

Radiothérapie des cancers du sein

Sujets en discussion et controverses

A Fourquet
Département d'Oncologie-Radiothérapie



SFSPM. Lyon, 2009

Effets de la radiothérapie post-opératoire sur les récidives locorégionales et la survie

- **Réduction de 70% du risque relatif de récurrence locale à 5 ans**
- **Réduction de 18% du risque relatif de mortalité à 15 ans**
- **Augmentation potentielle du risque cardiaque à long terme**

Ces effets sont indépendants de:

- **L'âge au diagnostic**
- **La taille tumoral**
- **Le grade tumoral**
- **L'envahissement ganglionnaire**
- **Le nombre de ganglions atteints**
- **L'administration ou non de traitements systémiques (chimiothérapie et/ou Tamoxifène)**

Sélection

- 1. Irradiation des ganglions mammaires internes**
- 2. Hypofractionnement**
- 3. Irradiation partielle du sein**
- 4. Radiothérapie et trastuzumab**

1. Irradiation de la chaîne ganglionnaire mammaire interne

- **Le bénéfice de l'irradiation post-opératoire est-il lié au contrôle de la maladie résiduelle dans les ganglions ?**
- **Ce bénéfice s'observe-t-il également dans les petites tumeurs traitées avec conservation du sein, et dans les tumeurs internes sans envahissement ganglionnaire?**
- **Les techniques de la radiothérapie moderne peuvent-elles éviter le risque cardiaque?**

Essais thérapeutiques

1. Multicentrique français

2. Multicentrique européen

Irradiation de la CMI après mastectomie

Romestaing P et coll *ASTRO 2009, SFSPM 2009*

- **Janvier 1991-Décembre 1997**
- **Cancers invasifs, stades I-II**
- **pN- tumeurs centrales ou internes, tous pN+**
- **Mastectomie + CA**
- **Radiothérapie: ± paroi thoracique, ganglions axillaires et susclaviculaires**
- **Randomisation: RT CMI vs. Pas de RT CMI**

Essai CMI. Résultats

- **1334 ptes**
- **Suivi médian: 8.6 ans**
- **pN+: 75 %**
- **86 % de traitements systémiques adjuvants**
- **Survie à 10 ans:**

RT sans CMI	59.3 %	
--------------------	---------------	--

RT avec CMI	62.6 %	NS
--------------------	---------------	-----------

Essai CMI

- **Construit sur l'hypothèse d'une survie à 40% sans RT CMI, et dimensionné pour mettre en évidence une différence de 10 % avec une puissance de 90%**
- **Or la survie à 10 ans dans le bras sans CMI est de 59 %**
- **L'étude n'a pas la puissance nécessaire pour démontrer qu'une différence inférieure à 10% (3.5%) est significative**

Essai EORTC IM-MS RT

- **1996-2004**
- **Cancers du sein invasif**
- **Chirurgie conservatrice ou mastectomie**
- **pN+, et pN- et tumeurs centrales ou internes**
- **Radiothérapie sein ou paroi thoracique**
- **Randomisation:**
 - **RT CMI + susclaviculaire**
 - **Pas de RT CMI + susclaviculaire**

EORTC

- **Hypothèse sur le bras sans RT: 70% à 10 ans**
- **Objectif: détecter une différence en survie de 4 % à 10 ans**
- **4004 ptes incluses**
- **Suivi médian: 7.3 ans**
- **558 décès**
- **Résultats en 2012**

Essai EORTC

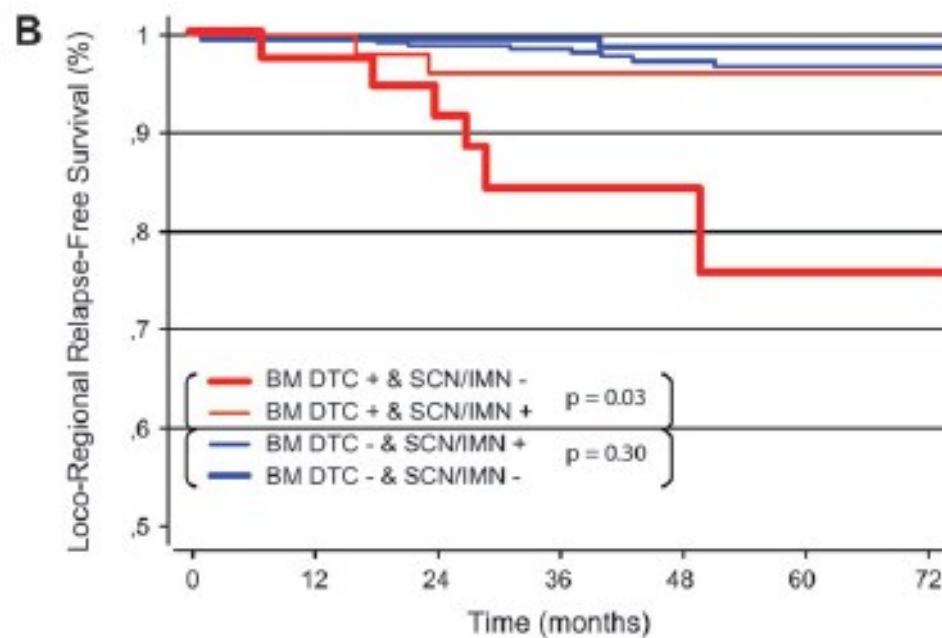
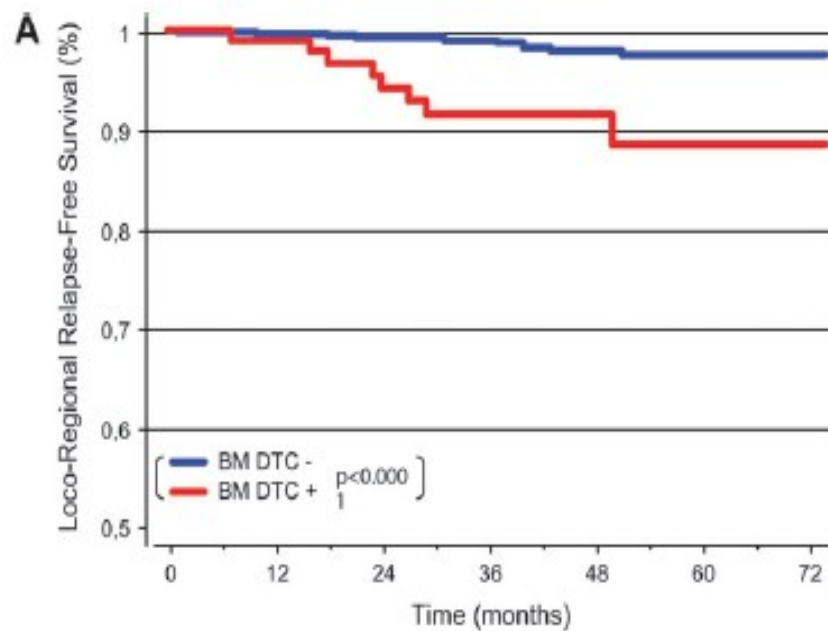
Population : 4004 patients

	No.	%
pN -	1762	44
pN+	2242	64

Cellules circulantes et risque de récurrence locale

Bidard FC et al. *Ann Oncol*, 2009

- **Etude prospective**
- **Cellules circulantes micro métastatiques médullaires (BM DTC) dans 94/621 cancers du sein stade I-III (15%)**
- **Suivi médian de 56 mois**
- **Récidives locorégionales: 11 ptes (2.9%) dont 8/11 (44%) BM DTC positives.**



2. Hypofractionnement

- **Fractionnement de référence: 50 Gy/ 25 fractions dans le sein, à raison de 5 fractions hebdomadaires de 2 Gy pendant 5 semaines + irradiation additionnelle de 16 Gy/8f dans le lit tumoral**
- **Etabli de façon empirique, compromis entre efficacité et risque de séquelles**

Pourquoi changer?

- **Durée globale du traitement: 25 à 33 séances sur 6 à 7 semaines**
- **Contrainte importante si difficultés de déplacement: comorbidités, âge, distance**
- **Charge des appareils de traitement**
- **Coût global**

Bases biologiques. Modèle linéaire-quadratique

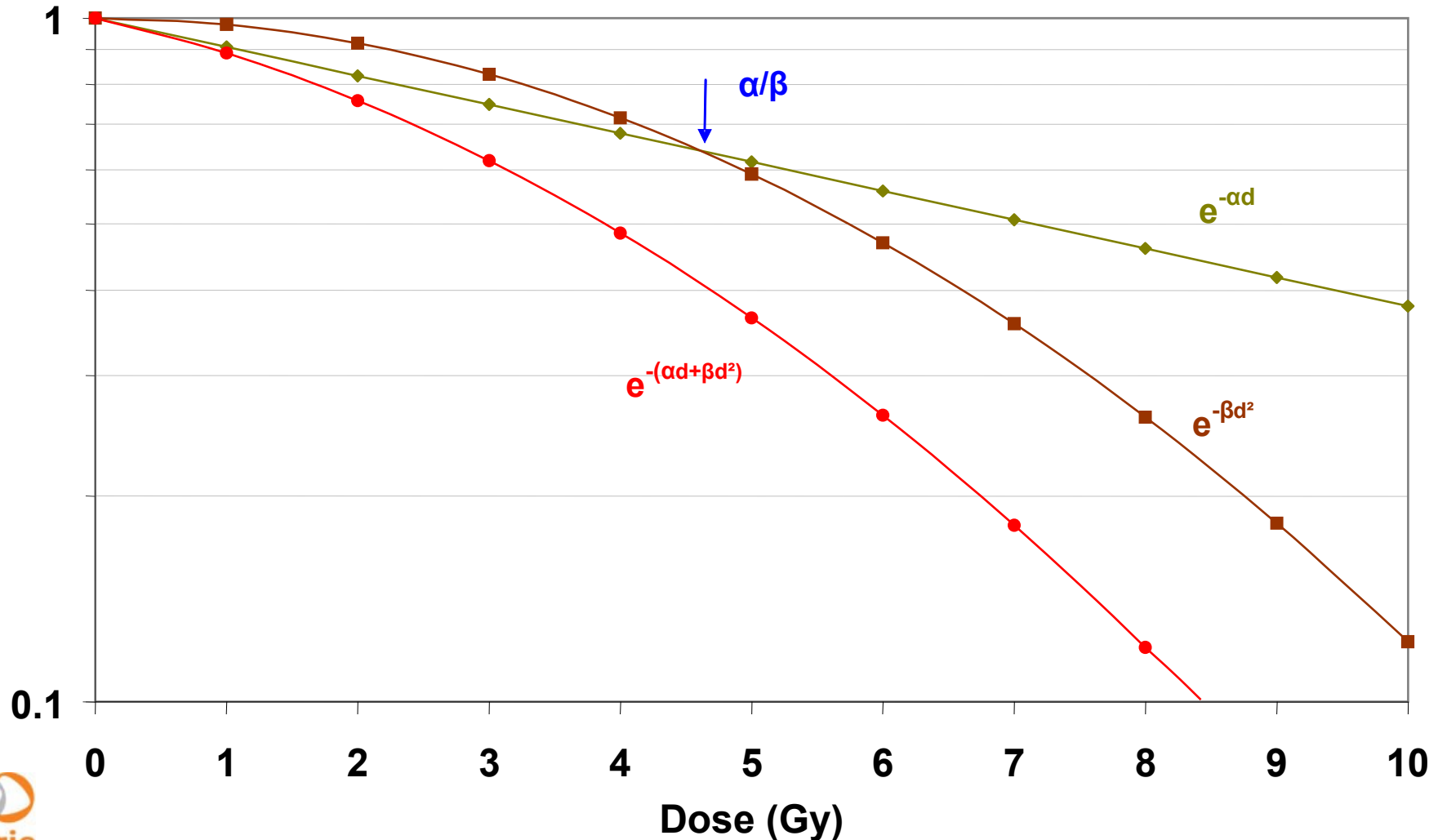
- Basé sur l'estimation de la dose biologique équivalente (DBE), établie à partir des modèles linéaire-quadratiques. Ces modèles sont construits à partir de données expérimentales de l'étude de la survie de cellules clonogéniques en culture, extraites de tissus sains ou de certaines tumeurs.
- $\alpha/\beta = 3-5 \text{ Gy}$ Stroma tumeurs faiblement proliférantes
- $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ Tumeurs proliférantes

Modèle linéaire-quadratique. Cellules de cancer du sein MCF7

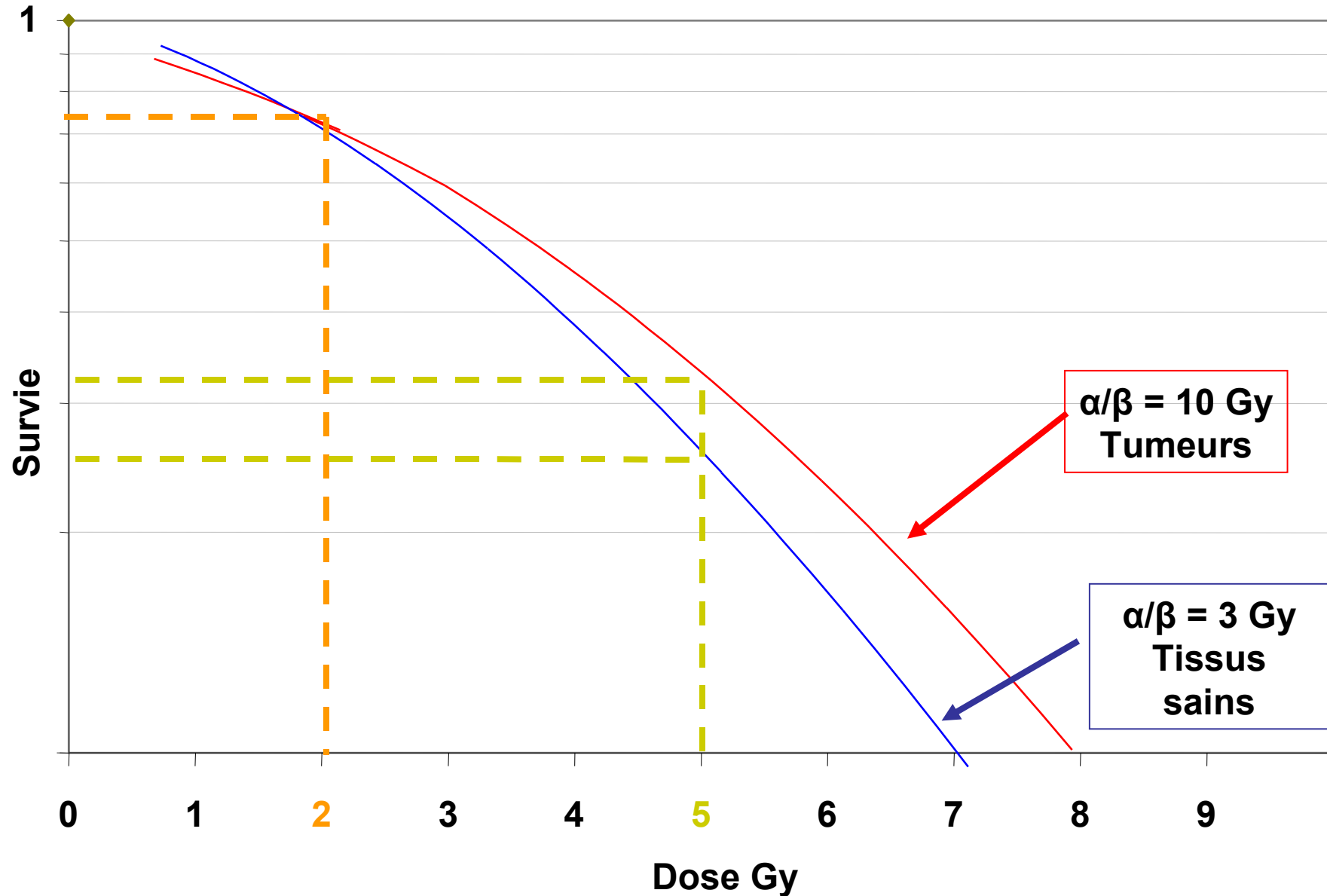
$$S=e$$



$$\text{Log}S=-(\alpha d+\beta d^2)$$



Effets biologiques de l'hypofractionnement



Radiothérapie du sein hypofractionnée. Etudes cliniques

Etudes rétrospectives. Protocole 1 fraction de 6.5 Gy hebdomadaire

	N	Age médian	Chirurgie	Radiothérapie	Suivi (ans)	% récidive locale
Curie 1995	70	81	non	Sein: 32.5/5f T: 45.5/7f	3	14
Toulouse 2004	152	79	T + CA	32.5/5f	5.7	3
Nice 2005	150	78	T + CA (108) M (42)	32.5/5f	5.4	2.3

Fractionnement classique vs Hypofractionnement

Kirova Y et al. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2009

- 1995-1999
- 367 femmes ≥ 70 ans
- T1-2, N0-1
- Tumorectomie $\pm$ CA
- Radiothérapie du sein:

50 Gy/25f

317 ptes

32.5 Gy/5f

50 ptes

- Suivi médian: 93 mois

Fractionnement classique vs Hypofractionnement

Les femmes traitées par HF:

- Étaient plus âgées:

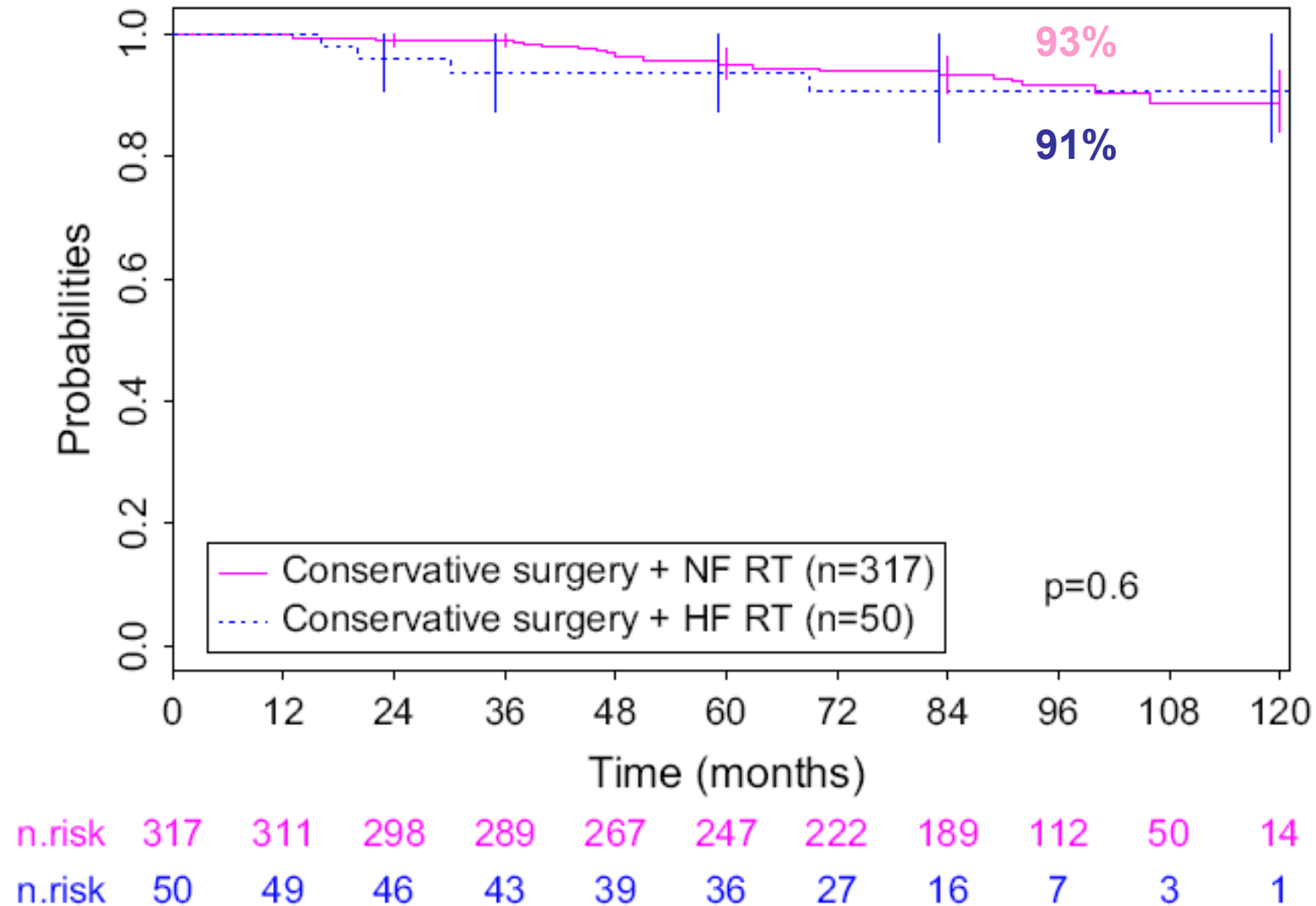
médiane: 80 ans vs. 73 ans

- Étaient en moins bon état général

OMS 2: 12% vs 3%

- Avaient eu moins souvent de curage axillaire

Contrôle local



Limites de ces études

- **Rétrospectives**
- **Sélection en fonction de l'état général**
- **Peu de données sur les séquelles**

Essais thérapeutiques d'hypofractionnement

- **Canada**
- **Grande-Bretagne**

Essais de radiothérapie hypofractionnée

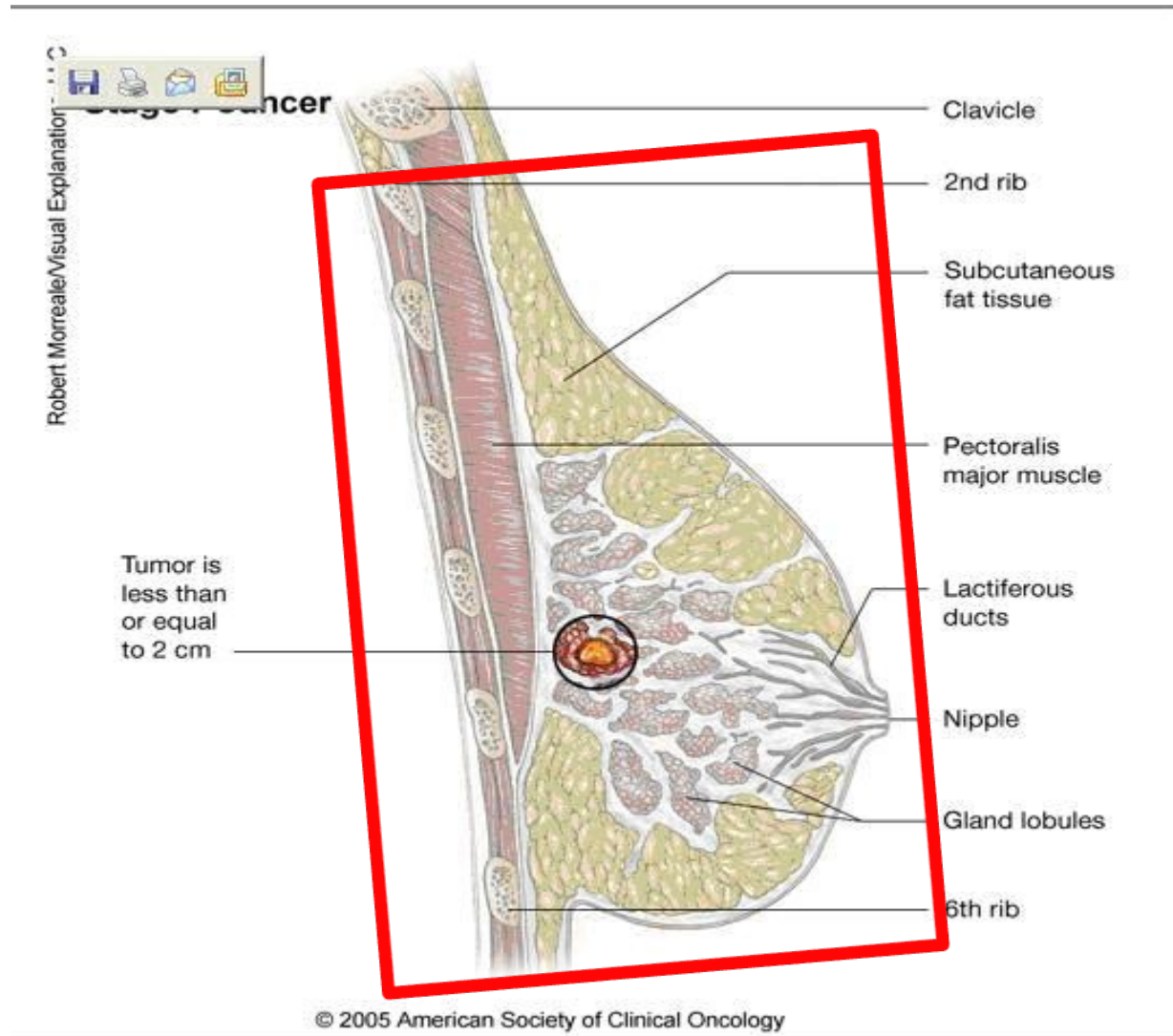
	N ptes.	Dose (Gy)	N fractions	N semaines	% RL 5 ans	Toxicité
CONSORT Canada	622	50	25	5	3.2	NS
	612	42.5	16	3	3.1	
START A RU	749	50	25	5	3.7	NS
	750	41.6	13	5	3.4	
	737	39	13	5	5	
START B RU	1105	50	25	5	3.4	NS
	1110	40	15	3	2.3	

Essais de radiothérapie hypofractionnée

	N ptes.	Dose (Gy)	N fractions	N semaines	% RL 5 ans	Toxicité
CONSORT Canada	622	50	25	5	3.2	NS
	612	42.5	16	3	3.1	
START A RU	749	50	25	5	3.7	NS
	750	41.6	13	5	3.4	
	737	39	13	5	5	
START B RU	1105	50	25	5	3.4	NS
	1110	40	15	3	2.3	

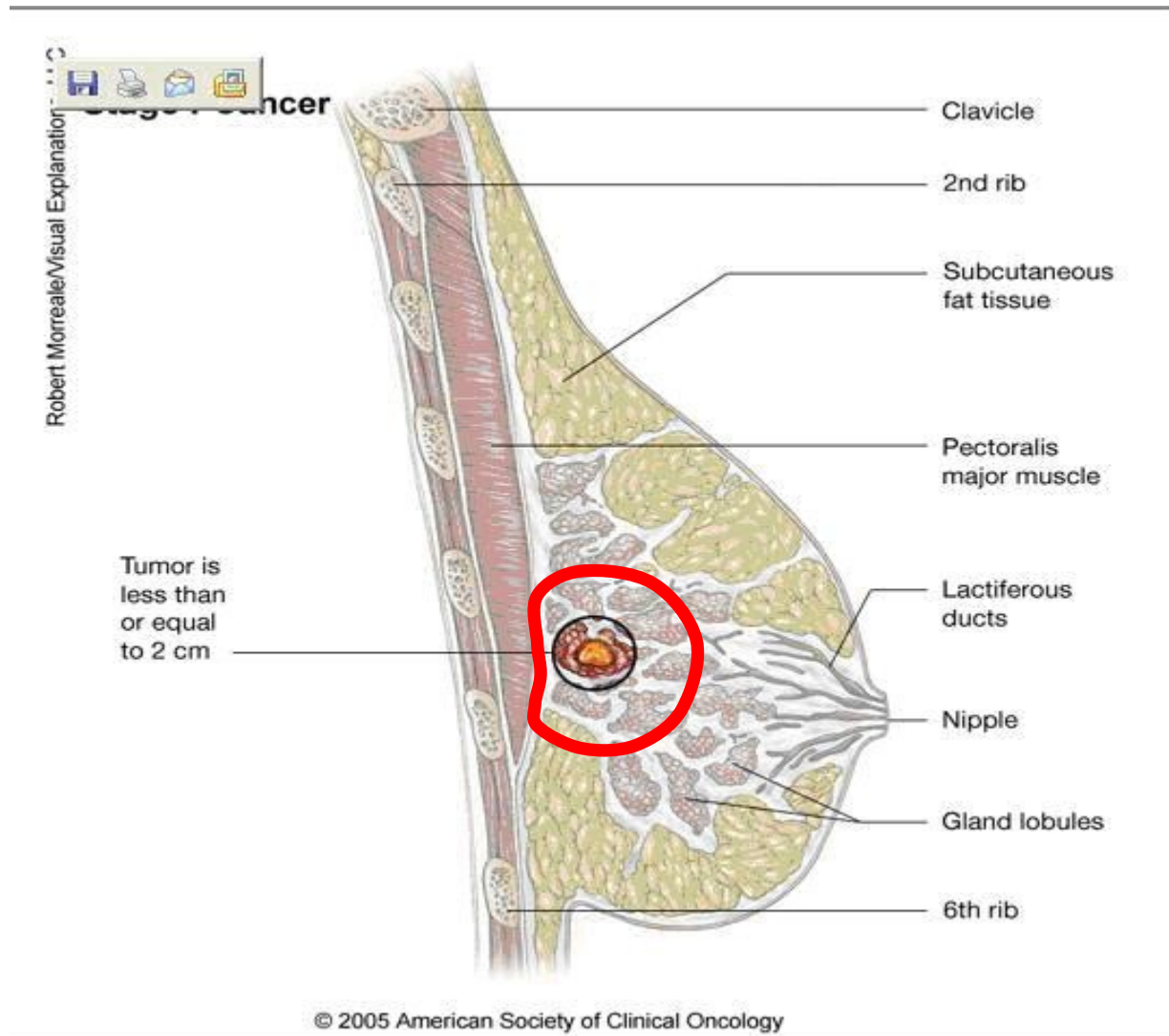
Irradiation partielle (et accélérée) du sein

Sein en totalité vs. IPS



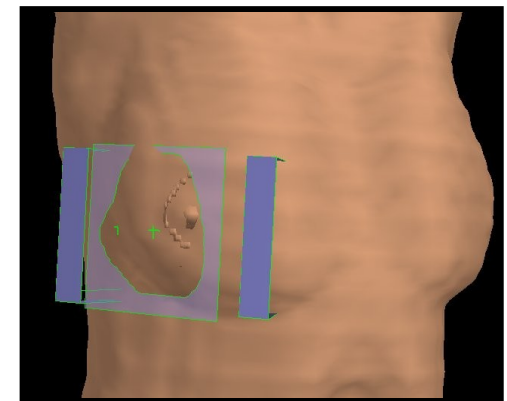
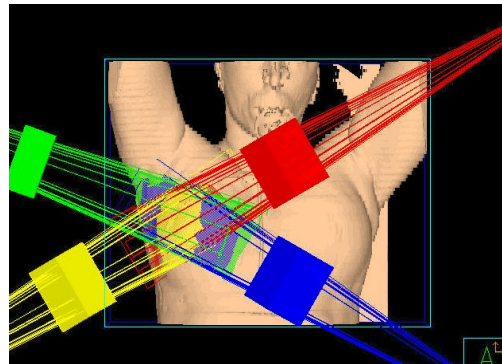
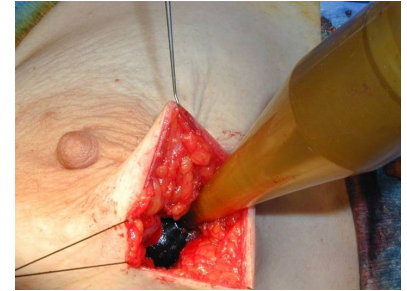
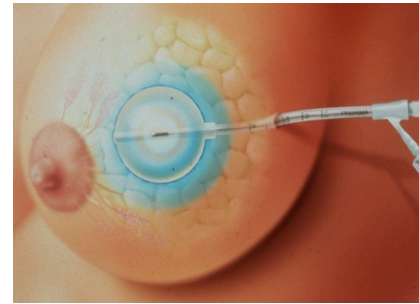
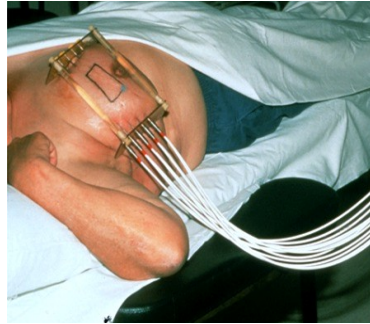
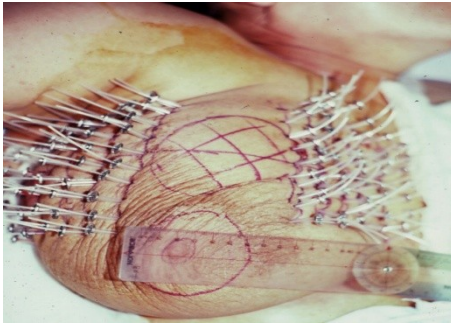
Radiothérapie du sein en totalité

Sein en totalité vs. IPS



IPS

Techniques of PBI



Published results of randomised trials

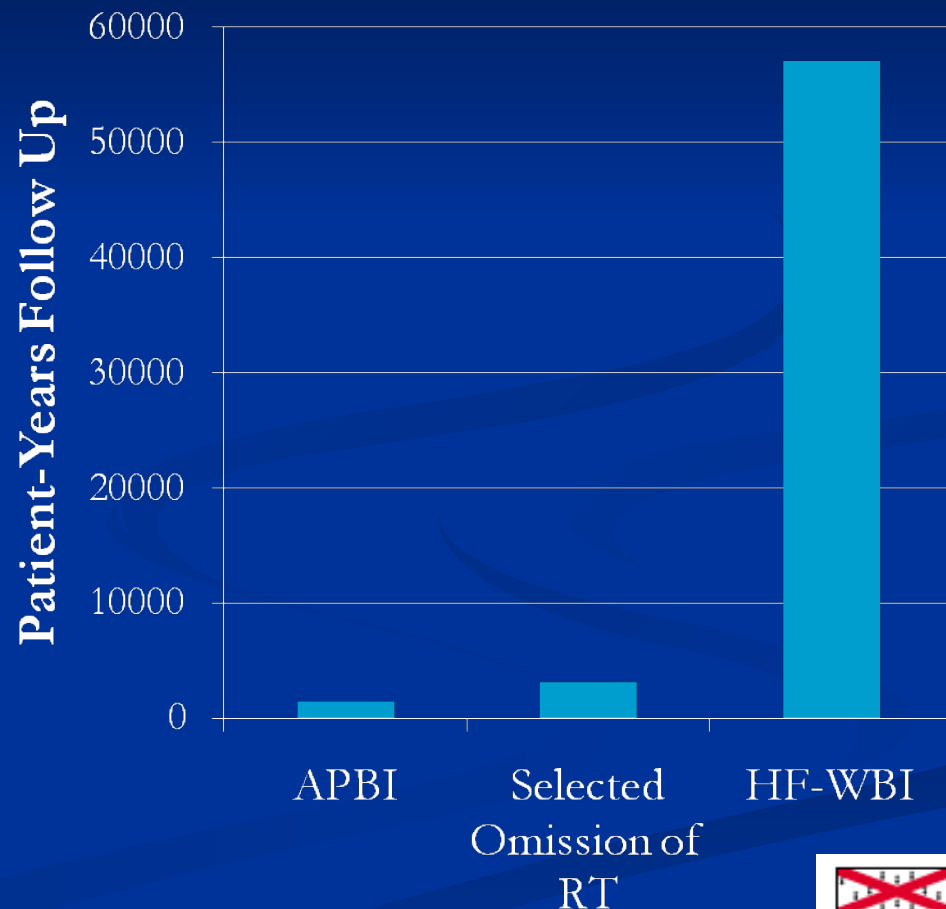
	Period	No. Pts		Treatment		median F/U	% Local recurrence		<i>p</i>
		WBRT	PBI	WBRT	PBI	Mo.	WBRT	PBI	
Leeds (1)	1986-1990	90	84	40 Gy/15f + 15 Gy	EBRT 50Gy/20f	96	9	24	*
Manchester (2)	1982-1987	355	353	40Gy/15f	Electrons 42.5Gy/8f	96	13	25	<0.0001
Budapest (3)	1998-2004	130	128	50Gy/25f	HDR IBT 34.4Gy/7f Electrons 50 Gy/25f	66	3.4	4.7	*

* Both trials closed before reaching planned accrual. Insufficient power to detect a 10% difference
 1. Doodle et al. Clin Oncol 2005;2. Magee B et al. Radioth Oncol 1996;3. Polgar C et al. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007

	N prévu	Bras référence Sein	Bras expérimental IPS	3ème bras
NSABP/RTOG	3900	50-50.4 Gy $\pm$ 10-16 Gy	Curiethérapie Mammosite 3D-RTE	
GEC-ESTRO	1170	50-50.4 Gy + 10 Gy	Curiethérapie LDR ou HDR	
ELIOT, Italie	824	50 Gy + 10 Gy	IORT 21 gy x 1	
TARGIT, UK	1600	Selon les centres	IORT 5 Gy x 1	
OCOG-RAPID, Canada	2128	42.6-50 Gy $\pm$ 10 Gy	3D-RTE 38.5 Gy/10 f	
IMPORT Low, UK	2100	40 Gy/15 f	3D-RTE 40 Gy/15 f	Sein 36 Gy/15 f et lit T 40 Gy/15f
IRMA, Italie	3302	50 Gy/25 f	3D-RTE 38.5 Gy/10f	
TROG, Australie	2094	50Gy/25f 42.5/16f 45 Gy/15f	Toutes techniques IPS 38.5 Gy/10f ou 34 Gy/10 f	Pas de RT
SHARE, France	2652	50 Gy/25f $\pm$ boost	3D-RTE 40 Gy/10f	RT Sein, hypofractionné

Summary

- Indications for HF-WBI and APBI emerging
- **HF-WBI**: Substantial level I data
- **APBI**:
 - Patient selection criteria
 - Optimal delivery method
 - Limited level I evidence with short follow-up



Conclusions

- **Plusieurs essais montrent l'équivalence d'effet de l'irradiation hypofractionnée du sein sur les récurrences locales à 5 ans**

L'irradiation du sein HF: un nouveau standard?

- **Pour des formes à faible risque, peu proliférantes**
- **Pas de données sur l'équivalence de dose avec « boost »**
- **Plus de recul pour mesurer la toxicité?**

Indications de l'irradiation hypofractionnée

- **Glande mammaire seule**
- **Age > 60 ans**
- **Pas d'indication de boost**
- **Pas d'indication d'irradiation ganglionnaire**

Irradiation hypofractionnée chez les femmes âgées

- **Age avancé ET difficultés importantes à se déplacer**
- **Sein seul**
- **De préférence en décubitus latéral (ou ventral?)**

**32.5 Gy en 5 fractions de 6.5 Gy, 1 fois par semaine
pendant 5 semaines**

Irradiation partielle du sein et hypofractionnée

- **Dans le cadre d'essais thérapeutiques uniquement**
- **Recommandations ASTRO (USA): 3 groupes**

IPS faisable

IPS réalisable avec prudence

IPS non réalisable

3. Radiothérapie et Trastuzumab

3. Radiothérapie et Traitements ciblés

- **Certains traitements ciblés (Trastuzumab) ont une toxicité cardiaque potentielle**
- **La radiothérapie du cancer du sein peut provoquer des complications cardiaques à long terme**

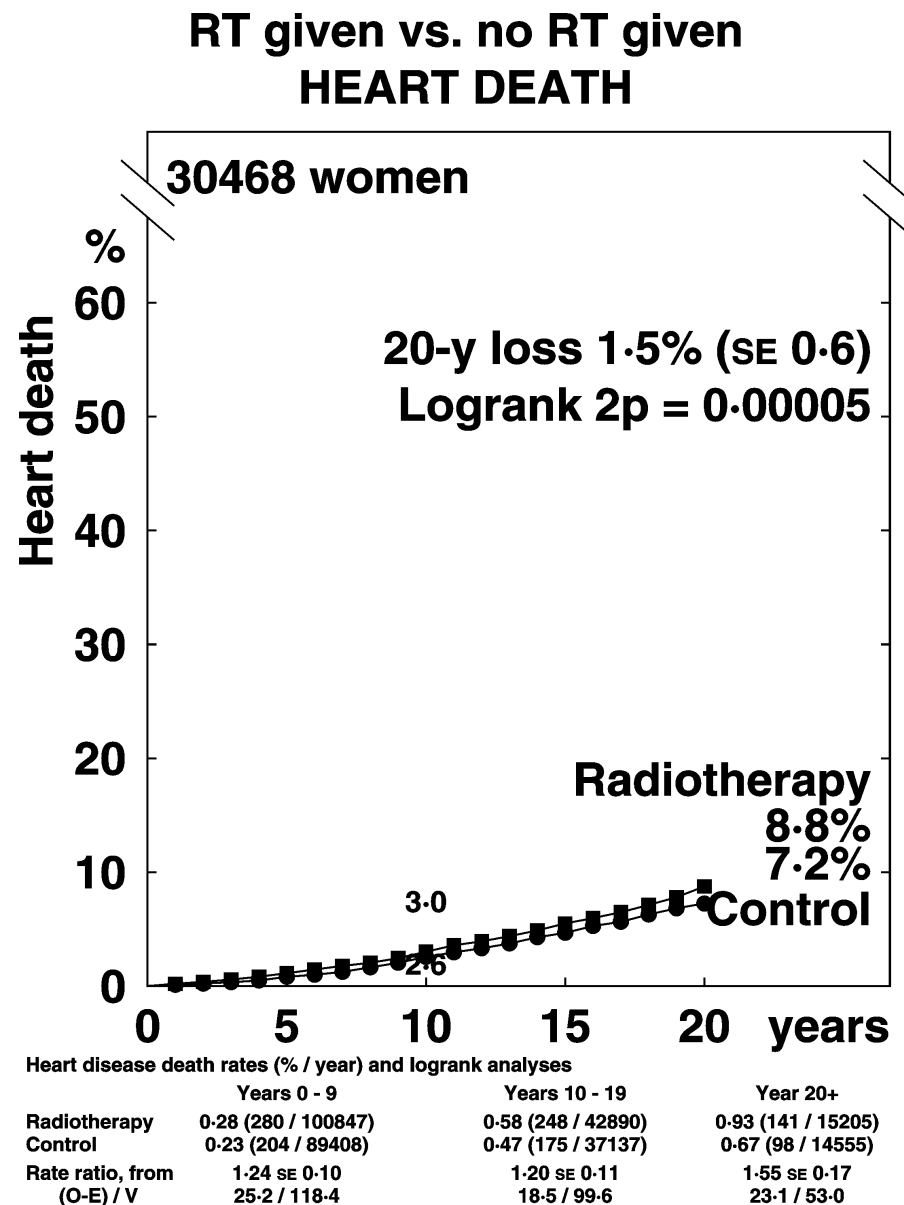
Or, nous disposons de très peu de données cliniques sur:

- **La toxicité aigüe de ces traitements associés à une radiothérapie**
- **Les effets anti-tumoraux de cette association**
- **Sa toxicité**

Toxicité cardiaque de la radiothérapie

EBCTCG 2006

*Courtesy S Darby:
Preliminary results. Subject
to revision*



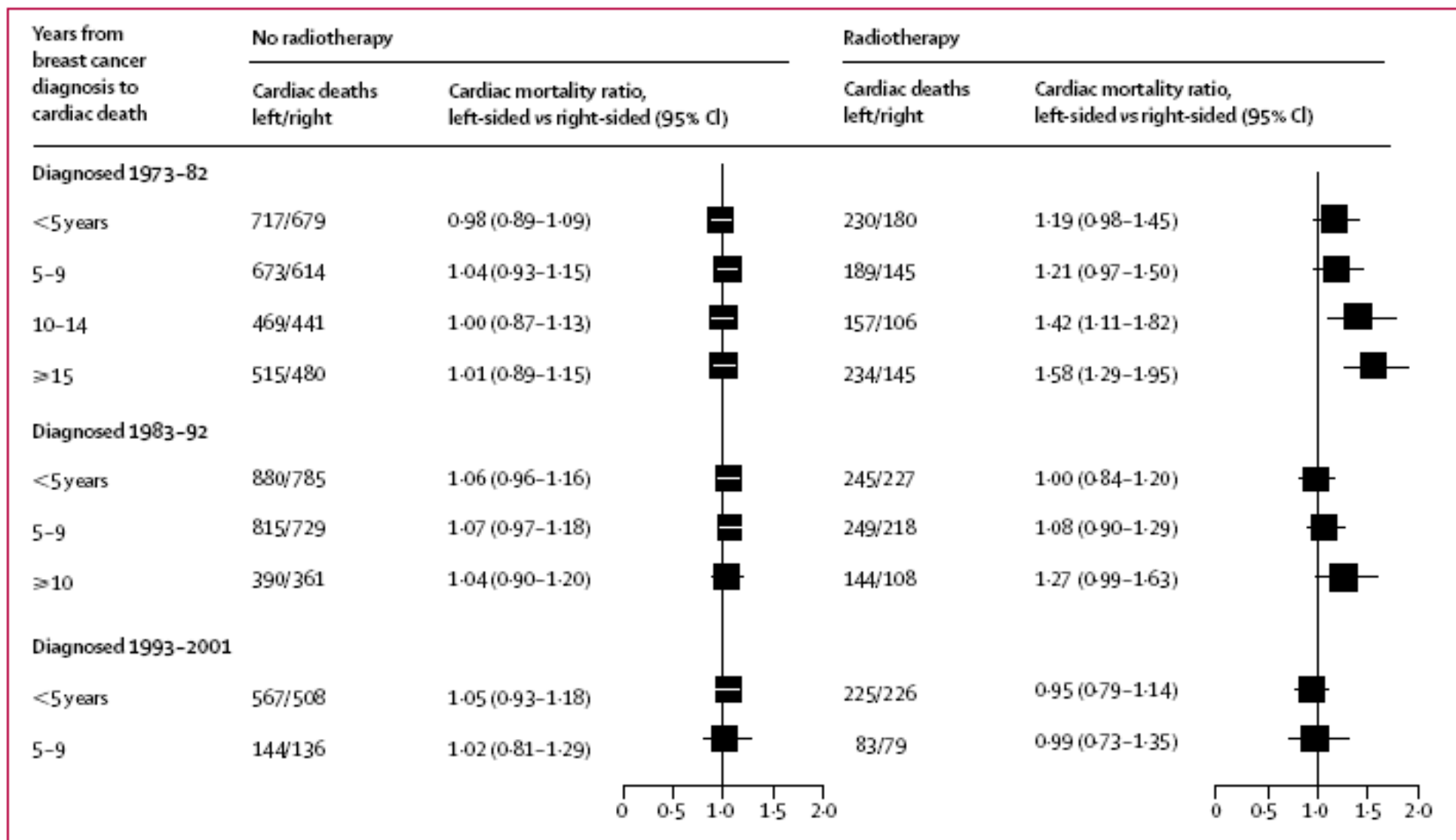
SEER. Mortalité cardiaque sein D vs sein G

Darby SC et al. *Lancet*, 2005

- **308 861 femmes traitées pour un cancer du sein**
- **1973-2001, suivies jusqu'en janvier 2002**
- **115 165 ont reçu de la radiothérapie**

SEER. Cardiac mortality ratios left vs right BC

Darby SC et al. *Lancet*, 2005



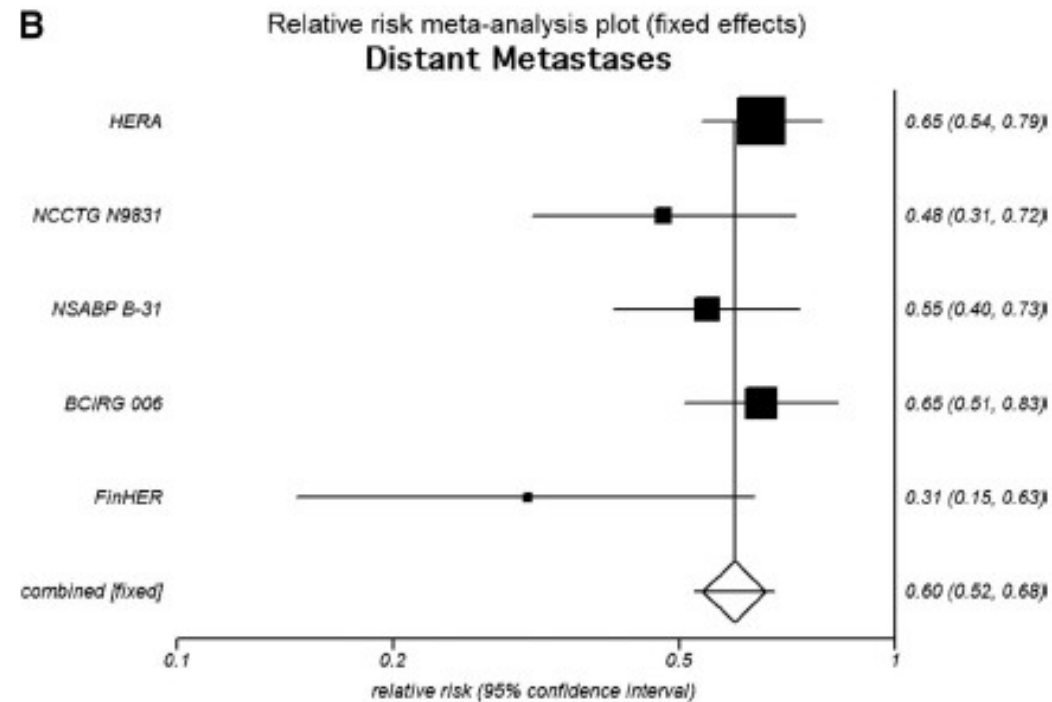
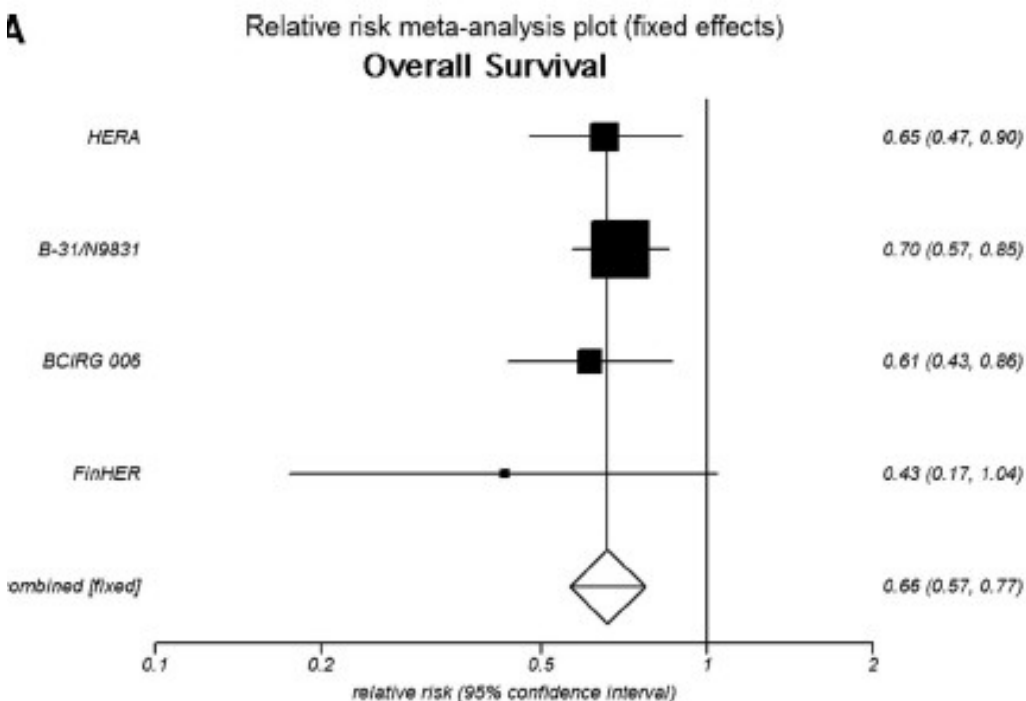
Radiothérapie et toxicité cardiovasculaire

- **La toxicité cardiovasculaire est directement liée :**
 - **À la dose moyenne reçue par le cœur et ses vaisseaux**
 - **À la dose par fraction**
 - **Au rapport dose/volume irradié**

Trastuzumab en adjuvant

Résultats du Trastuzumab + chimiothérapie en adjuvant

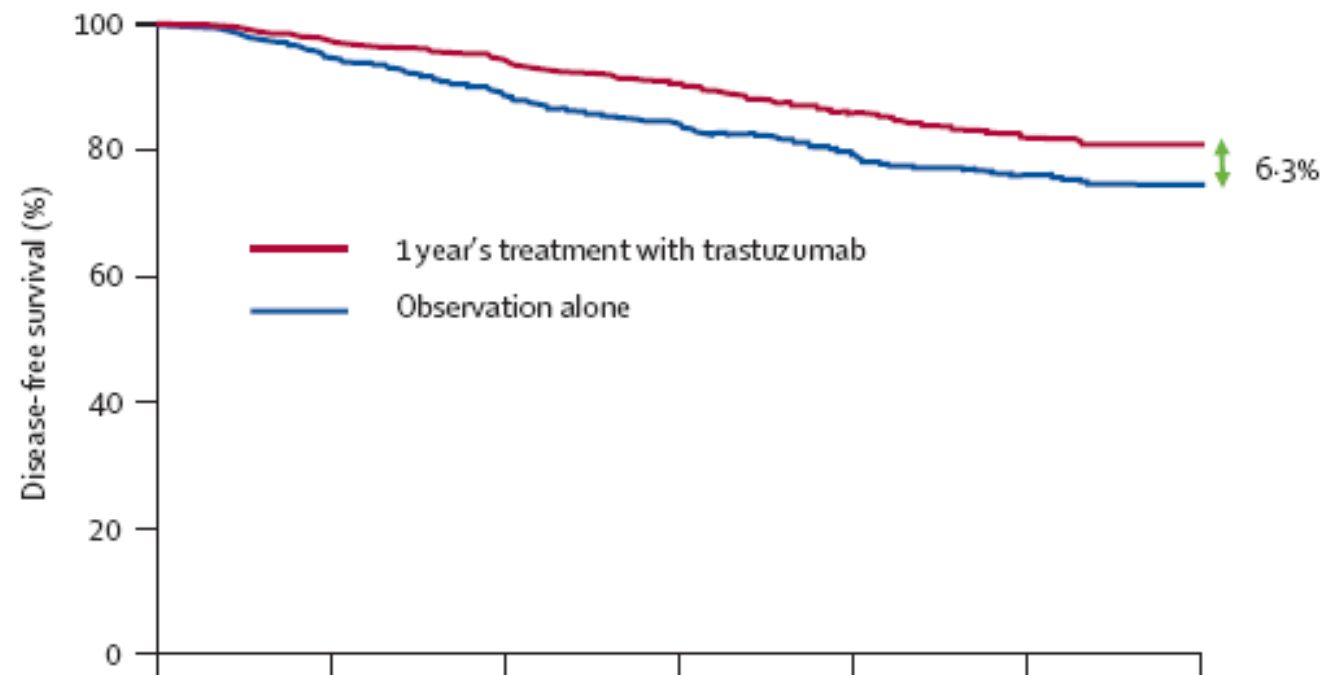
Dahabreh et al. *Oncologist*, 2008



Essai HERA. Survie sans évènement

Smith et al. *Lancet* 2007

A



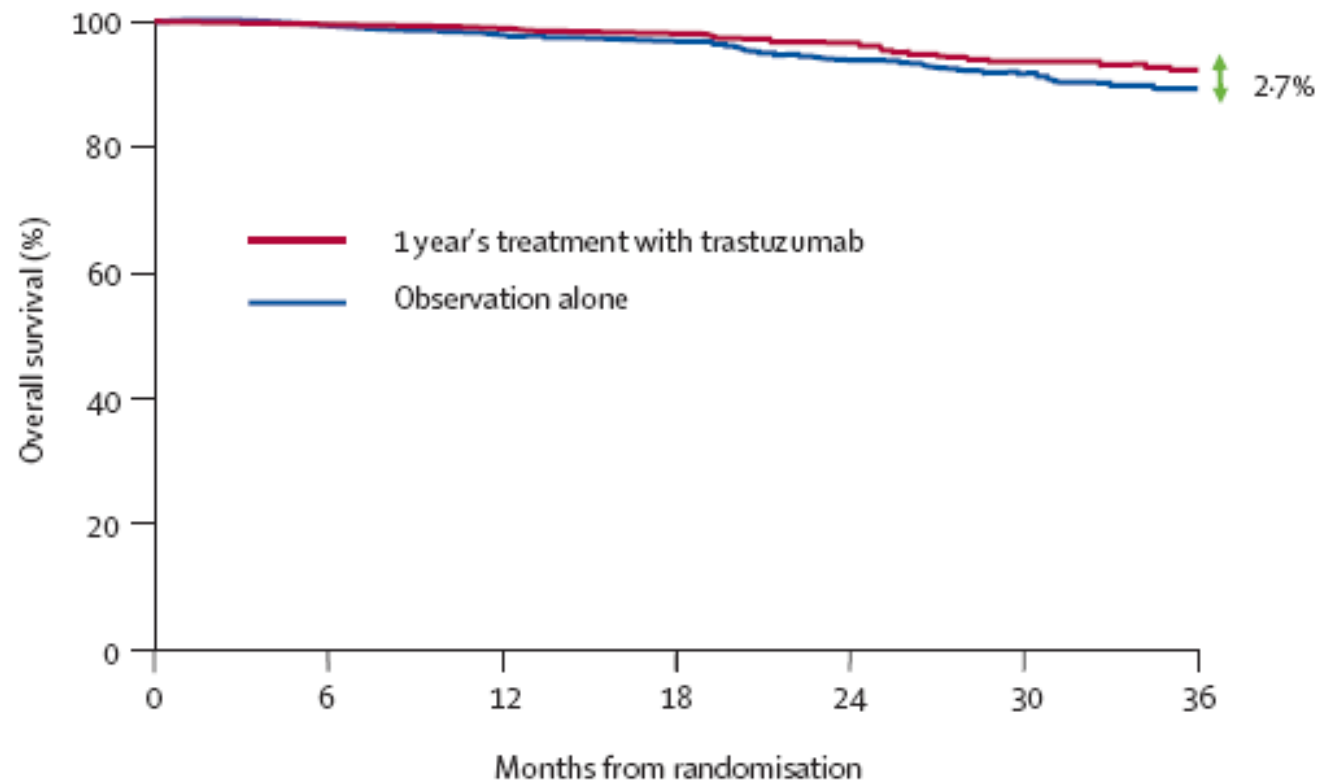
Numbers at risk

Trastuzumab	1703	1591	1434	1127	742	383	140
Observation	1698	1535	1330	984	639	334	127

Essai HERA. Survie globale

Smith et al. *Lancet* 2007

B

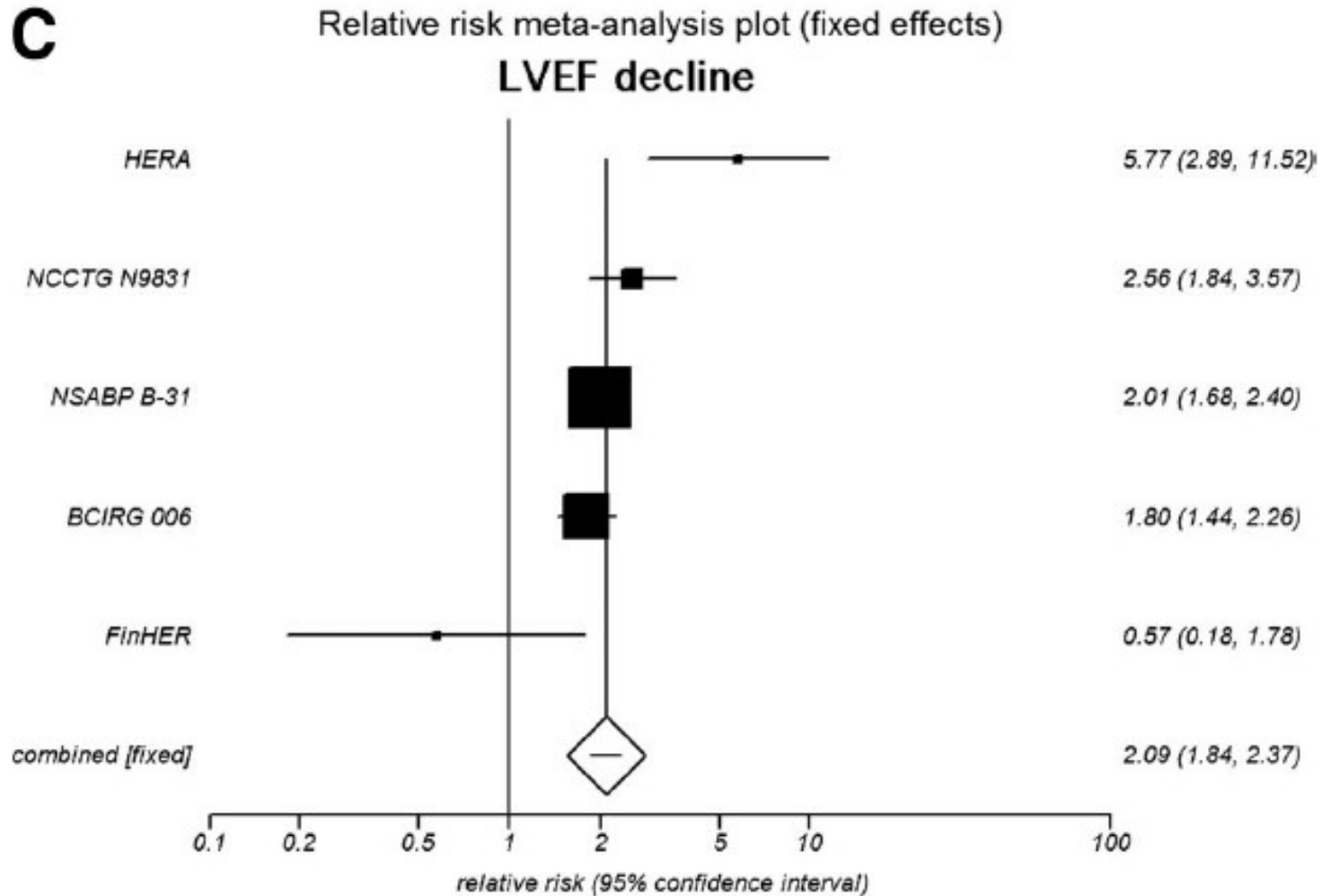


Numbers at risk

Trastuzumab	1703	1627	1498	1190	794	407	146
Observation	1698	1608	1453	1097	711	366	139

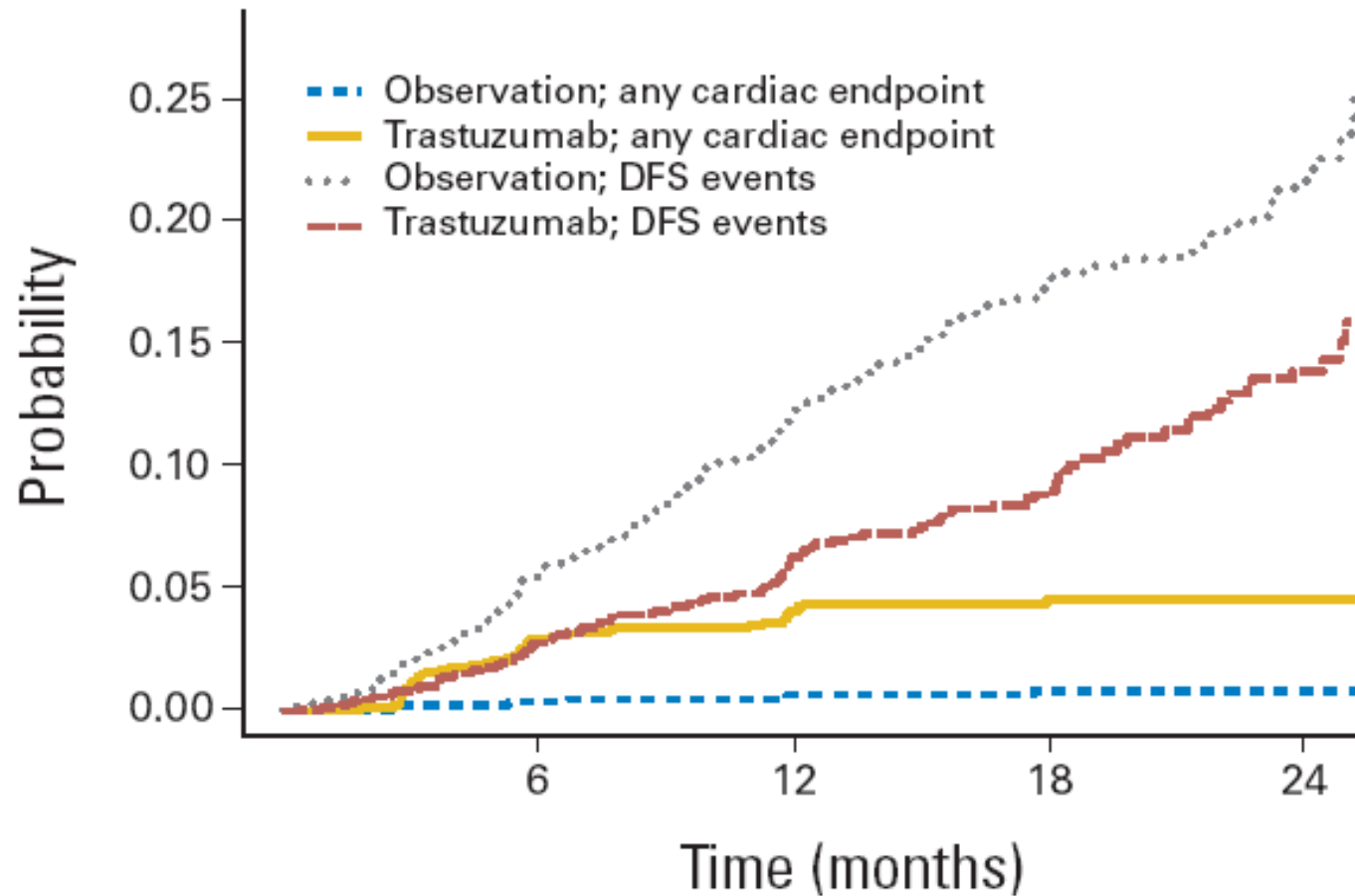
Toxicité cardiaque du Trastuzumab

Dahabreh et al. *Oncologist*, 2008



Essai HERA. Toxicité cardiaque

Suter TM et al. *J Clin Oncol*, 2007



No. at risk

Observation 1,693

1,106

784

455

226

Trastuzumab 1,693

1,139

861

520

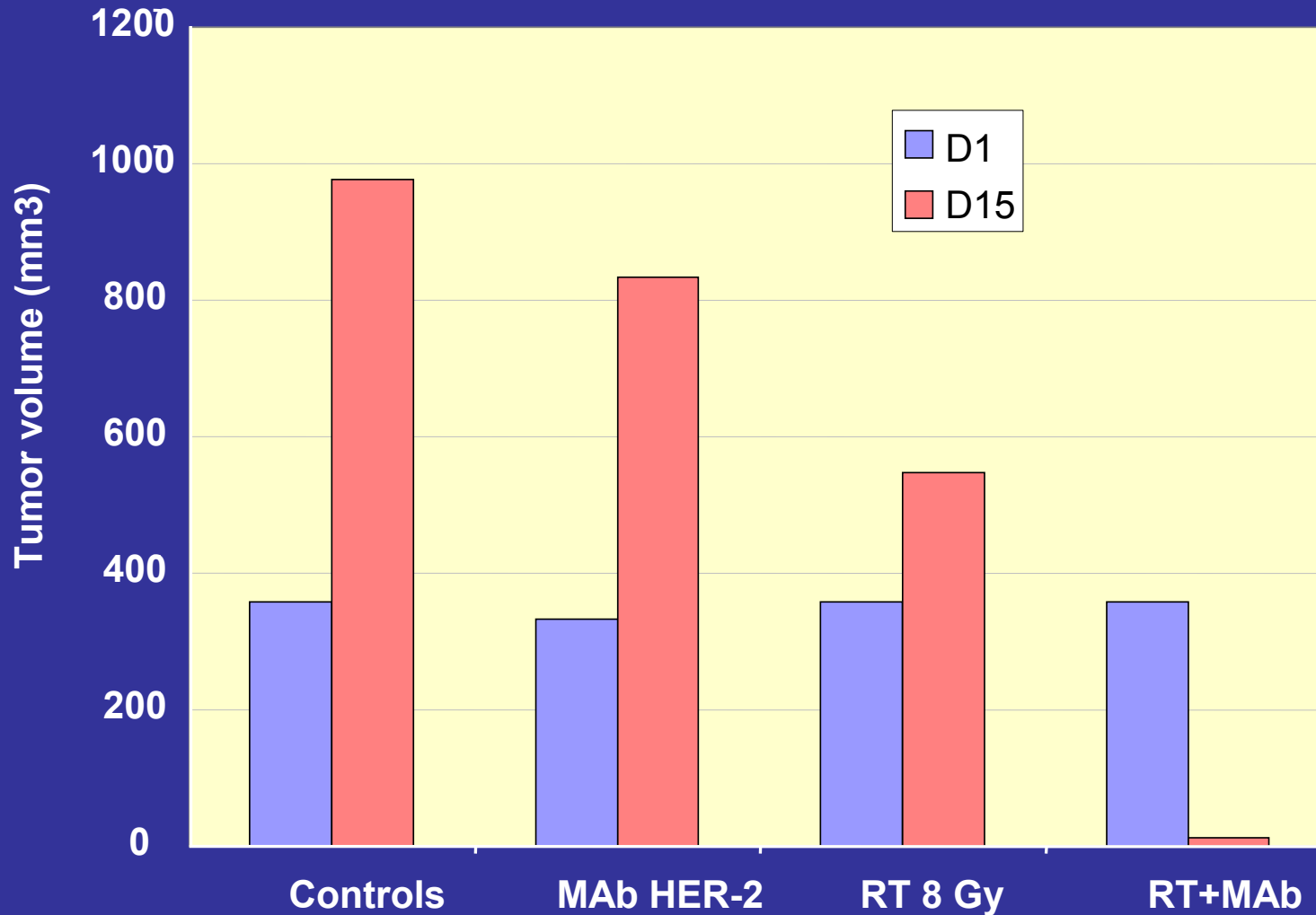
260

Trastuzumab et radiothérapie

MCF7 overexpressing HER-2/neu in nude mice

Radiotherapy and anti HER2 Mab

From Pietras RJ et al. Cancer Res 59: 1347-1355, 1999



Radiothérapie et Trastuzumab :

Etudes cliniques

RT et Trastuzumab. Toxicité

Alm El-Din, *ASTRO* 2008

- **2001-2007. 5 institutions**
- **156 ptes traitées par CT+T+RT**
- **Tumorectomie (55%), mastectomie (45%)**
- **Irradiation de la CMI (39%)**
- **Suivi médian 19 mois**

RT et Trastuzumab. Toxicité

Alm El-Din, ASTRO 2008

- **24 événements cardiaques (15%) mais seulement 1 symptomatique**
- **Facteurs de risque: sein G (22%) vs sein D (7%) $p = 0.01$**
- **Mais pas : Age,**

Irradiation de la CMI,

Séquence: trastuzumab concomitant ou séquentiel,

Co-morbidités (diabète, hypertension, hypothyroïdie)

Antécédents familiaux de maladies cardiaques

RT et Trastuzumab. Toxicité

Belkacémi et al *Ann Oncol* 2008

- **9 centres français**
- **146 ptes stade II-III**
- **Age médian: 46 ans**
- **T: 23% hebdo, 77% toutes les 3 semaines**
- **RT 50 Gy. CMI dans 71%**
- **Suivi médian: 16 mois**

RT et Trastuzumab. Toxicité aigüe (135/146 ptes)

Belkacémi et al *Ann Oncol* 2008

- Peau, Grade ≥ 2 51%**
- Œsophage Grade ≥ 2 12%**
- Cœur Grade ≥ 2 10%**

Facteurs de risque:

- Toxicité cutanée ménopause**
- Oesophagite T ≥ 1600 mg et RT CMI**
- Coeur ménopause, âge, T hebdo**

RT et Trastuzumab. Toxicité

Kirova Y et al. *Cancer Radiother*, 2009

- **2004-2007**
- **57 patientes**
- **Chirurgie conservatrice ou mastectomie**
- **RT sein ou paroi thoracique $\pm$ aires ganglionnaires**
- **CMI chez 88%**
- **Chimiothérapie avec anthracyclines dans 88%**
- **Trastuzumab toutes les 3 semaines**

- **Suivi médian: 13 mois**

RT et Trastuzumab. Evolution de la FEVG. 57 ptes.

	Médiane	Normale (HERA)		
	%	DM	N	%
Avant T	68	2	55	96
Avant RT	63	7	50	88
Après RT	68	3	51	89
DN	64	4	45	79

1 événement cardiaque symptomatique

Aucune oesophagite > grade 1

Trastuzumab et RT

Shaffer et al *Radiother Oncol*, 2009

- **59 patientes traitées par chimiothérapie + trastuzumab**
- **44/59 ont reçu une RT**
- **Suivi médian: 15 mois**

Mean changes in LVEF from most recent value before RT to the worst value after RT

	Absolute decrease in % (range)	Relative decrease in % (range)
Right-sided RT	4.0 (−16 to 12)	6.4 (−25.0 to 5.3)
Left-sided RT, not including IMC	4.0 (−16 to 12)	6.8 (−25.0 to 21.8)
Left-sided RT including IMC	4.1 (−13 to 3)	6.3 (−20.3 to 5.8)

Stoppage of trastuzumab due to a cardiac event^a according to side and extent of radiotherapy given

	Number in group	Number in group who stopped trastuzumab	Percentage in group who stopped trastuzumab (%)
All patients	59	11	18.6
Any RT	44	6	13.6
Left-sided RT	27	5	18.5
No RT or right-sided RT	32	6	18.8
Left-sided RT including IMC	13	1	7.7
Left-sided RT not including IMC	14	4	28.6

Essai du NCCTG N9831

Halyard M et al. *J Clin Oncol*, 2009

- **Analyse rétrospective**
- **AC $\rightarrow$ T vs AC $\rightarrow$ T $\rightarrow$ H vs AC $\rightarrow$ T+H $\rightarrow$ H**
- **RT après chirurgie conservatrice ou après mastectomie si > 3 pN+**
- **Sur 2148 ptes:**
 - 1503 avec RT**
 - 505 sans RT**
 - 140 ?**
- **Radiothérapie de la CMI non autorisée!**

NCCTG. Résultats

- **Suivi médian: 3.5 ans**
- **Dans le groupe avec radiothérapie, pas d'augmentation de la toxicité**
 - **Cutanée**
 - **Pulmonaire**
 - **Oesophagienne**
 - **Cardiaque**
- **Pas de différence sein D vs sein G**

Pharmacocinétique du Trastuzumab

- **La demi-vie est d'environ 28.5 jours (25.5 -32.8 jours)**
- **La période nécessaire à l'élimination du produit de la circulation (washout) peut aller jusqu'à 24 semaines**
- **Faut-il arrêter le Trastuzumab avant la radiothérapie, s'il est déjà commencé?**
- **NON!**

Conclusions. Radiothérapie et Trastuzumab

- Les données de toxicité aigüe suggèrent que l'association à la radiothérapie n'augmente pas le risque de complications
- Mais:

Encore peu de recul dans ces études

Pas de données sur l'efficacité et la toxicité à *long terme*

Faut-il s'abstenir d'irradier certains volumes ganglionnaires avec le trastuzumab?

- **Non, si l'indication de l'irradiation ET du trastuzumab est justifiée**
- **Non, car les techniques modernes de radiothérapie permettent le plus souvent d'en limiter le risque cardiovasculaire**
- **Oui, dans certains cas particuliers, si:**
 - **Le bénéfice attendu des traitements ciblés est indiscutable**
 - **Et il est impossible de limiter l'irradiation du coeur**