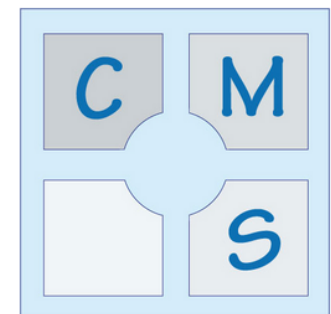


# Les facteurs pronostiques de CCIS en 2015, y-a-t-il une place pour la chirurgie seule?

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 ans<sup>1</sup>
- 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 ;  $p < 0,05$ )<sup>2</sup>

# 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



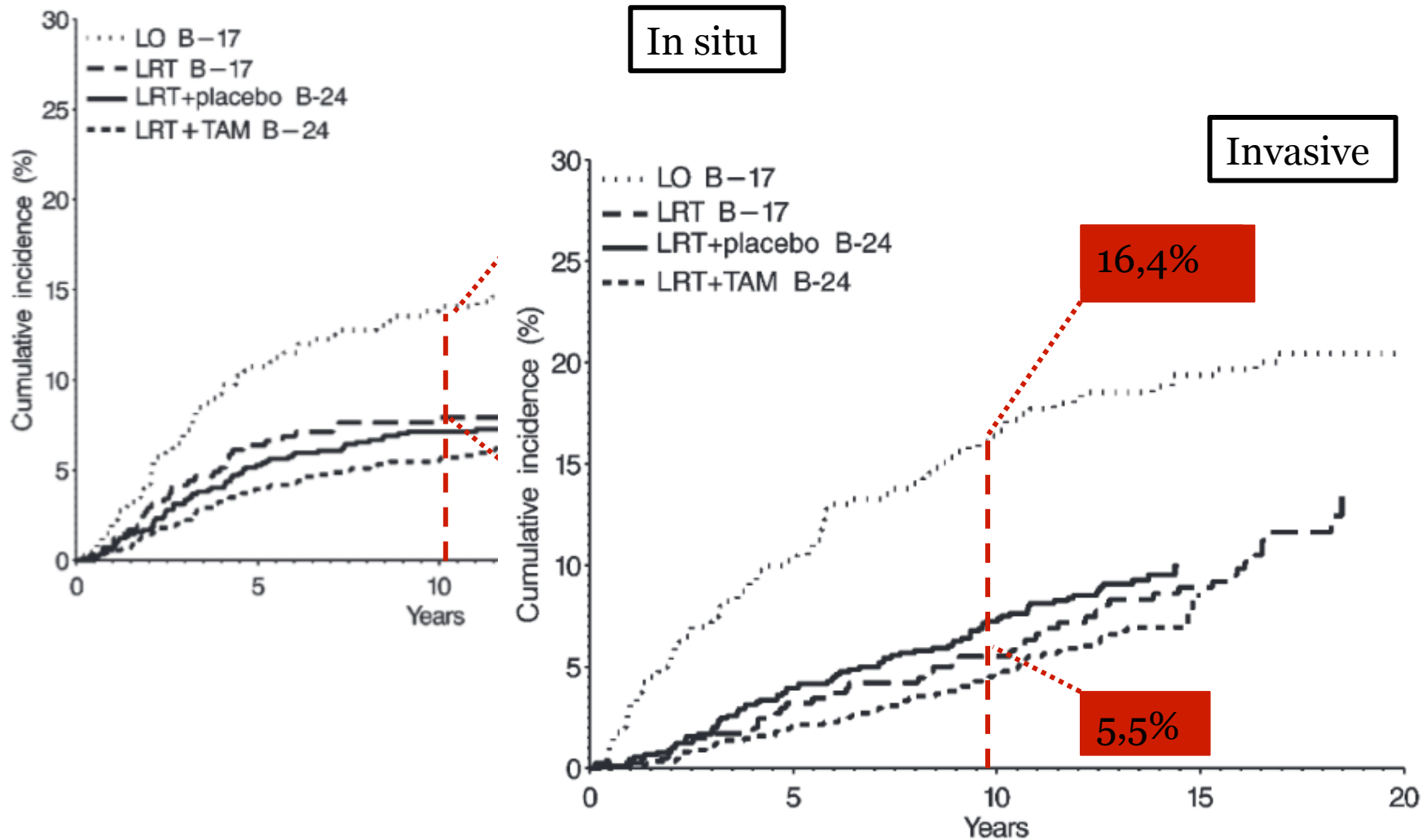
## **A. Traitement conservateur avec radiothérapie : principaux essais**

# 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 <sup>1</sup>  | 1985-90           | 818          | 17,2              | <b>0,48</b> (0,33-0,39) p<0,001 / <b>0,53</b> (0,35-0,80) p<0,001   |
| EORTC 10853 <sup>2</sup> | 1986-96           | 1010         | 15,8              | <b>0,61</b> (0,42-0,87) p=0,007 / <b>0,49</b> (0,33-0,73) p=0,003   |
| UK/ANZ <sup>3</sup>      | 1990-98           | 1030         | 12,7              | <b>0,32</b> (0,19-0,56) p<0,0001 / <b>0,38</b> (0,22-0,63) p<0,0001 |
| SweDCIS <sup>4</sup>     | 1987-99           | 1067         | 5,2               | <b>0,40</b> (0,16-0,99) p=0,049                                     |

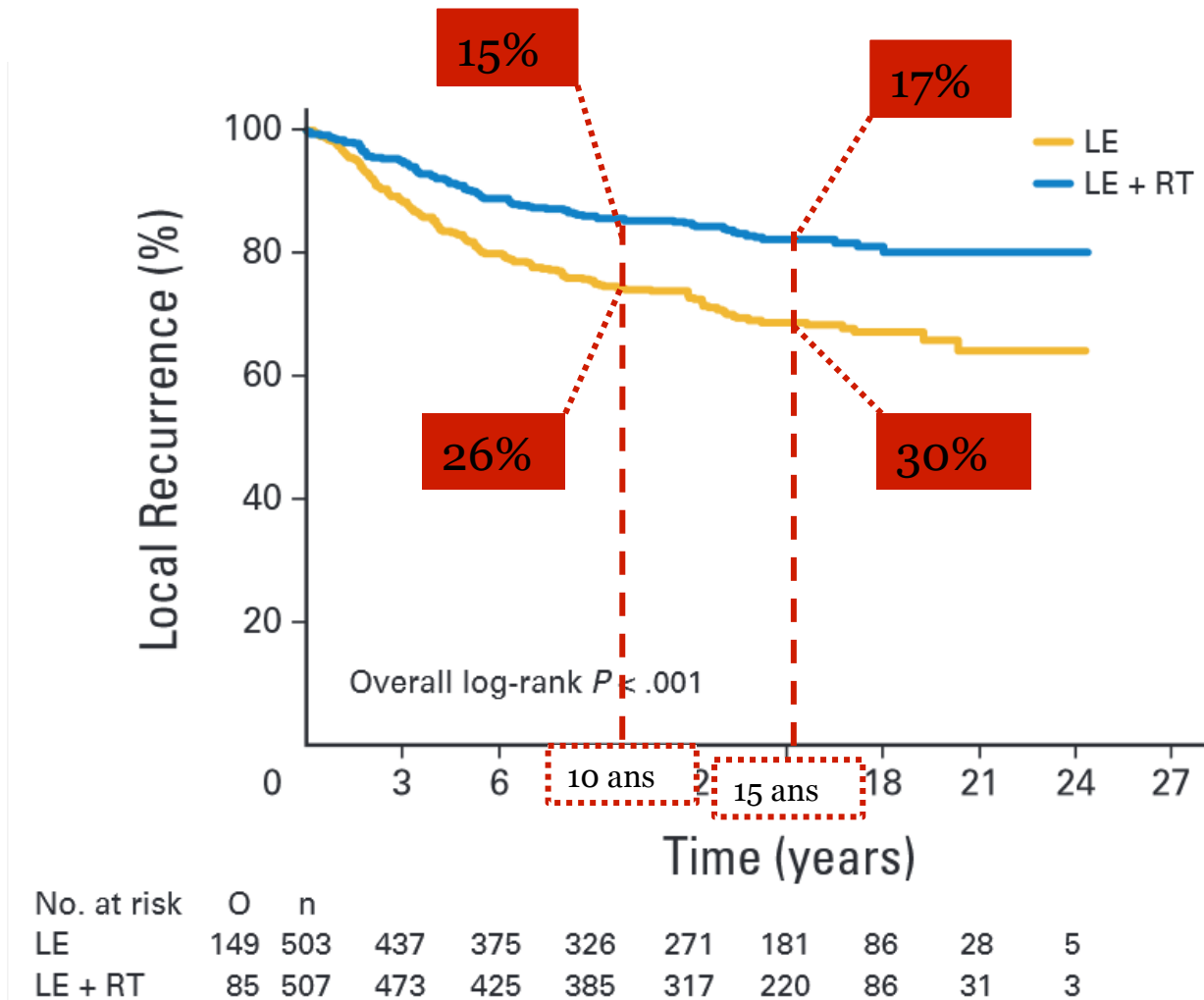
1. Wapnir et al., JNCI, 2011; 2. Donker et al., JCO, 2013; 3. Cuzick et al., Lancet oncol, 2011 ; 4. Emdin et al., Acta Oncol 2006)

# Risque de récurrence locale à 10 ans

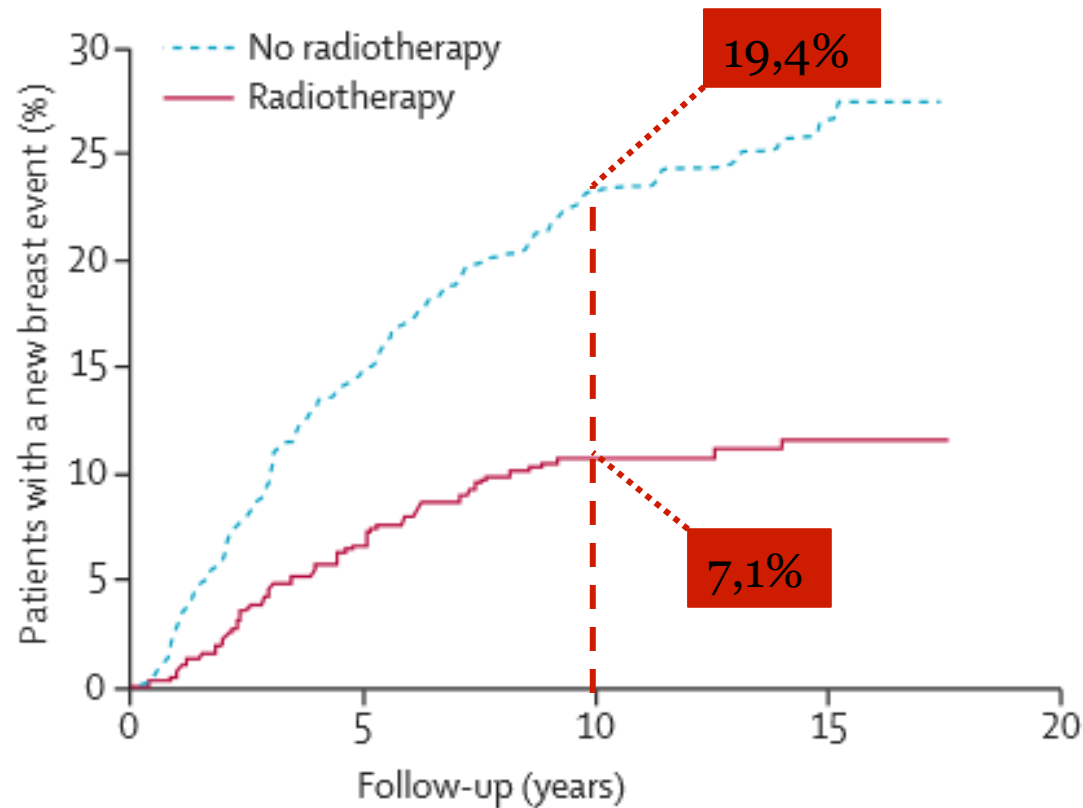




# Risque de récurrence locale



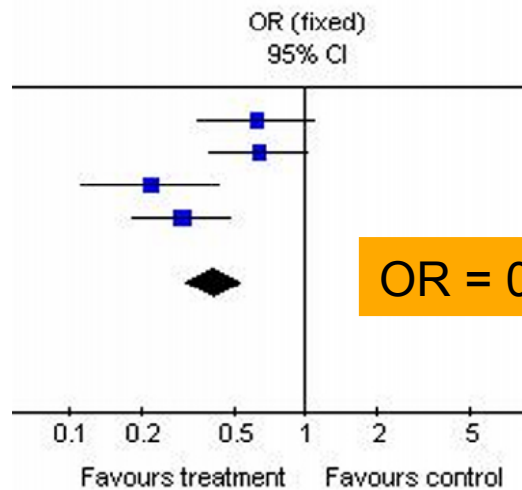
# Risque de récurrence locale à 10 ans



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

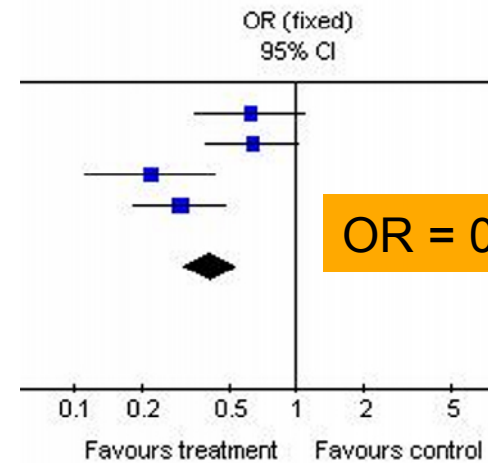
# Méta-analyse des 4 essais randomisés

## Récidive locale : in situ



OR = 0.40 (0.31-0.53)

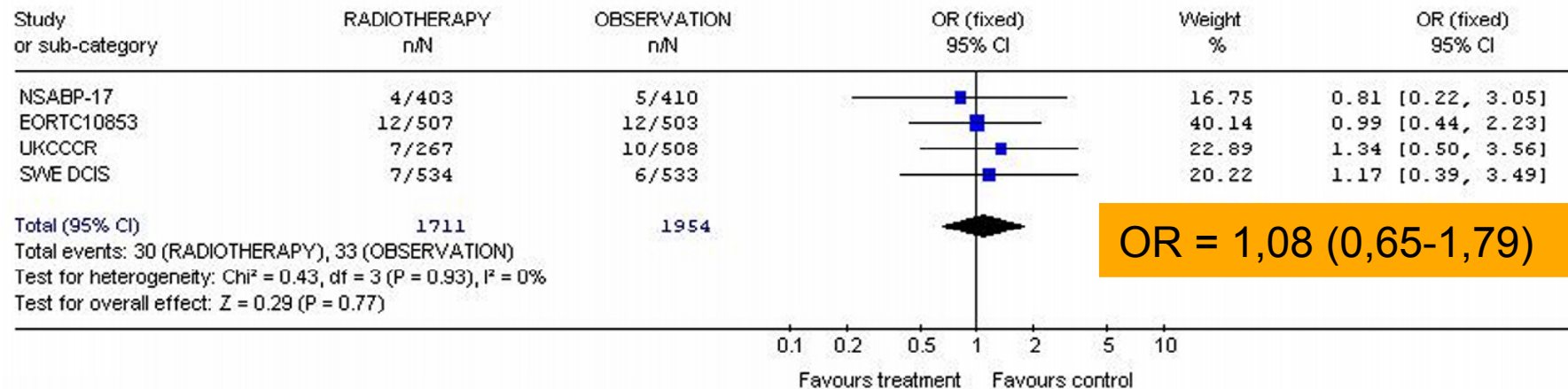
## Récidive locale : infiltrante



OR = 0.45 (0.33-0.60)

# 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  $\leq 1\text{mm}$
  - 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

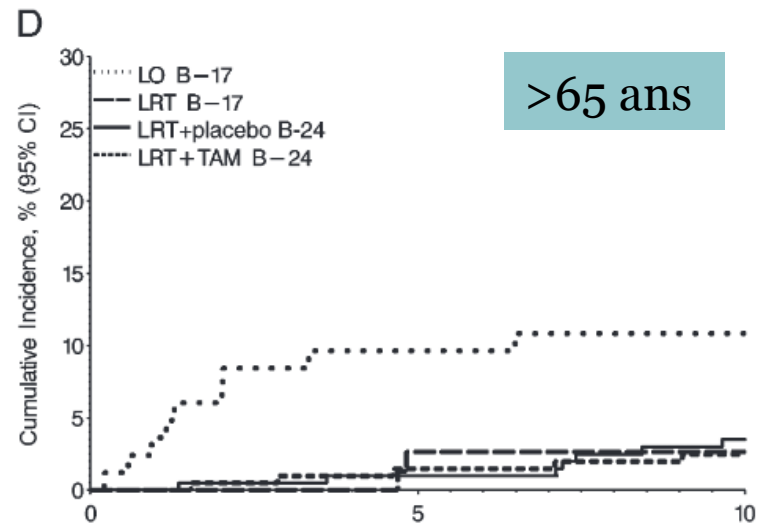
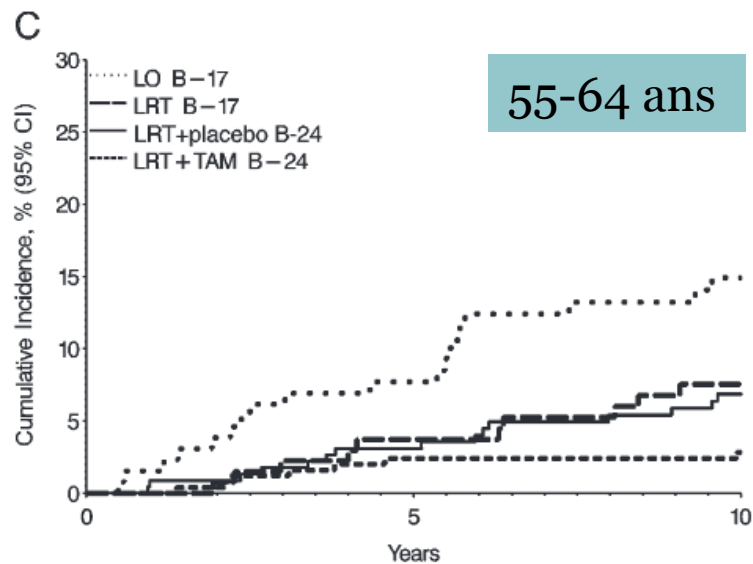
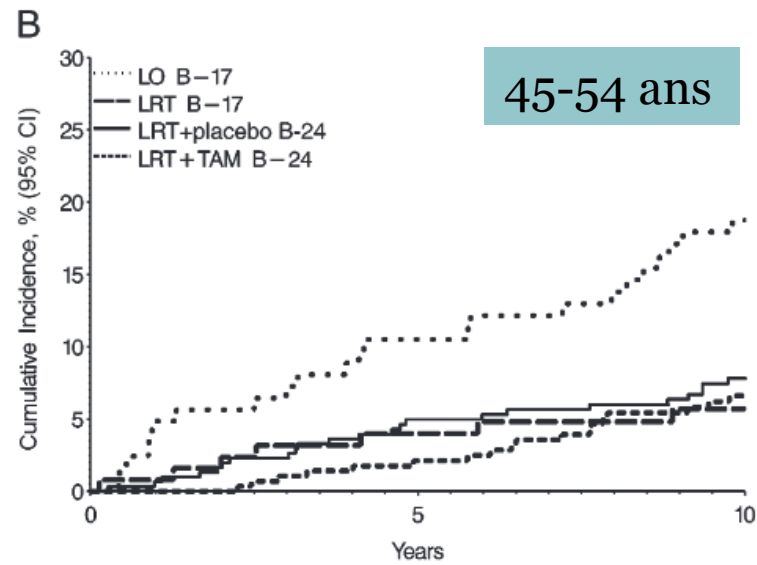
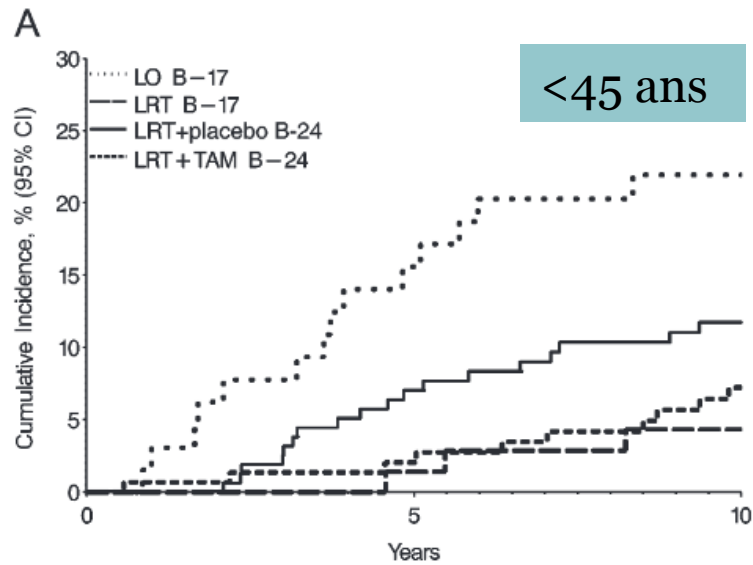
# Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

## 1. Age

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



# Selon l'âge

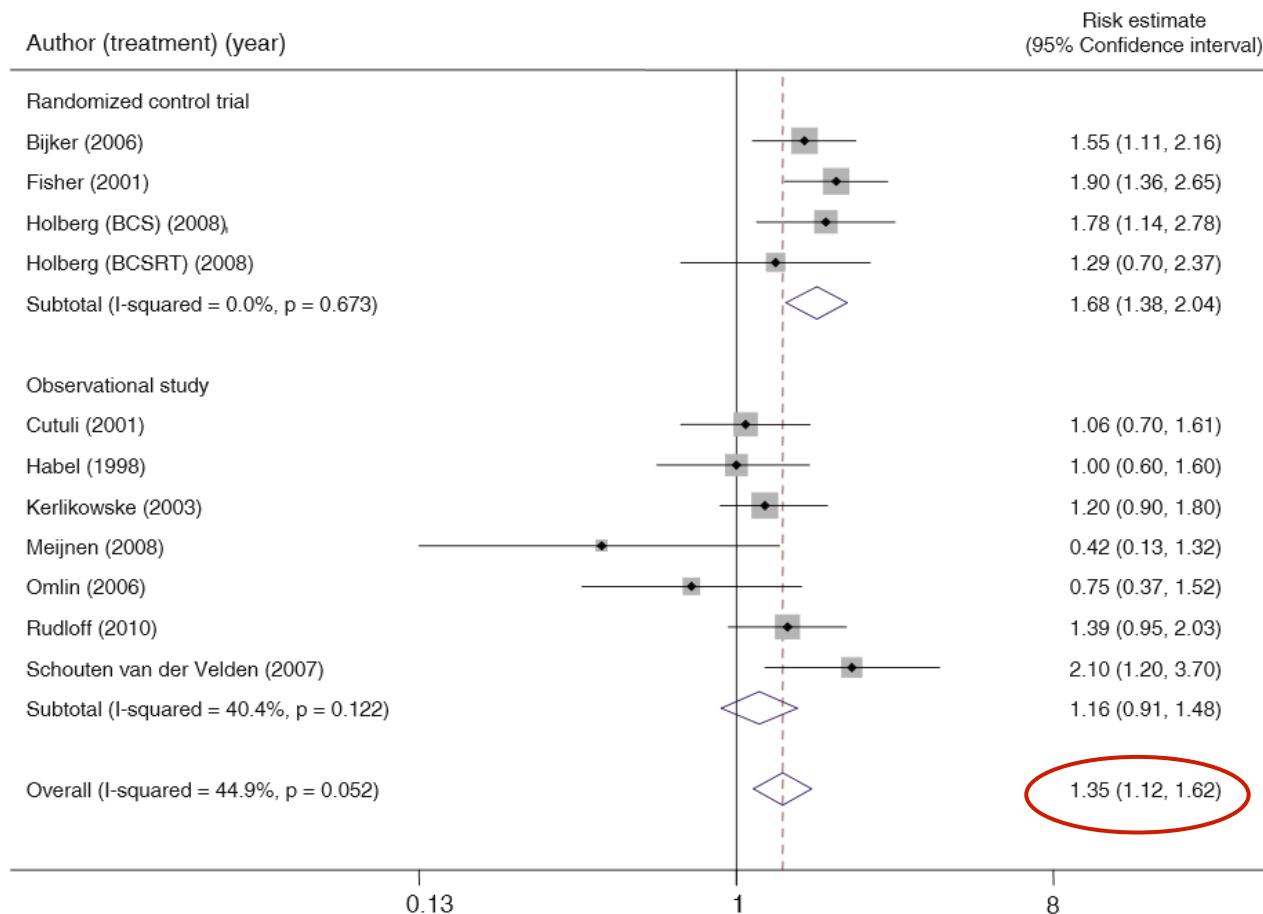


# Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

## 2. Mode découverte clinique

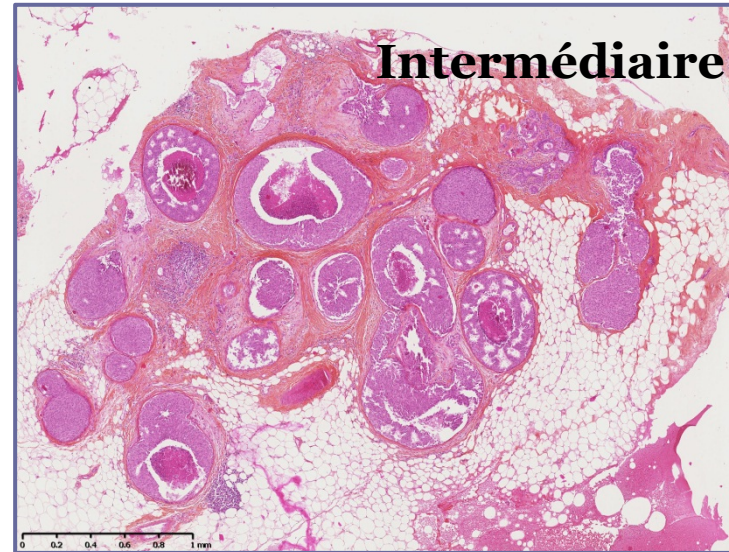
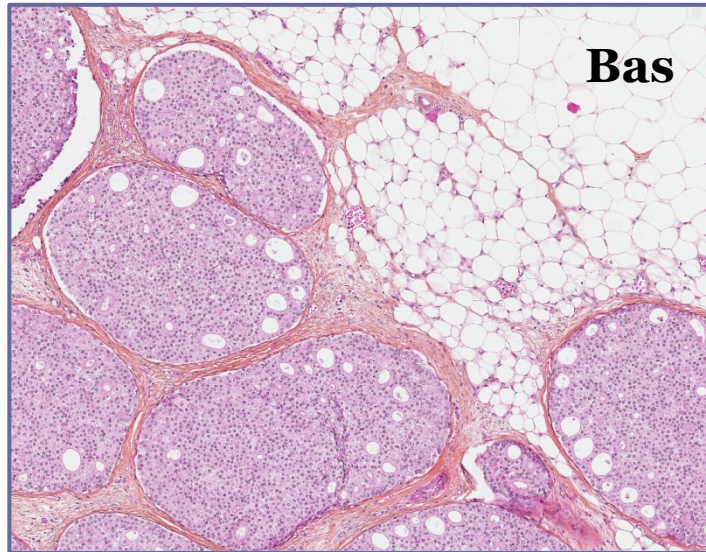
Méta-analyse de 44 études, dont 5 randomisées, et 39 observationnelles

Wang et al, Breast cancer Res Treat, 2011

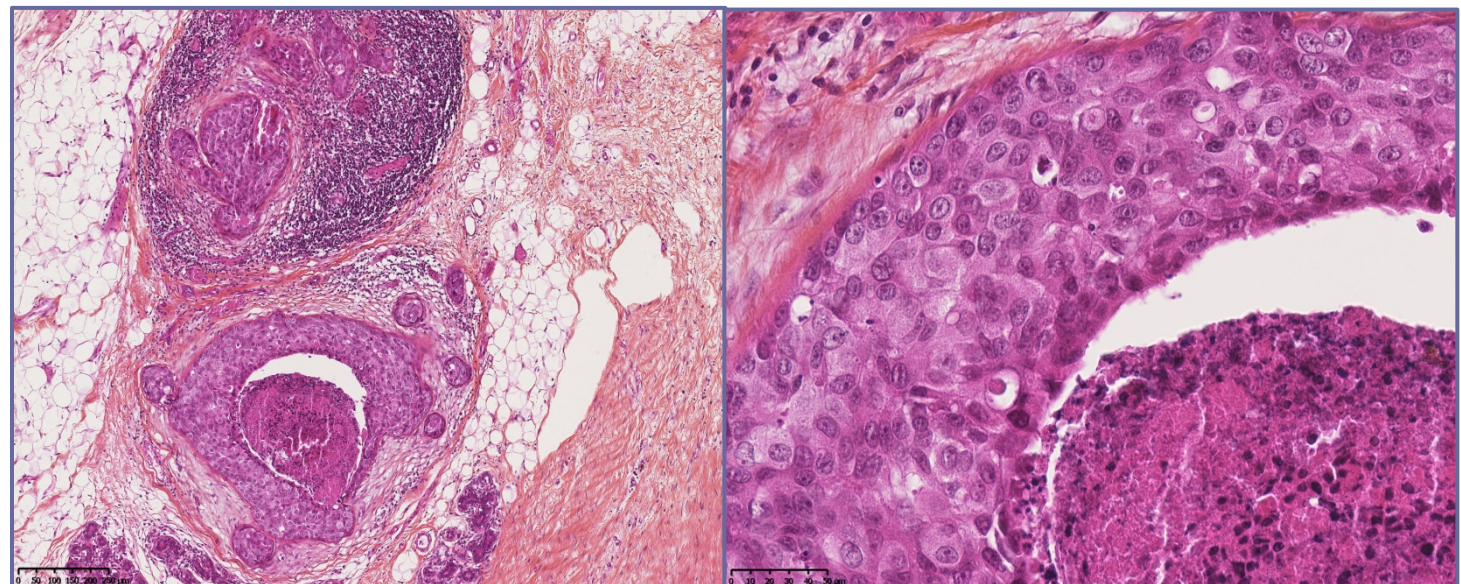


3 essais randomisés, 8 observationnels

# Grade

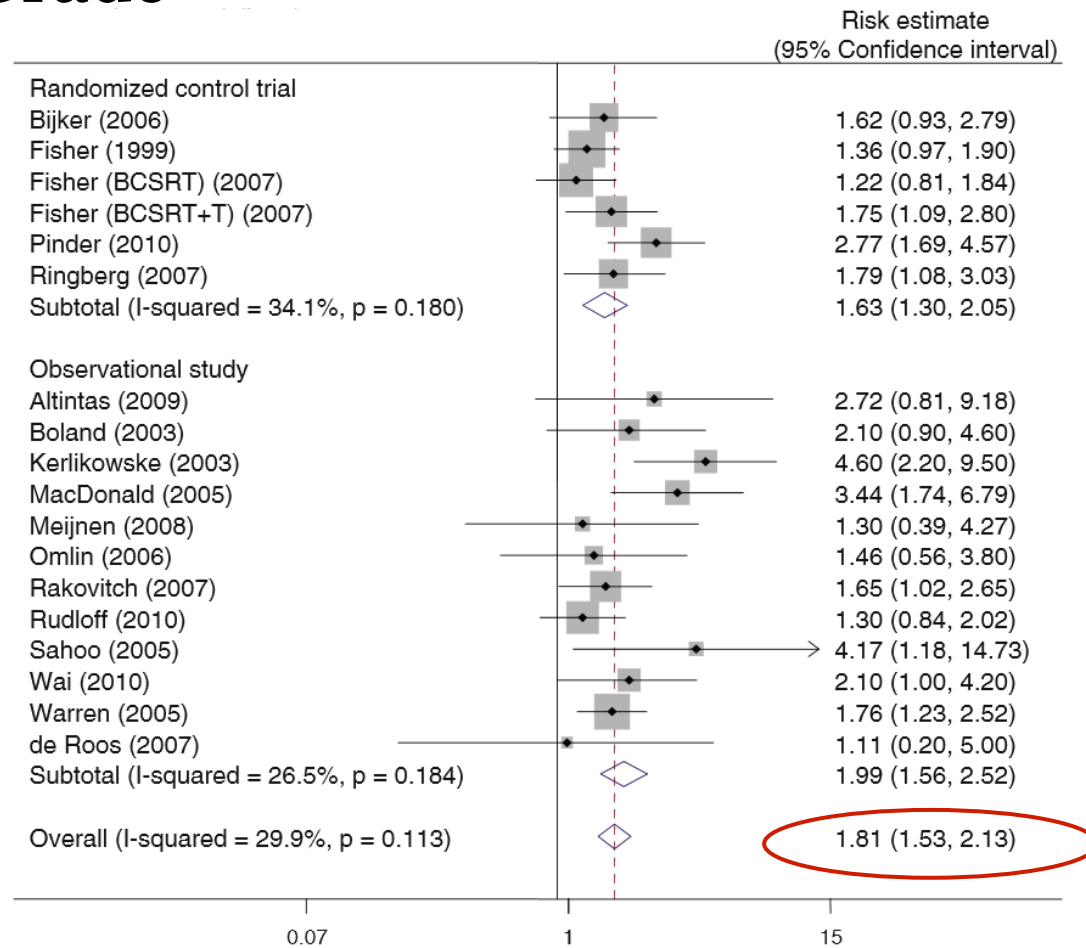


**Haut**



# Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

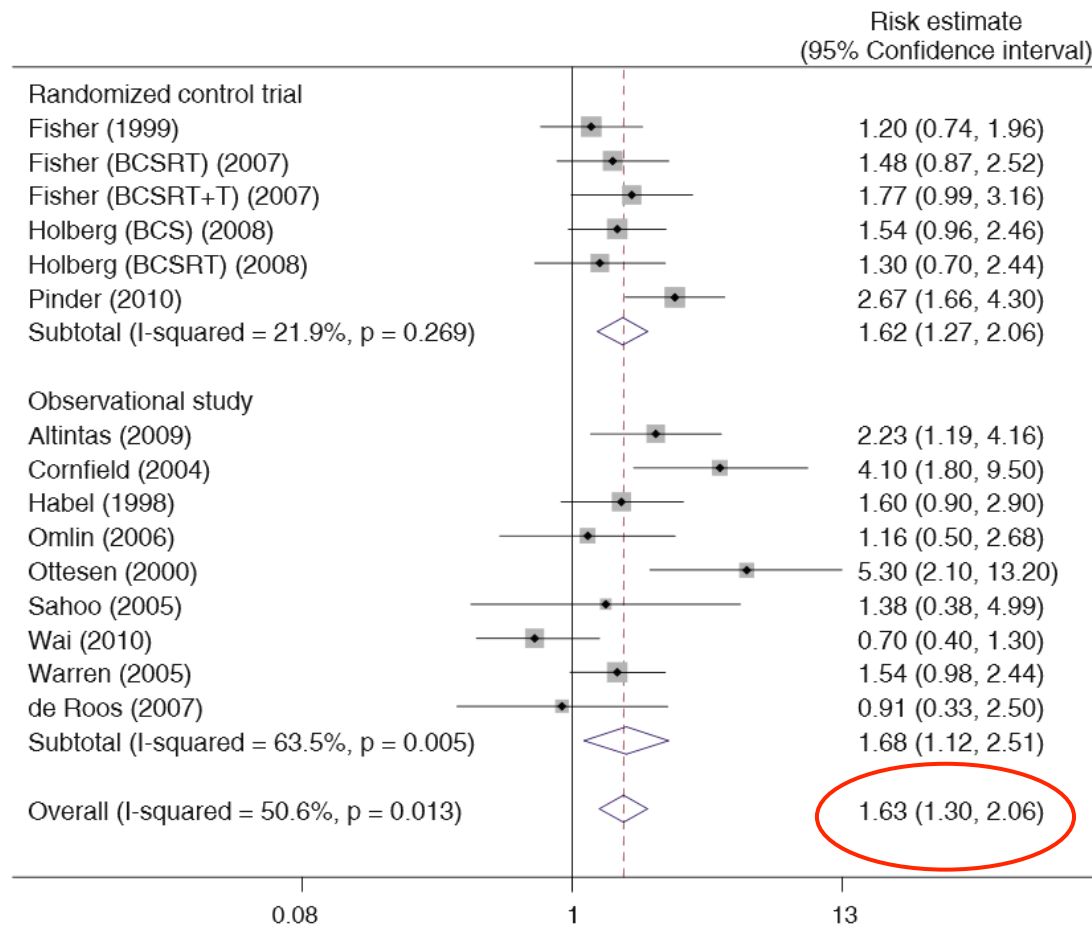
## 3. Grade



*5 essais randomisés,  
16 observationnels*

# Facteurs pronostiques clinico-histologiques « classiques »

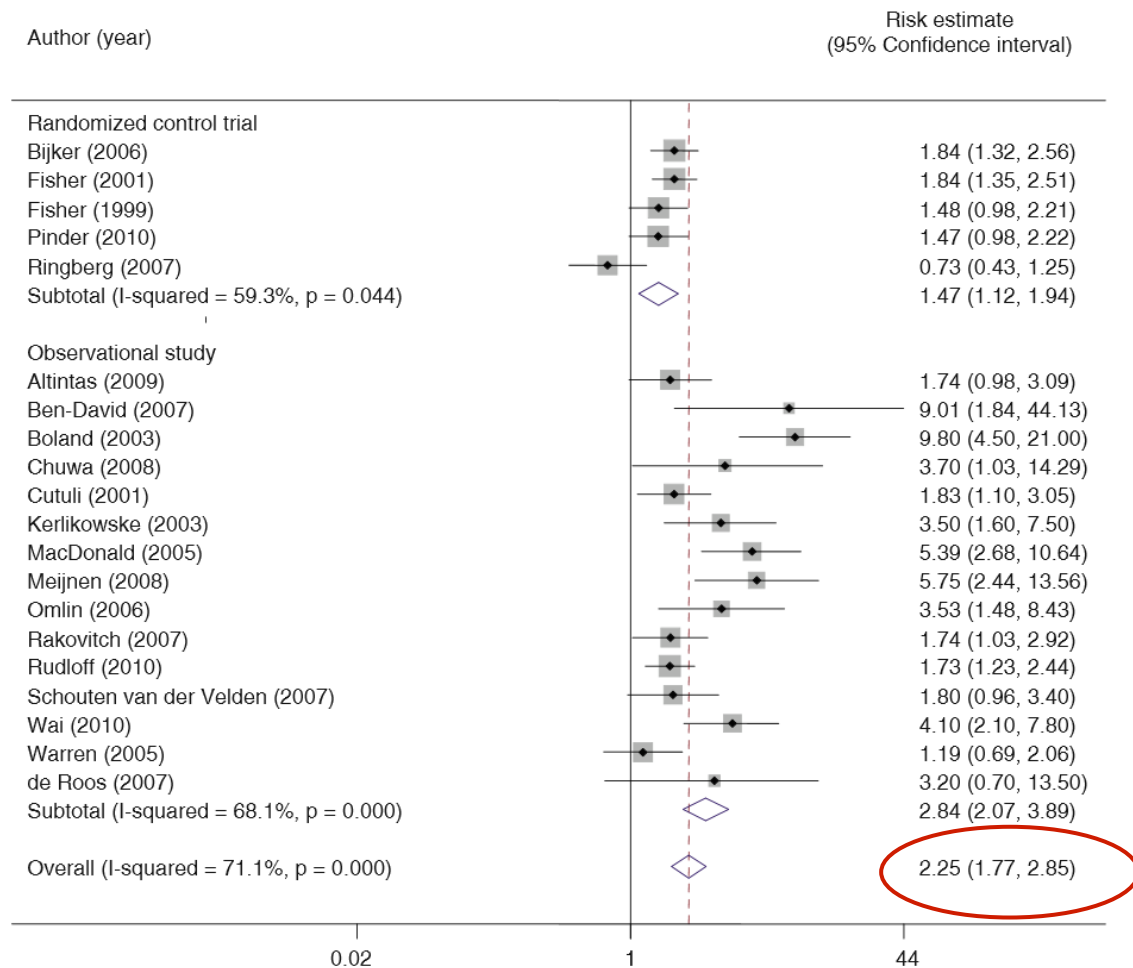
## 4. Taille histologique



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

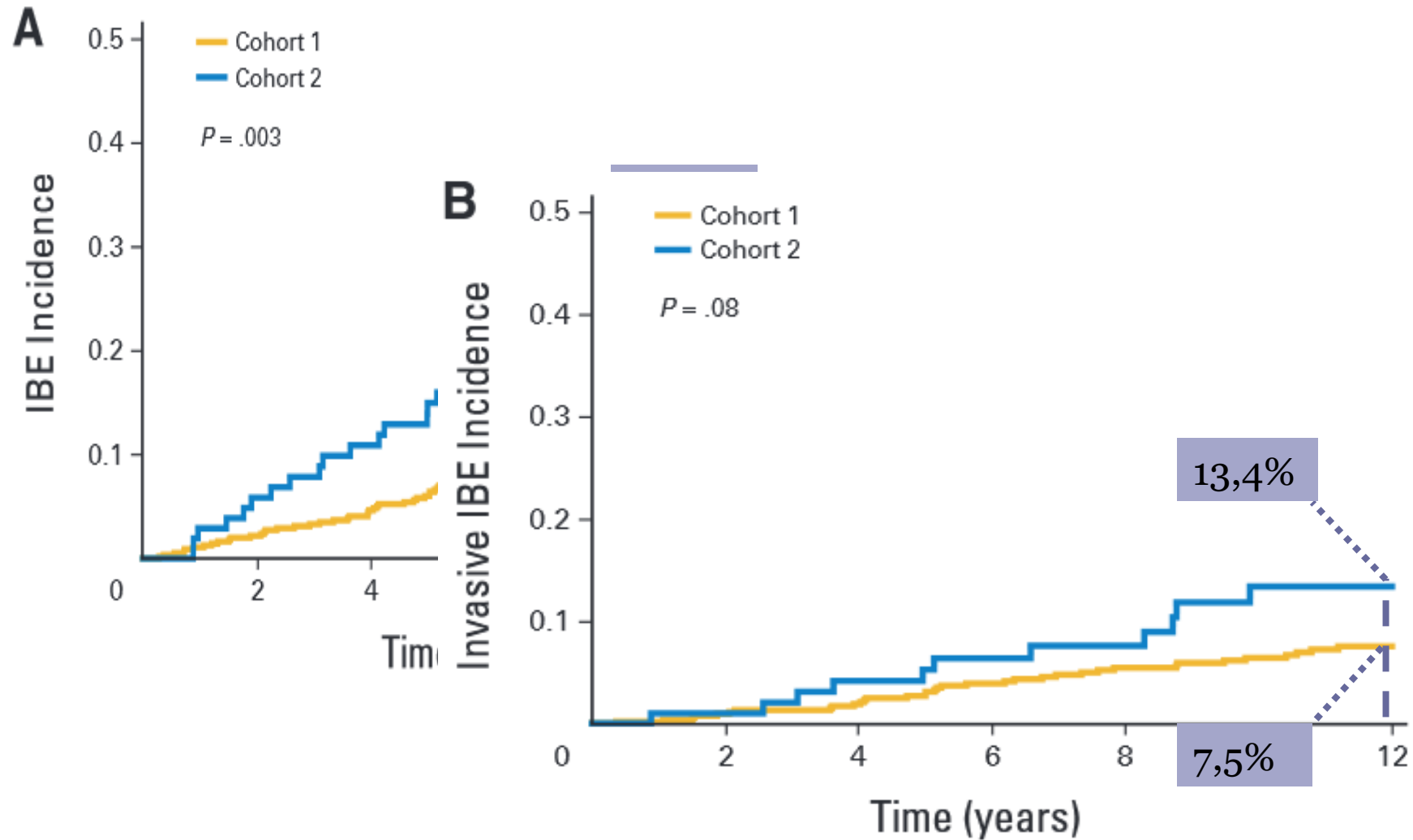
- Berges  $\geq 3\text{mm}$
- 2 groupes traités par tumorectomie seule :

|                           | <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% $< 10\text{mm}$ )  | 7 mm   |

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

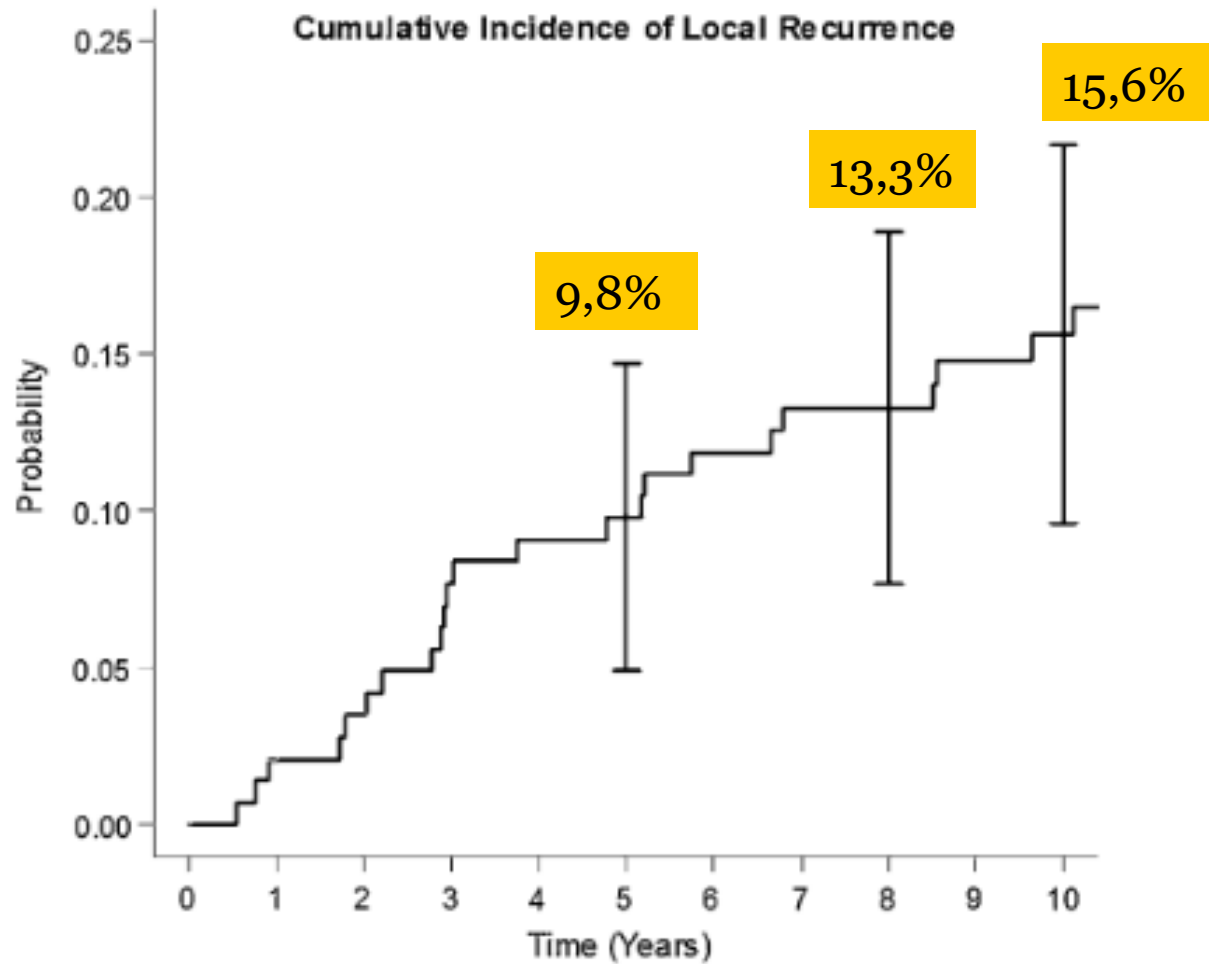
NB : 31% et 24% de Tamoxifène

# 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



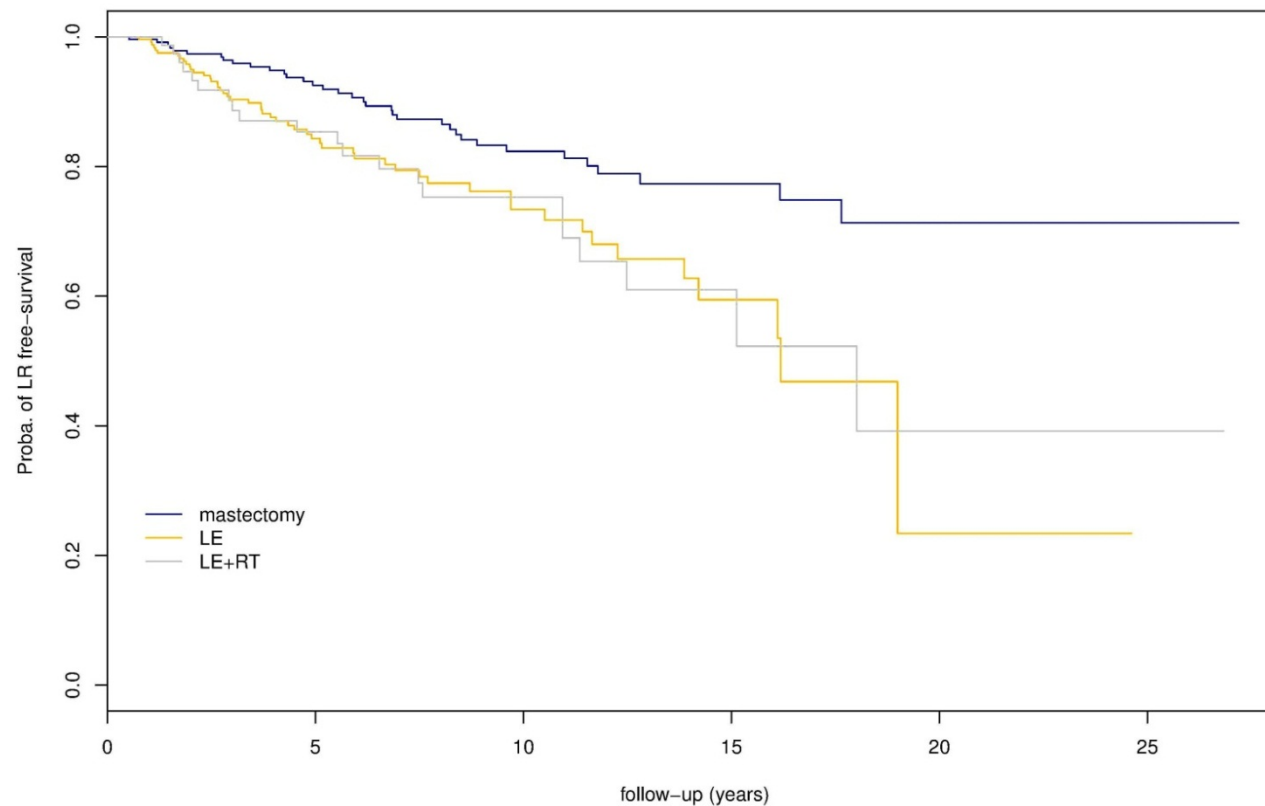
- Essai interrompu
- A noter :
  - 22% <45 ans
  - haut grade non excludant si non dominant

**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  $\geq 2\text{mm}$

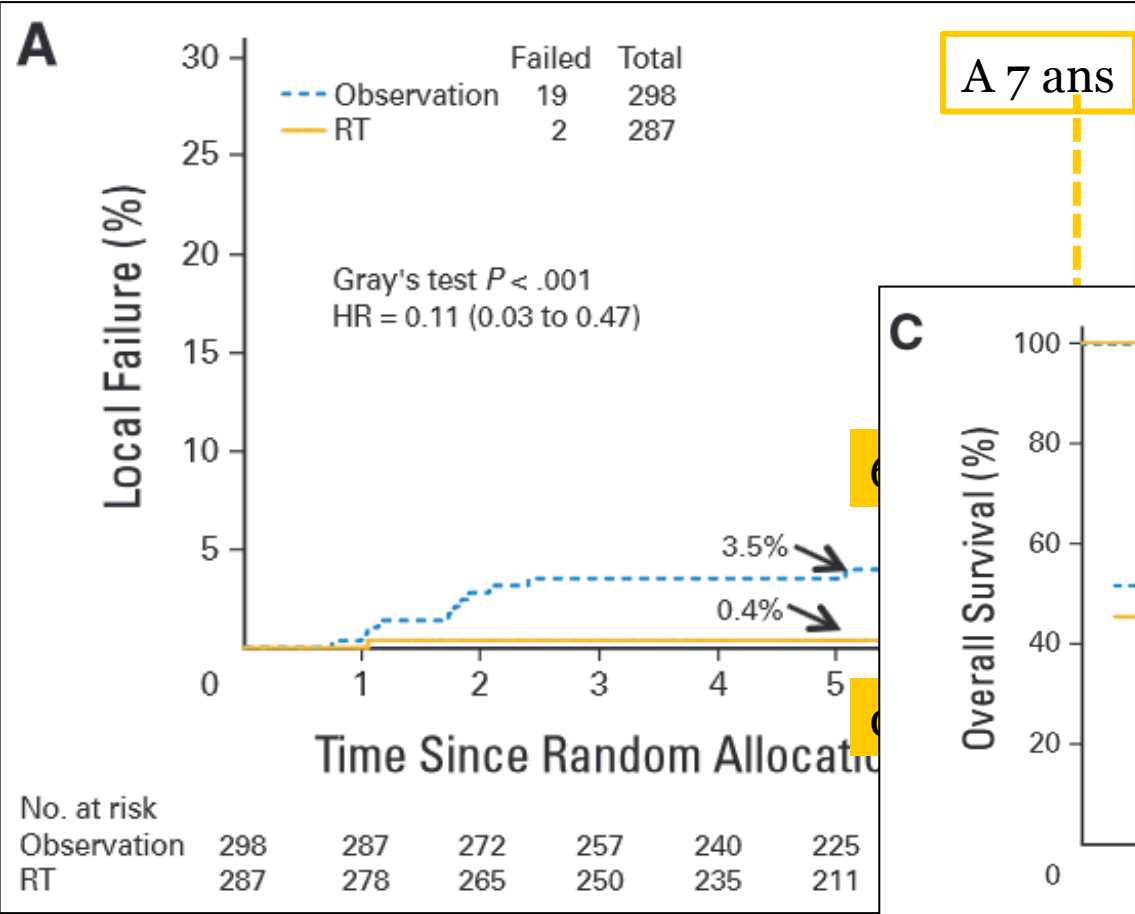
|                     | Risque de récidence à 10 ans |
|---------------------|------------------------------|
| Mastectomie (n=252) | 6,3%                         |
| LE+RT (n=269)       | 11,9%                        |
| LE (n=86)           | 11,6%                        |



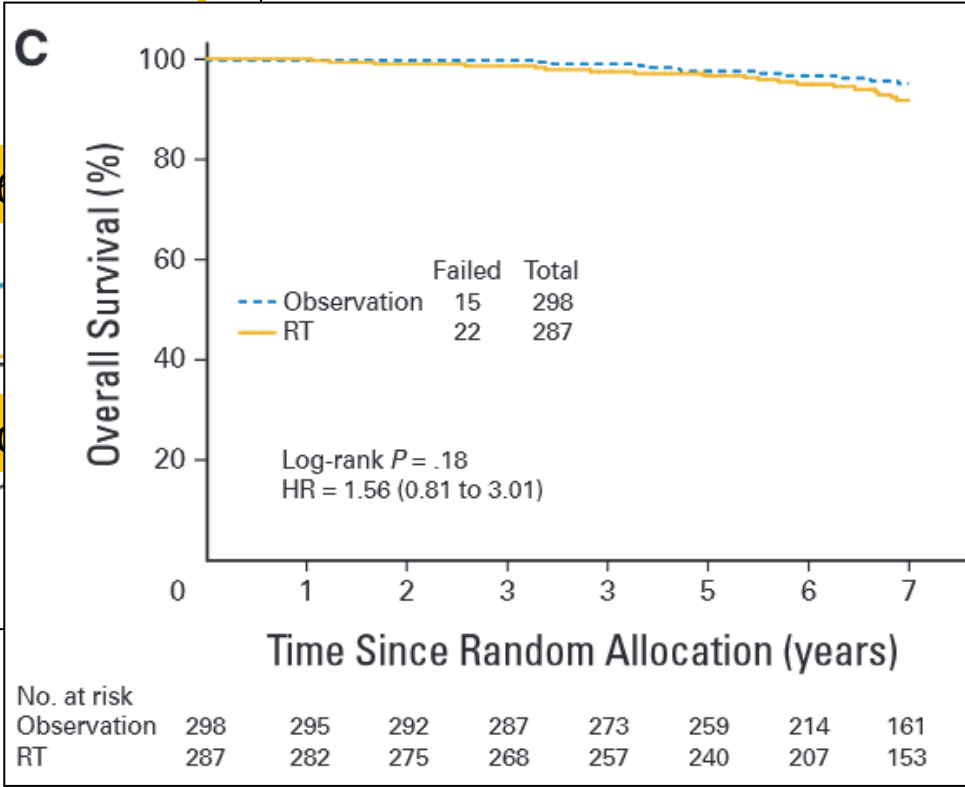
# 1<sup>er</sup> essai randomisé : RTOG 9804

- 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



A 7 ans





## **D. Nouveaux facteurs pronostiques**



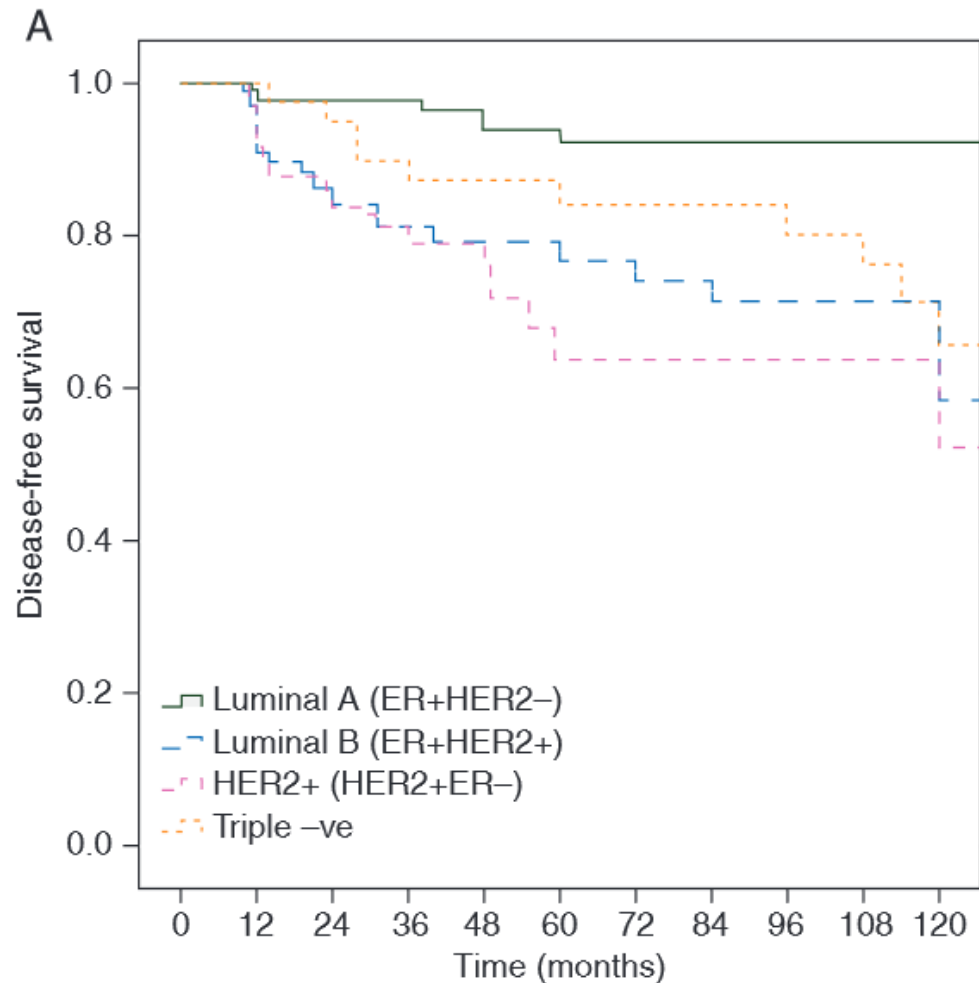
# Phénotype moléculaire

- 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<br>( <i>n</i> = 134)         | 7                  | 7.6             | 7.6              | 1                   | 1.3             | 1.3              |
| Luminal B<br>( <i>n</i> = 88)          | 24                 | 23.2            | 41.5             | 9                   | 12.1            | 16.1             |
| HER2 type<br>( <i>n</i> = 51)          | 16                 | 36.1            | 47.7             | 6                   | 13.8            | 29.5             |
| Triple<br>negative<br>( <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<br>HR (95% CI) | P-value | Adjusted <sup>a</sup> model<br>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 %) <sup>b</sup>              | 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.

<sup>a</sup>Based on  $n = 307$  patients and adjusted for grade, surgery type, margin status and molecular phenotype.

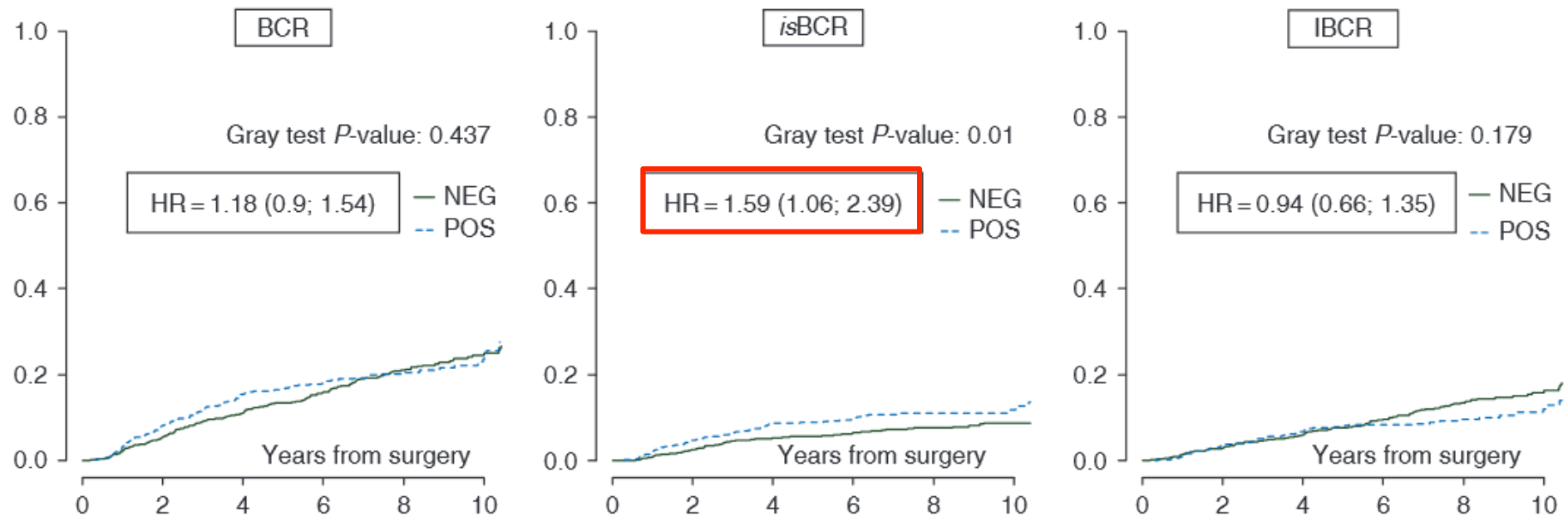
<sup>b</sup>Based on data from 175 patients only.

\*Indicates that the values are statistically significant.

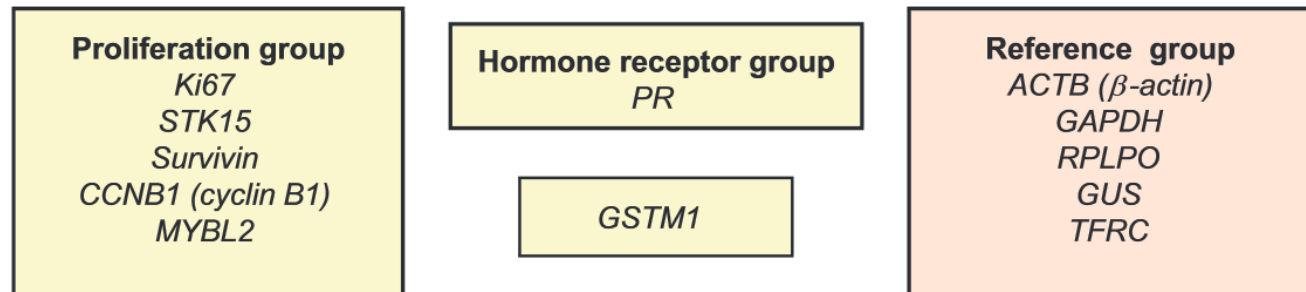
# Her2 : Curigliano et al.

- 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.

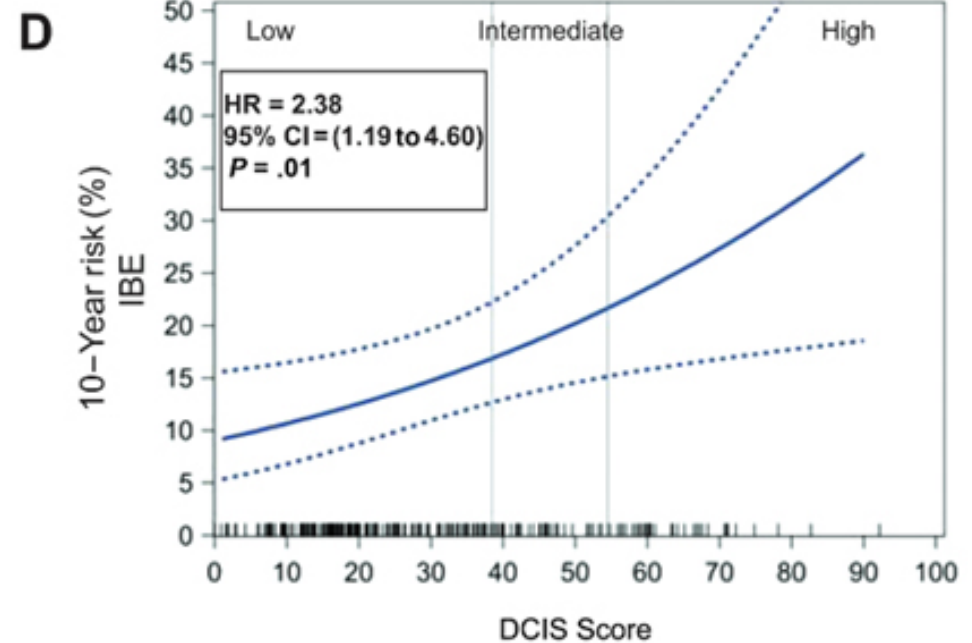
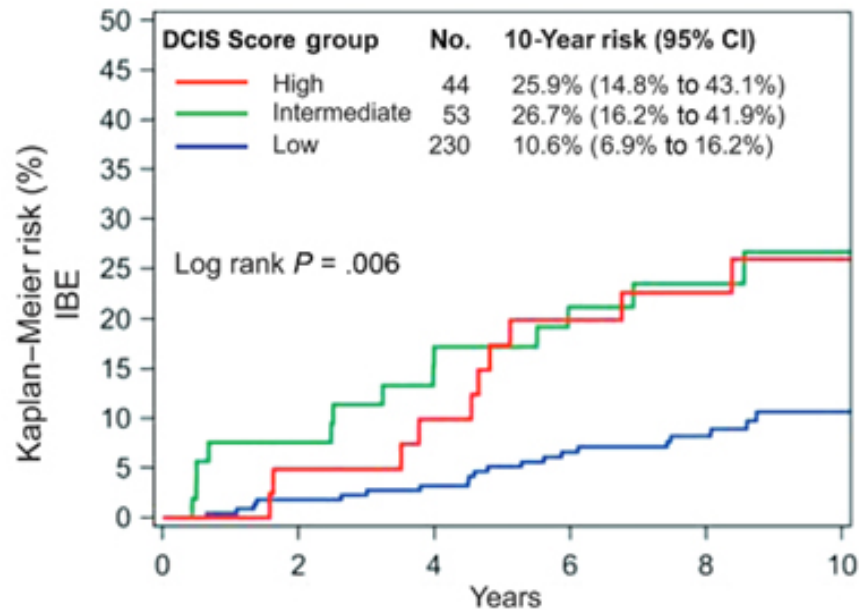


# Test génomique : 12-gene Oncotype DX DCIS score



- 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 ( $\leq 1$ cm, haut grade)

# 12-gene Oncotype DX DCIS score



# 12-gene Oncotype DX DCIS score

| Analyse multivariée |                     | HR (95% IC)      | p    |
|---------------------|---------------------|------------------|------|
| Statut ménopausique | Pré-ménopause       | 1,00             | 0,02 |
|                     | Post-ménopause      | 0,49 (0,27-0,90) |      |
| Taille tumorale     | (par 5mm)           | 1,52 (1,11-2,01) | 0,01 |
| DCIS score          | (diff de 50 points) | 2,37 (1,14-4,76) | 0,02 |

# 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 »

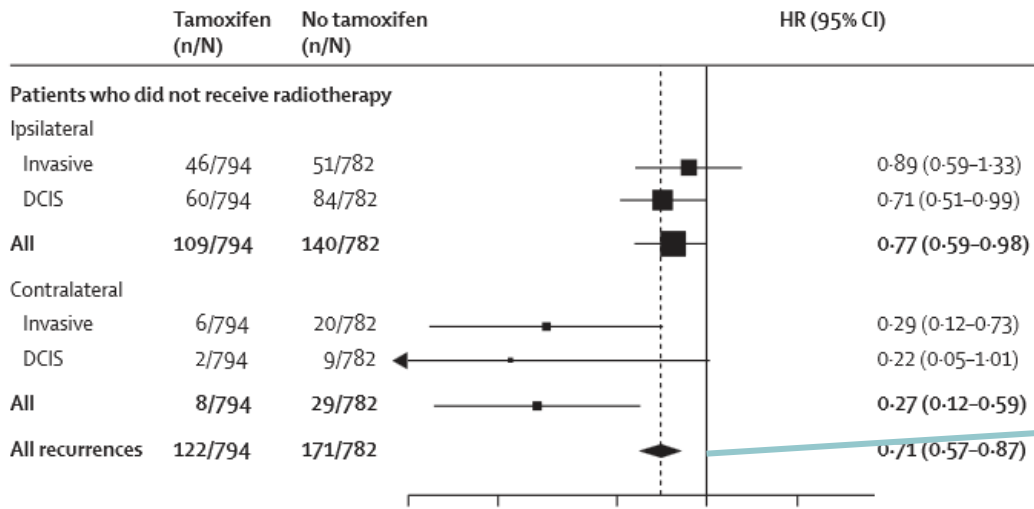


**Merci pour votre attention**

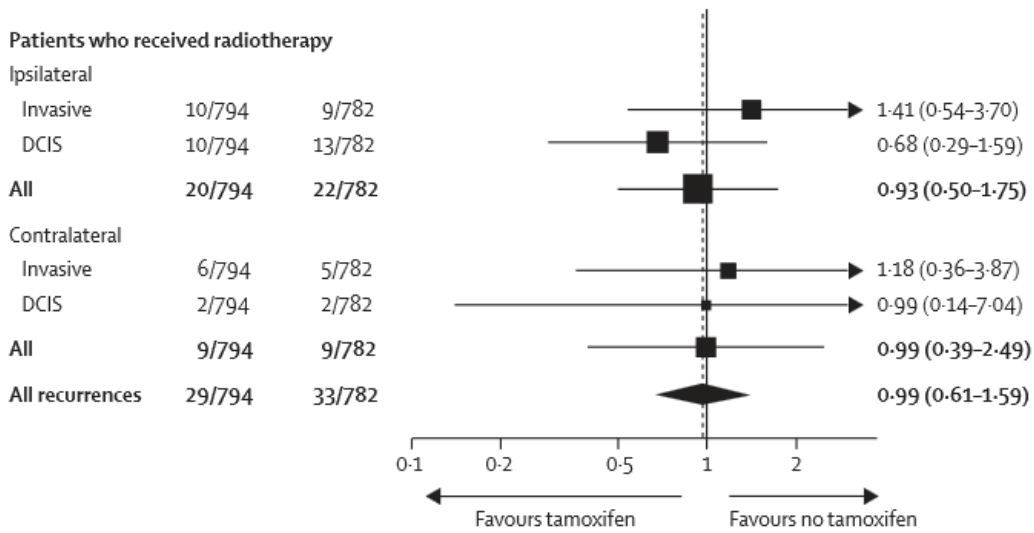


**Bonus**

# 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.