

Radiothérapie

● C. Hennequin*

Cette année encore, de nombreuses publications impliquant la radiothérapie ont été rapportées, amenant parfois à envisager de nouvelles approches ou indications, ou à modifier certaines attitudes thérapeutiques habituelles. Dans l'imposante somme de données publiées, voici une sélection tout à fait subjective des principaux faits nouveaux dans la spécialité.

CANCERS DIGESTIFS

Deux études ont été publiées cet automne, confirmant des données préliminaires présentées en congrès.

Cancer de l'estomac

La première étude concerne les cancers gastriques ou du cardia opérés en exérèse complète (*MacDonald, N Engl J Med 2001 ; 345 : 725-30*). Elle compare une chimio-radiothérapie adjuvante à une chirurgie exclusive. Les volumes irradiés incluaient le lit tumoral, défini sur le scanner préopératoire, ainsi que les ganglions périgastriques, cœliaques, para-aortiques localisés, spléniques, hépatoduodénaux et pancréatico-duodénaux. Pour les tumeurs cardiales, les ganglions parœsophagiens étaient inclus, mais pas les ganglions pancréatico-duodénaux. Le schéma thérapeutique est représenté dans la **figure 1**.

Les caractéristiques de la population et les principaux résultats sont présentés dans le **tableau I**. En bref, la chimio-radiothérapie adjuvante améliore la survie globale et la survie sans récurrence des cancers gastriques opérés.

Le traitement n'a pu être complété dans son intégralité que chez 64 % des patients (causes d'arrêt : toxicité 17 % ; refus du patient 8 % ; progression 5 %). Les toxicités sévères ont été essentiellement hématologiques (54 %) et gastro-intestinales (33 %).

L'étendue du curage ganglionnaire porte à discussion : 10 % ont eu un curage D2, 36 % un curage D1 et 54 % un curage D0 (ce qui correspond à un curage inférieur aux premiers relais ganglionnaires). Mais tous les patients étaient considérés en résection complète. À noter également que les définitions concernant le type de récurrence prêtent à discussion : les récurrences locales concernent le lit tumoral, les récurrences régionales la cavité péritonéale (incluant le foie, les ganglions intra-abdominaux et le péritoine).

* Service de cancérologie-radiothérapie, hôpital Saint-Louis, 1, rue Claude-Vellefaux, 75010 Paris.

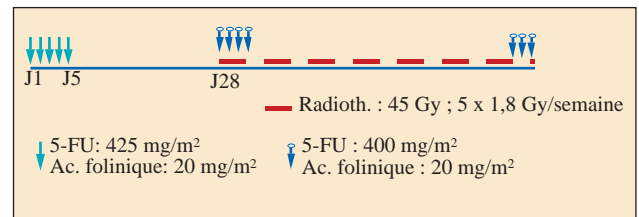


Figure 1. Chimio-radiothérapie adjuvante après exérèse complète des cancers gastriques. Schéma thérapeutique de l'essai de l'intergroupe.

Tableau I. Essai randomisé comparant, dans les cancers de l'estomac, une chirurgie seule à une chirurgie suivie de chimio-radiothérapie.

	Chirurgie exclusive	Chirurgie et chimio-radiothérapie	p
n	275	281	
Stade T (%) :			
T1, T2	31	31	
T3	61	62	
T4	8	6	
Stade N (%) :			
N-	16	14	
1-3 N+	41	42	
4 N+	43	43	
Localisation (%) :			
Antre	56	53	
Corps	25	24	
Cardia	18	21	
Multicentrique	< 1	2	
Survie médiane (mois)	27	36	0,005
Survie à 3 ans (%)	31	48	0,005
Survie sans récurrence à 3 ans (%)	31	48	< 0,001
Récidives locales (%)	29	19	ND
Récidives régionales (%)	72	65	ND
Métastases (%)	18	33	ND

ND : non disponible.

Cette étude est soumise à plusieurs critiques :

- la qualité de la chirurgie est remise en cause, particulièrement du fait que 54 % des patients ont eu un curage D0. On sait que les curages D1 donnent des résultats équivalents à ceux des curages D2 (*Bonemkamp, N Engl J Med 1999 ; 340 : 908-14 ; Cuschien, Br J Cancer 1999 ; 79 : 522-30*). On ignore si le fait de réaliser un curage inférieur à D1, dont la définition est peu précise, aggrave le pronostic. Dans la discussion, les auteurs annoncent que la qualité du curage (D0 vs D1 vs D2) n'a pas de valeur pronostique ;

- la survie du groupe contrôle (chirurgie exclusive) apparaît inférieure à celle observée dans d'autres essais, en particulier

ceux évaluant l'intérêt du curage ganglionnaire. Cependant, la survie de ce groupe contrôle est similaire à celle du National Data Base américain ;

- il semble y avoir plus de récurrences locales dans le bras chirurgie seule et plus de rechutes à distance dans le bras chimio-radiothérapie adjuvante. Cependant, la définition des récurrences régionales prête à confusion ;

- il est clair que la chimiothérapie utilisée dans cet essai est peu intense. Si le bénéfice de celle-ci n'est pas clairement démontré (*Lettre du Cancérologue*), il semble bien que l'association 5-FU-acide folinique utilisée dans cet essai ne permette pas d'avoir une action efficace sur la maladie micro-métastatique.

Cancers du rectum

La seconde avancée majeure de cette année pour la radiothérapie des tumeurs digestives est la publication des résultats de l'essai danois concernant la radiothérapie préopératoire des cancers du rectum (*Kapitejn, N Engl J Med 2001 ; 345 : 638-46*). En effet, la mise en évidence d'une amélioration des résultats chirurgicaux par l'exérèse totale du méso-rectum (TME) remettait en cause l'intérêt de la radiothérapie préopératoire, démontré en cas de chirurgie "classique" (*Swedish Rectal Cancer Trial, N Engl J Med 1997 ; 336 : 980-7*). Cet essai a donc comparé une chirurgie seule, avec TME, contre la même chirurgie, mais précédée d'une irradiation (protocole suédois : 5 x 5 Gy, chirurgie une semaine après). Tous les patients, stades I-III, présentaient une tumeur non fixée à moins de 15 cm de la marge anale. Les chirurgiens ont tous bénéficié d'une formation spéciale, assurant une qualité de la chirurgie avec TME optimale.

Les résultats sont, après inclusion de 1805 patients et un suivi médian de 24,9 mois :

- une survie identique dans les deux bras (82 % vs 81,8 %),
- un taux de métastases similaire (RT préopératoire : 14,8 % ; chirurgie : 16,8 %),
- une diminution significative des récurrences locales. Cette diminution est notée pour les tumeurs du bas et du moyen rectum, et non pour les tumeurs du haut rectum. De même, seuls les stades II et III en tirent bénéfice, mais pas les stades I et IV ([tableau II](#)).

Tableau II. Récurrences locales dans les cancers du rectum traités par exérèse complète du méso-rectum, avec ou sans irradiation préopératoire.

Récurrences locales à 2 ans	RT préopératoire Nbre pts	%	Chirurgie exclusive Nbre pts	%	p
<u>Population complète en fonction de la localisation</u>	873	2,4	875	8,2	< 0,001
Haut rectum	262	1,3	271	3,8	0,17
Moyen rectum	372	1,0	350	10,1	< 0,001
Bas rectum	237	5,8	253	10,0	0,05
<u>En fonction du stade</u>					
I	265	0,5	244	0,7	0,15
II	251	1,0	241	5,7	0,01
III	298	4,3	324	15,0	< 0,001
IV	47	10,1	48	23,8	0,25

Cette étude confirme donc l'intérêt de la radiothérapie préopératoire pour diminuer le risque de récurrence locale. Elle entérine, pour les tumeurs du bas et du moyen rectum de stades II-III, l'association radiothérapie préopératoire-chirurgie comme standard de traitement.

CANCERS DE LA PROSTATE

Une mise à jour de l'essai 85-31 du RTOG comparant une irradiation exclusive à une irradiation associée à une hormonothérapie définitive a été récemment publiée (*Lawton, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 49 : 937-46*). Cet essai incluait les patients avec une atteinte ganglionnaire et/ou un stade clinique T3. De plus, les patients classés pT3 sur la pièce de prostatectomie étaient éligibles. Avec un suivi médian de 6 ans et 977 patients inclus, les résultats sont les suivants :

- diminution du nombre de rechutes locales par l'hormonothérapie (23 % vs 37 % ; p < 0,0001) ;
- augmentation du contrôle biochimique (bNED), défini par un PSA < 1,5 ng/ml (32 vs 8 % ; p < 0,0001) ;
- mais pas d'amélioration de survie et pas de diminution du nombre de décès dus au cancer de prostate.

En analysant les différents sous-groupes, une amélioration non significative de la survie (p = 0,13) est notée pour les patients avec un score de Gleason de 8-10. Elle ne devient significative que si l'on exclut de ce groupe les patients ayant bénéficié d'une prostatectomie. Le nombre de décès par cancer est en revanche significativement diminué par l'hormonothérapie chez les patients de haut grade (p = 0,019). La mise à jour des données de cet essai pivot ne fait donc que confirmer les données précédemment publiées. Le bénéfice sur la survie est toujours discutable, la question étant : l'hormonothérapie fait-elle réellement diminuer le risque de rechute ou ne fait-elle que retarder celle-ci ?

Dans un article compagnon (*Horwitz, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 49 : 947-56*), le RTOG analyse les résultats de l'essai 85-31 pour les patients sans atteinte ganglionnaire clinique et non opérés. Il analyse également, pour ce même sous-groupe, les résultats de l'essai 86-10. Ce dernier incluait uniquement les cancers avec prostate volumineuse (> 25 cm au toucher rectal) et comparait une hormonothérapie de 2 mois, poursuivie pendant le traitement (soit 4 à 5 mois d'hormonothérapie au total). Les données des groupes contrôles sont poolés, et une comparaison RT seule vs RT et hormonothérapie courte vs RT et hormonothérapie longue est rapportée.

Les résultats sont rapportés dans le [tableau III](#). En bref, il semble, au vu de cette étude, qu'une hormonothérapie courte (4-5 mois) soit moins efficace qu'une hormonothérapie longue. Un bénéfice en termes de survie semble également se dessiner pour les patients avec un score de Gleason de 8-10. L'essai du RTOG 92-02 en cours posait directement cette question en comparant les deux schémas d'hormonothérapie. Les résultats préliminaires à 5 ans ont été rapportés à l'ASCO l'année dernière et sont rappelés dans le [tableau IV](#) : ils confirment les données de l'analyse par sous-groupe présentée ici.

La curiethérapie prostatique apparaît de plus en plus comme une alternative à la chirurgie ou à la radiothérapie externe des

Tableau III. Cancer de prostate. Résultats comparés à 8 ans des groupes de patients des essais RTOG 85-31 et 86-10, sans atteinte ganglionnaire clinique et non opérés, traités par irradiation exclusive, irradiation et hormonothérapie courte ou irradiation et hormonothérapie longue.

	Radiothérapie exclusive	Radioth.-hormonoth courte	Radioth.-hormonoth longue	p
Nbre de pts	503	210	280	
Taux de métastases (%)	39	34	24	< 0,0001
Décès dus au cancer (%)	24	23	15	0,008
Survie globale (%)	44	51	50	NS

NS : non significatif.

Tableau IV. Cancer de prostate. Résultats préliminaires à 5 ans de l'essai randomisé RTOG 92-02 comparant une irradiation associée à une hormonothérapie courte ou longue (ASCO 2000).

	Radioth. hormonoth. courte	Radioth. hormonoth. longue	p
Contrôle biochimique (%)	54	79	0,0001
Taux de métastases (%)	17	11	0,001
Rechute locale (%)	13	6	0,0001
Survie sans récurrence (%)	34	54	0,0001
Survie spécifique (%)	87	92	0,07

carcinomes prostatiques de bon pronostic (PSA < 10-20 ; Gleason 7 ; T1-T2). Les résultats à 10 ans d'une des équipes ayant mis au point la technique ont été rapportés cet été (*Grimm, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 51 : 31-40*). Il s'agit de 125 patients traités entre 1988 et 1990 qui présentaient tous une lésion classée T1-T2 et un score de Gleason 6. Le taux de contrôle biochimique (bNED), à 10 ans, défini selon les critères de l'ASTRO, est de 85,1 %. Il n'y a pas de différence significative entre les différents stades ou scores de Gleason. Les patients avec un PSA initial > 20 ont clairement un bNED inférieur aux autres. Pour ceux avec un PSA entre 10 et 20 (19 patients), en revanche, le bNED est similaire à celui des patients avec un PSA < 10 (96 patients).

CANCER DU SEIN

L'équipe de Milan (*Veronesi, Ann Oncol 2001 ; 12 : 997-1003*) a publié cette année la mise à jour à 10 ans de son essai randomisé comparant quadrantectomie avec ou sans irradiation. Celle-ci permet de diminuer les récurrences locales de 23,5 % à 5,8 % (p < 0,001). Cela est particulièrement vrai chez les femmes jeunes et celles avec une composante intracanaulaire étendue. En revanche, les patientes âgées de plus de

65 ans ne semblent tirer aucun bénéfice de l'irradiation. Aucune différence en termes de survie n'est retrouvée dans cet essai entre les deux bras.

La recherche d'un sous-groupe de patientes qui pourraient se passer d'une irradiation après chirurgie conservatrice est bien illustrée par deux essais randomisés dont les résultats préliminaires ont été présentés à l'ASCO 2001 (*abstr. 92 et 93*) : les deux comparaient une tumorectomie associée à du tamoxifène avec ou sans irradiation, le premier chez les femmes de 50 ans, le second chez les femmes de plus de 70 ans, avec présence de récepteurs hormonaux. Dans le premier essai, un bénéfice franc en termes de récurrence locale pour l'irradiation est retrouvé : à 4 ans, 6 % vs 0,3 % (p = 0,0009). Dans le second, aucune différence significative n'est notée : avec un suivi très court de 28 mois, cependant, 6 récurrences locorégionales sont survenues dans le bras sans irradiation contre 0 dans l'autre.

Un essai finlandais plus ancien a également été publié (*Holli, Br J Cancer 2001 ; 84 : 164-9*) qui comparait une chirurgie seule ou suivie d'une irradiation chez des patientes à faible risque de récurrence locale : âge > 40 ans, marges > 1 cm, grade SBR I ou II, tumeurs diploïdes, avec présence de récepteurs à la progestérone, et sans composante intracanaulaire étendue. Malgré cette sélection stricte, sur 152 patientes incluses, on note un taux de récurrence locale à 5 ans de 14,1 % en l'absence d'irradiation contre 6,3 % après irradiation (p = 0,03).

L'ASCO réunit depuis quelques années un panel d'experts pour préciser les indications de la radiothérapie post-mastectomie (RPM). Leurs conclusions ont été publiées cette année (*Recht, J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1539-69*) et peuvent être résumées ainsi :

- une RPM est recommandée pour les patientes avec 4 ganglions axillaires positifs (ou plus) ;
- il n'y a pas suffisamment de données pour recommander la RPM chez les patientes T1/T2 avec 1 à 3 ganglions positifs ;
- la RPM est recommandée pour les cancers du sein stade T3 avec atteinte axillaire ;
- pas de recommandations pour les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, mais la plupart des membres du panel s'accordent à dire qu'une RPM est justifiée ;
- la RPM doit comprendre, dans tous les cas, une irradiation pariétale. L'irradiation axillaire ne doit pas être réalisée en cas de curage axillaire complet, quels que soient les résultats de celui-ci. L'irradiation sus-claviculaire ne se justifie qu'en cas d'atteinte axillaire histologique. Aucune recommandation ne peut être faite sur l'intérêt ou non d'irradier la chaîne mammaire interne.

Ces recommandations simples sont fondées sur une analyse très minutieuse de la littérature et sont établies en utilisant les maintenant classiques différents niveaux de preuve (du niveau de preuve A : essais randomisés au niveau de preuve E : quelques *cases-reports*). ■