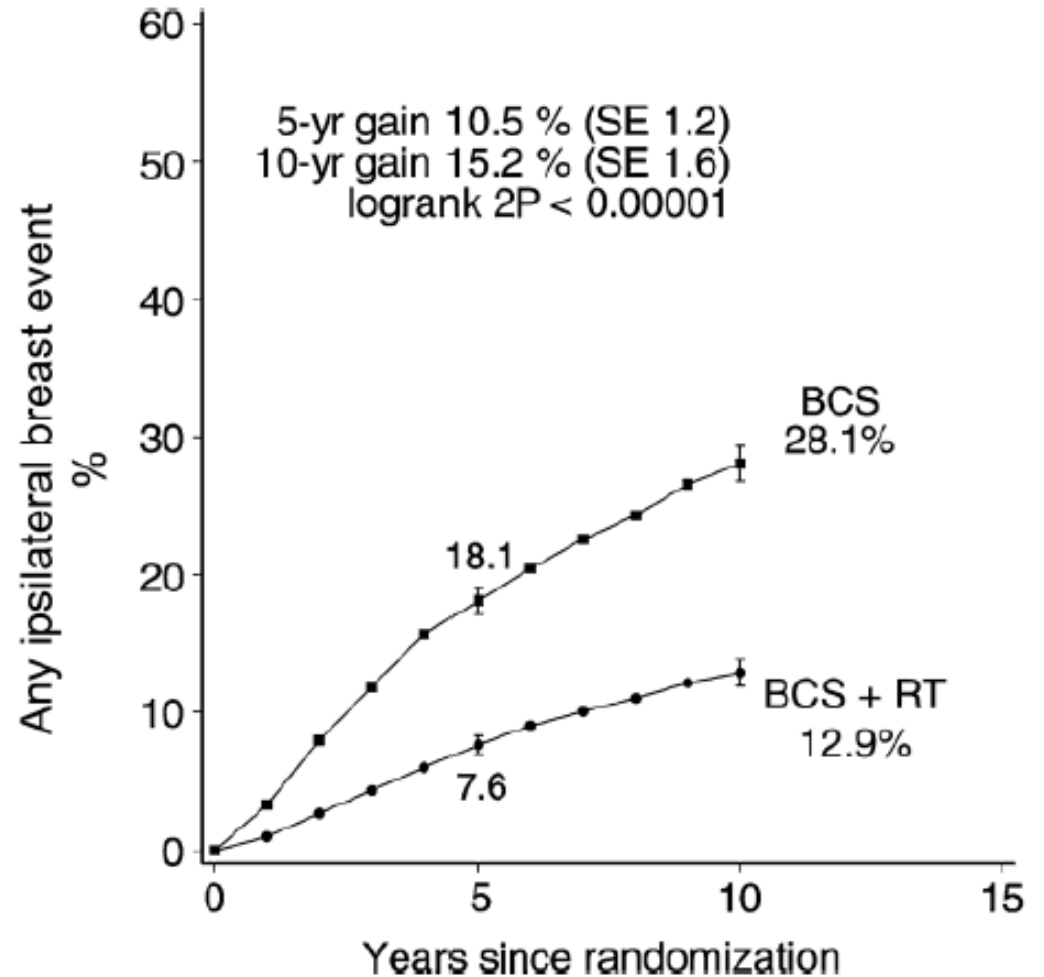
- ▶ Age jeune (< 40 ans?)
- ▶ Berges atteintes
- ▶ Grade nucléaire élevé
- ▶ Nécrose
- ▶ (Taille)

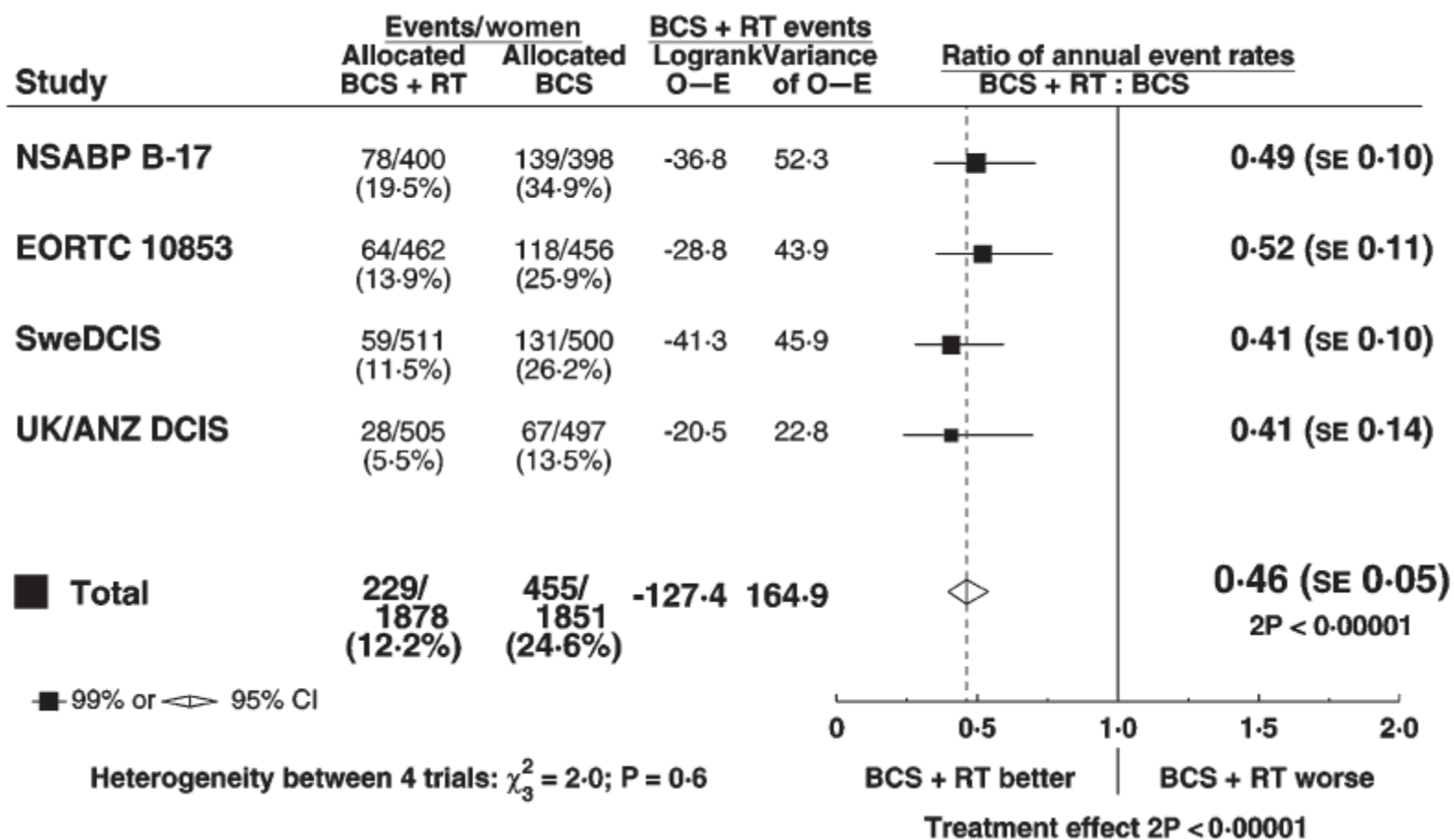
Overview EBCTCG

- ▶ **Cancers canauxaires *in situ***
- ▶ **Chirurgie conservatrice**
- ▶ **Radiothérapie du sein 50 Gy vs pas de RT**
- ▶ **4 essais**
- ▶ **1985-2000**
- ▶ **3729 patientes**
- ▶ **Suivi médian: 8.9 ans**

Récidives mammaires

- ▶ 3729 patientes
- ▶ Suivi médian: 8.9 ans
- ▶ RR= 0.46





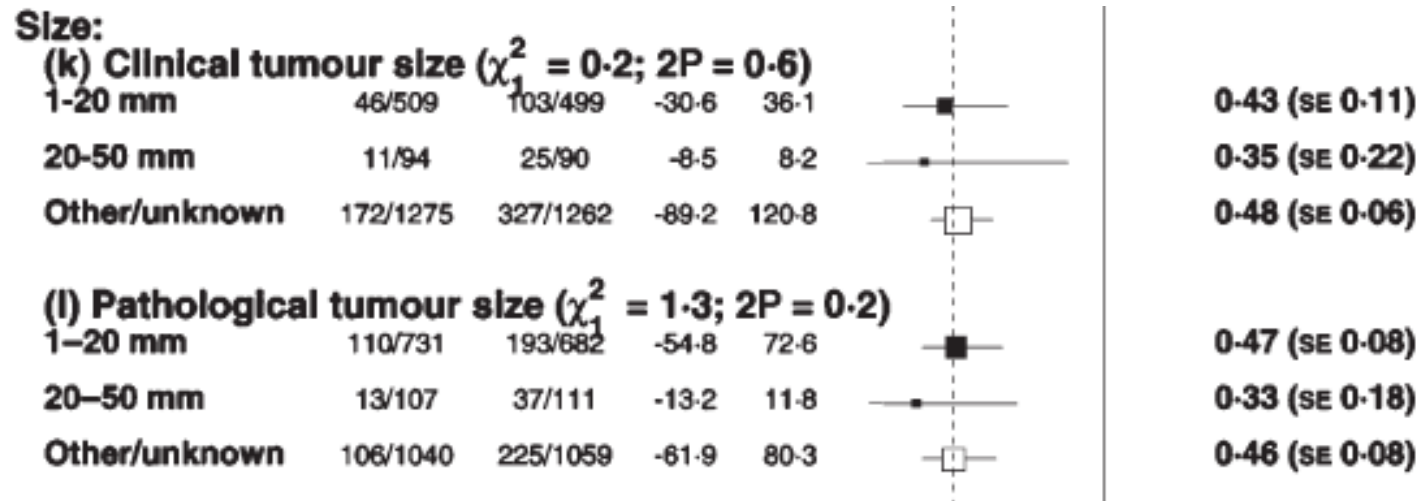
DCIS Overview

Characteristic	Events/Women		BCS+RT events		Ratio of annual event rates BCS+RT : BCS
	Allocated BCS+RT	Allocated BCS	Logrank O-E	Variance of O-E	
(a) Age at diagnosis ($\chi^2_1 = 12.4$; $2P = 0.0004$)					
< 50 yr	94/456	125/455	-19.1	51.9	0.69 (SE 0.12)
50+ yr	135/1422	330/1396	-108.3	112.9	0.38 (SE 0.06)
(b) Surgery ($\chi^2_1 = 0.7$; $2P = 0.4$)					
Local excision	159/1296	307/1287	-82.8	112.6	0.48 (SE 0.07)
Sector resection	70/582	148/564	-46.1	52.8	0.42 (SE 0.09)
(c) Tamoxifen use ($\chi^2_1 = 0.3$; $2P = 0.6$)					
Neither Tamox.	215/1601	422/1588	-118.2	154.3	0.46 (SE 0.06)
Both Tamox.	14/277	33/263	-10.7	11.5	0.39 (SE 0.19)
(d) Detection method ($\chi^2_1 = 0.6$; $2P = 0.4$)					
Mammography	136/1015	271/987	-77.2	98.7	0.46 (SE 0.07)
Clinical symptoms	57/301	100/316	-23.8	37.4	0.53 (SE 0.12)
Unknown method	36/562	84/548	-27.6	28.7	0.38 (SE 0.12)
(e) Margin status ($\chi^2_1 = 0.0$; $2P = 0.8$)					
Negative	169/1513	323/1465	-91.4	119.1	0.46 (SE 0.06)
Involved	43/180	86/197	-22.0	30.4	0.48 (SE 0.13)
Unknown status	17/185	46/189	-14.5	15.1	0.38 (SE 0.17)
(f) Focality ($\chi^2_1 = 0.2$; $2P = 0.6$)					
Unifocal	64/541	134/538	-40.0	48.2	0.44 (SE 0.10)
Multifocal	54/235	99/212	-33.1	35.5	0.39 (SE 0.11)
Unknown focality	111/1102	222/1101	-58.5	80.8	0.48 (SE 0.08)

DCIS Overview

Pathology:						
(g) Histological grade ($\chi^2_1 = 1.1$; $2P = 0.3$)						
Low	31/463	74/429	-24.6	25.3		0.38 (SE 0.13)
Intermediate	27/215	45/226	-10.2	17.1		0.55 (SE 0.18)
High	42/244	64/217	-16.7	24.5		0.51 (SE 0.15)
Unknown grade	129/956	272/979	-79.1	97.0		0.44 (SE 0.07)
(h) Nuclear grade ($\chi^2_1 = 0.5$; $2P = 0.5$)						
Low	52/328	96/306	-28.8	35.3		0.44 (SE 0.12)
Intermediate	21/172	47/171	-13.4	17.4		0.46 (SE 0.17)
High	64/329	103/311	-25.6	39.6		0.52 (SE 0.12)
Unknown grade	86/1049	209/1063	-64.7	71.5		0.40 (SE 0.08)
(i) Comedonecrosis ($\chi^2_1 = 0.8$; $2P = 0.4$)						
Present	66/364	124/342	-37.4	44.9		0.43 (SE 0.10)
Absent	50/321	83/305	-20.0	32.1		0.54 (SE 0.13)
Unknown comedo.	113/1193	248/1204	-72.4	87.5		0.44 (SE 0.07)
(j) Architecture ($\chi^2_1 = 0.0$; $2P = 1.0$)						
Comedo/solid	47/220	81/213	-21.3	29.5		0.49 (SE 0.13)
Other	80/486	139/469	-38.1	52.7		0.49 (SE 0.10)
Unknown arch.	102/1172	235/1169	-72.3	81.7		0.41 (SE 0.07)

DCIS Overview



CCIS

- ▶ **50% des récurrences sont du CCIS, et 50% sont invasives**
- ▶ **Survie identique avec ou sans radiothérapie**
- ▶ **Mais...**

Survie après récurrence mammaire invasive

NSABP B17 & B24

EORTC 10853

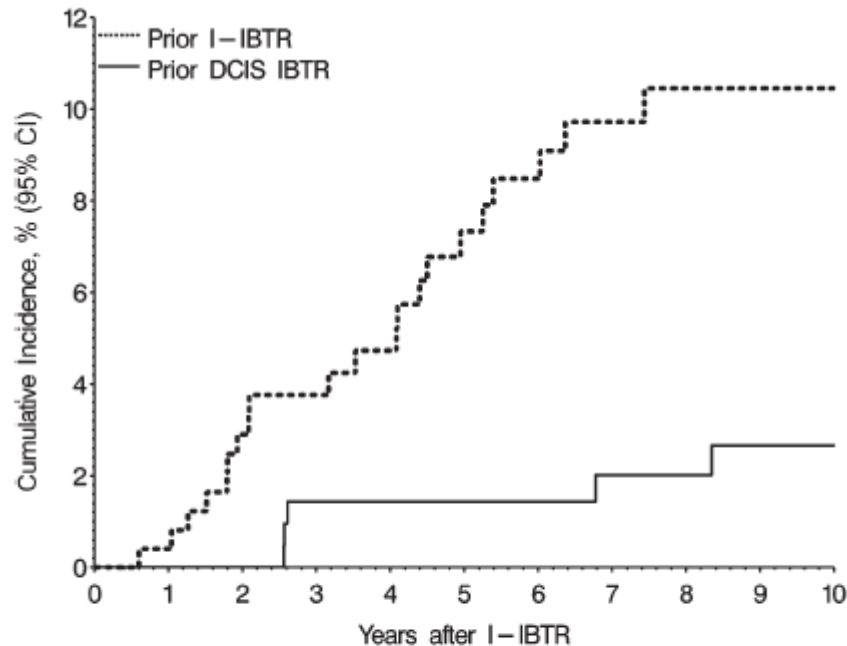


Figure 6. Cumulative incidence of breast cancer deaths after invasive ipsilateral breast tumor recurrences (I-IBTR) or ductal carcinoma in situ (DCIS)-IBTR. The patient cohort includes 263 patients with a prior I-IBTR and 227 patients with a prior DCIS-IBTR as a first failure event.

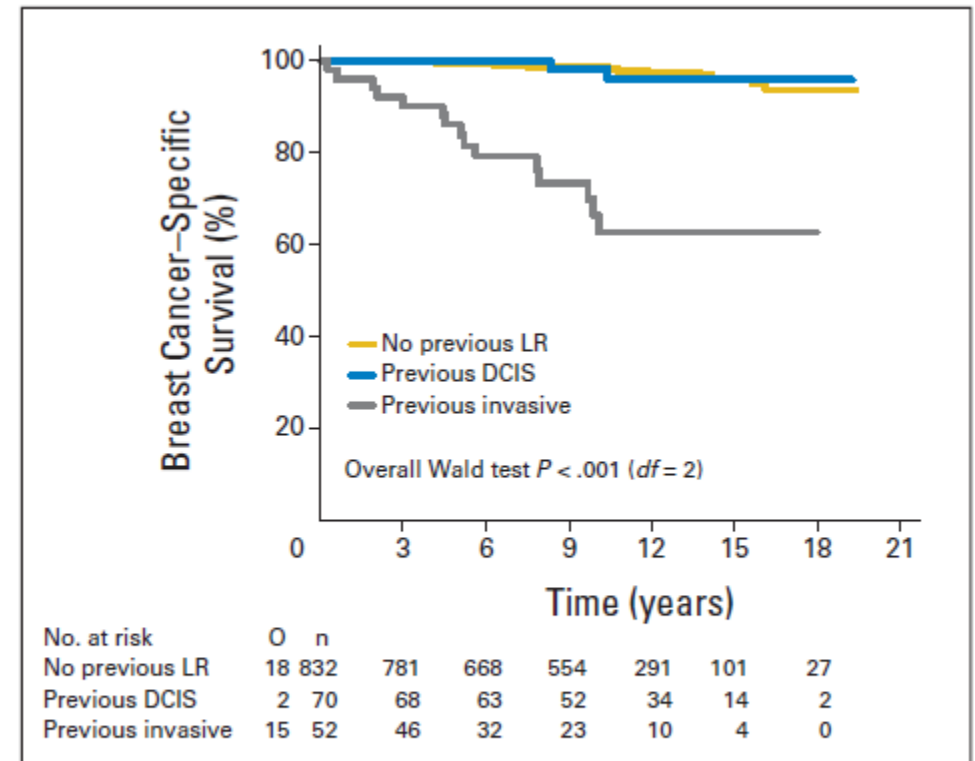


Fig 4. Breast cancer-specific survival after a local recurrence (LR) 5 years after random assignment. DCIS, ductal carcinoma in situ; n, number of patients; O, observed.

**Peut-on omettre l'irradiation du sein
dans certains groupes à faible risque?**

Omission de la radiothérapie chez les femmes âgées. Données du SEER

1992-1999

Age \geq 66 ans

Chirurgie conservatrice seule

3409 pts

Suivi médian: 5 ans

► **Bas risque: tous les facteurs**

\geq 70 ans

\leq 25 mm

Grade intermédiaire ou bas

Sans nécrose

► **Haut risque: au moins 1 facteur**

66-69 ans

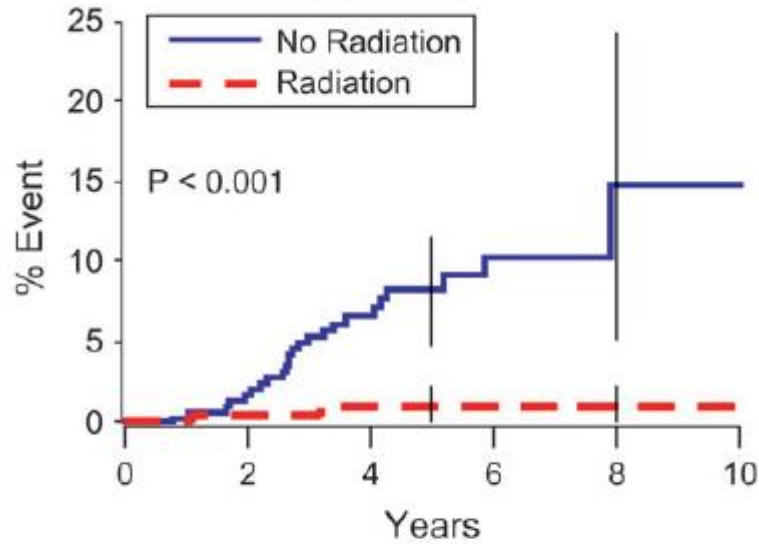
Taille $>$ 25 mm

Haut grade

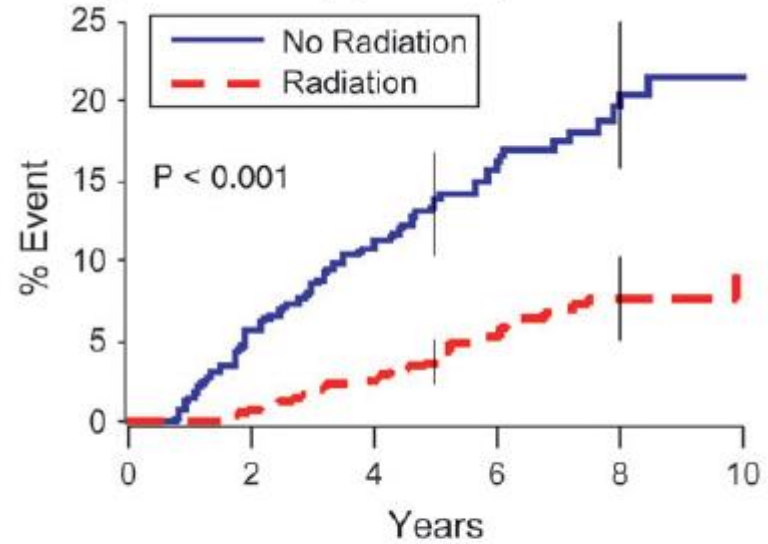
Nécrose

Données du SEER. 2109 ptes

A Low-Risk Group (N=539)



B High-Risk Group (N=1,570)



Number at Risk:

No RT	312	285	187	67	19	621	529	384	208	98	31
RT	227	218	140	39	9	949	897	652	344	141	35

**Essais prospectifs d'omission de la
radiothérapie du sein dans les CCIS de
« bas risque »**

Dana-Farber/Harvard Cancer Center

- ▶ Essai prospectif simple-bras avec règles d'arrêt

- ▶ 1994-2002

- ▶ Tumorectomie seule

- ▶ Critères d'inclusion:

 - Grade nucléaire prédominant 1 ou 2

 - Taille mammographique ≤ 25 mm

 - Marges ≥ 10 mm

 - Ou réexcision sans maladie résiduelle

- ▶ Tamoxifène non autorisé

Etude du Dana-Farber. Résultats

▶ **Arrêt de l'inclusion à 143 ptes (sur 200 prévues)**

▶ **Suivi médian 11 ans (minimum 8 ans)**

▶ **Age médian: 51 ans**

▶ **Récidives mammaires**

15.7 % à 10 ans

1.9 % /an

ECOG/NCCTG Registration study of omission of RT

- ▶ 1997-2002
- ▶ CCIS strict traités par chirurgie conservatrice
- ▶ Sans radiothérapie
- ▶ Marge minimum de 3 mm
- ▶ Ou absence de maladie résiduelle après biopsie ou ré-excision
- ▶ Sans microcalcifications résiduelles sur mammographie postopératoire

ECOG/NCCTG

Deux groupes:

1. Grade bas/intermédiaire et ≤ 25 mm

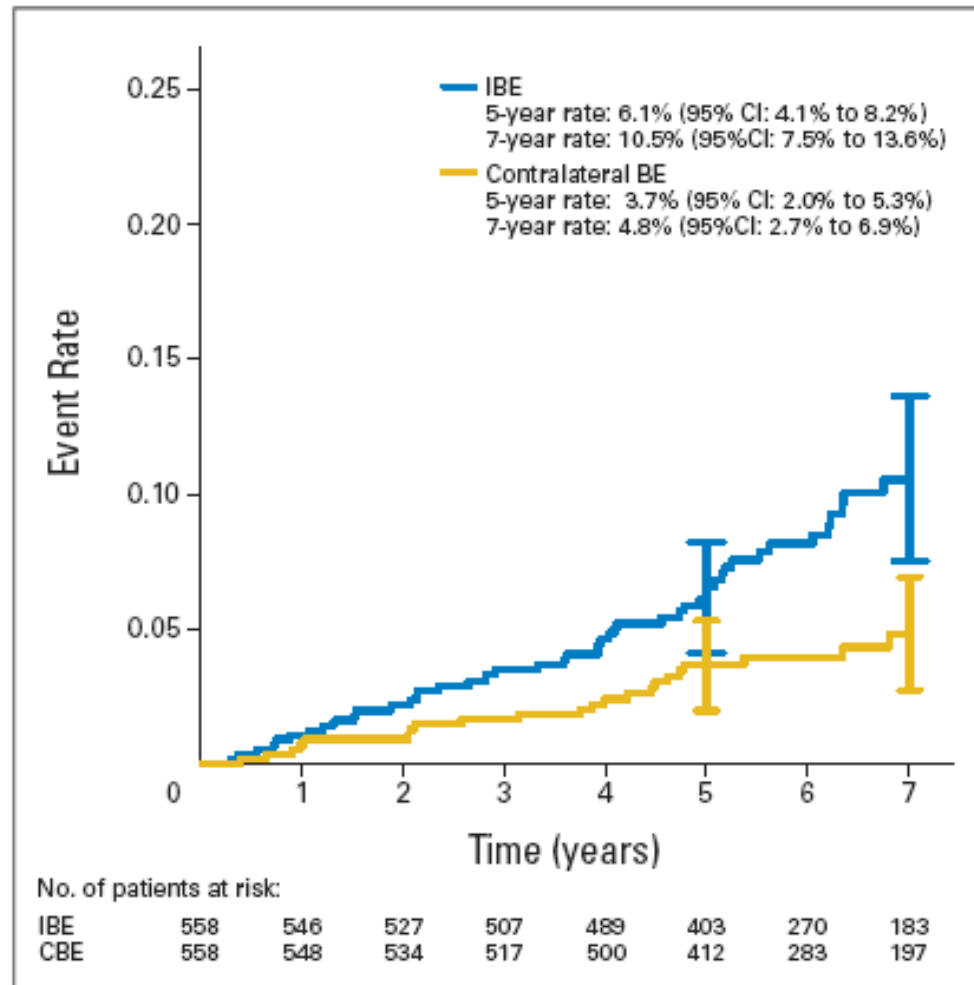
- 565 pts
- Suivi médian: 6.2 years

2. Haut grade et ≤ 10 mm

- 105 pts
- Median follow-up: 6.7 years

ECOG. Risque cumulé d'évènements mammaires

Grade bas/int ≤ 25 mm. 565 ptes. Suivi médian: 6.2 ans



RTOG 9804

- ▶ **CCIS**
- ▶ **Non palpable, détecté par mammographie**
- ▶ **≤ 25 mm mammographique**
- ▶ **Grade nucléaire 1 ou 2**
- ▶ **Marges ≥ 3 mm, ou réexcision négative**
- ▶ **Mammographies postopératoires négatives**

RTOG/CALGB/NCIC

- ▶ **Randomisation**

Radiothérapie sans boost 50 Gy/25f ou 50,4

Gy/28f ou 42,5 Gy/16f

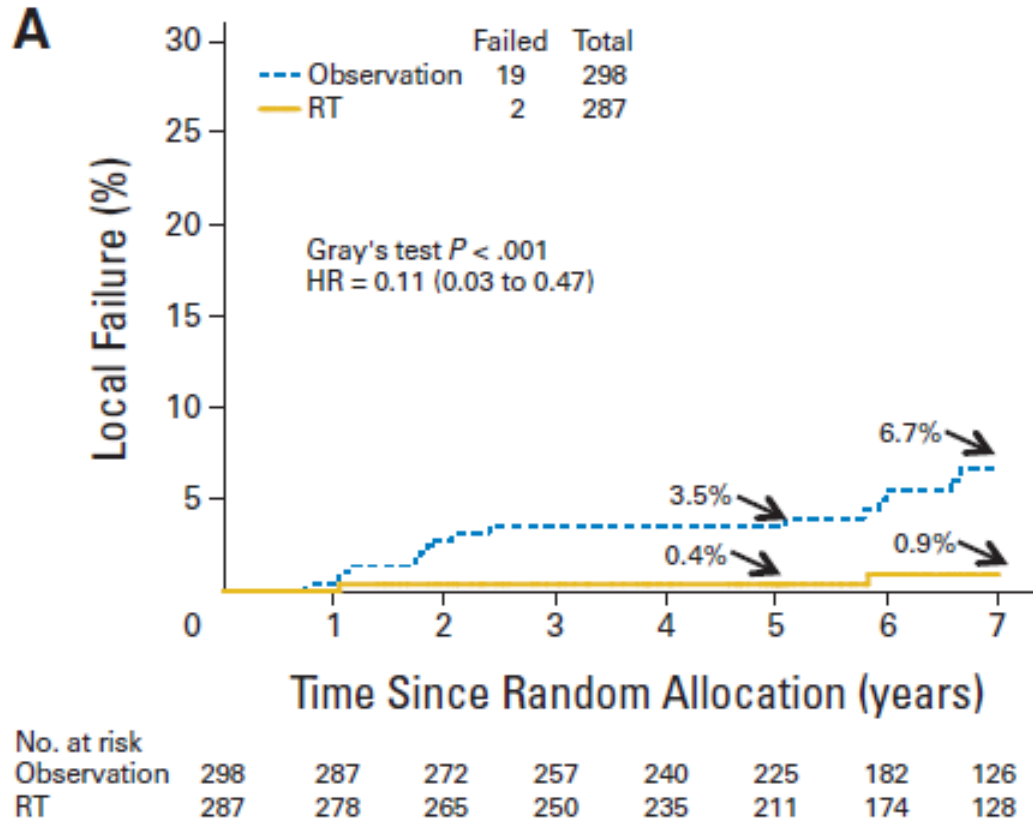
vs. Pas de radiothérapie

- ▶ **Tamoxifène optionnel dans les deux bras**

RTOG 9804

- ▶ **Décembre 1999 - Juillet 2006**
- ▶ **636 ptes incluses/ 1790 prévues**
- ▶ **Age médian: 58 ans**
- ▶ **Tamoxifène: 62%**
- ▶ **Suivi médian: 7.17 ans**

RTOG 9804. Résultats



► Sur 19 récurrences locales dans le bras sans RT:

11 CCIS

8 Invasives

► Sur 2 récurrences dans le bras avec RT:

1 CCIS

1 Invasive

**Quelle est la toxicité de la
radiothérapie mammaire dans les
CCIS?**

RTOG 9804. Toxicité

Toxicité aiguë

	No RT	RT	
Grade 1-2	30%	76%	p<.001
≥ Grade 3	4%	4%	

Toxicité tardive

	Bras RT
Grade 1	30%
Grade 2	4.6%
Grade 3	0.7%
≥ grade 3	0

Morbidité et mortalité cardiovasculaire du traitement des CCIS

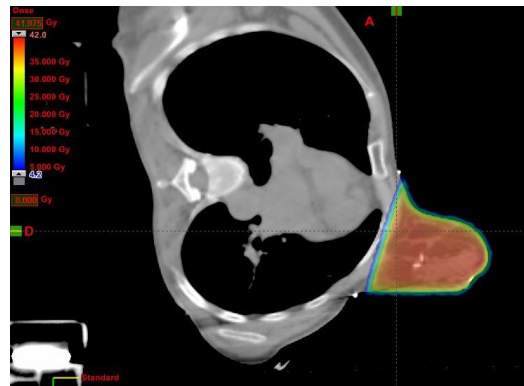
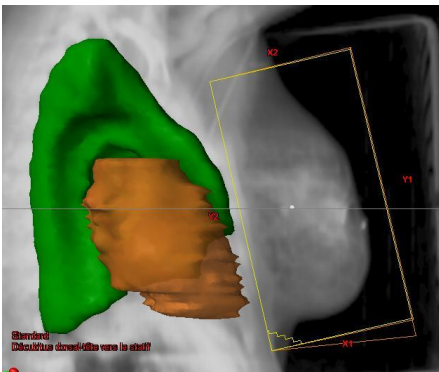
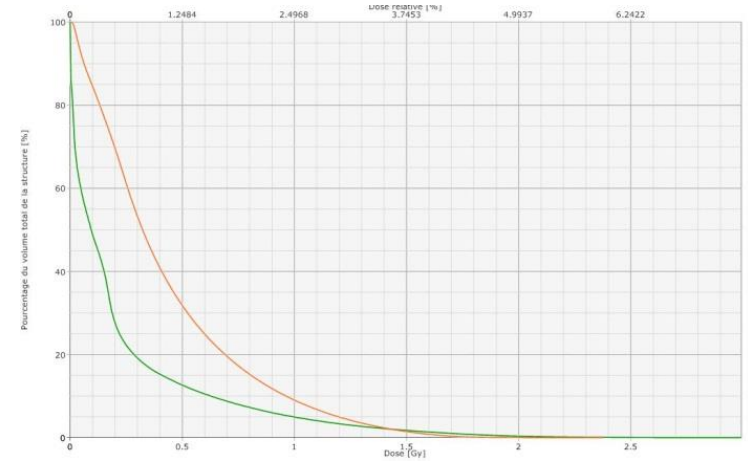
- ▶ Cohorte nationale hollandaise
- ▶ 1989-2004
- ▶ < 75 ans
- ▶ 10 468 ptes
- ▶ Chirurgie conservatrice ± radiothérapie, ou mastectomie ± radiothérapie
- ▶ Recul médian: 10 ans
- ▶ Recul minimum: 5 ans

Morbidité et mortalité cardiovasculaire du traitement des CCIS

- ▶ Pas d'augmentation de la morbidité cardiovasculaire DCIS vs non DCIS (Comparaison des SIR)
- ▶ Radiothérapie vs pas de RT: Morbidité CV identique
- ▶ Radiothérapie sein G vs sein D: pas de différences

Mme A. Radiothérapie du sein gauche

- ▶ En position latérale
- ▶ 40 Gy en 15 fractions
- ▶ Doses moyennes
 - Cœur 0,3 Gy
 - Poumon G 0,2 Gy



Conclusions

- 1. Quatre essais multicentriques confirment que la radiothérapie mammaire réduit significativement le risque de récurrence locale après chirurgie conservatrice d'un carcinome canalaire in situ**
- 2. Ce risque est diminué d'au moins 60% dans trois essais sur quatre**
- 3. La survie globale est excellente, quelque soit le traitement**



- 4. La survenue d'une récurrence invasive diminue la survie**
- 5. L'âge jeune, un grade nucléaire élevé, et l'atteinte des berges constituent les principaux facteurs de risque de récurrence, en plus de l'absence de radiothérapie**
- 6. Aucun critère ne permet, à l'heure actuelle, de déterminer l'inutilité de la radiothérapie mammaire chez une femme qui a un cancer intracanalair du sein**

Remplacer la radiothérapie par l'hormonothérapie?

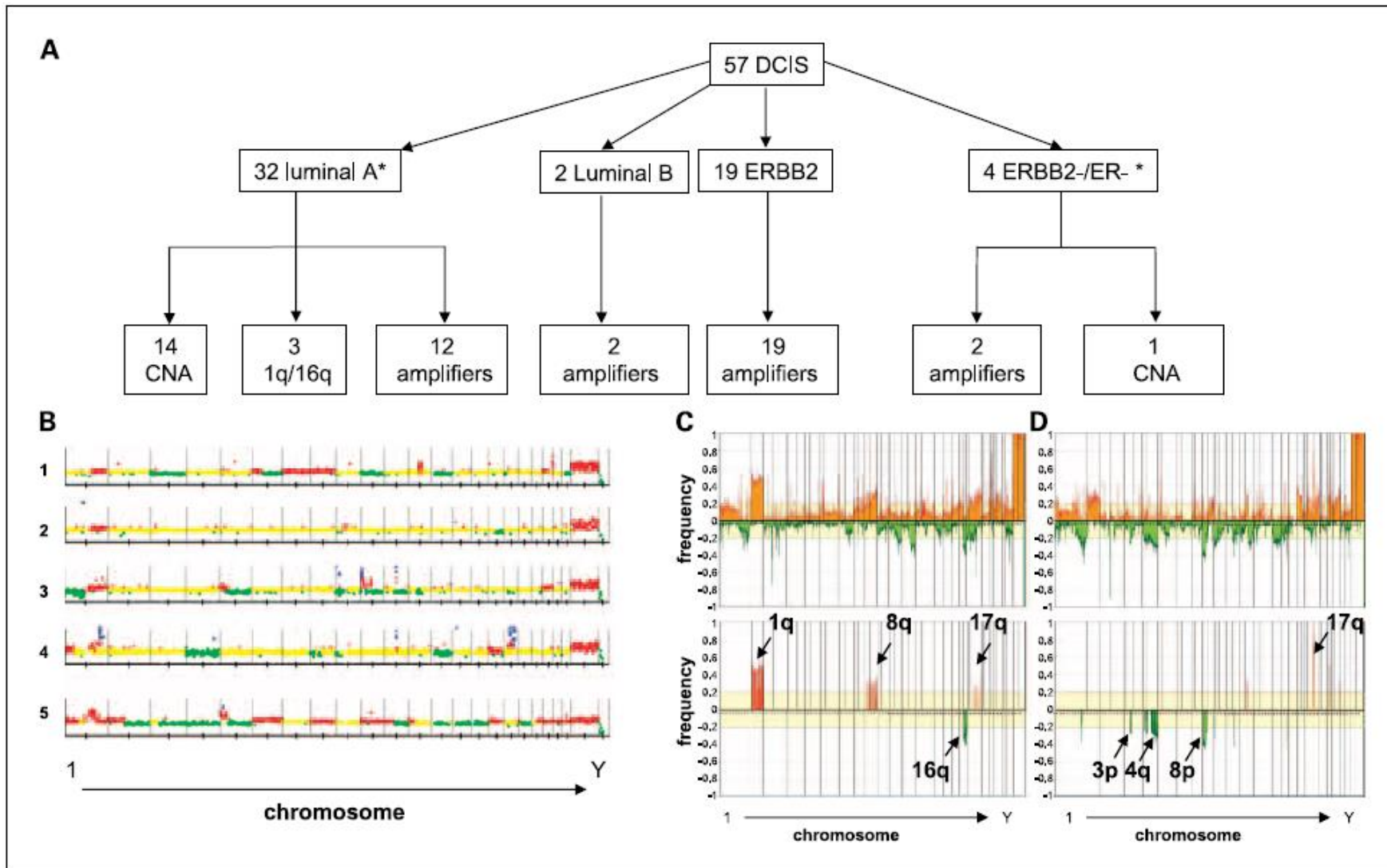
▶ NSABP B-24

- Réduction du risque de récurrence locale avec le TAM
- Réduction du risque de cancer controlatéral

▶ UK/ANZ DCIS

- Pas d'effet sur le risque de récurrence si radiothérapie
- Réduction du risque de CCIS controlatéral

Les CCIS sont des cancers: ils partagent les mêmes altérations génomiques que les cancers invasifs, qui produisent les mêmes effets sur le profil d'expression génique



Intérêt de marqueurs biologiques dans la sélection des patientes?

- ▶ Surexpression de HER2 associée à un risque accru de récurrence *in situ*, réduit par la radiothérapie

Curigliano et al. *Ann Oncol*, 2015

- ▶ Moindre risque de récurrence dans les CCIS de type Luminal A :
RO+ RP+ HER2- Ki67<15%

Williams et al. *Ann Oncol*, 2015

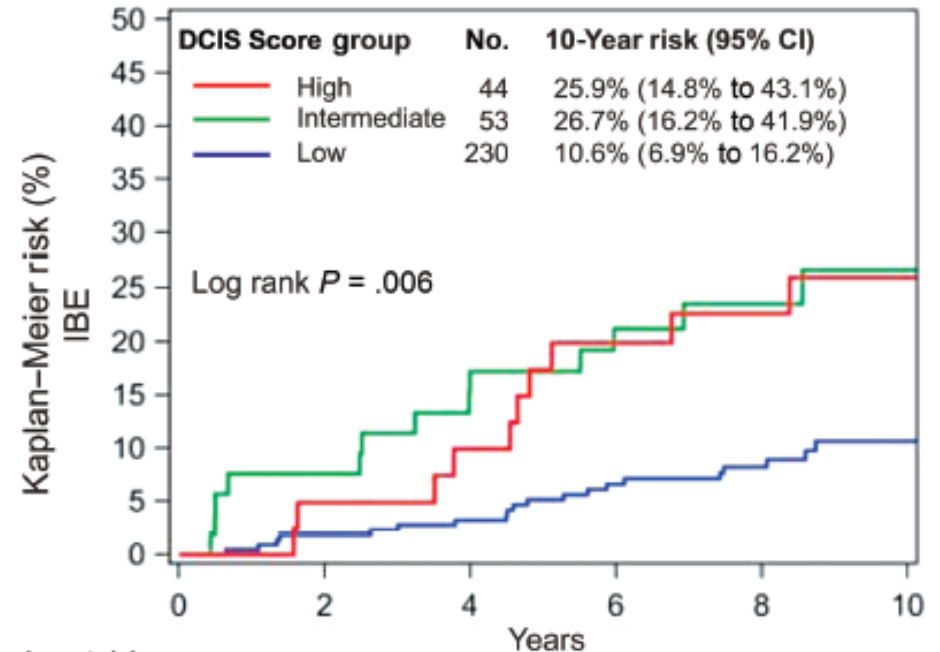
- ▶ Risque accru de récurrence dans les CCIS à prolifération élevée, réduit par la radiothérapie

Lazzeroni et al. *Br J Cancer*, 2013

Signature prédictive de récurrence?

- ▶ 327 ptes issues de l'étude ECOG (sans RT)
- ▶ Test d'expression multigénique (Oncotype Dx®)
- ▶ 10 ans de suivi
- ▶ Récidive locale dans le groupe à faible risque: 10.6% à 10 ans

A



	0	2	4	6	8	10
High	44	39	36	32	25	10
Intermediate	53	48	43	39	28	17
Low	230	218	204	188	137	56

Proliferation group
Ki67
STK15
Survivin
CCNB1 (cyclin B1)
MYBL2

Hormone receptor group
PR

GSTM1

Reference group
ACTB (β -actin)
GAPDH
RPLPO
GUS
TFRC

Essai « ROMANCE »

Omission de la radiothérapie mammaire dans les CCIS de faible risque

- ▶ Prospectif multicentrique randomisé type phase II
- ▶ Après chirurgie conservatrice
- ▶ Critères d'inclusion:
 - Age \geq 55 ans
 - Taille $<$ 25 mm
 - Grade nucléaire intermédiaire ou bas
 - Unifocal
 - Berges saines avec marge $>$ 2 mm
 - RO+RP+HER2-
 - Ki67 $<$ 15%

Essai « ROMANCE »

Omission de la radiothérapie mammaire dans les CCIS de faible risque

- ▶ 700 patientes
- ▶ Résultat concluant si $< 3,5$ % de récurrence mammaire à 5 ans
- ▶ Suivi 10 ans
- ▶ Evaluation de la toxicité et de la qualité de vie