

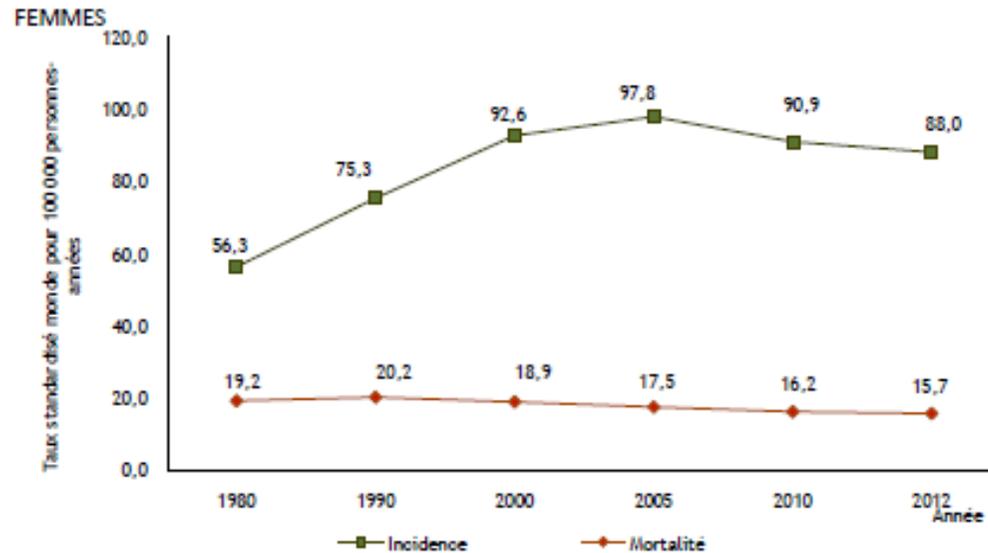
XVIII^{es} JOURNÉES DE Sénologie Interactive 2015

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

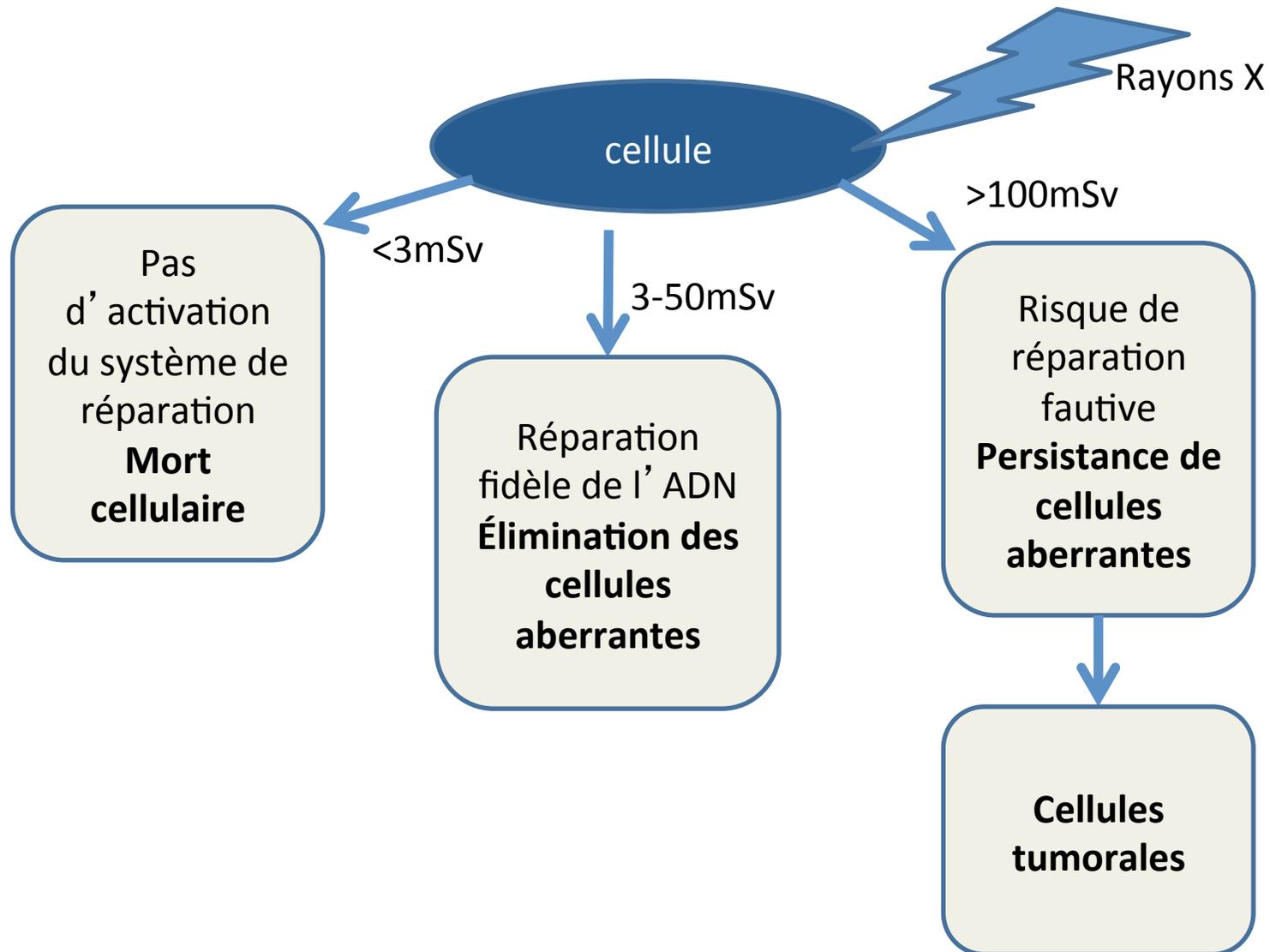
Risque de décès à 15 ans: 25% -----> 21% p =0.00005

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 ?



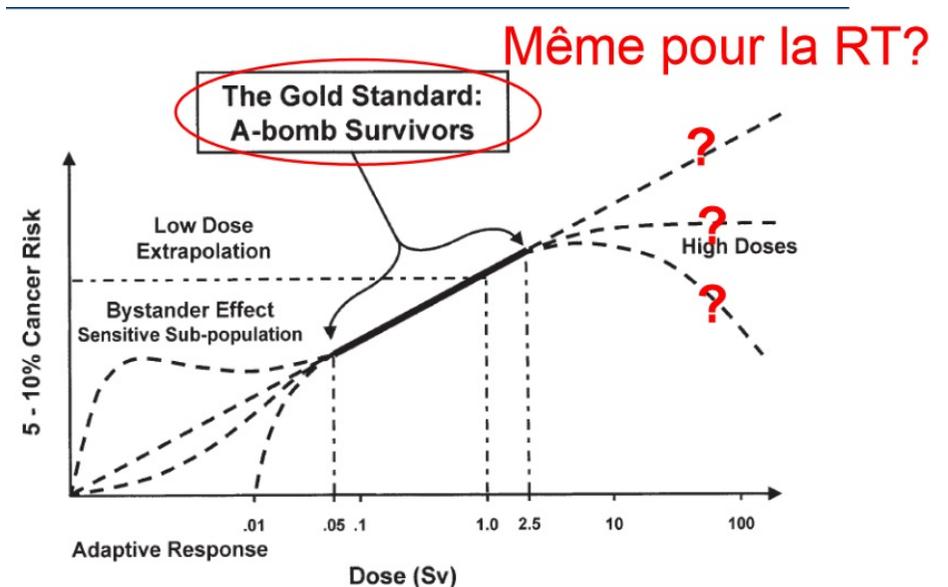
Cancers radio-induits : facteurs d'influence

- **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**

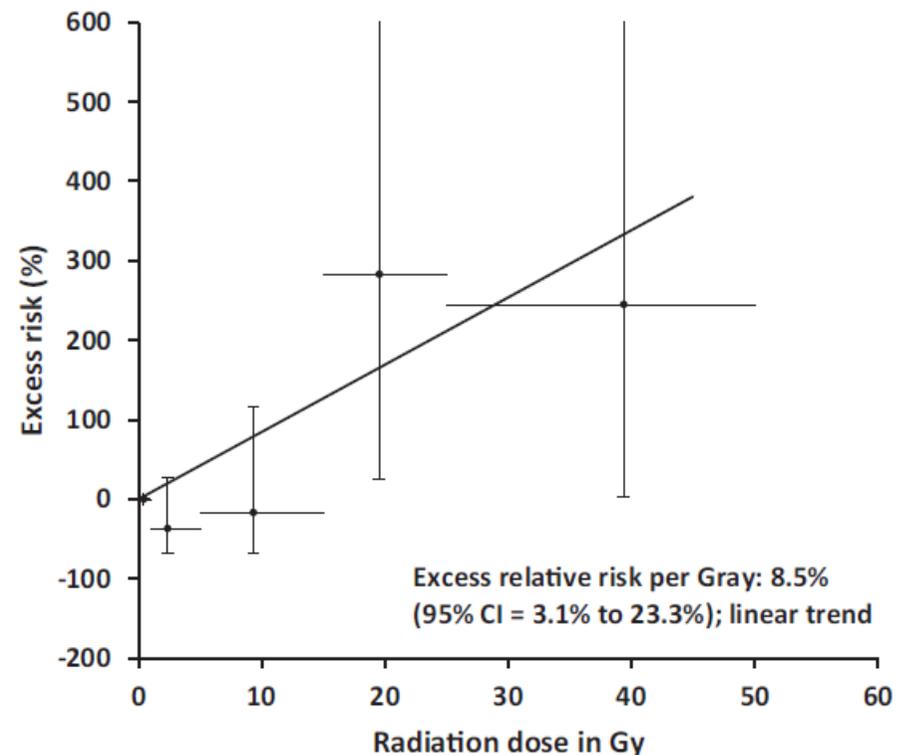
- Nombreuses inconnues encore aujourd' hui
- Même pour des faibles doses il existe un RR entre 1.1 et 2
- La CIPR (Commission Internationale de Protection pour les Radiations ionisantes) considère que la relation avec la dose est linéaire sans seuil au delà de 2 Gy
- Doses 15-40 Gy :
RR entre 1.5 et 3 (risque de CE)
- Doses >40 Gy : risque sarcomes



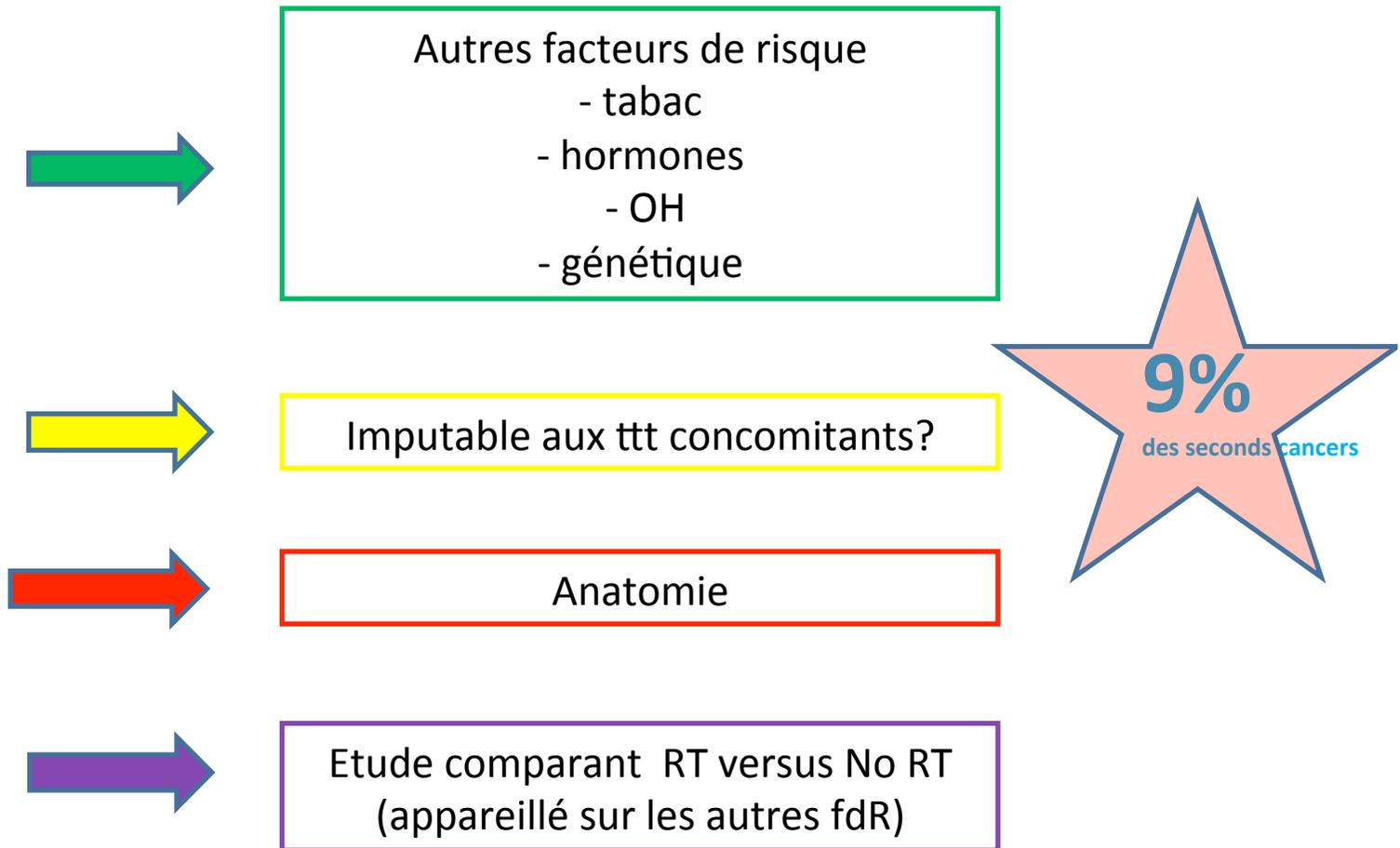
Cancers radio-induits : facteurs d'influence

- **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.



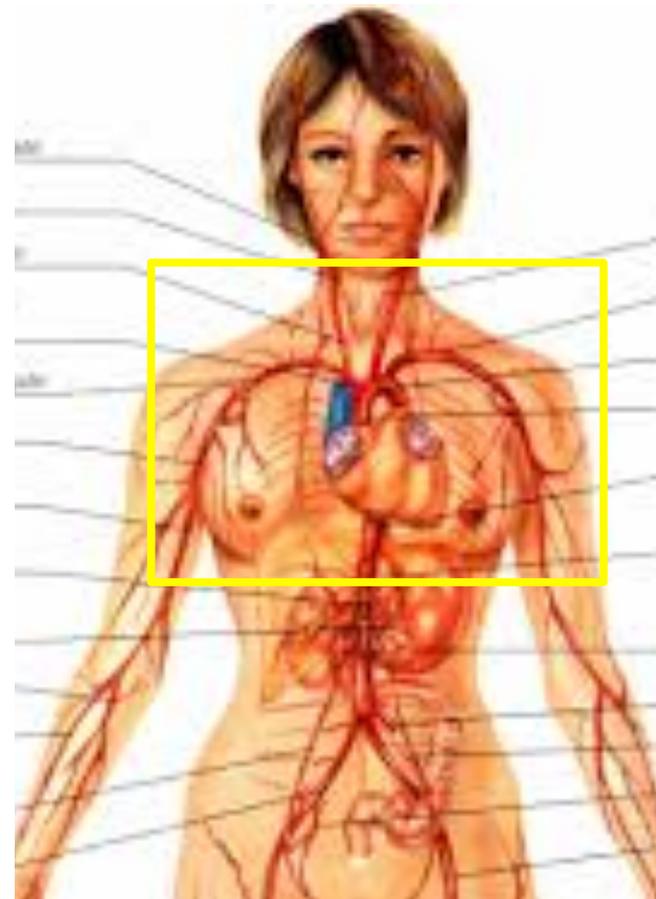
Imputabilité et second cancer



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 ≥ 10ans, 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 (EBCTG)**

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?

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

Dose grouping ^a	Cancer site	Surgery + radiotherapy			Surgery only			RR ^b	(95% CI)
		Observed cases	Expected cases	SIR	Observed cases	Expected cases	SIR		
High (1 + Gy)	Oesophagus	56	24.98	2.24*	68	61.58	1.10		
	Pleura	2	0.22	9.14*	0	0.50	0		
	Lung	814	673.16	1.21*	1,387	1582.33	0.88*		
	Bone	13	4.14	3.14*	17	9.33	1.82*		
	Soft tissue ^c	56	18.95	2.96*	48	42.50	1.13		
	Sub-total	941	721.50	1.30*	1520	1697.63	0.90*	1.45	(1.33–1.58)
Medium (0.5–0.99 Gy)	Stomach	56	54.18	1.02	158	138.36	1.14		
	Liver/gall bladder	35	61.90	0.57*	110	147.33	0.75*		
	Larynx	10	19.35	0.52*	35	47.27	0.74		
	Thyroid	72	62.78	1.15	129	122.43	1.05		
	CNS	4	2.76	1.45	8	6.13	1.31		
	Sub-total	177	200.98	0.88	440	461.75	0.95	0.89	(0.74–1.06)
Low (<0.5 Gy)	Oral cavity	61	64.74	0.94	147	158.72	0.93		
	Salivary gland	16	8.85	1.81*	24	20.26	1.18		
	Colon	364	387.89	0.94	921	975.15	0.94		
	Rectum	118	128.31	0.92	285	320.40	0.89		
	Pancreas	103	115.47	0.89	268	281.74	0.95		
	Melanoma of the skin	125	118.12	1.06	249	248.37	1.00		
	Cervix uteri	30	52.46	0.57*	75	124.08	0.60*		
	Ovary	219	152.42	1.43*	462	362.68	1.27*		
	Endometrial	421	301.52	1.40*	878	705.96	1.24*		
	Other female genital	33	37.45	0.88	80	88.47	0.90		
	Bladder	125	113.19	1.10	287	273.89	1.05		
	Kidney	71	85.30	0.83	170	191.37	0.89		
	Renal/other urinary tract	9	14.51	0.62	33	36.66	0.90		
	Brain	45	44.92	1.00	78	107.10	0.73*		
	Other sites	71	74.34	0.96	161	168.79	0.95		
	Sub-total	1811	1699.50	1.07*	4118	4063.64	1.01	1.01	(0.95–1.07)
All solid cancers (excluding contralateral breast)		2929	2621.98	1.12*	6078	6223.02	0.98	1.11	(1.06–1.16)
Contralateral breast		2076	688.07	3.02*	4415	1571.94	2.81*	1.09	(1.04–1.15)

Quels seconds cancers tout ttt confondus ? Manque donnée

Etude EPIC: 10 045 femmes ayant un cancer mammaire

30% d'excès de risque de faire un autre cancer

Risque tout ttt confondu

	SIR	IC
Cancer colo-rectal	1,7	1, 43-2
lymphome	1,8	1,31-2,4
melanome	2,1	1,63-2,7
endometre	2,18	1,75-2,7
rein	2,4	1,57-3,52

Risque attribuable à la RT:

	SIR	IC
oesophage		
estomac		
poumon	1,3	0,98-1,22
thyroïde	1,71	1,11-2,54

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

-

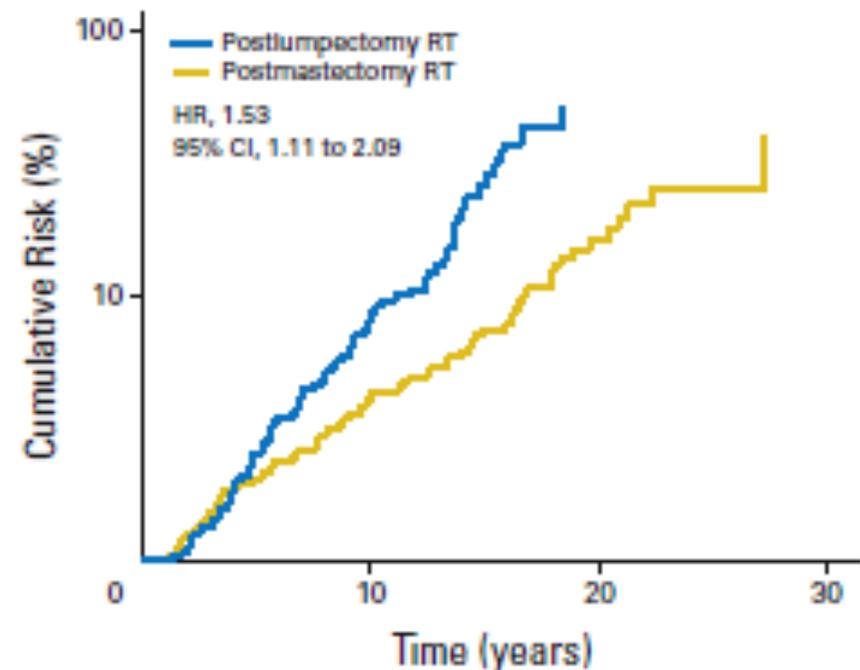
• Radiothérapie:

Pas de difference entre RT locale et loco-regionale

Cancer sein controlatéral

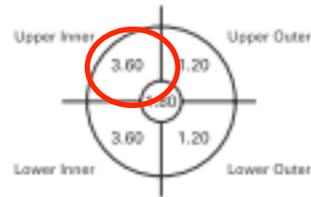
Hooning , JCO2008

- **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)



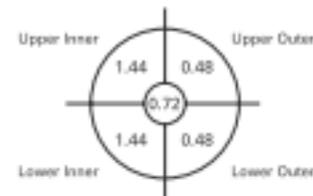
Dose to contralateral breast from IMC-RT
(50 Gy with Co60)



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



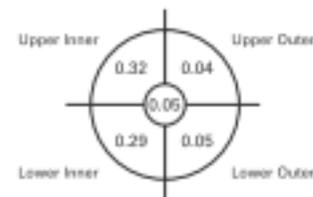
Dose to contralateral breast from boost
(20 Gy with Co60)



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



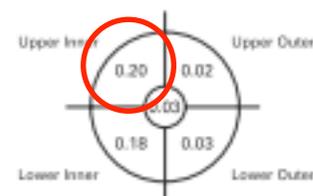
Dose to contralateral breast from IMC-RT
(40 Gy with electrons)



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



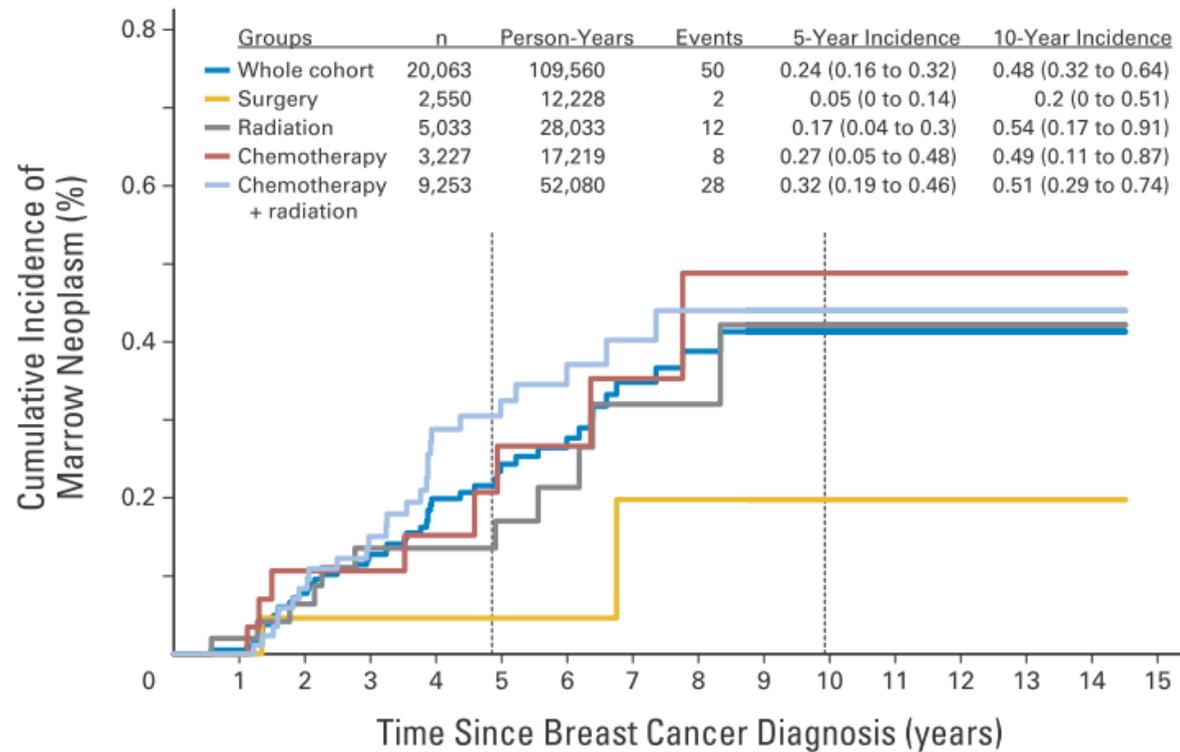
Dose to contralateral breast from boost
(25 Gy with electrons)



Risque hématologique

- Leucemie Myeloide Aigue
- Sd Myélo-Dysplasique

Chaplain G, JCO 2000; 18

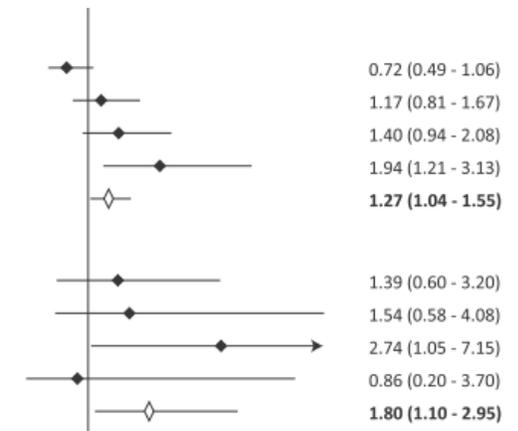


Délai après RT ?



- 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

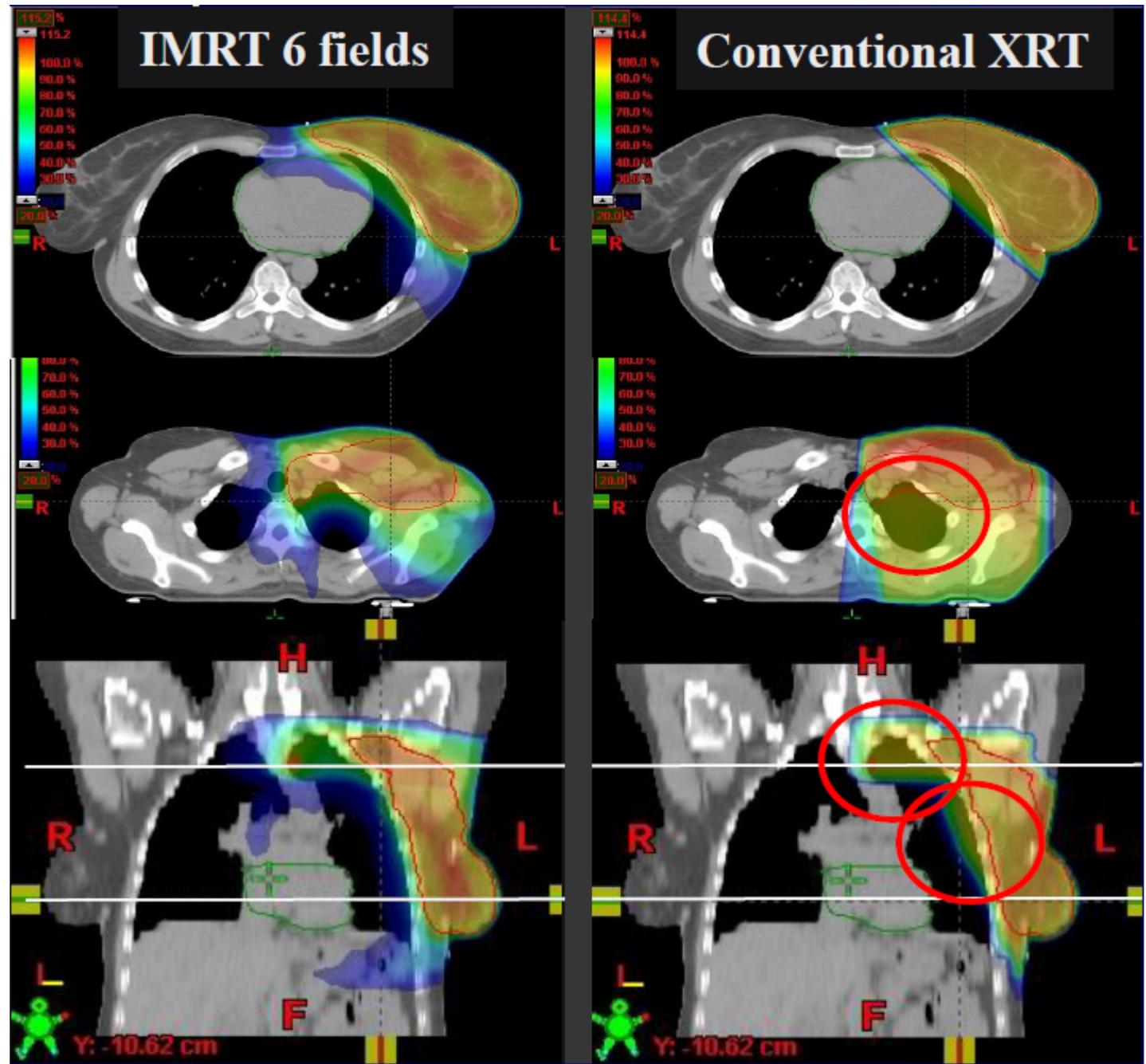
- 182 000 pts

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

Diminution dose
au poumon
homolatéral



Modulation d'intensité

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

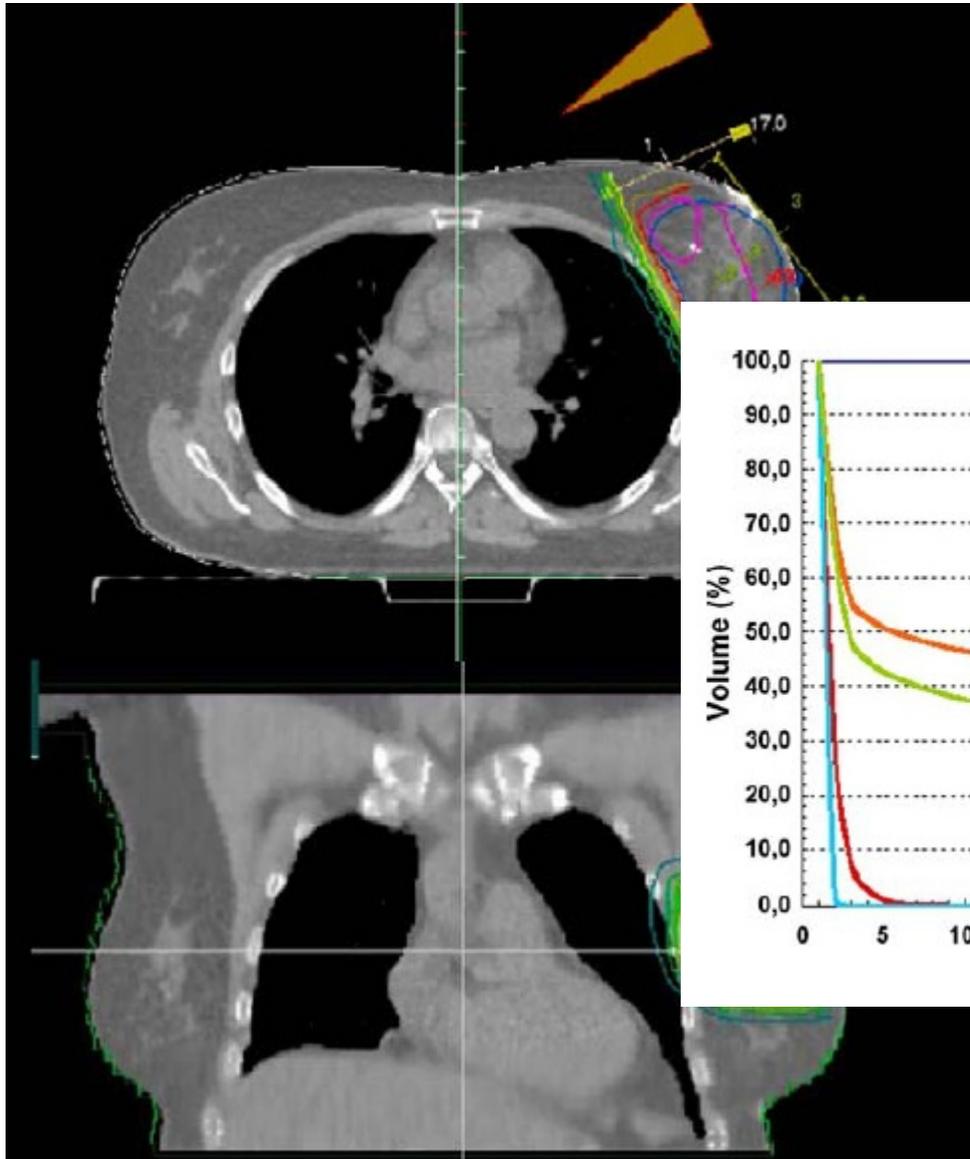
CLINICAL INVESTIGATION

Second Malignant Tumors

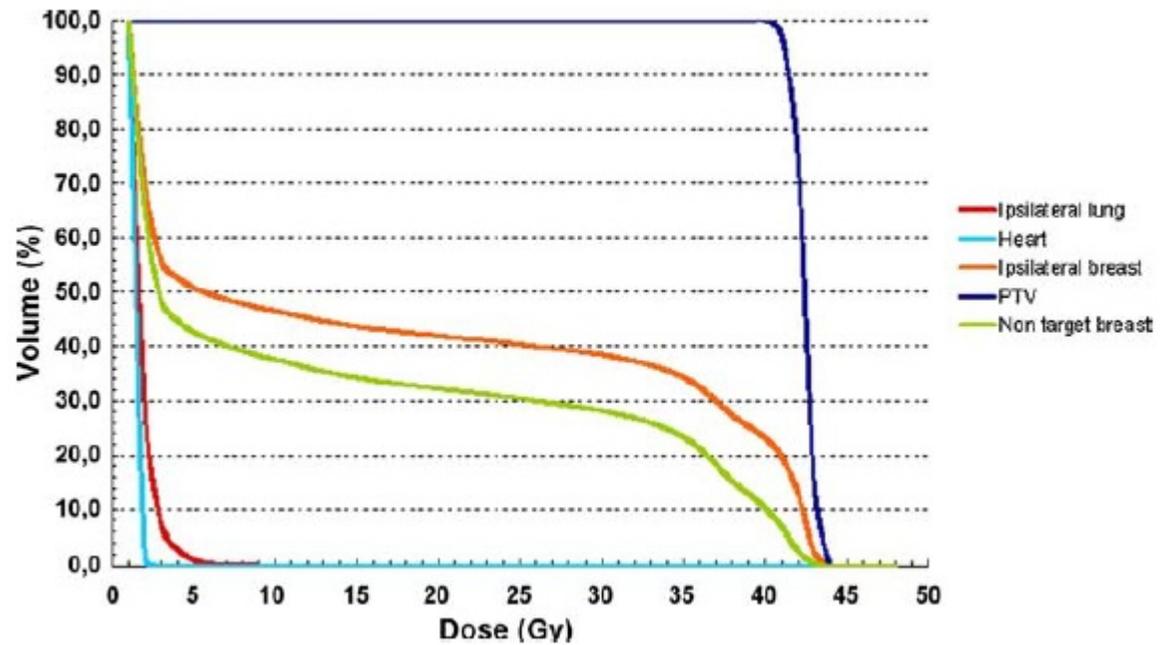
THE EFFECT OF INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY ON RADIATION-INDUCED SECOND MALIGNANCIES

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

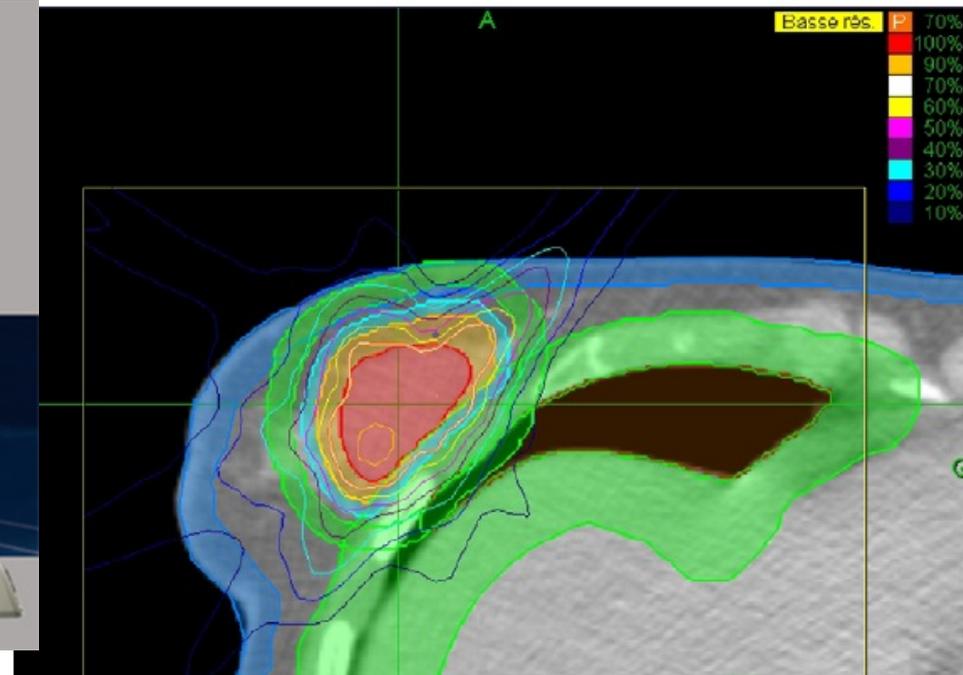
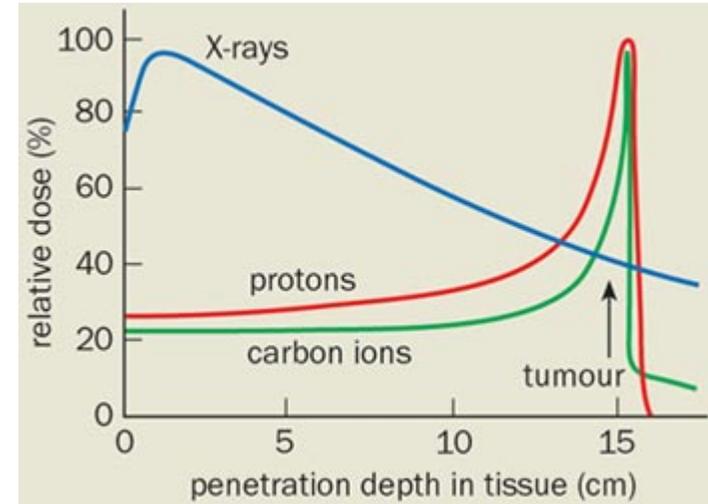


sein (RTE,
M[®])



Diminuer les volumes

- Protonthérapie (enfants)
- Irradiation stéréotaxique



Identifier les cancers radio-induits ?

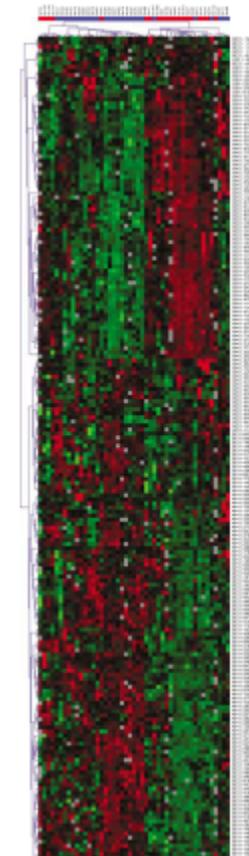
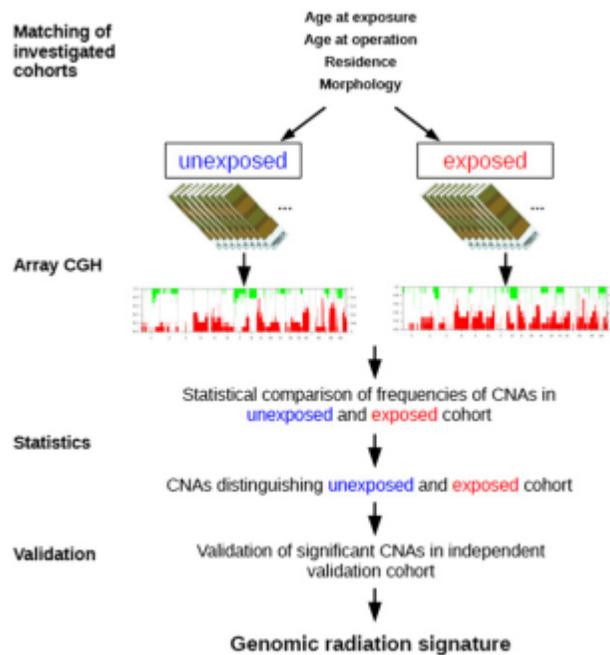
- Signature moléculaire?

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 Huang³, A Prystchepava², J Groth², D Fleming², NJ Nowak⁴, D McQuaid⁴, J Conroy⁴, M Mahoney², K Moysich², KL Falkner² and J Gerads^{2,3,4}

DNA Copy Number Alterations in Radiation-induced Thyroid Cancer

H. Zitzelsberger^{*}, K. Unger[†]



Dépistage/Prévention

- Tabagisme +++ : augmentation de 17% par Gy délivré par rapport aux non fumeuses

Grantzau Rad Oncol 2014

- Dépistage : pas d'études



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