

Radiothérapie dans la stratégie néoadjuvante



Alain Fourquet
Département de
Radiothérapie Oncologique

Introduction

- ▶ La radiothérapie a été longtemps utilisée comme seul traitement locorégional des formes avancées de cancer du sein
- ▶ L'expérience acquise permet de formuler des hypothèses de recherche sur sa place dans le traitement néoadjuvant des cancers du sein, à l'aune:
 - des importantes améliorations techniques qui permettent d'en diminuer la toxicité
 - de la connaissance des facteurs prédictifs de radiosensibilité tumorale

Radiothérapie néoadjuvante

- ▶ Impact sur le contrôle local et la survie
- ▶ Faisabilité d'une chirurgie après radiothérapie:
cicatrisation
- ▶ Traitement des aires ganglionnaires

Radiothérapie puis mastectomie vs. mastectomie puis radiothérapie

- ▶ **960 ptes**
- ▶ **Phase III randomisée:**
 - **Mastectomie**
 - **Mastectomie puis radiothérapie**
 - **Radiothérapie puis mastectomie**
- ▶ **Sans traitement médical adjuvant**
- ▶ **Suivi moyen: 16 ans (13-19)**
- ▶ **Pas de différence entre les deux bras avec radiothérapie**

Séries Institut Curie

- ▶ Etudes pilotes 1939 - 1960
- ▶ Etude rétrospectives 1960 - 1983
- ▶ Essais thérapeutiques
 - ICS6: radiothérapie première vs chimiothérapie première 1986 - 1990
 - ICS14: Radiochimiothérapie concomitante néoadjuvante 2001 - 2003

Etude pilote

- ▶ 101 patientes
- ▶ Cancers localement avancés (63 % T4 et inflammatoires)
- ▶ Radiothérapie sein + ganglions
 - 200 kV ou Co60
 - 5000 roëntgens en 6/8 semaines
- ▶ Mastectomie systématique

Etude pilote. Résultats histologiques de la mastectomie

Stérilisation complète 14%

Viabilité "douteuse" 10%

Cellules viables 76%

Radiothérapie d'induction dans les cancers localement avancés 1960 - 1977

- ▶ 1133 patients

- ▶ T2-3 (30 - 70 mm)

- ▶ N0 N1

- ▶ M0

- ▶ Pas de traitement médical adjuvant

Radiothérapie d'induction 1960 - 1977

▶ Cobalt 60

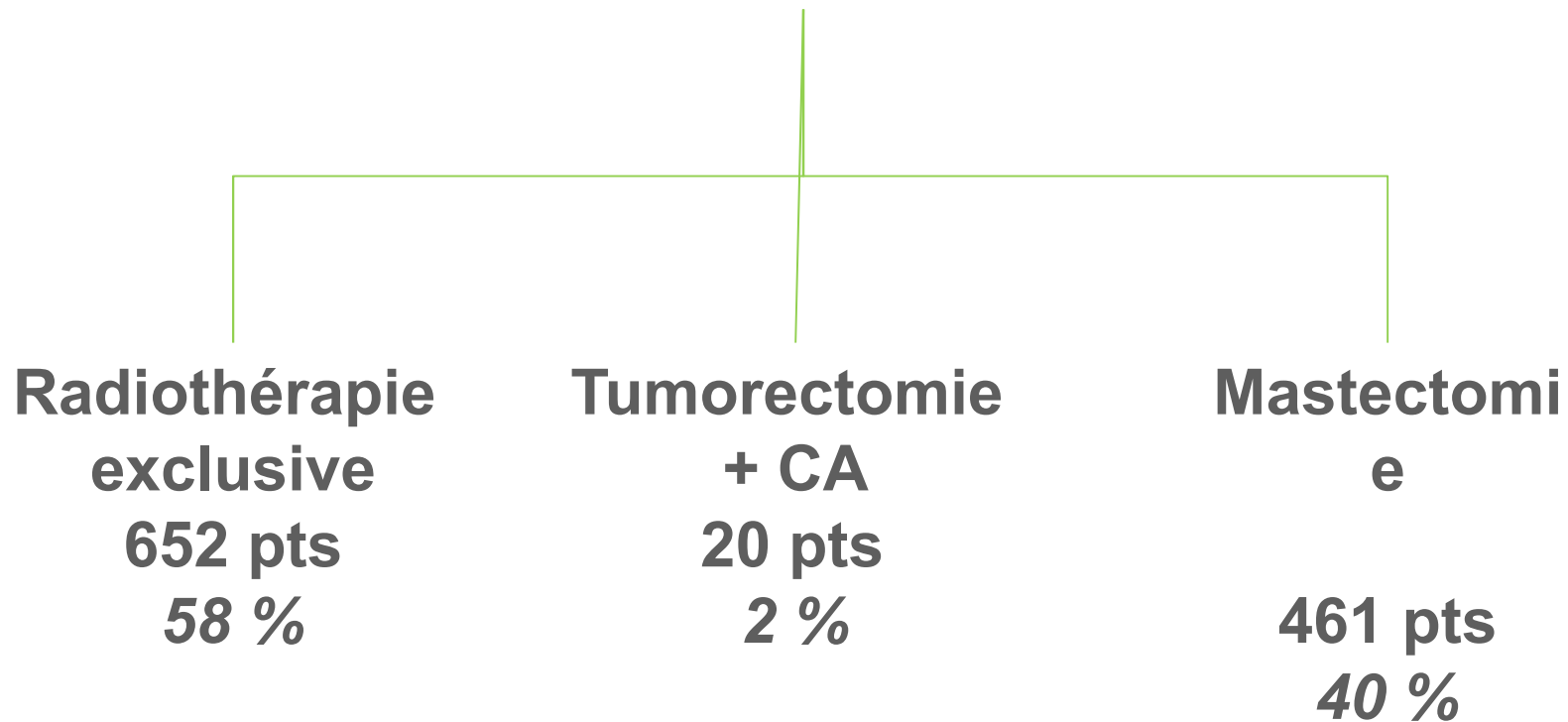
▶ Dose

- Sein 55 Gy
- Ganglions 45 -55 Gy

Chirurgie après radiothérapie. 1960 -1977

1133 pts.

Radiothérapie Sein + Ganglions



**Chirurgie après radiothérapie
néoadjuvante. Réponse clinique partielle
481 /1133 pts (42 %)**

	N	%
<i>Réponse histologique</i>		
Complète	108	22
Partielle, très altérée	89	19
Mineure ou nulle	284	59

Essai S6

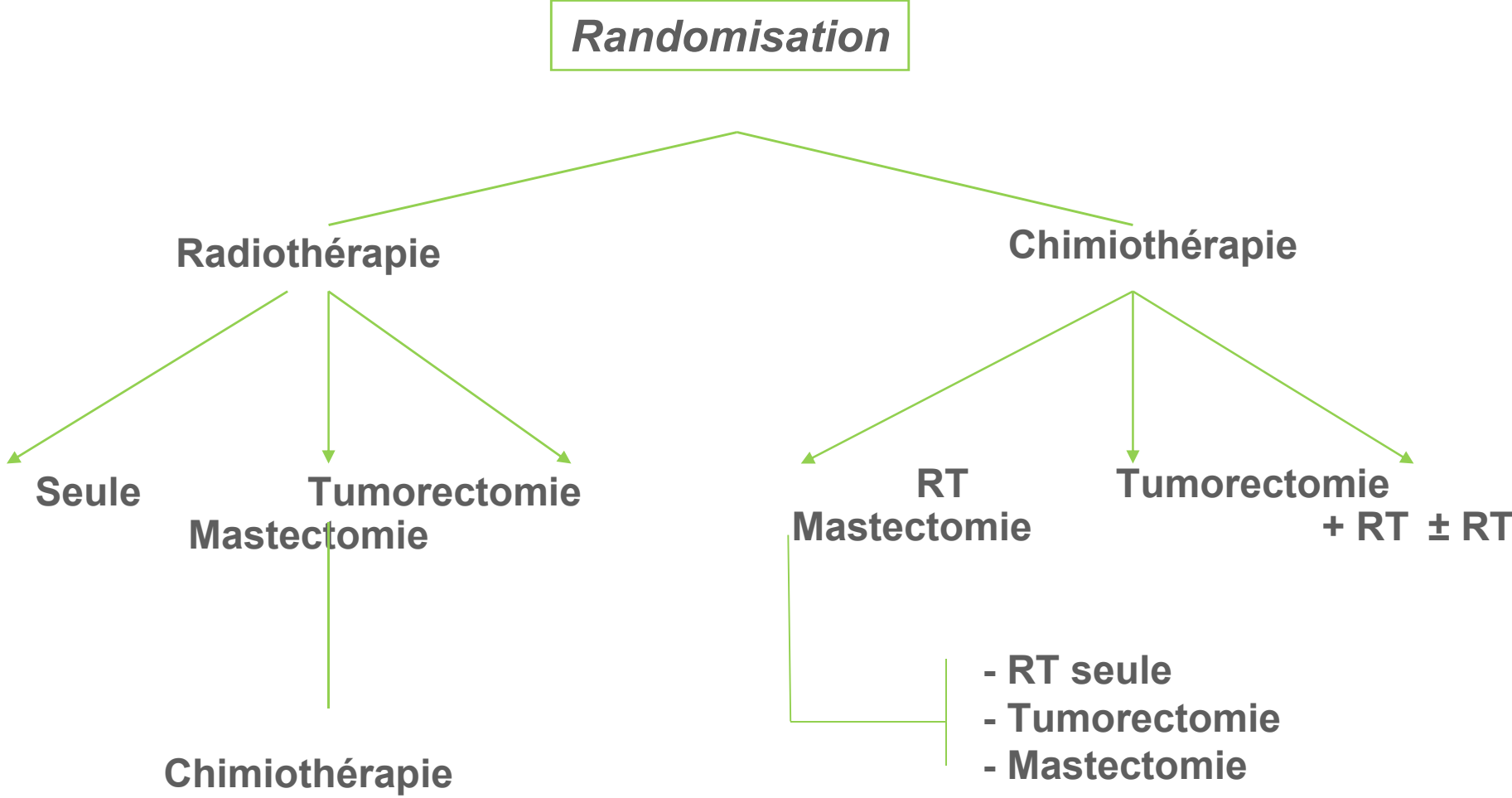
Chimiothérapie néoadjuvante vs. Radiothérapie néoadjuvante

Scholl SM et al. *Eur J Cancer*, 1994 ; Broet P et al. *Breast Cancer Res Treat*, 1999

IC S6

- ▶ **Phase III**
- ▶ **1986 - 1990**
- ▶ **Préménopause**
- ▶ **Cancer invasif et unifocal**
- ▶ **T2-3, N0-1, M0.**
- ▶ **Non accessible à une chirurgie conservatrice
d'emblée**
- ▶ **390 patientes**

IC S6 Schéma



IC S6 Protocole de radiothérapie

Sein 54 Gy

Tumeur 80 Gy

Ganglions axillaires 52.2 Gy

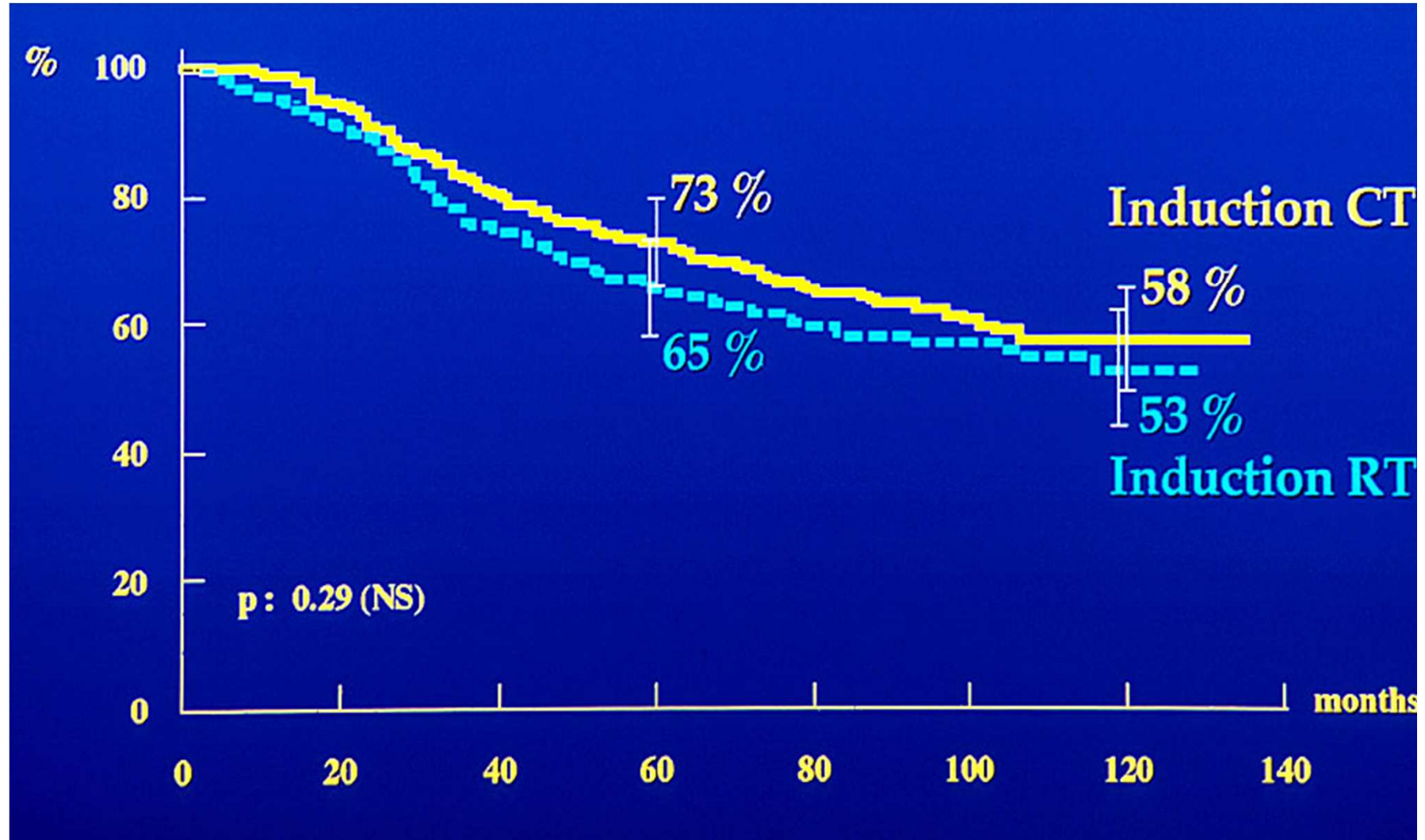
Ganglions mammaires internes 45 Gy

Ganglions susclaviculaires 45 Gy

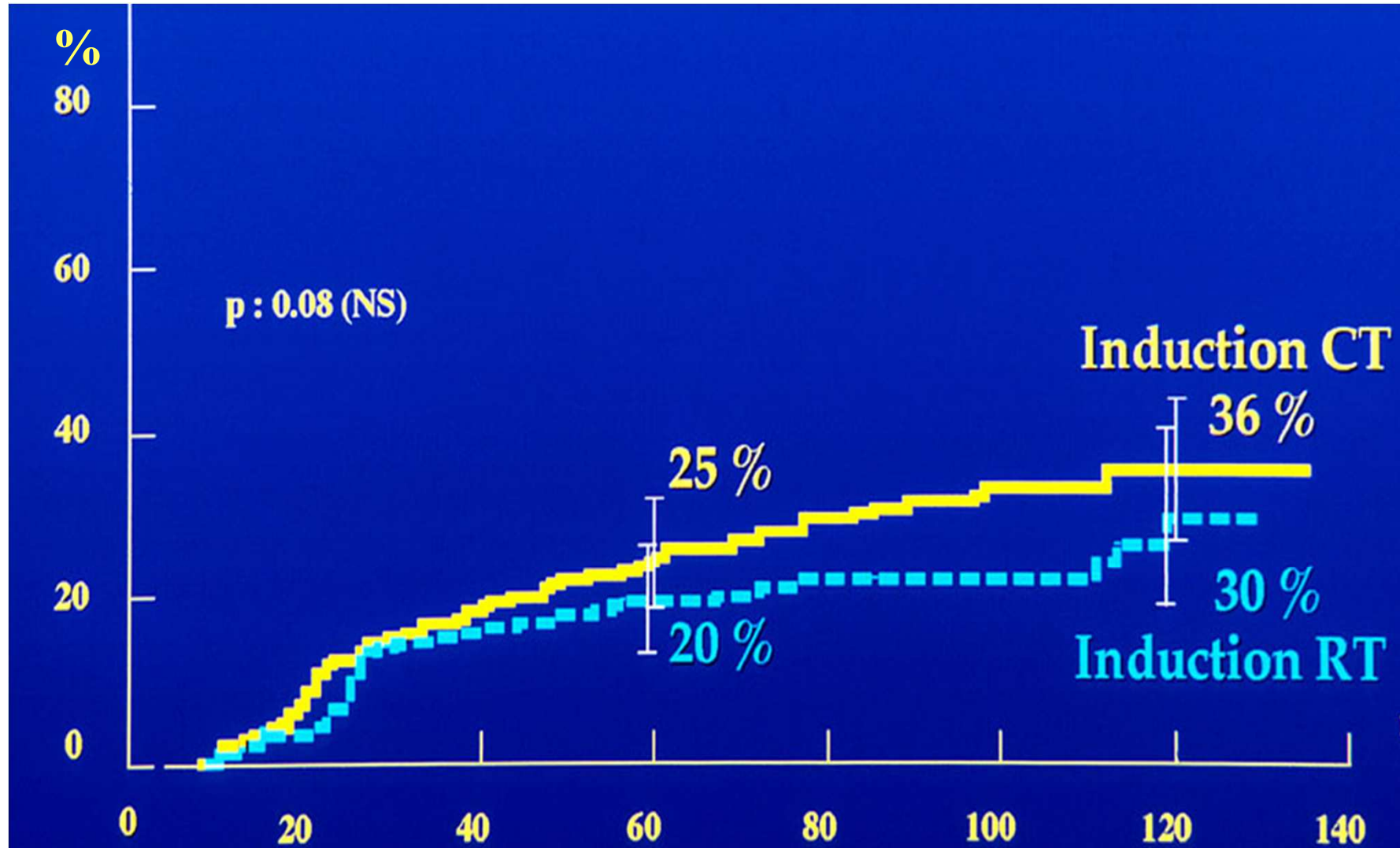
IC S6. Résultats

- ▶ **Suivi médian: 9 ans (2 – 11 ans)**

ICS6. Survie sans métastases

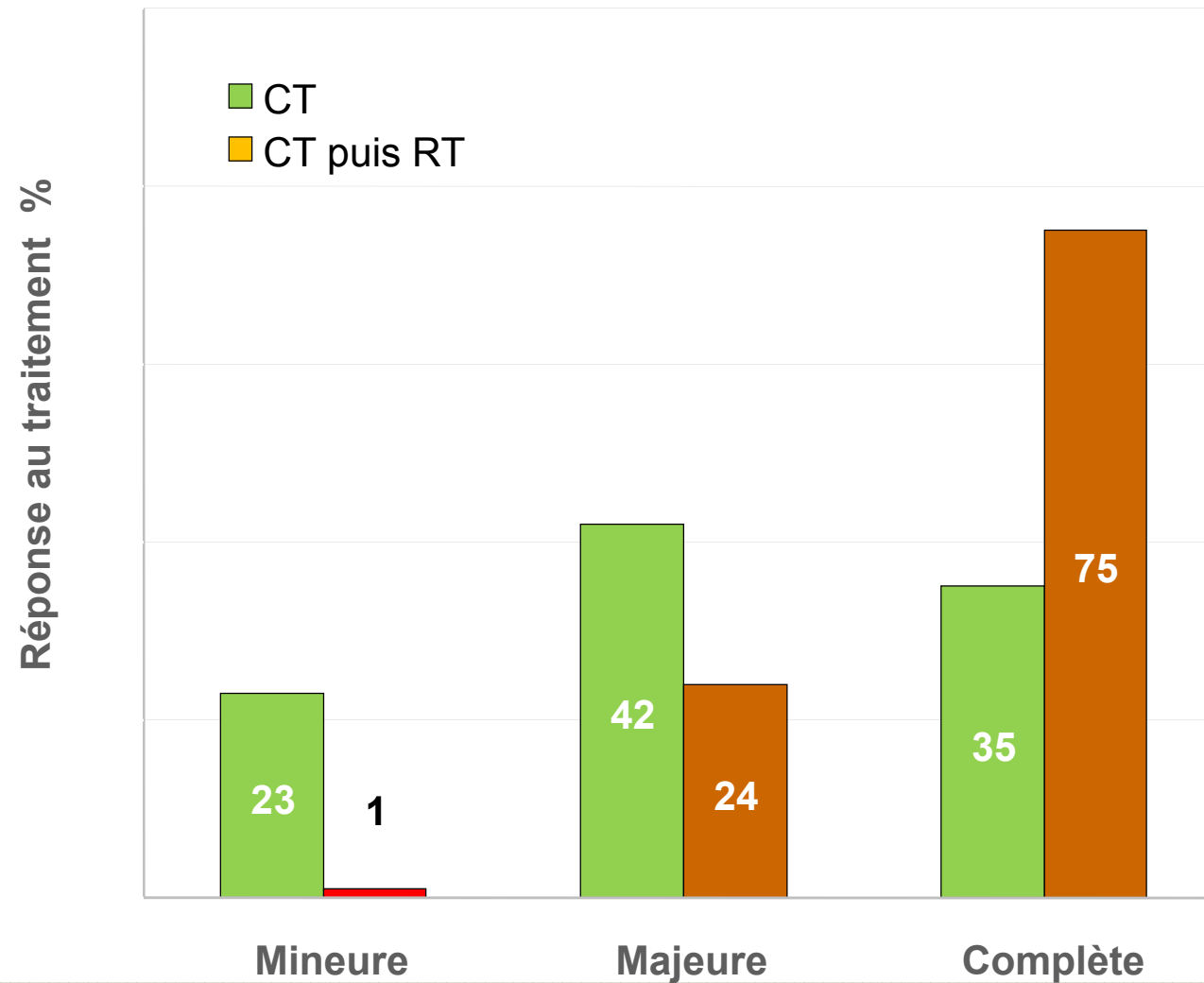


ICS6. Récidives locales



ICS6: chimiothérapie puis radiothérapie

Réponse clinique au traitement 106 ptes.



IC S14. Radiothérapie et chimiothérapie concomitantes néoadjuvantes

Bollet MA et al. *Eur J Cancer*, 2006 & *Radioth Oncol*, 2012

IC S14

- ▶ Phase II
- ▶ 2001-2003
- ▶ Cancer du sein infiltrant unifocal
- ▶ T2-3, N0-1, M0.
- ▶ Non accessible à une chirurgie conservatrice d'emblée
- ▶ 60 patientes incluses, 59 évaluable

IC S14. Schéma thérapeutique

▶ Radiothérapie:

Sein + ganglions CMI et susclaviculaires 50 Gy / 25

f

▶ Chimiothérapie

5FU iv p.c 500 mg / m² J1 à J5

Vinorelbine IV 25 mg / m² J1 et J5

4 cycles/21 jours

▶ Radiothérapie débutée à J1 de CT #2

IC S14

▶ Chirurgie

6 semaines après la fin de la RT

Chirurgie conservatrice ou Mastectomie

Curage axillaire (Niveaux I+II)

▶ Boost radiothérapie (16 Gy) si chirurgie

conservatrice

▶ Chimio et/ou hormonothérapie adjuvante

IC S14. Caractéristiques cliniques

Age médian (ans)	49 (31-65)
Preménopause %	59
Taille clinique (mm)	47 (21-80)
N1 %	46

IC S14. Caractéristiques tumorales

<i>Histologie %</i>	
Canalaire	69
Lobulaire	20
Autres	11
<i>Grade %</i>	
I	23
II	51
III	26
<i>Index mitotique</i>	
< 11	70
≥ 11	30
<i>HER2 amplifié (FISH) %</i>	14
<i>RH +</i>	70

IC S14. Complications postchirurgicales

- ▶ Intervalle médian RT-Chir 43 jours (24-73)
- ▶ Abscès 8%
- ▶ Hématomes 3%

IC S14. Réponse au traitement. 59 pts.

	No.	%
Tumorectomie	41	69
Réponse histologique		
<i>pCR*</i>	16	27
<i>sans CCIS</i>	13	22
<i>pN-</i>	33	56

* < 5% maladie résiduelle invasive + aucune activité mitotique

IC S14. Facteurs prédictifs de réponse complète

- ▶ **Grade III**
- ▶ **Index mitotique élevé**
- ▶ **RO- RP-**

IC S14. Suivi médian 7 ans

	% à 5 ans
Récidives locales	3
Récidives locorégionales	10
Métastases	17
Survie	88

IC S14. Séquelles

	%
<i>Grade toxicité 51 pts</i>	
0	29
1	37
2	27
3	7
<i>Déformation du sein 35 pts</i>	
Aucune	11
Mineure	34
Modérée	43
Importante	11

IC S14. Follow-up 5 years



Conclusions

- ▶ L'irradiation des cancers du sein à une dose modérée de 50 Gy permet d'obtenir une réponse histologique complète dans 25 à 30% des cas
- ▶ Les tumeurs agressives (grade III, prolifération élevée, double négative) sont plus sensibles à la radiothérapie
- ▶ Une chirurgie, conservatrice ou non, est réalisable dans de bonnes conditions 6 semaines après la radiothérapie

Perspectives

1. Radiothérapie néo-adjuvante, concomitante à une chimiothérapie et/ou un traitement ciblé
2. Radiothérapie après une chimiothérapie néoajuvante, avec une réponse mineure ne permettant pas une chirurgie conservatrice
3. Radiothérapie avant une mastectomie, dans la perspective d'une reconstruction immédiate

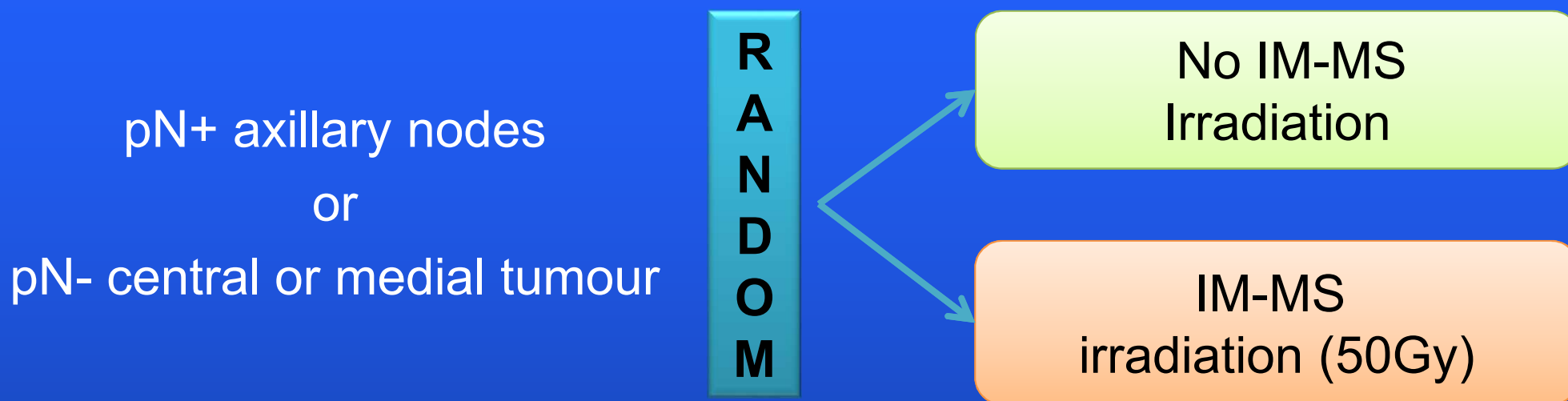
EORTC phase III trial 22922/10925

**Irradiation des ganglions mammaires
internes et susclaviculaires internes dans les
cancers du sein stade I-II: analyse finale des
4004 patients.**

*Philip Poortmans, Henk Struikmans, Carine Kirkove, Volker Budach,
Philippe Maingon, Maria Carla Valli, Sandra Collette, Alain Fourquet,
Harry Bartelink, Walter Van den Bogaert, for the EORTC Radiation
Oncology and Breast Cancer Groups*

ECCO 2013

EORTC 22922/10925: study design



ENDPOINTS

- Main:** Overall survival at 10,15,20 years
- Secondary:** Disease-free survival
Metastases-free survival
Cause of death

EORTC 22922/10925: accrual

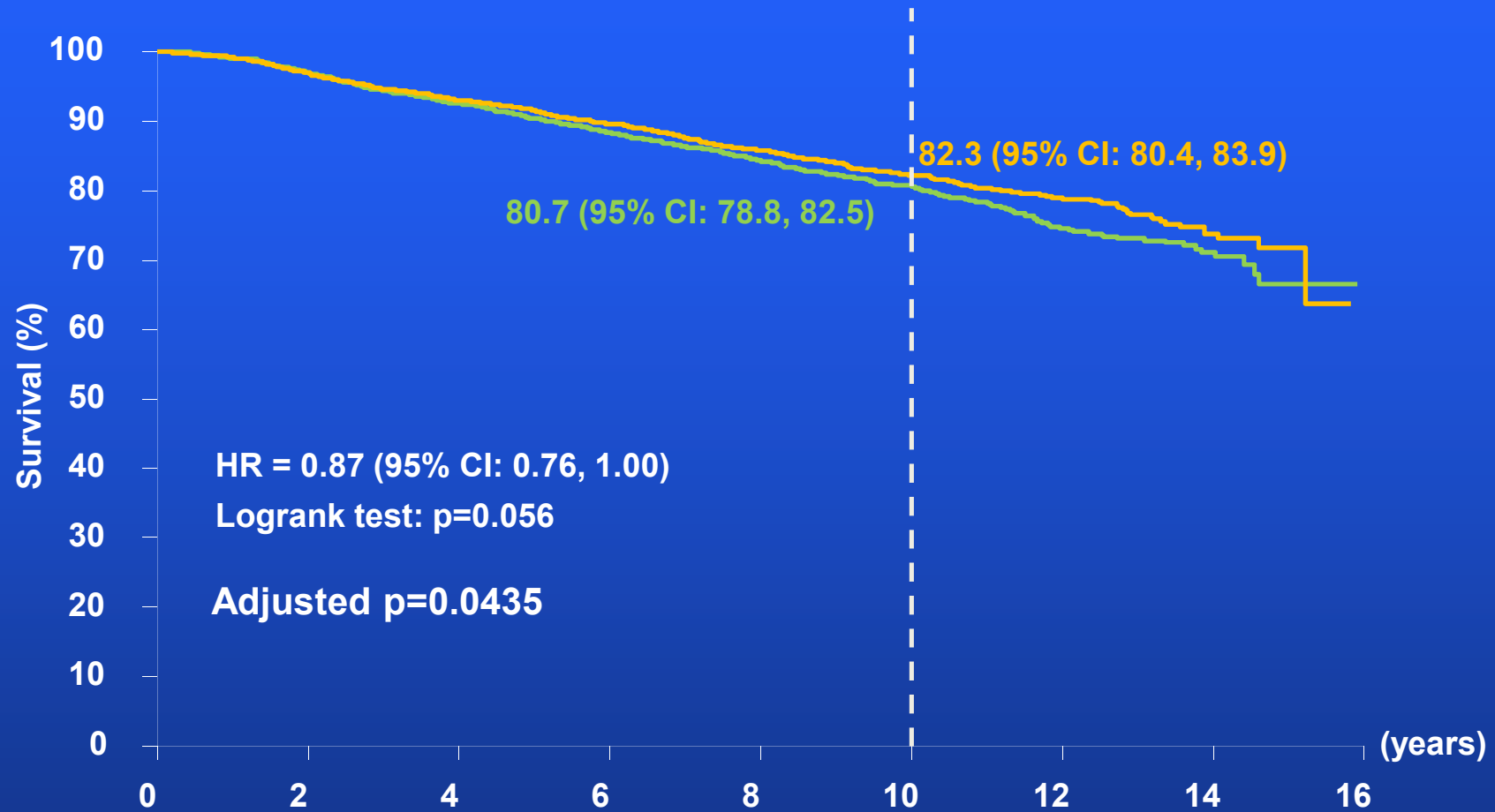
- July 1996 – January 2004
- 4004 patients randomized
- 46 institutions, 13 countries
- Median follow-up: 10.9 years (95% CI: 10.7, 11.0)

<i>Per-Protocol</i>	No IM-MS (N=2002)	IM-MS (N=2002)
Yes	1944 (97.1)	1933 (96.6)
No,	58 (2.9)	69 (3.4)
≤ 20Gy IM-MS	0	3
Ineligible	15	17
Switch of treatment arm	19	39
Partial irradiation	21	8
Treatment form missing	3	2

EORTC 22922/10925: baseline characteristics (1)

	No IM-MS (N=2002)	IM-MS (N=2002)
Breast surgery		
Mastectomy	479 (23.9)	476 (23.8)
Breast conserving	1523 (76.1)	1526 (76.2)
Pathological T stage		
pT1-2	1917 (95.8)	1921 (96)
Pathological N stage		
pN0	890 (44.5)	888 (44.4)
pN1-3	1111(55.5)	1113(55.6)
Adjuvant treatment		
None reported	301 (15.0)	324 (16.2)
Adjuvant chemotherapy	500 (25.0)	494 (24.7)
Adjuvant hormonotherapy	599 (29.9)	586 (29.3)
Both	602 (30.1)	598 (29.9)

EORTC 22922/10925: overall survival (ITT)

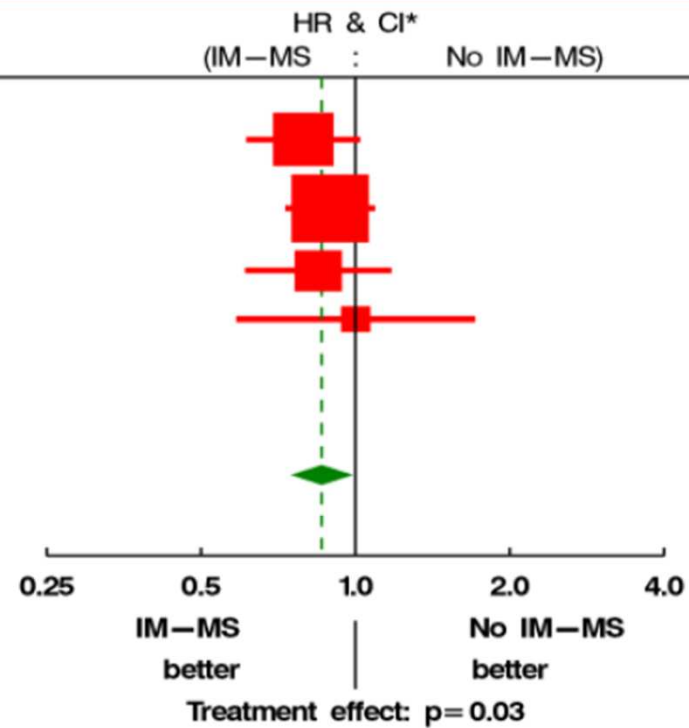


O	N	Number of patients at risk :							Treatment
429	2002	1926	1819	1698	1475	969	434	119	— No IM-MS
382	2002	1931	1839	1732	1532	988	466	124	— IM-MS

EORTC 22922/10925: overall survival (ITT)

Influence of pathological N-stage

	Events / Patients		Statistics		HR & CI*		HR (95% CI)
	IM-MS	No IM-MS	(O-E)	Var.	(IM-MS)	No IM-MS)	
pN stage (axilla)							
pN0	105 / 888	130 / 890	-13.8	58.7			0.79 (0.61 ; 1.02)
pN1	179 / 859	199 / 866	-10.8	94.5			0.89 (0.73 ; 1.09)
pN2	66 / 195	77 / 201	-6	35.7			0.85 (0.61 ; 1.17)
pN3	32 / 59	23 / 44	0	13.4			1.00 (0.59 ; 1.71)
Total	382 / 2001 (19.1 %)	429 / 2001 (21.4 %)	-30.5	202.2			0.86 (0.75 ; 0.99)



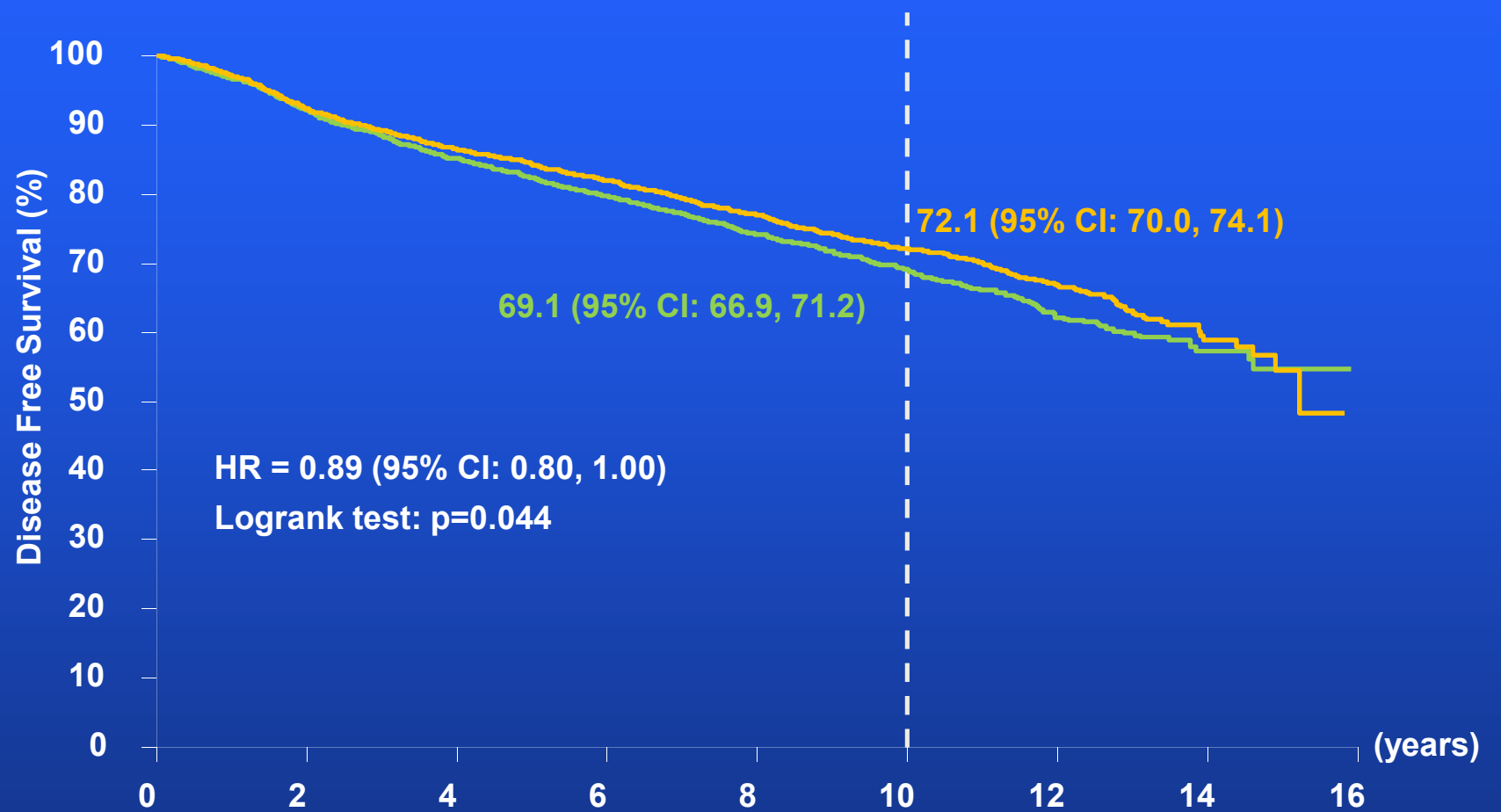
Test for heterogeneity

Chi-square=0.85, df=3: p>0.1

Test for trend

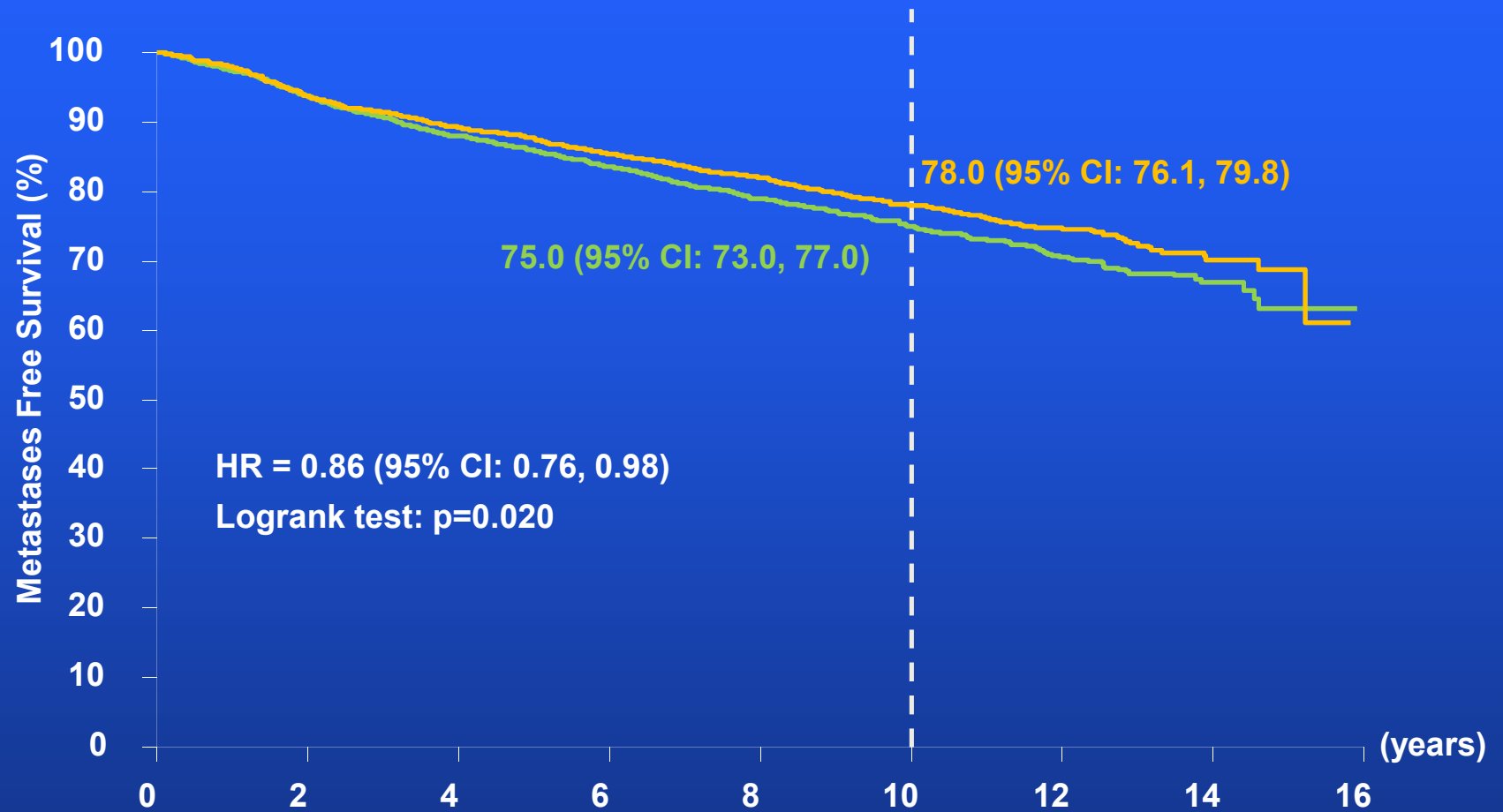
Chi-square=0.48, df=1: p>0.1

EORTC 22922/10925: disease free survival (ITT)



O	N	Number of patients at risk :							Treatment
655	2002	1831	1674	1535	1299	813	352	96	— No IM-MS
601	2002	1838	1710	1582	1368	858	395	101	— IM-MS

EORTC 22922/10925: metastases free survival (ITT)



O	N	Number of patients at risk :							Treatment
523	2002	1862	1728	1606	1382	890	403	113	— No IM-MS
462	2002	1866	1764	1650	1464	939	437	117	— IM-MS

Survie globale

	N	Suivi	Survie %		
			Sans RT CMI	RT CMI	<i>p</i>
France	1334	5 ans	78.7		0.80
		10 ans	59.3	62.6	
MA 20	1882	5 ans	90.7	92.3	0.07
		10 ans	-	-	
EORTC	4004	5 ans	91		0.04
		10 ans	80.71	82.26	