

CARCINOME INTRACANALAIRE (IN SITU) DU SEIN : pouvons-nous raisonnablement éviter la radiothérapie pour certaines patientes opérées ?

PH. A. COUCKE (1), N. BARTHELEMY (2), N. JANSEN (3), N. TRIVIERE (3), G. JERUSALEM (4)

RÉSUMÉ : Dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire du carcinome intracanalair du sein (carcinome intracanalair *in situ* = DCIS = Ductal Carcinoma *In Situ*), on évoque souvent la possibilité de renoncer à la radiothérapie complémentaire après un geste de chirurgie conservatrice. S'il est vrai que la radiothérapie, dans ce contexte, n'apporte pas de bénéfice en survie, il n'en reste pas moins qu'on observe à long terme un effet bénéfique en contrôle local. Il existe un effet significativement marqué sur le taux de rechute de type DCIS et de type invasif dans les différentes études randomisées destinées à éclaircir la problématique du rôle de la radiothérapie. La question est de savoir si on peut distinguer un sous-groupe de patientes pour qui le contrôle local n'est pas modifié par l'adjonction d'une radiothérapie adjuvante. Pour l'instant, nous ne sommes pas à même de définir ce sous-groupe, car les critères de sélection n'ont pas été mis à l'épreuve dans le cadre d'un essai randomisé. Faute de ces données, il nous semble plus adéquat de proposer jusqu'à preuve du contraire, une radiothérapie aux patientes opérées, même si l'intervention est *a priori* radicale, mais conservatrice, et même si les facteurs pronostiques semblent plutôt favorables. Cependant, la radiothérapie n'est pas indiquée après une mastectomie.

MOTS-CLÉS : Carcinome intracanalair - DCIS - Radiothérapie - Tamoxifène

INTRODUCTION

Le carcinome intracanalair *in situ*, communément appelé ci-après DCIS (Ductal Carcinoma *In Situ*), est la forme pré-invasive du carcinome canalair infiltrant. L'incidence clinique du DCIS a largement augmenté au cours des dernières années (jusqu'à 20-30% des cancers du sein), essentiellement grâce à la mise en place de programmes de dépistage organisé (1). Les récurrences après chirurgie se présentent sous la forme ou de DCIS ou de cancer canalair infiltrant (50% des récurrences sont infiltrantes). Ce DCIS est une lésion *a priori* non invasive et elle est donc curable par des moyens thérapeutiques locaux. Peut-on par conséquent prendre le risque de voir l'avènement de la rechute locale potentiellement invasive pour laquelle par la suite, une approche à visée curative est en règle générale plus complexe ? N'y a-t-il donc pas là un intérêt certain à éviter la rechute locale même

DUCTAL CARCINOMA IN SITU (DCIS) :

CAN RADIOTHERAPY BE AVOIDED ?

SUMMARY : There is a never ending discussion on the need for radiotherapy after conservative breast surgery for DCIS (Ductal Carcinoma *In Situ*). It is true that adjuvant irradiation does not yield any difference in overall survival in the published randomized trials. However, postoperative irradiation after breast conserving surgery (BCS) has been shown to significantly reduce ipsilateral breast event (IBE), whether this is a DCIS recurrence or a recurrence with an invasive component. The real question is to define if there is a subgroup of patients for whom radiotherapy can be withheld without taking any significant local risk. Nowadays, we are not able to define such a subgroup as the possible selection criteria to avoid radiotherapy have never been validated within a well designed prospective randomized trial. Therefore, we think that there is no available evidence to avoid radiotherapy after BCS for DCIS. However, radiotherapy is not indicated after mastectomy.

KEYWORDS : Ductal carcinoma *in situ* - Radiotherapy - Tamoxifen

si les traitements utilisés à cette fin n'améliorent pas la survie ? (2)

Le DCIS regroupe plusieurs entités dont l'évolution clinique peut être très dissimilaire. Diverses classifications ont été mises au point avant de finalement arriver à un consensus international en 1997. Le but de ce genre de démarches est bien entendu de pouvoir relier un type pathologique distinct avec un pronostic. En 1996, Silverstein et son équipe ont proposé, en marge du consensus international de classification du DCIS, un indice pronostique basé sur la taille tumorale, la largeur de la marge de résection, et l'aspect pathologique considéré comme un ensemble constitué du grade nucléaire et de la présence de comédo nécrose (3). Par ce genre de classification, cette équipe de Van Nuys en Californie a essayé de définir des sous-groupes de patientes porteuses d'un DCIS qui pourraient bénéficier d'une abstention thérapeutique après une chirurgie radicale, mais conservatrice, de la glande mammaire. Nous voulons revoir la littérature afin de déterminer si une telle attitude est adéquate.

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque qui prédisposent les femmes au développement d'un DCIS sont l'âge, les pathologies mammaires bénignes, l'histoire

(1) Professeur, (2) Chef de Clinique, (3) Consultant, Service de Radiothérapie, CHU Sart Tilman, Liège.
(4) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

familiale, l'absence de grossesse ou une première grossesse tardive, et la substitution hormonale à la ménopause. On retrouve exactement les mêmes facteurs que ceux qui prédisposent au cancer mammaire infiltrant.

Deux tiers des patientes qui se présentent avec un DCIS de bas degré ou de degré intermédiaire présentent des lésions multifocales. Ceci contraste avec les lésions de haut grade qui se présentent plus de manière plus continue (4, 5). Les lésions DCIS, et certainement celles dont la taille dépasse 2,5 cm en diamètre, présentent régulièrement une composante micro-infiltrative (6). La prise en charge thérapeutique pour ces cas-là sera alors celle des cancers infiltrants.

On utilise assez souvent le score de Van Nuys pour la classification du DCIS. Certaines équipes prônent l'utilisation de cet indice pronostique pour réorienter les choix thérapeutiques. Il faut toutefois réaliser que cet indice a été établi sur la base d'une étude rétrospective dans un seul centre. Cet indice, par ailleurs, ne correspond pas à la classification établie par la conférence de consensus en 1997. Des tentatives de l'utiliser ailleurs n'ont pas été couronnées de succès. On est donc tout à fait en droit de poser la question si le fait de définir l'attitude thérapeutique sur la base de critères non validés prospectivement par une approche randomisée, est une attitude de type «evidence based» ?

Les caractéristiques biologiques et moléculaires pourraient très certainement nous aider à mieux regrouper les patientes plus à risque de développer une rechute. Ceci n'est pas encore d'actualité en clinique. On sait que 70% des DCIS expriment les récepteurs aux estrogènes, que le proto-oncogène HER2/neu est surexprimé dans quasiment la moitié des DCIS, que le gardien du génome p53 est muté dans pratiquement 1 cas sur 4 (7). A ce jour, nous ne sommes malheureusement pas encore à même d'utiliser les paramètres moléculaires, voire même l'expression génomique ou protéomique, pour diriger les choix thérapeutiques en cas de DCIS.

QUELLES SONT LES ÉTUDES QUI ÉTABLISSENT LE RÔLE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE DCIS ?

L'importance de la radiothérapie a été confirmée par plusieurs essais randomisés. Il s'agit de l'essai EORTC-10853 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), des essais NSABP B-17 et B-24 (National Surgical Adjuvant Breast Project) et de l'essai UK/ANZ (United Kingdom, Australia, New Zealand) de

la UKCCCR DCIS working party (UK Coordinating Committee on Cancer Research) (8-13).

Dans les deux premiers essais (EORTC-10853 et NSABP B-17), on a comparé une attitude chirurgicale seule à une intervention chirurgicale suivie d'une radiothérapie adjuvante postopératoire (8, 9, 11, 12). Dans les deux derniers, on a comparé chirurgie seule *versus* chirurgie plus traitement adjuvant constitué de radiothérapie (RTH) plus tamoxifène (TAM) (10, 13). L'essai de la UK/ANZ DCIS working party, par contre, est un essai compliqué avec un design factoriel : chirurgien et patiente en concertation devaient décider d'accepter soit une première possibilité de randomisation entre 4 bras (RTH + TAM, TAM, RTH, pas de traitement adjuvant), soit une deuxième possibilité de randomisation en fonction de leur choix d'emblée d'avoir ou de la RTH ou du TAM (l'autre traitement étant le sujet de la randomisation). Les patientes qui avaient choisi d'avoir, de toute façon, de la RTH étaient randomisées entre TAM ou pas de TAM et celles qui avaient opté pour le TAM étaient randomisées entre RTH ou pas de RTH (13).

Les deux premiers essais répondent directement à la question concernant la place de la radiothérapie après chirurgie conservatrice radicale pour DCIS (type de résection R0 donc marges saines macro- et microscopiques). De ces deux essais, il ressort que la radiothérapie réduit de 40 à 60% le taux de rechutes dans le sein traité. La première publication des résultats de l'essai EORTC 10853, montre une augmentation significative de la probabilité d'être en vie sans rechute ipsilatérale à 4 ans (84% dans le groupe traité par chirurgie seule comparativement à 91% pour les patientes qui ont bénéficié de la radiothérapie postopératoire) (12). Le Risque Relatif (RR) est de 0,61, ce qui équivaut donc à une réduction de 39% du risque de rechute dans le sein ($p=0,005$). Non seulement le risque de récurrence sous la forme de DCIS est réduit, mais aussi celui de récurrence sous la forme de cancer infiltrant. La mise à jour des résultats à 10 ans a été publiée en 2006 (Tableau I) (14). La comparaison entre les deux publications montre la persistance de l'effet thérapeutique à long terme. Par ailleurs, on observe aussi que la survie sans rechute n'est que de 74% à 10 ans dans le groupe n'ayant bénéficié que de chirurgie. Notons au passage qu'à 4 ans, l'effet semblait plus marqué quantitativement au niveau des récurrences de type invasives et qu'à 10 ans, l'effet semble plus marqué sur l'apparition des récurrences de type non infiltrantes. Dans la première publication, les chercheurs de l'EORTC avaient fait l'observation d'une d'augmentation

TABLEAU I. RÉSULTATS EN SURVIE À MOYEN ET LONG TERMES DES ÉTUDES EORTC ET NSABP

EORTC	RTH (-)	RTH (+)	p	RR	DCIS	Invasif
*4ans	84%	91%	0.005	0.62	35%	40%
10ans	74%	85%	<0.001	0.53	48%	42%
NSABP	RTH (-)	RTH (+)	p	RR	DCIS	Invasif
**5ans	73.8%	84.4%	0.001	0.43	47%	71%
12ans	50.4%	63.6%	0.00004	0.63	51%	57%

* : comparaison des résultats à 4 et 10 ans, publiés dans le cadre de l'essai EORTC 10853 (2, 11).

** : comparaison des résultats à 5 et 12 ans, publiés dans le cadre de l'essai NSABP B-17 (7, 10). Les colonnes RTH(-) (sans radiothérapie) et RTH(+) (avec radiothérapie) indiquent la probabilité d'être en vie sans événement. RR = risque relatif, c'est-à-dire la fraction des taux de rechutes RTH(+) *versus* RTH(-); si RR<1, les résultats sont en faveur de la radiothérapie. Dans les deux dernières colonnes, on mentionne le % de réduction du taux de DCIS ou de rechute invasive par rapport au groupe contrôle.

significative de l'incidence de deuxième cancer dans le sein controlatéral après radiothérapie. Cette observation n'a pas été confirmée par la seconde analyse à plus long terme.

Dans l'étude NSABP B-17, le taux de récurrences sous la forme de DCIS est réduite en valeur relative de 47% et de 71% pour les rechutes dites invasives (11). La mise à jour des résultats dans l'essai NSABP B-17 va dans le même sens que celui que l'on a observé dans l'essai EORTC 10853. La survie sans événement dans le sein irradié (ni DCIS, ni rechute invasive) après 12 ans de suivi est de 63,6% *versus* 50,4%, une différence hautement significative en faveur de la radiothérapie (8, 9). On constate à nouveau que les données à long terme illustrent clairement le risque élevé d'événement si on s'abstient d'une radiothérapie (Tableau I). Contrairement à l'essai EORTC 10853, on observe, autant à court qu'à long terme dans l'essai NSABP B-17, un effet de réduction de risque plus important dans les formes invasives de rechutes.

Dans l'essai UK/ANZ, 1.030 patientes ont été randomisées entre RTH *versus* pas de RTH. Cet essai est, en nombre de patientes, équivalent aux essais EORTC 10853 et NSABP B-17. Les résultats de UK/ANZ ne font que renforcer les conclusions des essais précédents avec une réduction hautement significative en valeur relative des récurrences de DCIS (60%) et des récurrences invasives dans le sein irradié (64%). Le bénéfice absolu à 5 ans est de 8,9% (13). Afin de pouvoir comparer cet essai aux deux précédents, nous avons regroupé les résultats à 5 ans dans le tableau II, le suivi de l'essai UK/NZ étant en effet moins long que celui de l'EORTC 10853 et du NSABP B-17.

TABLEAU II. RÉDUCTION DU RISQUE DE RECHUTE SOUS FORME DE DCIS OU SOUS FORME INVASIVE

	Références	DCIS*	Invasif*	Bénéfice absolu
EORTC 10853	(12,14)	35%	40%	7% (9% - 16%)
SABP B-17	(8,11)	47%	71%	11% (10% - 21%)
UK/ANZ	(13)	64%	55%	8,9% (4.8%-13,7%)

*Réduction du risque de l'événement comparativement au bras sans radiothérapie. Afin de pouvoir comparer les trois études, les résultats de bénéfice absolu sont à 5 ans sauf pour l'EORTC 10853 (résultats à 4 ans). Le bénéfice absolu correspond aux chiffres absolus de rechutes quand on compare le collectif avec radiothérapie à celui sans radiothérapie.

PEUT-ON DÉFINIR UN SOUS-GROUPE CHEZ QUI UNE ABSTENTION DE RADIOTHÉRAPIE SEMBLERAIT POSSIBLE ?

Si l'indication de radiothérapie semble clairement établie suite à ces trois études, il n'en reste pas moins que ces essais randomisés ne sont pas capables de répondre à la question de la possibilité de ne pas irradier un sous-groupe de patientes sur la base de certains critères anatomopathologiques et/ou cliniques. Des tentatives d'analyses de sous-groupe dans les essais susmentionnés ont été effectuées, mais elles ne servent qu'à générer des hypothèses qui méritent d'être testées dans le cadre d'essais randomisés ultérieurs conçus spécialement pour répondre à la question évoquée.

Dans l'analyse à 10 ans de l'essai EORTC 10853, les investigateurs se sont intéressés à différents facteurs. Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau III. Sur la base de cette analyse, les auteurs suggèrent que toutes les patientes traitées par chirurgie conservatrice méritent d'être irradiées. Il est probable que certaines patientes ont un risque particulièrement peu élevé de rechuter (par exemple, les patientes avec la forme micropapillaire bien différenciée, avec un diamètre tumoral restreint et avec des marges saines passant largement au-delà des limites du DCIS). Par contre, pour d'autres patientes, même après radiothérapie, le taux de rechute dans le sein reste élevé. On peut se demander si, pour ce collectif, une intensification du traitement, sous la forme par exemple d'un complément de dose en radiothérapie, ne devrait pas être effectuée. Cette alternative serait un peu à l'image de ce qui s'est fait pour le traitement adjuvant dans les cancers invasifs du sein dans le groupe de l'EORTC (15). Si on peut se baser sur cette analyse univariée dans l'essai EORTC 10853, on aimerait envisager de tester l'intensification de la dose de radiothéra-

TABLEAU III. RISQUE RELATIF EN FONCTION DES PARAMÈTRES PRONOSTIQUES HABITUELLEMENT UTILISÉS

Caractéristique	Survie à 10 ans en % (RR) (sans évènement)	Risque Relatif intervalle de confiance	Valeur p Log-Rank (univariée)
Age (>40 vs <40)	81 66	1 1,95 1,26 – 3,01	0,0021
Taille			
<10 mm	82	1	0,12
10-20 mm	79	1,37 (0,67 – 2,80)	
>20 mm	59	2,37 (1,02 – 5,47)	
Différenciation			
Bien	86	1	0,0001
Moyennement	73	2,26 (1,50 – 3,39)	
Peu	74	2,08 (1,41 – 3,05)	
Architecture			
Micropapillaire	91	1	<0,0001
Cribriforme	74	2,83 (1,72 – 4,65)	
Solide/comédo	73	3,13 (1,92 – 5,10)	
Marges			
R0	81	1	0,0001
R1	68	1,89 (1,37 – 2,63)	

Données reprises et modifiées de l'étude EORTC de Bijker N. et al. (14). Les RR semblent indiquer une majoration significative du risque de rechute pour les groupes suivants : les patientes jeunes (< 40 ans), pour les patientes porteuses d'un DCIS moyennement ou peu différencié, les formes histologiques cribriformes et solides et pour les cas où les tranches de sections sont envahies (R1). Les groupes contrôles pour le calcul du RR sont respectivement l'âge > 40 ans, la tumeur bien différenciée, l'architecture micropapillaire et les marges saines (R0).

pie pour les patientes jeunes (<40 ans) dans le cadre d'une étude prospective randomisée. Par ailleurs, la résection incomplète est sans aucun doute un facteur de risque, mais pour l'inclusion dans l'EORTC 10853, on exigeait une reprise chirurgicale, raison pour laquelle on ne retrouve finalement que 7 patientes sur 1.010 dans l'étude, qui présentent des tranches de section positives. Ceci ne permet donc aucune analyse détaillée de l'effet de la radiothérapie dans ce collectif. Enfin, l'analyse des différents facteurs anatomopathologiques et cliniques dans le cadre de l'essai EORTC 10853 n'a pas permis de définir le sous-groupe de patientes qui ne retirent aucun bénéfice de la radiothérapie adjuvante. L'effet relatif semble identique quels que soient les facteurs de risque. Signalons quand même que, dans certains sous-groupes, le bénéfice absolu devient petit (14).

Dans l'analyse du B-17, on s'est intéressé également aux facteurs pathologiques. De ces analyses de sous-groupes faites *a posteriori*, il ressort que les formes de DCIS qui contiennent un certain degré de comédo-nécrose ou les tumeurs peu différenciées, bénéficieraient plus

de la radiothérapie. Le bénéfice de la radiothérapie serait aussi marqué pour les patientes avec des tumeurs pour qui la résection *in fine* n'était pas de type R0 (résection R1: tranches de section microscopiquement envahies). Il faut toutefois se rappeler que la résection en tranches saines était un critère d'inclusion dans l'essai NSABP B-17, mais, contrairement à l'essai EORTC, on constate que chez 17% des patientes, il y a eu violation de ces critères d'inclusion puisque les marges étaient incertaines, voire même positives (9). Les auteurs de cet essai concluent qu'il n'y a pas de facteurs anatomopathologiques, cliniques, mammographiques ou biologiques qui permettent de déterminer quelles patientes dans l'essai ont, ou n'ont pas, bénéficié de la radiothérapie appliquée (8).

Mentionnons que, dans les deux essais, l'adjonction de la radiothérapie après la chirurgie conservatrice n'améliore pas la survie. Les courbes se superposent parfaitement, illustrant par la même occasion, l'absence d'un effet délétère du traitement par radiations ionisantes sur la survie.

QUELLE EST LA PLACE DU TAMOXIFEN ?

La place du tamoxifène (TAM) dans l'approche du DCIS a aussi été largement débattue. Deux essais essaient de résoudre la question. Il s'agit de l'essai NSABP B-24 et l'essai UK/ANZ (13). L'essai NSABP B-24 montre une réduction des rechutes invasives ainsi qu'une réduction de l'incidence des cancers mammaires dans le sein opposé. L'étude UK/ANZ conclut par contre que le TAM n'apporte pas de bénéfice pour les patientes de plus de 50 ans. Globalement, les auteurs observent une réduction non significative du risque de rechute de 18% à 14%. L'effet est, en grande partie, dû à la réduction des rechutes de type DCIS, sans aucun effet sur les récurrences invasives. L'efficacité relative du TAM disparaît, par contre, si les patientes bénéficient d'un traitement de radiothérapie (13). Concernant le traitement par TAM, il faudra de toute façon tenir compte des effets secondaires et, en particulier, d'une augmentation du risque de développer une maladie thromboembolique ou un cancer de l'utérus.

Pour essayer de voir clair concernant l'utilité du TAM, trois essais randomisés ont été initiés par la suite. L'essai RTOG 9804 (Radiation Therapy Oncology Group) randomisait les patientes porteuses de tumeurs avec de bons facteurs de pronostic (à bas risque de rechute) entre observation +/- TAM *versus* RTH +/- TAM. Les médecins devaient définir l'attitude par centre

concernant le TAM. Cet essai a été arrêté en juillet 2006 vu le manque de recrutement. Cet arrêt prématuré de l'essai s'explique peut-être par la conviction médicale aux USA que toutes les patientes devaient bénéficier de radiothérapie compte tenu des résultats à long terme des essais EORTC 10853 et NSABP B-17. Par ailleurs, l'étude NSABP B-35 compare TAM *versus* anastrozole pour les patientes post-ménopausiques traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie pour DCIS. Les patientes sont éligibles si les lésions sont positives à l'examen immunohistochimique pour les récepteurs aux estrogènes ou à la progestérone. Cet essai a finalisé le recrutement en juin 2006 et on attend les résultats. Contrairement aux premiers essais cités de TAM dans le DCIS (NSABP B-24 et UK/ANZ), on a clairement sélectionné des patientes qui expriment les récepteurs hormonaux. Ceci semble plus logique puisque l'on sait que le TAM est inefficace dans les tumeurs invasives qui n'expriment pas de récepteurs. L'essai IBIS 2, actuellement en cours, compare également TAM *versus* anastrozole. L'investigateur local doit préalablement décider entre donner ou non de la radiothérapie après tumorectomie pour DCIS ou décider de randomiser la patiente entre chirurgie ou un geste chirurgical suivi de radiothérapie pour le contrôle local.

QUE PENSER D'ÉTUDES NON RANDOMISÉES QUI PLAIDENT POUR UNE ATTITUDE SANS RADIOTHÉRAPIE POUR CERTAINS SOUS-GROUPES ?

La classification de Van Nuys - Californie est basé sur trois catégories de facteurs : la taille de la tumeur, les marges de résection et le degré de différenciation dans lequel on inclut également la présence ou non de nécrose (Tableau IV) (3, 16). Ces facteurs définissent le VNPI (Van Nuys Prognostic Index). Ce score a été développé à partir d'une étude rétrospective en 1996 (3). La comparaison entre patientes irradiées et non irradiées n'est pas randomisée et, donc sujette, à des biais. Les critiques les plus souvent adressées au VNPI sont résumés dans une réponse de Wong à l'équipe de Van Nuys (17) : les raisons de prescriptions de radiothérapie ou de mastectomie n'ont pas été clairement décrites; l'analyse de Van Nuys reste une étude rétrospective même si les données ont été accumulées de façon prospective; la chirurgie appliquée en Californie (résection du fascia musculaire au plan cutané) n'est pas utilisée fréquemment dans les centres de chirurgie oncologique pour ce type d'indication (18).

TABLEAU IV. CLASSIFICATION DE VAN NUYS*

VNPI	Taille tumorale	Marges sans tumeur	Degré de différenciation
1	< 15 mm	> 10 mm	Degré nucléaire 1-2 sans nécrose
2	16 – 40 mm	1 – 9 mm	Degré nucléaire 1-2 avec nécrose
3	> 41 mm	< 1 mm	Degré nucléaire 3

*VNPI = Van Nuys Prognostic Index. Cet index a été établi pour définir trois catégories de patientes à assigner à trois types de traitements différents : chirurgie conservatrice, chirurgie conservatrice plus radiothérapie, et mastectomie.

L'approche statistique est aussi critiquable puisque, pour déterminer les valeurs-seuils pour les paramètres utilisés dans l'établissement du score, les investigateurs ont utilisé une méthodologie de recherche de valeur p optimale. En clair, on a multiplié le nombre de tests statistiques sans pour autant corriger le seuil de valeur p auquel on considère la différence comme statistiquement significative. L'équipe de Van Nuys suggère d'adapter le traitement en fonction du VNPI avec une tumorectomie simple (sans radiothérapie) pour les scores 4 à 6, une chirurgie conservatrice avec radiothérapie pour les scores 7 à 9 ou, comme alternative à la radiothérapie, une ré-excision afin d'obtenir si possible des marges saines de > 10 mm. Pour les scores 10 à 12, ces auteurs proposent carrément la mastectomie radicale avec reconstruction immédiate. Dans ce dernier groupe il y a un bénéfice absolu important et hautement significatif en faveur de la radiothérapie mais le risque de rechute dans leur série reste élevé (50% à 5 ans), ce qui explique cette proposition de solution radicale (19).

Un des critères, *a priori* logique, proposé par l'équipe de Van Nuys pour déterminer l'attitude thérapeutique est la marge de résection (20). Il semble en effet peu probable que, pour des tumeurs de degré nucléaire 1 à 2 et des marges de résection passant au-delà des 10 mm la radiothérapie puisse apporter un bénéfice. Relevons que dans un collectif de 272 patientes avec des marges saines (>10 mm), 212 ont été traitées uniquement par chirurgie. Pour ce sous-groupe, le taux actuariel de rechutes locales est de 13,9% à 12 ans (21). Pour les 60 patientes traitées par chirurgie et radiothérapie, on dénombre une seule récurrence ce qui donne un taux actuariel de 2,5% à 12 ans.

Dans un collectif plus large (N=455) de patientes à nouveau traitées uniquement par chirurgie, le taux de rechute global est de 17% et 33% de

ces récidives sont de forme invasive (22). Un des facteurs qui prédisposent à cette rechute locale est l'importance de la marge chirurgicale en mm. Le risque relatif est de 7,69 pour les patientes dont les marges sont envahies. Le risque relatif pour celles dont les marges sont inférieures à 10 mm est de 5,39 (intervalle de confiance 2,68-10,64) (14). Les autres facteurs qui prédisposent à la rechute sont l'âge (<40 vs >60, RR=4,17), le degré de différenciation nucléaire (III vs degré I/II, RR=3,44) et la taille tumorale (valeur seuil 40mm, RR=2,81) (22). Cette publication, par contre, ne nous donne pas réellement des valeurs-seuils qui pourraient permettre la sélection des patientes pour l'abstention thérapeutique post-chirurgicale.

Dans ce contexte, l'étude de Wong et coll. est particulièrement intéressante (18). C'est un essai prospectif à un bras (sans randomisation). Les critères d'inclusion étaient les suivants : taille tumorale à la mammographie inférieure à 2,5 cm, degré nucléaire 1 à 2 et marge de résection de plus de 10 mm. La nécrose, par contre, n'était pas considérée comme facteur de sélection. Cet essai prospectif s'est doté d'analyses intermédiaires planifiées afin de permettre l'interruption du recrutement si le taux d'événements était supérieur à un seuil préalablement décrit et accepté par la commission d'éthique (18). Au total, 158 patientes ont été recrutées et l'essai a été arrêté puisque, sur la base des événements enregistrés, on a calculé, à l'occasion d'une des analyses intermédiaires, un taux de rechutes à cinq ans de 12%. Ces résultats sont comparables à l'étude de Nottingham (11% de rechutes locales avec un suivi moyen de 86 mois) (23). Cette étude uniquement disponible sous forme d'abstract, rapporte le taux de rechutes pour des patientes qui ont des tranches de section saines passant à plus de 1 cm de la tumeur. Par contre, le grade histologique n'est pas mentionné.

On ne peut raisonnablement considérer le VNPI comme un élément définitivement validé, affirmation faite par l'équipe de Van Nuys elle-même (24).

CONCLUSIONS

Deux essais randomisés permettent de définir une attitude standard pour le traitement par radiothérapie adjuvante du DCIS. Deux autres essais investiguent l'intérêt du rajout de TAM à la radiothérapie, mais les résultats sont discordants. Concernant le TAM, il faudra tenir compte des effets secondaires, de l'augmentation du risque thromboembolique et du risque de cancer de l'utérus. Les essais NSABP B35 et IBIS 2 qui

comparent TAM à l'anastrozole ne contiennent pas de bras radiothérapie seule et ne pourront donc pas définitivement trancher. Il n'y a aucun essai qui permette de valider l'abstention thérapeutique après chirurgie conservatrice de la glande mammaire. L'essai IBIS 2 pourrait apporter des informations supplémentaires concernant le rôle de la radiothérapie après chirurgie conservatrice. Dans aucun des essais randomisés susmentionnés, on n'a pu définir clairement un collectif de patientes, sélectionnées sur un certain nombre de critères cliniques et/ou pathologiques, qui n'a pas bénéficié de cette radiothérapie adjuvante. Par ailleurs, on prend acte que dans diverses études rétro- et prospectives, le taux de rechute à long terme reste potentiellement élevé. On est donc en droit de se demander s'il ne faudrait pas envisager une intensification de la radiothérapie pour certains sous-groupes (patientes de < 40 ans par exemple).

Même si la tranche de section passe à plus de 10 mm du DCIS, certaines équipes montrent des taux de rechute avoisinant les 20%. Comme la moitié de ces rechutes sont de type invasives, comme on ne peut sous-estimer l'impact délétère d'une telle rechute au niveau psychologique (25), et comme les analyses coût/bénéfice sont plutôt en faveur du traitement (26), nous sommes d'avis que, jusqu'à preuve du contraire, toutes les patientes avec DCIS opérées de façon conservative (toute intervention chirurgicale autre que mastectomie) devraient bénéficier d'un traitement adjuvant par radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al.— Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*, 2002, **94**, 1546-1554.
2. Solin LJ.— Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma-in-situ of the breast? *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 1017-1019.
3. Silverstein MJ, Poller D, Graig P, et al.— A prognostic index for ductal carcinoma in situ. *Cancer*, 1996, **77**, 2267-2274.
4. Holland R, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, et al.— Extent, distribution, and mammographic/histologic correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet*, 1990, **335**, 519-522.
5. Faverly DRG, Burgers L, Bult P, et al.— Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ : clinical implications. *Semin Diagn Pathol*, 1994, **11**, 193-198.
6. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, et al.— Mammographically detected duct carcinoma in situ : frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer*, 1989, **63**, 618-624.

7. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al.— Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1430-1441.
8. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al.— Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ : an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol*, 2001, **28**, 400-418.
9. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al.— Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17; intraductal carcinoma. *Cancer*, 1999, **86**, 429-438.
10. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al.— Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet*, 1999, **353**, 1993-2000.
11. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al.— Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal carcinoma. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1581-1586.
12. Julien J-P, Bijker N, Fentiman IS, et al.— Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *Lancet*, 2000, **355**, 528-534.
13. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS) Working party on behalf of DCIS trialists in UK, Australia, and New Zealand. — Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand : randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, **362**, 95-102.
14. Bijker N, Meijnen P, Peterse J, et al.— Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: Ten-year results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III trial 10853 – A study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3381-3387.
15. Bartelink H, Horiot J-CI, Poortmans P, et al.— Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional irradiation. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1378-1387.
16. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al.— Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*, 1995, **345**, 1154-1157.
17. Wong JS, Lester SC, Smith BL.— In reply to: Prospective study of wide local excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3811-3812.
18. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al.— Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 1031-1036.
19. Silverstein MJ.— The University of California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*, 2003, **186**, 337-343.
20. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al.— The influence of margin width on local control in ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1455-1461.
21. MacDonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, et al.— Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*, 2006, **192**, 420-422.
22. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al.— Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg*, 2005, **190**, 521-525.
23. Rampaul R, Valasiadou P, Pinder S, et al.— Wide local excision with 10 mm clearance without radiotherapy for DCIS. *Eur J Surg Oncol*, 2001, **27**, 788.
24. Lagios MD, Page DL, Silverstein MJ.— Prospective study of wide local excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3809-3811.
25. Rakovitch E, Franssen E, Kim J, et al.— A comparison of risk perception and psychological morbidity in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. *Breast Can Res Treat*, 2003, **77**, 285-293.
26. Suh WW, Hillner BE, Pierce LJ, et al.— Cost-effectiveness of radiation therapy following conservative surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, **61**, 1054-1061.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. Ph. A. Coucke, Service de Radiothérapie et Oncologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chu.ulg.ac.be