



# QUELLES INDICATIONS DES NOUVELLES MODALITES D'IRRADIATION HYPOFRACTIONNEE?

**Bruno CUTULI**

**Institut du Cancer Courlancy Reims**

**bcutuli@iccreims.fr**

**6<sup>ème</sup> édition des RCP de la SFSPM**

**BIARRITZ 1<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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 récurrences 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

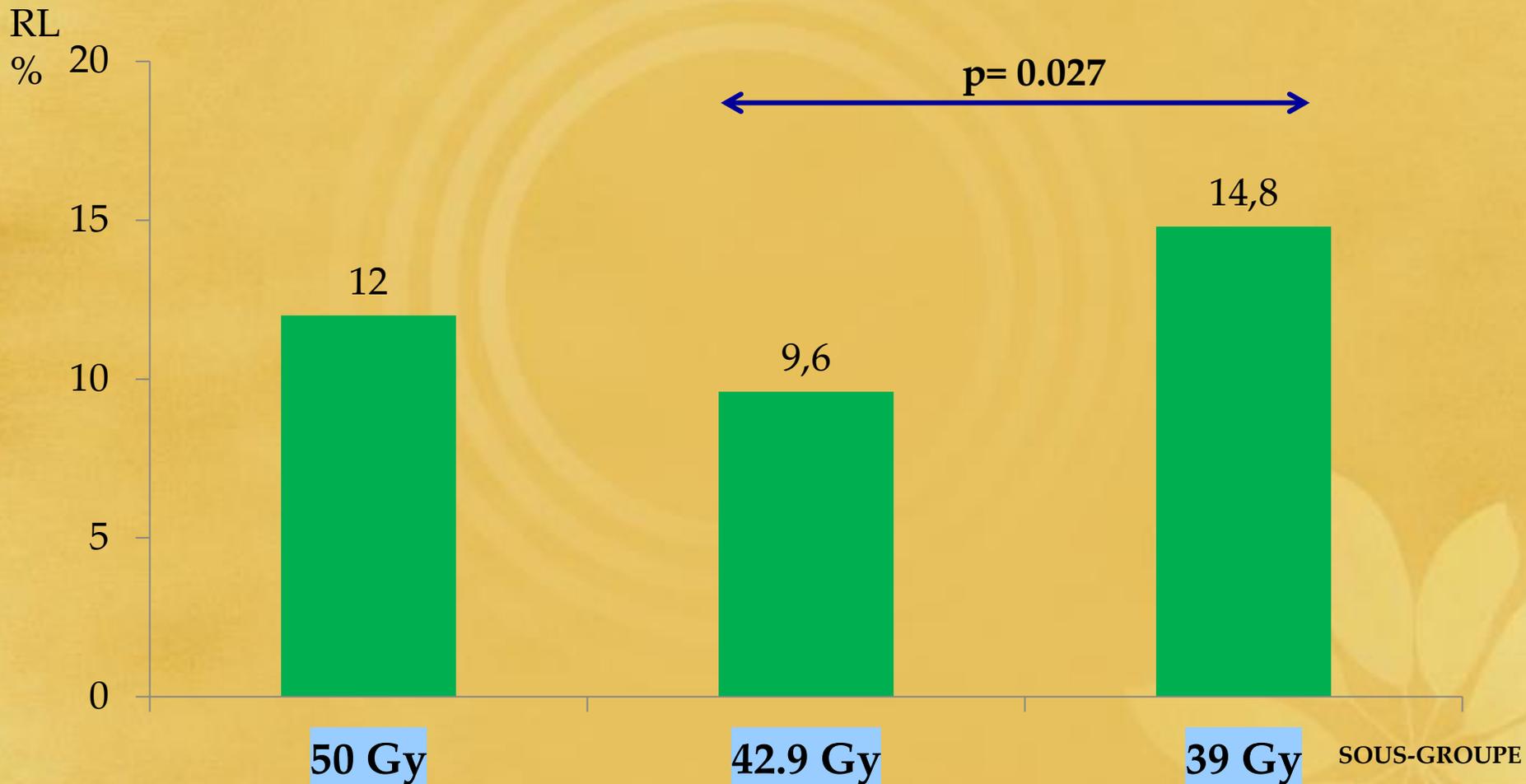
42,9 Gy/13 fr

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*** <sup>12</sup>



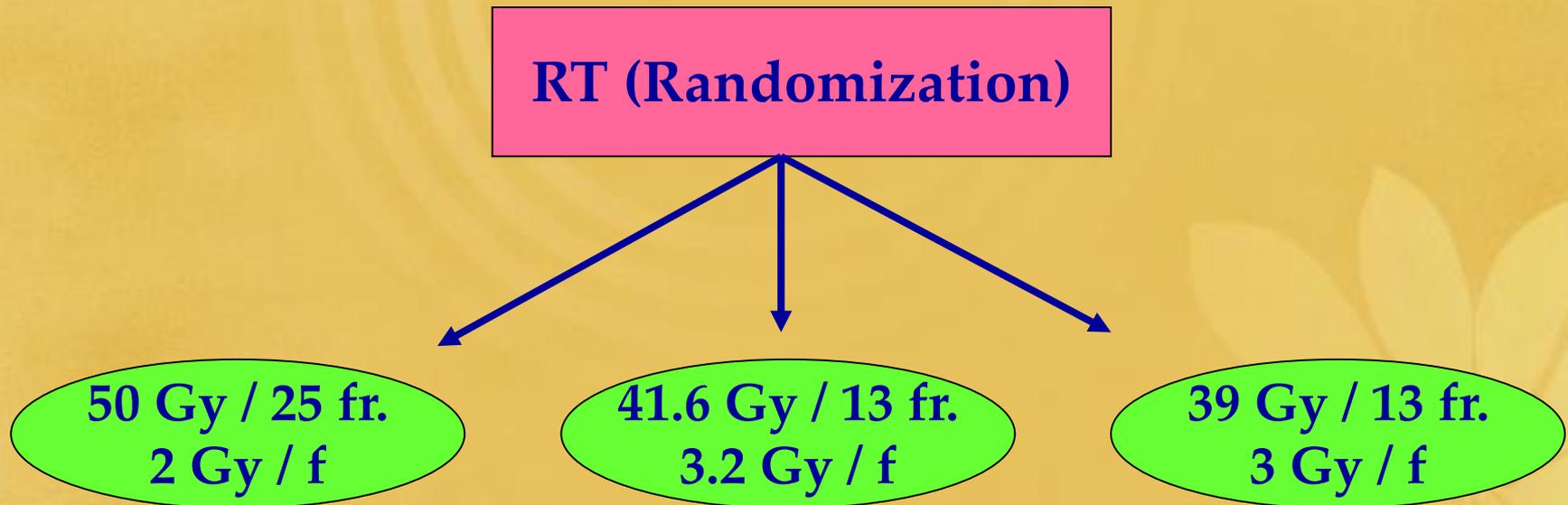


# *START A TRIAL*

## *THE START TRIALIST'S GROUP*

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

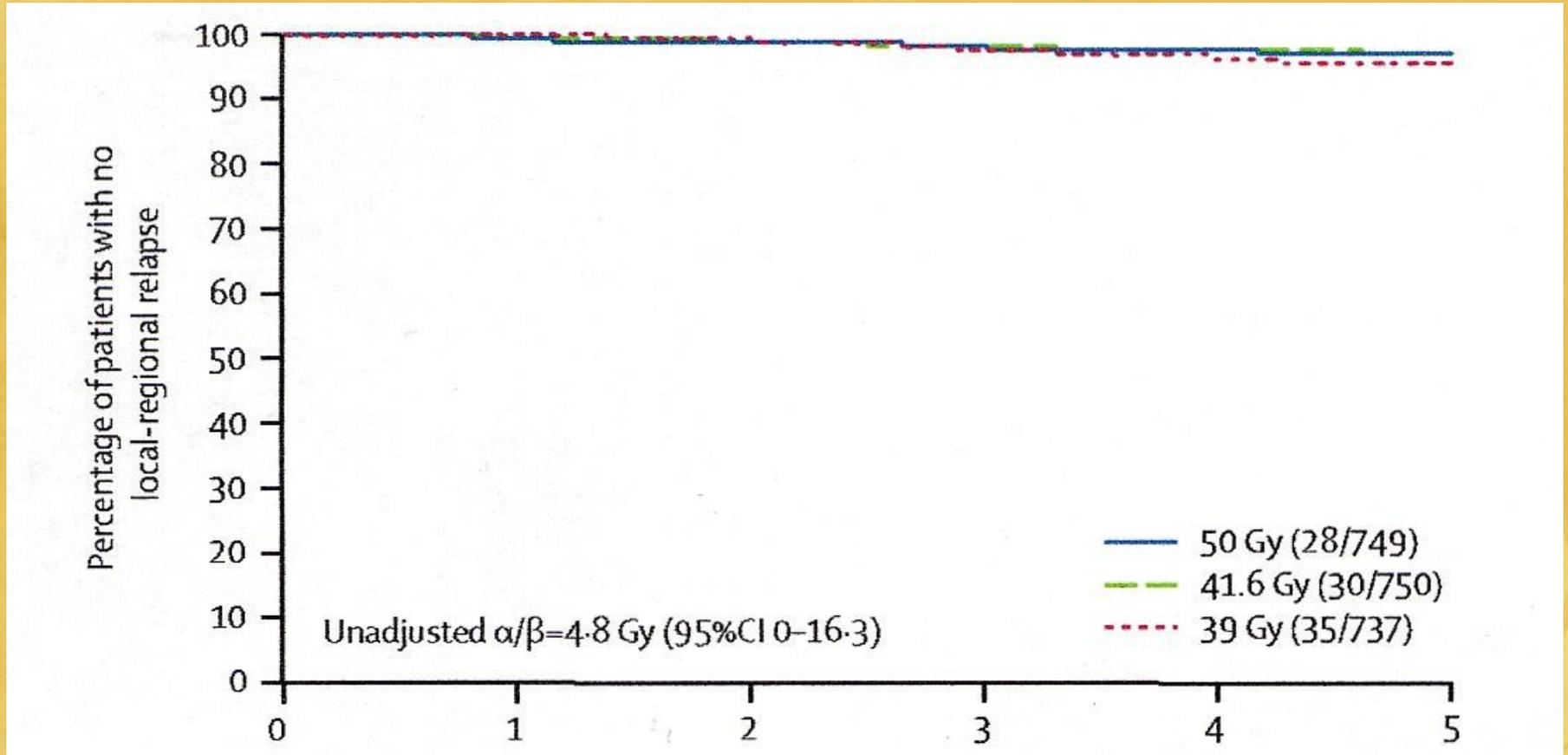
- ✿ **BCS (85%)** or **Mastectomy : 15%**
- ✿ **pN+ : 29%**
- ✿ **Tamoxifen : 78%** - **CT : 36%**
- ✿ **LN irradiation depends of centers**



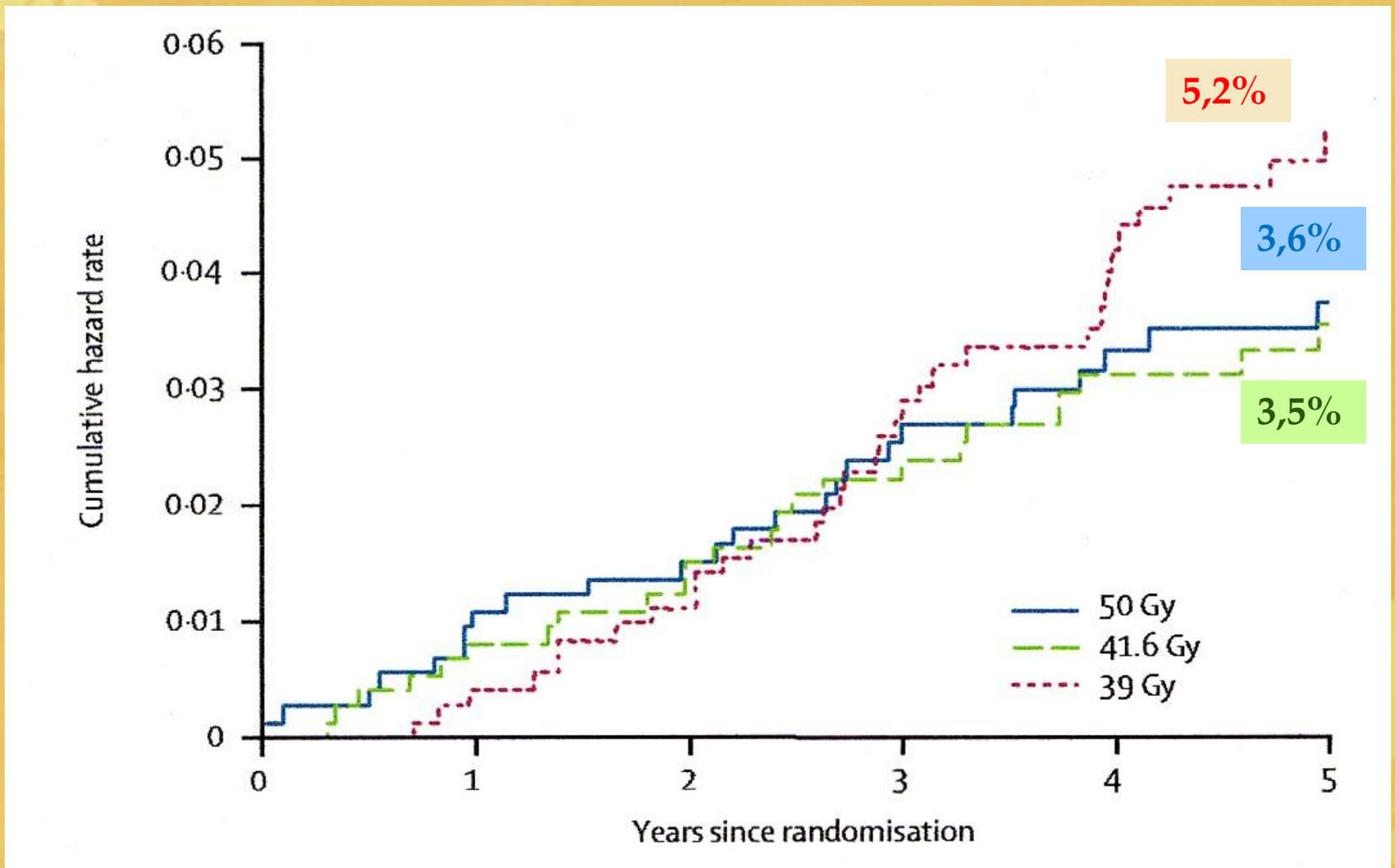
**NB : 61% 10 Gy Boost (e<sup>-</sup>)**

*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	
<b>Ischaemic heart disease*</b>				
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]
<b>Symptomatic rib fracture§</b>				
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)
<b>Symptomatic lung fibrosis</b>				
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*

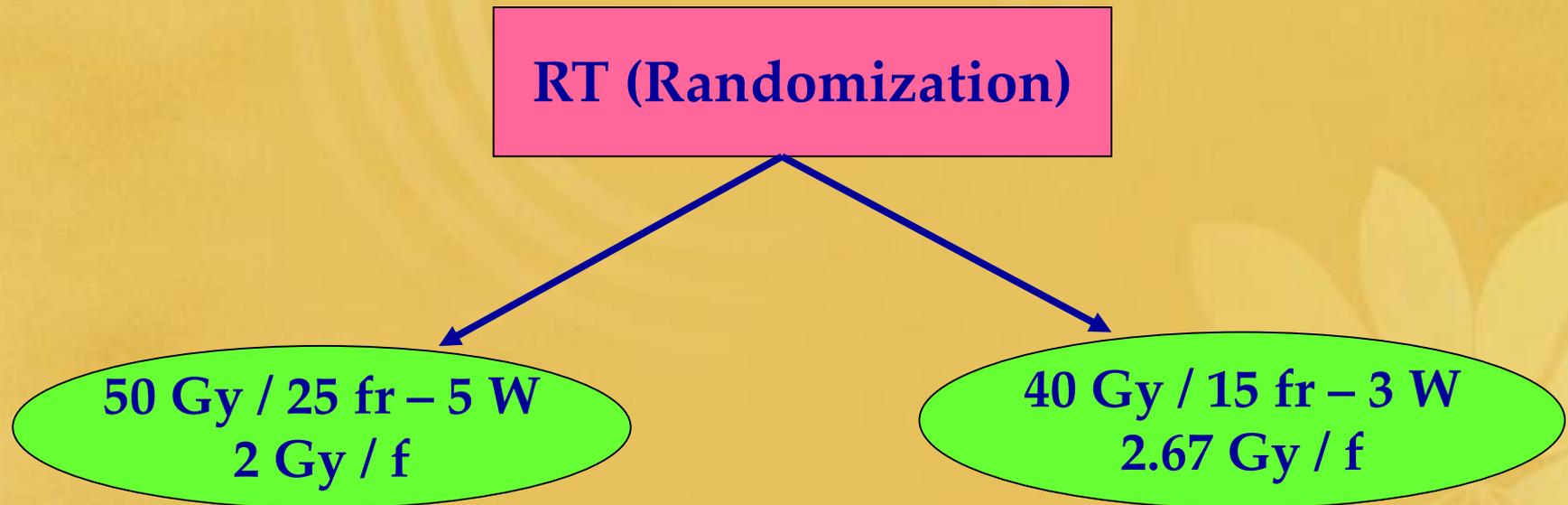
\* 2215 PTS INCLUDED IN 23 CENTERS FROM 1999 TO 2001

✿ BCS : 92% or Mastectomy : 8%

✿ pN+ : 23%

✿ Tamoxifen : 86% - CT : 22%

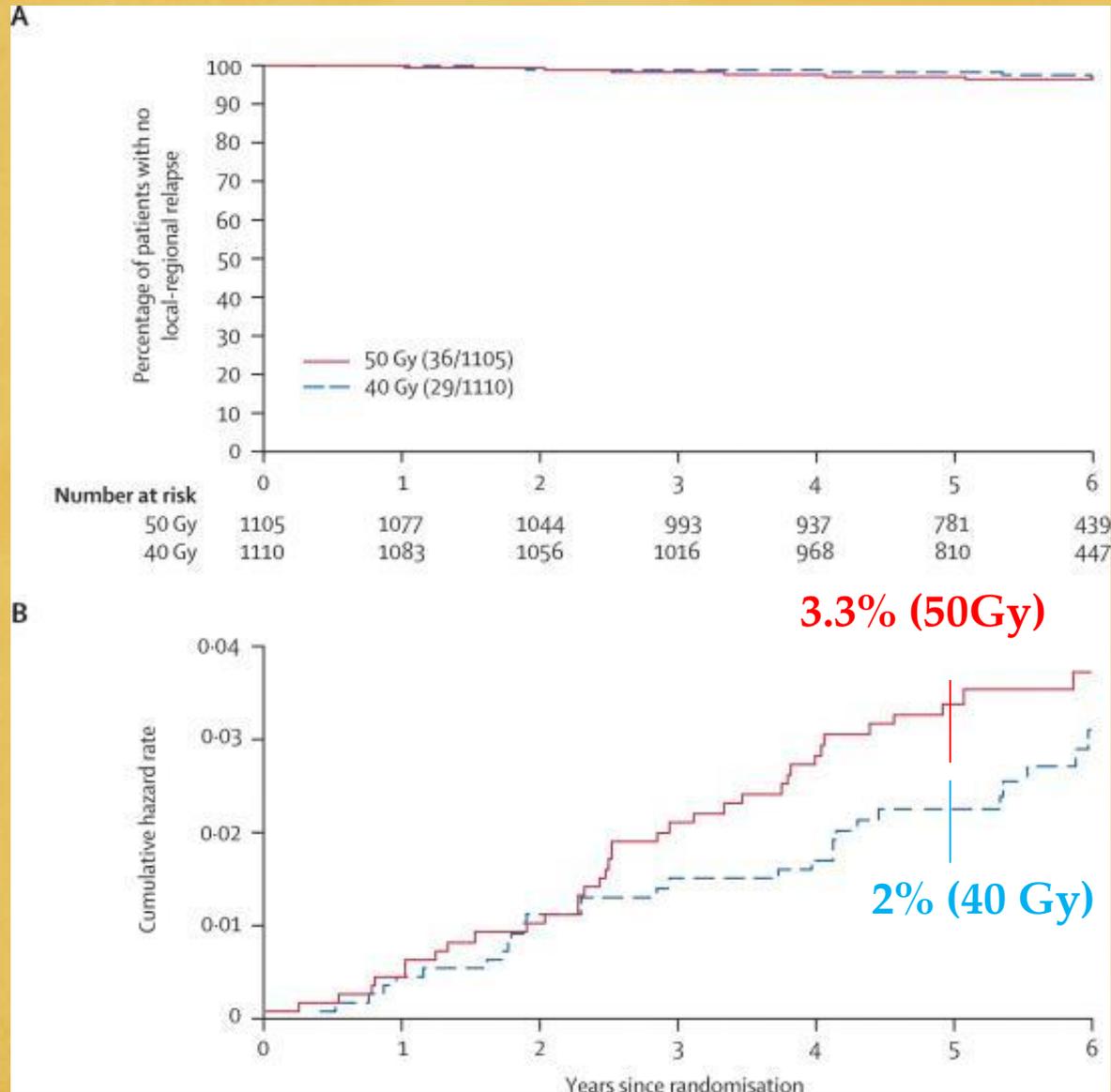
✿ LN irradiation depends of centers



NB : 43% 10 Gy Boost

# *START B TRIAL: (2215 patientes)*

## *TAUX DE RL à 6 ANS*



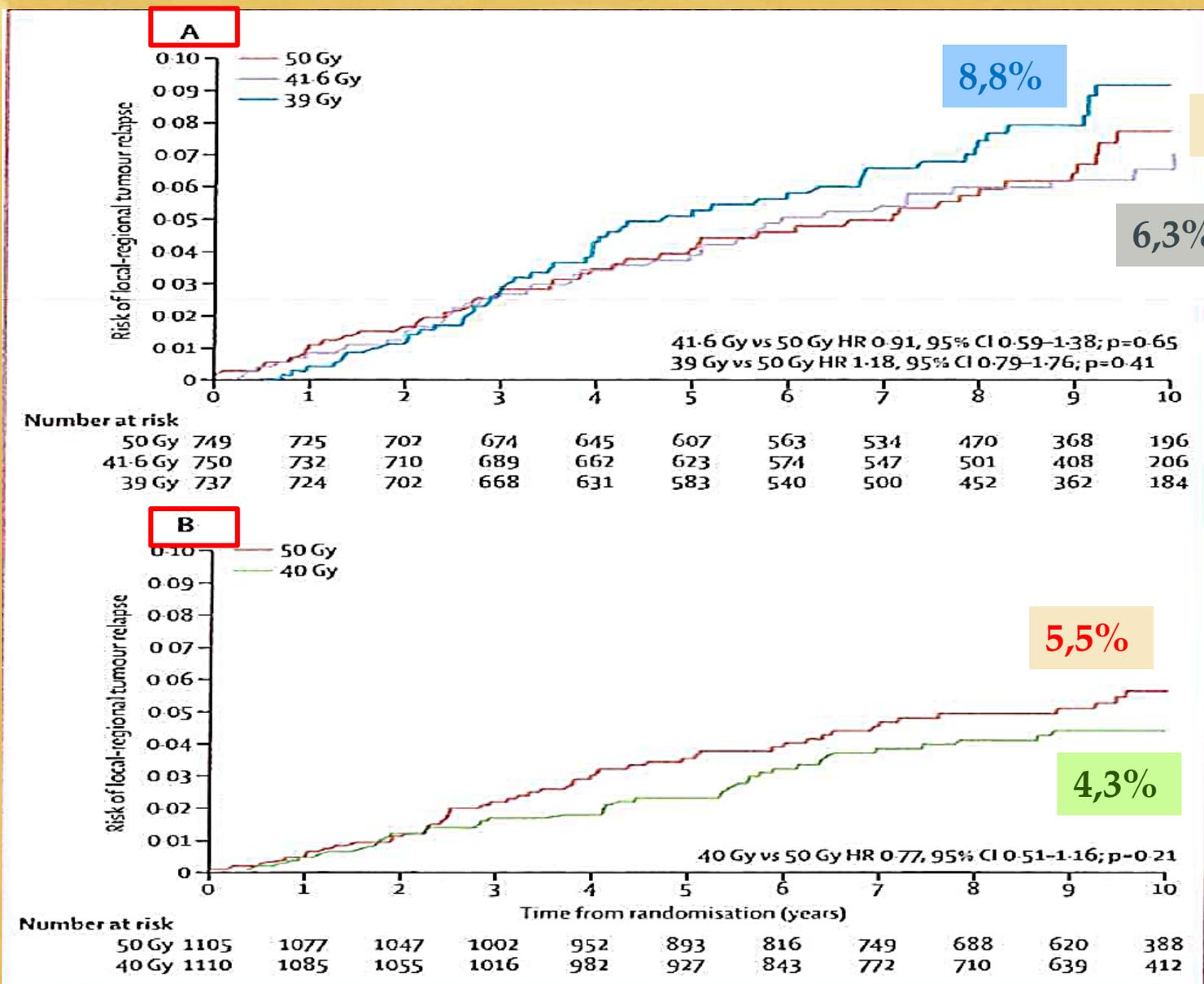
## *INCIDENCE OF ISCHAEMIC HEART DISEASE SYMPTOMATIC RIB FRACTURE AND SYMPTOMATIC LUNG FIBROSIS ACCORDING TO FRACTIONATION SCHEDULE*

	Fractionation schedule		Total n=2215
	50 Gy n=1105	40 Gy n=1110	
<b>Ischaemic heart disease*</b>			
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]
<b>Symptomatic rib fracture§</b>			
Reported	17 (1.5)	16 (1.4)	33 (1.5)
Confirmed†	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
<b>Symptomatic lung fibrosis</b>			
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.

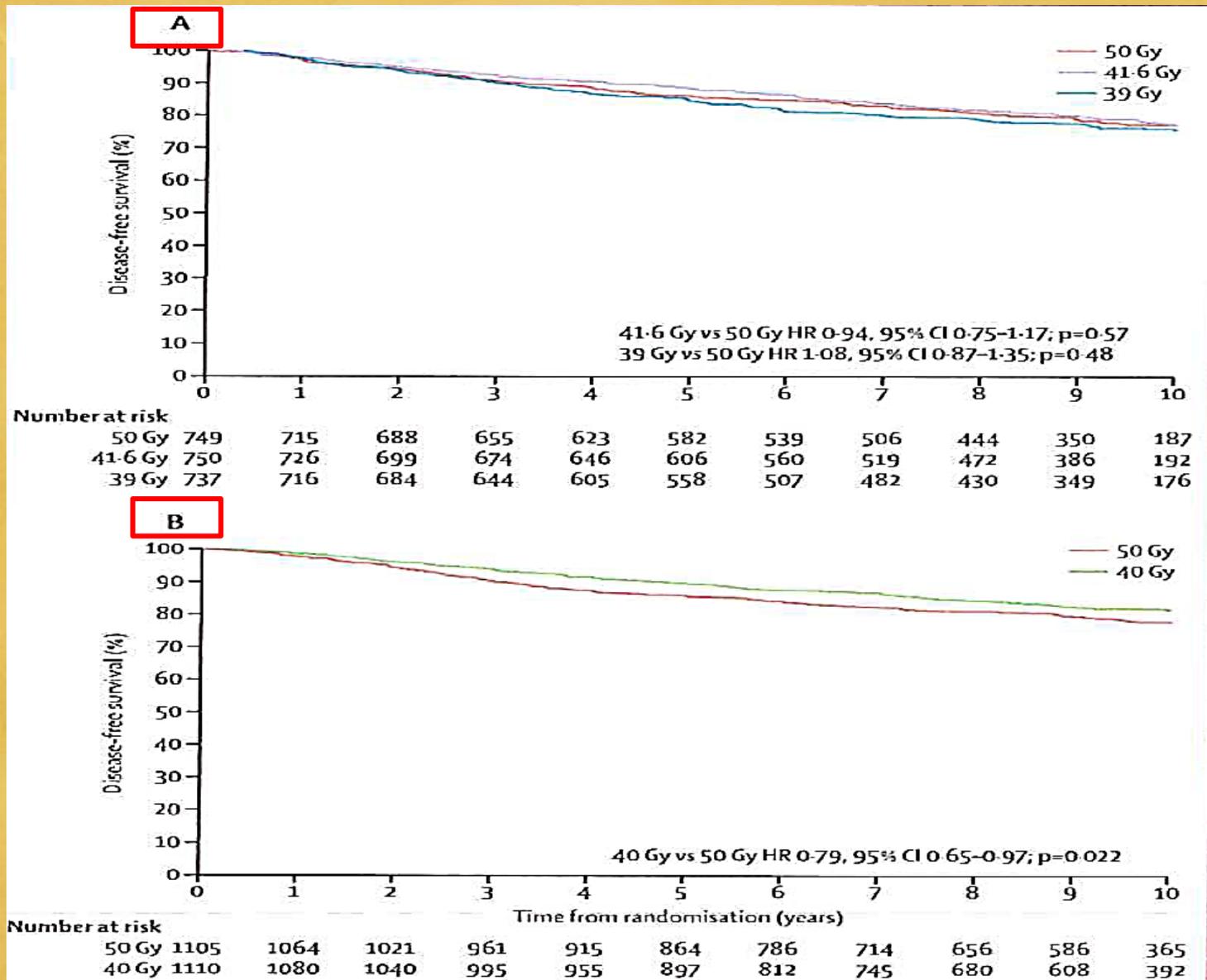
# ESSAIS START A ET B: taux de RL

## 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%

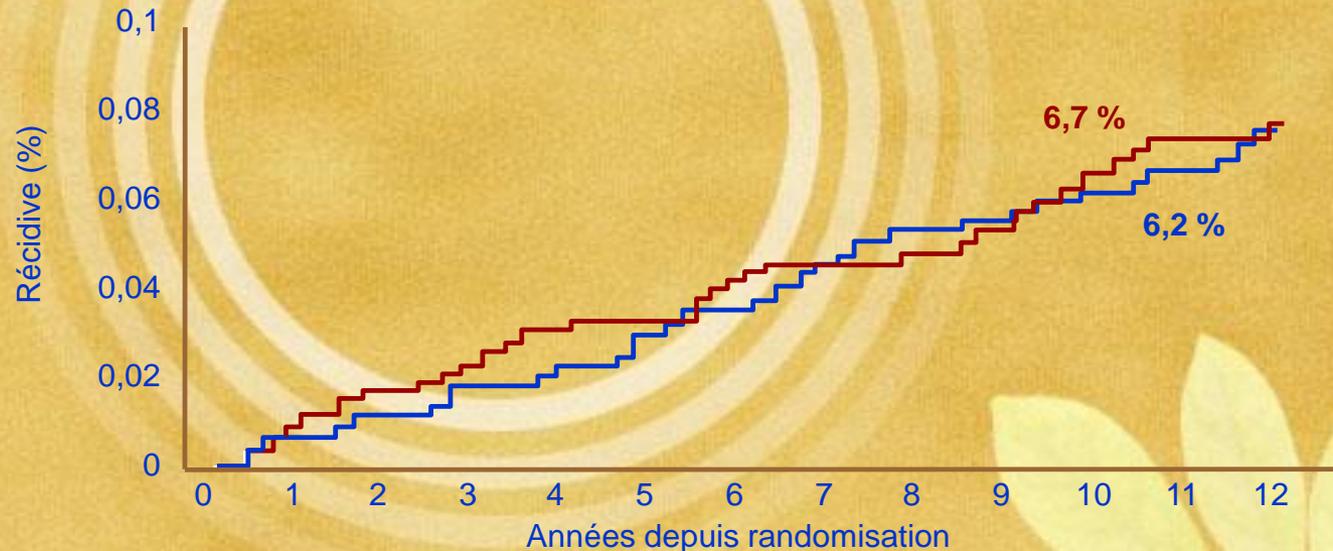
6,2%

# ESSAI CANADIEN



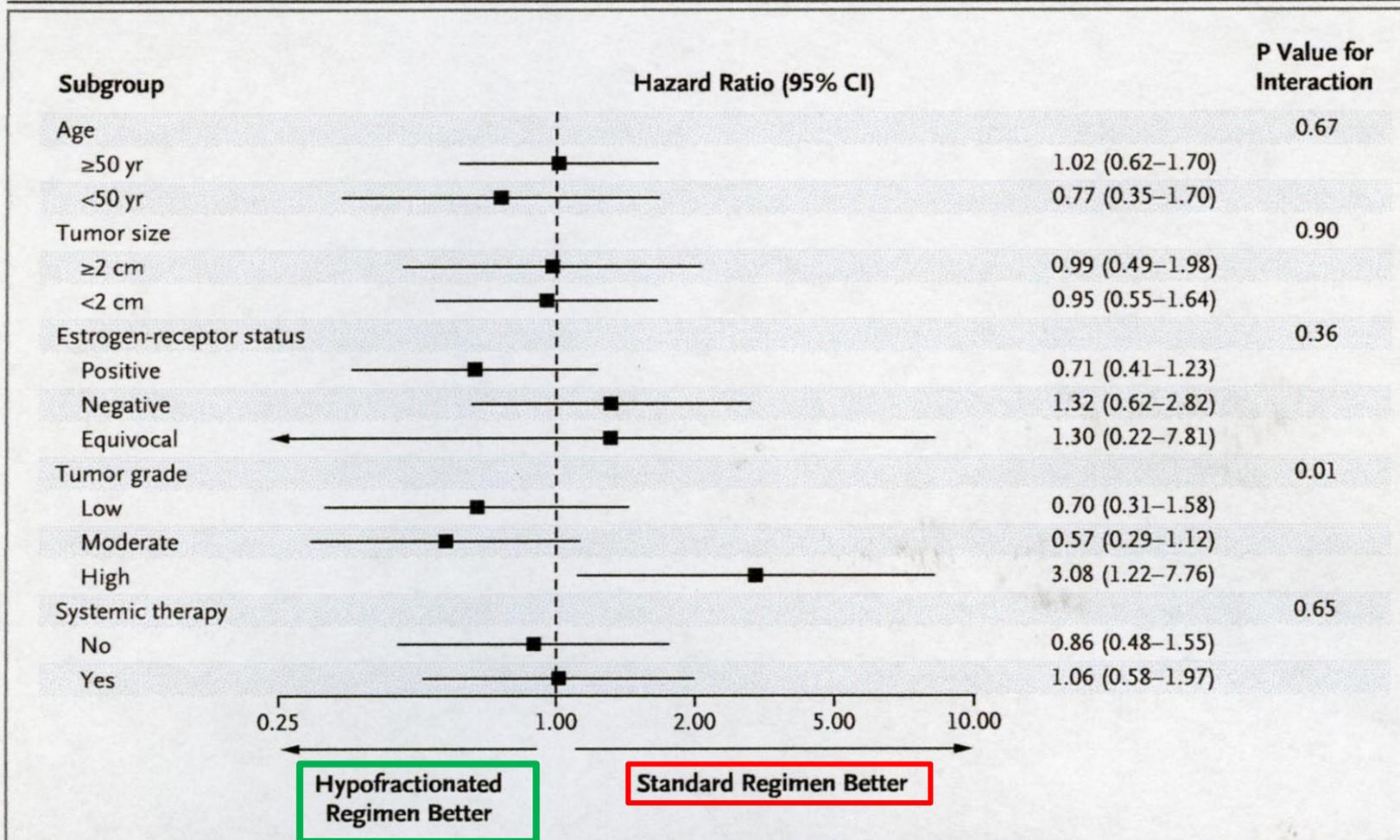
## Résultats à long terme de la radiothérapie accélérée hypofractionnée

### 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



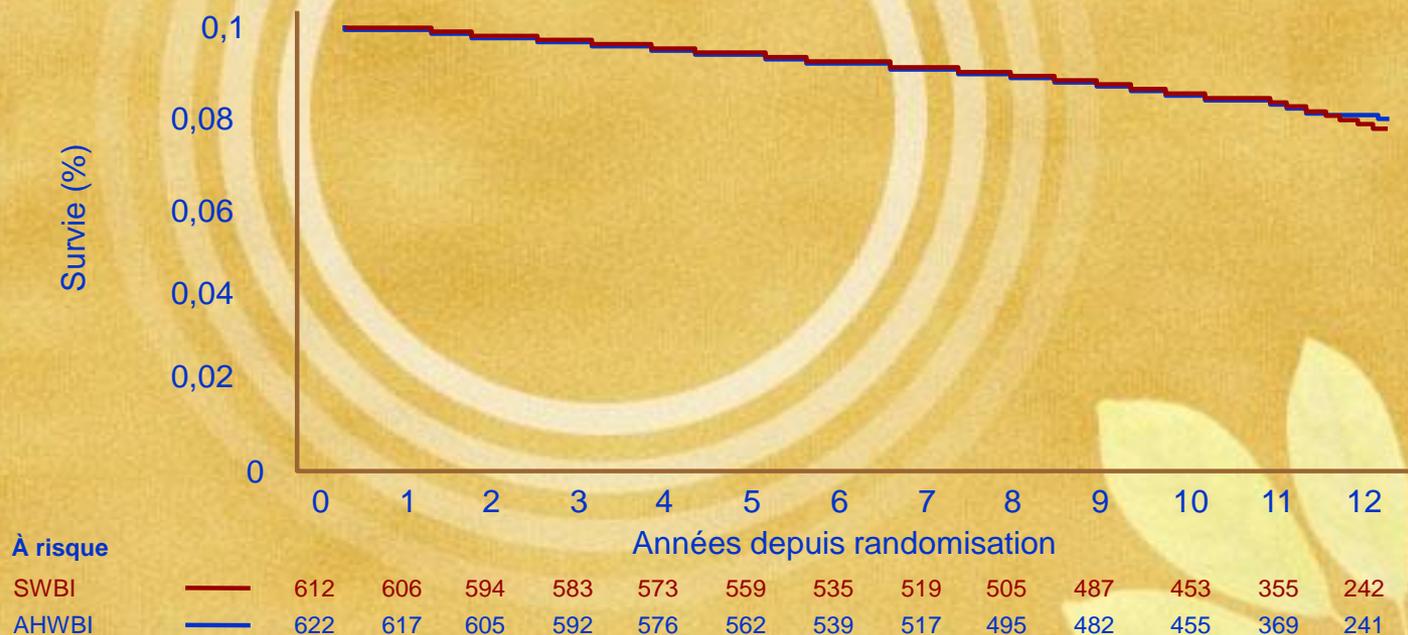
**Figure 2.** Hazard Ratios for Ipsilateral Recurrence of Breast Cancer in Subgroups of Patients.

# ESSAI CANADIEN



## Résultats à long terme de la radiothérapie accélérée hypofractionnée

**Survie globale : 84.5%**



# ESSAI CANADIEN: toxicité cutanée



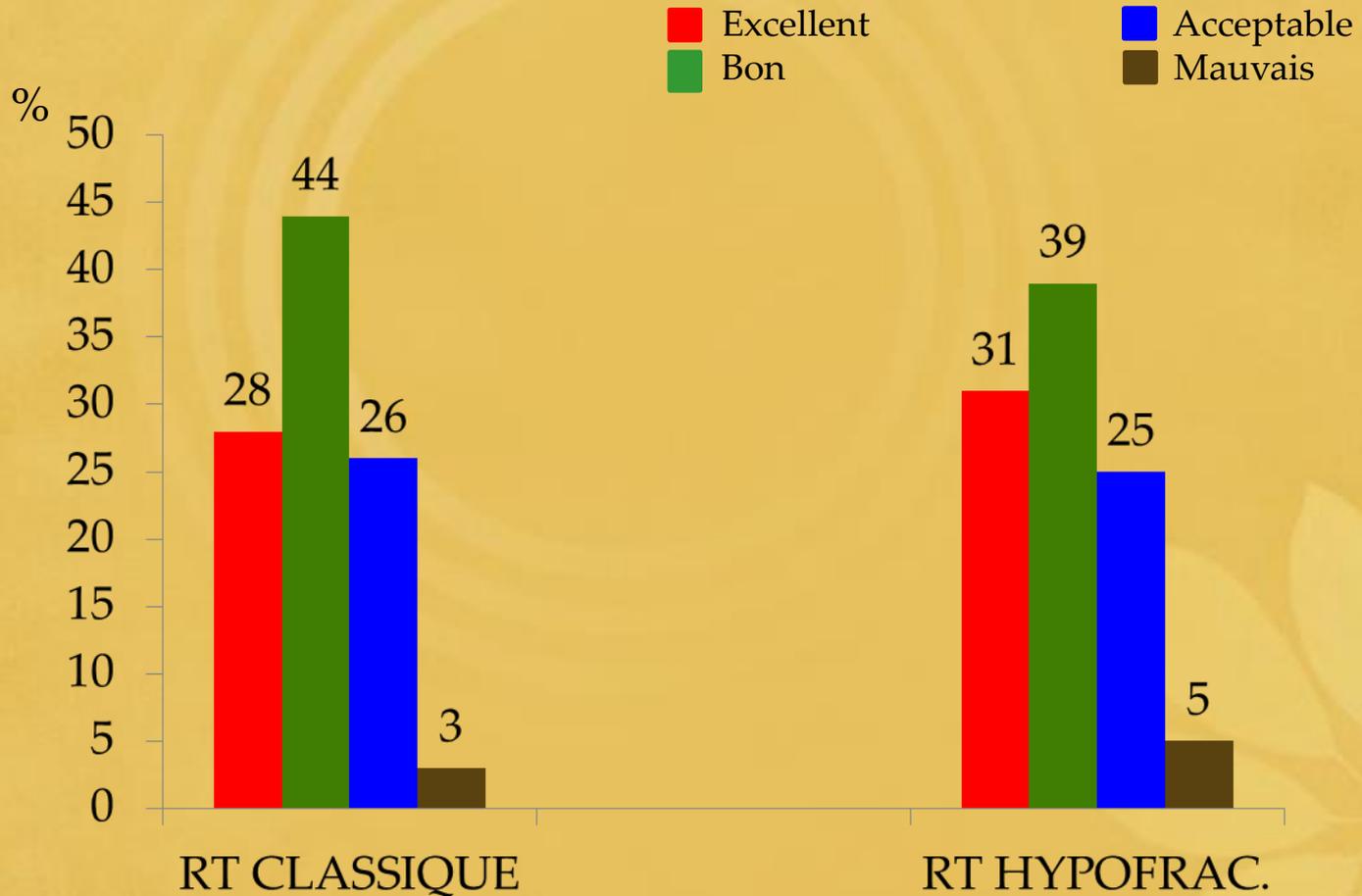
**Table 1.** Late Toxic Effects of Radiation, Assessed According to the RTOG–EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme.\*

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>			
<b>Skin</b>				
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
<b>Subcutaneous tissue</b>				
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*

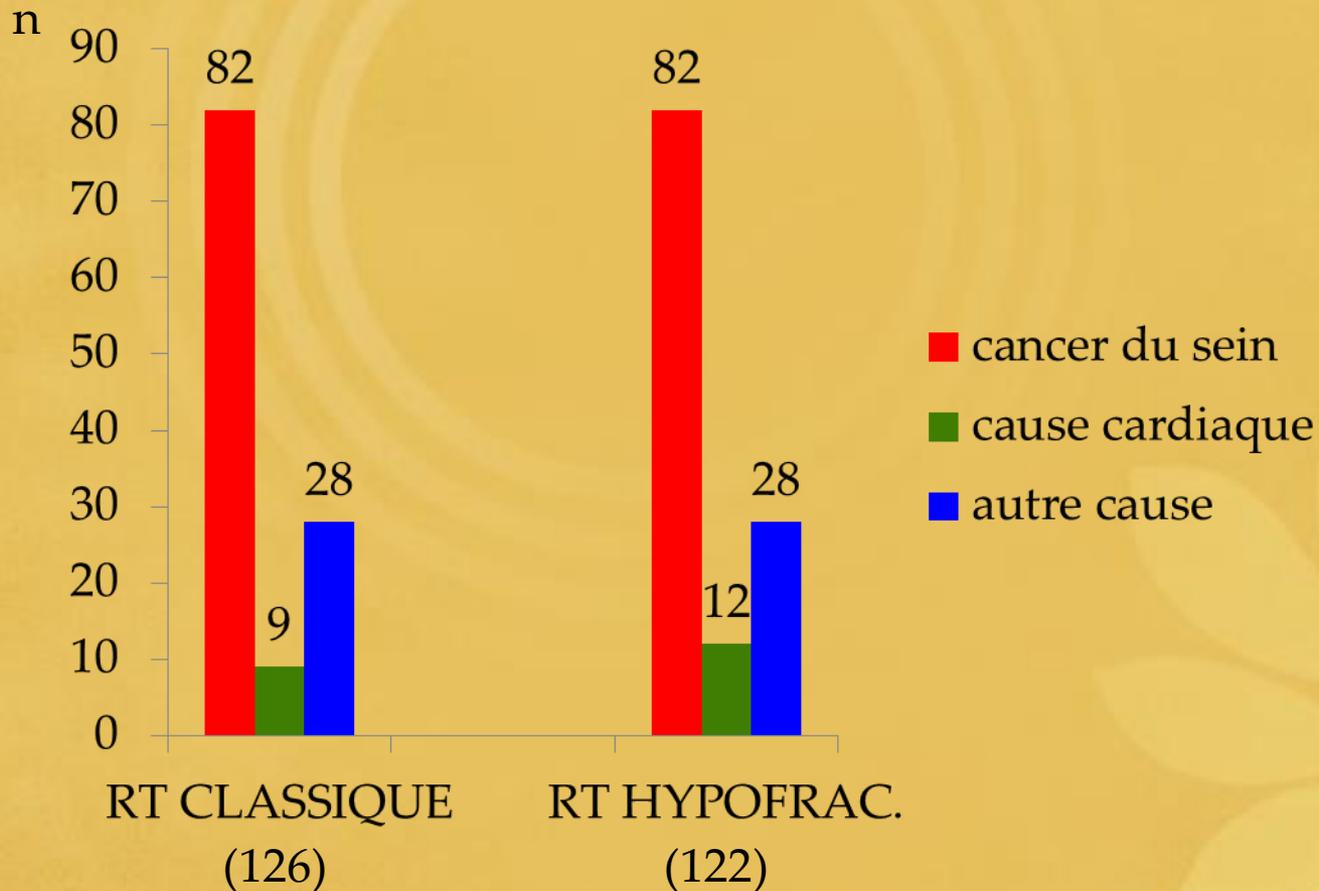
## *RESULTATS COSMETIQUES A 10 ANS*





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

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



## ***AUTRES EXPERIENCES DE RT-HF***

-  **ETUDE DE FLORENCE<sup>1</sup> (44 Gy/16f)**
  
-  **EXPERIENCE DE L'INSTITUT CURIE<sup>2</sup>  
(femmes âgées) (32,5 Gy/6f)**
  
-  **EXPERIENCE DE NANTES-ANGERS<sup>3</sup>  
(femmes âgées) (45 Gy/15f +/- 9Gy)**

<sup>1</sup> *LIVI L et al CLINICAL ONCOLOGY 2007, 19:120-4*

<sup>2</sup> *KIROVA Y et al IJROBP 2009, 75: 76-81*

<sup>3</sup> *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<sup>1\*</sup>, Bruno Cutuli<sup>2</sup>, Patrice Cellier<sup>3</sup>, Loïc Champion<sup>1</sup> and Magali Le Blanc<sup>1</sup>

**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 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](http://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

