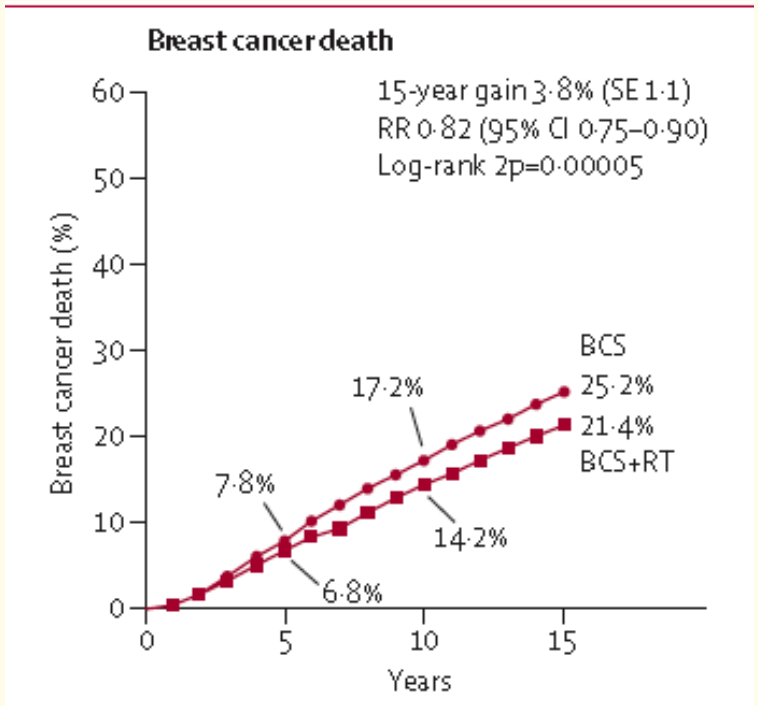
Idée reçue: l'irradiation ne tient pas compte de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante ?

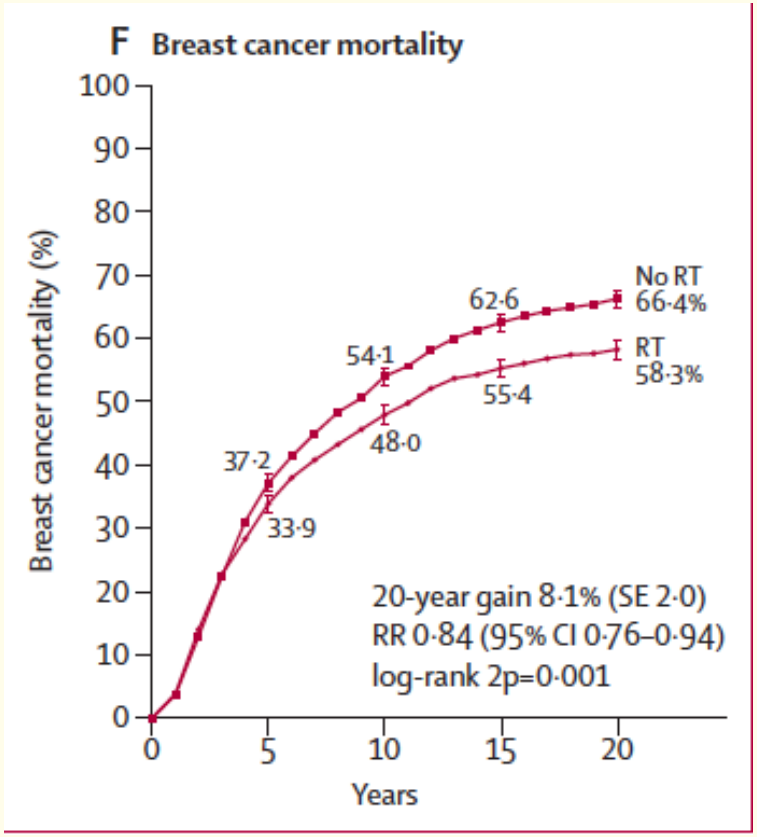
C. Hennequin,
Hôpital Saint-Louis, Paris

Radiothérapie adjuvante: un bénéfice en survie démontré

Après traitement conservateur



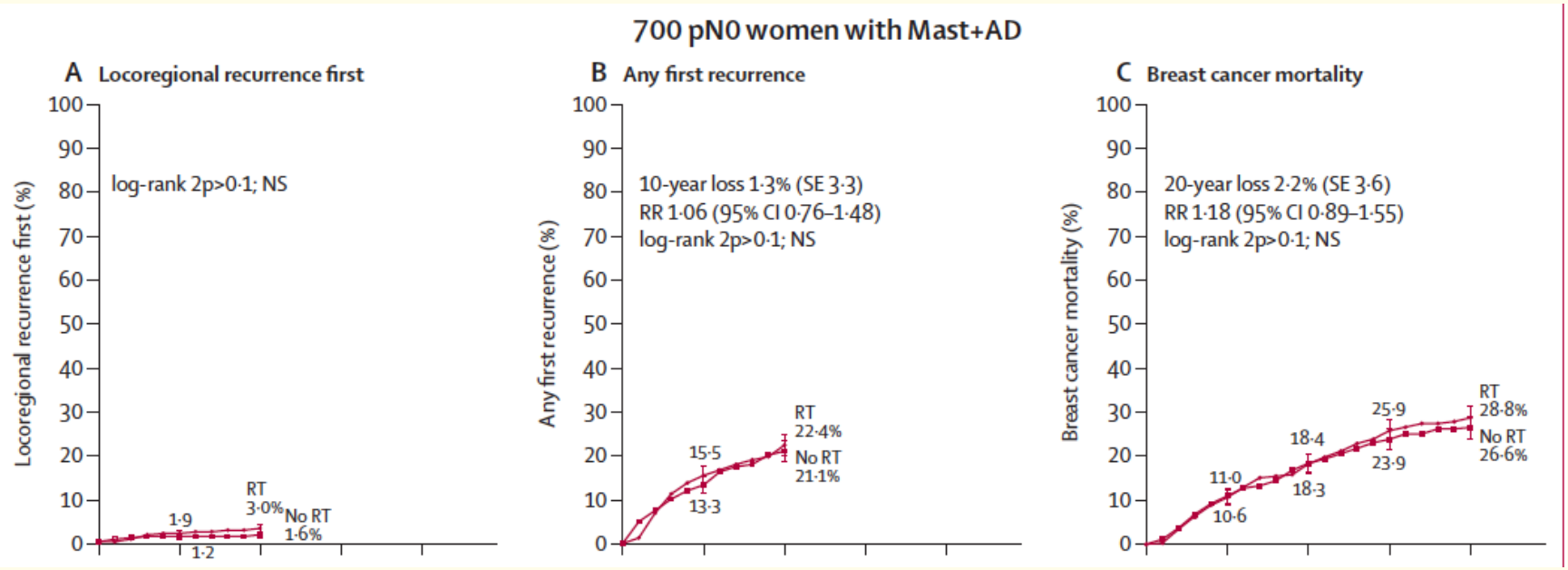
Après mastectomie



EBCTCG meta-analyses, Lancet, 2011&2014

Mais dépendant des données histologiques …

Aucun bénéfice démontré pour les pts pN0 après mastectomie première

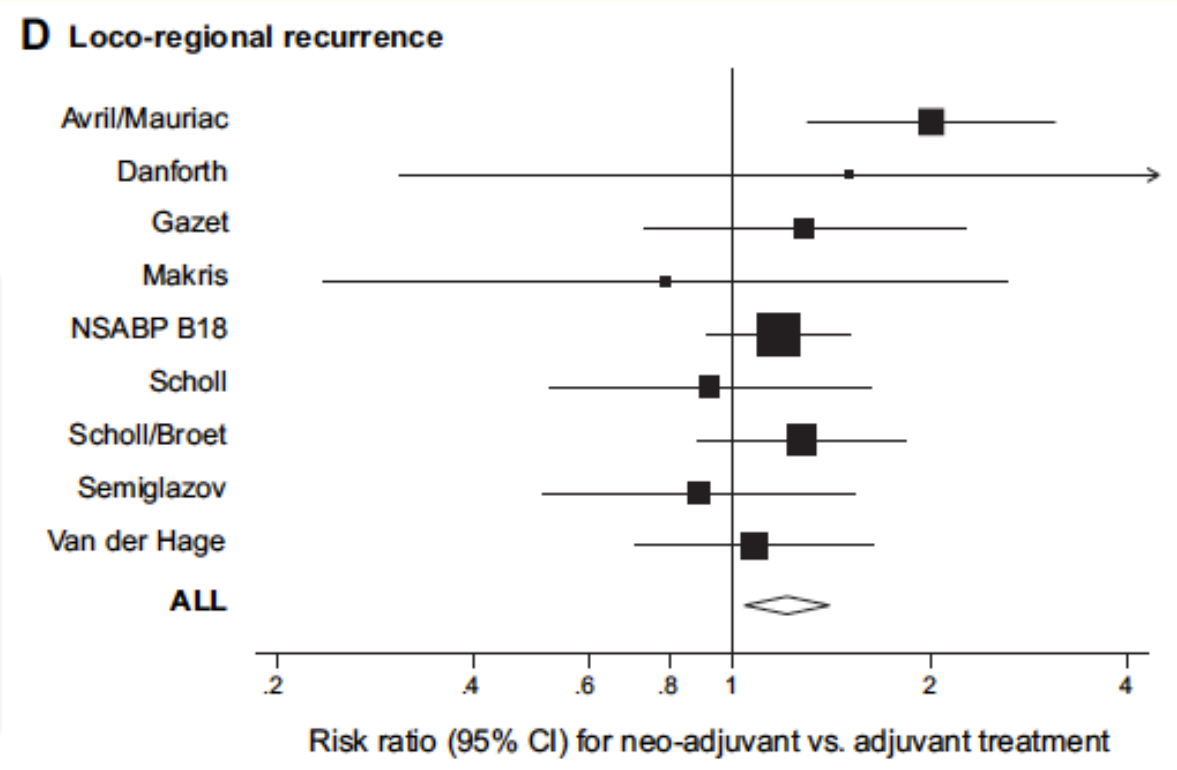


EBCTCG meta-analyses,
Lancet, 2011&2014

CT néo-adjuvante: plus de récidives loco-régionales ?

Méta-analyse
CT néo vs Adjuvante

Plus de récidives loco-régionales après CT néo-adjuvante
RR: 1.22; p=0.015



Mauri, J Natl Cancer Inst 2005;97:188–94

RT et CT néo-adjuvante

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

- **Pas de données prospectives**
  - Analyse de données prospectives de CT néo-adjuvante: NSABP, EORTC
  - Séries rétrospectives
- **Modifications des données histologiques par la CT-néo-adjuvante**
  - « Faux » pN0
  - Que faire des pCR?

Place de la radiothérapie après chimiothérapie première dans le cancer du sein

Indication of radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

J. Selz [a,*], R. Le Scodan [b], J. Ménard [a], C. Hennequin [a], L. Quero [a]

Cancer/radioth., 18: 229-234, 2014

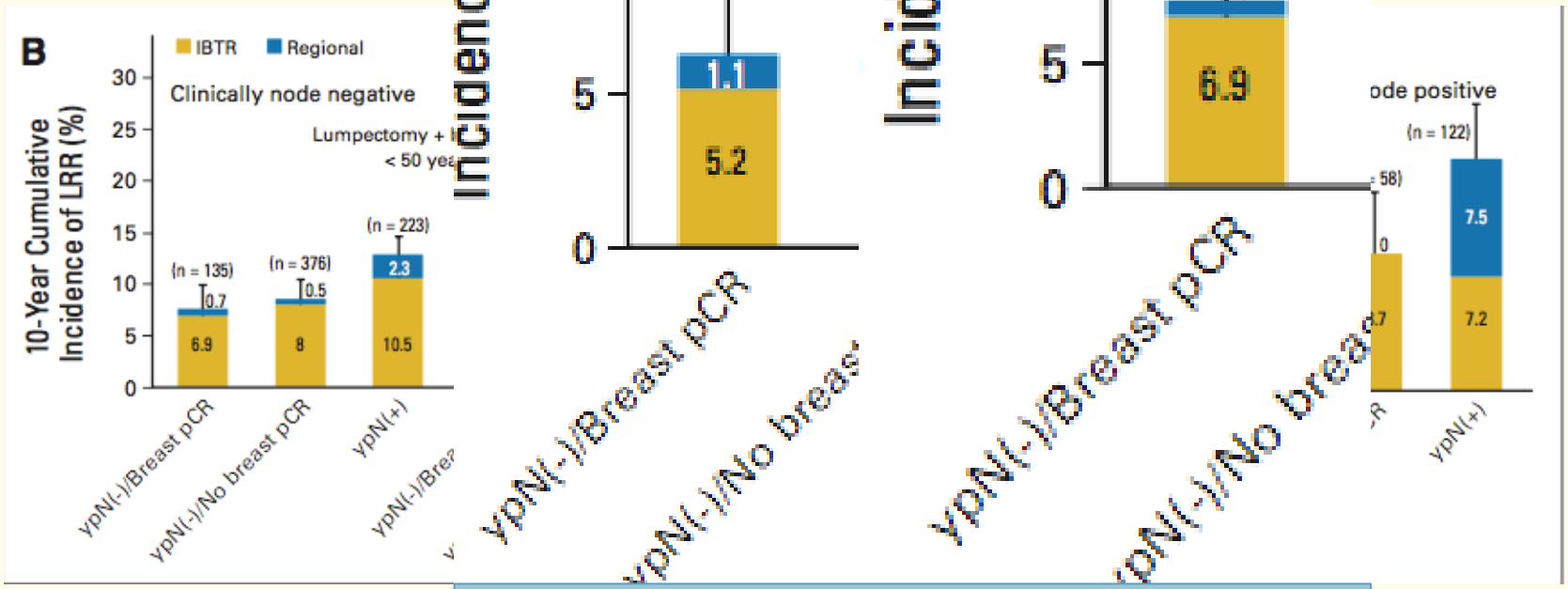
La réponse à la chimiothérapie modifie t'elle la radiothérapie ?

- Radiothérapie de la glande mammaire après tumorectomie
- Radiothérapie pariétale après mastectomie
- Radiothérapie ganglionnaire

RT de la glande mammaire
en cas de traitement conservateur et de pCR

Séries compilées N
Analyse des récidiv e et RT

≤ 50 an



Pas de différen non

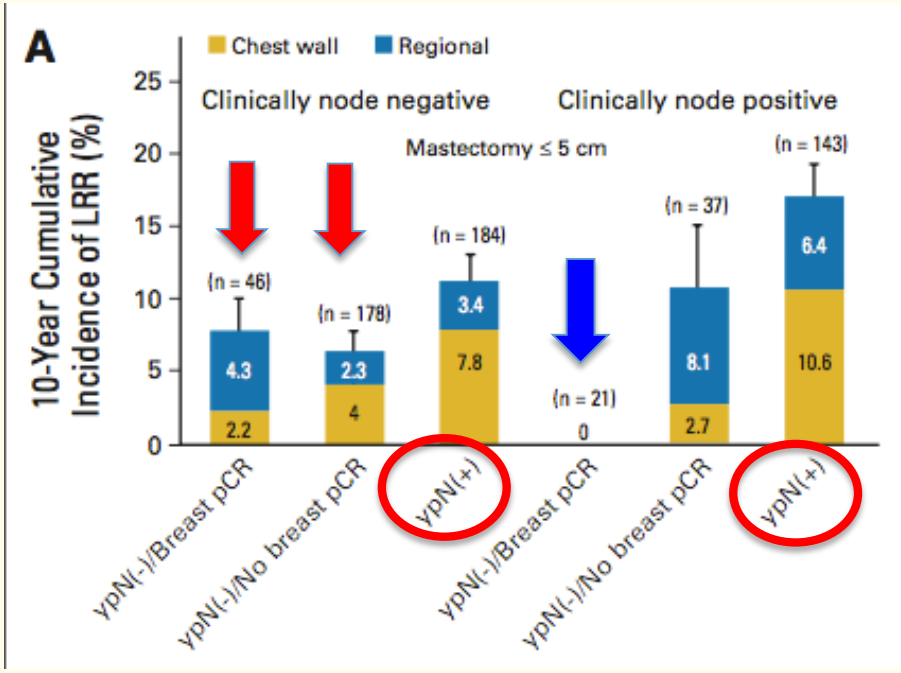
Récidives locales quand pCR:
5.2 – 6.9%

Mamounas, JCO, 30:3960-66, 2012

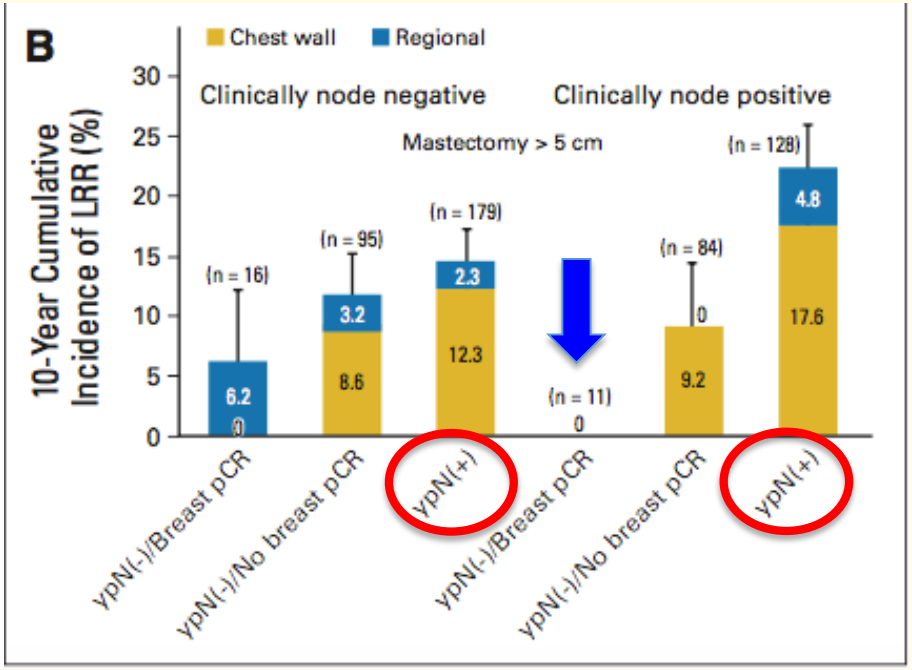
Récidives après mastectomie

Séries compilées NSABP B-18 et B-27
Analyse des récidives loco-régionales après mastectomie sans RT

T1-T2



T3-T4



Mamounas, JCO, 30:3960-66, 2012

Récidives loco-régionales post-CT néo-adjuvante

- Facteurs pronostiques (NSABP):
  - **cN1-N2**
  - ypN1-N2
  - **cT3-T4**
- Confirmés par d'autres études (MD Anderson):

Récidive loco-régionale après mastectomie, CT-néo. Adj. sans RT		
cT3	cT4	≥ 4 ypN+
25%	51%	57%

Mamounas, JCO, 30:3960-66, 2012
Bucholz, JCO, 20: 17-23, 2001,

Série prospective EORTC/BIG

- Essai randomisé CT néo-adj. 6 FEC vs 3FEC/docetaxel
- Cancer du sein localement avancés
- RT post-op. non connue (probablement réalisée chez la majorité)
- 1553 pts – **LRR à 5 ans: 4.9%**

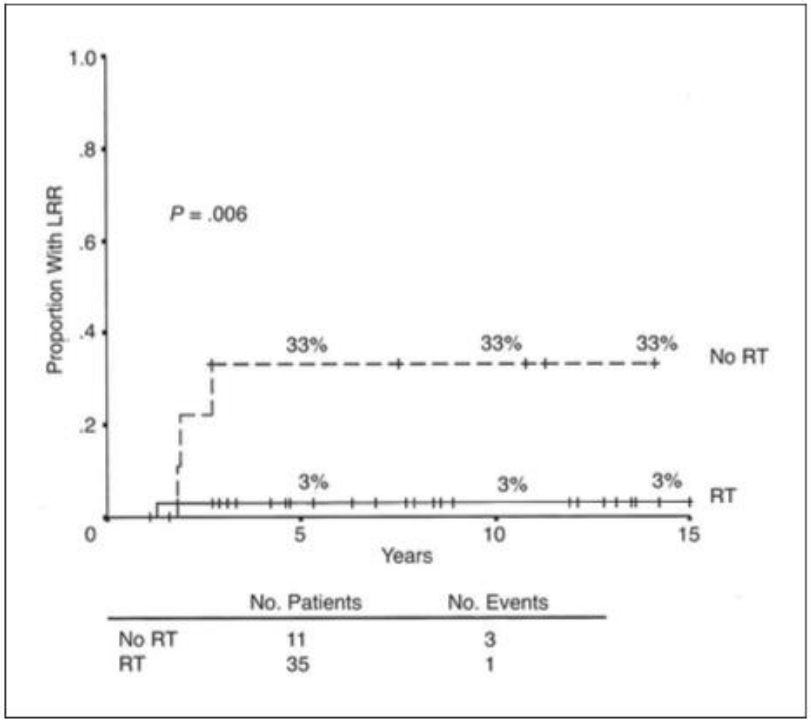
Facteurs de risque de RLR:
Sous-type histo. / Réponse à la CT néoadjuvante

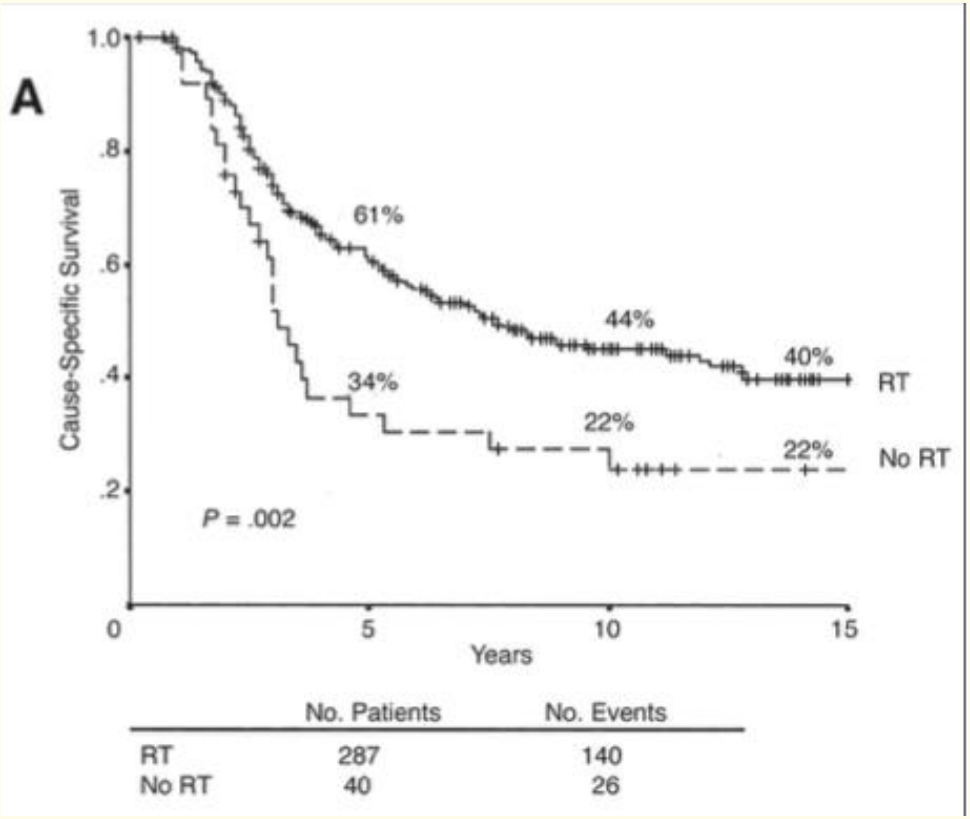
Breast cancer subtype/trastuzumab				
Luminal A	491 (32.6)	**Yes**	1.00	**< 0.0001**
Luminal B (HER2−)	143 (9.5)		2.29 (0.76–6.97)	
HER2+ Trastu−	245 (16.3)		6.26 (2.81–13.93)	
HER2+ Trastu+	105 (7.0)		3.37 (1.10–10.34)	
Triple negative	219 (14.6)		6.44 (2.83–14.69)	
Unknown	302 (20.1)		2.28 (0.93–5.63)	
Pathological response				
ypT0/is ypN0	278 (18.5)	**Yes**	1.00	**< 0.0001**
ypT + ypN0	420 (27.9)		0.58 (0.26–1.28)	
ypT + ypN+ 1–3 nodes	450 (29.9)		0.74 (0.36–1.52)	
ypT + ypN+ ≥4 nodes	357 (23.7)		2.43 (1.34–4.40)	

Guillon, EJC, 79 (2017) 226-234

RT pariétale et ganglionnaire

Série rétrospective (MD. Anderson)





Récidives loco-régionales

Stades cliniques III en pCR

Survie spécifique

Stades cliniques III

Huang, JCO, 22: 4691-99, 2004

RT adjuvante après mastectomie et pCR

Analyse rétrospective MD Anderson

Bénéfice non significatif pour les stades cliniques I&II
Bénéfice pour les stades III

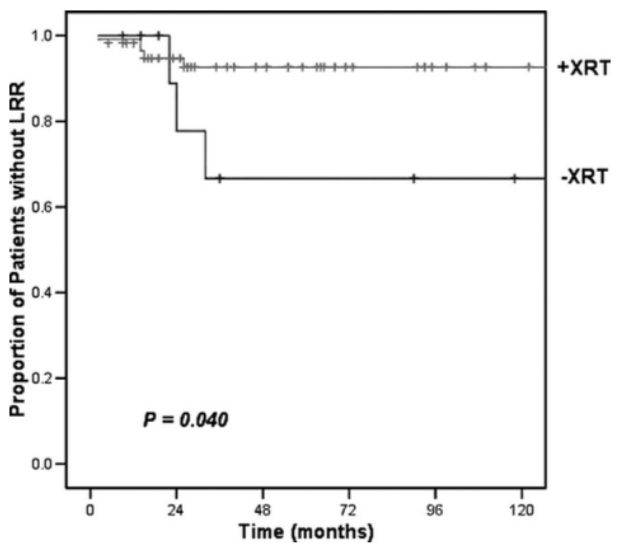


Fig. 1. Freedom from local-regional recurrence (LRR) in patients presenting with clinical Stage III breast cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and mastectomy with or without radiation therapy (+XRT, $n = 62$ and −XRT, $n = 12$ respectively).

Rechutes loco-régionales

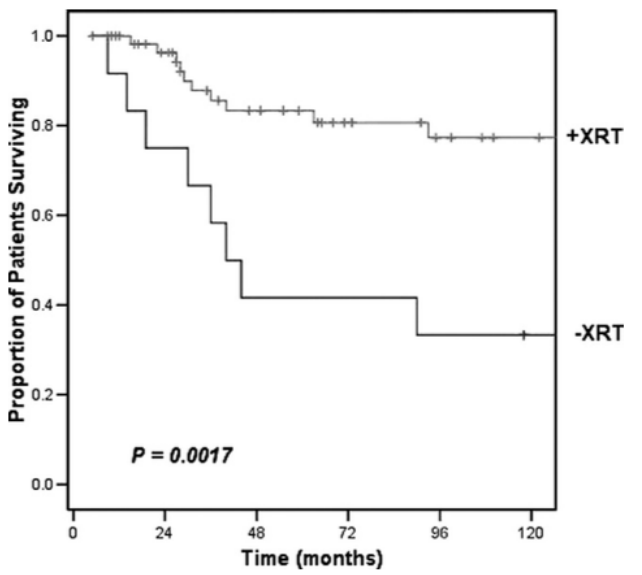


Fig. 3. Overall survival in patients with Stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy with or without radiation therapy (+XRT and −XRT, respectively).

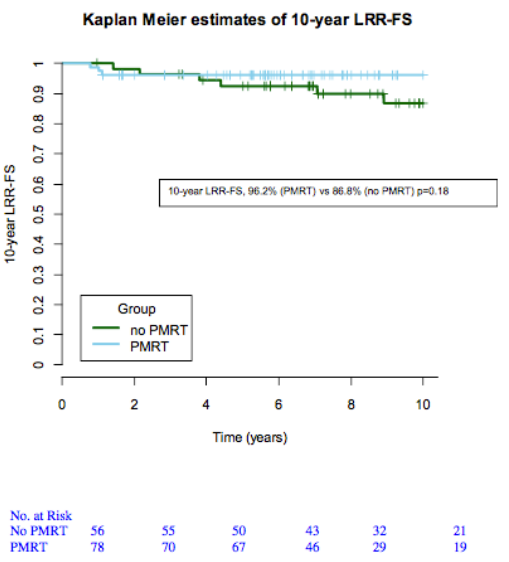
Survie globale

Mc Guire, IJROBP, 68: 1004-09, 2007

Patients pN0 après mastectomie

- Série rétrospective René Huguenin
- 134 pts pN0 après CT néo-adjuvante
- RT post-op. proposées aux formes les plus graves

Pas de différence entre RT post-op. sur la récidive loco-régionale ou la survie



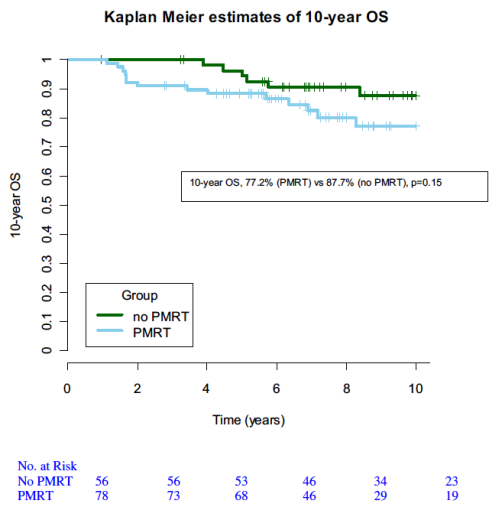


Fig. 2. Overall survival (OS) according to receipt of postmastectomy radiotherapy (PMRT).

Le Scodan, IJROBP, 82: e1-7, 2012

GEPAR Trials – Meta-analyse: 3481 pts

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

- Gepar Trio, Quattro et Quinto
- Contrôle local et DFS Selon la réalisation d'un RT
- Récidive loco-régionale: 8.3%

À 5 ans	RT	No RT	
Contrôle local (%)	90	81.5	< 0.001
DFS (%)	75.4	67.4	< 0.001
pCR			
Contrôle local (%)	95.7	86.6	0.05
DFS (%)	86.9	56.1	< 0.001
Np pCR			
Contrôle local (%)	88.6	80.7	< 0.001
DFS (%)	72.6	65.7	0.014

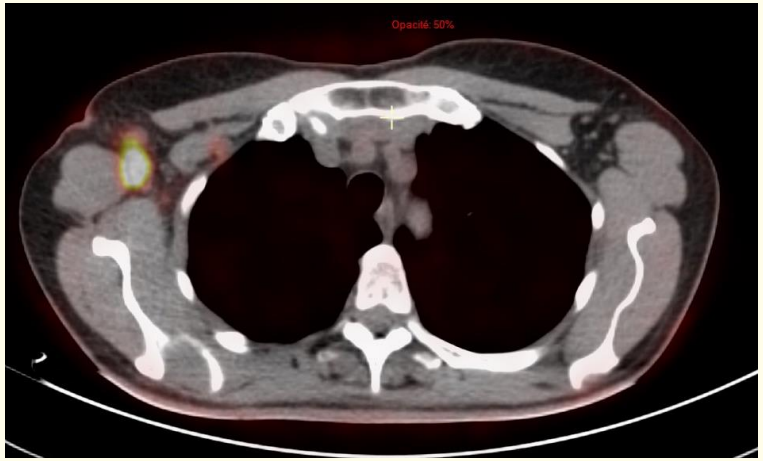
Analyse multivariée: RT significative pour contrôle local et DFS

Krug, ASCO 2015, Abs. 1008

Le stade clinique initial est le principal facteur pronostic de récidive loco-régionale

- Importance du bilan clinique initial avant la chimioth. +++
- Pour définir les indications de la RT

- Echographie axillaire avec biopsie/cytoponction
- TEP-scan



Interêt du TEP-scan dans les stades II & III cliniques

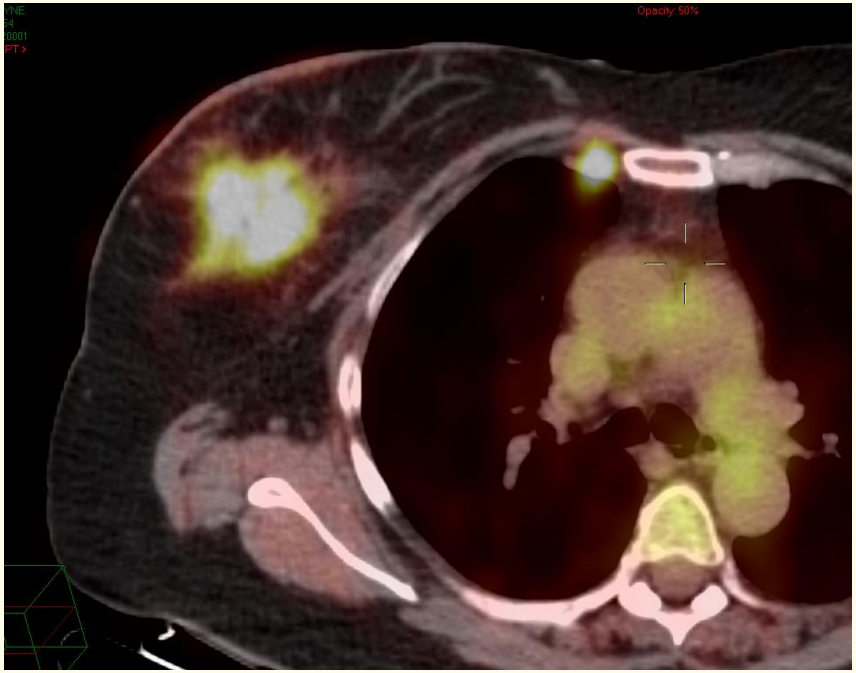
- 254 pts
- Bilan initial standard (incluant echo. Axillaire)

TEP-scan:

⇒ **N3 non suspecté: 17%**

Infra-clav., Supra-clav., CMI

⇒ Métastases: 21%



Groheux, J Natl Cancer Inst 2012;104:1879–1887

Quels volumes?

Modalités de rechute (en % des rechutes)

		NSABP	EORTC		Miami**
RT		Non*	Oui		Oui
Sein		79***	40.8	77.6	-
Paroi		71***	36.8		76
Ganglions	Axillaire		14.5		24
	Sus-Clav	21-29	18.4		24
	CMI		3.9		0

- Sauf sein après tumorectomie

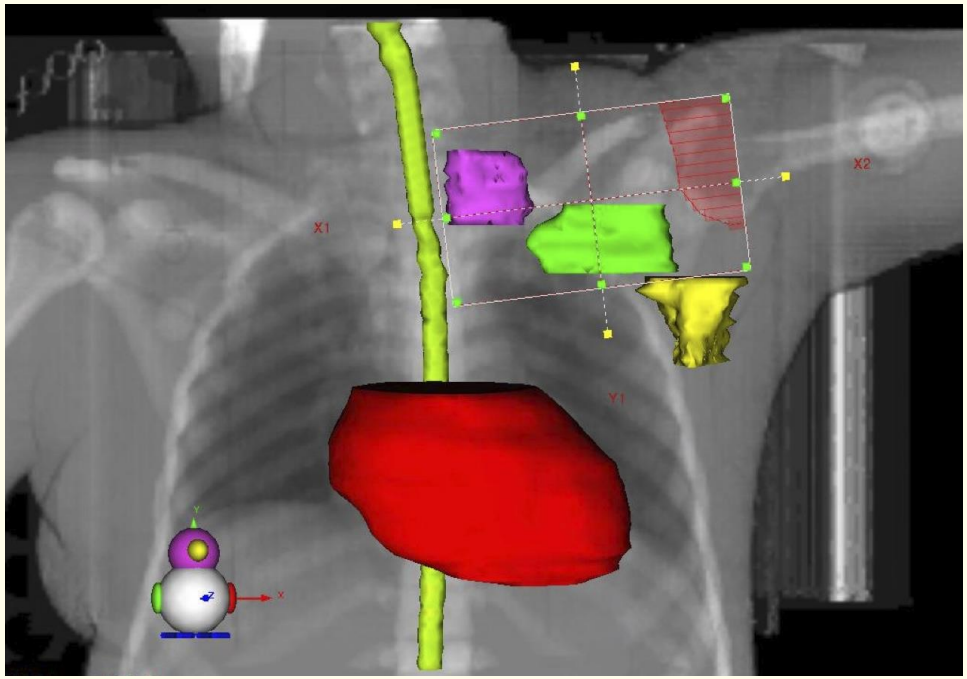
** Certains patients avaient plusieurs sites de récidives

*** Trt conservateur ou mastectomie

Mamounas, JCO, 30:3960-66, 2012
Guillon, EJC, 79: 226-234, 2017
Wright, Cancer, 119: 16-25, 2013

Volumes d'irradiation

- Glande mammaire ± boost : OUI
- Paroi thoracique : OUI
- Ganglions : ?



Radiothérapie ganglionnaire : Résultats à 10 ans des deux principaux essais randomisés

	MA.20		EORTC	
	RNI	No RNI	RNI	No RNI
Nbre pts	916	916	2002	2002
Survie sans métastases (%)	86,3	82,4	78	75
	3.9% HR: 0.76; p=0,03		**3%** HR:0.86; p=0,02	
Survie globale (%)	82,8	81,8	82,3	80,7
	1% HR: 0.91; p=0,38		**1.6%** HR: 0.87; p=0,06	

Poortmans, N Engl J Med 2015;373:317-27
Wheelan, N Engl J Med 2015;373:307-16

RT ganglionnaire

- 464 pts: CT néo-adjuvante et mastectomie
- RT pariétale: toutes
- RT sus-claviculaire: certaines (82%)
- Récidives loco-régionales: 5.8%

Impact de la RT sus-clav. sur la récidive loco-régionale

Variable	HR (95% CI)	P^a
LRR with or without DM		
Univariate model		
RT to CW only vs RT to CW + SCV	0.89 (0.31-2.58)	.833
Multivariate model		
RT to CW only vs RT to CW + SCV	3.39 (1.17-9.82)	.024
pN + vs pN0: No pCR vs pCR in axilla	10.23 (3.19-32.78)	< .0001
TN vs other	8.50 (3.48-20.79)	< .0001
Stage III vs II	2.56 (0.81-8.07)	.108
T4d vs other	1.41 (0.56-3.55)	.460

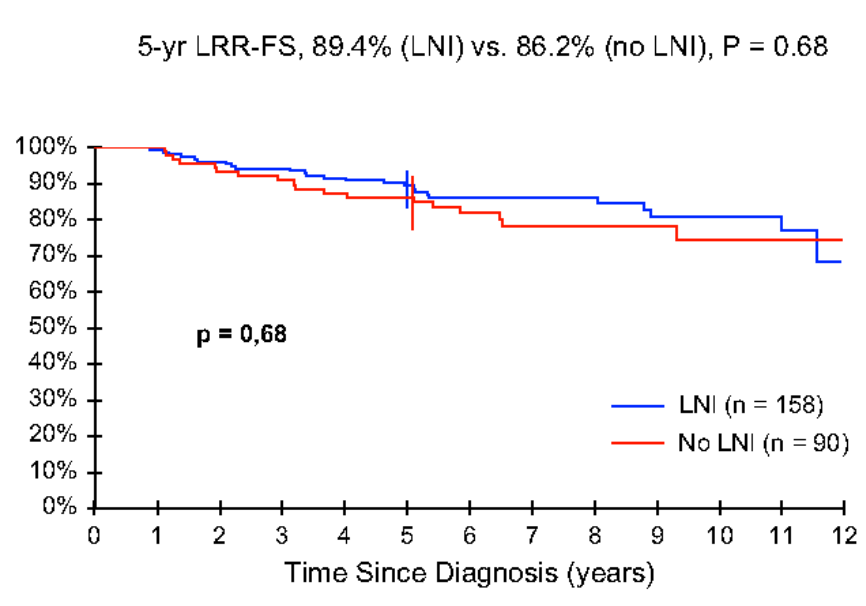
Pas d'impact sur les métas. ou la survie

Wright, Cancer, 119: 16-25, 2013

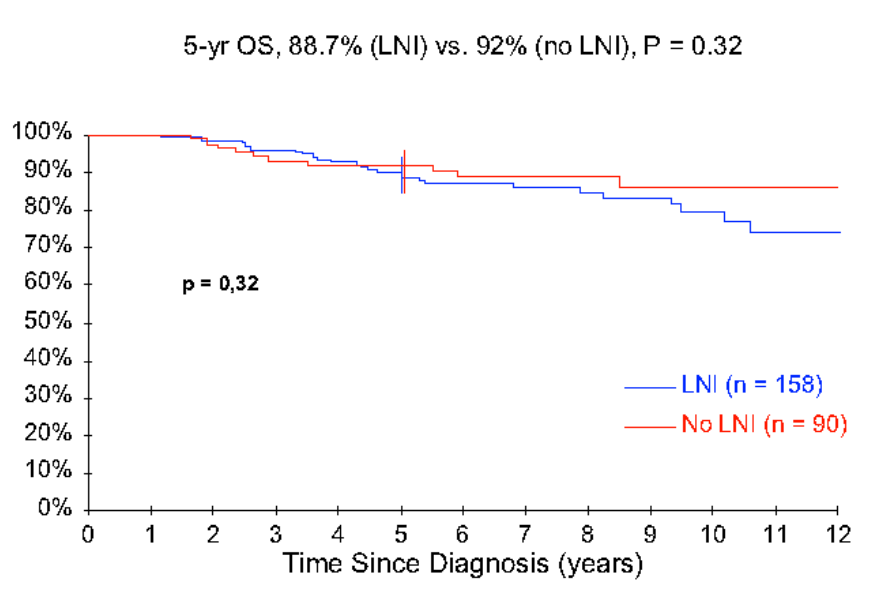
Volumes-cibles ganglionnaires

Série rétrospective de René Huguenin
248 pts pN0 après CT néo-adjuvante
RT ganglionnaire ou pas

Récidive loco-régionale



Survie globale

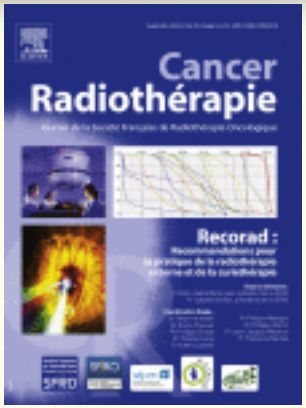


Daveau, IJROBP, 78: 337-342, 2010

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

INCA : juillet 2012

RECORAD:
Recommandations de la SFRO



Besnard, Cancer/Radioth., 2012, 16: 503-13
Hennequin, Cancer/radioth., 2016,20S: S139-146

Quelles sont les indications de l'irradiation postopératoire en cas de chimiothérapie néoadjuvante ?

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

Après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur :

- ***Irradiation de la glande mammair***
  - ✓ l'irradiation de la glande mammaire avec surimpression du lit tumoral est recommandée.
- ***Irradiation ganglionnaire***
  - ✓ en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée ;
  - ✓ en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives

Après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie totale :

- ***Irradiation pariétale***
  - ✓ en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation pariétale est recommandée ;
  - ✓ en cas de tumeur ypN0 : il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs cT3-T4 ou cN+) avant la chimiothérapie néoadjuvante
- ***Irradiation ganglionnaire***
  - ✓ en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée ;
  - ✓ en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives.

Essais en cours

Essai NSABP/NRG

Mastectomie
ypN0

→ RT post-op.

→ Pas de
RT post-op.

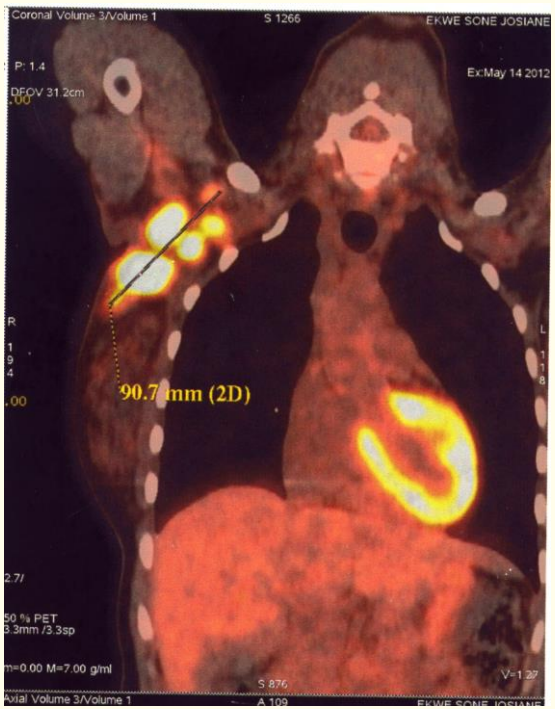
ACOZOG/CALGB

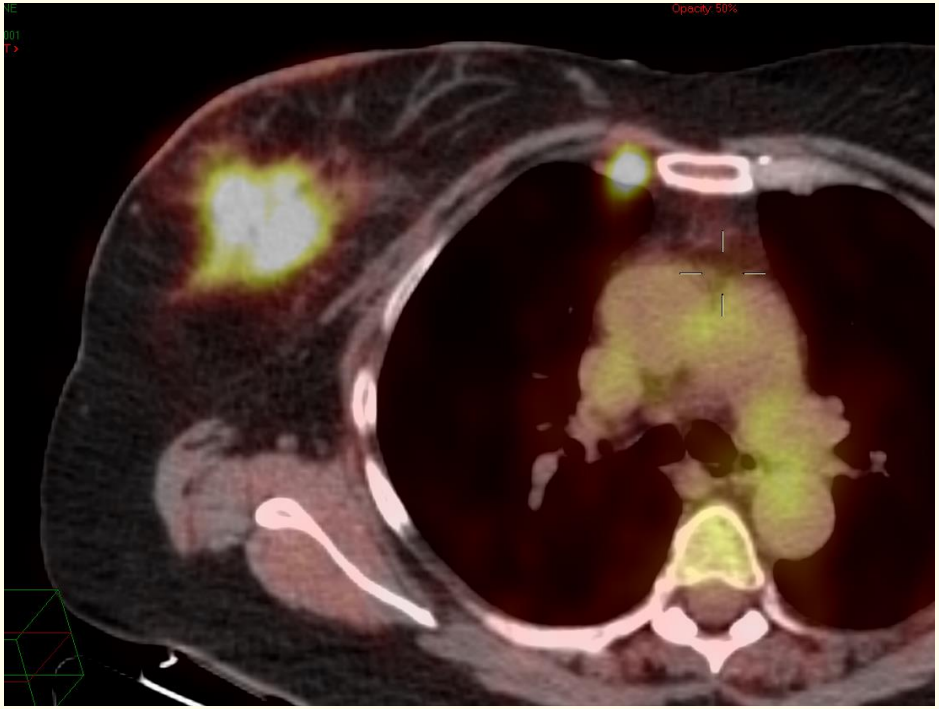
GS+
Après CT neo-adj.

→ Curage axillaire
+ RT Niveaux II-II et sus-clav..

→ RT Axillaire et sus-clav.

RT ganglionnaire si ypN0: se baser sur le stade clinique initial





Atteinte ganglionnaire clinique = RT ganglionnaire

CONCLUSION

Groupe Hospitalier Universitaire SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

- L'irradiation après CT néo-adjuvante ne tient pas compte de la réponse:

= **Pas complétement une idée reçue**

- Bilan initial +++

- RT mammaire si trt conservateur
- RT pariétale et GG si ypN+
- Si ypN0: tenir compte du statut initial et des autres facteurs pronostiques

  (Age, cN, sous-type moléculaire, …)