

RADIO-ONCOLOGIE ET RADIOTHÉRAPIE. CONFIRMATION DE L'EFFICACITÉ DES RADIATIONS IO

Article de W. Jeanneret, M. Ozsahin, R. O. Mirimanoff, A. Pica et P. A. Coucke

En 1998, plusieurs études ont clarifié ou confirmé l'effet positif de la radiothérapie dans le cancer du sein in situ, dans différents types de lymphomes non hodgkinien et hodgkinien, et dans le cancer bronchique à petites cellules. Deux méta-analyses par contre semblent remettre en cause la radiothérapie, dans la maladie de Hodgkin de stade avancé et dans l'approche postopératoire du cancer bronchique à non petites cellules. Ces méta-analyses comportent toutefois d'importantes faiblesses et doivent être interprétées de façon critique.

Dans le domaine technique de la radio-oncologie, les progrès spectaculaires de la planification assistée par ordinateur et l'intégration de l'imagerie IRM peuvent maintenant s'appliquer aussi à la curiethérapie.

Enfin, la radiothérapie dans les affections non oncologiques suscite un nouvel intérêt, comme par exemple la curiethérapie intracoronarienne, un traitement prometteur pour prévenir la resténose coronarienne.

Introduction

L'efficacité des radiations ionisantes en oncologie, en particulier dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire, a été largement confirmée au cours de ces dernières années, et d'importants essais randomisés se sont révélés positifs dans le cancer du sein, de la prostate, et du rectum, comme rapporté par nos collègues genevois dans ce même journal, il y a une année.¹ Par ailleurs, on assiste à un renouveau de l'intérêt pour la radiothérapie dans les affections non cancérologiques, et par exemple l'ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) organise une importante conférence dans ce domaine (Radiation for Benign Disease, Current Status and Possible Perspective) du 10 au 13 octobre 1999, à Bruxelles.

Dans cet article, nous présenterons quelques essais cliniques récents importants qui ont clarifié le rôle de la radiothérapie dans le cancer du sein in situ, dans différents types de lymphomes et de cancers bronchiques, nous décrirons quelques aspects innovateurs en curiethérapie et aborderons la problématique de l'irradiation pour la sténose coronarienne.

Cancer du sein

Traitement conservateur du carcinome intracanalair du sein : irradiation ou non ?

Introduction

Le traitement du cancer intracanalair ou in situ du sein a été longtemps l'objet de controverses. L'attitude proposée varie entre une chirurgie agressive et mutilante et une attitude minimaliste comportant une tumorectomie seule, sans irradiation. La mise à jour de l'étude NSABP nous permet de clarifier la prise en charge thérapeutique dans cette situation.

Etude B-17 du NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)

Le NSABP a conduit l'étude B-17 d'octobre 1985 à novembre 1990. Elle a comparé l'excision in sano du carcinome in situ (CIS) seule, à une excision suivie d'une radiothérapie de 50 Gy.²

Huit cent dix-huit patientes, avec un carcinome in situ localisé du sein, ont été traitées après randomisation, 403 par tumorectomie seule et 411 par tumorectomie suivie d'une radiothérapie (4 ont été perdues de vue).

Un premier rapport a été publié en 1993, qui avait montré une survie sans rechute à cinq ans significativement meilleure chez les patientes traitées avec une radiothérapie postopératoire. Une mise à jour de ces données est

maintenant publiée avec un suivi moyen de 90 mois (67-130 mois).

Les résultats sont présentés dans le tableau 1 et comprennent une estimation de la survie sans événement, la survie globale, le taux annuel moyen de la survenue d'événements spécifiques et le risque relatif pour les événements spécifiques.

Résultats

Le bénéfice de la tumorectomie suivie de radiothérapie n'a pratiquement pas changé entre les cinq ou les huit années de suivi clinique. A huit ans, on note une légère augmentation de l'incidence cumulative de rechutes de cancers invasifs (3,0% ' 3,9%) et non invasifs (6,4% ' 8,2%). L'incidence de rechute loco-régionale et à distance est restée similaire dans les deux groupes de traitement.

Cette étude publiée en 1993, et actuellement réactualisée, démontre la diminution de l'incidence de la rechute locale (invasive ou non invasive) de manière significative lorsque la tumorectomie est suivie par une radiothérapie. On observe une diminution globale de l'incidence de la rechute de 13,4 à 8,2% (P = 0,007), et du risque ultérieur de cancer invasif de 13,4 à 3,9% (P = 0,0001) dans le bras de traitement comportant la RTH.

Dans les deux bras de traitement, les décès ont rarement été liés au cancer.

Commentaires

L'utilisation de plus en plus fréquente de la mammographie de dépistage a vu le diagnostic de CIS augmenter ces dernières années. Certains médecins considèrent encore la mastectomie comme le traitement standard du CIS alors que paradoxalement le traitement des carcinomes invasifs du sein de stade T1 et T2 par tumorectomie et radiothérapie est généralement reconnu et accepté comme traitement standard.

Ce rapport remis à jour confirme les résultats publiés initialement en 1993, à savoir que la radiothérapie réduit de manière substantielle le risque de rechute locale dans le traitement du CIS localisé. Il donne également des informations sur l'incidence de cancer invasif ou non invasif dans le sein controlatéral. Il n'a pas été mis en évidence de facteurs pathologiques, mammographiques ou biologiques justifiant pour un sous-groupe de patientes l'abstention d'un traitement de radiothérapie.

Ainsi, la mastectomie n'est plus justifiée chez les patientes présentant un CIS localisé pouvant être excisé avec une marge de résection sans tumeur, si cette intervention est suivie d'une radiothérapie. Par ailleurs, la mastectomie ne garantit pas l'absence de rechute locale (1-2%), elle peut être considérée comme chirurgie de rattrapage. Actuellement, plusieurs études similaires sont en cours, ou en train d'être analysées. Le groupe ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a une étude en cours évaluant la tumorectomie seule dans certains sous-groupes de patientes avec un CIS. Le groupe RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) envisage d'ouvrir une étude randomisant les patientes avec des critères favorables après excision entre une radiothérapie ou observation. L'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) vient de terminer une étude portant sur plus de 1000 patientes dans un projet similaire à celui du NSABP.³

Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein: quel apport dans le traitement pluridisciplinaire ?

Introduction

Dans l'approche pluridisciplinaire du cancer du sein, il est important de pouvoir évaluer de manière critique toute innovation de chacune des disciplines oncologiques afin de déterminer si elle offre un réel avantage et n'interfère pas avec les autres modalités thérapeutiques.

Une de ces innovations est représentée par la détermination du ganglion sentinelle, qui a fait l'objet d'une importante étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*.

Etude américaine multicentrique

Quatre cent quarante-trois patientes avec un cancer invasif du sein, cliniquement N0 ont été incluses. Après l'injection de 4 ml d'un colloïde marqué au Technetium-99m (37MBq) aux quatre points cardinaux de la tumeur ou au niveau de la cavité de biopsie, les zones de radioactivités correspondant aux ganglions sentinelles étaient mises en évidence par une sonde gamma.⁴ Ces derniers étaient excisés, puis on procédait au curage axillaire du

niveau I et du niveau II, (éventuellement du niveau III s'il était suspect) chez toutes les patientes.

Le taux global d'identification des «points chauds» était de 93% (413/443). Toutefois, le taux d'identification de la zone de radioactivité était très dépendant du chirurgien, avec un taux de succès allant de 79% à 98% (P = 0,001).

Le status histologique des ganglions sentinelles a ensuite été comparé à celui des ganglions axillaires, comme indiqué dans le tableau 2.

La sensibilité (c'est-à-dire de trouver un ganglion sentinelle positif) était de 88,6% (101/114), la spécificité était par définition égale à 100%, l'efficacité du ganglion sentinelle pour la détection de la maladie métastatique axillaire était de 96,8% (392/405), la valeur prédictive positive était de 100% (101/101) et la valeur prédictive négative était de 95,7% (291/304). Le taux de faux négatif (11%) ne variait pas beaucoup en fonction du chirurgien, en revanche, ce taux était plus fréquent lorsque la tumeur primaire était localisée dans la moitié externe du sein (P = 0,004).

Commentaires

Le status histologique et le nombre de ganglions axillaires sont parmi les facteurs pronostiques les plus importants dans la prise en charge et décision thérapeutique dans le cancer du sein.

Pourtant, plus de 80% des femmes vont présenter au moins l'une des complications postopératoires classiques après un curage axillaire au niveau du membre supérieur opéré, à savoir douleurs, paresthésies, lymphœdème, sérome, infection et limitation des mouvements de l'épaule.

La biopsie du ganglion sentinelle permettrait d'identifier les patientes ayant des ganglions métastatiques, et d'épargner aux autres femmes la nécessité de subir un curage axillaire donc de diminuer le risque d'œdème du membre supérieur. Mais la méthode manque encore d'expérience, et avant de remplacer le curage axillaire par cette technique, il serait important de déterminer le taux de faux négatifs dans une large étude multicentrique afin de mettre éventuellement en évidence un sous-groupe de patientes ou une situation clinique qui contre-indique cette méthode. Les faux négatifs comportent un risque majeur de conduire à une décision thérapeutique incorrecte comme l'adjonction ou non d'un traitement systémique ou d'une radiothérapie régionale.

Cette nouvelle approche nécessite d'optimiser et de standardiser les protocoles chirurgicaux, ainsi que des aspects concernant la médecine nucléaire et la pathologie.

Enfin, il existe des contre-indications à une telle méthode, comme la présence de métastases ganglionnaires axillaires palpables, d'un cancer multifocal du sein et une intervention au préalable du sein ou de la région axillaire qui pourrait interférer avec le drainage lymphatique.⁵

Lymphomes

Lymphomes non hodgkiniens (LNH) de grade de malignité élevé ou intermédiaire : les traitements combinés chimio-radiothérapie sont-ils supérieurs à la chimiothérapie seule dans les stades précoces ?

Introduction

Pendant très longtemps, on a considéré que la radiothérapie ne jouait que peu de rôle dans la prise en charge des LNH de grade de malignité élevé ou intermédiaire y compris les stades précoces. Plusieurs essais randomisés récents tendent à prouver le contraire, dont l'étude du groupe SWOG, publiée cette année.

Etude SWOG

Cette étude américaine multicentrique, randomisée, dénommée Southwest Oncology Group Study 8736⁶ a inclus, entre 1988 et 1995, des patients souffrant d'un lymphome non hodgkinien de grade de malignité élevé ou

intermédiaire de stades I et IE *bulky* ou *non bulky*, et de stades *non bulky* II et IIE. Une atteinte *bulky* était définie par une masse médiastinale dont le diamètre dépassait le tiers du diamètre maximal du médiastin, ou par toute autre masse dépassant 10 cm de diamètre dans son plus grand axe. Les 401 patients éligibles ont été randomisés dans l'un des deux bras suivants : chimiothérapie comportant 8 cycles de type CHOP* seuls (n = 201) contre 3 cycles de CHOP associés à une radiothérapie (RT) de type *involved field* (IF) (n = 200).

Les patients étaient stratifiés selon l'âge (≥ 65 vs < 65 ans), le stade (I vs II), les sous-groupes histologiques d'après la *working formulation*, le site de la maladie (tractus gastro-intestinal ou autre) et l'existence d'une résection chirurgicale préalable.

Dans le groupe CHOP + RT IF, le volume était déterminé par l'atteinte lymphomateuse initiale, c'est-à-dire, avant la biopsie et la chimiothérapie. La dose totale de radiothérapie était laissée à la discrétion du radio-oncologue : elle variait entre 40 et 55 Gy, à raison de 1,8 à 2,0 Gy par fraction. Les résultats de cette étude montrent que les patients traités avec trois cycles de CHOP plus RT IF avaient une meilleure survie sans progression (p = 0,03) et une meilleure survie globale (p = 0,02) comparés à ceux traités avec huit cycles de CHOP sans radiothérapie. La survie sans progression à cinq ans pour les patients traités avec CHOP + RT IF ou CHOP seul était, respectivement, de 77% et 64%. De même, la survie globale à cinq ans dans le groupe CHOP + RT IF était de 82% contre 72% dans le groupe CHOP seul. Les effets secondaires ont inclus un décès lié au traitement dans chacun des deux groupes de randomisation. Les effets secondaires présentant un risque vital étaient de 30,5% (61/200) dans le groupe CHOP + IF RT contre 40% (80/201) dans le groupe CHOP seul (p = 0,06). Quant à l'altération de la fonction ventriculaire gauche, dont on sait qu'elle peut être liée à la doxorubicine, on a constaté une atteinte de celle-ci chez sept patients traités par CHOP seul contre aucune dans le groupe ayant reçu CHOP + RT IF (p = 0,02).

Commentaires

La publication de cette étude, qui avait été présentée au congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) il y a deux ans, était attendue avec impatience. Malheureusement, une autre étude randomisée, celle de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), qui a aussi démontré la supériorité de huit cycles de CHOP + RT IF comparés à huit cycles de CHOP, présentée à l'ASCO il y a trois ans, n'est toujours pas publiée. L'étude du groupe SWOG montre très clairement maintenant la supériorité d'un traitement combiné dans les stades précoces de grade de malignité élevé ou intermédiaire des lymphomes non hodgkiniens. Une des critiques que l'on peut formuler vis-à-vis de cette étude concernerait la dose totale de radiothérapie (40-55 Gy), qui est relativement plus élevée que celle correspondant aux standards actuels (39,6 Gy à raison de 1,8 Gy/fraction).⁷

La supériorité du traitement combiné n'est pas vraiment une surprise : il s'agit d'un exemple peu contestable de la «coopération spatiale», résultant en un contrôle tumoral local accru par la radiothérapie, associé à un contrôle de la maladie systémique par la chimiothérapie. La diminution de la morbidité dans le traitement combiné est aussi particulièrement intéressante, car en réduisant simplement le nombre de cycles de chimiothérapie (de 8 à 3) on diminue significativement la mortalité et la morbidité liées au traitement chimiothérapeutique, notamment en ce qui concerne la fonction cardiaque. Il peut y avoir d'autres raisons pour expliquer la diminution de la toxicité. Premièrement, le traitement combiné résulte en un meilleur contrôle global de la maladie, ce qui impliquera une moindre utilisation de traitements de rattrapage, qui sont à ce jour encore relativement toxiques, tels que l'intensification de la chimiothérapie avec greffe autologue. Deuxièmement, la radiothérapie n'est pas la seule responsable du développement ultérieur des tumeurs solides secondaires : il existe une forte évidence que la chimiothérapie elle-même peut être responsable de tumeurs induites par le traitement.⁸

Si l'on extrapole de la leucémo-génécité due aux agents alkylants, le risque d'induire des tumeurs solides pourrait aussi être lié à la dose totale de chimiothérapie. En diminuant le nombre de cycles de CHOP dans l'étude SWOG, on espère aussi diminuer le risque à long terme des tumeurs solides induites par le traitement. Comme dit le Pr JM Cosset dans son éditorial du *New England Journal of Medicine*,⁹ «l'union fait la force».

Maladie de Hodgkin : faut-il irradier dans les stades avancés ?

Introduction

Si l'indication à une radiothérapie dans les stades précoces de la maladie de Hodgkin ne pose guère de problème actuellement, qu'en est-il dans les stades avancés ? Une méta-analyse publiée cette année tente d'y répondre.

Méta-analyse de l'«International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group»

Cette méta-analyse a été réalisée par l'International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group pour éclaircir le rôle de la radiothérapie dans le traitement des stades avancés de la maladie de Hodgkin.¹⁰ Les investigateurs ont réévalué les données de 14 des 26 études randomisées où la randomisation était entre une chimiothérapie (CT) et une CT associée à une radiothérapie (RT), soit de type *extended field* (EF) ou de type *involved field* (IF). Les données concernant 1740 patients ont été analysées dans deux sous-groupes : a) chimiothérapie avec ou sans radiothérapie (IF ou EF), en utilisant le même schéma de chimiothérapie dans les deux bras ; b) chimiothérapie plus agressive ou plus longue, comparée à une chimiothérapie conventionnelle associée à une radiothérapie (IF ou EF).

Dans le groupe où la chimiothérapie était identique dans les deux bras (a), les patients pris en charge avec un traitement combiné avaient une amélioration de 11% dans leur contrôle tumoral à 10 ans ($p = 0,0001$), qui ne se traduisait cependant pas par une différence de leur survie globale ($p = 0,57$). Dans ce groupe particulier de patients, l'amélioration du contrôle tumoral était beaucoup plus prononcée chez ceux présentant une atteinte médiastinale. Par contre, dans le groupe où la chimiothérapie était plus longue ou plus agressive (b), on ne relevait pas de différence dans le contrôle tumoral entre les deux bras de randomisation ($p = 0,43$), et même la survie globale était significativement meilleure chez les patients traités avec chimiothérapie seule ($p = 0,045$). Selon les auteurs, une chimiothérapie avec des doses ajustées et un nombre de cycles suffisant est, dans le traitement des stades avancés de la maladie de Hodgkin, meilleure que les traitements combinés sauf dans certaines indications particulières.

Maladie de Hodgkin : comment irradier dans les stades précoces ?

Introduction

Dans les stades précoces, il existe plusieurs attitudes possibles, plusieurs «écoles», assez différentes selon les pays. Faut-il donner une irradiation exclusive ou non ? Faut-il irradier des volumes étendus ou limités ? Faut-il ou non associer une chimiothérapie ?

Méta-analyse de «l'International Hodgkin's Disease Collaborative Group»

Cette méta-analyse a été réalisée par l'International Hodgkin's Disease Collaborative Group pour mieux définir les rôles respectifs de l'irradiation étendue (*extended field* : EF), de l'irradiation limitée (*involved field* : IF) et de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement des stades précoces de la maladie de Hodgkin.¹¹

Dans cette revue systématique, les données des 1974 patients inclus dans huit études, dans lesquelles les patients étaient randomisés entre une radiothérapie plus ou moins étendue, ainsi que celles des 1688 patients ayant participé à treize études où les patients étaient randomisés entre radiothérapie ou radio-chimiothérapie ont été individuellement réévalués.

Les résultats ont montré qu'une radiothérapie plus étendue réduit significativement le taux de rechute à dix ans (31% vs 43% ; $p < 0,00001$) mais sans avoir d'effet sur la survie globale (77,1% vs 77,0%). Cependant, avec la chimiothérapie, le contrôle de la maladie a été amélioré significativement à dix ans (taux de rechutes ± CT : 16% vs 33% ; $p < 0,00001$) mais encore une fois sans que cela n'influence significativement sur la survie globale (79% vs 77%). D'autre part, la survie liée à la maladie de Hodgkin (*cause-specific survival*) à dix ans semblait être légèrement supérieure avec les traitements combinés (88%) comparés à la radiothérapie seule (85% ; $p = 0,07$). Les auteurs concluent que l'utilisation d'une radiothérapie plus agressive ou l'addition de la chimiothérapie dans le traitement initial des stades précoces de la maladie de Hodgkin a une influence

importante sur le contrôle de la maladie sans aucun (ou très peu) effet significatif sur la survie globale. Ceci démontre aussi l'efficacité des traitements de rattrapage, surtout après un traitement initial par radiothérapie seule.

Commentaires

Les méta-analyses restent toujours des méta-analyses avec leurs «pour» et «contre». Selon les résultats de l'étude de Loeffler et coll.,¹⁰ une radiothérapie adjuvante à la chimiothérapie serait indiquée chez les patients ayant une histologie de type sclérose nodulaire, chez ceux qui ne sont pas des stades IV et chez ceux qui ont une maladie *bulky* (médiastinale ou nodale). Pour les patients atteints d'un stade IV, (sauf ceux qui ont une atteinte médiastinale massive), il ne semble pas qu'une radiothérapie adjuvante soit accompagnée d'un bénéfice.

Un certain nombre de questions restent posées : quel est le rôle de la radiothérapie lorsqu'on n'obtient pas de rémission complète après chimiothérapie ? Quels sont les facteurs de mauvais pronostic après chimiothérapie seule ? En l'absence de radiothérapie, est-ce que le contrôle local avec une chimiothérapie de type «ABVD» serait amélioré comparé à une chimiothérapie de type «MOPP» ? Dans cette dernière situation (s'il n'y a pas de RT), sur la base des résultats de la méta-analyse, la chimiothérapie optimale comporterait huit cycles, mais on ne sait toujours pas si six cycles sont suffisants, et on ne connaît pas l'efficacité de schémas «hybrides» et la place de l'intensification. Sachant que même avec le meilleur traitement la survie à long terme dans les stades IIIB-IV de la maladie de Hodgkin est d'environ 60%, de nouvelles stratégies de traitement doivent être envisagées.

Quant à l'étude de Specht et coll.,¹¹ elle confirme l'efficacité de l'attitude européenne dans les stades précoces de la maladie de Hodgkin où l'utilisation des traitements combinés (CT + RT IF) semble en tous cas aussi bonne, voire supérieure, comparée à celle des Américains utilisant la radiothérapie de type *extended field* seule. Les résultats des études randomisées de l'EORTC (les études H7, H8 et H9) et celles du groupe allemand (les études HD) vont vraisemblablement confirmer l'approche européenne.

Cancers bronchiques

Radiothérapie postopératoire des cancers bronchiques à non petites cellules (NSCLC) : fin d'une pratique ou nouveau sujet de recherche ?

Introduction

La radiothérapie des cancers bronchiques NSCLC a un rôle démontré depuis de très nombreuses années, que ce soit dans un contexte d'une irradiation palliative de cancers très avancés ou métastatiques, ou d'une irradiation à visée curative, lorsque la tumeur n'est pas opérable pour des raisons médicales ou chirurgicales. De nombreuses études ont en outre montré qu'il était avantageux d'associer une chimiothérapie à la radiothérapie, même si le gain en terme de survie reste actuellement encore modeste. De même, l'approche multimodale, consistant à faire précéder une intervention chirurgicale d'une association radio-chimiothérapeutique semble particulièrement prometteuse dans les cancers bronchiques localement avancés, de stade III. En revanche, le rôle de l'irradiation *postopératoire*, après une intervention chirurgicale, a été longtemps l'objet de controverses. La méta-analyse «PORT» publiée cette année a passablement perturbé la communauté radio-oncologique : cette étude montrant en apparence, que non seulement l'irradiation postopératoire n'améliorait pas la survie, mais la péjorait et ceci de façon significative !

Etude PORT (Post Operative Radiotherapy)

Cette étude a réanalysé plus de 2000 patients inclus dans neuf études randomisées publiées entre 1980 et 1996.¹² Les patients étaient assignés soit à un traitement postopératoire par radiothérapie, soit à une simple observation. Les résultats ont indiqué que la survie des patients irradiés était inférieure de 7% à celle des patients qui n'avaient pas été irradiés. L'effet apparemment délétère de l'irradiation était le plus important en cas de cancer précoce (stades I et II) mais n'a pas été démontré pour les stades les plus tardifs (stade III). Bien que la cause exacte de l'excédent de décès ne puisse être déterminée précisément dans la majorité des cas, on a émis l'hypothèse qu'une partie des patients étaient morts de complications pulmonaires et cardiaques de l'irradiation. L'étude a aussi

permis de constater que le risque de rechute locale était nettement diminué chez les patients ayant été irradiés (réduction de plus de 30%) mais que, par contre, le nombre de métastases développées ultérieurement était identique chez les patients des deux groupes de randomisation.

Commentaires

Faut-il conclure dès à présent de cette méta-analyse que l'irradiation postopératoire, même en cas de risque élevé de rechute locale (par exemple marges de résection positives, présence de ganglions métastatiques) doit être proscrite définitivement ?

En réalité, cette étude est un bon exemple du risque d'attribuer une trop grande importance aux méta-analyses et du danger d'en tirer des conclusions hâtives pour la pratique courante. En effet, dans sept des neuf études, on a eu recours à l'utilisation d'équipements et de techniques qui actuellement seraient considérés comme obsolètes et inacceptables pour un traitement à visée curative du cancer du poumon. D'autre part, les doses d'irradiation étaient très hétérogènes dans ces neuf études, et l'emploi de doses probablement excessives a probablement joué un rôle négatif dans le sens d'une mortalité accrue.

Ainsi, conclure que l'irradiation est néfaste dans le traitement postopératoire des cancers bronchiques à haut risque de récurrence locale, sans tenir compte de facteurs complexes tels que la technique, l'énergie du rayonnement, le volume de tissu irradié, et la dose par fraction ne tiendrait pas compte que l'irradiation dans la plupart de ces études a été faite dans des conditions qui ne correspondent plus aux standards actuels de la radiothérapie. D'autre part, sachant que l'irradiation diminue sans équivoque la rechute locale dans les cancers à haut risque, il semblerait logique de continuer des investigations en utilisant des techniques nouvelles qui actuellement permettent de minimiser le risque de complications : à savoir une planification assistée par ordinateur en trois dimensions sur CT «dédié», l'emploi de faisceaux multiples par des accélérateurs linéaires performants ainsi que des doses et un fractionnement limitant au maximum la probabilité de complications tardives. Dans le cadre d'études bien conduites, avec contrôle de qualité, il semble important de poursuivre des études de radiothérapie postopératoire, en association avec d'autres modalités oncologiques.

Radiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules : oui ou non ? quand et combien ?

Introduction

Pendant longtemps, on a mis en doute le fait que l'adjonction d'une irradiation thoracique modifiait le pronostic du cancer à petites cellules traité par polychimiothérapie. Plusieurs études ont maintenant confirmé le rôle de l'irradiation thoracique. L'un des groupes les plus importants impliqués dans ce type de recherche, le groupe CALGB (Cancer and Leukemia Group B) vient de publier la mise à jour de leurs premiers résultats après une expérience de plus de dix ans.

Etude CALGB

Trois cent nonante neuf patients avaient été randomisés soit pour recevoir une irradiation thoracique précoce, soit une radiothérapie administrée après deux mois de chimiothérapie, soit ne recevaient pas d'irradiation (étude à trois bras).¹³ Cette radiothérapie consistait en une dose totale de 50 Gy en fractionnement conventionnel, dirigée sur la tumeur et le médiastin. Tous les patients recevaient également une irradiation prophylactique crânienne. Avec maintenant plus de 10 ans de recul, les patients inclus dans les deux bras avec une irradiation thoracique présentaient une survie très significativement supérieure à ceux n'ayant eu qu'une chimiothérapie seule. Dans cette étude, le *timing* de l'irradiation n'avait pas de conséquence sur la survie, contrairement à d'autres études randomisées qui ont démontré la supériorité d'une irradiation précoce.

A cet égard, une étude de phase II, conduite à Genève, a évalué une irradiation thoracique à dose modérée (20 Gy) administrée avant la chimiothérapie dans les cancers à petites cellules d'extension limitée.¹⁴

Cette étude a tout d'abord montré un taux de réponse très élevé après l'irradiation seule (83%), une médiane de

survie de 21 mois et une survie de 31% à six ans, ce qui est équivalent à ce qui est obtenu avec des études très récentes impliquant une chimiothérapie et une radiothérapie beaucoup plus intensives.

Commentaires

On peut conclure ici que l'étude CALGB renforce l'opinion que l'irradiation thoracique doit être administrée de routine en association avec la chimiothérapie dans les cancers à petites cellules d'extension limitée au thorax. Il existe cependant encore de nombreuses causes d'échec. L'étude genevoise semble soutenir l'idée qu'une irradiation précoce, avant que la tumeur n'acquière de résistance, est efficace au moins sur la tumeur primaire, et devra être considérée sérieusement dans l'élaboration de nouveaux protocoles de recherche.

Curiethérapie

La curiethérapie en trois dimensions : quel est son apport potentiel ?

Introduction

On rappellera que la curiethérapie est un moyen de traiter des tumeurs malignes solides, par la mise en place de sources radioactives à l'intérieur d'un organisme. Concernant la curiethérapie interstitielle ou endocuriethérapie, les sources sont placées à l'intérieur du tissu à irradier, alors que pour la curiethérapie de contact ou plésiocuriethérapie, les sources sont introduites dans une cavité naturelle, ou placées au contact du tissu à irradier. Durant tout le temps pendant lequel les sources radioactives restent à l'intérieur du malade, l'irradiation est donnée de façon continue. Le débit de cette irradiation est défini par le rapport entre la dose et la durée de la curiethérapie.

Trois types de curiethérapie sont ainsi définis en fonction du débit de dose :

1. la curiethérapie de haut débit (high dose rate) : plus de 12 Gy/h ;
2. la curiethérapie de moyen débit (medium dose rate) 2 à 12 Gy/h ;
3. la curiethérapie de faible débit (low dose rate) : 0,4 à 2 Gy/h.

Pour pouvoir poser une indication de curiethérapie, on peut schématiquement s'appuyer sur trois conditions de base :

I le volume tumoral : il doit être suffisamment limité et précis ;

I l'accessibilité anatomique : les sources radioactives doivent pouvoir atteindre le site à irradier ;

I les règles d'implantation et de dosimétrie : différents systèmes sont utilisés.

Classiquement le volume tumoral accessible à une curiethérapie ne doit pas excéder 5 cm dans sa plus grande dimension. L'association d'une curiethérapie à une autre méthode thérapeutique, telle que la radiothérapie externe, la chimiothérapie et la chirurgie, peut permettre une réduction tumorale préalable et rendre ainsi la curiethérapie possible.

L'avènement de nouvelles techniques d'imagerie, comme tomométrie axiale numérisée (CT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'essor des systèmes informatiques permettent de délivrer la dose prescrite plus précisément au sein du volume cible tout en minimisant la dose aux tissus sains et organes à risque avoisinants.

La possibilité de déterminer une balistique d'implantation optimale en curiethérapie nécessite un système informatique de planification du traitement ayant les caractéristiques suivantes :

I Acquisition et traitement des données anatomiques du patient avec définition de la tumeur et des structures

anatomiques avoisinantes.

I Possibilité d'exploitation des images, conduisant à la reconstruction d'un «patient virtuel».

I Calcul rapide de la distribution de dose.

I Visualisation de la distribution de doses au niveau de la représentation anatomique du patient.

I Evaluation et comparaison de différents plans de traitement.

La simulation virtuelle en curiethérapie : études d'applications pratiques

Cancer du sein

Le cancer du sein représente un intéressant domaine d'application de la curiethérapie interstitielle, qui est réalisée après une irradiation externe et une chirurgie conservatrice. L'un des problèmes les plus importants lié à ce type d'application est la connaissance précise du volume dit «volume cible» qui débord largement l'extension de la tumeur ou la cicatrice opératoire, afin de prévenir le risque d'extension cancéreuse «infraclinique».

Classiquement, le «volume cible» est défini sur la base de la description clinique et des mammographies préthérapeutiques. L'échographie mammaire postopératoire peut être envisagée, et peut fournir des informations anatomiques précises de la cavité de résection chirurgicale et des rapports géométriques avec le plan profond de l'implantation.¹⁵

Dans une étude récente, Vicini et collaborateurs¹⁶ ont mis au point une méthode d'optimisation de la technique d'implantation par «simulation virtuelle» à partir d'une visualisation tridimensionnelle des structures anatomiques et des aiguilles. Une tomodensitométrie du sein est réalisée avant la curiethérapie avec des repères radio-opaques appliqués sur la peau selon la direction des aiguilles et avec des structures anatomiques connues (mamelon, cicatrice de tumorectomie) afin de déterminer un système de coordonnées propre à la patiente. Après cette première étape d'exploitation des images, conduisant à la reconstruction d'une patiente virtuelle, la technique d'implantation peut être déterminée à partir d'un *needle-eye-view* ou NEV, outil de simulation virtuelle interactive, qui permet de choisir l'incidence optimale des aiguilles, la longueur des sources radioactives et le nombre de lignes.

Les paramètres géométriques sont par la suite applicables à la patiente réelle au bloc opératoire et ils sont validés à l'aide d'une tomodensitométrie qui fait suite à l'implantation.

Les résultats de cette étude montrent que chez les onze patientes traitées, il existait une bonne relation entre le plan souhaité et le plan réalisé.

Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique en curiethérapie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'acquérir des informations anatomiques et physique détaillées. Dans le cadre du cancer du col utérin, l'IRM permet une évaluation précise du volume tumoral dans 70 à 100% des cas et de l'extension dans les tissus de voisinage en particulier paramètres et para-vagin dans 85-100% des cas.¹⁷

Cependant, l'effet de distorsion géométrique des images et la difficulté d'exploitation des données concernant le support de l'image rendent délicate la reconstruction des images en trois dimensions.

Kovacs et collaborateurs¹⁸ ont étudié les informations complémentaires données par l'IRM pour les besoins de la curiethérapie par tubes plastiques ou par aiguilles «IRM-compatibles» dans le traitement des tumeurs gynécologiques, de la sphère ORL et de la prostate. Les rapports anatomiques entre le volume tumoral et les tissus de voisinage pouvaient se modifier après la mise en place des applicateurs ou des tubes plastiques et on a observé jusqu'à 8 mm de différence entre la planification avant et après l'implantation.

Commentaires

La mise en œuvre de la simulation virtuelle en vue d'une curiethérapie et d'une planification assistée par IRM va permettre dans l'avenir une meilleure dosimétrie avec une réduction de la dose aux tissus sains ainsi qu'une augmentation du nombre d'indications notamment dans le traitement des tumeurs pédiatriques, où le risque de complications et de séquelles radio-induites est élevé.

Radiothérapie non oncologique

Radiothérapie pour sténose coronarienne

Introduction

Le rôle de la radiothérapie pour les affections oncologiques est universellement reconnu. Toutefois, il semble que nous sommes témoins ces dernières années de la renaissance de l'utilisation de radiations ionisantes pour les affections bénignes. Un congrès européen ayant trait à ce sujet se tiendra au courant de l'année prochaine en Belgique (voir ci-dessus). Dans ce domaine, il existe un réel engouement pour l'approche de la resténose après angioplastie par radiothérapie intracoronarienne.

L'angioplastie coronarienne par voie d'abord percutanée et transluminale (PTCA = Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) et le placement de stents, sont des interventions qui sont devenues extrêmement fréquentes, simples et efficaces à court terme pour approcher le problème de la sténose coronarienne. Toutefois, le taux de resténose dans l'année qui suit l'intervention de type PTCA est de l'ordre de 30 à 40% et de 20 à 30% en cas d'utilisation de stents.

La pathophysiologie de la resténose est extrêmement complexe et on y relève plusieurs facteurs tels que la réponse inflammatoire au stress induit par l'angioplastie, la thrombose, le remodelage immédiat dû à l'élasticité de la paroi vasculaire, le remodelage à long terme sous forme d'un phénomène de cicatrisation (le remodelage rétractile) et l'hyperplasie néo-intimale. La cible idéale pour l'inhibition du phénomène de resténose n'est pas encore clairement établie. Pour essayer de contrer le remodelage, différentes techniques de mise en place de stents ont été développées. Même après ce genre d'intervention, la resténose n'est pas définitivement maîtrisée, et, qui plus est, la prolifération néo-intimale après mise en place de stent semble augmentée comme si le stent lui-même stimulait la resténose.

Une théorie attractive quant au facteur causal de la resténose, est celle émise par le groupe de Rochester (NY) qui postule que le macrophage/monocyte et un facteur de croissance connu sous l'acronyme PDGF (platelet derived growth factor), sont des éléments-clés dans le processus d'hyperplasie néo-intimale et le processus du remodelage vasculaire, tous deux considérés comme phénomènes de prolifération.¹⁹ Comme le phénomène de resténose semble secondaire à une prolifération, il semble logique de proposer une modalité thérapeutique ayant pour but d'inhiber cette prolifération. Les radiations ionisantes sont largement utilisées dans ce type d'action, autant pour des indications oncologiques que non oncologiques, comme par exemple l'inhibition de formation de chéloïdes. Il faut admettre que le choix de traiter par radiations ionisantes semble paradoxal. La littérature comporte de nombreuses données sur l'effet délétère à long terme de la radiothérapie sur les vaisseaux coronariens. Il est toutefois probable qu'il existe une «fenêtre thérapeutique» qui permette de louvoyer entre efficacité thérapeutique et toxicité post-radique.

Des données expérimentales établies sur un modèle porcin, plaident en faveur de la radiothérapie coronarienne pour la prévention de la resténose après angioplastie et/ou mise en place d'un stent. Waksman et collaborateurs à Emory ont clairement démontré une inhibition de l'hyperplasie néo-intimale, inhibition qui dépendait de la dose appliquée par un émetteur de rayons gamma, en l'occurrence de l'Iridium 192.²⁰ La même équipe a, par la suite, testé un émetteur bêta, le Strontium 90, et a démontré que l'effet, à dose égale, était équivalent à celui obtenu par l'Iridium 192. La pénétration des particules bêta est nettement inférieure à celle d'un faisceau gamma. Les problèmes de radioprotection sont moindres avec une source bêta, cette dernière étant utilisable sans autre dans une salle de cathétérisme cardiaque. Par ailleurs, le volume intégral irradié, essentiellement du tissu sain, est plus important avec une source gamma à tel point qu'il semble difficile d'envisager de traiter de multiples sites cardiaques sans risquer une «contamination» d'un site à l'autre (une fraction de dose peut avoir été appliquée à l'occasion de l'irradiation d'un site précédent).

Etudes cliniques

Plusieurs études cliniques ont été conduites. Le premier essai clinique a été rapporté par Condado en 1996. Il s'agit de la seule série de patients pour laquelle on dispose d'un suivi à «long terme», soit plus de trois ans. Le taux de resténose était de 20% et l'index de perte (Late Loss Index = LLI, late loss/acute gain) de 19% pour une valeur attendue de 25-45%.²¹ Cet index est une mesure de l'intensité de la resténose, et reflète probablement l'effet de la radiothérapie aussi bien sur la prolifération cellulaire que le remodelage rétractile. L'étude randomisée de Teirstein (Scripps Clinic and Research Foundation) a comparé en double aveugle une angioplastie associée à une irradiation par Iridium 192 à une angioplastie avec «irradiation» placebo après mise en place d'un stent.²²

A court terme, soit six mois après l'intervention, on a observé une réduction significative de la resténose, évaluée par angiographie (17% versus 54%). En 1998, le premier rapport d'irradiation par une source bêta, avec un suivi de six mois, est apparu à l'occasion du congrès de Washington en 1998. Cet essai de phase I/II, connu sous l'acronyme BERT (Beta Energy Restenosis Trial), met en évidence l'efficacité d'une source bêta, avec un taux de resténose comparable à l'essai de Teirstein, c'est-à-dire 14%, et avec un LLI de 0%. L'équipe de Genève, très active dans le domaine des émetteurs bêta, a testé une source Yttrium 90.²³ L'inconvénient majeur de la source d'Yttrium est la période de l'élément radioactif, avec une décroissance nettement plus rapide que le Strontium, nécessitant par conséquent un renouvellement fréquent des sources.

A Lausanne, une technique d'irradiation intracoronarienne a été mise en place depuis l'été 1998. Le groupe de travail pluridisciplinaire, constitué de cardiologues, radio-oncologues et physiciens, participe à un essai multicentrique européen, lancé par la firme Novoste et appelé l'essai BRIE (Beta Radiation In Europe). Nous utilisons un émetteur bêta (Strontium 90), propulsé par un système hydraulique en position de traitement et permettant de délivrer la dose en un laps de temps de 3 à 4 minutes, comparé à 20-45 minutes pour des fils d'Iridium (voir essai de la Scripps de Teirstein). Si l'applicateur est subocclusif, il est clair qu'une durée d'application aussi longue, conduit à un certain nombre de problèmes dus à une ischémie prolongée. A ce jour, une vingtaine de patients ont été traités au CHUV en utilisant un émetteur bêta de type Novoste non centré (Strontium 90), dont douze patients pour une sténose native, deux pour une resténose et six pour une resténose dans un stent. La dose était prescrite en fonction du diamètre de référence du vaisseau. La mise en place d'un stent après angioplastie et radiothérapie coronarienne était décidée par le cardiologue de cas en cas, en fonction du résultat final, c'est-à-dire après irradiation, et donc en fonction du remodelage élastique immédiat post-angioplastie.

Il est clair que l'expérience suisse dans ce domaine est encore très limitée. Les résultats préliminaires de l'essai conduit aux Etats-Unis par la firme Novoste sur un collectif de 1100 malades (Beta-Cath™ System Trial regroupant 35 centres aux Etats-Unis, Canada et Pays-Bas) sont attendus avec impatience. Cette étude se termine actuellement et les premières évaluations se feront courant 1999. Par ailleurs, l'essai de la Scripps arrive à maturation et l'on pourra déterminer si l'efficacité de la radiothérapie intracoronarienne par l'Iridium 192 est confirmée à moyen terme après mise en place d'un stent.

Conclusions

Sur la cinquantaine de modalités thérapeutiques utilisées et testées à ce jour pour la prévention de la resténose coronarienne, il se pourrait bien que la radiothérapie intracoronarienne soit le moyen le plus efficace. Si les essais en cours démontrent de façon évidente l'intérêt d'une approche par radiothérapie, et si les effets secondaires à long terme sont acceptables, ce type de traitement aura un impact majeur sur le devenir des malades souffrant d'ischémie cardiaque au cours du prochain siècle. W

Auteur(s) : W. Jeanneret, M. Ozsahin, R. O. Mirimanoff, A. Pica et P. A. Coucke
Contact de(s) l'auteur(s) : Adresse des auteurs : Drs W. Jeanneret, M. Ozsahin, A. Pica, P. A. Coucke et Pr R. O. Mirimanoff Service de radio-oncologie CHUV 1011 Lausanne

Bibliographie : BIBLIOGRAPHIE 1 Balmer-Majno S, Allal AS, Miralbell R, et al. Radio-Oncologie : un traitement combiné comprenant une radiothérapie peut augmenter les chances de survie des cancéreux. *Med Hyg* 1998 ; 56 : 105-8. 2 Fischer B, Digman J, Wolkmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer : Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 441-52. 3 Gage I, Harris JR. Radiation therapy and breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1998 ; 10 : 513-6. 4 Krag D, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer. *N Eng J Med* 1998 ; 339 : 941-6. 5 McMasters KM, Giuliano A, Ross MI. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer-not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 990-5. 6 Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for

localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1998 ; 339 : 21-6. 7 Fuller L, Krasin M, Velasquez W, et al. Significance of tumor size and radiation dose to local control in stage I-III diffuse large cell lymphoma treated with CHOP-Bleo and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 31 : 3-11. 8 Swerdlow AJ, Barber JA, Horwich A, et al. Second malignancy in patients with Hodgkin's disease treated at the Royal Marsden Hospital. Br J Cancer 1997 ; 75 : 116-23. 9 Cosset JM. Chemoradiotherapy for localized non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1998 ; 339 : 44-5. 10 Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 818-29. 11 Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease : A meta-analysis of 23 randomized trials involving 3888 patients. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 830-43. 12 Anonymous. Post-operative radiotherapy in non-small-cell-lung cancer : Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. Lancet 1998 ; 352 : 257-63. 13 Perry MC, Herndon JE, Eaton WT, et al. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer : An update of cancer and leukemia group b study 8083. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2466-7. 14 Hosli P, Bonnefoi H, Mirimanoff RO, et al. Effect of low-dose chest irradiation on the rate of local failure in small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 41 : 287-9. 15 DeBiosse DA, Horwitz EM, Martinez AA, et al. The use of ultrasonography in the localization of the lumpectomy cavity for interstitial brachytherapy of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 38 : 755-9. 16 Vicini FA, Jaffray DA, Horwitz EM, et al. Implementation of 3D-virtual in the management of breast cancer : A description of a new method of interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 40 : 629-35. 17 Hricak H, Quivey JM, Campos Z, et al. Carcinoma of the cervix : Predictive value of clinical and magnetic resonance (MR) imaging assessment of prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993 ; 27 : 791-801. 18 Kovacs G, Hebbinghaus D, Dennert P, et al. Conformal treatment planning for interstitial brachytherapy. Strahlenther Onkol 1996 ; 172 : 469-74. 19 Rubin P, Williams J, Riggs PN, et al. Cellular and molecular mechanisms of radiation inhibition of restenosis. Part I : role of the macrophage and platelet derived growth factor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 40 : 929-41. 20 Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, et al. Intracoronary low dose beta-irradiation inhibits neointimal formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. Circulation 1995 ; 92 : 3025-31. 21 Condado JA, Popma JJ, Lanski AJ, et al. Effect of intracoronary ¹⁹²Iridium (¹⁹²Ir) on late quantitative angiographic outcomes after PTCA. J Am Coll Card 1997 ; 29 : 1038-72. 22 Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. N Engl J Med 1997 ; 336 : 1697-703. 23 Popowski Y, Verin V, Urban P. Endovascular b-irradiation after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 36 : 841-5.

Mots-clef :

Numéro de revue : **-762**

Numéro d'article : **19633**