

# Signature moléculaire et carcinome in situ

Ann Surg Oncol  
<https://doi.org/10.1245/s10434-024-15566-5>

Annals of  
**SURGICAL ONCOLOGY**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY



ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

## **The Clinical Utility of a 7-Gene Biosignature on Radiation Therapy Decision Making in Patients with Ductal Carcinoma In Situ Following Breast-Conserving Surgery: An Updated Analysis of the DCISionRT<sup>®</sup> PREDICT Study**

Chirag Shah, MD<sup>1</sup>, Pat Whitworth, MD<sup>2,3</sup>, Frank A. Vicini, MD<sup>4</sup>, Steven Narod, MD<sup>5</sup>, Naamit Gerber, MD<sup>6</sup>, Sachin R. Jhawar, MD<sup>7</sup>, Tari A. King, MD<sup>8</sup>, Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD<sup>8</sup>, Shawna C. Willey, MD<sup>9</sup>, Rachel Rabinovich, MD<sup>10</sup>, Linsey Gold, DO<sup>11</sup>, Eric Brown, MD<sup>11</sup>, Anushka Patel, MD<sup>12</sup>, John Vargo, MD<sup>13</sup>, Parul N. Barry, MD<sup>13</sup>, David Rock, MD<sup>14</sup>, Neil Friedman, MD<sup>15</sup>, Gauri Bedi, MD<sup>15</sup>, Sandra Templeton, MD<sup>16</sup>, Sheree Brown, MD<sup>17</sup>, Robert Gabordi, MD<sup>18</sup>, Lee Riley, MD, PhD<sup>19</sup>, Lucy Lee, MD<sup>20</sup>, Paul Baron, MD<sup>1</sup>, Lonika Majithia, MD<sup>21</sup>, Kristina L. Mirabeau-Beale, MD, MPH<sup>14</sup>, Vincent J. Reid, MD<sup>22</sup>, Arica Hirsch, MD<sup>23</sup>, Catherine Hwang, MD<sup>24</sup>, James Pellicane, MD<sup>25</sup>, Robert Maganini, MD<sup>26</sup>, Sadia Khan, DO<sup>27</sup>, Dhara M. MacDermed, MD<sup>28</sup>, William Small, MD<sup>29</sup>, Karuna Mittal, PhD<sup>30</sup>, Patrick Borgen, MD<sup>31</sup>, Charles Cox, MD<sup>32</sup>, Steven C. Shivers, PhD<sup>30</sup>, and Troy Bremer, PhD<sup>30</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; <sup>2</sup>Nashville Breast

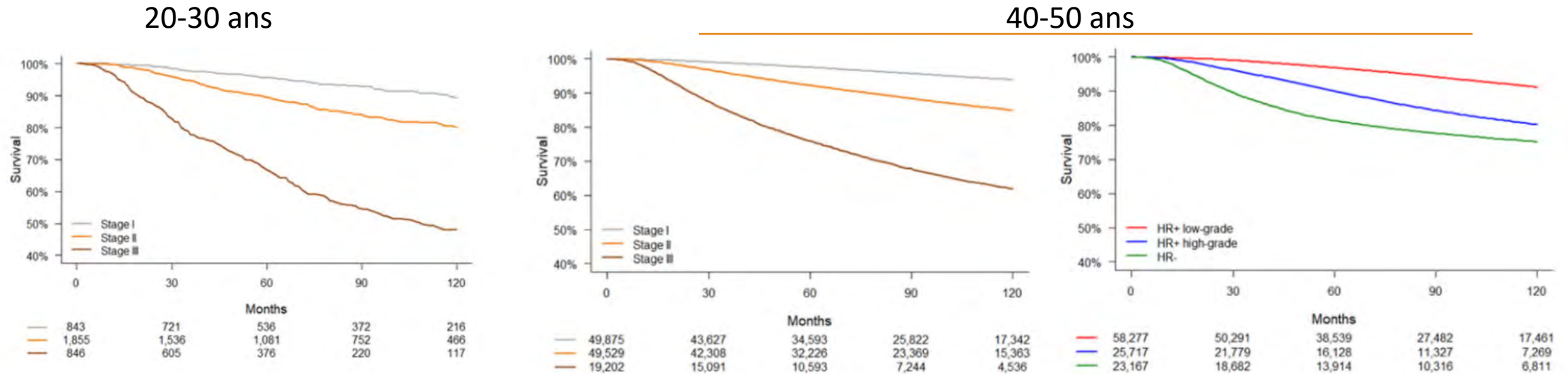
<sup>30</sup>PreludeDx, Laguna Hills, CA;

Shah et al., ASO 2024

Congrès SFPM, novembre 2024  
Anna Gueiderikh, MD, PhD  
Encadrement: Pr. Kirova

# Désescalade thérapeutique pour le carcinome canalaire in situ (DCIS)

Le stade au diagnostic est le facteur pronostic principal des formes invasives.

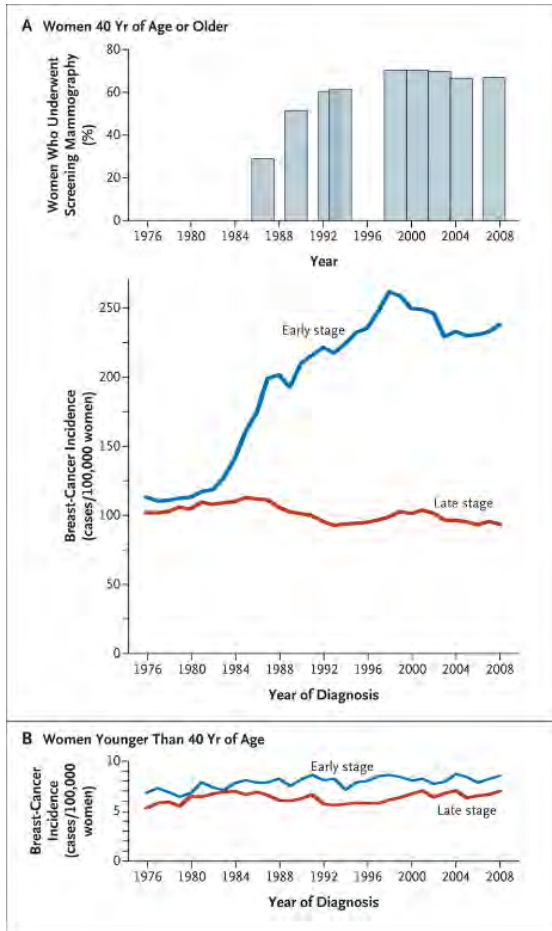


Thomas et al. JNCI 2019

Le pronostic du DCIS (Stade 0) est très encourageant: 3,3% de mortalité spécifique à 20 ans.

SEER database, Narod et al. JAMA oncol 2015

# Désescalade thérapeutique pour le carcinome canalaire in situ (DCIS)



Le dépistage augmente fortement le diagnostic des formes localisées (DCIS et stades I) et diminue peu l'incidence des formes évoluées.  
 → La réduction de la mortalité liée au dépistage s'accompagne d'un sur-diagnostic

**Table 1. Absolute Change in the Incidence of Stage-Specific Breast Cancer among Women 40 Years of Age or Older after the Introduction of Screening Mammography.\***

Variable	Annual Breast-Cancer Incidence			Women Affected over the Three Decades†
	Before Mammography (1976–1978)	Three Decades Later (2006–2008)	Absolute Change	
	<i>number of cases per 100,000 women</i>			<i>estimated number of women</i>
Increase in cases of early-stage breast cancer				
DCIS	7	56	50	573,000
Localized disease	105	178	72	1,012,000
Total	112	234	122	1,585,000
Decrease in cases of late-stage breast cancer				
Regional disease	85	78	-8‡	59,000
Distant disease	17	17	0§	8,000
Total	102	94	-8	67,000

Bleyer and Welch, NEJM 2012

# Désescalade thérapeutique pour le carcinome canalaire in situ (DCIS)

---

Le pronostic du DCIS est principalement lié à la récurrence sous forme invasive:

- 3,3% de mortalité spécifique à 20 ans
- 0,5% de patientes décédées après un DCIS seul; HR=18 si associé à un cancer invasif homolatéral

SEER database, Narod et al. JAMA oncol 2015

- En cas de récurrence, seulement la moitié des patientes présente une récurrence sous forme de carcinome invasif
- Le traitement d'une récurrence est souvent efficace

Stratégies de désescalade proposées:

- omission de la chirurgie
- omission de la radiothérapie
- hormonothérapie seule dans les RH+

Hwang and Solin, JCO 2020

RTE dans le DCIS:

diminution de 30 à 15% le risque de rechute locale après tumorectomie mais pas de bénéfice en survie globale

NRG/RTOG 9804 et Méta-analyse EBCTCG, JNCI 2010

# Quels facteurs de bon pronostic choisir?

---

Les caractéristiques favorables identifiées en rétrospectif diffèrent selon les études et ne sont pas consensuelles

- Âge
- Taille tumorale
- Grade
- Marges de résection négatives

Hwang and Solin, JCO 2020

+ caractéristiques favorables pour la récurrence invasive :

- faible expression de p16
- Non-Afro-Américain

Visser et al., 2019

# Quels facteurs de bon pronostic choisir?

Les caractéristiques favorables identifiées dans les essais de haut niveau de preuve sont:

- Âge
- Taille tumorale
- Grade
- Marges de résection négatives

Méta analyse EBCTCG	NRG/RTOG 9804	ECOG E5194
		> 50 ans
< 2 cm	<2,5 cm	<2,5 cm
I	I ou II	I ou II
R0	R0 ≥ 3 mm	R0

Dans les essais randomisés, le taux de récurrence sans RTE dans les DCIS de grade I-II est de 10-15% et semble plus faible en cas d'utilisation de l'hormonothérapie

Ces caractéristiques peuvent être précisées par l'utilisation de tests moléculaires

Hwang and Solin, JCO 2020

# Quels facteurs de bon pronostic choisir?

Les caractéristiques favorables identifiées dans les essais de haut niveau de preuve sont:

- Âge
- Taille tumorale
- Grade
- Marges de résection négatives

Méta analyse EBCTCG	NRG/RTOG 9804	ECOG E5194	ROMANCE trial
		> 50 ans	>50 ans
< 2 cm	<2,5 cm	<2,5 cm	<2,5cm
I	I ou II	I ou II	I ou II
R0	R0 ≥ 3 mm	R0	R0 ≥ 2mm

Dans les essais randomisés, le taux de récurrence sans RTE dans les DCIS de grade I-II est de 10-15% et semble plus faible en cas d'utilisation de l'hormonothérapie

Ces caractéristiques peuvent être précisées par l'utilisation de tests moléculaires

Hwang and Solin, JCO 2020

# Les tests moléculaires développés pour le DCIS

IHC

**Statut luminal A** (essai Romance): Ki67 <15%, PgR ≥20 %, HER2 -, ER≥10 %

RT-qPCR

Multianalyte Assay with  
Algorithmic Analyses

**DCIS Score (Oncotype DX™)** : expression de 12/21 gènes du panel des tumeurs invasives, dont 7 analysés et 5 référence

Ki-67, PgR, AURKA/ STK15, BIRC5/survivin, CCNB1/cyclin2, MYBL2, and GSTM1

- Associé au risque de récurrence locale mais non au bénéfice de la radiothérapie
- Non-rentable dans une étude coût-efficacité

Solin et al., 2013, Rakovitch et al., 2017, Raldow et al., 2016

**DCISionRT → Decision Score (UCSF, Prelude Dx™)** : expression de 7 gènes

Ki-67, PgR, HER2, p16/INK4A, COX-2, FOXA1, and SIAH2

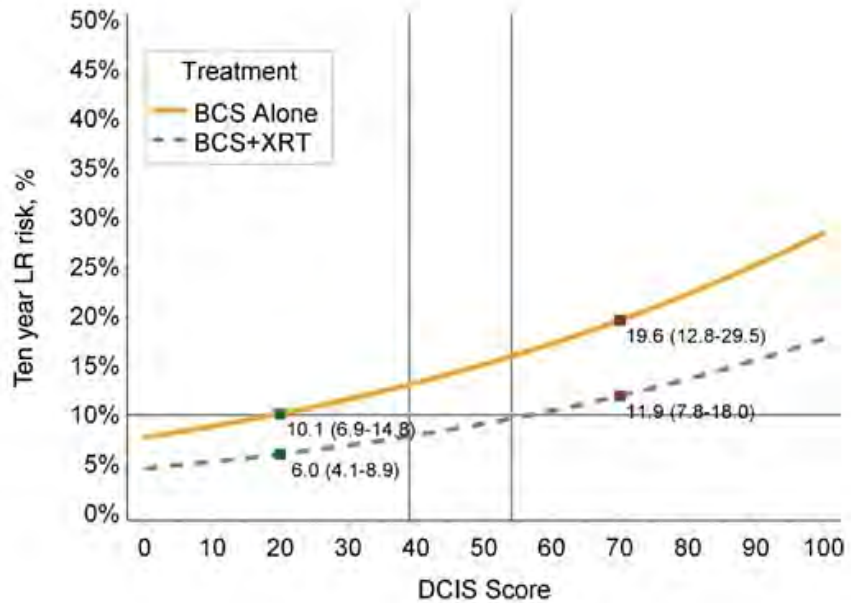
- Associé au risque de récurrence locale
- Identifie un groupe de patients à haut risqué bénéficiant de la radiothérapie dans plusieurs essais
- VPN=99%, VPP=96%

Bremer et al., 2018, Weinmann et al. 2020, Warnberg 2021



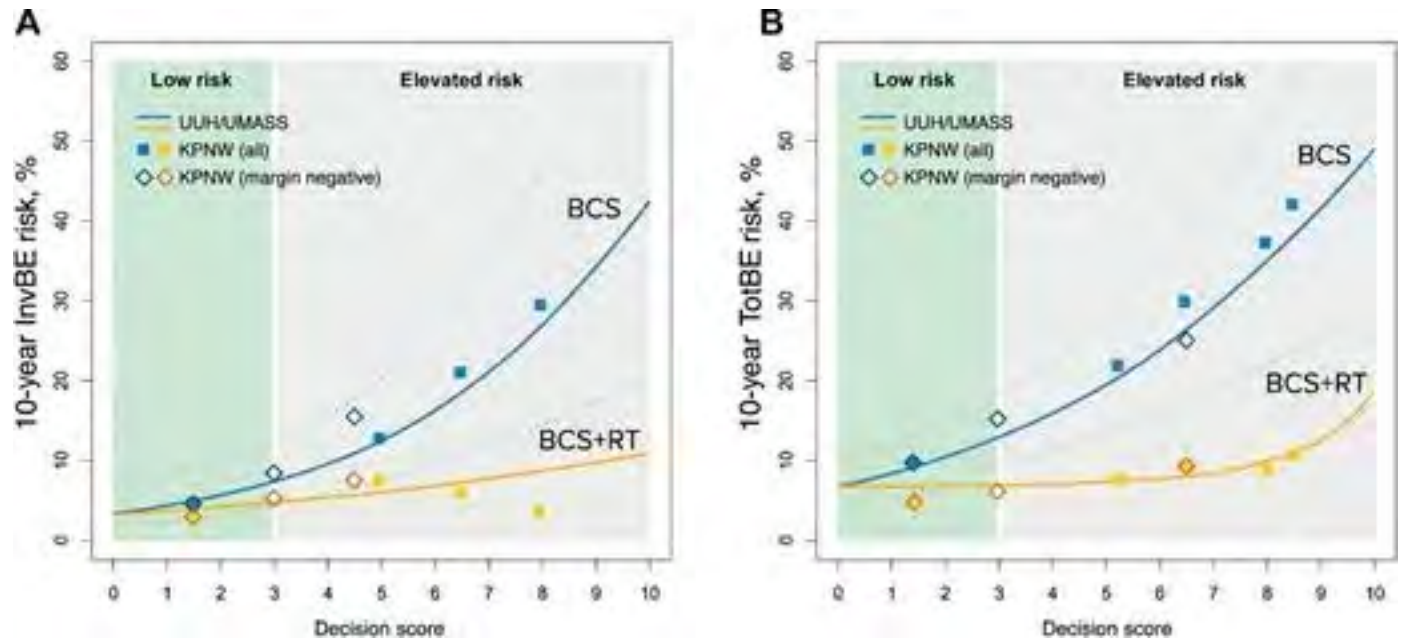
# Les tests moléculaires développés pour le DCIS

DCIS Score (Oncotype DX™)



Rakovitch et al., 2017

DCISionRT → Decision Score (Prelude DX™)



Weinmann et al. 2020

# Étude PREDICT

---

- Etude d'impact décisionnel (decision impact study → clinical effectiveness // clinical utility)

“Decision impact studies may be positioned as an intermediary resource to provide more timely, less costly and jurisdictional-specific evidence of clinical utility for reimbursement”

Méthode reconnue par le NICE (UK) pour évaluer l'efficacité clinique

Parker et al. 2023

- Etude de registre prospectif dans 63 centres académiques et privés américains
- Population : Femmes >25 ans, DCIS sans composante invasive, ayant eu une tumorectomie R0
- Pas de critère fourni dans l'essai pour recommander la RT pré-test
- Objectif primaire: comparer la fréquence des indications de radiothérapie dans le choix pré-test et post-test du radiothérapeute ou du chirurgien

# Etude PREDICT: Résultats

---

2496 patients inclus entre 2018 et 2022 → 2007 patients analysables

Age moyen = 62 ans

93% : ER+ PgR+

68% de bas grade

58% critères de bas risque du RTOG 9804

## Indications de radiothérapie :

71% des patients pré-test → 51% des patients post-test (-20%,  $p < 0.001$ )

41% des patients ont eu une modification d'indication de radiothérapie

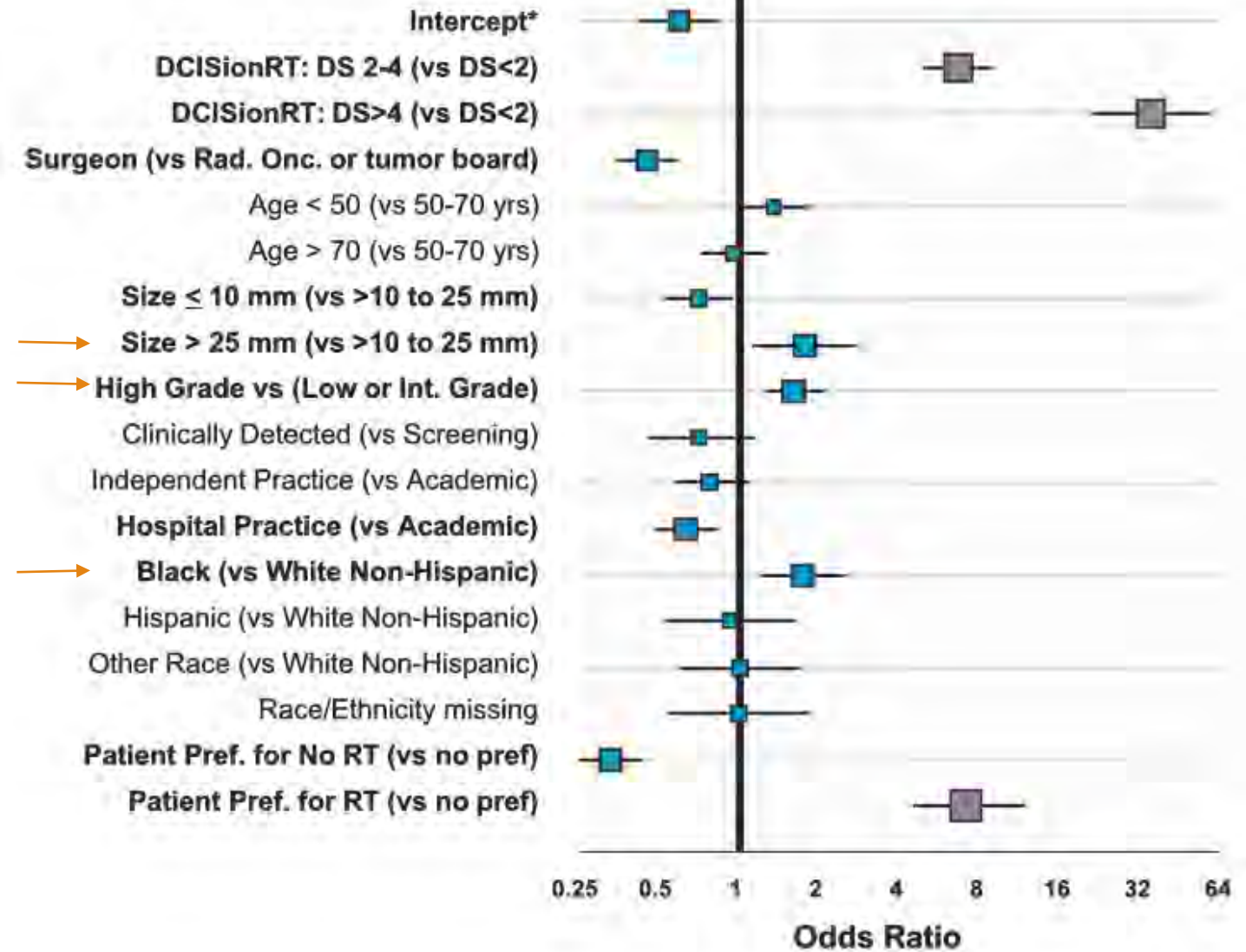
Les indications de boost ont varié de 15%

Population de faible risque : - 19% indications de RTE mais 31% des patients qui n'avaient pas d'indication de RTE pré-test on eu une indication post-test

Population de risque élevé : 33% des patients qui avaient une indication de RTE pré-test n'en avaient plus post-test

Les chirurgiens ont changé d'avis plus fréquemment que les radiothérapeutes

**FIG. 1** Factors associated with RT recommendations post-DCISionRT testing. \* Intercept (reference group): DS 0–2, age 50–69 years, low or intermediate grade, size 11–25 mm, screening detected, radiation oncologist (independent) or tumor board at an academic center, Caucasian non-Hispanic patient with no patient preference for RT (see MVA Online Resource Table 2). *RT* radiotherapy, *DS* decision score, *Rad. Onc.* radiation oncologist, *Int.* intermediate, *pref* preference



# Conclusion

---

L'utilisation du test moléculaire modifie l'indication de radiothérapie de 41% des patients

→ efficacité clinique

Peu de concordance entre le faible risque clinique et moléculaire

Les résultats de survie sont en attente

→ utilité clinique?

# Discussion

---

Les résultats du test ont été le facteur ayant le plus modifié la prise de décision dans l'essai :

- \* Les médecins participants étaient convaincus de l'utilité du test, contrairement à un registre en conditions réelles

- \* Le test était remboursé dans le cadre de l'essai, ce qui pourrait ne pas être le cas vu les études cout-efficacité de l'autre test moléculaire

Indications de RTE pré-test non-définis par cette étude de registre, donc variables entre les différents prescripteurs (chirurgiens // RTE mais également au sein de chaque spécialité)

- \* ce constat a justifié une analyse stratifiée par spécialité

- \* Les résultats pré et post-test sont donnés par un médecin de la même spécialité mais pas forcément par le même médecin, peuvent donc varier indépendamment du test

Haut taux de discordance entre les facteurs cliniques et moléculaires

- \* Est-ce que suivre le test moléculaire est toujours le meilleur choix?



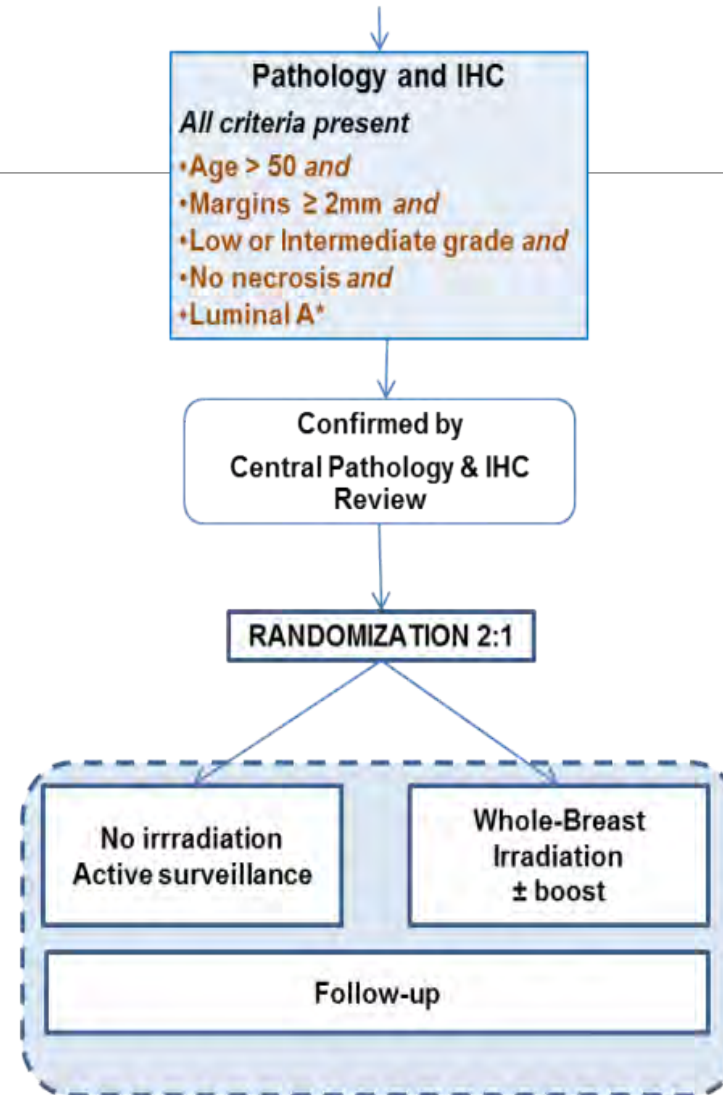
## ROMANCE

# Phase III Trial of Omission of Whole-Breast Radiation Therapy in patients with very low risk DCIS

PI: Dr Alain FOURQUET – Institut Curie - Paris

# ROMANCE

DCIS on biopsy  
Microcalcification. Unifocal. Size  $\leq 25$  mm  
Breast-conserving surgery



\* Luminal A: ER  $\geq 10$  % and PR  $\geq 20$  % and HER2 0/1/2+ and Ki 67 < 15 %