

QUELLES INDICATIONS DES NOUVELLES MODALITES D'IRRADIATION HYPOFRACTIONNEE?

Bruno CUTULI

Institut du Cancer Courlancy Reims

bcutuli@iccreims.fr

6^{ème} édition des RCP de la SFSPM

BIARRITZ 1^{er} avril 2017



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE
MAMMAIRE

AUCUN CONFLIT D'INTERET



CAS CLINIQUE

- ☀ **Mme T.B a 75 ans. Elle est encore en bon état général, autonome dans sa maison à 60 km du centre de radiothérapie le plus proche**
- ☀ **Elle a des antécédents de PTH G, HTA, DNID et DMLA œil droit**
- ☀ **Elle n'a plus réalisé de mammographie depuis 5 ans**
- ☀ **Le 5.11.2016, elle perçoit une tuméfaction, d'environ 2 cm à la jonction des QE de son sein gauche**


- 
- ☀ **Son médecin généraliste lui prescrit une mammographie+ échographie avec biopsie**
 - ☀ **Une opacité stellaire est retrouvée et la biopsie confirme un CCI SBR2, RO++ RP+ Her2-**

Quel traitement proposeriez-vous?


- ✿ Le 9.12.2016 une tumorectomie avec prélèvement du GAS est réalisée
- ✿ L'histologie définitive confirme un CCI SBR2 (index mitotique à 1) de 1,7 cm avec CCIS adjacent sur 7 mm. Le Ki 67 est à 18%. Il n'y a pas d'emboles et l'exérèse est complète avec une marge de 5 mm; les 2 GAS sont négatifs

Comment classez-vous cette lésion?

Proposez-vous un bilan d'extension? Si oui, lequel?

- 
- ✿ La lésion est classée pT1c N0
 - ✿ Aucun bilan d'extension n'est indiqué
 - ✿ La RCP valide une radiothérapie et 5 ans d'hormonothérapie par I.A
 - ✿ La patiente est très réticente à une radiothérapie complémentaire classique

Que lui proposez-vous?



✿ A l'heure actuelle, plusieurs modalités d'irradiation hypofractionnée (IHF) ont été validées à la suite des résultats de trois essais randomisés (deux anglais et un canadien) (recommandations INCA-SFSPM 2015)

✿ Ces schémas augmentent modérément les doses/séance par rapport au schéma classique et réduisent le nombre total de séances et la durée du traitement



INTRODUCTION (I)

- ☀ **Avec 52 000 nouveaux cas/an, le cancer du sein (CS) représente le 1^{er} cancer féminin en France (34% des cas), comme dans tous les pays occidentaux.**
- ☀ **En fonction des modalités de recrutement, le CS représente entre 30 et 60% de l'activité d'un service de radiothérapie (RT)**



INTRODUCTION (II)

- ✿ Plusieurs essais randomisés et les méta-analyses de l'EBCTCG ont confirmé que la RT diminue les taux de récidives locales (RL) tant après chirurgie conservatrice (de 60 à 70%) qu'après mastectomie, des CSI en particulier pour les patientes pN+
- ✿ La RT réduit aussi de 50% les RL pour les CCIS

EBCTCG, LANCET 2011, 378: 1707-6

EBCTCG, LANCET 2014, 383: 2127-35

JNCI 2010; 2010: 162-177

☀ **Toutefois, de nombreuses études ont montré une « sous-utilisation » de la RT après chirurgie conservatrice, en particulier chez les patientes de plus de 65 ans (jusqu'à 20-25% aux USA d'après les données de la base SEER)**

☀ **Cela est également vrai après mastectomie et expliqué en partie par le manque de centres de RT et/ou leur éloignement, ainsi que, spécifiquement pour les patientes âgées, une « sous-évaluation » du risque de RL**

SMITH BD, IJROBP 2008, 71: 98-106

- ☼ Depuis 1985, des schémas « raccourcis » par rapport au fractionnement classique (50 Gy/25 fr/5 semaines) ont été proposés et évalués tant en terme de contrôle local que de toxicité
- ☼ Le premier essai « pilote » a été conduit dans deux hôpitaux anglais entre 1986 et 1998
- ☼ La durée globale du traitement a été maintenue à 5 semaines, mais 3 schémas ont été utilisés:

50 Gy/25 fr

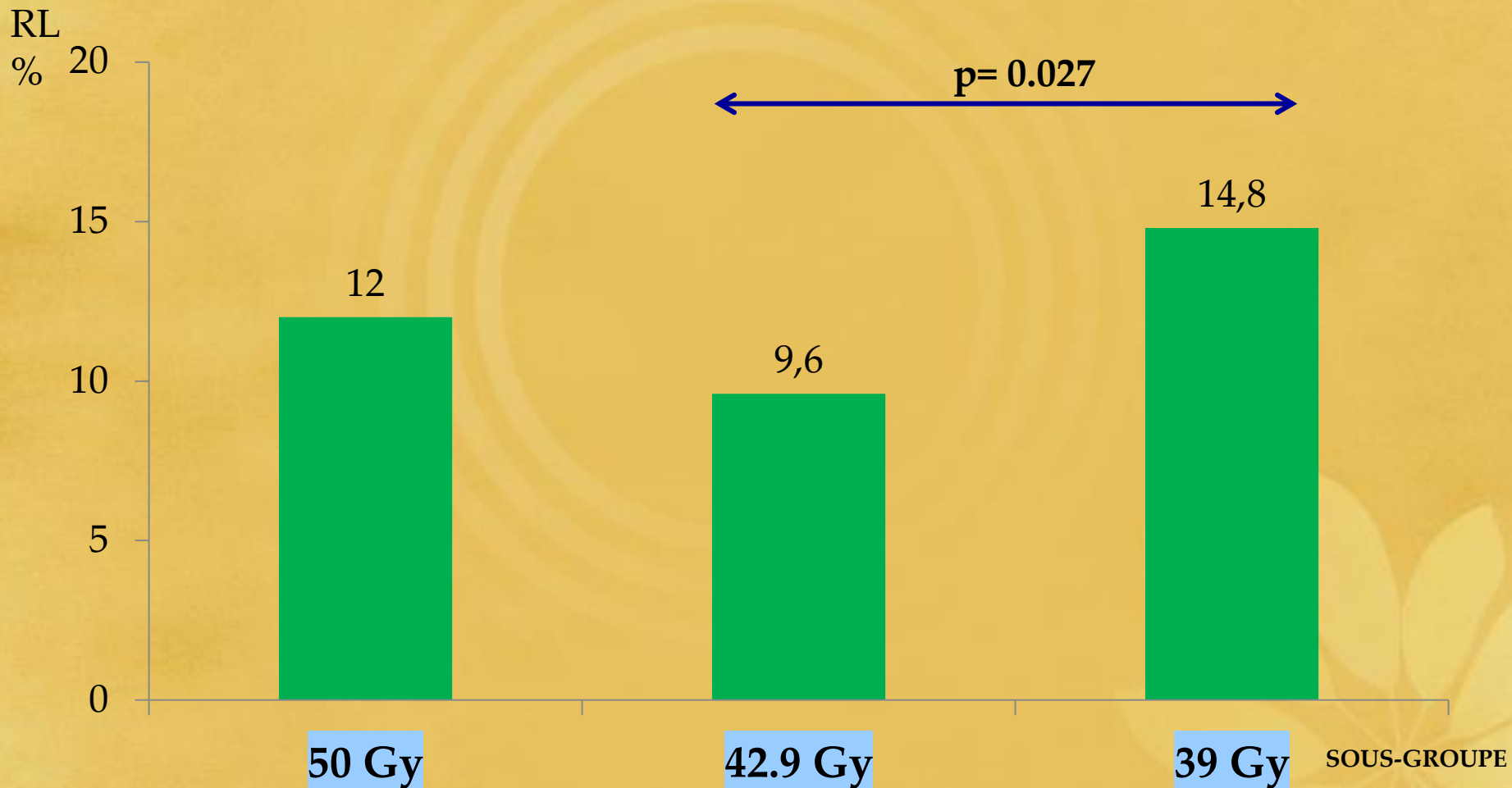
42,9 Gy/13 fr

39 Gy/13 fr

OWEN JR LANCET 2006, 7: 467-471

ETUDE RMH - GOC

TAUX DE RECIDIVE LOCALE A 10 ANS





● Deux grands essais multicentriques ont été ensuite conduits en Grande Bretagne :

START A

(UK standardization of breast radiotherapy)

Lancet Oncol 2008, 9 : 331-41

START B

Lancet 2008, 371 : 1098-1107

Actualisation à 10 ans des résultats:

HAVILAND J, LANCET ONCOL. 2013, 14: 1086-94 ¹²



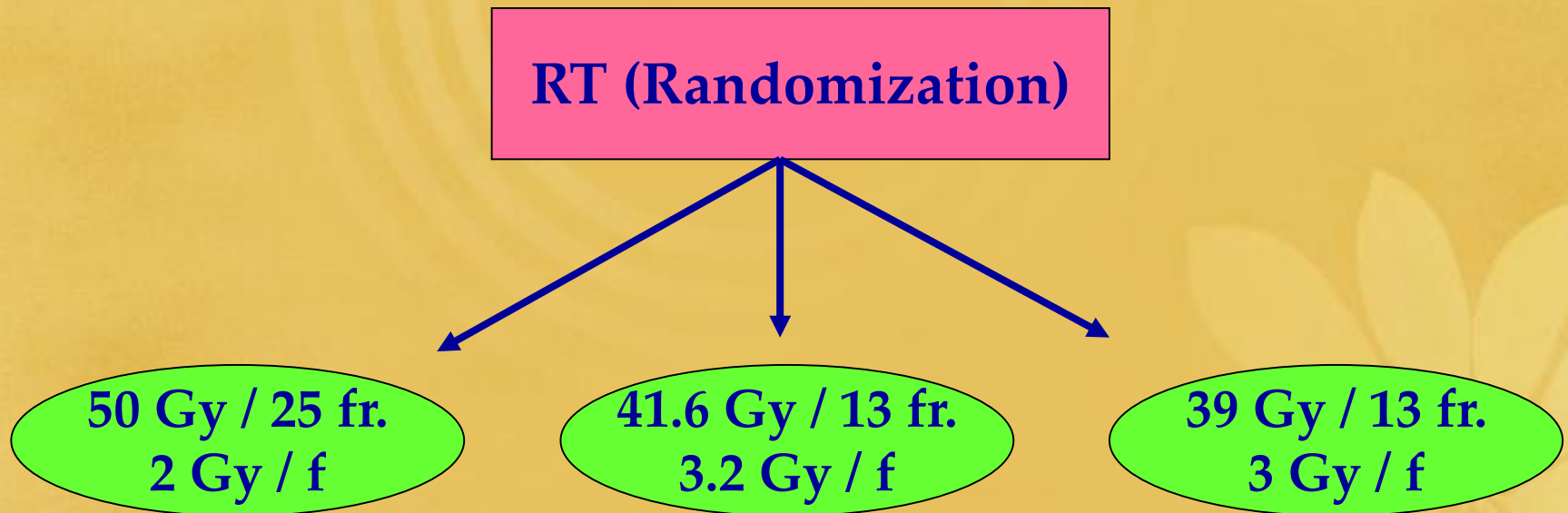


START A TRIAL

THE START TRIALIST'S GROUP

* 2236 PTS INCLUDED IN 17 UK CENTERS FROM 1998 TO 2002

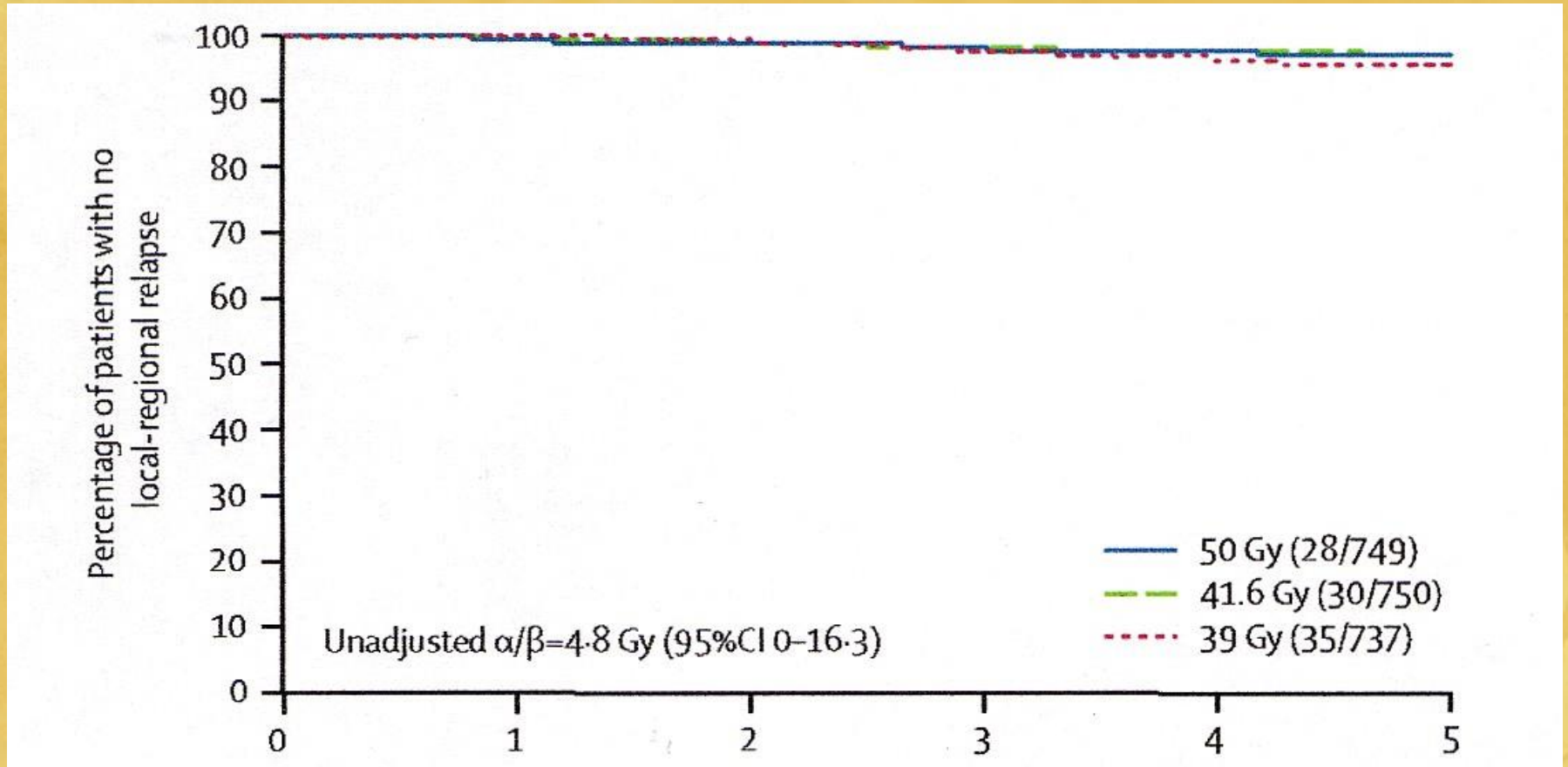
- ✿ **BCS (85%)** or **Mastectomy : 15%**
- ✿ **pN+ : 29%**
- ✿ **Tamoxifen : 78%** - **CT : 36%**
- ✿ **LN irradiation depends of centers**



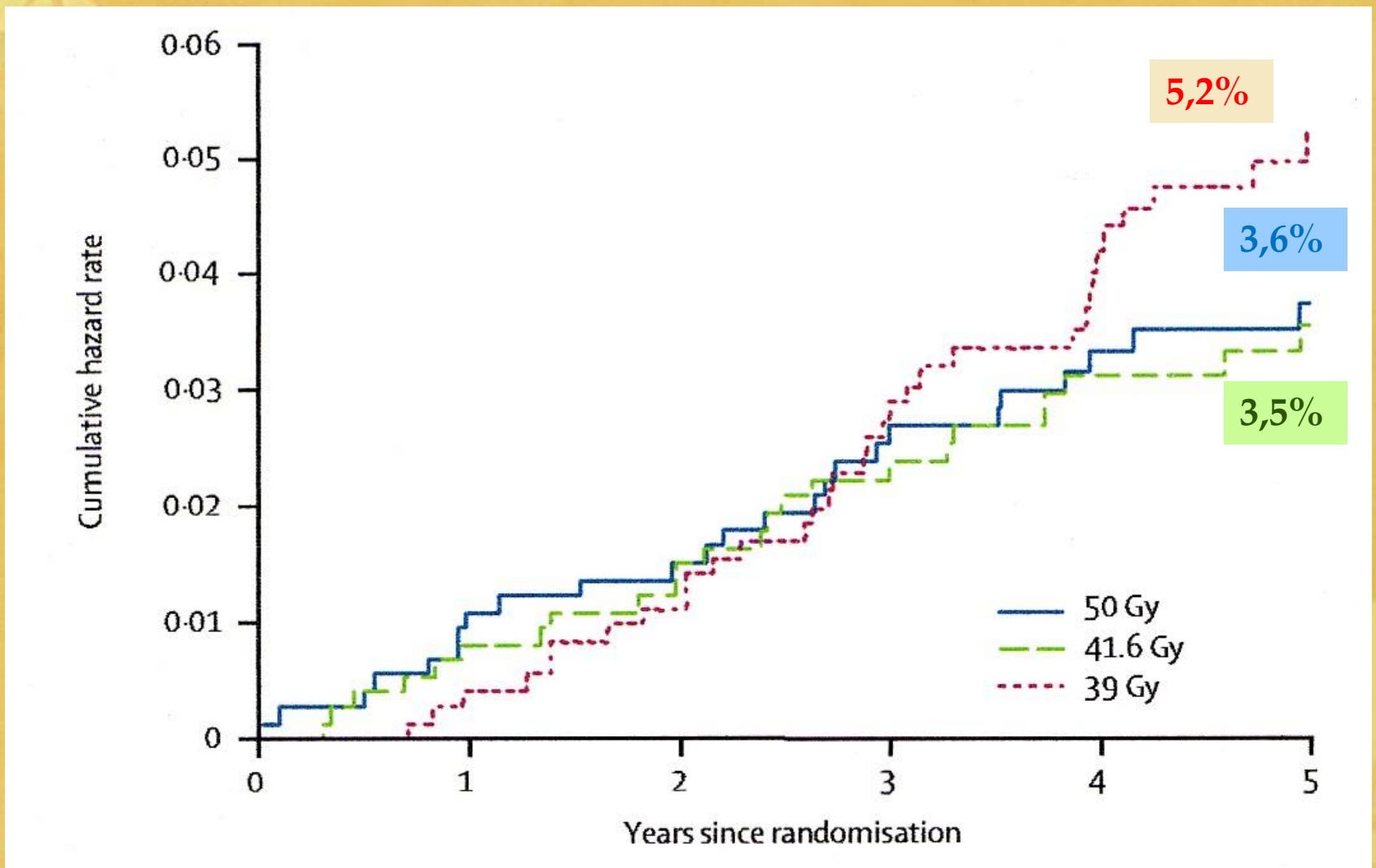
NB : 61% 10 Gy Boost (e⁻)

Lancet Oncol 2008, 9: 331-341

START A TRIAL: SURVIE SANS RECIDIVE A 5 ANS



START A TRIAL: TAUX DE RL CUMULE A 5 ANS



INCIDENCE OF ISCHAEMIC HEART DISEASE SYMPTOMATIC RIB FRACTURE AND SYMPTOMATIC LUNG FIBROSIS ACCORDING TO FRACTIONATION SCHEDULE

	Fractionation schedule			Total n=2236 (%)
	50 Gy n=749	41.6 Gy n=750	39 Gy n=737	
Ischaemic heart disease*				
Reported	12 (1.6)	7 (0.9)	8 (1.1)	27 (1.2)
Confirmed† [left-sided]‡	3 (0.4) [1]	2 (0.3) [0]	5 (0.7) [4]	10 (0.4) [5]
Symptomatic rib fracture§				
Reported	8 (1.1)	9 (1.2)	10 (1.4)	27 (1.2)
Confirmed†	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
Symptomatic lung fibrosis				
Reported	5 (0.7)	6 (0.8)	7 (0.9)	18 (0.8)
Confirmed†	0 (0)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.1)

Data are n (%). *18 patients had pre-existing heart disease at randomisation and were excluded. †Cases confirmed after imaging and further investigations. ‡Confirmed cases of ischaemic heart disease in patients with left-sided primary tumours. §Reported cases include three with rib fracture after bone metastases and nine after trauma.



START B TRIAL

THE START TRIALIST'S GROUP

Lancet Oncol 2008, 371 : 1098-1107

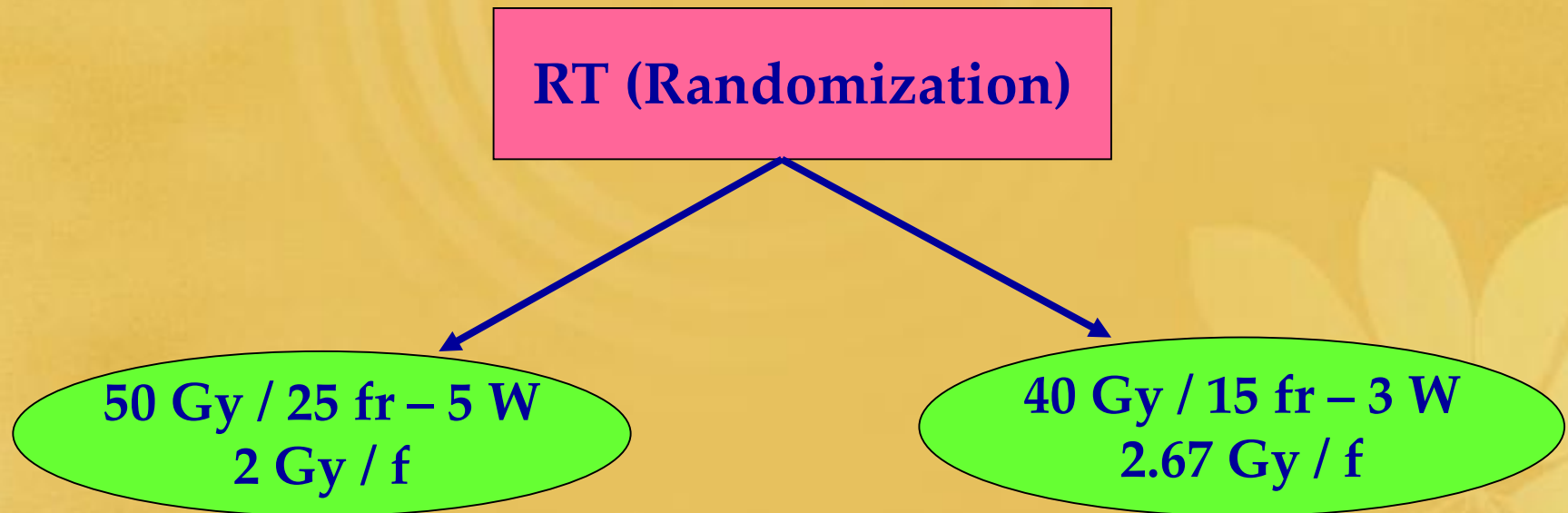
* 2215 PTS INCLUDED IN 23 CENTERS FROM 1999 TO 2001

✿ BCS : 92% or Mastectomy : 8%

✿ pN+ : 23%

✿ Tamoxifen : 86% - CT : 22%

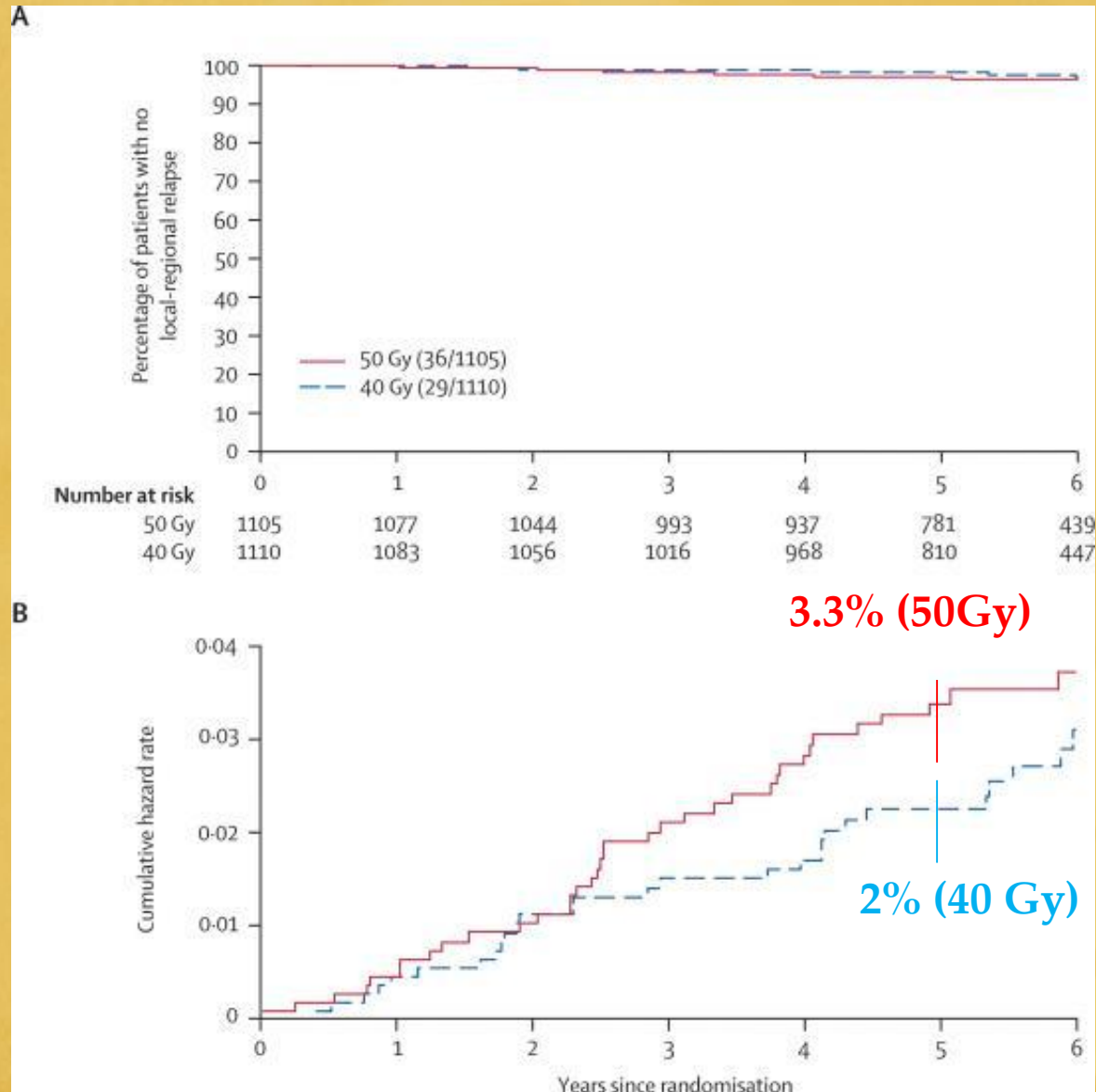
✿ LN irradiation depends of centers



NB : 43% 10 Gy Boost

START B TRIAL: (2215 patientes)

TAUX DE RL à 6 ANS



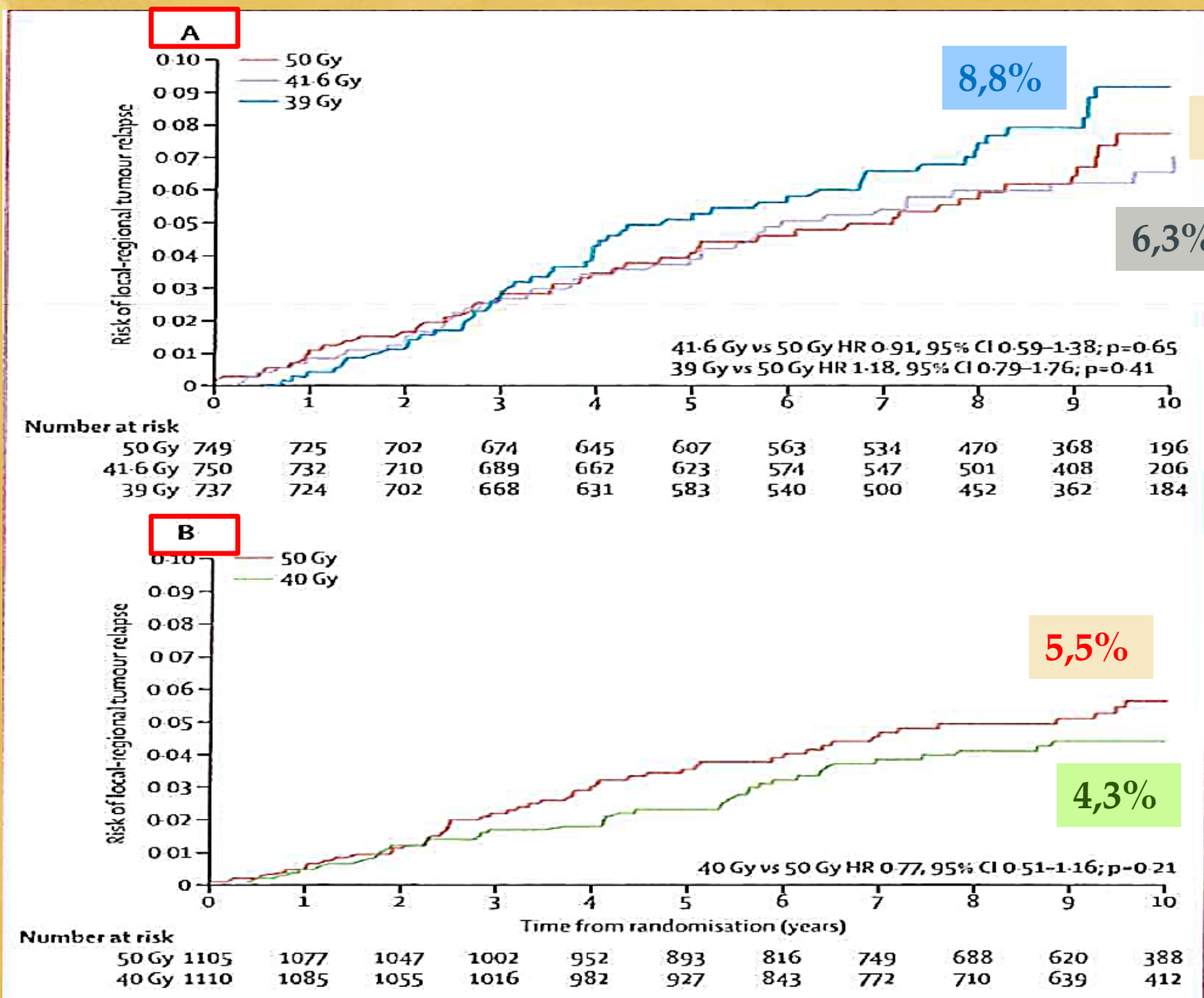
INCIDENCE OF ISCHAEMIC HEART DISEASE SYMPTOMATIC RIB FRACTURE AND SYMPTOMATIC LUNG FIBROSIS ACCORDING TO FRACTIONATION SCHEDULE

	Fractionation schedule		Total n=2215
	50 Gy n=1105	40 Gy n=1110	
Ischaemic heart disease*			
Reported	19 (1.7)	15 (1.3)	34 (1.5)
Confirmed† [left-sided]‡	12 (1.1) [4]	7 (0.6) [3]	19 (0.9) [7]
Symptomatic rib fracture§			
Reported	17 (1.5)	16 (1.4)	33 (1.5)
Confirmed†	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
Symptomatic lung fibrosis			
Reported	15 (1.4)	16 (1.4)	31 (1.4)
Confirmed†	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)

Data are n (%) unless otherwise stated. *11 patients had pre-existing heart disease at randomisation and were excluded. †Cases confirmed following imaging and further investigations. ‡Confirmed cases of ischaemic heart disease in patients with left-sided primary tumours. §Reported cases include four with rib fracture after bone metastases and three after trauma.

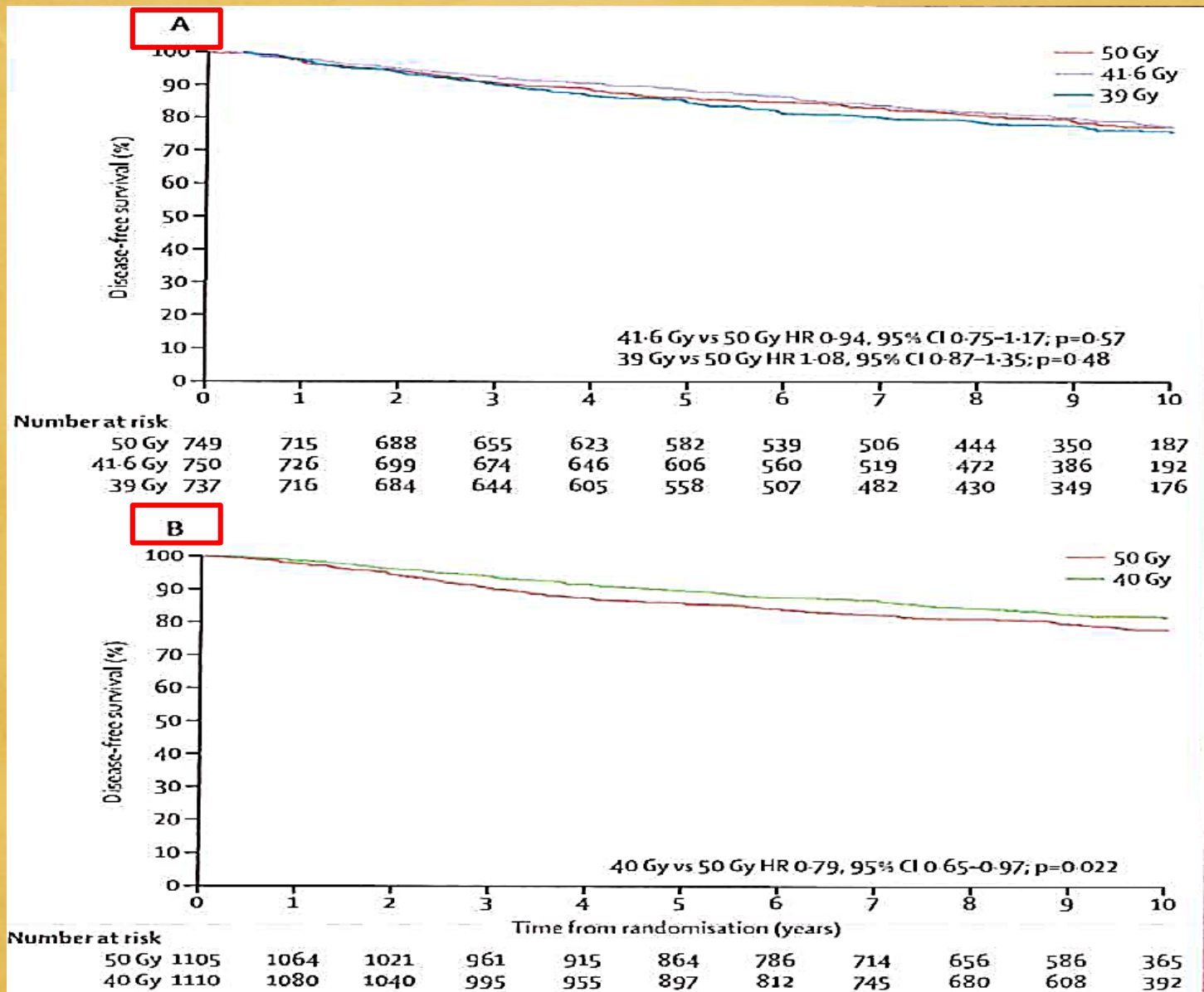
ESSAIS START A ET B: taux de RL

Actualisation à 10 ans (HAVILAND, 2013)



ESSAIS START A ET B: taux de SSR

Actualisation à 10 ans (HAVILAND, 2013)

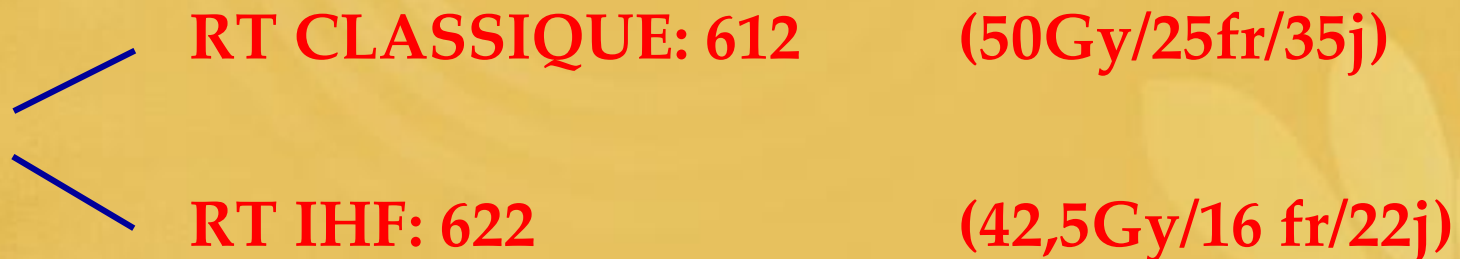


***RANDOMIZED TRIAL OF BREAST IRRADIATION
SCHEDULES AFTER LUMPECTOMY FOR WOMEN
WITH LYMPH NODE-NEGATIVE BREAST CANCER***

WHELAN T et al, JNCI 2002, 94: 1143-50

**☀ 1234 patientes (pT1 T2 N0) traitées entre 1993 et
1996**

Suivi médian: 69 mois



NB: 76% > 50 ans; TAM: 41%; CT:11%

*LONG-TERM RESULTS OF HYPOFRACTIONATED
RADIATION THERAPY FOR BREAST CANCER
WHELAN et al, NEJM 2010, 362:513-520*

☀ TAUX DE RECHUTES LOCALES

5 ANS

12 ANS

RT CLASSIQUE

(50 Gy/25fr)

3,2%

6,7%

RT IHF

(42,5Gy/16 fr)

2,8%

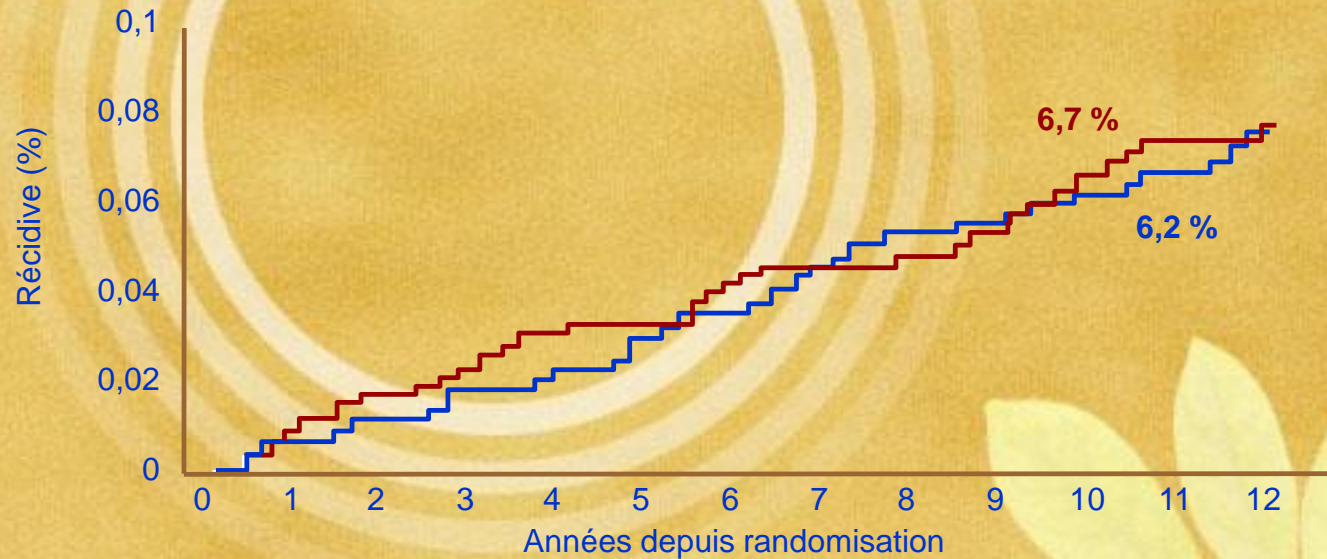
6,2%

ESSAI CANADIEN



Résultats à long terme de la radiothérapie accélérée hypofractionnée

Récidive locale invasive



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SWBI	612	597	578	592	550	553	499	485	470	449	410	317	218
AHWBI	622	609	592	569	548	524	500	472	447	430	406	330	214

ESSAI CANADIEN: Analyse des SOUS-GROUPES

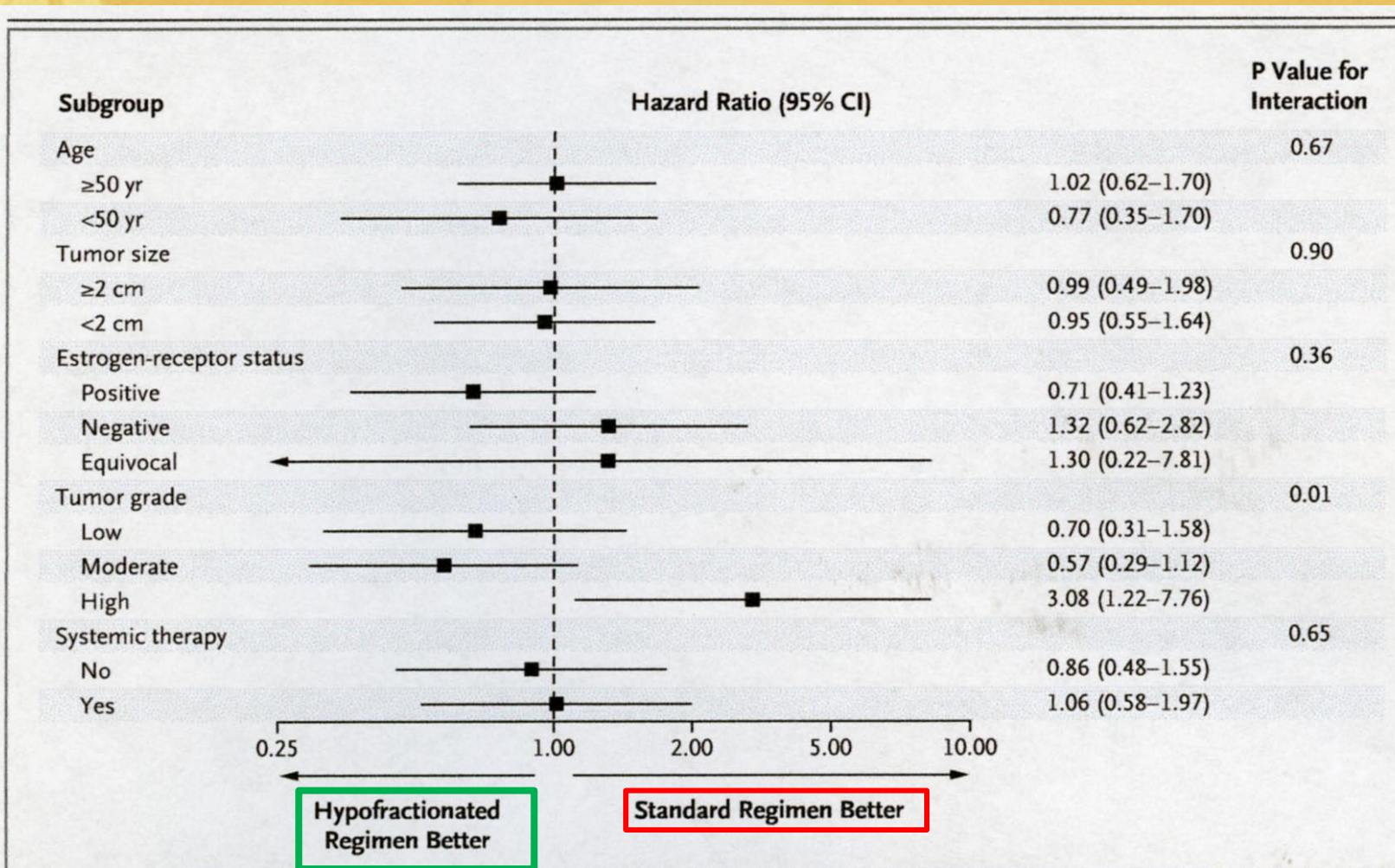


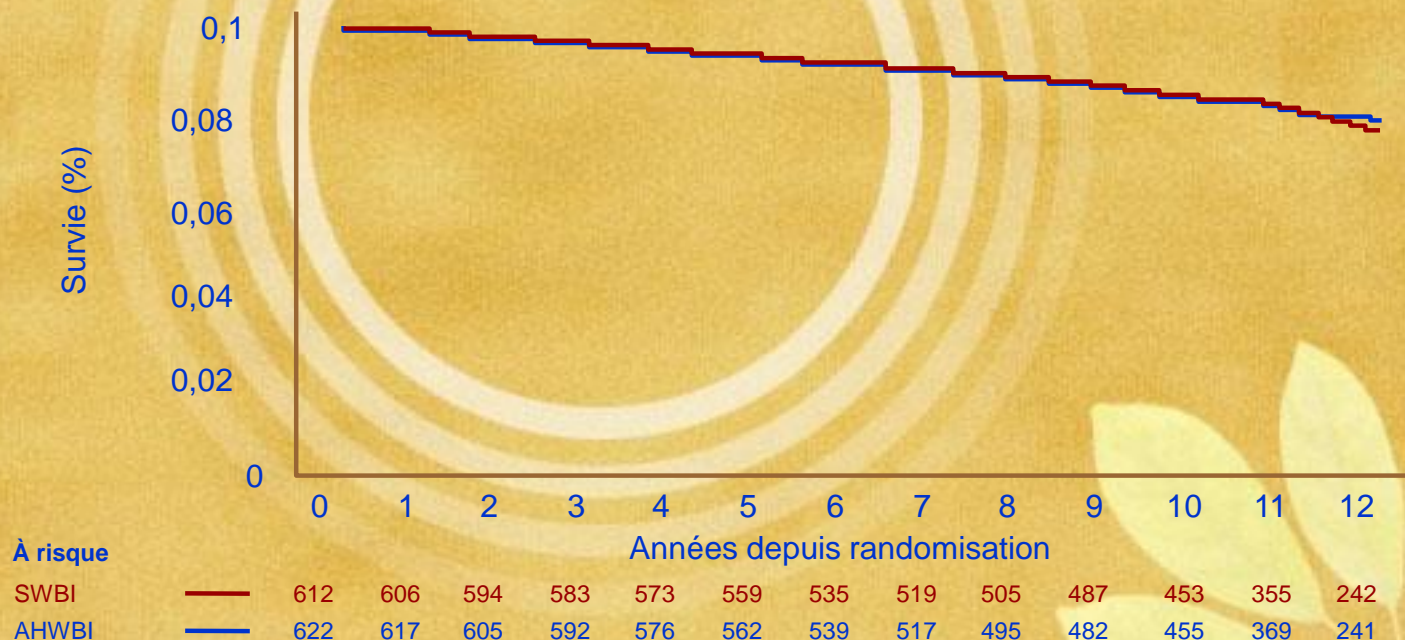
Figure 2. Hazard Ratios for Ipsilateral Recurrence of Breast Cancer in Subgroups of Patients.

ESSAI CANADIEN



Résultats à long terme de la radiothérapie accélérée hypofractionnée

Survie globale : 84.5%



ESSAI CANADIEN: toxicité cutanée



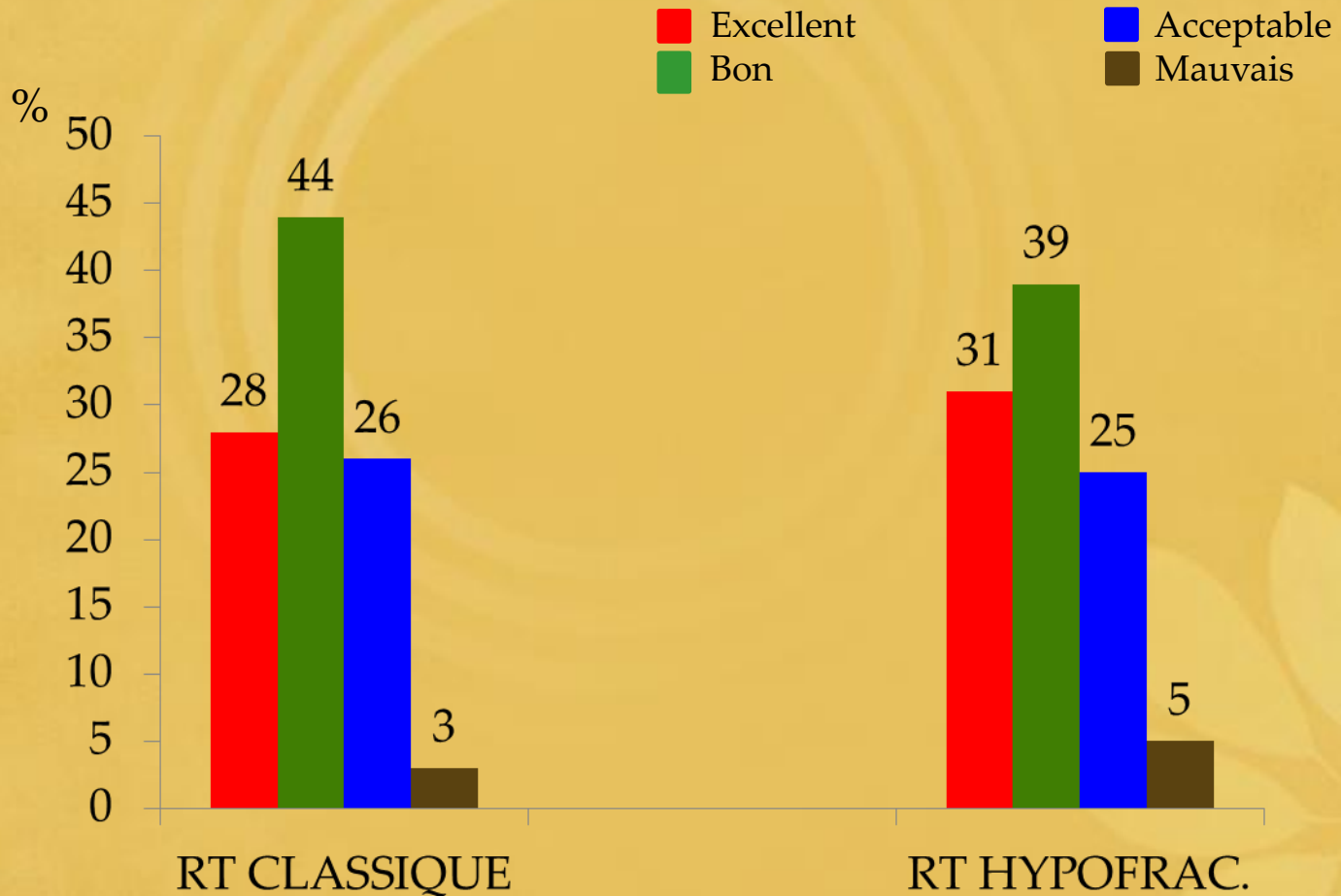
Table 1. Late Toxic Effects of Radiation, Assessed According to the RTOG–EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme.*

Site and Grade	5 Yr		10 Yr	
	Standard Regimen (N=424)	Hypofractionated Regimen (N=449)	Standard Regimen (N=220)	Hypofractionated Regimen (N=235)
	<i>percent of patients</i>			
Skin				
0†	82.3	86.1	70.5	66.8
1	14.4	10.7	21.8	24.3
2	2.6	2.5	5.0	6.4
3	0.7	0.7	2.7	2.5
Subcutaneous tissue				
0‡	61.4	66.8	45.3	48.1
1	32.5	29.5	44.3	40.0
2	5.2	3.8	6.8	9.4
3	0.9	0.9	3.6	2.5



ESSAI CANADIEN

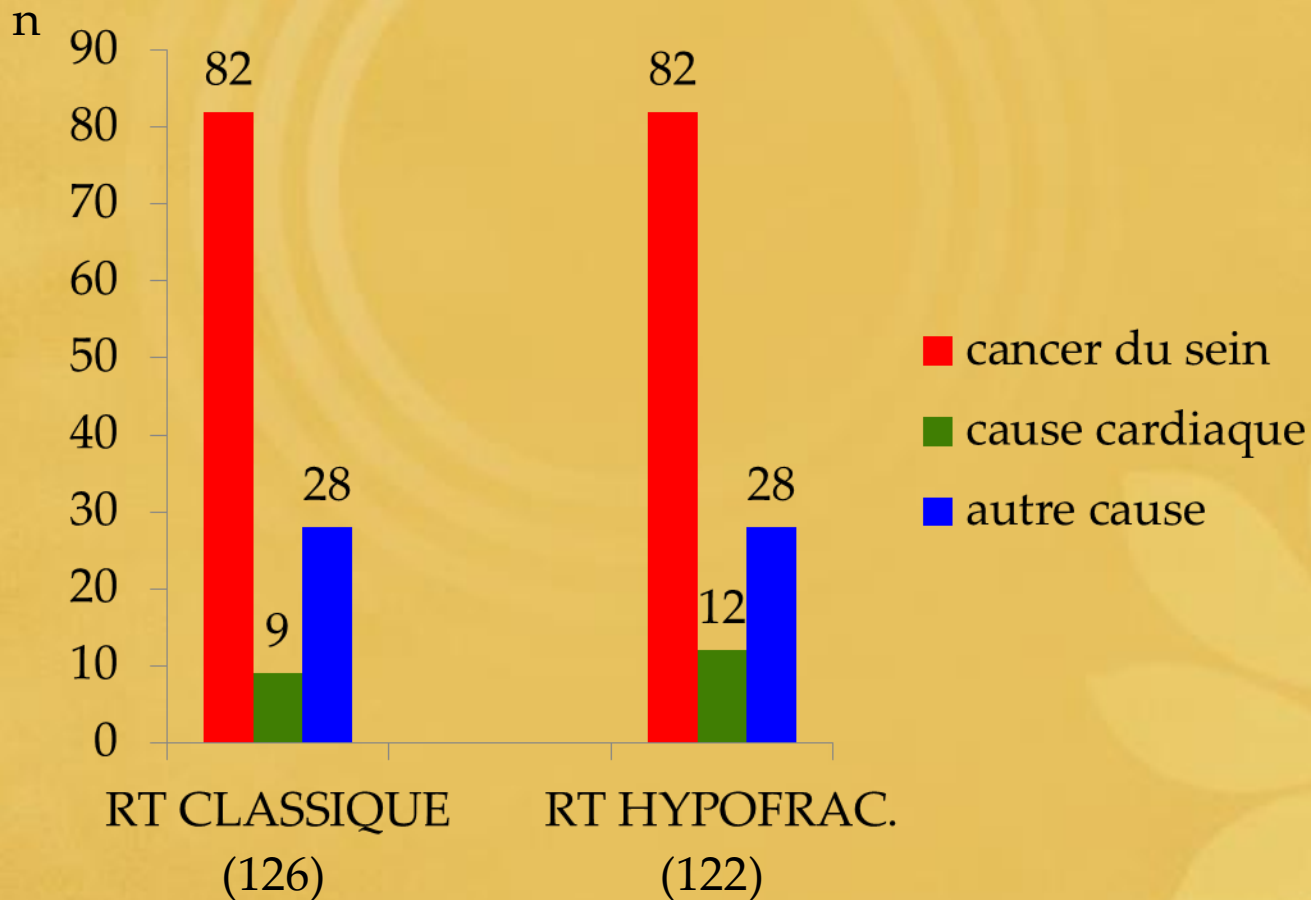
RESULTATS COSMETIQUES A 10 ANS





ESSAI CANADIEN

CAUSES DE DECES EN FONCTION DU TYPE DE TRAITEMENT



Comparaison des critères d'inclusion, des modalités techniques et des résultats des quatre principaux essais d'IHF

	DOSES (Gy/fr/s)	PERIODE/ (PATIENTES INCLUS)	M ¹ (%)	pT≥ 2 (%)	pN+ (%)	G3 (%)	BOOST (%)	RT GANGL . (%)	CT (%)	CONTROLE LOCAL A 10 ANS (%)
RMH/GOC										
CONTROLE BRAS 1 BRAS 2	50/25/5 39/13/5 42.9/13/5	1986-98 (1410)	0	43	33	NP	74 ²	21	14	87 85.2 90.4
START A										
CONTROLE BRAS 1 BRAS 2	50/25/5 39/13/5 41.6/13/5	1998-02 (2236)	15	49	29	28	61 ³	14	35	92.6 91.2 93.7
START B										
CONTROLE BRAS 1	50/25/5 40/15/3	1999-01 (2215)	8	36	23	23	43 ³	7	22	94.5 95.7
CANADA										
CONTROLE BRAS 1	50/25/2 42.5/16/3.5	1993-96 (1234)	0	20	0	19	0	0	11	93 94

¹ : MASTECTOMIES ² : BOOST à 14Gy/7fr ³ : BOOST à 10 Gy/5fr



AUTRES EXPERIENCES DE RT-HF

- ✿ **ETUDE DE FLORENCE¹ (44 Gy/16f)**

- ✿ **EXPERIENCE DE L'INSTITUT CURIE²
(femmes âgées) (32,5 Gy/6f)**

- ✿ **EXPERIENCE DE NANTES-ANGERS³
(femmes âgées) (45 Gy/15f +/- 9Gy)**

¹ *LIVI L et al CLINICAL ONCOLOGY 2007, 19:120-4*

² *KIROVA Y et al IJROBP 2009, 75: 76-81*

³ *DORE M et al RADIATION ONCOLOGY 2015, 10:61*

RESEARCH

Open Access



Hypofractionated irradiation in elderly patients with breast cancer after breast conserving surgery and mastectomy : Analysis of 205 cases

Mélanie Doré^{1*}, Bruno Cutuli², Patrice Cellier³, Loïc Champion¹ and Magali Le Blanc¹

205 patientes traitées de 2004 – 2012
RT: 45 Gy/15 fr 3/s (+/- 9Gy/3 fr boost)

116 (57%) CHIRURGIE CONSERVATRICE
89 (43%) MASTECTOMIE

Age médian: 81 ans ; 41% pN+

RESULTATS

(RECU L MEDIAN: 49 mois)

✿ TAUX DE RL

3/166 2.6% (TT CONS.)

4/89 4.5% (MASTECTOMIE)

FACT. DE RISQUE DE RL: (ANALYSE UNIVARIEE)

NPI ELEVE (p= 0,028); TN- (p=0,006); pN+ (p=0,073)

✿ TOXICITE CUTANEE

0: 14%; G1: 65%; G2: 17%; G3: 4%

FIBROSE: 14% ; TELANGEIECTASIES: 8%



RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE: QUESTIONS...

- ✿ **RT-IHF et TUMEURS DE GRADE 3**
- ✿ **RT-IHF et IRRADIATION GANGLIONNAIRE**
- ✿ **RT-IHF et BOOST**
- ✿ **RT-IHF et CCIS**
- ✿ **RT-IHF et TOXICITE CARDIAQUE**



RT-IHF et TUMEURS DE GRADE 3

- ✿ **Dans l'essai canadien, les tumeurs de grade 3 avaient un moins bon contrôle local dans le bras IHF (233 cas)**
- ✿ **Cela n'a pas été confirmé dans les deux essais START A et B et dans une étude de VANCOUVER ayant inclus 1335 patientes, avec des taux de RL à 10 ans de 6,2% (FC) et 6,9% (IHF)**

Réf: HERBERT C, IJROBP 2012; 82: 1086-92



RT-IHF et IRRADIATION GANGLIONNAIRE

- ✿ **Les données dans les essais sont limitées: seulement 14% et 7% des patientes incluses dans les essais START A et B ont reçu une irradiation ganglionnaire (modalités non précisées). A priori il n'y a pas eu de toxicité observée..**
- ✿ **Trois autres études ont rapporté des données mais concernent très peu de patientes**

Réf: BADIYAN SN, RADIOTH. ONCOL 2014; 10: 39-44

RT-IHF et BOOST

- ✿ **Le boost a confirmé une importante réduction des RL à long terme**
- ✿ **Dans l'actualisation à 20 ans de l'essai EORTC, les taux de RL ont été réduits de 17% à 12% avec un boost de 16 Gy ($p < 0,001$)**
- ✿ **Dans les 3 essais anglais le boost a été effectué dans 43% à 74% des cas (10 Gy/5f ou 14Gy/7f)**
- ✿ **Aucune conclusion définitive n'est actuellement possible**

RT-HF et CCIS

TROIS ETUDES PRINCIPALES:

✿ BRITISH COLUMBIA

WAI ES, CANCER 2011, 117: 54-62

✿ QUEBEC

HATHOUT L, IJROBP 2013, 87:1058-63

✿ ONTARIO

LALANI N, IJROBP 2014, 90/ 1017-24

Toutes confirment une équivalence de résultats entre les schémas HF et classique

RT HYPOFRACTIONNEE et TOXICITE CARDIAQUE

BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY

- **5334** patientes traitées de 1990 à 1998
- RT sein ou paroi seule
- Analyse de 2706 patientes traitées pour un CS gauche:
 - 485: RT conventionnelle (45-50 Gy/25f)
 - 2221: RT IHF (40-44 Gy/16f)

RESULTATS A 15 ANS

MORTALITE DE CAUSE CARDIAQUE:

RT CONVENT. 4,2%

RT IHF 4,8%

$p=0,45$

NB: le taux de décès de cause cardiaque est identiques pour les patientes ayant eu un CS D ou G



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer du sein infiltrant non métastatique

Questions d'actualité

RAPPORT INTÉGRAL

www.e-cancer.fr

COLLECTION
Avis & Recommandations

RECOMMANDATIONS DE PRISE
EN CHARGE SPÉCIALISÉE
BILAN D'EXTENSION
RADIOTHÉRAPIE
TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

DESTINÉ À L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

CONCLUSION

RECOMMANDATIONS: INCA-SFSPM

- ☀ La RT-IHF est à considérer chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeur pT1 T2 N0 RH+, sans embolies, de grade I-II et avec résection complète
- ☀ Les 3 schémas suivants peuvent être utilisés:

42,5Gy/16f/22j

41,6Gy//13f/35j

40Gy/15f/21j

- ☀ Une vigilance particulière doit être apportée à l'homogénéité de la dose dans le sein et à la limitation maximale des doses au cœur et au poumon

