

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

Groupes Hospitaliers Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL



Radiothérapie dans le cancer du sein en Oncogériatrie

Vendredi 16 mars 2012

Laurent Quéro
Service de Cancérologie-Radiothérapie
Hôpital Saint Louis, Paris

Cancer du sein Quelques chiffres...

- Premier cancer en terme d'incidence chez la femme en France avec 50.000 nouveaux cas/an
- Age > 70ans = 1/3 patientes (15.000/50.000)

Age	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	>95
Incidence	0	3	24	153	643	1565	3194	5017	5894	7082	5732	5597	5143	4241	3272	1384	683	187
Mortalité	0	1	2	11	55	168	364	592	850	1146	938	1048	1256	1416	1489	861	686	318

InVS, 2008

- **T3** (20% vs 13%) et **N+** (58% vs 50%) plus fréquents
- **RO+** plus souvent (84% vs 67%)

Clark, J Gerontol 1992

Place de la radiothérapie dans le traitement du cancer du sein

Traitement conservateur du cancer du sein

Tumorectomie/quadrantectomie
+ Curage ganglionnaire axillaire (ou GS)

Et

Irradiation pour tous:

- Glande mammaire :	45 - 50 Gy
+/- Ganglions :	45 Gy
+/- Surimpression lit tumoral :	15 - 20 Gy

La radiothérapie est-elle nécessaire après traitement conservateur ?

Essais	% de récurrence en fonction du type de traitement	
	Chir	Chir + RT
NSABP B-06	35	10
Uppsala-Orebro	18	2
Ontario	35	11
Milan	18	2
Scottish	25	6
English	35	13

Chirurgie avec ou sans radiothérapie dans le traitement conservateur du cancer du sein

Méta analyse

13 essais; 7311 patientes

Bénéfice absolu **contrôle local** Chir+RT vs Chir + 16.1% à 5 ans (N-)
+ 30.1% à 5 ans (N+)

Bénéfice absolu **mortalité spécifique** Chir+RT vs Chir + 5.1% à 15 ans (N-)
+ 7.1% à 15 ans (N+)

EBCTCG, Lancet 2005, 366: 2087-2106

La radiothérapie diminue le risque de rechute locale en cas de traitement conservateur

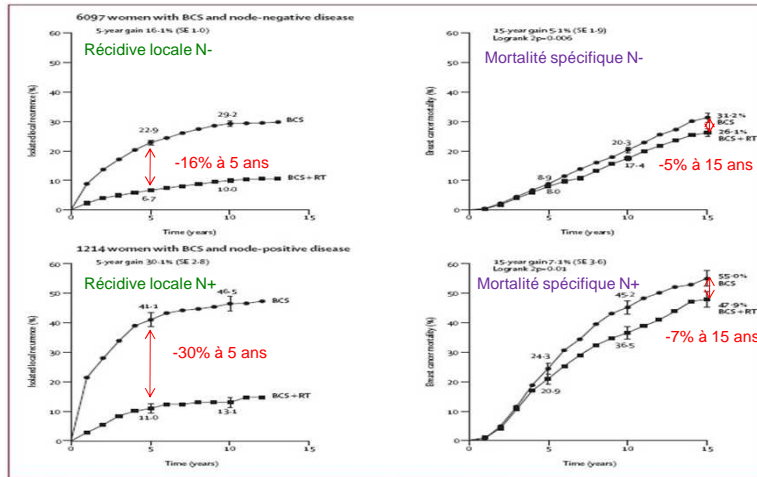


Figure 2: Effect of radiotherapy (RT) after BCS on local recurrence and on breast cancer mortality—15-year probabilities. Data from 10 trials. Vertical lines indicate 1 SE above or below the 5, 10, and 15-year percentages.

EBCTCG, Lancet, 366: 2087-2106, 2005

Facteurs pronostiques du contrôle local

- Age jeune(+++)
- Composante intra-canaulaire
- Marges
- Taille
- Grade
- Biologie (p53, c-erb B2, phase S, ...)

Traitement radical du cancer du sein

Mastectomie
+ Curage ganglionnaire axillaire

+/-

Irradiation:

- Paroi thoracique : 45 Gy
+/- Ganglions : 45 Gy

La radiothérapie diminue le risque de rechute et de mortalité en cas de traitement radical

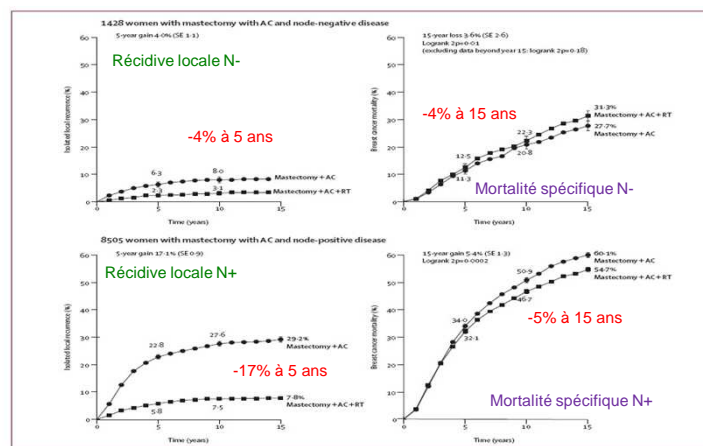


Figure 3: Effect of radiotherapy (RT) after mastectomy and axillary clearance (AC) on local recurrence and on breast cancer mortality—15-year probabilities. Data from 25 trials. Vertical lines indicate 1-SE above or below the 5-, 10-, and 15-year percentages.

EBCTCG, Lancet, 366: 2087-2106, 2005

La radiothérapie conserve t-elle son bénéfice en cas d'hormonothérapie adjuvante ?

Tamoxifene vs Tamoxifene + Radiothérapie post-op chez les femmes âgées

	Pts n	âge	stade	TT*	RL (%)	p	SG 5 ans 10 ans	p
Fyles [#]	386	> 50	T1-2	TAM	7.7	0.001	92	NS
	383	> 50	T1-2	TAM + RT	0.6		92	
Hughes [§]	319	> 70	T1	TAM	4	0.001	86	NS
					9		63	
	317	> 70	T1	TAM + RT	1 2	87 61		

[#]42% = age >70 ans

[§]curage ganglionnaire non recommandé = 36% Ptes

Fyles, N Engl J Med. 2004 Sep 2;351(10):963-70
Hughes, N Engl J Med. 2004 Sep 2;351(10):971-7
Hughes, J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 507)

Irradiation chez la personne âgée

Problème d'observance

- Personnes âgées = souvent comorbidités
- ➔ Retentissement sur la qualité du traitement par irradiation classique

Prise en charge thérapeutique non optimale des patientes âgées aux USA

1,859 femmes ≥ 65 ans
traitement entre 1990–1994
Cancers du sein stade I et II

Table 3. Adjusted Odds Ratios From Multivariable Models Relating Patient Characteristics to Breast Cancer Care

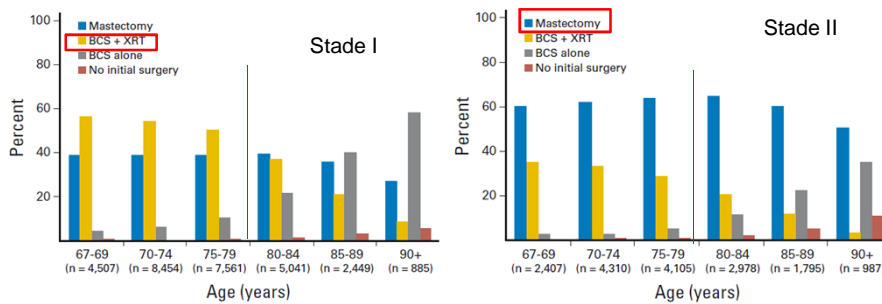
Characteristic	Other Than Standard Primary Therapy*		Axillary Lymph Node Dissection Not Performed		Radiation Therapy Not Received After BCS		Mastectomy Received†		Tamoxifen Not Prescribed	
	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Age, years										
65-69	1		1		1		1		1	
70-74	0.9	0.6 to 1.4	1.1	0.8 to 1.6	1.2	0.7 to 2.0	1.2	0.9 to 1.5	0.9	0.7 to 1.1
75-79	2.9	1.9 to 4.3	3.3	2.3 to 4.9	4.0	2.2 to 7.0	1.0	0.7 to 1.2	0.9	0.7 to 1.2
80+	5.8	3.9 to 8.6	8.7	5.8 to 13.2	11.1	6.8 to 18.2	0.9	0.7 to 1.3	1.1	0.8 to 1.5
Overall P	< .0001		< .0001		< .0001		.3		.3	
Race/ethnicity										
White, non-Hispanic	1		1		1		1		1	
Hispanic	1.1	0.6 to 2.1	1.2	0.6 to 2.2	1.6	0.7 to 3.8	1.3	0.8 to 2.0	0.8	0.4 to 1.6
African American	1.0	0.6 to 1.6	1.0	0.6 to 1.7	1.5	0.8 to 2.7	0.8	0.6 to 1.2	1.4	1.0 to 2.0
Asian/Pacific Islander	0.5	0.2 to 1.4	1.1	0.5 to 2.5	2.1	0.8 to 6.0	2.3	1.3 to 4.1	0.8	0.4 to 1.6
Overall P	.5		.9		.3		.03		.3	
Charlson comorbidity index‡										
0	1		1		1		1		1	
1-2	1.5	1.2 to 2.0	1.8	1.4 to 2.3	1.5	1.1 to 2.0	1.0	0.8 to 1.3	1.0	0.8 to 1.2
3+	2.1	1.2 to 3.8	3.2	1.8 to 5.6	1.9	1.0 to 3.6	1.0	0.7 to 1.6	1.1	0.7 to 1.8
Overall P	.01		.0001		.06		.9		.9	
Risk of recurrence										
Low	2.4	1.8 to 3.4	2.1	1.5 to 2.8	1.1	0.7 to 1.6	0.4	0.3 to 0.5	2.8	2.2 to 3.6
Intermediate	1.6	1.1 to 2.3	1.5	1.0 to 2.1	0.8	0.5 to 1.1	0.5	0.4 to 0.6	0.97	0.7 to 1.3
High	1		1		1		1		1	
Overall P	< .0001		.0009		.3		< .0001		< .0001	

Abbreviation: BCS, breast-conserving surgery.
*Standard primary therapy refers to receipt of mastectomy or BCS with axillary lymph node dissection and radiation therapy.
†Twenty-two patients who underwent surgery other than mastectomy or BCS were excluded in the model.

Enger, JCO 2006

Traitements chez les personnes âgées (SEER)

50.000 patientes >67 ans
1992-2003



40 à 60 % de mastectomie
Diminution RT adjuvante

Schonberg, *J Clin Oncol*, 2010;28: 2038-2045

Traitements chez les personnes âgées (SEER)

Characteristic	Known AJCC Stage + Imputed Stage			
	HR of Death Due to Breast Cancer	Range	HR of Death Due to Other Causes	Range
Stage I				
BCS + RT	Reference		Reference	
Mastectomy	1.3	1.2-1.5	1.3	1.2-1.4
BCS alone	1.4	1.2-1.7	1.5	1.4-1.6
No surgery	7.2	5.4-9.6	2.7	2.3-3.2
Stage II				
BCS + RT	Reference		Reference	
Mastectomy	1.5	1.3-1.6	1.5	1.4-1.6
BCS alone	1.7	1.5-2.0	1.6	1.4-1.8
No Surgery	5.3	4.2-6.8	2.6	2.2-3.1

Importance du traitement local

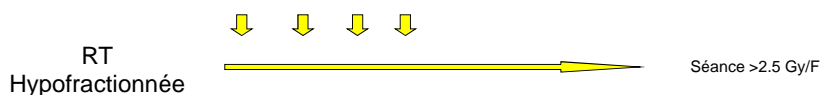
Schonberg, *J Clin Oncol*, 2010;28; 2038-2045

Impact des facteurs de comorbidités sur l'**observance** de la radiothérapie de la femme âgée

	Sans comorbidité	Avec au moins 2 comorbidités
65 - 69 ans	77%	50%
> 80 ans	24%	12%

Ballard-Barbash R, et al 1996

- ➔ Impact de l'âge et des comorbidités sur la qualité de la radiothérapie conventionnelle
- Intérêt d'une **irradiation hypofractionnée** ?



Radiothérapie Hypofractionnée (1)

	n pts	Stade T	Dose/frac. Gy/f	frac./semaine	Dose totale (Gy)	Durée Trait. (jours)	Suivi (mois)	Tox tard. %	RL %
UK	470	T1-2	2	5	50	35	120	6.4	7.9
RMH/GOC	466	T1-2	3.3	2 à 3	42.9	35	120	11.2	7.1
	474	T1-2	3	2 à 3	39	35	120	3.9	9.1
Canada	612	T1-2	2	5	50	35	120	28.7	6.7
	622	T1-2	2.65	5	42.5	22	120	30.2	6.2

Whelan, N Engl J Med. 2010;362(6):513-20
Owen, Lancet Oncol. 2006;7(6):467-71

Radiothérapie Hypofractionnée (2) Essais randomisés

Essais	n Patientes	Dose (Gy)/Fraction	Dose totale (Gy)	Étalement (semaine)	Suivi	Récidive loco régionale à 5 ans	Modif esthétiques modérées à marquées (à 2 ans)
START A	749	2 / 25f	50	5	5 ans	3,6%	33,9%
	750	3,2 / 13f	41,6	5		3,5%	36,4%
	737	3 / 13f	39	5		5,2%	24,4%
START B	1105	2 / 25f	50	5	6 ans	3,3%	36,2%
	1110	2,67 / 15f	40	3		2,2%	31,4%

The START Trialists' Group, Lancet Oncol. 2008; 9(4): 331-341
The START Trialists' Group, The Lancet. 2008; 371(9618): 1098-1107

Radiothérapie Hypofractionnée Personnes âgées

Analyses rétrospectives non comparatives

	n pts	âge	Stade T	Dose/frac. Gy/f	Dose totale f/s (Gy)	Durée* Semaines	Suivi mois	Tox %	RL %	
Ortholan 2005	150	78	T1-2	6.5	1	32	5	65	45	2.3
Maher 1995	70	81	T1-2	6.5	1	39	6	36	38	3.7

Radiothérapie Hypofractionnée Personnes âgées (>70 ans)

Analyse rétrospective comparative

	n Pts	Fraction [†] Gy/F	F/s	Dose totale (Gy)	Durée Semaines	Suivi mois	Tox %	RL [†] %
NormoF	317	2	5	50	5	93	15	7
HypoF	50	6.5	1	32,5	6	-	33	9

[†] à 7 ans

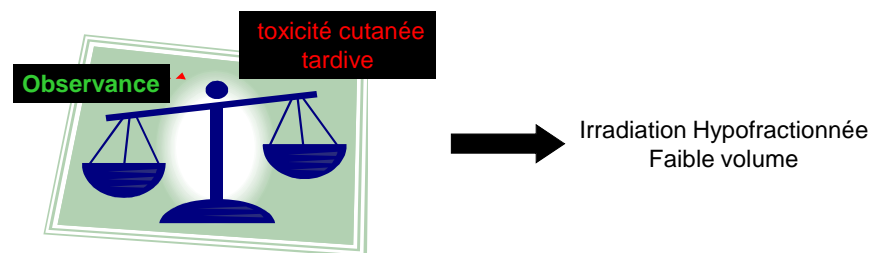
Kirova, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75(1):76-81

Radiothérapie Hypofractionnée

-Contrôle local schéma hypofractionné comparable à RT classique (2Gy/séance)

-Toxicité cutanée tardive accrue dans le schéma hypofractionné

⇒ Pose problème chez les patientes ayant une espérance de vie >5 ans



Irradiation partielle du sein

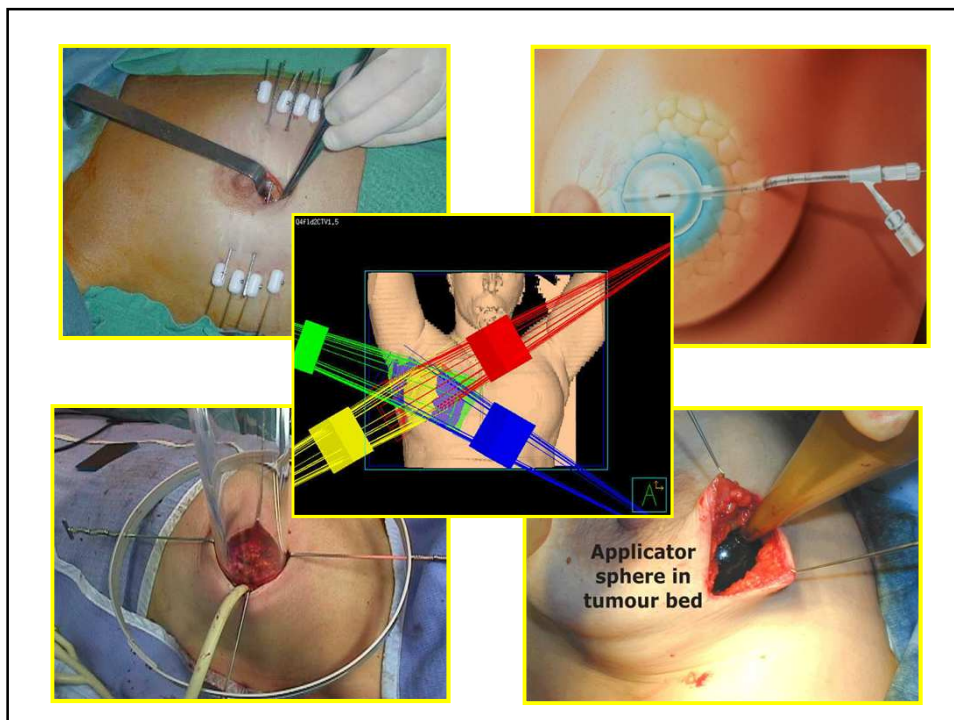
Introduction

Volume-cible:

Cavité de tumorectomie + Marges
Pas d'irradiation de la glande mammaire *in toto*

Rationnel:

- ❖ # 75% des récurrences locales dans la zone tumorale initiale
(Kuerer, *Ann Surg*, 2004; Fisher, *ER.*, *Cancer*, 2001)
- ❖ # 20% des patientes n'ont pas de Radioth. Post-op
pour des raisons d'éloignement géographique (aux USA)
(Malin, *JCO*, 2002)



Irradiation partielle du sein

Auteur	Nbre ptes	Suivi mois	Type	Irradiation	Dose (Gy)	RL %	Result Esth Bon/Exc%
Cionini 1993	90	27	LDR	-	50 à 60	4.4	-
King 2000	51	75	LDR	-	45	0	78
Vicini 2001	120	36	LDR	0.52 Gy/h	50	1	98
Krishnan 2001	24	47	LDR	-	20-25	0	-
Perera 1997	39	20	HDR	3.72 Gy x 10	37.20	2.6	67
Kuske 1994	26	20	HDR	4 Gy x 8	32	0	-
Polgar 1999	41	17	HDR	5.20 Gy x 7	36.40	2.4	100
Vicini 2001	45	18	HDR	4 Gy x 8	32	0	
Wazer 2002	32	34	HDR		34	3	
Veronesi 2001	86	8	IORT	IORT e ⁻	17 à 21	-	-
Vaidya 2001	25	24	IORT	Ph X 50 kV	5 à 20	0	84

LDR : Low Dose Rate Brachytherapy, HDR : High Dose Rate Brachytherapy,
IORT : Intra operative Radiation Therapy

Irradiation partielle du sein
Curiethérapie

	No. of Patients	Dose Rate	Dose (Gy)	Median Follow-up (mos)	Ipsilateral Breast Recurrence
Trials in the United States					
Ochsner Clinic ³¹	50	LDR/HDR	45/32	75	2%
Ochsner Clinic ³²	150	LDR/HDR	45/32	46	1%
William Beaumont Hospital ³³	199	LDR/HDR	60/32-34	65	2.5%
RTOG 9517 ³⁵	99	LDR/HDR	45/34	60	6%
Virginia Commonwealth Hospital ³⁵	44	LDR/HDR	45/34	42	0%
Massachusetts General Hospital ³⁶	48	LDR	50/55/60	23.1	0%
Brown Hospital ³⁷ /Tufts-New England Medical Center ³⁸	32	HDR	34	58	6.2%
University of Wisconsin ⁴⁰	247	HDR	32-34	48.5	3%
Kansas University ⁴¹	24	LDR	20-25	47	0%
Trials in Europe					
Uzsoki Hospital (Budapest) ⁴⁵	70	LDR	50	144	24%
Guy's Hospital ⁴³	49	LDR	45	46	18%
Orebro University ⁴⁴	50	PDR	50	65	2.5%
German-Austrian ⁴⁰	274	PDR/HDR	49.8/32	32	6%
London Regional Cancer Center ⁴²	39	HDR	37.2	91	16.2%

LDR = low-dose rate, HDR = high-dose rate, PDR = pulsed dose rate.

Biagioli , Cancer Control, 2010: 17 (3)

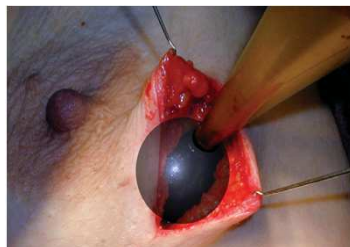
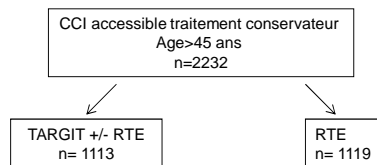
Irradiation partielle du sein MammoSite

Trial	No. of Patients	Dose (Gy)	Median Follow-up (mos)	Ipsilateral Breast Recurrence
Benitez et al ⁵⁹	36	34	66	0%
Benitez et al ⁶⁰	100	34	9.5	2%
Nelson et al ⁶²	400	34	36.1	2.15%
Cuttino et al ⁶³	483	34	24	1.2%



Biagioli , Cancer Control, 2010; 17 (3)

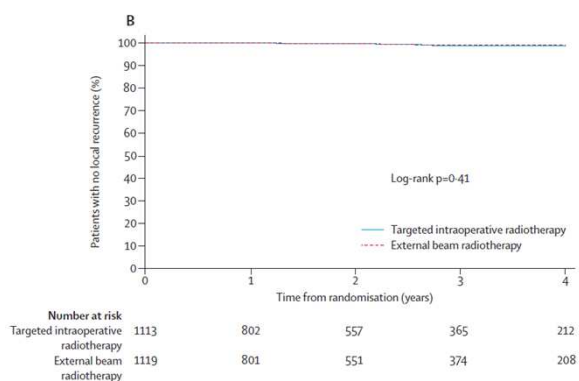
Irradiation partielle du sein Targit-A Trial



Dose unique = 20 Gy (5-7 Gy à 1 cm de profondeur)
Photons X 50 kV

Vaidya, Lancet 2010; 376:91-102

Irradiation partielle du sein Targit-A Trial



	RL à 4 ans	Toxicité
TARGETed InTraoperative RT	1,20 %	3,3%
RT standard	0,95% p=0.41	3,9% p=0.44

Vaidya, Lancet 2010; 376:91-102

Recommandations Irradiation partielle du sein

Factors	Suitable group by ASTRO [138] Criterion	Low Risk group by GEC-ESTRO [137] Criterion
Age	> 60 y	> 50
BRCA 1, 2 Mutation	Not present	na
Tumor Size	< 2 cm	< 3 cm
T stage	T1	T1-2
Margins	Negative by at least 2 mm	Negative by at least 2 mm
Grade	any	any
LVSI	Not allowed	Not allowed
ER status	positive	any
Multicentricity	unicentric	unicentric
Multifocality	Unifocal with total size of < 2 cm	unifocal
Histology	IDC, mucinous, tubular and colloid	IDC, mucinous, medullary, colloid
DCIS	Not allowed	Not allowed
EIC	Not allowed	Not allowed
Associated LCIS	Allowed	Allowed
Nodal status	pN0 (by SN Bx or ALND)	pN0 (by SLNB or ALND)
Neoadjuvant Therapy	Not allowed	Not allowed

APBI = accelerated partial breast irradiation, IDC = invasive ductal carcinoma, ILC = invasive lobular carcinoma, LCIS = lobular carcinoma in situ; DCIS = ductal carcinoma in situ; EIC = extensive intraductal component; LVI = lympho-vascular invasion; ER = estrogen receptor; SLNB = sentinel lymph node biopsy; ALND = axillary lymph node dissection

Polgar, Radiother Oncol 2010; 94:264-273
Smith, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74:987-1001

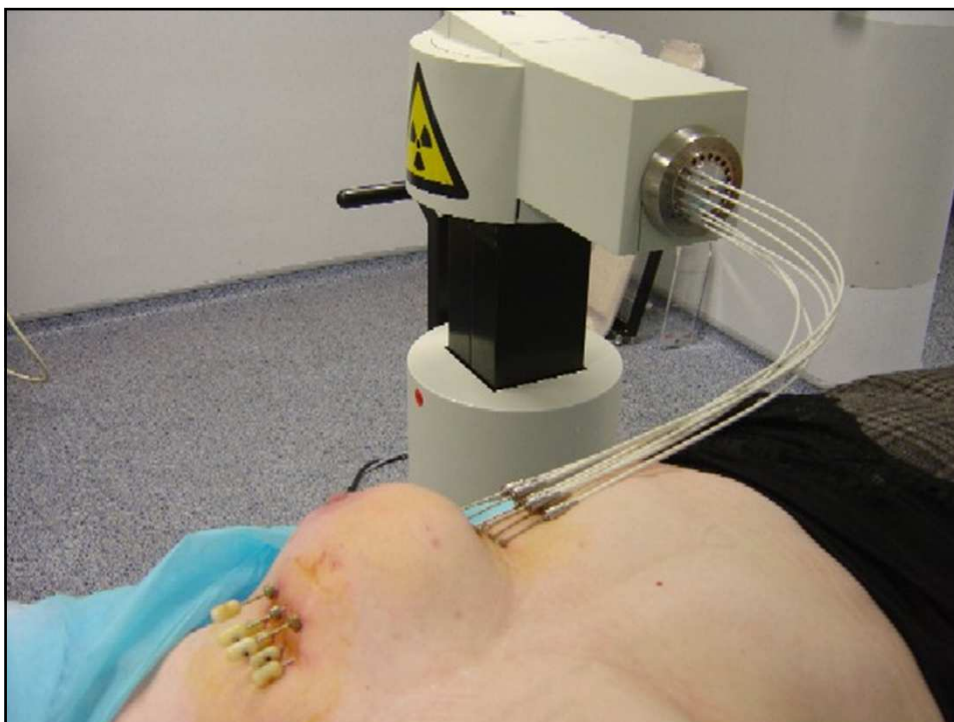
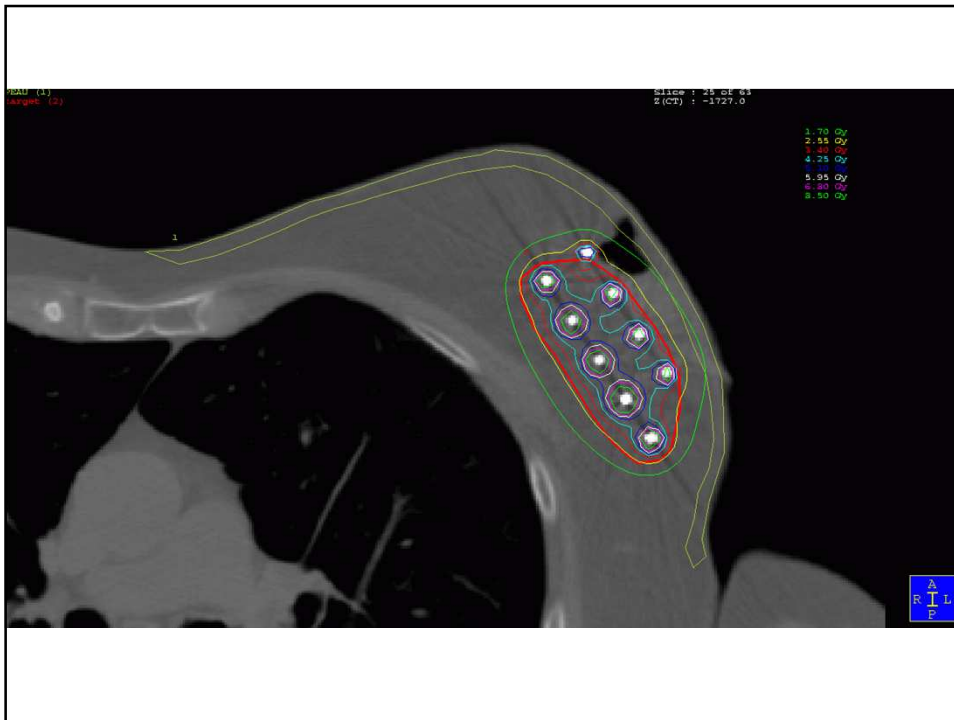


PAC GERICO Protocole GERICO 03



Phase 2 multicentrique
Femmes > 70 ans, cancer du sein T1-T2 <3 cm, pN0
Tumorectomie R0 (≥ 2 mm)
Curiethérapie lit de tumorectomie + marges 2 cm
per-opératoire ou post opératoire (clips)
34 Gy / 10 fractions / 5 jours







PAC GERICO Protocole GERICO 03



40 patientes (2004-2008)
 Age médian 74 ans (70-87)
 35 patientes (87%) = excellent/bon résultat cosmétique
 Absence d'altération de l'autonomie à 12 mois (ADL et IADL)

Hannoun Levy J-M, IJROBP 2009, 75 (3), Suppl, Page S222

APBI: Etude GEC-ESTRO

- ◆ Coordinateur: Ott, Strnad (Erlangen), Polgar (Budapest)
- ◆ Etude de Phase III randomisée
- ◆ Critère de jugement: Récidive locale



50 Gy - Sein (25 x 2 Gy)
 + boost: 10 Gy (Electrons)

APBI: Curieth.: 32 Gy/ 8fr (8 x 4 Gy)
 30.3 Gy/ 7fr (7 x 4.3 Gy)

Volume curieth.: Cavité tumorectomie + Marges 2 - 3 cm

APBI: Etude GEC-ESTRO

- ◆ Critères d'inclusion:
 - ◆ $T \leq 3$ cm, pNO, MO
 - ◆ Marges : 2 mm pour CCI ou LCI
5 mm pour DCIS
 - ◆ Age > 40 ans
 - ◆ Début de la RT: < 12 semaines après la chirurgie
Ou 4 semaines après la chimiothérapie

Futurs essais phase 3 RT partielle accélérée

Institution/trial	Trial design	N	Control arm	Experimental arm	Status
NSABP B-39/RTOG 0413 [114]	Equivalence	4300 patients Lumpectomy Stage 0, I or II T \leq 3.0 cm pN1 neg margins any age	WBI 50-50.4 Gy, 1.8-2.0 Gy per fraction to whole breast followed by optional boost to 60-66 Gy	34 Gy in 3.4 Gy fractions using multi-catheter brachytherapy or MammoSite balloon catheter or 38.5 Gy in 3.85 Gy fractions using 3D CRT #	Start March 2005, since March 2007 closed to low-risk patients
RAPID/Ontario Clinical Oncology Group ^b	Equivalence	2128 patients Lumpectomy \geq 40 years, DCIS, pT < 3 cm, pNO, non-lobular, No BRCA 1 or 2	WBI 42.5 Gy/16 f/22 days (small breasts), 50 Gy/25 f/35 days (large breasts). Optional boost of 10 Gy/4-5 f	3D CRT 38.5 Gy/10 f/5-8 days Minimum daily fraction separation 6-8 h	Start January 2006
GEC-ESTRO [115]	Non-inferiority, non-irrelevant, 3% difference	1170 patients, Lumpectomy \geq 40 years, T \leq 3 cm, \leq 1 micrometastasis in axilla, neg margins \geq 2 mm (\geq 5 mm for lobular or pure DCIS)	WBI, 50-50.4 Gy, 1.8-2.0 Gy per fraction to whole breast followed by optional boost to 60 Gy	Interstitial brachytherapy # 32 Gy/8 fractions HDR, 30.3 Gy/7 fractions HDR, 50 Gy PDR	Start May 2004
IMPORT-LOW, UK	Non-inferiority	1935 patients Lumpectomy \geq 50 years, pT \leq 2 cm, pNO (isolated tumor cells <0.2 mm allowed) non-lobular, grade I or II, neg margins \geq 2 mm	WBI 40 Gy/15 f/3 weeks	ARM 1: 36 Gy/15 f (2.4 Gy/f) to low risk areas and 40 Gy/15 f (2.67 Gy/f) to region of primary tumor ARM 2: 40 Gy/15 f to region of primary tumor Based on IMRT and supine position	Start September 2006
ELIOT, Milan [116]	Equivalence	824 patients Quadrantectomy Age >48 years, any invasive cancer \leq 2.5 cm, pNO	WBI 50 Gy/ 25 fractions followed by optional boost 10 Gy	Intraoperative 21 Gy single fraction, electrons up to 9 MeV	Start December 2000
TARGET [111] multicentric trial	Equivalence	1600 patients "Pragmatic trial" where the treating institution judges the patient to be suitable. Non-lobular and no EIC (if EIC or ILC on final pathological report, WBI is added)	WBI according to institutional guidelines at the participating center	20 Gy low-energy X-rays 50 kV intraoperative single fraction	Start March 2000

Offersen, Radiother Oncol. 2009; 90(1):1-13

Conclusion (1)

- **Plus d'un tiers** des cancers du sein concerne des patiente âgées de plus de 70 ans
- La radiothérapie est nécessaire au **contrôle local** du cancer du sein de la **femme âgée**
- Les **comorbidités** associées rendent parfois difficile la réalisation d'une irradiation classique (observance)

Conclusion (2)

- L'irradiation **Hypofractionnée** de l'ensemble du sein expose à un taux de **complications cutanées** plus important qu'une radiothérapie classique
- Rationnel pour un traitement post-opératoire **adapté** à la femme âgée en traitant la zone à plus haut risque de RL en 4 à 5 jours avec un **faible risque** de séquelles trophiques
- **Essais thérapeutiques +++**