

Irradiation partielle (et accélérée) du sein

Contre



*Alain Fourquet
Département de
Radiothérapie Oncologique
Institut Curie, Paris*

Principes

- ▶ **Irradiation du lit tumoral (cavité chirurgicale) avec une marge, en épargnant une partie du volume mammaire**
- ▶ **Combinée à une délivrance accélérée du traitement, avec moins de fractions, une dose par fraction plus élevée et une dose totale moindre**

Argumentaire de l'utilisation de l'IPS

- 1. La majorité des récurrences surviennent " à proximité "**
du site d'exérèse chirurgicale
- 2. Les récurrences " ailleurs " sont des nouveaux cancers**
que l'irradiation du sein ne prévient pas
- 3. L'irradiation de l'ensemble du sein est donc inutile**

1. Site de récurrence

► La proportion des récurrences en site tumoral initial ou ailleurs dans le sein varie selon:

- Leur définition
- Le traitement reçu
- La longueur du suivi

Sites de récurrence mammaire après chirurgie conservatrice et irradiation du sein

Etudes	N ptes	Suivi médian (ans)	Récidives %	
			Même site	Ailleurs
Boston	607	6.2	79	21
Milan	2233	8.5	79	21
Royal Oak	1448	8.5	75	25
Milan III	294	9	84	16
Curie	2209	9.5	63	27
EORTC	5319	10.8	57	42
Marseilles	1593	11	79	21
Curie	518	16.5	41	59
Milan I	352	20	67	33

3. Après chirurgie conservatrice, la maladie résiduelle, si elle est présente, est à proximité du site tumoral initial ?

**Foyers de cancer résiduel à distance de la
tumeur unifocale de référence (≤ 40 mm).
264 pièces de mastectomie**

	%
Pas de foyer additionnel	39
Foyers additionnels	61
<i>à moins de 20 mm</i>	<i>41</i>
<i>au-delà de 20 mm</i>	<i>20</i>

Essai de Quadrantectomie seule vs Q + RT Sein (QUART)

- ▶ 1986 – 1987
- ▶ 579 ptes
- ▶ pT ≤ 25 mm
- ▶ Age ≤ 70 ans
- ▶ Quadrantectomie seule: 273 ptes
- ▶ Q + RT: 294 ptes

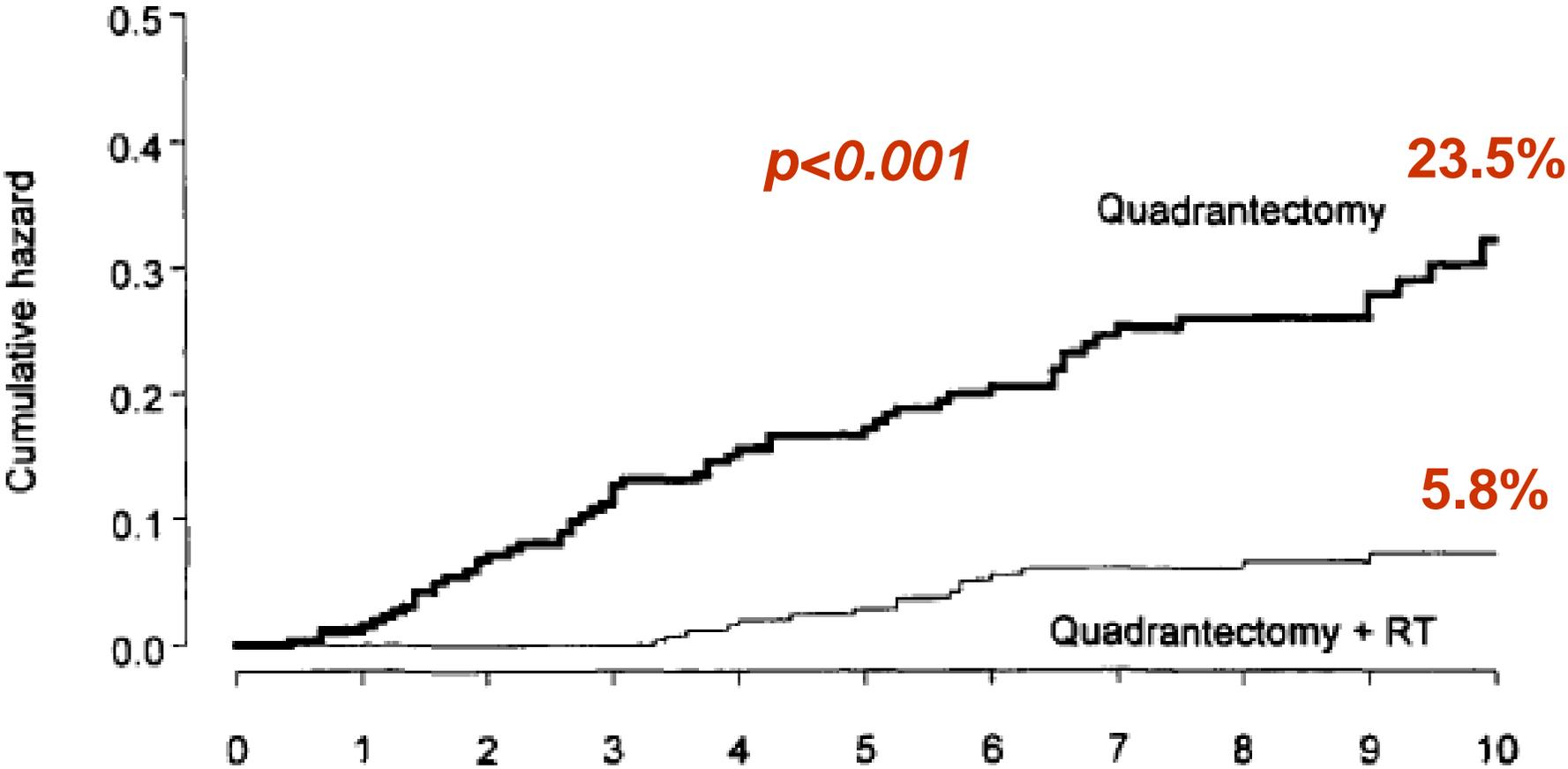
- ▶ Suivi médian: 109 mois (10 - 136)

QUART

Définition:

"Quadrantectomy consisted of extensive breast resection, including a portion of the skin overlying the tumour and the underlying fascia"

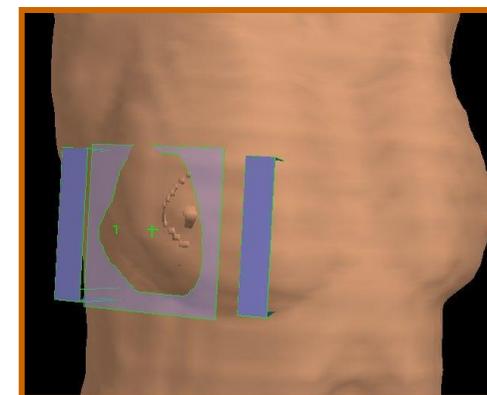
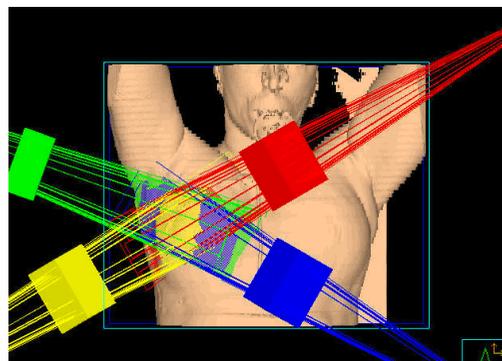
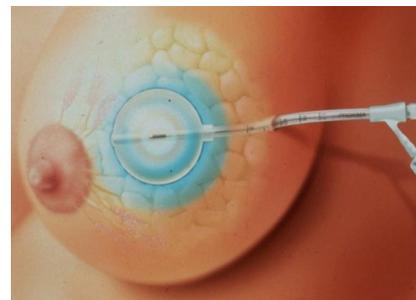
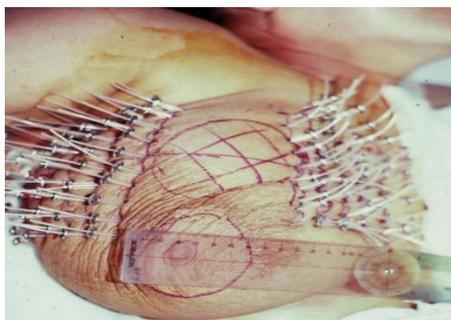
QUART. Cumulative risk of ipsilateral breast recurrences



4. IPS: définition du volume cible

- ▶ **Imprécise**
- ▶ **Habituellement définie comme la cavité chirurgicale, avec des marges basées sur les différentes estimations de maladie résiduelle**
- ▶ **Très dépendante des techniques utilisées**

Techniques d'IPS



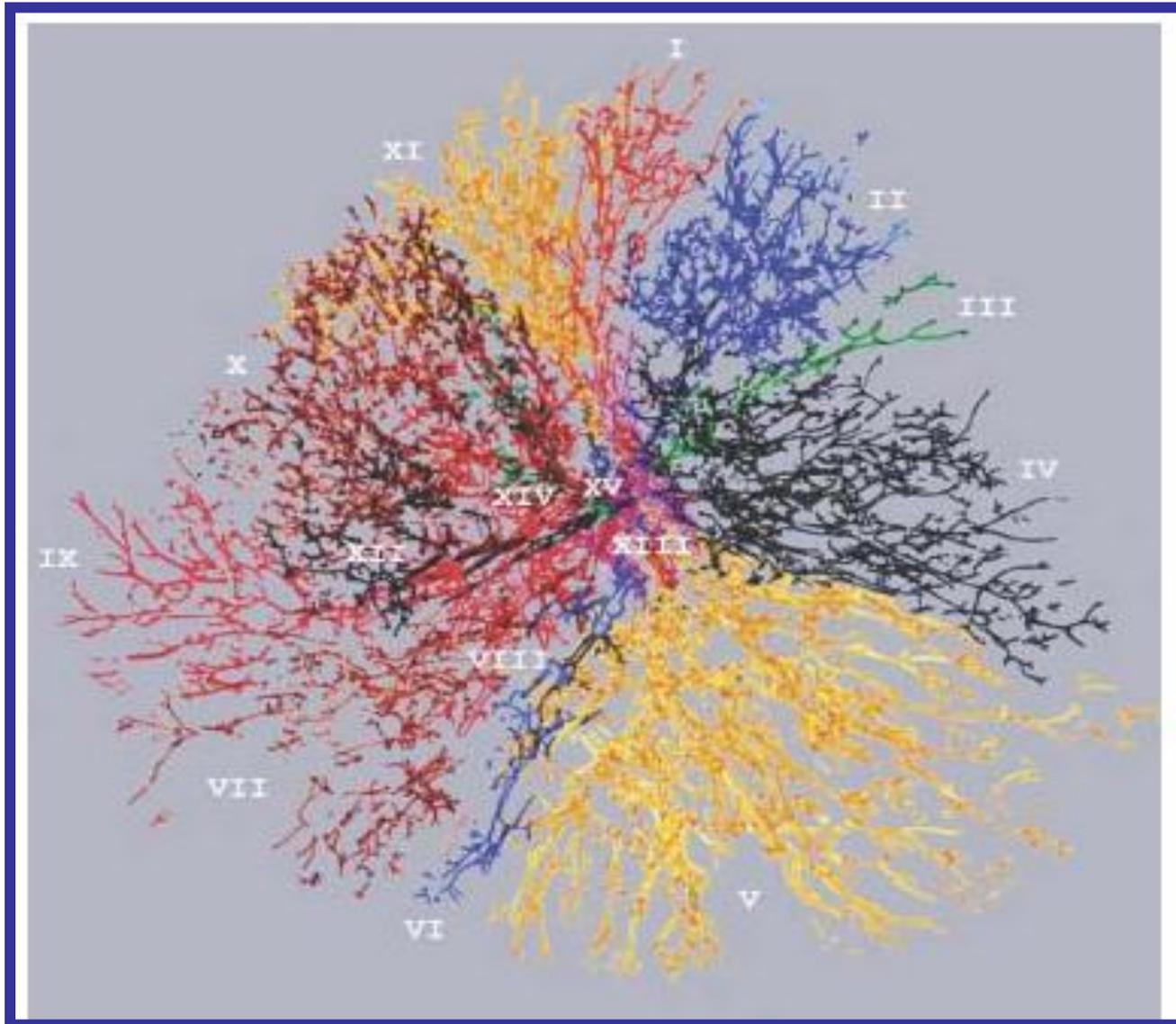
Limites du concept de site tumoral

La glande mammaire est un arbre galactophorique:

les notions de site tumoral, de quadrant du sein, de

lit chirurgical ne sont pas anatomiques

3D Ductal tree



5. Hypofractionnement

▶ L'irradiation partielle du sein et

l'hypofractionnement ne sont pas synonymes!

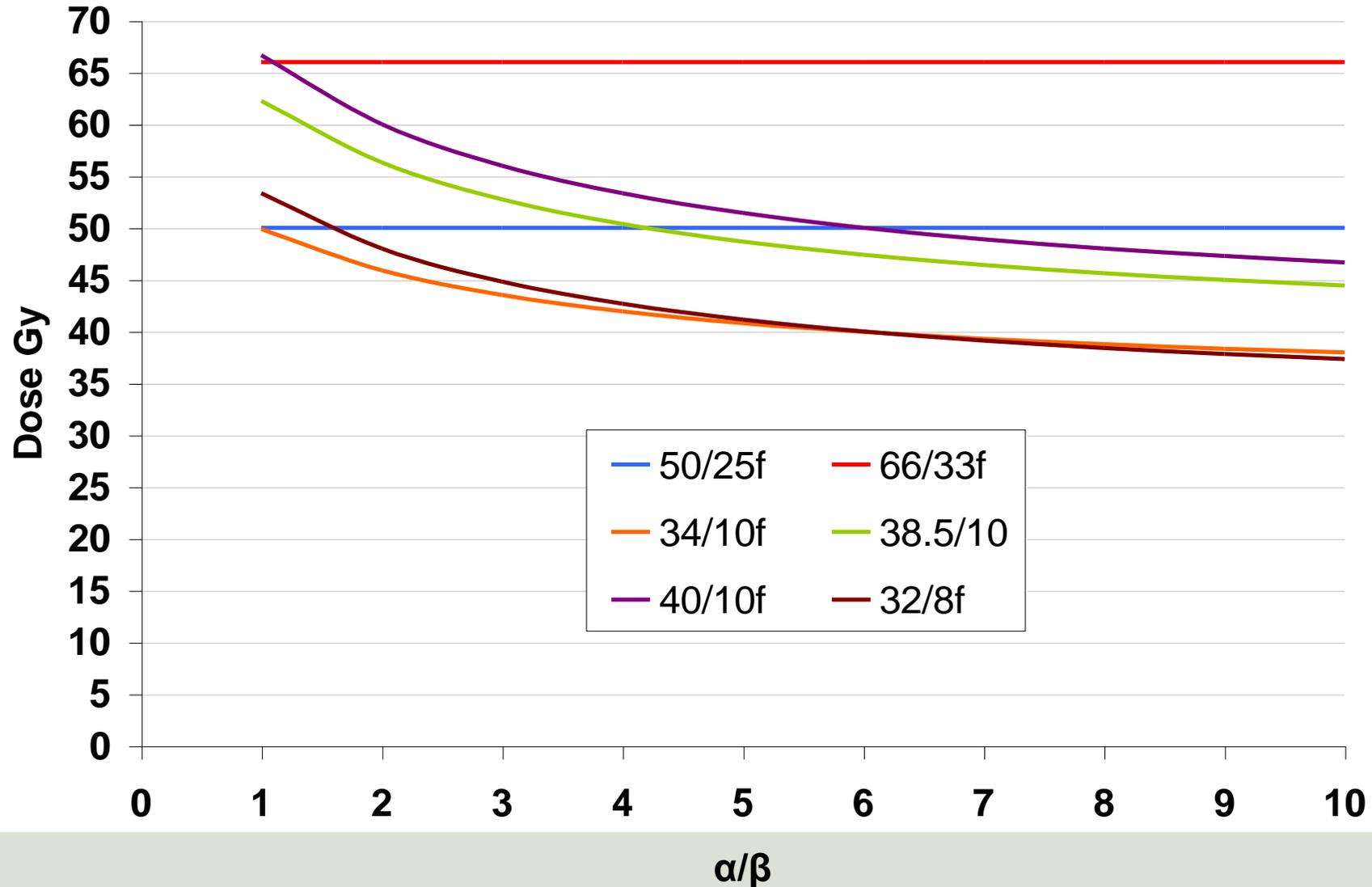
Fractionnement le plus souvent utilisés dans l'IPS

- ▶ 34 Gy, 3.4 Gy x 10, b.i.d, with a minimum 6 hours interval
- ▶ 38.5 Gy/10f
- ▶ 32 Gy/ 8f
- ▶ 40 Gy/ 10f

- ▶ 1 single 21 Gy fraction IORT (Electrons)
- ▶ 1 single 5 Gy fraction IORT (X-rays 50 kV)
- ▶ Low-dose rate brachytherapy: 0.5 to 1 Gy/h ; 50 Gy in 2 to 5 days

BED of various APBI regimen

$$D1 = D2(\alpha/\beta + d^2 / \alpha/\beta + 2)$$



6. Essais thérapeutiques d'IPS (publiés)

Essais « historiques »

	Period	No. Pts		Treatment		median F/U	% Local recurrence		<i>p</i>
		WBRT	PBI	WBRT	PBI	Mo.	WBRT	PBI	
Leeds (1)	1986-1990	90	84	40 Gy/15f + 15 Gy	EBRT 50Gy/20f	96	9	24	*
Manchester (2)	1982-1987	355	353	40Gy/15f	Electrons 42.5Gy/8f	96	13	25	<0.0001

* Trial closed before reaching planned accrual.

Essai Hongrois

- ▶ 1998-2004
- ▶ 258 ptes
- ▶ pT1, pN0-1mi, grades I-II, berges saines, non-lobulaires, sans CCIS extensif
- ▶ Chirurgie conservatrice, puis randomisation:
 - RT Sein (130 ptes) 50 Gy/25f
 - IPS (128 ptes)
 - Soit curiethérapie HDR (n=88) 36,4 Gy/7f
 - Soit électrons (n=40) 50 Gy/25f
- ▶ Suivi médian: 10,2 ans

Essai Hongrois. Résultats

▶ Récidives locales:

- RT sein 5,1 %
- IPS 5,9 %

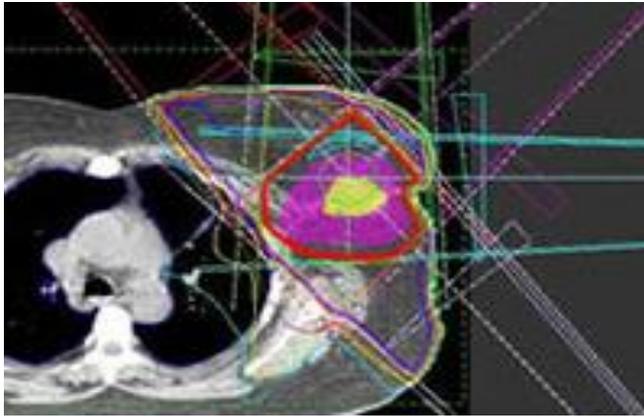
▶ Mais:

- Arrêt d'inclusion (258/570 ptes initialement prévues)
- L'étude n'a pas la puissance suffisante pour détecter une différence de 10 %

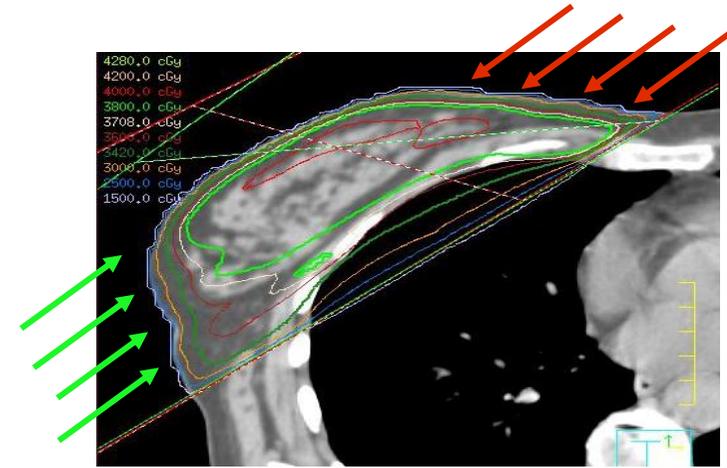
RAPID Trial (n=2135)

Eligibility: Age > 40yr; T < 30mm

Surgery: Local excision (LE)



Randomisation



PBRT

WBRT

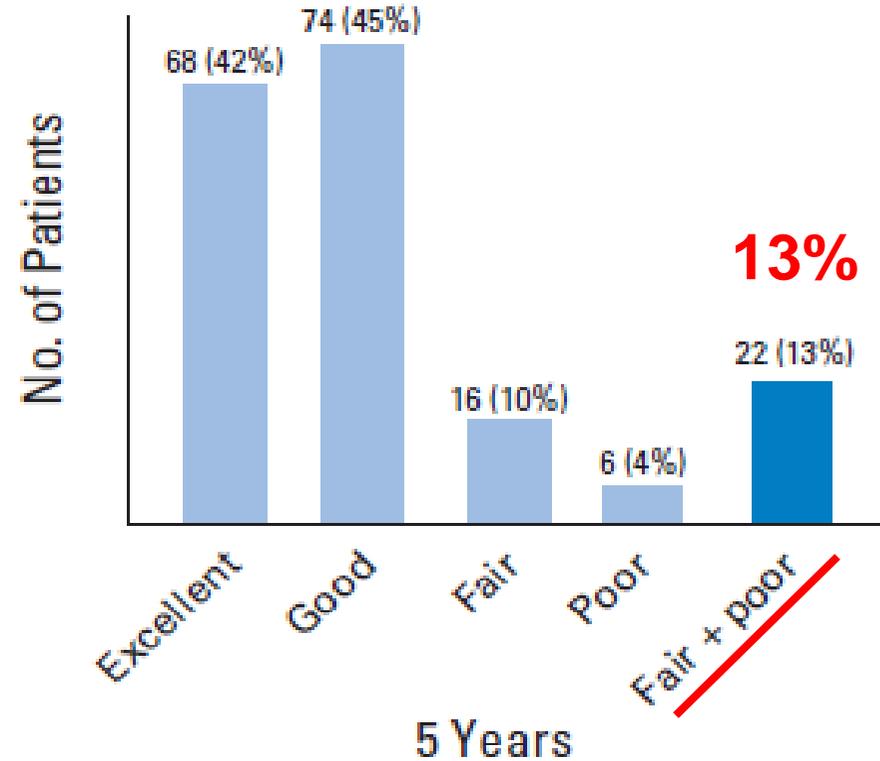
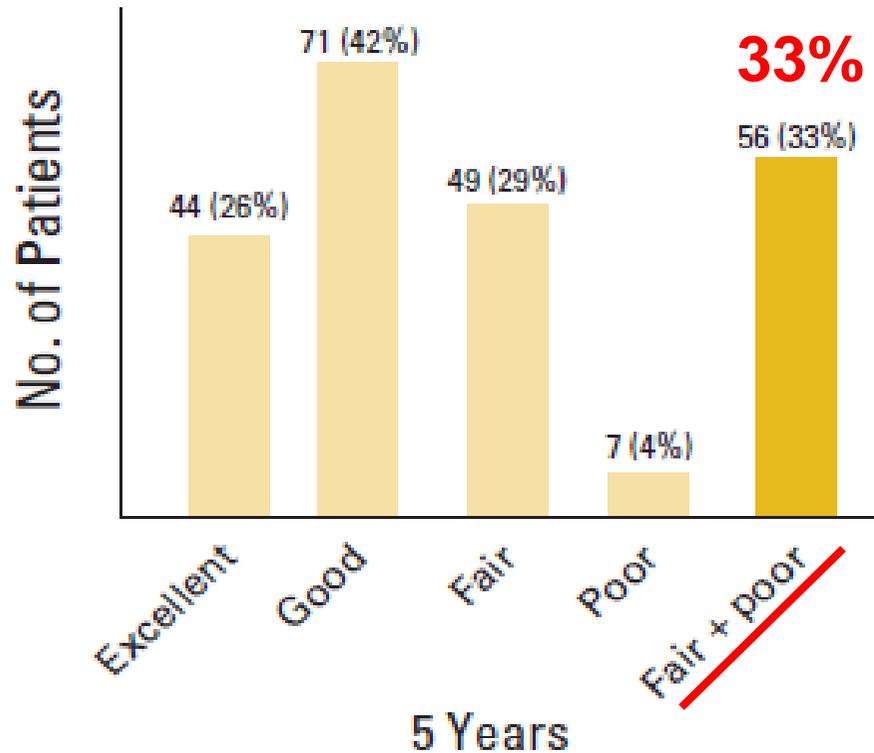
38.5Gy/10F/1W

50Gy/25F/5W or
42.5Gy/16F/3W

Results: Breast Cosmesis Median 3yr FU

Accelerated partial
breast RT

Standard whole
breast RT



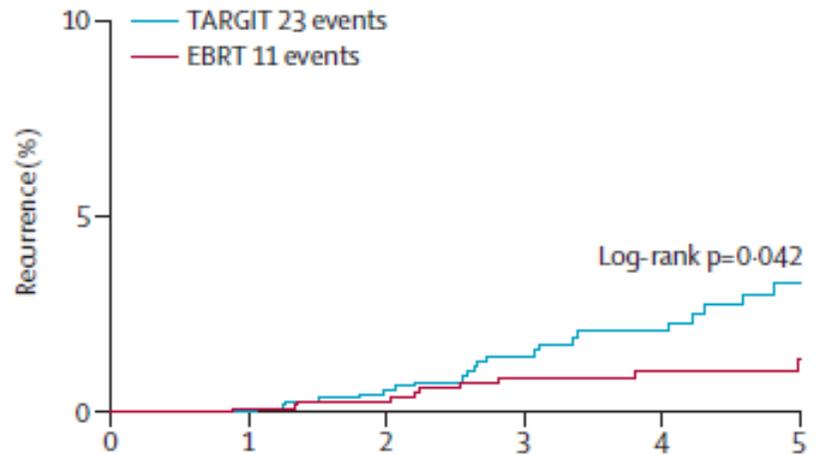
Essais d'irradiation intra-opératoire en dose unique

				Récidives locales à 5 ans %		
	N ptes	Technique	Suivi médiann (ans)	RT Sein	IPS	p
TARGIT	3451*	RX 50kV 5-7 Gy /1f à 1 cm vs RT Sein 40-56 Gy ± Boost 10-16 Gy	2,2	1,3	3,3	0,042
ELIOT	1305	Electrons 21 Gy/1f 6-9 MeV vs RT Sein 50 Gy/25 f + Boost 10 Gy	5,8	0,4	4,4	<0,0001

* 15,2% des 1571 ptes IPS ont reçu une RT Sein

Irradiation intraopératoire. Résultats à 5 ans.

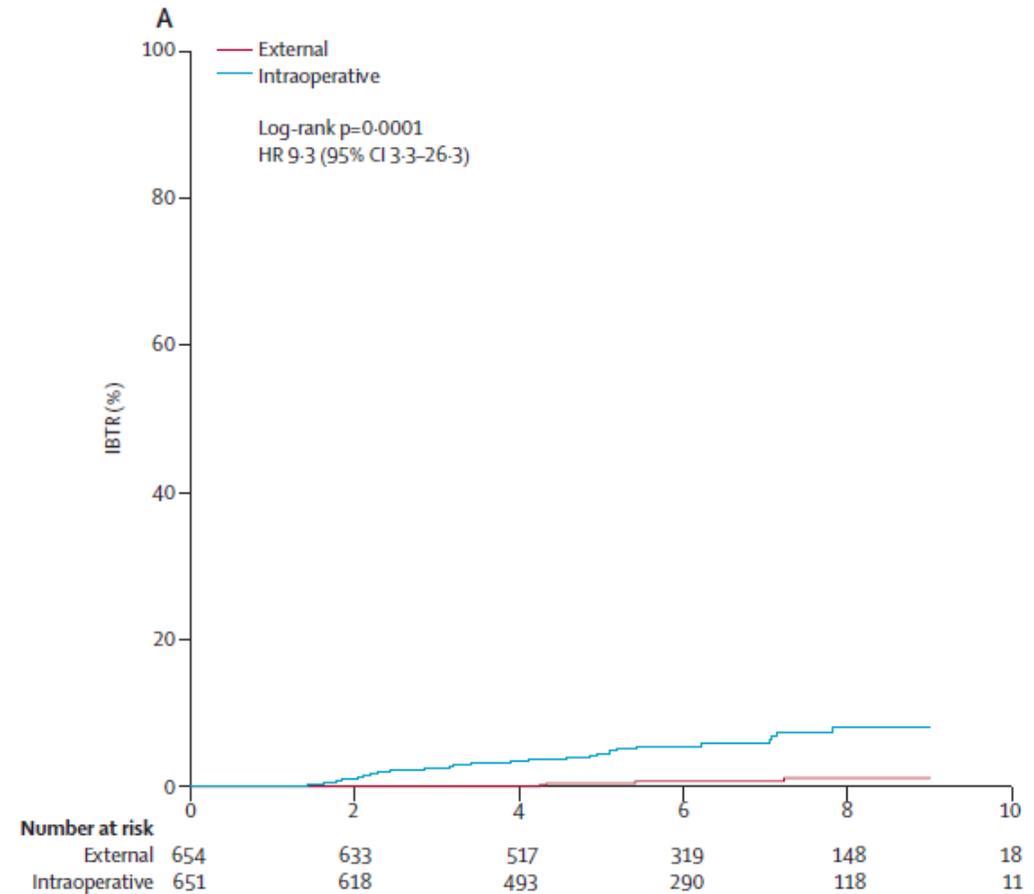
A Local recurrence



Number at risk

TARGIT	1679	1251	963	679	491	290
EBRT	1696	1244	956	674	479	296

TARGIT



ELIOT

Essais d'hypofractionnement de la radiothérapie du sein

	N pts	Suivi médian (ans)
CONSORT	1234	12
START A	2236	9,3
START B	2215	9,9

Protocoles d'irradiation HF validés dans des essais thérapeutiques

Protocole	Schéma d'irradiation			
	Dose (Gy)	N fractions	Dose / fraction	N semaines
Standard	50	25	2	5
START A	41.6	13	3.2	5
CONSORT	42.5	16	2.66	3
START B	40	15	2.67	3

Essais d'hypofractionnement

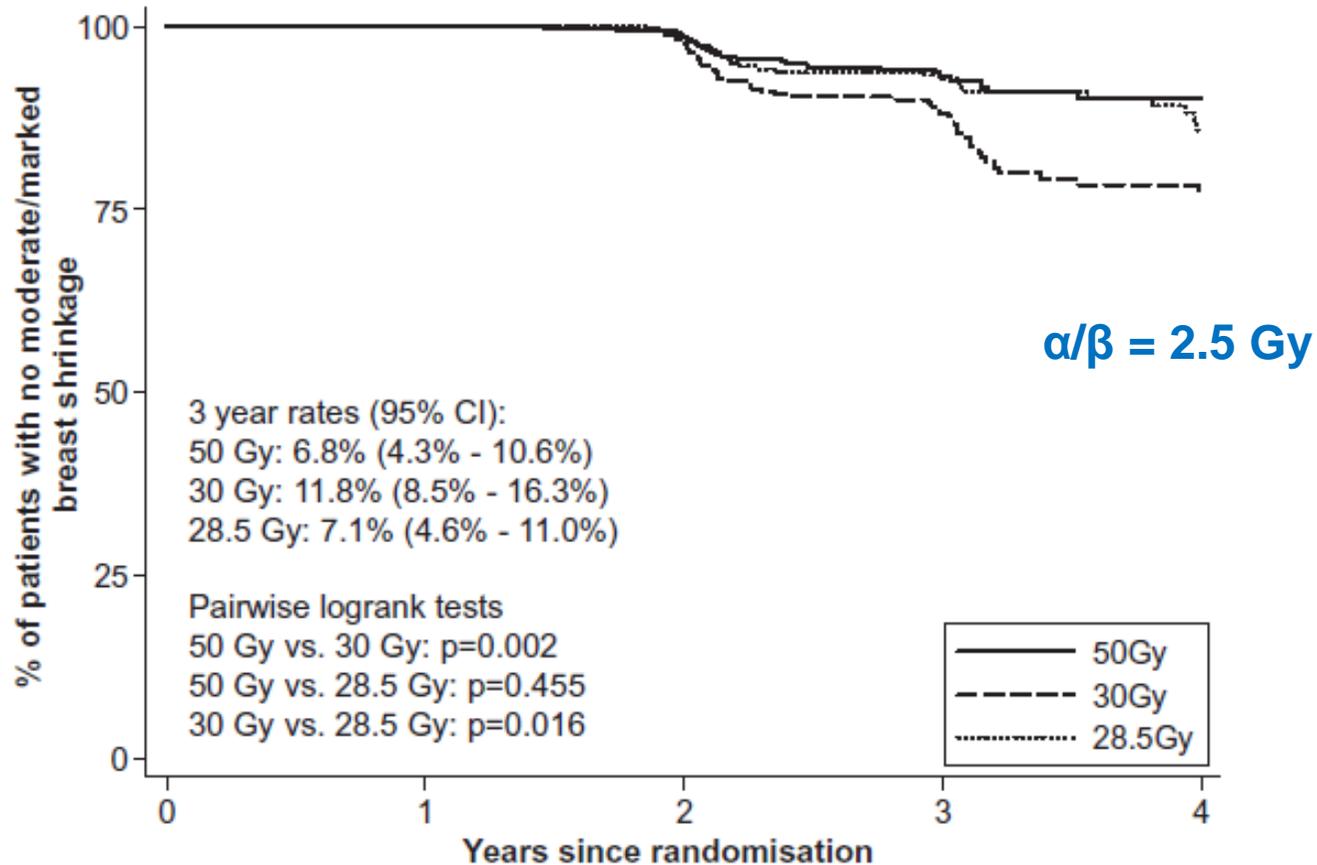
En comparaison d'une irradiation en fractionnement classique (50 Gy/25f):

- ▶ Taux de récurrence équivalent
- ▶ Toxicité équivalente

Essai FAST

- ▶ 918 ptes
- ▶ 50 Gy/25f vs 30 Gy/5f vs 28.5 Gy/5 f
- ▶ Sur 5 semaines
- ▶ Recul médian: 3 ans

FAST. Toxicité à 3 ans



Number at risk (events)

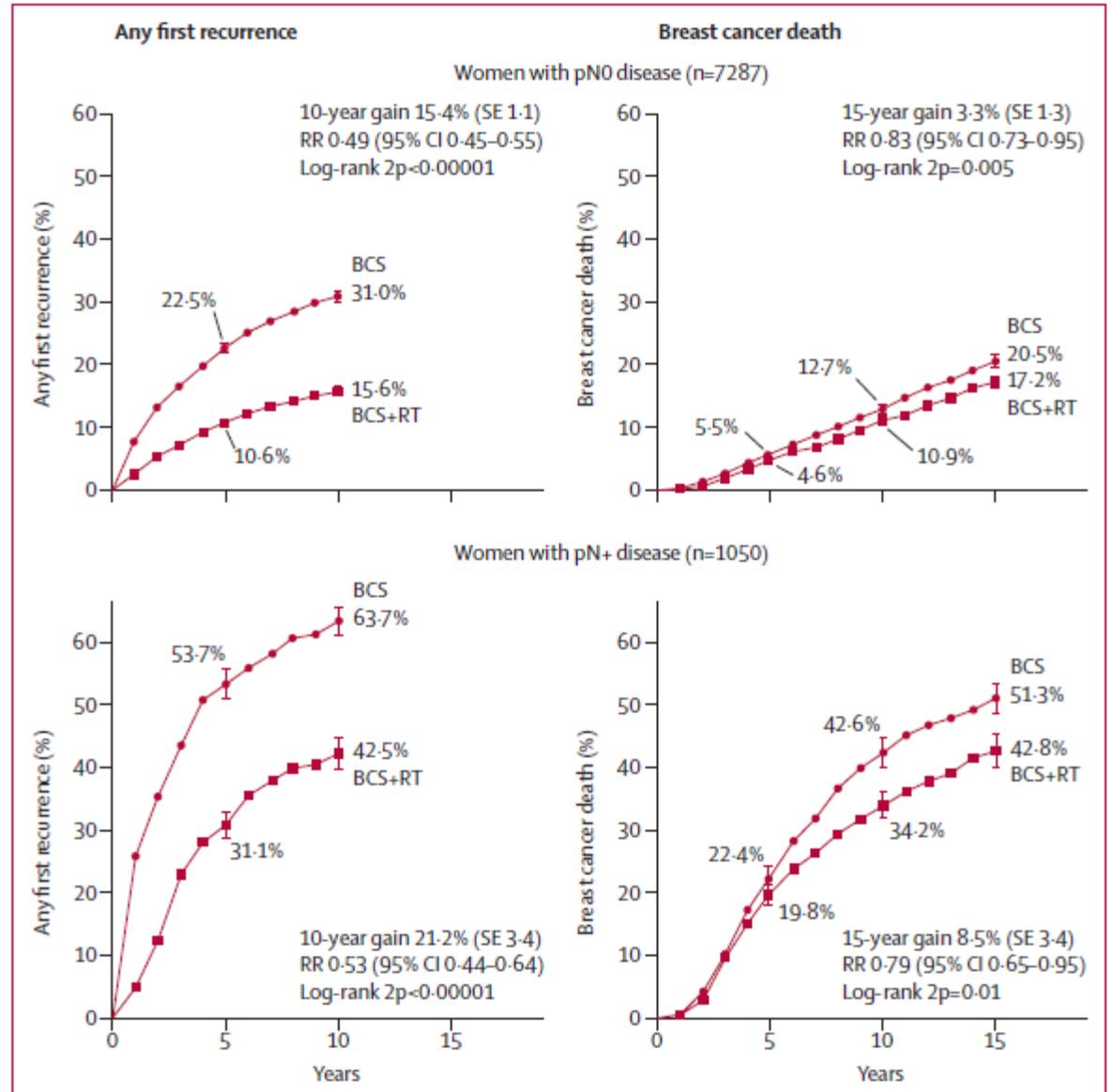
	0	1	2	3	4
50 Gy	302	299	273 (4)	185 (14)	72 (4)
30 Gy	308	301	281 (7)	183 (25)	63 (16)
28.5 Gy	305	298	279 (4)	191 (15)	64 (8)

Questions sur l'IPS

- ▶ Dans les cinq ans suivant le traitement par irradiation du sein, la majorité des récurrences mammaires surviennent à proximité du site initial
- ▶ Au-delà de cinq ans, la proportion de récurrences ailleurs dans le sein augmente avec le temps
- ▶ Quel sera le taux de ces récurrences ailleurs après une IPS?

Overview-EBCTCG

- ▶ 8337 femmes
- ▶ Chirurgie conservatrice
- ▶ RT vs no RT
- ▶ Suivi médian: 9,5 ans
- ▶ Analyse des rechutes: tout premier évènement locorégional ou métastatique



En résumé. Contre l'IPS parce que:

1. Les deux seuls essais cliniques d'irradiation intraopératoire à dose unique publiés à ce jour avec des reculs très courts montrent une augmentation significative du taux de rechute locale à 5 ans avec l'IPS
2. Les deux essais « historiques » d'IPS externe montrent une augmentation du risque de récurrence locale
3. Un essai plus récent montrant une équivalence de résultats, n'est pas concluant en raison d'une trop faible puissance statistique
4. Un large essai d'IPS externe montre une augmentation significative des séquelles

...et parce que:

- 5. Des essais d'irradiation hypofractionnée de l'ensemble du sein montre des résultats à 10 ans équivalents au fractionnement classique, dans des populations de bon pronostic. Ces essais utilisent de 13 à 16 fractions, contre 10 pour l'IPS. Des essais à 5 fractions consécutives sont en cours**

... et enfin:

- 6. L'amélioration sensible des techniques d'irradiation du sein et l'utilisation accrue de l'hypofractionnement diminuent fortement l'intérêt très théorique du concept d'irradiation partielle**
- 7. Les taux estimés de récurrence locale à 10 ans après irradiation de l'ensemble du sein sont égaux ou inférieurs à 5% dans les populations à faible risque évaluées dans les essais d'IPS**