

La radiothérapie après une mastectomie partielle pour le cancer canalaire in situ à faible risque de récurrence diminue-t-elle réellement les récurrences ?

Contribution à la prise de décision clinique

Cette étude de prolongation d'un essai clinique randomisé ouvert, de bonne qualité méthodologique supporte la pratique actuelle de proposer la radiothérapie adjuvante afin de diminuer le risque de récurrence chez les patientes avec CCIS à faible risque, tout en tenant compte des caractéristiques, comorbidités et volonté de chacune afin de personnaliser la décision.

Référence de l'article

McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, et coll. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. J Clin Oncol, août 2021

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406870/>

Résumé structuré

Objectifs

Évaluer l'impact à long terme de la radiothérapie comparativement à l'observation attentive après une mastectomie partielle chez les femmes avec carcinome canalaire in situ (CCIS) à faible risque

Conception

Essai clinique randomisé ouvert

Contexte de soins

200 institutions aux États-Unis et au Canada de 1999 à 2006.

Participants

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- Femmes avec CCIS détecté à la mammographie ou découvert fortuitement dans le tissu d'une biopsie bénigne
- CCIS unicentrique, grade nucléaire bas ou intermédiaire, mesurant $\leq 2,5$ cm (pathologie ou radiologie)
- Résection CCIS avec marge minimale de 3 mm
- Mammographie négative post-résection
- Début de la radiothérapie à l'intérieur de 12 semaines



[Raphaëlle Brière](#), R1

[Lori-Anne Lajeunesse](#), R1

Discipline médicale et milieu de formation :
Chirurgie générale

Révisé par :
D^r Michel Cauchon

Les critères d'exclusion étaient les suivants:

- Âge \leq 26 ans
- Porteuse d'une maladie des tissus conjonctifs
- Femmes enceintes ou qui allaitent
- Autre cancer actif à l'exception des cancers baso-cellulaire ou squameux cutanés et des carcinomes in situ du col de l'utérus
- Hormonothérapie active lors de la randomisation

Interventions

322 patientes ont été assignées de façon aléatoire dans le groupe observation attentive et 314 dans le groupe recevant de la radiothérapie après la mastectomie partielle.

Les patientes du groupe radiothérapie ont reçu 50 Gy en 25 fractions ou 50,4 Gy en 28 fractions. Suivant un amendement en 2001, certaines ont reçu 42,5 Gy en 16 fractions. Toutes les patientes ont initialement reçu 20 mg/jour de tamoxifène jusqu'en 2001 où l'hormonothérapie est devenue optionnelle.

Le suivi des patientes s'est déroulé aux trois mois pour la première année, aux six mois pour les deux années suivantes, puis aux années et comprenait une mammographie annuelle.

Critères de jugement

L'issue primaire était la récurrence de cancer dans le sein ipsilatéral prouvé par biopsie, que celui-ci soit un CCIS ou un cancer invasif.

Les issues secondaires comprenaient la récurrence de cancer invasif dans le sein ipsilatéral, les événements dans le sein controlatéral, la survie globale, la survie sans récurrence, les métastases à distance, les mastectomies ipsilatérales subséquentes pour toute raison et la toxicité à long terme.

La survie sans récurrence était définie comme la première occurrence de récurrence ipsilatérale, un événement dans le sein controlatéral, une métastase à distance, une mastectomie subséquente ou un décès.

La toxicité à long terme (> 90 jours après le traitement) a été calculée à l'aide du score RTOG/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Late Radiation Morbidity Scheme.

Résultats

Le suivi médian a été de 13,9 années. Un total de 52 récurrences dans le sein ipsilatéral ont été diagnostiquées, soit 14 dans le groupe radiothérapie et 38 dans le groupe observation attentive.

L'incidence cumulée de la récurrence de cancer dans le sein ipsilatéral à 15 ans a été de 7,1% (IC 95% : 4,0 à 11,5) chez les patientes ayant reçu la radiothérapie et de 15,1% (IC 95% : 10,8 à 20,2) chez les patientes dans le groupe observé, soit un rapport de risque instantané (HR) de 0,36 (IC 95% : 0,20 à 0,66).

Un total de 33 récurrences invasives dans le sein ipsilatéral ont été diagnostiquées, soit 10 dans le groupe radiothérapie et 23 dans le groupe observation.

L'incidence cumulée de la récurrence à 15 ans a été de 5,4% (IC 95% : 2,7 à 9,5) dans le groupe radiothérapie et de 9,5% (IC 95% : 6,0 à 13,9) dans le groupe observé, soit un HR de 0,44 [IC 95% : 0,21 à 0,91).

L'intervalle de temps médian jusqu'à une récurrence était de 11,5 et de 7,0 années dans le groupe radiothérapie et dans le groupe observation respectivement.

27 patientes ont subi une mastectomie totale, dont 21 pour une récurrence ipsilatérale, et 22 patientes ont subi une mastectomie partielle à nouveau parmi les 52 patientes ayant eu une récurrence ipsilatérale, sans différence significative entre le groupe radiothérapie et observation attentive.

Aucune différence significative n'a été démontrée concernant les événements dans le sein controlatéral, les métastases à distance, la survie globale et la survie sans récurrence pas entre les groupes.

3 patientes (1%) ont rapporté une toxicité à long terme de grade 3 (douleur au sein, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie et ECG anormal) liée à la radiothérapie. Aucune toxicité de grade 4 ou 5 n'a été rapportée.

Conclusion des auteurs de l'article

Chez les patientes avec carcinome canalaire in situ à faible risque, la radiothérapie après une mastectomie partielle réduit de manière significative les récurrences de cancer du sein ipsilatéral, y compris les cancers invasifs, avec des résultats durables à 15 ans tout en étant bien tolérée.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Le CCIS est fréquemment diagnostiqué par l'intermédiaire du programme québécois de dépistage du cancer du sein (1 à 1,5/1000 mammographie) et représente 20% de tous les cancers du sein détectés.⁴ Afin d'éviter le surtraitement, une possibilité d'omission de radiothérapie adjuvante pour un groupe de patientes à bas risque est fort intéressante.

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai clinique randomisé multicentrique ouvert, les participantes et cliniciens n'étant pas à l'aveugle. Les participantes ont été assignées de façon aléatoire et stratifiées pour l'âge, la grosseur de la tumeur et les marges sans que la méthode de randomisation et d'assignation ne soit clairement explicitée. À la suite de l'amendement de 2001, des stratifications en fonction de l'usage ou non de tamoxifène et du grade nucléaire ont été ajoutées.

Afin d'obtenir une puissance de 80%, l'étude visait un échantillon de 1790 patients en 6 ans avec un suivi de 5 ans. En raison d'un faible recrutement, 636 patientes ont été recrutées et 629 ont participé aux analyses à long terme (317 dans le groupe observation et 312 dans le groupe radiothérapie). À ce moment, la taille de l'échantillon représentait 35% de celle prévue initialement. Malgré une fermeture précoce de l'étude vu le faible recrutement, les résultats demeurent statistiquement significatifs étant donné la nette réduction de récurrence de cancer du sein.

Les deux groupes (radiothérapie et observation attentive) sont comparables en termes de caractéristiques populationnelles, excepté pour l'usage de tamoxifène. L'âge moyen des patientes est de 58 ans dans les deux groupes. La taille moyenne de la tumeur est de 0,61 cm dans le groupe radiothérapie et de 0,58 cm dans le groupe observation. L'intention d'utiliser le tamoxifène était équilibrée dans les deux groupes, cependant le nombre de patientes ayant réellement reçu le tamoxifène différait, soit 58% dans le groupe radiothérapie versus 66% dans le groupe observation ($p=0,05$). Il aurait été intéressant de connaître le statut hormonal des tumeurs afin de s'assurer d'une distribution égale entre les deux groupes.

Les patientes, étant toutes nord-américaines, se comparent donc à la population traitée au Québec. L'âge médian de 58 ans dans l'étude représente l'âge moyen auquel la population générale obtient un diagnostic de CCIS. Les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas restrictifs. La validité externe est donc adéquate.

À la suite d'une réduction de récurrence plus importante qu'attendue dans le groupe radiothérapie, un prolongement de l'étude afin d'observer les résultats à long terme a été mené par les chercheurs, sans que cela ne soit prévu initialement.

Toutes les patientes ont été incluses dans l'analyse par intention de traitement. Un total de 629 participantes sur 636 ont fait l'objet de l'analyse. Les raisons expliquant l'exclusion des 7 participantes sont clairement présentées. La première analyse, après un suivi de 7 ans, a été présentée en 2015.

À travers les analyses multivariées, seul le traitement avec radiothérapie (HR = 0,34 [IC 95%; 0,19 à 0,64]) et l'usage de tamoxifène (HR = 0,45 [IC 95% : 0,25 à 0,78]) sont demeurés significatifs pour une réduction de la récurrence ipsilatérale.

Le suivi est exemplaire considérant les suivis rapprochés, les mammographies annuelles et le fait qu'aucune perte au suivi n'ait été rapportée. De plus, le suivi médian de 13,9 années a permis d'identifier les récurrences tardives.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par trois subventions du National Cancer Institute, une agence gouvernementale fédérale. Aucune entreprise ni compagnie pharmaceutique n'a été impliquée dans le financement de l'étude. L'auteure principale détient des parts dans Varian Medical Systems, un fabricant de logiciels et de traitement de radiation en oncologie. Plusieurs autres auteurs ont reçu des honoraires de compagnies telles que Genomic Health, PFS Genomics, AstraZeneca et Merck.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Les résultats confirment la prise en charge actuelle des femmes présentant un CCIS, c'est-à-dire de leur offrir un traitement de radiothérapie adjuvante même chez celles avec un CCIS de bas risque.

Quatre autres essais cliniques randomisés ont étudié l'effet de la radiothérapie postopératoire chez les femmes avec CCIS et rapportent une diminution des récurrences sans effet sur la survie. La plus récente d'entre elles, de Donker et al. (2013), rapporte une diminution de récurrence locale (HR 0,52; IC 95% : 0,40 to 0,68) de même que de cancer invasif à 15 ans.¹

Les résultats la présente étude sont en accord avec les lignes directrices de l'ESMO³ qui recommandent la radiothérapie adjuvante chez les femmes avec CCIS. Cependant, ces lignes directrices mentionnent que chez certaines femmes (tumeur < 10mm, grade nucléaire 1 ou 2, marges adéquates), le risque de récurrence est bas et que l'omission de la radiothérapie est une option à discuter avec les patientes afin de prendre des décisions partagées et individualisées.

Références

1. Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R, Rouanet P, de Lara CT, Bartelink H, Duez N, Rutgers EJ, Bijker N. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 10;31(32):4054-9. doi: 10.1200/JCO.2013.49.5077. Epub 2013 Sep 16. PMID: 24043739.
2. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et coll. J. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):709-15. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9029. Epub 2015 Jan 20. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2934. PMID: 25605856; PMCID: PMC4334775.
3. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., et coll. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, v8–v30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
4. Théberge, I., Pelletier, É., Perron, L., Vandal, N. et Fillion, V., 2018. [Portrait des carcinomes canaux in situ dans le Programme québécois de dépistage du cancer du sein. \[en ligne\] inspq.gc.ca.](https://inspq.gc.ca)

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.