

Carcinomes intra- canalaires du sein : l'expérience de Saint Louis

S. Frank, C. Cuvier – 21 septembre 2012

Généralités sur les CCIS

- **Epidémiologie :**
 - Diagnostic rare avant 1980 ; actuellement 15.4% des cancers du sein = effet du dépistage organisé
- **85 à 90% de présentation infra-clinique**
(présentation clinique : écoulement unipore unilatéral séreux et/ou sanglant, maladie de Paget du mamelon, masse palpable)
- **Age moyen au diagnostic : 50-60 ans**



Facteurs de risque

- Proches des FdR des cancers invasifs :
 - Age
 - Antécédents familiaux
 - PR précoces
 - Nulliparité
 - Ménopause tardive
 - Densité mammaire élevée



Facteurs pronostiques

- Taille tumorale
- Grade élevé
- Marges atteintes ou limites
- Age jeune
- Présentation clinique

Enjeu et traitement

- Pas de potentiel métastatique
- Mastectomie totale : 99% de survie globale et de SSR à 8 ans (Meijnen et al. 2008)
- Si ttt conservateur : récurrence locale à 50% invasive, diminue la survie globale
- Tumorectomie avec et sans radiothérapie
 - 4 grands essais randomisés
 - RT faite en routine dès que ttt conservateur
 - Pas de différence en mortalité
 - Possible sous-groupe avec tumorectomie seule?



Expérience de St Louis

- Etude rétrospective sur 463 patientes (1985-2010) suivies pour CCIS pur
- Suivi médian = 6,3 ans (de 2 mois à 25 ans)
- Survie globale à 20 ans : 96% (IC95% 93-100)

Caractéristiques de la population

Nb de patientes	463
Age moyen (ans, écart-type)	54 (10)
ATCD familiaux de cancer du sein, n(%)	175 (38,8)
Mode de découverte de la maladie, n(%)	
Paraclinique	393 (85,2)
Clinique	68 (14,8)
Ménopause, n (%)	251 (55,4)
Tt hormonal substitutif, n (%)	120 (26,7)
Durée médiane (Q1;Q3) ans	7 (4;10)
Parité moyenne (écart-type)	1,6 (1,2)
ATCD personnels de cancer du sein, n(%)	8(1,8)
Grade, n (%)	
Bas	76 (16,4)
Intermédiaire	171 (36,9)
Haut	172 (37,2)
Inconnu	44 (9,5)

Taille histologique (mm), n(%)	
≤10	150 (32,4)
11-20	104 (22,5)
21-30	55 (11,9)
31-50	53 (11,4)
>50	36 (7,8)
Multifocal	53 (11,4)
Inconnu	12 (2,6)
Marges de tissus sain (mm), n(%)	
Atteinte	11 (2,4)
<1,0	8 (1,7)
1,0-1,9	36 (7,8)
2,0-2,9	22 (4,7)
3,0-5,0	221 (47,7)
5,1-9,9	5 (1,1)
≥ 10	141 (30,5)
Inconnu	19 (4,1)
Traitement, n(%)	
Mastectomie	200 (43,2)
Tumorectomie avec RT	204 (44,1)
Tumorectomie sans RT	59 (12,7)

Marges ≥ 2 mm : 87.7%

Taux élevé de mastectomie 43%
(vs 30% ds littérature)

Traitement selon les caractéristiques

Caractéristiques/Traitement, n (%)	Mastectomie	Tumorectomie avec RT	Tumorectomie sans RT	p
Age ≤ 40 ans (n=30)	13 (43)	14 (47)	3 (10)	0,96
>40 ans (n=433)	187 (43)	190 (44)	56 (13)	
Mode diagnostic				0,001
Clinique (n=68)	43 (63)	18 (26)	7 (10)	
Paraclinique (n=395)	157 (40)	186 (47)	52 (13)	
Grade				<0,0001
Bas (n=76)	20 (26)	36 (47)	20 (26)	
Intermédiaire (n=171)	60 (35)	86 (50)	25 (14)	
Haut (n=172)	92 (53)	75 (46)	5 (2)	
NP (n = 44)	28 (64)	7 (16)	9 (20)	
Taille histologique (mm)				<0,0001
≤10 (n= 150)	12 (8)	85 (57)	53 (35)	
11-20 (n = 104)	23 (22)	78 (75)	3 (3)	
21-30 (n=55)	25 (45)	30 (55)	0	
31-50 (n=53)	44 (83)	9 (17)	0	
>50 (n=36)	36 (100)	0	0	
Multifocal (n=53)	52 (98)	1 (2)	0	

Traitement selon caractéristiques

	Mastectomie	Tumorectomie avec RT	Tumorectomie sans RT	P
Marge (mm)				
<1 (n=19)	5 (26)	11 (58)	3 (16)	
1-1.9 (n=36)	5 (14)	30 (83)	1 (3)	
2-9.9 (n = 248)	147 (59)	82 (33)	19 (7)	
≥10 (n=141)	37 (26)	73 (52)	31 (22)	
NP (n=19)	6 (32)	8 (42)	5 (26)	
Tt avant 1992 (n=30)	24 (80)	3 (10)	3 (10)	<0,0001
Tt après 1993 (n=433)	176 (41)	201 (46)	56 (13)	

Tumorectomie sans RT (n=59)

	Tumorectomie sans RT
Age (moyen)	56
≤40 ans	3 (5%)
>40 ans	56 (95%)
Mode de diagnostic	
Paraclinique	52 (88%)
Clinique	7 (12%)
Grade	
Bas	20 (33%)
Intermédiaire	25 (42%)
Haut	5 (8%)
NP	9 (15%)
Taille histologique (mm)	
≤ 10	53 (95%)
11-20	3 (5%)
21-30	0
31-50	0
>50	0
Multifocal	0

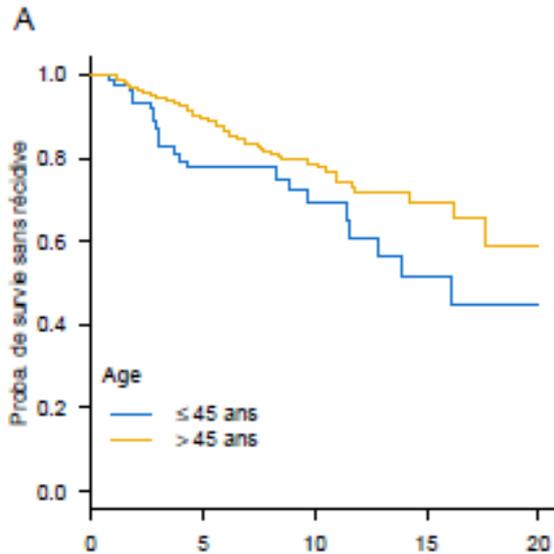
Marge de tissu sain (mm)	
<1	3 (5%)
1-1,9	1 (2%)
2-9,9	19 (32%)
≥10	31 (53%)
NP	5 (8%)
Tt avant 1992	3 (5%)

Résultats

- Délai moyen de rechute locale : 5,8 ans

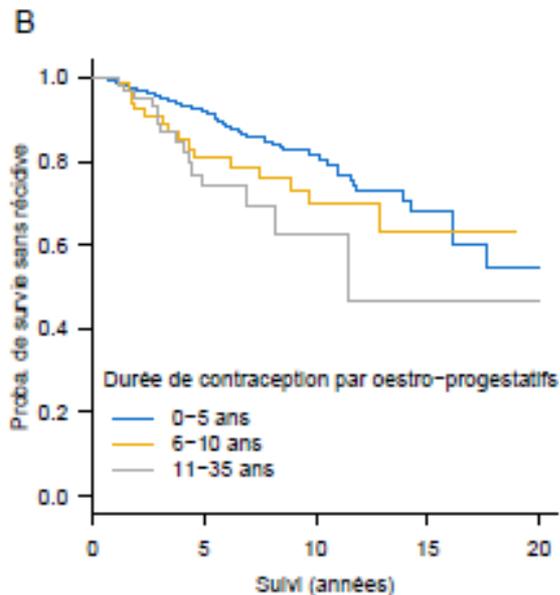
	Nb récive homolatérale	%	Infiltrant	In situ	Décès
Mastectomie	15	7,5	13	2	2
Tumorectomie + RT	31	15,2	15	16	2
Tumorectomie sans RT	13	22	9	4	0
Total	59	12,7	37	22	4

Facteurs pronostiques



Age >45 ans (non ajusté)

HR = 0.60 (IC95% 0.37-0.97) p=0.036

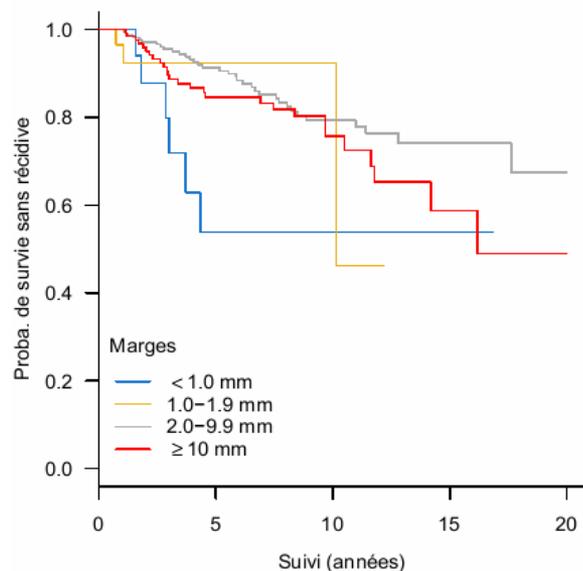


**Durée d'utilisation de COP
(non ajusté)**

HR = 2.03 (0-5 ans d'utilisation
vs 11-35 ans) (IC95% 1.12-3.67)
p=0.019

Facteurs pronostiques

D



Marges * (mm)	HR (95%IC)	p
<1	1	
1-1.9	0.36 (0.09 -1.45)	0.15
2.0-9.9	0.29 (0.12-0.70)	0.006
≥10	0.43 (0.18-1.04)	0.06

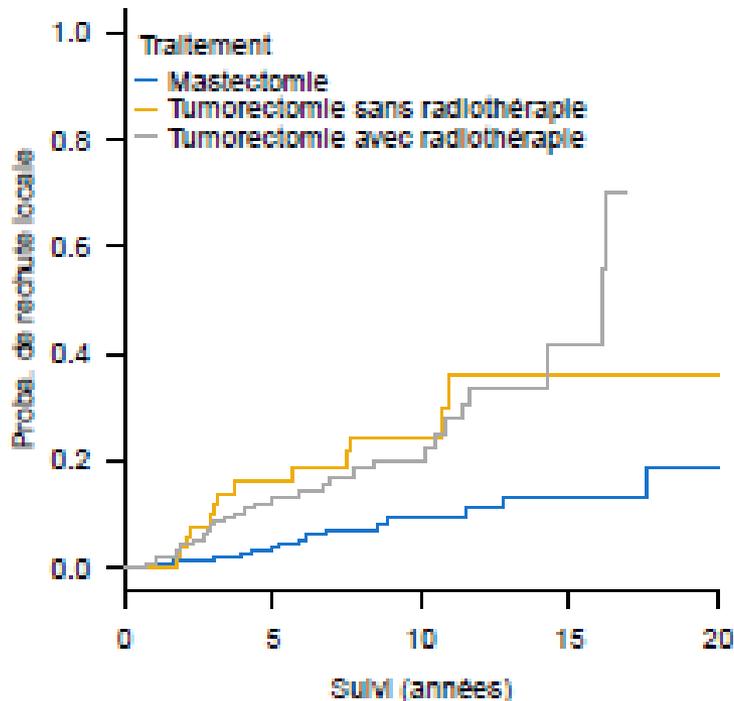
* Uniquement pour tumorectomies +/- RT

Mode diagnostic	HR (95%IC)	p
Paraclinique	1	
Clinique	1.23 (0.73-2.07)	0.44

Grade	HR (95%IC)	p
Bas	1	
Intermédiaire	1.16 (0.59-2.29)	0.67
Haut	1.10 (0.55-2.21)	0.78

Taille histologique (mm)	HR (95%IC)	p
≤10 mm	1	
11-20	0.79 (0.42-1.48)	0.46
21-30	1.18 (0.61-2.30)	0.62
31-50	1.03 (0.49-2.41)	0.83
>50	0.29 (0.01-1.21)	0.089
Multifocal	0.76 (0.36-1.61)	0.47

Probabilité de rechute locale



Analyse ajustée de la SSR

Tum+RT : HR 2.61 (1.48-4.62) p =0.0009

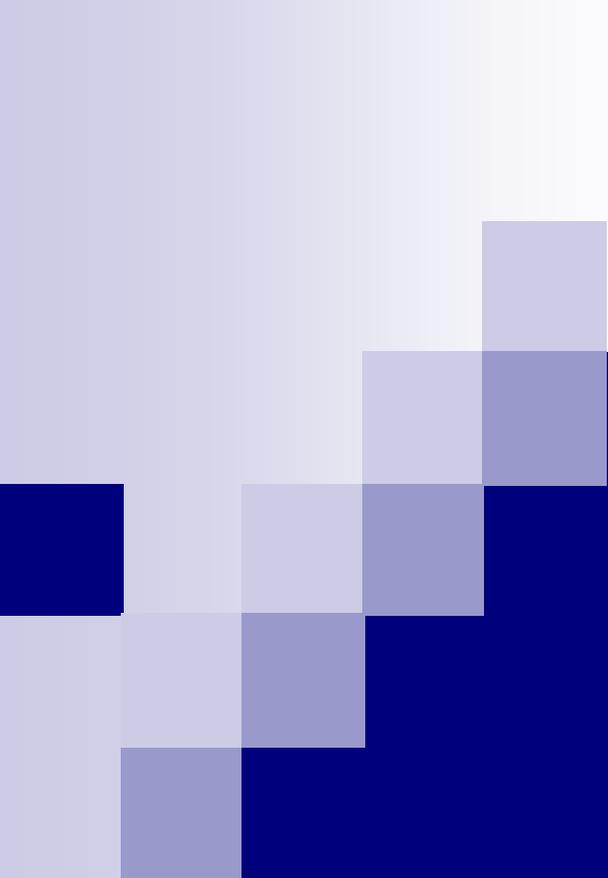
Tum ss RT : HR 2.71 (1.31-5.62) p=0.007

Traitement

Tum RT+ vs RT- : HR 0,97 (0,54-1,74)
p=0,91

Etude du groupe tumorectomie seule

- Tumorectomie seule vs Tumorectomie + RT pour ≤ 10 mm, grade bas ou intermédiaire
 - N = 43 vs 49
 - Survie sans récurrence : **HR 0.96 ; IC95% 0.33-2.79 ; p=0.95**
 - Analyse ajustée : HR 0.79 ; IC95% 0.25-2.47 ; p=0.68



Discussion

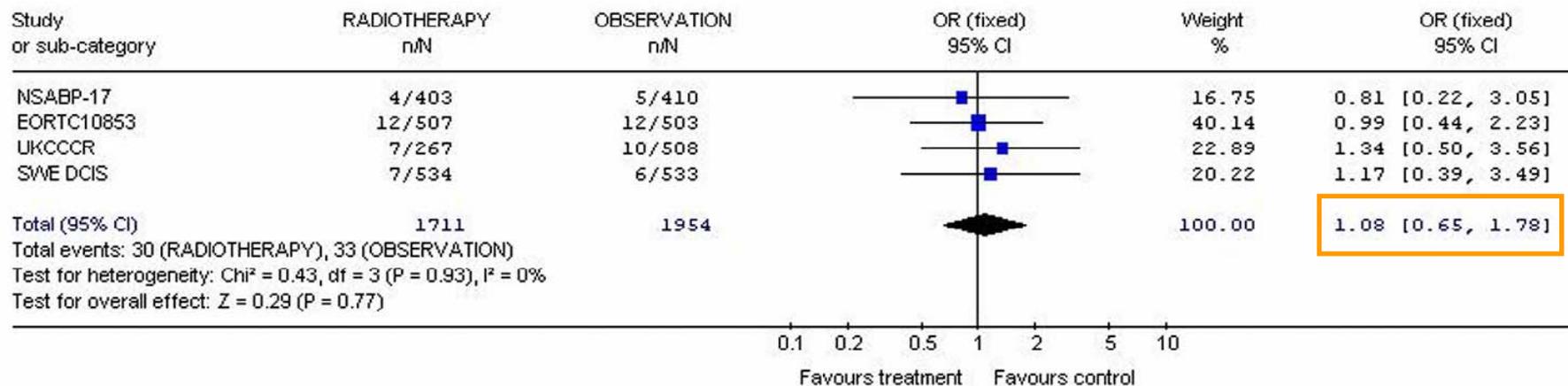
Discussion : 4 essais randomisés

	Dates d'inclusion	Nb patientes	Suivi médian (an)	HR (95%CI) pour récurrence locale (invasive / in situ)
NSABP B-17	1985-90	818	17,2	0,48 (0,33-0,39) p<0,001 / 0,53 (0,35-0,80) p<0,001
EORTC 10853	1986-96	1010	10,5	0,58 (0,39-0,86) p=0,0065 / 0,52 (0,34-0,77) p=0,0011
UK/ANZ	1990-98	1030	12,7	0,32 (0,19-0,56) p<0,0001 / 0,38 (0,22-0,63) p<0,0001
SweDCIS	1987-99	1067	5,2	0,40 (0,16-0,99) p=0,049

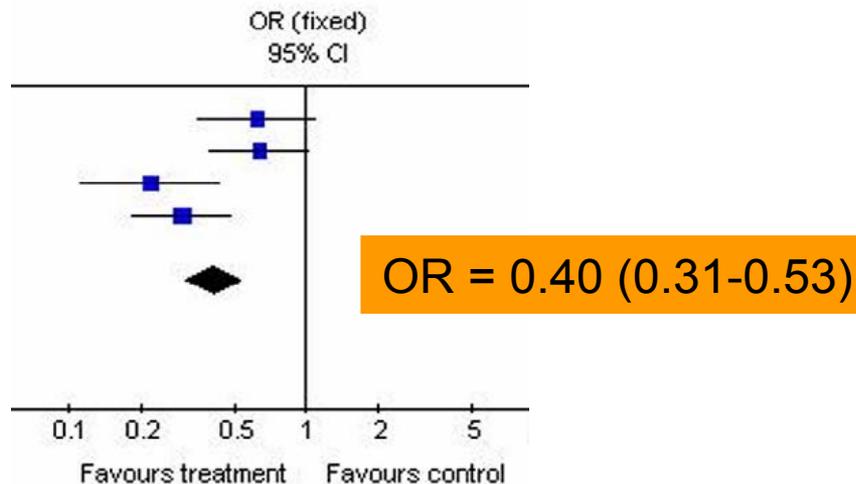
Discussion : 4 essais randomisés

Méta analyse Viani et al, 2007

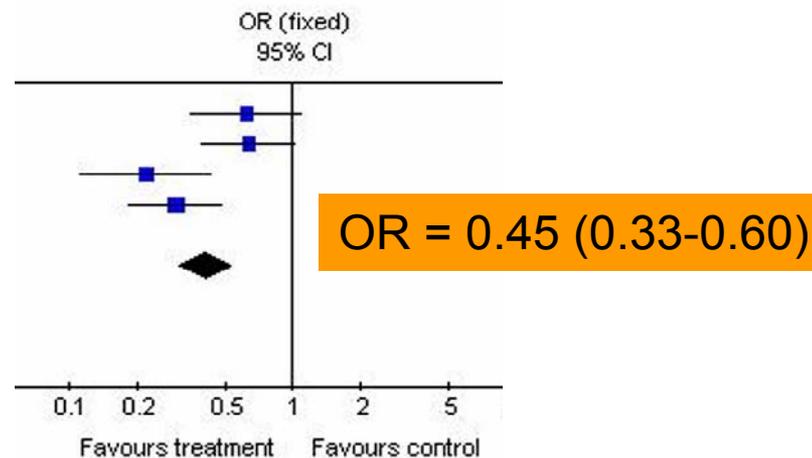
Mortalité



Récidive locale : in situ



Récidive locale : infiltrante





Principales limites des 4 essais randomisés

- Marges non exigées
- Evaluation sans encrage systématique
- Grade non précisé

- EORTC : taille jusqu'à 50 mm ; 16% marges ≤ 1 mm
- SweDCIS : 10% berges atteintes, 9% inconnues

Van Nuys Prognostic Index

- Etude historique, non randomisée (Silverstein et al, 1996)
- 333 ptes, dont 138 avec RT

VNPI	Taille (mm)	Berges	Grade
Score 1	<15	>10	bas
Score 2	16-40	1 à 9	intermédiaire
Score 3	>40	<1	haut

VNPI	SSR locale à 8 ans		Tt recommandé
	Tumorectomie	Tumorectomie + RT	
3 à 4	97%	100%	Tumorectomie seule
5 à 7	68%	85%	Tumorectomie + RT
8 à 9	≈25%	35%	Mastectomie

ECOG E-5194

- Suivi médian 6.3 ans
- Berges ≥ 3 mm
- 2 groupes traités par tumorectomie seule :

	≤ 2.5 cm, bas grade ou intermédiaire	≤ 1 cm, haut grade
Nb patientes	558 ptes	103 ptes
Age médian	60 ans	59 ans
Berges ≥ 10 mm	48,50%	53,30%
Taille médiane	6 mm (76,5% < 10mm)	5 mm

Récidive locale	à 5 ans : 6,1%	15,30%
-----------------	----------------	--------



Wong JS et al. *Prospective study of wide excision alone for DCIS. JCO 2006*

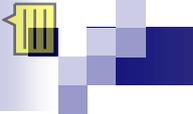
- CCIS \leq 2.5cm, bas grade ou intermédiaire, berges \geq 10 mm
- 158 ptes
- Suivi médian 3.6 ans
- Age médian 51 ans (22% <45 ans)
- Taille médiane (mammo) : 9 mm

- Récidive locale : 12% à 5 ans (essai interrompu)

RTOG 9804, McCormick et al, ASCO 2012

- CCIS de diagnostic mammographique, $\leq 2,5$ cm, de grade bas ou intermédiaire, marges ≥ 3 mm
- Randomisation tumorectomie avec ou sans RT
- 636 patientes
- Nb de récurrences locales : 3,2% vs 0,4% (p=0,0022)
- SSR (HR 0,84 ; IC95% 0,51-1,37 ; p=0,48)
- SG (HR 1,65 ; IC95% 0,67-2,71 ; p=0,46)

=> Possibilité de tumorectomie seule



Recommandations internationales

■ NCCN

- Tumorectomie seule = option, en tenant compte des facteurs pronostiques : non palpable, petite taille, bas grade, berges saines, >50 ans.
- Souligne l'absence de différence en survie globale

■ St Gallen 2011

- Tumorectomie seule possible si >70 ans, ou bas grade et bas « risque »

■ ESMO

- Tumorectomie seule possible si <10 mm, grade bas ou intermédiaire, berges « adéquates »



Conclusion

- Cohorte qui correspond à la littérature
- Mastectomie : taux élevé (ttt ancien, grande taille, multifocal, haut grade)
- Non randomisé

- Pas de sur-risque de récurrence locale si tumorectomie seule pour ≤ 10 mm, grade bas ou intermédiaire, berges ≥ 2 mm



Conclusion

- Nécessité de confirmation par essai randomisé
- Surveillance et suivi des études à long terme nécessaires