

RADIOTHERAPIE ET CANCER INVASIF DU SEIN

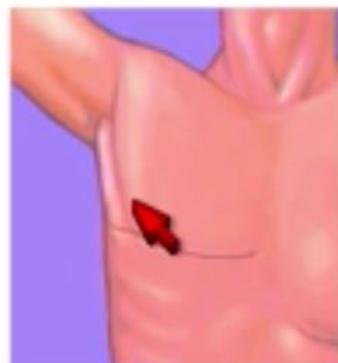
DES PISTES POUR UNE
DESESCALADE ??

Dr E.Monpetit Centre Saint Yves, Vannes

CAS N°1

- Dossier présenté à la RCP sénologie/gynécologie de Vannes le 23.04.2015 par le Dr Le P.
- Mme Sonia F, 70 ans, sans atcd
- Lésion du QSI du sein droit, Dc sur dépistage
- Tumorectomie/GAS : pT1cN0/-M0, SBR1-RO+RP-Her2-
- Avis donné : Radiothérapie/HT.

Breast Conservation vs. Mastectomy



- 20 year follow-up: lumpectomy and mastectomy provide equivalent survival
- Technical improvements in lumpectomy and radiation
 - 10-year local recurrence rates now 2-5%
 - further reduces relative benefit of mastectomy

Les données historiques suggèrent un taux plus élevé de RL après chirurgie conservatrice selon l'âge ?

LRR and metastatic disease by age
Pooled EORTC studies
3602 BCT and MRM 1980-1999

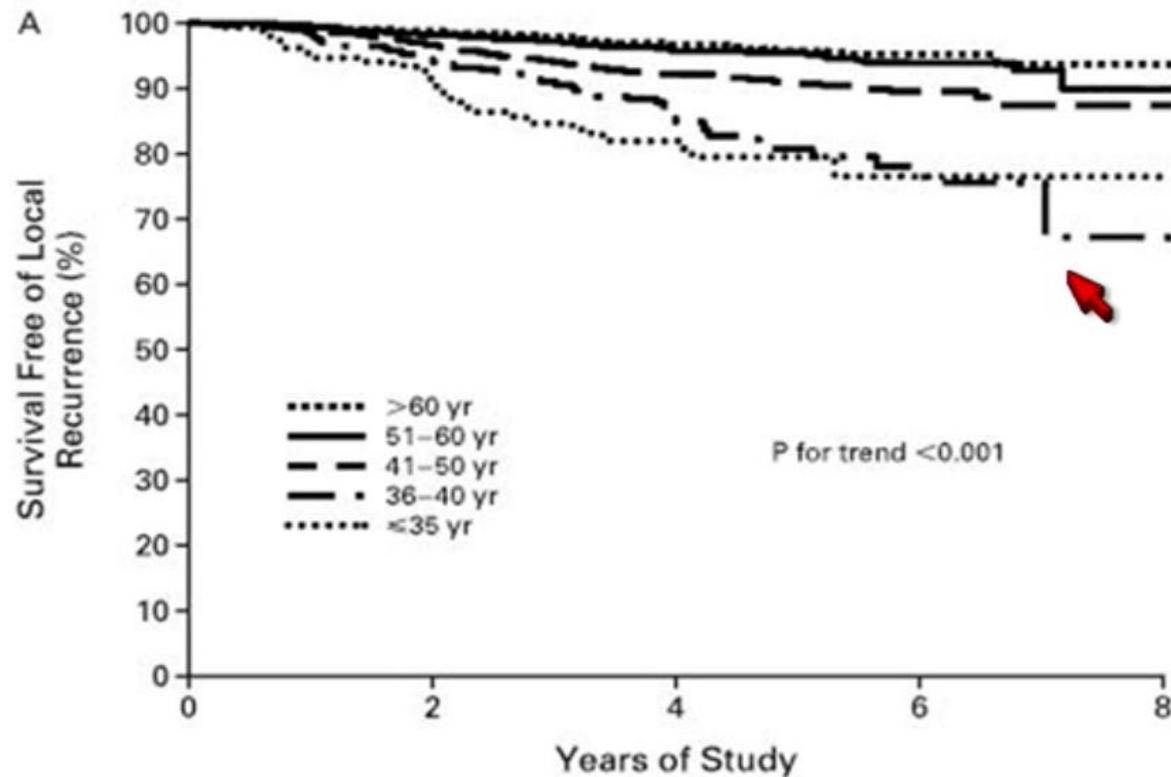
Age	N (%)	Isolated LRR HR	Distant mets HR
>50	2017 (56.1%)	1	1
35-50	1409 (39.1%)	1.60 (1.14-2.25)	1.01
≤35	176 (4.9%)	2.34 (1.30-4.24)	1.55 (1.20-2.00)

de Bock, Eur J Cancer 42:351-6 2006

EORTC: RT +/- boost 1989-1996

Local Recurrence-Free Survival by Age

5569 pts, 470 pts (8%) ≤ 40



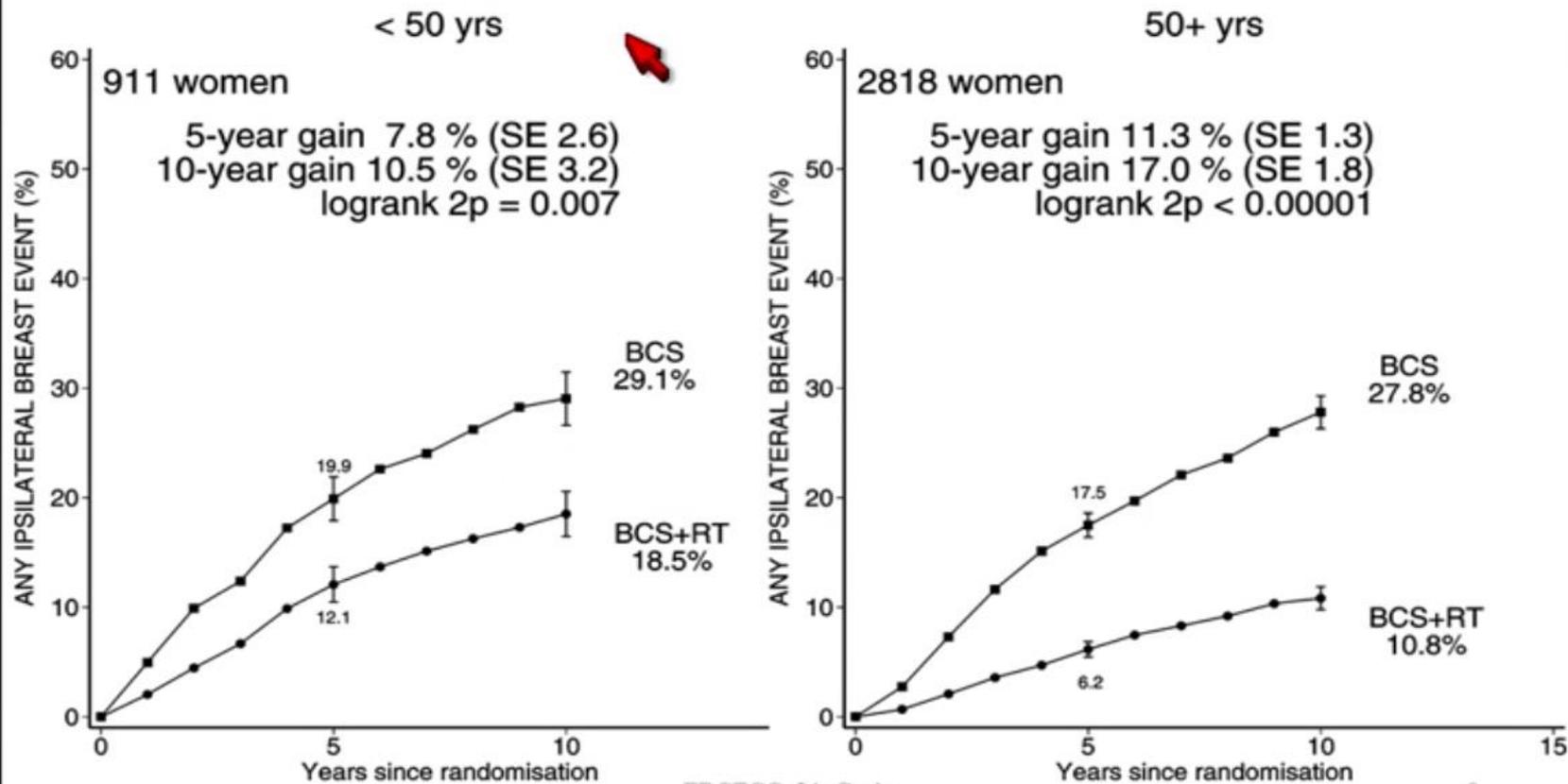
Bartelink NEJM 2001;345:1378-1387



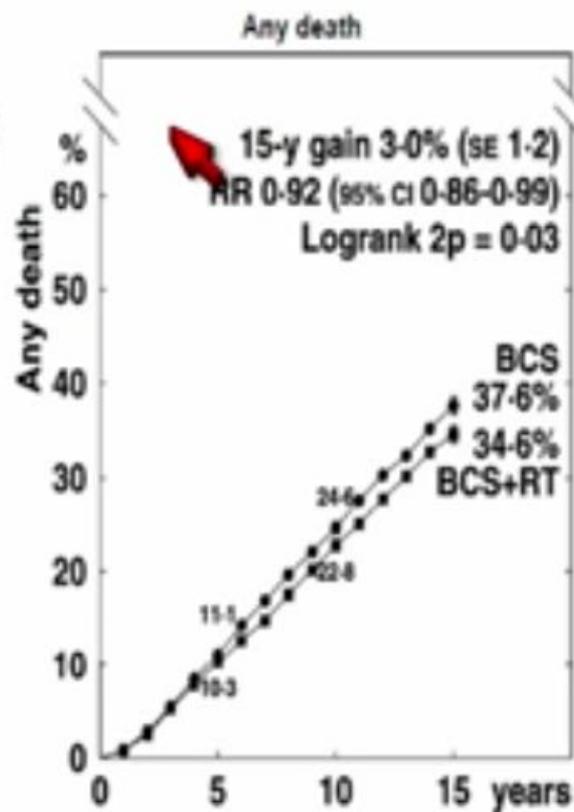
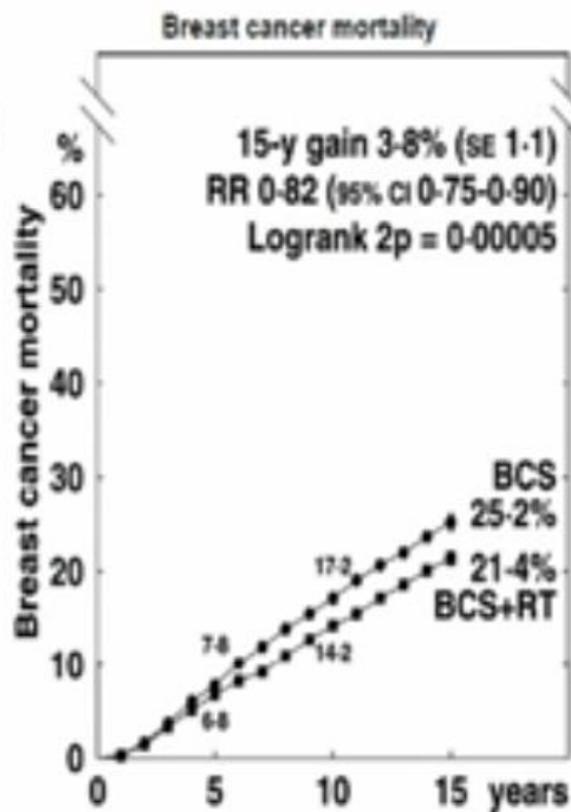
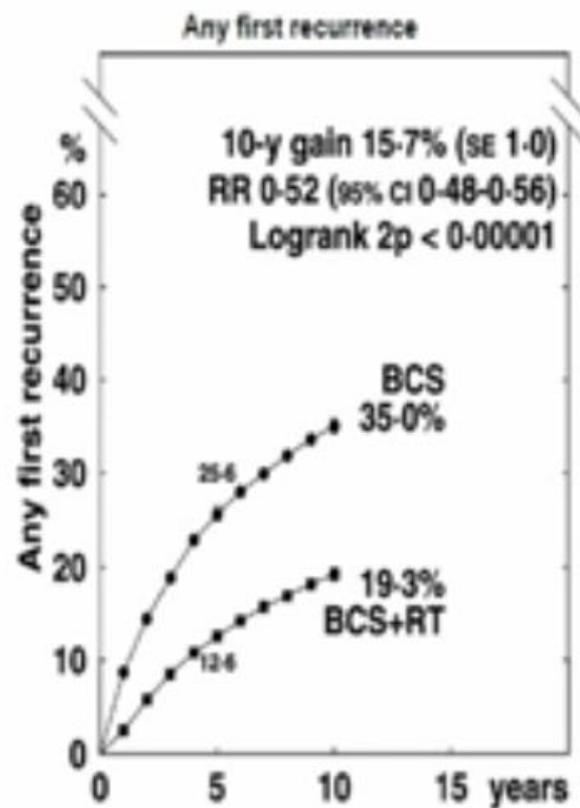
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

EBCTCG DCIS: BCS + RT vs. BCS

Ipsilateral breast recurrence by age at diagnosis invasive and in situ



EBCTCG: Impact of Radiation



Vous êtes née le mercredi 09/05/1945 de sexe Féminin

Votre âge est de 70 an(s), 0 mois, 30 jour(s) (70.08 ans) au
08/06/2015

Votre durée (espérance) de vie résiduelle est de 18.28 ans

Cela signifie que les gens ayant le même sexe que vous, né la même année que vous et ayant atteint votre âge (donc encore en vie aujourd'hui) meurent en moyenne à l'âge de **88.37 ans (19/09/2033)**.

Mais tout n'est pas toujours aussi classique CAS N°2

- A la même RCP, le Dr Le P présente à la demande de son collègue, en congés le dossier de Mme Solange Le R...
- 74 ans, aux atcd d'appendicectomie dans l'enfance et de cholécystectomie à l'âge de 45 ans, veuve , 2 enfants, ancienne responsable de départements au Printemps à Paris.
- Lésion du QSI par autopalpation
- Tumorectomie/GAS : 19 mm, SBR 2-RH+Her2-,
- Avis RCP : Radiothérapie/HT

Et Mme Solange Le R
arrive à la consultation
Pas de traitement en
cours, ...
Mais patiente
« fragile » ...

QUE LUI PROPOSER ?
Patiente « cortiquée »



Vous êtes née le vendredi 09/05/1941 de sexe Féminin

Votre âge est de 74 an(s), 0 mois, 30 jour(s) (74.08 ans) au 08/06/2015

Votre durée (espérance) de vie résiduelle est de 15.01 ans

Cela signifie que les gens ayant le même sexe que vous, né la même année que vous et ayant atteint votre âge (donc encore en vie aujourd'hui) meurent en moyenne à l'âge de **89.09 ans (11/06/2030)**.

EBCTCG by Age

10-year risk of a locoregional or distant recurrence (%)

	Number Allocated BCS+RT/BCS	BCS+RT	BCS	Absolute Reduction with RT (95% CI)
a.) Entry Age (years)				
< 40	189/174	36.1	60.7	24.6 [13.2 to 36.0]
40-49	576/582	20.8	41.4	20.6 [15.1 to 26.1]
50-59	1093/1028	15	29.7	14.7 [10.8 to 18.6]
60-69	1138/1167	14.2	28.3	14.1 [10.4 to 17.8]
70+	679/661	8.8	17.7	8.9 [4.0 to 13.8]

Omission of RT in the Elderly: CALGB

- Randomized trial of tamoxifen alone vs. tam with RT in women over 70
- T1 disease
- Axillary dissection discouraged
 - 37% dissection; 63% no axillary surgery
 - All clinically node negative
- RT 45 Gy whole breast + 14 Gy boost 

CALGB 9343: Results at 10 Years

	N	LRR-Free Survival (%)	Mastectomy-Free Survival (%)	DM-Free Survival (%)	Overall Survival (%)
TAM	319	90	96	95	66
TAM + RT	317	98	98	95	67
P-value		<0.001	NS	NS	NS



Omission of Radiation: Princess Margaret Hospital

- Phase III, randomized trial
- RT + TAM vs. TAM alone
- N=769
 - 50 and older
 - T1, T2
 - HR status unspecified
 - pN- if <65 (cN0 if >65)



Table 2. Univariate Analysis of Five-Year Estimates of Local Relapse and Disease-free Survival According to Treatment and Tumor Characteristics.

Characteristic	Total No. of Women	Local Relapse %	P Value	Disease-free Survival %	P Value
Overall	769	4.1		87	
Randomized treatment*					
Tamoxifen + radiotherapy	386	0.6		91	
Tamoxifen	383	7.7	<0.001	84	0.004
Tumor size†					
T1	639	3.5		90	
≤1 cm	267	1.4		95	
>1–2 cm	372	5.1		86	
T2	128	7.1	0.004	75	<0.001
Hormone-receptor status*					
Positive or unknown	723	3.4		89	
Negative	46	15.4	<0.001	67	<0.001
Pathological grade					
1	165	1.3		94	
2	360	4.0		91	
3	124	9.3	0.005	67	0.003
Age at diagnosis					
50–59 yr	183	6.0		86	
60–69 yr	261	3.8		91	
≥70 yr	325	3.2	0.06	85	0.08

* This feature was also significant on multivariate analysis.

† The tumor size was unknown for one woman in each group.

PRIME II: Eligibility

- N=1326
- Randomized to hormonal rx +/- RT
- All older than 65, T<3.0 cm
- HR positive
- Axillary node negative
- Grade 3 or LVI permitted (not both)

PRIME II: 5 year Results

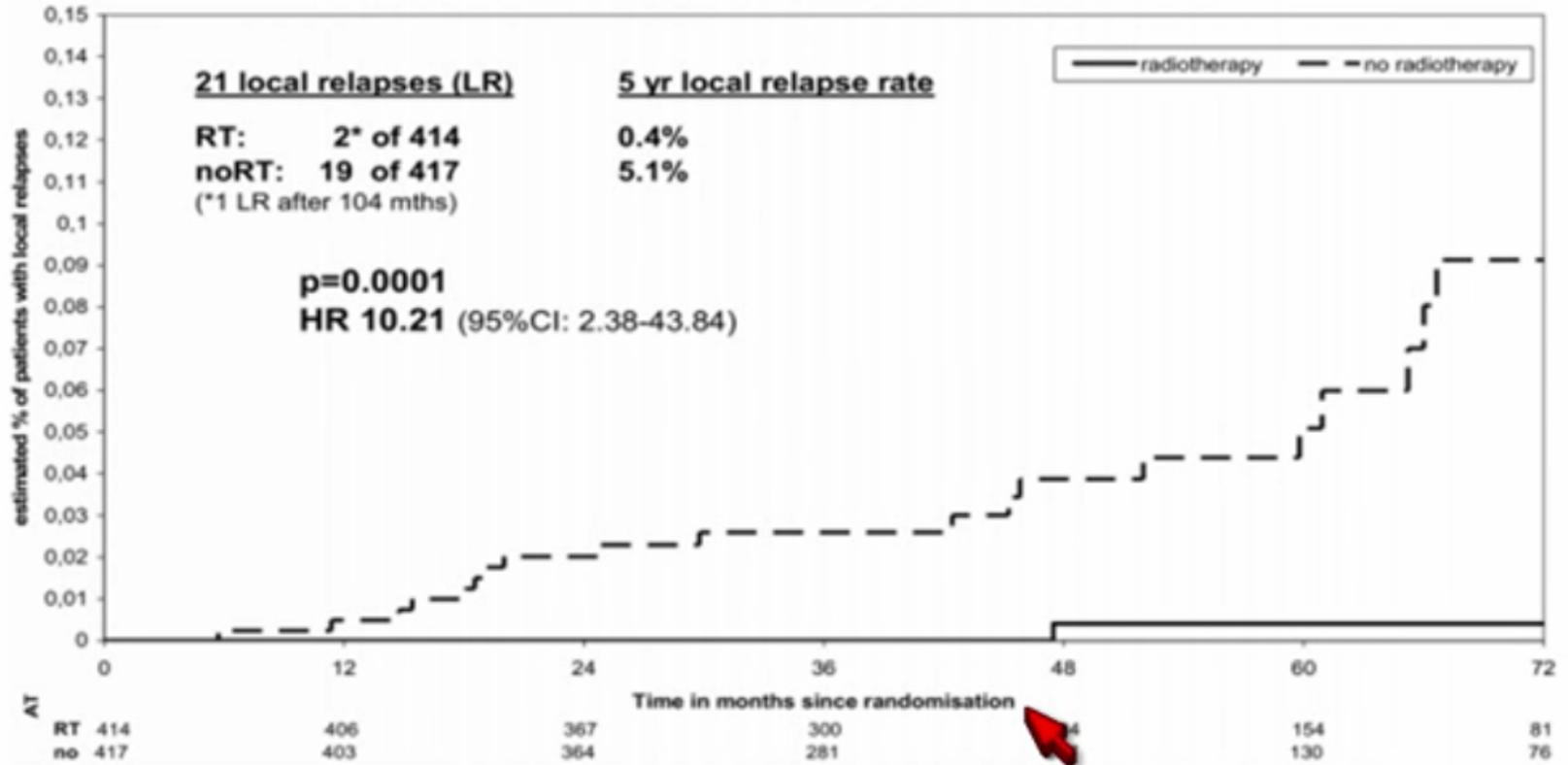
	No RT	RT	P
IBTR (%)	4.1	1.3	0.001
DM (%)	1.0	0.5	NS
OS (%)	93.9	93.9 	NS

ABCSG

- **N=869**
- **Randomized to hormonal rx +/- RT**
- **Postmenopausal**
- **HR+, Grade 1 or 2, T<3cm**
- **Axillary node negative**



ABC SG



Randomized Trials

Trial (n)	Inclusion criteria	IBTR w/o RT	IBTR w/ RT	P-value	Survival different?
CALGB (686)	≥70 years HR+/unk T1	10% @ 10 years	2% @ 10 years	<0.001	NS
PMH (749)	≥50 years HR+/unk T1/T2	17.6% @ 8 years	3.5% @ 8 years	<0.001	NS
PRIME II (1326)	≥ 65 years T<3cm HR+	2.7% @ 5 years	0.6% @ 5 years	0.002	NS
ABCSG (869)	Post-meno T<3cm HR+	5.1% @ 5 years	0.4% @ 5 years	<0.001	NS

RESULTATS DONC DES ESSAIS RANDOMISES

La RT réduit considérablement le taux de récurrences locales

Mais sans impact sur la survie à 10 ans,

Bras contrôle avec hormonothérapie

HT à moins bonne compliance dans la population âgée,

Balance donc entre :

- moins de RL,
- et transports/effets secondaires/coûts.

PREMIERE SOLUTION : OMETTRE LE BOOST ?

Le Boost, c'est 5 à 10 séances sur le lit lésionnel , qui suivent l'irradiation de toute la glande mammaire

Le rationnel, c'est de donner le maximum de dose à l'endroit de risque maximal de récurrence locale,

EORTC 22881

- **N= 5318**
- **Randomization: 50 Gy with or without 16 Gy boost to lumpectomy site**
- **Age \leq 70**
- **Microscopically negative margins**

EORTC 22881: 10-Year Results

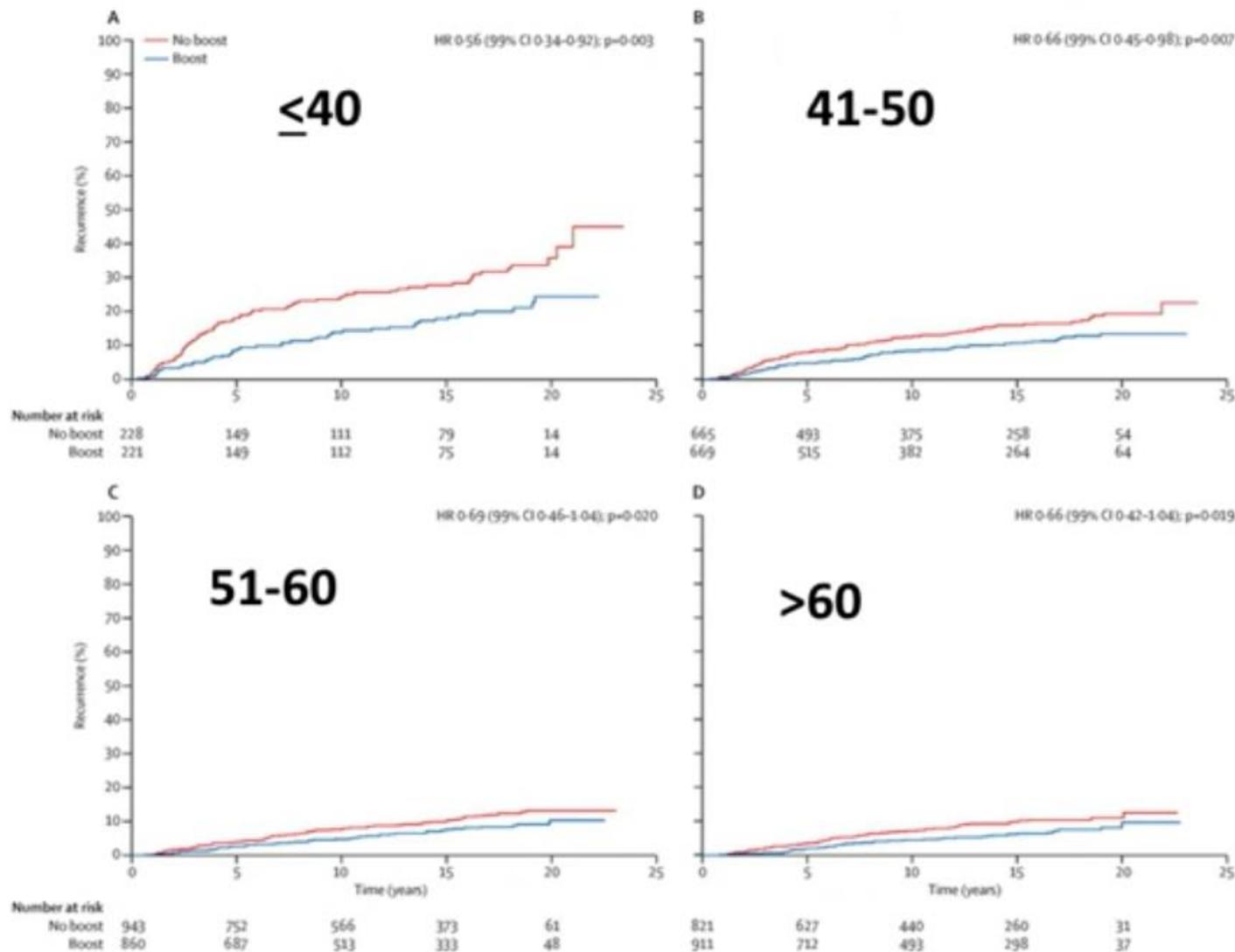
Outcome	No Boost	Boost	p-value
Local Failure	10.2%	6.2%	<0.0001
Distant Failure	16.1%	16.1%	NS
Death	81.7%	81.7%	NS
Moderate or Severe Fibrosis	13.2%	28.8%	<0.0001
Severe Fibrosis	1.6%	4.4%	<0.0001

Ten-year Results by Age

Age	No Boost	Boost
<u><</u> 40	23.9%	13.5%
41-50	12.5%	8.7%
51-60	7.8%	4.9%
> 60	7.3%	3.8%

~40% proportional reduction in LR seen in all age subsets, but lowest absolute reduction in age >60

Local recurrence after lumpectomy/RT +/- boost



LA DEUXIEME SOLUTION : LA RT HYPOFRACTIONNEE

DELIVRANCE DE DOSE/FRACTION SUPERIEURE A 1,8-2 Grays

Avantage en coût et en « pratique »

Radiobiologie re-définie avec les techniques modernes/radiosensibilité des tissus normaux ET tumoraux

Progrès technologique autorisant les études en 3 D pour meilleure définition des volumes et homogénéité de la dose.

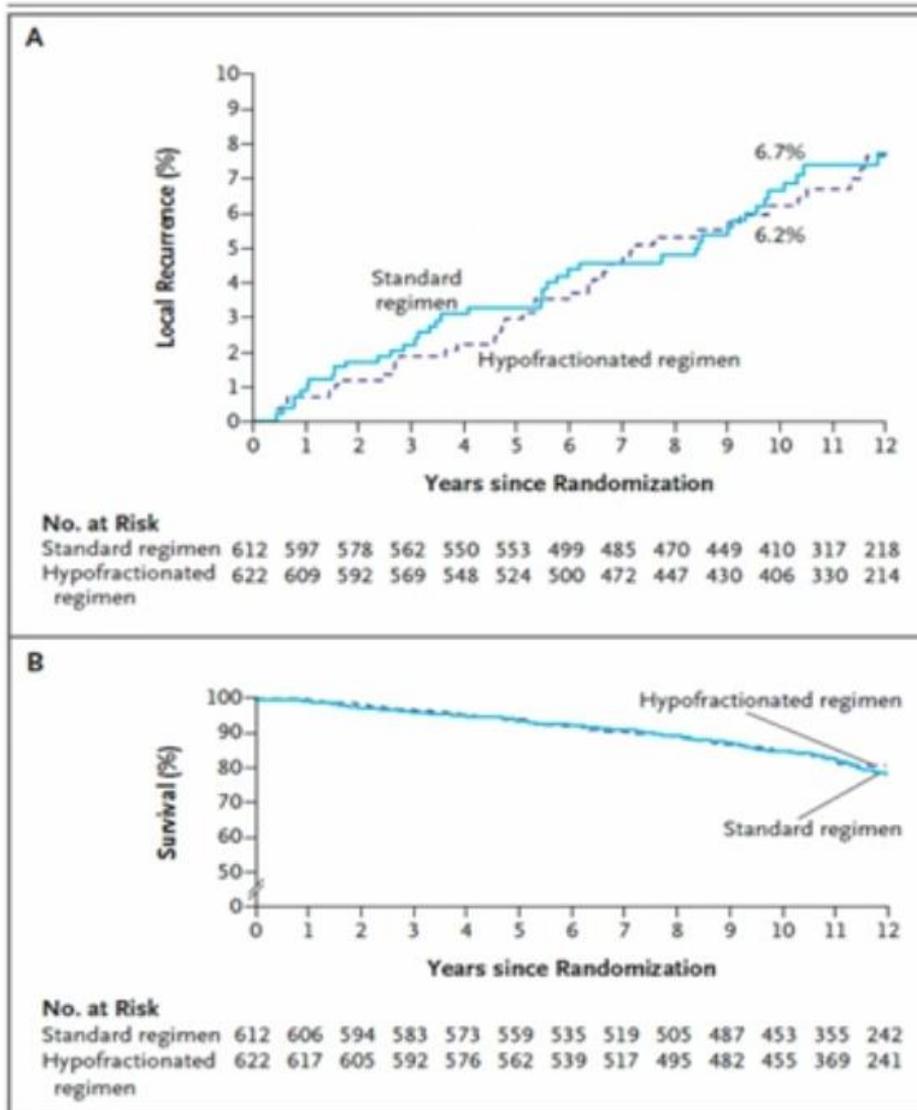
Plusieurs études la valident...

Ontario Clinical Oncology Group Trial

- **1234 patients randomized to:**
 - 50 Gy/2 Gy/fx = 25 fractions
 - 42.5 Gy/2.66 Gy/fx = 16 fractions
- **T1/T2 tumors**
- **Node negative**
- **Large breasted women excluded (separation >25 cm)**



Whelan et al: Results



**Median follow-up:
12 years**



Long-term Toxicity

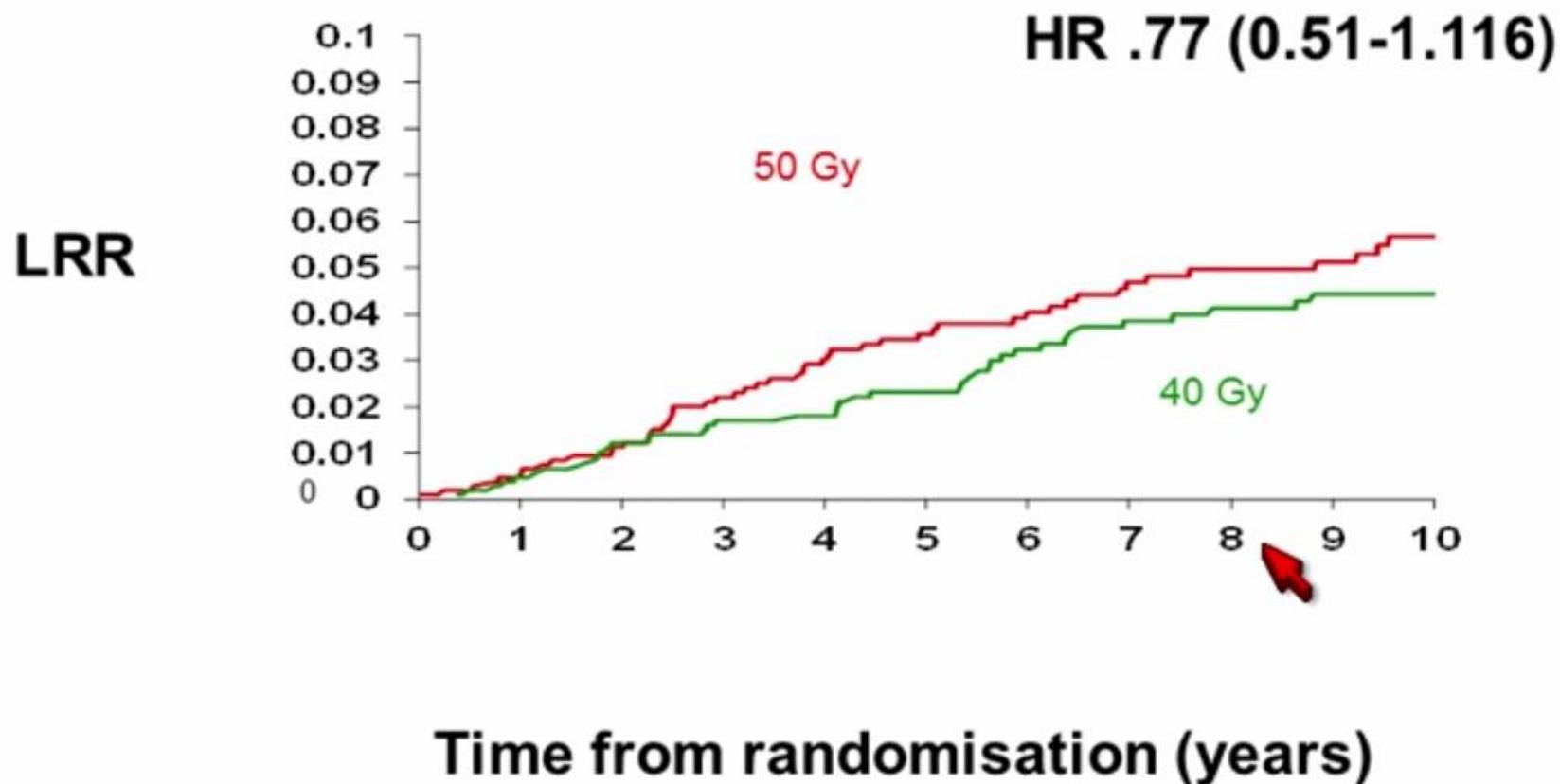
Site and Grade	5 Yr		10 Yr	
	Standard Regimen (N=424)	Hypofractionated Regimen (N=449)	Standard Regimen (N=220)	Hypofractionated Regimen (N=235)
	<i>percent of patients</i>			
Skin				
0†	82.3	86.1	70.5	66.8
1	14.4	10.7	21.8	24.3
2	2.6	2.5	5.0	6.4
3	0.7	0.7	2.7	2.5
Subcutaneous tissue				
0‡	61.4	66.8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



UK START-B

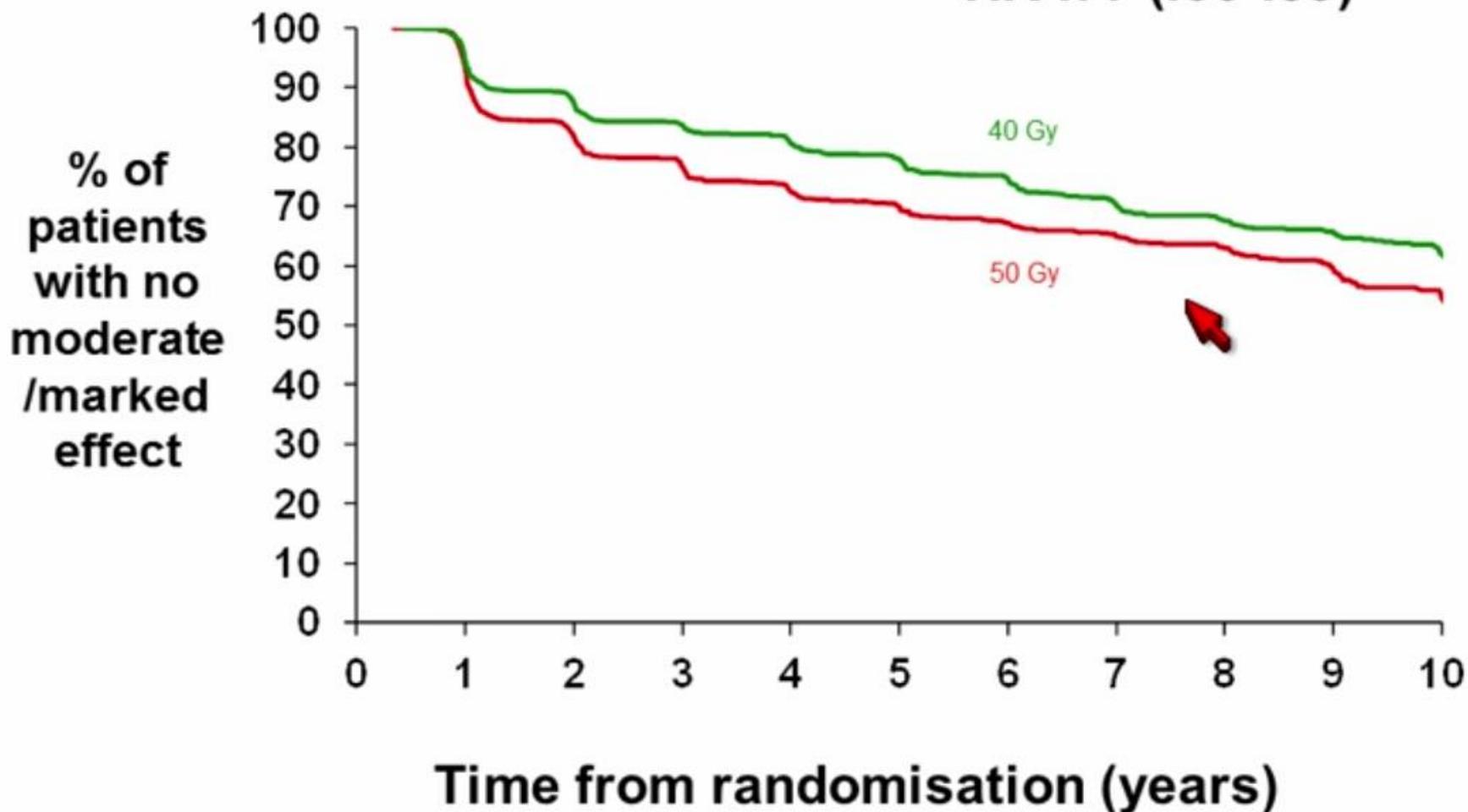
- **N=2215**
 - **Standard Arm:**
 - **2 Gy per fraction**
 - **25 fractions/5 weeks**
 - **Experimental arm:**
 - **2.66 Gy per fraction**
 - **15 fractions/3 weeks**
 - **Median follow-up: 9.9 years**
- 

START-B: Cumulative Incidence LRR



START-B: Cosmesis

HR .77 (.66-.89)



EN CONCLUSION

A 10-12 ans

Résultats très satisfaisants en terme de RL

Sans effets secondaires majorés

Et avec de bons résultats cosmétiques

Mais à 10-12 ans...

(Peto : parfois, résultats consolidés à...20 ans).

Néanmoins, la voie semble être d'avenir...

Application difficile sur les poitrines « généreuses » du fait d'une homogénéité de dose difficile à obtenir...

La TROISIEME SOLUTION LA RADIOTHERAPIE PARTIELLE ACCELEREE

Délivrer une dose plus importante uniquement sur le lit opératoire

En acceptant le corolaire de moins de récurrences homolatérales hors lit tumoral...

Plusieurs techniques :

- curiethérapie interstitielle, bas débit, haut débit
- ballonnet type mammosite
- RTE
- radiothérapie intra-opératoire, en photons ou électrons, type intrabeam

TOUJOURS EN EXPERIMENTATION...

ET D'AILLEURS NOS PATIENTES ETAIENT ELLES DE BONNES
CANDIDATES A UN INTRABEAM ???

Modern Phase III Trials of PBI vs WBRT

Institution/Trial	Target (yrs of accrual)	Control Arm	Experimental Arm
European Institute of Oncology ELIOT	1200 (2000-2007)	WBI (50 Gy in 25 fx) \pm 10 Gy Boost	IORT (21 Gy in 1 fx, using electrons up to 9 MeV)
TARGET-A	2232 (2000-2010)	WBI 40-56 Gy \pm 10-16 Gy boost	IORT (20 Gy in 1 fx, low energy -rays)
*NSABP B 39/RTOG 0413	4214 (2005-2013)	50-50.4 Gy WBI \pm 10-16 Gy Boost	(1) MIB (34 Gy in 10 fx), or (2) MammoSite™ (34 Gy in 10 fx) or (3) 3D-CRT (38.5 Gy in 10 fx)
European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group	1170 (2004-2009)	WBI (50-50.4 Gy in 25-28 fx) + 10 Gy Boost	Brachytherapy Only (1) 32.0 Gy 8 fx HDR or (2) 30.3 Gy 7 fx HDR or (3) 50 Gy pulsed dose rate
*Medical Research Council – UK IMPORT LOW	1935 (2007-2010)	WB 2.67Gy X 15	(1) WB 2.4Gy X 15 (2) PB 2.67Gy X 15 (3) PB only 2.67Gy X 15
*Ontario Clinical Oncology Group- Canadian Trial RAPID	2128 (2006-7/2011)	WBI \pm 10 Gy boost: (1) 42.5 Gy in 16 fx for small breasts or (2) 50 Gy in 25 fx for large breasts	3D CRT only (38.5 Gy in 10 fx)

ET SI LE FACTEUR LE PLUS IMPORTANT ETAIT PLUS LA
BIOLOGIE QUE L'AGE ???

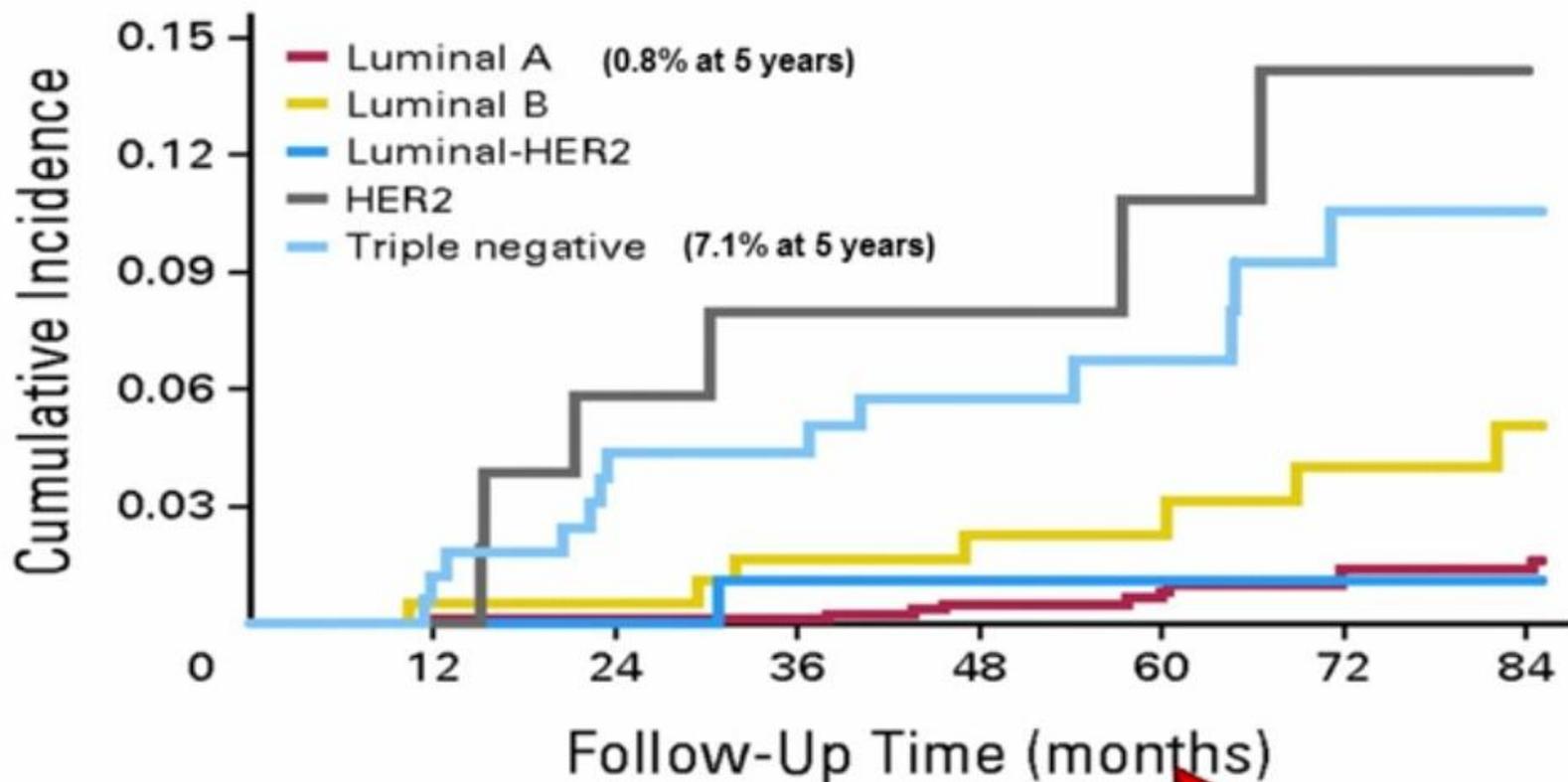
MGH/DFCI/BWH Experience

- **1434 BCS+RT patients**
- **T1 80%, cN0 7%, pN0 67%**
- **Margins: Negative 89%, close 8%**
- **ST used in 91% (No Herceptin)** 
- **Median FU = 85 months (7.1 years)**
- **5-year LR: 1.6%**

Subtype Approximation

- Luminal A = HR+, HER2-, Gr 1-2 (905)
- Luminal B = HR+, HER2-, Gr 3 (198)
- Luminal-HER = HR+, HER2+ (105)
- HER2 = HR-, HER2+  (55)
- Triple Negative = HR-, HER2- (171)

Subtype is Prognostic for LR



No. at risk

Luminal A	905	891	872	850	749	582	522	441
Luminal B	198	191	181	170	157	116	105	87
Luminal-HER2	105	104	95	90	83	71	69	65
HER2	55	53	47	43	39	30	26	20
Triple negative	171	164	150	139	116	79	70	65

Crude LR by Age, Subtype

	Lum A	Lum B	Lum-HER	HER2	Triple -
< 47	4.7% (172)	8.1% (62)	3.0% (33)	13.3% (15)	10.2% (59)
47 – 55	0.4% (259)	5.3% (57)	0% (36)	17.6% (17)	8.0% (50)
56 – 64	1.7% (230)	0% (43)	0% (22)	6.7% (15)	9.1% (33)
> 64	0.4% (244)	0% (36)	0% (8)	0% (8)	6.9% (29)

Do Select Patients with Luminal A Disease Need Radiation?

- Initial randomized study of Tam vs Tam + RT in women older than 50; n=769
- T1/T2, node negative
- Median follow-up 10 years
- IBTR (all patients)
 - 13.7% Tam vs
 - 5.1% Tam + RT ($p < 0.0001$)



RT for All?

A. Luminal A

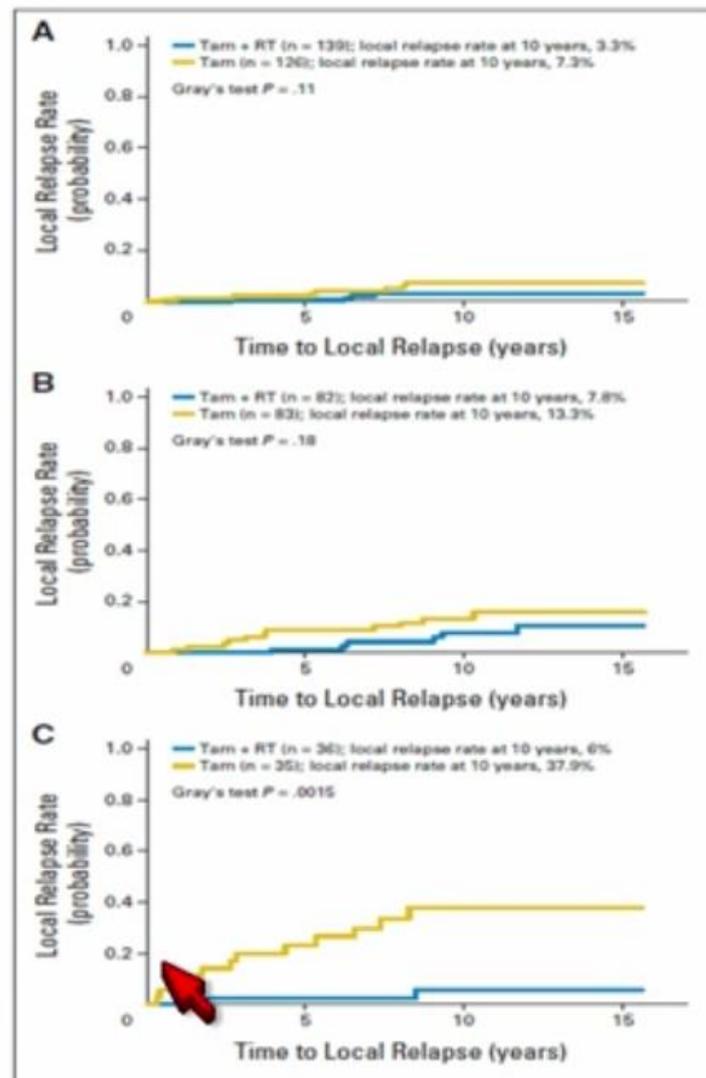
(+/+/-, Ki67<14%) & Gr I/II

B. Luminal B

(+/+/-, Ki67>14%)

C. High-risk

(her2+, basal, -/-/-)



CONCLUSION 1

MODULER PAR AGE MAIS AUSSI PAR BIOLOGIE(haut risque/luminal)

APPRECIER LES PREFERENCES DES PATIENTES(« éviter » la RT mais parfois éviter l'HT et surtout éviter une ré-intervention...)

Juger des CO MORBIDITES...

Et analyser COMPLIANCE/SUIVI et CI de l'HT...

Participer aux ESSAIS(hypofractionnée, RTPA,...)

CONCLUSIONS 2

AVANT 70 ans : traiter classiquement et voir résultats hypofractionnée à 20 ans

APRES 75 ans discuter l'omission du boost et surtout utiliser hypofractionnement...

ENTRE 70 ET 75 ans SELON EG...

Après 75 ans luminaux A B (Her2 ??) omettre la RT (et l' HT ??)

Rendons justice à notre hôte, l'option RT sans HT existe en avis RCP
Rennes CEM

Enfin dans le thesaurus OncoBretagne sein, l'option surveillance seule pour les luminaux A/B existe pour des patientes AVERTIES