

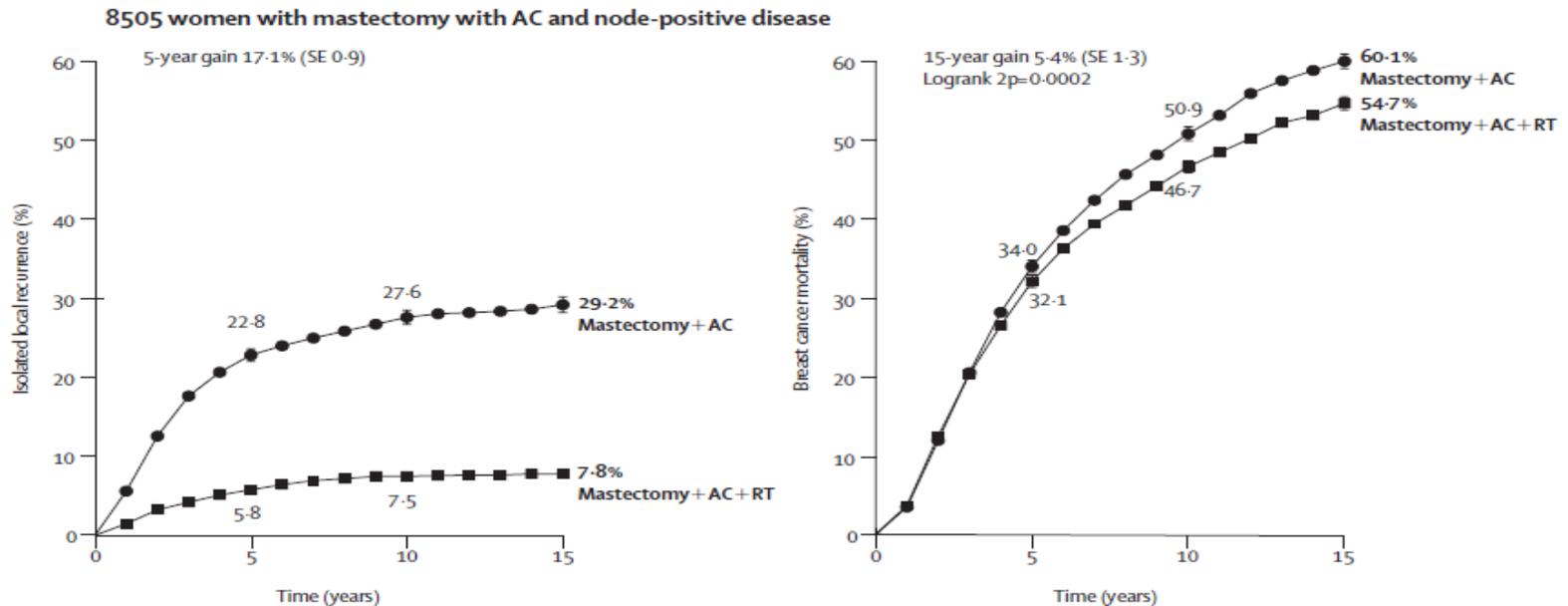
# Quoi de neuf en radiothérapie ?

Dr Mihai Levitchi

Institut de Cancérologie de Lorraine

Le jeudi 13 juin 2013 • NANCY

# Intérêt de la RT après mastectomie totale: patientes N+

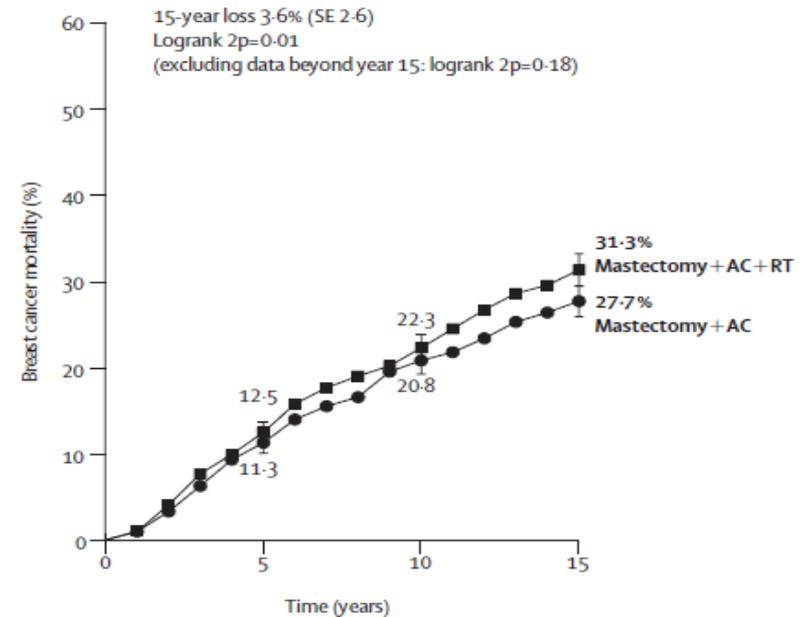
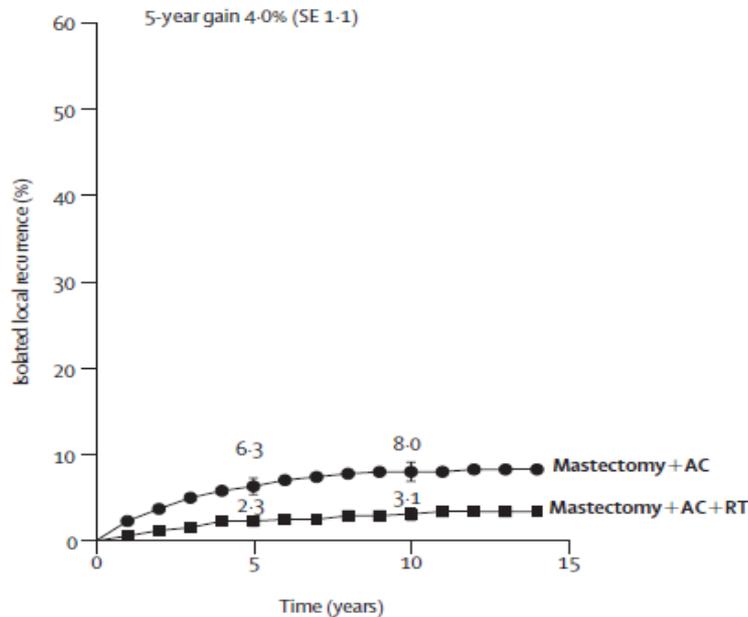


## ■ RT améliore:

- le **contrôle local** de **17%** à 5 ans
- la **survie spécifique** de **5.4%** à 15 ans
- la **survie globale** de **4.4%** à 15 ans

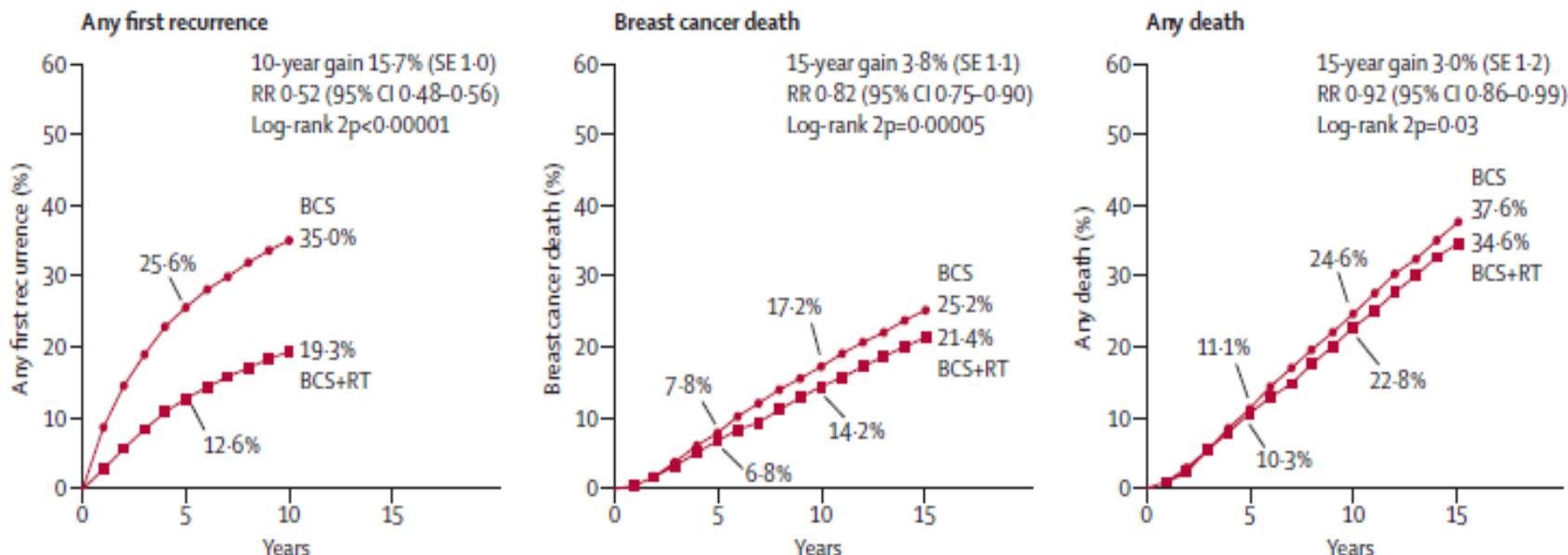
# Intérêt de la RT après la mastectomie totale: patientes N-

1428 women with mastectomy with AC and node-negative disease



- RT améliore le **contrôle local** de **4%** à 5 ans
- Absence de bénéfice en **survie spécifique** à 15 ans

# Intérêt de la RT après la mastectomie partielle



## ■ RT améliore:

- le **contrôle local** de **15.7%** à 10 ans
- la **survie spécifique** de **3.8%** à 15 ans
- la **survie globale** de **3%** à 15 ans

Méta-analyse Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2011



# Toxicité cardiaque de la RT du sein

- **Darby et al. (2013) étude cas témoins: RT de 1958 au 2001**
  - **risque toxicité cardiaque grave augmente de 7.4% pour chaque Gy supplémentaire** en dose moyenne cœur
  - **risque de décès par IM +0.5%** si dose moyenne cœur **3 Gy**
  - **risque de décès par IM +1.5%** si dose moyenne cœur **10 Gy**
- **Henson et al. (2013) (cohorte SEER 1973-2008)**
  - RT entre 1973–1982 **RR de mortalité cardiaque du côté G/D** augmente de **1.19 à < 10 ans** à **1.90 à > 20 ans** après le diagnostic
  - RT après 1983: absence de surmortalité cardiaque; explication: diminution irradiation CMI aux Etats Unis: 62% dans les années 1980 à 1% après 1990



# Toxicité cardiaque de la RT du sein

- **Bouillon et al. (2011)** cohorte de patientes traitées de 1954-1984
  - **RR mortalité cardiaque** patientes **irradiées/ non irradiées: 1.76**
  - **RR mortalité cardiaque** patientes irradiées **du côté G/D: 1.56**
- **McGale et al. (2011)** cohorte SEER des 34 825 femmes irradiées entre 1976-2006 et suivies 30 ans
  - patientes irradiées **du côté G/D**
  - **Incidence:**
    - **RR pathologie cardiaque 1.08** si RT entre 1976–1989 et **1.09** si RT après 1990
    - **RR infarctus du myocarde, 1.22** ou **1.58** si antécédents d'ischémie myocardique, maximal à > 15 ans
  - **RR mortalité** par infarctus du myocarde aigu **1.23**

- **La méta-analyse EBCTCG (2005)** : RT associée un **rapport de risque annuel de l'incidence** estimé à
  - 1.18 cancer mammaire controlatéral
  - 2.06 cancer œsophagien
  - 2.34 sarcome
  - 1.71 leucémie
  - 1.61 cancer bronchique
- **Henson et al. (2013) (cohorte SEER 1973-2008)**
  - **RR de mortalité par cancer bronchique** du côté irradié à **3.87** > 20 ans après le diagnostic si RT entre 1973–1992



# Comment diminuer la toxicité de la RT ?

- Réduction du volume des tissus sains irradiés, cœur, poumon, sein controlatéral, œsophage
- Pour les cancers du sein « à faible risque »
  - Irradiation partielle accélérée du sein IPAS
- Pour tous cancers du sein
  - Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), arcthérapie
  - Radiothérapie asservie à la respiration



# Irradiation partielle et accélérée du sein: IPAS

## **RT standard après chirurgie conservatrice:**

- **Volume:** sein en totalité  $\pm$  complément lit opératoire  $\pm$  aires ganglionnaires
- **Dose** au niveau du sein: 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy et 5 semaines

## **IPAS**

- **Volume:** le pourtour de la cavité de tumorectomie
- **Dose** par fraction  $> 2$  Gy
- **Traitement accéléré** sans augmenter théoriquement le risque de toxicité
- **Patientes avec un risque de récurrence à proximité du lit tumoral**
- **Diminue la dose délivrée au niveau pulmonaire et cardiaque**
- **Réalisée**
  - pendant le geste chirurgical: électrons ou rayons X de basse énergie
  - dans les suites de l'intervention chirurgicale: curiethérapie interstitielle, dispositif avec ballonnet type MammoSite, radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC 3D)



# IPAS: Irradiation intra opératoire

- **une dose unique** administrée au niveau du lit opératoire après la tumorectomie
- **avantages:** positionnement adéquat de la source, rapide
- **désavantage: absence d'information** concernant les marges de résection, le type histologique et l'atteinte ganglionnaire au moment où le traitement est délivré



# IPAS: Irradiation intra opératoire aux rayons X basse énergie 50 kV

**Targeted Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer TARGIT-A trial *Vaidya (2010)* actualisé à San Antonio 2012**

- 3451 patientes randomisée TARGIT vs RTE sein
- 14% de RTE dans le bras TARGIT suite pour risque de rechute après CDR anapath: CLI, CCIS étendu
- Patientes âgées > 45 ans; T ≤2 cm pour 86%
- suivi > 4 ans pour 1010 patientes

Critère	TARGIT	RTE	p
Taux de rechute locale à 5 ans	3.3%	1.3%	0.042
Décès toute cause	3.9%	5.3%	ns
Décès non liées au cancer du sein	1.4%	3.5%	0.009
Décès cardiovasculaires	2	11	
Décès autre cancers	8	16	



# IPAS irradiation intra opératoire aux électrons

## *Veronese (2010) étude prospective ELIOT*

- 1822 patientes dont 80% âgées de > 50 ans
- 85% des T  $\leq$  2 cm
- suivi 3 ans
- Résultats
  - **Rechutes locales: 2.3%** même quadrant / **1.3%** autres quadrants
  - **Métastases 1.4%**
  - **Décès toutes causes: 2.5%** dont **1.5%** liées au cancer du sein
- Variables associées au risque de rechute:
  - âge < 50 ans, T > 2 cm, CLI, sous-type non Luminal A



# IPAS postopératoire: curiethérapie interstitielle

- représente la technique d'IPAS avec le plus long suivi
- offre des possibilités d'optimisation de la répartition de dose
- technique invasive, nécessite une expérience importante



# IPAS postopératoire curiethérapie interstitielle: résultats

Auteur (année)	N°	Age Min. Méd. (ans)	Stade pTN (%)	RH SBR (%)	Rechute locale	Bon résult. Esthét. (%)
<b>Strnad (2011)</b>	274	>39 60.5	pT1: 92 pN-: 100	RH+: 100 SBR 1-2: 100	2.9 % à 5 ans	90
<b>Antonucci (2009)</b>	199	>40 65	pT1: 92 pN-: 86	RE+: 79 SBR 1-2: 78	5 % à 10 ans	99
<b>Johansson (2009)</b>	50	>40 53	pT1: 82 pN- :88	RE+: 78 SBR 1-2: 64	6% à 7 ans	56
<b>Polgar (2007) randomisé vs RT E</b>	88	>30 59	pT1: 100 pN-: 100	RE+: 90.6 SBR 1-2: 100	IPAS 4.7% RTE 3.1% à 5 ans	IPAS 77.6 RTE 62.9
<b>Polgar (2010)</b>	54	>38 56	pT1: 100 pN-: 100	RE+: 82 SBR 1-2: 100	9.3 % à 12 ans	78



# IPAS postopératoire : Curiethérapie intracavitaire: MammoSite®

- un seul cathéter muni d'un ballonnet introduit dans la cavité opératoire
- le ballonnet est gonflé secondairement pour prendre la forme de la cavité.
- une source d'iridium 192 de haut débit de dose est projetée à travers le cathéter, au centre du ballonnet pour délivrer la dose à 1 cm autour de la surface du ballonnet
- c'est la technique d'IPAS la plus répandue aux Etats Unis.



# IPAS postopératoire : Curiethérapie intracavitaire: MammoSite®

- **Vicini (2011) « MammoSite Registry Trial »** étude prospective
- 1440 patientes âgées de > 40 ans; suivi médian 4.5 ans
- T ≤2 cm: 1255 carcinomes invasives (CI) ;194 CCIS 97.3%
- **Taux de rechute locale** à 5 ans **3.8%**
  - **3.86%** pour les CI
  - **3.39%** pour les CCIS
- Variables associé à la rechute:
  - pour les CI: absence de récepteur à l'œstrogène
  - pour les CCIS: l'âge < 50 ans et résection R1
- **Résultat esthétique** considérés bon et excellent **90.3%** à 5 ans et **85.3%** à 12 ans;
- Variable associé au résultat esthétique: profondeur du ballonnet



# IPAS postopératoire: RTE 3D

- **Chen (2010) étude prospective**
- **dose 38.5 Gy 10 séances et 5 jours**
- **94 patientes dont 88% ménopausées**
- **T ≤3 cm dont 68% T<1 cm**
- **Suivi médian 4.2 ans**
- **Taux de rechute locale 1.1%**
- **Taux de métastases 3.9%**
- **Survie sans récurrence 95%**
- **Décès: 3% dont 1% liée au cancer du sein**
- **Résultat cosmétique considéré bon ou excellent pour 89% des patientes**



# IPAS: études randomisées en cours

En France: l'étude SHARE compare :

- RT du sein en totalité normofractionné hypofractionné
- IPAS par RTE 3D dose 38.5 Gy/10 séances/ 5 jours
- Critères d'inclusion:
  - patientes ménopausées et âgées de plus de 50 ans
  - carcinome mammaire invasif tous types et tout grade
  - tumeur  $\leq 2$  cm,
  - pN0, i+ accepté, absence de métastase à distance
  - absence de mutations génétiques BRCA1 ou BRCA2
  - absence d'indication de chimiothérapie ou Trastuzumab

Aux Etats Unis: l'étude NSABP B39-RTOG 0413

- IPAS par RTE 3D ou curiethérapie
- Critères d'inclusion semblables au SHARE sauf:  
tumeurs  $\leq 3$  cm,  $\leq 3$  N+, chimiothérapie acceptée



# *La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité:*

- à partir des contraintes de doses à la tumeur et aux organes à risque
- le logiciel de planification optimise la fluence des faisceaux en cours de séance
- afin de conformer la distribution de dose aux volumes de traitement définis sur imagerie scanner
- 2 catégories d'accélérateurs linéaires:
  - bras fixe pendant l'irradiation
  - rotation du bras pendant l'irradiation: arcthérapie volumique



# *La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité*

- En situation adjuvante au niveau du sein
  - Assure une homogénéité de la distribution de dose: diminution de la toxicité mammaire aigue et tardive
    - Donovan 2007, Pignol 2008, Barnett 2009, Freedman 2009
  - Assure la couverture optimale des volumes cibles: sans preuve d'amélioration de l'efficacité antitumorale
    - McDonald 2008
  - Diminue:
    - **dose maximale cœur -14 Gy**
    - **volume cardiaque** recevant plus de 30 Gy **-10,8%**
    - **volume pulmonaire** recevant plus de 20 Gy **-9,5%**
      - Lohr 2009 . Beckham 2007
  - MAIS Augmente
    - **dose moyenne cœur +1,7 Gy**
    - **volume** recevant plus de 5 Gy **sein +21%** et **poumon +12%** controlatéral
      - Lohr 2009 . Beckham 2007



# *La radiothérapie asservie à la respiration*

- correspond à la délivrance de l'irradiation pendant l'inspiration profonde
  - **permet de diminuer** en association avec la RCMI
    - le V20 cardiaque de 5.5%
    - la dose moyenne au cœur de 5.2 à 2.7 Gy
    - le V20 pulmonaire de 4.8%
- Nissen 2013



# *La radiothérapie asservie à la respiration*

## ■ Difficultés

- Sélection des patientes avec une anatomie du cœur à risque- critère propose  $>10 \text{ cm}^3$  cœur irradiées à  $>50\%$  de la dose prescrite, en respiration libre
  - Wang 2012es
- Coopération pendant la séance
- Durée de la séance d'irradiation passe de 12 à 16-17 minutes
- Cout supplémentaire: ressources humaines et matérielles
  - Remonnay 2009



# *Conclusion*

**Les avancées technologiques offrent en théorie des opportunités pour:**

- diminuer la toxicité de l'irradiation du sein**
- sans perdre en efficacité**
- leur utilité clinique doit être prouvé par**
  - études randomisées**
  - suivi suffisamment long**



**Je vous remercie pour votre attention**



# Comparaison des techniques d'irradiation du sein

**Jin 2013** compare 5 techniques d'irradiation du sein  
le meilleur compromis

- entre la couverture des volumes cibles et
- la protection  
des organes à risque
- la modulation par segment à l'intérieur des faisceaux tangentiels T IMRT.



# IPAS postopératoire: comparaison dosimétrique des techniques

- Weed et al. (2005) à comparé la curiethérapie interstitielle, le MammoSite et la RTE 3D

	Curiethérapie Interstitielle	MammoSite	RTE 3D
Couverture volume cible PTV par 95% de la dose	63%	84%	100%
Tissu mammaire irradié à 50%/100% de la dose	10%/26%	5%/18%	24%/48%
Volume pulmonaire irradié à 10 Gy/ 20 Gy	3%/0%	4%/0%	9%/5%
Volume cardiaque irradié à 10 Gy/30 Gy	1%/0%	1%/0%	1%/0%