



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Mise au point

## Paramètres de radiosensibilité des cancers du sein



### Radiosensitivity settings in breast cancer

O. Lauche<sup>a,\*</sup>, D. Azria<sup>a,b</sup>, O. Riou<sup>a,b</sup>, M. Charissoux<sup>a</sup>, C. Lemanski<sup>a</sup>, C. Bourcier<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Département de radiothérapie oncologique, institut du cancer de Montpellier, 208, avenue des Apothicaires, parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 5, France

<sup>b</sup> U1194, université de Montpellier, 208, rue des Apothicaires, parc Euromédecine, 34298 Montpellier cedex 05, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 26 décembre 2014

Reçu sous la forme révisée

le 2 avril 2015

Accepté le 9 avril 2015

Mots clés :

Cancer du sein

Radiosensibilité

Hypofractionnement

Cellules souches tumorales

Keywords:

Breast cancer

Radiosensitivity

Hypofractionated and cancer stem cells

#### RÉSUMÉ

Les cancers du sein sont très radiosensibles puisqu'après une chirurgie conservatrice, avec un recul de 10 ans, la radiothérapie permet de diminuer le risque absolu de récurrence locorégionale de 15,7% et le risque absolu de mortalité de 3,8%. De même, la dose totale influence le contrôle local puisqu'un complément de dose de 16 Gy dans le lit tumoral après chirurgie conservatrice permet de diminuer le risque absolu de récurrence locale de 4% à 10 ans. Le dogme classique de l'absence de sensibilité des cancers à la dose par fraction a été remis en question dans les cancers du sein puisque les quatre essais randomisés ayant comparé une irradiation de 50 Gy en 25 fractions et une irradiation hypofractionnée n'ont pas montré de différence statistiquement significative en termes de récurrence locorégionale et de survie globale avec un recul de 10 ans. Le rapport  $\alpha/\beta$ , qui reflète la sensibilité à la dose par fraction et qui est théoriquement de plus de 10 Gy dans les tissus tumoraux, a été estimé entre 2,2 et 4,4 Gy pour les cancers du sein selon les études. Certaines anomalies moléculaires telles qu'une surexpression des récepteurs HER1 (notamment dans les tumeurs triples négatives) et HER2 entraînent une plus grande radiorésistance. Des études in vitro ont montré que des thérapies ciblées bloquant ces récepteurs permettaient d'augmenter la radiosensibilité de ces tumeurs. Des cellules souches tumorales ont été mises en évidence dans les cancers du sein et sont caractérisées par une plus grande radiorésistance. Cette radiorésistance pourrait être liée à une meilleure réparation des lésions de l'ADN et à une diminution d'espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species* [ROS]), qui est impliquée dans les lésions de l'ADN radio-induites. L'exploration du patrimoine génétique tumoral permettra dans les prochaines années de mettre en évidence de nouveaux paramètres de radiosensibilité dans les cancers du sein.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Breast cancers are highly radiosensitive since the risk of recurrences and of mortality after adjuvant radiotherapy following breast-conserving surgery is decreased by 15.7% and 3.8%, respectively at 10 years. The total dose if irradiation also significantly increases local control: a boost of 16 Gy to the tumour bed after breast-conserving surgery reduces the absolute risk of recurrence by 4% at 10 years. Breast cancers are sensitive to the dose per fraction, as shown by the results from four randomized trials which compared standard irradiation (50 Gy/25 fractions) with a hypofractionated scheme: no statistical difference was observed in locoregional recurrence and overall survival at 10 years. The  $\alpha/\beta$  ratio, which reflects the dose per fraction and is theoretically over 10 Gy for tumour tissues, has been estimated between 2.2 and 4.4 Gy for breast cancers. Molecular abnormalities, such as overexpression of HER1 (especially in triple negative breast cancer) and HER2, induce a higher radioresistance. In vitro studies showed that targeted therapies, which block these receptors, increase breast cancer radiosensitivity. Tumour stem cells have been identified in breast cancers and are characterized by a higher radioresistance. This radioresistance could be related to a better repair of radiation-induced DNA damages and a decrease of reactive oxygen

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivierlauche@hotmail.com (O. Lauche).

species (ROS), which are involved in their occurrence. In the future, a better understanding of genetics tumour abnormalities will allow to identify new radiosensitivity settings in breast cancers.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

L'analyse des dernières données publiées de l'Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) a confirmé l'impact majeur de la radiothérapie adjuvante dans les cancers du sein. Après chirurgie conservatrice, cette méta-analyse, qui a inclus 10 801 patientes parmi 17 essais randomisés, a montré que la radiothérapie permettait de diminuer de 48 % le risque relatif de récurrence locale et à distance à 10 ans (Log-rank test :  $2p < 0,00001$ ) et de 18 % celui de décès à 15 ans (Log-rank test :  $2p = 0,00005$ ) [1]. Cet effet de la radiothérapie est indépendant des facteurs de risque de récurrence locale (âge, grade, marges) et des effets de la chimiothérapie adjuvante. Des résultats similaires ont été observés après traitement chirurgical non conservateur. La radiothérapie après mastectomie diminue de 17,9 % le risque absolu de récurrence locorégionale (Log-rank test :  $2p < 0,00001$ ) à 10 ans et de 16 % celui de décès à 20 ans (Log-rank test :  $2p = 0,001$ ) en cas d'atteinte ganglionnaire (chez les 3131 patientes incluses dans 22 essais randomisés). Cet effet est indépendant de la chimiothérapie adjuvante et des autres facteurs de risque de récurrence locale [2]. De même, chez les patientes atteintes de cancer de stade pN1 (1314 patientes), la radiothérapie adjuvante a diminué le risque relatif de récurrence de 32 % à 10 ans (Log-rank test :  $2p = 0,00006$ ) et celui de mortalité à 20 ans de 20 % (Log-rank test :  $2p = 0,01$ ) [2]. L'ensemble de ces données suggère que les cancers du sein invasifs sont des tumeurs hautement radiosensibles.

## 2. Paramètres de radiosensibilité

### 2.1. Dose totale

La dose totale est un des paramètres influençant la sensibilité des cancers du sein à l'irradiation : plus la dose totale est élevée, plus le taux de contrôle local est élevé. Les premières constatations ont été rapportées dans le cadre d'une étude rétrospective ancienne bicentrique réalisée entre l'institut Gustave-Roussy et le Princess Margaret Hospital [3]. Il s'agissait de 463 patientes atteintes de cancer du sein, non opérées et traitées par irradiation exclusive pour une tumeur inopérable ou en raison contre-indication à l'anesthésie. Différents schémas d'irradiation ont été utilisés. Le risque relatif de récurrence locale passait de 2,87 pour une dose totale inférieure à 40 Gy à 0,32 pour une dose totale de plus de 80 Gy. La dose totale est le facteur prépondérant du contrôle local en analyse multifactorielle, comparativement aux autres facteurs (taille tumorale et envahissement ganglionnaire). Les auteurs ont conclu qu'une escalade de la dose totale de 15 Gy permettait de diviser par 2 le risque de récurrence locale.

Deux études randomisées de phase III évaluant l'impact d'un complément de dose dans le lit opératoire ont confirmé ces résultats. Mille vingt-quatre patientes atteintes de cancer du sein de moins de 3 cm traitées par chirurgie conservatrice et irradiation du sein en totalité de 50 Gy, ont été randomisées entre absence d'irradiation complémentaire et complément de dose de 10 Gy par électrons dans le lit opératoire (« boost ») [4]. À 5 ans, le complément de dose de 10 Gy a diminué significativement le risque de récurrence locale de 4,6 % à 3,6 % ( $p = 0,004$ ). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude 22881-10882 de l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), qui a randomisé

5318 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade T1–2, N0–1, M0 traitées par chirurgie conservatrice suivie d'une irradiation totale du sein de 50 Gy entre absence de complément de dose et complément de 16 Gy dans le lit opératoire. Avec un recul de 10 ans, ce complément de dose de 16 Gy diminue significativement le risque de récurrence locale de 10,2 % à 6,2 % (hazard ratio [HR] : 0,59 ;  $p < 0,0001$ ) pour toutes les patientes, indépendamment de l'âge [5].

### 2.2. Dose par fraction

La dose par fraction de 2 Gy est le standard d'un schéma d'irradiation normofractionné. L'augmentation de la dose par fraction au-delà de 2 Gy correspond à un schéma hypofractionné et peut avoir un impact sur la radiosensibilité des cancers du sein [6,7]. L'ensemble des études prospectives ayant évalué l'hypofractionnement dans la prise en charge des cancers du sein a principalement recruté des patientes atteintes de cancer à faible risque de récurrence locorégionale. La première étude est celle du Royal Marsden Hospital avec 1410 patientes traitées par chirurgie conservatrice pour un cancer de stade pT1–3 pN0–1, qui ont été randomisées entre trois bras de traitement : schéma standard 50 Gy en 25 fractions, 39 Gy en 13 fractions de 3 Gy et cinq semaines et 42,9 Gy en 13 fractions de 3,3 Gy et cinq semaines. À 10 ans, aucune différence significative n'a été observée en termes de récurrence locorégionale. La radiosensibilité intrinsèque mesurée par le rapport  $\alpha/\beta$  a été estimée à 4 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 1,0–7,8) pour le risque de récurrence locorégionale. Un faible rapport  $\alpha/\beta$  suggère que les cancers du sein correspondant à la population de patientes incluses dans cet essai prospectif seraient plus sensibles à la dose par fraction [8].

En revanche, les cancers du sein de grade Scaff, Bloom et Richardson (SBR) III avaient dans l'essai canadien qui comparait chez 1234 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade pT1–3 pN0 traitées par chirurgie conservatrice puis irradiation standard délivrant 50 Gy en 25 fractions ou 42,5 Gy en 16 fractions un risque de récurrence locorégionale plus élevé qu'après irradiation hypofractionnée [9]. Pour l'ensemble de la population, aucune différence significative n'a été observée en termes de récurrence locorégionale entre les deux schémas d'irradiation (6,7 % pour le bras standard et 6,2 % pour le bras expérimental). L'analyse de ces données amène à émettre l'hypothèse qu'il existe une différence de radiosensibilité en fonction du sous-type moléculaire de cancer du sein, avec notamment pour les tumeurs à haut indice de prolifération un rapport  $\alpha/\beta$  plus élevé (plus de 10) que celles à faible indice. Ainsi, il est probable que ces tumeurs avec un rapport  $\alpha/\beta$  élevé soient plus sensibles à la dose totale qu'à la dose par fraction.

Quant aux essais START A et B (UK Standardisation of Breast Radiotherapy trials), le rapport  $\alpha/\beta$  a été estimé à 4, ce qui suggère une sensibilité à la dose par fraction [10]. Ainsi, l'essai START A a randomisé 2236 patientes atteintes de cancer de stade pT1–3 pN0 opérées conservativement pour 85 % entre trois bras : 50 Gy en 25 fractions, 41,6 Gy en 13 fractions de 3,2 Gy et 5 semaines et 39 Gy en 13 fractions de 3 Gy et 5 semaines [11]. À 10 ans, il n'y avait pas de différence significative en termes de risque de récurrence locorégionale, respectivement de 7,4 % (5,5–10,0), 6,3 % (4,7–8,5) et 8,8 % (6,7–11,4), et de survie entre les trois bras. L'essai START B a randomisé 2215 patientes prises en charge pour un cancer du sein de stade pT1–3a pN0–1 traitées par chirurgie conservatrice pour

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2117520>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2117520>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)