

Journée des Anciens de l'IGR

15 Octobre 2014



**Cancer du sein:
La radiothérapie
hypofractionnée : le Contre**

Jean-Marc Cosset



Peut-on être contre la radiothérapie
hypofractionnée dans le cancer du sein ?

➡ **Pas de réponse univoque ...**

Cancer du sein

- Peut-on être contre la radiothérapie hypofractionnée en **situation palliative** ?
- Peut-on être contre un **hypofractionnement « modéré »** en **situation curative** ?
- Peut-on être contre un **hypofractionnement « extrême »** en **situation curative** ?



1/ La radiothérapie palliative du cancer du sein

- Son but :
- *Soulager*
- *Efficacement*
- *Rapidement*
- *Sans prétendre à guérir...*
- *Peut donc rester en deça (voire très au-dessous) des doses (potentiellement toxiques) curatives classiques.*



1/ La radiothérapie palliative

- *« Radiotherapy is a successful, time-efficient, well-tolerated, and cost-effective intervention that is crucial for the appropriate delivery of palliative oncology care »*

Role of Radiation Therapy in Palliative Care of the Patient With Cancer.

[Lutz ST, Jones J, Chow E](#)

[J Clin Oncol.](#) 2014 Aug 11.

1/ La radiothérapie palliative

- Depuis des décennies :
- Propositions de radiothérapie hypofractionnée (mobilisant moins le patient)
- Plusieurs schémas : les plus utilisés :
- **2 x 5 Gy, 2 x 6,5 Gy, généralement sur 3 jours**
- **30 Gy en 10 séances et 15 jours (Schéma « 30/10/15 »)**
- Ces schémas ont très largement fait la preuve d'un rapport efficacité/Toxicité égal aux schémas « normofractionnés » :

1/ La radiothérapie palliative

- ▶ *A review of hypofractionated palliative radiotherapy.*
- ▶ *Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA.*
- ▶ *Cancer.* 2007 Apr 15;109(8):1462-70
- ▶ « ...the available literature suggested that courses of 2 to 14 external-beam fractions **may provide equivalent relief to longer course treatment** in patients with a poor prognosis who have primary cancers of the lung, rectum, bladder, prostate, head and neck, spleen, and gynecologic system. »

1/ La radiothérapie palliative

- Nombreuses discussions ; **quel est le meilleur schéma ?**
- Pendant de nombreuses années;
- Les schémas « très hypofractionnés » (Type 2 x 6,5 Gy) étaient réservés aux volumes n'intégrant pas d'organes critiques : membres par exemple.
- Les schémas « moins hypofractionnés » (Type 30 Gy/10 séances/15 jours) étaient réservés aux larges volumes intégrant des organes critiques ; grands volumes abdominaux par exemple.

1/ La radiothérapie palliative

- La question ; peut-on se contenter **d'UNE SEULE FRACTION ?**
- Beaucoup de réticences de nombreux radiothérapeutes...
- « *Evidence suggests that the reluctance of radiation oncologists to provide single-fraction treatment acts as a barrier to referrals from palliative care professionals.* » (Lutz, 2007)
- **So what ?...**

1/ La radiothérapie palliative

- Une méta-analyse et une revue générale récente apportent des réponses:
- Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases.
- Wu JS¹, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group.
- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Mar 1;55(3):594-605.
- Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials.
- Dennis K¹, Makhani L, Zeng L, Lam H, Chow E.
- Radiother Oncol. 2013 Jan;106(1):5-14.



1/ La radiothérapie palliative

- Pour la radiothérapie palliative antalgique des métastases osseuses, l'irradiation monofractionnée à 8 Gy paraît devoir constituer le standard actuel (avec quelques réserves)
- Pour la radiothérapie palliative de la tumeur primitive, et en particulier chez les femmes âgées, les schémas hypofractionnés paraissent licites et sont d'ailleurs largement utilisés

2/ La radiothérapie à visée curative du cancer du sein

- En situation curative, l'hypofractionnement, avec moins de séances et de mobilisation, est censé améliorer le confort de la patiente,
- Mais ceci ne doit pas se faire au détriment du rapport efficacité (anti-tumorale) / toxicité !
- Deux situations différentes ;
- **Les schémas hypofractionnés « modérés »**
- **Les schémas hypofractionnés « extrêmes »**

2/ La radiothérapie à visée curative

- Pourquoi cette distinction ? ...
- Entre Les schémas hypofractionnés « modérés » (avec fractions de 2,2 à 3 Gy, voire un peu plus)
- Et les schémas hypofractionnés « extrêmes » (Fractions de 7 à 12 Gy, voire davantage) ?
- ***Essentiellement parce que la radiobiologie ne se décline pas de la même façon pour ces deux types d'hypofractionnement....***

2/ La radiothérapie à visée curative

- Pour faire bref:
- Les schémas hypofractionnés « modérés » peuvent se baser sur **les mêmes modèles radiobiologiques**, bien connus, que le schéma fractionné classique de 5 x 2 Gy/ semaine :
- Modèle linéaire quadratique, réparation, réoxygénation, rôle du stroma et du microenvironnement, de l'immunité, etc ...
- Ces schémas hypofractionnés « modérés » ont fait la preuve de leur rapport Efficacité /Toxicité (satisfaisant) pour de nombreuses tumeurs, en particulier pour le cancer du sein.

2/ La radiothérapie à visée curative

cancer du sein :

- [Lancet Oncol.](#) 2013 Oct;14(11):1086-94.
- The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials.
- [Haviland JS¹, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group.](#)

2/ La radiothérapie à visée curative

- “In START-A, a regimen of 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks was compared with **41.6 Gy or 39 Gy in 13 fractions over 5 weeks**. In START-B, a regimen of 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks was compared with **40 Gy in 15 fractions over 3 weeks**”
- “Long-term follow-up confirms that appropriately dosed hypofractionated radiotherapy is safe and effective for patients with early breast cancer...”
- **The results support the continued use of 40 Gy in 15 fractions, which has already been adopted by most UK centres as the standard of care for women requiring adjuvant radiotherapy for invasive early breast cancer.”**

2/ La radiothérapie à visée curative

- A reminder ; the 2011 ASTRO guidelines;
- [Int J Radiat Oncol Biol Phys.](#) 2011 Sep 1;81(1):59-68.
- Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline.
- [Smith BD¹, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, McCormick B, McQueen JR, Pierce LJ, Powell SN, Recht A, Taghian AG, Vicini FA, White JR, Haffty BG.](#)

2/ La radiothérapie à visée curative

- “...For patients not receiving a radiation boost, the task force favored a dose schedule of **42.5 Gy in 16 fractions** when HF-WBI is planned. “
- **CONCLUSION:**
- **“Data were sufficient to support the use of HF-WBI for patients with early-stage breast cancer who met all the aforementioned criteria.”**

2/ La radiothérapie à visée curative

- [Int J Radiat Oncol Biol Phys.](#) 2014 Aug 19.
- **Adoption of Hypofractionated Whole-Breast Irradiation for Early-Stage Breast Cancer: A National Cancer Data Base Analysis.**
- [Wang EH¹](#), [Mougalian SS²](#), [Soulos PR³](#), [Rutter CE⁴](#), [Evans SB⁴](#), [Haffty BG⁵](#), [Gross CP⁶](#), [Yu JB⁷](#).
- **CONCLUSIONS:**
- **The use of hypofractionation is rising and is associated with increased travel distance and treatment at an academic center. Further adoption of hypofractionation may be tempered by both clinical and nonclinical concerns.**

2/ La radiothérapie à visée curative

- Pour le cancer du sein;
- Un grand nombre d'études/essais semblent bien indiquer **qu'un hypofractionnement modéré avec une baisse de la dose totale adaptée permet d'obtenir des résultats comparables au fractionnement classique** en terme d'efficacité et de toxicité...
- Voir présentation d'Eric Lartigau !

2/ La radiothérapie à visée curative

- **l'utilisation de schémas modérément hypofractionnés pour l'irradiation de la glande mammaire en totalité paraît donc licite**, réduisant le nombre de séances et la durée totale de l'irradiation, avec un rapport efficacité/toxicité conservé si la diminution de la dose totale est correctement calculée...
- **Quid des hypofractionnements « extrêmes » ?**

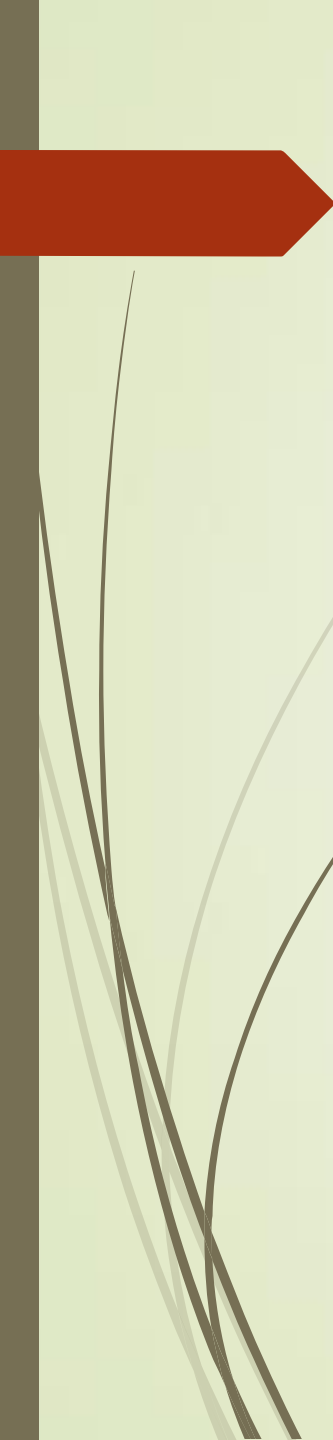
2/ La radiothérapie à visée curative

- Les hypofractionnements « extrêmes » (séances > 7-10 Gy, voire davantage), sont proposés en matière de cancer du sein,
- Rarement pour la glande mammaire en totalité
- Souvent ++ en irradiation partielle
- *Dans ce dernier cas; la question du fractionnement est « polluée » par la réduction drastique du volume irradié (voir la controverse précédente...)*
- **Moyennant quoi :**



2/ La radiothérapie à visée curative

- **Problème potentiel avec les très fortes doses par fraction:**
 - **Une nouvelle radiobiologie !**
 - **Encore incomplètement connue...**
- 

- 
- **les schémas « hypofractionnés extrêmes »** (séances de 7 à 15 Gy, voire davantage):
 - **Obligent à remettre en question nos modèles radiobiologiques classiques:**
 - **Modèle linéaire quadratique ; non-utilisable au-dessus de 4 à 10 Gy par séance**
 - **Réparation intra-fraction ; ne peut être négligée si séance > 20 minutes**
 - **Réoxygénation ; suboptimale si l'étalement total est trop court ?**
 - **Microenvironnement ; en tant que cible, les cellules tumorales clonogéniques pourraient laisser leur place (ou du moins laisser une place ?) à l'endothélium des vaisseaux tumoraux, et la mort différée classique laisser place à l'apoptose (?)....**
 - **Immunité ; une nouvelle approche de l'effet abscopal...**



► Dispose-t-on d'éléments pour juger du rapport efficacité/toxicité de ces fractionnements « extrêmes » ?



2/ La radiothérapie à visée curative

- [Int J Radiat Oncol Biol Phys.](#) 2009 Sep 1;75(1):76-81.
 - [Breast-conserving treatment in the elderly: long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy.](#)
 - [Kirova YM¹, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R, Bollet MA, Salmon RJ, Fourquet A; Institut Curie Breast Cancer Study Group.](#)
 - ¹Department of Radiation Oncology, Institut Curie, Paris, France.
-
- **Le « Mami-flash » !!**

Kirova YM¹, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R, Bollet MA, Salmon RJ, Fourquet A; Institut Curie Breast Cancer Study Group. IJRO 2009

► **METHODS AND MATERIALS:**

► ... They received either a NF-RT schedule, which delivered a total dose of 50 Gy (25 fractions, 5 fractions weekly) ... or a HF-RT schedule, which delivered a total dose of 32.5 Gy (five fractions of 6.5 Gy, once weekly). **The HF-RT schedule was indicated for the more elderly patients.**

► **RESULTS:** The 5- and 7-year CSS, LRFS, and MFS rates were similar in both groups.

► **CONCLUSION:** According to the findings from this retrospective study, the HF-RT schedule is an acceptable alternative to NF-RT for elderly patients.

2/ La radiothérapie à visée curative

- [Breast J.](#) 2014 May-Jun;20(3):267-73. Hypofractionated radiation therapy for early stage breast cancer: outcomes, toxicities, and cost analysis.
- [Min C¹](#), [Connolly E](#), [Chen T](#), [Jozsef G](#), [Formenti SC](#).
- [Author information](#)
- ¹Department of Radiation Oncology, New York University, New York, New York.
- Abstract
- **we offer the hypofractionated regimen:**
- **(23 Gy in four fractions of 5.75 Gy) to women who refuse to undergo standard radiotherapy.**
- **At a follow-up of 3 years, this hypofractionated regimen appears to be a promising approach, primarily for elderly women who are unable to undergo longer treatment courses but have indications for whole breast radiotherapy.**

2/ La radiothérapie à visée curative

- [Radiat Oncol](#). 2012 Aug 22;7:141.
 - Higher toxicity with 42 Gy in 10 fractions as a total dose for 3D-conformal accelerated partial breast irradiation: results from a dose escalation phase II trial.
 - [Bourgier C¹](#), [Acevedo-Henao C](#), [Dunant A](#), et al.
 - **CONCLUSIONS:**
 - **Early toxicities were more severe and higher rates of late toxicities were observed after 42 Gy/10 fractions/5 days when compared to 40 Gy/10 fractions/5 days.**
- **This data suggest that 40 Gy/10 fractions/ 5 days could potentially be the maximum tolerance for PBI**

2/ La radiothérapie à visée curative

- [Breast J.](#) 2011 Mar-Apr;17(2):187-90.
 - **Breast conserving therapy with accelerated partial breast versus external beam whole breast irradiation: comparison of imaging sequela and complications in a matched population.**
 - [Monticciolo DL](#)¹, [Biggs K](#), [Gist AK](#), [Sinclair ST](#), [Hajdik RL](#), [Nipper ML](#), [Schnitker JB](#).
 - **Author information**
 - ¹Department of Radiology, Scott and White Healthcare, Texas A&M College of Medicine, Temple, TX, USA. dmonticciolo@swmail.sw.org
 - **Abstract**
 - **Our purpose was to evaluate and compare the imaging sequela and complications of accelerated partial breast irradiation (APBI) with those occurring in patients treated with standard external beam therapy...**
- **The complication rate was significantly higher for those treated with APBI (36 versus 20%) and the types and treatment of complications differed.**

2/ La radiothérapie à visée curative

- [J Clin Oncol](#). 2013 Nov 10;31 (32):
- Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy.
- [Olivetto IA](#)¹, [Whelan TJ](#), [Parpia S](#) et al.
- Women age > 40 years with invasive or in situ breast cancer ≤ 3 cm were randomly assigned after breast-conserving surgery to 3D-CRT APBI (38.5 Gy in 10 fractions twice daily) or WBI (42.5 Gy in 16 or 50 Gy in 25 daily fractions ± boost irradiation).

➤ CONCLUSION:

- 3D-CRT APBI increased rates of adverse cosmesis and late radiation toxicity compared with standard WBI.






Conclusions


- **Pour le cancer du sein,**
- **En situation palliative,**
- **L'hypofractionnement reste la plupart du temps licite et adapté,**
- **Et seuls les détails des schémas d'irradiation, dans certains cas, peuvent se discuter.**


Conclusions :


- **En situation curative,**
- Il paraît important de différencier :
- **les schémas « modérément hypofractionnés »** (séances de 2,5 à 3 Gy environ) pour lesquels les modèles radiobiologiques classiques peuvent la plupart du temps être utilisés.
- Ces schémas « modérément hypofractionnés » ont fait en général la preuve d'un rapport efficacité/toxicité égal à celui des traitements classiques

- 
- Quelques réserves :
 - Cancer Radiother. 2011 Oct;15(6-7):445-9.
 - Cutuli B¹, Fourquet A.
 - Pour ou contre l'hypofractionnement
 - « *l'hypofractionnement ne peut être recommandé que pour l'irradiation du sein seul, sans atteinte ganglionnaire, avec un grade <3 et sans chimiothérapie... »*
 - Quid du boost ?

- 
- 
- A l'opposé, **les schémas « hypofractionnés extrêmes »** (séances de 7 à 15 Gy, voire davantage):
 - **Obligent à remettre en question tous nos modèles radiobiologiques classiques:**

- 
- Au jour d'aujourd'hui, **nous ne maîtrisons pas complètement cette nouvelle radiobiologie.**
 - Il est possible qu'à terme, certains de ces schémas « très » hypofractionnés fassent la preuve de leur supériorité par rapport aux schémas classiques,
 - Mais ...

- 
- En l'absence de données radiobiologiques solides et en l'absence actuelle de preuves cliniques,
 - Il est tout aussi possible que certains de ces schémas se révèlent *inférieurs* en terme de rapport efficacité/toxicité...
 - Donc ; PRUDENCE ; à n'utiliser que dans le cadre strict d'essais cliniques soigneusement élaborés, suivis et évalués.

- 
- pour le cancer du sein
 - Peut-on être contre la radiothérapie hypofractionnée en situation palliative pour le cancer du sein ?
 - **NON**
 - Peut-on être contre un hypofractionnement « modéré » en situation curative ?
 - **Difficilement ...**
 - Peut-on être contre un hypofractionnement « extrême » en situation curative ?
 - **Possiblement ... Prudence +++**



➔ ***Merci de votre attention !***

