

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Indications actuelles et perspectives

M. MEYNS (1), N. JANSEN (2), J.M. DENEUBOURG (3)

RÉSUMÉ : La radiothérapie tient une place importante dans le traitement du cancer du sein. Après chirurgie conservatrice, une dose de 50 Grays (Gy) est administrée sur l'entière de la glande mammaire. Un surdosage par radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle augmente les chances de contrôle local surtout pour les femmes en dessous de la cinquantaine. Pour les lésions *in situ* d'origine lobulaire, un traitement complémentaire n'est pas nécessaire, tandis que pour les tumeurs intra-canalaires, le score Van Nuys propose une radiothérapie en cas d'indice 7, 8 ou 9. Après mastectomie, une irradiation est conseillée en cas d'atteinte cutanée, d'invasion du muscle pectoral, d'envahissement d'au moins 3 ganglions axillaires, de grade SBR III, de stade T3 ou de multifocalité avec une somme des diamètres tumoraux dépassant 5 cm. L'irradiation du creux axillaire est devenue exceptionnelle. En cas d'atteinte ganglionnaire, la région susclaviculaire reçoit une dose de 50 Gy par photons de basse énergie, tandis que la chaîne mammaire interne est traitée jusqu'à la même dose totale, mais en utilisant une association de photons de basse énergie et d'électrons. La radiothérapie exclusive ou pré-opératoire est, à l'heure actuelle, généralement abandonnée au profit des nouveaux schémas de chimiothérapie ou des nouvelles molécules en hormonothérapie. Une chimiothérapie néo-adjuvante permet une chirurgie conservatrice avec une radiothérapie classique administrée en post-opératoire. Une ré-irradiation n'est jamais exclue, mais doit être particulièrement bien préparée et le risque important de toxicité doit être pris en compte. Les séquelles sont actuellement peu importantes en cas de premier traitement. Seul un suivi clinique rapproché peut détecter les problèmes à un stade précoce et éviter leur dégradation. La bonne pratique clinique impose au radiothérapeute-oncologue, non seulement une appréciation du résultat thérapeutique, mais aussi une quantification précise des effets secondaires tardifs sur les tissus sains.

MOTS-CLÉS : *Radiothérapie - Cancer du sein - Lignes de conduite*

INTRODUCTION

L'activité d'un service de radiothérapie, concerne pour un tiers environ, le traitement du cancer du sein. Si toute thérapeutique oncologique nécessite une approche multidisciplinaire, celle du cancer du sein en est un des exemples les plus probants. Outre les quatre modalités principales que constituent la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie, de nouveaux traitements, telle l'immunothérapie, ont fait leur apparition depuis quelques années (1, 2, 3).

Se fondant sur les résultats d'études coopératives internationales ainsi que de méta-analyses, des lignes de conduite («guidelines») se sont

PLACE OF RADIATION-THERAPY OF BREAST CANCER TREATMENT - ACTUAL AND FUTURE INDICATIONS

SUMMARY : Radiotherapy is an important part of breast cancer treatment. After breast conserving surgery, a dose of 50 Grays (Gy) is administered to the entire breast. Boost by external radiotherapy or brachytherapy improves local control especially for women under fifty. For lobular *in situ* lesions, no additional treatment is required, while intraductal lesions are treated with post-operative radiotherapy in case of Van Nuys score of 7, 8 or 9. After mastectomy, irradiation is proposed in case of skin involvement, invasion of pectoral muscle, positivity of at least 3 axillary lymph nodes, SBR III grade, T3 stage or multifocality where the sum of tumour diameters are > 5 cm. Irradiation of the axilla has become exceptional. In node positive patients, the supraclavicular region receives 50 Gy with low energy photons, whereas the internal mammary chain is treated at the same dose but half is administered by low energy photons and half by electrons. Exclusive or preoperative irradiation is rare, because of new chemotherapy schedules, new drugs and hormone therapy developments. Neoadjuvant chemotherapy enhances possibilities of conservative surgery, it is followed by radiotherapy depending on the same indications listed above. Re-irradiation is possible but one must be aware of the higher risk of late toxicity. Nowadays, major side-effects are rare but close follow-up during and after treatment is required from the radiation oncologist to detect, evaluate, prevent and even treat possible complications.

KEYWORDS : *Radiation therapy - Breast cancer - Guidelines*

progressivement imposées, définissant une pratique médicale basée sur des preuves («Evidence Based Medicine»).

A l'heure actuelle, un traitement spécifique individualisé peut être conseillé en fonction de certains facteurs de risque ou de caractéristiques tumorales : âge de la patiente, présence de récepteurs hormonaux, expression du gène HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Dans le futur, la réalisation de tests génétiques pourrait affiner ce score pronostique et influencer le choix de la séquence thérapeutique (3). Les considérations qui précèdent valent surtout pour les traitements adjuvants d'ordre médical. Dans le cas de la radiothérapie, si les indications générales sont bien établies, des incertitudes persistent concernant l'irradiation du creux axillaire, de la chaîne mammaire interne ou de la paroi thoracique, mais globalement, la tendance est d'être moins agressive qu'il y a 10-20 ans (1).

L'application stricte de lignes de conduite est parfois malaisée, car il ressort à l'évidence des données de la littérature ainsi que des conclusions de différentes réunions de consensus que plusieurs options peuvent souvent être proposées, qui se révèlent équivalentes en termes de

(1) Résident-spécialiste (2) Chef de Clinique adjoint
(3) Chef de Service, Service de radiothérapie-oncologie, CHU Sart Tilman, Liège.

contrôle local et de survie ainsi qu'en qualité de vie. Certains aspects du traitement doivent en outre être revus régulièrement en fonction de nouvelles données scientifiques.

Ainsi, se justifie, si besoin en était, une concertation multidisciplinaire régulière réunissant tous les intervenants et envisageant l'approche la plus appropriée pour chaque cas à la lumière des protocoles généraux.

Il nous a paru utile et indiqué de faire le point sur les indications principales de la radiothérapie dans le traitement des néoplasies mammaires non métastatiques (Tableau I).

INDICATIONS DE RADIOTHÉRAPIE POST-OPÉRATOIRE

TRAITEMENT LOCAL

Radiothérapie du sein après chirurgie conservatrice :

La chirurgie conservatrice comprend la tumorectomie, la quadrantectomie et la mastectomie partielle. Par rapport à la chirurgie seule, l'efficacité de la radiothérapie post-opératoire est amplement prouvée (2, 4, 5). Une amélioration du contrôle local de 20 à 30 % résulte en un gain en survie relatif de l'ordre de 10 % (4, 6).

Après toute chirurgie conservatrice, une dose totale de 50 Gray (Gy) en 25 fractions de 2 Gy (ou une variante radiobiologiquement équivalente) est administrée sur l'entièreté du sein (5). Cette indication vaut pour toute lésion invasive indépendamment de la nature histologique du cancer. S'il s'agit d'une lésion «in situ» d'origine lobulaire, aucune radiothérapie complémentaire n'est proposée compte tenu du risque mineur de transformation ultérieure en cancer invasif (7).

Pour les tumeurs intra-canalaires, l'irradiation sera réalisée en cas d'indice 7, 8 ou 9 selon Van Nuys, échelle caractérisant le risque en fonction du grade histologique, de la taille de la lésion, des marges de sécurité ainsi que de l'âge de la patiente (8). On remarque toutefois dans la littérature récente une tendance à l'élargissement des indications (Tableau II).

Surdosage (boost)

L'étude 22881 de l'Organisation Européenne de Recherche et de Traitement du Cancer (EORTC) portant sur plus de 5.500 patientes, fait autorité sur le sujet (9, 10, 11). Elle a évalué de façon randomisée l'utilité d'un surdosage après radiothérapie externe classique. Concernant le contrôle local, chez toute femme en des-

TABLEAU I : INDICATIONS DE RADIOTHÉRAPIE

1. Radiothérapie Postopératoire

1.1. Traitement local

- Après chirurgie conservatrice
- Après mastectomie

1.2. Traitement régional

- Creux axillaire
- Région susclaviculaire
- Chaîne mammaire interne

2. Radiothérapie exclusive

3. Radiothérapie pré-opératoire

TABLEAU II : INDICE DE VAN NUYS (TUMEURS INTRACANALAIRES)

Indice de Van Nuys			
Critères	Score		
	1	2	3
Grand axe	< 15 mm	16 – 40 mm	> 40 mm
Marge saine	> 10 mm	1 – 9 mm	< 1 mm
Age	> 60 ans	40 – 60 ans	< 40 ans
Grade histologique	1 – 2 sans nécrose	1 – 2 avec nécrose	
Traitement proposé en fonction de cet indice			
Indice	Traitement proposé		
4 à 6	Chirurgie seule		
7 à 9	Chirurgie + radiothérapie		
10 à 12	Mastectomie		
NB : l'indice est égal à la somme des scores par critère			

sous de 50 ans, l'administration d'un complément de dose au niveau du lit tumoral diminue d'un facteur 2 le taux de rechute locale. Au-dessus de 50 ans, le taux de récurrence est également réduit dans une même proportion, mais de façon statistiquement non significative, sauf en cas de marges de résection insuffisantes. A l'heure actuelle, il est encore prématuré de conclure à un impact sur la survie lié à ce surdosage (9, 10).

Les résultats intérimaires indiquent une influence négative sur le résultat esthétique, ceci en raison d'une fibrose plus importante à cet endroit du sein (11).

Deux techniques permettent l'administration du surdosage : une radiothérapie externe au moyen d'électrons et une curiethérapie interstitielle. Dans l'étude citée en référence, le choix était laissé à l'appréciation du radiothérapeute-oncologue. Peu de curiethérapies ayant été réalisées, il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de déterminer de façon significative si cette technique est préférable au boost externe, même si une tendance va dans ce sens. Il est supputé que, la précision balistique de la curiethérapie, associée à une dose locale plus élevée, se traduira

par une réduction du taux de récurrence d'un facteur 3 plutôt que 2 (10). Actuellement, la curiethérapie est surtout choisie en présence de facteurs de risque : patientes de moins de 50 ans, marges inférieures à 2 mm et/ou composante intracanalalaire > 25 %. Elle est aussi préférée en cas de contre-indication au traitement par électrons (lésions profondes ou rétro-mamelonnaires).

Une échographie réalisée en début de traitement externe aide le radiothérapeute à définir le volume-cible du surdosage. Cet examen ne remplace pas la nécessité absolue d'un placement de marqueurs radio-opaques au niveau des berges de la cavité de résection lors de la chirurgie initiale. Dans notre service, la curiethérapie en haut débit de dose (HDR) s'effectue à l'hôpital de jour sous légère anesthésie générale en une seule fraction. Des aiguilles creuses sont implantées à l'endroit de la loge de la résection, à équidistance les unes des autres et sont maintenues géométriquement par deux plaques de contention (Fig. 1). La patiente est ensuite transférée dans un local blindé. Un projecteur envoie successivement une source d'Iridium 192 dans les différents guides vecteurs de telle sorte qu'en 10 à 20 minutes, la dose nécessaire est administrée. L'irradiation déclenchée à distance permet de ne pas exposer le personnel infirmier et médical. La séance terminée et l'appareil débranché, la patiente retourne en salle d'opération pour enlever le dispositif implanté. Cette curiethérapie peut également s'effectuer en débit pulsé (PDR) à la faveur d'une hospitalisation de quelques jours en environnement protégé.

En cas d'utilisation d'électrons, environ 8 séances supplémentaires à la radiothérapie classique sont administrées sur un volume réduit. L'énergie maximale utilisée est de 12 MeV, avec une bonne distribution de dose jusqu'à environ 38 mm de profondeur, ce qui permet ainsi d'irradier adéquatement des loges de résection situées jusqu'à plus de 20 mm sous la surface cutanée. Une énergie plus élevée délivrerait une dose cutanée trop importante avec des risques de fibrose et de téléangiectasies.

Radiothérapie après mastectomie

Après mastectomie, les indications de la radiothérapie post-opératoire sont plus controversées mais peu de protocoles l'excluent de manière absolue (13, 14). Une irradiation de la paroi thoracique est recommandée en cas d'atteinte cutanée, d'invasion du muscle pectoral ou en présence d'au moins trois ganglions axillaires envahis. En cas de tumeurs de grade III, de stade T3 ou de multifocalité avec la somme des dia-

mètres tumoraux dépassant 5 cm, le traitement complémentaire est également conseillé.

La radiothérapie peut s'effectuer en présence d'une prothèse d'expansion ou après une reconstruction immédiate, mais les résultats esthétiques sont moins bons surtout en cas d'utilisation de prothèse (15).

La dose délivrée est de 46 Gy en 23 séances de 2 Gy (ou une dose radio-biologiquement équivalente).

TRAITEMENT RÉGIONAL

Creux axillaire

A l'analyse de la littérature des 15 dernières années (16), quelques auteurs, dès 1995, s'interrogent sur la nécessité d'une radiothérapie à ce niveau. Le risque de lymphoedème du bras a principalement suscité ce changement d'attitude, de même que les progrès des thérapies systémiques (17, 18, 19).

Parallèlement, les méthodes chirurgicales évoluent et sont moins mutilantes avec l'apparition de la technique du ganglion sentinelle. Le consensus de St Gallen, en 2005, a clairement défini que la résection du ganglion sentinelle était équivalente à un curage axillaire pour une tumeur inférieure à 2 cm (20).

Les indications de radiothérapie actuellement admises de manière relativement unanime sont :

- absence de curage ganglionnaire ou de résection du ganglion sentinelle chez une femme en dessous de 75 ans (17),
- évidemment incomplet (5 ganglions au minimum doivent avoir été analysés),
- persistance de tumeur au niveau du creux axillaire.

L'effraction capsulaire n'est plus considérée comme étant une indication de radiothérapie, mais bien un facteur de pronostic péjoratif (21). L'amélioration de la survie par radiothérapie post-opératoire locorégionale ne provient pas de l'irradiation du creux axillaire, mais bien de l'adjonction de thérapies systémiques. Si une récurrence axillaire éventuelle n'augmente pas la mortalité, elle risque toutefois de diminuer la qualité de vie. Logiquement, la radiothérapie intéresse la zone où la chirurgie s'est arrêtée en cas de curage ganglionnaire. La présence de clips aidera à définir la limite externe d'un champ susclaviculaire, qui, dans ce cas, remplacera le champ axillo-susclaviculaire classique. En outre, en remontant la limite supérieure des champs tangentiels jusque sous l'articulation sterno-claviculaire, les niveaux I et II de l'aire ganglionnaire axillaire sont intéressés (Fig. 2).



Figure 1 : Exemple d'une curiethérapie

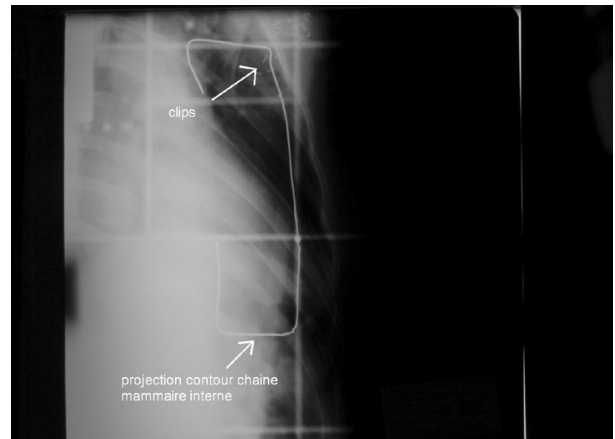


Figure 2 : Exemple de champ tangentiel. La dose administrée est de 50 Gy en 25 séances de 2 Gy ou de 46 Gy en 23 séances de 2Gy, en cas de risque trop important de lymphoedème du bras, par exemple quand un grand nombre de ganglions ont été enlevés.

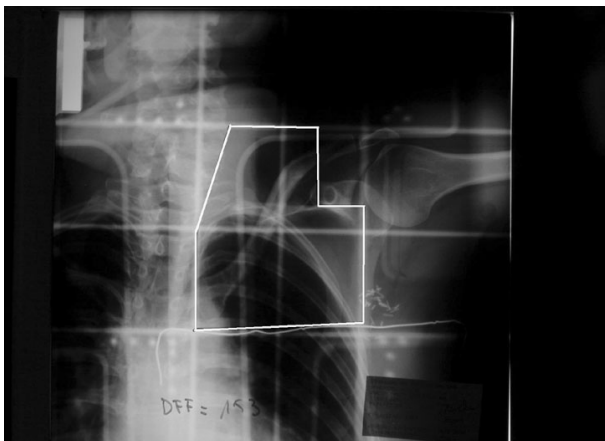


Figure 3 : Exemple de région sus-claviculaire
La dose est de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy

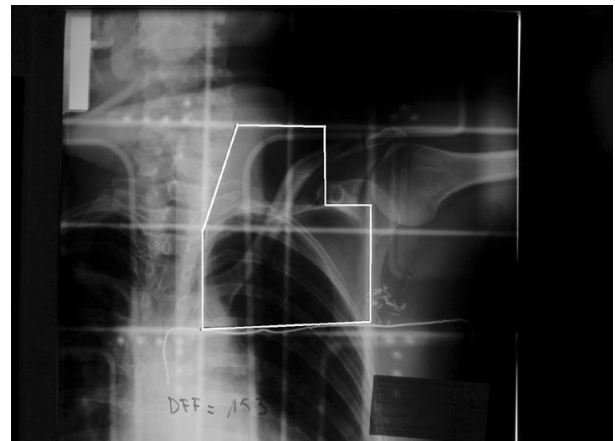


Figure 4 : Exemple de chaîne mammaire interne. La dose est de 50 Gy en 25 séances de 2 Gy (26 Gy administrés par photons et 24 Gy par électrons).

Région sus-claviculaire

L'irradiation axillaire a fait place à une radiothérapie de la seule région susclaviculaire (16, 18, 19, 22), l'apex du creux axillaire, se trouvant dans le champ de traitement. Il est convenu de traiter dans tous les cas d'atteinte ganglionnaire axillaire. Le rapport coût/bénéfice de cette radiothérapie préventive des aires ganglionnaires sus-claviculaires a été vérifié et s'explique en raison de la diminution des rechutes loco-régionales ainsi obtenue (6, 23) (Fig. 3).

Chaîne mammaire interne

Une interrogation persiste sur l'utilité de la radiothérapie de la chaîne mammaire interne (24). La difficulté de comparaison tient, entre autres facteurs, aux différences dans les techniques utilisées (25). Dans l'attente des résultats des études en cours (dont EORTC 22922), les indications suivantes sont d'application générale :

- toute tumeur interne ou rétro-aréolaire;
- toute invasion ganglionnaire axillaire;
- lymphoscintigraphie positive en situation mammaire interne dans le cadre du repérage du ganglion sentinelle axillaire (Fig. 4).

DÉLAI ENTRE LA CHIRURGIE ET LA RADIOTHÉRAPIE

Idéalement, la radiothérapie devrait commencer dans les 8 semaines après la chirurgie, la cicatrisation obtenue et la mobilité de l'épaule le permettant. Un délai allant jusqu'à 20 semaines n'augmenterait pas le risque de rechute (27).

Après chimiothérapie, l'intervalle est le même qu'entre deux cures de chimiothérapie et une attente d'au moins 3 semaines après la dernière administration d'anti-mitotiques, permet généralement une récupération hématologique.

PERSONNES AGÉES

Avec l'augmentation de la longévité, les malades âgées en très bon état général représentent une fraction non négligeable de la population traitée.

En raison de leur plus grande implication dans la décision thérapeutique, de plus en plus de patientes de 70 à 80 ans, optent pour une approche conservatrice suivie d'une radiothérapie.

Le traitement et la dose sont les mêmes que pour les patientes plus jeunes. Parfois, pour des raisons de difficultés de déplacement ou de maladie concomitante, un schéma accéléré est utilisé en administrant 13 séances de 3 Gy avec une bonne tolérance immédiate. D'autres fractionnements plus concentrés sont décrits, mais plus la dose délivrée par séance est élevée, plus la toxicité immédiate et surtout les séquelles tardives risquent d'être importantes (28).

INDICATIONS DE RADIOTHÉRAPIE EXCLUSIVE

De moins en moins de patientes heureusement se présentent avec des tumeurs localement avancées, sous forme de masses ulcérées ou de lésions inflammatoires. L'approche systémique ou, dans certains cas, chirurgicale, constitue le premier choix, mais n'est pas toujours possible, désirée, ni même indiquée. L'âge, une altération de l'état général, la présence d'une pathologie concomitante, parfois même le choix de la patiente, peuvent empêcher l'administration d'une chimiothérapie, voire d'une hormonothérapie ou la réalisation d'une chirurgie. Après discussion en concertation multi-disciplinaire, des irradiations hypofractionnées (13 x 3 Gy, 10 x 3 Gy ou 6 x 4 Gy) sont administrées avec une bonne tolérance et peuvent donner un contrôle local satisfaisant. Une dose de 24 Gy en 6 séances de 4 Gy exerce un effet hémostatique dès la troisième ou quatrième séance.

En cas de refus de chirurgie pour de petites tumeurs opérables (par exemple, par peur de la mutilation), on sera forcé de tenter une approche curative en informant dûment la patiente que les conditions seront sub-optimales d'un point de vue oncologique.

Une dose de 50 Gy en 25 séances suivie d'un complément localisé peut être envisagée avec de bons résultats qui peuvent perdurer. Comme signalé plus haut, la décision thérapeutique est à chaque fois personnalisée.

En cas de métastases, une chirurgie mammaire n'est, la plupart du temps, pas indiquée.

Au terme de la chimiothérapie première, le sein est irradié de façon classique jusqu'à 50 Gy avec ensuite un surdosage jusqu'à atteindre une dose totale de 60 Gy (26).

INDICATIONS DE RADIOTHÉRAPIE PRÉ-OPÉRATOIRE

Cette indication a presque complètement disparu avec l'arrivée de nouvelles molécules et l'élaboration de schémas de chimiothérapie plus efficaces. Il en est de même pour la castration par irradiation qui a été remplacée par l'administration d'analogues de la LH-RH. Cette attitude, bien que nettement plus onéreuse, est plus élégante et possède l'avantage de la réversibilité.

RADIOTHÉRAPIE APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE

Si, à l'origine, la chimiothérapie néo-adjuvante était surtout prévue pour les stades avancés avec atteinte cutanée ou état inflammatoire du sein, elle est de plus en plus proposée dans le but de pouvoir pratiquer une chirurgie conservatrice.

La radiothérapie administrée ultérieurement ne représente alors qu'un cas particulier d'application de la modalité post-opératoire décrite plus haut.

RÉ-IRRADIATION EN CAS DE RÉCIDIVE

Une rechute locale ou ganglionnaire peut se présenter jusqu'à des années après le traitement initial. La ré-irradiation d'une aire ganglionnaire comporte des risques importants de toxicité (plexite radique ou lymphoedème) et sera généralement évitée. En cas de récurrence locale après traitement conservateur, une chirurgie radicale, ou plus rarement de nouveau conservatrice, est proposée. Si le délai entre le traitement initial et la rechute est de 4-5 années au moins, une seconde radiothérapie peut être envisagée, mais en sachant que la fibrose sera plus importante qu'après le premier traitement. Dans ce cas particulier, l'utilisation d'un lent débit de dose (LDR) est préférable.

RÉACTIONS AIGUËS

En toxicité immédiate, une attention particulière doit être apportée à la peau. Elle peut présenter un érythème plus ou moins prononcé avec parfois une desquamation sèche ou même humide. Les femmes à forte poitrine sont plus à risque au niveau du sillon sous-mammaire et de l'aisselle. Chez les patientes très minces irra-

diées au niveau de la paroi thoracique, la peau recevra une dose plus élevée, le volume tissulaire étant moindre. L'application préventive de crème protectrice ou cicatrisante ou le simple lavage avec un savon neutre donne de bons résultats. En cas d'épithélite exsudative, l'application classique d'éosine aqueuse à 2% assèche la lésion et la rend moins douloureuse. Hydrater ou appliquer une crème à base de sulfamidés le soir peut être nécessaire (Flammazine®). En fin de traitement, la cicatrisation peut être accélérée en utilisant des pansements spéciaux de type Mepilex lite®. Créant un milieu légèrement humide, ils favorisent la cicatrisation sans adhérer à la plaie (Tableau III).

Le sein peut gonfler suite à un oedème de la graisse sous-cutanée, mais ce phénomène ne nécessite généralement pas de traitement.

Une atteinte cardiaque est très rare quoique toujours possible sous forme de péricardite, surtout s'il s'agit d'une localisation gauche.

TABLEAU III : SOINS PENDANT LA RADIOTHÉRAPIE

<p>Peau</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation d'un savon neutre - Pas de déodorant ni de parfum du côté irradié - A titre anti-inflammatoire : tamponner avec une solution de Kamillosan® - Crème hydratante si desquamation sèche ou cicatrisante si desquamation humide, le soir - En cas de desquamation humide : éosine aqueuse 4 à 5 x/jour et Flammazine® le soir <p>Œsophage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seulement en cas d'irradiation de la CMI - Sirop Syngel® avant chaque repas (mais risque de fausse route) - Nourriture adaptée, (purée, aliments moins chauds, moins épicés)
--

TABLEAU IV : TOXICITÉ TARDIVE

<p>Peau et tissu sous cutané</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrose du tissu conjonctif avec éventuellement télangiectasies <p>Traitement : crèmes hydratantes et massages</p> <p>Nerfs périphériques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plexite brachiale <p>Traitement : difficile : Rivotril®, Neurontin®, ..)</p> <p>Poumon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie <p>Traitement corticoïdes, aérosols, avis pneumologue</p> <p>Coeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arythmie, péricardite (risque majoré si localisation gauche) <p>Traitement : corticoïdes, anti-arythmiques, anthracycline, avis cardiologique</p> <p>Bras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphoedème <p>Traitement : drainage lymphatique manuel, veinotropes, microchirurgie</p>
--

Quand la chaîne mammaire interne est irradiée, la moitié des malades environ présentent une oesophagite, vers la fin de la deuxième semaine de traitement. Cette mucite guérit spontanément, mais engendre une dysphagie. Les patientes qui ont reçu une chimiothérapie paraissent plus souvent concernées. Adapter les repas (purées, aliments moins chauds et non épicés) ainsi que prendre préventivement un anesthésique local (Syngel®) peut atténuer la symptomatologie.

Une pneumonie radique est rare. Un voile radiologique de la partie du poumon irradié est très fréquemment visible à l'imagerie standard, mais généralement asymptomatique. Celui-ci disparaît spontanément après quelques mois.

Toutes les patientes présentent aussi une fatigue qui peut être plus ou moins prononcée en fonction des traitements ayant précédé la radiothérapie.

Durant le traitement, les malades seront suivies régulièrement en consultation. Les conseils appropriés seront prodigués par les infirmiers et, si nécessaire, le radiothérapeute-oncologue prescrira le traitement qui s'impose.

SÉQUELLES TARDIVES

La toxicité tardive est devenue rare avec l'utilisation des radiations de haute énergie et la mise en œuvre des techniques modernes.

La peau peut rester hyperpigmentée et parfois présenter des télangiectasies à l'endroit d'une desquamation humide. Les points d'insertion des aiguilles d'une curiethérapie restent faiblement marqués (10). Ceci est parfois accompagné d'une fibrose sous-cutanée. Un œdème du sein peut s'installer et persister. Le drainage lymphatique manuel du sein est susceptible d'améliorer la situation : en Belgique, ce traitement n'est pas remboursé dans cette indication particulière (Tableau IV).

Le lymphoedème du bras est généralement la conséquence de la combinaison de la chirurgie et de l'irradiation axillaire et doit être pris en charge le plus rapidement possible. Le phénomène peut se présenter en postopératoire immédiat ou parfois même des années après la radiothérapie, comme conséquence d'une fibrose tardive. Dans les cas de lymphoedème chronique du bras, certaines techniques de microchirurgie peuvent apporter une amélioration et les séances de drainage lymphatique manuel sont ici remboursées.

Des atteintes cardiaque et pulmonaire tardives ainsi qu'une plexite radique sont rares et deman-

TABLEAU V : ECHELLE SOMA LENT DU SEIN*

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Subjectives				
Douleur	Occasionnelle et minimale, hypersensation, prurit	Intermittente et tolérable	Persistante et intense	Insupportable et non contrôlable
Objectives				
Œdème	Asymptomatique	Symptomatique	Dysfonction partielle	
Fibrose	Densité accrue, à peine palpable	Fermeté et densité accrue	Fixation des tissus, densité marquée	
Télangiectasie	< 1 / cm ²	1 / cm ² à 4 / cm ²	> 4 / cm ²	
Lymphoedème (bras)	Circonférence du bras accrue de 2 à 4 cm	4 à 6 cm d'augmentation	Plus de 6 cm d'augmentation	Bras non fonctionnel
Atrophie	10 - 25 %	25 - 40 %	40 - 75 %	Tout le sein
Ulcération	Epiderme seulement < 1 cm ²	Jusqu'au derme > 1 cm ²	Sous-cutanée	Nécrose, exposition des os
Traitement				
Douleur	Antalgiques mineurs occasionnels	Antalgiques mineurs réguliers	Antalgiques majeurs réguliers	Intervention chirurgicale
Œdème			Kinésithérapie avec veinotropes	Intervention chirurgicale : mastectomie
Lymphoedème		Surélever le bras, gant élastique	Pansement compressif Physiothérapie intensive	Intervention chirurgicale : amputation
Atrophie				Intervention chirurgicale : mastectomie
Ulcération		Soins locaux	Intervention chirurgicale débridement de la plaie	Intervention chirurgicale mastectomie
Démonstration				
Photos	Documentation du changement de la peau, atrophie, rétraction, fibrose, ulcération			
Mètre ruban	Mesure du contour du sein et du diamètre du bras			
Mammographie	Mesure de l'épaisseur de la peau et de la densité du sein			
CT / RMI	Mesure de la taille du sein, de l'atrophie graisseuse et de la densité de la fibrose.			

*d'après "Radiotherapy and Oncology" 35 (1995) 17-60

dent, le cas échéant, une prise en charge spécialisée.

Un suivi prolongé par le radiothérapeute-oncologue est indiqué et prévu par la réglementation. Il s'agira de déceler les séquelles éventuelles et de les analyser. L'échelle internationale Soma Lent (Subjective Objective Management Analytic/Late Effects on Normal Tissues) permet d'uniformiser l'évaluation de la toxicité tardive pour chaque organe (Tableau V).

Des études récentes tendent à montrer que certains médicaments (par exemple, de type anti-oxydants) pourraient être efficaces en termes de prévention et, même, de traitement (29).

PERSPECTIVES

Ces dernières années, des changements majeurs sont intervenus tant dans les indications que dans les techniques de radiothérapie. Une meilleure compréhension de la radiobiolo-

gie a permis de mieux discriminer les effets des radiations sur les tissus sains et les cellules cancéreuses, et d'améliorer ainsi l'index thérapeutique. Le radiothérapeute-oncologue dispose d'appareils plus performants et surtout plus précis, permettant une meilleure distribution de dose; il bénéficie également des avancées dans le domaine de la radio-physique.

Beaucoup de progrès sont encore attendus. En radiothérapie externe, l'irradiation par modulation d'intensité (IMRT pour Intensity Modulated Radiation Therapy) acquiert progressivement droit de cité. Cette technique consiste à délivrer la dose voulue au volume-cible en variant l'intensité émise pour chaque faisceau au moyen d'un collimateur multilames. Parallèlement, le nombre de portes d'entrée du rayonnement est accru avec augmentation de la dispersion de la dose au niveau des tissus sains traversés.

Les nouvelles techniques passent nécessairement par l'adaptation des modalités d'immobilisation de façon à accroître la précision et la reproductibilité du placement à l'appareil. Les mouvements respiratoires restent un défi important. Nombre de travaux sont en cours, dans notre Service, tel le suivi automatique du volume-cible en fonction du cycle respiratoire. Des résultats intéressants devraient être disponibles à moyen terme.

Une autre possibilité de réduire de façon importante les volumes irradiés consistera en l'irradiation partielle du sein, le volume-cible étant alors la localisation tumorale initiale avec une marge de sécurité, et non plus le sein dans son entièreté. Pour autant que les indications soient bien posées (absence de facteurs de risque et exclusion des patientes jeunes), les premiers résultats de cette technique apparaissent satisfaisants. Le contrôle local et la survie sont équivalents aux traitements classiques et le volume de tissu sain irradié est fortement réduit. On peut espérer que la protection du cœur augmentera le taux de survie à long terme par la diminution des atteintes cardiaques liées aux effets combinés de la chimiothérapie et de la radiothérapie qui peuvent être observés en cas de localisation gauche (30). L'irradiation partielle du sein peut être réalisée par radiothérapie externe ou par curiethérapie interstitielle. Seule, cette dernière approche est documentée quant à l'efficacité et la sécurité à long terme. La curiethérapie résout le problème des mouvements respiratoires. Une nouvelle technique, actuellement à l'étude, consiste en une implantation définitive de grains radioactifs dans le sein, comme dans le cas des néoplasies prostatiques. La protection des tissus sains serait encore améliorée.

CONCLUSION

La radiothérapie non seulement conserve, mais consolide sa place dans le traitement du cancer du sein. Si certaines indications ont régressé, de nouvelles techniques ont amélioré son efficacité et diminué ses effets secondaires, élargissant ainsi les possibilités thérapeutiques à d'autres situations cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kurtz JM.— Radiotherapy in the curative treatment of breast cancer : current status and future trends. An opinion sample on radiation oncologists active in breast cancer research. *Radiotherapy and Oncology*, 1994, **32**, 21-28.
2. Van der Schueren E.— Factors in decision making in the treatment of breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2000, **55**, 205-216.
3. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. and Panel members.— Meeting Highlight : International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology*, 2005, **16**, 1569-1583.
4. Bartelink H, Horiot JC.— Factors in decision making in the treatment of breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2000, **55**, 217-218.
5. Van de Steene J, Soete G, Storme G.— Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival : the missing link. *Radiotherapy and Oncology*, 2000, **55**, 263-272.
6. Overgaard M, Jensen M, Overgaard J, et al.— Postoperative radiotherapy in high-risk post menopausal breast cancer patients given tamoxifen : Danish Breast Cancer Cooperative Group DCGC 82c randomised. *Lancet*, 1999, **353**, 1641-1648.
7. Fisher ER, M. D., Costantino J, et al.— Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. *Cancer*, 1996, 1403-1416.
8. Silverstein M. J.— The USC/Van Nuys Prognostic Index, in Ductal Carcinoma in situ of the breast - in Silverstein M J, Editor. *Ductal Carcinoma in situ of the breast*, 2nd Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, 459-473.
9. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al.— for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups – Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *The New England Journal of Medicine*, 2001, **345**, 1378-1387.
10. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC et al.— on behalf of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Groups – The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC “boost versus no boost” randomised trial. *Radiotherapy and Oncology*, 2004, **72**, 25-33.
11. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al.— on behalf of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups – The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC “boost vs. no boost” trial. *Radiotherapy and Oncology*, 2000, **55**, 219-232.

12. Gilligan D, Hendry JA, Yarnold JR.— The use of ultrasound to measure breast thickness to select electron energies for breast boost radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 1994, **32**, 265-267.
13. Feigenberg SJ, Price Mendenhall N, Benda RK, et al.— Postmastectomy radiotherapy : patterns of recurrence and long-term disease control using electrons. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2003, **56**, 716-725.
14. Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, et al.— A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2004, **58**, 797-804.
15. Chawla AK, Kachnic LA, Taghian AG, et al.— Radiotherapy and breast reconstruction : complications and cosmesis with tram versus tissue expander/implant. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2002, **54**, 520-526.
16. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, et al.— Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy : an indication for radiotherapy ? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 1997, **38**, 551-559.
17. Truong PT, Bernstein V, Wai E, et al.— Age-related variations in use of axillary dissection : a survival analysis of 8038 women with T1-ST2 breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2002, **54**, 794-803.
18. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al.— Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy : regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2003, **56**, 658-670.
19. Fortin A, Dagnault A, Larochelle M, et al.— Impact of locoregional radiotherapy in node-positive patients treated by breast-conservative treatment. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2003, **56**, 1013-1022.
20. Cody HS 3rd, Borgen PI, Tan LK.— Redefining prognosis in node-negative breast cancer : can sentinel lymph node biopsy raise the threshold for systemic adjuvant therapy ? *Ann Surg Oncol*, 2004, **11**, 227-230.
21. Pierce LJ, Oberman HA, Strawderman MH, et al.— Microscopic extracapsular extension in the axilla : is this an indication for axillary radiotherapy ? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 1995, **33**, 253-259.
22. Chen SC, Chen MF, Hwang TL, M. et al.— Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2002, **52**, 614-619.
23. Lievens Y, Ph. D, Kesteloot K, Van den Bogaert W, — Economic consequence of local control with radiotherapy : cost analysis of internal mammary and medial supraclavicular lymph node radiotherapy in breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2005, **63**, 1122-1131.
24. Kaija H, Maunu P.— Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation : results of a randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*, 1995, **36**, 172-176.
25. Lievens Y, Poortmans P, Van den Bogaert W.— A glance on quality assurance in EORTC study 22922 evaluating techniques for internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2001, **60**, 257-265.
26. Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, et al.— Multidisciplinary treatment approach to locally advanced non-inflammatory breast cancer using chemotherapy and radiotherapy with or without surgery. *Radiotherapy and Oncology*, 1992, **25**, 167-175.
27. Fourquet A, Cutuli B, Luporsi E, et al.— Standards, options et recommandations 2001 pour la radiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, mise à jour. *Cancer/Radiother*, 2002, **6**, 238-258.
28. Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, et al.— Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2005, **61**, 154-162.
29. Delanian S, Lefaix JL.— The radiation-induced fibroatrophic process : therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology*, 2004, **73**, 119-131.
30. 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. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2004, **60**, 1173-1181.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au M. Meyns, Service de radiothérapie-oncologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.