

# Place et limites de l'irradiation partielle du sein

SFSPM novembre 2016

Magali LE BLANC-ONFROY ICO Nantes



# Conflits d'intérêts

Société Carl Zeiss

# Irradiation Partielle accélérée du Sein



- Définition:
- → Forte dose sur petit volume sur temps court
- Pourquoi ? alors que RTE a démontré son efficacité sur ↓ RL et ↑ SG\*(1):
  - → Méta analyse: Réduction du taux de RL de 31 à 15,6 % ( ↓ 15,4 %) et ↓ mortalité K sein 20,5% vs 17,2% soit de 3,83%
- → même pour profils à faible risque\*(2) Fisher et al : 1009 F avec T ≤ 10 mm, RH +, pN0
  - $\Rightarrow$  CHIR+RTE+TAM > CHIR+RTE+placebo > CHIR+TAM : taux de RL à 8 ans : 2,8  $\leftrightarrow$  9,3  $\leftrightarrow$  16,5 %

#### MAIS LIMITES et INCONVENIENTS

- 1. Contraintes distance et encombrement machines : remise en cause conservation mammaire
- 2. Pb liés au profil physiologique de patientes : âge et comorbidité\*(3)
- → Etude de l'observance :

+ 18000 patientes	60/69 ans	Sup 80 ans	
Taux observance	77 %	24 %	
Taux observance	Si comorbidités 2 ≥ :	Si comorbidités 2 ≥ :	
	50 %	12%	

## 3. Toxicité à long terme

⇒ D'où le concept IPAS : ↓ durée pour améliorer la qualité de vie ? Diminution de la toxicité ?

<sup>\*(1)</sup>EBCTCG. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011

<sup>\*(2)</sup> Fisher B .Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clip Oncol. 2002 Oct

<sup>\*(3)</sup> Ballard-Barbash R.Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. J Natl Cancer Inst.1996

# Irradiation Partielle accélérée du Sein



## Base scientifique :

- → 60 % des analyses de pièces de mastectomies avec des techniques radiologiques-histologiques corrélationnelles : présence de foyers résiduels (80 % cas à distance du quadrant initial) \*(4)
- → 90 % des récidives sont observées sur le site de tumorectomie ou proche avec ou sans RTE
- → Et escalade de dose nécessaire volume T avec gain ps sur contrôle local à 20 ans EORTC Lancet 2015\*(5)

Hypothèse : RL secondaire aux cellules de la tumeur initiale et non aux foyers occultes à distance (second cancer) :

- ⇒ Altération de la composition moléculaire et de activité biologique des C. du lit opératoire : ↓ prolifération, migration et invasion cellules tumorales résiduelles et cellules précancéreuses non exprimées \*(6)
- ⇒ Dogme que RTE ensemble glande ne serait peut-être pas utile pour toutes les patientes ?

# Irradiation Partielle accélérée du Sein



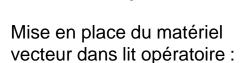
Les différentes techniques :

## Irradiation Intra-opératoire

Mobetron en e-

Intrabeam en X

## **Irradiation Post-opératoire**



- CurieTTT interstitielle
- Mammosite

RT externe 3D

⇒ sans études comparatives randomisées entre intra et post opératoire



# **Irradiation Post-opératoire**

#### CURIETHERAPIE

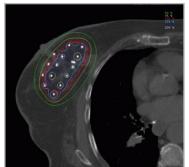
- Avantage : obtention de histologie définitive avant initiation du traitement
- Inconvénients : nouvelle AG/ hospitalisation / invasif
- Diverses options : aiguilles ou tubes plastiques avec planification par scanner dosimétrique
- □Bas débit : 50 Gy sur 5 jours ou bas débit pulsé
- □ Haut débit HDR +++ avec chargement différé : 34 Gy en 10 fractions 5 jours
- · Nécessité savoir faire : système dosimétrique de Paris
- Résultats sur contrôle local : x études phase II prospectives

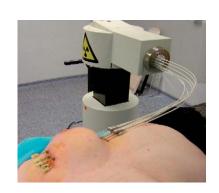
Résultats **GEC ESTRO** phase 3 prospective (essai de non infériorité):

1328 patientes ≥ 40 ans, < 30 mm pN0, marges ≥ 2 mm, pas emboles

- $\rightarrow$  50 Gy + 10 gy boost vs 633 F HDR 8 x 4 ou 7 X 4,3 Gy ou PDR 50 gy
- $\rightarrow$  pas de  $\neq$  ps avec curie // RTE conventionnelle sur taux de RL à 5 ans (1,44  $\leftrightarrow$  0,92 %)\*
- → pas de ≠ ps sur la toxicité garde 2 ou 3 et douleurs sein: 1,14 vs 3,17 %







<sup>\*</sup> Strnad V.5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2016

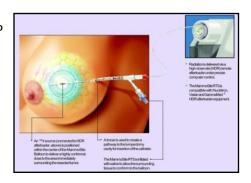


#### MammoSite:

- Objectif: simplifier procédure implantation
- <u>Dispositif</u>: ballonnet gonflable inséré dans le sein après exérèse et adapté à taille cavité avec tube vecteur central relié au projecteur de source
- <u>Planification</u> par scanner dosimétrique à 48 H
- <u>Dose</u>: 34 Gy en 10 fraction 5 jours à 1 cm autour ballonnet
- Pose drain pré pectoral et Contrôle écho avant chaque séance (contraintes TK déformation ballon)
- Respect distance ballonnet / peau
- Ablation au lit sous anesthésie locale
- Résultats équipe Lilloise (1) :
- → Etude Française phase II : 25 patientes > 60 ans avec F bon pronostic: suivi M de 13 mois : 84 % bons résultats esthétiques et QV : impact positif
- → Série ASBS (2): 1440 F idem avec suivi 54 mois: RL 5 ans 3 % et cosmétique +: 90 %
- Mais <u>controverses</u> avec 2 études rétrospectives\*: tx mastectomie élevé (RL ou tox?) + complications ↑: infections/douleur/cytoS/fractures costales
- ⇒ Discrédit: TK moins privilégiée







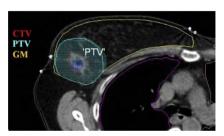
<sup>(1)</sup> Belkacémi e al<sup>1</sup>, Partial breast irradiation as sole therapy for low risk breast carcinoma: early toxicity, cosmesis and quality of life results of a MammoSite brachytherapy phase II study. Radiother Oncol.2009

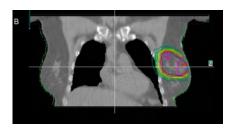
<sup>(2)</sup> Vicini et al. Five-year analysis of treatment efficacy and cosmesis by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation. Int J Radiiat Oncol Biol Phys 2011

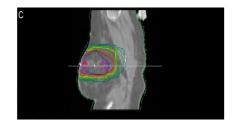


#### 2. RTE CONFORMATIONNELLE:

- Usage plus simple / aucun geste invasif
- Accessibilité du scanner dosimétrique = usage par tous
- Prérequis: clips chirurgicaux mais pb du remodelage : volume = cavité chir + 10 mm
- TK référente : 3D avec RCMI statique (gain en homogénéité PTV et OAR)
- Modalités optimales toujours en évaluation :
- → Dose + fréquente : 40 Gy (max) en 10 f \*ou 38,5 Gy en 10 f \*\*avec bi fractionnement
- → Toxicité : faible à court terme
- → Résultats cosmétiques : bons
- → Pour long terme ?







Essai randomisé de phase III en attente résultats matures : <u>NSABP B39/ RTOG 0413</u> : seul comparant HDR/mammosite/ RTE 3D

 $\rightarrow$  1386 F avec recul moyen de 41 mois : peu tox grade 2 (12 %) et 3 (3 %)

<sup>\*</sup>C Bourgier C et al. Cancer Radiother. 2010et al. Cancer Radiother. 2010

<sup>\*\*</sup> Chafe S.Late toxicity and patient self-assessment of breast appearance/satisfaction on RTOG 0319: a phase 2 trial of 3-dimensional conformal radiation therapy-accelerated partial breast irradiation following lumpectomy for stages I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013

# Principaux essais randomisés d'IPAS excluant la RIOP: Cancér

M.-E. Chand-Fouché et al. / Cancer/Radiothérapie 20 (2016) 587-594

pableau 3 Méthodologie des principaux essais randomisés d'irradiation partielle et accélérée du sein excluant l'irradiation peropératoire.

Essais	Patientes (n)	Critères d'inclusion	Protocole ITS	Protocole IPAS
Hongrois 1996 [52]	258	> 40 ans T1 unifocale, G1-2 Non lobulaire, pNO-pNmi, marges négatives	Selon protocoles institutionnels	MIB 36,4 Gy/7 f ou électrons 50 Gy/25 f
GEC-ESTRO 2004 [29]	1300	≥ 40 ans Carcinome invasif	50-50,4 Gy/25-28 f ± 10 Gy	MIB HDR 32 Gy/8 f/4 j ou 30,3/7 f PDR 50 Gy/0,6–0,8 Gy/h
NSABP B39/RTOG 0413 2005 [37]	4300	T ≤ 3 cm, pNO-pNmi, marges ≥ 2 mm ≥ 18 ans T < 3 cm, marges négatives, CCIS ou invasif. < 3 N+	50-50,4 Gy/25-28 f ± 10-16 Gy	MIB 34 Gy/10 f (5–10 j) MMS 34 Gy/10 f RC-3D 38,5 Gy/10 f (5–10 j)
Essai Italien 2005 [56]	520	> 40 ans T ≤ 2,5 cm unifocale, 0 EIC, marges > 5 mm	50 Gy/25 f + 10 Gy/5 f	RCMI 30 Gy/5 f/2sem
RAPID 2006 [38]	2135	≥ 40 ans CCIS ou invasif T ≤ 3 cm, marges négatives, pN0, non	42,5 Gy/16 f/22 j (petits seins) ou 50 Gy/25 f/35 j ± 10 Gy/4-5 f	RC-3D 38,5 Gy/10 f (5-8 j) intervalle 6-8 h
IMPORT-LOW 2006 [57]	1935	BRCA 1/BRCA 2 ≥ 50 ans Carcinome invasif non lobulaire ≤ 3 cm, marges ≥ 2 mm, pN0 ou i+	IMRT 40 Gy/15 f/21 j	RCMI Bras 1 : ITS 36 Gy/15 f+IPAS 40 Gy/15 f Bras 2 : IPAS : 40 Gy/15 f
IRMA 2007 [55]		≥ 49 ans pT1-2 (< 3 cm), marges ≥ 2 mm, pN0-N1	45 Gy/18 f ou 50 Gy/25 f ou 50,4 Gy/28 f	RC-3D 38,5 Gy/10 f (3,85 Gy $\times$ 2/j) intervalle $\geq$ 6 h
SHARE 2010 [39]	2796	≥ 50 ans, ménopausées carcinome invasif T ≤ 2 cm, marges > 2 mm, pN0 ou i+	42,5 Gy/16 f/22 j ou 40 Gy/15 f (petits seins) ou 50 Gy/25 f/35 j + 16 Gy	RC-3D $40 \text{ Gy}/10 \text{ f} (4 \text{ Gy} \times 2/\text{j}) \text{ intervalle} \ge 6 \text{ h}$

ITS: irradiation de la totalité du sein; IPAS: irradiation partielle et accélérée du sein; MIB: curiethérapie multi-cathéters; HDR: haut débit de dose; PDR: débit de dose pulsé; MMS: Mammosite®; RC-3D: radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle; RCMI: radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité; GEC-ESTRO: Groupe européen de curiethérapie et European Society of Therapeutic Radiation Oncology; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; RAPID: Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation.

- Aucune donnée clinique permettant pour promouvoir 1 // autre
- A/I selon TK choisie: 3D = homogénéité dose V forme PTV HDR : épargne OAR et PTV clinique > mammosite

# **Etude ELIOT**



- Description de la TK (Novac 7 ou Liac)
- → Collimateur cylindrique de 4 à 10 cm avec rotation bras
- → Energie : électrons de 3 à 9 Mev
- → Volume traité : lit T + marge de 1 à 3 cm
- → Dose : 21 Gy sur isodose 90 %

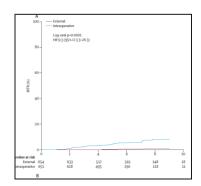


- → 1305 femmes avec 654 bras RTE+ boost et 651 bras RIOP
- $\rightarrow$  Inclusion de 2000 à 2007 sur tumeur unicentrique  $\leq$  25 mm
- $\rightarrow$  Suivi moyen : 5,8 ans
- $\rightarrow$  Contrôle local : 4,4% de RL bras RTPO vs 0,4 % bras RTE (*P*<0,0001)
- $\rightarrow$  Pas  $\neq$  sur tx décès ni SG
- $\rightarrow$  Morbidité :  $\downarrow$  effets II avec RIOP (*P*<0,0002)

### $\Rightarrow$ Analyse :

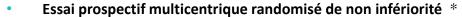
- Définition de récidive inclut RL homolatérale même Q et autre Q
- Bras RTE avec BOOST (que 10 Gy)
- Taux de récidive locale dans bras standard très bas 0,4 % alors que l'hypothèse était de 3 %
- Dans l'étude de sous groupe de bon pronostic pas de différence d'où la question de sélection patientes (50 % <50 ans, 1/3 ≥ 1N+,, 1/3 grade 3, emboles dans ¼, RP- dans 1/3 , taille ≥ 20 mm 1/3) or facteurs associés à la RL





# **Etude Targit A**

- Description de la TK (Intrabeam)
- → Accélérateur mobile avec source à rayons X miniaturisée délivrant
- → Energie: photons de 50 kv
- → Exposition par la sphère épousant les berges chirurgicales du lit opératoire : irradiation uniforme
- → Dose : 20 Gy prescrit à surface applicateur (Débit de dose : environ 2 Gy/min à 1mm de la sonde)
- → Limites TK: \* Eviter les QSI, prolongements axillaires, racines du sein
  - \* Incision périaréloaire possible si < 3 cm de la PAM
  - \* Oncoplastie à éviter



- → 3451 femmes avec 1730 bras RTE et 1721 bras RIOP avec 3 strates
- → Inclusion de 2000 à 2012 sur critères tumeur unicentrique chez femme ≥ 45 ans
- → Suivi moyen: 2,5 ans pour effectif global / 5 ans pour 1222 femmes
- $\rightarrow$  Contrôle local : 3,3% de RL bras RTPO vs 1,3 % bras RTE (p=0,042) avec strate pré patho :  $\neq$  ps (0,31) avec tx 2,1 % vs 1,1 %
- → Pas ≠ ps en terme de décès lié au cancer ou mortalité globale mais ≠ ps pour autre cause (cardio vasc) : 1,4 vs 3,5 % (p=0,0086)
- → Morbidité :  $\downarrow$  effets II cutanés avec RIOP (p < 0.0002)
- → Accès à bras de rattrapage dans bras RTPO de 15 %

#### ⇒ Analyse :

- Hétérogénéité des critères propre à chaque centre donc pop avec profils histo ≠
- Suivi médian trop court pour robustesse statistique: prématurité pour pic RL tardif
- Tests statistiques différent s que ceux prévus dans le protocole (IC de 90 au lieu 95 %)
- Résultat pour la sous strat post patho (radiobio, pb repérage lit opératoire)
- Conclusion sur bénéfice en terme de cardiotoxicité moindre discutable (recul court/ ATCD cardio non collectés à inclusion)









## Patiente avec critères inclusion



**Tumorectomie** 

+/- GAS

+/- extempo des berges



Si + : pas RIPO et LAF

Si + : reprise immédiate

# RIOP

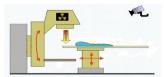


## 1. Fct Histo Péjoratifs

- Taille sup 20 mm
- Marge atteinte
- N ±
- Grade III
- multifocalité
- RH =
- CLI ou CCIS DIFFUS
- Emboles



## RTE sur sein



- microM+: RTE de la glande
- macroM+: sus clav +/-toutes les aires GG selon les équipes





# **IPAS**



- Définition
- Pourquoi
- Quelles techniques
- Pour QUI ?
  - ⇒ Recommandations internationales





Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 74, No. 4, pp. 987-1001, 2009 Copyright © 2009 American Society for Radiation Oncology. Published by Elsevier Inc. Printed in the USA.

0360-3016/09/\$-see front matter







#### **CONSENSUS STATEMENT**

#### ACCELERATED PARTIAL BREAST IRRADIATION CONSENSUS STATEMENT FROM THE AMERICAN SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY (ASTRO)

Benjamin D. Smith, M.D.,\*† Douglas W. Arthur, M.D.,† Thomas A. Buchholz, M.D.,† Bruce G. Haffty, M.D., S Carol A. Hahn, M.D., Patricia H. Hardenbergh, M.D., THOMAS B. JULIAN, M.D., LAWRENCE B. MARKS, M.D., \*\* DORIN A. TODOR, Ph.D., D. Frank A. Vicini, M.D., †† Timothy J. Whelan, M.D., †‡ Julia White, M.D., §§ Jennifer Y. Wo, M.D., AND JAY R. HARRIS, M.D.

Radiotherapy and Oncology 94 (2010) 264-273





Contents lists available at ScienceDirect

## Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



#### **GEC-ESTRO** Recommendations

Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009)

Csaba Polgár<sup>a,\*</sup>, Erik Van Limbergen<sup>b</sup>, Richard Pötter<sup>c</sup>, György Kovács<sup>d</sup>, Alfredo Polo<sup>e</sup>, Jaroslaw Lyczek<sup>f</sup>, Guido Hildebrandt<sup>g</sup>, Peter Niehoff<sup>h</sup>, Jose Luis Guinot<sup>i</sup>, Ferran Guedea<sup>j</sup>, Bengt Johansson<sup>k</sup>, Oliver J. Ott<sup>l</sup>, Tibor Major a, Vratislav Strnad l, On behalf of the GEC-ESTRO breast cancer working group

# **GEC-ESTRO**



# Recommendations on patient selection for APBI



Characteristic	A/low-risk group – good candidates for APBI	B/intermediate-risk group – possible candidates for APBI	C/high-risk group – contraindication for APBI
Patient age	>50 years	>40–50 years	≤40 years
Histology	IDC, mucinous, tubular, medullary, and	IDC, ILC, mucinous, tubular, medullary, and colloid	_
	colloid cc.	cc	
ILC	Not allowed	Allowed	_
Associated LCIS	Allowed	Allowed	-
DCIS	Not allowed	Allowed	_
HG	Any	Any	-
Tumour size	pT1-2 (≤30 mm)	pT1-2 (≤30 mm)	pT2 (>30 mm), pT3, pT4
Surgical margins	Negative ( ≥2 mm)	Negative, but close (<2 mm)	Positive
Multicentricity	Unicentric	Unicentric	Multicentric
Multifocality	Unifocal	Multifocal (limited within 2 cm of the index	Multifocal (>2 cm from the index
		lesion)	lesion)
EIC	Not allowed	Not allowed	Present
LVI	Not allowed	Not allowed	Present
ER, PR status	Any	Any	_
Nodal status	pNO (by SLNB or ALND <sup>a</sup> )	pN1mi, pN1a (by ALND <sup>a</sup> )	pNx; ≥ pN2a (4 or more positive nodes)
Neoadjuvant chemotherapy	Not allowed	Not allowed	If used

- 340 articles sur IPAS : 3 randomisés et 19 prospectifs non randomisés
- Critères GEC ESTRO 2010 pour l'irradiation partielle accélérée: Age > 50 profil luminal A (grade!)
- Application au groupe partientes Eliot : taux de RL 1,9% vs 7,4 % vs 7,7% avec ps=0,001

# Profil de patientes recommandées pour IPAS **ASTRO** guidelines



#### **Facteurs Patientes:**

≥ 60 ans Age: Mutation BRCA1/2: absente

#### **Facteurs Pathologiques:**

≤ 2 cm Taille tumorale:

pT: pT1 pT0

Négatives Marges:

Grade: Indifférent

**Emboles:** Non

Récepteurs hormonaux: **Positifs** 

Multicentricité: Unicentrique

Multifocalité: Unifocale Histologie canalaire invasif\*:

CCIS pur: Non indiqué

Composante intracanalaire extensive: Non indiqué

#### **Facteurs Ganglionnaires:**

Statut ganglionnaire: pN0 (i-, i+) Chirurgie axillaire: GS ou CA

#### **Facteurs Thérapeutiques:**

Chimiothérapie néoadjuvante: non indiquée

Abréviations: CA: curage axillaire; GS: ganglion sentinelle; CCIS: carcinome canalaire in situ/\* ou autres sous-types favorables (mucineux, tubuleux, colloide, etc).

⇒ Critères ASTRO 2009 pour l'irradiation partielle accélérée: Age > 60 profil luminal A (grade!)

Invasif

## Critères retenus en France



## Critères d'inclusion Targit A ou étude médico économique :

- → cancer du sein invasif de type canalaire prouvé histologiquement
- → femmes ≥ à 60 ans
- → taille clinique < à 20 mm, N0M0
- → aucun critère de traitement systémique néo-adjuvant ou adjuvant à la biopsie: RH+, cerb2 -, absence d'embole, grade I ou II, Pev 0
- → aucun ATCD personnel de cancer du sein ou mutation génétique BRCA connue
- → Population éligible à la RTPO selon les recommandations allemandes DEGRO
- Idem sauf Age > 70 ans



# Conclusion

- Essais larges effectifs sur IPAS
- Plusieurs techniques possibles
- Résultats intéressants sur faisabilité, morbidité précoce
- Reculs moyens encore modestes pour contrôle local mais prometteurs
- Notion de ↓ coûts prise en charge avec TK per-opératoire car tout en 1
- Sélection des malades reposant sur recommandations internationales précises: femmes + 60 ans à faible risque
- En France : recommandations inclure dans <u>essais cliniques</u> (INCA) et <u>registres</u> nationaux (HAS)
- → Meilleure TK: celle que l'équipe multidisciplinaire maitrise = centres de référence.

# Merci



