

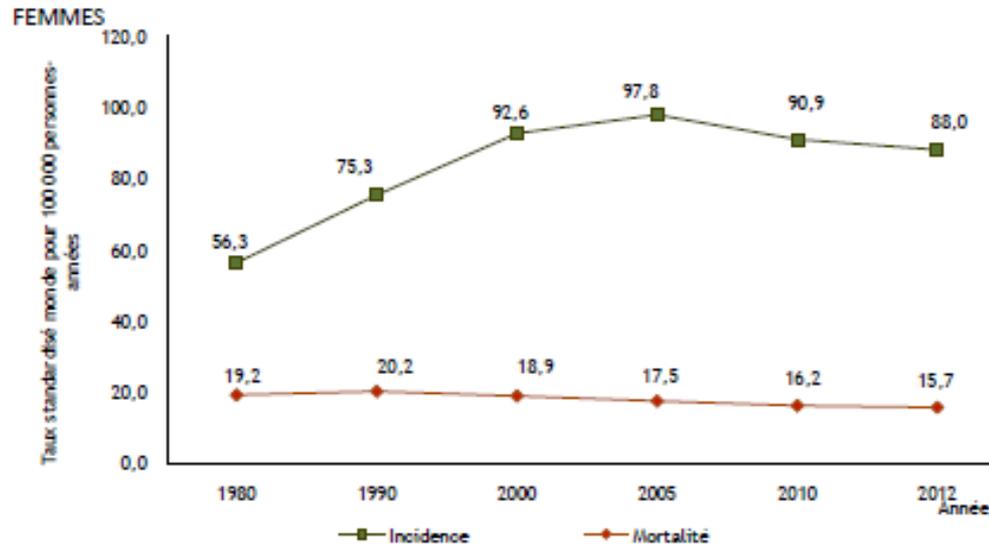
XVIII^{es} JOURNÉES DE Sénologie Interactive 2015

Second cancer après radiothérapie mammaire

Sophie Guillerm, service de radiothérapie , Hôpital St Louis

Florence Coussy, service d'oncologie , Institut Curie

Introduction



- incidence
- ↑ nombre de patients en rémission de longue durée



Toxicité des traitements

Comment les étudier ?

- Les seconds cancers après rémission d'un 1er cancer peuvent être:
 - spontanés (les + fréquents)
 - favorisés par des facteurs communs au 1er cancer: génétiques, environnementaux, favorisés par les autres traitements du 1er cancer
- Radiothérapie: type de cancer non différents des autres
- Attribuable à la radiothérapie ?

La radiothérapie peut elle
être la cause de second
cancer?

Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

Lancet, 2011

Radiothérapie après chirurgie conservatrice
17 essais; 10 801 patientes

Rechutes à 10 ans: 35% ----->19% p < 0.00001

Risque de décès à 15 ans: 25% -----> 21% p =0.00005

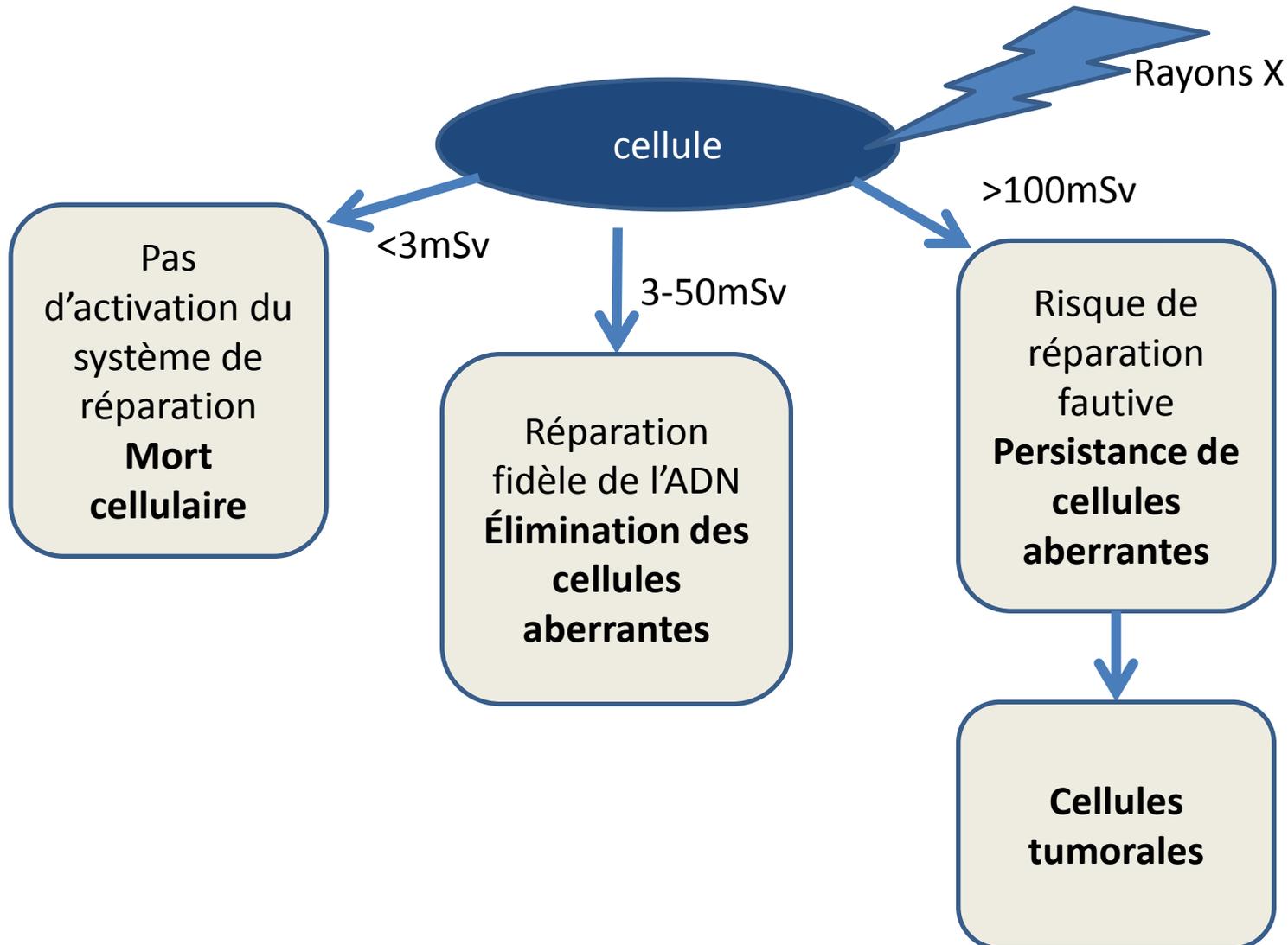
4 récidives locales évitées à 10 ans =====> 1 vie sauvée à 15 ans

Cancers radio-induits

- **Effet stochastique :**

- Survenue aléatoire, imprévisible
- GRAVITE indépendante de la dose : tout ou rien !
- La PROBABILITE augmente avec la dose : pas de dose seuil (ou très faible)
- Prédiction individuelle impossible : peu fréquents, non spécifiques, (très) tardifs

Pourquoi survient-il des cancers radio-induits ?



Cancers radio-induits : facteurs d'influence

- **Effet de l'âge**
 - Facteur majeur de risque
- **Risque génétique**
 - Rétinoblastome bilatéral, syndrome de Li et Fraumeni (p53)
- **Effet des tissus**
 - Radiosensibilité différente selon les tissus (sensibles=œsophage, poumon, moelle, sein, thyroïde)

Cancers radio-induits

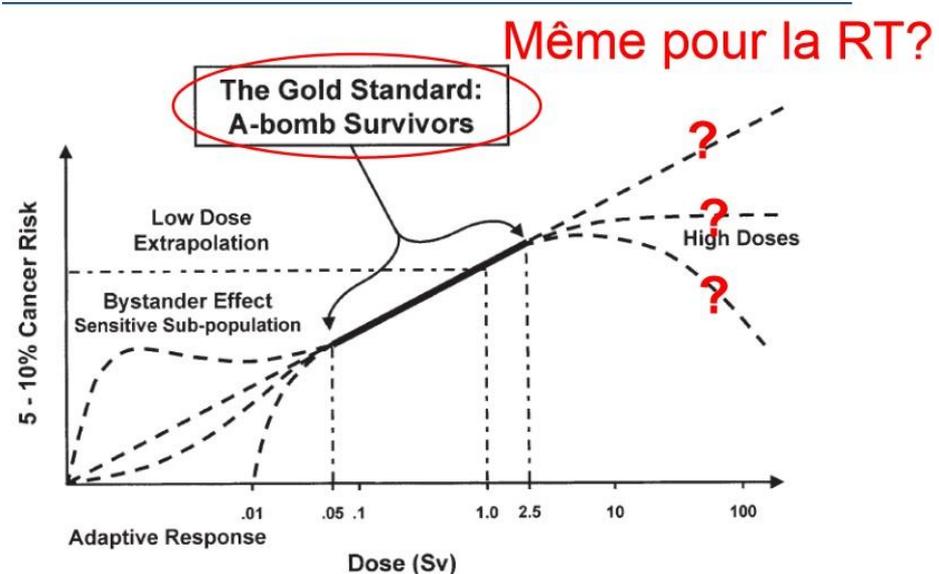
- Effet de la dose

- Nombreuses inconnues encore aujourd'hui
- Même pour des faibles doses il existe un RR entre 1.1 et 2
- La CIPR (Commission Internationale de Protection pour les Radiations ionisantes) considère que la relation avec la dose est linéaire sans seuil au delà de 2 Gy

- Doses 15-40 Gy :

RR entre 1.5 et 3 (risque de CE)

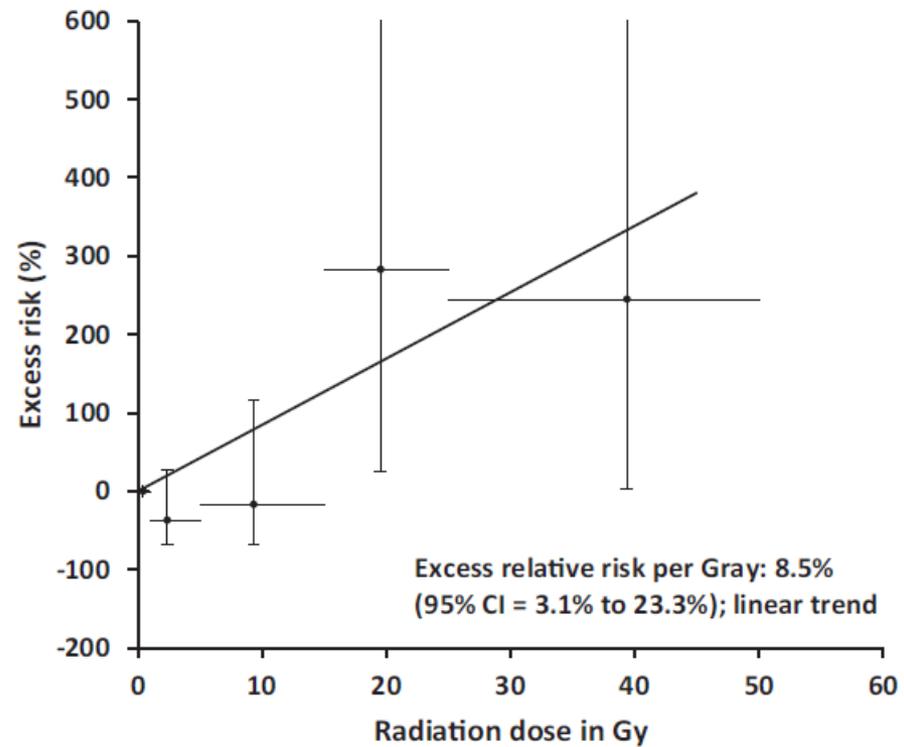
- Doses >40 Gy : risque sarcomes



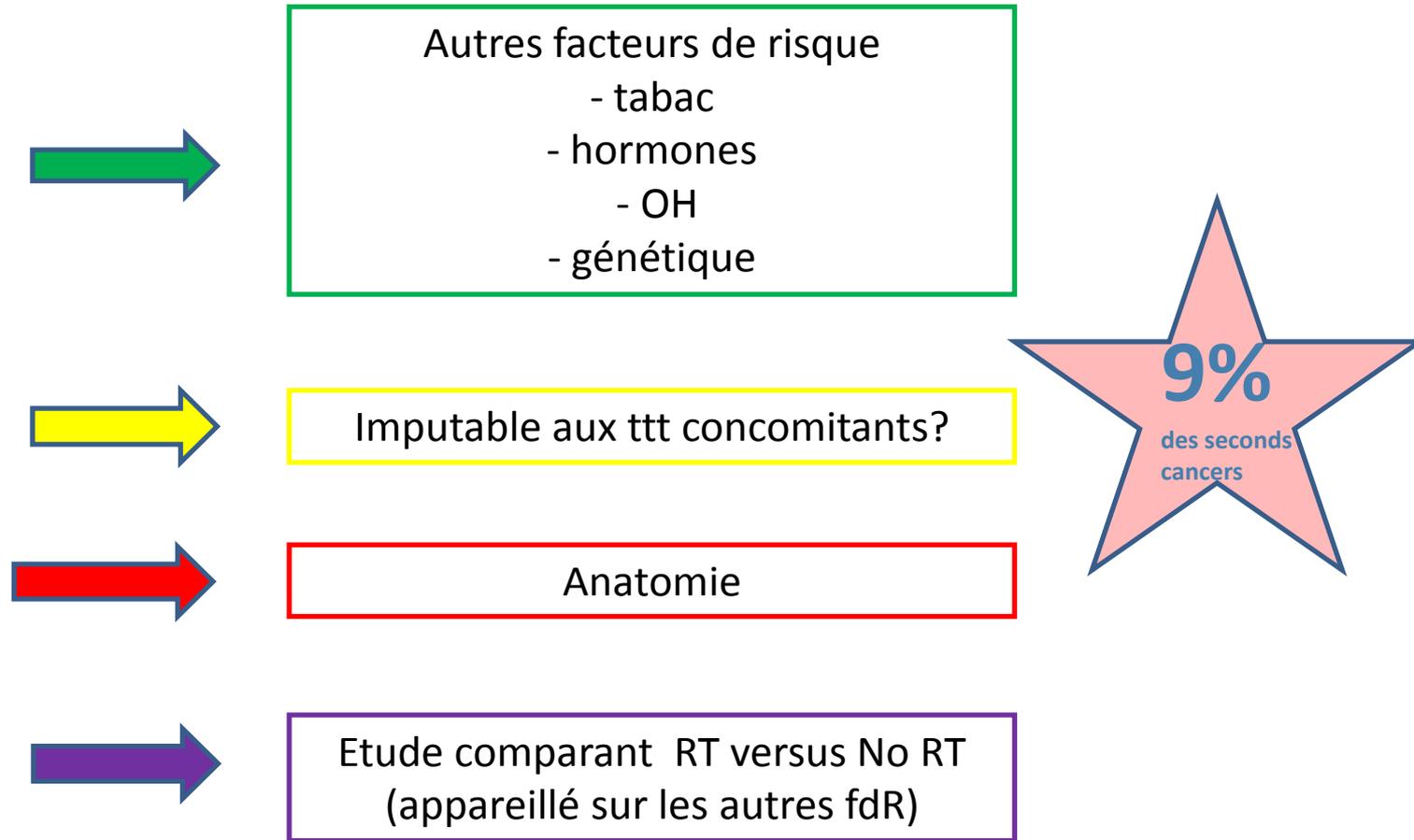
Cancers radio-induits : facteurs d'influence

- **Effet de la dose**

- Poumon : cohorte danoise de plus de 27000 pts.
- dose ≥ 15 Gy associée à un risque 3 fois supérieur
- après 5 ans, risque augmentant de 8.5% par Gy.



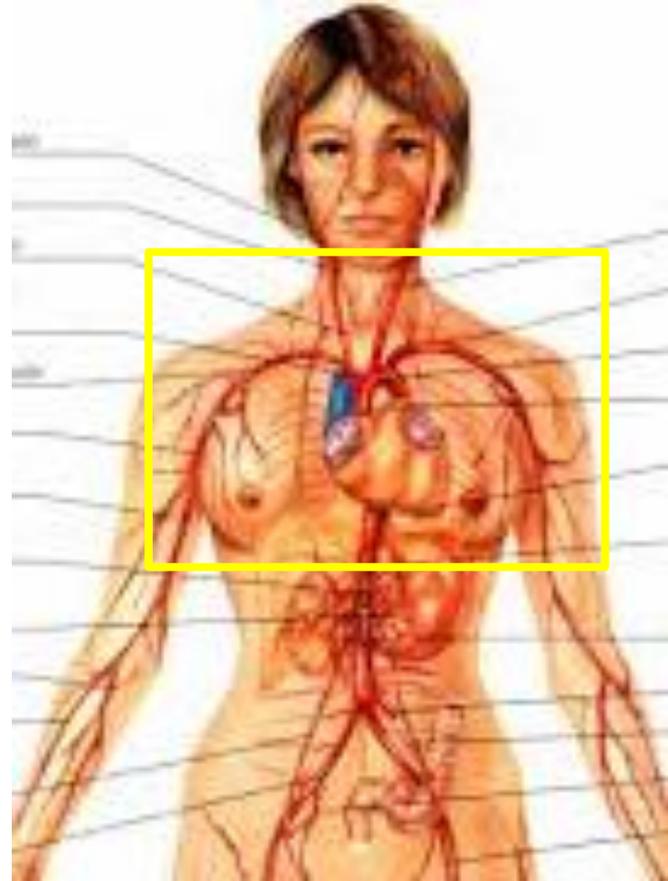
Imputabilité et second cancer



Cancer 'attribuable' à la radiothérapie

Anatomie

- Poumons*
- Plèvre*
- œsophage*
- os
- tissu conjonctif*
- glandes salivaires
- glande thyroïde



Quels seconds cancers ?

revue de la littérature 762 468 patients

- Meta-analyse: cancers 'adjacents': (exclusion sein CL)
 - RT VS pas de RT

	RR	IC	
Poumon	1,23	1,07-1,43	RR=1,39 à ≥ 5 ans, RR=1,59 ≥ 10 ans, RR=1,66 à ≥ 15 ans
Oesophage	1,17	0,89-1,54	RR=1,53, RR=1, 56, RR=2,17
Tissu mou	2,41	1,41-4,13	-
Thyroïde	1,05	0,78-1,43	NS avec la durée

Quels seconds cancers ?

revue de la littérature 762 468 patients:

les limites

- Absence d'analyse et de comparaison entre les 2 groupes :
 - de l'âge des patientes
 - de la chimiothérapie reçue
- Pas de corrélation aux volume d'irradiation (paroi, sus clav...)
- Meta-analyse: données anciennes (amélioration des techniques...)

Etude du EBCTCG lancet , 2005

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)**

Incidence des cancers radio-induits:

Incidence of other specified cancers‡

Lung cancer (162)	215	1.61 (0.18)	0.0007
Oesophagus cancer (150)	31	2.06 (0.53)	0.05
Leukaemia (204–208)	59	1.71 (0.36)	0.04
Soft-tissue sarcoma (158, 171)	26	2.34 (0.62)	0.03
Thyroid cancer	26	0.69 (0.34)	0.4
Bone cancer	28	1.28 (0.43)	0.5

Type de sarcome

Mery, Cancer, 2009

- **RR=1,54 IC=1,3-1,8**
- **Angiosarcome:** RR=7,6 IC=4,9-11,9
- **Histiocytome :** RR= 2,46 IC=1,6-3,9
- Pas de sur-risque pour leiomyosarcome ou fibrosarcome
- **Localisation:** paroi thoracique, membre supérieur → zone irradiée
- **Facteurs de risque :**
 - traitement mammaire conservateur
 - rôle du lymphoedeme?

Risque en fonction du type de traitement ?

Chirurgical : Controversé

- Rapporté pour poumon, œsophage:
mastectomie+RT > Tum+RT
(ancienne cohorte)

- Non retrouvé dans d'autres études

-

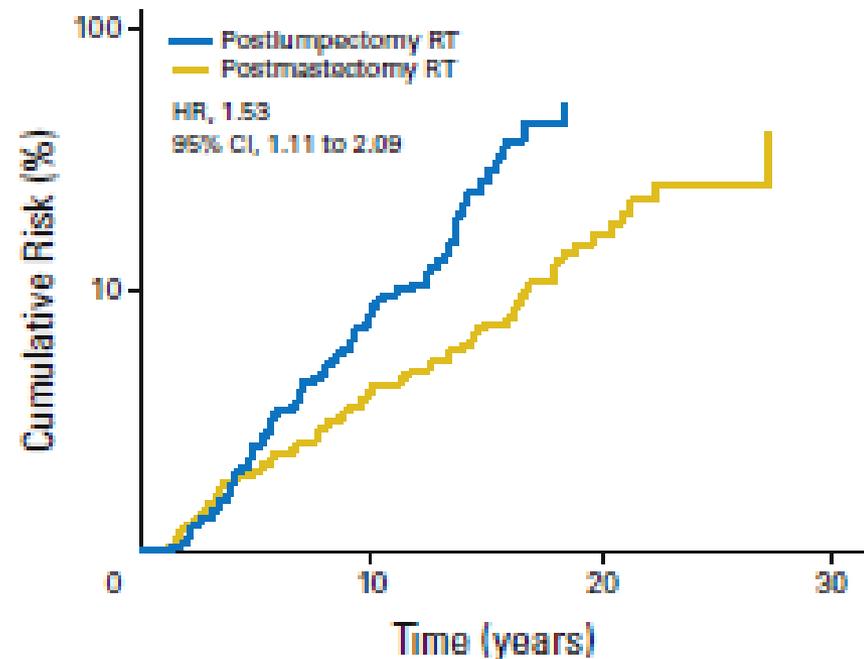
- **Radiothérapie:**

Pas de différence entre RT locale et loco-regionale

Cancer sein controlatéral

Hooning, JCO2008

- **11%** des cancers sein CL (chez femmes ayant été ttt par RT pour un premier cancer du sein) attribuable à la RT
- Risque augmente avec:
 - jeune âge au traitement RR=1,78
 - < 35 ans HR = 1,78 (0,85---3,72)
 - 35---44 ans HR = 1,25 (0,83---1,88)
 - ≥ 45 ans HR = 1,09 (0,82---1,45)
 - traitement conservateur RR=1,53



Cancer sein controlatéral

Dose to contralateral breast from tang. breast RT
(50 Gy with Co60)



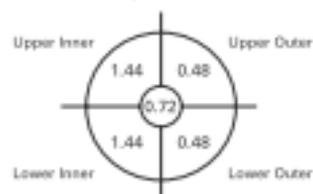
Dose to contralateral breast from IMC-RT
(50 Gy with Co60)



Dose to contralateral breast from tang. breast RT
(50 Gy with 6-8 MeV)



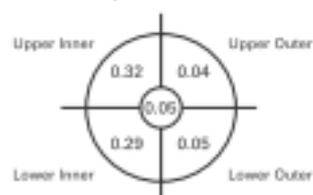
Dose to contralateral breast from boost
(20 Gy with Co60)



Dose to contralateral breast from chest wall RT
(40 Gy with electrons)



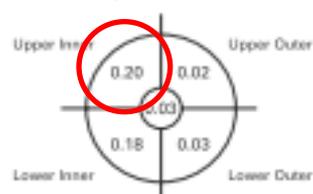
Dose to contralateral breast from IMC-RT
(40 Gy with electrons)



Dose to contralateral breast from boost
(25 Gy with Iridium implant to areola)



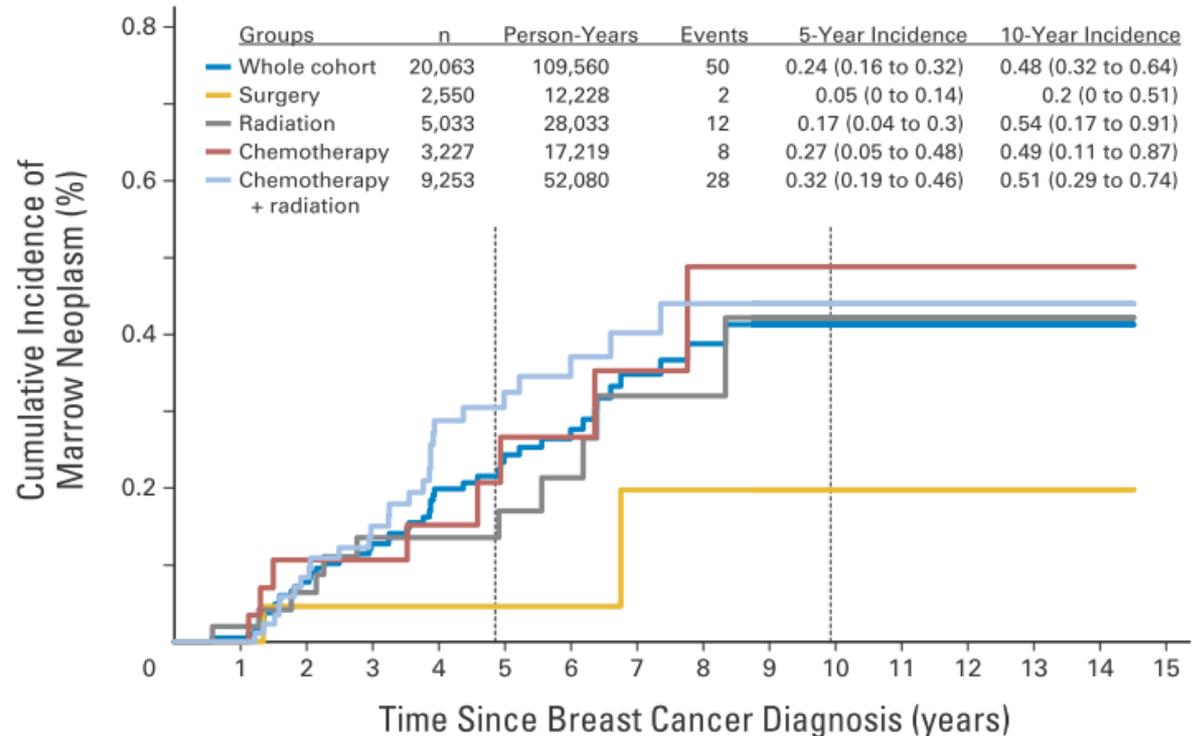
Dose to contralateral breast from boost
(25 Gy with electrons)



Risque hématologique

- Leucemie Myeloide Aigue
- Sd Myélo-Dysplasique

Chaplain G, JCO 2000; 18

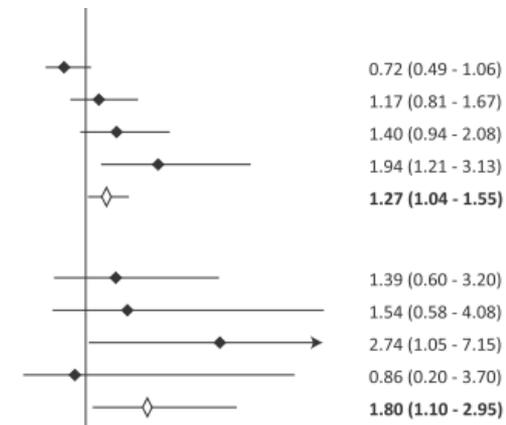


Délai après RT ?



- Variable , souvent long
- Tumeur solide : 10 à 60 ans
- Sarcome : 2-30 ans
- Le risque ↑ avec le temps

Lung		
Latency 1-4 years	52	88
Latency 5-9 years	57	84
Latency 10-14 years	41	70
Latency >15 years	36	50
All	186	292
RT-associated sites excl. lung		
Latency 1-4 years	17	12
Latency 5-9 years	9	10
Latency 10-14 years	11	8
Latency >15 years	3	6
All	40	36



- Attention au suivi (parfois plus court) dans les etudes!

—————> surveillance ++++ longue de nos patientes

Comment les prévenir ?

« Justifier et optimiser » toute radiothérapie

- **Justifier :**
 - Chez les enfants et jeunes adultes+++
 - Volumes de traitement (LH)
- **Optimiser**
 - ALARA : « as low as reasonable achievable »
 - Dose minimale efficace (LH)
- **Amélioration des techniques**
 - Examens pré thérapeutiques de plus en plus précis
 - Scanner dosimétrique + fusion IRM/Tep
 - HDV

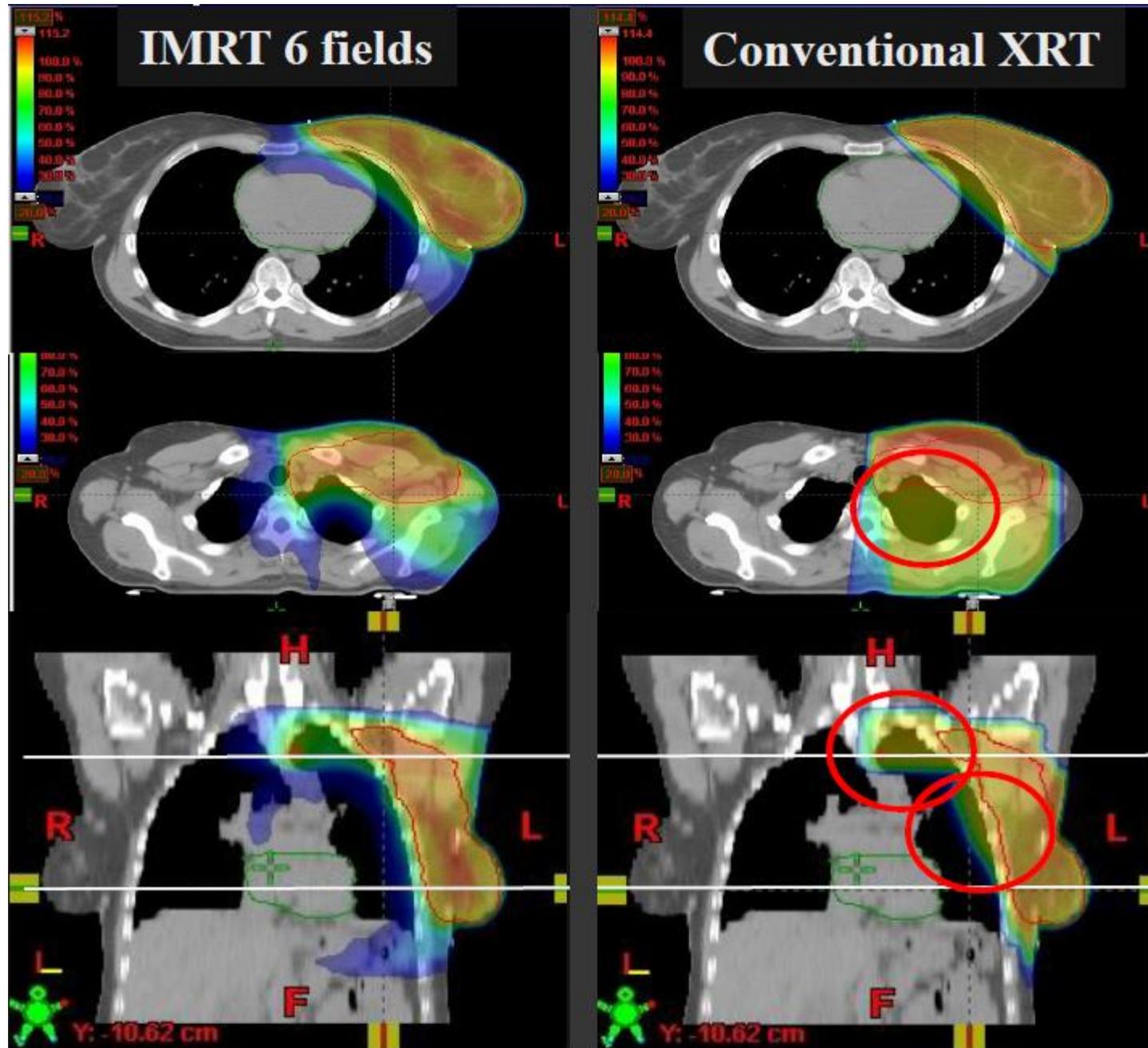
Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries

A Berrington de Gonzalez^{*,1}, RE Curtis¹, E Gilbert¹, CD Berg², SA Smith³, M Stovall³ and E Ron¹

- 182 000 pts

Characteristic	Surgery + radiotherapy		
	Observed	Expected	SIR
<i>Age at diagnosis</i>			
<40	45	17.33	2.60
40–49	195	119.86	1.63
50–59	310	251.87	1.23
60+	391	332.45	1.18
<i>Year of diagnosis</i>			
1973–1982	268	168.17	1.59
1983–1992	415	336.02	1.24
1993+	258	217.30	1.19
<i>Latency</i>			
5–9 years	488	406.05	1.20
10–14 years	268	190.88	1.40
15+ years	185	124.57	1.49

RCMI



Modulation d'intensité

- Augmentation du risque ?
- Meilleure conformation aux volumes cibles mais augmentation des faibles doses dans les tissus sains
- Dose totale intégrale identique

CLINICAL INVESTIGATION

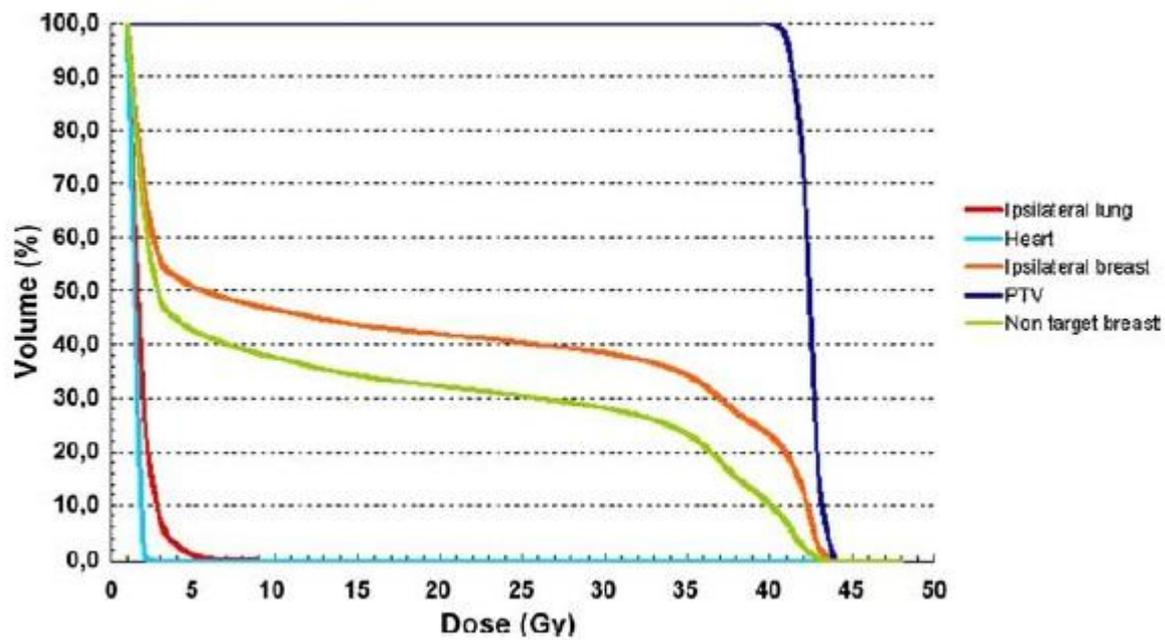
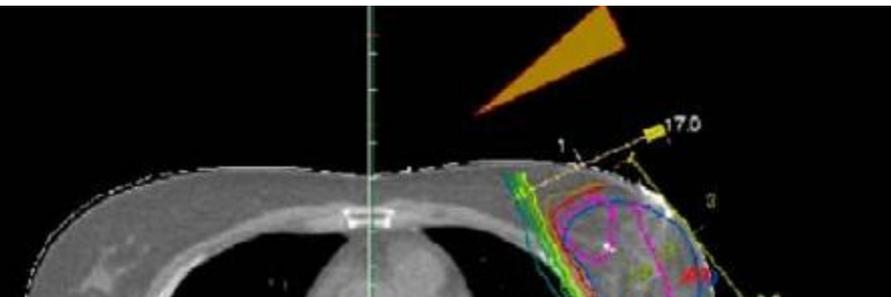
Second Malignant Tumors

THE EFFECT OF INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY ON RADIATION-INDUCED SECOND MALIGNANCIES

JEREMY D. RUBEN, F.C.RAD.ONC., F.R.A.N.Z.C.R.,*[†] SIDNEY DAVIS, F.F.RAD.(T), F.R.A.N.Z.C.R.,*[†]
CHERIE EVANS, B.APP.SCI.,* PHILLIP JONES, B.APP.SCI.,* FRANK GAGLIARDI, M.SC.,*
MATTHEW HAYNES, PH.D.,* AND ALISTAIR HUNTER, PH.D.[‡]

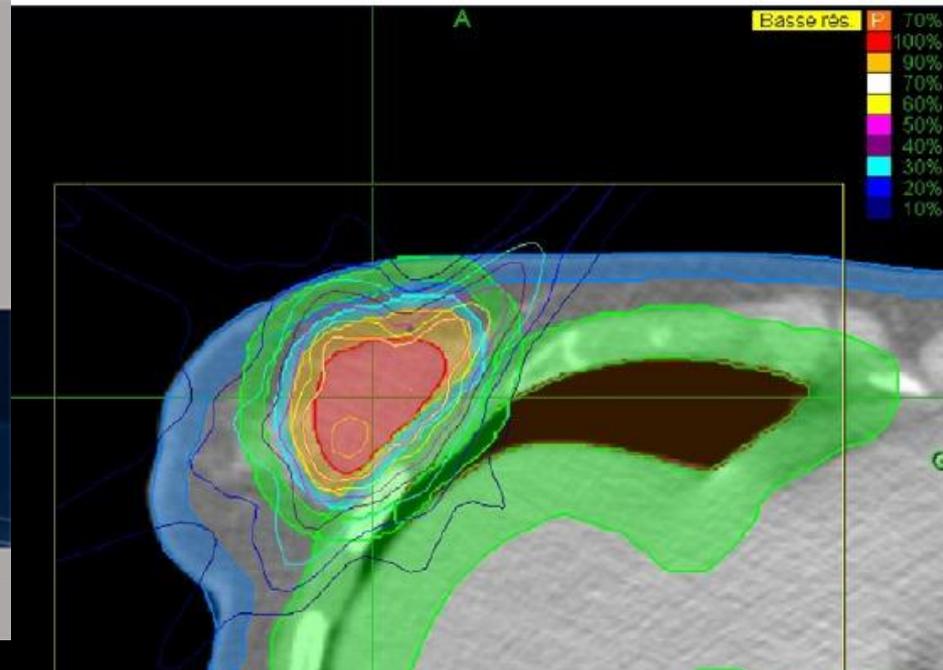
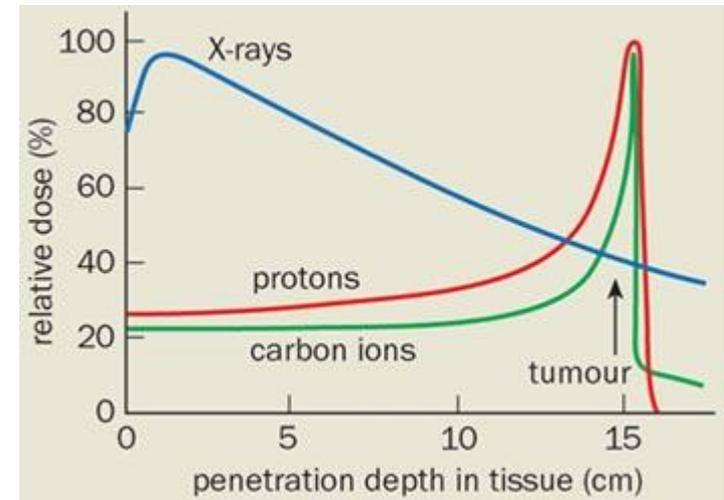
Diminuer les volumes

sein (RTE,
M[®])



Diminuer les volumes

- Protonthérapie (enfants)
- Irradiation stéréotaxique



Identifier les cancers radio-induits ?

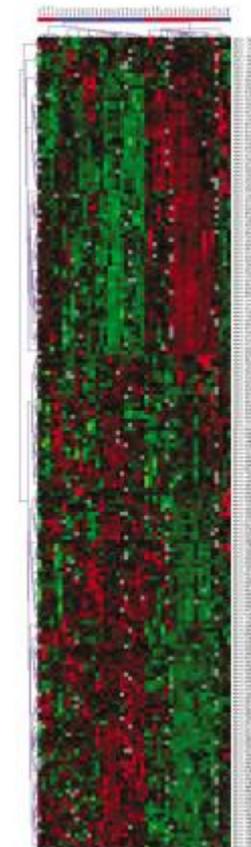
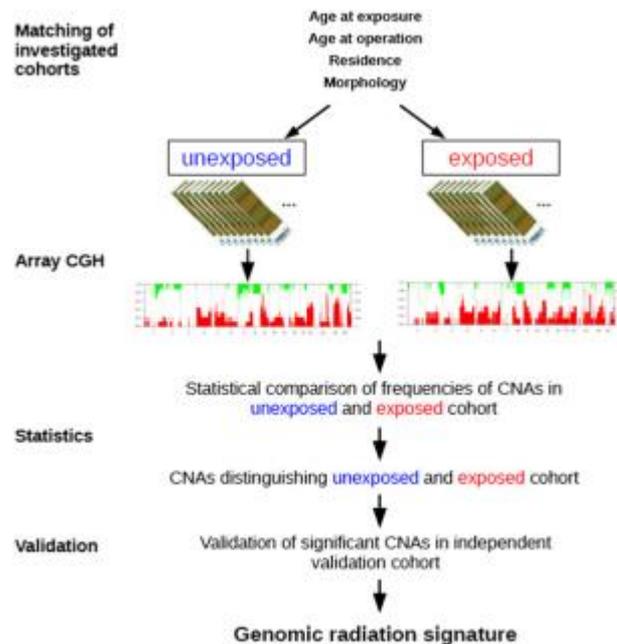
- Signature moléculaire?

Array comparative genomic hybridisation (aCGH) analysis of premenopausal breast cancers from a nuclear fallout area and matched cases from Western New York

G Varma¹, R Varma², H Huang², A Pryschebara², J Groth², D Fleming², NJ Nowak¹, D McQuaid¹, J Conroy¹, M Mahoney², K Moysich², KL Falkner² and J Gerads^{1,2,4}

DNA Copy Number Alterations in Radiation-induced Thyroid Cancer

H. Zitzelsberger^{*}, K. Unger[†]



Conclusions

- Limites :
 - les études ne sont pas standardisées sur les techniques de RT
 - Absence d'info sur les facteurs confondants pour les seconds cancers (tabac...)
- Impact de la chimiothérapie
- Encore de nombreuses inconnues. Pas de prédiction individuelle possible
- Nouvelles études épidémiologiques nécessaires suite à la généralisation de la RTE 3D et de la dosimétrie avec HDV
- Données à long terme attendues pour la RCMI
- Intérêt de la RT partielle