

# Radiothérapie adjuvante : nécessaire après chirurgie conservatrice d'un cancer du sein invasif

**Analyse :** D. De Maeseneer et V. Cocquyt, Dienst Medische Oncologie, Universitair Ziekenhuis Gent

**Référence :** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.

## Question clinique

Chez les femmes ayant présenté un cancer du sein invasif avec chirurgie précoce conservatrice, quelle est l'efficacité d'une radiothérapie adjuvante en termes de réduction du risque de récurrence dans les 10 ans et de décès lié à ce cancer du sein dans les 15 ans ?

## Contexte

Une radiothérapie complémentaire est recommandée après chirurgie conservatrice du sein pour cancer invasif, en vue de réduire les récurrences locales comme la mortalité liée à ce cancer<sup>1,2</sup>. L'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) accumule depuis les années 80 les données individuelles des patientes atteintes de cancer du sein et reprises dans les grandes études cliniques randomisées<sup>3</sup>. Cette publication-ci constitue une mise à jour d'une méta-analyse précédemment publiée, évaluant l'efficacité de la radiothérapie après chirurgie conservatrice d'un cancer du sein invasif<sup>4</sup>.

## Résumé de l'étude

### Méthodologie

Méta-analyse sur données individuelles

### Sources consultées

- registre central du Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)
- jusqu'en septembre 2010.

### Etudes sélectionnées

- 17 études randomisées, commencées avant l'an 2000 (de 1976 à 1999) comparant un traitement avec radiothérapie adjuvante versus sans chez des femmes présentant un cancer du sein invasif et subissant une chirurgie conservatrice.

### Population étudiée

- 10 801 femmes avec un premier cancer du sein, invasif, non métastasé, avec chirurgie conservatrice, en présence (pN+) ou non (pN0) de ganglions axillaires.

### Mesure des résultats

- **réduction absolue de risque (RAR)** et **rapport de risque (RR)** d'une première rechute, aussi bien locorégionale qu'à distance, dans les 10 ans après une radiothérapie adjuvante (post-opératoire) versus absence de radiothérapie
- RAR et RR de décès lié au cancer du sein et de décès global dans les 15 ans après la radiothérapie post-opératoire versus absence
- analyses en sous-groupes, par étude, année de suivi, status axillaire (pN0 ou pN+), âge lors du diagnostic, grade tumoral, grandeur de la tumeur, récepteurs estrogéniques + ou -, tamoxifène ou non.

### Résultats

- suivi médian de 9,5 ans, avec 25% de plus de 10 ans
- risque de première récurrence dans les 10 ans : 19,3% (8% locorégional, 12% à distance) sous radiothérapie versus 35,0% (25% locorégional, 10% à distance) sans radiothérapie : RAR de 15,7% (IC à 95% de 13,7 à 17,7 ;  $p < 0,00001$ ) et RR de 0,52 (IC à 95% de 0,48 à 0,56) ; en fonction des adénopathies axillaires : RAR de 15,4% (IC à 95% de 13,2 à 17,6) pour les patientes pN0 (n=7 287) versus 21,2% (IC à 95% de 14,5 à 27,9) pour les femmes pN+

- risque de décès par cancer du sein dans les 15 ans : 21,4% sous radiothérapie versus 25,2% sans radiothérapie : RAR de 3,8% (IC à 95% de 1,6 à 6,0 ;  $p < 0,00005$ ) et RR de 0,82 (IC à 95% de 0,75 à 0,90) ; en fonction des adénopathies axillaires : RAR de 3,3% (IC à 95% de 0,8 à 5,8) pour les patientes pN0 (n=7 287) versus 8,5% (IC à 95% de 1,8 à 15,2) pour les femmes pN+
- mortalité globale à 15 ans : pas de différence significative ni en RAR ni en RR.

### Conclusion des auteurs

Après une chirurgie conservatrice du sein, une radiothérapie appliquée sur le tissu mammaire laissé en place diminue de moitié la récurrence de la pathologie et d'environ 6 fois la mortalité liée à ce cancer du sein. Ce bénéfice relatif varie peu entre différents groupes de femmes. Par contre, le bénéfice absolu d'une radiothérapie varie substantiellement en fonction des caractéristiques de la patiente et peut être prédit au moment où les décisions thérapeutiques doivent être prises.

**Financement de l'étude :** Cancer Research UK, British Heart Foundation et UK Medical Research Council

**Conflits d'intérêt des auteurs :** aucun n'est mentionné.

### Considérations sur la méthodologie

L'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group ne tient compte que des RCTs comparant radiothérapie versus absence en ajout à une autre intervention, sans autre différence entre les bras d'étude. Mis à part cet élément, nous ne disposons pas dans cette publication comme dans les précédentes, de données complémentaires sur la qualité méthodologique des études incluses. Nous ne savons par exemple pas si toutes les études incluses ont recouru à une **analyse en ITT**. En disposant des données individuelles, les auteurs ont pu réaliser des méta-analyses par strates suivant le protocole d'étude, le nombre d'années de suivi, la palpation de ganglions axillaires et l'âge. Ils ont donc également pu réaliser une analyse en régression visant à montrer les facteurs confondants influençant les RAR. Contrairement à la précédente méta-analyse<sup>4</sup>, cette mise à jour insiste sur la première récurrence, qu'elle soit locale ou à distance. Les auteurs font l'hypothèse que les risques de récurrence locale et de métastases sont indissociables. En incluant davantage d'études avec un suivi plus long (> 10 ans), les auteurs s'attendaient à pouvoir montrer un reflet plus précis de la réduction absolue de risque, à long terme, avec la radiothérapie. Les données fournies montrent que seulement 25% des femmes ont été suivies pendant plus de 10 ans. Une autre différence versus analyses précédentes : un décès de cause non connue n'est plus attribué à un cancer du sein parce qu'un suivi sur une plus longue durée augmente la probabilité d'autres causes de décès.

### Interprétation des résultats

Cette méta-analyse montre qu'une radiothérapie adjuvante post chirurgie conservatrice du sein diminue le risque de rechute et le risque de décès lié à ce cancer. En ce qui concerne les rechutes, le bénéfice le plus important est observé durant la première année (RR 0,31 ; IC à 95% de 0,26 à 0,37), avec une diminution ensuite entre la 5ème et la 9ème année (RR 0,59 ; IC à 95% de 0,50 à 0,70). En comparaison avec les chiffres publiés en 2005, soulignons que l'incidence de rechute locorégionale augmente peu sans radiothérapie (de 26 à 35%). Nous pourrions en conclure que les études plus récentes recrutent des femmes à risque moindre de rechute et que ces femmes bénéficient d'un meilleur traitement systémique. Les résultats par strates montrent que cette différence pourrait être plus liée à un cotraitement au tamoxifène qu'à la chimiothérapie. L'existence de traitements adjuvants récents complique l'extrapolation des résultats aux patients futurs.

Les analyses en sous-groupes permettent de conclure que les réductions absolues de risque sont fort différentes mais que les réductions de risque relatives sont semblables chez les femmes avec pN0 mais d'autres caractéristiques différentes. Un groupe fait exception ; le groupe à haut risque (jeune âge, grade tumoral élevé, pas de récepteurs estrogéniques) avec réduction relative plus grande que dans le groupe avec profil de risque bas ou intermédiaire (âge plus élevé, grade tumoral bas, récepteurs estrogéniques) avec risque relatif de récurrence plus bas. Chez ces femmes à risque de récurrence bas, la RAR est par ailleurs très petite et une radiothérapie adjuvante post chirurgie conservatrice est peu indiquée quand un traitement hormonal est instauré<sup>5</sup>. Par contre, la radiothérapie est une composante essentielle du traitement adjuvant chez les femmes présentant un risque élevé de rechute après chirurgie mammaire conservatrice.

Les chiffres de risque de récurrence à 10 ans sont peu fiables étant donné l'absence de données à long terme (voir ci-dessus). Nous

ne disposons également pas de données sur l'évolution après une première récurrence.

La radiothérapie réduit le risque absolu de décès par cancer du sein dans les 15 ans de 3,8% (21,4% vs 25,2%), chiffres également inférieurs à ceux donnés en 2005 : 30,5% vs 35,9%. Pour la mortalité globale, cette mise à jour sur 15 ans ne montre toujours pas de réduction.

Cette publication ne mentionne pas les effets indésirables possibles de la radiothérapie à long terme, par exemple un cancer du poumon ou une pathologie cardiaque<sup>6</sup>, ce qui devrait être évalué dans une prochaine publication.

### Autres études

En raison de leur absence de suivi à long terme et du nombre limité de patientes incluses, les RCTs individuelles mises en chantier ces dernières décennies n'ont pu montrer qu'une réduction significative de récurrence grâce à la radiothérapie. En 2004, un autre groupe de chercheurs (Breast Conserving Surgery Project) a montré dans une analyse sommant les résultats de 15 études après chirurgie mammaire conservatrice ou non, que la radiothérapie était associée à un risque significativement beaucoup plus bas de récurrence locale et à une réduction faible de la mortalité totale<sup>7</sup>.

En raison de la collecte de données de haute qualité par l'EBCTCG<sup>3,4</sup> et de l'inclusion des données de toutes les grandes études randomisées concernant le cancer du sein traité précocement, ces études ont eu un impact important sur la pratique oncologique ces dernières années. Les chercheurs de la Cochrane font référence à ces qualités et n'ont plus poursuivi leurs propres recherches à partir de 2008<sup>8</sup>.

### Conclusion de Minerva

Cette mise à jour d'une précédente méta-analyse sur données individuelles montre qu'une radiothérapie après chirurgie mammaire conservatrice diminue de moitié le risque de récurrence du cancer du sein, soit une réduction absolue de risque de 15% sur 10 ans. Le risque absolu est plus important chez les femmes jeunes à moindre risque de récurrence. L'efficacité sur les décès par cancer du sein à 15 ans de suivi est moindre avec une réduction absolue de risque de 4%. Une radiothérapie adjuvante ne montre pas de bénéfice en termes de mortalité globale.

### Pour la pratique

Sur base des données accumulées par l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, une radiothérapie post chirurgie mammaire conservatrice pour cancer du sein invasif est fortement recommandée (GRADE A)<sup>1,2</sup>. Cette radiothérapie post-opératoire est également recommandée chez les femmes plus âgées (GRADE A) ; elle est surtout bénéfique en cas de risque faible de récurrence (marges de section saines, pas de ganglion axillaire, pas d'envahissement vasculaire) (GRADE B)<sup>1</sup>. Pour les patientes âgées de plus de 70 ans avec cancer du sein invasif et hormonosensible au stade pT1N0 et marges de section saines, une radiothérapie peut ne pas être envisagée (GRADE B)<sup>1</sup>.

Les résultats de cette mise à jour n'incitent pas à modifier ces recommandations.

Références : voir site web [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)