

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Radiothérapie « moderne »

C. BOURGIER ¹, H. MARISGLIA ^{1, 2}
(Villejuif, Florence)

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE DANS LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DES CANCERS DU SEIN

Dans les cancers du sein de stade précoce, le traitement de référence depuis plus de 20 ans consiste en une tumorectomie-curage axillaire suivie d'une radiothérapie adjuvante postopératoire [1, 2]. Cette dernière doit délivrer une dose totale de 50 Gy sur l'ensemble de la glande mammaire et doit être suivie d'une surimpression de 16 Gy sur le lit de tumorectomie (soit une dose totale ciblée de 66 Gy) à un rythme conventionnel (2 Gy/ fraction) étalée sur 6 1/2 à 7 semaines [3-5]. Cette radiothérapie adjuvante apporte non seulement une équivalence de traitement en termes de contrôle local mais permet également de diminuer le risque relatif de récurrence locale de 66 % [1, 6].

1. Département de Radiothérapie – Unité Fonctionnelle de Sénologie - Institut Gustave Roussy - 39 rue Camille Desmoulins - 94800 Villejuif
 2. Université de Florence – Florence - Italie
- Correspondance : Dr C. Bourgier : E-mail : bourgier@igr.fr

Ce gain sur le contrôle local se traduit par un gain en survie avec une diminution de la mortalité spécifique de 5,1 % à 15 ans [6]. Toutefois, cette association chirurgie conservatrice et irradiation de l'ensemble de la glande mammaire n'est pas dénuée d'effets secondaires radio-induits à long terme, tels que le lymphoedème du membre supérieur suite au curage axillaire, les toxicités cutanéomuqueuses (télangiectasies, fibrose cutanée...), pulmonaires, cardiaques, osseuses (fractures costales...) et risque de seconds cancers radio-induits. Le risque de complications cardiaques semble être majoré en cas d'irradiation du sein gauche par rapport au sein droit (Risque Relatif RR = 1,27) [7]. Toutefois, avec l'avènement des nouveaux accélérateurs et des nouvelles technologies en radiothérapie, ce risque devrait être largement diminué, mais ne sera pas jamais nul. Ainsi, il est essentiel de prendre en compte les principes de précaution.

ÉVOLUTION VERS UNE RADIOTHÉRAPIE HYPOFRACTIONNÉE

Bien que l'indication de la radiothérapie de l'ensemble de la glande mammaire soit reconnue comme étant essentielle suite à une tumorectomie [8], ce traitement peut parfois être un obstacle au traitement conservateur en raison de la durée totale du traitement (6 1/2 à 7 semaines). Dans ce contexte, de nombreuses équipes ont développé des modalités de traitement plus court, la radiothérapie hypofractionnée, dont les pionniers sont le Canada et la Grande-Bretagne. Cette modalité d'irradiation consiste à délivrer des doses par fraction plus importantes avec une dose totale moindre, réduisant ainsi la durée totale du traitement (étalement). Ce concept repose sur la radiosensibilité intrinsèque des lignées cellulaires des cancers du sein (rapport $\alpha/\beta < 4$) qui sembleraient être plus sensibles à une dose/fraction élevée. Ainsi, l'équipe de T. Whelan a proposé un nouveau schéma d'irradiation des cancers du sein de stade précoce selon un mode hypofractionné (dose totale de 42,5 Gy en 16 fractions). Ce schéma de radiothérapie hypofractionné semble être équivalent en termes de récives locales [9, 10]. En parallèle, dans les essais START-A et START-B, le risque de récives locales à 5 ans est relativement faible (3,3-3,6 %) [11, 12]. Toutefois, l'irradiation mammaire selon un rythme conventionnel (DT = 50 Gy, 2 Gy/fraction) peut être source de complications tardives, en particulier esthétiques, cardiaques, pulmonaires et

nerveuses, chez ces patientes d'excellent pronostic [13, 14]. L'apparition de ces séquelles au long cours dépend essentiellement de la dose totale délivrée, de la dose par fraction et du volume irradié. Le recul concernant ces essais reste encore insuffisant et ne permet pas de conclure si ce schéma d'irradiation pour un volume mammaire important (sein +/- aires ganglionnaires) sera source ou non de toxicités tardives dans les années à venir.

PLACE DE L'IRRADIATION PARTIELLE ACCÉLÉRÉE DU SEIN

Dans cette course à la réduction du temps de la radiothérapie adjuvante (radiothérapie hypofractionnée ; HERT – Hypofractionated External Beam Radiotherapy) des cancers du sein de stade précoce, l'essentiel même du concept de l'hypofractionnement n'est pas entièrement pris en compte. En effet, ce concept repose non seulement sur une dose/fraction plus importante MAIS dans un volume restreint afin de limiter la survenue de toxicités tardives. Ainsi, dans ce contexte, l'irradiation partielle accélérée du sein (APBI – Accelerated Partial Breast Irradiation) semble être la modalité d'irradiation la plus adaptée. Cette radiothérapie consiste en une irradiation focalisée ne concernant que le lit de tumorectomie (volume d'irradiation restreint < 20-25 % du volume mammaire) et concentrée (dose/fraction élevée > 3,5 Gy) avec une dose totale nécessaire à éradiquer la maladie infra-clinique (50 Gy ou équivalent biologique) délivrée sur une courte période (4 à 6 jours).

Existe-t-il un « effet-dose » dans les cancers du sein ?

L'irradiation partielle accélérée n'a de valeur que s'il existe un effet-dose dans les cancers du sein. Historiquement, d'après des modélisations mathématiques, il a été montré dès 1985 qu'au-delà de 35 Gy délivré sur le sein, l'apport d'un complément de dose de 15 Gy diminue de 2/3 le risque de récurrence locale des cancers du sein [15]. Cet effet-dose a été mis en évidence cliniquement lors de l'actualisation de l'essai de l'EORTC « boost *versus* no boost » : un complément de dose supplémentaire de 16 Gy au traitement conventionnel (50 Gy) diminue le risque de récurrence locale de moitié [3]. Par ailleurs, des modélisations mathématiques prenant en compte l'effet radiobiologique des rayonnements ionisants dans les cancers du sein ont permis également d'établir

une équivalence d'efficacité entre le schéma d'irradiation conventionnelle (50 + 16 Gy) *versus* l'irradiation partielle accélérée [16].

Restreindre le volume d'irradiation mammaire est-il source d'un risque élevé de récurrences locales ?

De plus en plus, l'irradiation de la glande mammaire en totalité est remise en question dans ces cancers du sein de stade précoce. En effet, les récurrences locales dépendent de l'histoire naturelle du cancer du sein apparaissant essentiellement dans le site initial de la tumeur primitive. Une récente revue de la littérature portant sur l'analyse de la topographie des récurrences locales après traitement chirurgical conservateur met en évidence un risque de récurrences survenant en dehors du lit de tumorectomie évalué à 3 % [17].

Critères de sélection des patientes

Compte tenu de l'absence de données à long terme concernant le risque de récurrence locale, le traitement ne peut être effectué que dans le cadre d'un protocole de recherche clinique. Afin d'avoir un contrôle loco-régional après irradiation partielle accélérée équivalent à une irradiation de la glande mammaire en totalité, cette modalité thérapeutique est actuellement réservée aux patientes ayant des caractéristiques tumorales présentant un faible risque de récurrence locale : carcinome canalaire infiltrant sans composante intracanaulaire extensive, absence d'emboles vasculaires et/ou péri-nerveux, absence d'atteinte ganglionnaire au curage axillaire (pN0 ou pN0i+).

Irradiation partielle accélérée du sein et essais cliniques en cours

Essais d'équivalence actuellement en cours

Le NSABP B-39 / RTOG 0413 a le recrutement le plus important (4 000 inclusions attendues, dont plus des 2/3 ont déjà été réalisées). L'irradiation partielle du sein peut être soit effectuée par curiethérapie interstitielle per-opératoire (Mammosite), ou par radiothérapie externe [18]. Deux autres essais étudient également l'équivalence d'efficacité de l'irradiation partielle accélérée par IORT (Intra-Operative Radio Therapy) à l'irradiation conventionnelle de la glande mammaire (étude ELIOT). Les premiers résultats montrent un risque identique de récurrence locale entre le schéma d'irradiation conventionnelle et le schéma expérimental [19].

Essai d'escalade de dose

Bien que de nombreuses études soient actuellement en cours, la dose optimale de l'irradiation partielle n'est toujours pas définie et est écolo-dépendante. Ainsi, les différents paramètres de l'irradiation partielle diffèrent en fonction de chaque équipe : la dose par fraction varie entre 3,4 Gy et 5,2 Gy ; la dose totale entre 32 et 38,5 Gy ; le fractionnement entre dose unique ou dose bifractionnée ; et enfin, l'étalement entre 4 et 10 jours. L'ensemble de ces valeurs est le résultat de modélisations mathématiques radiobiologiques [20]. Dans ce contexte, un essai de phase II mené en collaboration entre le Massachussets General Hospital et l'Institut Gustave Roussy cherche à valider cliniquement la dose optimale en radiothérapie externe conformationnelle avec des paliers de dose 32 ; 36 ; 40 et 42 Gy [21, 22].

CONCLUSION

L'irradiation de la glande mammaire dans sa totalité a largement montré son efficacité avec une réduction du risque de récurrence locale de 2/3 (méta-analyse d'Oxford 1995 [23]) se traduisant par un gain en survie spécifique à 20 ans > 5% (méta-analyse d'Oxford 2005 [6]) et un gain en survie globale à 15 ans de 6,7 % (méta-analyse d'Oxford 2007, communication orale). Bien qu'ayant formellement prouvé leur efficacité, les modalités de cette irradiation sont remises actuellement en question par l'émergence de la radiothérapie hypofractionnée adjuvante des cancers du sein de stade précoce : HERT, irradiation hypofractionnée de l'ensemble de la glande mammaire ; APBI, irradiation hypofractionnée du lit de tumorectomie. Toutefois, lorsque se pose l'indication d'une radiothérapie hypofractionnée, l'irradiation partielle semble être le traitement le plus approprié car elle répond à l'ensemble des critères de l'hypofractionnement (dose totale < 50 Gy, dose/fraction élevée > 3 Gy, durée de traitement minimale < 1 semaine ET volume irradié minimal < 25 % de la glande mammaire), alors que l'HERT ne répond que partiellement à ces critères (durée de traitement raccourci a minima : 3 à 4 semaines, dose totale < 50 Gy, dose/fraction sub-optimale < 3 Gy, volume d'irradiation non restreint). Les indications de ces différentes modalités thérapeutiques ne sont probablement pas antinomiques et la place de chacune d'entre elles reste à être déterminée.

Résumé

But. La radiothérapie adjuvante des cancers du sein de stade précoce a largement montré son efficacité en termes de contrôle local et de survie spécifique après traitement chirurgical conservateur. Toutefois, depuis quelques années émerge le concept de la radiothérapie hypofractionnée dans la prise en charge de ces cancers du sein.

Matériels et méthodes/Résultats. De nombreux essais internationaux de phases II et III sont actuellement en cours, étudiant l'équivalence d'efficacité en termes de contrôle local entre (I) la radiothérapie hypofractionnée de l'ensemble de la glande mammaire (HERT - HypoFractionated RadioTherapy) et l'irradiation mammaire conventionnelle (50 + 16 Gy); (II) l'irradiation partielle accélérée du sein et l'irradiation conventionnelle (50 + 16 Gy).

Que doit-on attendre et comment positionner les résultats de ces différentes modalités d'irradiation mammaire adjuvante hypofractionnée ? Cette analyse présente et discute les points forts et les interrogations liées à ces nouvelles modalités d'irradiation.

Conclusion. L'irradiation partielle accélérée du sein est une des modalités d'hypofractionnement la plus complète. Il s'agit d'une véritable révolution, à la fois conceptuelle et technologique, qui sera probablement un traitement de référence dans un avenir proche de la même façon que le traitement chirurgical conservateur est depuis plus de 30 ans le traitement de référence des cancers du sein de stade précoce.

Mots clés : radiothérapie hypofractionnée, irradiation partielle accélérée, cancer du sein de stade précoce

Bibliographie

- [1] Fisher B 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(16):1233-41.
- [2] Veronesi U 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(16):1227-32.
- [3] Bartelink H 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(22):3259-65.
- [4] Bartelink H et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87.
- [5] Romestaing P 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(3):963-8.
- [6] Clarke M 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(9503):2087-106.
- [7] Darby SC et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6(8):557-65.
- [8] Pestalozzi B, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii7-10.
- [9] Whelan T et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143-50.
- [10] Whelan T et al. Long-term results of a randomized trial of accelerated hypofractionated whole breast irradiation following breast conserving surgery in women with node negative breast cancer. in 30th annual SABCs 2007. San Antonio.
- [11] Bentzen SM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331-41.
- [12] Bentzen SM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
- [13] Pierce L, Oberman, H., Strawderman, M., Lichter, A., Microscopic extracapsular extension in the axilla: is this an indication for axillary radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:253-259.
- [14] Shapiro C, Recht A. Late effects of adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:101-112.
- [15] Arriagada R et al. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(10):1751-7.
- [16] Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1393-404.
- [17] Sanders ME et al. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(8):996-1002.
- [18] Vicini F. A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) *versus* partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer. 2007;NSABP PROTOCOL B-39 - RTOG PROTOCOL 0413: Pittsburgh, PA.
- [19] Polgar C et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):694-702.
- [20] Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(5):1393-1404.
- [21] Taghian AG et al. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal

external-beam accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1092-9.

[22] Kozak KR et al. Dosimetric comparison of two different three-dimensional conformal external beam accelerated partial breast irradiation techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

2006;65(2):340-6.

[23] Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333(22):1444-55.