Radiothérapie après mastectomie

Dr S.GUILLERM et Pr HENNEQUIN

Hôpital Saint-Louis, Paris

Questions pour la RTE post mastectomie

1. Pour quelles patientes ?
2. Quelle dose ?
3. Quel fractionnement ?

Pour quelles patientes ?

Récidives locales après mastectomie

	N-	N+
Fischer, 1990	4%	25%
Valagussa, 1978	8%	27%
Rosenman, 1986	5%	27%

Comparaisons mastectomie ± RT
Patientes N+

% de récidives locales	Sans RT (n)	Avec RT (n)
Cambridge, 1980	30% (1140)	11% (1103)
IGR, 1986	39% (73)	14% (87)
Stockholm, 1986	32% (321)	8% (639)
Oslo, 1986	32% (91)	10% (95)

Récidives locales après mastectomie

	≤ 3N	≥ 4 N+
Haagensen, 1984	3%	26%
Rao, 1985 Patey+ CMF/L-PAM/TMX	5.6%	23.5%
Stefanik, 1986 Patey + CMF	9%	36%
Griem, 1987 Patey + CMF	5%	20%
Fowble, 1988 Patey + CMF	7%	15%

Etude observationelle SEER

Smith, JCO, 23:1409, 2005

18 038 pts, T1-T2, N+

2648 RTE (15%)

Pas de bénéfice en survie à la RTE dans la population globale

Etude observationelle SEER

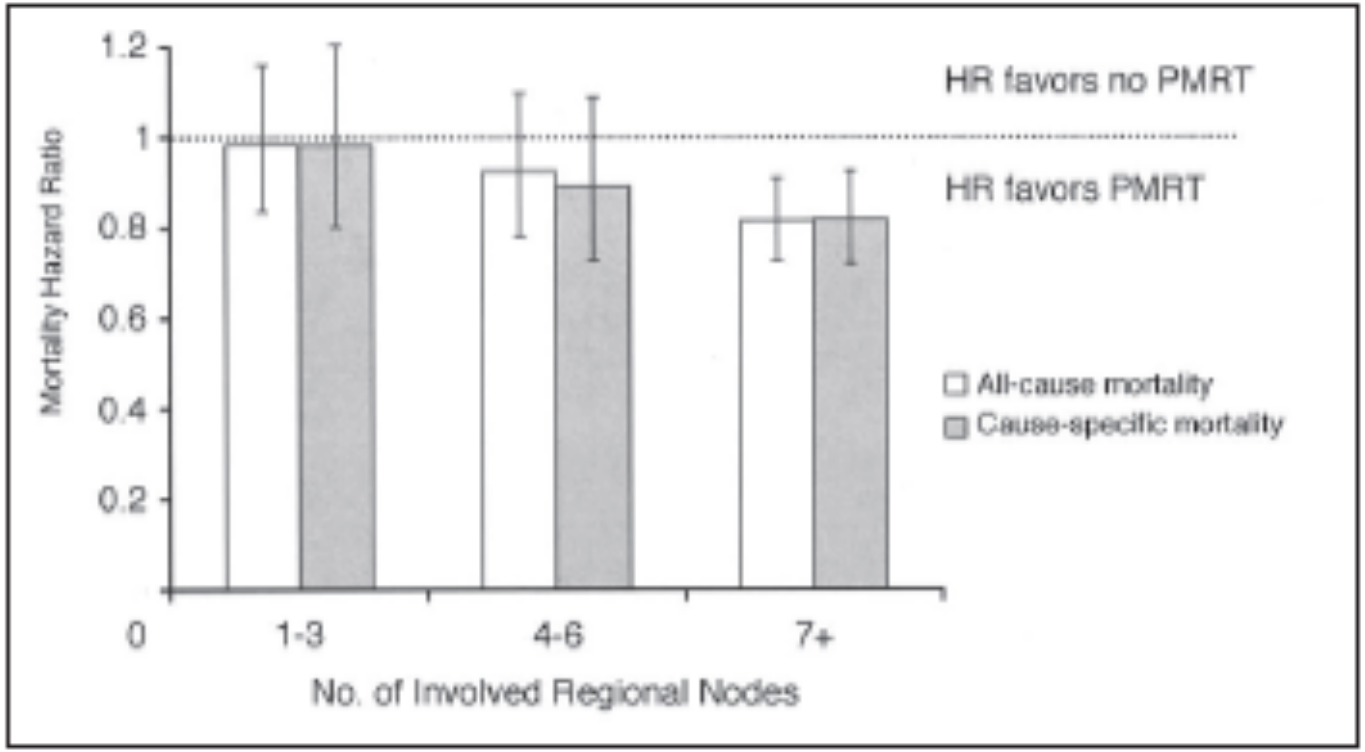


Fig 2. Propensity score matched case-control analysis stratified by number of involved regional nodes. Hazard ratios (HR) for all-cause and cause-specific mortality (no radiation is the reference group) with 95% CIs, including only cases and matched controls. PMRT, postmastectomy radiation.

Facteurs de récidives locales après mastec + chimio et/ou hormonoT chez les N+

IBCS data base, Wallgren, JCO, 2003

5,352 pts

Pré-ménop.; N+: 2335 pts

Facteurs :
> 3N+; embols vasc ; grade

RLR: 0 facteur: 14%
1 facteur: 19%
2 facteurs: 27%
3 facteurs: 35%

Post-ménop.; N+: 1742 pts

Facteur
Nbre de N+; Taille T; grade

RLR: 0 facteur: 14%
1 facteur: 18%
2 facteurs: 24%
3 facteurs: 34%

Facteurs pronostiques de récidive locale

- **Statut ganglionnaire (+++)**
- **Taille tumorale, grade, embols**
- Atteinte du fascia du pectoral
- Résection tumorale incomplète
- Atteinte cutanée étendue
- Cancers inflammatoires

Influence du type biologique Sur la récidive locale

Table 7. Ten-Year LRFS After Mastectomy by Subtype

Subtype	No. of Patients	No. of Events	10-Year LRFS (%)	95% CI (%)
Luminal A	717	57	92	89 to 94
Luminal B	418	54	86	81 to 89
Luminal HER2	124	19	80	70 to 87
HER2 enriched	147	21	83	75 to 89
Basal-like	161	26	81	73 to 87
TNP-nonbasal	147	18	87	80 to 92

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

Voduc, JCO, 28: 1684-1691, 2010

Localisations des récidives loco-régionales après mastectomie et chimiothérapie sans RT

			Localisation des récidives (%)			
	N° pts	% RLR	Paroi	Sus-clav	Axill.	CMI
NSABP	5 758	19.8	**56.9**	22.6	11.7	< 1
IBCSG	5 352	21	**53**	26	13	1
MD Anderson	1 031	19	**67**	43	11	0

Taghian, JCO, 22: 4247-54, 2004
Wallgren, JCO, 21: 1205-13, 2003
Strom, IJROBP, 63: 1508-13, 2005

RT post-mastectomie: effet sur la survie ?

Bénéfice sur le contrôle local démontré

Méta-analyse de Cukzick (1987) :effet délètère sur la survie

Méta-analyse de Cukzick (JCO, 1994)

- Pas d'effet délétère sur la survie, mais pas de bénéfice
- Mortalité spécifique améliorée
- Mais mortalité cardio-vasculaire augmentée

RT post-mastectomie: effet sur la survie

Analyse de la méta-analyse

- Séries anciennes
- Technique obsolètes (orthovoltage)
- Inclusion de patientes à faible risque de récidive loco-régionale (T1-T2; N-)
- Données de mortalité contestées

POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN HIGH-RISK PREMENOPAUSAL WOMEN WITH BREAST CANCER WHO RECEIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY

MARIE OVERGAARD, M.D., PER S. HANSEN, M.D., JENS OVERGAARD, M.D., CARSTEN ROSE, M.D., MICHAEL ANDERSSON, M.D., FLEMMING BACH, M.D., MOGENS KJAER, M.D., CARL C. GADEBERG, M.D., HENNING T. MOURIDSEN, M.D., MAJ-BRITT JENSEN, M.SC., AND KARIN ZEDELER, M.SC., FOR THE DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP 82b TRIAL

NEJM, 1997

1780 pts incluses

Pré-ménopausées

N+ ou T3/T4 (T > 5 cm, atteinte cutanée, pectorale)

CHIR.
+ CMF

→ RT

→ No RT

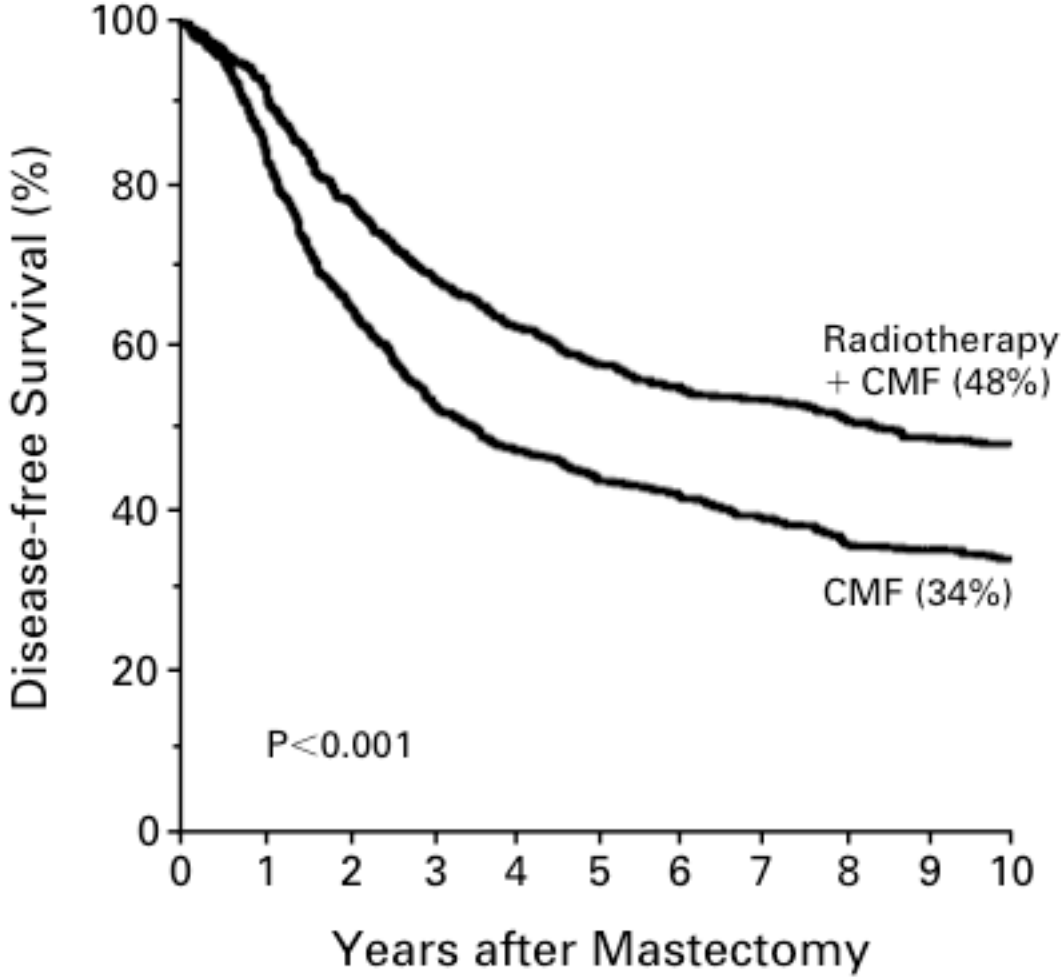
Overgaard, NEJM, 1997

Table 2. Types of First Recurrences or Events.

Treatment	No. of Patients	Distant Metastases Alone	Locoregional Recurrence		Other Events*	Censored Observations†
			Alone or with distant metastases	Alone		
			number of patients (percent)			
Radiotherapy + CMF	852	287 (34)	75 (9)	44 (5)	50 (6)	440 (52)
CMF alone	856	219 (26)	277 (32)	221 (26)	37 (4)	323 (38)
All patients	1708	506 (30)	352 (21)	265 (16)	87 (5)	763 (45)

*Other events were other malignant disease and death without recurrence.

†Censored observations indicate patients without recurrences or other events.



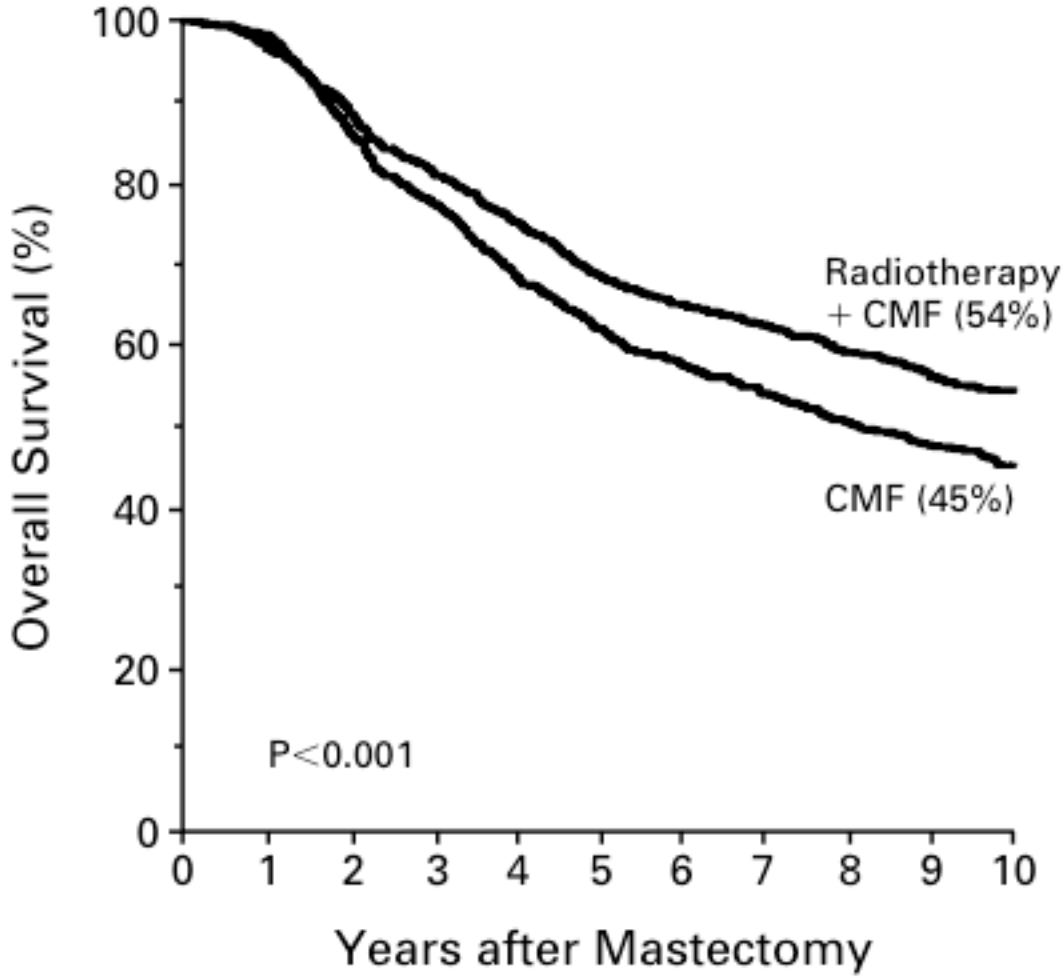
Radiotherapy + CMF	852	643	505	429	308	102
CMF	856	537	382	327	216	74

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Disease-free Survival among Women Treated with Radiotherapy plus CMF and CMF Alone.

Values in parentheses are disease-free survival at 10 years.

+14% de gain absolu en PFS à 10 ans

Overgaard, NEJM, 1997



Radiotherapy + CMF	852	755	641	555	392	188
CMF	856	738	587	494	329	163

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival among Women Treated with Radiotherapy plus CMF and CMF Alone. Values in parentheses are overall survival at 10 years.

+11% de gain absolu en OS à 10 ans

Overgaard, NEJM, 1997

ADJUVANT RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN NODE-POSITIVE PREMENOPAUSAL WOMEN WITH BREAST CANCER

JOSEPH RAGAZ, STEWART M. JACKSON, NHU LE, IAN H. PLENDERLEITH, JOHN J. SPINELLI, VIVIAN E. BASCO, KENNETH S. WILSON, MARGARET A. KNOWLING, CHRISTOPHER M.L. COPPIN, MARILYN PARADIS, ANDREW J. COLDMAN, AND IVO A. OLIVOTTO

NEJM, 1997

318 pts préménopausées
Avec atteinte ganglionnaire

Mastectomie + CMF → No RT

Mastectomie + CMF → RT

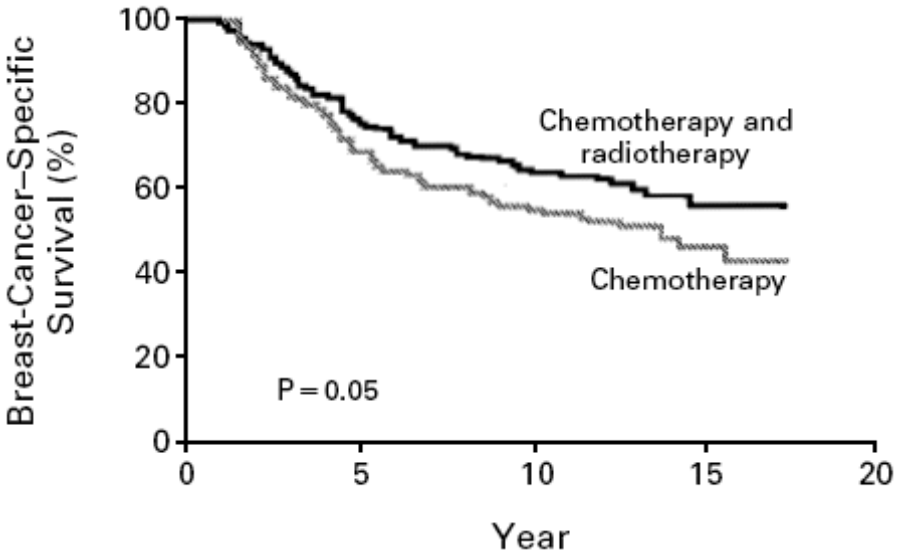


Figure 3. Breast-Cancer–Specific Survival in the Study Groups.
In the group receiving chemotherapy combined with radiotherapy, 62 of 164 patients died of metastatic breast cancer. The ratio of observed events to expected events was 0.84. In the group receiving chemotherapy alone, 76 of 154 patients had metastatic breast cancer or died. The ratio of observed events to expected events was 1.18. The relative risk of death from metastatic breast cancer when the former group was compared with the latter was 0.71 (P = 0.05).

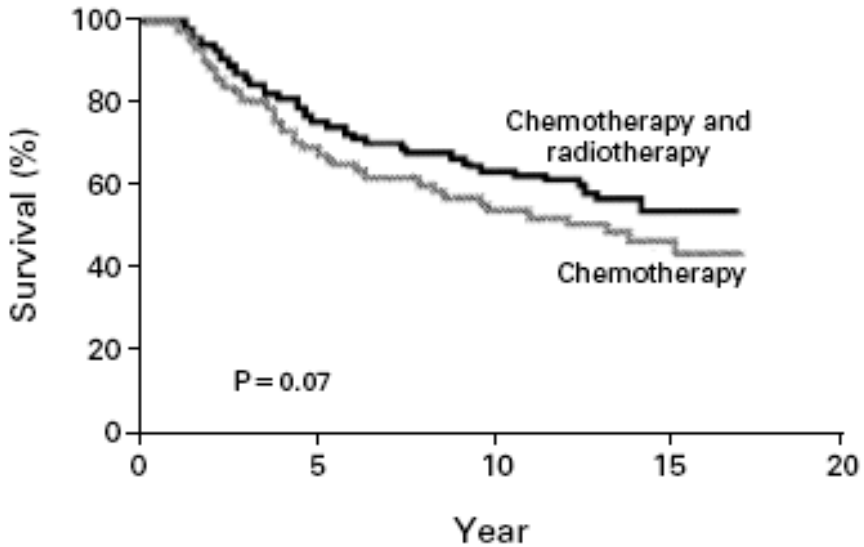


Figure 4. Overall Survival in the Study Groups.
In the group receiving chemotherapy combined with radiotherapy, 66 of 164 patients died. The ratio of observed deaths to expected deaths was 0.86. In the group receiving chemotherapy alone, 78 of 154 patients died. The ratio of observed deaths to expected deaths was 1.16. The relative risk of death when the former group was compared with the latter was 0.74 (P = 0.07).

Ragaz, NEJM, 1997

Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial

Marie Overgaard, Maj-Britt Jensen, Jens Overgaard, Per S Hansen, Carsten Rose, Michael Andersson, Claus Kamby, Mogens Kjær, Carl C Gadeberg, Birgitte Bruun Rasmussen, Mogens Blichert-Toft, Henning T Mouridsen

Lancet, 1999; 353: 1641-48

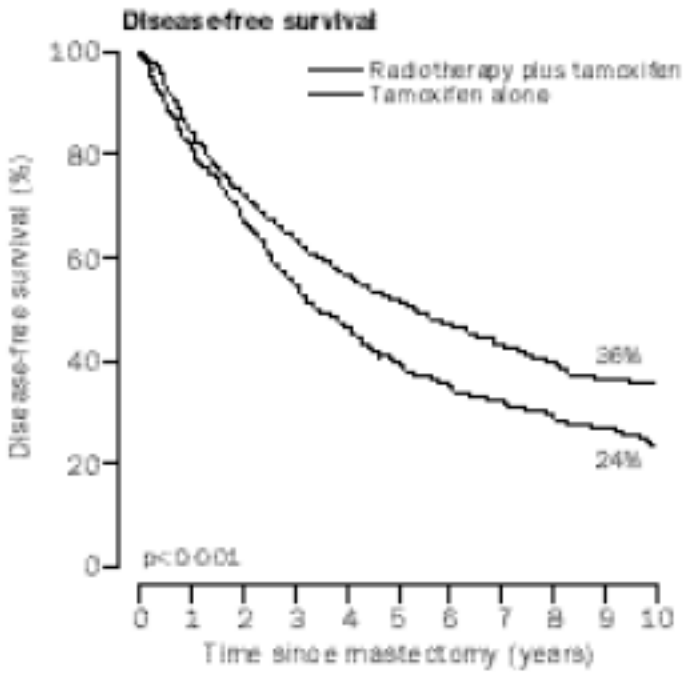
1480 randomisées
Post ménopausées

Critères inclusions
N+
T3 (≥5cm) ou T4

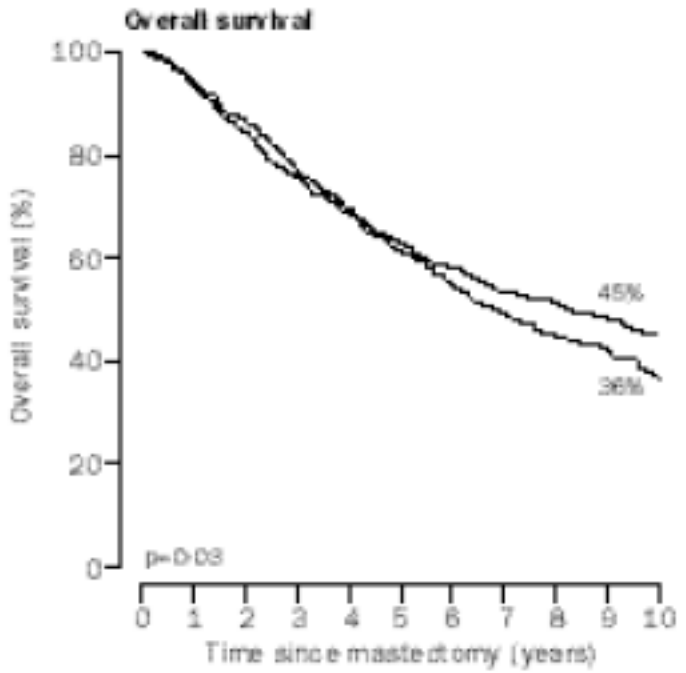
686 TAM + RT

689 TAM seul

Danish Trial Post-menop DBCG 82c



Patients at risk						
Radiotherapy plus tamoxifen	686	465	373	295	194	62
Tamoxifen only	689	465	307	226	150	39



Patients at risk						
Radiotherapy plus tamoxifen	686	580	469	358	265	175
Tamoxifen only	689	556	479	378	251	136

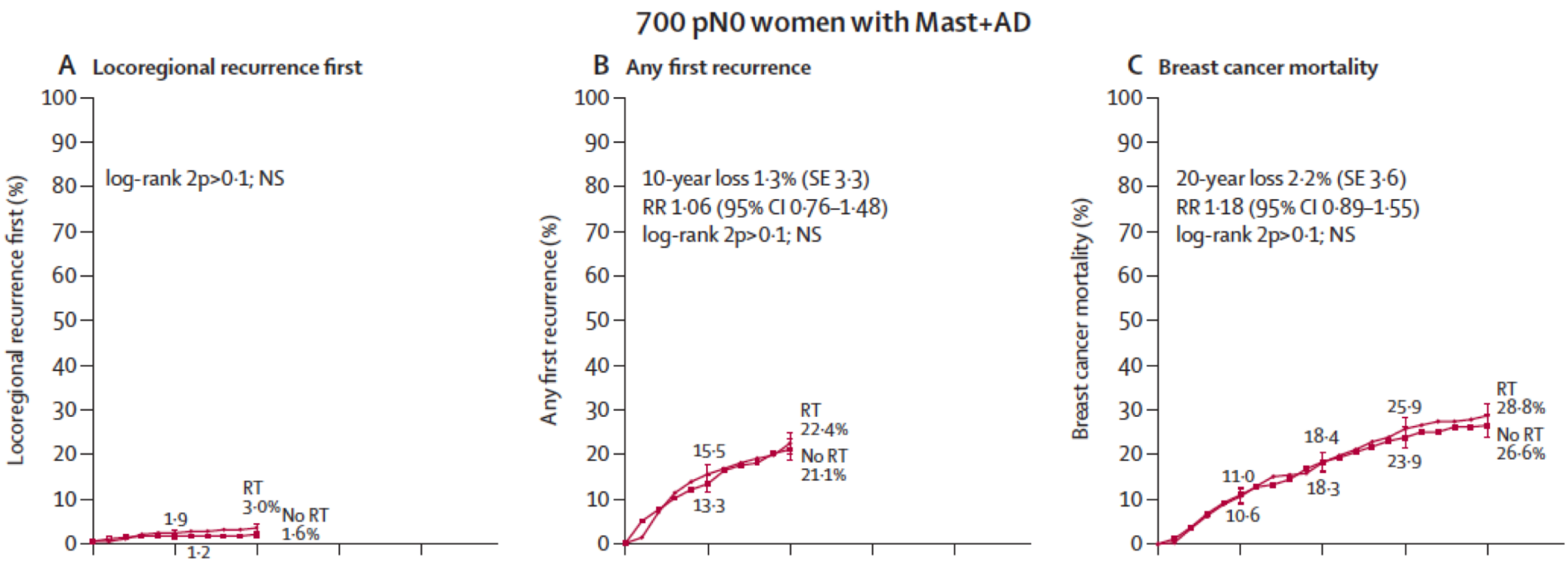
+12% de gain absolu en PFS et 9 % en OS à 10 ans

Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials

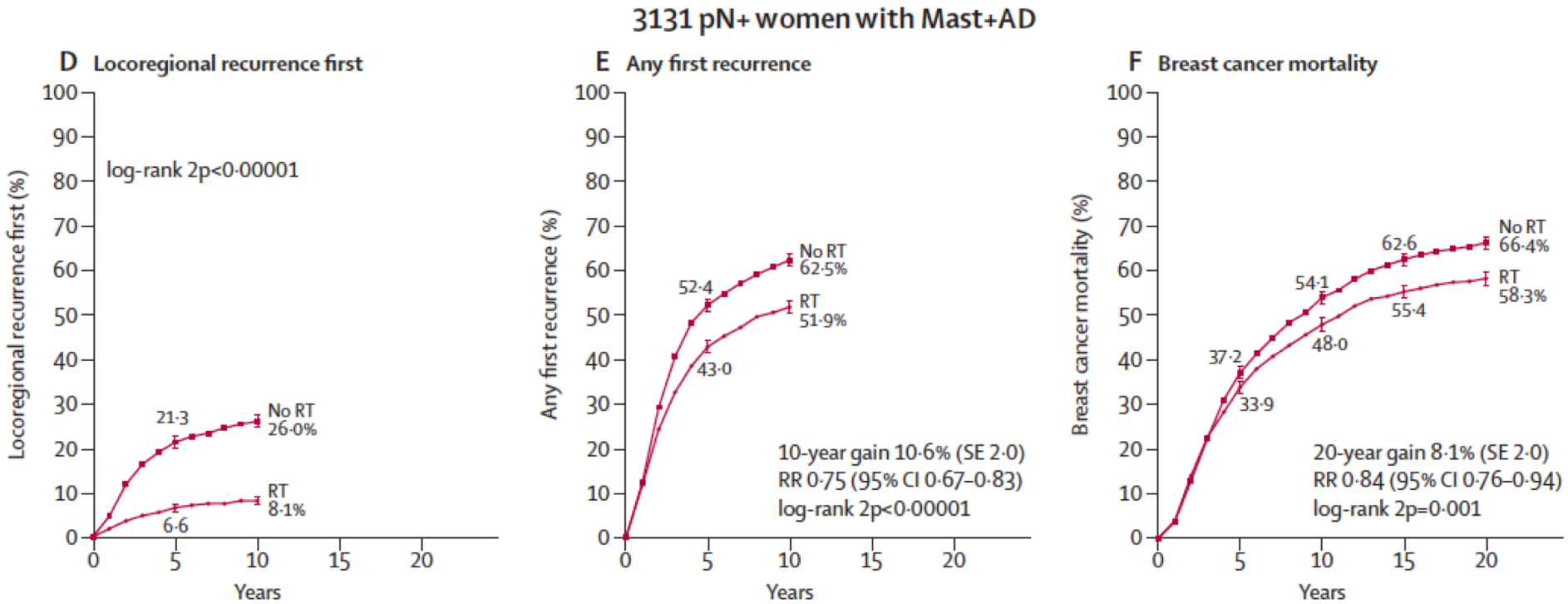
Lancet, Mars 2014

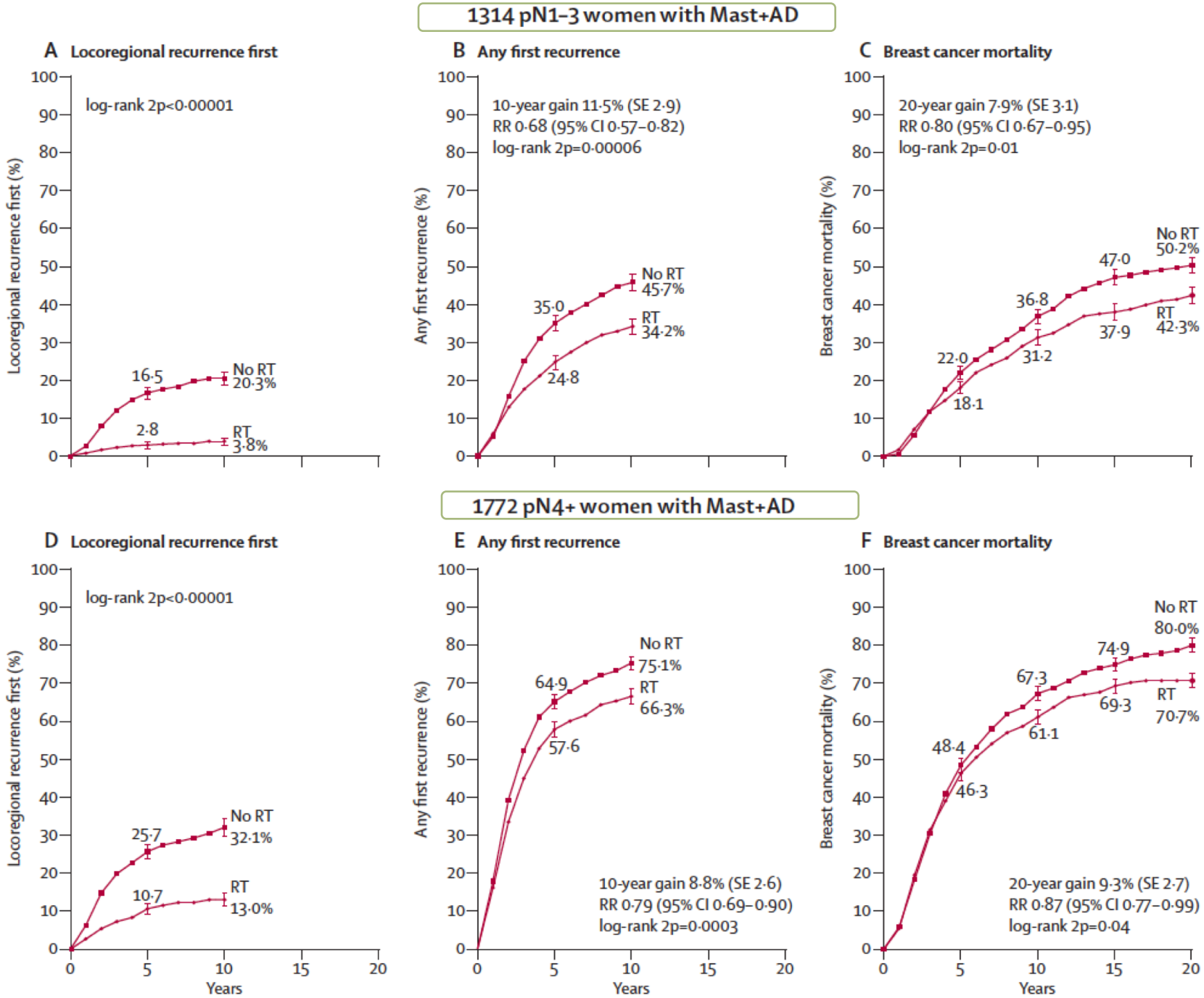
*EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)**

Chez les pN0



Chez les pN+


3131 pN+ women with Mast+AD
D Locoregional recurrence first
Locoregional recurrence first (%)
log-rank 2p<0·00001
21·3
No RT
26·0%
RT
8·1%
6·6
Years
E Any first recurrence
Any first recurrence (%)
52·4
No RT
62·5%
RT
51·9%
43·0
10-year gain 10·6% (SE 2·0)
RR 0·75 (95% CI 0·67–0·83)
log-rank 2p<0·00001
Years
F Breast cancer mortality
Breast cancer mortality (%)
62·6
No RT
66·4%
54·1
RT
58·3%
55·4
48·0
37·2
33·9
20-year gain 8·1% (SE 2·0)
RR 0·84 (95% CI 0·76–0·94)
log-rank 2p=0·001
Years


1314 pN1–3 women with Mast+AD
A Locoregional recurrence first
log-rank 2p<0·00001
Locoregional recurrence first (%)
16·5
No RT
20·3%
2·8
RT
3·8%
B Any first recurrence
10-year gain 11·5% (SE 2·9)
RR 0·68 (95% CI 0·57–0·82)
log-rank 2p=0·00006
Any first recurrence (%)
35·0
No RT
45·7%
RT
34·2%
24·8
C Breast cancer mortality
20-year gain 7·9% (SE 3·1)
RR 0·80 (95% CI 0·67–0·95)
log-rank 2p=0·01
Breast cancer mortality (%)
No RT
50·2%
47·0
36·8
RT
42·3%
37·9
31·2
22·0
18·1
1772 pN4+ women with Mast+AD
D Locoregional recurrence first
log-rank 2p<0·00001
Locoregional recurrence first (%)
25·7
No RT
32·1%
10·7
RT
13·0%
E Any first recurrence
Any first recurrence (%)
No RT
75·1%
64·9
RT
66·3%
57·6
10-year gain 8·8% (SE 2·6)
RR 0·79 (95% CI 0·69–0·90)
log-rank 2p=0·0003
F Breast cancer mortality
Breast cancer mortality (%)
No RT
80·0%
74·9
67·3
RT
70·7%
69·3
61·1
48·4
46·3
20-year gain 9·3% (SE 2·7)
RR 0·87 (95% CI 0·77–0·99)
log-rank 2p=0·04
Years

Récidives locales après mastectomie + chimiothérapie chez les N-

5,352 pts

IBCS data base, Analyse poolée de 7 essais de l'IBCS
Wallgren, JCO, 2003, 21: 1205-1213

Pré-ménop.; N-: 692 pts

Facteurs:
T > 2 cm; embols vasculaires

RLR: 0 facteur: 8%
1 facteur: 15%
2 facteurs: 19%

Post-ménop.; N-: 583 pts

Facteur:
Embols vasculaires

RLR: 0 facteur: 8%
1 facteur: 16%

Risque de récidive Loco-régionale après mastectomie chez les N-

Systematic review

Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: A systematic review ☆

Nicholas P. Rowell *

Radioth. Oncol., 2009, 23-32

- Risques de récidive loco-régionale après mastectomie N-:
  - Emboles vasculaires
  - Grade 3
  - T ≥ 2 cm
  - Marges de résection limites
  - Age < 50 ans/pré-ménopause
- Risque de récidive loco-régionale selon le nbre de facteurs

Aucun facteur	1 facteur	2 facteurs
< 5%	≤ 10%	≥ 15%

Recorad 2022

Indications validées de la PMRT :

- T3/T4
- N+
- R1

Indications à discuter chez les patientes pT1/T2N0 R0 si FDR :

- Au moins 2 FDR de RL
- Grade 3, âge<40 ans, HER 2+, TN, emboles, multifocalité.

Quel fractionnement ?

Hypofractionnement

Validé sein en place

Dans les essais de phase III : 8% de PMRT

Plusieurs essais en cours (HYPO G)

Expérience Saint Louis

De 2000 à 2009

Traitement très hypofractionné (6 séances) sur 5 semaines.

454 patients.

Suivi médian de 10.6 ans (range, 0.5-22.9).

84% de patients N+

A 10 ans : incidence cumulée de RLR de 15 %

Analyse multivariée : atteinte N+ (≥4 N+) associée à la RLR et à la survie.

Peu de toxicités tardives cardiovasculaires.

Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial

Shu-Lian Wang*, Hui Fang*, Yong-Wen Song, Wei-Hu Wang, Chen Hu, Yue-Ping Liu, Jing Jin, Xin-Fan Liu, Zi-Hao Yu, Hua Ren, Ning Li, Ning-Ning Lu, Yu Tang, Yuan Tang, Shu-Nan Qi, Guang-Yi Sun, Ran Peng, Shuai Li, Bo Chen, Yong Yang, Ye-Xiong Li

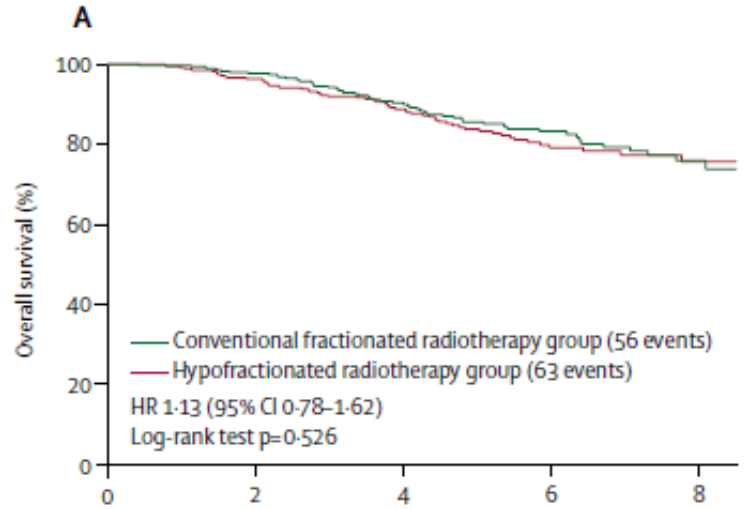
Lancet Oncol 2019

Phase III. Essai de non infériorité. 2008-2016.

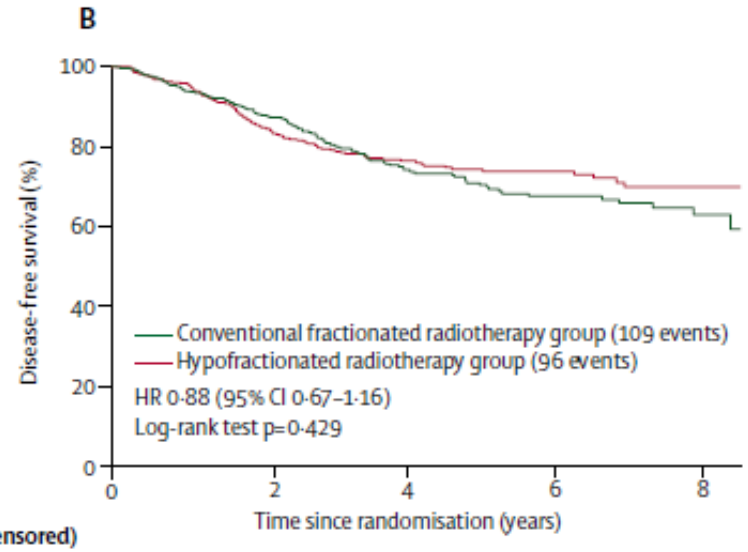
Patientes T3/T4 ou N+
(plus de 4N+)

→ 50 Gy en 25 fractions
Paroi + GG SANS CMI

→ 43,5 Gy en 15 fractions
PAROI + GG SANS CMI



Number at risk (number censored)					
Conventional fractionated radiotherapy group	409 (0)	357 (45)	228 (150)	121 (242)	41 (315)
Hypofractionated radiotherapy group	401 (0)	347 (41)	238 (125)	119 (224)	35 (306)



Number at risk (number censored)					
Conventional fractionated radiotherapy group	409 (0)	320 (44)	184 (135)	98 (208)	30 (273)
Hypofractionated radiotherapy group	401 (0)	304 (40)	202 (112)	105 (203)	28 (277)

Non infériorité démontrée à 5 ans.

RECORAD 2022

Plutôt fractionnement classique.

Dans l’attente des autres essais de phase III et du suivi à long terme de l’essai chinois.

Hypofractionnement modéré possible si pas de RT de la CMI.

Toxicité RTE

Toxicité cardiaque de l' irradiation

- Maintenant clairement démontrée
- Méta-analyses
  - Cuzick, EBCTCG
- Analyse des registres
  - Suédois, Américains (SEER), Ontario, …
- Apparaît progressivement avec le temps
  - 15-20 ans
  - Evaluation des techniques actuelles impossibles

Toxicité cardiaque de l' irradiation

Meta-analyse, EBCTCG, Lancet Dec 2005

	Risque relatif	p
Décès d' origine cardiovasculaire	1.25	0.0003
Dont pathologie cardiaque	1.27	0.0001
Embolie pulmonaire	1.94	0.02

Cancer du sein

Principale cause de la toxicité cardiaque:
L' irradiation mammaire interne gauche

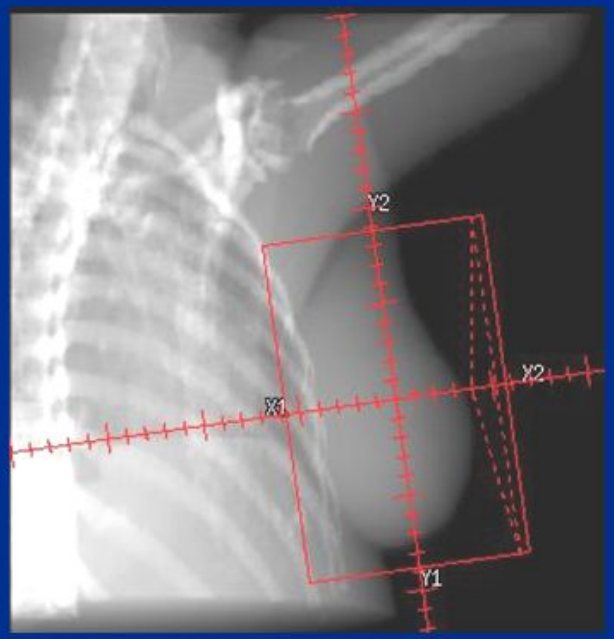
SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)

1973-1982:	Risque CV.:	Sein droit	1
		Sein gauche	1.98
		Sein gauche N+	2.24

DOSIMETRIE DU SEIN

Dosimétrie sur 1 coupe de scanner

Reconstruction 3D du sein



Toxicité cardiaque en fonction du recul

Years since breast cancer diagnosis	No radiotherapy: Number of deaths left/right	No radiotherapy: Mortality ratio, left-sided *vs* right-sided (95% CI)	Radiotherapy: Number of deaths left/right	Radiotherapy: Mortality ratio, left-sided *vs* right-sided (95% CI)
Death from heart disease				
<5 years	2164/1972	1·03 (0·97–1·09)	700/633	1·04 (0·93–1·15)
5–9	1632/1479	1·05 (0·98–1·13)	521/442	1·10 (0·97–1·25)
10–14	806/758	1·01 (0·91–1·11)	281/197	1·37 (1·14–1·64)
≥15	568/524	1·02 (0·91–1·15)	254/162	1·53 (1·25–1·86)
Death from all other known causes				
<5 years	14775/13522	1·04 (1·01–1·06)	6911/6516	1·01 (0·98–1·05)
5–9	8009/7863	0·97 (0·94–1·00)	3178/2990	1·01 (0·96–1·06)
10–14	3472/3343	0·99 (0·94–1·04)	1165/1095	1·01 (0·93–1·10)
≥15	2106/2040	0·98 (0·92–1·04)	611/560	1·04 (0·93–1·17)

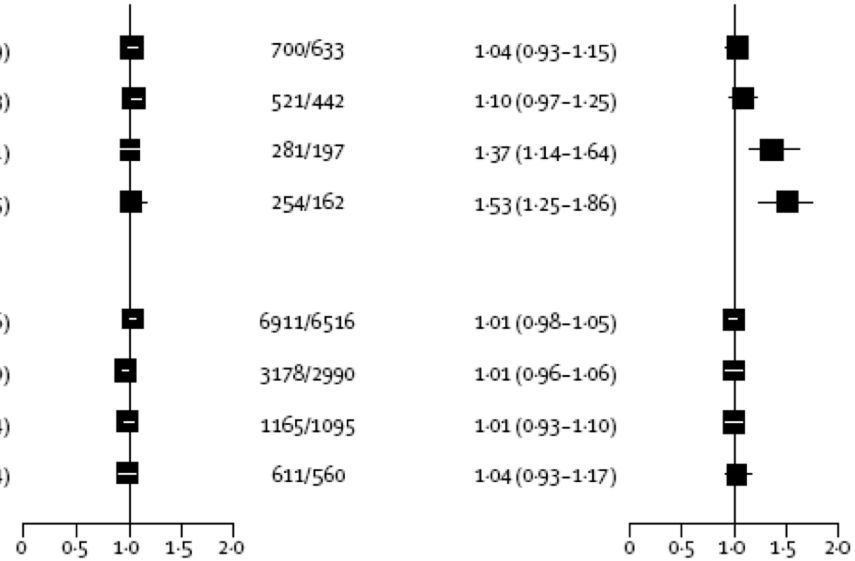


Figure 1: Left-sided versus right-sided breast cancer: subsequent mortality ratios by radiotherapy status, cause, and years since diagnosis

Darby, Lancet Oncol, 2005; 6/ 557-565

Etude épidémiologique récente

Danemark, Suède – 34,825 pts

Comparaison Sein droit – Sein Gauche

Dose moyenne au cœur: 6.3 Gy à G et 2.7 Gy à D

Aucune différence en terme de mortalité

Mais … ↗ significative de la morbidité cardiaque: RR # 1.1

- Angine de poitrine; 1.25
- Infarctus: 1.22
- Péricardite: 1.61
- Valvulopathie: 1.54

Et pas d'amélioration avec le temps:

- 1976-1989: RR: 1.08
- 1990-2006: RR: 1.09

Mc Gale, Radioth. Oncol, 2011, 100: 167-175

Etude scandinave

Risque de pathologie cardiaque sévère en fonction de la dose moyenne reçue au cœur

Des doses de l'ordre de 3-4 Gy ont déjà des conséquences importantes

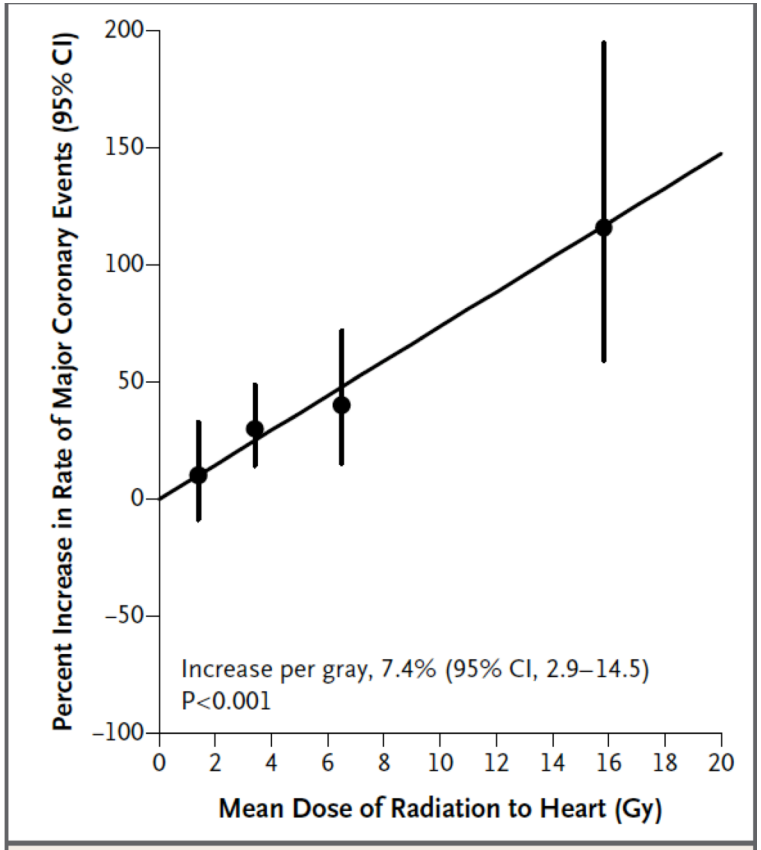


Figure 1. Rate of Major Coronary Events According to Mean Radiation Dose to the Heart, as Compared with the Estimated Rate with No Radiation Exposure to the Heart.

Darby, NEJM, 2013, 368:987-98

Toxicité cardiaque: un problème majoré

Anthracyclines

Paclitaxel

Trastuzumab

Anti-angiogéniques

Rôle de l' irradiation MI dans la toxicité cardiaque

Hautement probable

Etudes dosimétriques:

Dose au cœur accrue en cas de CMI

Même en utilisant des électrons

Etudes rétrospectives

961 pts (1977 – 1994) – E. Harris, JCO, 24: 4100-106, 2006

RT CMI	NON	OUI	
Maladie coronarienne	**7%**	**18%**	< 0.001
Infarctus	**3%**	**9%**	0.01

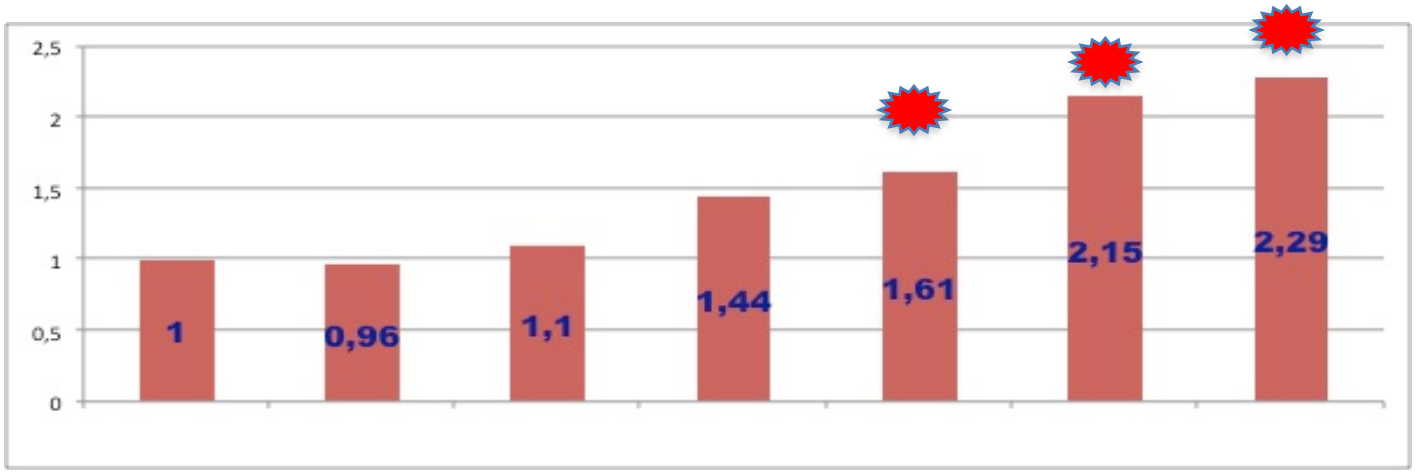
Toxicité cardiaque de la CMI

- étude épidémiologique hollandaise
- registre des morbidités
- 4414 patientes en vie à 10 ans
- Suivi médian :18 ans
- Groupe comparateur: population générale ++
- Incidence des maladies cardiovasculaire : IDM, ins cardiaque, etc
- Dossiers techniques revus +++

Hooning, JNCI, 2007; 99: 365-375

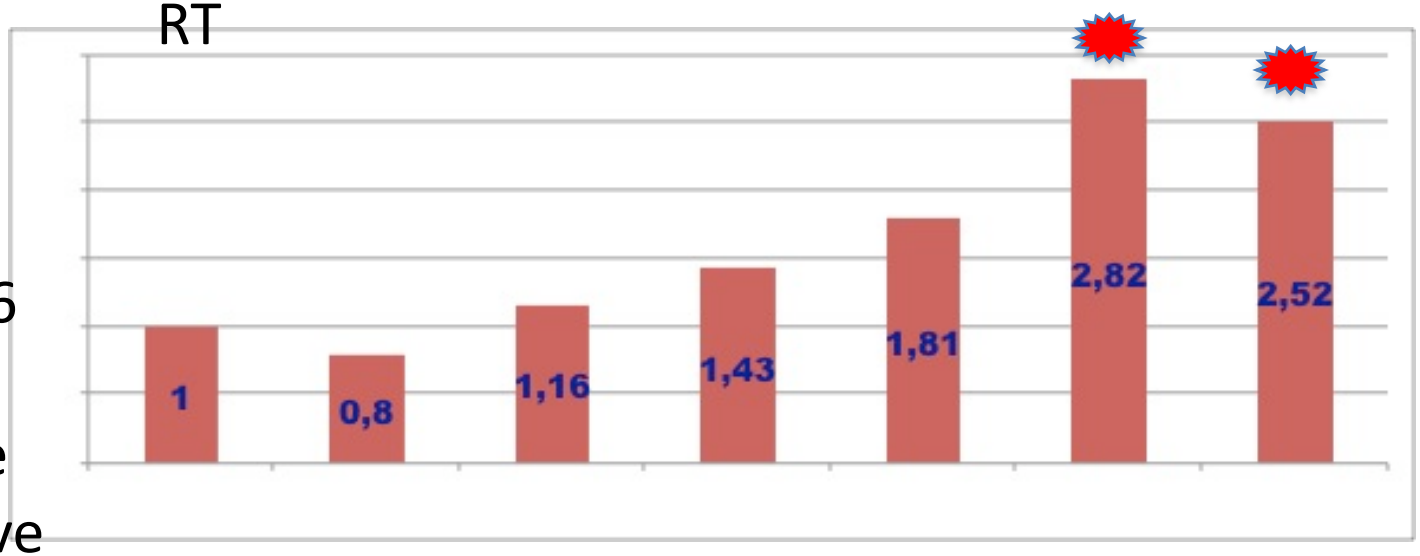
Irradiation mammaire interne et toxicité cardiaque
Risque relatif d' insuffisance cardiaque

1979-1980



Pas de RT | Sein/ Paroi D | Sein/ Paroi G | CMI seule D | CMI seule G | CMI+ Sein/paroi D | CMI+ Sein/paroi G

1980-1986



Différence significative

Irradiation de l'aire axillaire / CMI

	French trial	EORTC	MA-20 (NCIC)
N° pts	1400	4004	1832
chirurgie	mastectomie	tumorectomie	tumorectomie
Contrôle	Sus Clav	0	0
Bras expérimental	CMI	CMI + axillaire II III IV	CMI + axillaire I à IV
Bénéfice en DFS	3% à 10 ans	3% à 10 ans	5% à 10 ans
Bénéfice en survie	Non	1.6% à 10 ans p=0.06	0.6% à 10 ans p= NS

Hennequin, IJROBP, 2013 Poortmans, 2015 Whelan, 2015

Irradiation de la CMI

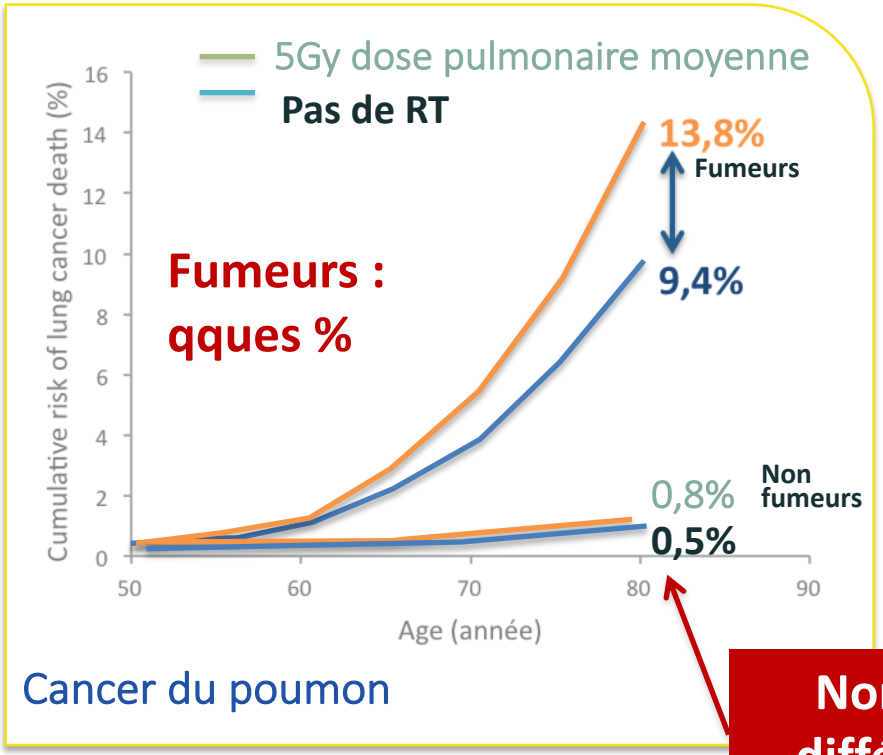
Balance entre bénéfice et risque de toxicité tardive cardiaque

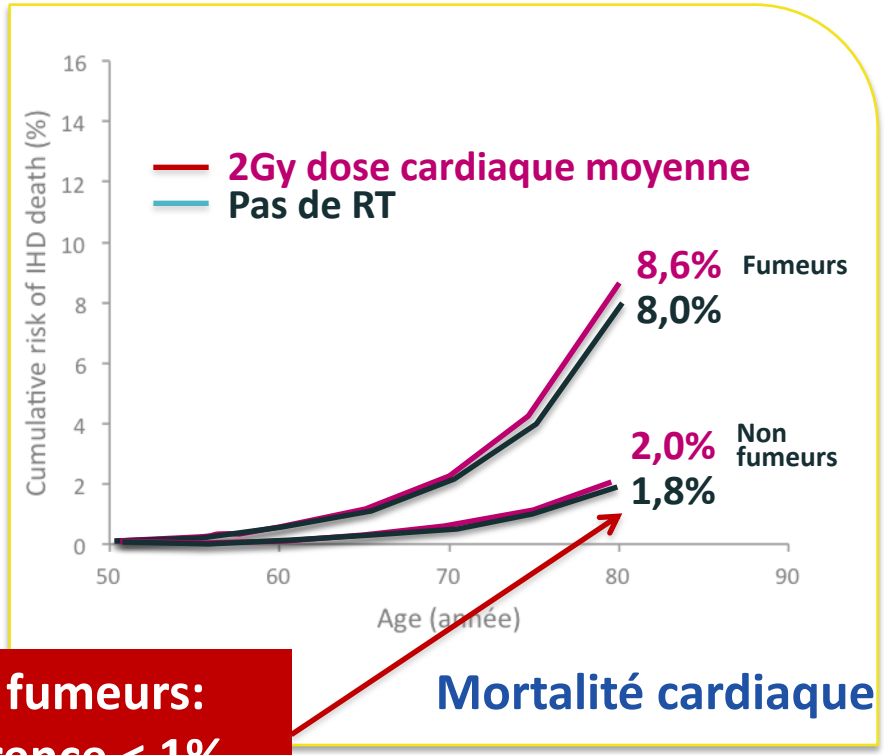
Recorad 2016/2022

Tableau 2
Bénéfices de l'irradiation de la chaîne mammaire interne : groupes prédictifs.

Groupe	Définition	Population
1	Sous-groupe bénéficiant avec une forte probabilité de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	Atteinte prouvée (biopsie positive) ou fortement suspecte (tomographie par émission de positons (TEP)–scanographie positive) Atteinte ganglionnaire axillaire importante (≥ 4 ganglions atteints), d'autant que la tumeur est centrale ou interne avec des critères d'agressivité (femme jeune, grade 3, récepteurs hormonaux non exprimés, etc.)
2	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est probable	Tumeur interne avec atteinte axillaire modérée (1–3 ganglions atteints)
3	Sous-groupe dont le bénéfice de l'irradiation de la chaîne mammaire interne est possible	Tumeur externe avec atteinte axillaire modérée (1–3 ganglions atteints) Tumeur des quadrants internes pN0
4	Sous-groupe ne bénéficiant probablement pas de l'irradiation de la chaîne mammaire interne	Tumeur externe et pas de ganglion histologiquement atteint

Effets secondaires de la radiothérapie





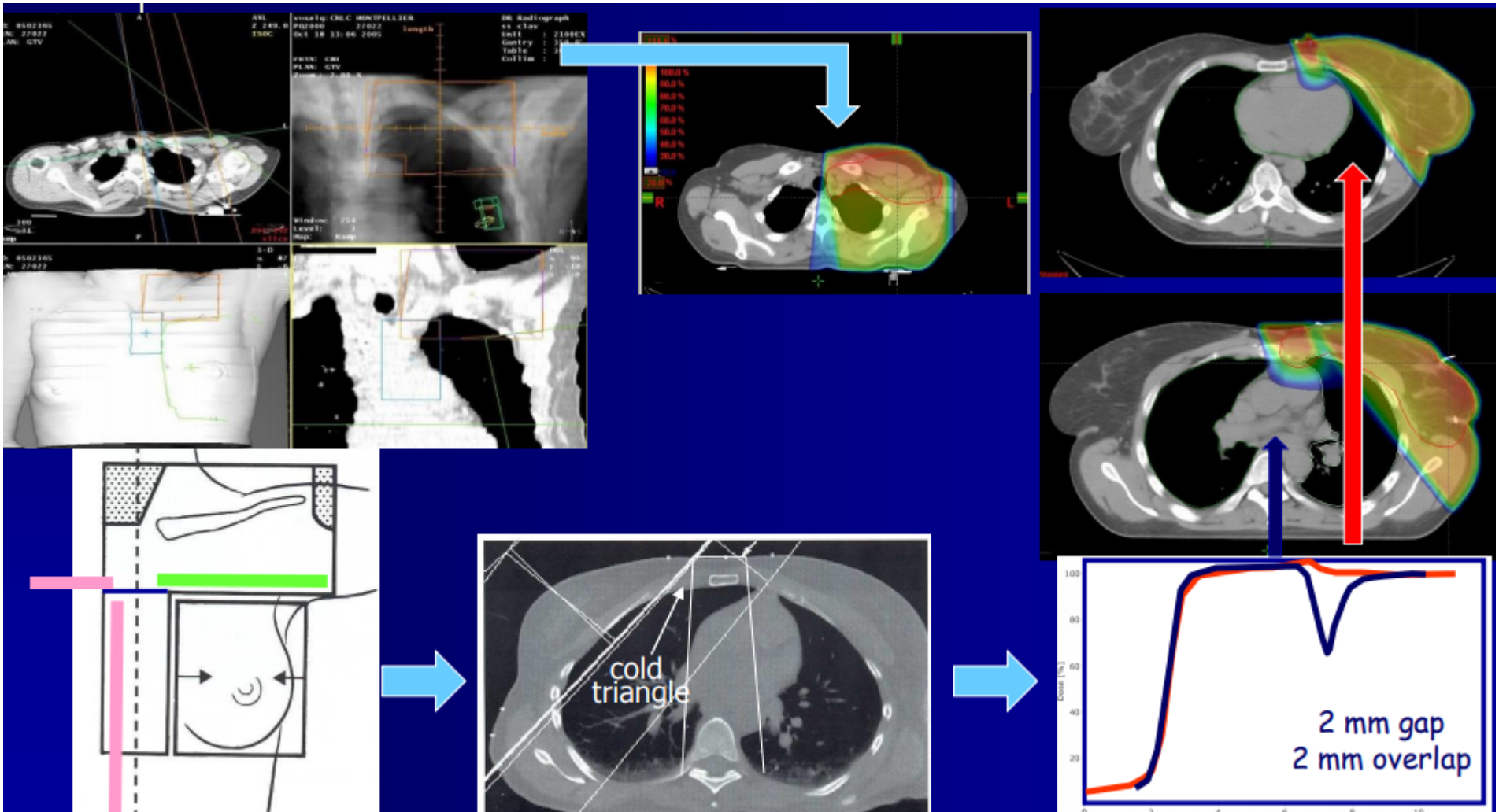
Non fumeurs: différence < 1%

- **Excès de RR par Gy:**
  - **Cancer du poumon 12%**
  - **Mortalité cardiaque 4%**

Taylor C. *et al.*, EBCTCG, SABCS 2015

Amélioration des techniques de RTE

Technique 3D classique sein + GG

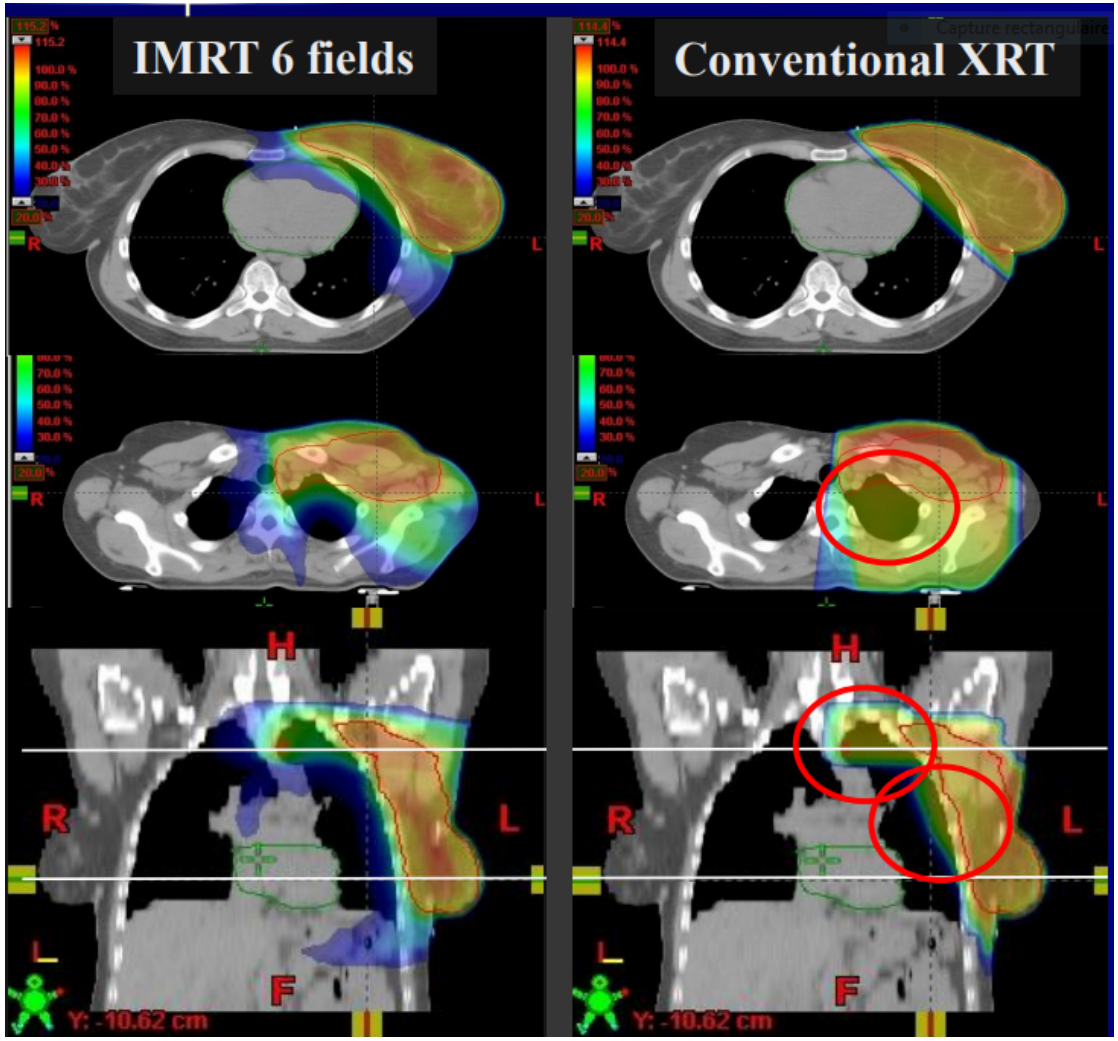


VMAT/IMRT

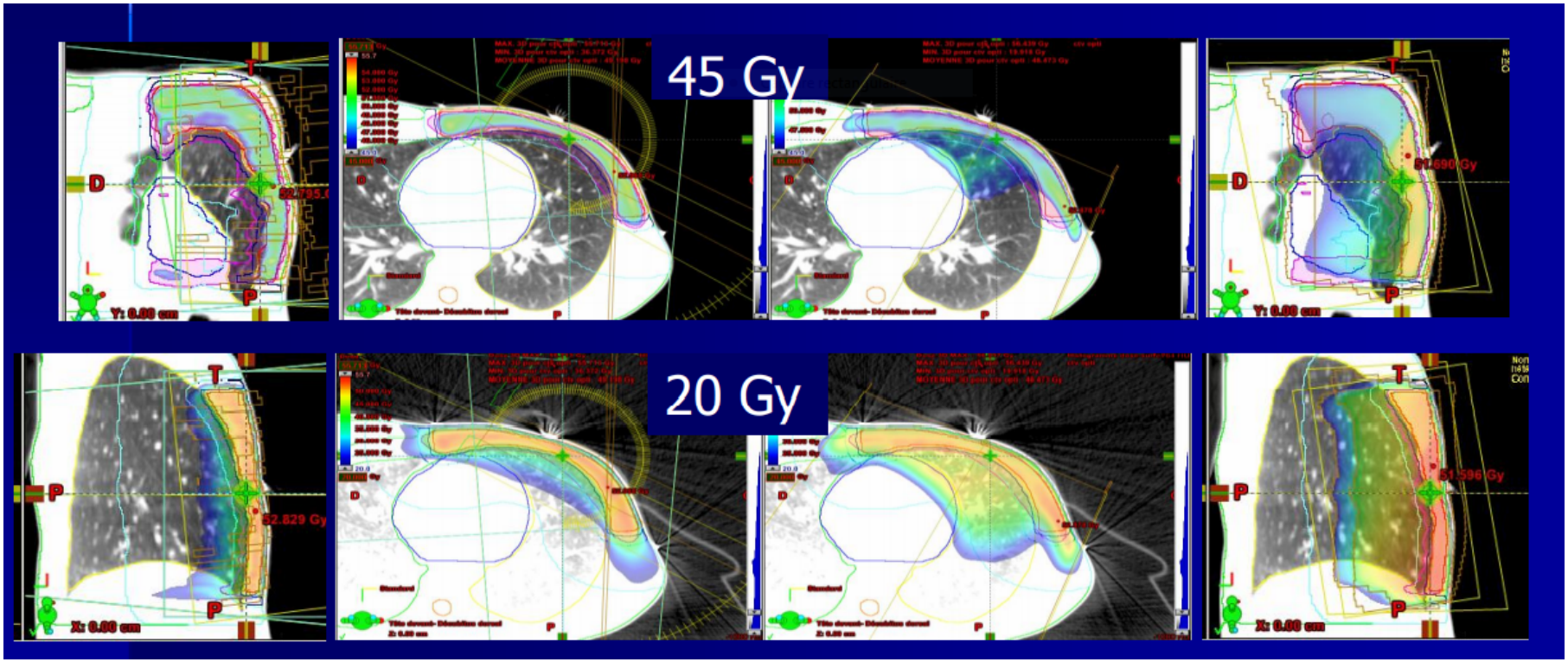
Couverture PTV : IMRT>>3D-conf

Réduction exposition poumon homolatéral : IMRT>>3D-conf

Réduction dose cœur : IMRT>>3D-conf



VMAT versus 3D pour PMRT



VMAT/IMRT

Contrôle local à priori équivalent

mais… essais randomisés non construits pour répondre à cette question

Essentiellement des études dosimétriques

Pas de données prospectives sur la survie

L'IMRT dans le sein N'EST PAS UN STANDARD THERAPEUTIQUE

Conclusion

Recorad 2016/2022

Paroi thoracique après mastectomie

Indiquée si[a]
T3–T4[a]
Atteinte ganglionnaire [a]
R1[a]
À discuter si T1–T2 pN0 et facteurs de rechute locale : âge < 40 ans, emboles, grade 3, surexpression du récepteur HER2/neu/EGFR2, mais non des récepteurs hormonaux, multifocalité

Conformationnelle 3D
Discuter VMAT si CMI

Merci de votre attention !