

# Les limites du traitement conservateur et l'information éclairée

## Radiothérapie dans le traitement conservateur du cancer du sein de la femme jeune

*Breast-conserving treatment with irradiation in young women*

**Mots-clés:** Cancer du sein – Femme jeune – Radiothérapie – Récidive locale.

**Keywords:** Breast cancer – Young woman – Radiotherapy – Local recurrence.

A. Fourquet\*

L'âge est le facteur de risque de récurrence locale principal après traitement conservateur du sein par une chirurgie conservatrice suivie de l'irradiation de l'ensemble de la glande. Cela a été montré dans le cadre de nombreuses études rétrospectives et mis en évidence dans les méta-analyses de l'EBCTCG (1).

En se fondant sur ces constatations, une mastectomie est de plus en plus souvent effectuée sur le seul critère de l'âge. Cette attitude soulève bien des questions sur l'amplitude du risque chez les femmes qui conservent leur sein, sur le bien-fondé de l'ablation du sein dans cette population à risque, sur l'impact du traitement local sur le pronostic vital, et enfin, sur le choix des patientes elles-mêmes face aux alternatives proposées.

### Récurrence locorégionale après traitement conservateur : influence de l'âge jeune

De nombreuses études ont montré que le risque de récurrence locale après traitement conservateur est d'autant plus élevé que l'âge au diagnostic est jeune. Le risque était le plus élevé chez les femmes de moins de 40 ans ou de moins de 35 ans, selon le seuil

---

\* Département de radiothérapie-oncologie, institut Curie, Paris.

choisi dans ces études. Dans l'essai de l'EORTC (2, 3) portant sur l'effet d'une dose d'irradiation additionnelle dans le lit tumoral (*boost*), une analyse de l'influence de l'âge sur le risque de récurrence a été conduite, indépendamment du type de traitement reçu, qui confirme le rôle de l'âge. De même, dans les cancers du sein intracanaux, il a été montré que l'âge était le facteur de risque majeur de récurrence locale (4).

## **Influence respective de l'âge jeune et des autres facteurs de risque sur le risque de récurrence mammaire**

La fréquence d'association des facteurs de risque connus avec l'âge jeune peut être résumée de la façon suivante, à partir des données de la littérature :

- **association très fréquente** : grade histopronostique élevé, faible expression des récepteurs hormonaux, index de prolifération élevé ;
- **association moins fréquente** : volume tumoral important, grade nucléaire élevé d'une composante intracanaux, envahissement vasculaire lymphatique péri-tumoral, cancer canalaux, cancer médullaire, mutation de p53, amplification de HER2/neu.

L'âge est-il un facteur de risque de récurrence indépendant, ou le risque associé à l'âge est-il lié au phénotype agressif combinant grade élevé, prolifération élevée et absence d'expression des récepteurs hormonaux associée au jeune âge ? Dans l'étude Boost de l'EORTC (2), l'âge est le plus fort déterminant du risque de récurrence en analyse multifactorielle. Dans une étude conduite à l'institut Curie (5) portant sur 209 femmes de moins de 40 ans avec 12 ans de recul médian, l'âge était le seul facteur de risque indépendant de récurrence locale, alors que les cancers des femmes plus jeunes étaient plus souvent de haut grade. Ces études et d'autres confirment donc que le risque accru associé à l'âge jeune ne peut être expliqué que par la seule association aux autres facteurs de risque connus.

Cette influence de l'âge a également été observée dans les cancers du sein intracanaux stricts. Dans l'essai de l'EORTC évaluant l'intérêt de la radiothérapie du sein après une chirurgie conservatrice, l'âge jeune est retrouvé comme facteur de risque de récurrence indépendant en analyse multifactorielle (6). Cela a également été retrouvé dans deux grandes études multicentriques rétrospectives (7, 8).

Le risque accru lié à l'âge est-il en relation avec une prédisposition génétique plus fréquente chez les femmes jeunes, qui conférerait un risque de deuxième cancer du sein conservé ? Plusieurs études ont analysé le risque de récurrence après traitement conservateur chez des femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*. Des résultats contradictoires ont été observés, certaines de ces études montrant un risque accru chez les porteuses de mutation, d'autres montrant au contraire une absence de risque. L'étude multicentrique de Pierce et al. (9) a étudié le devenir de 160 femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* comparées à 445 cas sporadiques appariés sur l'âge

et la date de diagnostic avec un suivi médian de 7,9 ans. Seul l'âge influençait le risque de récurrence locale en analyse multifactorielle (avec une augmentation de 4 % du risque de récurrence par année d'âge décroissante). De même, dans une étude de l'institut Curie (10, 11) comparant 29 femmes porteuses d'une mutation à 58 cas appariés sur l'âge, sur l'année de traitement et sur le délai entre le diagnostic et le test génétique, l'âge était le seul facteur prédictif du risque de récurrence, augmenté de 5 % par année d'âge décroissante, avec un recul de 13,5 ans.

## Réduction du risque de récurrence chez les femmes jeunes

Dans l'essai Boost de l'EORTC (3), une dose additionnelle de 16 Gy dans le lit tumoral réduit le risque de récurrence locale de 45 %. Cet effet est indépendant de l'âge, mais le bénéfice absolu sera d'autant plus élevé que l'âge au diagnostic est jeune : ainsi, le risque passe de 24 % à 13,5 % chez les femmes de moins de 40 ans par le fait d'une augmentation de la dose totale au lit tumoral de 50 à 66 Gy (tableau). Ces observations ont conduit à évaluer le bénéfice d'une augmentation de dose à 26 Gy dans le lit tumoral chez les femmes de 50 ans et moins. Young Boost est un essai européen multicentrique auquel participent 12 centres français, qui compare par tirage au sort une dose cumulée de 76 Gy à la dose de référence de 66 Gy. Le nombre d'inclusions de 2 400 patientes sera atteint début 2011. Cet essai aura la puissance nécessaire pour mettre en évidence une diminution du taux de rechute locale à 10 ans de 3,5 %. Le bénéfice attendu est une réduction de 5 % (de 12 à 7 %).

**TABLEAU.** Essai EORTC 22881-10882 (d'après [3]) : risque de récurrence locale comme premier événement selon le traitement, en fonction de l'âge.

	Patientes	Récurrence locale à 10 ans (%)		
		50 Gy	50 Gy + 16 Gy	Réduction absolue en %
<b>Âge (ans)</b>				
≤ 40	470	23,9	13,5	10,4
41-50	1 407	12,5	8,7	3,8
51-60	1 885	7,8	4,9	2,9
> 60	1 807	7,3	3,8	3,5

Dans les cancers intracanalaires, une étude multicentrique rétrospective (12) portant sur 373 femmes de moins de 46 ans suivies avec un recul médian de 6 ans a montré qu'une augmentation de la dose dans le lit tumoral réduisait le risque de récurrence de 28 % à 14 %.

Ces études montrent ainsi que l'augmentation de la dose d'irradiation ciblée dans le lit opératoire diminue de façon significative le risque de récurrence mammaire.

Cet effet de la radiothérapie, combiné à celui des traitements systémiques dont il est démontré qu'ils contribuent à la réduction du risque de récurrence locale, devra permettre de réduire le risque afin de le rapprocher de celui des femmes plus âgées.

## Conclusion

---

L'amélioration continue des taux de contrôle local observée au cours des 10 dernières années fait que le traitement conservateur associant une chirurgie conservatrice et une irradiation de l'ensemble du sein reste une alternative à la mastectomie chez les femmes jeunes, d'autant qu'il n'a pas été démontré d'influence de cette intervention sur la survie à long terme. Le choix du traitement doit avant tout être celui de la patiente elle-même, qui doit être informée de façon complète sur les risques et les bénéfices. La décision doit également prendre en compte les facteurs de risque associés à l'âge et le bénéfice attendu des traitements systémiques, en particulier des thérapeutiques ciblées lorsqu'elles existent.

## 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;366:2087-106.
- [2] Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al. Can patient, treatment and pathology related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39:932-44.
- [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;25:3259-65.
- [4] Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002;20:2736-44.
- [5] Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (< 40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82(3):272-80.
- [6] Bijker N, Peterse JL, Duchateau L et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001;19:2263-71.
- [7] Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, de Lafontan B et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:868-79.
- [8] Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103:1137-46.
- [9] Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437-43.
- [10] Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2304-11.
- [11] Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2009;120:119-26.
- [12] Omlin A, Amichetti M, Azria D et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7:652-6.