

| | | |
|--|-----------------------------|--|
|  Centre François Baclesse | FICHE TECHNIQUE | MED.FT.154 Version 01 |
| | GUIDELINES MEDICALES | Date d'application : 12/06/2024 |
| | Sein | Pagination : 1 / 6 |

1. OBJET :

| |
|--|
| Objet : |
| Guidelines médicaux en Radiothérapie Oncologique du Cancer du Sein |
| Champs d'applications : |
| Equipe médicale |
| Définitions et mots-clés : |
| Indications Radiothérapie - Cancer du sein |

2. DOCUMENTS DE REFERENCE :

| |
|--|
| Externe : |
| <ul style="list-style-type: none"> ❖ INCA SFSPM 2021-2022 Traitement loco-régionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques ❖ ESMO 2019 : Early breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ❖ ESTRO consensus guidelines on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer 2015 ❖ ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer May 17 2019 ❖ EBCTCG Lancet 2010 ;2011 ;2014 ❖ Big 3-07 TROG 07-1 Lancet vol 400 no. 10350 pp 431-440 08/2022: Radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ in the breast: a randomised, factorial, multicentre, open label, phase 3 study ❖ Bonbis : Essai de phase 3 randomisé évaluant l'efficacité d'un complément de radiothérapie, après traitement conservateur, chez des patientes ayant un cancer du sein ❖ DEGRO practical guideline for partial breast irradiation Strahlenther Onkol (2020) 196 : 749-763 ❖ MRC SUPREMO TRIAL BIG 2-04 ❖ Internal Mammary and supraclavicular irradiation in breast cancer Poortmans P, New England 2015 ❖ EORTC 22922/10925 : 15 years results of a randomized, phase 3 trial Poortmans Lancet Oncology 2020 ❖ EORTC 22881-10882 Trial : Whole breast irradiation with or without boost for patients treated with breast conserving surgery for early breast cancer : 20-year follow up of a randomised phase 3 trial Bartelink et al. Lancet Oncol 2015 ❖ The Royal College of Radiologists « Postoperative radiotherapy for breast cancer: UK consensus statements Meattini et al. Lancet Oncol 2022. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer » Meattini, Poortmans, Coles et al. Lancet Oncol 2022 ❖ NCCN version 02.2014-Meta Analyse Dunne JCO 2009 ; 27(10) :1615-1620) ❖ Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial JCO 2020 Nov 1 ❖ Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer ❖ IJROBP vol 88 no.3 553-564, 2014 ❖ EORTC Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. Eur J Cancer 2013 ; 47 Poortmans P ❖ Breast conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II) : a randomised controlled trial Kunkler et al Lancet Oncol 2015 ❖ Lumpectomy plus tamoxifen with or without Irradiation in women age 70 years or Older with early breast cancer : Long term follow up of CALGB 9343 Hughes, et al. JCO 2013 ❖ Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. « Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes as recommended in international consensus report » Radiother Oncol.2007 Mar; 82 (3) : 247-53 ❖ NCIC-CTG MA 20 An Intergroup trial for regional modal irradiation in early breast cancer. JCO 2011 ;29 ❖ Méta-Analyse de l'EBCTCG publiée en juin 2014 Lancet vol 383 : 2127-35 « 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 ❖ ASTRO et GEC ESTRO Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74 (4):987-1001 et Radiother Oncol 2010, 94(3) : 264-73 ❖ START Trialists'Group, Bentzen « The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncology 2008 ; 9 (4) : 331-41 ❖ WHELAN « Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Eng J Med 2010 Feb 11 ; 362(6) 513-20 ❖ WHELAN T Regional Nodal Irradiation in early stage breast. N Eng J Med 2015 ❖ DBCG IMN Thorsen LB JCO 2016 |

| | | |
|--|-----------------------------|------------------------------------|
|  <p>Centre François Baclesse</p> | FICHE TECHNIQUE | MED.FT.154 Version 01 |
| | GUIDELINES MEDICALES | Date d'application : 12/06/2024 |
| | Sein | Pagination : 2 / 6 |

- ❖ Whole breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Bartelink The Lancet Oncology vol 16 january 2015
- ❖ The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10 year follow up results of two randomised controlled trials
Joanne S Haviland, J Roger Owen, John A Dewar, John R Yarnold, on behalf of the START Trialists' Group
Lancet Oncol 2013 ;14 : October 1086-94
- ❖ Personalized radiotherapy for invasive breast cancer in 2017
National S3 guidelines and DEGRO and AGO recommendations « Strahlenther Onkol (2017) 193 : 601-603
- ❖ Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
 - Breast Care 2015 ; 10 : 240-245
- ❖ AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer : Update 2017
 - Breast Care 2017 ; 12 : 172-173
- ❖ Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy : Results from the UK START trials Phase III randomised trial
 - Johanne S Haviland
 - Radiotherapy and Oncology 126 (2018) 155-162
- ❖ Close margins less than 2 mm are not associated with higher risks of 10 Year local recurrence and breast cancer mortality compared with negative margins in women treated with breast conserving therapy
 - Tyler
 - IJROBP 2018 vol 101 661-670
- ❖ Radiation therapy for the whole breast : Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence based guideline
 - Smith ASTRO 2018
- ❖ Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer after long term follow up in the EORTC Boost vs No boost Trial
A randomised clinical trial JAMA Oncology 2017
- ❖ Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer : An analysis of the UK START trials of radiotherapy fractionation
 - Phase III randomised trial
 - Haviland Radiotherapy and Oncology 121 (2016) 420-423
- ❖ Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial
 - Jama Oncol 2020

Interne :

Contourage :

- ❖ MED.FT.55 Contourage des aires ganglionnaires du sein
- ❖ MED.FT.129 Contourage du complexe droit du cœur

3. DESCRIPTION / DEMARCHE

Indication de radiothérapie et niveau de dose :

1. Carcinomes infiltrants

1.1. Après mastectomie +/- curage axillaire :

- ➔ Indication d'irradiation pariétale recommandée chez les patientes à haut risque incluant les marges positives, les N+, et T3-T4.

Si pN+ (Grade A)

L'indication de radiothérapie est recommandée au niveau de la paroi et des aires ganglionnaires selon les études danoises montrant un avantage en survie et l'étude du MA20 et de l'EORTC 22922 montrant une amélioration de la SSR et de la SG.

La Méta-Analyse de l'EBCTCG publiée en juin 2014 vient confirmer la réduction significative des risques de récurrence locorégionale, de récurrence en général à 10 ans et de mortalité pour le cancer du sein à 20 ans.

| | | |
|--|-----------------------------|--|
|  | FICHE TECHNIQUE | MED.FT.154 Version 01 |
| | GUIDELINES MEDICALES | Date d'application : 12/06/2024 |
| | Sein | Pagination : 3 / 6 |

Méthode : Indication d'irradiation de la paroi et des ganglions des niveaux ganglionnaires sus-claviculaires et de la chaîne mammaire interne. Les niveaux I, II, III de Berg ne sont irradiés que si plus de la moitié des ganglions du curage sont envahis, s'il existe un envahissement péri-ganglionnaire ou si la patiente n'a eu qu'un ganglion sentinelle prélevé envahi sans curage axillaire.

Dose totale 50 Gy en 2 Gy/F (fréquence)

A ce jour, l'hypofractionnement modéré n'est pas encore recommandé en cas d'irradiation ganglionnaire. (2 études sont en cours : HYPOG01 et SKAGEN TRIAL 1 dont les résultats sont attendus fin 2024).

Si pN0

Tumeur pT3 ou pT4 et ou R1 → indication absolue d'irradiation de la paroi seule

La cicatrice entière doit être incluse dans le volume s'il s'agit d'un T4

La peau doit être couverte par bolus s'il s'agit d'un T4b ou c ou d

La paroi est limitée en caudal au sillon sous mammaire du sein controlatéral

Tumeur pT2 → indication discutée au cas par cas (Grade C)

La méta analyse de l'EBCTCG met en évidence que la radiothérapie n'a pas eu d'effet significatif sur les risques de récurrence locorégionale ou de récurrence en général ou de mortalité si N- axillaire.

En cas d'au moins 2 facteurs de risque associés (Grade C) :

- Jeune âge < 40 ans
- Embolies
- Grade 3
- Tumeurs triple négatives
- Surexpression HER2
- Multicentricité

Méthode : Hypofractionnement modéré recommandé en postopératoire (recommandations ESTRO 2022, I, A)

Dose Totale 40.5 Gy en 2.67Gy/F

La RT postopératoire, si indiquée, peut être administrée après reconstruction mammaire immédiate (III, A). Il est rappelé que le tabagisme, l'obésité, le volume, la ptose mammaire et le diabète sont des facteurs de risque de complications. Le sein inflammatoire est une contre-indication à la reconstruction mammaire immédiate avec conservation de l'étui cutané.

1.2. Après chirurgie conservatrice et chirurgie axillaire :

Indication de radiothérapie postopératoire fortement recommandée, seulement si les marges sont négatives (marge encrée négative) selon les recommandations de l'ESTRO. Dans le cas contraire, la reprise chirurgicale est rediscutée.

➔ Indication de la surimpression du lit tumoral (boost) recommandée pour réduire le risque de récurrence dans le sein chez les patientes à haut risque de récurrence locale.

. Pour les patientes < **50 ans**, la surimpression est recommandée chez toutes les patientes (16 Gy en 8 fractions) (Grade A).

. Pour les patientes ≥ **50 et < 70 ans**, la surimpression est recommandée en présence de facteurs aggravant le risque de récurrence : Grade 3, embolies, composante in situ, surexpression HER2, TN, exérèse focalement limite).

. Pour les patientes > **70 ans**, il n'y a pas de donnée dans la littérature pour évaluer les bénéfices de la surimpression. La décision est à discuter au cas par cas selon la présence de facteurs de risque de récurrence.

. Si la surimpression concomitante intégrée (SIB) est utilisée, elle peut faire référence à des schémas utilisés dans des études publiées, ou dans le cadre d'études cliniques (Grade B).

- La mise en place de clips dans le lit tumoral avant remodelage devrait être systématique
- La cicatrice peut ne pas être incluse dans le volume cible.

➔ Indications d'un schéma d'irradiation mammaire hypofractionné

Les schémas normofractionnés et hypofractionnés sont équivalents chez toutes les femmes quel que soit leur âge, après résection en berges saines (Grade A). Les schémas hypofractionnés suivants peuvent être utilisés :

| | | |
|--|-----------------------------|------------------------------------|
|  | FICHE TECHNIQUE | MED.FT.154 Version 01 |
| | GUIDELINES MEDICALES | Date d'application : 12/06/2024 |
| | Sein | Pagination : 4 / 6 |

- 42.5 Gy / 16 fractions sur 22 jours
- 41.6 Gy / 13 fractions sur 5 semaines
- **40 Gy / 15 fractions sur 3 semaines** selon le schéma Start B (Grade A)

Une surimpression du lit tumoral peut être proposée dans le cadre d'un schéma hypofractionné, cependant les données actuelles ne permettent pas de recommander les modalités optimales de réalisation de cette surimpression (dose et fractionnement).

Aucune recommandation ne peut être formulée concernant l'hypofractionnement « extrême » (28.5 ou 30 Gy en 5 fractions sur 5 semaines), ce schéma étant en cours d'évaluation.

➔ Indications de l'irradiation partielle du sein : option de traitement acceptable chez les patientes à bas risque de récurrence locale (III, C). La radiothérapie partielle exclusive peut être proposée pour le sous-groupe de patientes de plus de 50 ans, avec un cancer luminal A et à très faible risque de récurrence locale :

- Luminal like ≤ 3 cm
- Absence d'invasion lymphovasculaire
- Non lobulaire infiltrant
- Grade 1-2
- DCIS risque bas à intermédiaire (≤ 2.5 cm avec marges claires ≥ 3 mm)
- Lésion unicentrique / unifocale
- Marges claires ≥ 2 mm
- N- (incluant les cellules tumorales isolées négatives)
- Pas de traitement systémique primaire ou de chimiothérapie néo adjuvante

➔ Indications d'éventuelle omission de la radiothérapie

Après chirurgie conservatrice, la radiothérapie mammaire est recommandée, car elle réduit significativement le risque de récurrence locale à 10 ans quel que soit le profil des patientes (Grade A). Son éventuelle omission peut être discutée au cas par cas en fonction de l'estimation du risque, des comorbidités et de l'espérance de vie de la patiente. Une étude randomisée est en cours pour les patientes ≥ 70 ans entre radiothérapie partielle du sein (6x5 Gy) et hormonothérapie 5 ans (Etude EUROPA).

1.3. Irradiation ganglionnaire : Axillaire, CMI, sus-claviculaire après traitement conservateur ou mastectomie et curage axillaire

En cas d'atteinte ganglionnaire pN2-3

L'irradiation ganglionnaire sus claviculaire +/- CMI est recommandée (Grade B). Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (PET+, jeune âge, localisation interne, Grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire. L'irradiation ganglionnaire axillaire peut être proposée après discussion en RCP en cas d'envahissement axillaire majeur et en évaluant la balance bénéfice/risque (lymphœdème).

En cas d'atteinte ganglionnaire pN1

L'irradiation sus claviculaire est recommandée (Grade B). L'irradiation de la CMI est recommandée en cas de tumeur interne. Le bénéfice de l'irradiation de la CMI doit être pondéré en regard du risque d'atteinte de cette dernière (PET+, jeune âge, localisation interne, grade 3, RH-) et de la potentielle toxicité cardiaque et pulmonaire.

En cas de pN0

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander une irradiation ganglionnaire.

1.4. Irradiation ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie

Etant donné l'absence d'études de référence dans la littérature pour la situation après chimiothérapie néo adjuvante (CTNA), les recommandations reprennent en grande partie celles de la situation adjuvante.

| | | |
|--|-----------------------------|--|
|  Centre François Baclesse | FICHE TECHNIQUE | MED.FT.154 Version 01 |
| | GUIDELINES MEDICALES | Date d'application : 12/06/2024 |
| | Sein | Pagination : 5 / 6 |

- **En cas de cN0 ypN0 après CTNA**, l'irradiation ganglionnaire n'est pas recommandée (Grade C)
- **En cas de cN+ ypN0 après CTNA**, le non recours à une irradiation ganglionnaire peut être discuté en RCP et proposé en fonction des facteurs pronostiques si critères de gravité (G III, TN, embols et Her2 +) (Etude du NSABP 51-RTOG 1304 en cours)
- **En cas d'atteinte ganglionnaire ypN1 :**
 - o L'irradiation ganglionnaire sus et sous claviculaire est recommandée (Grade B)
 - o L'irradiation de la CMI est recommandée en cas de tumeur centrale ou interne
 - o L'irradiation ganglionnaire axillaire n'est pas recommandée
- **En cas d'atteinte ganglionnaire ypN2-3 :**
 - o L'irradiation ganglionnaire sus et sous claviculaire +- CMI est recommandée (Grade B).
 - o L'irradiation ganglionnaire axillaire peut être proposée après discussion en RCP en cas d'envahissement axillaire majeur et en évaluant la balance bénéfice/risque

1.5. En cas de récurrence, mastectomie de rattrapage et 2^{ème} traitement conservateur

Pour l'ensemble des recommandations, les niveaux de preuve sont de bas grade.

En cas de récurrence locale, la mastectomie totale est recommandée comme traitement de référence. Un deuxième traitement conservateur avec radiothérapie peut être proposé après discussion en RCP avec des résultats semblant identiques sur la survie globale et survie sans récurrence en comparaison avec la mastectomie, avec en revanche un taux de complications, notamment esthétiques, élevé (Grade C). Il est à réserver aux patientes n'ayant pas de facteur de risque de 2^{ème} récurrence / facteurs de mauvais pronostic (Grade C) :

- o Délai entre chirurgie de la tumeur primaire et le diagnostic de la récurrence supérieur à 5 ans,
- o Taille inférieure à 2 cm
- o Type non lobulaire
- o Unifocal
- o Grade 1 ou 2
- o Exérèse complète
- o Pas de CCIS étendu associé
- o Age > 50 ans
- o Statut ganglionnaire N0

Le Schéma de réirradiation partielle du sein pouvant être utilisé : 45 Gy en 30 fractions de 1.5 Gy / Fraction 2 fois par jour pendant 15 jours.

1.6. Traitement local chez les patientes métastatiques d'emblée

Chez les patientes qui ne progressent pas après 4 à 8 mois de traitement systémique, on peut discuter d'un traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie exclusive) en cas d'oligométastase si le traitement local est possible pour toutes les métastases. Les sous types luminal, HER2+, < 55 ans, métastase osseuse solitaire, ont un bénéfice de survie significatif si un traitement locorégional est délivré (ECOG-ACRIN E2108).

2. Carcinomes In situ

Après tumorectomie, l'irradiation du sein est recommandée pour la majorité des patientes avec DCIS (I, A). L'hypofractionnement modérée est recommandée pour toutes les patientes. Le boost doit être considéré pour les patientes à haut risque d'échec local (Big 3-07 TROG 07-1 2022)

> 1 critère :

- o < 50 a
- o Présentation symptomatique
- o Tumeur palpable
- o > 15 mm

| | | |
|--|-----------------------------|--|
|  | FICHE TECHNIQUE | MED.FT.154 Version 01 |
| | GUIDELINES MEDICALES | Date d'application : 12/06/2024 |
| | Sein | Pagination : 6 / 6 |

- Multifocal
- Gr 2-3
- Nécrose centrale
- Comédocarcinome
- Marges < 10 mm dans l'étude BIG 3-07 (pour l'in situ les marges doivent être \geq 2 mm dans l'étude BONBIS)

Après mastectomie, l'irradiation n'est pas recommandée (I, E) mais plusieurs études présentées à la SFSPM 2023 révèle que s'il y a épargne cutanée ou nipple sparing, les FDR suivants sont à considérés en RCP pour une irradiation de la paroi (Cutuli) :

- Marge < 1 mm
- Age jeune < 40 ans
- Haut grade
- Taille > 5 cm
- Skin ou Nipple sparing

Règles de contourage :

Les modalités de contourage sont définies dans la fiche technique MED.FT.55 Contourage des aires ganglionnaires du sein

Règles de prescription sur les volumes tumoraux et les OAR :

MED.FT.47 Contourage du plexus brachial
 MED.FT.70 Contourage IMRT du sein
 MED.FT.136 Schéma d'hypofractionnement pour le Boost Sein

Conditions de préparation, de positionnement et autres détails de simulation :

SOINS.FT.SIM.28 Halcyon : Simulation du sein

4. DIFFUSION :

| | Nom(s) | Fonction(s) | Date |
|----------------------|------------------------|-------------------------|-------------|
| Rédaction : | Dr Bérandère FREDERICK | Médecin radiothérapeute | 21/06/2023 |
| Validation : | Dr Céline LOUIS | Médecin radiothérapeute | 23/11/2023 |
| Approbation : | Conseil scientifique | | 12/06/2024 |

Tableau de suivi des mises à jour :

| Version | Date d'application | Détail de la modification |
|----------------|---------------------------|----------------------------------|
| 01 | 12/06/2024 | Création de la fiche technique |