



# Évolution des traitements locorégionaux des cancers invasifs

## L'irradiation partielle du sein : une option thérapeutique non validée

*Partial breast irradiation: a non-validated therapeutic alternative*

**Mots-clés :** Cancer du sein - Traitement conservateur - Irradiation partielle.

**Keywords:** Breast cancer - Breast-conserving treatment - Partial breast irradiation.

A. Fourquet\*

Après une chirurgie d'exérèse de la tumeur conservant le sein, l'irradiation partielle du sein (IPS) représente un changement conceptuel majeur du principe fondamental du traitement conservateur du cancer du sein : la nécessité d'irradier l'ensemble de la glande (lobules, canaux, tissu de soutien et réseau lymphatique) au lieu d'en effectuer l'ablation. Ce principe est validé par une expérience clinique de plus de 40 ans et par les résultats à très long terme de nombreux essais thérapeutiques [1]. Ces études ont démontré que, chez des malades qui avaient de petites tumeurs, le traitement par chirurgie conservatrice du sein suivie d'une radiothérapie du sein dans son ensemble était équivalent à la mastectomie, et que l'irradiation de l'ensemble de la glande mammaire réduisait le risque de récurrence d'un facteur 4 et améliorait significativement la survie à long terme.

Cet article discutera les différents arguments, pragmatiques ou scientifiques, qui tentent de justifier le principe de l'IPS.

### Irradiation partielle et irradiation accélérée ne sont pas synonymes

L'IPS est souvent présentée comme un moyen de réduire la durée du traitement classique, et par conséquent de le rendre plus accessible et moins contraignant. Or irradiation partielle et accélération du traitement sont deux choses différentes. Cette ambiguïté est née des considérations pragmatiques initiales qui ont conduit à imaginer des solutions permettant de raccourcir le traitement dans certains pays où l'accès aux

---

\* Département de radiothérapie, Institut Curie, Paris.

appareils de radiothérapie était rendu difficile, soit en raison du coût des déplacements sur 5 semaines (États-Unis) [2], soit en raison de l'insuffisance du nombre de centres de traitement (certains pays d'Europe) [3].

Les protocoles d'IPS utilisent plusieurs techniques différentes : curiethérapie classique à bas débit de dose continu [4, 5], irradiation externe d'un volume partiel à dose et à fractionnement classiques (50 Gy en 25 fractions) [6], curiethérapie à haut débit de dose fractionnée en huit à dix séances (34 à 38 Gy), le plus souvent à raison de deux séances par jour séparées d'au moins 6 heures [7, 8], irradiation externe hypofractionnée selon le même schéma [9-11], irradiation externe intraopératoire en une seule fraction (autour de 20 Gy) [12, 13]. La toxicité à long terme de ces différents schémas d'hypofractionnement à ces doses n'est pas encore connue.

## **L'argumentaire justifiant l'IPS est fragile**

La justification de l'IPS repose pour l'essentiel sur deux arguments :

- Les récurrences locales observées après un traitement conservateur du sein surviendraient en grande majorité des cas "autour" du site tumoral initial [14]. Les récurrences ailleurs dans le sein seraient des deuxièmes cancers et leur survenue n'est pas affectée par la radiothérapie. Ce postulat repose sur des observations à relativement court terme (5 à 10 ans). La proportion relative des récurrences en fonction de leur site varie avec le temps, et si les récurrences dans le site initial sont plus importantes dans les cinq premières années, les récurrences dans un autre site augmentent avec le recul. Une étude récente [15] avec un long recul montre qu'après radiothérapie de l'ensemble du sein, les risques cumulés de récurrence sur 15 ans sont identiques au risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral, et que les récurrences dans un autre site sont moitié moindres que ce risque controlatéral, ce qui suggère que l'irradiation prévient le risque de "deuxième cancer".

- L'extension d'un cancer du sein autour du site initial est limitée. La quantité de maladie résiduelle après tumorectomie est faible et reste située proche de la tumeur initiale. Ce postulat est basé sur la détermination de la quantité de maladie résiduelle observée sur des pièces de réexcision (recoupes) effectuée après la tumorectomie initiale [16], qui montrent que des foyers résiduels ne sont pas retrouvés au-delà de 20 mm autour de la tumeur initiale. Ces notions sont en contradiction avec les études qui déterminent la présence de maladie résiduelle autour de la tumeur, non pas dans les pièces de réexcision, mais dans les pièces de mastectomie chez des malades qui avaient eu une ablation du sein pour de petites tumeurs. Ces études [17-21] ont montré que des foyers tumoraux résiduels pouvaient être retrouvés à plus de 2 cm des berges de la tumorectomie dans plus de 20 % des cas.

Par ailleurs, un essai chirurgical italien [14] a comparé de façon randomisée un traitement par quadrantectomie seule à la même chirurgie suivie d'une irradiation de l'ensemble du sein. Cette chirurgie consistait en l'exérèse de la tumeur initiale avec une très large quantité de tissu mammaire non tumoral (exérèse du quadrant), d'un croissant

cutané en regard de la tumeur et d'une partie de l'aponévrose du muscle pectoral sous-jacent. Avec un recul médian de 8 ans, le pourcentage de récurrence chez les patientes non irradiées était quatre fois plus élevé que chez celles qui avaient reçu une irradiation de l'ensemble de la glande mammaire (23,5 % contre 5,8 %). Si on admet que l'association d'une simple tumorectomie et d'une irradiation du lit opératoire, telle qu'elle est pratiquée par certaines équipes, est une approche similaire à celle de la quadrantectomie, il faut craindre un taux de récurrence élevé à long terme.

## **La définition du volume d'irradiation partielle est imprécise**

Les volumes de traitement sont très différents selon les techniques utilisées. Les auteurs qui ont utilisé la curiethérapie à l'iridium 192 à bas débit ont traité des volumes importants, avec des lignes d'implantation réparties sur trois plans aboutissant à un volume d'irradiation très large. Les auteurs qui utilisent la curiethérapie à haut débit de dose ou l'irradiation externe recommandent de définir des marges de 1 à 2 cm autour du volume d'exérèse chirurgicale. Les équipes effectuant une irradiation intraopératoire à dose unique prescrivent la dose de 0,5 cm à 1 cm autour des berges de la tumorectomie.

Les critères qui gouvernent la définition du volume cible ne sont donc pas réellement définis et semblent davantage imposés par les contraintes de toxicité (peau, poumon) ou de faisabilité (irradiation intraopératoire) des techniques elles-mêmes, que par un argumentaire solide. La définition d'un volume idéal à partir de l'extension supposée centrifuge d'une tumeur parfaitement centrée dans la pièce chirurgicale est irréaliste. Il est donc difficile de savoir ce qui est réellement traité et pourquoi.

## **L'IPS permet de raccourcir la durée du traitement**

La diminution du nombre de séances définit l'hypofractionnement, qui est indépendant du fait d'irradier un volume partiel du sein. L'argument théorique en faveur de la combinaison d'une IPS et d'un hypofractionnement est lié au fait que, à dose totale égale, le risque de séquelles à long terme (fibrose des tissus sains) augmente avec la dose par fraction (et donc en raison inverse du nombre de fractions) et est d'autant plus élevé que le volume est important. Les protocoles d'hypofractionnement utilisés lors de l'IPS (32 ou 34 Gy en 8 ou 10 fractions) sont basés sur une équivalence d'effets biologiques de l'irradiation sur les tissus sains, utilisant un modèle dit "linéaire-quadratique". Outre que ces fractionnements n'ont pas été comparés avec les fractionnements classiques (50 Gy en 25 fractions) sur le long terme, leur effet antitumoral pourrait être moindre que celui d'un fractionnement standard [22]. Enfin, ce modèle ne s'applique pas aux très faibles fractionnements, et aucune donnée clinique sur le long terme n'est disponible sur l'effet d'une dose unique intraopératoire telle qu'elle est délivrée par certaines équipes.

À l'inverse, des protocoles d'irradiation hypofractionnée de l'ensemble du sein ont été évalués dans des essais cliniques : un essai canadien portant sur 1 234 femmes a démon-

tré qu'un protocole de 42,5 Gy en 16 fractions était semblable à un protocole classique en 25 fractions à 5 ans de recul [23]. Un essai britannique portant sur 1 410 femmes a montré que 42,9 Gy en 13 fractions était équivalent à un protocole classique, avec 10 ans de recul, alors qu'un protocole de 39 Gy en 13 fractions semblait inférieur [24]. Enfin, plusieurs études rétrospectives conduites en France sur des femmes très âgées suggèrent l'efficacité d'un protocole délivrant 32,5 Gy en 5 fractions à raison d'une fraction par semaine [25, 26].

Si l'irradiation de l'ensemble du sein peut être effectuée chez certaines patientes sur 13 fractions ou moins avec des résultats équivalents à ceux d'un fractionnement standard, l'IPS en 10 fractions et probablement plus perd beaucoup de son intérêt potentiel.

## Conclusion

---

Beaucoup d'incertitudes subsistent sur la validité du concept d'IPS, encore accrues par le fait que toutes les techniques actuelles utilisent des régimes hypofractionnés encore expérimentaux dans le domaine du cancer du sein. Il est donc impératif que l'évaluation de cette approche soit conduite de façon très rigoureuse dans le cadre d'essais thérapeutiques chez des patientes bien sélectionnées sur des critères de risque faible.

L'absence de support anatomique précis à la définition d'un volume cible fait que cette technique doit être abordée avec prudence. Il sera indispensable d'avoir un recul suffisant pour en apprécier l'intérêt éventuel, tant sur le plan du contrôle de la maladie locale que sur la toxicité et les séquelles.

L'irradiation de l'ensemble de la glande mammaire est le traitement de référence. Son efficacité à long terme sur le risque de récurrence locale est confirmée, ainsi que son effet sur la réduction de la mortalité par cancer du sein. Les progrès techniques de l'administration de cette irradiation fait qu'une diminution du nombre de déplacements est possible par l'utilisation des régimes hypofractionnés validés. La toxicité – en particulier cardiaque et pulmonaire – de la radiothérapie mammaire seule est également extrêmement limitée actuellement. Ces résultats ne doivent pas être remis en cause par de nouvelles approches évaluées de façon hasardeuse.

## Références bibliographiques

---

- [1] Clarke M, Collins R, Darby S 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.
- [2] Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC et al. *Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery.* *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):269-71.
- [3] Bentzen S, Heeren G, Cottier B et al. *Towards evidence-based estimates of radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe.* *Radiother Oncol* 2004;73(Supp.1):S146.
- [4] King TA, Bolton JS, Kuske RR et al. *Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer.* *Am J Surg* 2000;180(4):299-304.
- [5] Benitez PR, Chen PY, Vicini FA et al. *Partial breast irradiation in breast conserving therapy by way of interstitial brachytherapy.* *Am J Surg* 2004;188(4):355-64.

- [6] Ribeiro GG, Magee B, Swindell R et al. *The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception.* Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993;5(5):278-83.
- [7] Keisch M, Vicini F, Kuske RR et al. *Initial clinical experience with the Mammo Site breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55(2):289-93.
- [8] Polgar C, Major T, Fodor J et al. *High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(4):1173-81.
- [9] Vicini FA, Remouchamps V, Wallace M et al. *Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(5):1247-53.
- [10] Formenti SC, Truong MT, Goldberg JD et al. *Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: preliminary clinical results and dose-volume histogram analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(2):493-504.
- [11] Kozak KR, Doppke KP, Katz A 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.
- [12] Vaidya JS, Tobias JS, Baum M et al. *Intraoperative radiotherapy for breast cancer.* Lancet Oncol 2004;5(3):165-73.
- [13] Orecchia R, Veronesi U. *Intraoperative electrons.* Semin Radiat Oncol 2005;15(2):76-83.
- [14] Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. *Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial.* Ann Oncol 2001;12(7):997-1003.
- [15] Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL et al. *Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1328-36.
- [16] Vicini FA, Goldstein NS, Pass H et al. *Use of pathologic factors to assist in establishing adequacy of excision before radiotherapy in patients treated with breast-conserving therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(1):86-94.
- [17] Holland R, Veling SH, Mravunac M et al. *Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery.* Cancer 1985;56(5):979-90.
- [18] Muller A, Tschahargane C, Anton HW et al. *Multicentric primaries and residual tumor masses following wide excision in breast cancer: a basis for irradiation.* Eur J Gynaecol Oncol 1989;10(5):310-8.
- [19] Morimoto T, Okazaki K, Komaki K et al. *Cancerous residue in breast-conserving surgery.* J Surg Oncol 1993;52(2):71-6.
- [20] Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA et al. *"Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy.* Cancer 1975;35(3):739-47.
- [21] Frazier TG, Wong RW, Rose D. *Implications of accurate pathologic margins in the treatment of primary breast cancer.* Arch Surg 1989;124(1):37-8.
- [22] Rosenstein BS, Lymberis SC, Formenti SC. *Biologic comparison of partial breast irradiation protocols.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(5):1393-404.
- [23] Whelan T, MacKenzie R, Julian J 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.
- [24] Owen JR, Ashton A, Bliss JM 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(6):467-71.
- [25] Maher M, Campana F, Mosseri V et al. *Breast cancer in elderly women: a retrospective analysis of combined treatment with tamoxifen and once-weekly irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(4):783-9.
- [26] Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM et al. *Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(1):154-62.