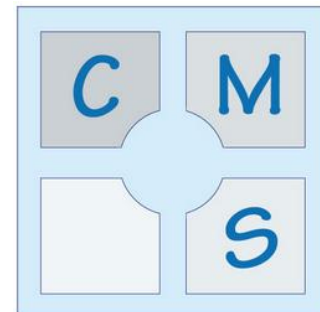


Les facteurs pronostiques de CCIS en 2015, y-a-t-il une place pour la chirurgie seule?

S. Frank, 24/09/2015



Plan

- Introduction
- Validation du traitement conservateur avec radiothérapie
- Facteurs pronostiques « classiques » des CCIS
- Présentation de différents essais avec tumorectomie seule
- Nouveaux facteurs pronostiques
- Conclusion

Epidémiologie

- Carcinomes canaux in situ (CCIS) :
 - Diagnostic rare avant 1980
 - Actuellement 15.4% des cancers du sein = effet du dépistage organisé
 - 85 à 90% de présentation infra-clinique
 - 14,2% des cancers dépistés

Enjeu et traitement

- Mastectomie totale : 99% de survie globale et sans récurrence à 8 ans¹
- Si traitement conservateur :
 - 7 à 15% de récurrence locale à 10 ans avec radiothérapie
 - Survie globale spécifique : 96 à 97% à 10 ans, identique avec ou sans radiothérapie
 - Récurrence locale à 50% invasive → diminution de la survie globale (HR = 1.75, 95%IC = 1.24-2.45 ; $p < 0,05$)²

Enjeu et traitement

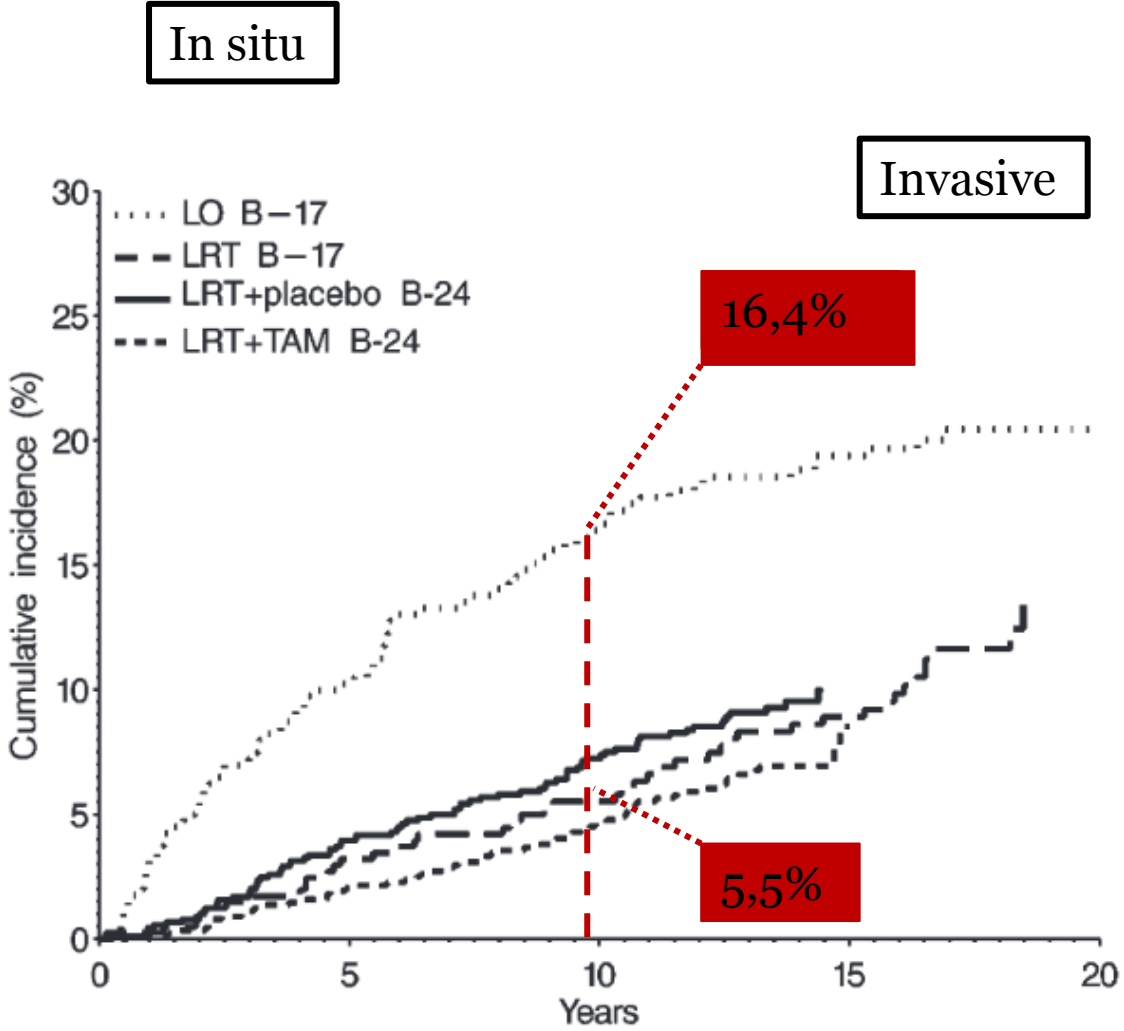
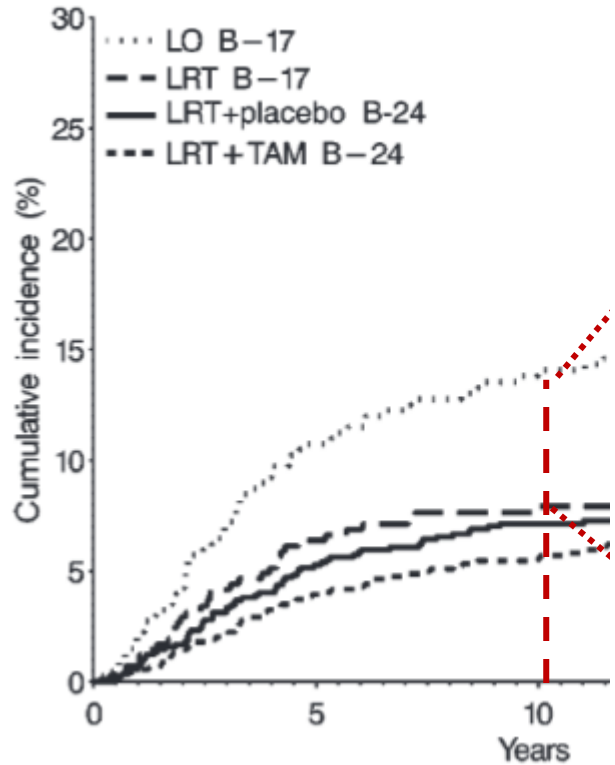
- ➔ Potentiel sous-groupe de patientes d'excellent pronostic pouvant bénéficier d'une tumorectomie sans radiothérapie?
- ➔ Enjeu de désescalade thérapeutique ne doit pas diminuer la survie globale

A. Traitement conservateur avec radiothérapie : principaux essais

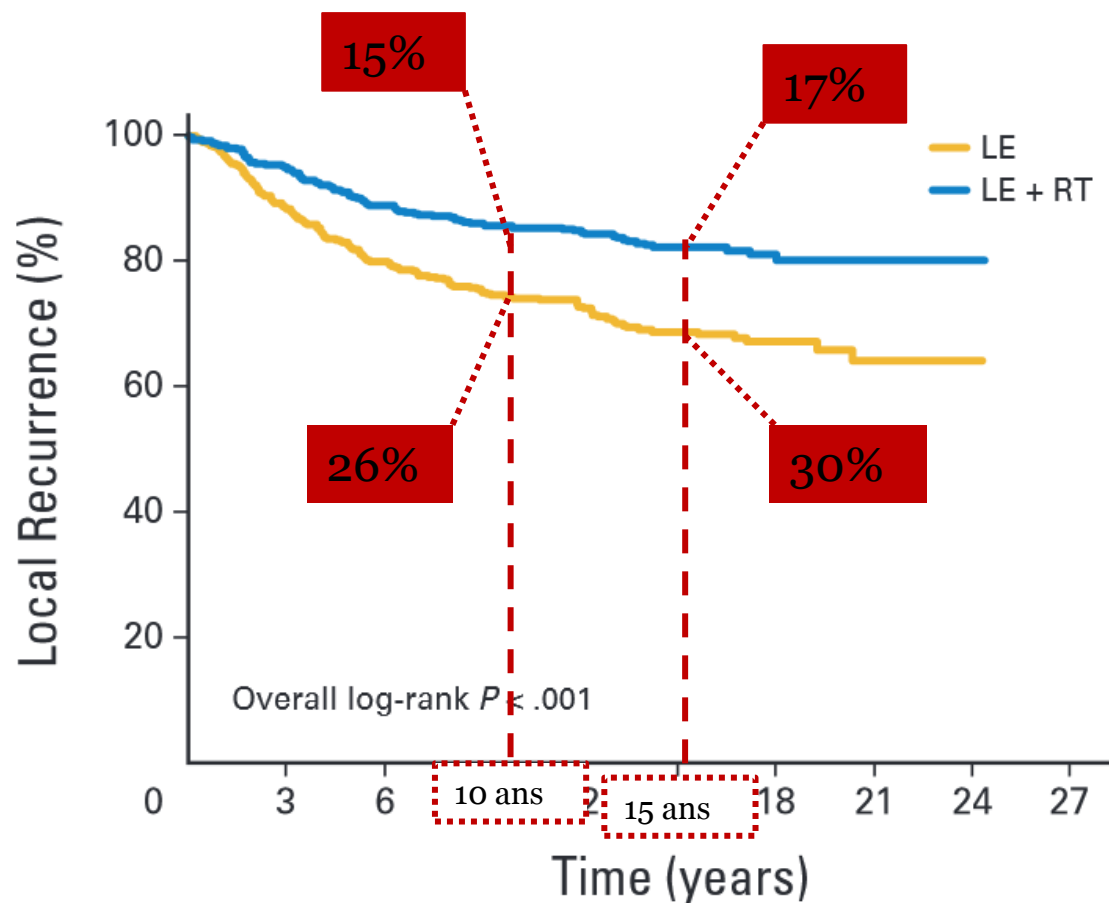
Radiothérapie adjuvante : 4 essais randomisés (tumorectomie +/-RT)

	Dates d'inclusion	Nb patientes	Suivi médian (an)	HR (95%CI) pour récurrence locale (invasive / in situ)
NSABP B-17 ¹	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 ²	1986-96	1010	15,8	0,61 (0,42-0,87) p=0,007 / 0,49 (0,33-0,73) p=0,003
UK/ANZ ³	1990-98	1030	12,7	0,32 (0,19-0,56) p<0,0001 / 0,38 (0,22-0,63) p<0,0001
SweDCIS ⁴	1987-99	1067	5,2	0,40 (0,16-0,99) p=0,049

Risque de récurrence locale à 10 ans

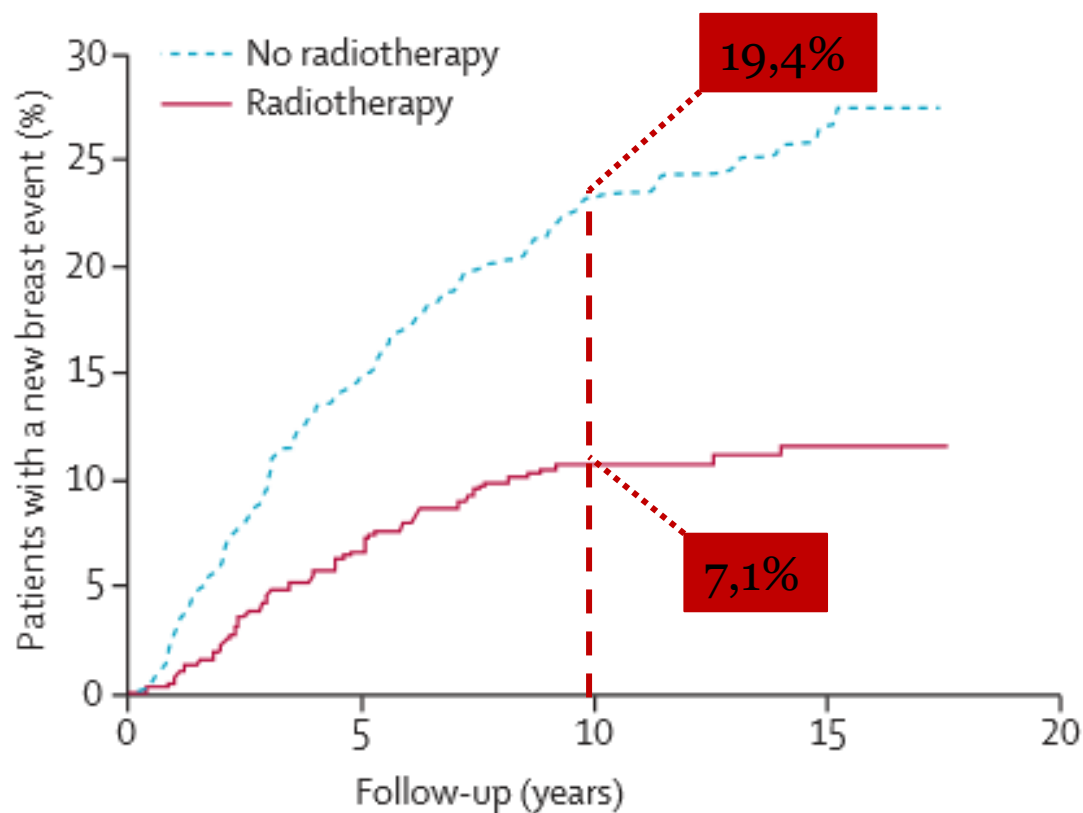


Risque de récurrence locale



No. at risk	0	n	3	6	10 ans	15 ans	18	21	24	27
LE	149	503	437	375	326	271	181	86	28	5
LE + RT	85	507	473	425	385	317	220	86	31	3

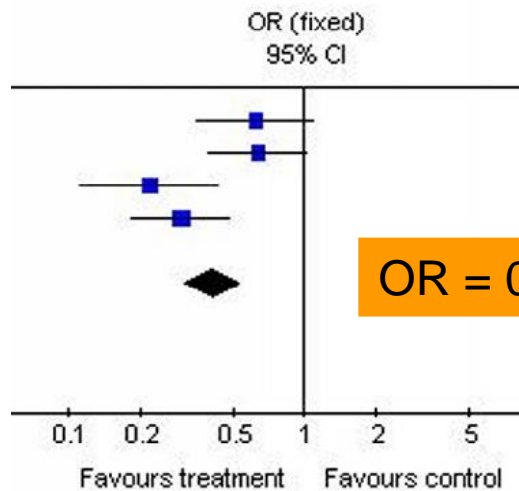
Risque de récurrence locale à 10 ans



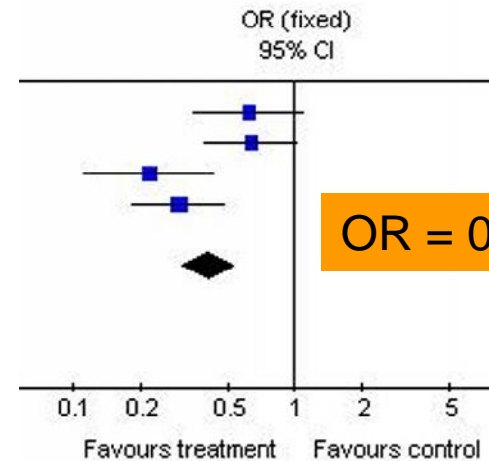
Number at risk					
Radiotherapy	522	431	341	93	
No radiotherapy	508	486	404	102	

Méta-analyse des 4 essais randomisés

Récidive locale : in situ

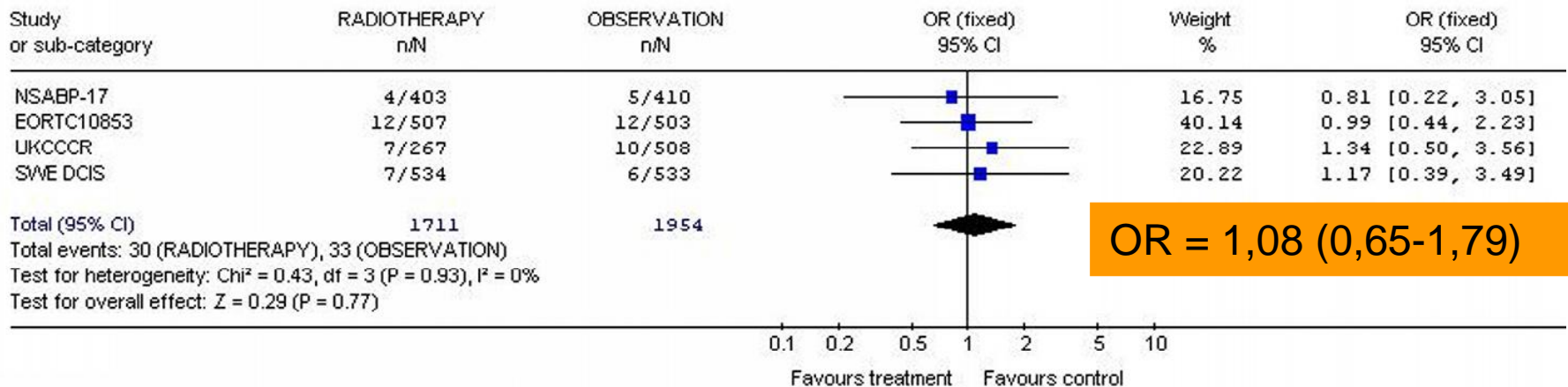


Récidive locale : infiltrante



Méta-analyse des 4 essais randomisés

Mortalité



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
 - UK/ANZ : 3% microinvasion
- Donc malgré ses résultats, potentiel sous-groupe de patientes qui ne bénéficieraient pas de la radiothérapie?

B. Facteurs pronostiques

« classiques »

Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

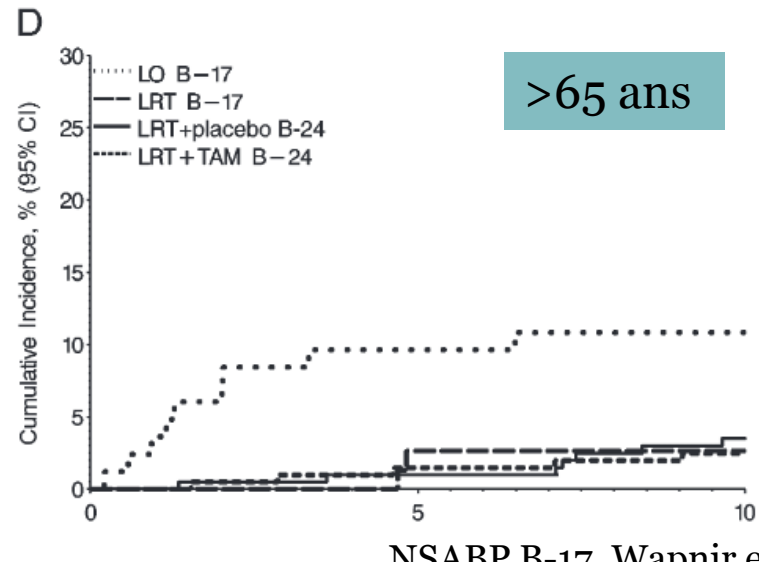
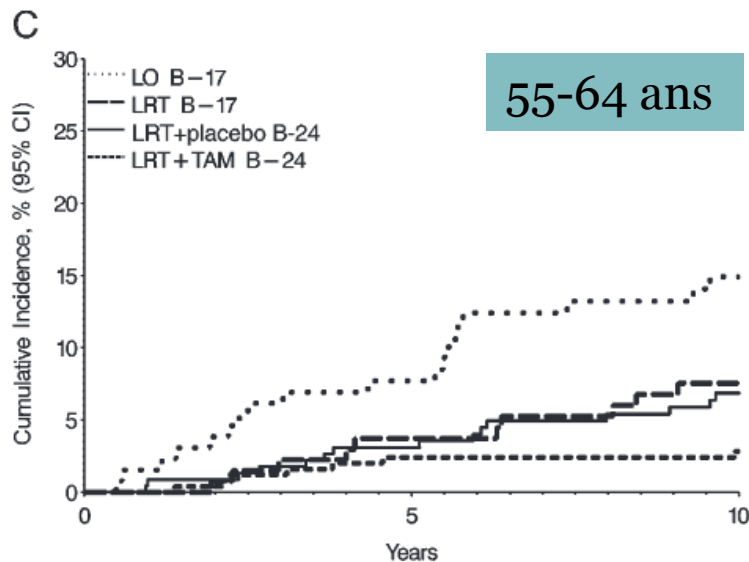
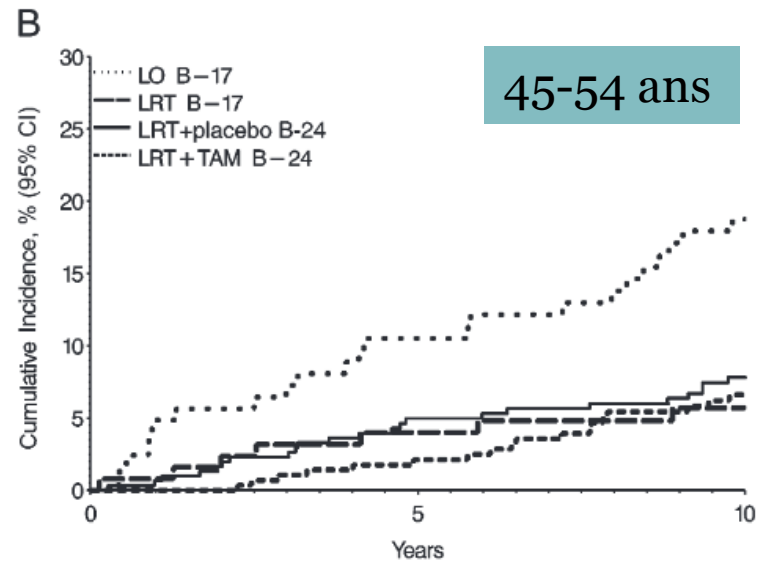
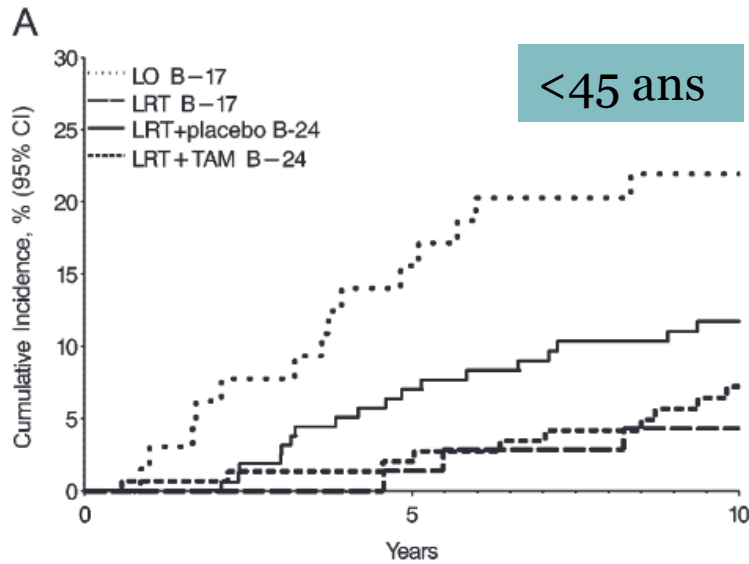
1. Age
2. Mode découverte clinique
3. Grade
4. Taille
5. Marges

Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

1. Age

- <40 ans vs ts âges confondus : risque de récurrence locale 34% vs 15% à 10 ans¹
- <45 ans vs >65 ans : HR 2,14 (IC95% 1,40-3,26 ; p=0,003)²

Selon l'âge

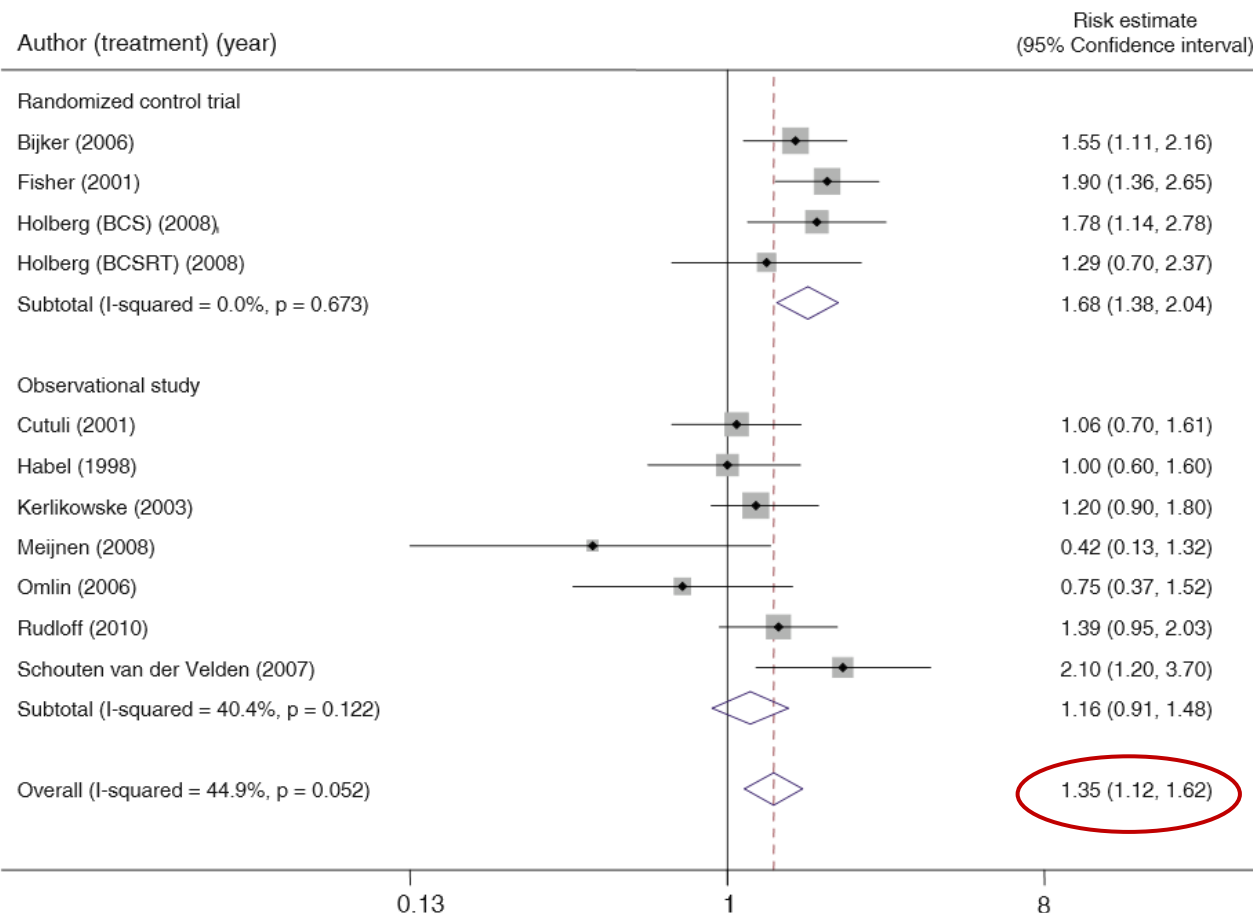


Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

2. Mode découverte clinique

Méta-analyse de 44 études, dont 5 randomisées, et 39 observationnelles

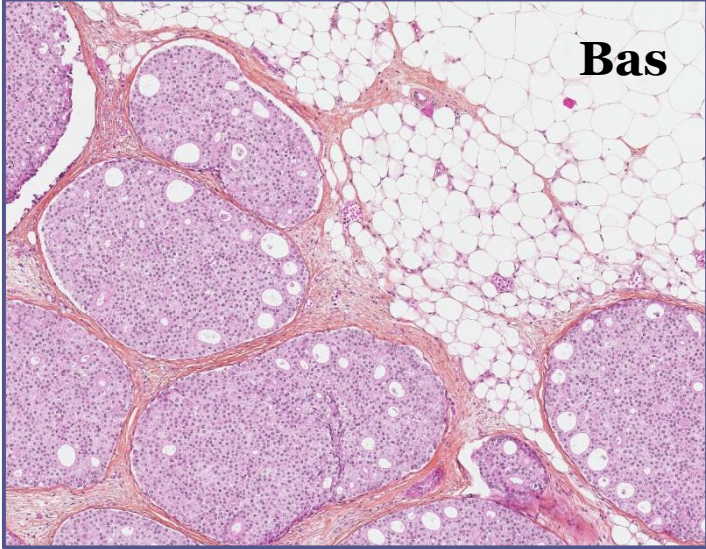
Wang et al, Breast cancer Res Treat, 2011



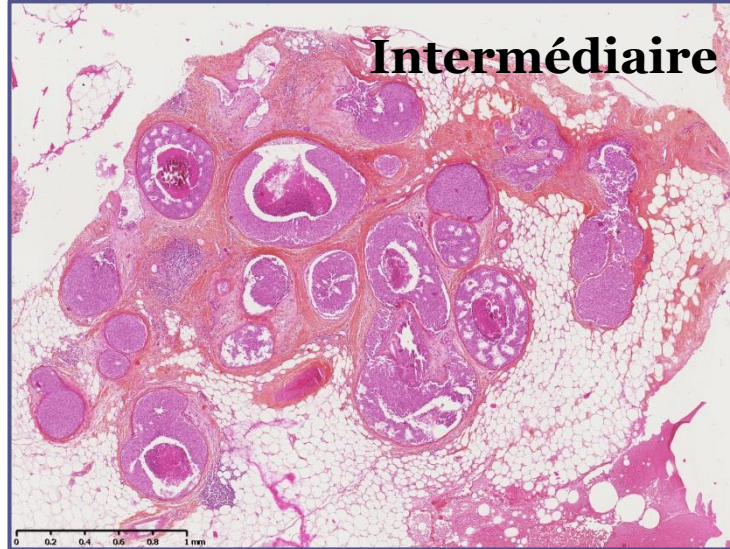
3 essais randomisés, 8 observationnels

Grade

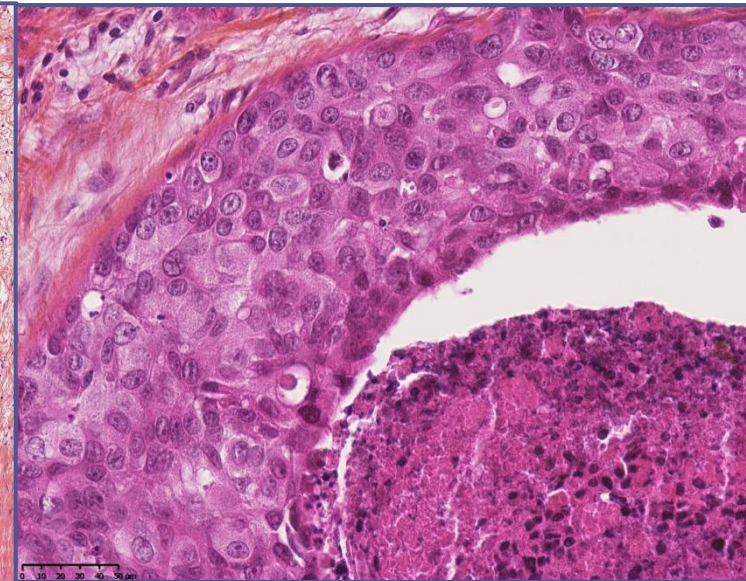
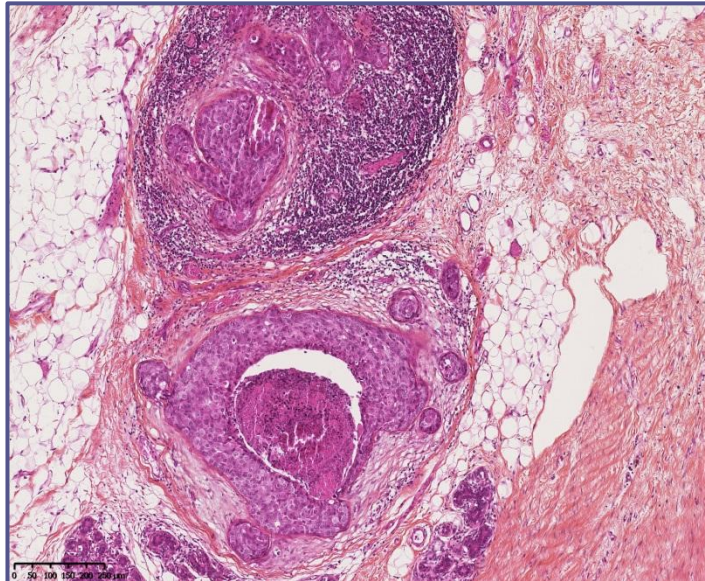
Bas



Intermédiaire

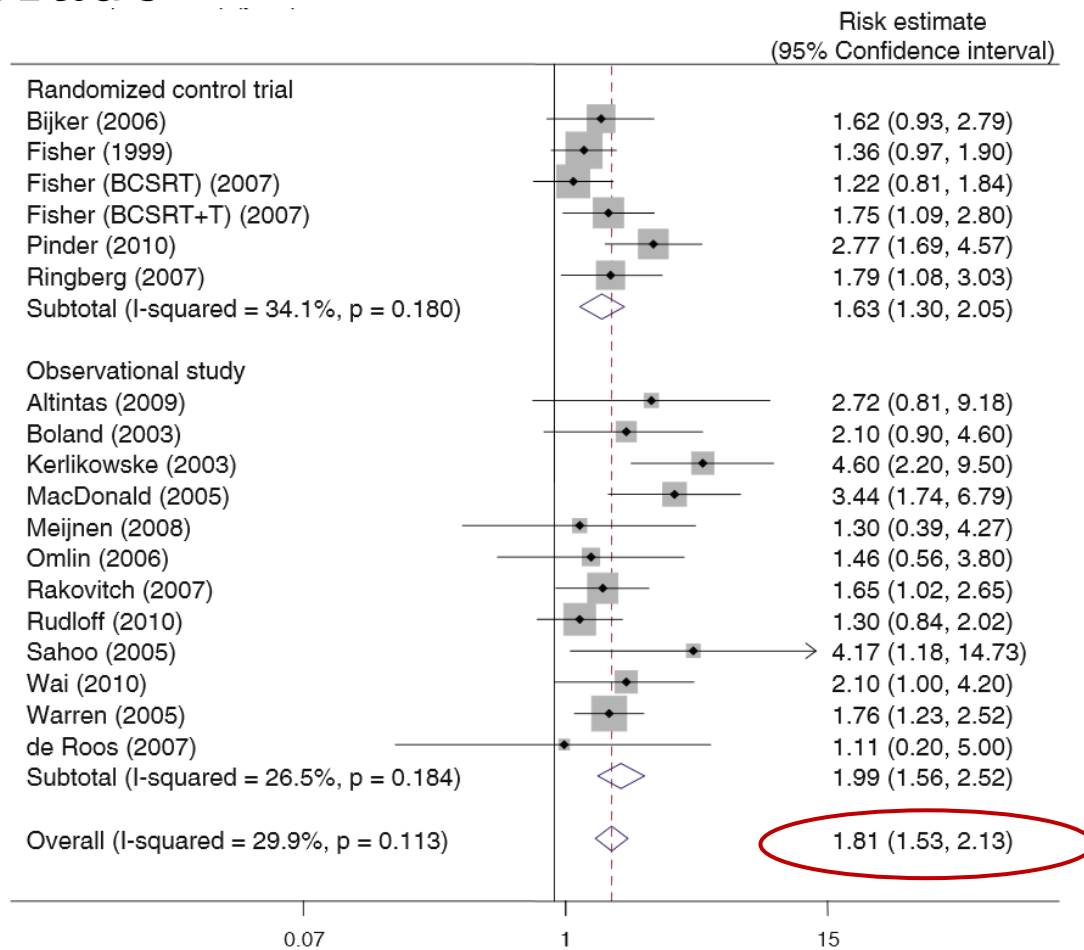


Haut



Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

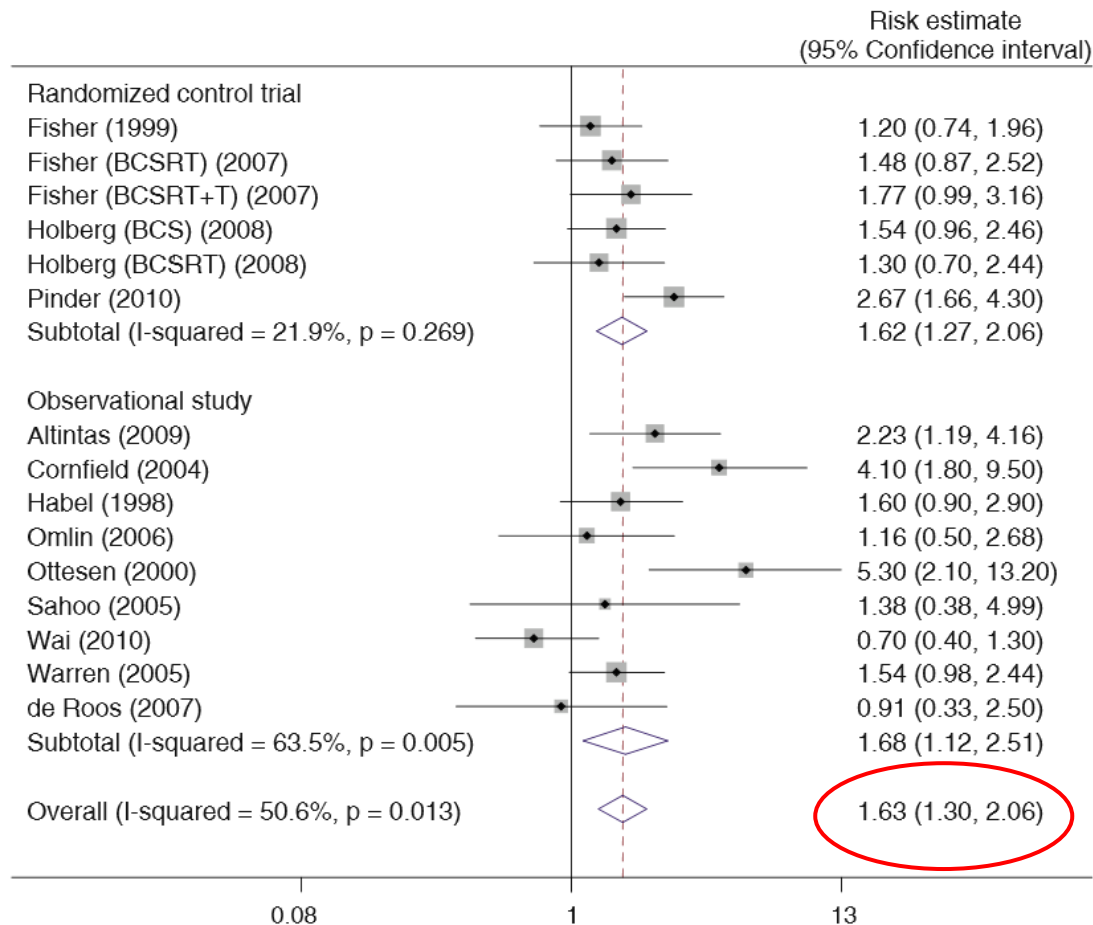
3. Grade



5 essais randomisés,
16 observationnels

Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

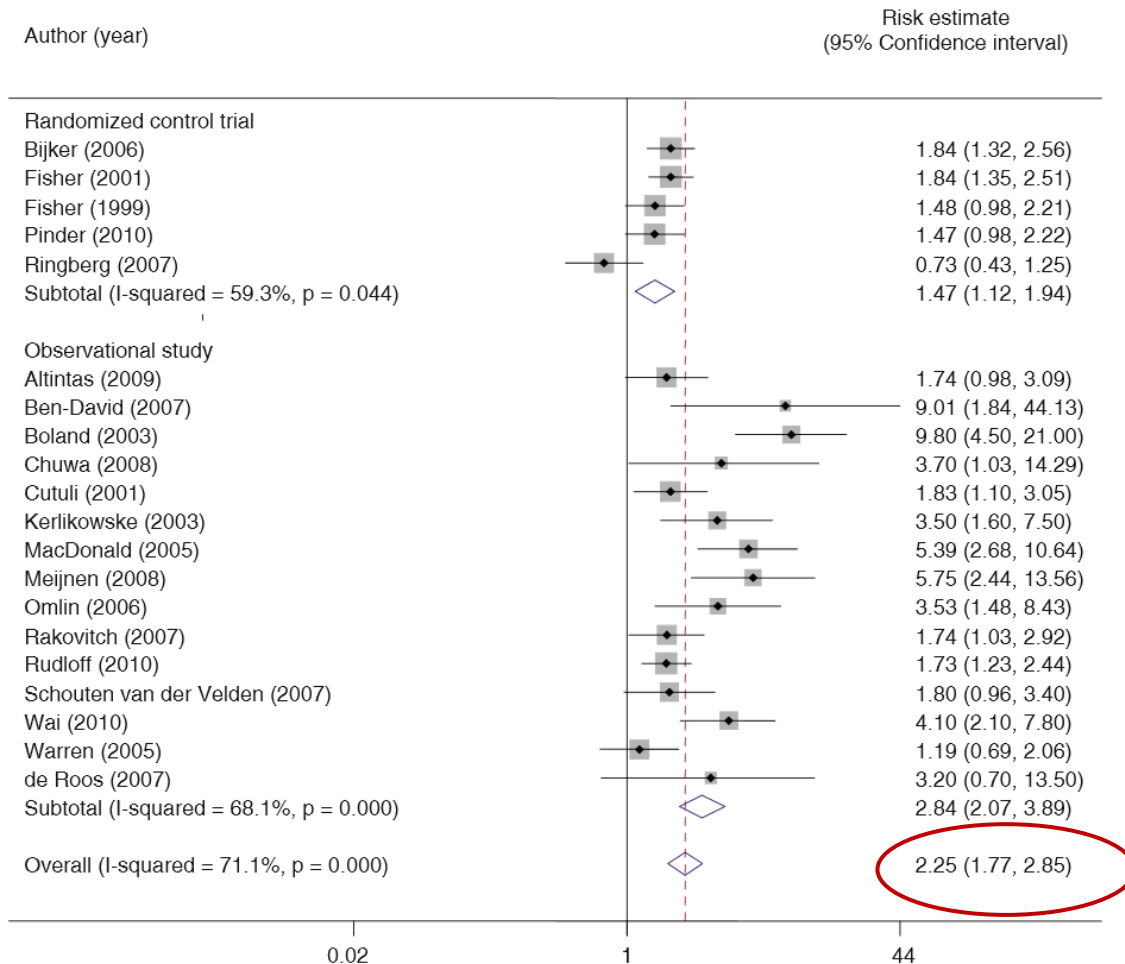
4. Taille histologique



*4 essais randomisés,
16 observationnels*

Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

5. Marges



NB : marges atteintes vs non atteintes

4 essais randomisés,
22 observationnels

C. Tumorectomie seule : revue de la littérature

Van Nuys Prognostic Index

- Etude historique, non randomisée
- N=333, tumorectomies dont 138 avec radiothérapie

VNPI	Taille (mm)	Marges	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

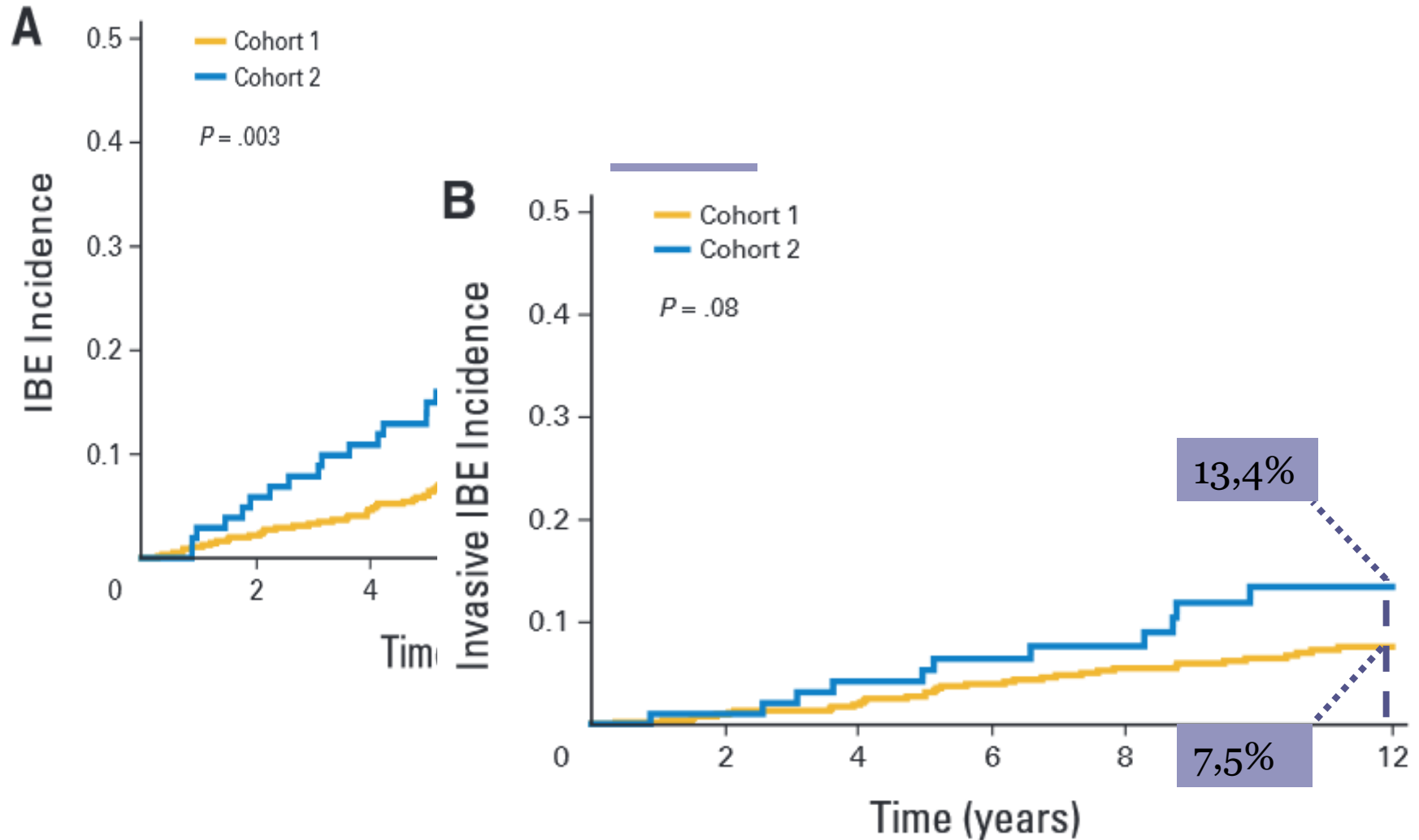
- Berges $\geq 3\text{mm}$
- 2 groupes traités par tumorectomie seule :

	<u>Cohorte 1</u> : $\leq 2.5\text{ cm}$, bas grade ou intermédiaire	<u>Cohorte 2</u> : $\leq 1\text{ cm}$, haut grade
Nb patientes	561ptes	104 ptes
Age médian	60 ans	58 ans
Berges $\geq 10\text{mm}$	21%	24%
Taille médiane	6 mm (81% < 10mm)	7 mm

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

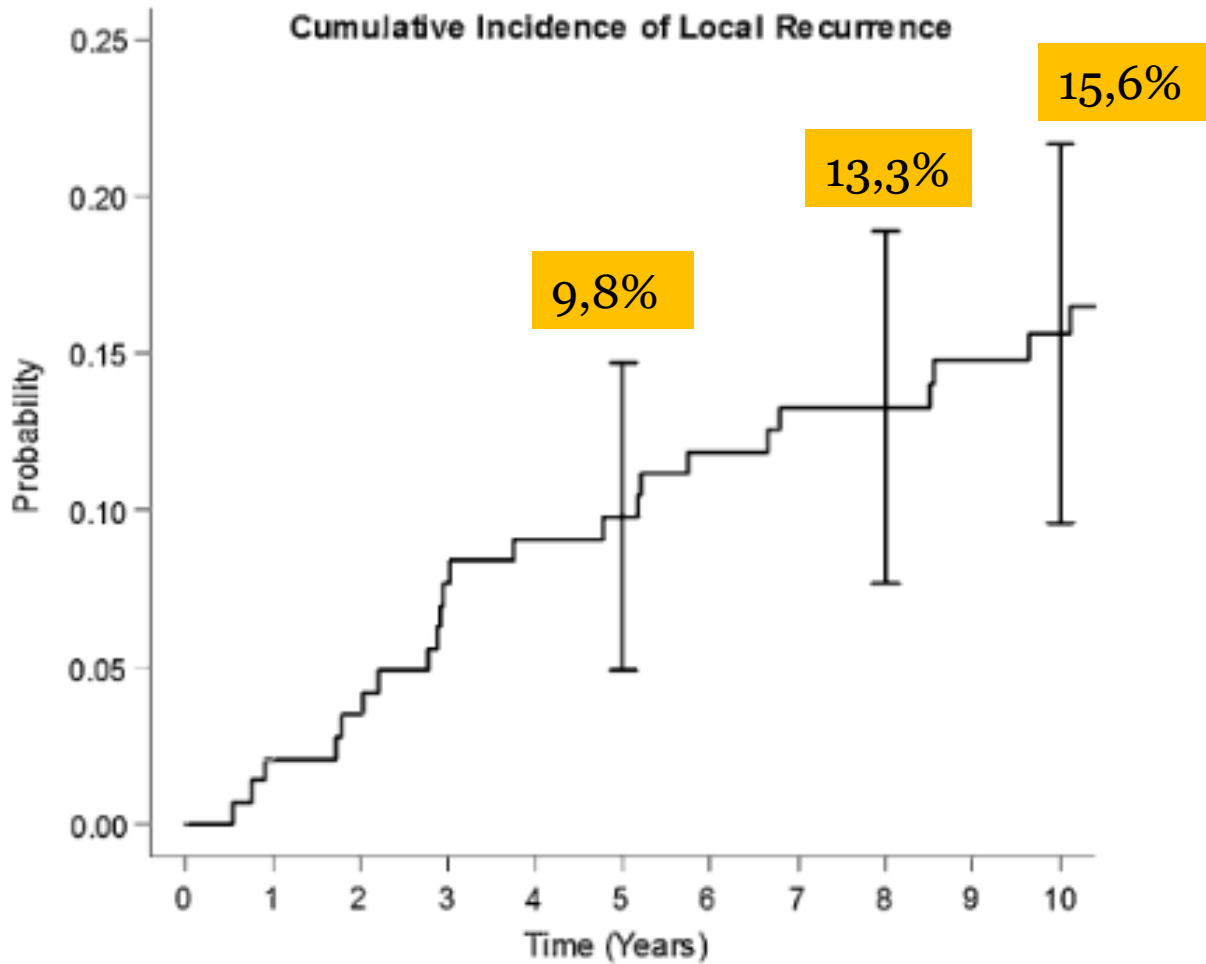
NB : 31% et 24% de Tamoxifène

ECOG E-5194



Wong JS et al.

- CCIS \leq 2.5cm, bas grade ou intermédiaire, berges \geq 10 mm
- 158 ptes
- Suivi médian 11 ans
- Age médian 51 ans
- Taille médiane (mammo) : 8 mm



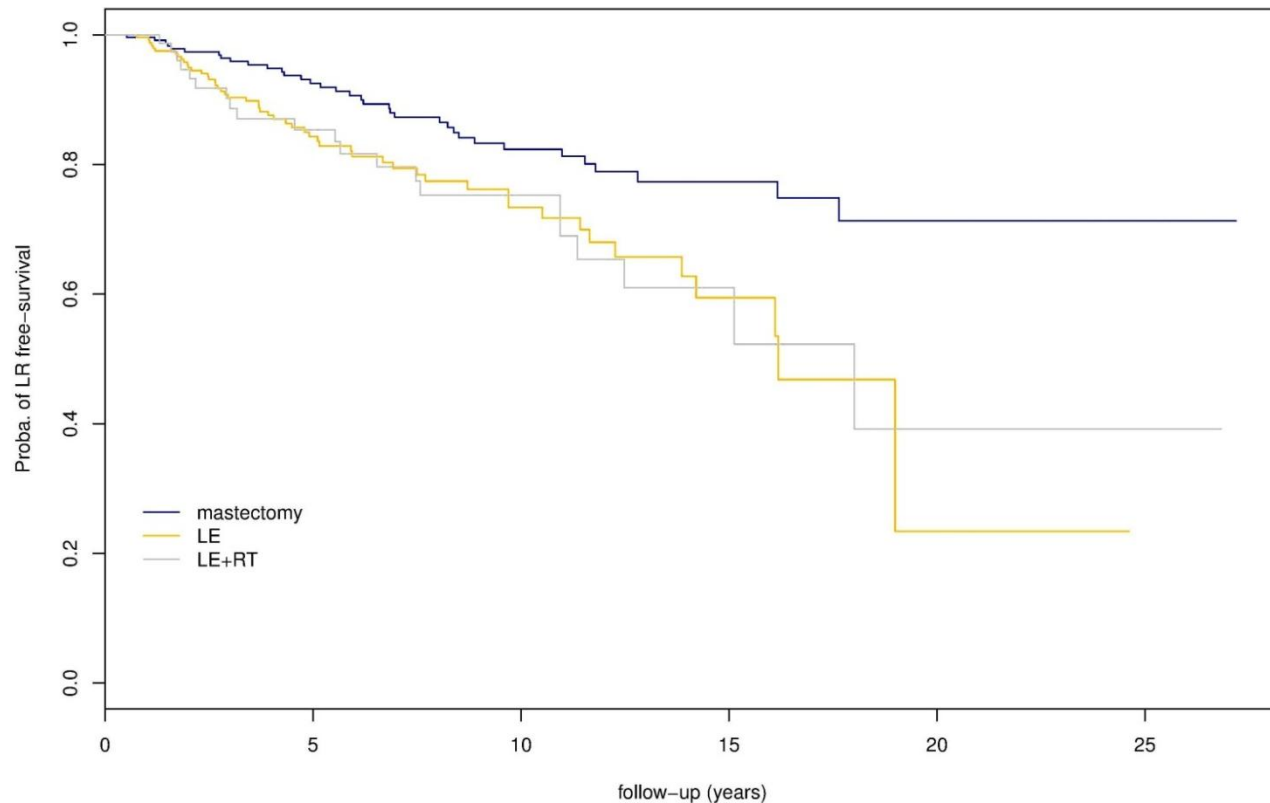
- Essai interrompu
- A noter :
 - 22% <45 ans
 - haut grade non excluant si non dominant

Fig. 1 Estimated cumulative incidence of LR

Série de St Louis sur 608 patientes

- 252 traitées par mastectomies
- 269 tumorectomie + RT
- 86 tumorectomie seule si $\leq 10\text{mm}$, grade bas ou intermédiaire, marges $\geq 2\text{mm}$

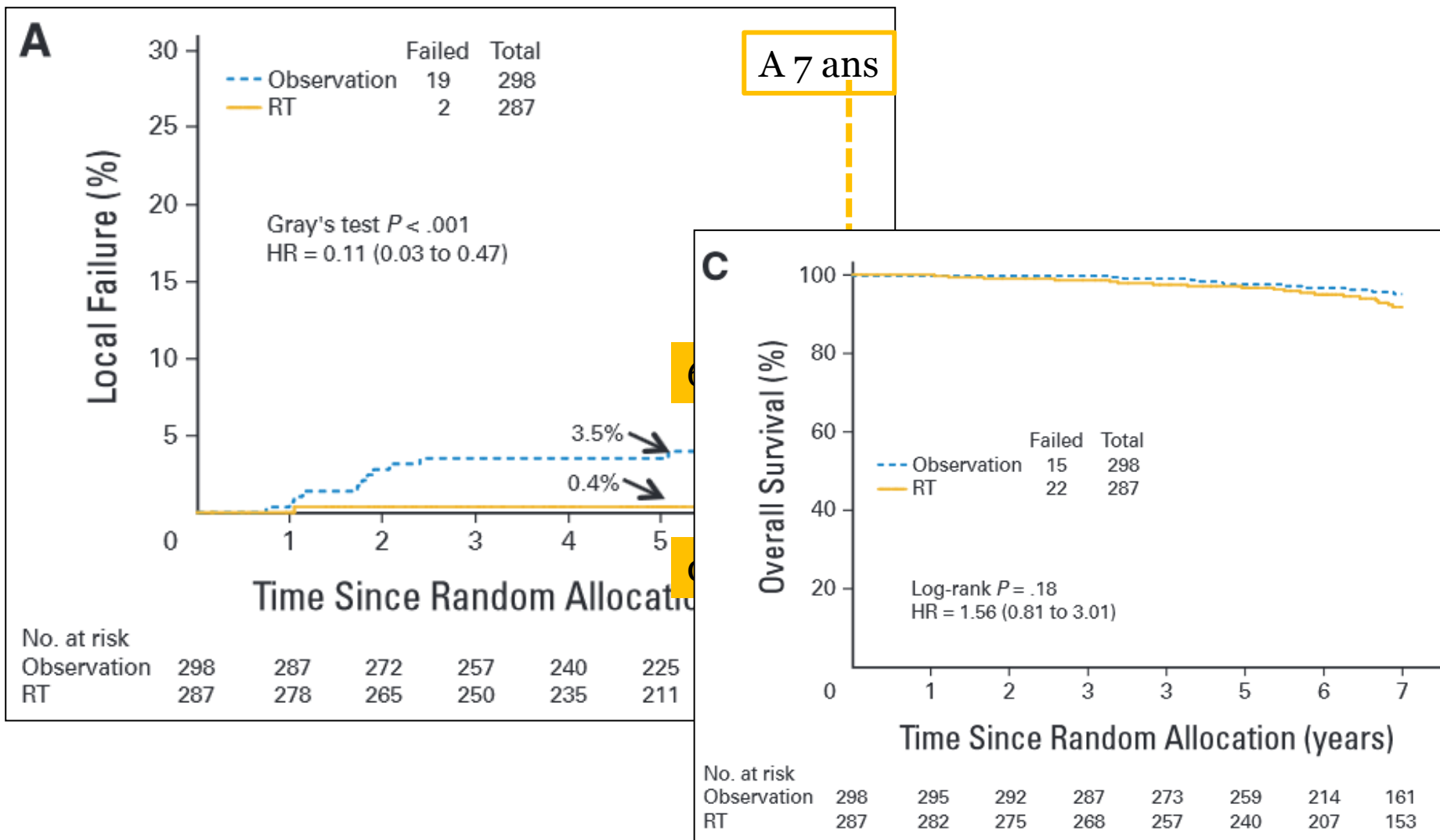
	Risque de récurrence à 10 ans
Mastectomie (n=252)	6,3%
LE+RT (n=269)	11,9%
LE (n=86)	11,6%



1^{er} essai randomisé : RTOG 9804

- CCIS de diagnostic mammographique, $\leq 2,5\text{cm}$, de grade bas ou intermédiaire, marges $\geq 3\text{mm}$
 - Randomisation tumorectomie avec ou sans radiothérapie
 - 636 patientes
 - Suivi médian 7,17 ans
 - Taille médiane 5mm
 - Age médian 58 ans ; <50 ans 18 à 20%
 - 62% de Tamoxifène

RTOG 9804



D. Nouveaux facteurs pronostiques

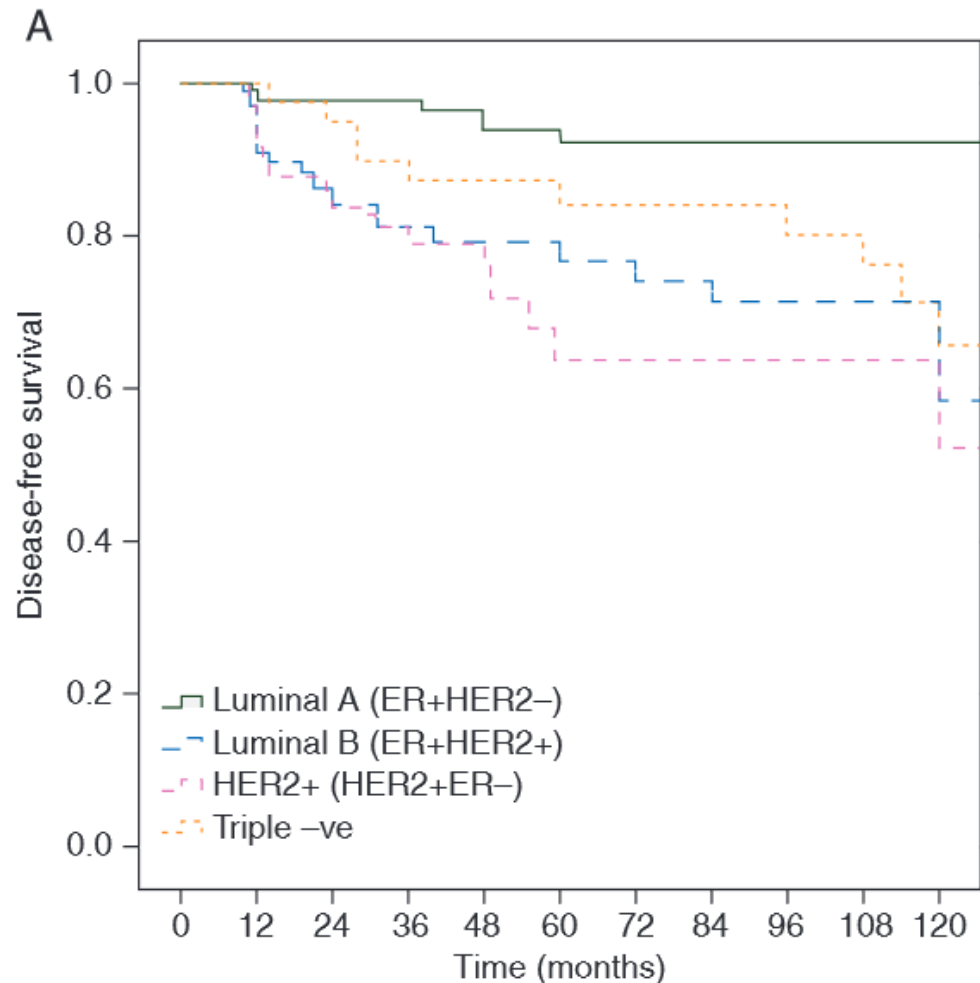
Phénotype moléculaire

- 314 patients, CCIS purs
- IHC pour classification
- 44,3% surexpriment Her2

Table 2. Recurrence by molecular phenotype

	Overall recurrence			Invasive recurrence		
	No.	5-year rate (%)	10-year rate (%)	No.	5-year rate (%)	10-year rate (%)
Luminal A (<i>n</i> = 134)	7	7.6	7.6	1	1.3	1.3
Luminal B (<i>n</i> = 88)	24	23.2	41.5	9	12.1	16.1
HER2 type (<i>n</i> = 51)	16	36.1	47.7	6	13.8	29.5
Triple negative (<i>n</i> = 41)	10	15.8	34.3	6	12.1	23.1

Recurrence rates derived from a Kaplan–Meier analysis.



Phénotype moléculaire (2)

Table 3. Predictors for overall recurrence using the Cox proportional hazards model

	Unadjusted model HR (95% CI)	P-value	Adjusted ^a model HR (95% CI)	P-value
Age (per year)	0.98 (0.95, 1.02)	0.28	–	–
Tumour size (versus <15 mm)				
15–25 mm	1.39 (0.76, 2.52)	0.29	–	–
>25 mm	0.58 (0.27, 1.24)	0.16	–	–
High grade (versus lower grade)	2.56 (1.32, 4.96)	0.005*	2.28 (1.11, 4.66)	0.024*
Ki67 (per %) ^b	1.03 (1.01, 1.05)	0.019*	–	–
Microinvasion present (versus absent)	0.86 (0.31, 2.41)	0.78	–	–
Surgery type Mx (versus BCS)	0.45 (0.23, 0.86)	0.017*	0.35 (0.16, 0.73)	0.005*
Margin status involved (versus clear)	5.43 (3.10, 9.50)	<0.001*	4.31 (2.40, 7.74)	<0.001*
Molecular phenotype (versus Luminal A)				
Luminal B	5.52 (2.38, 12.8)	<0.001*	5.14 (2.04, 13.0)	0.001*
HER2 type	6.72 (2.76, 16.4)	<0.001*	6.46 (2.40, 17.3)	<0.001*
Triple negative	3.82 (1.45, 10.0)	0.007*	3.27 (1.13, 9.44)	0.028*

When restricting the analysis to the $n = 175$ patients with Ki67 data, there was no significant effect of Ki67 on recurrence after adjusting for molecular phenotype.

^aBased on $n = 307$ patients and adjusted for grade, surgery type, margin status and molecular phenotype.

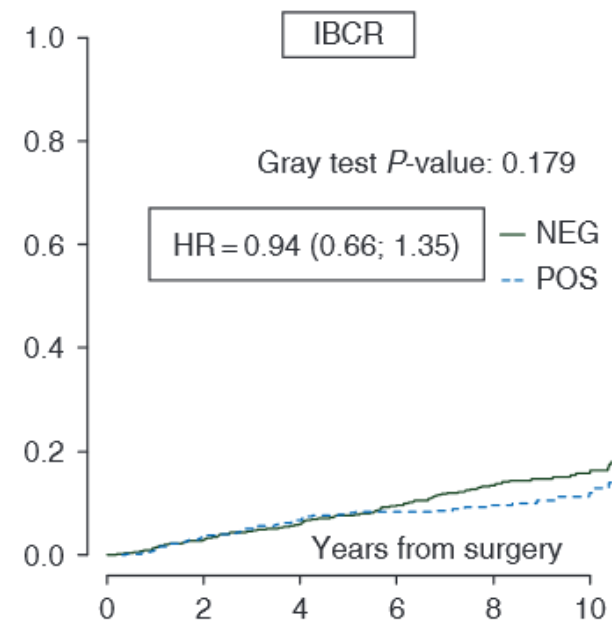
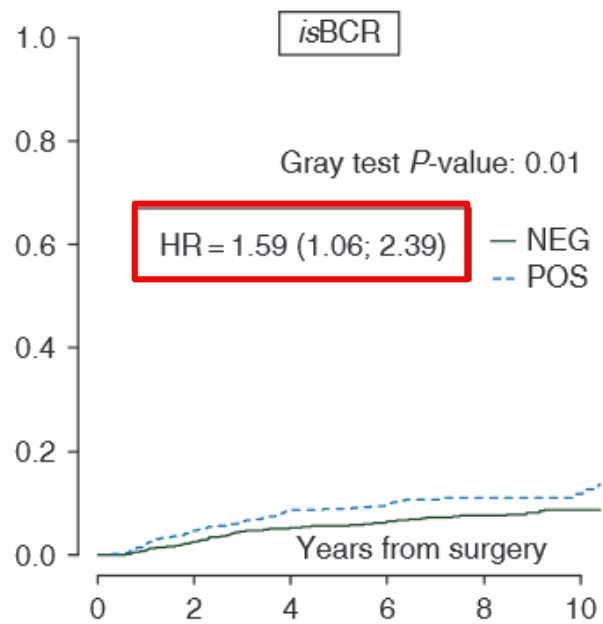
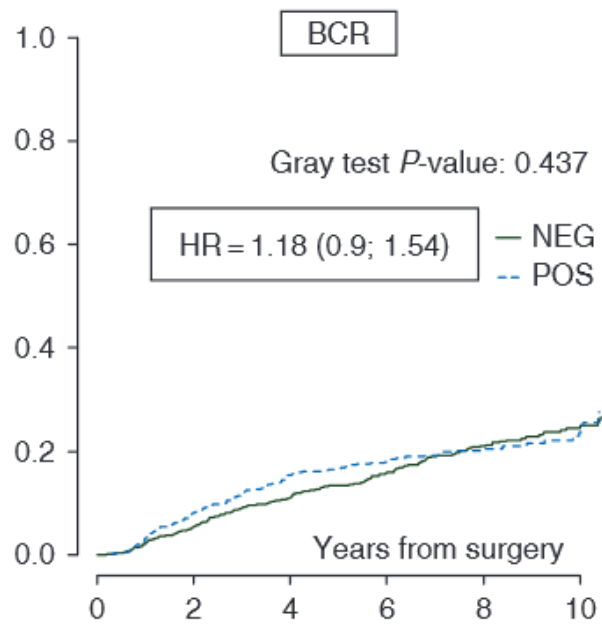
^bBased on data from 175 patients only.

*Indicates that the values are statistically significant.

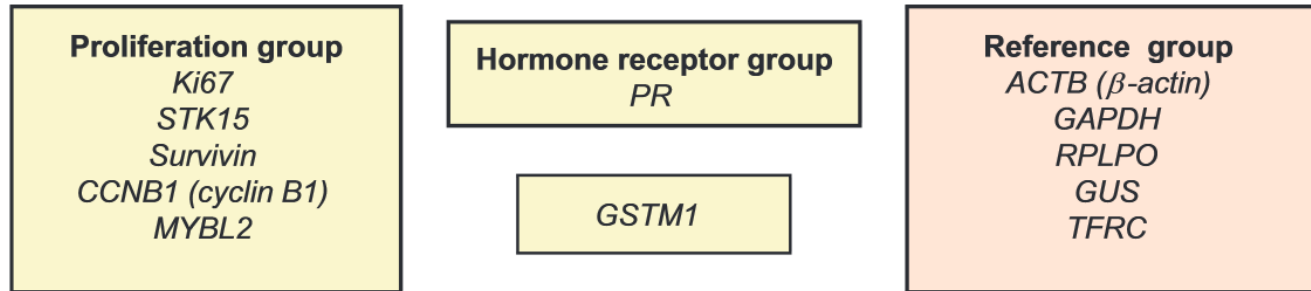
Her2 : Curigliano et al.

- Série monocentrique de 1667 patientes, dont 560 avec surexpression Her2
- 60 à 70% des haut grades
- Surexpression Her2
 - associé à haut grade, nécrose, Ki67 élevé
 - inversement associé à expression de RE/RP

Her2 : Curigliano et al.

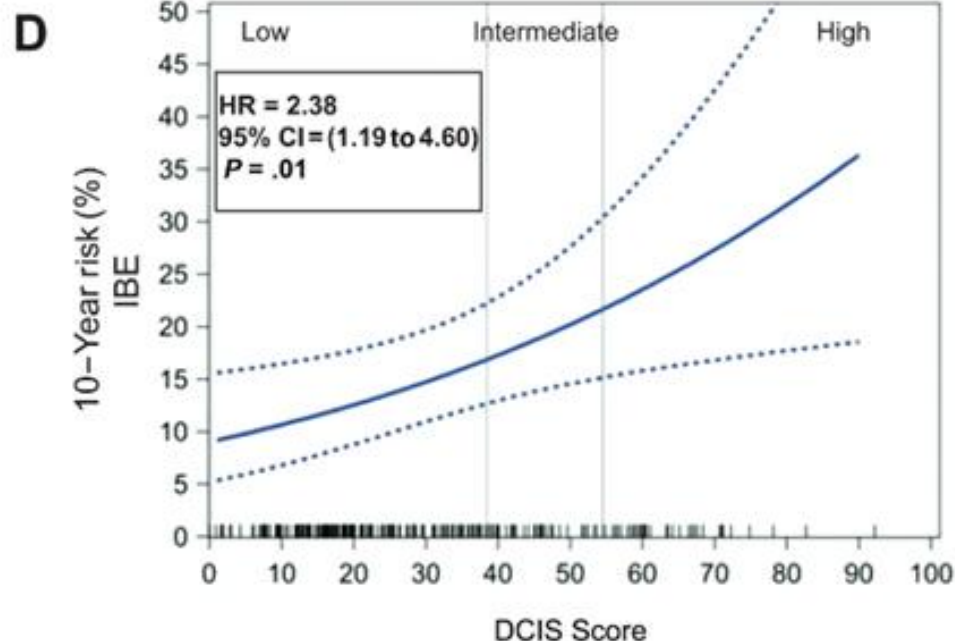
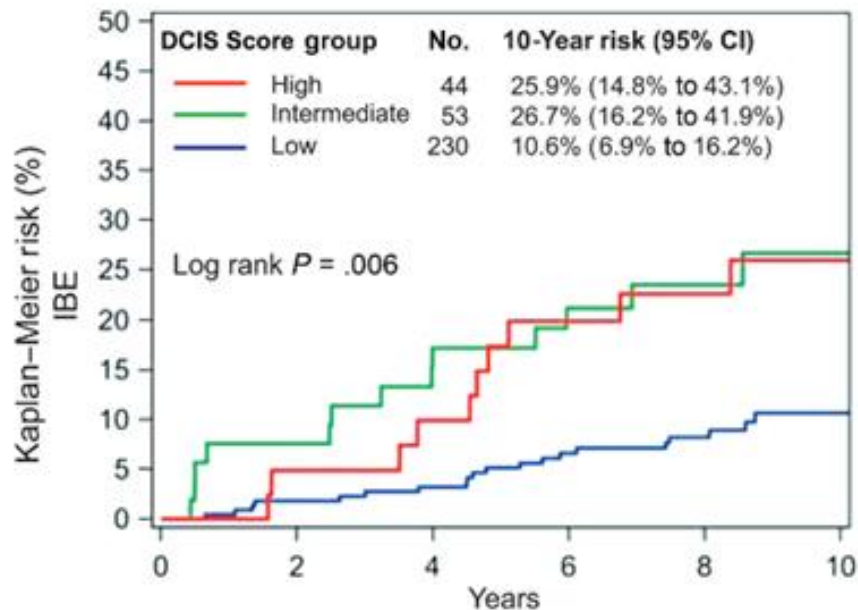


Test génomique : 12-gene Oncotype DX DCIS score



- Testé sur 49% de cohorte de ECOG E5194 : 327 ptes (non différentes des restantes)
- LR à 10 ans 14,6% pour cohorte 1 ($\leq 2,5$ cm, grade bas/intermédiaire), 19% pour cohorte 2 (≤ 1 cm, haut grade)

12-gene Oncotype DX DCIS score



Conclusion

- Taux de récurrences plus élevées sans radiothérapie, mais chiffres absolus bas
- Définir le taux de récurrence « acceptable »
- Absence de bénéfice en survie globale

- Possibilité de tumorectomie seule pour CCIS de très bon pronostic :
 - Age, mode de découverte, taille, grade, marges
 - + sous-type moléculaire? Her2?
 - + 12-gene Oncotype DX DCIS score?



Recommandations internationales

- **NCCN 2015**

- Tumorectomie seule = option, en tenant compte des facteurs de mauvais pronostic : masse palpable, grande taille, haut grade, berges proches ou atteintes, <50 ans.
- Souligne l'absence de différence en survie globale

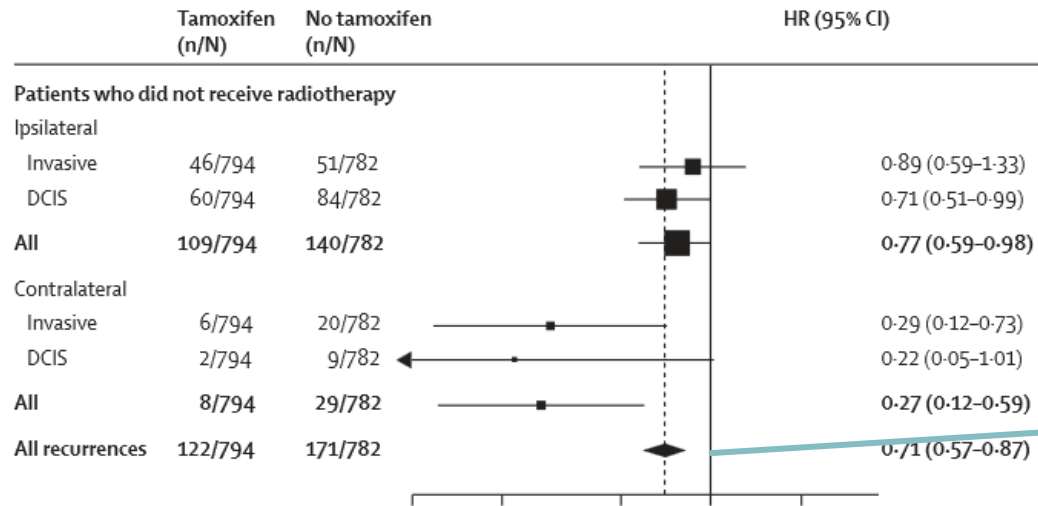
- **ESMO 2015**

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

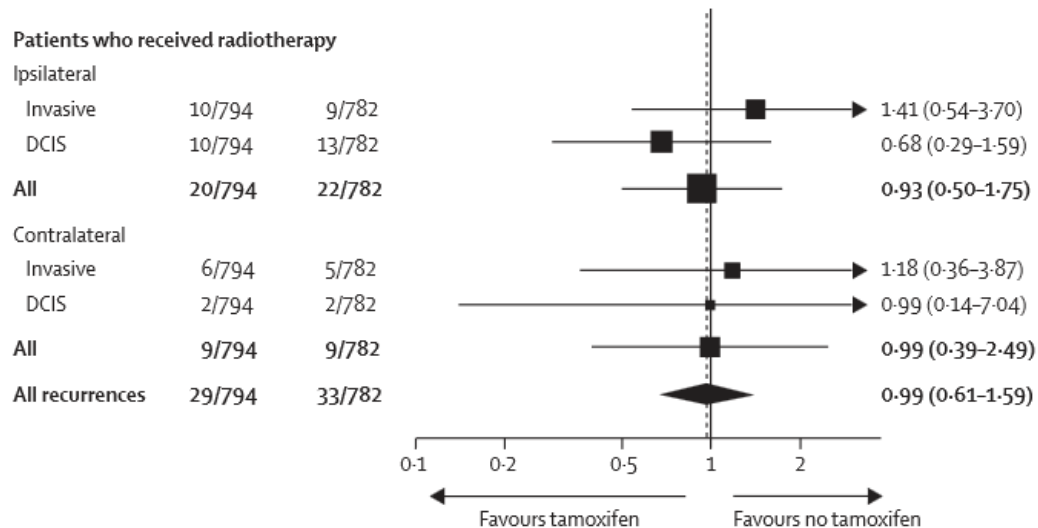
Merci pour votre attention

Bonus

Et le tamoxifène?



Bénéfice du Tamoxifène que dans le groupe sans RT



Validation des marges $\geq 2\text{mm}$

Méta-analyse de 22 études, 4660 patientes

Table 2. Optimum Margin Threshold for DCIS Resection (n = 2,514)

Negative Margin Width	No. of Patients	% of Patients With IBTR	Relapse $v > 5$ mm		
			OR	95% CI	<i>P</i>
No cells on ink	914	9.4	2.56	1.1 to 7.3	< .05
1-mm margin	1,239	10.4	2.89	1.3 to 8.1	< .05
2-mm margin	207	5.8	1.51	0.51 to 5.0	> .05
$\geq 5\text{-mm}$ margin	154	3.9	1		

Abbreviations: DCIS, ductal carcinoma in situ; IBTR, ipsilateral breast tumor recurrence; OR, odds ratio.