

## Quel juste traitement pour un meilleur avenir ?

# Radiothérapie adjuvante des cancers du sein : les sujets en discussion

### *Adjuvant radiotherapy of breast cancer: debated issues*

**Mots-clés :** Cancer du sein – Radiothérapie – Irradiation ganglionnaire – Irradiation partielle – Fractionnement – Néoadjuvant – Thérapeutiques ciblées.

**Keywords:** Breast cancer – Radiotherapy – Lymph nodes irradiation – Partial breast irradiation – Fractionation – Neoadjuvant – Targeted therapies.

#### A. Fourquet\*

L'irradiation adjuvante des cancers du sein réduit significativement et de façon importante (environ 70 %) le risque de rechute locorégionale, après chirurgie conservatrice et après mastectomie (1). Ces résultats sont obtenus avec un fractionnement de 50 Gy en 25 fractions. L'addition d'une dose complémentaire de 10 à 16 Gy dans le lit opératoire après chirurgie conservatrice du sein réduit encore de 40 % le risque de récurrence locale (2, 3). L'estimation du risque moyen de récurrence mammaire à 10 ans est actuellement de 6 à 7 %. Dans la plupart des situations, en particulier lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire axillaire, l'irradiation du sein ou de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires réduit le risque de décès par cancer du sein de 18 % en moyenne à 15 ans.

Cet effet de la radiothérapie est indépendant des caractéristiques cliniques et tumorales, ainsi que des effets des traitements médicamenteux (chimiothérapie et hormonothérapie). Ainsi, plus le risque initial est élevé, plus le bénéfice absolu de l'irradiation le sera aussi.

La radiothérapie des cancers du sein peut entraîner des séquelles létales à long terme, en particulier cardio-vasculaires. Il est maintenant bien établi que ce risque est directement lié à la dose reçue par une partie du cœur et de ses vaisseaux et qu'il peut être considérablement diminué en utilisant une technique adaptée.

La contrainte imposée par cette irradiation (25 à 33 séances sur 5 à 7 semaines, à raison d'une séance quotidienne), les risques de séquelles tardives et la crainte de leur majoration par les traitements médicaux ont conduit à remettre en cause les schémas classiques et à expérimenter de nouvelles techniques, voire à revoir certaines indications. Cela soulève un certain nombre de questions :

- L'irradiation ganglionnaire, et en particulier celle de la chaîne mammaire interne, est-elle réellement nécessaire ?
- Peut-on utiliser d'autres schémas de fractionnement que celui du schéma de référence afin de réduire la durée du traitement sans compromettre son efficacité et sans accroître sa toxicité à long terme ?
- L'irradiation seule d'un volume partiel du sein est-elle concevable ?

- Quels volumes traiter par irradiation après une chimiothérapie néo-adjuvante et une chirurgie, sans atteinte ganglionnaire résiduelle ?

- L'administration de thérapeutiques ciblées potentiellement radiosensibilisantes dans le traitement des cancers du sein doit-elle faire modifier les indications de la radiothérapie ?

#### Irradiation des ganglions mammaires internes

Les grands essais thérapeutiques qui ont mis en évidence un bénéfice de l'irradiation sur le risque métastatique et la survie utilisaient des protocoles incluant l'ensemble des aires ganglionnaires (axillaires, susclaviculaires et mammaires internes) en sus de l'irradiation de la glande mammaire ou de la paroi thoracique (4). Il est actuellement impossible de déterminer si cet effet sur la survie est lié à tel ou tel volume irradié, ou à l'ensemble.

Traiter de façon satisfaisante les ganglions mammaires tout en épargnant le cœur et les gros vaisseaux sous-jacents peut parfois s'avérer excessivement difficile chez certaines patientes. Il est bien établi que les risques cardio-vasculaires à long terme sont corrélés à la dose reçue par le myocarde et ses vaisseaux (5). Des techniques existent qui permettent de réduire cette dose (utilisation d'électrons, irradiation en blocage inspiratoire, etc.). La question de la pertinence de l'irradiation spécifique des ganglions mammaires internes se pose néanmoins. Deux essais ont été conduits qui évaluaient par tirage au sort le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire mammaire interne. L'essai multicentrique français a inclus 1 281 patients ; les résultats doivent être communiqués prochainement. L'essai de l'EORTC a inclus 4 004 patients ; les résultats seront connus en 2011.

#### Fractionnements

Les résultats à long terme de l'irradiation des cancers du sein ont été obtenus avec des protocoles très proches du schéma de référence, délivrant 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par

\* Département d'oncologie-radiothérapie, Institut Curie, Paris.

semaine pendant 5 semaines. Ce schéma a été établi empiriquement comme étant un compromis satisfaisant entre une probabilité élevée de contrôle de la maladie et un faible taux de séquelles à long terme, avec des résultats esthétiques très satisfaisants en cas de conservation du sein.

La contrainte des séances quotidiennes, les déplacements parfois longs pour accéder à un centre de radiothérapie, le nombre élevé et croissant de femmes traitées pour cancer du sein et les difficultés rencontrées par des femmes ayant du mal à se déplacer a conduit certaines équipes à tester de nouveaux schémas, dits "hypofractionnés", permettant de diminuer le nombre de séances. Ces études ont été conduites dans des pays dont l'équipement en radiothérapie était insuffisant (Grande-Bretagne) ou dans lesquels les centres de radiothérapie étaient concentrés dans les grandes agglomérations avec un accès difficile pour les populations dispersées dans des grands espaces (Canada). Les schémas testés dans plusieurs grands essais reposaient sur une équivalence biologique des effets de l'irradiation estimée à l'aide du modèle linéaire-quadratique et proposant des protocoles avec moins de séances, une dose par séance plus élevée, une dose totale diminuée et un étalement parfois plus court. Ces essais ont ainsi proposé des schémas à 16 fractions (Canada) [6], ou 13 ou 15 fractions (Grande-Bretagne) [7, 8]. Les résultats à 5 ou 10 ans suggèrent une équivalence d'effets en termes d'efficacité et de séquelles entre le schéma classique en 25 fractions et ces protocoles hypofractionnés.

Cependant, plusieurs aspects de cette question restent discutés :

- Les patientes incluses dans ces essais étaient plutôt âgées et avaient des cancers de bon pronostic, peu agressifs.
- Ces études proposent des schémas équivalents à 50 Gy en 25 fractions mais ne résolvent pas la question de la dose additionnelle dans le lit tumoral (*boost*) délivrée dans la majorité des cas traités après un traitement conservateur. Cette dose était délivrée selon un fractionnement classique dans les essais anglais.
- Il est connu depuis longtemps que le modèle linéaire-quadratique ne rend compte qu'imparfaitement des effets de la variation de la dose par séance, en particulier en ce qui concerne le risque de séquelles à long terme. Une hétérogénéité importante de la distribution de dose dans les tissus sains (glande mammaire, cœur, poumons, nerfs) peut potentiellement induire des séquelles à très long terme plus sévères qu'avec un fractionnement classique.

## Irradiation partielle du sein

Le concept d'irradiation d'un volume partiel du sein après chirurgie conservatrice est né aux États-Unis dans les années 1990. Il consistait à tester l'hypothèse selon laquelle l'irradiation de l'ensemble du sein n'avait que peu d'action sur les récurrences locales, celles-ci n'étant déterminées que par la progression de la maladie résiduelle après chirurgie dans le voisinage du site initial de la tumeur. L'irradiation de cette région pouvait donc suffire. Dans certains États américains, l'accessibilité à des centres de radiothérapie externe était difficile en raison des distances à parcourir, et le système de couverture sociale ne prenait pas en charge les frais de transport ou de logement. Cela conduisait à effectuer une mastectomie sans radiothérapie complémentaire, au lieu d'un traitement conservateur du sein. Les premières études, portant sur des groupes sélectionnés comprenant des patientes âgées ayant des petits cancers de pronostic favorable, ont utilisé la curiethérapie

à bas débit de dose, délivrant une dose de 50 Gy sur 4 à 5 jours. Les dispositifs d'implantation utilisaient deux ou trois plans, et souvent 10 à 15 lignes de curiethérapie, couvrant ainsi de très larges volumes autour du site d'exérèse.

Par la suite, des techniques spécifiques se sont développées, combinant une irradiation partielle du sein et des schémas d'irradiation courts hypofractionnés : irradiation par curiethérapie à haut débit de dose, irradiation externe avec modulation d'intensité, protonthérapie. Ces schémas délivrent le plus souvent 10 fractions en 5 jours, à raison de 2 fractions quotidiennes espacées de 6 heures au moins, pour une dose totale de 34 à 40 Gy. Ils sont fondés sur une équivalence biologique au schéma classique de 50 Gy en 25 fractions, pour une valeur du coefficient  $\alpha/\beta$  de 3 ou 4 Gy. Hormis le fait que cette estimation conduit à un sous-dosage important pour les tumeurs proliférantes ( $\alpha/\beta$  de 8 à 10), elle ne prend pas en compte la dose additionnelle dans le lit tumoral. D'autres équipes utilisent une technique d'irradiation intraopératoire, par électrons ou rayons X de faible énergie (50 kV) délivrant une dose unique de 21 Gy ou 5 Gy. Seules les études ayant utilisé la curiethérapie à bas débit de dose ont un recul dépassant 5 ans ; la plupart des autres études n'atteignent pas ce seuil.

L'argumentaire de cette approche repose sur le postulat que les récurrences surviennent en grande majorité dans ou à proximité du site tumoral initial, que les récurrences survenant ailleurs dans le sein représentent des deuxièmes cancers, et que la radiothérapie n'a pas d'effets sur la prévention de ces deuxièmes cancers (9, 10) : l'irradiation de l'ensemble de la glande serait donc inutile.

La répartition des récurrences dans le sein dépend beaucoup de l'étendue de la chirurgie, de la définition du site et, surtout, du recul de l'observation. Si la majorité des récurrences à 5 ans est effectivement observée dans le site initial, la répartition est de 60/40 à 10 ans et de 50/50 à 15 ans. Les études comparant les profils génétiques de la tumeur primitive et ceux de la récurrence montrent que la relation "récurrence même site = même clone", et "récurrence ailleurs = nouveau cancer" est plus complexe qu'il n'y paraît. Enfin, plusieurs études montrent qu'après irradiation de toute la glande, le taux de récurrence survenant ailleurs que dans le sein est inférieur de moitié à celui d'un nouveau cancer dans le sein controlatéral, suggérant ainsi un effet de l'irradiation sur l'apparition des supposés nouveaux cancers dans le même sein.

Une dizaine d'essais thérapeutiques multicentriques incluant plusieurs milliers de malades est actuellement en cours. Ces essais permettront de résoudre la controverse sur la validité du concept d'irradiation partielle, à condition que leurs résultats soient interprétés avec un recul suffisamment long (dix ans).

## Radiothérapie après chimiothérapie première et chirurgie

Une chimiothérapie première, dite néo-adjuvante, est le plus souvent proposée aux femmes ayant un cancer du sein dont la taille ne permet pas une exérèse chirurgicale conservatrice dans des conditions satisfaisantes. Celle-ci ne devient réalisable dans la majorité des cas qu'après chimiothérapie. Lorsque le sein est conservé, une radiothérapie mammaire doit être réalisée. Se pose alors la question d'une irradiation ganglionnaire après la chirurgie, en particulier lorsque l'analyse du curage est négative. La taille de la lésion primitive (le plus souvent supérieure à 3 cm) est associée

à une probabilité d'atteinte ganglionnaire d'au moins 50 %. Un curage négatif peut témoigner soit de l'absence d'atteinte initiale, soit de la négativation par la chimiothérapie. Les protocoles actuels fondés sur ce doute recommandent d'effectuer dans tous les cas une irradiation ganglionnaire conduisant à un surtraitement dans un certain nombre de situations. Les données disponibles sont encore très pauvres (11) et il est nécessaire de conduire des études spécifiques sur ce sujet. Une exploration de la région axillaire par la technique du ganglion sentinelle effectuée avant de débiter la chimiothérapie pourrait être une solution.

## Radiothérapie du cancer du sein et thérapeutiques ciblées

L'émergence et la démonstration de l'efficacité de molécules modifiant la réponse biologique aux chimiothérapies ont conduit à les introduire dans le traitement adjuvant des cancers du sein, soit en routine (trastuzumab), soit dans le cadre de grands essais thérapeu-

tiques (lapatinib, bévacicumab). D'autres molécules sont testées en situation métastatique (inhibiteur de PARP-1). Toutes ces molécules, par leur action sur les voies de signalisation de l'apoptose, sur la prolifération cellulaire ou sur la réparation des dommages de l'ADN, sont potentiellement radiosensibilisantes, comme cela a été montré dans de nombreuses études in vitro ou dans des modèles animaux.

Nous avons encore très peu d'expérience et de recul sur leur utilisation avec la radiothérapie, sur les effets aigus, mais surtout sur leur toxicité potentielle à long terme. Si l'adjonction de trastuzumab ne semble pas augmenter la toxicité de la radiothérapie lorsqu'il est délivré de façon concomitante à celle-ci, cette constatation se limite au mieux à 3 ans de recul (12-15). Nous ne savons encore rien des effets de l'administration concomitante de la radiothérapie et de bévacicumab.

Faut-il donc, par mesure de précaution, s'abstenir d'effectuer une radiothérapie ou bien en limiter les volumes chez les patientes qui reçoivent du trastuzumab en situation adjuvante ? Le risque potentiel semble ici essentiellement cardiaque, chacune des deux modalités pouvant provoquer des troubles cardio-vasculaires. ■

## 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] Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C 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.
- [3] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM 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] Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet* 1999;354(9188):1425-30.
- [5] Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. 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.
- [6] 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.
- [7] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG 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. Epub 2008 Mar 19.
- [8] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG 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. Epub 2008 Mar 19.
- [9] Offeren BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;90(1):1-13. Epub 2008 Sept 8.
- [10] Mannino M, Yarnold J. Accelerated partial breast irradiation trials: diversity in rationale and design. *Radiother Oncol* 2009;91(1):16-22. Epub 2009 Jan 27.
- [11] Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 2008;26(5):791-7.
- [12] Belkacemi Y, Gligorov J, Ozsahin M et al. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the french multicentric study. *Ann Oncol* 2008;19(6):1110-6. Epub 2008 Mar 15.
- [13] Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;6:6.
- [14] Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M et al. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol* 2009;90(1):122-6. Epub 2008 Oct 29.
- [15] Kirova YM, Causa L, Granger B et al. Évaluation monocentrique de la tolérance de l'association concomitante de trastuzumab et de radiothérapie. *Cancer Radiother* 2009;13(4):276-80. Epub 2009 May 17.