



Facteurs pronostiques
du contrôle local
dans le traitement conservateur
du cancer du sein

C. Hennequin,
Hôpital Saint-Louis, Paris



Contrôle local: un sujet majeur

- Dépistage => augmentation de la fréquence des petites tumeurs
- Conservation du sein
- Impact du contrôle local sur la survie

Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

Lancet, 2005; 366: 2087

Essais randomisés comparant chirurgie ± Radiothérapie après tumorectomie
10 essais; 7300 patientes

Récidives locales à 15 ans: 26% -----> 7% p < 0.00001

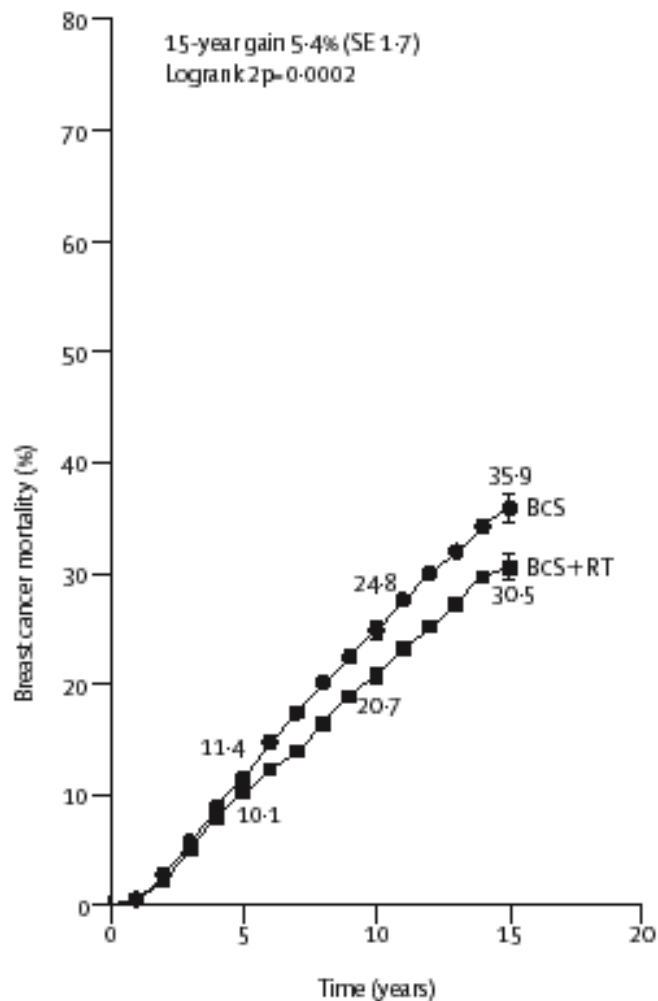
Risque de décès à 15 ans: 35.9% -----> 30.5% p < 0.0002

4 récidives locales évitées =====> 1 vie sauvée

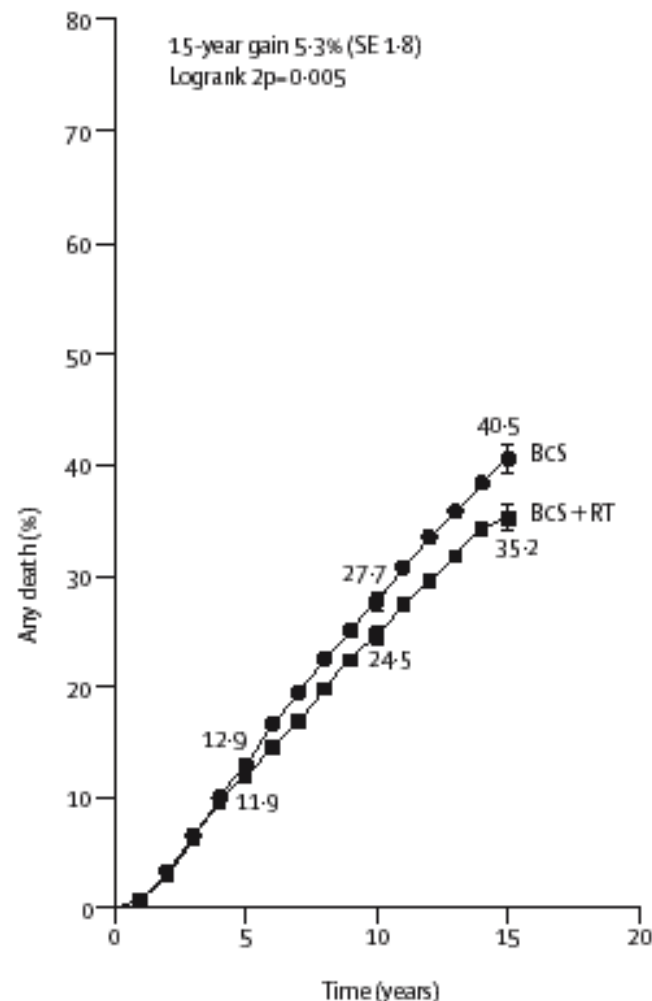
Meta-analyse du *Lancet* (Dec 2005)



RT after BCS, generally with AC: 7311 women, 17% with node-positive disease



Mortalité par cancer du sein



Mortalité globale

Facteurs de risque de récurrence locale



Pourquoi les étudier?

- Pour mieux sélectionner les patientes éligibles pour un traitement conservateur
- Pour adapter les méthodes thérapeutiques

Facteurs pronostiques du contrôle local



- 1) Age (++++)**
- 2) Marges chirurgicales (++++)**
- 3) Composante intra-canalaire**
- 4) Taille tumorale**
- 5) Grade, facteurs biologiques, ...**



Influence de l'âge sur le contrôle local: Essai EORTC: Bras RT + boost

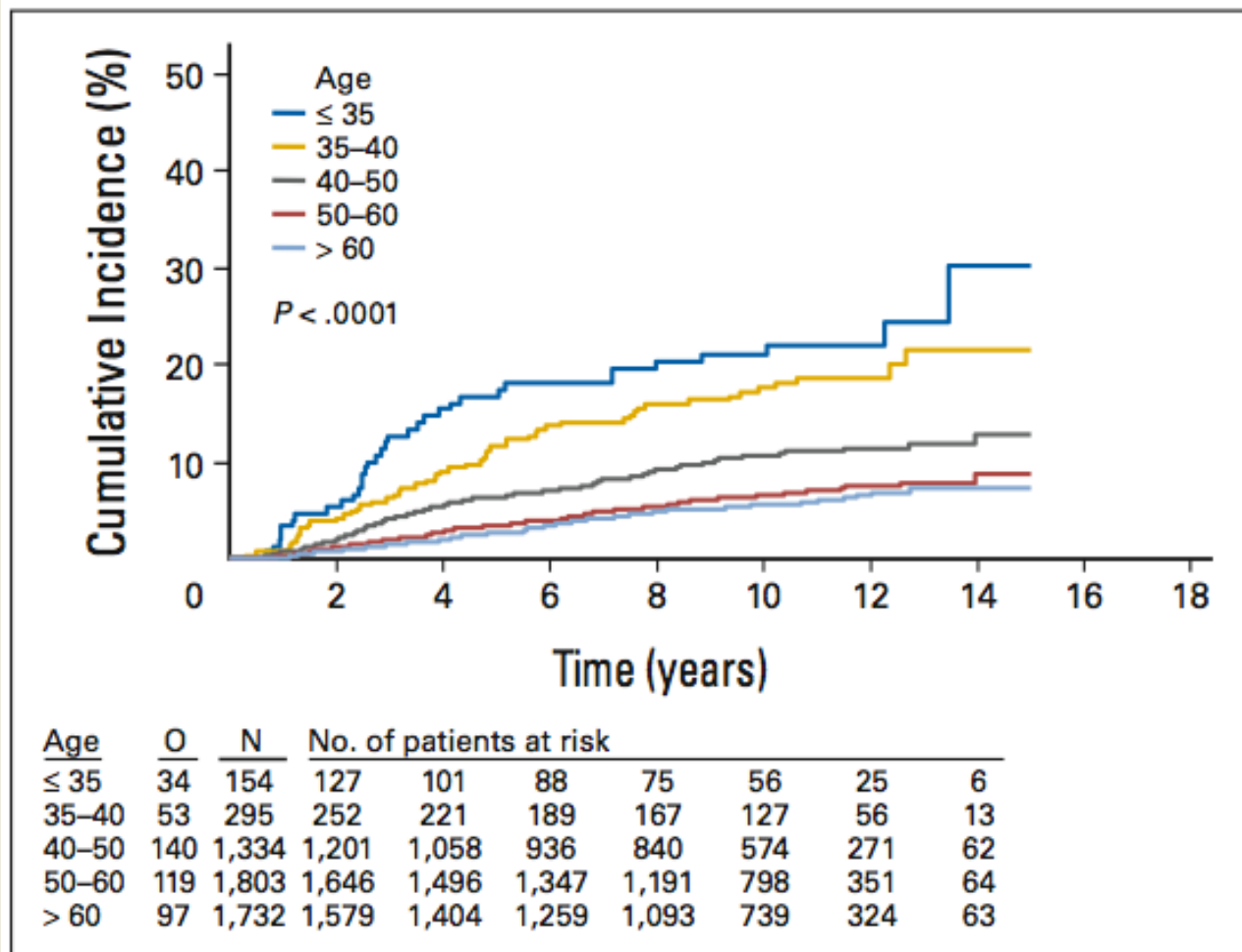


Fig 1. Cumulative incidence of recurrence of tumor in the ipsilateral breast after 50 Gy irradiation or 50 Gy irradiation and a boost by age. O, occurrences; N, number of patients at risk.

Série compilée du NSABP

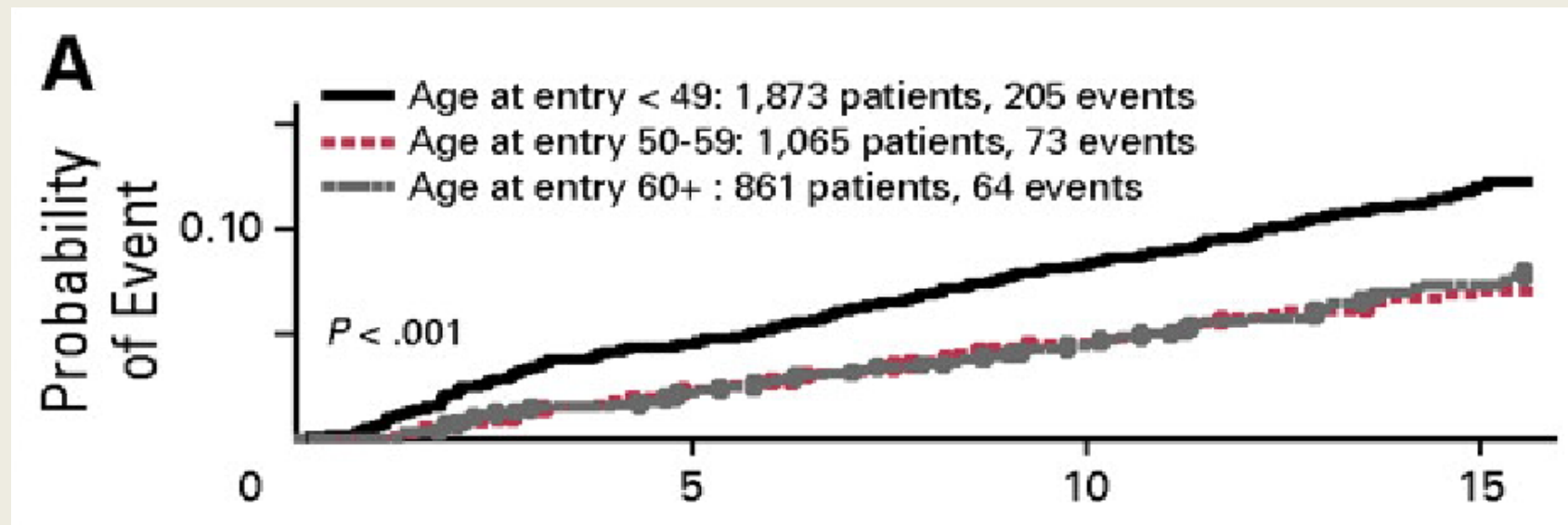


3 799 pts

Taux de récurrence locale à 12 ans: 7.6%

Taux de récurrence ganglionnaire: 2%

	< 50 ans	50-60	> 60
Récidives locales à 12 ans (%)	9.9	5.8	5.6



Faut-il mastectomiser les femmes jeunes ?



Etude du MD Anderson

Patientes ≤ 35 ans

Récidives loco-régionales			
	Trt conservateur	Mastectomie seule	Mastectomie + RT
Stade I	18%	19.8%	-
Stade II	17.7%	22.8%	5.7%

Influence of positive margins on local control



Local recurrences (%) at 10 yrs	Negative margins	Positive margins
Park, 2000	7	Focal: 14 Gross: 27
DiBiase, 2002	12	33
Jobsen, 2003	6.9	12.2
Neuschatz, 2003	0	17
Vicini, 2004	9	30

Marges positives < = > Ré excision



- Marges "limites": < 1 mm ? < 2 mm ?
- Méta-analyses: pas de distance seuil
 - Singletary, Am J Surg, 2002, 184: 383-393
 - Houssami, Eur J Cancer, 2010
- **Recommandations St Paul de Vence: Berges saines**
- < 1mm: discuter en RCP l'intérêt d'une réexcision
- La probabilité de maladie résiduelle est fonction:
 - De l'âge
 - De l'existence d'une EIC



Facteurs biologiques impliqués dans le contrôle local

- Récepteurs hormonaux
- Grade, Phase S
- HER2/ Neu
- Triples « négatifs »
- TP53
- Complexe MNR
- ...

Influence du type biologique Sur la récurrence locale

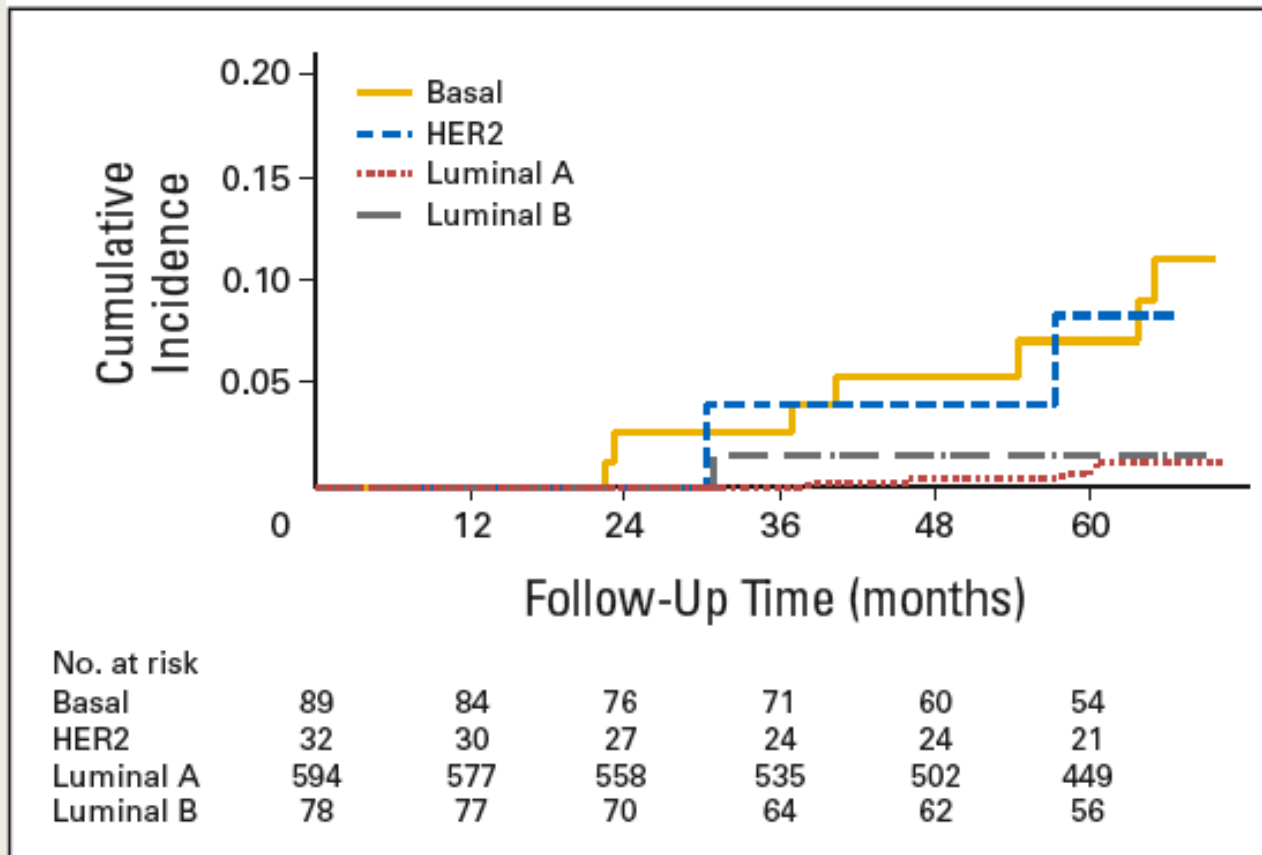


Fig 1. Cumulative incidence of local recurrence by breast cancer subtype. HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

Influence du type biologique Sur la récurrence locale



Table 4. Ten-Year LRFS After Breast-Conserving Surgery by Subtype

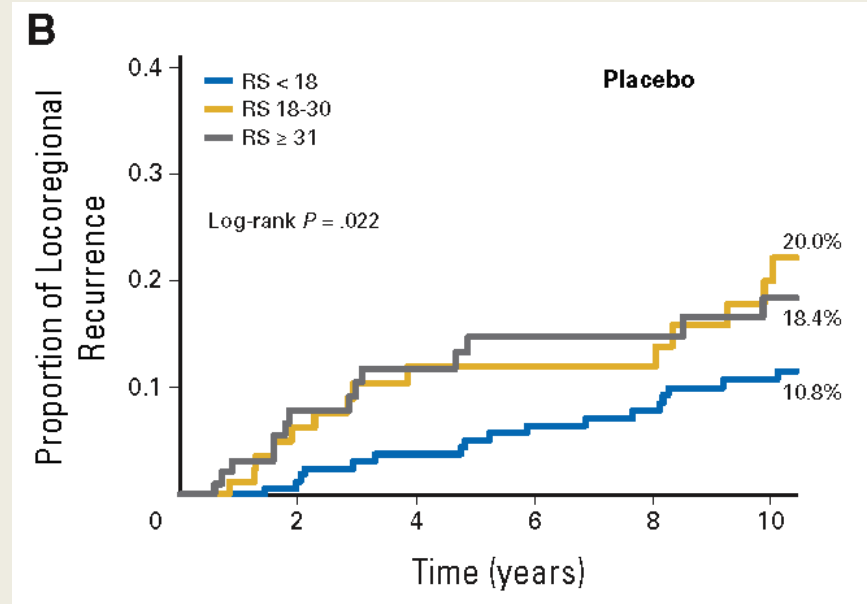
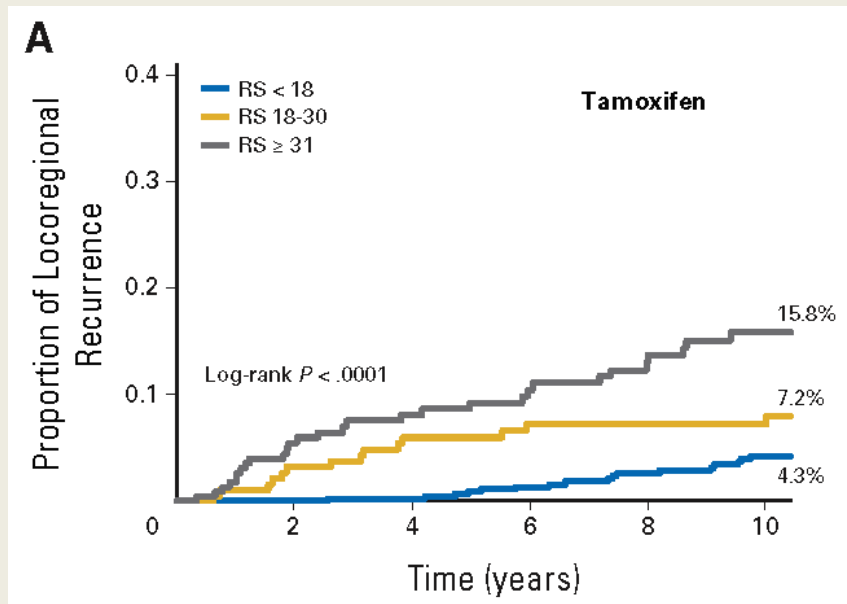
Subtype	No. of Patients	No. of Events	10-Year LRFS (%)	95% CI (%)
Luminal A	587	55	92	90 to 95
Luminal B	295	27	90	86 to 94
Luminal-HER2	61	5	91	83 to 100
HER2 enriched	80	15	79	69 to 89
Basal-like	134	19	86	80 to 93
TNP-nonbasal	114	9	92	86 to 97

Abbreviations: LRFS, local relapse-free survival; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TNP, triple-negative phenotype.

Profil biologique tumoral et contrôle local



- Signature 21 genes (OncoType DX)
 - Score: Low, Intermediate et High risk group
- Analyse des patientes des essais NSABP B-14 et B-20



Risques de rechute locale



Risque élevé	Risque intermédiaire	Risque faible
Age jeune < 40 (50) ans		Age > 65 (70) ans
Marges + ou limites		Marges > 2 mm
CIC étendue		Sans CIC
Taille T > 3 cm		Taille T < 2 cm
RH -		RH+
Her2 +++		Her2 -
Triple négatives		
pN+		pN-

CIC: composante intra-canalair

Une série moderne: Milan



- 2784 pts entre 2000 et 2003 (Botteri, Ann Oncol, 2010)
- Taux de récurrence locale à 5 ans: 1.1%

		Récidive locale (%)		Récidive à distance
Age	< 35	2.5	0.02	NS
	35-49	1.7		
	50-64	0.7		
	≥ 65	0.5		
Taille (cm)	≤ 1	1.1	NS	< 0.01
	1.1 – 2	0.6		
	≥ 2	1.9		
Nbre de GG +	0 vs 1-3 vs ≥ 3		NS	< 0.01
Type histo.	Ductal vs lobulaire		NS	NS
RH	RH +	0.8	< 0.01	< 0.01
	RH -	2.9		
Her2	Positif	2.5	0.05	< 0.01
	Négatif	0.9		
Ki 67	< 20%	0.6	< 0.01	< 0.01
	≥ 20%	2.4		



Adaptation du traitement local

Risque élevé



**Intensification
Du traitement local**

Risque Faible



**Désescalade
Thérapeutique**

Patientes à risque élevé: Augmente la dose du boost

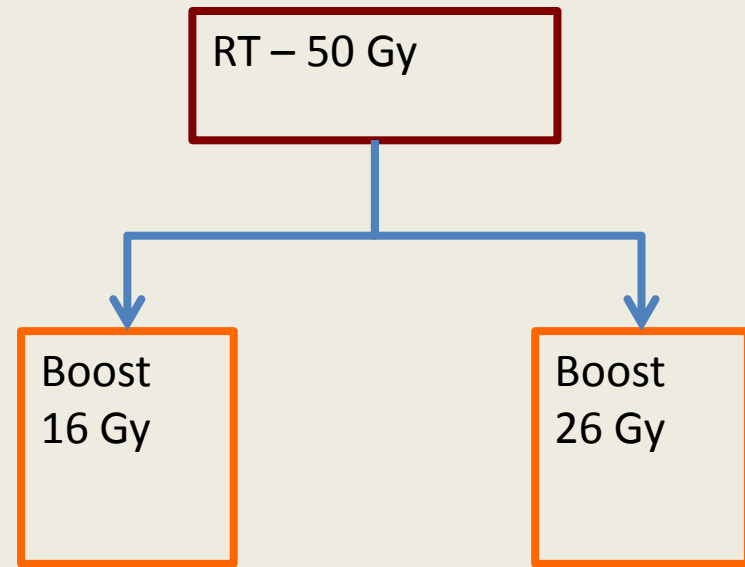


Essai Young boost



Arrêt des inclusions au 01/09/2001:
700 patientes incluses

Stade pT1-2, pN0-2a, M0
Femmes de 50 ans ou moins
R0 ou focalement +

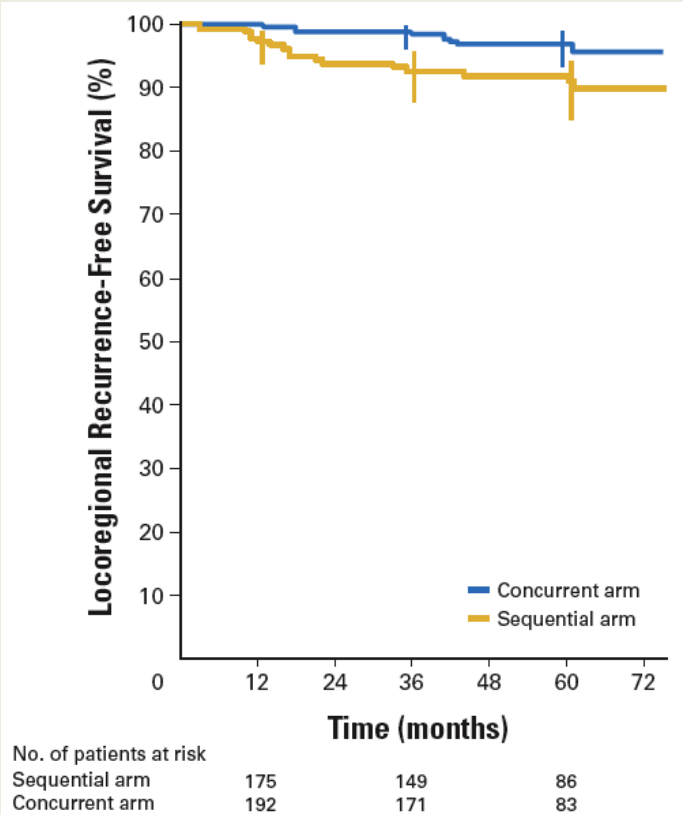


Patientes à risque élevé: La chimioradiothérapie concomitante

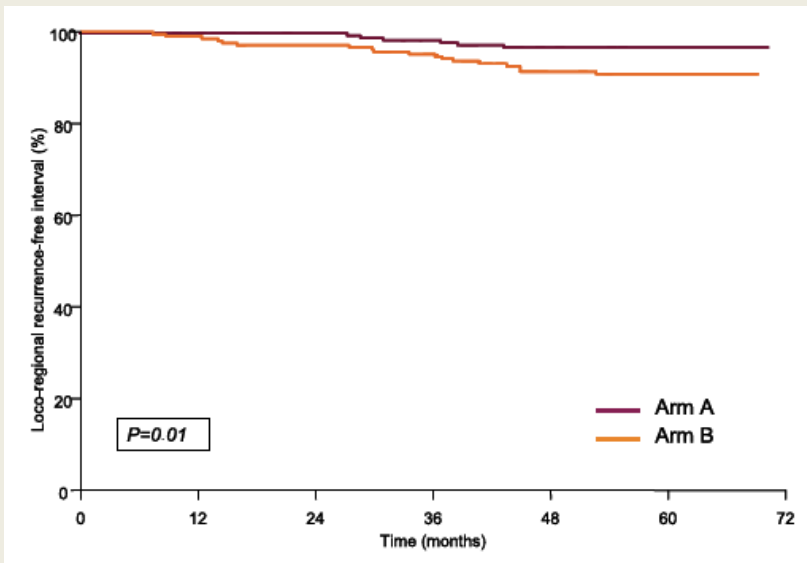


ARCOSEIN,
Toledano, JCO, 2007

Radio sensibilisation ?
RT précoce ?



Rouesse, IJROBP, 2006



CT avec mitoxantrone

Patientes à risque élevé: Her2 +++



- Association concomitante avec trastuzumab

TRIAL	DFS (Absolute benefit)	OS (Absolute benefit)
HERA ¹	6,3% at 3 y (85,7% vs 79,4%) p=0,01	2,7% at 3 y (92,4% vs 89,7%) p=0,005
NSABP B31 ² N9831	11,7% at 3 y (87,1% vs 75,4%) p<0,0001	2,6% at 3 y (94,3% vs 91,7%) p=0,015
BCIRG 006 ³	11-13% at 4 y (84%-80% vs 73%)	
FinHer ⁴	11,7% at 3 y (89,3% vs 77,6%) p=0,01	6,6% at 3 y (96,3% vs 89,7%) p=0,07

n=13493	Outcome RR (95% CI)	p-value
DFS	0.63 (0.59–0.69)	<0,0001
Mortality	0.66 (0.57–0.77)	<0,0001
Locoregional recurrence*	0.60 (0.46–0.78)	0,0002
Distant metastasis	0.62 (0.55–0.70)	<0,0001
Congestive heart failure	7.32 (4.02–13.32)	<0,0001
FEVG decrease	2.09 (1.84–2.36)	<0,0001

* HERA et NSABP/N9831

(1) Smith, Lancet, 2007; 369: 29–36

(2) Romond, Perez, NEJM, 2005;353:1673–84

(3) Slamon, SABCs 2005, Abstr. 1

(4) Joensuu, NEJM, 2006;354:809-20

Bénéfice théorique à l'association Herceptine-Radiothérapie



- Problème: le Coeur

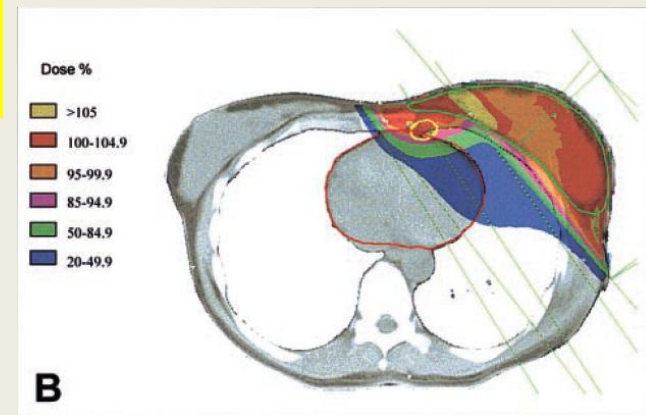


Ce ne doit pas être un problème



**OBJECTIF: ZERO-COEUR
DANS LE VOLUME TRAITÉ**

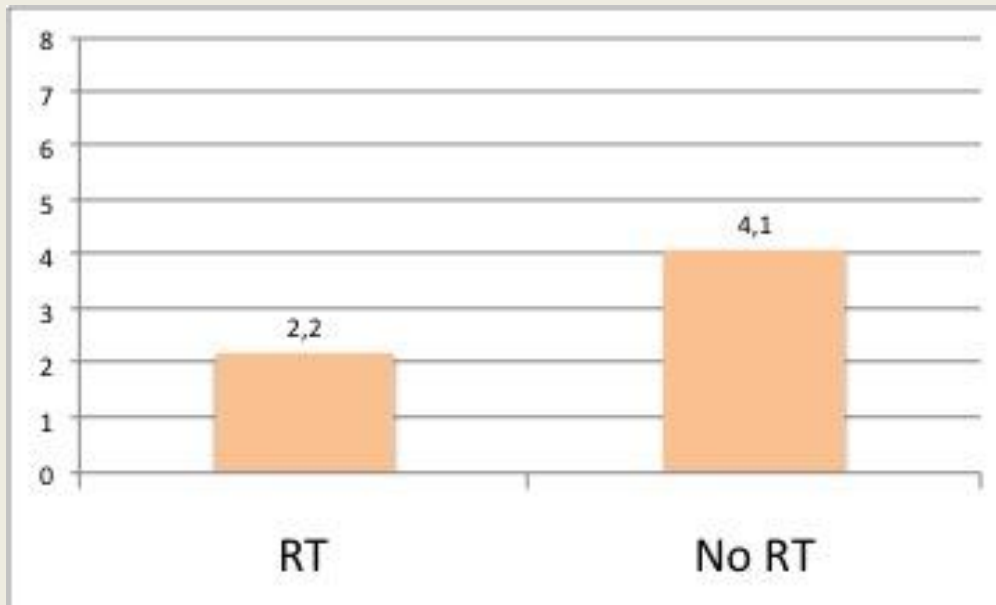
- Pas de CMI
- et/ou RT conformationnelle ou IMRT



Herceptine et Radiothérapie



- Etude américaine NCCTG
- Herceptine pendant la RT
- RT mammaire interne interdite



Evénements
Cardiaques

3.7 ans en moyenne

Patientes à risque élevé: les « triple négatifs »



- Associations chimioradiothérapie concomitantes:
 - Sels de platine
 - Taxol
- Associations aux antiangiogéniques:
 - Efficacité ?
 - Tolérance (?)
- Associations aux inhibiteurs de PARP
 - Excellents radiosensibilisants
 - Efficacité (????)
 - Tolérance (???????????)

Patientes à faible risque: Déescalade thérapeutique



- Radiothérapie hypofractionnée
- Irradiation partielle du sein
- Radiothérapie per-opératoire

Prudence !

Déescalade encadrée

Essais thérapeutiques – Cohortes de vérification

Patientes à faible risque: Déescalade thérapeutique



Fractionnement classique:

- 5 x 2 Gy par semaine: 50 Gy: 5 semaines
- + Boost de 16 Gy: 2 semaines

5 - 7 semaines

- Irradiation hypofractionnée

- Plusieurs schémas:

- 39 Gy - 13 fractions
 - 40 Gy - 15 fractions
 - 41.6 Gy - 13 fractions
 - 42.5 Gy - 16 fractions

3 semaines

- 4 essais randomisés

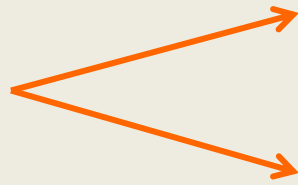


Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer

Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Jean-Philippe Pignol, M.D., Mark N. Levine, M.D., Jim A. Julian, Ph.D., Robert MacKenzie, M.D., Sameer Parpia, M.Sc., Wendy Shelley, M.D., Laval Grimard, M.D., Julie Bowen, M.D., Himu Lukka, M.D., Francisco Perera, M.D., Anthony Fyles, M.D., Ken Schneider, M.D., Sunil Gulavita, M.D., and Carolyn Freeman, M.D.

NEJM, 2010; 362: 513-520

50 Gy – 25 Fractions – 35 jours



42.5 Gy – 16 Fractions – 22 jours

- Pas de RT ganglionnaire
- Pas de boost



Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer

Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Jean-Philippe Pignol, M.D., Mark N. Levine, M.D., Jim A. Julian, Ph.D., Robert MacKenzie, M.D., Sameer Parpia, M.Sc., Wendy Shelley, M.D., Laval Grimard, M.D., Julie Bowen, M.D., Himu Lukka, M.D., Francisco Perera, M.D., Anthony Fyles, M.D., Ken Schneider, M.D., Sunil Gulavita, M.D., and Carolyn Freeman, M.D.

- Population:
 - > 50 ans: 75.3%
 - < 2 cm: 68.7%
 - RH+: 73.9%
 - Grade 1 ou 2: 81.2%
 - TAM: 41.8%
 - CT: 10.9%

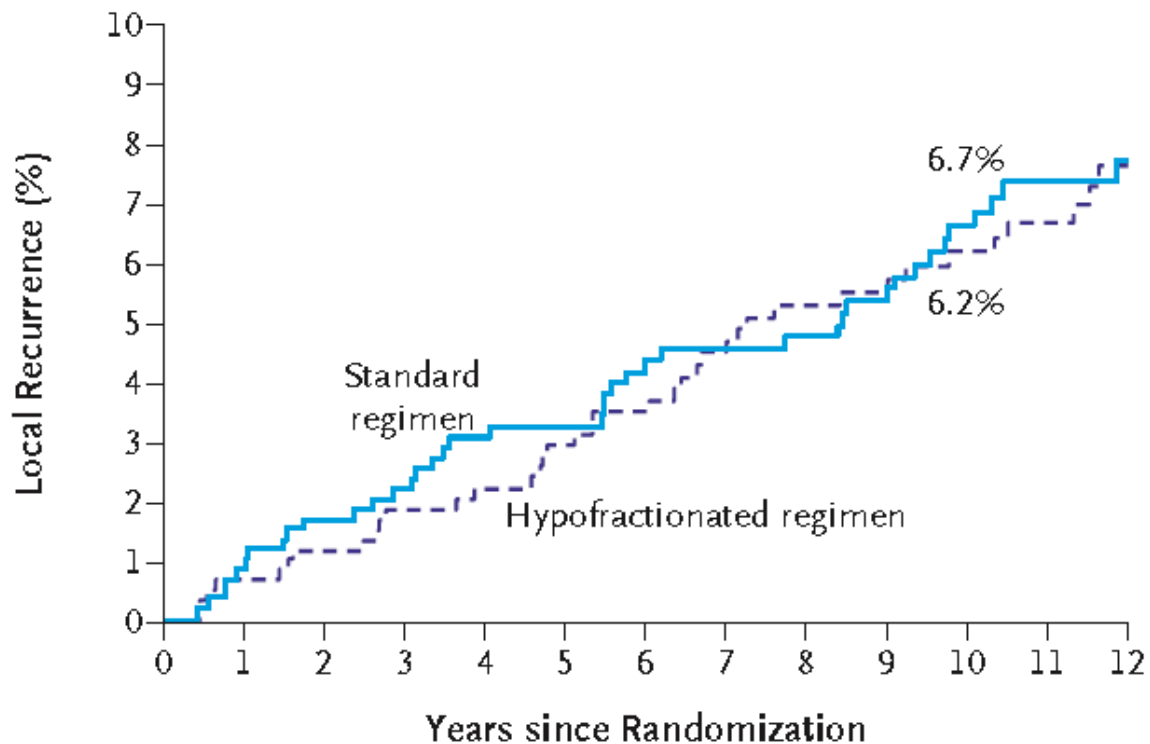
R0: 100%
T < 5 cm

Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer



Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Jean-Philippe Pignol, M.D., Mark N. Levine, M.D.,

A



No. at Risk

Standard regimen	612	597	578	562	550	553	499	485	470	449	410	317	218
Hypofractionated regimen	622	609	592	569	548	524	500	472	447	430	406	330	214

Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer



Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Jean-Philippe Pignol, M.D., Mark N. Levine, M.D.,

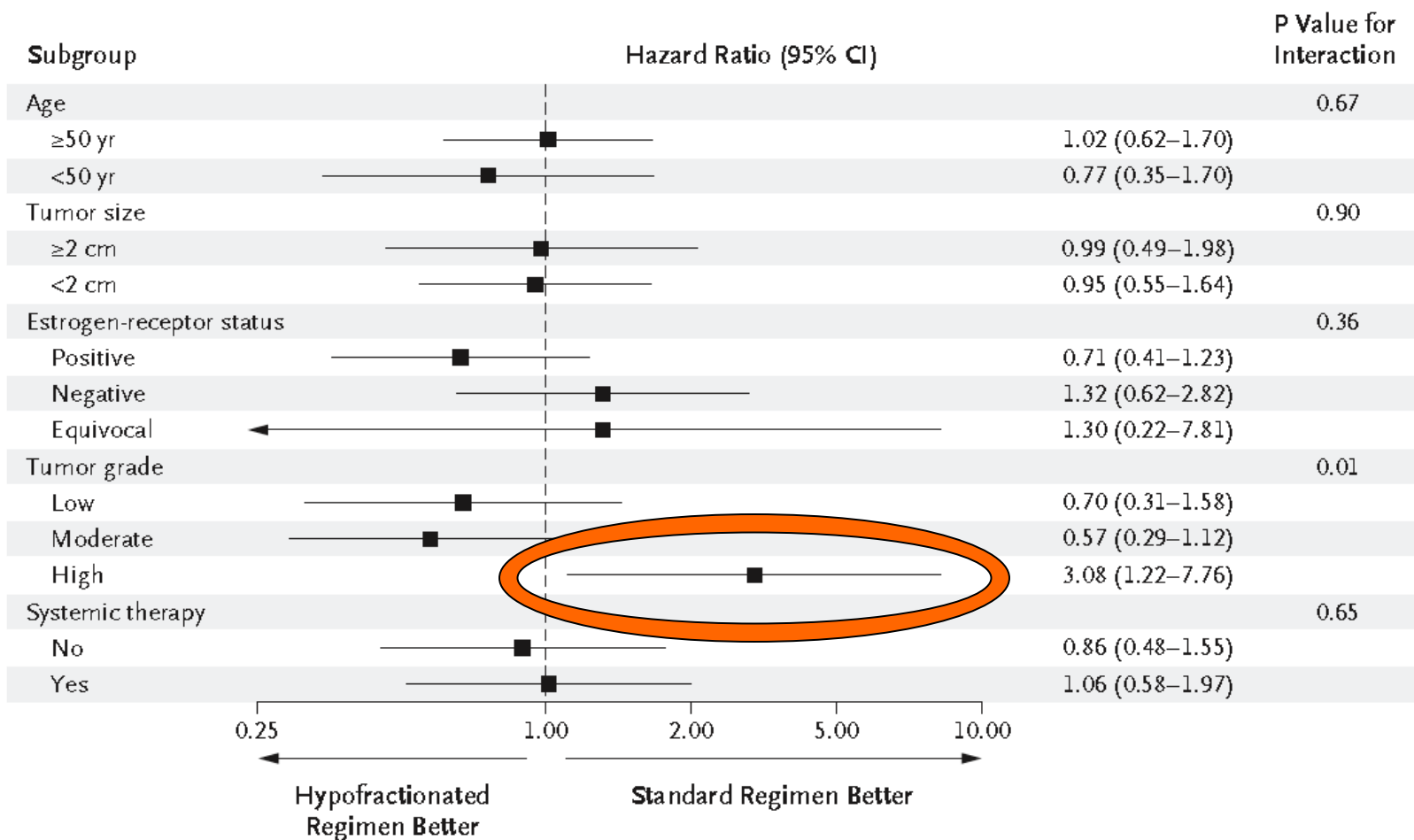


Figure 2. Hazard Ratios for Ipsilateral Recurrence of Breast Cancer in Subgroups of Patients.

Irradiation accélérée partielle du sein



- **Le concept**

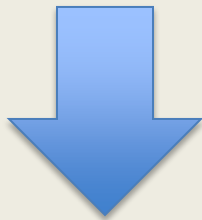
- pas d'irradiation de la glande mammaire in toto
- Moins de complications
- Rapidité (< 1 semaine de traitement)

- **Les techniques**

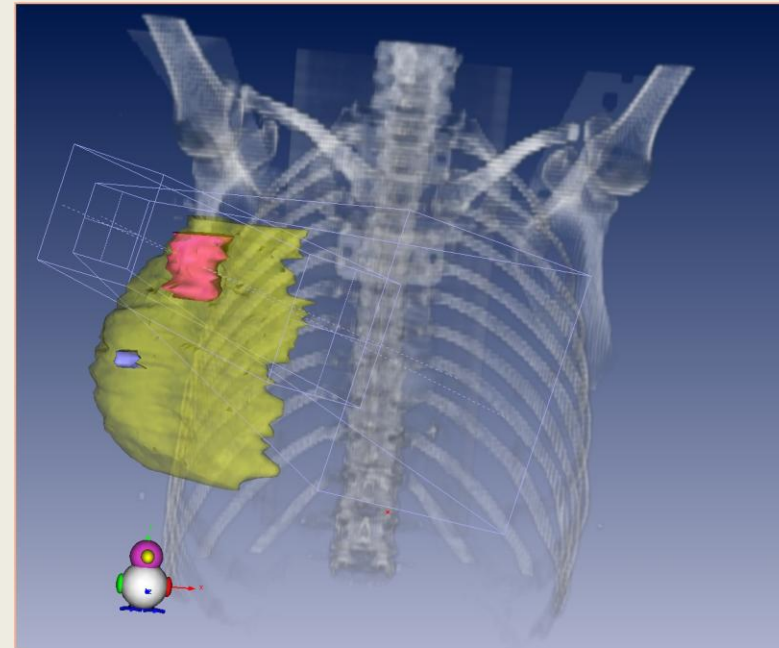
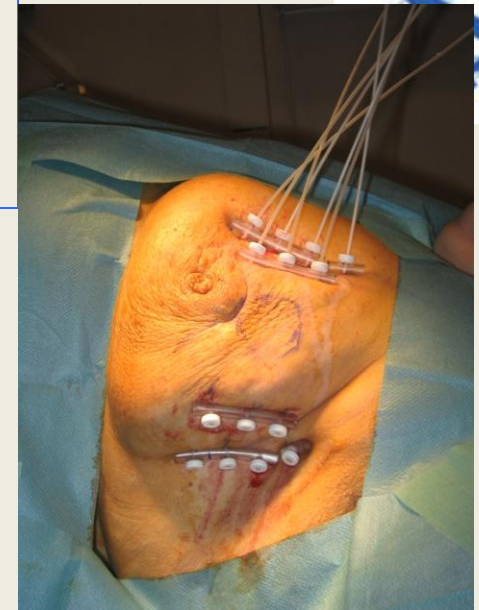
- Curiethérapie
- RT 3D
- Mammosite
- ...

Irradiation accélérée partielle du sein

- Protocole usuel:
- 10 séances de 3.4 Gy
- 2 séances par jour



1 semaine

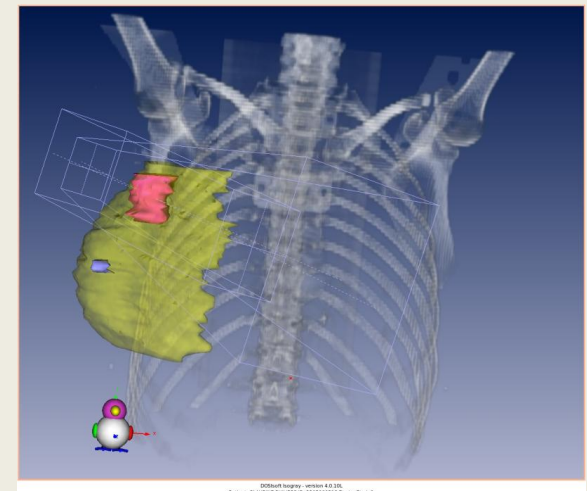


Désescalade thérapeutique: protocole SHARE



- RT standard: 50 Gy + Boost 16 Gy
- RT hypofractionnée: 40 ou 42.5 Gy en 15 ou 16 fractions
- RT Partielle: 40 Gy en 10 fractions
 - Curiethérapie exclue

Clips obligatoires ++++



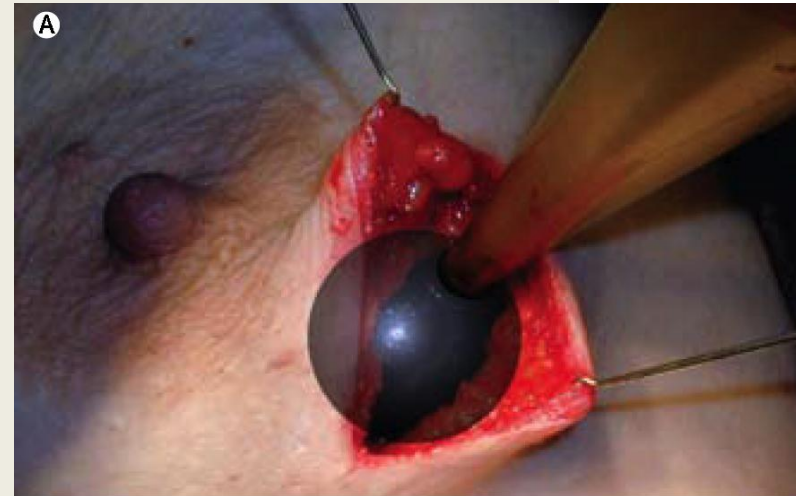
RT per-opératoire



- Tumorectomie
- Mise en place d'un applicateur dans la cavité de tumorectomie
- RT: 24 Gy en 1 fraction



1 heure



Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial



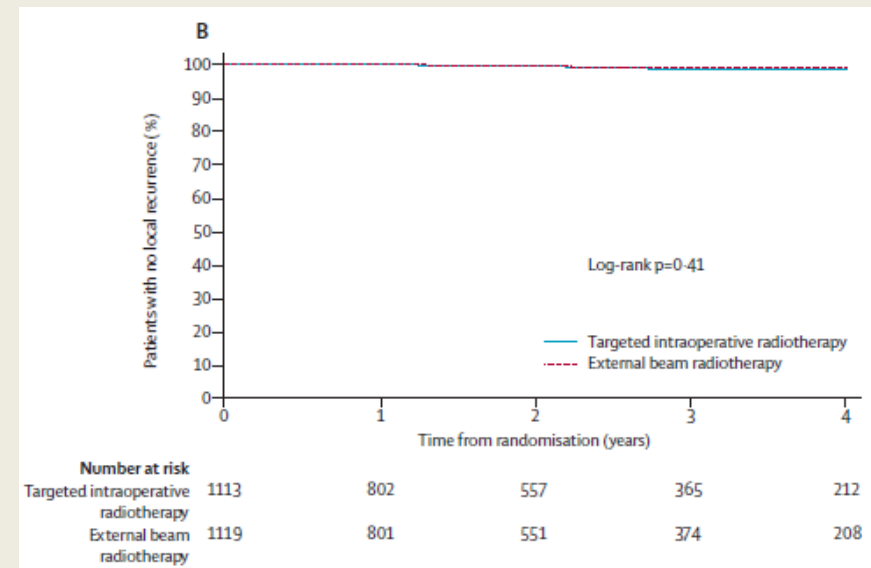
Lancet, 2010

Jayant S Vaidya, David J Joseph, Jeffrey S Tobias, Max Bulsara, Frederik Wenz, Christobel Saunders, Michael Alvarado, Henrik L Flyger, Samuele Massarut, Wolfgang Eiermann, Mohammed Keshtgar, John Dewar, Uta Kraus-Tiefenbacher, Marc Sütterlin, Laura Esserman, Helle M R Holtveg, Mario Roncadin, Steffi Pigorsch, Marinos Metaxas, Mary Falzon, April Matthews, Tammy Corica, Norman R Williams, Michael Baum

1113 pts includes

RT standard vs TARGIT: 24 Gy en 1 fraction

- Patientes incluses dans l'essai Targit
 - Age:
 - < 55 ans: 19%
 - 55-65 ans: 40%
 - > 65 ans: 41%
 - pT ≤ 2 cm: 85%
 - RH+: 90%
 - pN0: 83%





Appel à projets 2011

**Soutien à l'installation d'équipements
de radiothérapie peropératoire
dans les cancers du sein**

Conclusion 1

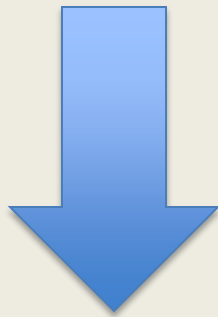


- Meilleure connaissance des facteurs du contrôle local
- Définition de population à risque différents de rechute locale
- Adaptation du traitement local

Conclusion 2



One size fits all



Tailored treatment

H&M

ZARA

Abercrombie & Fitch

RALPH LAUREN

MEXX

