



CARCINOME CANALAIRE IN SITU

« La radiothérapie est systématique après chirurgie conservatrice »

Déclaration publique d'intérêt

aucun intérêt direct ou indirect (financier ou en nature)
de l'orateur avec un organisme privé, industriel ou
commercial en relation avec le sujet présenté

= Exérèse chirurgicale + RT si conservation mammaire

- **Mastectomie totale**
 - Avec proposition systématique de reconstruction immédiate avec ablation de la PAM
 - Avec ganglion sentinelle si CCIS étendu
- **Mastectomie partielle avec irradiation externe**
 - Berges saines
 - Résultat esthétique acceptable
 - Validée par 4 essais randomisés et 2 méta-analyses

ESSAI Dernière publication (1 ^{er} auteur année)	UK/ANZ Dcis trial CUZICK 2011 [9]		NSABP-B17 WAPNIR 2011 [7]		EORTC 10853 DONKER 2013 [6]		Swe-DCIS trial WARNBERG 2014 [8]	
Nombre de patientes	1030		818		1010		1067	
Période	1990-1998		1985-1990		1986-1996		1987-1999	
Suivi médian (ans)	12,7		17,2		15,8		17	
Randomisation (n)	CCS+RT (522) <i>versus</i> CCS (508)		CCS+RT (413) <i>versus</i> CCS (405)		CCS+RT(510) <i>versus</i> CCS (503)		CCS+RT(534) <i>versus</i> CCS (533)	
Récidives locales (RL) (%)	Pas RT	RT	Pas RT	RT	Pas RT	RT	Pas RT	RT
	19,4	7	35	19,8	30	17	27,1	12,1
RL <i>in situ</i> (%)	9,7	3,8	15,4	9	15	7,5	14,8	4,9
RL invasives (%)	9,1	3,3	19,6	10,7	15	9,5	12,3	7,2
Survie globale (%)	97,9	96,2	86	87	90	88	90	92

ESSAI Dernière publication (1 ^{er} auteur année)	UK/ANZ Dcis trial CUZICK 2011 [9]		NSABP-B17 WAPNIR 2011 [7]		EORTC 10853 DONKER 2013 [6]		Swe-DCIS trial WARNBERG 2014 [8]	
Nombre de patientes	1030		818		1010		1067	
Période	1990-1998		1985-1990		1986-1996		1987-1999	
Suivi médian (ans)	12,7		17,2		15,8		17	
Randomisation (n)	CCS+RT (522) <i>versus</i> CCS (508)		CCS+RT (413) <i>versus</i> CCS (405)		CCS+RT(510) <i>versus</i> CCS (503)		CCS+RT(534) <i>versus</i> CCS (533)	
Récidives locales (RL) (%)	Pas RT	RT	Pas RT	RT	Pas RT	RT	Pas RT	RT
	19,4	7	35	19,8	30	17	27,1	12,1
RL <i>in situ</i> (%)	9,7	3,8	15,4	9	15	7,5	14,8	4,9
RL invasives (%)	9,1	3,3	19,6	10,7	15	9,5	12,3	7,2
Survie globale (%)	97,9	96,2	86	87	90	88	90	92

- **Méta-analyse de l' EBCTCG** *(EBCTCG) J Nat C Inst 2010*
 - Réduction absolue du risque de récurrence locale ipsilatérale (RLI)
= **15%** grâce à la RT
de **28.1% à 11%** à 10 ans des randomisations
- **Méta-analyse de Cochrane**
 - Réduction relative du risque de récurrence locale ipsilatérale (RLI)
= **51%** grâce à la RT
de **4.4 à 10.7** ans des randomisations

Bénéfice pour tous les sous-groupes

Parallèlement... *Epidémiologie*

- **Évolution croissante de l'incidence avec le dépistage**
 - 15% issus des « cancers » de sein en France (issus du dépistage)
 - USA
 - 1.87 pour 100 000 en 1973-1975
 - 32.5 pour 100 000 en 2004
 - Évolution croissante des CCIS non comédo- alors que les formes comedo- restent stables
- **Pas de diminution de la mortalité par cancer du sein à la hauteur du nombre de cas de CCIS traités**

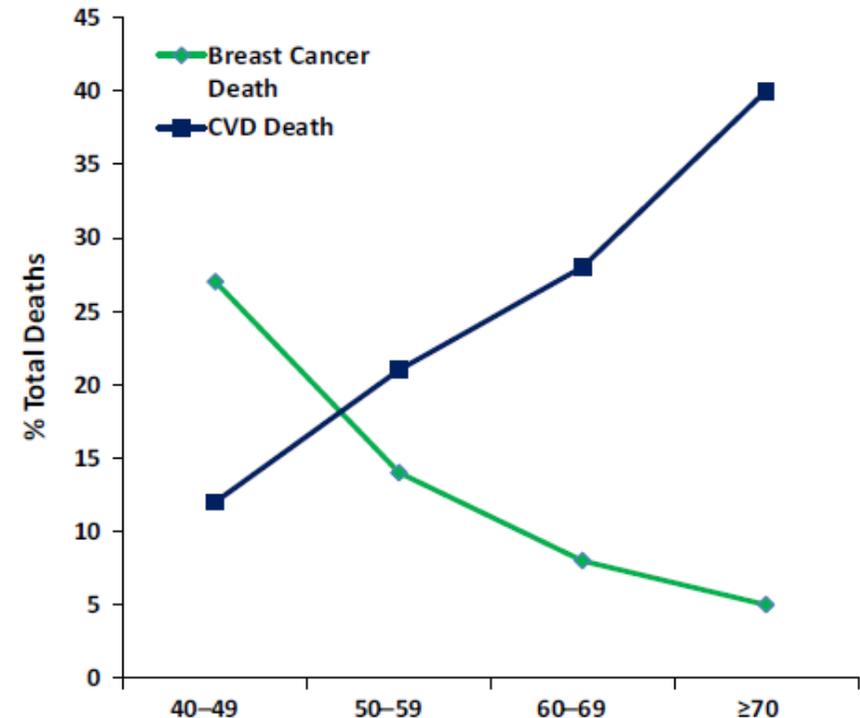
- **Excellent**

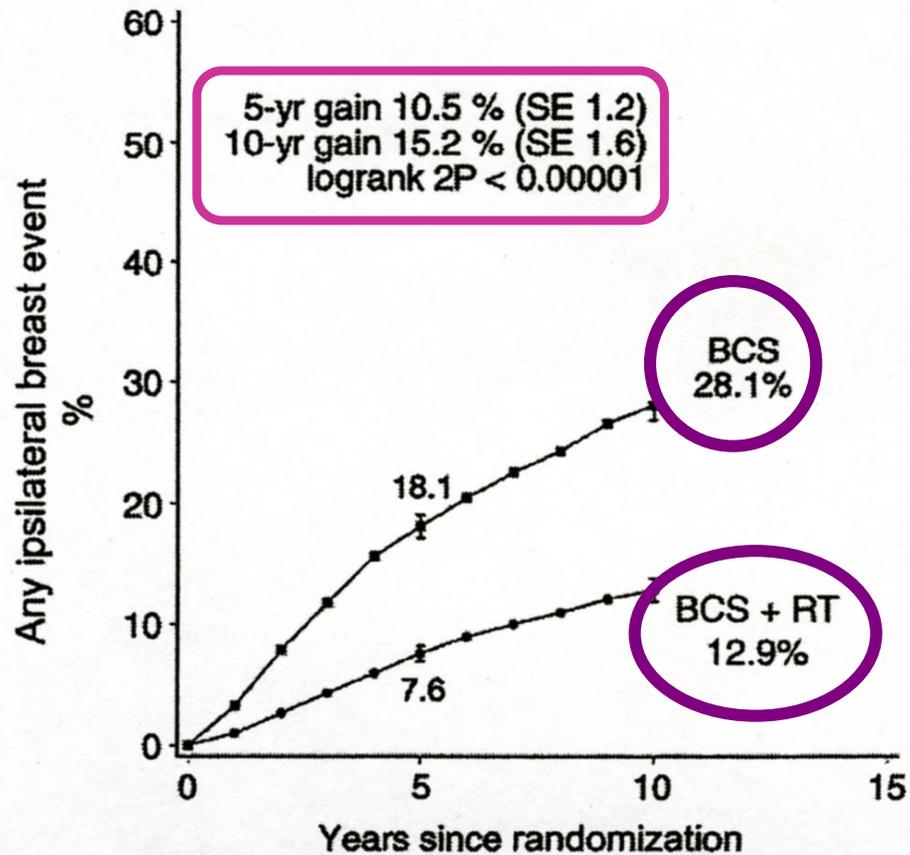
- **Taux de mortalité <2% à 10 ans**
- **Taux de mortalité spécifique à 20 ans en cas de CCIS (SEER)**

Berkman, Breast Cancer Res Treat (2014)148:407-413

- **3,2 % par cancer du sein**
- **13,2 % par maladie cardiovasculaire et 23.2% par autre cause**

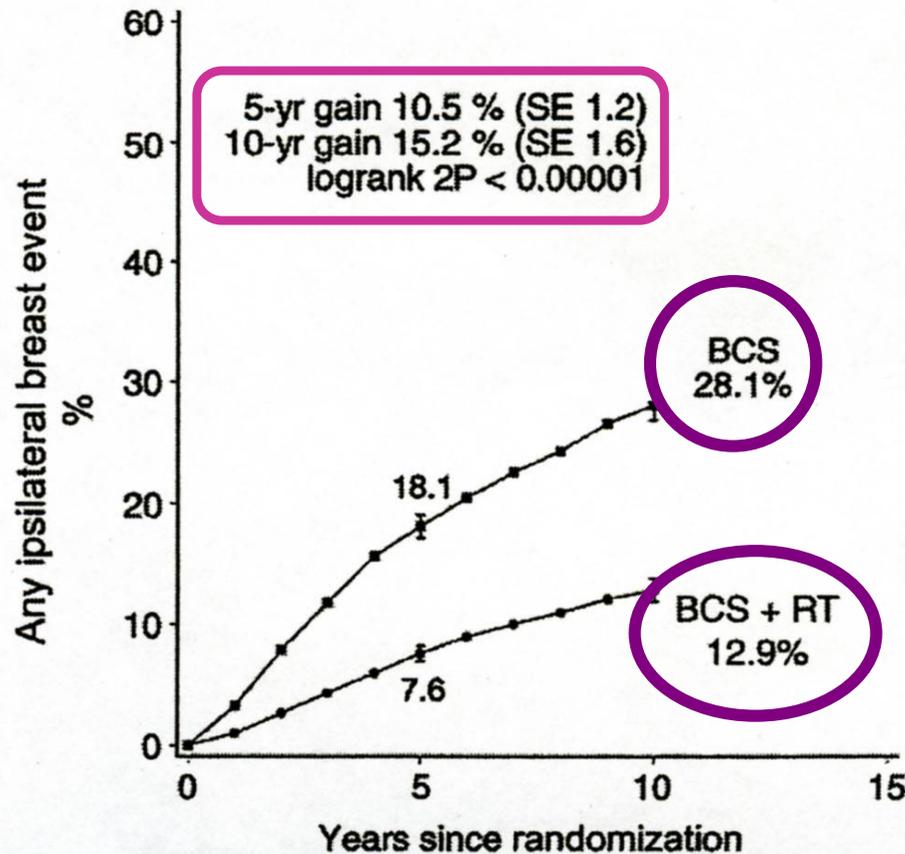
Pourquoi?...Pronostic





(EBCTCG) J Nat C Inst 2010

Récidives



Récidives = 52% in situ
48% invasives

(EBCTCG) J Nat C Inst 2010

ESSAI Dernière publication (1 ^{er} auteur année)	UK/ANZ Dcis trial CUZICK 2011 [9]		NSABP-B17 WAPNIR 2011 [7]		EORTC 10853 DONKER 2013 [6]		Swe-DCIS trial WARNBERG 2014 [8]	
Nombre de patientes	1030		818		1010		1067	
Période	1990-1998		1985-1990		1986-1996		1987-1999	
Suivi médian (ans)	12,7		17,2		15,8		17	
Randomisation (n)	CCS+RT (522) <i>versus</i> CCS (508)		CCS+RT (413) <i>versus</i> CCS (405)		CCS+RT(510) <i>versus</i> CCS (503)		CCS+RT(534) <i>versus</i> CCS (533)	
Récidives locales (RL) (%)	Pas RT	RT	Pas RT	RT	Pas RT	RT	Pas RT	RT
	19,4	7	35	19,8	30	17	27,1	12,1
RL <i>in situ</i> (%)	9,7	3,8	15,4	9	15	7,5	14,8	4,9
RL invasives (%)	9,1	3,3	19,6	10,7	15	9,5	12,3	7,2
Survie globale (%)	97,9	96,2	86	87	90	88	90	92

- Pas de bénéfice de la RT sur la survie globale démontré
- Type de récurrence (EORTC)
 - In situ NS
 - Survie spécifique HR=0,65 [IC95% 0,16-2,71]
 - Survie globale HR=1,19 [IC95% 0,59-2,37]
 - Invasive DS
 - Survie spécifique HR=17,66 [IC95% 8,86-35,18]
 - Survie globale HR= 5,17 [IC95% 3,09-8,66]
- UK/ANZ
 - Pas de différence de survie
 - Augmentation de maladies CV dans le groupe irradié

- **En résumé**
 - **Irradiation après chirurgie conservatrice**
 - Diminue le RRL de 15% (risque absolu) = in situ et invasive
 - 50% des récurrences sont in situ
 - Augmente la SG uniquement en cas de récurrence invasive
 - **Bénéfice absolu démontré de la RT = 7.5%**
- **Inversement 92.5% sont irradiées sans bénéfice sur la survie démontré!**

Parallèlement...*Evolution des traitements*

- **Résultats poolés de ces essais randomisés CCIS**
 - **Risque de récurrence locale ipsilatérale (RLI)**
= **11% à 10 ans**

- **Résultats poolés dans le cancer invasif** *Essais NSABP JCO 2009*
 - **Taux de RLI après carcinome invasif N- traité par association radiochirurgicale conservatrice**
= **5 à 8% à 12 ans**

Subhedar Ann Surg Oncol. 2015 Oct; 22(10):3273-81

- **2996 CCIS avec traitement conservateur (Database du MSKCC) - recul 75 m**
 - 1374 MP et 1588 MP+RT
- **2 époques**
 - **1978-1998: RRL 13.6%**
 - **1998-2010: RRL 6.6%** HR 0.62, p<0.0001
 - **FDR : âge, histoire familiale, présentation, grade, nécrose, nombre d'excisions, marges, radiation, tam, période de traitement**
HR (0.74, p = 0.02)
- **Après stratification avec la radiothérapie, l'effet période persiste** HR 0.62, p = 0.003

- **Analyse multivariée**

No RT (n=1111)					
Multivariée	n	Events	HR	p	
1978-1998	294	89	1.00		
1999-2010	817	92	0.62	0.003	

- **Discussion**

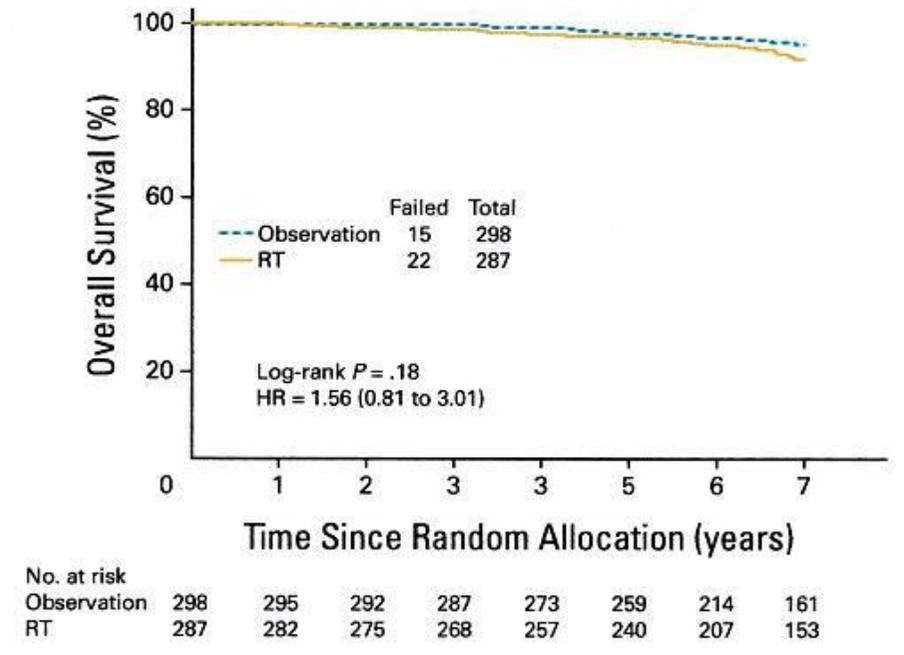
- La RT a un rôle parmi d'autres
- Évolution : diagnostic, chirurgie, pathologie
- Rappels : taux berges atteintes ou inconnues
 - **EORTC 10853: 21%**
 - **SweDCIS: 20%**
 - **NSABP B17: 13%.**

Sous-groupes de patientes pouvant éviter la RT?

- **RTOG 9804** *McCormick JCO 2015 Mar 1;33(7):709-15*

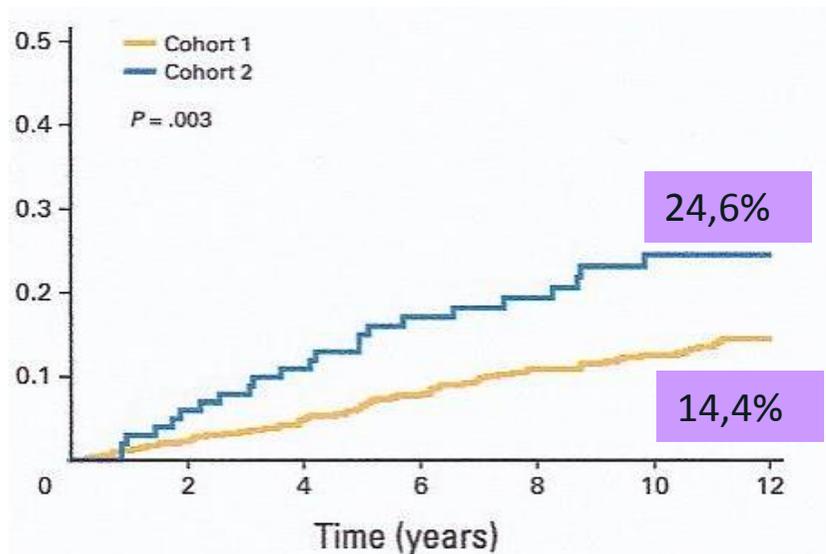
- 1790 CCIS faible grade ou intermédiaire
- Randomisation chir conservatrice +/- RT
- Arrêt faute d'inclusions (n=585)
- 7.2 ans

- Sans RT: RL 6.4%
- Avec RT: RL 0.7%

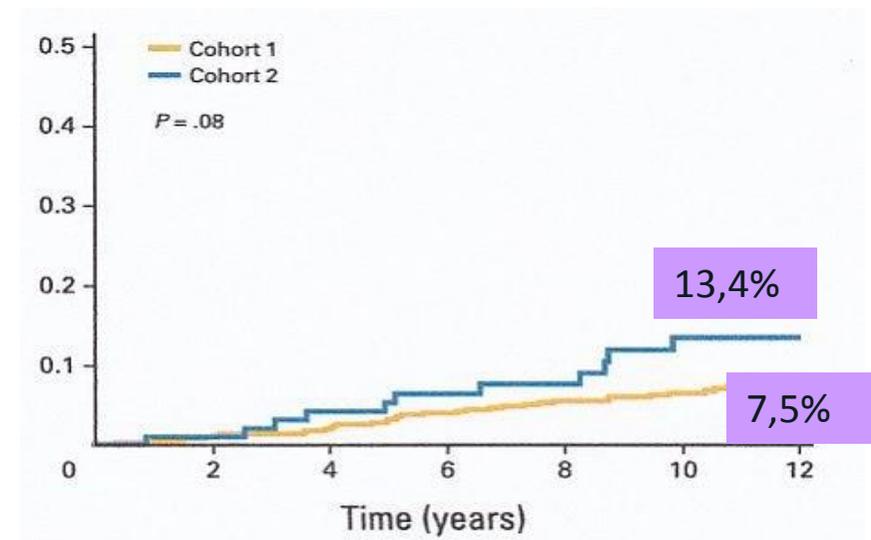


Existe-t-il des sous-groupes de patientes pouvant éviter la RT?

- *Hughes JCO 2009; 27(32):5319-24 et Solin JCO 2015; 33:709-715*
 - Suivi de cohorte à faible risque: chir sans RT
 - Bas grade ou interM $\leq 25\text{mm}$ ou haut grade $\leq 10\text{mm}$; marges $\geq 3\text{mm}$
 - 97% relecture centralisée
 - 12.3 ans



Récidives ipsilatérales



Récidives ipsilatérales invasives

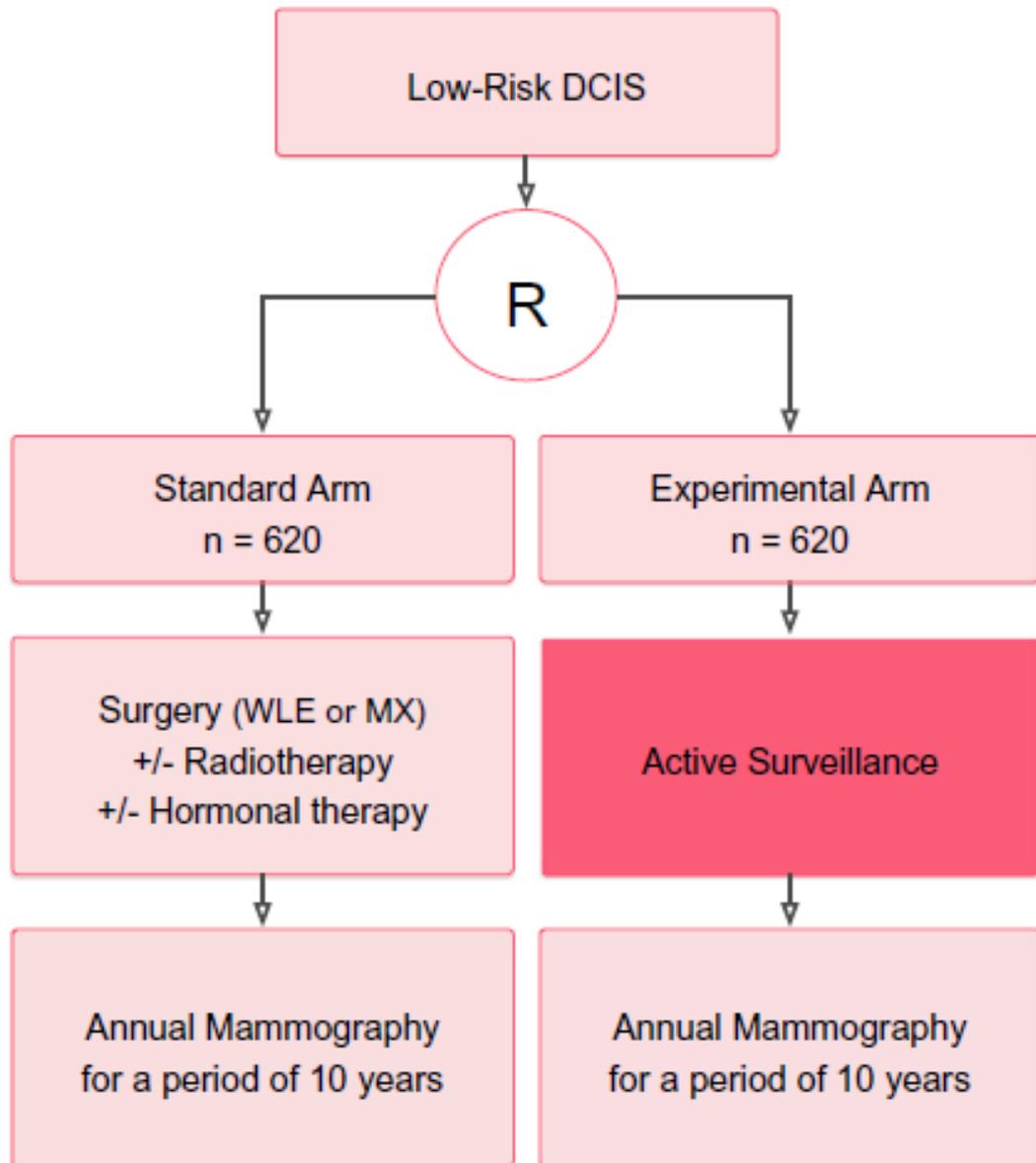
Existe-t-il des sous-groupes de patientes pouvant éviter la RT?

- *Wong, Breast Cancer Res Treat 2014;143(2):343-50*
 - Suivi prospectif 158 CCIS bas grade ou intermédiaire ≤ 25 mm
 - Marges ≥ 1 cm sans Tamoxifène
 - 11 ans

- | | |
|---------------------|-------|
| • RL ipsilatérale | 15.6% |
| • Récidives in situ | 70% |

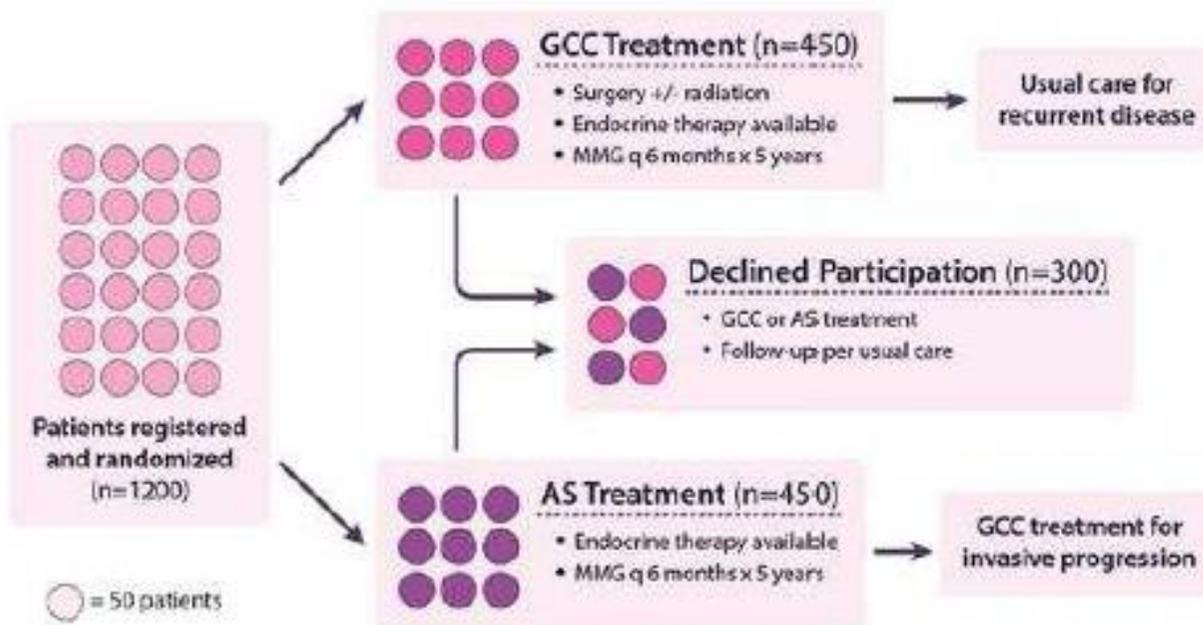
- **Meilleure connaissance biologique +++**
 - Actuellement pas de caractérisation systématique
 - Pas d'adaptation de prise en charge à la biologie
 - Hétérogénéité des sous types moléculaires
 - Répartition différente / invasif
 - Luminaux A et B 4 40-60%
 - HER2+++ RO- 40-60%
 - TN <10%
 - Rôle probable du stroma et de l'infiltrat lymphocytaire
 - Intérêt de scores prédictifs
 - Signatures moléculaires à l'étude *Oncotype DX DCIS score*
 - Nécessités d'études...
- **Essais de désescalade**

Essai LORD (EORTC)



- 1842 patientes
- Risque faible= **bas grade**
- Critères de jugement
 - Délai avant rechute locale invasive
 - Délai avant rechute locale IS
 - ...
- Critères inclusion
 - >44 ans
 - Microcalcifications isolées
 - CCIS bas grade en MMT
 - Opérable (ASA 1 ou 2)
 - Revue centralisée
 - Pas d'ATCD cancer ou BRCA

Essai COMET



- 1200 patientes
- Risque faible
 - Bas grade
 - Grade intermédiaire
 - RE+ ou RP+, HER-
- Critères de jugement
 - Cancer invasif ipsilatéral
 - QDV
- Critères inclusion
 - >40 ans
 - Pas d'ATCD de prise de Tam, AAR, raloxifène

- Excellence du pronostic
- Dépistage impliqué dans le diagnostic et le risque de surtraitement
- Reste à définir des sous-groupes de patientes à risque faible pouvant être opérées sans RT voire surveillées
- Principe de précaution...**en France= RT systématique recommandée**
- Mais ne pas oublier la balance bénéfiques/risques et la valeur de la décision partagée