

Les standards de radiothérapie en gynécologie: cancer du sein

Philippe A. Coucke
Service de Radiothérapie, CHU de Liège, ULg

Keywords: breast cancer – radiotherapy – local recurrence – survival

Sur la base de la littérature, nous voulons faire le point sur ce qui peut être considéré comme une approche standard pour le traitement du cancer du sein. Nous évoquerons en particulier la place de la radiothérapie pour le carcinome intra-canaire et l'impossibilité actuelle de définir un sous-groupe de patientes chez qui on pourrait s'abstenir d'irradier après l'intervention chirurgicale. Pour les cancers infiltrants, traités par chirurgie conservatrice de la glande, nous allons reprendre les publications récentes concernant l'importance de proposer une surimpression sur le lit chirurgical après l'irradiation de la glande mammaire. Nous discuterons également le bénéfice en survie obtenu grâce à la radiothérapie post-mastectomie pour les patientes qui se présentent avec une atteinte ganglionnaire et quel que soit le nombre de ganglions positifs. Nous évoquerons aussi les questions ouvertes concernant les modalités mêmes de cette radiothérapie, comme par exemple le volume cible et le fractionnement.

Introduction

Les cancers gynécologiques, et en particulier les cancers mammaires, bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire et concertée. Dans le contexte multidisciplinaire, la radiothérapie externe tient un rôle important visant à consolider en premier lieu le contrôle local mais également à améliorer la survie. Par une revue de la littérature nous voulons décrire les «standards» établis, en particulier pour la composante radiothérapie de cette approche multidisciplinaire. Cette recherche de «standards» permet par ailleurs d'évoquer un certain nombre de questions restées à ce jour ouvertes et qui méritent d'être évaluées de façon prospective et randomisée.

Radiothérapie et cancers mammaires

Il y a ces dernières années un revirement important concernant la radiothérapie dans le contexte d'un cancer mammaire. Longtemps décrié comme toxique, voire comme délétère sur la survie, en particulier après mastectomie (1, 2), on admet généralement son bénéfice et pas seulement en ce qui concerne le contrôle local (3).

Radiothérapie mammaire après chirurgie conservatrice

L'analyse du EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group*), effectuée sur un nombre

considérable de patientes, confirme l'intérêt de la radiothérapie postopératoire après chirurgie conservatrice pour le contrôle local et la survie (3). Cette analyse ne fait que consolider les résultats historiques de l'essai NSABP-06 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) réactualisé récemment et indiquant l'effet hautement bénéfique après chirurgie conservatrice de la glande mammaire (4). Après un suivi de 20 ans, on observe une réduction du taux de rechute de 39,2% à 14,3%. Cet essai confirme les résultats de Milan qui ont permis de remplacer la mastectomie par la chirurgie conservatrice, pour autant que celle-ci soit suivie par de la radiothérapie postopératoire (5).

Les chiffres du NSABP-06 sont tout à fait comparables à ceux publiés par l'EBCTCG avec un gain en contrôle local à 5 ans de 18,6% (3). Ceci se traduit d'ailleurs par une amélioration significative de la survie de 5,4% à 15 ans (35,9 vs 30,5%, $p = 0,0002$). Les bénéfiques en contrôle local et en survie s'avèrent être présents autant pour les patientes N0 que N+ (**Tableau 1**). En règle générale, on admet que ce genre de résultats est obtenu moyennant l'irradiation de l'intégralité de la glande mammaire à la dose de 50Gy en fractionnement de 2Gy suivi d'une surimpression. Cette surimpression n'est rien d'autre qu'une dose supplémentaire de radiothérapie, administrée sur l'ancien site tumoral. Ce site primaire de la tumeur est

Tableau 1: Résultats en récurrence locale, en mortalité par cancer et décès quelle que soit la cause, après chirurgie conservatrice d'un cancer du sein suivie ou non par radiothérapie externe (RTE). CCS = chirurgie conservatrice du sein.

| | Récurrence locale (10 ans) | | Mort par cancer (15 ans) | | Décès (15 ans) | |
|--------|----------------------------|-------|--------------------------|-------|----------------|-------|
| | RTE- | RTE+ | RTE- | RTE+ | RTE- | RTE+ |
| CCS | 32,0% | 10,3% | 35,9% | 30,5% | 40,5% | 35,2% |
| CCS N0 | 29,2% | 10,0% | 31,2% | 25,1% | 36,0% | 31,4% |
| CCS N+ | 46,5% | 13,1% | 55,0% | 47,9% | 58,7% | 50,5% |

Tableau 2: Résultats en récurrence locale, en mortalité par cancer et décès quelle que soit la cause, après mastectomie pour un cancer du sein suivie ou non par radiothérapie externe (RTE).

| | Récurrence locale (15 ans) | | Mort par cancer (15 ans) | | Décès (15 ans) | |
|----------|----------------------------|-------|--------------------------|-------|----------------|-------|
| | RTE- | RTE+ | RTE- | RTE+ | RTE- | RTE |
| N0 | 8,0% | 3,1% | 27,7% | 31,3% | 38,2% | 42,4% |
| N+ | 29,2% | 7,8% | 60,1% | 54,7% | 64,2% | 59,8% |
| N+ (1-3) | 19,5% | 5,8% | 47,7% | 43,3% | 52,7% | 51,1% |
| N+ (> 4) | 35,2% | 15,4% | 70,3% | 68,0% | 72,4% | 70,8% |

Tableau 3: Nombre de patients à traiter afin de mettre en évidence l'impact sur le contrôle local et la survie, données issues du EBCTCG (19).

| | N+ (de 1 à 3 ganglions) | N+ (> 4 ganglions) |
|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| Récurrence locale | | |
| Risque relatif | 87% | 82% |
| Risque absolu | 20% | 24% |
| N requis | 5 | 4 |
| Décès | | |
| Risque relatif | 17% | 11% |
| Risque absolu | 9% | 10% |
| N requis | 11 | 10 |

facile à repérer radiologiquement, pour autant que les chirurgiens mettent en place des clips.

Différentes questions restent ouvertes concernant cette radiothérapie: y a-t-il des fractionnements alternatifs équivalents afin d'épargner les ressources techniques? Peut-on éliminer la surimpression chez certaines patientes? Est-ce que la radiothérapie partielle du sein est une alternative valide comparée à l'irradiation de l'intégralité de la glande mammaire? Faut-il irradier les aires ganglionnaires? Quelle est la séquence optimale si la patiente requiert un traitement systémique et loco-régional? Peut-on associer sans risques ni de réduction d'efficacité ni de majoration de toxicité la radiothérapie et l'hormonothérapie?

Concernant les facteurs purement techniques, et en particulier le fractionnement, il a été démontré qu'un schéma plus court à dose par fraction supérieure à 2Gy (42,6Gy en 16 fractions) permet d'obtenir des résultats équivalents au fractionnement «standard» sans pour

autant augmenter la toxicité à long terme (6, 7). Ce schéma permet une utilisation plus rationnelle des ressources techniques somme toute limitées. La surimpression, appelée communément *boost*, a également fait l'objet d'études randomisées (8, 9). De ces études découle la notion d'une amélioration significative du contrôle local par l'augmentation focale de la dose donnée. Si initialement on a cru pouvoir relier l'intérêt du *boost* à l'âge de la patiente, il ressort actuellement que le *boost* semble bénéfique quel que soit l'âge de la patiente (10, 11). La question de l'irradiation ganglionnaire, en particulier de la région sus-claviculaire et de la chaîne mammaire interne (CMI), reste ouverte. Si la toxicité est modérée pour la région sus-claviculaire, la toxicité à long terme de l'irradiation de la CMI a clairement été démontrée, en particulier si des techniques désuètes sont utilisées. Le concept de l'irradiation des aires ganglionnaires est étudié actuellement dans le cadre d'un essai randomisé à *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC 22922/10925). Concernant la séquence optimale, il y a consensus pour

commencer par un traitement systémique de chimiothérapie et de le faire suivre par la radiothérapie. En cas de traitement «hormonal», les données de la littérature sont moins claires. On a pu démontrer que le tamoxifène est capable de réduire in vitro l'efficacité des radiations ionisantes. Certains auteurs évoquent même la possibilité d'une augmentation de la toxicité à long terme (fibrose pulmonaire et mammaire) si on associe de façon synchrone le tamoxifène et la radiothérapie (12-14). Nous sommes d'avis qu'il faut être prudent, a fortiori pour toutes les autres substances anti-oestrogéniques et certainement si on est amené à irradier le sein gauche. On peut craindre, de par la proximité du volume cardiaque vis-à-vis des champs tangentiels, une toxicité à moyen et long terme car la plupart de ces médicaments sont des radiosensibilisateurs potentiels.

L'approche par radiothérapie partielle du sein pour un sous-groupe de patientes sélectionnées est à la mode mais n'a pas encore été validée dans le cadre d'un essai randomisé (15). Ce que l'on peut déjà affirmer toutefois, c'est que toutes ces techniques de radiothérapie partielle semblent amener un coût significativement supérieur comparativement à une prise en charge standard (16).

Radiothérapie post-mastectomie

Les essais randomisés comparant chimiothérapie post-mastectomie versus pas de traitement démontrent que la seule approche systémique est insuffisante pour consolider le contrôle local car il persiste un risque de rechute qui varie entre 3 et 31% selon les études. Par contre, dans les essais cliniques comparant chimiothérapie adjuvante versus chimiothérapie plus radiothérapie, on observe systématiquement une réduction de ce risque au moins de moitié. Deux essais ont particulièrement marqué les esprits: il s'agit de l'essai *British Columbia* et l'essai du *Danish Breast Cancer Group* (17, 18). Ces deux essais peuvent être critiqués pour différentes raisons mais on constate dans les deux une amélioration significative de la survie en faveur de la radiothérapie. Il est intéressant de noter que dans ces essais les aires ganglionnaires sont considérées comme volume cible. Ces observations sont à nouveau confirmées par les résultats du EBCTCG (3). Le gain en contrôle local à 15 ans est de 15% avec en parallèle une réduction en mortalité par cancer qui est de l'ordre de 4,1% ($p = 0,006$). Dans le **tableau 2**, nous avons repris l'analyse par sous-groupe en fonction de

l'atteinte ganglionnaire. A nouveau, le bénéfice persiste, en particulier pour les patientes N+, et quel que soit le nombre de ganglions atteints. Par contre, s'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire axillaire, les chiffres obtenus en survie sont inversés, illustrant la possibilité d'un potentiel délétère de la radiothérapie chez les patientes à risque plus faible (2). Le nombre de patientes requises pour observer une réduction de risque loco-régional et de décès par cancer a été calculé et ces chiffres répertoriés dans le **tableau 3** (19). On admet aujourd'hui que la radiothérapie post-mastectomie est indiquée en cas d'atteinte ganglionnaire et/ou d'une tumeur dont le diamètre faisait au départ 5 cm et/ou de la présence d'un facteur pathologique précis (tranche de section positive ou proche, c'est-à-dire < 2 mm, embolies lymphatiques, T4). A nouveau, le coût/bénéfice plaide en faveur d'un traitement adjuvant post-mastectomie (20).

Radiothérapie pour carcinome intracanaulaire in situ (DCIS)

Dans l'analyse du *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), on constate que la radiothérapie post-chirurgie conservatrice fait aussi bien que la mastectomie pour les DCIS, avec des taux de contrôle à 5 ans de respectivement 99,5% et 98,6%. Les essais randomisés, et particulièrement les essais EORTC et NSABP, confirment l'amélioration du contrôle local et une diminution significative des rechutes autant de type intracanaulaire qu'invasif (pour une revue des essais conduits pour DCIS [21]). Soulignons que dans l'essai EORTC 10853 et dans l'essai NSABP B-17, les marges devaient être saines. Des efforts ont été conduits dans le cadre de l'étude EORTC 10853 afin de déterminer si l'abstention thérapeutique en radiothérapie pouvait se concevoir pour un sous-groupe particulier de patientes (10, 22). L'analyse des différents facteurs susceptibles de permettre cette distinction n'a pas abouti et par conséquent cette radiothérapie ne devrait pas être omise. Cette affirmation est d'autant plus vraie quand on regarde les taux de contrôle à long terme. On observe que les patientes non-irradiées dans l'essai EORTC 10853 ont un taux de contrôle à 10 ans qui n'est que de 74% comparativement à 85% pour celles qui ont bénéficié d'un traitement complémentaire (23). Relevons quand même que le taux de rechute dépasse les 10%, même si les patientes ont été irradiées. Pour l'essai NSABP, les chiffres correspondant à 12 ans ne sont que

de 50,4% et 63,6% respectivement. Compte tenu d'une incidence de rechute tardive élevée, on est en droit de se demander s'il ne faudrait pas envisager un *boost* également pour le DCIS. Cette question est posée dans le cadre de l'essai BIG 3-07. L'apparition des rechutes même tardives remet en cause l'attitude longuement préconisée par l'équipe de Van Nuys en Californie. Le taux de rechute dans cette équipe pour des petites lésions de bas grade et avec marges de résection supérieures à 10mm traitées chirurgicalement mais non irradiées est de 13,9% à 12 ans (24, 25). Ce taux de rechute tombe à 2,5% dans la même équipe quand une radiothérapie postopératoire est appliquée. Wong et collaborateurs ont conduit un essai prospectif non randomisé afin d'évaluer la faisabilité de l'abstention de radiothérapie dans un collectif sélectionné de patientes (tumeurs de bas grade et marges de résection supérieures à 1cm) et ils démontrent un taux de rechutes de 12% (26). On ne peut donc aujourd'hui préconiser l'abstention thérapeutique après chirurgie conservatrice pour DCIS, ceci d'autant plus que le traitement de radiothérapie a un rapport coût/efficacité tout à fait favorable (16, 27),

Conclusions

La radiothérapie externe améliore significativement le contrôle local, à tel point qu'on ne peut s'abstenir de la proposer à toute patiente après chirurgie conservatrice, que ce soit pour une tumeur infiltrante ou un carcinome intra-canalair. Après mastectomie, on retiendra l'indication si on objective une atteinte axillaire ou si d'autres facteurs sont présents tels que la taille tumorale, la proximité de la tumeur vis-à-vis de la marge de résection, l'atteinte cutanée et la présence d'une large composante d'embolies lympho-vasculaires. L'impact sur la survie de ce traitement adjuvant local n'est de loin pas négligeable puisque finalement comparable en chiffre absolu à l'impact sur la survie d'un traitement systémique. L'abstention thérapeutique n'est donc pas de mise, à l'exception de ces patientes traitées par mastectomie, chez qui aucune atteinte ganglionnaire n'est objectivée et chez qui aucun facteur tumoral ou pathologique ne semble indiquer un risque majoré de récidives locales. L'âge avancé de la patiente n'est pas une raison suffisante pour prôner l'abstention thérapeutique (28). La radiothérapie partielle du sein, très populaire aux USA, mérite que l'on s'y intéresse dans le cadre d'un essai prospectif randomisé.

Références

1. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:15-29.
2. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.
3. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 2000;355:1757-70.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
6. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-71.
7. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-50.
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
9. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
10. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W et al. Effect of age and radiation dose on local control in breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-71.
11. Levitt SH. Irradiation of the lymphatics in the primary treatment of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 1991;167:505-8.
12. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, DiGiovanna MP, Burtneis B et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005;23:17-23.
13. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-6.
14. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-9.
15. Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1726-35.
16. Suh WW, Pierce LJ, Vicini FA, Hayman JA. A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:790-6.
17. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med* 1997;337:949-55.
18. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
19. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
20. Dunscombe P, Samant R, Roberts G. A cost-outcome analysis of adjuvant postmastectomy locoregional radiotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:977-82.
21. Coucke PA, Barthelemy N, Jansen N, Triviere N, Jerusalem G. [Ductal carcinoma in situ (DCIS): can radiotherapy be avoided?]. *Rev Med Liege* 2008;63:75-81.
22. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-87.
23. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeek I, Julien JP et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-7.
24. Macdonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, Ye W, Sanghavi P, Holmes DR et al. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2006;192:420-2.
25. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-61.
26. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24:1031-6.
27. Solin LJ. Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma-in-situ of the breast? *J Clin Oncol* 2006;24:1017-9.
28. Scalliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer* 2007;43:2264-9.

Reçu: 05/05/2008 – Accepté: 30/05/2008