



Actualisation des critères de qualité de la radiothérapie des cancers infiltrants du sein

Updated quality criteria of radiation therapy in breast cancer

Mots-clés : RT - Cancer du sein - Qualité de traitement.

Keywords: Radiation therapy - Breast cancer - Quality of treatment.

Y. Belkacémi*, **A. Courdi****, **A. Fourquet*****, **B. Cutuli******, **M. Hery*******,
G. Ganem*****, **D. Azria*******

La radiothérapie (RT) est considérée comme une arme thérapeutique majeure dans le cancer du sein. Ces indications sont plus ou moins clairement établies selon les contextes. Alors qu'elle est incontournable après chirurgie conservatrice, son indication chez certaines patientes à faible risque de rechute est débattue après mastectomie totale.

L'association radiochirurgicale conservatrice est le traitement standard des cancers du sein localisés. Les nombreux essais thérapeutiques conduits durant les trente dernières années ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- pour les tumeurs de moins de 3 cm, un traitement conservateur par tumorectomie suivie de radiothérapie adjuvante permet une survie globale identique à un traitement mutilant par mastectomie totale ;
- la recommandation pour la RT est de délivrer une dose de 45 à 50 Gy dans la totalité du sein à raison de 1,8 à 2 Gy par séance et 5 fois par semaine, suivie d'un complément de 10 à 16 Gy dans le lit opératoire selon le même fractionnement.

* CLCC Oscar-Lambret, faculté de médecine, université de Lille II.

** CLCC Antoine-Lacassagne, Nice.

*** CLCC Institut Curie, Paris.

**** Clinique de Courlancy, Reims.

***** CHPG de Monaco.

***** Centre Jean-Bernard, Le Mans.

***** CLCC Val-d'Aurelle et INSERM EMI 0227, Montpellier.

Avec ces modalités de RT, la probabilité de récurrence locale à 10 ans est de l'ordre de 10 %. Dans la mise à jour à 15 ans de la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), l'analyse portant sur 7311 traitements conservateurs de dix essais a montré des taux de rechutes locales trois fois plus élevés après chirurgie seule (25 %) par rapport à l'association radiochirurgicale (7 % ; $2 p < 0,00001$) avec une réduction du risque de 70 %. La mortalité spécifique à 15 ans était de 30 % avec la RT contre 36 % ($2 p = 0,0002$) sans la RT. De plus, ces résultats semblent avoir un retentissement sur la réduction de la mortalité globale (35 % avec la RT contre 41 % sans la RT ; $2 p = 0,005$) [1].

Critères de qualité de la radiothérapie après chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice et la RT forment un tandem dans le traitement du cancer du sein en phase initiale. L'objectif est d'offrir un traitement non mutilant sans compromettre le contrôle local. Ce n'est que dans certains cas que cette stratégie est abandonnée au profit de la mastectomie : important rapport volume tumoral/volume mammaire, tumeur multicentrique ou souhait de la patiente.

Indications d'irradiation mammaire

La méta-analyse de l'EBCTCG portant sur plus de 7000 patientes a clairement démontré la diminution significative du taux de récurrences locales, passant de 25,7 à 7,4 % dans les cinq premières années, se traduisant par un gain statistiquement significatif de plus de 5 % à la fois en survie spécifique et en survie globale [1]. La mortalité non liée au cancer et attribuée à la RT serait réduite grâce aux techniques modernes utilisées ces dernières années. Cependant, de plus longs délais de suivi des patientes sont nécessaires pour confirmer définitivement cette amélioration.

Malgré le caractère formel de l'indication de la RT, la décision est prise dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La consultation d'annonce précédant la prise en charge fait partie des bonnes pratiques cliniques. L'oncologue-radiothérapeute qui prend en charge la patiente met en œuvre cette RT : il assure la définition du (des) volume(s) à traiter, la prescription des doses, coordonne et dirige l'ensemble du traitement en liaison avec le radiophysicien et les autres membres de l'équipe soignante de RT.

Modalités de la radiothérapie conventionnelle et de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

La reproductibilité du positionnement est un élément indispensable pendant toute la durée de la RT. Le positionnement recommandé utilise un plan incliné, ajusté en fonction

de la morphologie du thorax et de la taille de la glande mammaire. Les bras sont relevés et reposent sur des supports ajustables, afin de garantir le confort de la patiente et le bon dégagement de la glande mammaire. L'acquisition des données anatomiques se fait au simulateur scanner.

- **Pour la RT dite conventionnelle**, la scopie permet une détermination des paramètres suivants : longueur et largeur du faisceau, angulation du bras, rotation du collimateur et visualisation du parenchyme pulmonaire inclus dans le faisceau (distance maximale : 2 cm ; *figure 1*). Un cliché est réalisé dans cette position. Des coupes transversales sont réalisées. La ligne médiane et le centre du faisceau tangentiel interne sont identifiés. Ces données sont traitées sur une console de contourage et de dosimétrie.

L'étude balistique avec mise en place des faisceaux d'irradiation passe par plusieurs étapes permettant une détermination de l'énergie des photons : 4 à 10 MV. Un panachage avec des énergies plus importantes est adopté pour les glandes mammaires de grand volume, avec une pondération appropriée.

L'interposition des filtres en coin, réels ou virtuels, leur sens, leur angulation et leur contribution par rapport à la dose totale seront déterminés sur une représentation graphique des doses résultantes par ordinateur (TPS) sur le plan principal, ainsi que sur les plans parallèles correspondant aux niveaux de coupes. La validation du plan de traitement est réalisée conjointement par le médecin et le radiophysicien.

La mise en place sous la machine de traitement par l'oncologue-radiothérapeute est l'ultime étape avant de débiter le traitement. Elle permet de vérifier la totalité des paramètres d'irradiation par une imagerie portale de contrôle ou par film en début de traitement pour chaque faisceau. Un contrôle hebdomadaire par imagerie et une consultation médicale sont recommandés.

- **Pour la RT reformatio nnelle tridimensionnelle (RTC-3D)**, la simulation virtuelle s'effectue en salle de scanner (*figure 2*). L'acquisition des données anatomiques par des coupes tous les 3 à 5 mm comprend les poumons en totalité. Outre le contourage de la glande mammaire, tous les volumes d'intérêt sont contourés (contours externes, poumons, cœur et tissu hépatique se trouvant sur les coupes inférieures).

Quelques mesures particulières sont également requises comme la mesure de la distance centrale pulmonaire (CLD), et la longueur pulmonaire (LL), et pour le côté

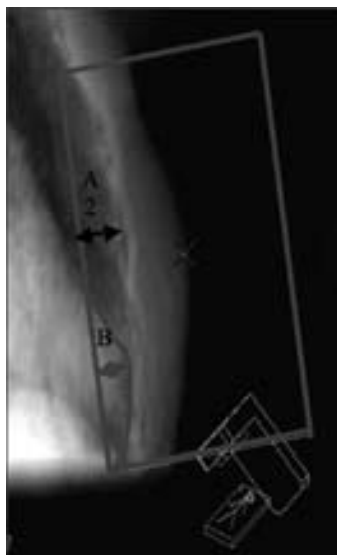


FIGURE 1. Parenchymes pulmonaire (A) et cardiaque (B) inclus dans les faisceaux tangentiels (distance maximale [parenchyme pulmonaire] : 2 cm).

gauche la distance cardiaque maximale (MHD). Ainsi, les contraintes pour le poumon et le cœur sont :

- isodose 20 Gy < 2 cm de la paroi ou volume du poumon homolatéral ;
- PTV recevant au moins 20 Gy (V_{20}) < à 25 % ;
- volume cardiaque : MHD entre 11 et 23 mm (NTCP 1-3 %).

Pour la balistique et l'élaboration des faisceaux d'irradiation, les étapes sont identiques à celles de la simulation conventionnelle, avec en plus la possibilité de générer des doses-volumes-histogrammes qui permettent une optimisation du traitement selon un certain nombre de contraintes. Après validation du plan de traitement et sa mise en route, un contrôle par imagerie portale ou par film est indispensable en début de traitement pour chaque faisceau, puis de façon hebdomadaire.



FIGURE 2. Radiothérapie conformationnelle 3D : acquisition au TDM et mise en place de faisceaux d'irradiation en simulation virtuelle.

Surimpression du lit opératoire

Trois essais randomisés ont démontré l'intérêt d'une augmentation de la dose dans le lit opératoire sur le contrôle local [2-4]. Les résultats actualisés de l'essai de l'EORTC [5] ont confirmé ce bénéfice pour les patientes de moins de 60 ans. Pour les patientes plus âgées, la décision d'effectuer une surimpression est fonction de la taille tumorale, de la taille des berges, de la présence d'un contingent in situ extensif et/ou de la présence d'embolus tumoraux. La dose recommandée est de 10 à 16 Gy.

Sur le plan technique, un faisceau direct d'électrons est couramment utilisé. L'utilisation de faisceaux tangentiels de photons réduits est préconisée dans certains cas (quadrants inférieurs, seins volumineux). La taille du faisceau et l'énergie des électrons sont fonction des caractéristiques et du siège de la tumeur. La présence de clips chirurgicaux délimitant

le lit tumoral initial est recommandée, surtout en cas de plastic de remodelage qui risque de modifier le siège du lit tumoral initial. La curiethérapie du lit opératoire (bas débit ou haut débit de dose) est une alternative à la RT externe, avec des résultats comparables.

Traitement conservateur : critères de qualité

La radiothérapie mammaire adjuvante à la dose de 45 à 50 Gy, en cinq fractions par semaine, est incontournable après chirurgie conservatrice. Ces modalités techniques doivent tenir compte de la morphologie des patientes pour réduire la toxicité aiguë et tardive au niveau des tissus sains. La RTC-3D et la modulation d'intensité du faisceau sont en cours d'évaluation. La RTC-3D améliore la définition des volumes et permet d'imposer des contraintes strictes impossibles à obtenir en RT conventionnelle.

Le complément dans le lit opératoire doit délivrer 10 à 16 Gy chez toutes les patientes de moins de 60 ans. Aucune technique n'a démontré sa supériorité en termes de contrôle local. ■

Critères de qualité de la radiothérapie postmastectomie totale

La radiothérapie postmastectomie totale (RTPM) pariétale et/ou ganglionnaire n'est pas discutable dans les cas où l'envahissement ganglionnaire est supérieur ou égal à 4N+ et lorsque la taille tumorale est supérieure à 3 cm [6, 7]. Pendant longtemps, de nombreuses équipes retenaient l'indication de l'irradiation pariétale sur des arguments dont l'importance n'est pas clairement démontrée comme l'âge, le grade, la multifocalité, l'envahissement en profondeur du muscle ou l'existence d'embolies vasculaires et un engainement périnerveux. Dans la récente mise à jour des deux essais danois 82b et c, l'analyse multifactorielle a retrouvé la large taille tumorale, le nombre élevé de ganglions envahis et la rupture capsulaire, la rechute sus- et sous-claviculaire, la rechute locorégionale multiple et l'intervalle libre à la première rechute inférieur à 2 ans comme des paramètres indépendants pour la survie [8, 9].

Pour l'irradiation ganglionnaire, une grande hétérogénéité caractérise les pratiques de par le monde. Ces différences entre les pratiques ont été rapportées dans une enquête publiée par Taghian et al. [10]. Les auteurs ont rapporté une grande différence en termes de techniques et de volumes ganglionnaires irradiés dans les pays anglo-saxons et des pays comme l'Allemagne, la France ou d'autres pays du sud de l'Europe. Ainsi, la CMI est globalement plus largement irradiée en Europe qu'aux États-Unis ($p < 0,01$). Après mastectomie totale et dans les envahissements ganglionnaires limités (1-3N+) et étendus (> 3N+), la CMI était irradiée par 59 et 64 % de praticiens français contre 15 et 24 % des praticiens américains, respectivement. En dehors du degré d'envahissement ganglionnaire, l'indication peut se discuter pour les tumeurs siégeant dans un quadrant interne ou central et après une chimiothérapie néo-adjuvante.

Sur le plan technique, l'irradiation pariétale aux électrons est de plus en plus abandonnée au profit de la technique utilisant des faisceaux tangentiels de photons. L'apport des nouvelles techniques utilisant la modulation d'intensité et l'asservissement respiratoire sont en cours d'évaluation pour l'irradiation pariétale mais aussi ganglionnaire.

Indication d'irradiation pariétale

L'irradiation locorégionale après mastectomie totale a démontré un gain en survie globale de l'ordre de 10 % chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire [6-9]. Dans la mise à jour à 20 ans de l'essai canadien, ce gain a été retrouvé dans toute la population et dans le sous-groupe de patientes qui avaient un envahissement de plus de quatre ganglions [11].

L'indication d'une RTPM semble clairement établie dans les T3-T4 et chez les patientes ayant une atteinte supérieure ou égale à 4N+. À l'inverse, dans la population des patientes dites "à risque intermédiaire", avec un envahissement limité entre 1-3N+ (où le gain en survie globale n'est pas retrouvé dans l'essai canadien), l'indication reste discutée en fonction des autres critères lésionnels. Cette population a été considérée par le NIH comme "une priorité de recherche" dans son rapport de 2000. Un essai de l'EORTC (SUPREMO) posant cette question débutera en 2006.

En pratique clinique, et en dehors de comorbidités associées, le siège et le volume (\geq T3) de la tumeur et/ou l'envahissement ganglionnaire supérieur ou égal à 4N+ sont généralement les situations où l'indication n'est pas discutée. La RT inclut généralement la paroi thoracique et les aires ganglionnaires mammaires internes et sus-claviculaires homolatérales. En dehors d'un curage insuffisant, l'irradiation du creux axillaire n'est pas systématique. Les indications doivent être posées dans le cadre de concertations pluridisciplinaires. L'oncologue-radiothérapeute référent doit prendre en charge la préparation et suivre le dossier à toutes les étapes préalables au traitement.

Modalités de la RT conventionnelle et de la RT conformationnelle 3D

Technique d'irradiation conventionnelle

La technique doit utiliser deux faisceaux de photons tangentiels pour l'irradiation pariétale et un mixage de faisceaux de photons et d'électrons (d'une énergie adaptée) pour l'irradiation des aires ganglionnaires mammaires internes et sus-claviculaires (technique recommandée). La deuxième technique possible est l'utilisation d'un faisceau d'électrons direct d'une énergie adaptée pour l'irradiation pariétale et un mixage de faisceaux de photons et d'électrons (d'une énergie adaptée) pour l'irradiation des aires ganglionnaires. Cette technique est utilisée également en cas de risque d'irradiation pulmonaire aux photons.

Technique d'irradiation conformationnelle 3D

Tous les volumes d'intérêt et les organes à risque doivent être contourés :
– organes internes : poumons, sein controlatéral, cœur, foie (si une partie du parenchyme est incluse à la partie inférieure de la paroi droite) et moelle épinière ;

- CTV : il est déterminé à partir des limites cliniques de la paroi et de la cicatrice (palpation), matérialisées sur les images scanner par des repères radio-opaques. Le CTV est le volume obtenu en contournant sur chaque coupe le tissu sous-cutané jusqu'aux côtes. Le PTV tient compte des mouvements internes des organes et des imprécisions techniques ;
- la chaîne mammaire interne (qui peut être repérée au besoin grâce aux vaisseaux mammaires internes) et les aires ganglionnaires sus-claviculaires (repères vasculaires).

Optimisation en fonction des contraintes et calcul des tracés HDV

La représentation graphique de la distribution des doses résultantes par TPS résultante (10 plans) permet une optimisation du traitement tenant compte de certaines contraintes :

- dose minimale à la paroi thoracique (CTV) : 50 Gy ;
- complément dans la cicatrice de MT de 10 à 20 Gy selon les habitudes des centres (en cas d'envahissement du muscle ou de berges envahies) ;
- homogénéité dans le CTV : dose dans 95 % du CTV comprise entre +7/- 5 % de la dose prescrite au point ICRU ;
- isodose 20 Gy < 2 cm de la paroi ou volume du poumon homolatéral ;
- PTV recevant au moins 20 Gy (V20) < à 25 % ;
- volume cardiaque : MHD entre 11 et 23 mm (NTCP 1-3 %) ;
- dose maximale à la moelle : 45 Gy.

La RT postmastectomie totale : critères de qualité

La RTPM doit délivrer une dose de 50 Gy en fractionnement de 2 Gy par séance, une séance par jour, cinq jours par semaine. Son association à une irradiation ganglionnaire a clairement montré une amélioration de la survie de l'ordre de 10 % chez les patientes de plus de 4 N+. Pour les patientes à risque intermédiaire (1 à 3 N+), l'intérêt de la RT est en cours d'évaluation dans un essai EORTC (SUPREMO). L'intérêt du complément de dose dans la cicatrice n'est pas démontré. En cas d'absence de N-, l'indication de RT pariétale peut reposer sur l'existence de plusieurs arguments comme la taille (T3), la multifocalité, les embolies vasculaires et l'envahissement musculaire ou cutané. Sur le plan technique, les faisceaux de photons sont recommandés par rapport au faisceau d'électrons unique. L'apport des nouvelles techniques de RT conformationnelle avec modulation d'intensité et asservissement respiratoire est en cours d'évaluation. ■

RT associée aux traitements médicaux

Association RT-hormonothérapie

Le tamoxifène

Plusieurs essais randomisés ont rapporté l'intérêt de l'association de la RT et du tamoxifène (TAM) en situation adjuvante du cancer du sein. Dans l'essai du National

Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14, le tamoxifène a été débuté avant la RT. Après dix ans de suivi, les taux de récidives locales étaient respectivement de 10,3 % dans le bras placebo contre 3,4 % dans le bras tamoxifène [12].

Récemment, trois publications [13-15] ont rapporté les résultats d'une administration concomitante comparée à une administration séquentielle RT/TAM. Aucune différence entre les deux schémas n'a été retrouvée. Cependant, ces études n'étaient pas randomisées et les objectifs initiaux n'étaient pas désignés pour évaluer l'efficacité des deux schémas.

Sur le plan de la toxicité, la fibrose sous-cutanée induite par l'association TAM-RT concomitante postopératoire a été décrite dans la littérature. Trois études [16-18] n'ont pas retrouvé de majoration significative de la fibrose sous-cutanée avec un traitement concomitant par rapport au séquentiel. Au contraire, dans l'expérience rapportée récemment par Azria et al. [19], sur 147 patientes traitées par chirurgie conservatrice et RT adjuvante, la survie sans fibrose à deux ans était plus élevée chez les 90 patientes ayant débuté le TAM avant la RT par rapport au groupe avec RT seule. De plus, cette radiosensibilité semble marquée dans un sous-groupe intrinsèquement radiosensible [20].

Sur le plan pulmonaire, le travail de référence est celui rapporté par Bentzen et al. [21]. Ils ont montré une majoration de la fibrose pulmonaire dans le segment de poumon irradié après mastectomie totale lorsque le tamoxifène était administré en concomitant. Cependant, l'analyse n'a concerné que 38 patientes évaluées par des clichés radiologiques conventionnels. Plus récemment, Koc et al. [22] ont confirmé par tomodensitométrie le risque majoré de fibrose pulmonaire après TAM-RT concomitant chez 74 patientes irradiées au cobalt 60 après une mastectomie totale. Cependant, dans ce travail, les scanners n'ont pas été réalisés à un rythme régulier pour toutes les patientes.

Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) sont classés selon leur ancienneté en première, deuxième et troisième générations. Ces derniers (anastrozole, létrozole, exémestane) s'avèrent plus efficaces en termes d'inhibition de l'aromatase et d'un emploi plus pratique par voie orale.

En clinique, ces agents font suite à toute une série de molécules inhibant l'enzyme de l'aromatase et ont d'abord montré leur efficacité en situation métastatique. Ainsi, plusieurs essais randomisés de phase III ont été publiés sur l'intérêt d'un IA en situation adjuvante d'un cancer du sein de la femme ménopausée [23-25].

En situation adjuvante dans les essais ATAC et BIG 1-98 comparant respectivement 5 ans de TAM à 5 ans d'anastrozole ou de létrozole, la randomisation a été faite avant le début de la RT. Aucune donnée n'est disponible sur la répartition des patientes ayant reçu la RT et le traitement hormonal en concomitant ou en séquentiel. Au contraire, dans l'essai TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter) comparant 5 ans d'exémestane à 5 ans de tamoxifène, la randomisation de l'hormonothérapie était faite à la fin de la RT. Aucune patiente n'aura donc été traitée par l'association concomitante d'exémestane et de RT.

Une étude préclinique a montré un effet radiosensibilisant du létrozole [26]. En clinique, il n'existe actuellement aucune donnée publiée sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des IA associés à la RT et administrés en séquentiel ou concomitant. Une étude de phase II randomisée multicentrique en cours évalue les toxicités aiguës et tardives d'un traitement concomitant et séquentiel de radiothérapie et de létrozole.

Association RT et chimiothérapie

La séquence optimale entre la chimiothérapie et la RT est débattue pour les patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué au stade précoce [27, 28]. L'administration concomitante des deux traitements est réalisable à condition d'utiliser des molécules n'ayant pas de toxicité cumulative avec la RT. Dans les cancers du sein à haut risque, un traitement concomitant aurait l'avantage d'écourter la durée totale du traitement tout en évitant l'instauration tardive des deux traitements [29]. Les données publiées sur les associations de chimiothérapie et de RT dans le cancer du sein concernent souvent de faibles effectifs et sont pour la plupart rétrospectives. Récemment, deux essais randomisés de phase III [30, 31] comparant une chimioradiothérapie séquentielle et une chimioradiothérapie concomitante ont été publiés. L'étude ayant inclus un nombre important de patientes [31] ainsi qu'une seconde étude française non encore publiée (ARCOSEIN) [32] ont montré chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire un taux de contrôle locorégional significativement meilleur dans le bras chimioradiothérapie concomitante. Cependant, ces études ont utilisé la mitoxantrone [31, 32] ou le méthotrexate [30], non recommandés actuellement en première intention. Les nouvelles molécules, comme les taxanes, sont en cours d'évaluation avec la RT concomitante. Cependant, cette association ne semble pas dénuée d'effets secondaires [33].

En situation adjuvante, l'administration séquentielle pose logiquement la question de plusieurs mois de retard avant le début de la RT postopératoire. Dans l'essai, l'étude Intergroup [34] portant sur 3 170 malades N+, la RT était délivrée après les quatre cycles d'adriamycine + cyclophosphamide (AC) ou les quatre AC suivis de quatre cycles de paclitaxel, soit environ 6-7 mois après l'acte chirurgical dans ce dernier bras. Cet essai a montré un avantage en survie en faveur du bras huit cycles. L'impact du délai à l'instauration de la RT sur les récurrences locales a été évalué dans le sous-groupe de patientes incluses par le CALGB [35]. Parmi les 1 111 patientes incluses par le CALGB dans cette étude, 345 ont eu une chirurgie conservatrice. Après un recul médian de 58 mois, le taux de rechute locale était de 9,7 % ($\pm 2,7$) dans le bras quatre AC contre 3,7 % ($\pm 1,9$) dans le bras quatre AC suivis de paclitaxel ($p = 0,03$). Le retard à la mise en route de la RT ne semble donc pas compromettre les résultats carcinologiques quand une chimiothérapie à base d'anthracyclines \pm taxanes est administrée.

Association RT et trastuzumab

Trois essais, HERA, NSABP-B31/N9831 et FinHer [36-38], ont établi l'impact bénéfique en survie sans récurrence et globale du trastuzumab (Herceptin®) dans le traitement adjuvant du cancer du sein surexprimant l'oncoprotéine Her-2/neu.

Association radiothérapie et traitements médicaux : critères de qualité

En pratique, aucune recommandation ne peut être envisagée en l'absence d'essais de phase III disponibles. L'association concomitante de la RT et du TAM peut être utilisée mais semble ne majorer le taux de fibrose cutanée que dans un sous-groupe de patientes intrinsèquement radiosensibles. L'effet fibrosant pulmonaire rapporté avec l'association RT-TAM reste à démontrer en prospectif.

Il n'existe pas encore de données cliniques concernant l'association RT et inhibiteurs de l'aromatase.

Pour la chimiothérapie, les drogues utilisées dans les essais disponibles ne sont plus considérées comme des drogues majeures pour le cancer du sein. En pratique, il n'est pas recommandé de délivrer une chimioradiothérapie concomitante en dehors d'un essai clinique. En situation adjuvante, la pratique de la radiothérapie, après la fin de la chimiothérapie comprenant des anthracyclines (taxanes), ne semble pas compromettre le contrôle local.

Il n'existe pas de données suffisantes sur la toxicité potentielle de l'association concomitante de l'irradiation et du trastuzumab. Son arrêt pendant la RT ne semble pas pertinent du fait de la demi-vie relativement longue du trastuzumab. La sélection des patientes pouvant réellement bénéficier de l'irradiation de la CMI et le développement des nouvelles techniques doivent être une priorité chez les patientes sous trastuzumab afin de protéger le tissu cardiaque. ■

Dans l'essai HERA [38], la RT était délivrée après la fin de la chimiothérapie et avant le début du trastuzumab. Trois quarts des patientes ont reçu la RT dans des volumes laissés au choix des investigateurs. Dans l'essai FinHer [36], elle est pratiquée également après la chimiothérapie et à distance du trastuzumab puisque ce dernier est prescrit dès le début de la chimiothérapie et sur 9 semaines. Il n'y a aucune analyse pertinente possible de l'impact des paramètres de l'irradiation sur le rapport bénéfice/risque dans ces deux essais.

Dans l'étude nord-américaine [37], la RT a concerné le sein en cas de chirurgie conservatrice dans les essais B-31 et N9831. Pour l'irradiation locorégionale, aucune patiente n'a eu d'irradiation de la CMI. Pour le reste des territoires ganglionnaires, l'irradiation a été optionnelle dans le B-31, et systématique en cas d'atteinte de plus de quatre ganglions dans le N9831. Parmi les 800 patientes du bras trastuzumab du N9831, 40 % des patientes avec plus de 4N+ auraient donc reçu une irradiation ganglionnaire concomitante avec le trastuzumab. Malheureusement, aucune information n'a été publiée pour le moment sur les paramètres de la RT dans ces deux essais.

Dans l'étude nord-américaine [37], aucune patiente n'ayant reçu d'irradiation de la CMI, le territoire irradié de façon concomitante avec l'administration du trastuzumab était le creux sus-claviculaire. À ce niveau, le risque serait plutôt pulmonaire et

non cardiaque. Bellon et al. ont rapporté au dernier congrès de l'ASTRO une série de 26 patientes traitées par RT et trastuzumab concomitant (21 patientes selon un schéma hebdomadaire et 5 patientes selon un schéma toutes les 3 semaines). Deux patientes (8 %) ont développé une pneumopathie interstitielle, et 54 % une toxicité cutanée de grade supérieur ou égal à 2 [39].

Actuellement, nous ne disposons pas encore d'arguments tangibles pour affirmer avec certitude la toxicité potentielle de l'association du trastuzumab avec la RT. De ce fait, en pratique, la recommandation d'arrêter le trastuzumab pendant l'irradiation ou de ne pas le commencer avant la fin de la RT représente une mesure de prudence nullement justifiée scientifiquement. De plus, l'arrêt peut être considéré comme inutile du fait de la demi-vie du trastuzumab (estimée entre 4 et 6 semaines). Dans cette situation, la question qui reste en suspens concerne l'interaction potentielle entre le trastuzumab fixé sur les structures tissulaires cardiaques et l'effet des radiations ionisantes.

Pour réduire le risque de toxicité cardiaque, on doit se poser non seulement la question de l'indication de l'irradiation de la CMI, mais aussi celle de l'utilisation des techniques modernes de RT avec asservissement respiratoire. Ces dernières pourraient constituer dans un futur proche un axe de recherche prioritaire dans cette population.

Références bibliographiques

- [1] EBCTCG. 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] 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;15:963-8.
- [3] Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P 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.
- [4] Polgar C, Fodor J, Orosz Z et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002;178:615-23.
- [5] Bartelink H. Who needs more? 5th European Breast Cancer Conference, Nice, 21-25 Mars 2006, *EJC* 2006;abstr. 22; p 51.
- [6] Overgaard M, Hensen PS, Overgaard 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.
- [7] Overgaard M, Hensen PS, Overgaard et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized Trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
- [8] Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-75.
- [9] Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. Locoregional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer: risk and prognosis. *Radiother Oncol* 2006;79:147-55.

- [10] Taghian A, Jagsi R, Makris A et al. Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: practice is culture driven rather than evidence based. *Int J Radiat Oncol Biol* 2004;60:706-14.
- [11] Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.
- [12] Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
- [13] Pierce LJ, Hutchins LF, Green RS et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-9.
- [14] Ahn P, Vu HT, Lanin D 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.
- [15] Harris ER, Christensen VJ, Hwang WT et al. 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.
- [16] Wazer DE, Di Petrillo T, Schmidt-Ullrich R et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conserving surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:356-63.
- [17] Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:753-64.
- [18] Fowble B, Fein DA, Hanlon AL et al. The impact of tamoxifen on breast recurrence, cosmesis, complications, and survival in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:669-77.
- [19] Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 2004;91:1251-60.
- [20] Ozsahin M, Compton NEA, Gourgou S et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: A prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:7426-33.
- [21] Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M et al. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:918-22.
- [22] Koc M, Polat P, Suma S. Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2002;64:171-5.
- [23] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
- [24] Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
- [25] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2747-57.
- [26] Azria D, Larbouret C, Cunat S et al. Letrozole sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation. *Breast Cancer Res* 2005;7:156-63.
- [27] Bellon JR, Come SE, Gelman RS et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-40.
- [28] Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-61.
- [29] Huang J, Barbera L, Brouwers M et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555-63.
- [30] Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R et al. A phase III randomized study on the sequence of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:161-7.

- [31] Rouëssé J, De la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F et al. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1072-80.
- [32] Toledano A, Azria D, Garaud P et al. Concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final clinical results of the ARCOSEIN phase III randomized trial. *Soumis*, 2006.
- [33] Burstein HJ, Bellon JR, Galper S et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for stage II or III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:496-504.
- [34] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
- [35] Sartor CI, Peterson BL, Woolf S et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: Cancer and Leukemia Group B 9344. *J Clin Oncol* 2005;23:30-40.
- [36] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL. Trastuzumab in combination with docetaxel or vinorelbine as adjuvant treatment of breast cancer: the FinHer trial. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
- [37] Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- [38] Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- [39] Bellon JR, Gover MT, Burstein HJ et al. Concurrent trastuzumab and radiation therapy (RT) in the adjuvant treatment of breast cancer. *Proc Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;abstr. 91.