



Radiothérapie per-opératoire par Intrabeam

Séverine RACADOT

Christelle FAURE

Nicolas CARRABIN

Radiothérapie per-opératoire, le point de vue du radiothérapeute

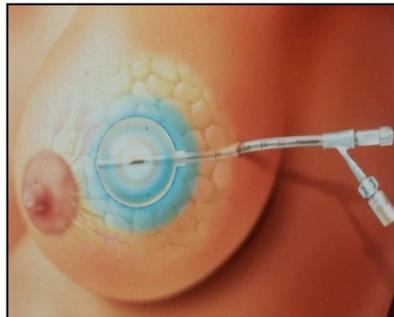
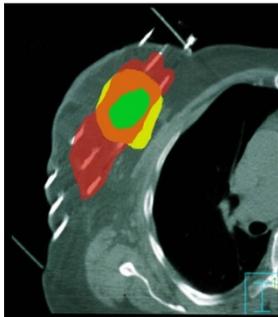
Dr Séverine Racadot

25 octobre 2013

- Nouvelles modalités d'irradiation:
radiothérapie partielle du sein

Radiothérapie partielle du sein ou IPAS

- Per-opératoire
 - Rayons X ou électrons ou curiethérapie interstitielle
- Post-opératoire
 - Curiethérapie interstitielle ou par ballonnet
 - Radiothérapie externe partielle du sein



- Sélection de la population qui peut bénéficier d'une radiothérapie partielle du sein

Recommandations pour la radiothérapie partielle mammaire

- 3 groupes de patientes
 - **Faible risque:** Radiothérapie partielle
 - Lésion unifocale, pas de carcinome canalaire in situ extensif, marges saines
 - **Haut risque:** Pas de radiothérapie partielle
 - ≤ 40 ans, ou marges positives, taille sup 30 mm, envahissement ganglionnaire
 - **Moyen risque:** Radiothérapie partielle dans un essai clinique

Patient selection for accelerated partial-breast irradiation after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de curiethérapie-European Society for therapeutic Radiology and Oncology (Gec-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radioter oncol 94 (2010) 264-273)

Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for radiation oncology (ASTRO), Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys., Vol 74, No.4,pp987-1001, 2009

Groupe à faible risque

	AGE	TAILLE TUMORALE	ANAPATH	CRITERES EXCLUSION
ASTRO	≥ 60 ans	≤ 2 cm	Carcinome canalaire infiltrant	N1 Marges + Invasion lympho-vasculaire Carcinome in situ extensif Multifocalité RH -
ESTRO	≥ 50 ans	≤ 3 cm	Carcinome canalaire infiltrant	N1 Marges + Invasion lympho-vasculaire Carcinome in situ extensif Multifocalité

ETUDES RANDOMISÉES COMPARANT IPAS AVEC IRRADIATION« STANDARD »

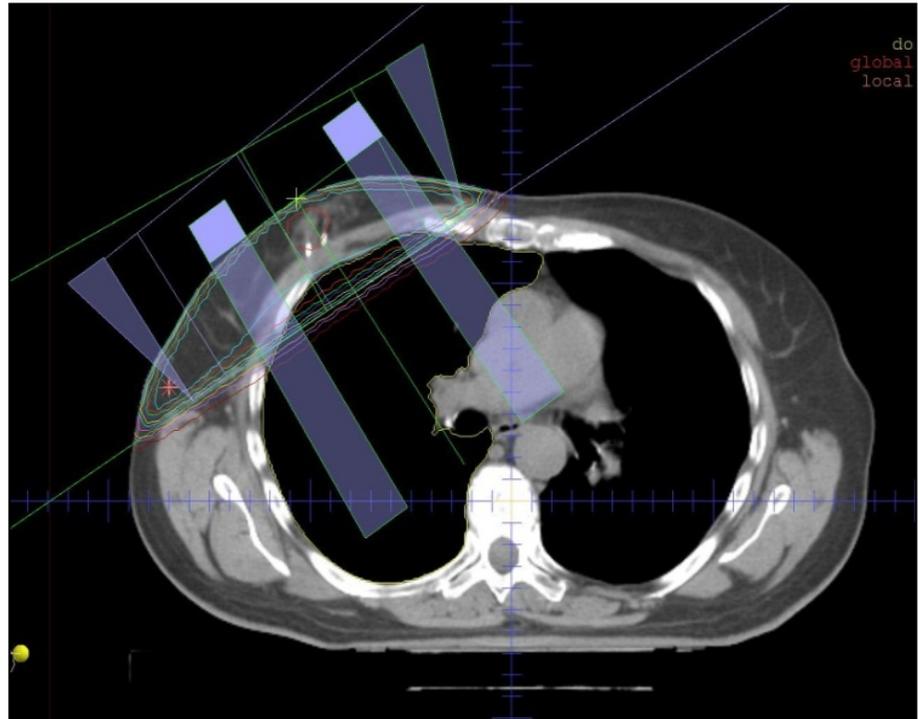
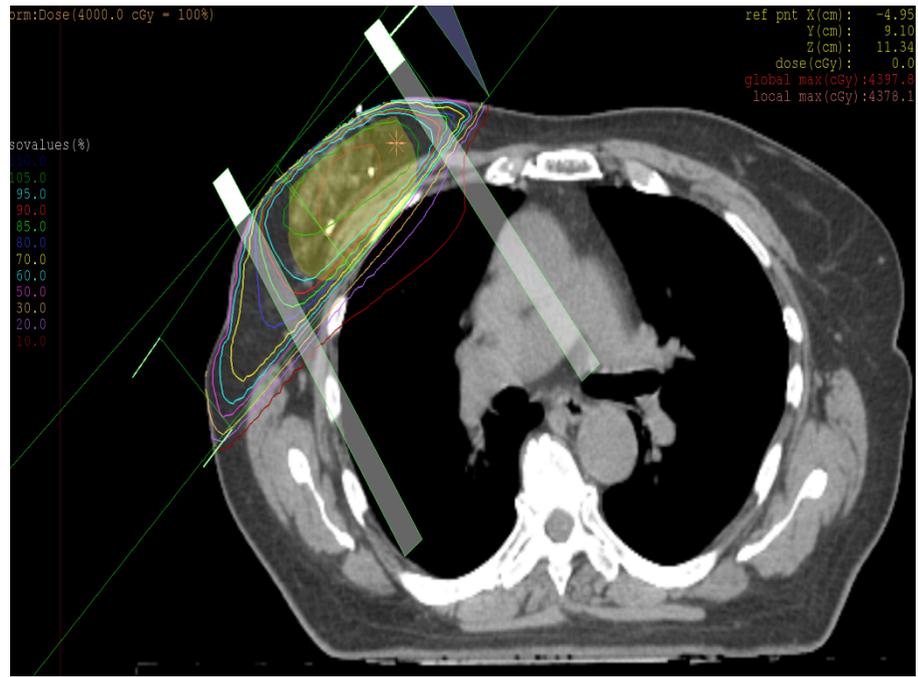
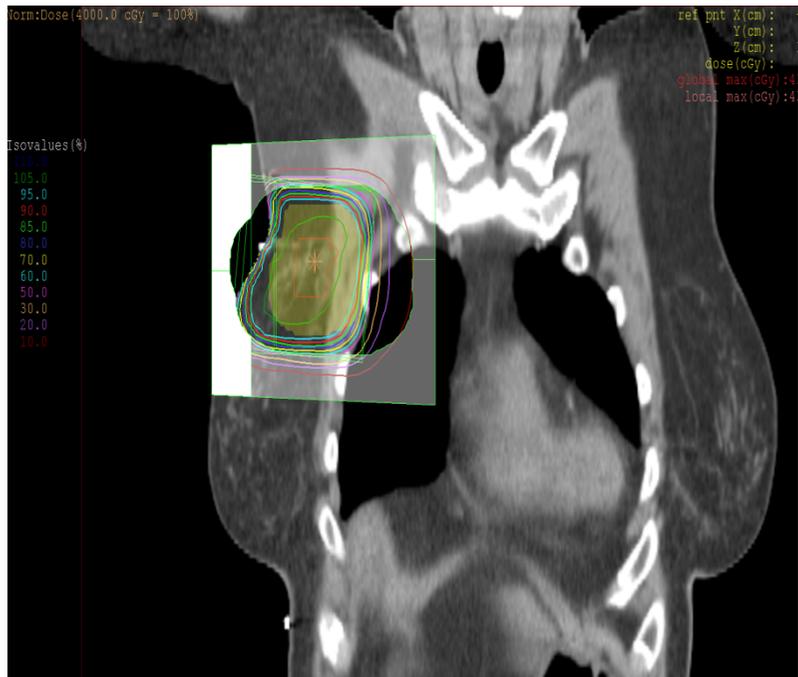
ETUDES	CRITERES d'inclusion	BRAS EXPERIMENTAL	BRAS STANDARD
TARGIT A 2200 Ptes randomisées	St I,II T ≤ 3cm Age ≥ 45 ans cN0 Marges négatives	Per op dose unique 20 Gy Si haut risque rte du sein (40- 50 Gy)	RTE sein 40-50 Gy en 15 à 25 fr. Boost optionnel : 10-16 en 5 à 8 fr
ELIOT 1300 ptes randomisées Débutée en 2000	Post quadrantectomie St I,II, T ≤ 2,5 cm Age > 48 ans ; N0,N1, Marges négatives	Per op dose unique 21 Gy isodose 90 %	RTE sein 50 Gy/ 25 fr Boost 10 gy/ 5 fr
GEC-ESTRO 1170 ptes Depuis 2004	Post tumorectomie St O,I,II, T ≤ 3 cm pN0, PN1 Age > 40 ans Marges > 2mm	Curiethérapie interstitielle 34Gy/10 fr ou ballonnet mammosite 34 Gy/ 10fr ou RC3 D 38,5 Gy/ 10 fr	RTE sein 50 à 54 Gy, Boost optionnel 10 GY
NASBP/RTOG 0413 4300 ptes	post tumorectomie St 0, I, II, T ≤ 3cm Age 40 ans pNo, N1 Marges négatives; Age > 18 ans	Curiethérapie interstitielle HDD 32Gy/8 Ou HDD 30,3 Gy /7 fr ou PDR 50 Gy (0,6 à 0,8 Gy/h)	RTE sein 50-54 Gy Boost optionnel jusqu'à 60 à 66,6 Gy
RAPID/ ontario Clinical Oncology Group/2128 ptes,Depuis janv 2006	post tumorectomie St 0, I, II, T ≤ 3cm Age 40 ans ; pNo, Marges négatives	IPAS RC3 D 38,5 Gy/10 fr/ 5-8 jours	RTE sein 42,5 Gy/16 fr /22jours ou 50 Gy/25 fr/35jours (« seins généreux »)Boost optionnel10 Gy/4-5fr
IMPORT-LOW 1935 ptes Depuis 2006	post tumorectomie St I, T ≤ 2 cm Age ≥ 50 ans pNo, Marges ≥ 2 mm	IMRT Bras 1 : 40 GY/15 sur site tumorale et 36 Gy/15 sur régions à bas risque Bras 2: IMRT IPAS : 40 Gy/15	RTE sein 40 Gy/15 fr/ 3sem
IRMA EORTC Depuis 2007	post tumorectomie T ≤ 3 cm Age ≥ 49 ans pNo-p N1 , Marges ≥ 2 mm	IPAS RC 3D 38,5 Gy/10/5 jours	RTE sein 45 Gy/ 18 fr ou 50 Gy ou 50,4 gy / 28 fr Boost optionnel 10-16 Gy /(-8fr
SHARE 2800 ptes	Post tumorectomie T ≤ 2 cm Age ≥ 50 ans pN0, Marges ≥ 2mm	Bras C IPAS RC 3D 40 Gy bi fractionnée / 10 fr / 5-7 jours	bras A RTE sein Gy/ 25 fr Boost 16 gy/ 8 fr Bras B « hypofractionnée 40 Gy/ 15 séances/ 3 sem Ou 42,5 Gy/ 16 fr

Radiothérapie externe partielle conformationnelle tridimensionnelle

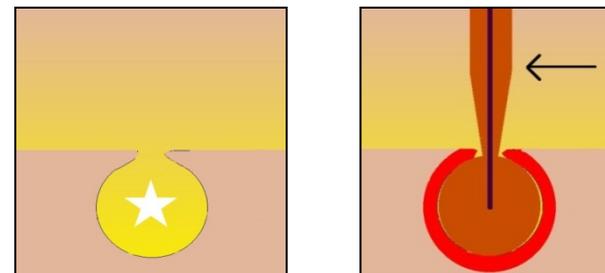
- 4 à 8 semaines post op
- Scanographie de planification
- Définition d'un volume correspondant au lit opératoire
 - Guidé par des clips chirurgicaux mis en place lors de la chirurgie
 - Mammographie initiale ou IRM ou échographie (profondeur, distance mamelon)
 - Marges de sécurité:
 - Extension microscopique
 - Mouvements internes organes
 - Incertitudes de positionnement
- Balistique de traitement:
 - Mini faisceaux tangentiels de photons et un faisceau d'électrons ou 4 à 5 faisceaux non coplanaires

Radiothérapie externe partielle conformationnelle tridimensionnelle

- Protocole phase III randomisée: SHARE (Standard or Hypofractionated RT versus APBI for bReast CancEr)
- Femmes > 50 ans ménopausées avec tumeurs de bons pronostics
 - Carcinome invasif, ≤ 2 cm, in sano (marge >2 mm), pas in situ extensif
- 3 bras:
 - RT externe classique: 50 Gy en 25 fr sur sein + boost lit opératoire: 16 Gy en 8 fractions, 5 j/7
 - RT accélérée sur sein: 40 Gy en 15 fr de 2,66 Gy, 5 j/7
 - **RT hypofractionnée accélérée partielle du sein:
40 Gy en 10 fractions de 4 Gy matin et soir
(5 jours au total)**



Radiothérapie per- opératoire: Système Intrabeam

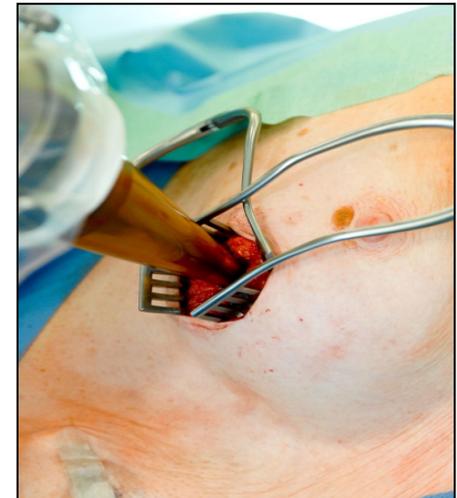


- Accélérateur mobile avec source à rayons X miniaturisée délivrant des photons de basse énergie (50 Kv)
- Support / accélérateur / Applicateur **Irradiation** précise du site de tumorectomie:
 - Dose 20 Gy à surface applicateur

Support Intrabeam et applicateurs

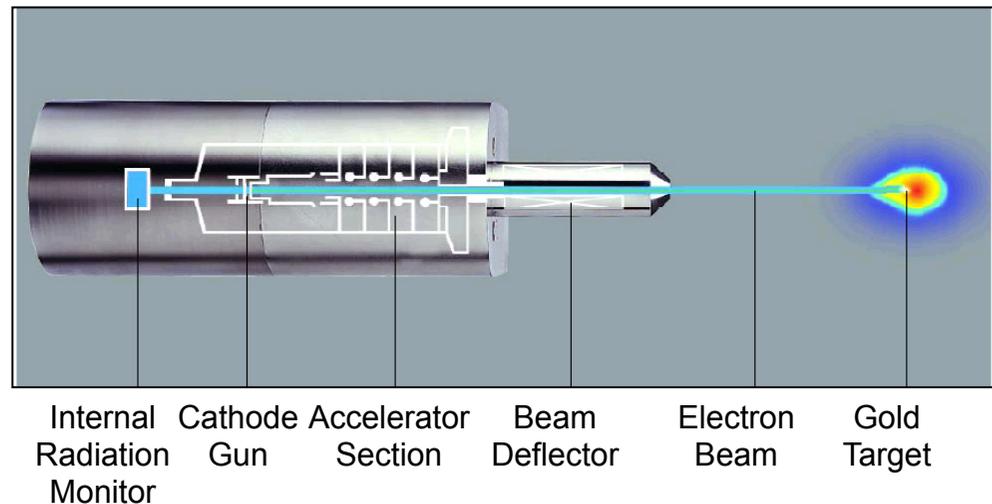


- Permet le positionnement et le maintien précis de la source émettrice dans le lit tumoral. Système à 6 degrés de liberté
- Léger et mobile : se déplace facilement
- Diamètres des applicateurs:
 - de 1,5 à 5 cm

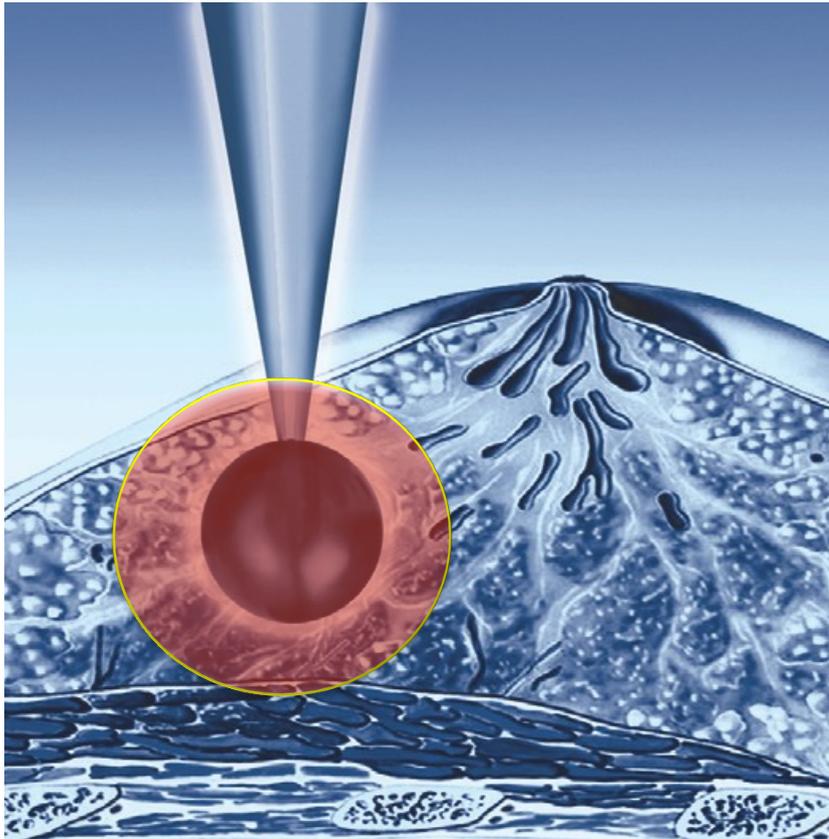


Le système de production de rayons X

- **Un accélérateur linéaire miniaturisé**
- Emet un rayonnement X basse énergie 50 KV
- Irradiation sphérique uniforme:
 - Exposition par la sphère épousant les berges chirurgicales du lit opératoire au rayonnement radial diffusé à partir du centre de la sonde
- Radioprotection minimale
- Si on prescrit 20 Gy à surface de l'applicateur
 - 1,2 cm: 5 Gy
 - 2 cm: 2,6 Gy
- Durée de traitement: de 20 à 50 minutes



Volume de traitement photons



Volume de traitement par
Photons



Radiothérapie per-opératoire par Intrabeam

Technique et principes chirurgicaux

Résultats des essais

Christelle FAURE
Nicolas CARRABIN

Séverine RACADOT

La radiothérapie per-opératoire

Le point de vue chirurgical

Principe :

Réaliser au **bloc opératoire** au cours de la même anesthésie générale

- 1° le geste chirurgical d'**exérèse**
- 2° une **irradiation** précise du site de tumorectomie
- Optimisation dans la précision de l'irradiation des berges chirurgicales du fait de l'acte per-opératoire
- Effet sur le micro environnement

Projet multidisciplinaire:

Présence des chirurgiens , des anesthésistes, des radiothérapeutes et des physiciens

Mais aussi difficultés d'organisation...

Importance examen extemporané de l' anatomopathologiste

Intérêts:

Moindre exposition de la peau

Protection tissulaire maximale : poumon et cœur pour cancer à G

Pré requis chirurgical

Incision cutanée adaptée:

- à la localisation tumorale
- À la mise en place du localisateur
- Directe si à distance de l'aréole

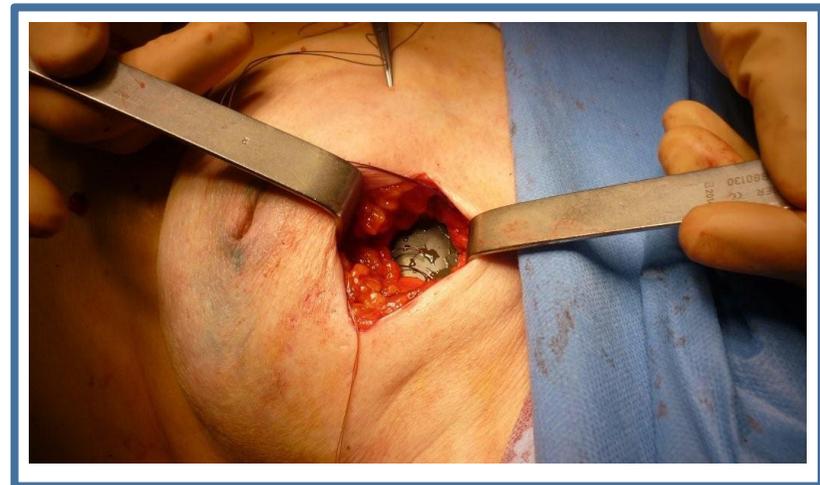
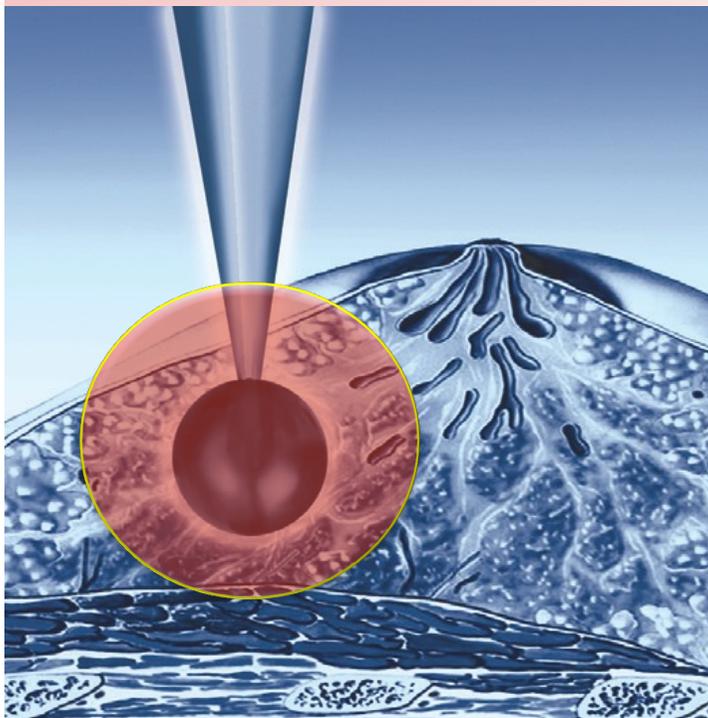
Qualité de l'exérèse chirurgicale essentielle:

- objectif de l'excision locale : arriver à des marges les plus larges possibles pour éviter une reprise locale
- ↳ viser au moins 10 mm pour obtenir ≥ 3 mm en histo. pour CCI
- o Pièce orientée transmise pour extempo des berges
- o SN dans le même temps avec extempo: indications de curage habituelles
- ↳ Pas de radiothérapie localisée si N+ extempo sauf si utilisation en BOOST

Préparation pour mise en place du localisateur

- Bon décollement sous-cutané initial ↪ Eloigner la peau
- Large exérèse glandulaire de la peau au muscle grand pectoral
- Large décollement pré-pectoral ↪ Placement du disque pré-pectoral
↪ Réalisation de bourses successives

**Volume de traitement
par Photons:**



Choix de l'applicateur

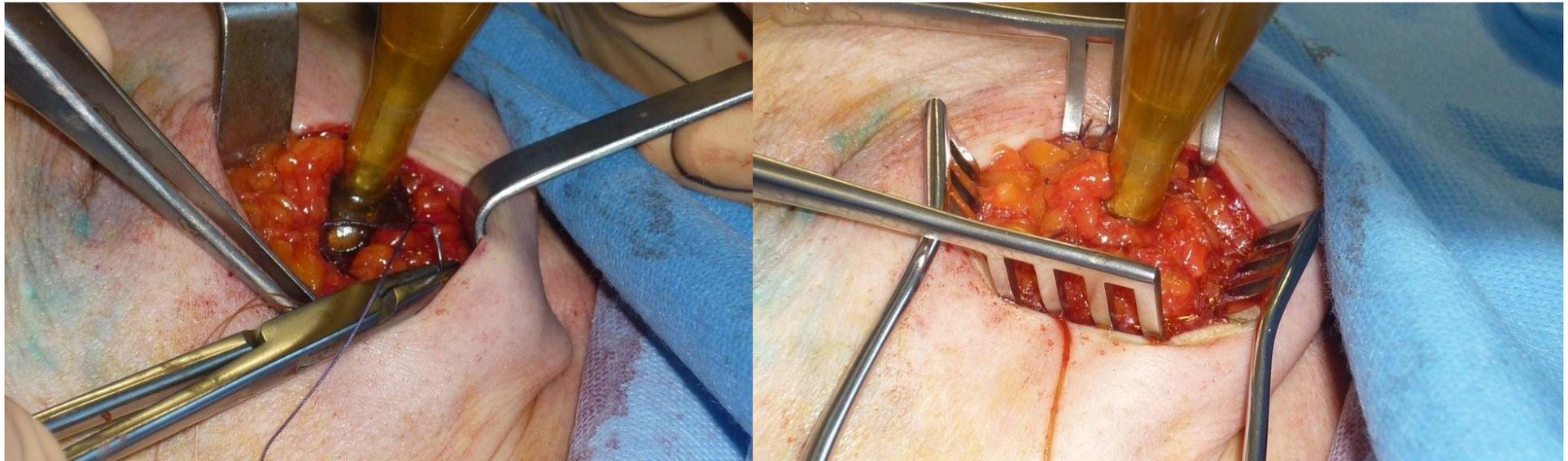


- Diamètre adapté pour bonne congruence avec la loge de tumorectomie
svt 3 cm à 4,5 cm
- Choix effectué avec le radiothérapeute



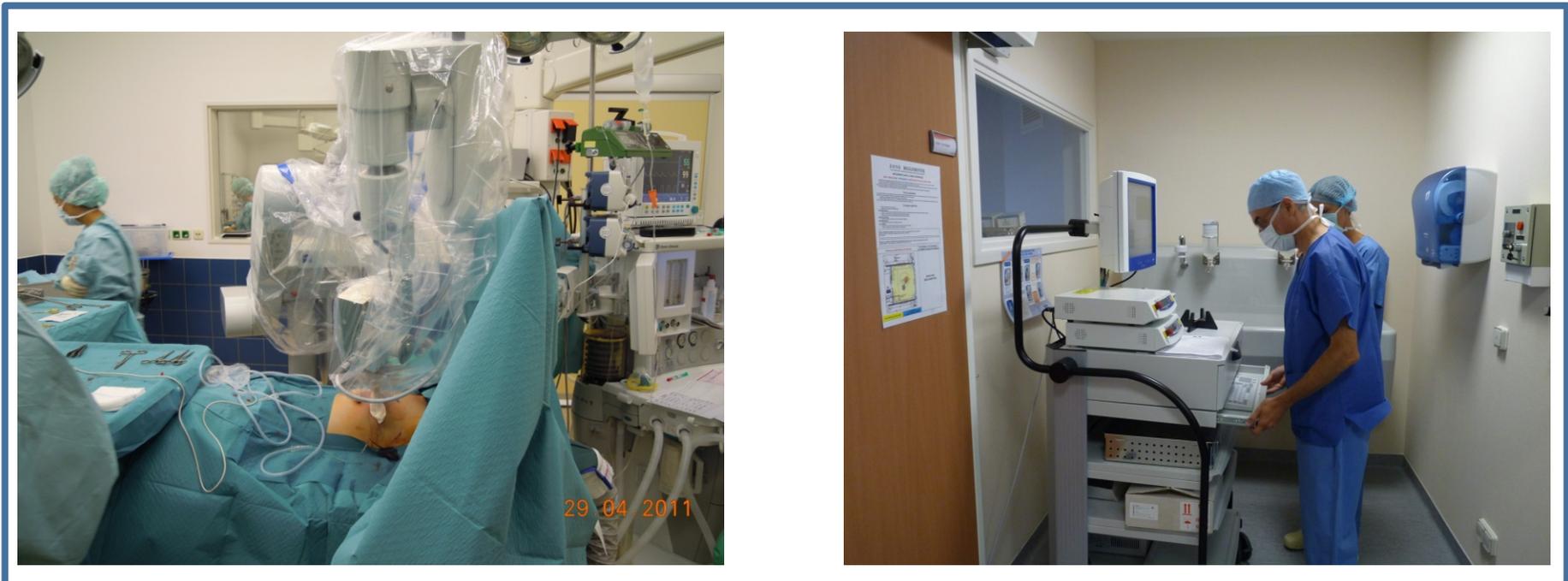
Technique chirurgicale

- Applicateur au contact de la glande sur toute sa surface même en superficie
- ↳ Bourses successives avec quelques points simples en superficie
- Pas de sérum : bonne hémostase sinon moindre efficacité
- Peau éloignée



Sortie de salle de tous les intervenants

- Surveillance des anesthésistes grâce à des caméras avec écrans externalisés
- Calcul du temps de Tt et application du Tt par les radiothérapeutes et physiciens
- Durée du traitement : 20 à 45 minutes



Limites techniques

- Pas de tumeur en bord de glande
 - petits seins
 - Pas après techniques d'oncoplastie
- ↳ bourse glandulaire impossible à réaliser

Essai Targit A

- Essai prospectif randomisé de phase III d'équivalence (ou de non infériorité)
 - Internationale: 28 centres dans 9 pays
 - Mars 2000- mai 2012
- Radiothérapie per-opératoire VERSUS une radiothérapie post-opératoire conventionnelle pour des patientes opérées d'un cancer du sein précoce
 - 20 Gy en per-op versus 50 Gy en 25 fr +16 Gy en 8 fractions
- Patientes \geq 45 ans CCl unifocal
- Exclusion des lobulaires
- Objectif: LR dans sein traité

Vaidya JS, Baum M. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet. 2010 Jul 10;376(9735):91-102

Résultats Targit A

- **2232 patientes**
- 1113 patientes per-op
- 1119 patientes radiothérapie externe
- Sur 996 patientes per-op
 - **854 per-op (86 %)**
 - 142 per-op + externe (14 %)

Caractéristiques	Patientes per-op (%)	Patientes RT externe (%)	
Taille tumorale ≤ 1 cm 1-2 cm ≥ 2 cm	36 % 50 % 14 %	37 % 49 % 13 %	
Histologie CCI CLI Mixte	95 % 4 % 1%	94 % 4 % 2 %	
Statut ganglionnaire N0 N + Inconnus	82 % 13 % 5 %	84 % 12 % 4 %	
Grade SBR G1 G2 G3	32 % 52 % 16 %	36 % 49 % 15 %	
R Hormonaux RE + RE-	90 % 10 %	93 % 7 %	65% hormonothérapie 10% chimio
Age: < 45 ans 45-54 ans 55-64 ans 65-74 ans >74 ans	2 % 18 % 40 % 32 % 8 %	1 % 16 % 41 % 34 % 9 %	Age médian 63 ans 82% patientes <70ans

Complications : Targit A

	Targeted intraoperative radiotherapy (n=1113)	External beam radiotherapy (n=1119)	p value
Haematoma needing surgical evacuation	11 (1.0%)	7 (0.6%)	0.338
Seroma needing more than three aspirations	23 (2.1%)	9 (0.8%)	0.012
Infection needing intravenous antibiotics or surgical intervention	20 (1.8%)	14 (1.3%)	0.292
Skin breakdown or delayed wound healing*	31 (2.8%)	21 (1.9%)	0.155
RTOG toxicity grade of 3 or 4†	6 (0.5%)	23 (2.1%)	0.002
Major toxicity‡	37 (3.3%)	44 (3.9%)	0.443

Data are number of patients (%). RTOG= Radiation Therapy Oncology Group. *Some of the patients in the first three rows (haematoma needing surgical evacuation, seroma needing more than three aspirations, infection needing intravenous antibiotics or surgical intervention) could be included in the fourth row (skin breakdown or delayed wound healing). †No patient had grade 4 toxicity. ‡Defined as skin breakdown or delayed wound healing and RTOG toxicity grade of 3 or 4).

Table 5: Clinically significant complications

Taux complications

3,3 % per-op vs 3,9 % externe,

p=0,44

Hématomes avec ponction: 1 % per-op vs 0,6 % externe *p=0, 338*
 Lymphocèles ponctionnées: 2,1 % per-op vs 0,8 % externe *p=0, 012*
 Infections avec ATB IV: 1,8 % per-op vs 1,3 % externe *p=0,292*
 Epidermite grade 3: 0,5 % per-op vs 2,1 % externe, *p=0,002*

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



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

Summary

Background After breast-conserving surgery, 90% of local recurrences occur within the index quadrant despite the presence of multicentric cancers elsewhere in the breast. Thus, restriction of radiation therapy to the tumour bed during surgery might be adequate for selected patients. We compared targeted intraoperative radiotherapy with the conventional policy of whole breast external beam radiotherapy.

Lancet 2010; 376: 91-102

Published Online

June 5, 2010

DOI:10.1016/S0140-

6736(10)60837-9

Taux récurrence locale à 4 ans

1,2 % bras per-op

0,95 % bras radiothérapie externe

$p=0,4$

Actualisation résultats San Antonio, décembre 2012, J Vaidya

- Recrutement jusqu'en juin 2012: 1219 ptes en+
 - Au total: 1219 + 2232 = **3451 patientes**
- Suivi moyen
 - de 2,4 ans pour le total des 3451 patientes
 - de 4 ans pour 2019 ptes
 - de 5 ans pour 1219 ptes
- Critère d'évaluation: nombre de récurrences locales: 34 RL
RL= 23 dans le bras Targit
RL= 11 dans le bras RTE $p=0,042$

RL=3,3 % à 5 ans bras TARGIT

RL= 1,3 % dans le bras RTE

2 % de différence absolue

↳ En dessous de la limite de non-infériorité de 2,5 % fixée dans l'essai

Essais actuellement en cours dans le sein

- Protocole RIOP de Nantes
 - Étude médico-économique, HAS (début mai 2012)
 - Randomise radiothérapie externe à une radiothérapie per-opératoire
- Protocole TARGIT E (Elderly, européenne)
 - Réservé aux patientes > 70 ans, per-op
- Protocole TARGIT B va débuter
 - Boost chez patientes jeunes
- PHRC de Nice
 - Réirradiation mammaire
 - ATCD RTE / Hodgkin , récidence locale en territoire irradié, radiosensibilité particulière

Autres applications du système Intrabeam

- Applicateurs sphériques:
 - sarcomes, tumeurs cérébrales
- Applicateurs plans:
 - lésions cutanées
- Applicateurs aiguilles:
 - pour irradiation intrarachidienne
- Applicateurs pour irradiation endocavitaire, de contact (*futur*)
 - endomètre, rectum

Sarcome des tissus mous



Cancers cutanés



Rachis



- Je vous remercie de votre attention

Actualisation résultats San Antonio, décembre 2012, J Vaidya

- Procédure immédiate:
 - ↳ Différence absolue de 1% pour RL
- Procédure différée
 - ↳ Différence absolue de 3,7% pour RL
- Nombre de décès: 88 décès
 - 37 ds bras TARGIT et 51 ds bras RTE $p=0,099$
 - dont 20 liés au cancer du sein ds bras TARGIT et 16 ds bras RTE,
 $p=0,56$